

*DEPARTAMENTO DE QUÍMICA-FÍSICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA*



TESIS DOCTORAL

*“Estudio de Estabilidad
de Fármacos Derivados del
Ácido Salicílico
en Medios Heterogéneos”*

*Mónica Ferrit Martín
Granada, 2006*

Los directores del trabajo autorizan con su firma la presentación de la presente Tesis
Doctoral para su defensa y mantenimiento

Prof. Dr. D. Fernando Martínez Martínez
Profesor Titular de Química-Física
Universidad de Granada

Prof. Dra. D^a M^a del Carmen del Valle Ribes
Profesora Titular de Química-Física
Universidad de Granada

Dra. D^a. María del Señor López Vélez
Doctora en Farmacia
Universidad de Granada

Memoria presentada por la Lda. en Farmacia D^a Mónica Ferrit Martín para aspirar al
Grado de Doctor por la Universidad de Granada

Fdo. D^a Mónica Ferrit Martín

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

A Don Fernando Martínez Martínez, por brindarme la oportunidad y poner todos los medios necesarios para realizar una Tesis Doctoral en el Departamento de Química Física de la Facultad de Farmacia de Granada.

A D^a M^a del Carmen del Valle Ribes, por facilitarme la labor poniendo a mi disposición su lugar e instrumentos de trabajo y por el interés mostrado para mejorar esta Memoria.

I igualmente, agradezco a M^a Carmen y Encarnita no haber puesto impedimento alguno a que gran parte de las horas invertidas hayan tenido lugar en su despacho.

A mis compañeros del Departamento, y en especial a Ángel por su tiempo invertido tanto en España como desde el extranjero y sus sabios consejos matemáticos e informáticos, sin los cuales parte de este trabajo hubiese sido imposible.

Y aunque la emoción del momento pueda nublar mi memoria, quiero agradecer a todas las personas cuyo impulso humano y profesional ha servido para que esta Tesis haya llegado a su fin, incluyendo a aquellos que directa o indirectamente han colaborado haciendo más grato mi paso por la Facultad.

A mi más fiel y mejor amigo Hugo que, a pesar de ser tan distinto a mí en tantos aspectos, es imprescindible en todos los momentos de mi vida, aún siéndole imposible acompañarme en algunas ocasiones, comprendo su justificada ausencia en un día tan especial para mí.

A mis hermanos, Mari Conchi, Jose y Estefanía y a mi cuñada Eva que siempre han estado a mi lado apoyándome y aconsejándome, tanto en los buenos como en los malos momentos, sin tenerme en cuenta nada. Y no me olvido de mis sobrinos Andrea y Jose a los que quiero con locura, siendo para mí sinónimo de alegría y tranquilidad.

A mis padres, no se si encontraré las palabras adecuadas para expresar todo lo que siento, porque a lo largo de toda mi vida ellos han sacrificado parte de la suya para que todos mis sueños puedan hacerse realidad sin esperar nada a cambio y hoy han logrado que uno de ellos se cumpla.

Y finalmente, a Agustín, aunque siendo el último en nombrar, ha sido el primero en acudir incondicionalmente ante cualquier necesidad que haya podido surgirme, aportándome el ánimo y las fuerzas indispensables, para poder seguir adelante.

*A mis padres
A Agustín*

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. <u>Fármacos derivados del ácido salicílico</u> | 3 |
| 1.1.1. Relación estructura-actividad | 4 |
| 1.1.2. Propiedades fisicoquímicas | 6 |
| 1.1.3. Mecanismos de acción | 8 |
| 1.1.3.1. Inhibición de la Ciclooxygenasa (COX) | 10 |
| 1.1.3.2. Efectos sobre la Óxido Nítrico Sintasa (ONS) | 12 |
| 1.1.3.3. Regulación de la actividad del Factor Nuclear <i>kappa</i> B (NF- κ B) | 13 |
| 1.1.4. Utilizaciones terapéuticas | 14 |
| 1.1.4.1. Efecto antiinflamatorio | 14 |
| 1.1.4.2. Efecto antipirético | 15 |
| 1.1.4.3. Efecto analgésico | 15 |
| 1.1.4.4. Efecto anticanceroso | 16 |
| 1.1.4.5. Efecto antiagregante plaquetario | 17 |

| | |
|--|----|
| 1.1.5. Efectos secundarios o adversos | 21 |
| 1.1.5.1. Efectos locales..... | 22 |
| 1.1.5.2. Efectos sistémicos..... | 23 |
| 1.1.6. Formas de presentación | 25 |
| 1.2. <u>Sistemas organizados</u> | 27 |
| 1.2.1. Generalidades | 28 |
| 1.2.2. Clasificación | 29 |
| 1.2.3. Formación de micelas | 31 |
| 1.2.4. Estructura micelar | 33 |
| 1.2.4.1. Estructura micelar en disolventes polares..... | 33 |
| 1.2.4.2. Estructura micelar en disolventes apolares..... | 35 |
| 1.2.5. Propiedades micelares | 35 |
| 1.2.5.1. Unión del contraíón..... | 35 |
| 1.2.5.2. Unión del substrato..... | 38 |
| 1.2.6. Efectos micelares | 41 |
| 1.2.6.1. Mecanismos de los efectos micelares..... | 42 |
| 1.2.6.1.1. Efectos de la concentración micelar..... | 43 |
| 1.2.6.1.2. Efectos del medio..... | 44 |
| 1.2.6.2. Factores que afectan al comportamiento micelar..... | 46 |
| 1.2.6.2.1. Estructura del surfactante..... | 46 |
| 1.2.6.2.2. Estructura del substrato..... | 52 |
| 1.2.6.2.3. Naturaleza de los contraíones..... | 54 |
| 1.2.6.2.4. Sales y otros aditivos..... | 56 |
| 1.2.7. Estimación de la concentración de iones en la superficie micelar | 57 |
| 1.2.7.1. Tratamientos teóricos en las reacciones unimoleculares..... | 59 |
| 1.2.7.2. Tratamientos teóricos en las reacciones bimoleculares..... | 62 |
| 1.2.7.2.1. Tratamientos teóricos en la transferencia de iones..... | 66 |
| 1.2.7.2.2. Tratamientos teóricos modificados en la transferencia de iones..... | 69 |
| 1.2.7.2.3. Análisis basado en la teoría del estado de transición..... | 71 |
| 2. OBJETIVOS | 75 |

| | |
|--|-----|
| 3. MATERIALES | 81 |
| 3.1. Instrumentación | 83 |
| 3.1.1. Balanza | 83 |
| 3.1.2. Sonicator..... | 83 |
| 3.1.3. pH metro..... | 84 |
| 3.1.4. Termostatos | 84 |
| 3.1.5. Conductivímetro..... | 84 |
| 3.1.6. Espectrofotómetro | 85 |
| 3.2. Reactivos | 86 |
| 3.3. Estructuras químicas de los surfactantes | 87 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 91 |
| 4.1. Estudio Conductimétrico | 93 |
| 4.1.1. Efecto de la carga micelar | 102 |
| 4.1.2. Efecto del contraión de la micela | 103 |
| 4.1.3. Efecto del tamaño del grupo de cabeza polar..... | 104 |
| 4.1.4. Efecto de la longitud de la cadena hidrofóbica | 105 |
| 4.1.5. Efecto de la concentración de nucleófilo | 106 |
| 4.2. Estudio Espectrofotométrico UV-Vis | 108 |
| 4.2.1. Caracterización espectrofotométrica UV-Vis | 108 |
| 4.2.1.1. Determinación de los máximos de absorción..... | 108 |
| 4.2.1.1.1. En ausencia de surfactantes | 109 |
| 4.2.1.1.2. En presencia de surfactantes | 110 |
| 4.2.1.2. Determinación del coeficiente de absortividad molar | 113 |
| 4.2.2. Estudio cinético | 117 |
| 4.2.2.1. Comprobación de la hidrólisis total..... | 119 |
| 4.2.2.2. Obtención de los datos cinéticos | 119 |
| 4.2.2.3. Hidrólisis alcalina en ausencia de surfactantes | 121 |
| 4.2.2.4. Hidrólisis alcalina en presencia de surfactantes | 132 |
| 4.2.2.4.1. <u>Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas</u> | 133 |
| 4.2.2.4.1.1. Efecto del contraión de la micela | 134 |

| | |
|--|------------|
| 4.2.2.4.1.1.1. Contraiones no reactivos | 134 |
| 4.2.2.4.1.1.2. Contraiones reactivos | 154 |
| 4.2.2.4.1.2. Efecto del tamaño del grupo de cabeza polar | 168 |
| 4.2.2.4.1.3. Efecto de la longitud de la cadena hidrofóbica | 178 |
| 4.2.2.4.1.4. Efecto de la presencia de sales | 191 |
| 4.2.2.4.1.5. Efecto de la concentración de nucleófilo..... | 203 |
| 4.2.2.4.1.6. Efecto de la hidrofobicidad del sustrato | 203 |
| 4.2.2.4.2. <u>Hidrólisis alcalina en presencia de micelas aniónicas</u> | 209 |
| 4.2.2.4.2.1. Efecto de la concentración de surfactante | 215 |
| 4.2.2.4.2.2. Análisis cuantitativo | 220 |
| 4.2.2.4.2.3. Efecto de la concentración de nucleófilo..... | 226 |
| 4.2.2.4.2.4. Efecto de la hidrofobicidad del sustrato | 226 |
| 4.2.2.4.3. <u>Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas</u> | 227 |
| 4.2.2.4.3.1. Efecto de la concentración de surfactante | 232 |
| 4.2.2.4.3.2. Análisis cuantitativo | 233 |
| 4.2.2.4.3.3. Efecto de la longitud de la cadena hidrofóbica | 240 |
| 4.2.2.4.3.4. Efecto de la concentración de nucleófilo..... | 251 |
| 4.2.2.4.3.5. Efecto de la hidrofobicidad del sustrato | 251 |
| 4.2.2.4.4. <u>Hidrólisis alcalina en presencia de micelas no iónicas</u> | 252 |
| 4.2.2.4.4.1. Efecto de la concentración de surfactante | 257 |
| 4.2.2.4.4.2. Análisis cuantitativo | 258 |
| 4.2.2.4.4.3. Efecto de la concentración de nucleófilo..... | 263 |
| 4.2.2.4.4.4 Efecto de la hidrofobicidad del sustrato | 263 |
| 5. CONCLUSIONES | 265 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 273 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FÁRMACOS DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO.

El ácido salicílico (AS) ó ácido 2-hidroxibenzóico (2-HB) fue obtenido en el siglo XIX a partir de la salicina, glucósido presente en la corteza de sauce. Su empleo terapéutico como antiséptico, antipirético y antirreumático data igualmente de esta época, así como su primera síntesis, debida a Kolbe (*Vane JR et al, 1998*). Podría decirse que el AS fue el primer compuesto de síntesis química utilizado con fines terapéuticos; no obstante, los problemas de irritabilidad gástrica asociados condujeron al empleo de derivados del ácido salicílico más tolerables, constituyendo todos ellos una familia de fármacos conocida como salicilatos (**Figura 1.1**).

La mayoría de los salicilatos son fármacos de bajo coste con distintas aplicaciones farmacológicas, usados en la terapia desde un leve dolor hasta incluso el tratamiento de la tuberculosis. Algunos de ellos se clasifican como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE_s) utilizados en la actualidad por su efecto antiinflamatorio a nivel periférico y por su efecto analgésico y antipirético a nivel del sistema nervioso central, como el es AAS (*Tanasescu S et al, 2000; Vergne P et al, 2000*). Otros son utilizados como antiagregantes plaquetarios en la prevención de trastornos cardio y cerebro vasculares como el AAS y el Triflusal (*Mc Nelly W et al, 1998*).

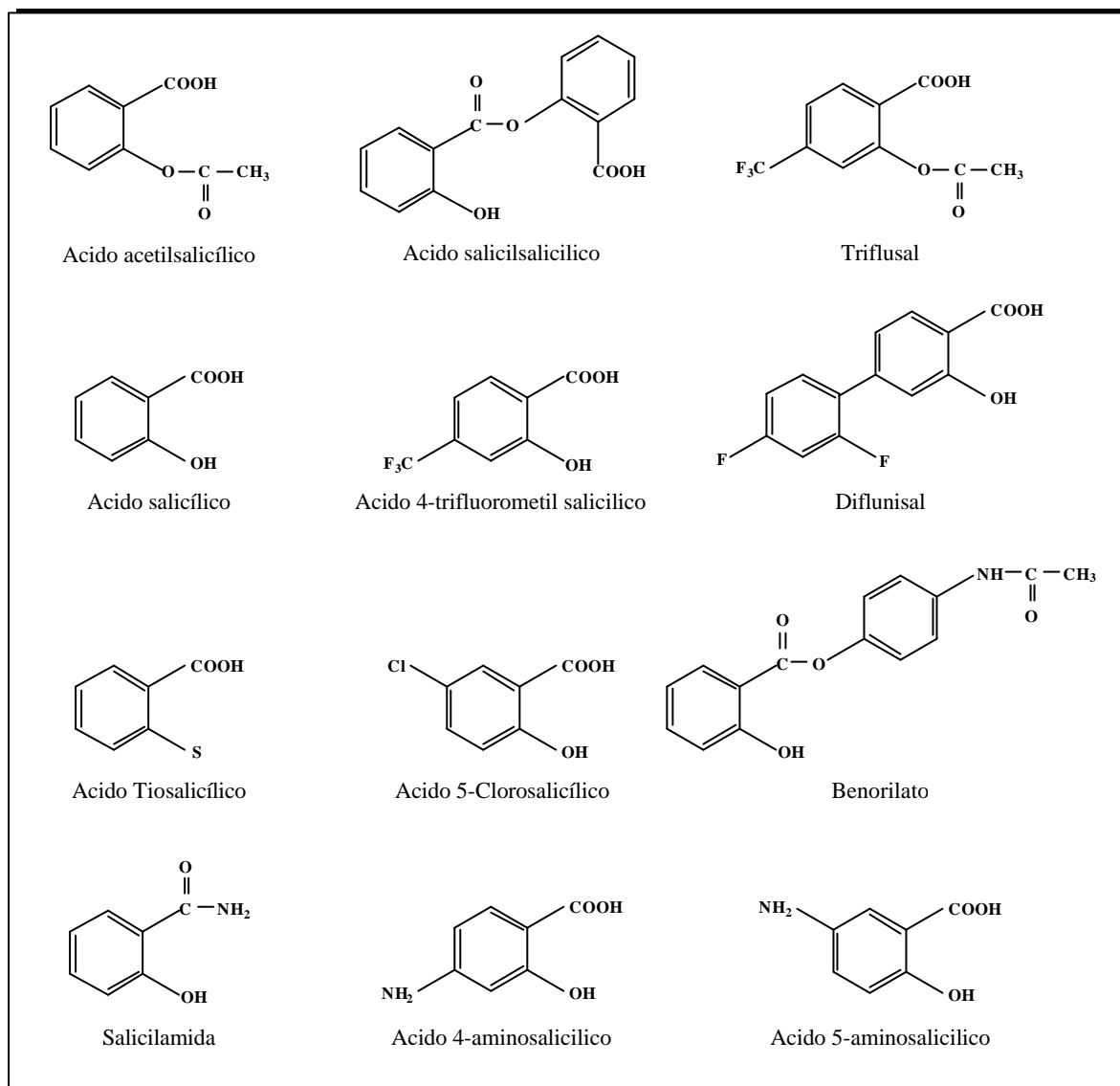


Figura 1.1. Fármacos derivados del ácido salicílico.

1.1.1. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Un aspecto importante de los salicilatos es la relación estructura-actividad, siendo necesario el grupo carboxilato en forma libre para que puedan ejercer su acción antiinflamatoria ya que los correspondientes análogos derivados de aminas, como la salicilamida, si bien conserva las propiedades analgésicas y antipiréticas, únicamente las formas biorreversibles a

nivel del grupo carboxilato como son los correspondientes ésteres acetilados (Aspirina o AAS), ésteres con el propio AS (ácido salicílsalicílico o salsalato) (*Stichnoth DO et al, 1998*) y ésteres con otros fármacos analgésicos y antipiréticos como es paracetamol (benorilato) son potentes antiinflamatorios (*Deshougues JR et al, 1976*). Aunque el AAS se introdujo en 1899 no se ha encontrado hasta la fecha un salicilato más eficaz, si bien algunos derivados de naturaleza difenólica como el diflunisal presentan un aumento de la potencia antiinflamatoria de siete a nueve veces mayor, siendo también efectivo como analgésico y antipirético y apreciablemente, menos ulcerogénico que la Aspirina (*Davies RO, 1983*).

El ácido 4-aminosalicílico se ha utilizado tradicionalmente como fármaco sistémico en la tuberculosis, requiriendo para ello dosis orales elevadas, ya que su vida media en sangre es corta, pero da lugar a una gran cantidad de efectos adversos como son síntomas gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y fallos renales. El derivado 5-aminosalicílico se utiliza en la enfermedad inflamatoria intestinal, pudiendo alcanzar el tracto gastrointestinal bajo, donde ejerce su acción tópica (*Daniel F et al, 2004*).

El ácido tiosalicílico se usa en la síntesis de su derivado farnesilo que inhibe las células del melanoma Colo835 y que a partir de una combinación con citostáticos presenta efectos proapoptóticos (*Khwaja A et al, 2005*). El ácido 5-clorosalicílico es el grupo farmacológicamente activo de profármacos como el Meseclazone, usado para la atenuación del dolor (*Diamantis W et al, 1978*).

En la presente Memoria el Triflusal y el AAS son los fármacos objeto de estudio; ambos son dos ésteres del ácido salicílico que difieren en su estructura química por la presencia de un grupo trifluorometilo en el C₄ del anillo aromático con respecto al grupo ácido. La introducción de los átomos de flúor en la molécula da lugar a una modificación en las propiedades químicas, físicas y biológicas, por lo que son de esperar cambios en sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacológicas (*McNeely W et al, 1998*). Ya que el AAS es considerado el patrón de oro contra la inflamación y agregación plaquetaria siempre se hará referencia a este

fármaco indicando las posibles diferencias del Triflusal con respecto a él, debido a que el Triflusal es un fármaco de nueva introducción por lo que existe poca información del mismo.

1.1.2. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.

Tanto el AAS como el Triflusal se presentan en forma de polvo blanco cristalino o cristales blancos que pueden tener un ligero olor. Ambos fármacos son ácidos débiles, concretamente el pK_a del AAS es de 3.5 (*Issopoulos PB, 1997; Tanasescu S et al, 2000; Castro-Valera Ret al, 2002*), lo que indica que presenta baja solubilidad a pH ácido, siendo ligeramente soluble a pH neutro y moderadamente soluble a pH alcalino.

La estabilidad de los fármacos depende, generalmente, del pH (*Some IT et a, 2000; Alibrandi G et al, 2001*), de la fuerza iónica (*Alibrandi G^a et al, 2003*) y de la temperatura (*Alibrandi G et al, 1996*). Normalmente, estos estudios de estabilidad se llevan a cabo mediante la realización de los perfiles de velocidad-pH que constituyen son un importante paso en el estudio de los mecanismos de reacción implicados en moléculas de interés farmacéutico. La hidrólisis del ácido 2-acetiloxibenzóico (AAS) ha sido ampliamente estudiada debido a su importancia farmacéutica y también a su interés químico.

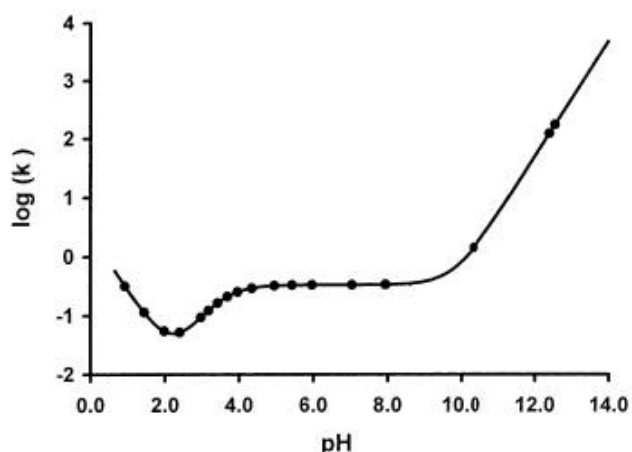
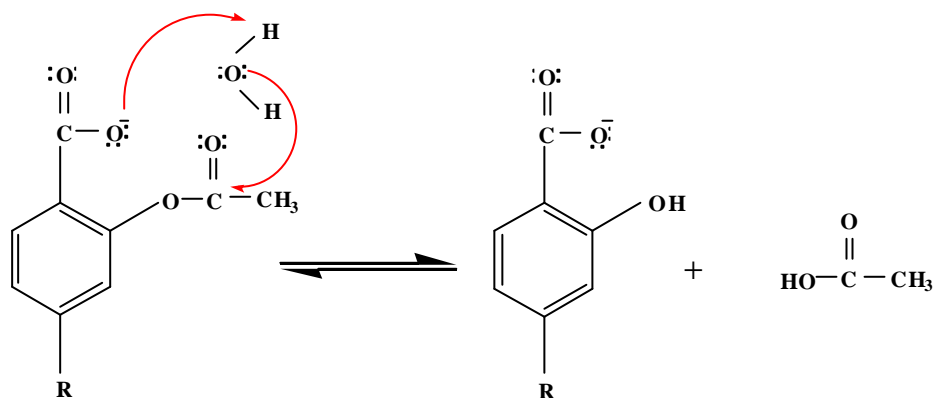


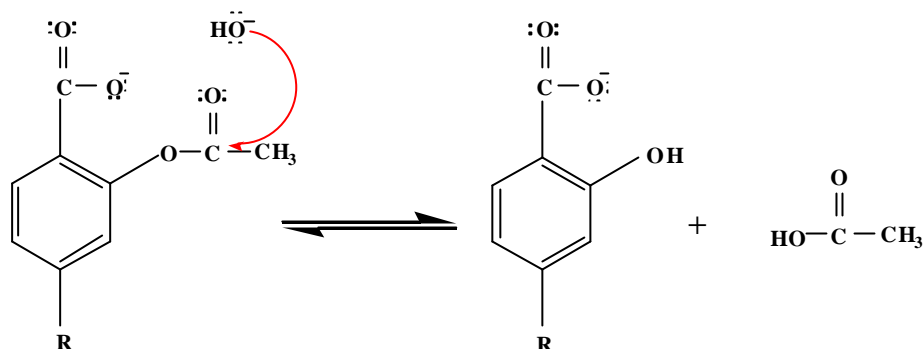
Figura 1.2. Perfiles de velocidad-pH correspondientes al AAS.

En la **Figura 1.2** se muestran los perfiles de velocidad-pH, en ella se observa que el AAS presenta su máxima estabilidad a pH inferior a 4; a valores de pH comprendidos entre 4 y 9 muestran una meseta en la que son relativamente estables y a partir de pH superior a 9 la velocidad de hidrólisis incrementa de manera lineal a medida que aumenta el pH, por lo que su estabilidad es mínima (*Tanasescu S et al, 2000*). Igual podría pensarse en el caso del Triflusal, debido a su misma naturaleza química.

Los mecanismos implicados en la hidrólisis de la Aspirina son diferentes dependiendo del pH: la zona de la meseta, es decir valores de pH comprendidos entre 4 y 9 se denomina zona espontánea; se ha comprobado que el mecanismo de reacción implica una catálisis básica específica intramolecular debido a la ionización del grupo carboxílico, ya que los dos centros activos están implicados dentro de la misma molécula (**Esquema 1.1**). La zona lineal, es decir a pH superior a 9 (**Esquema 1.2**) el mecanismo de hidrólisis implicado es una catálisis básica específica intermolecular, en la que el ión hidroxilo ataca al carbono carbonílico adyacente al grupo éster que está en posición *orto* con respecto al grupo ácido disociado; este es un mecanismo de sustitución nucleofílica aromática bimolecular (SN₂) (*Broxton TJ et al 1987*).



Esquema 1.1. Mecanismo de la hidrólisis de los salicilatos mediante catálisis básica específica intramolecular.



Esquema 1.2. Mecanismo de la hidrólisis de los salicatos mediante catálisis básica específica intermolecular.

1.1.3. MECANISMOS DE ACCIÓN.

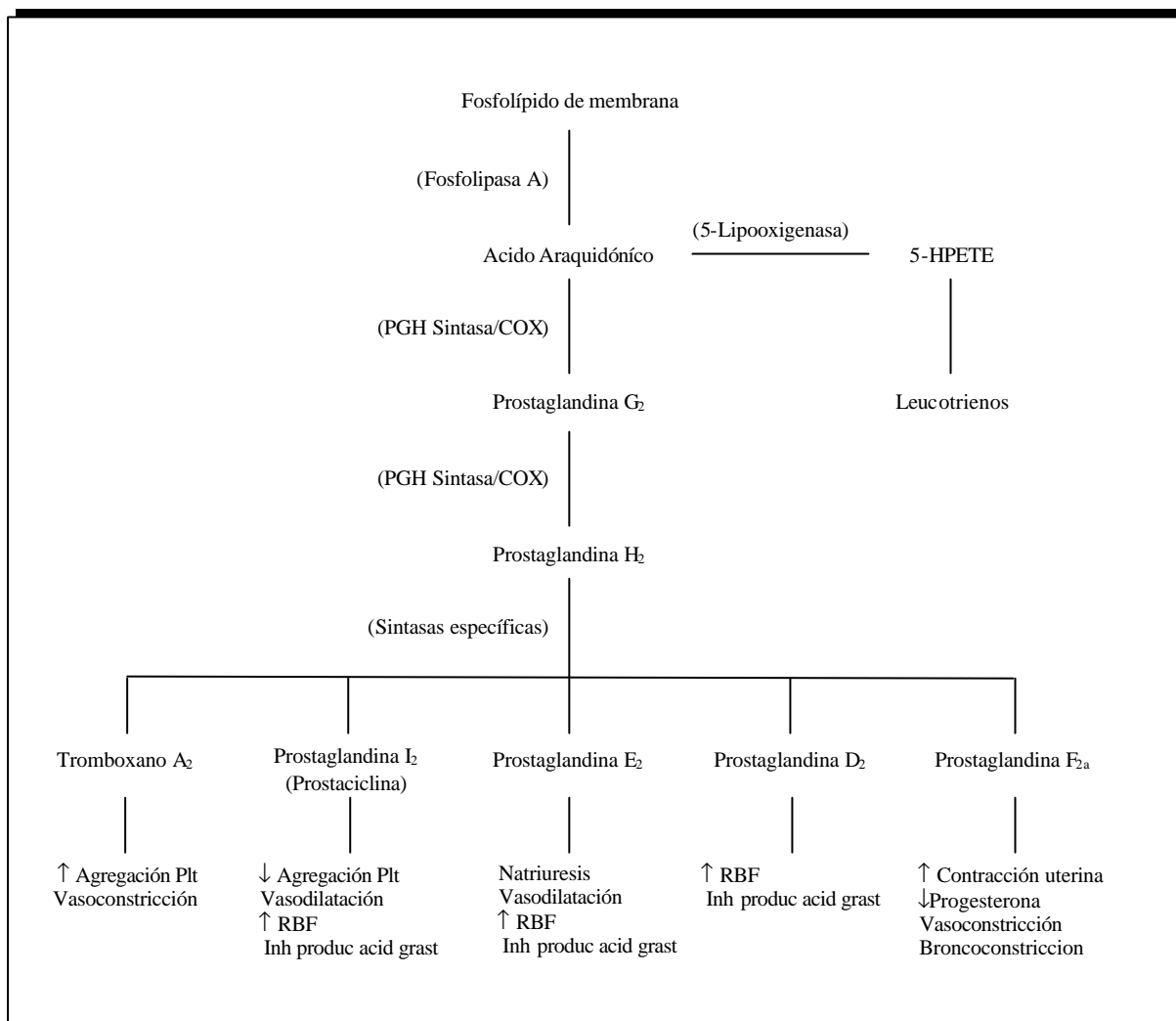
Los principales efectos farmacológicos del AAS y del Triflusal derivan principalmente de una *interferencia en el metabolismo del ácido araquidónico (AA)* (Vane JR, 1998; Tanasescu S et al, 2000; Vergne et al, 2000; Catella-Lawson F et al, 2001; Pompeia C et al, 2002; Howard PA et al, 2004). Este es un ácido graso esencial que forma parte de los fosfolípidos estructurales de la membrana celular y si bien suele proceder de la dieta también se puede biosintetizar en el organismo a partir del ácido α -linoleico.

Desde el punto de vista biosintético, el AA se encuentra en el origen de dos grandes rutas enzimáticas independientes:

- i) ruta de la ciclooxigenasa (COX).
- ii) ruta de la lipoxigenasa.

Ambas rutas conducen la transformación del AA hasta eicosanoides, los cuales participan directamente en la modulación de distintos órganos y sistemas tales como el digestivo,

reproductivo, renal y sistema inmune (**Esquema 1.3**) (Smith WL et al, 1992; Pompeia C et al, 2002):



Esquema 1.3. Metabolitos derivados del AA y sus principales funciones fisiológicas.

Los fármacos AINEs son conocidos como fármacos inhibidores de la COX y de ahí derivan sus principales efectos farmacológicos. El mecanismo de acción de estos fármacos no puede explicarse como una inhibición solamente de esta enzima, en la medida que intervienen otros mecanismos de elevada complejidad, entre los que cabe destacar los siguientes:

1.1.3.1. INHIBICIÓN DE LA CICLOOXIGENASA (COX).

La COX es una enzima bifuncional que posee dos sitios catalíticos diferentes, de los cuales el primero presenta una actividad ciclooxigenasa que transforma el AA en prostaglandina PGG₂ y el segundo presenta actividad peroxidasa, transformando la prostaglandina PGG₂ en prostaglandina PGH₂ siendo posteriormente transformadas en prostaglandinas E₂, D₂, F_{2a}, e I₂ mediante isomerasas específicas. Se sabe que los AINEs actúan inhibiendo la actividad de la COX, de lo que se deriva el efecto antiinflamatorio de estos fármacos debido a la disminución de la síntesis de prostaglandinas. De la misma forma que la PGH₂ es transformada en TXA₂ y como consecuencia de la inhibición del enzima, produce un efecto antiagregante plaquetario al disminuir la síntesis de este tromboxano (*Bjorkman DJ^a, 1998*).

Existen dos isoformas de la COX (*Lipsky PE et al, 1998; Vane JR et al, 1998; Howard PA et al, 2004*): la isoforma COX-1 y la isoforma COX-2. Ambas están codificadas por genes situados en diferentes cromosomas, concretamente el 9 para la COX-1 y el 1 para la COX-2. Estas isoenzimas poseen los dos sitios catalíticos anteriormente citados; la homología de sus aminoácidos es del 70 %, aunque existen estudios que han demostrado que tienen un tamaño similar de 71 KD y presentan cinéticas enzimáticas ligeramente diferentes. Las principales características de estas isoformas son:

1. La COX-1 es una enzima constitutiva que forma parte del el organismo; interviene en la síntesis de PGs necesarias para mantener las funciones fisiológicas tales como citoprotección gástrica, mantenimiento del flujo renal, mantenimiento de la hemostasia, motricidad bronquial y uterina. Está implicada en la síntesis de PGI₂ a nivel del endotelio, de TXA₂ a nivel de las plaquetas, de PGD₂ a nivel del estomago y de PGE₂ a nivel del riñon (*Vane JR et al, 1998; Howard PA et al, 2004*).

2. La COX-2 representa una forma inducible; no se detecta prácticamente en condiciones basales en los tejidos y se encuentra en ellos después de una inflamación bajo la influencia de diferentes estímulos como: citoquinas, interleuquina, factores de crecimiento, factor de necrosis

tumoral. De esta forma la expresión de la COX aumentará en el SNC en respuesta a ciertos estímulos periféricos y juega un papel importante en la transmisión del dolor a nivel central. Aunque esta es una enzima inducible, solamente se puede encontrar en estado basal en los procesos inflamatorios o bajo ciertas estimulaciones fisiológicas en el SNC, riñón, cartílagos, huesos, ovario y útero, estando implicada en los procesos de inflamación y mitogénesis (*Morham SG et al, 1995; Vane JR et al, 1998; Howard PA et al, 2004*).

Después del descubrimiento de las dos isoformas de la COX, se concluyó que la inhibición de la COX-1 plaquetaria conduce a una disminución de la síntesis de TXA₂ necesario para el mantenimiento de la hemostasia y la COX-2 interviene en la respuesta inflamatoria. Los efectos secundarios fundamentalmente gastrointestinales estarán ligados a una inhibición de la COX-1 endotelial (*Vane JR et al, 1998*).

Ambas isoenzimas son inhibidas por los AINEs, de manera que impiden la entrada del AA al gran túnel tubular impidiendo su unión a su sitio de acción. La Aspirina actúa acetilando de manera irreversible a la COX, concretamente al resto de Serina 530 para la COX-1 y Serina 516 para la COX-2 (*Samana MM et al, 2000*). La aspirina es un inhibidor preferentemente de la COX-1 plaquetaria y vascular, por las que tiene una afinidad de 150 a 200 veces superior a la COX-2, lo cual es esencial para la farmacodinamia ya que la COX-1 necesita dosis de Aspirina inferiores a las necesarias para bloquear a la COX-2 (*Vane JR et al, 1998; Tanasescu S et al 2000*). Sin embargo, el Triflusal solo actúa a nivel de la COX-1 plaquetaria bloqueándola de manera reversible; por lo tanto el Triflusal tiene una mayor especificidad en su acción que el AAS (*McNeely W et al, 1998*).

Recientemente, Chandrasekharan NV y sus colaboradores han descubierto una tercera COX, denominada COX-3, la cual es inhibida selectivamente por los AINEs, incluida la Aspirina (*Chandrasekharan NV et al, 2002*). Esta COX-3 es una variante de la COX-1 la cual durante la transcripción retiene un intron-1. Se ha detectado en tejidos humanos en su forma poliadenilada. Esta nueva isoforma debería ser un objetivo de nuevos fármacos para el control de la fiebre y el dolor (*Botting RM, 2006*).

1.1.3.2. EFFECTOS SOBRE LA ÓXIDO NÍTRICO SINTASA (ONS).

La Óxido Nítrico Sintasa (ONS) es una familia de tres enzimas, incluyendo formas inducibles y formas constitutivas; cataliza la síntesis del óxido nítrico (ON), el cual tiene efectos pleiotrópicos sobre la agregación plaquetaria, adhesión de las plaquetas al endotelio vascular, la inflamación y la transmisión de la señal de las células. La Aspirina en dosis 1-10 mM inhibe la expresión de la ONS inducible (ONS_i), incluyendo la inhibición de la expresión del RNA_m (Aeberhard EE et al, 1995) y su translación al interior del enzima (Sakitani K et al, 1997; Kwon G et al, 1997). Los efectos de la Aspirina sobre la expresión de la ONS_i puede ser mediada, en parte, por la vía de los efectos sobre el factor NF- κ B (Kopp E et al, 1994; Grilli M et al, 1996). Además de estos efectos de inhibir la expresión de la ONS_i la Aspirina, a concentraciones 1 mM, ha sido capaz de inhibir la actividad de la ONS *in vitro*, un efecto que ha sido propuesto debido a la capacidad de la Aspirina de acetilar al enzima volviéndola inactiva (Amin AR et al, 1995).

Estos efectos sobre la ONS_i aparecen en células típicas específicas (neutrófilos, células musculares, eritrocitos, leucocitos, plaquetas), pero difieren en los distintos tipos de células; sin embargo, las acciones particulares de la Aspirina sobre la ONS_i son las mismas en estas células; la capacidad de este agente de inhibir la expresión o su actividad contribuye, igualmente, a su acción inflamatoria y antiagregante plaquetaria (López-Farré A et al, 1995; Eisuke N et al, 1998; Burak MY et al, 2001; Madajka M et al, 2003; O'Kane PD et al, 2003).

En cuanto al Triflusal, se han realizado distintas investigaciones para determinar la acción antiagregante plaquetaria mediante este mecanismo de acción, observándose que la capacidad antiagregante del Triflusal aumentaba en presencia de linfocitos e incluso en presencia de neutrófilos, siendo incluso mayor que en el caso de la Aspirina; también mostró una mayor estimulación sobre el sistema NO/GMP_c ya que el NO activa a una enzima que es la Guanilato Ciclasa (GC) aumentando los niveles de GMP_c en la plaqueta, lo que se traduce en una inhibición de la agregación plaquetaria; este es uno de los motivos de que el efecto antiagregante del Triflusal sea más potente que la Aspirina, por lo que se pensó en la posibilidad de desarrollar

un fármaco más potente en la prevención de la isquemia miocardiaca (*Sánchez de Miguel L et al, 1998*).

1.1.3.3. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL FACTOR NUCLEAR KAPPA B (NF- κ B).

El factor de transcripción nuclear-*kappa*B (NF- κ B) está implicado en la regulación del crecimiento de las células, respuestas inflamatorias, apoptosis y es activado por muy distintos estímulos incluyendo las citoquinas proinflamatorias como es el TNF- α y la interleuquina-1 (IL-1), lipopolisacárido bacteriano (LPS), estrés oxidativo, radiaciones UV, virus y proteínas virales, mitógenos de la doble cadena de RNA. El factor NF- κ B activado regula la activación de muchas proteínas proinflamatorias como citoquinas, complejos de histocompatibilidad, moléculas de adhesión, COX-2 y ONS, aunque también la transcripción de genes antiapoptóticos (*Siebenlist U et al, 1994; Miyamoto S et al, 1995; Ghosh S et al, 1998; Pahl HL, 1999*).

El NF- κ B es un factor de regulación transcripcional implicado en la respuesta celular del estrés inflamatorio vía transcripción y traducción de amplio rango de citoquinas y otras proteínas proinflamatorias. Kopp E y Ghosh S han encontrado que el salicilato sódico a dosis relativamente altas (> 20 mM) es capaz de inhibir la activación del NF- κ B (*Kopp E y Ghosh S, 1994*) lo que demuestra que los efectos de los AINEs no son sólo debidos a la inhibición de la COX y ONS (*Amann R et al, 2002*).

La Aspirina inhibe la activación del NF- κ B inducido por el LPS concretamente en el promotor TNF- α y por tanto suprimiendo la inducción del TNF- α en la producción del RNA_m. Existen estudios *in vitro* que indican que el Triflusal y su principal metabolito (HTB) bloquean la activación del NF- κ B más eficientemente que la Aspirina induciendo una disminución en la expresión de los genes de la COX-2 (*Fernández de Arriba A et al, 1999*) y la molécula-1 de adhesión a las células vasculares (*Bayón Y et al, 1999*). La presencia del grupo trifluorometilo en la molécula proporciona al compuesto un carácter más lipofílico que al AAS lo que le confiere

una mayor capacidad para atravesar la barrera cerebral y por tanto al SNC, lo que supone una mayor eficacia en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, como son la demencia vascular y enfermedad del Alzheimer (*Acarin L et al, 2000*).

1.1.4. UTILIZACIONES TERAPÉUTICAS.

Según los mecanismos de acción de ambos fármacos, así serán los efectos farmacológicos que presentan y por tanto las aplicaciones de los mismos en la terapéutica actual; aunque ambos se utilizan actualmente con fines concretos, siguen realizándose investigaciones hoy en día para concretar su forma de actuación o posibles nuevas aplicaciones.

1.1.4.1. EFECTO ANTIINFLAMATORIO.

A pesar de que el efecto antiinflamatorio es conocido, el mecanismo de acción no lo es del todo por razones de la complejidad de los fenómenos que se producen en el proceso de la inflamación. La acción antiinflamatoria de la Aspirina está mediada por su principal metabolito, el AS, debido a que el AAS presenta una vida media corta. La hipótesis más comúnmente admitida es la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas como consecuencia principalmente de la inhibición de la COX-2 (*Amann R et al, 2002*). Esta última es sintetizada en los macrófagos y otras células antiinflamatorias después de una estimulación de los lipopolisacáridos, interleuquina-1 y otras citoquinas.

Algunos autores indican que la acción antipirética y analgésica del AAS es superior al AS ya que el AAS inhibe las COX y no lo hace el AS. Sin embargo, ambos son igual de potentes en cuanto a su acción antiinflamatoria, siendo capaz el AS incluso de inhibir la síntesis de PGs de las células intactas. El mecanismo de la acción antiinflamatoria del AS es un enigma farmacológico; se piensa que el AS inhibe la transcripción del gen de la COX-2, inducida por la IL-I y LPS de ahí su acción farmacológica (*Vergne P et al, 2000*).

La acción antiinflamatoria no solo está ligada a una disminución de la síntesis de prostaglandinas. Vergne P y colaboradores han descrito otros mecanismos de acción (*Vergne P et al, 2000*) como son la interferencia con el metabolismo celular, la liberación de mediadores de la inflamación, la transferencia transmembranaria de potasio y sodio y la estabilización de lisosomas (*Clissold SP, 1986*). Otros autores propusieron la quelación de iones calcio como modo de acción de la Aspirina, la inhibición la activación del factor NF- κ B y disminución del desarrollo de los linfocitos T de tipoTh 1, la inhibición de la liberación de NO estimulado por la IL-1 e inhibe la expresión de la NO sintasa inducible. La Aspirina interviene en la liberación de adenosina, molécula antiinflamatoria que disminuye el flujo de linfocitos hacia el lugar de la inflamación, actuando además, directamente sobre los leucocitos para disminuir la adhesión de los neutrófilos (*Tanasescu S et al, 2000*).

1.1.4.2. EFECTO ANTIPIRÉTICO.

La regulación de la temperatura corporal resulta de un equilibrio entre la producción y la pérdida de calor, realizándose la integración de estos elementos a nivel del hipotálamo. La fiebre es la consecuencia de un factor pirogénico en la circulación sistémica que llega hasta el sistema nervioso central y estimula el centro hipotalámico preóptico. Ciertas prostaglandinas, en particular la PGE₂, son sintetizadas después de la administración de ciertos pirógenos y su administración parenteral induce la aparición de fiebre. La Aspirina disminuye la fiebre producida por la administración de pirógenos, pero no la inducida por la administración de prostaglandinas; se sabe que tiene efecto antipirético sin ejercer el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (*Tanasescu S et al, 2000*).

1.1.4.3. EFECTO ANALGÉSICO.

El efecto analgésico de la Aspirina es más importante sobre los dolores de escasa a mediana intensidad, asociadas a traumatismos de los procesos antiinflamatorios. Los efectos analgésicos de la Aspirina se ejercen a nivel periférico y central. La acción analgésica periférica se ejerce directamente por el bloqueo de la síntesis de las prostaglandinas que sensibilizan las

terminaciones nerviosas de los estímulos nociceptores mecánicos y químicos (bradiquinina, histamina). Esta sensibilización será la resultante de la disminución del umbral de estimulación de los nociceptores de las fibras C (*Clissold SP, 1986*), de manera, que será eficaz en los dolores por exceso de nocicepción asociados a contextos inflamatorios tales como dolores del aparato locomotor, dolores traumáticos, algias dentarias y post-operatorias (*Vergne P et al, 2000.*) También es eficaz en los dolores asociados a una producción local de prostaglandinas como dismenorreas, cólicos hepáticos o nefríticos e incluso dolores de origen canceroso (*Tanasescu S et al, 2000*).

La acción central de la Aspirina no se acompaña de ningún efecto secundario sensorial, motor o del sistema nervioso autónomo. Existen controversias en el sitio y modo de acción, siendo la hipótesis más frecuentemente aceptada la de una disminución de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central (*Clissold SP, 1986; Bannwarth B et al, 1995; Tanasescu S et al, 2000*).

1.1.4.4. EFECTO ANTICANCERÍGENO.

La inflamación crónica es un promotor del tumor en algunos tejidos, estando implicada en la patogénesis de muchas dolencias, particularmente en el tracto gastrointestinal, como esófago, estómago, conducto biliar y cáncer de colon-rectal (*Coussen LM et al, 2002*); por tanto, es lógico pensar que el AAS, reconocido agente antiinflamatorio, puede prevenir el cáncer debido a que impide la inflamación (*Shiff SJ et al 2003; Zha S et al, 2004*).

La inhibición de la actividad catalítica de los isoenzimas de la COX, no es un mecanismo exclusivo por el que los AINEs impiden la inflamación; sin embargo, se ha demostrado que el mecanismo de prevención del cáncer está asociado a la inhibición de la COX-2. Su expresión está incrementada por mediadores de la inflamación y activadores de la carcinogénesis, los cuales promueven esta última; por tanto, la actividad inhibitoria sobre la COX-2 contribuye a la inhibición de la carcinogénesis de estos compuestos.

No se conocen los mecanismos precisos por los cuales la inflamación crónica estimula el desarrollo del cáncer siendo, además, son complejos y multifactoriales. Sin embargo, los AINEs no son totalmente recomendados como rutina en el uso de la quimioprevención del cáncer; existen agentes quimiopreventivos más seguros y eficaces debido al conocimiento más exhaustivo de su mecanismo de acción (*Shiff SJ et al 2003*).

La función pro y anti apoptótica del TNF- α está principalmente modulada por el NF- κ B; la mayoría de las células cancerosas humanas que tienen una actividad NF- κ B inducible y constitutiva resisten a la apoptosis por quimioterapia, radioterapia y tratamiento con TNF- α , de manera que según Stellman SD y Kutuk O la Aspirina podría utilizarse para potenciar la actividad del tratamiento del cáncer en las intervenciones terapéuticas basadas en el TNF- α , ya que la activación del NF- κ B es dosis dependiente (*Stellman SD, 1995; Kutuk O et al, 2004*); incluso actualmente se están realizando estudios para la prevención de otros tipos de cáncer (*Menezes RJ et al, 2006*).

1.1.4.5. EFEECTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO.

La acción antiagregante plaquetaria de los fármacos objeto de estudio no está limitada a una sola respuesta celular, aunque fundamentalmente interviene la vía del AA, en la que se produce una disminución de la síntesis de TXA₂ (proagregante y vasoconstrictor) como consecuencia de la inhibición de la COX-1 plaquetaria (*Andrew I et al, 1999*). Según el mecanismo de acción de estos fármacos, el AAS la inhibe irreversiblemente y el Triflusal lo hace de forma reversible (*Mc Nelly W et al, 1998*).

La Aspirina inhibe la COX-1 endotelial, lo que conlleva a una disminución de la síntesis de PGI₂ que tiene funciones totalmente opuestas al TXA₂, no siendo conveniente para conseguir el efecto antiagregante; existe por tanto un dilema en lo que concierne al balance TXA₂/PGI₂, de manera, que a las dosis monocotidianas de la Aspirina utilizadas a nivel terapéutico existe una producción sustancial de PGI₂ que es mantenida, mientras que la síntesis de TXA₂ es inhibida. En el caso del Triflusal no se modifican los niveles de PGI₂.

En la eficacia antiagregante de estos fármacos, aunque la vía de la COX es esencial, existen otros mecanismos importantes tales como la vía de la ONS y la vía del factor NF- κ B. Así, una acción antiradicalaria es empleada a nivel plaquetario (Leo R et al, 1995); la Aspirina puede inhibir la síntesis del anión superóxido por los neutrófilos (Atkinson DC et al 1980; Snyder B et al, 1993); incluso aumenta la captación de radicales hidroxilo generados en el infarto agudo de miocardio, enfermedades degenerativas a nivel del sistema nervioso central, impidiendo por tanto la peroxidación lipídica. Se ha demostrado que el Triflusal puede tener una mayor capacidad de captar los radicales hidroxilos que la Aspirina (González-Correa JA et al, 2004). No obstante, existen otros mecanismos de acción en el caso de la Aspirina que aún no se han descrito en el Triflusal.

La acción de la Aspirina podría estar ligada a un efecto antivitamina K, como citan diversos autores, pero a dosis muy elevadas (Loew D et al, 1975). O incluso una interacción con los fosfolípidos de membrana plaquetarios (Szczeklik A et al, 1999). Aunque la Aspirina no modifica la unión del fibrinógeno a las plaquetas, sin embargo, cuando se administra a elevadas dosis, la inhibición de los residuos de lisina podría modificar la estructura del gel de fibrina aumentando por tanto la potencia fibrinolítica (Fatah K et al, 1995). Limita la inducción de moléculas de adhesión tales como el VCAM-1 y la E-Selectina y la unión de monocitos a células endoteliales (Weber C et al, 1995). Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que la Aspirina, a dosis elevadas, bloquea la capacidad eritrocitaria de amplificación de la respuesta plaquetaria (Santos MT et al, 1997).

En cuanto al Triflusal, se ha demostrado que su principal metabolito, el HTB, inhibe la agregación plaquetaria en la sangre completa mediante la inhibición de la Fosfodiesterasa del Adenosín Monofosfato Cíclico con lo que aumenta el contenido intraplaquetario de AMPc, lo que se traduce en una inhibición de la agregación plaquetaria; este HTB no afecta la actividad de la COX-1. En el caso del AS, metabolito de la Aspirina, no afecta ni a la COX-1, ni a la Fosfodiesterasa (McNeely W et al, 1998).

Los antiagregantes plaquetarios se utilizan hoy en día en las patologías cardio y cerebrovasculares así como en las vasculopatías periféricas (Howard PA et al, 2004), siendo el AAS uno de los medicamentos más prescritos actualmente. El endotelio vascular presenta un contacto directo con la sangre circulante, donde las plaquetas son agentes antitrombóticos naturales. Cualquier anomalía en la función fisiológica da lugar a una agregación plaquetaria sobre el endotelio y como consecuencia la formación de trombos pudiendo producir una oclusión completa (infarto) o incompleta (angina inestable) (Cohen DK et al, 2000). Continuamente se están realizando ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* para conocer mejor el mecanismo de acción de los mismos. A continuación se indican algunos de los realizados en personas, tanto sanas como en aquellas que presentan distintas patologías.

EFFECTOS SOBRE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.

Infarto de miocardio: Un estudio internacional sobre el infarto en la fase aguda demostró el efecto beneficioso del AAS con respecto al tratamiento con otros fibrinolíticos, de manera que esta producía una reducción de la mortalidad, tanto en el infarto agudo de miocardio, como en la reducción del riesgo de reinfarcto, siendo por tanto utilizable en el post-infarto de miocardio (ISIS-2, 1988). En el caso del Triflusal se realizaron estudios igualmente comparándolo con fármacos como el dicumarol en cuyos resultados se mostraron que los embolismos sistémicos son menores en el caso del Triflusal (Pérez GF et al, 1990).

Angina inestable: Patología aterotrombótica por excelencia, en la que el AAS puede reducir los eventos de pacientes que presentan una isquemia silenciosa de angina inestable (Nyman I et al, 1992). La tasa de mortalidad cardiaca o vascular fue baja en pacientes con angina inestable que recibieron 300 mg de Triflusal tres veces al día (Plaza L et al, 1993).

Angina estable: Existen argumentos suficientes para pensar que la Aspirina tiene un efecto beneficioso en pacientes con angina estable, ralentizando la progresión de la placa de ateroma (Borzak S et al, 1998).

EFFECTOS SOBRE LA PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR.

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) constituyen el 20 % de la causa de mortalidad en el mundo y una gran morbilidad; ello justifica el elevado uso terapéutico, tanto en las fases agudas como en las medidas de prevención. El 24 % de los ACV son cardiopatías isquémicas cerebrales (CIC), donde las causas son múltiples. Las principales causas son la aterosclerosis, las arteriopatías y las cardiopatías emboligénicas. El mecanismo más implicado en la aparición del infarto cerebral es la oclusión de la arteria por un tromboémbolo que explica el interés en esta patología de los tratamientos antitrombóticos. Actualmente, el AAS es una de las principales modalidades terapéuticas utilizadas en la prevención de los accidentes isquémicos cerebrales (*Crassrad I et al, 2000*).

Fase aguda del infarto del cerebral: En la fase aguda de los accidentes isquémicos cerebrales, se han realizado diferentes estudios que indican que el AAS previene las defunciones o las recidivas de los infartos cerebrales (*MAST-I, 1995; Collins R et al, 1997*). En un estudio de 217 pacientes con *ictus*, la tasa acumulada de episodios de ictus y causa de muerte disminuyó pero sin diferencias significativas entre los que se trataron con Triflusal y los que lo hicieron con AAS (*Matías GJ et al, 1994; Matías GJ et al, 1997*).

Prevención de los infartos cerebrales en ausencia de cardiopatía emboligénica: En prevención primaria reduce en un 50% el riesgo de infartos de miocardio pero no disminuye el riesgo de accidentes cerebrovasculares. En prevención secundaria el riesgo de ACV, ligado a la aterosclerosis, la Aspirina ha sido el antiagregante plaquetario más estudiado y su eficacia está demostrada para dosis de 50 mg a 1.3 mg (*Diener HC et al, 1996*).

Prevención de los infartos cerebrales en presencia de cardiopatía emboligénica: La prevención de embolias cerebrales provenientes de cardiopatías de alto riesgo requiere el empleo de anticoagulantes. En la fibrilación articular no valvularia, las antivitaminas K han mostrado una eficacia mayor que la Aspirina, ya que este permanece siempre en el tratamiento de elección en caso de embolia de riesgo terapéutico o en caso de contraindicación de otros anticoagulantes

orales. La realización de nuevos estudios de asociación de la Aspirina con otros antiagregantes debería continuar para aumentar la eficacia del tratamiento en la prevención de ACV de los sujetos de elevado riesgo vascular cerebral (*Turpie AGG et al, 1993*).

EFFECTOS SOBRE LA PATOLOGÍA VASCULAR PERIFÉRICA.

En un estudio realizado a ancianos se ha demostrado que la Aspirina puede disminuir la evolución angiográfica de la artritis de los miembros inferiores (*Hess H et al, 1985*).

SITUACIÓN ACTUAL.

Para determinar con precisión la situación del Triflusal en el tratamiento de dichas enfermedades, se necesitan nuevos estudios a largo plazo que sigan comparando los efectos entre el AAS y el Triflusal en series más amplias de pacientes, que incluyan pacientes de edad avanzada con distintas enfermedades cardio y cerebro vasculares. Actualmente, a menos que el paciente no pueda tolerar la Aspirina o que presente un alto riesgo hemorrágico, Aronow WS considera que la Aspirina es el fármaco antiplaquetario inicial de elección (*Aronow WS et al, 1998*).

Existen tres situaciones clínicas en las que el riesgo hemorrágico sobrepasa el beneficio de los fármacos antiplaquetarios, teniendo por tanto el Triflusal una clara indicación potencial en estos tres casos: i) Cuando dichos agentes se utilizan en pacientes geriátricos. ii) cuando los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento antiplaquetario-anticoagulante combinado. ii) cuando se precisa un tratamiento combinado antiplaquetario-fibrinolítico (*McNeely W et al, 1998*).

1.1.5. EFECTOS SECUNDARIOS O ADVERSOS.

Si bien la Aspirina, como todos los AINEs, es responsable de lesiones que pueden afectar a distintos órganos, las más destacadas son aquellas que se producen a nivel digestivo (*Bjorkman*

DJ^b, 1998). Existen numerosos trabajos que intentan explicar los mecanismos fisiopatológicos de dichos efectos secundarios, siendo necesario distinguir entre la fisiopatología de los efectos gastroduodenales asociados a la administración de Aspirina de los otros segmentos del tubo digestivo (*Hochain P et al, 2000*).

La fisiopatología de los efectos secundarios es atribuida, por una parte, a sus efectos locales (efectos tópicos locales) y por otra, a sus efectos sistémicos (efectos derivados de su mecanismo de acción: inhibición de la COX y alteración de la microcirculación); ambos se combinan para favorecer la formación de lesiones más o menos importantes.

1.1.5.1. EFECTOS LOCALES.

La Aspirina y sus derivados tienen propiedades irritantes de contacto; este efecto local es independiente de su mecanismo de acción y no es posible prevenirlo mediante administración de prostaglandinas exógenas. La Aspirina es un ácido débil debido a su bajo pK_a y se encuentra no ionizada a nivel gástrico, siendo liposoluble en el mismo, pudiendo difundir fácilmente hacia el interior de la membrana. En su paso a través de las células epiteliales y debido a que en el interior de dichas células existe un pH neutro, la Aspirina se encontraría en su forma ionizada, aumentando su hidrofilia y quedando por tanto solubilizada en el agua atrapada en el interior celular donde se acumula, provocando como consecuencia un posible riesgo de destrucción celular (*Scarpignato C, 1995*). Este fenómeno podría estar facilitado por la capacidad de la Aspirina de destruir la hidrofobicidad del moco de revestimiento (*Lichtenberger LM, 1995*).

La unión de ambos efectos origina un importante efecto tópico; después de la administración de Aspirina protegida, la absorción intestinal disminuye fuertemente el riesgo en pacientes voluntarios sanos. Todos estos efectos reflejan la aparición de lesiones superficiales sobre la mucosa, tales como hemorragias, erosiones y una de las lesiones más severas como la úlcera. La posología y forma de administración son determinantes en estos efectos gastrointestinales (*Cole AJ et al, 1999*).

1.1.5.2. EFFECTOS SISTÉMICOS.

i) Inhibición de la COX. La inhibición de esta enzima es común a todos los AINEs, siendo la responsable tanto de sus efectos beneficiosos como de sus efectos adversos. Esta inhibición es un factor esencial en la formación de las lesiones gastroduodenales y se manifiesta por vía sistémica independientemente de la vía de administración de estos fármacos.

La Aspirina es un inhibidor de las dos isoformas de la COX. La inhibición de la síntesis de PGs favorece la ruptura del equilibrio entre la agresión y la defensa de la mucosa gastroduodenal, esencialmente por la disminución de mecanismos protectores; disminución de la síntesis y secreción de mucus, disminución de la secreción de bicarbonato, disminución del flujo sanguíneo mucoso, reducción de la proliferación epitelial. Se ha demostrado que la Aspirina, a dosis terapéuticas habituales, aumenta la secreción ácido gástrica (*Hochain P et al, 2000*).

ii) Alteración de la microcirculación. La Aspirina, al igual que otros AINEs, puede ser el origen de los accidentes vasculares ligados a la adherencia de los polinucleares al endotelio de los capilares de la mucosa digestiva, favorecida por la inhibición de la síntesis endotelial de las prostaciclina (agente antiagregante) y por aumento de las moléculas de adhesión notablemente intracelulares de tipo I. Esta adherencia de polinucleares al endotelio, se traduce en una obstrucción vascular responsable de una isquemia y la activación de estos polinucleares, se acompaña de una producción de radicales libres y de proteasas susceptibles de inducir las lesiones tisulares (*Anderson DC et al, 1993*).

La fisiopatología de la lesiones digestivas no gastroduodenales es una enfermedad común; dichas lesiones se deben, esencialmente, a una producción excesiva de radicales libres y alteración de funciones celulares que dan lugar a un aumento en la permeabilidad intestinal y como consecuencia a alteraciones de la mucosa gastrointestinal. Los efectos vasculares de la Aspirina tienen un papel importante en estas complicaciones gastrointestinales dando lugar fundamentalmente a la producción de hemorragias (*Bjarnason I et al, 1993*).

Las complicaciones gastroduodenales son las más frecuentes. La toxicidad de la Aspirina sobre la mucosa gástrica se ha llevado a cabo mediante estudios endoscópicos (*Soll AH et al, 1991*). Estas lesiones son precoces y se producen a dosis terapéuticas. Las complicaciones hemorrágicas gastro-duodenales son muy frecuentes; los principales factores que la favorecen son: la edad, la administración asociada a otros AINEs y los antecedentes ulcerosos (*Hochain P et al, 1995*). Estas son dosis dependiente (*Weil J et al, 1995*). Una anemia ferropénica sin lesión digestiva visible puede ser observada después de la administración de Aspirina. Otras complicaciones gastroduodenales más raras se han indicado: estenosis y perforaciones (*Lanas A et al, 1997*).

Los otros fragmentos digestivos son menos frecuentemente lesionados por la Aspirina, produciendo enfermedades esofágicas (esofagitis y estenosis esofágica). El riesgo de ruptura de varices aumenta en casos cirróticos. Los efectos adversos de la Aspirina sobre el intestino delgado son perforación, hemorragias y aumento de la permeabilidad intestinal. Las perforaciones y hemorragias son estudiadas a también a nivel del colón, las colitis colaginosas y estenosis rectales con los supositorios que contienen Aspirina (*Boyce HW et al, 1998; Bjarnason I et al, 1993; Van Gossum A et al 1993*).

En el caso del Triflusal, son pocos los datos acerca de sus efectos adversos; los más frecuentemente descritos son dolor gástrico, náuseas, vómitos y eritema. En comparación con la Aspirina, ha reducido el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con ictus isquémico y no aumenta el tiempo de sangría ni la cantidad de sangre transfundida tras las intervenciones de cadera a diferencia de la Aspirina (*McNeely W et al, 1998*).

Contrariamente a los AINEs no aspirínicos, no existe un estudio permanente para proponer una profilaxis medicamentosa de los accidentes digestivos ligados a la Aspirina. Una perspectiva de futuro sería una información de los riesgos potenciales de las complicaciones digestivas ligadas a la administración de este fármaco que en la automedicación puedan ser difundidas. La búsqueda del riesgo de las complicaciones digestivas después de la administración de la Aspirina a dosis terapéuticas debería estar en práctica, con el fin de prevenir

una propagación, que podría ser beneficiosa, de la prescripción de un tratamiento preventivo que queda sin determinar (*Hochain P et al, 2000*).

1.1.6. FORMAS DE PRESENTACIÓN.

Tanto el AAS como el Triflusal son fármacos utilizados actualmente; están comercializados bajo la forma farmacéutica de comprimidos y cápsulas, respectivamente, ambas de administración oral. Sin embargo, en el caso del AAS, debido a sus efectos secundarios y a su elevada inestabilidad química sufre constantemente manipulaciones en su molécula a fin de obtener algunas características especiales, como por ejemplo, el acetilsalicilato de lisina, el cual es soluble y se puede administrar por vía parenteral, bien intramuscular o endovenosa. También pueden realizarse modificaciones de la forma de presentación con el mismo objetivo, existiendo por lo tanto distintas preparaciones con características diferentes:

Formas tamponadas o efervescentes: estas formulaciones suelen contener ácido cítrico y bicarbonato bajo la forma de una solución de gas que tiene un pH comprendido entre 5.5 y 6 las cuales minimizan los problemas de irritabilidad gástrica ya que mejoran la solubilidad de la molécula, incrementando la velocidad de absorción y por tanto reduciendo la irritación de la mucosa gástrica.

Presentaciones con cubierta entérica: debido al recubrimiento especial que contienen, no se disgregan en medio ácido pero sí en medio neutro, de manera que atraviesan el estómago y llegan íntegras a nivel intestinal, donde comienzan a disgregarse en la segunda mitad del duodeno, ya que el pH se eleva en esta zona. No está comercializada en España.

Formas de liberación prolongada: es una forma farmacéutica donde el AAS está microencapsulado en matrices de cera, resinas, plásticos o polímeros, con velocidades de desintegración lentas y progresivas a nivel del intestino delgado; es útil cuando se requieren tratamientos prolongados y no importa la rapidez de la acción ya que al reducir el contacto con la mucosa gástrica se minimizan los efectos lesivos gastrointestinales (*Salgado A et al 1999*).

Hoy día está aumentando el uso de sistemas organizados en las preparaciones farmacéuticas, ya que estos juegan un papel importante en la formulación y estabilidad de los fármacos. Empiezan a tener importancia las interacciones de fármacos con micelas (*Oliveira AG et al, 1990; Segovia MJ et al, 1996; Ferrit M et al, 2004*) y liposomas (*Matos C et al, 2001*) ya que estos tienen una implicación directa en la absorción y estabilidad de formas farmacéuticas. Estos sistemas ofrecen una amplia variedad de condiciones en el medio, de manera, que cualquier manipulación puede dar lugar a una formulación más estable incrementando la eficiencia en la liberación y control de los efectos sobre la estabilidad de los fármacos.

1.2. SISTEMAS ORGANIZADOS.

Numerosos investigadores han centrado su atención en las micelas, vesículas y liposomas como medios de reacción, ya que es sabido que en la mayoría de los casos la velocidad y los mecanismos de acción de todo tipo de reacciones químicas pueden alterarse cuando éstas se llevan a cabo en presencia de compuestos anfifílicos en lugar de los disolventes puros.

Además, es necesario indicar que tanto micelas como microemulsiones, vesículas y bicapas se utilizan como agentes de imitación de membranas de sistemas biológicos debido a la existencia de similitudes estructurales entre, por ejemplo, las micelas esféricas y proteínas globulares (Azuma N et al, 1998); entre los sistemas catalíticos de enzimas y las micelas funcionales (Djeghaba Z et al, 1991; Djeghaba Z et al, 1995) y entre la catálisis micelar y de transferencia de fase (Fiamegos YC et al, 2005).

Como consecuencia de la estructura y las propiedades de estos sistemas, los investigadores continúan el estudio de los mismos e incluso la síntesis de nuevos anfifílicos con diferentes estructuras de sus grupos de cabeza, cadenas alquílicas y grupos funcionales con el objetivo de descubrir nuevos efectos y, por lo tanto, nuevas aplicaciones de los citados sistemas.

1.2.1. GENERALIDADES.

Los sistemas organizados se forman como consecuencia de una organización espontánea de moléculas anfifílicas naturales y sintéticas, es decir, surfactantes o detergentes en disolución.

Los surfactantes, al presentar carácter anfifílo, se caracterizan desde el punto de vista fisicoquímico, por presentar una dualidad polar-apolar, es decir, presentan en su molécula regiones hidrofílicas e hidrofóbicas ya que contienen una larga cadena hidrocarbonada apolar y un relativamente pequeño grupo de cabeza polar.

La parte polar posee afinidad por los disolventes polares, en particular el agua, y se denomina comúnmente parte hidrófila o hidrofílica. Por el contrario, el grupo apolar recibe el nombre de parte hidrófoba o hidrofóbica o bien lipofílica. Esta estructura es la responsable de que para buscar un equilibrio, siempre tienda a migrar hacia la interfase, de forma que su grupo polar se encuentre dentro del agua y su grupo apolar orientado hacia la superficie o hacia un disolvente orgánico, entendiéndose por superficie el límite entre una fase condensada y una fase gaseosa y por interfase el límite entre dos fases condensadas.

Como consecuencia de la propiedad anteriormente citada, se originan agregados dinámicos de distintas formas dependiendo de la naturaleza y estructura del anfifílo, así como, de la composición de la disolución, cuya característica común es la presencia de una región interfacial separada de la voluminosa fase acuosa polar de una región hidrocarbonada apolar. Estas estructuras se muestran en la **Figura 1.3**.

Cuando las moléculas anfifílicas son surfactantes, se concentran en la interfase aire-agua, en agua o en general en disolventes polares, tendiendo a asociarse para formar coloides de asociación conocidos como micelas. Las micelas son agregados coloidales formados por moléculas de surfactante a partir de una determinada concentración denominada, concentración micelar crítica (*cmc*). Los surfactantes de doble cadena pueden formar vesículas; la adición de disolventes apolares genera micelas reversas; la adición de cosolutos y disolventes apolares

genera microemulsiones y otras estructuras ordenadas conforme se incrementa la concentración de surfactante.

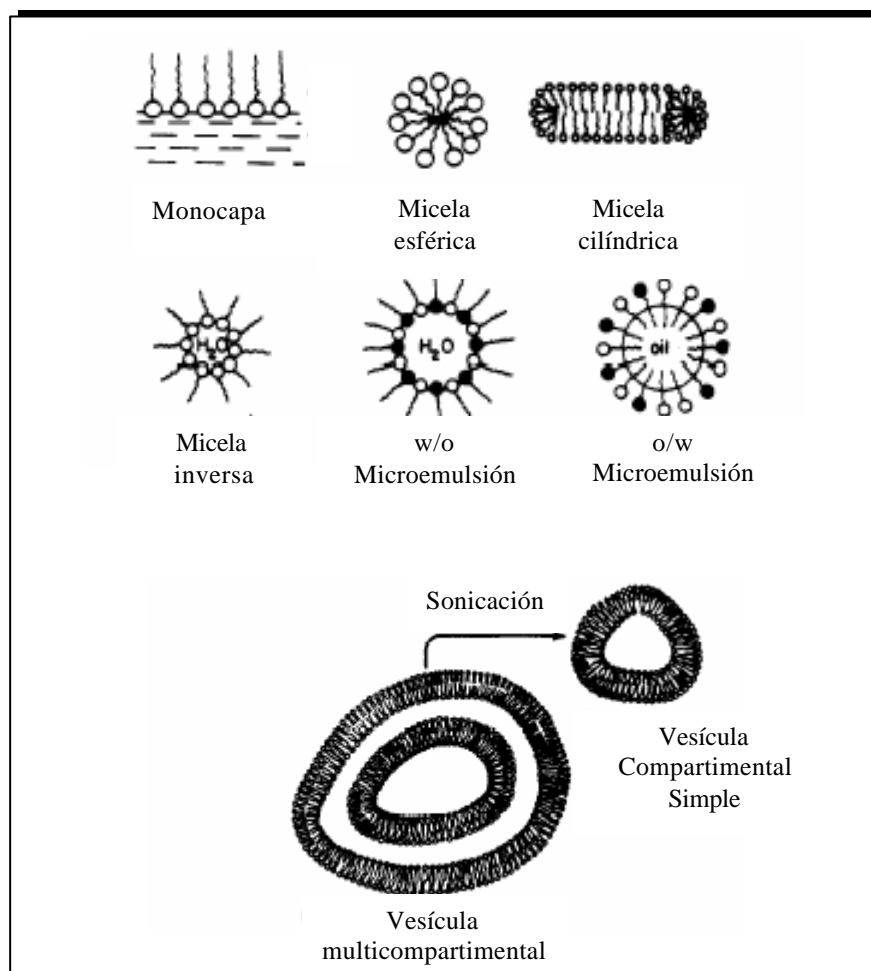


Figura 1.3. Esquema de representación de los distintos tipos de sistemas organizados.

1.2.2. CLASIFICACIÓN.

Las micelas se clasifican también en función de la carga del grupo de cabeza del surfactante que da lugar a las mismas, por lo que estos surfactantes se clasifican en iónicos (catiónicos y aniónicos), zwitteriónicos y no iónicos, por lo que sus micelas se clasifican igual que estos, como se muestra en la **Tabla 1.1**.

Tabla 1.1. Clasificación de los surfactantes.

| CLASIFICACIÓN DE LOS SURFACTANTES | | |
|--|--|---|
| SURFACTANTES IÓNICOS | | |
| CATIÓNICOS | Aminas y amonios de cadena lineal | Sales de alquil amonio cuaternarios |
| | Alquilamonio en heterociclos insaturados | Sales de alquilpiridinio Derivados del quinolinio N-alquilftalazinio Derivados del imidazolonio |
| | Alquilamonio en heterociclos saturados | Derivados del piperidinio Derivados del morfolinio |
| | Derivados del petróleo | |
| | Nitrogenados con otros grupos hidrofílicos | Aminas, ésteres, éter aminas Alcalonaminas Óxido de amina Etoxiaminas Aminoácidos anfóteros |
| | No nitrogenados | |
| ANIÓNICOS | Sulfatos | Sulfatos de alcoholes 1 ^{os} y 2 ^{os} Sulfatos de n-etoxialcoholes y etoxifenoles Aceites y grasas sulfatadas Monoglicéridos sulfatados Alcanolamidas sulfatadas. |
| | Alquil-aril-sulfonatos | |
| | Sulfonatos de petróleo | |
| | Sulfonatos de alfa-olefinas | |
| | Otros sulfonatos | Sulfonatos de parafina Lignosulfonatos Compuestos sulfomonocarboxílicos Sulfosuccinatos y sulfosuccinamatos Alquilgliceriléter sulfonatos Sulfoalquilester de ácidos grasos |
| | Otros surfactanes aniónicos | Surfactantes organo-fosforados Acilaminoácidos (sarcósidos) |
| SURFACTANTES NO IONICOS | | |
| Alcoholes y fenoles etoxilados | Alcoholes lineales etoxilados Alquilfenoles etoxilados Tioles y mercaptanos etoxilados | |
| Esteres de ácidos grasos | Ácidos grasos etoxilados Etilenglicol y glicerol ésteres | |
| Surfactantes no iónicos nitrogenados | Amidas y alcanolamidas Aminas etoxiladas Amidasetoxiladas Óxidos de aminas terciarias | |
| Surfactantes naturales | Lipopeptidos | |
| | Fosfolípidos | |
| | Derivados de carbohidratos | Alquilpoliglicósidos Colesterol glicosidos Derivados de RO-D piranosas Glúcidos alquilesteres Hexitoles y anhidrohexitoles |
| SURFACTANTES ANFÓTEROS (ZWITERIÓNICOS) | | |
| Aminoácidos propiónicos Sulfobetainas Imidoácidos propiónicos N-alquilbetaina | | |

1.2.3. FORMACIÓN DE MICELAS.

La formación de micelas a partir de surfactantes en disolución está inducida por interacciones hidrofóbicas entre las partes hidrocarbonadas de las moléculas de surfactante equilibrada con su agua de hidratación y los efectos repulsivos electrostáticos de los grupos de cabeza.

Las micelas son estructuras altamente dinámicas; esto puede observarse en las propiedades de movimiento de los monómeros, los cuales pueden rotar alrededor de su eje molecular, difundir lateralmente alrededor de la superficie lateral; esta difusión presenta una vida media del orden de microsegundos para las cadenas dodecílicas y milisegundos para las cadenas hexadecílicas. Cuando los surfactantes contienen cadenas alquílicas de elevada flexibilidad estas pueden presentar un movimiento segmental (*Ernandez JR et al, 1977*).

La micelización puede estar enfocada como un solo proceso caracterizado por una serie de equilibrios y constantes de equilibrio o bien como un proceso de separación de fases, siendo considerada la *cmc* como una de estas fases, seguida por varias mesofases y finalmente la formación de cristales. Algunas veces en la secuencia de las fases estas tienden a dar vesículas (*Svenson S, 2004*).

En disoluciones con una concentración de surfactante inferior a la *cmc*, las moléculas de surfactante existen como especies individuales, pares de iones o subagregados micelares en el medio, presentando propiedades físicas y químicas ideales.

Sin embargo, un incremento en la concentración de surfactante provoca una desviación gradual de la linealidad, esto a partir de la agregación micelar, es decir, cuando se alcanza la *cmc*; en este momento, conforme se incrementa la concentración de surfactante todas las moléculas del mismo se incorporan dentro de las micelas mientras que la concentración de surfactante en estado monomérico permanece constante, debido a la existencia de un equilibrio dinámico monómero-micela, produciéndose por tanto, un cambio brusco en las propiedades

físicas y químicas, así como su alejamiento de la linealidad (Kano K et al, 1991; Landgren M et al, 1992).

Por este motivo, los métodos de determinación de la *cmc* están basados en la medida de una propiedad física o química que varía en función de la concentración de surfactante; las propiedades normalmente utilizadas son la viscosidad, la tensión superficial y la conductividad (Pérez-Rodríguez M et al, 1998; Kang KH et al, 2001; Murphy A et al, 2002; Mata J et al, 2005; Mehta SK et al, 2005; Yaseen M et al, 2005).

Actualmente se emplean otras técnicas como la calorimetría (Andersen SI et al, 2000) y microcalorimetría de titulación isotérmica (Jiang N et al 2005), técnicas de separación como cromatografía electrocinética micelar (MECK) (Fuguet E et al, 2005), filtración de membrana (Fang Y et al, 1998), electroforesis capilar (Nagamine N et al, 1998; Nakamura H et al, 1998) y técnicas espectroscópicas como espectroscopía de fluorescencia (Goon P et al, 1997; Thorsteinsson MV et al, 2005), utilizando sondas internas o externas, espectroscopia ultravioleta Visible (UV-Vis) (Broxton TJ et al, 1994), espectroscopia de infrarrojos (Tran CD et al, 2005), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) (Kjellin URM et al, 2003). Es necesario indicar que puede haber diferencias en el valor de la *cmc* obtenida por los diferentes métodos (Allohedan HA et al, 1987).

El valor de la *cmc* no es un valor concreto, sino que es un valor medio dentro de un rango de concentraciones, que puede ser relativamente amplio si el surfactante es una mezcla de varias especies químicas notablemente diferentes entre sí. La *cmc* depende tanto de la estructura del surfactante como la carga del mismo (Toullec J, 2003), longitud de la cadena hidrocarbonada (Aswal VK^a et al, 2002), tamaño del grupo de cabeza (Huibers PDT et al, 1998), naturaleza de los contraiones (Aswal VK^b et al, 2002; Aswal VK, 2003; Bales BL et al, 2004), así como de diferentes factores entre los que cabe citar la temperatura, pH, fuerza iónica, presencia de aditivos (sales, alcoholes) (Broxton TJ et al, 1994; Shah SS et al, 1998; Kang KH et al, 2001; Bakshi MS et al, 2005; Fuguet E et al, 2005; Varade D et al, 2005; Li W et al, 2005; Thongngam M et al, 2005).

Un parámetro relacionado con la *cmc* es el número de agregación (N) siendo o número de monómeros agregados para formar la micela; este, al igual que la *cmc*, puede variar tanto por la acción de diferentes factores, entre los que caben señalar la estructura del surfactante (longitud de la cadena hidrofóbica, contracción de la micela, tamaño del grupo de cabeza del surfactante) como por aquellos que pueden afectar a la *cmc* (sales, temperatura) (Aswal VK^{a,b} et al, 2002).

Sin embargo el número de agregación no suele estar bien definido ya que la formación de micelas es un proceso en equilibrio dinámico. El número de agregación representa una de las formas más probables de la distribución ya que las micelas son polidispersas. Sus valores suelen estar comprendidos entre 50-200.

Los métodos más utilizados para la determinación del número de agregación son “*quenching*” de fluorescencia de tiempo resuelto y estado estacionario (Alargova RG et al, 1998) y dispersión de neutrones de pequeño ángulo (Aswal VK^{a,b} et al, 2002).

1.2.4. ESTRUCTURA MICELAR.

La estructura micelar y por tanto, las propiedades de la micela, son diferentes dependiendo del medio que la rodea, ya que en disolventes polares, da lugar a la formación de micelas directas, pudiendo variar las propiedades de la misma en función de la carga del surfactante. En disolventes apolares da lugar a la formación de micelas inversas. Las posibles diferencias en su estructura se indican a continuación:

1.2.4.1. ESTRUCTURA EN DISOLVENTES POLARES.

En disolventes polares como el agua, los monómeros se asocian para formar una micela con sus cadenas hidrofóbicas dirigidas hacia el interior, constituyendo el *core* de la micela, estando sus grupos de cabeza dirigidos hacia el exterior y localizados en la interfase agua-micela de manera que actúan como protección de la cadenas hidrofóbicas de la fase acuosa.

La carga eléctrica de una micela es neutralizada por los contraiones de la misma en una doble capa localizada alrededor de ella. La primera capa adyacente a su superficie se denomina capa de Stern (Rathman *JF et al*, 1984). En esta capa los contraiones están absorbidos de tal manera que, tras agitación térmica, estos migran junto con la micela, según el modelo más aceptado ya que los grupos de cabeza forman parte de esta capa. La otra capa más externa es la capa difusa o de Gouy Chapman, por lo que estos iones están más difusos en el volumen de agua como consecuencia de la agitación térmica. La concentración del contraión disminuye de forma exponencial conforme aumenta la distancia a la superficie de la micela (Ortega *F et al*, 1987; Bravo *C et al*, 1992) (Figura 1.4).

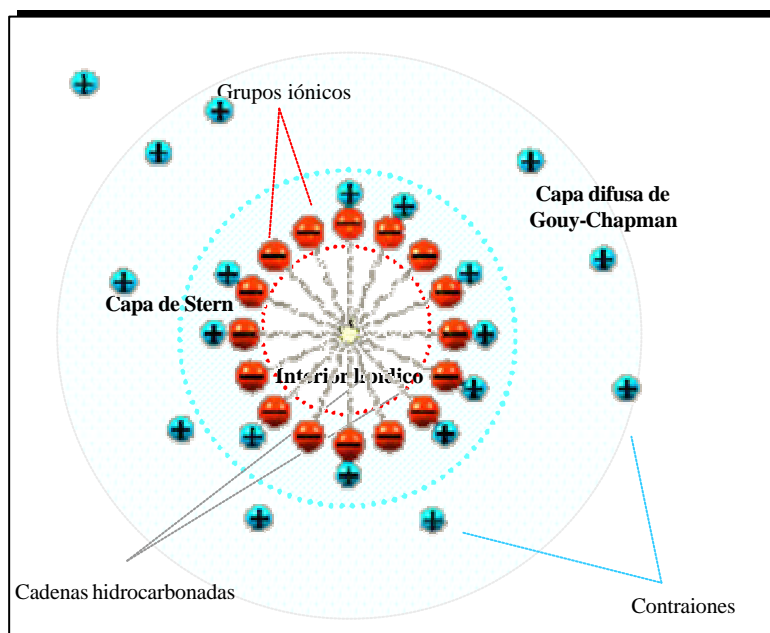


Figura 1.4. Representación esquemática de la estructura de una micela iónica.

El radio del *core* de la micela es aproximadamente la longitud de las cadenas alquílicas extendidas de los surfactantes. Se ha pensado que el *core* de la micela está constituido por dos regiones, *core* externo que contiene aproximadamente los primeros cuatro grupos metileno de las cadenas hidrocarbonadas, llamada también manto, capa de empalizada o *palisade* y el *core* interno que es inerte. Según el modelo básico de Hartley, el volumen total de la micela es cinco

veces mayor que la capa de Stern (*Weijnen JGJ et al, 1992*). Este modelo es válido para micelas iónicas y no iónicas (*Buurma NJ et al, 1999; Buurma NJ et al, 2004*).

Las micelas zwitteriónicas son también consideradas como esferas con los residuos aniónicos extendidos hacia el exterior quedando los residuos catiónicos en el interior. Como consecuencia de que la densidad de carga de los residuos catiónicos es mayor que la de los residuos aniónicos éstas pueden atraer aniones, si bien, suelen ser formas neutras y la conformación de sus grupos de cabeza no es muy conocida (*Ciapiani A^{a,b} et al, 1991; Di Profio P et al, 1998; Ghosh KK et al, 2000*).

1.2.4.1. ESTRUCTURA EN DISOLVENTES APOLARES.

En disolventes apolares los grupos de cabeza de las moléculas del surfactante están orientados hacia el interior del *core*, el cual es polar y las cadenas hidrocarbonadas están dirigidas hacia el exterior; esta disposición origina un tipo de micelas conocido como micelas inversas o micelas invertidas (*D'Angelo M et al, 1994; Hasegawa M et al, 1994*).

1.2.5. PROPIEDADES MICELARES.

Las dos propiedades más importantes de los sistemas micelares son la capacidad de unión de iones de signo contrario a los grupos de cabeza de los surfactantes (unión de contraiones) y la capacidad de unión de substratos o solubilización.

1.2.5.1. UNIÓN DEL CONTRAIÓN.

Como se ha indicado anteriormente, las micelas están formadas por un delicado balance de fuerzas opuestas en las que intervienen interacciones hidrofóbicas atractivas cadena-cadena que favorecen la agregación y las repulsiones electrostáticas entre los grupos de cabeza que se oponen a la micelización. Los contraiones estabilizan las micelas ya que se unen a la misma neutralizando la superficie micelar y protegiéndola de las repulsiones electrostáticas; cambios en

la concentración de los contraiones provocan cambios en la concentración del agua interfacial, siendo una de las principales contribuciones que intervienen en el delicado balance de fuerzas que controlan la morfología micelar (*Knock MM et al, 2000; Geng Y et al, 2005*); otro factor importante que interviene en el proceso de formación micelar es la afinidad de la unión del contraión a la micela (*Jiang N et al, 2005*).

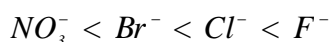
La unión del contraión a las micelas es fundamental en los procesos de catálisis o de inhibición micelar, ya que estas pueden atraer o repeler iones reactivos dependiendo de la carga eléctrica de sus grupos de cabeza. Por tanto, las micelas tienen la posibilidad de atraer a los substratos e iones reactivos pudiendo mantenerlos juntos o separados, de forma que las reacciones puedan acelerarse o inhibirse, respectivamente (*Qian JH et al, 2005*).

Otros mecanismos por los que las micelas pueden catalizar una reacción química son, bien por la estabilización de intermediarios unidos como contraiones (*Li XG et al, 1992*) o bien en ocasiones debido a que los substratos se unen a las micelas como sus contraiones (*Harada S et al, 1990*).

Los contraiones interactúan con las micelas mediante fuerzas electrostáticas, hidrofóbicas o coulombicas, originándose distintas series litotróficas para establecer las afinidades relativas de aniones y cationes a las micelas (*Pluncinski Pet al, 1992; Bhuiyan LB et al, 1992; Bocker J et al, 1994; Jiang N et al, 2005*).

En las micelas iónicas, los grupos de cabeza están disociados aproximadamente en un 30 %, ya que el 70 % está neutralizado por los contraiones; los valores de α suelen estar comprendidos entre 0.1 y 0.3 al ser muchos los factores de los que depende este valor como por ejemplo la temperatura, pH, presencia de sales, el tamaño del contraión, hidrofobicidad del contraión,...(*Aswal VK^{a,b} et al, 2002; Aswal VK, 2003; Griffiths PC et al, 2004*).

En cuanto al tamaño del contraión, refiriéndose concretamente al volumen de la esfera de hidratación del mismo, depende de la valencia del contraión. En las micelas iónicas de cetilalquiltrimetilamonio (CTAX), se ha observado que el valor de \mathbf{a} responde a la siguiente secuencia en el caso de aniones monovalentes:



Este orden de correlación coincide con las series de Hofmeister. La posición en esta serie depende de su radio de hidratación. A menor radio hidratado cambia la capacidad del anión de unirse a la superficie micelar, de manera que disminuyen las repulsiones electrostáticas entre el surfactante y los grupos de cabeza y por lo tanto se favorece la micelización. En el caso de aniones divalentes es distinto, el valor de \mathbf{a} disminuye más que en los aniones monovalentes, debido a que el radio de hidratación del anión sulfato es mayor y por tanto mayor es la capacidad para unirse a los grupos de cabeza de los surfactantes catiónicos (*Jiang N et al, 2005*).

Cuando se adicionan sales a las soluciones micelares, los contraiones de las sales compiten con los contraiones de los surfactantes que están alrededor de la micela; estos desplazamientos dependen de la naturaleza de los contraiones y de los grupos de cabeza (*Bhuiyan LB et al, 1992; Bocker J et al, 1994*). En el caso en que los contraiones adicionados sean iones reactivos, después del desplazamiento se observa un aumento en la velocidad micelar; sin embargo, cuando son iones inertes y las especies reactivas son los contraiones de los surfactantes, estos pueden causar una inhibición como consecuencia de la expulsión de los iones reactivos en la superficie micelar (*Ródenas E et al, 1985; Vera S^{a,b} et al, 1986; Vera S et al, 1988; Segovia MJ et al, 1996; Ferrit M et al, 2004*).

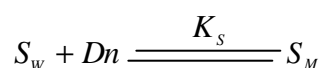
El grado de neutralización de las micelas (β) está descrito en términos de la fracción micelar de los grupos de cabeza neutralizados por el contraión. La relación entre \mathbf{a} y β está definida por la siguiente expresión $\mathbf{b} = 1 - \mathbf{a}$, mientras que \mathbf{a} se puede formular como $m = N / (1 - \mathbf{a})$, siendo m el número de iones asociados a la micela. Tanto el grado de iónización

como la fracción de superficie micelar neutralizada por los contraiones, se puede determinar por los mismos métodos directos que la *cmc* tales como electroforesis, ultrafiltración, filtración de geles, difusión, RMN, medidas de conductividad y medidas de dispersión entre otros.

1.2.5.2. UNIÓN DEL SUBSTRATO.

Uno de los factores más importantes de los efectos micelares sobre la velocidad y los mecanismos de reacción química es la unión o asociación del sustrato a la micela.

Generalmente, la asociación de un sustrato a la micela se suele explicar siguiendo el modelo de pseudofase, según el cual el volumen de agua y la micela suelen considerarse como dos fases distintas, de tal manera que la unión del sustrato a la micela tiende a ser un equilibrio dinámico entre la fase acuosa y la fase micelar, que en el caso de las reacciones químicas se puede cuantificar por una constante de unión del sustrato a la micela (K_s); dicho equilibrio queda representado por:



donde S_w representa el sustrato libre en la fase acuosa, S_M representa el sustrato unido a la micela y Dn se refiere al sustrato micelado.

La constante de unión del sustrato a la micela (K_s) se puede determinar por una relación de concentraciones, de manera que cuando el surfactante está en exceso con respecto al sustrato se puede expresar por la siguiente relación (Abuin EB et al, 1992; Lin Z et al, 1994):

$$K_s = \frac{[S_M]}{[S_w][Dn]} \quad (1.1)$$

Es muy importante el sitio de unión del sustrato a la micela, siendo este determinante en los efectos micelares sobre velocidad y mecanismos de reacción (Suratkar V *et al*, 2000). La localización de un sustrato en la micela depende de diferentes factores, siendo el más importante de ellos la propia naturaleza del sustrato, (**Figura 1.5**).

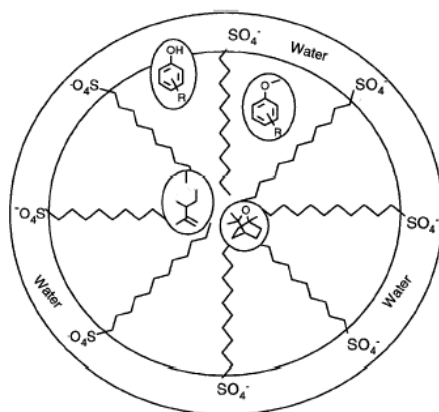


Figura 1.5. Representación esquemática de los distintos sitios de unión del sustrato en la micela según la naturaleza del mismo.

Debido a su carácter anfifílico, la fase micelar puede incorporar en su interior sustratos polares y apolares, produciendo la solubilización de los mismos a distintos niveles de la citada fase, dependiendo de la naturaleza de este sustrato: en la interfase agua-micela, entre los grupos de cabeza hidrofílicos, en la capa de empalizada de la micela o *palisade* y en el *core* inerte hidrofóbico. Algunas veces, los efectos micelares se pueden observar como resultado de la estabilización de los sustratos no muy hidrofóbicos unidos como contraiones, es decir, sin llegar a solubilizarlos en su interior (Harada S *et al*, 1990).

Los solutos con residuos polares permanecerán, normalmente, en la capa de Stern y probablemente la reacción ocurra en esta región. Si el compuesto tiene grupos polares y apolares, los grupos polares estarán orientados hacia los grupos de cabeza de la molécula de surfactante y los grupos apolares hacia las cadenas hidrocarbonadas (Broxton TJ *et al*, 1987).

Se ha demostrado que los aniones aromáticos se sitúan cerca de la interfase micela-agua (*Bacaloglu R et al, 1989; Bacaloglu R et al, 1991*). La sección aromática es embebida en la capa de empalizada con la parte cargada cerca de la interfase micelar, la cual podría estar solvatada por el agua (*Broxton TJ et al, 1988*).

La solubilización de solutos polares en micelas no iónicas, si bien se puede suponer que ocurra en la capa de polioxietileno, puede también tener lugar en el *core* externo (*Khan MN^e et al, 2001; Khan MN^{s,h} et al, 2002; Khan MN et al, 2004*)

La localización de un soluto en el interior de la micela depende también de la estructura del surfactante. El aumento de la longitud de la cadena hidrofóbica y el tamaño del grupo de cabeza producen un incremento de la unión del sustrato en la micela (*Bacaloglu R et al, 1989; Bacaloglu R et al, 1990; Bacaloglu R et al, 1991; Kang YS et al, 1991; McManus HJD et al, 1992*).

Una vez el sustrato en el interior de la micela, éste reemplaza algunas moléculas del agua de hidratación del interior de la misma, permaneciendo inmóvil como consecuencia de la formación de puentes de hidrógeno con el agua del interior (*Uchiyama H et al, 1994; Barzykin AV et al, 1994*). El sustrato en el interior de la micela puede incrementar su tamaño, de manera que puede tomar la forma desde esférica hasta elipsoidal o cilíndrica, e incluso sustratos voluminosos pueden perturbar la estructura micelar (*Mazumdar S, 1990; Bachofer SJ et al, 1991; Rakitin AR et al, 2005*).

La unión del sustrato a la micela además de la hidrofobicidad del surfactante y del sustrato depende de la carga de ambos, de la concentración del sustrato, de la presencia de sales en el medio, temperatura, pH y otros factores (*Jaeger DA et al, 1991; Gao Z et al, 1991; Li XG et al, 1992*).

Existen distintos métodos para determinar la localización o unión de un sustrato a las micelas siendo los más utilizados, estudios de solubilidad (*Hammad MA et al, 1998; De Castro*

B et al, 2001; Liao X et al, 2003), cromatografía electrocinética micelar (*Mrestani Y et al, 2001*), difracción de rayos X de pequeño ángulo (*Caetano W et al, 2002*), espectroscopía de IR (*Sando GM et al 2005*), espectroscopía de RMN (*Almeida L et al, 1998; Linberg M et al, 2001; Mullally MK et al, 2004; Whitehead TL et al, 2004*), espectroscopía de fluorescencia (*Banerjee D et al, 1996; Szajdzinska-Pietek E et al, 1997; Szajdzinska-Pietek E et al, 1998; Panja S et al, 2003; Fayed TA, 2004*), espectroscopía UV-Vis (*Sabaté R et al, 2001*). Cuando se utiliza esta última técnica, los métodos más usados son los cinéticos. En estos métodos la constante de unión pueden determinarse directamente en el caso de las reacciones espontáneas, debido a que estas reacciones se caracterizan por ser muy lentas, pero no es así en el caso de las reacciones bimoleculares ya que K_s depende de la concentración de nucleófilo, como se indicará en apartados posteriores de esta Introducción.

1.2.6. EFECTOS MICELARES.

Son distintos los mecanismos por los cuales las micelas actúan modificando la velocidad de las reacciones químicas, de manera que lo pueden hacer concentrando los reactantes en su pequeño volumen micelar (*Allohedan HA, 1987; Allohedan HA, 1990; Bacaloglu R et al, 1989; Bacaloglu R et al, 1990; Yamasihita K^{a,b} et al, 1991; Biggs S et al, 1992; Todre C et al, 1991; Zoltewicz JA et al, 1993*), estabilizando substratos intermediarios o productos (*Ródenas E et al, 1985; Vera S^{a,b} et al, 1986; Vera et al, 1988; Cerichelli G^{a,b} et al, 1991*), orientando substratos (*Bacaloglu R et al, 1989; Pelizzetti E et al 1991; Kallick DA, 1993; Jaeger DA et al, 1991; Broxton TJ^{a,b} et al, 1991; Ranganathan D et al, 1993; Kang YS et al, 1991; McManus HJD et al 1992*) pudiendo alterar las propiedades de óxido-reducción (*Sucheta A et al, 1992, Kanthimathi M et al, 2004*), las constantes de disociación (*De Castro B et al, 1998; De Castro B et al, 1999; Zhang Y et al, 2002; Taillardat-Bertschinger A et al, 2003*), eficiencia cuánticas (*Criado S et al, 1997*), reactividades (*García-Río L et al, 2004; Currie F, 2004*), propiedades físicas (*Bostrom M et al, 2002*), regio y estereo-química (*Jaeger DA et al, 1993; Merritt MV et al, 1995*). Los mecanismos implicados que tienen más importancia en la modificación de la velocidad de reacción son los efectos tanto de la concentración micelar como del medio.

1.2.6.1. MECANISMOS DE LOS EFECTOS MICELARES.

En el caso de las reacciones bimoleculares, el principal efecto sobre la velocidad de reacción es la concentración o incorporación de los reactivos en la región interfacial, normalmente llamados *efectos de la concentración micelar*.

El mecanismo exacto de la aceleración o desaceleración micelar se conoce debido a la buena descripción del ambiente de reacción de la región ofrecida por los distintos sitios de unión micelar. Para desarrollar una descripción satisfactoria de la pseudofase micelar como medio de reacción, se han estudiado los aspectos mecanísticos de los efectos micelares sobre las reacciones de hidrólisis catalizadas en agua (*Buurma NJ et al, 1999; Buurma NJ et al, 2004*).

Las diferencias entre el *core* micelar y la región de Stern hacen imposible considerar a las micelas como una entidad completa. La descripción de los efectos del medio ejercidos por las micelas establece diferencias entre la región de Stern y el cuerpo hidrocarbonado, dependiendo de la localización del sitio de unión del reactivo utilizado.

El primer objetivo para considerar a las micelas como medio de reacción es conocer dónde ocurre la misma. Como se ha indicado anteriormente, las micelas ofrecen distintos sitios de unión para las moléculas relativamente apolares; esto incluye el cuerpo hidrofóbico y los sitios de unión hidrofóbicos localizados en la región de Stern, siendo esta última particularmente flexible en la unión de las moléculas que contiene, tales como moléculas de agua, grupos de cabeza de los surfactantes ampliamente hidrofílicos y dominios hidrofóbicos debido al plegamiento hacia atrás de las cadenas del surfactante.

Como consecuencia de que la región interfacial difiere del agua como medio de reacción, esta puede afectar a la velocidad de las reacciones bimoleculares, así como a la velocidad de las reacciones espontáneas (*Buurma NJ et al, 1999; Buurna et al, 2004*); estos hechos se conocen como *efectos del medio micelar*. Es necesario indicar que existe una complejidad en la discusión de los resultados de los efectos micelares del medio, debido a la complejidad de la

caracterización de la región interfacial de las diferentes disoluciones micelares como medios para la reacción cinética (*Buurma NJ et al, 1999; Graciani MM et al, 2001; Graciani MM et al, 2002; Buurma NJ et al, 2004*).

1.2.6.1.1. EFECTOS DE LA CONCENTRACIÓN MICELAR.

Los tratamientos cinéticos y los datos de solubilización del sustrato han demostrado que los surfactantes afectan a la velocidad de las reacciones químicas por la incorporación del sustrato en el interior del agregado micelar, más que por cambios de las propiedades del disolvente, normalmente el agua, es decir, que la concentración de reactivos en el pequeño volumen del seno hidrofóbico y las interacciones electrostáticas son el principal factor implicado en el aumento de velocidad de las reacciones bimoleculares (*Bacaloglu R et al, 1990; Allohedan HA et al, 1990*).

La incorporación de un sustrato en el interior de la fase micelar puede llevar consigo bien la penetración de reactivos hasta su proximidad en la medida que pueden ser atraídos electrostáticamente por las micelas, o bien pueden ser incorporados en el interior de micelas funcionales por fuerzas químicas. Todos estos factores afectan al grado de solubilización del sustrato y unión del contraión, los cuales pueden modificar la velocidad de reacción en las soluciones micelares (*Bacaloglu R et al, 1989; Bacaloglu R et al, 1990; Bacaloglu R et al, 1991; Bacaloglu R et al, 1992*).

Para las reacciones bimoleculares, el grado de aumento de la velocidad micelar depende ampliamente del grado de unión del contraión a las micelas. Las reacciones ocurren entre el sustrato solubilizado en la fase micelar y los contraiones unidos en la capa de Stern. La frecuencia de las colisiones moleculares incrementa como consecuencia de la asociación cerrada entre las dos especies reactivas en la interfase micelar.

Existen casos en los que las micelas solubilizan al sustrato, pero éste repele los contraiones reactivos o no los atrae eficientemente, con lo cual los reactantes se separan y como

resultado la reacción se inhibe; el grado de inhibición depende sobre todo del desplazamiento del sustrato hacia el interior de la micela (Todre C et al, 1991).

1.2.6.1.2. EFECTOS DEL MEDIO.

Junto con los efectos de la concentración, las micelas consideradas como medio de reacción producen cambios en la reactividad, tanto del ión reactivo como del sustrato, conocidos como *efectos del medio micelar* (Stadler E et al, 1984; Graciani MM et al, 2001; Graciani MM et al, 2002). Este efecto surge como una combinación de la preorientación del sustrato en la micela, microviscosidad, polaridad y efectos de la carga.

El efecto preorientacional, es decir, la capacidad que tienen las micelas de solubilizar los sustratos en orientaciones específicas, es uno de los factores más importantes que facilitan la reacción, permitiendo el control tanto de la regioselectividad como la estereoselectividad. Una localización y orientación favorable del sustrato en las micelas puede incrementar su reactividad (Pelizzetti E et al, 1991; Kallick DA, 1993).

Los sustratos cargados permanecen junto con los grupos de cabeza cargados con carga opuesta; como consecuencia que éstos están dirigidos hacia el exterior de las micelas y que además existen iones reactivos unidos a ellas, atraen a los sustratos hacia su proximidad pudiendo favorecer una orientación del reactante en este término.

Cuando los sustratos son aniones aromáticos, la interacción entre los átomos cargados positivamente en los grupos de cabeza y el sistema p del anillo aromático, contribuye a incrementar su reactividad en el interior de las micelas (Pelizzetti E et al, 1991; Jaeger DA et al, 1991; Broxton TJ^{a,b} et al, 1991; Ranganathan D et al, 1993; Kallick DA, 1993).

La microviscosidad de las micelas es mucho mayor que la viscosidad del disolvente homogéneo que las rodea, con lo cual, una vez incorporados los sustratos en las micelas tienen

menos libertad translacional y rotacional, que se refleja en la reactividad, estereoselectividad y regioselectividad del producto (*Yamasihita K^{a,b} et al, 1991; Hasegawa M et al, 1994*).

Las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas entre el substrato y micela pueden contribuir, para algunas reacciones, a la modificación de la energía de activación y entropía. Las micelas que actúan catalizando una reacción disminuyen la energía de activación y la entropía; sin embargo las micelas que producen efectos inhibidores las incrementan (*Evans CH et al, 1992*).

Tanto en las reacciones unimoleculares como en las reacciones bimoleculares, el entorno micelar conduce a la reducción de la energía libre, diferenciando entre el estado fundamental y el estado de transición; por ello, cuando las reacciones son aceleradas pueden estabilizar electrostáticamente intermediarios, más en el estado de transición que en el estado fundamental. La baja polaridad del ambiente, por ejemplo en el caso de las micelas catiónicas, puede disminuir la energía libre del voluminoso estado de transición aniónico, en el que la carga está más deslocalizada que en el estado fundamental; sin embargo, en micelas aniónicas puede darse el efecto contrario; excepcionalmente algunas reacciones unimoleculares como las descarboxilaciones y desfosforilaciones son catalizadas por la estabilización de intermediarios (*Cerichelli G^{a,b} et al, 1991*).

Sin embargo, la estabilización del estado fundamental resulta ser una inhibición, como por ejemplo, la inhibición de la descomposición espontánea del carboxilato *m*-nitrofenil-9-fluoreno en micelas de CTABr que se atribuye a la estabilización del estado fundamental, en el cual existe una elevada carga deslocalizada mayor que en el estado de transición (*Correia VR et al, 1992*).

La inhibición observada por micelas catiónicas de CTABr en la reacción de alqueno bromación se debe particularmente a la baja polaridad de la superficie micelar, por lo que la reacción implica una separación de la carga y también la estabilización del estado inicial, es

decir, los iones Br^{-3} se forman cuantitativamente entre Br^{-2} y Br^{-} en presencia de micelas de CTABr y son fuertemente estabilizados por las mismas (Cerichelli G^a et al, 1991).

En ausencia de micelas, el ión azida (N^{-3}) es no reactivo en las sustituciones nucleofílicas aromáticas (SN), pero las interacciones que favorecen el estado de transición tienden a desaparecer en micelas de CTABr ya que estas al ser electrófilas, conducen a la polarización del ión azida y, por tanto, a la estabilización de su estructura apareciendo como resultado un sorprendente nucleófilo reactivo (Bunton CA et al, 1987).

1.2.6.2. FACTORES QUE AFECTAN AL COMPORTAMIENTO MICELAR.

Existen distintos factores que afectan al comportamiento micelar sobre la velocidad y mecanismos de las reacciones químicas; los más importantes son la estructura del surfactante (hidrofobicidad, grupo de cabeza, carga), estructura del sustrato (hidrofobicidad, posición y naturaleza de sus sustituyentes), naturaleza de los contraiones y presencia de sales y otros aditivos.

1.2.6.2.1. ESTRUCTURA DEL SURFACTANTE.

La estructura del surfactante juega un papel muy importante en la modificación de la velocidad de reacciones en medios micelares. Pequeños cambios en la misma pueden inducir cambios en las propiedades de superficie y rigidez de la micela que afectan marcadamente a la reactividad de los sustratos (Bacaloglu R et al, 1991; Broxton TJ et al, 1993). El tamaño, la naturaleza y la posición de los grupos de cabeza de la micela son factores importantes, así como también lo es la longitud de sus cadenas hidrofóbicas (Göktürk S, 2005).

Se sabe que la reactividad de las micelas aumenta con el incremento del volumen de sus grupos de cabeza, tanto en micelas con contraiones reactivos (Cuenca A, 1998) como en micelas con contraiones no reactivos (Germani R et al, 1993, Cuenca A, 1997). Existen dos factores

implicados en este incremento: el primero está relacionado con la polarización y alteración de la hidratación del contraión reactivo y el segundo con las interacciones electrostáticas entre el sustrato y los grupos de cabeza iónicos los cuales incrementan con el volumen del grupo de cabeza de la micela (*Broxton TJ et al, 1993*).

Los parámetros de unión de los contraiones a la superficie de las micelas decrecen con el incremento del tamaño del grupo de cabeza; sin embargo, la constante de velocidad de orden dos aumenta y por tanto incrementa la constante de velocidad global de primer orden (*Cuenca A, 1998*). Todo esto puede atribuirse a la alteración del agua de hidratación de los iones reactivos debido a los voluminosos grupos de cabeza, lo que conduce a un incremento de la nucleofilia de esos iones junto con el incremento de las interacciones electrostáticas entre los sustratos y los grupos de cabeza (*Bacaloglu R et al, 1991; Germani R et al, 1993*). El aumento de velocidad se puede justificar debido a que las cadenas alquílicas de los grupos de cabeza sufren un plegamiento hacia la superficie de la micela, lo que reduce el contacto de la cadena alquílica con el agua, de manera que la reacción se desplaza a una región de menor polaridad (*Bacaloglu R et al, 1991; Broxton TJ et al, 1993*).

Los parámetros de unión de los contraiones también dependen de la hidrofobicidad de los grupos de cabeza y de la existencia de plegamientos hacia atrás de residuos alquílicos de los grupos de cabeza ya que el plegamiento reduce el espacio entre los grupos de cabeza disponibles para los contraiones (*Bacaloglu R et al, 1991*). Estos factores también pueden afectar a la constante de unión del sustrato, es decir, la cantidad de sustrato unido a la micela (*Bacaloglu R et al, 1991*).

Los parámetros de unión para los contraiones y los sustratos aumentan con el incremento de la longitud de la cadena según incrementa la hidrofobicidad de la misma y el tamaño del grupo de cabeza del surfactante (*Bacaloglu R et al, 1990; Kang YS et al, 1991; Kallick DA, 1993; Göktürk S, 2005*) Ni siquiera cuando el sustrato está totalmente unido a las micelas este es más reactivo que cuando está unido a surfactantes más hidrofóbicos.

Que la mayor hidrofobicidad del surfactante mejora la catálisis micelar se puede observar en una mejor disposición geométrica del sustrato con respecto a la capa de Stern; además, los efectos electrostáticos se ven favorecidos cuando incrementa la concentración de nucleófilo y la superficie de carga, perturbando la unión del hidrógeno a las moléculas adyacentes. También pueden ser importantes las contribuciones directas de las fuerzas hidrofóbicas ya que modifican los valores de energía de activación y energía libre.

El comportamiento micelar sobre la velocidad de las reacciones también depende ampliamente de la carga del surfactante (*Di Profio P et al, 1996; Possidonio S^{a,b} et al, 1999*), algunas de cuyas consideraciones se han tenido en cuenta al respecto:

Frecuentemente, las micelas no iónicas o no afectan o tienen un ligero efecto sobre la velocidad de las reacciones bimoleculares, cuando los contraiones son iones reactivos y especialmente cuando los sustratos están localizados en la superficie micelar de elevado contenido en agua; ello se debe a que las micelas no pueden atraer a los contraiones reactivos eficientemente; sin embargo algunas veces pueden inhibir este tipo de reacciones, sobre todo, cuando los sustratos son enormemente hidrofóbicos y por ello penetran en el interior de la micela donde estos son protegidos de los reactivos iónicos o nucleófilos (*Lajis NH et al, 1998; Khan MN^e et al, 2001; El Seoud OA et al, 2001; Khan MN^{s,h} et al, 2002; Khan MN et al, 2004*).

En la hidrólisis alcalina del fenilbenzoato (PB) y fenilsalicilato (PS) en presencia de micelas de Brij 35 (*Khan MN^e et al, 2001*) y Brij 58 (*Khan MN et al, 2004*), se produce una disminución de la constante de velocidad de pseudoprimer orden conforme se incrementa la concentración de surfactante. Este efecto no puede explicarse sólo en términos de la baja polaridad del medio, sino que también hay que tener en cuenta la concentración de iones OH^- en la proximidad de la molécula del sustrato, en el caso de las micelas no iónicas de Brij 35 el PB tal y como lo indican los resultados experimentales; según éstos está localizado en la capa de empalizada, donde existe una baja concentración de iones OH^- ; sin embargo, el PS parece ser que está localizado en una zona más externa de la micela, esto conlleva a una menor disminución

de la constante cinética de pseudoprimer orden. No ocurre así en el caso de las micelas no iónicas de Brij 58, en las que el PB está totalmente protegido de los iones OH^- y el PS más protegido que en el caso del Brij 35, debido a que la inhibición de la constante de pseudoprimer orden es mayor.

La reacción de eliminación 2-*p*-nitrofeniletil bromuro e iones OH^- se ha estudiado en micelas no iónicas de Tween 20 y Tween 80 y los resultados experimentales indican que las micelas no iónicas inhiben esta reacción (Graciani MM et al, 2002).

En el caso de las micelas no iónicas puede existir un efecto contrario como ocurre en la hidrólisis del *m*-nitrofenil-9-fluoreno carboxilato, donde se produce un ligero incremento en la descomposición en presencia de micelas Brij 35; sin embargo, este hecho se ha intentado atribuir a la constante dieléctrica del medio (ϵ) pero en las condiciones de reacción, un cambio en dicha constante dieléctrica del medio no es suficiente para modificar la descomposición del sustrato, lo que indica que éste está incorporado a estas micelas iónicas eficientemente (Correia VR et al, 1992).

Las micelas iónicas y no iónicas pueden tener efectos similares sobre las reacciones de algunos reactivos, pero en distinto grado. En la hidrólisis independiente del pH del 4-nitrofenil-2,2-dicloropropionato (NFDCP) en presencia de soluciones micelares de LSNa, CTACl, Arkopal N-090 como micela no iónica, se ha observado que la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) disminuye en el siguiente orden:

Agua > CTACl > LSNa > Arkopal N-090

Esto hecho puede explicarse en términos de una combinación electrónica del estado del reactivo que disminuye la actividad del agua en el sitio de reacción, por lo que existirá una contribución insignificante de los efectos electrostáticos de la interfase iónica para la estabilidad del estado de transición. Esta explicación está de acuerdo con las entalpías y entropías de

activación de la región micelar con respecto a la del agua (*El Seoud OA et al, 2001*). La determinación experimental de la variación de los sitios de solubilización del sustrato y parámetros de activación son importantes para el conocimiento de las interacciones existentes que afectan a la reactividad en sistemas organizados.

No es así, por ejemplo en el caso de la hidrólisis independiente del pH del 4-nitrofenilcloroformiato (NFCF), ya que esta reacción es acelerada por micelas catiónicas e inhibida por micelas aniónicas y no iónicas; en este caso los resultados se explican en términos de estabilizaciones electrostáticas de la micelas catiónicas y desestabilizaciones por micelas aniónicas o no iónicas del estado de transición y por las diferencias entre las propiedades de la región interfacial y el agua (*Possidonio S^{a,b} et al, 1999*).

Las micelas iónicas inhiben, generalmente, la hidrólisis espontánea, debido al carácter relativamente no polar en el interior micelar comparado con el agua; sin embargo, los efectos de las micelas iónicas sobre los efectos de las reacciones bimoleculares son debidos al incremento de la concentración de los dos reactivos en el pequeño volumen de la capa micelar de Stern. Este efecto es realmente importante en reacciones que implican el ataque de sustratos orgánicos por iones reactivos.

Teniendo en cuenta simples consideraciones electrostáticas, las micelas aniónicas incrementan la velocidad de las reacciones bimoleculares con contraiones reactivos cargados positivamente e inversamente, inhiben las reacciones de sustratos neutros con nucleófilos aniónicos ya que estas repelen a los aniones reactivos y mantienen a distancia al sustrato solubilizado.

Las micelas catiónicas deberían aumentar la velocidad de reacción entre un sustrato neutro y un anión; un por ejemplo son las reacciones de hidrólisis básicas y reacciones de sustitución nucleofílica (SN). Las reacciones bimoleculares de nucleófilos no iónicos son también aceleradas por las micelas catiónicas, pero las reacciones de electrófilos no iónicos e iónicos son retardadas.

Las micelas zwitteriónicas no deben tener un efecto tan significativo en las reacciones como en el caso de micelas catiónicas o aniónicas (Cipiciani A^{a,b} et al, 1991). Las micelas zwitteriónicas de betaínas tienen un comportamiento similar en sus efectos sobre las reacciones espontáneas igual que las micelas catiónicas, de manera que estas pueden acelerar la reacción; según consideraciones de las interacciones electrostáticas deben atraer débilmente aniones y estas atracciones han sido tratadas teóricamente (Bunton CA, 2005).

Las micelas zwitteriónicas de sulfobetaínas, aunque son formas normalmente neutras, incorporan aniones ya que la densidad de carga de los centros amonio cargados positivamente es mayor que la densidad de carga de los centros sulfonato cargados negativamente. Los resultados de la hidrólisis alcalina de los ácidos hidroxycinámicos indican que estas micelas atraen los iones OH^- ; en general, la unión del anión al grupo de cabeza cargado positivamente es debida a atracciones específicas y no coulombicas (Lianos P et al, 1983). Los iones altamente hidrofílicos son atraídos mediante atracciones coulombicas a las micelas zwitteriónicas, que si bien son normalmente, micelas neutras, las interacciones coulombicas entre éstas e iones libres depende del grado de densidad de carga de los centros cargados positivamente (Gunnarsson G et al, 1980).

Tratando la micela como una esfera en las cuales los residuos aniónicos se extienden desde los centros de amonio cuaternario, se podría pensar que la densidad de carga de la superficie esférica estos centros catiónicos debería ser mayor que la de los centros aniónicos y por lo tanto debería atraer aniones; aunque la conformación exacta de los grupos de cabeza de las micelas zwitteriónicas no se conoce exactamente, dichas interacciones son debidas a la elevada densidad de carga de los cationes comparada con la de los aniones (Delrosso F et al, 1995).

Si bien los aniones hidrofílicos se unen a las micelas catiónicas, también pueden unirse a las micelas zwitteriónicas y por lo tanto puede postularse que los iones OH^- están unidos a las micelas zwitteriónicas aumentando así el valor de la constante cinética de pseudoprimer orden (Ghosh KK et al, 2000).

Las micelas zwitteriónicas también pueden disminuir la constante cinética de pseudoprimer orden a medida que incrementa la concentración de surfactante; este es el caso de la reacción de eliminación del bromuro de nitrilo en presencia de micelas de sulfobetainas SB3-14, pero es acelerada en presencia de SB4-14 (*Brinchi L et al, 1999*).

1.2.6.2.2. ESTRUCTURA DEL SUBSTRATO.

La naturaleza del sustrato es un factor importante que afecta a la cinética de reacción en medios micelares. Fundamentalmente, la hidrofobicidad del sustrato y la naturaleza de sus sustituyentes son dos de los aspectos a resaltar sobre los efectos de la velocidad micelar.

La hidrofobicidad del sustrato induce cambios en la penetración de éste en el interior de la micela y por tanto, en la reactividad del mismo; como norma general, el incremento en el carácter hidrofóbico del sustrato incrementa la influencia sobre la velocidad de reacción en fase micelar, es decir, incrementa su catálisis o inhibición (*Vera S^b et al, 1986; Kotchevar AT et al, 1994, Moss RA et al, 1996*).

La reacción de los iones *N*-alquilbromopiridinio con OH^- es inhibida en presencia de micelas catiónicas de CTACl y CTABr cuando el grupo alquílico es un metilo o un etilo ya que éstos no estarían unidos a la micela; sin embargo, cuando la cadena alquílica es de mayor longitud estos sustratos pueden solubilizarse en el interior de las micelas, lo que conduce a un efecto catalítico (*Allohedan et al, 1982; Allohedan AH et al, 1987; Cerichelli G^{a,b} et al, 1991*).

En la hidrólisis de los ésteres *p*-nitrofenilacetato (PNPA), *p*-nitrofenilpropionato (PNPP) y *p*-nitrofenilbutirato (PNPB) la constante cinética de velocidad en fase micelar aumenta con el incremento de la hidrofobicidad del sustrato en micelas catiónicas de CTABr; sin embargo, cuando el sustrato es muy hidrofóbico, como es el caso del PNPB, se produce el efecto inverso debido a su solubilización en el *core* de la micela, si bien el valor de la constante de unión es

mayor a medida que aumenta la hidrofobicidad del sustrato, como se muestra en la siguiente secuencia (Bobicã C et al, 1995):



Una reacción en fase micelar es más sensible a la naturaleza y posición de los sustituyentes polares de los sustratos que la misma reacción en agua (Broxton TJ et al, 1988; Broxton TJ^{a,b}, 1991).

La introducción de grupos alquílicos de diferente longitud en posición 2 o en los centros de reacción del metilnaftaleno-2-sulfonato (MeONS), cambia la reactividad inherente y la hidrofobicidad de la molécula. Los grupos alquílicos en posición 6 (6-Me-MeONS) no tienen un mayor efecto estérico o electrónico sobre la reactividad. En presencia de micelas, los derivados 6-Me-MeONS presentan una reactividad significativamente menor que la del MeONS; sin embargo, los derivados 6-He-MeONS y 6-Do-MeONS son más reactivos. El incremento de la hidrofobicidad del sustrato aumenta la constante de velocidad en medios micelares, siendo esta velocidad relativamente mayor que en agua. Este aumento es mucho más apreciable en reacciones con CTABr que con CTAOH, ya que la transferencia de iones aumenta con el tamaño del grupo de cabeza para reacciones con iones Br^- y ligeramente se desfavorece cuando se trata de iones OH^- (Brinchi L^a et al, 2001).

La polaridad de la superficie del CTABr se ha utilizado en reacciones de bromación de 1-alquenos, como los ésteres dimetílicos del ácido *cis*-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico, en las que se produce una enorme inhibición con respecto a la reacción en agua; no obstante, los datos cinéticos indican que tienen distintas localizaciones en la superficie micelar dependiendo de su hidrofobicidad (Cericheli G^a et al, 1991). En algunos casos, el número de sustituyentes de los grupos arílicos en el sustrato es más importante que la longitud de la cadena (Berndt DC et al, 1992).

La velocidad de hidrólisis de ácidos hidroxicinámicos en disolución acuosa con ácido perfluorooctanónico como contraión reactivo del surfactante, indican que la variación de la estructura en el grupo hidrofóbico del ácido hidroxicinámico obtenida por la incorporación de cadenas de diferente longitud y diferentes grupos arílicos sustituidos, produce una mayor influencia en el número de sustituciones del anillo arílico que el número total de átomos de carbono del sustrato (*Berndt DC et al, 1992*).

1.2.6.2.3. NATURALEZA DE LOS CONTRAIONES.

La naturaleza de los contraiones afecta a un número elevado de propiedades de las micelas como es el número de agregación (N), la concentración micelar crítica (cmc), penetración tanto del sustrato como del agua en la micela, la cantidad de cadenas hidrocarbonadas expuestas a la superficie micelar y el potencial de superficie entre otras (*Almgren M et al, 1983; Miola M et al, 1983*).

Las micelas con contraión reactivo siguen diferentes vías de las micelas que con contraiones inertes, fundamentalmente debido a la hidrofobicidad y polarizabilidad de los contraiones, los cuales afectan a la cantidad de contraiones unidos a la micela y a la hidratación de los mismos (*Bonan C et al, 1990*).

Existen claras diferencias en el comportamiento de las micelas catiónicas unidas ligera, moderada y fuertemente a contraiones que son aniones hidrofílicos, como los iones OH^- , Cl^- y Br^- , respectivamente. Los aniones más hidrofílicos son el OH^- , F^- y SO_3^{2-} , los cuales están localizados, fundamentalmente, más en la fase acuosa que en la micelar, en la cual se localiza mayoritariamente el ión Br^- . La relación entre la constante de velocidad de orden dos comparada con la correspondiente en fase acuosa, decrece con el incremento de la hidrofiliidad o el decrecimiento de la polarizabilidad del nucleófilo siguiendo la siguiente secuencia (*Bunton CA et al, 1988*):



Las reactividades de los contraiones dependen de su esfera de solvatación, ya que puede sufrir alteraciones con las interacciones de la micela. La profundidad de la penetración del contraión en los grupos de cabeza del surfactante, depende de la nucleofilia de los contraiones de manera que se favorece la más nucleofílica. Los iones OH^- son muy hidrofílicos e interaccionan fuertemente con su agua de hidratación, de manera que su esfera de solvatación resulta ligeramente alterada por las micelas catiónicas, a pesar de las interacciones con los grupos de cabeza de los surfactantes. Sin embargo, la hidratación de los iones Br^- y Cl^- disminuye considerable y moderadamente, respectivamente, cuando estos interaccionan con la superficie micelar (Bonan C et al, 1990).

La nucleofilidad del Br^- es mayor que la del Cl^- ya que la unión con el hidrógeno reduce la nucleofilidad de los aniones, siendo este efecto más significativo con aniones hidrofílicos pequeños de elevada densidad de carga (Allohedan HA, 1989). Los aumentos en la velocidad de las reacciones químicas en presencia de micelas catiónicas de alquiltrimetilamonio en presencia de nucleófilos como el OH^- , es mayor en el caso del CTACl que en el CTABr, ya que el Br^- es más efectivo que el Cl^- en la exclusión del OH^- de la micela catiónica (Ródenas E et al, 1985).

En las reacciones químicas que ocurren en presencia de iones muy hidrofílicos, los cuales se unen mediante interacciones coulombicas muy fuertes, la constante cinética de orden dos en fase micelar no debería resultar afectada por el tamaño del grupo de cabeza del surfactante; sin embargo, los grupos de cabeza muy voluminosos deberían acelerar las reacciones de aniones que se unen específicamente a la superficie micelar (Bonan C et al, 1990). Por otro lado, la constante de velocidad de orden dos sigue una ruta adicional de reacción y se ha observado que no depende de la naturaleza del contraión, como sucede en similares catálisis de transferencia de fase (Stadler E et al, 1984).

1.2.6.2.4. ADICIÓN DE SALES Y OTROS ADITIVOS.

Todos los factores que afectan tanto al tamaño, forma y concentración micelar crítica (*cmc*) como a otras propiedades de las micelas, pueden alterar su influencia sobre la velocidad y mecanismos de las reacciones químicas. Los dos factores más importantes a considerar son la adición de sales y de aditivos orgánicos.

La presencia de sales y aditivos orgánicos controlan la unión, tanto del sustrato a la micela como la unión del contraión a la misma, como consecuencia de los cambios que sufren ciertas propiedades de las micelas (*Bravo C et al, 1992*).

Las micelas iónicas, bien sean aniónicas como el LSNa o catiónicas como el CTABr, inhiben las reacciones químicas, tanto en sustratos neutros como es el caso del fenilbenzoato (PB) (*Khan MN, 1998*) y securinina (SC) (*Lajis NH et al, 1998*) como en sustratos aniónicos entre ellos el fenilsalicilato ionizado (PS) (*Khan MN^o, 1997*), ftalimida (PT) (*Khan MN^{c,d} et al, 2001*), nitroftalimida (NPT) (*Khan MN^{h,j} et al, 2002*) e hidroxiftalimida (HFT) (*Khan MN^p, 1997*); esta inhibición es más significativa en presencia de sales y aditivos orgánicos. Sin embargo, cuando las micelas producen un efecto catalítico sobre dichas reacciones, éstas pueden ser inhibidas o suprimidas por la adición de sales y aditivos orgánicos al medio (*Khan MN 1998, Khan MN^{c,d} et al, 2001; Khan MN^{h,j} et al, 2002*).

Los efectos de las sales son específicos y dependen sobre todo de la naturaleza del ión con carga opuesta de la superficie de la micela, es decir, del contraión de la micela, ya que en dichas superficies las interacciones hidrofóbicas y electrostáticas juegan un papel muy importante. Los efectos son mayores principalmente para iones de baja densidad de carga e hidrófobos, los cuales interaccionan menos fuertemente con los contraiones no reactivos de las micelas iónicas; en general, el ión que presenta una mayor hidrofobicidad, produce un mayor efecto inhibitorio.

Los efectos de inhibición de un ión aumentan con la capacidad de disminuir el valor de la concentración micelar crítica (*cmc*) y el grado de ionización (*a*) e incrementar el número de agregación (*N*). Un incremento en el valor de este último, como consecuencia de la adición de sales, disminuye la penetración del substrato en el interior de la micela y reduce el número de micelas a cualquier concentración de surfactante, de ahí el efecto inhibitor (*Ascone I et al, 1994*).

La adición de sales inhibe la catálisis micelar por la exclusión de los reactivos iónicos de la superficie micelar, debido a una competición iónica o transferencia de iones de los grupos de cabeza y por reducción del potencial eléctrico de la superficie micelar hasta que la afinidad de los iones reactivos resulta debilitada. Además, la adición de sales y disolventes orgánicos induce una mayor hidratación de la superficie micelar, jugando un papel muy importante en este caso, el contenido en agua de dicha superficie; sin embargo, es necesario indicar que las interacciones electrostáticas son más importantes que las interacciones hidrofóbicas (*Khan MN, 1998*).

La reacción de deshidrobromación del 2-*p*-nitrofeniletil bromuro en medio básico es catalizada en presencia de micelas de sulfobetaínas de SB3-14, siendo este efecto catalítico independiente de la presencia de sales; sin embargo, el grado de catálisis depende de la afinidad de los iones por la micelas de sulfobetaínas y de su competición con los aniones reactivos OH^- por la superficie micelar; la secuencia en el desplazamiento del ión hidróxido ha sido la siguiente (*Graciani MM et al, 2001*):



1.2.7. ESTIMACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE IONES EN LA SUPERFICIE MICELAR.

Los efectos de la velocidad micelar son tratados en términos de las concentraciones del substrato solubilizado en la fase micelar y la concentración de contraiones reactivos en la

superficie micelar, es decir, en términos de la distribución de los reactantes entre la pseudofase acuosa y micelar.

En las expresiones cinéticas correspondientes a las reacciones unimoleculares, se incluye la constante de unión al sustrato (K_s); sin embargo, en el caso de las expresiones cinéticas de las reacciones bimoleculares en las cuales existen iones reactivos, dichas expresiones incluyen la constante de unión al sustrato (K_s) y la concentración del ión reactivo en la superficie micelar, ya que los efectos micelares sobre la velocidad para estas reacciones están directamente relacionados con la concentración del ión reactivo en la superficie de la micela.

Para estimar la concentración de iones en la superficie micelar, como son el grado de ionización (α) y grado de neutralización de las micelas (β), pueden utilizarse distintos métodos directos como se ha indicado en el apartado 1.1.5.1 de esta Introducción. Sin embargo, los métodos de medida directa, generalmente, no son aplicables para iones inorgánicos muy hidrofílicos, como el ión OH^- ; en este caso, existen aproximaciones alternativas y más reales mediante una determinación indirecta de las concentraciones del citado ión en la pseudofase acuosa y micelar, expresadas de la siguiente forma $[OH_w^-]$ y $[OH_m^-]$, respectivamente, obtenidas de datos cinéticos en el caso de reacciones que implican iones OH^- como iones reactivos.

Cuando un sustrato permanece exclusivamente en la pseudo-fase micelar, la constante de pseudoprimer orden puede determinarse según la siguiente expresión:

$$k_{obs} = k'_2 [OH_w^-] \quad (1.2)$$

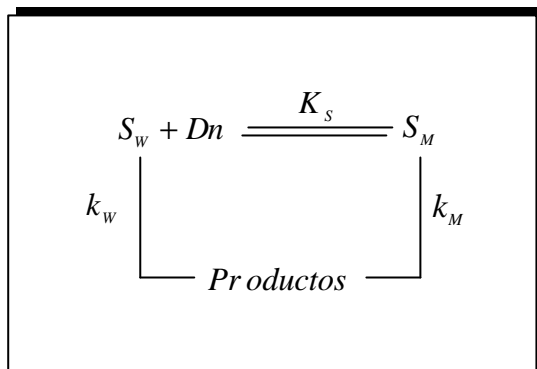
Por tanto, utilizando los valores de la constante de orden dos (k'_2), determinada en ausencia de surfactante, se puede analizar una reacción con iones OH^- como una función de la concentración de surfactante en términos de la $[OH_w^-]$.

Sin embargo, para estimar la concentración de ión reactivo en la superficie micelar, se han desarrollado distintos tratamiento teóricos; el más frecuentemente usado que predice los efectos micelares iónicos sobre la velocidad de reacción, es el modelo de pseudo-fase e intercambio iónico (PPIE) en el caso de las reacciones bimoleculares (*Bobicã C et al, 1995; Segovia MJ et al, 1996; Ferrit M et al, 2004*) y el simple modelo de pseudo-fase (PP) en el caso de la reacciones espontáneas (*Possidonio S et al, 1999; Bunton CA et al, 2001; El Seoud OA et al, 2001; Bunton CA, 2005*).

Se han desarrollado otros tratamientos teóricos para determinar la concentración de iones reactivos en la superficie micelar como, por ejemplo, mediante resolución de la Ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE) que considera la micela con una simetría esférica finita para la concentración de surfactante y electrolitos. Para explicar el aumento o disminución de la velocidad de reacción en distintos sistemas micelares se han aplicado diferentes ecuaciones cinéticas (*Ouarti N et al, 2001; Yunes SJ et al, 2005*).

1.2.7.1. TRATAMIENTOS TEÓRICOS DE LAS REACCIONES UNIMOLECULARES.

Las cinéticas son simples en el caso de las reacciones espontáneas, unimoleculares o catalizadas por agua y pueden tratarse según un **Modelo de pseudofase simple (PP)**, tal como puede observarse en el **Esquema 1.4** donde K_s es la constante de asociación en términos del surfactante micelado; k_w y k_m son las constantes cinéticas de pseudoprimer orden en la fase acuosa y micelar, respectivamente, y $[Dn]$ es la concentración que resulta de restar a la concentración total de surfactante, la concentración de monómeros asociados asumiendo que esta última es la concentración micelar crítica (*cmc*) bajo las condiciones cinéticas; los subíndices W y M indican la pseudofase acuosa y micelar, respectivamente y los corchetes indican las concentraciones en términos del volumen total de disolución.



Esquema 1.4. Diagrama de distribución del sustrato según el modelo de pseudofase. (PP).

Por lo tanto, la constante de velocidad de pseudoprimer orden puede determinarse según la **Ecuación 1.3**:

$$k_{obs} = \frac{k_w + k_M K_s [Dn]}{1 + K_s [Dn]} \quad (1.3)$$

Este tipo de tratamiento se ajusta a los datos cinéticos en los que k_{obs} aumenta o disminuye hasta alcanzar un valor constante de $k_{obs} = k_M$ que corresponde a la situación en la que el sustrato está totalmente unido a la micela. Este tratamiento también podría aplicarse a la inhibición de las reacciones bimoleculares con coiones hidrofílicos diluidos, los cuales permanecen en el agua mientras las micelas incorporan los sustratos hidrofóbicos. En estos casos, los valores K_s concuerdan con los estimados por medidas directas.

Los resultados de las pruebas espectrofotométricas de la región interface indican que esta región es menos polar que el agua, pero no muy marcadamente y los valores de la relación k_M/k_w son concordantes con la diferencia de polaridad como consecuencia de los efectos cinéticos del disolvente (*Buurma NJ et al, 1999; Buurma NJ et al, 2004*).

Este tratamiento simple de pseudofase ajusta bien los datos cinéticos de velocidad según un equilibrio de transferencia del substrato entre el agua y las micelas. Una aproximación alternativa es describir los efectos micelares en términos de la energía libre relativa del estado inicial y de transición.

En cualquier caso, el modelo de pseudofase se utiliza para explicar los valores de la relación k_M/k_W de los mecanismos de reacción, asumiendo que las propiedades de la región de la interfase pueden estar relacionadas con las propiedades del disolvente tales como la polaridad y tendencia a la aceptación o donación de enlaces de hidrógeno, los cuales tienen una relación lineal con la energía libre de solvatación (LSER) (Abraham MH et al, 1995; Quina FH et al, 1995; Bunton CA, 2001).

Este tratamiento se ha aplicado ampliamente a las reacciones espontáneas de desalaciones e hidrólisis de sustitución nucleofílica unimoleculares y bimoleculares (SN₁ y SN₂) en micelas iónicas. Con algunas excepciones, la reacción de hidrólisis es inhibida por micelas, lo cual es comprensible debido a que en la interfase, tanto la polaridad como la constante dieléctrica aparente o incluso la concentración de agua son menores que en la fase acuosa. A pesar de todo, los efectos de la velocidad micelar no se pueden explicar sólo en términos de la polaridad o contenido de agua o sal de la región interfacial, sino también teniendo en cuenta el efecto de la carga (Buurna NJ et al, 1999; Possidonio S^{a,b} et al, 1999; Brinchi L^b et al, 2001).

Observando los valores de la relación k_M/k_W las reacciones de hidrólisis de los anhídridos carboxílicos y diaril carbonatos son más rápidas en micelas de CTABr que en micelas aniónicas de LSNa, pero las reacciones de hidrólisis SN₁ son más rápidas en presencia de micelas aniónicas de LSNa (Buurna NJ et al, 1999; Possidonio S^{a,b} et al, 1999; Brinchi L^b et al, 2001). Este efecto sobre las reacciones de hidrólisis espontáneas es menos evidente en micelas de sulfobetaínas, si bien presentan un efecto similar a las micelas catiónicas (Brinchi L et al,

1999). Sin embargo, las micelas no iónicas de derivados del polioxietileno inhiben moderadamente la desacilación (Possidonio S^{a,b} et al, 1999).

1.2.7.2. TRATAMIENTOS TEÓRICOS DE LAS REACCIONES BIMOLECULARES.

La situación es más compleja en el caso de las reacciones bimoleculares. Estas son generalmente monitorizadas bajo condiciones de pseudoprimer orden. Típicamente la reacción contiene el surfactante, un substrato (S) en una concentración aproximada del orden de 10^{-5} M y un exceso de un segundo reactante, también denominado nucleófilo (N), generalmente a una concentración diez veces superior a la concentración de S. La constante de velocidad viene determinada por la siguiente expresión:

$$velocidad = k_{obs} [S_T] = k_2 [S_T] [N_T] \quad (1.4)$$

donde el subíndice describe la concentración total o estequiométrica, los corchetes describen la concentración de la solución en moles/litro, k_{obs} la constante de velocidad de primer orden y k_2 la constante de segundo orden aparente; según los casos, N puede ser OH^- ó H_3O^+ , utilizándose tampones para el “control” de la concentración del nucleófilo.

Es necesario considerar un equilibrio de transferencia de un segundo reactivo, siendo este el nucleófilo, entre las dos pseudofases, ya que las constantes de pseudoprimer orden k_w y k_M dependen sobre todo de la concentración y naturaleza del citado nucleófilo.

A concentraciones constantes del nucleófilo y en presencia de micelas iónicas, los perfiles de k_{obs} frente a la concentración de surfactante son generalmente multifásicos, de tal forma que a concentraciones por debajo de 0.1 M de surfactante aparece un máximo o un mínimo; ambos valores difieren del correspondiente valor de k_{obs} en medio acuoso, sobre todo en términos de su magnitud.

En la pseudofase micelar se puede utilizar una aproximación para describir la concentración de N como molaridad local (N_M) (Bunton CA et al, 1991). La elección de las unidades de concentración es arbitraria y se justifica teniendo en cuenta que la constante de segundo orden en medios homogéneos se describe normalmente, como unidades de concentración⁻¹ tiempo⁻¹. La extensión de la **Ecuación 1.3** a las reacciones bimoleculares da lugar a la siguiente expresión:

$$k_{obs} = \frac{k_w [N_w] + k_M^2 K_S N_M [Dn]}{1 + K_S [Dn]} \quad (1.5)$$

k_w y k_M^2 tienen las mismas dimensiones y sus valores pueden compararse directamente. Esta ecuación puede escribirse expresando la concentración de N como una relación molar, $[N_M]/[Dn]$, estando relacionada con la molaridad local por la siguiente expresión:

$$N_M = \frac{[N_M]}{[Dn] V_M} \quad (1.6)$$

siendo V_M el volumen molar de la región micelar (Bunton CA et al, 1991).

Este tratamiento presenta, generalmente, ciertos problemas en la estimación de N_M ó $[N_M]$ y V_M ya que la naturaleza de la región micelar no está bien definida. A pesar de todo, el modelo de pseudofase explica fácilmente el valor máximo de la k_{obs} con el incremento de la concentración de surfactante a concentración total de N y donde la forma de los perfiles de velocidad-[surfactante] dependen de K_S , es decir, de la hidrofobicidad del substrato.

Este modelo puede utilizarse cualitativamente pero tiene limitaciones cuantitativas que han sido atacadas en dos vertientes: en la primera, los métodos teóricos y experimentales han sido desarrollados para la estimación de la concentración del segundo reactivo (N_M) en la región

interfacial (Bunton CA et al, 1991). La segunda aproximación para describir los efectos de la velocidad en términos del equilibrio de transferencia de ambos reactantes y el estado de transición entre agua y micelas es la aplicación de la *teoría del estado de transición* (Hall DG, 1987).

Por tanto, en el caso de las reacciones bimoleculares no iónicas, la transferencia entre el agua y micelas se puede determinar experimentalmente, no siendo así en el caso de las reacciones bimoleculares en las que ambos reactivos son iónicos (Abraham MH et al, 1995; Quina FH et al, 1995). Según la **Ecuación 1.2** el tratamiento cinético simple de pseudofase implica la asunción de que el surfactante monomérico no debe afectar al valor de la k_{obs} ; sin embargo, las sales y solutos hidrofóbicos pueden inducir micelización, siendo las premicelas cinéticamente activas en algunos sistemas (Bunton CA et al, 1991; Marconi DMO et al, 1994).

Por ello es necesario considerar las reacciones de sustratos orgánicos en micelas acuosas y en el caso de las reacciones bimoleculares, para determinar las reactividades de los nucleófilos aniónicos en micelas catiónicas acuosas ya que estos sistemas han sido bastante estudiados. A pesar de todo, los tratamientos generales se han aplicado a una gran variedad de reacciones (Bunton CA et al, 1991).

Las reacciones de aniones nucleofílicos han sido muy estudiadas y sus efectos sobre la velocidad de reacción se describen por modelos desarrollados para reacciones mediadas por micelas. En términos del modelo simple de pseudofase, los aumentos de la velocidad de las reacciones bimoleculares se deben, fundamentalmente, a la concentración de reactantes en el pequeño volumen de los coloides de asociación. En principio, este modelo puede utilizarse para determinar la concentración de reactantes en la pseudofase micelar, pudiendo ser suficiente para algunos iones, pero no parece ser un método experimental para algunos iones cinéticamente importantes, como por ejemplo el ión OH^- .

La transferencia de iones entre agua y micelas ha sido estimada mediante métodos electroquímicos (Bunton CA *et al*, 1991). Estos métodos pueden determinar la concentración de iones en el medio acuoso y la concentración en las micelas, referida en términos del volumen total de solución, mediante diferencia. Sin embargo, estos métodos están sujetos a interferencias y no son adecuados cuando existe una elevada concentración de electrolitos.

La distribución del Cl^- y Br^- entre agua y micelas catiónicas ha sido determinada por la monitorización del desplazamiento químico o anchura de la línea de RMN, como una función de la concentración de surfactante y electrolitos (Blasko A ^a *et al*, 1993). Este método puede utilizarse para mezclas de iones pero, presenta algunos problemas para iones que aún pudiendo ser monitorizados mediante espectroscopia de RMN no es posible realizar una estimación exacta de la anchura de la línea u otros parámetros de la señal de RMN (Blasko A ^a *et al*, 1993). Este método no puede medir directamente la concentración de iones de nucleófilo (N_M) en la interfase agua-micela. El cálculo de la molaridad de esta zona implica expresiones de la forma de la **Ecuación 1.6** ya que es necesaria la estimación de las dimensiones de la región interfacial ocupada por este ión.

Se han desarrollado un método para determinar directamente la concentración de la región interfacial mediante un atrapamiento muy efímero de los aril-cationes generados en la reacción de desdiazonización. Estos iones pueden ser atrapados, bien en agua por nucleófilos debido a la generación de un ión diazonio hidrofílico o en las micelas pero usando un ión diazonio anfífilo. La concentración local se determina directamente a partir de la composición de los productos; estos métodos son aplicables tanto para nucleófilos iónicos y no iónicos, así como para mezclas de iones, pero no es aplicable en disoluciones alcalinas de nucleófilos aniónicos de interés como es el OH^- ó N_3^- . Al igual que en otros tratamientos de pseudofase, esta aproximación implica la asunción que la localización del catión arilo no resulte afectada por aditivos o cambios en la estructura del surfactante (Yao JH *et al*, 1994).

Las molaridades locales determinadas por atrapamiento pueden compararse con las estimadas mediante el uso de la **Ecuación 1.6** o con las estimadas de contracciones mediante varios modelos teóricos, los cuales incluyen una competición interiónica. En algunos casos, implican un valor de V_M que es desconocido y realizan el ajuste de los datos en el rango comprendido entre 0.14 y 0.37 M¹ pero el tratamiento se basa en la Ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE) con apropiada simetría en el cálculo de las molaridades locales (*Blasko A^a et al, 1993*), donde los límites impuestos por las aproximaciones de las concentraciones estimadas por atrapamiento son similares a los estimados teórica o experimentalmente (*Bunton CA et al, 1991; Blasko A^a et al, 1993*). Es necesario indicar que estas comparaciones no pueden aplicarse a todos los solutos iónicos o no iónicos estudiados, pero la concordancia en los resultados indica que es razonable usar el concepto de concentración local en la región interfacial submicroscópica.

1.2.7.2.1. TRATAMIENTOS TEÓRICOS BASADOS EN LA TRANSFERENCIA DE IONES.

La transferencia de iones entre el agua y las micelas ha sido utilizada favorablemente e incluso se pueden determinar experimentalmente las concentraciones de esta última. En otros casos se han desarrollado modelos teóricos. Es necesario considerar una primera asunción de estos modelos los cuales implican diferentes aproximaciones pero conservan el concepto de competición interiónica y concentración de reactantes en la región interfacial. Esta primera aproximación de la concentración iónica en la superficie de la región interfacial se puede expresar como:

$$N_M = \frac{(1-a)}{V_M} \quad (1.7)$$

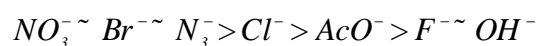
donde a es el grado de ionización micelar (*Romsted LS, 1985; Bunton CA et al, 1991*) cuyos valores tienen que estar comprendidos en el rango desde 0.2 hasta 0.4 y $V_M = 0.2 \text{ M}^{-1}$ ya que la

concentración de iones en la superficie micelar puede ser mayor que en disoluciones acuosas diluidas de electrolitos. Romsted LS extiende esta relación a sistemas con mezcla de iones asumiendo que los contraiones en la pseudofase acuosa y micelar, representados por X_w y X_M , respectivamente, compiten como en resinas de intercambio iónico; dicha competición está gobernada por una constante de intercambio iónico denominada K_N^x cuyo valor puede representarse mediante la **Ecuación 1.8**:

$$K_N^x = \frac{[N_w][X_M]}{[N_M][X_w]} \quad (1.8)$$

Teniendo en cuenta el valor de a y la ley de acción de masas se admite que k_{obs} puede relacionarse con la concentración de surfactante, reactivo y electrolito inerte en términos de K_N^x , así como a con las constantes de equilibrio y velocidad en la **Ecuación 1.5**. Si se ha asumido el valor de V_M , los valores de k_2^M/k_w se pueden calcular para un número de reacciones de iones nucleofílicos con substratos no iónicos, como por ejemplo, ácidos carboxílicos y ésteres inorgánicos, en los cuales, las constantes de velocidad en micelas, son similares o ligeramente menores a las correspondientes en agua (Bunton CA et al, 1991). En base a los conocimientos de los efectos cinéticos del disolvente, puede esperarse este comportamiento para un medio de reacción donde la polaridad sea ligeramente menor que la polaridad del agua.

Los valores de K_N^x siguen la serie de Hofmeister y concuerdan con los estudios no cinéticos de competición iónica. Los iones de baja densidad de carga desplazan a los iones hidrofílicos de elevada densidad de carga siendo la afinidad aproximada de la secuencia de iones la siguiente (Bunton CA et al, 1991):



El *Modelo de pseudofase e intercambio iónico (PPIE)* ajusta las variaciones de k_{obs} con la concentración de surfactante, iones reactivos e inertes y predice la dependencia de k_{obs} con la hidrofobicidad del sustrato; este tratamiento ha sido aplicado por diversos autores (*Vera S^{a,b} et al, 1986; Vera S et al, 1988*). El intercambio iónico también se ha utilizado para describir las interacciones de iones entre las interfases aire-surfactante acuoso (*Morgan JD et al, 1995*).

Sin embargo, el tratamiento implica una serie de problemas en las aproximaciones (*Bunton CA et al, 1991; Hall DG, 1987*) como por ejemplo que el valor constante de a requiere que el intercambio iónico se produzca ión por ión, lo cual es inconsistente debido a las marcadas diferencias en la afinidad de iones. Si el contraión inerte desplaza fuertemente al ión reactivo como sucede cuando K_N^x tiene un valor elevado, los perfiles de velocidad-surfactante, en los cuales el sustrato está completamente unido a la micela dependen de la relación k_2^M / K_N^M y, a menos que uno de esos parámetros estuvieran calculados de forma independiente, el ajuste cinético cuantitativo sería indeterminado (*Blasko A^b et al, 1993; Blasko A et al, 1995*).

Otro serio problema que presenta el tratamiento de PPIE surge cuando el ión reactivo es muy hidrofílico, como el caso de los iones OH^- ó F^- sobre todo, si se encuentran a elevadas concentraciones (*Bunton CA et al, 1982; Nome F et al, 1982*). Si a es constante y se aplica la **Ecuación 1.2** la concentración de nucleófilo en la fase micelar no debe de depender de la concentración total de nucleófilo. Esta predicción es razonablemente satisfactoria para aniones moderadamente hidrofílicos como por ejemplo CN^- ó Br^- (*Allohedan HA et al, 1982*).

La situación es muy diferente para reacciones con micelas de CTAOH ó CTAF con un sustrato totalmente unido, en las que el valor de k_{obs} aumenta pronunciadamente conforme aumenta la concentración total de OH^- ó F^- (*Bunton CA et al, 1982; Nome F et al, 1982; Stadler E et al, 1984*). En otras palabras, esta situación se produce asumiendo que el modelo de PPIE falla sólo cuando el contraión es muy hidrofílico y a es relativamente elevado como es para

el surfactante CTAOH cuyo valor es 0.5 comparado con 0.27 para el CTABr (Nome F et al, 1982; Stadler E et al, 1984).

Se han propuesto muchos tratamientos que conservan el intercambio iónico, pero sin el concepto de un valor constante de a que controle la concentración del contraión en la interfase micela-agua, conforme a la **Ecuación 1.7**. Alternativamente el tratamiento basado en la teoría del estado de transición predice correctamente la forma de la representación de k_{obs} frente a la [CTAOH] con adición de iones OH^- (Hall DG, 1987).

1.2.7.2.2. TRATAMIENTOS TEÓRICOS MODIFICADOS DE LA TRANSFERENCIA DE IONES.

Muchas modificaciones del modelo original de PPIE conservan la separación del equilibrio de transferencia de los reactivos y el concepto de velocidad de segundo orden en las pseudofases micelar y acuosa.

Las variaciones de k_{obs} frente a la [CTAOH] con adición de iones OH^- se pueden ajustar razonablemente, asumiendo que la unión de iones sigue una isoterma de Langmuir. Así para un contraión (X^-) en una micela de cetiltrimetilamonio (CTAX) se puede aplicar la siguiente expresión (Bunton CA et al, 1982; Ródenas E et al, 1985; Vera S^b et al, 1986):

$$K_x = \frac{[X^-]_M}{[X^-]_W ([Dn] - [X^-]_M)} \quad (1.9)$$

Si a es prácticamente constante, el valor de K_x es elevado y la concentración de X^- en la micela resulta ser independiente de $[X^-]_T$; pero si a no es constante, el valor de K_x es pequeño, de manera que la concentración del contraión incrementa con la concentración total. Este ajuste de los datos cinéticos es conocido como **Tratamiento de acción de masas** y puede extenderse a sistemas en los cuales se produce una competición de iones (Ródenas E et al, 1985). Sin

embargo, esta es una aproximación empírica puesto que el equilibrio estimado según la **Ecuación 1.9** presenta un problema y es que este no describe la distribución de iones.

Para corregir el fallo del modelo de pseudofase e intercambio iónico (PPIE) aplicado a las reacciones mediadas por micelas de CTAOH se ha propuesto un tratamiento alternativo consistente en la aparición de una reacción intermedia a través de la pseudofase micela-agua, en la que se asumió una unión micelar del sustrato a la micela para así reaccionar con los iones OH^- unidos a la misma y con los iones OH^- en la pseudofase acuosa (Stadler E et al, 1984).

Posteriormente, este modelo ha sido modificado por la postulación iónica “*Invasión*” de **la región interfacial** (Ferreira LCM et al, 1992). Esta región interfacial presenta un *core* apolar diferente, el cual es accesible para iones, sin tener en cuenta la carga. Las interacciones con los coloides de asociación son seguidas entrópicamente y entálpicamente y la concentración iónica de la región interfacial debería ser la misma que la del agua, mediada por las interacciones de los grupos de cabeza, en los cuales puede ser favorable o no favorable, dependiendo de términos coulómicos y no coulómicos. Cuantitativamente, la concentración del contraión en la región interfacial se asume que es mayor que en la voluminosa fase acuosa y que el incremento predicho por el tratamiento simple de pseudofase (**Ecuación 1.8**) es una limitación de este modelo de “*invasión*” aplicado a electrolitos diluidos (Ferreira LCM et al, 1992).

La distribución de iones alrededor de un macroión coloidal se puede calcular, en principio por la resolución de la **Ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE)** en una simetría apropiada (Dolcet et al, 1990). También se ha desarrollado un tratamiento de macroiones en simetrías irregulares (Vorobjev YN et al, 1992). La aplicación cinética de un formalismo simple implica la asunción de que las micelas son esféricas y monodispersas. Tratando los iones como puntos cargados que interactúan sólo coulómbicamente con la micela, la especificidad del ión se pierde, por lo que se adicionó un término fue por tanto adicionado para interacciones no coulómbicas las cuales deberían ser pequeñas para iones hidrofílicos con elevada densidad de carga y grande para iones muy polarizables (Dolcet et al, 1990). Estos iones interactúan

específicamente debiendo neutralizar los grupos de cabeza iónicos y por tanto reducir la densidad de carga micelar, por lo que se introducen las competiciones interiónicas pero sin el intercambio ión por ión del PPIE (**Ecuación 1.8**). Este tratamiento ajusta los datos cinéticos para iones no reactivos como el Cl^- ó Br^- en las reacciones SN_2 de inhibición de otros iones (*Allohedan HA, 1995*). Este también explica las distribuciones iónicas basadas en la espectroscopia de RMN, así como el por qué los iones Cl^- ó Br^- desplazan a iones como el OH^- , mientras que iones muy hidrofílicos como OH^- ó SO_4^{2-} son inefectivos en el desplazamiento del Cl^- ó Br^- cuando éstos están en gran exceso (*Blasko A^b et al, 1993*).

El tratamiento implica parámetros disponibles tales como las interacciones específicas de iones y el tamaño de la región de reacción en la superficie micelar. La asunción de una micela suavizada y descuidada de una finita correlación de iones y tamaño, está fuera de las que se tratan en este modelo y pueden aparecer fallos si las micelas se vuelven polidispersas (*Bunton CA et al, 1992*). Igual que el modelo de invasión, el tratamiento de PBE predice que el gradiente de concentración entre las micelas y la voluminosa fase acuosa desaparece relativamente con electrolitos concentrados (*Bunton CA et al, 1991*).

El modelo de Poisson-Boltzmann (PBE) difiere de los modelos relacionados con el modelo de pseudofase e intercambio iónico (PPIE) en que la determinación de los parámetros cinéticos depende, sobre todo, de la estructura de la micela tales como dimensiones y números de agregación, los cuales controlan la densidad de carga de la superficie. En principio, los reactantes pueden producir pequeños cambios en la estructura, hecho no tenido en cuenta en el modelo simple de pseudofase (PP) (*Bunton CA et al, 1991*).

1.2.7.2.3. ANÁLISIS BASADO EN LA TEORÍA DEL ESTADO DE TRANSICIÓN.

En el tratamiento del modelo de pseudo-fase e intercambio iónico en su forma simplificada, se han detectado fallos para justificar los perfiles de velocidad frente a la concentración de surfactante de reacciones en medios acuosos de micelas de CTAOH ó CTAF.

Este problema se ha discutido en términos de la *Teoría del estado de transición* y termodinámica de las interacciones entre los solutos y los coloides de asociación, en particular entre los iones y las micelas iónicas (Hall DG, 1987).

Este tratamiento analiza las velocidades de las reacciones globales según un equilibrio entre el complejo activado y los reactantes, según la ecuación de velocidad de Eyring. Según esta teoría, en el voluminoso medio acuoso, el complejo activado debe estar en equilibrio con las micelas, si bien, su vida media es muy corta en términos de la velocidad de transferencia del soluto entre el agua y las micelas.

Los químicos orgánicos han determinado que la relativamente baja transferencia del substrato entre agua-micela no es una razón para comprender que el complejo activado tenga la misma estructura en el agua que en micelas. Este problema en la estructura de los complejos activados, es general para las reacciones en disolución y no siendo tan obvio en los modelos descriptivos de las reacciones en los que las fases condensadas distinguen entre cambios en la estructura del complejo activado y las interacciones con el medio. Para considerar la teoría del estado de transición es conveniente una adecuada estructura para la discusión; sin embargo, Carpenter ha demostrado que resulta difícil describir los productos de formación en algunas reacciones en términos del aceptado formalismo, por lo que se ha discutido en tratamientos alternativos (Carpenter BK, 1992).

Esta teoría considera que el ataque de pequeños aniones nucleofílicos sobre substratos no iónicos genera un gran anión y la velocidad de reacción depende de las interacciones de estas especies con su ambiente, de manera que dependiendo de los mecanismos de reacción, pueden compensarse interacciones entre el estado inicial y final, como es el caso de una molécula neutra e iones pequeños y grandes. En esta situación y según el tratamiento de pseudofase k_2^M y k_w deberían ser similares en muchas reacciones bimoleculares (Bunton CA et al, 1991).

Un punto importante en el modelo del estado de transición es que cuando un solo contraión es ión reactivo, la forma de los perfiles de velocidad-[surfactante] dependen del grado de ionización micelar (α). Cuando el sustrato está totalmente unido y α es pequeño como es en el caso de CTABr la constante de pseudoprimer orden no debería aumentar significativamente con el incremento de la concentración del contraión, pero si α es grande, como es en el caso del CTAOH debería producirse un aumento importante con la concentración del contraión (Hall DG, 1987).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el tratamiento cuantitativo de la reactividad química en disoluciones podría justificarse en términos de permisión en la estimación o racionalización de los datos. Por ejemplo, el uso de la concentración molar en la determinación del cálculo de la constante de segundo orden se justifica por la experiencia más bien que por sus consideraciones teóricas, especialmente para reacciones en mezclas de disolventes seguidos de un análisis extensivo de la estimación de los datos en términos químicos.

Una atractiva característica de los modelos de pseudofase es el conocimiento de la cinética de las disoluciones más que la descripción de la estimación de los efectos. El valor relativo de la constante en agua y micelas está relacionado con la estructura y mecanismos de reacción. El valor de los efectos micelares predichos y observados están, generalmente, de acuerdo con el orden de la magnitud y siendo comprensible mecanísticamente la posible desviación (Cerichelli G^{a,b} et al, 1991; Bacaloglu R et al, 1992; Blasko A^{a,b} et al, 1993; Blasko A et al, 1995). La discusión de la reactividad en los términos desarrollados para las reacciones en el volumen de disolvente es artificial, pero probablemente no más que su aplicación en la teoría del estado de transición de ese sistema. Por tanto, la estimación de la ecuación de Eyring o la ecuación de Bronsted-Bjerrum suministra una muy útil aproximación para el estudio de disoluciones cinéticas (Carpenter BK, 1992).

El desarrollo de métodos que examinen la distribución de solutos entre agua y coloides de asociación es especialmente importante. La observación que LSER ha desarrollado para la

distribución de solutos no iónicos entre agua y disolventes orgánicos podría aplicarse a la transferencia entre agua e interfases submicroscópicas, especialmente a la obtención de la relación entre parámetros de los solutos y sus propiedades moleculares; de esta forma los resultados soportarían la validez del modelo de pseudofase (*Abraham MH et al, 1995; Quina FH et al, 1995*).

El desarrollo de una interpretación cuantitativa de la reactividad química en disoluciones depende de la buena voluntad de los químicos para el uso de modelos más que de crudas aproximaciones; por esta razón sería muy útil la aceptación del modelo de pseudofase, a pesar de sus imperfecciones, siempre que se produzca un buen ajuste de sus datos o pueda ser reemplazado por otro modelo.

2. OBJETIVOS

Según lo descrito anteriormente se deduce que tanto el AAS como el Triflusal son dos fármacos muy utilizados en la actualidad ya que presentan una gran cantidad de efectos farmacológicos que dan lugar a una amplia gama de aplicaciones terapéuticas. La utilización de estos fármacos presenta como problema principal una serie de efectos indeseados a nivel gastrointestinal después de la administración de formas farmacéuticas orales obtenidas a partir de disoluciones acuosas a pH neutro, debido a la naturaleza ácida de los mismos. De ahí que continuamente se intenten preparar otras formas farmacéuticas de administración; sin embargo, existe una gran dificultad de manejo de estos fármacos ya que presentan una baja solubilidad a pH ácido, lo que daría lugar a formas farmacéuticas de administración parenteral dolorosas y a su elevada inestabilidad a valores de pH alcalino, para los cuales estos fármacos se hidrolizan rápidamente, de manera, que la dosis administrada sería menor a la necesaria para ejercer su efecto farmacológico, independientemente de la vía de administración.

Por ello, en la presente Memoria se proponen preparaciones alternativas para la vehiculización de estos fármacos, normalmente bajo la forma de micelas, que daría lugar a la formulación de formas farmacéuticas alternativas que presentarían una serie de ventajas frente a las ya existentes:

2. Objetivos

1ª Baja toxicidad, ya que las micelas aunque no se han considerado como un modelo de partición parcial o total de sistemas biológicos, sin embargo, presenta unas características similares a las membranas biológicas, por lo que la difusión a través de las mismas durante el proceso de absorción provocaría un menor daño celular que se traduciría en una reducción de los efectos secundarios.

2ª Elevada estabilidad. En las últimas décadas se han realizado una gran cantidad de trabajos cinéticos generalmente a pH alcalino, en los que las micelas presentan una gran importancia, ya que pueden modificar la velocidad de las reacciones químicas de manera que pueden acelerarlas o inhibirlas, dependiendo de la naturaleza del anfifilo que constituya la micela. De esta forma podrían actuar como sistemas de liberación de fármacos protegiéndolos frente a su hidrólisis hasta llegar al lugar de acción.

Según lo anteriormente expuesto se citan a continuación los objetivos de la presente Memoria:

1. Con el fin de llevar a cabo el estudio cinético de los fármacos en presencia de micelas, se pretende determinar o fijar las propiedades fisicoquímicas características de éstas en disolución acuosa, mediante un estudio conductimétrico, para facilitar la comprensión de los efectos micelares sobre la velocidad de la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal y parámetros de unión de los mismos en dichos sistemas.

2. En segundo lugar, en esta Memoria se realizará la caracterización espectrofotométrica UV-Vis del AAS, Triflusal y sus correspondientes productos de reacción, tanto en ausencia como en presencia de micelas, para determinar los máximos de absorción y los coeficientes de absorción molar con objeto de establecer las condiciones óptimas de trabajo en el posterior estudio cinético.

3. Es también propósito de esta Memoria el estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal en ausencia de micelas, para observar la influencia

de la concentración de los iones hidroxilo sobre dicha reacción y determinación de la constante cinética de orden dos, lo que permitirá la comparación de las correspondientes constantes en presencia de micelas y establecer las posibles diferencias que existan entre estos dos fármacos.

4. Finalmente, como objetivo fundamental en esta Memoria se pretende realizar un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal en presencia de diferentes sistemas micelares. Con el propósito de establecer los efectos que produce la carga del surfactante o micela en dicha reacción, el estudio cinético se ha realizado en presencia de micelas catiónicas, aniónicas, zwitteriónicas y no iónicas. En todos ellos se pretenden establecer los efectos que ejercen la concentración del surfactante y la concentración de iones hidroxilo sobre la reacción de hidrólisis, así como establecer las diferencias que existan dependiendo del substrato de la reacción, es decir, los fármacos objeto de estudio. Para surfactantes de la misma carga que permiten una variación en su estructura como es el caso de los surfactantes catiónicos, se determinará el efecto que produce el contraión de la micela, el volumen del grupo de cabeza del surfactante y la longitud de la cadena. En los surfactantes zwitteriónicos se estudiará el efecto que ejerce la longitud de la cadena hidrofóbica del surfactante. En surfactantes catiónicos es de también interés el efecto que ejercen altas concentraciones del contraión de la micela en la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos de objeto de estudio mediante la utilización de diferentes tipos de sales.

3. MATERIALES

A continuación se indican los materiales utilizados en la realización de la parte experimental de esta Memoria:

3.1. INSTRUMENTACIÓN.

A continuación se describen los aparatos utilizados en la parte experimental de esta Memoria.

3.1.1 BALANZA.

La pesada de todos los reactivos se ha realizado en una *Balanza Analítica Electrónica Sartorius modelo A-120 S* provista de un sistema de calibración interno y externo, desviación estándar ± 0.1 mg y tiempo de respuesta de 3 segundos.

3.1.2. SONICADOR.

Para poder realizar una correcta disolución de los reactivos en los diferentes medios se ha utilizado un sonicador *Ultrason Selecta P modelo 513* con generador de 150 W que

produce ondas sonoras de 40 KHz y posee un temporizador sincronizado con una lámpara de señalización.

3.1.3. pH-METRO.

Las medidas de pH se han realizado con un *pH-metro Crisol modelo GLP-22* que permite los intervalos de las siguientes medidas: -2 y 16 ; $mV \pm 2000$; temperatura entre -20 y 150 °C y mol/L: 10^{-5} a 10^{-1} . Para el calibrado del mismo se han utilizado tampones estándar de pH 4.00 y 7.02 con un error de medida de ± 0.01 M para pH = 0.5 mV y ± 0.03 °C.

3.1.4. TERMOSTATOS.

La termostatación se ha conseguido con un *termostato Frigomix 1450 B Braum* con un sistema de recirculación de agua para el control de la temperatura que alcanza una precisión de ± 0.1 °C y un *termostato Selecta* con control de la temperatura de precisión de ± 0.1 °C y con control de la potencia de la resistencia, con recirculación de agua y agitación.

3.1.5. CONDUCTIVÍMETRO.

Se ha utilizado un *conductivímetro Radiometer CDM 83* para la determinación de algunas propiedades físico-químicas de los surfactantes utilizados; las características son las siguientes: presenta una célula de medida PP1042 y un módulo de valoración Tta 60 con una vasija acoplada a un equipo de termostatación Selecta con control de la temperatura de precisión de ± 0.1 °C y con control de la potencia de la resistencia, con recirculación de agua y agitación. Presenta una corrección de la temperatura con respecto a la temperatura de referencia.

3.1.6. ESPECTROFOTÓMETRO.

Para la caracterización espectrofotométrica y estudio cinético se ha utilizado un *espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 16*. Las principales características del aparato son: red de difracción de 1440 líneas/mm con selección automática de filtros para la disminución específica de espectros secundarios; margen de longitudes de onda entre 190 y 900 nm; velocidad de exploración comprendida entre 7.5 y 440 nm/min con una precisión en la longitud de onda de ± 0.3 nm; rendijas desde 0.25 a 4 nm y tiempos de respuesta desde 0.2 hasta 10 s. Además posee un control por vía externa a través de un ordenador personal con un sistema informático “*UV Win Lab*” soportado bajo entorno Windows, que tiene la opción de acoplarse a una impresora. El sistema óptico consta de un premonocromador con una red holográfica cóncava de 660 líneas/mm.

La fuente consta de una lámpara de deuterio para la zona UV y otra de tungsteno-halógeno para el visible. Como detector tiene un fotomultiplicador. La velocidad de barrido varía entre 7.5 y 1440 nm/min. Se complementa con un termostato de la firma Selecta con control de la temperatura de precisión de ± 0.1 °C y con control de potencia de la resistencia, con recirculación de agua y agitación.

Además, en espectroscopía se ha empleado también un *espectrofotómetro GBC UV-Cintra 10e*. Es un espectrofotómetro de doble haz, con rendija fija a 1.5 nm y fotodiodo detector de silicio, que permite medidas de absorbancia, % de transmitancia, espectros de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª derivada para un intervalo de longitudes de onda comprendido entre 190 a 1200 nm. Todo esto controlado exteriormente mediante un ordenador provisto del programa “*GBC software*”. Se completa con un equipo de termostatación Selecta con control de la temperatura de precisión de ± 0.1 °C y con control de la potencia de la resistencia, con recirculación de agua y agitación.

3.2. REACTIVOS.

En la siguiente relación se indican los reactivos utilizados junto con los laboratorios comerciales que los han suministrado y las abreviaturas utilizadas de los mismos:

Acetato sódico (Panreac).

Acetonitrilo (Probus).

Ácido acetilsalicílico (ASA) (Sigma).

Ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (HTB) (Portugal).

Ácido salicílico (AS) (Sigma).

Bromuro de dodeciltrimetilamonio (DoTABr) = 99% (Sigma).

Bromuro de etilhexadecildimetilaminio (CDEABr) (Sigma).

Bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTABr) (Sigma).

Bromuro de tetradeciltrimetilamonio (TTABr) = 98 % (Fluka).

Bromuro sódico (Panreac).

Cloruro de hexadeciltrimetilamonio (CTACl) (Fluka).

Cloruro sódico (Panreac).

Hidróxido de hexadeciltrimetilamonio (CTAOH) (Sigma).

Hidróxido sódico (Panreac).

Laurilsulfato sódico (LSNa) 95% (Sigma).

Polioxietileno (23) laurileter (C₁₂E₂₃ ó Brij[®] 35) (Sigma-Aldrich).

Propanosulfonato de dodeciltrimetilamonio (SB3-12) (Sigma).

Propanosulfonato de hexadecildimetilamonio (SB3-16) (Sigma).

Propanosulfonato de tetradeciltrimetilamonio (SB3-14) (Sigma).

Triflusal (Uriach[®]).

Todos los reactivos se han utilizado en la máxima pureza comercial disponible, de manera que no ha sido necesaria una purificación previa a su utilización. Todas las disoluciones de los mismos se han preparado usando agua bidestilada.

3.3. ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LOS SURFACTANTES.

Para una mayor comprensión de los resultados experimentales las estructuras químicas de los surfactantes utilizados en la realización de esta Memoria quedan reflejadas en las **Figuras 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4.**

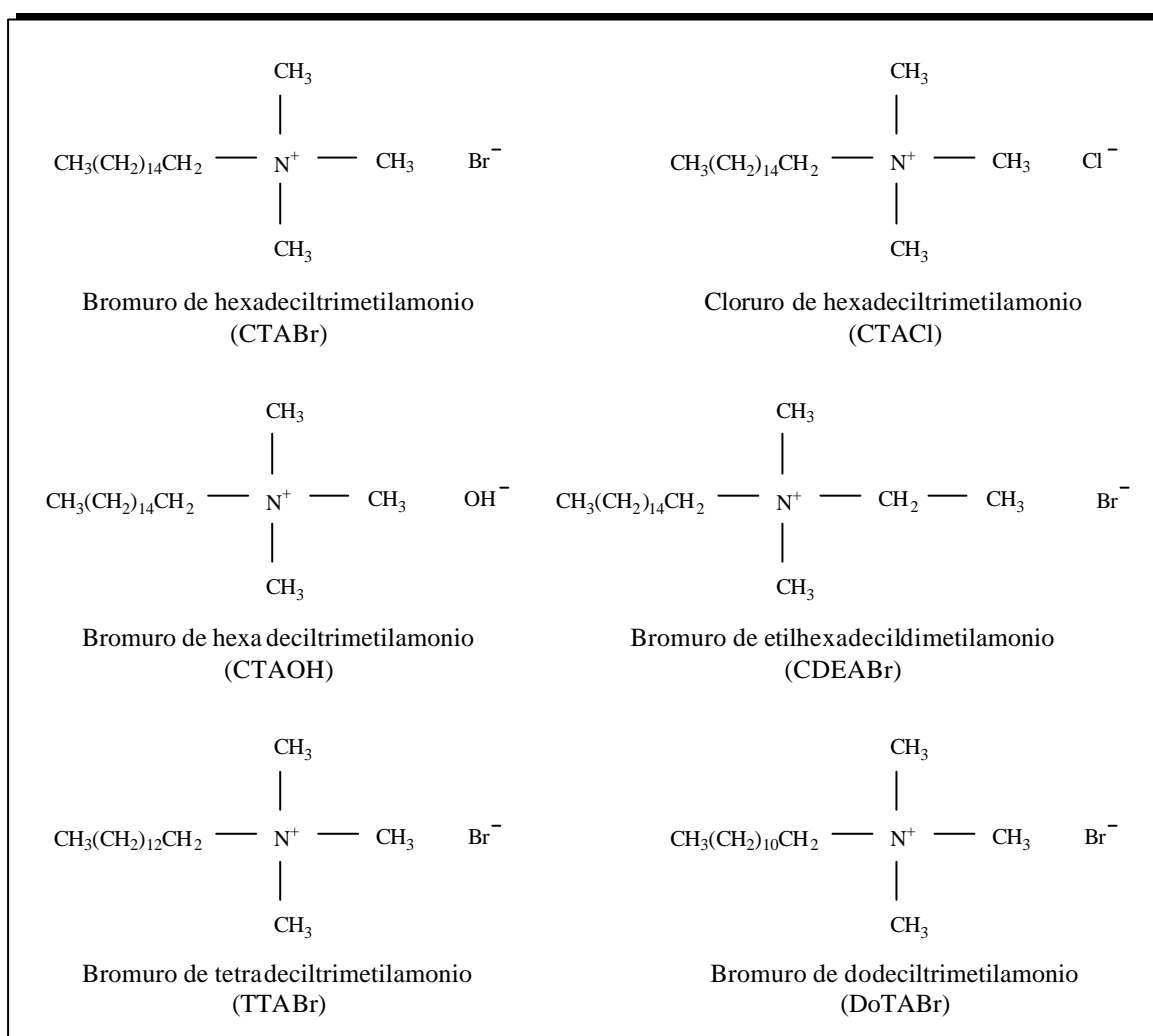


Figura 3.1. Estructuras químicas de los surfactantes catiónicos.

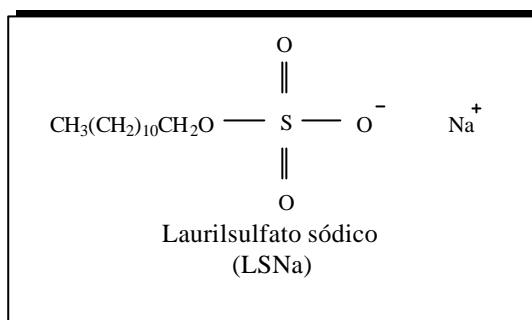


Figura 3.2. Estructuras químicas de los surfactantes aniónicos.

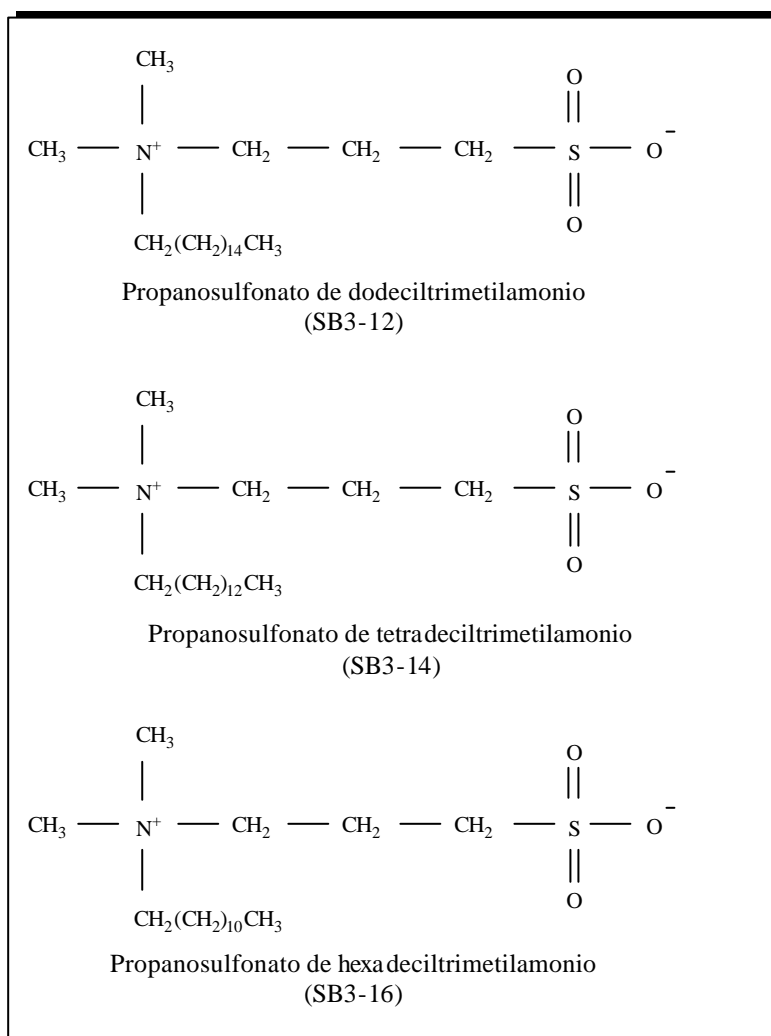


Figura 3.3. Estructuras químicas de los surfactantes zwitteriónicos.

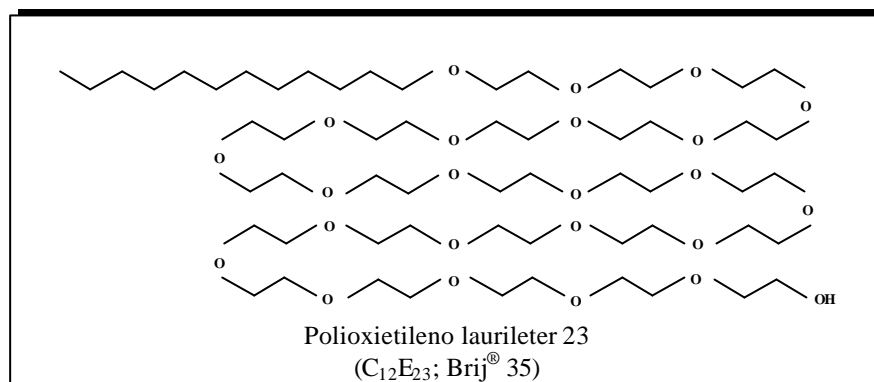


Figura 3.4. Estructuras químicas de los surfactantes no iónicos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ESTUDIO CONDUCTIMÉTRICO.

Previo al estudio cinético, se han determinado las propiedades físicas de los surfactantes iónicos utilizados mediante medidas de conductividad eléctrica, haciendo uso de la capacidad de disociación que presentan en medio acuoso (*Aswal VK^{a,b} et al, 2002*), con objeto de obtener los parámetros característicos, necesarios para el posterior el tratamiento matemático de los datos experimentales según los modelos cinéticos propuestos en presencia de sistemas micelares.

Las propiedades fisicoquímicas estudiadas han sido: concentración micelar crítica (*cmc*), grado de ionización micelar (α) y fracción de superficie micelar neutralizada (β).

Como ya se indicó en la parte de Introducción de esta Memoria, una de las características más importantes de los surfactantes iónicos en disolución es la capacidad de agregarse para formar micelas iónicas a partir de una determinada concentración, denominada concentración micelar crítica (*cmc*).

Es sabido que la formación de micelas está sujeta a la influencia de varios factores fisicoquímicos tales como la temperatura, presión, fuerza iónica o presencia de aditivos y pH del medio, así como también es necesario indicar la influencia de las características del propio surfactante, es decir, la carga, área del grupo de cabeza, longitud de la cadena hidrofóbica, contracción de la micela... Todos estos factores están considerados como aspectos fisicoquímicos importantes que requieren una minuciosa investigación con el fin de poder desarrollar una mayor comprensión de dichos sistemas así como facilitar las perspectivas de sus aplicaciones.

Existen varios métodos para determinar el valor de la *cmc*. De todos ellos, los más usados son medidas de conductividad, viscosidad y tensión superficial, ya que el valor de estas magnitudes varía en función de la concentración de surfactante y a partir de la representación gráfica de los valores de alguna de estas propiedades físicas frente a la concentración de surfactante, se obtiene un marcado cambio en la pendiente en el proceso de formación de micelas (*Pérez-Rodríguez M et al, 1998; Kang KH et al, 2001; Murphy A et al, 2002; Mata J et al, 2005; Mehta SK et, 2005; Yaseen M et al, 2005*).

Las técnicas anteriormente mencionadas se utilizan normalmente para determinar la concentración micelar crítica de disoluciones micelares puras, cuyos valores suelen estar disponibles en la literatura. Sin embargo, la aplicación de los valores de *cmc* a la situación real es muy cuestionable ya que la mayoría de los estudios cinéticos se realizan en presencia de un nucleófilo o en presencia de aditivos. Por ello las simulaciones de la velocidad de la reacción observada como una función de la concentración de surfactante, principalmente según el modelo cinético de pseudofase de la catálisis micelar, dependen de la necesidad de un valor apropiado de *cmc* para las condiciones de reacción (*Broxton TJ, 1982; Broxton TJ, 1988; Broxton TJ et al, 1993; Broxton TJ et al 1994; Broxton TJ et al 1998*).

Se conoce desde hace tiempo que los surfactantes catiónicos presentan una elevada dependencia de la fuerza iónica sobre la *cmc*. En particular, Bunton y Robinson han

demostrado que la *cmc* del surfactante catiónico CTABr disminuye desde 0.9 M en agua pura hasta 0.32 M en presencia de 0.05 M de iones OH^- . Todo esto se corresponde con la adición típica de la concentración de iones OH^- usados en estudios cinéticos de reacciones de hidroxideshalogenación (Broxton TJ et al 1994).

Existen investigaciones sobre muchas reacciones de sustitución nucleofílica aromática con el ión hidroxilo que presentan una buena correlación entre las velocidades experimentales y las calculadas. Aunque los valores de la *cmc* disminuyen en presencia de nucleófilos y aditivos, en éstos estudios las simulaciones de la velocidad de reacción se determinaron con el valor de la *cmc* en ausencia de los mismos (Broxton TJ, 1982; Broxton TJ, 1988).

Broxton TJ ha sugerido un método cinético para calcular el valor de la *cmc*, que consiste en determinar la constante de velocidad antes y después de un valor de *cmc* aceptada. Los valores obtenidos mediante este método son aplicables a las mismas condiciones de reacción en términos de temperatura y presencia de nucleófilo o aditivos; sin embargo, mediante este método no es posible el cálculo de otras propiedades fisicoquímicas de interés como el grado de ionización micelar y la fracción de superficie micelar neutralizada (Broxton TJ et al 1994).

Según lo anteriormente expuesto la metodología utilizada en esta Memoria para la determinación de las propiedades fisicoquímicas objeto de estudio ha sido el método conductimétrico. Aunque la conductimetría se utiliza con asiduidad para determinar la *cmc* de los surfactantes, esta técnica tiene algunas limitaciones. Así, para surfactantes con bajo valor de *cmc*, como es el caso del CTABr, presenta tan baja sensibilidad que resulta imposible determinarla a elevadas concentraciones de electrolito (Fuguet E et al, 2005); lo mismo ocurre en el caso de otros surfactantes como el clorato sódico, debido a la ausencia de puntos críticos en la gráfica de conductividad. Esta ausencia puede atribuirse al conocido proceso de agregación experimentada por las sales biliares, proceso bien

conocido en la literatura (Navas DA et al, 1998; Lin CE et al, 2001). Para obtener un valor de cmc más concreto es necesario realizar las medidas en una región próxima a la misma y en las condiciones de reacción adecuadas.

Sin embargo, es necesario indicar que, tanto el valor del grado de ionización micelar como la fracción de superficie micelar neutralizada de los sistemas micelares aquí estudiados, son imprescindibles para la explicación de los resultados cinéticos mediante el modelo cinético propuesto; por ello las medidas conductimétricas están enfocadas a la obtención de α y β ya que el valor de la cmc carece de importancia.

Existen distintas ecuaciones que permiten determinar el efecto que ejercería la presencia de iones hidroxilo sobre el valor de la cmc . Según Dolcet C y colaboradores la ecuación para el CTABr es la siguiente (Dolcet C et al, 1990):

$$\log c_m = -3.76771 - 0.2133 \log (cmc + [NaOH]) \quad (4.1)$$

donde c_m es la cmc determinada en presencia de nucleófilo y cmc es el valor de la concentración micelar crítica en ausencia del mismo.

En la presente Memoria se ha utilizado esta ecuación para determinar los valores de cmc en presencia de NaOH, a partir de los valores obtenidos en agua pura, siendo ambos posteriormente utilizados en el tratamiento matemático para observar las posibles diferencias que pudiesen existir en los parámetros cinéticos en presencia de surfactante de CTABr.

Para la determinación de las propiedades fisicoquímicas objeto de estudio se han preparado diluciones en volumen creciente de los surfactantes catiónicos y aniónicos empleados, a partir de una disolución madre de concentración 0.15 M en agua bidestilada, dando lugar a concentraciones finales de las disoluciones comprendidas en el rango entre 0

y 0.02 M. Una vez preparadas se han mantenido en un baño el tiempo necesario hasta alcanzar la temperatura de 37 °C controlada mediante un termostato de la firma *Selecta*. Para las medidas de conductividad se ha utilizado, en todos los casos, un *conductivímetro Radiometer CDM 83*.

Una vez obtenidos los valores de conductividad específica a distintas concentraciones de surfactante, se ha realizado la representación gráfica de los mismos frente a la concentración de surfactante. Los resultados se muestran en las **Figuras 4.1 y 4.2**.

4. Resultados y discusión

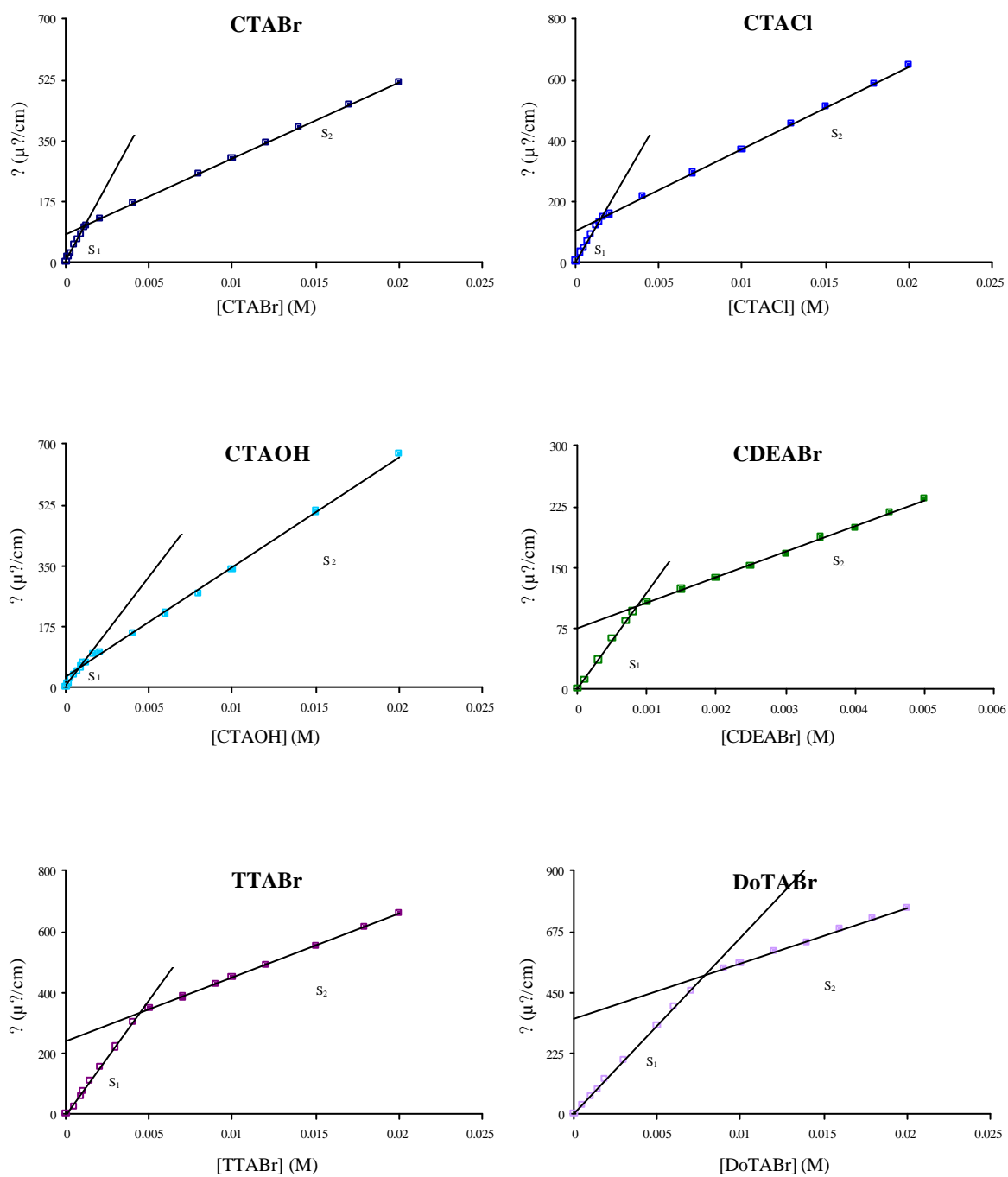


Figura 4.1. Valores de conductividad específica de disoluciones acuosas de surfactantes catiónicos en función de la concentración de surfactante a 37 °C.

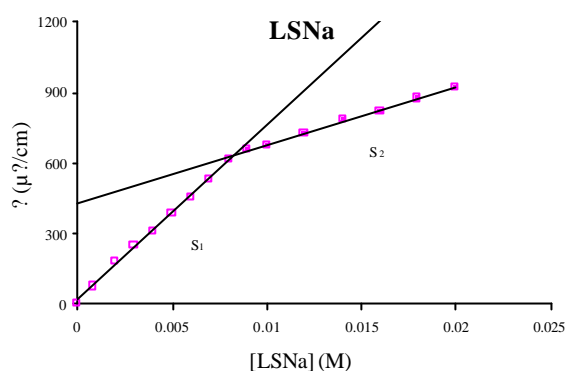


Figura 4.2. Valores de conductividad específica de disoluciones acuosas de surfactantes aniónicos en función de la concentración de surfactante a 37 °C.

Los resultados experimentales observados en las **Figuras 4.1** y **4.2** muestran la variación de la conductividad específica frente a la concentración de surfactante. En ellas se observa que a medida que se incrementa la concentración de surfactante existe un incremento del valor de la conductividad específica. Este incremento muestra dos líneas rectas con diferente pendiente. La primera de ellas corresponde al rango de concentración antes de la *cmc* donde solamente los monómeros de los surfactantes existen en la disolución. A medida que aumenta la concentración de surfactante, las micelas empiezan a formarse y aparece un cambio en la pendiente ya que la conductividad sigue aumentando pero de una manera diferente (*Fuguet E et al 2005*). Esta intersección entre estas dos líneas rectas se ha cogido como valor de la *cmc*.

A partir de estas representaciones se han obtenido los valores de las pendientes de las rectas antes (S_1) y después (S_2) de la *cmc* mediante un método de mínimos cuadrados lineal, observando un buen ajuste de los datos experimentales con valores de coeficientes de correlación lineal superiores a 0.991 como se muestra en la **Tabla 4.1**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.1. Rectas de regresión lineal correspondientes a la representación gráfica de los valores de conductividad específica en función de la concentración de surfactantes iónicos.

| Surfactante | $S_1^{(a)}$ | | $S_2^{(b)}$ | |
|-------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| | $y = ax + b$ | R^2 | $y = ax + b$ | R^2 |
| CTABr | $y = 87809x + 4.4069$ | 0.9995 | $y = 21814x + 82.127$ | 0.9999 |
| CTACl | $y = 93729x + 4.5921$ | 0.9934 | $y = 27071x + 104.23$ | 0.9997 |
| CTAOH | $y = 62701x + 5.3009$ | 0.9914 | $y = 31557x + 32.063$ | 0.9984 |
| CDEABr | $y = 118538x + 0.934$ | 0.9995 | $y = 31763x + 74.232$ | 0.9986 |
| TTABr | $y = 75702x - 2.2334$ | 0.9963 | $y = 20950x + 239.81$ | 0.9999 |
| DoTABr | $y = 65192x + 3.8371$ | 0.9970 | $y = 20274x + 357.14$ | 0.9988 |
| LSNa | $y = 74106x + 17.712$ | 0.9982 | $y = 24638x + 432.54$ | 0.9984 |

(a) Corresponde a la región premicelar.

(b) Corresponde a la región postmicelar.

Se ha determinado el grado de ionización micelar (α) según el **método de relación de pendientes** que considera el grado de ionización de la micela, como la relación de conductividades molares del surfactante micelado y sin micelar o lo que es lo mismo la relación de las pendientes de la gráfica de conductividad específica frente a la concentración de surfactante después y antes de la cmc , es decir, S_2 y S_1 respectivamente. La ecuación utilizada es $\alpha = S_2/S_1$. Una vez calculado el grado de ionización micelar, es posible la determinación de la fracción de superficie micelar neutralizada (β) mediante la siguiente expresión $\beta = 1 - \alpha$.

En la **Tabla 4.2** se indican los valores obtenidos de cmc , α y β para los surfactantes iónicos calculados a partir de los datos experimentales y los valores de cmc para los surfactantes zwiteriónicos y no iónicos utilizados en esta Memoria ya que este parámetro

en el caso de estos últimos no es posible determinarlo mediante medidas de conductividad debido a que nos son capaces de disociarse en medio acuoso como los surfactantes iónicos.

Tabla 4.2. Concentración micelar crítica, grado de ionización micelar y fracción de superficie micelar neutralizada de disoluciones acuosas de los surfactantes iónicos, zwitteriónicos y no iónicos.

| Surfactante | cmc (M) | | a | | β |
|-------------|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | Esta memoria ^(a) | Literatura ^(b) | Esta memoria ^(a) | Literatura ^(b) | Esta memoria ^(a) |
| CTABr | $1.17 \cdot 10^{-3}$ | $0.95 \cdot 10^{-3}$ (c) $1.12 \cdot 10^{-3}$ (d) $0.9 \cdot 10^{-3}$ (f,g) | 0.25 | 0.33 (c) 0.38 (d) 0.23 (e) 0.2 (f,g) | 0.75 |
| CTACl | $1.47 \cdot 10^{-3}$ | $1.15 \cdot 10^{-3}$ (c) $1.46 \cdot 10^{-3}$ (d) $1.20 \cdot 10^{-3}$ (h) | 0.29 | 0.35 (c) 0.46 (d) | 0.71 |
| CTAOH | $0.86 \cdot 10^{-3}$ | $0.84 \cdot 10^{-3}$ (i) | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| CDEABr | $0.95 \cdot 10^{-3}$ | $0.95 \cdot 10^{-3}$ (j) $0.95 \cdot 10^{-3}$ (k) | 0.27 | 0.27 (j) 0.25 (k) | 0.73 |
| TTABr | $4.41 \cdot 10^{-3}$ | $4.44 \cdot 10^{-3}$ (d) | 0.27 | 0.27 (d) 0.27 (e) | 0.73 |
| DoTABr | $7.86 \cdot 10^{-3}$ | $16.70 \cdot 10^{-3}$ (d) | 0.31 | 0.30 (d) 0.31 (e) | 0.69 |
| LSNa | $8.38 \cdot 10^{-3}$ | $9 \cdot 10^{-3}$ (l) $8 \cdot 10^{-3}$ (m) | 0.33 | - | 0.67 |
| SB3-16 | - | $2.80 \cdot 10^{-5}$ (n) | - | - | - |
| SB3-14 | - | $2.77 \cdot 10^{-4}$ (o,p) | - | - | - |
| SB3-12 | - | $1.65 \cdot 10^{-3}$ (q) | - | - | - |
| Brij 35 | - | $5.8 \cdot 10^{-5}$ (r,s) $6.0 \cdot 10^{-5}$ (t) | - | - | - |

(a) Valores obtenidos de los datos experimentales.

(b) Valores tomados de la literatura científica.

(c) Jiang N et al, 2005; (d) Mata J et al, 2005; (e) Aswal WK^{ab} et al, 2002; (f) Vera S et al, 1986; (g) Vera S^{ab} et al, 1988; (h) Matos C et al, 2001; (i) Ródenas E et al, 1985; (j) Ferrit M et al, 2004; (k) Segovia MJ et al, 1996; (l) Khan MN^m, 1996; (m) Khan MNⁿ, 1995; (n) Rodríguez A et al, 2000; (o) Graciani MM et al, 2001; (p) Rodríguez A et al, 2004; (q) Ghosh KK et al, 2000; (r) Muñoz M et al, 1999; (s) Muñoz M et al, 2002; (t) Foroudian H et al, 2002.

Según los valores de cmc , a y β reflejados en la **Tabla 4.2**, se puede deducir que dichas propiedades fisicoquímicas de los sistemas micelares dependen de las características del propio surfactante como son la carga, el contraíón de la micela, la estructura del grupo de cabeza de la micela y la longitud de la cadena hidrocarbonada. A continuación, se intenta dar una posible explicación a los resultados obtenidos.

4.1.1. EFECTO DE LA CARGA DE LA MICELA.

Para poder explicar el efecto de la carga de la micela sobre dichas propiedades fisicoquímicas, se han comparado los valores obtenidos para los diferentes tipos de surfactantes de igual longitud de cadena y distinta carga.

En el caso de los surfactantes iónicos DoTABr (catónico) y LSNa (aniónico) se observa que presentan valores diferentes de cmc , siendo este valor mayor para el LSNa que para el DoTABr. Este resultado se justifica teniendo en cuenta el valor de a ya que es menor en el caso de los surfactantes catiónicos, porque las repulsiones electrostáticas son menores, favoreciéndose la formación de micelas. No obstante también hay que tener en cuenta que el tamaño del contraíón y del grupo de cabeza hidrofílico es diferente.

Comparando los surfactantes iónicos DoTABr, LSNa y los zwitteriónicos SB3-12 se observa que el valor de la cmc es menor para los segundos que el obtenido para los primeros. Esto se debe a que la carga neta total de los surfactantes zwitteriónicos es menor que la de los surfactantes iónicos, en los cuales existen repulsiones electrostática mayores, lo que lleva consigo que las moléculas de surfactante no puedan acercarse tan fácilmente y de ahí un mayor valor de la cmc para los mismos (*Lin CE, 2004*).

Si se comparan los valores de cmc de los surfactantes zwitteriónicos (DoTaBr) y no iónicos (Brij 35) se observa que son menores aún para los surfactantes no iónicos. Este hecho se puede explicar teniendo en cuenta que, aunque ambos son formas neutras, los zwitteriónicos presentan una densidad de carga de los centros cargados positivamente

mayor que la densidad de carga de los centros cargados negativamente, pudiendo existir algún tipo de repulsión electrostática, porque el valor de la *cmc* es menor en los no iónicos. Por todo ello, teniendo en cuenta la carga de la micela, el orden en el valor de la *cmc* sigue la siguiente secuencia:

aniónicos > catiónicos > zwitteriónicos > no iónicos

4.1.2. EFECTO DEL CONTRAÍÓN DE LA MICELA.

Es conocido que los contraiones estabilizan las micelas de surfactantes iónicos debido a que al unirse a la superficie de las mismas reducen las repulsiones electrostáticas. Es por ello que la afinidad de la unión del contraión a la superficie de la micela influye en el proceso de formación micelar. Existen gran cantidad de estudios que indican que la naturaleza del contraión afecta fuertemente a las propiedades de agregación de los surfactantes iónicos (*Knock MM et al, 2000; Metha SK et al, 2005*).

Para discutir los efectos del contraión de la micela sobre las propiedades de agregación de surfactantes iónicos de cadena simple como son las sales de cetiltrimetilamonio $CTA^+ X^-$ (CTABr, CTACl y CTAOH) donde X^- es el contraión de la micela Br^- , Cl^- y OH^- , es necesario comparar los resultados experimentales de la **Tabla 4.2**. En ella se puede observar que, el valor de *a* de la serie $CTA^+ X^-$ incrementa según la secuencia:

CTABr < CTACl < CTAOH

Para estos iones monovalentes este orden de correlación coincide exactamente con la serie de Hofmeister para aniones. En esta serie la posición de un anión se considera en función del radio de hidratación, es decir, a menor radio de hidratación mayor es la capacidad del anión de unirse a la superficie micelar; por tanto disminuyen las repulsiones

electrostáticas entre los grupos de cabeza del surfactante y favorece la micelización (*Jiang N et al, 2005; Metha SK et al, 2005*). Sin embargo, los valores de *cmc* no siguen la misma correlación obteniéndose el menor valor en el caso del CTAOH, los resultados obtenidos concuerdan con los encontrados en la bibliografía según *Rodenas E et al, 1985*.

El valor del grado de ionización también influye en este hecho ya que a medida que el contraión de la micela es más hidrofílico tiende a estar más ionizado, con lo que aumentan las repulsiones electrostáticas entre los grupos de cabeza de las micelas, según los valores obtenidos en la **Tabla 4.2**.

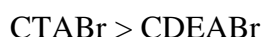
4.1.3. EFECTO DEL TAMAÑO DEL GRUPO DE CABEZA POLAR.

En los procesos de micelización de los surfactantes en disolución existe un balance entre las interacciones hidrofóbicas de las cadenas alquílicas y las interacciones electrostáticas y esféricas de los grupos de cabeza. En el apartado anterior se ha considerado la importancia que ejercen las moléculas del contraión en los procesos de micelización. En este apartado se intenta explicar la importancia que ejerce la geometría o estructura del grupo de cabeza del surfactante, teniendo en cuenta los resultados experimentales de la **Tabla 4.2**. Los surfactantes comparados en este caso son bromuros de *N*-alquil-amonio, como el CTABr y el CDEABr los cuales difieren en un grupo metileno en su grupo de cabeza.

Ambos surfactantes presentan cadenas alquílicas hidrofóbicas con 16 átomos de carbono y una significativa unión del contraión bromuro, lo cual, proporciona una gran micela en dirección axial y la formación de micelas cilíndricas, en el caso del CTABr; sin embargo, se predice que un voluminoso grupo de cabeza debe decrecer el parámetro de empaquetamiento de los monómeros y como resultado sufrir un menor tamaño de agregación, dando lugar a la formación de micelas esféricas o cortas cilíndricas.

Aunque la estructura total de la micela depende del balance de las interacciones entre el grupo de cabeza y los contraiones, así como de las interacciones entre los grupos de cabeza alquílicos; en este apartado sólo se ha comparado el CTABr y el CDEABr, observándose que ambos presentan la misma distribución alquílica de la cadena hidrofóbica, si bien el CTABr presenta tres grupos metileno en su cabeza polar, mientras que el CDEABr presenta cuatro.

Según los resultados obtenidos en la tabla anterior el valor de la *cmc* obtenido para el CDEABr se debe a la presencia un grupo de cabeza más voluminoso. Este hecho, si bien debería dificultar la agregación micelar, sin embargo, las repulsiones electrostáticas entre los grupos de cabeza son menores debido a que el grupo metilo en el CDEABr podría actuar como pantalla protectora de la carga positiva. Valores de *cmc* justificados en los valores de β indican una menor unión del contraión en micelas de CDEABr que en micelas de CTABr debido a un mayor grupo de cabeza, que dificulta la unión del contraión. (Zhang Y et al, 2005). De esta forma, la secuencia en el valor de la *cmc* es que esta es menor a medida que se incrementa el grupo de cabeza, según el orden:

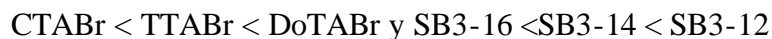


4.1.4. EFECTO DE LA LONGITUD DE LA CADENA HIDROFÓBICA.

Como puede observarse en la **Tabla 4.2** el valor de la *cmc*, tanto para surfactantes iónicos como son los bromuros de alquiltrimetilamonio ($C_n\text{TABr}$) y zwitteriónicos como las sulfobetaínas (SB3-*n*), los cuales difieren la longitud de la cadena hidrofóbica, disminuye a medida que se incrementa el número de grupos metileno de dicha cadena. Este hecho se puede explicar porque a medida que aumenta el número de los grupos metileno de las cadenas hidrocarbonadas dejan de ser lineales para doblarse sobre si mismas y, por tanto, ofrecen menos contacto con la fase acuosa, con lo que estos monómeros son menos solubles en agua facilitándose así el proceso de micelización (Aswal VK ^{a,b} et al, 2002; Yaseen M et al, 2005).

Esta disminución del valor de la *cmc* conforme aumenta la longitud de la cadena hidrofóbica podría deberse, en el caso de los surfactantes catiónicos, a una reducción del número de contraiones que se unen a la superficie de la micela, lo que origina un menor tamaño de la misma. Este hecho queda justificado por los valores de *a* obtenidos experimentalmente, los cuales aumentan a medida que se incrementa el número de grupos metileno de la cadena hidrofóbica de las micelas catiónicas; sin embargo, aunque las repulsiones electrostáticas son mayores a medida que disminuye la longitud de la cadena hidrofóbica, estas son insignificantes en comparación con las atracciones hidrofóbicas entre las cadenas alquílicas (Aswal VK^{a,b} et al, 2002).

Teniendo en cuenta los hechos anteriormente expuestos el valor de la *cmc* disminuye a medida que se incrementa la longitud de la cadena hidrofóbica, tanto para surfactantes catiónicos como para surfactantes zwitteriónicos, según las siguientes secuencias:



4.1.5. EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE NUCLEÓFILO.

Como se ha indicado anteriormente, la presencia de un nucleófilo afecta a la formación de micelas. Sin embargo, aunque no se han realizado medidas experimentales en presencia de nucleófilos, es decir, a distintas concentraciones de NaOH ya que en el posterior estudio cinético si se realizará dicha hidrólisis en presencia de estos, en esta Memoria se ha seguido el mismo procedimiento realizado por Dolcet C y colaboradores que, a través de la **Ecuación 4.1** (Dolcet C et al, 1990) mediante el valor de la *cmc* en ausencia de micelas, se puede determinar el efecto que ejerce la concentración de iones OH^- sobre el valor de la mencionada propiedad. Los resultados para el CTABr se muestran en la **Tabla 4.3**.

Tabla 4.3. Concentración micelar crítica de CTABr en función de la concentración de NaOH a 37 °C según la **Ecuación 4.1.**

| [NaOH] (M) | <i>cmc</i> (M) |
|------------|----------------------|
| 0.005 M | $0.50 \cdot 10^{-3}$ |
| 0.01 M | $0.44 \cdot 10^{-3}$ |
| 0.02 M | $0.39 \cdot 10^{-3}$ |

Como puede observarse en la **Tabla 4.3** los valores de la *cmc* decrecen a medida que la concentración de nucleófilo se incrementa. Esto es debido a que su presencia influye en el proceso de formación de micelas ya que neutraliza la carga en la superficie de la misma, reduciendo la fluidez de la atmósfera iónica alrededor de los grupos de cabeza del surfactante y por tanto las repulsiones electrostáticas entre ellos, ayudando de esta manera al proceso de micelización. Este comportamiento es seguido por toda clase de surfactantes independientemente de su naturaleza química (*Fuguet E et al, 2005*).

4.2. ESTUDIO ESPECTROFOTOMÉTRICO UV-Vis.

4.2.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA UV-Vis.

Previo al estudio cinético espectrofotométrico y con objeto de establecer las condiciones óptimas de trabajo, se ha procedido a la caracterización espectrofotométrica UV-Vis, tanto de los fármacos AAS y Triflusal como de sus respectivos productos de hidrólisis AS y HTB. El medio utilizado en todos los casos ha sido el acuoso tanto en ausencia como en presencia de los diferentes surfactantes. Para ello se han registrado los espectros de absorción en un *espectrofotómetro GBC UV-Cintra 10e* equipado con un termostato de la firma *Selecta*.

4.2.1.1. DETERMINACIÓN DE LOS MÁXIMOS DE ABSORCIÓN.

La determinación de los máximos de absorción se ha realizado con el fin de conocer la longitud de onda a la cual se produce la absorción máxima (λ_{max}) de las sustancias objeto de estudio: AAS, Triflusal, AS y HTB, tanto en ausencia como en presencia de surfactantes.

4.2.1.1.1. EN AUSENCIA DE SURFACTANTES.

Para conocer la longitud de onda a la cual se produce la absorción máxima (λ_{max}) en ausencia de surfactantes de las sustancias objeto de estudio: AAS, Triflusal, AS y HTB se han preparado disoluciones de los citados compuestos de concentración $2 \cdot 10^{-4}$ M en agua bidestilada registrándose los espectros en el rango de longitudes de onda comprendido entre 230 y 380 nm, a la temperatura de 37 °C. Los resultados se muestran en la **Figura 4.3**.

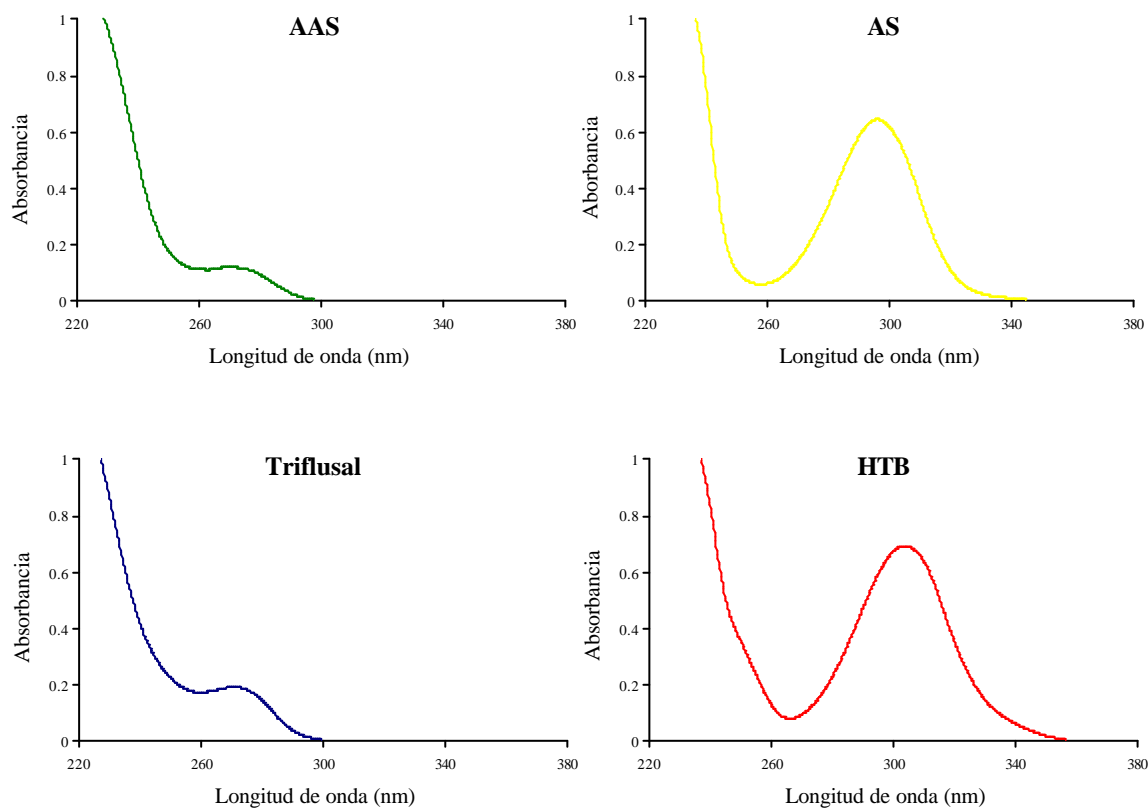


Figura 4.3. Espectros de absorción UV-Vis del AAS, Triflusal, AS y HTB en medio acuoso en ausencia de surfactante a 37 °C. [Fármaco] = $2 \cdot 10^{-4}$ M.

En ella puede observarse que la absorción máxima del Triflusal y AAS se produce a la misma longitud de onda siendo esta 269.5 nm, mientras que en el caso de los productos de hidrólisis no ocurre lo mismo. El AS presenta su máximo de absorción a 296.5 nm (*Vera S^b et al, 1986; Vera S et 1988; Khan MNⁿ, 1995; Segovia MJ et al, 1996*) y la absorción máxima del HTB está claramente desplazada hacia una longitud de onda mayor, concretamente a 308 nm (*Ferrit M et al, 2004*). También hay que resaltar las diferencias existentes en las intensidades de la señal de absorción para los diferentes compuestos, siendo mayores para el Triflusal y el HTB que para el AAS y el AS. Pero lo más llamativo es que las señales del AAS y del Triflusal son siempre de menor intensidad que las emitidas por sus respectivos productos de hidrólisis (*Alibrandi G et al, 1996*). La importancia de esta última característica espectral es la causa de que se utilicen las longitudes de onda de absorción máxima de los productos de hidrólisis para el estudio cinético espectrofotométrico en lugar de utilizar la de los fármacos.

4.2.1.1.2 EN PRESENCIA DE SURFACTANTES.

La caracterización espectrofotométrica UV-Vis en presencia de surfactantes se ha llevado a cabo para comprobar si existe variación en el máximo de absorción de la radiación en presencia de los mismos. En este estudio sólo se ha realizado en el caso de los productos de hidrólisis AS y HTB ya que en el tratamiento cinético se han utilizado las longitudes de onda de máxima absorción de los mismos. Los surfatantes utilizados son los que se indican a continuación:

1. Surfactantes iónicos:

1.1. Surfactantes catiónicos: CTABr, CTACl, CTAOH, CDEABr, TTABr, DoTABr.

1.2. Surfactantes aniónicos: LSNa.

2. Surfactantes zwiteriónicos: SB3-16, SB3-14, SB3-12.

3. Surfactantes no iónicos: Brij 35.

Para ello, se han registrado los espectros de disoluciones de AS y HTB a una concentración de $2 \cdot 10^{-4}$ M y 0.01 M tanto de NaOH como de surfactante iónico, en el rango de longitudes de onda comprendido entre 230-380 nm a la temperatura de 37 °C. Los resultados se muestran en las **Figuras 4.4** y **4.5**.

1. SURFACTANTES IÓNICOS

1.1 SURFACTANTES CATIÓNICOS

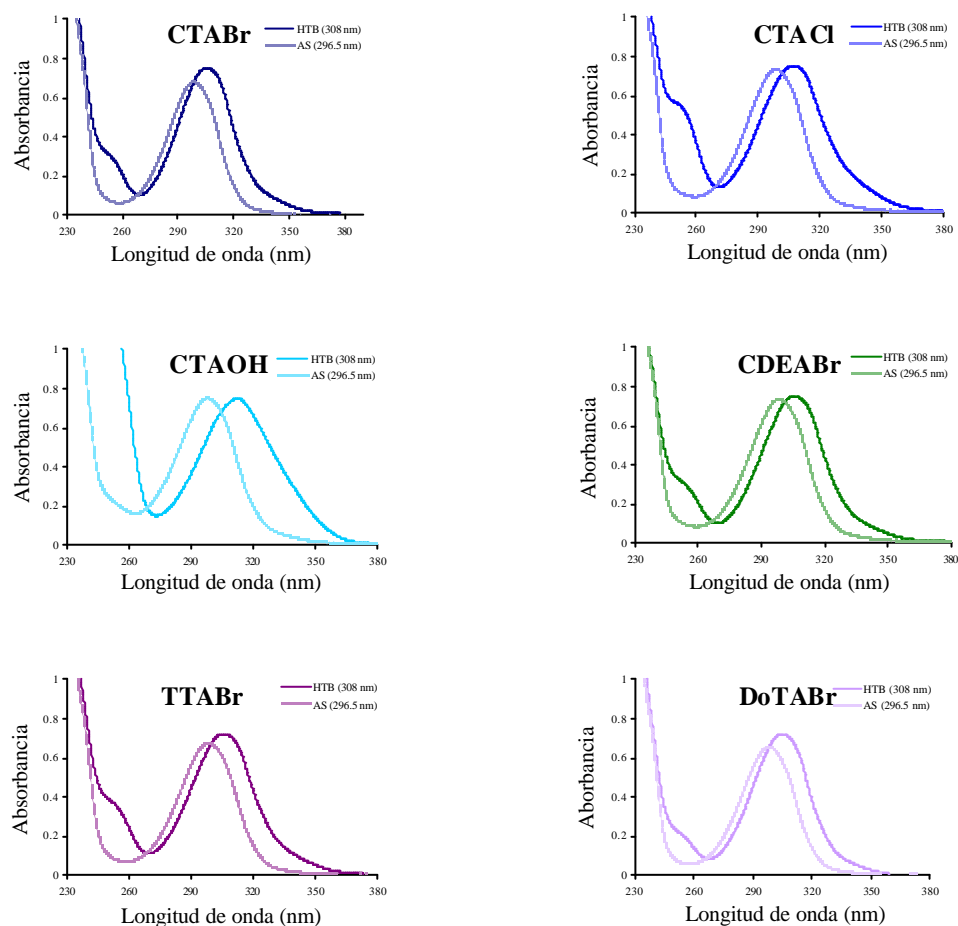
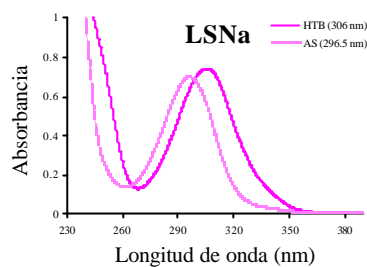
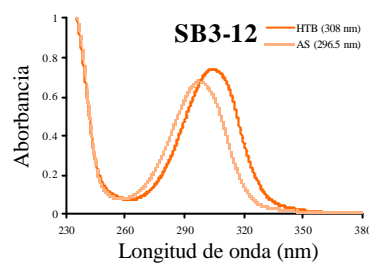
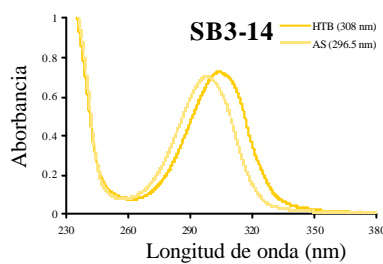
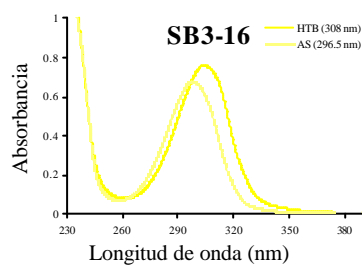


Figura 4.4. Espectros de absorción UV-Vis del AS y HTB en presencia de surfactantes catiónicos a 37 °C. [Fármaco] = $2 \cdot 10^{-4}$ M.

1.2 SURFACTANTES ANIÓNICOS



2. SURFACTANTES ZWITERIÓNICOS



3. SURFACTANTES NO IÓNICOS

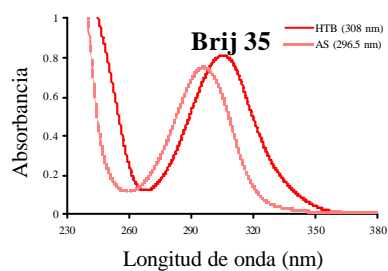


Figura 4.5. Espectros de absorción UV-Vis del AS y HTB en presencia de surfactantes aniónicos, zwitteriónicos y no iónicos a 37 °C. [Fármaco] = $2 \cdot 10^{-4}$ M.

Los citados espectros muestran que los productos AS y HTB, correspondientes respectivamente a la hidrólisis alcalina del AS y HTB, no presentan variación alguna en la longitud de onda máxima de absorción tanto en el caso que, en el medio se encuentre algún tipo de surfactante como en ausencia del mismo. Por tanto, las longitudes de onda de absorción máxima utilizadas en el estudio cinético han sido las mismas que las indicadas en ausencia de surfactantes.

4.2.1.2. DETERMINACIÓN DEL COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD MOLAR.

Con objeto de encontrar una concentración de fármaco adecuada para poder aplicar la ecuación de Lambert-Beer y utilizarla posteriormente en el estudio cinético, se ha llevado a cabo la determinación de los coeficientes de absorptividad molar de los productos de hidrólisis AS y HTB.

Para el cálculo de estos coeficientes de absorptividad molar se han recogido los espectros UV-Vis de disoluciones acuosas de AS y HTB a concentraciones comprendidas en el rango entre $4 \cdot 10^{-6}$ y $2.4 \cdot 10^{-4}$ M para el AS y $5 \cdot 10^{-5}$ y $2.5 \cdot 10^{-4}$ M para el HTB. El intervalo de longitudes de onda utilizado ha sido de 220-380 nm a la temperatura de 37 °C. Los resultados se muestran en las **Figuras 4.6 y 4.7.**

Posteriormente, y a partir de los espectros obtenidos se realizaron las rectas de regresión de cada una de las sustancias objeto de estudio a las longitudes de onda de los máximos de absorción y que se muestran en las **Figuras 4.8 y 4.9.**

4. Resultados y discusión

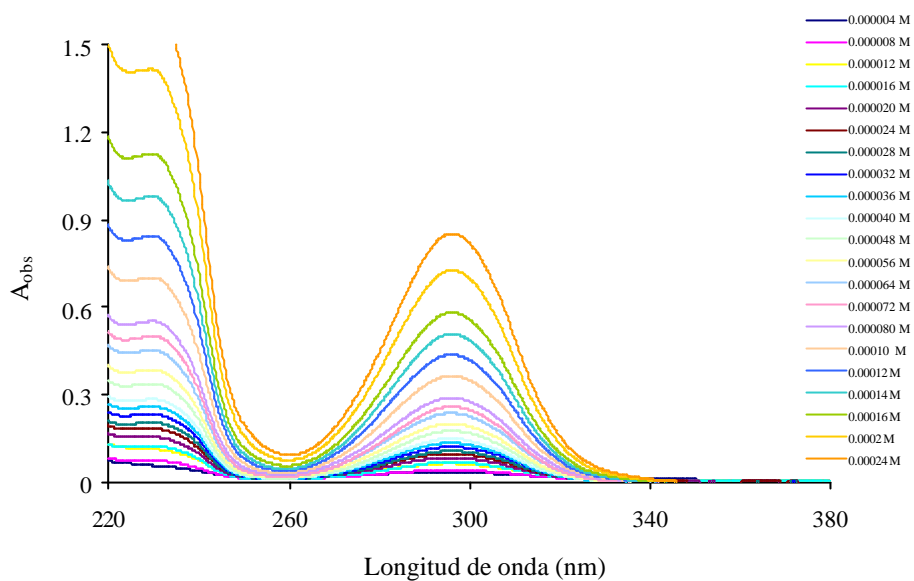


Figura 4.6. Valores de absorbancia a 296.5 nm en función de la longitud de onda a distintas concentraciones de AS en medio acuoso a 37 °C

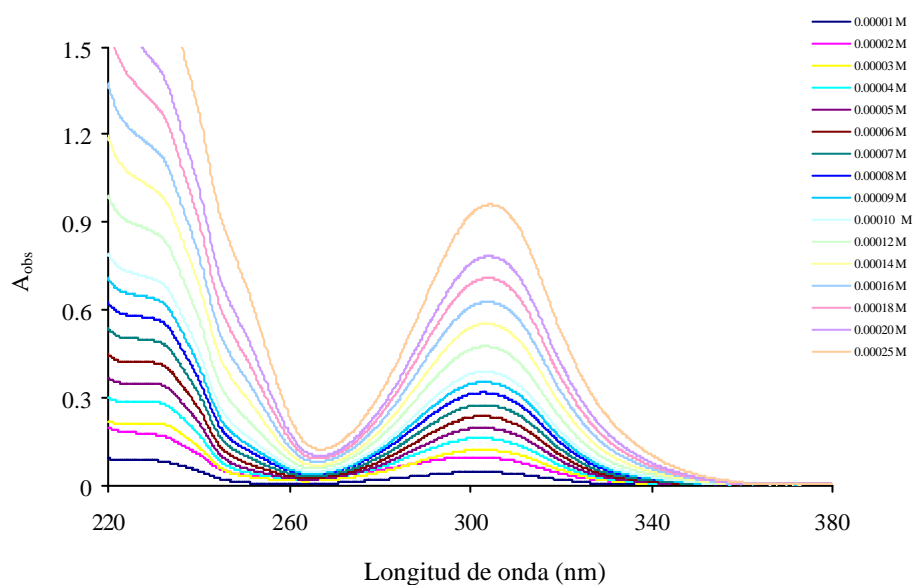


Figura 4.7. Valores de absorbancia a 308 nm en función de la longitud de onda a distintas concentraciones de AS en medio acuoso a 37 °C

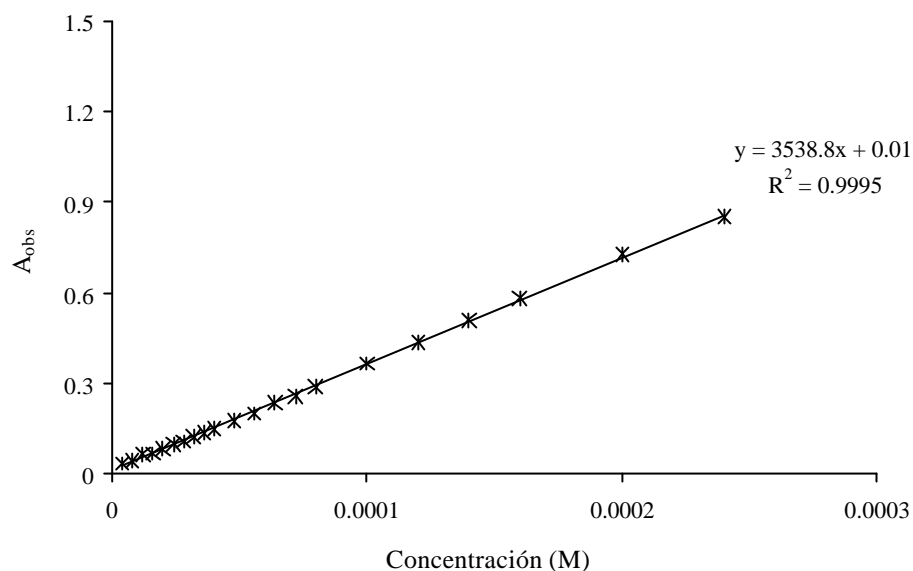


Figura 4.8. Valores de absorbancia a 296.5 nm en función de la concentración de AS en medio acuoso a 37 °C.

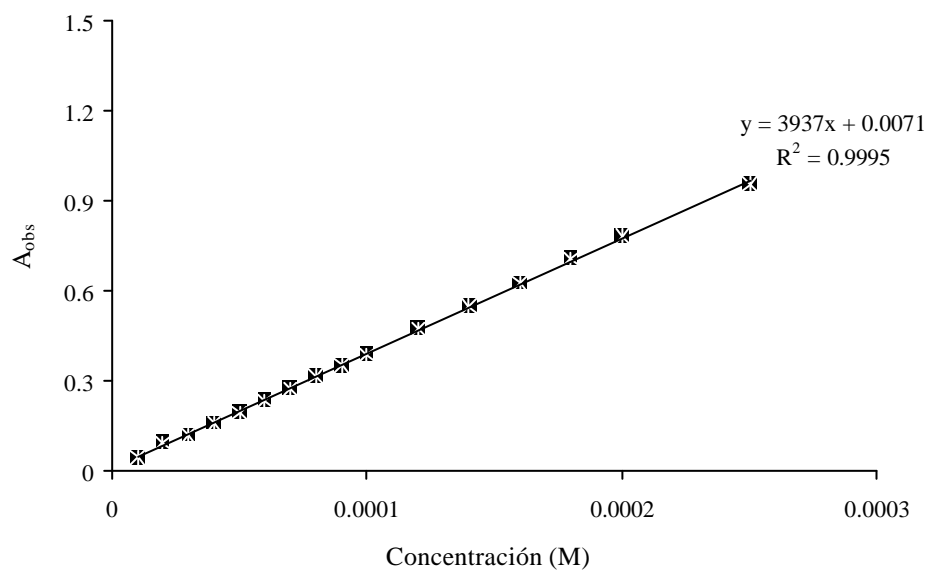


Figura 4.9. Valores de absorbancia a 308 nm en función de la concentración de AS en medio acuoso a 37 °C.

De la observación de los resultados experimentales obtenidos se deduce que existe un buen ajuste lineal de los datos como muestra el valor del coeficiente de regresión lineal (R^2), que ha sido en ambos casos superior a 0.999 por lo que cualquier concentración comprendida dentro del rango utilizado podrá ser utilizada para llevar a cabo el estudio cinético posterior.

También los resultados experimentales obtenidos muestran que el coeficiente de absorptividad molar de AS (e_{AS}) cuyo valor es $3539 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ es inferior al coeficiente de absorptividad molar del HTB (e_{HTB}) con un valor de $3937 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (*Ferrit M et al, 2004*), lo cual era lógico pensar debido a la menor variación de la intensidad de la señal de absorción con respecto a la concentración para el AS que en el caso del HTB.

4.2.2. ESTUDIO CINÉTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO.

El método espectrofotométrico es, desde hace tiempo, el método más potente usado para la monitorización cinética, siempre y cuando exista una diferencia de absorbancia entre el espectro UV-Vis del reactivo y del producto. Esencialmente, los métodos cinéticos dependen de la medida de cambios de concentración (detectados por un cambio en la señal de absorción UV-Vis) en los reactivos o productos con el tiempo después que la mezcla de reacción se haya formado. Ahora bien, los métodos cinéticos espectrofotométricos pueden realizarse, bien en un rango de longitudes de onda o, bien a una longitud de onda fija (Pérez BD, 1996).

En los fármacos tratados en esta Memoria puede realizarse el estudio cinético espectrofotométrico gracias a la existencia de un punto isobéptico entre el fármaco y el producto de hidrólisis, concretamente a 265.5 nm en el AAS y AS y a 275 nm en el Triflusal y HTB. (Figuras 4.10 y 4.11). Este punto isobéptico indica la presencia de un equilibrio entre fármaco y producto de hidrólisis, lo cual quiere decir que, a medida que el fármaco desaparece va apareciendo el producto de hidrólisis, de tal manera que la velocidad de la reacción se puede determinar en función de la desaparición del reactivo o

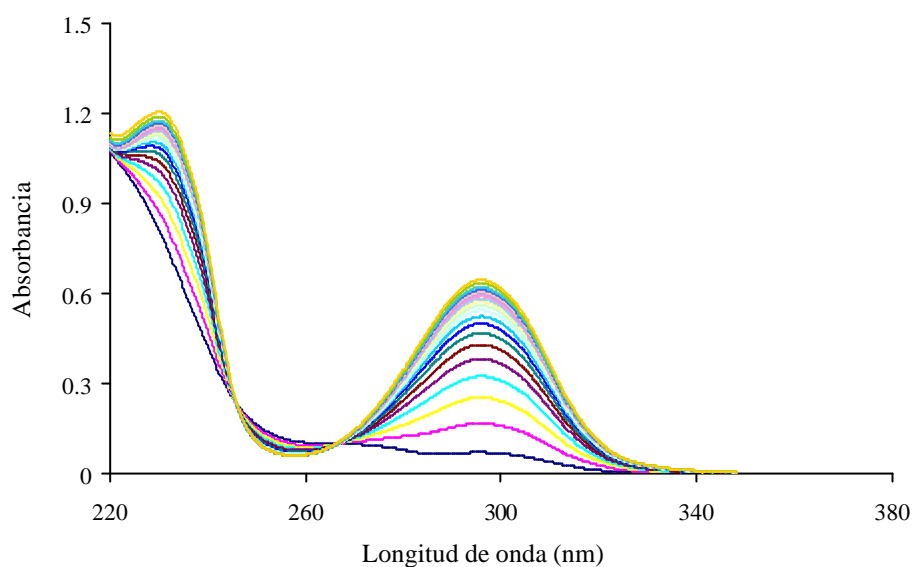


Figura 4.10. Valores de absorbancia a 296.5 nm en función del tiempo en la hidrólisis alcalina del AAS en el rango de longitud de onda comprendido entre 220 y 380 nm en medio acuoso a 37 °C

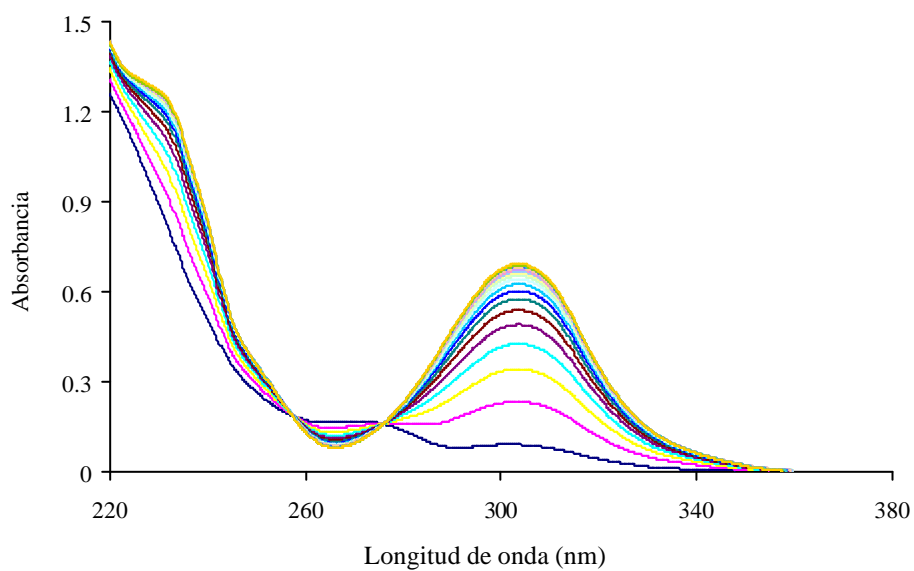


Figura 4.11. Valores de absorbancia a 308 nm en función del tiempo en la hidrólisis alcalina del Triflusal en el rango de longitud de onda comprendido entre 220 y 380 nm en medio acuoso a 37 °C

bien en función de la aparición del producto. Tal como se ha indicado en el apartado de Caracterización Espectrofotométrica UV-Vis la velocidad de reacción en medio acuoso y en medio micelar se ha seguido en función de la aparición del producto de hidrólisis en los dos fármacos objeto de estudio, concretamente a la longitud de onda de 296.5 y 308 nm para el AS y HTB, respectivamente.

4.2.2.1. COMPROBACIÓN DE LA HIDRÓLISIS TOTAL.

Previo al estudio cinético tanto en medio acuoso como en medio micelar y con objeto de determinar la velocidad en función de la aparición del producto de hidrólisis ha sido necesario comprobar si la hidrólisis del fármaco se producía completamente. Para ello se ha llevado a cabo una reacción de hidrólisis en medio alcalino a la concentración de fármacos $2 \cdot 10^{-4}$ M y NaOH 0.01 M realizando medidas periódicas de la absorbancia máxima hasta comprobar que no se producía variación en la misma. Los resultados obtenidos son indicativos de que la hidrólisis ha sido total.

4.2.2.2. OBTENCIÓN DE LOS DATOS CINÉTICOS.

Para este fin, se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina de los dos substratos, tanto en disolución acuosa como en presencia de diversos sistemas micelares, usando como reactivo o nucleófilo NaOH. Para ello, se ha medido la variación de absorbancia con el tiempo de los correspondientes productos de reacción a las longitudes de onda indicadas en la Caracterización Espectrofotométrica. Todas las reacciones han realizado en cubetas termostalizadas de un *espectrofotómetro GBC UV-Cintra 10e*, a la temperatura de 37 °C controlada mediante un termostato de la firma *Selecta*.

A las disoluciones con las correspondientes concentraciones de surfactante y NaOH y volumen de 2900 μ l, se adicionó 100 μ l de una disolución madre de concentración 0.006 M del substrato objeto de estudio en acetonitrilo, de manera que en la mezcla de reacción

la cantidad de acetonitrilo no sobrepasase el 3%. La concentración final de sustrato fue de $2 \cdot 10^{-4}$ M. En todo momento se ha trabajado en condiciones de pseudoprimer orden manteniendo la concentración de reactivo NaOH en exceso frente a la de sustrato.

Así, los datos de variación de absorbancia con el tiempo, tanto para la reacción en fase acuosa como en presencia de surfactante, se ajustaron a la siguiente ecuación de orden uno:

$$A_{obs} = A_{\infty} [1 - \exp(-k_{obs} t)] + A_o \quad (4.2)$$

donde $A_{\infty} = A_{obs}$ a $t = \infty$ (a tiempo completo de reacción) y $A_o = A_{obs}$ a $t = 0$ (en el tiempo inicial). Los valores de A_{∞} se han determinado experimentalmente a las 24 horas del inicio de la reacción, para asegurar que la reacción ha sido completa, es decir, hasta que no se produzca variación de la absorbancia con el tiempo.

La **Ecuación 4.2** puede expresarse en función del logaritmo neperiano como:

$$\ln \frac{A_o - A_{\infty}}{A_{obs} - A_{\infty}} = k_{obs} t \quad (4.3)$$

De forma que la representación grafica de la **Ecuación 4.3** frente al tiempo corresponde a una línea recta, a partir de la cual mediante un método de mínimos cuadrados lineal, es posible calcular la pendiente de la misma, cuyo valor corresponde con la constante cinética de pseudoprimer orden (k_{obs}) expresada en unidades de tiempo⁻¹. Las regresiones lineales mediante el método de mínimos cuadrados se han realizado mediante el Software Microsoft Excell. En el estudio cinético en presencia de micelas, los métodos de regresión no lineal usados para determinar los parámetros empíricos se han realizado a través del Software Sigma Plot 8.0 basado en el algoritmo de Marquadt según métodos iterativos.

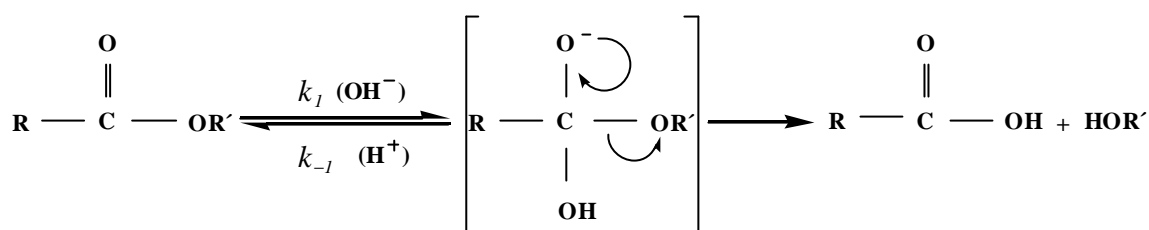
4.2.2.3. HIDRÓLISIS ALACALINA EN AUSENCIA DE SURFACTANTES.

La hidrólisis y solvolisis de los ésteres de los ácidos carboxílicos, como son los fármacos de estudio, AAS y Triflusal, puede ocurrir por diferentes mecanismos tales como catálisis ácida general o específica (Iglesias E, 2001), independiente del pH o espontánea (Ouarti N et al, 2001) y catálisis básica general o específica (Segovia MJ et al, 1996; Asai S et al, 1997; Rama HS et al, 1998; Ferrit M et al, 2004). La mayoría de los estudios sobre el AAS se han realizado en disolución acuosa, por lo que sus mecanismos de hidrólisis son bastante conocidos (Alibrandi G et al, 1996; Some IT et al, 2000; Alibrandi G et a, 2001; Alibrandi G^{a,b} et al, 2003).

Debido a que la catálisis básica en la hidrólisis de los ésteres carboxílicos se caracteriza por su relativa simplicidad, ha sido ampliamente utilizada en las investigaciones de los efectos micelares sobre la velocidad y parámetros de activación de las reacciones químicas como modelos de sistemas biológicos (Vera S^{a,b} et al, 1986; Vera S et al, 1988; Khan MNⁿ, 1995; Khan MN^k et al, 1996; Segovia MJ et al 1996; Ferrit M et al, 2004). Por ello, la hidrólisis de estos ésteres catalizada por nucleófilos y enzimas hace de suma importancia su investigación en los sistemas micelares.

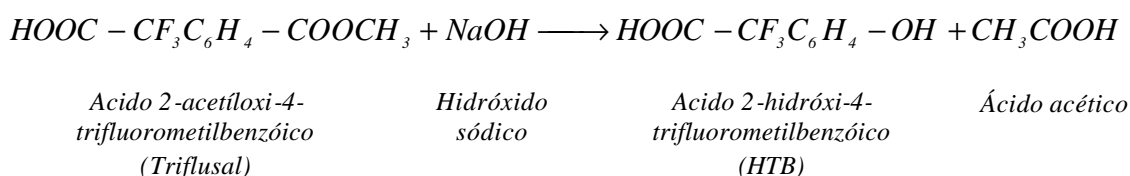
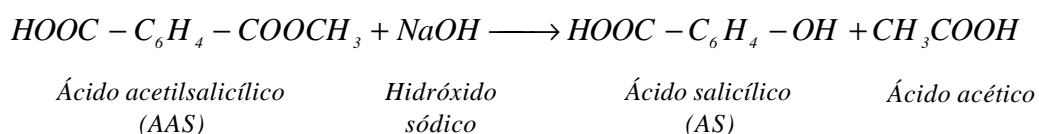
4. Resultados y discusión

De los mecanismos de hidrólisis de ésteres carboxílicos, la reacción catalizada por una base o agua es la más conocida. Ambos mecanismos se consideran una catálisis básica general que, generalmente, se produce por el ataque bimolecular reversible del ión OH^- sobre el grupo carbonílico adyacente al grupo éster de la molécula, con una constante de velocidad k_1 , formando un intermediario tetraédrico inestable ya que seguidamente, se produce la eliminación con la fisión irreversible del acíl-oxígeno, conforme se describe en el **Esquema 4.1**:



Esquema 41. Mecanismo general de la hidrólisis de los ésteres de los ácidos carboxílicos.

La hidrólisis acuosa o alcalina del AAS y Triflusal originan respectivamente, como productos de reacción AS y HTB, y ácido acético en ambos casos, como indica el **Esquema 4.2**:



Esquema 4.2. Productos de reacción de la hidrólisis alcalina del AA y Triflusal.

La velocidad de hidrólisis de estos fármacos depende del contenido de iones OH^- e iones H^+ (cuando se realiza en H_2O) presentes en la disolución, temperatura y pH. La velocidad de esta reacción es de orden dos, por lo tanto, no solo depende de la concentración de fármaco sino que también depende del pH (sobre todo de la concentración de iones OH^- en la disolución).

La velocidad de reacción puede expresarse en función de la **Ecuación 4.4**:

$$-\frac{d(S)}{dt} = k_1[S][OH^-] - k_{-1}[P][H^+] \quad (4.4)$$

Sin embargo, la reacción irreversible es prácticamente insignificante, obteniendo la siguiente ecuación de velocidad de orden dos:

$$-\frac{d(S)}{dt} = k_1[S][OH^-] \quad (4.5)$$

Dado que el disolvente interviene en la reacción, la **Ecuación 4.5** es la esperada; sin embargo, a pH constante y concentraciones elevadas de agua o de iones OH^- (en exceso, condiciones de pseudoprimer orden) el ataque del OH^- y consiguiente formación del intermediario tetraédrico, pasa a ser irreversible y puede considerarse la velocidad de la reacción de pseudoprimer orden, con lo cual se obtiene la siguiente ecuación:

$$-\frac{d(S)}{dt} = k_{obs}[S] \quad (4.6)$$

donde $k_{obs} = k_1[OH^-]$ y k_1 pasa a ser una constante de segundo orden llamada K_{OH} , que posteriormente en presencia de surfactantes se representa por k_w .

4. Resultados y discusión

El objetivo de la hidrólisis alcalina en esta Memoria es determinar la variación de la constante cinética de pseudoprimer orden a distintas concentraciones de ión OH^- , con objeto de poder determinar la constante cinética de orden dos en ausencia de micelas ya que es necesaria para poder realizar los ajustes matemáticos de los métodos cinéticos en sistemas que han utilizado en el estudio cinético en presencia de surfactantes.

Como ya se ha indicado anteriormente, esta reacción de hidrólisis alcalina es considerada una reacción bimolecular, en la que normalmente se utiliza un exceso de ión nucleófilo OH^- con respecto a la concentración de sustrato utilizada. Como reactivo que aporta el ión OH^- se ha utilizado NaOH en un rango de concentraciones comprendido entre 0.001 y 0.020 M. Estas disoluciones, se han preparado a partir de una disolución madre de 0.1 M de NaOH en agua bidestilada y posteriormente se han incubado en un baño de agua termostatizado para equilibrarlo a 37 °C utilizando un termostato *Frigomix 1450 B. Braum*.

Es necesario indicar que a la mezcla de reacción en medio básico, se le ha realizado una medida del pH con un *pH-metro Crisol modelo GLP-22* para asegurar un pH superior a 9. El pH de todas las disoluciones está comprendido entre 11.6 y 12.4.

Una alícuota de 2.9 ml de las disoluciones anteriores se ha transferido a una cubeta de cuarzo de 1cm de espesor en el compartimento de un *Espectrofotometro Perkin Elmer Lambda 16*, termostatizado con un *termostato Selecta* que después de 5-10 min para asegurar los 37 °C, se inicia la reacción de hidrólisis por la adición de 0.1 ml de una disolución 0.006 M de los fármacos objeto de estudio en acetonitrilo; de este modo, la concentración de fármaco en la mezcla de reacción es de $2 \cdot 10^{-4}$ M y el contenido de acetonitrilo no supera el 3 % (v/v) en la mezcla de reacción. El objeto de preparar la disolución madre en acetonitrilo es para evitar la hidrólisis previa de los fármacos objeto de estudio.

La velocidad de reacción se ha llevado a cabo mediante la monitorización de la aparición del producto de hidrólisis en función del tiempo a las longitudes de onda de 296.5 y 308 nm, para el AAS y HTB, respectivamente a concentraciones crecientes de NaOH comprendidas en el rango desde 0.001 hasta 0.020 M a la Tª de 37 °C.

Es preciso indicar durante los 40 ó 60 min de reacción, para algunas concentraciones de NaOH, el valor de la absorbancia en función del tiempo llega un determinado momento en que se mantiene constante, no siendo así en las disoluciones de NaOH de menor concentración ya que la reacción de hidrólisis es más lenta, con lo cual en este caso la mezcla de reacción ha sido recuperada para posteriormente medirla cada 24 horas hasta que el valor de absorbancia se mantiene constante.

En las **Figuras 4.12** y **4.13** se recogen los valores de absorbancia de AS y HTB en función del tiempo para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal a 37 °C. Estos valores de absorbancia en función del tiempo se han utilizado para realizar las representaciones gráficas de las **Figuras 4.14** y **4.15** a partir de cuyas pendientes y según la **Ecuación 4.3**, y mediante un ajuste de mínimos cuadrados lineal, se han determinado las constantes de pseudoprimer orden observadas k_{obs} (min^{-1}), quedando reflejadas en las **Tablas 4.4** y **4.5**.

4. Resultados y discusión

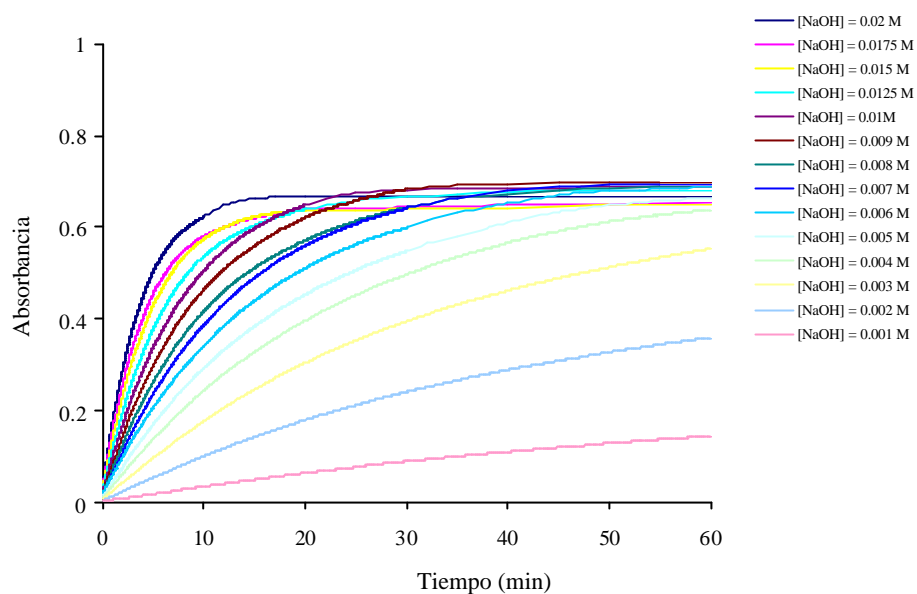


Figura 4.12. Valores de absorbancia a 296.5 nm en función del tiempo para la aparición del producto de hidrólisis del AAS (AS) en ausencia de surfactante a 37 °C y distintas concentraciones de NaOH.

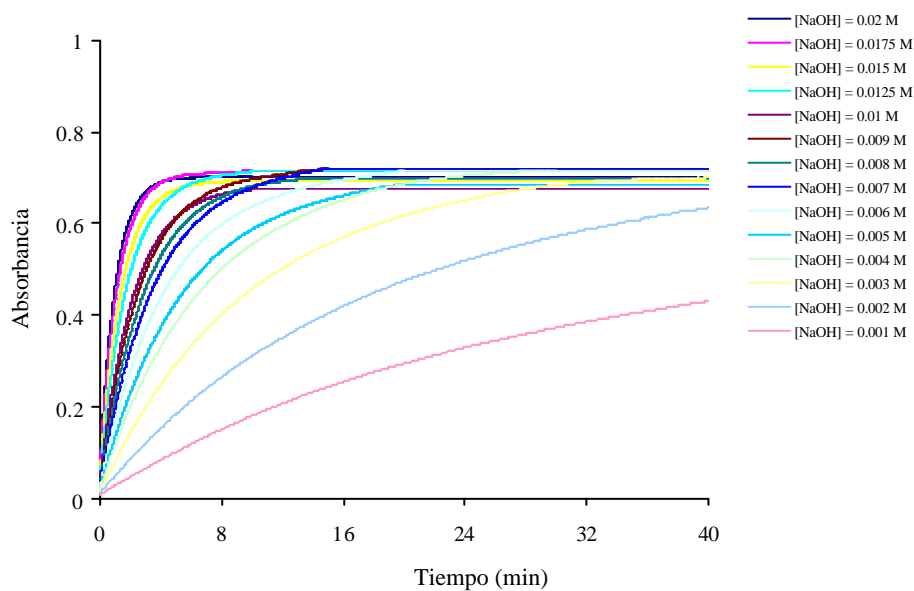


Figura 4.13. Valores de absorbancia a 308 nm en función del tiempo para la aparición del producto de hidrólisis del Triflusal (HTB) en ausencia de surfactante a 37 °C y distintas concentraciones de NaOH.

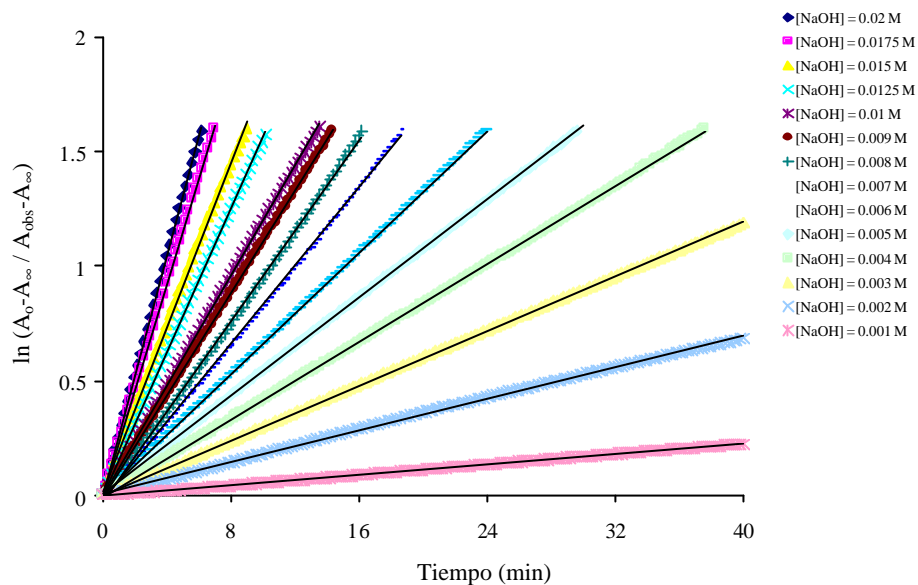


Figura 4.14. Representación gráfica del carácter de pseudoprimer orden de la hidrólisis del AAS a varias concentraciones de ión hidróxilo (M) a 37 °C.

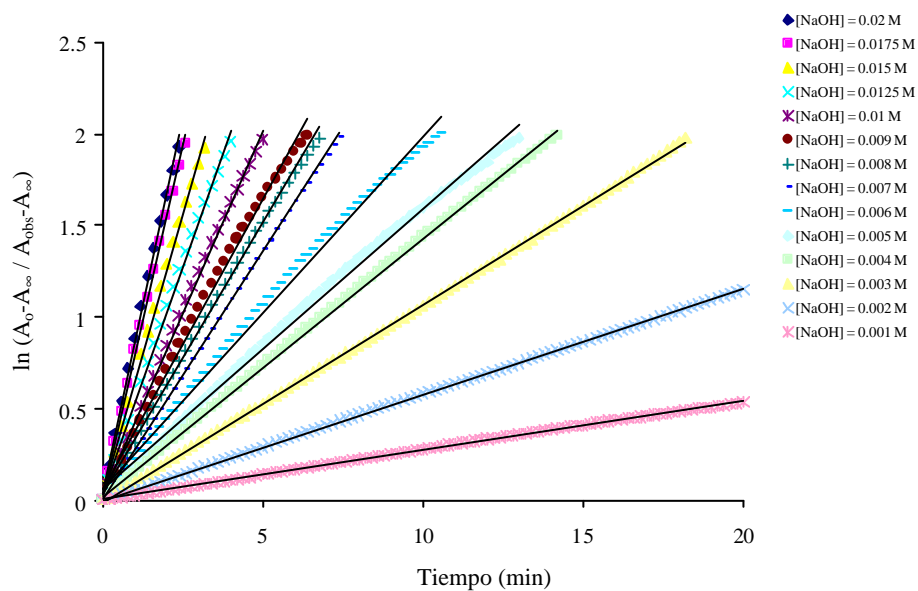


Figura 4.15. Representación gráfica del carácter de pseudoprimer orden de la hidrólisis del Triflusal a varias concentraciones de ión hidróxilo (M) a 37 °C.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.4. Efecto de la concentración de ión OH^- sobre la constante cinética de pseudoprimer orden k_{obs} (min^{-1}), para reacción de hidrólisis del AAS a 37 °C.

| [NaOH] (M) | $y = ax + b$ ^(a) | R^2 ^(b) | k_{obs} (min^{-1}) | K_{OH} ^(c) ($\text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$) |
|---------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------------|--|
| 0.001 | $y = 0.0140 x + 0.0048$ | 0.9998 | 0.0140 | 14.00 |
| 0.002 | $y = 0.0297 x + 0.0016$ | 0.9999 | 0.0297 | 14.87 |
| 0.003 | $y = 0.0399 x + 0.0045$ | 0.9999 | 0.0399 | 13.31 |
| 0.004 | $y = 0.0595 x + 0.0065$ | 0.9995 | 0.0595 | 14.87 |
| 0.005 | $y = 0.0710 x + 0.0065$ | 0.9995 | 0.0710 | 14.20 |
| 0.006 | $y = 0.0899 x + 0.0053$ | 0.9998 | 0.0899 | 14.99 |
| 0.007 | $y = 0.1055 x + 0.0072$ | 1 | 0.1055 | 15.07 |
| 0.008 | $y = 0.1198 x + 0.0035$ | 1 | 0.1198 | 14.97 |
| 0.009 | $y = 0.1351 x + 0.0056$ | 1 | 0.1351 | 15.01 |
| 0.010 | $y = 0.1444 x + 0.0065$ | 1 | 0.1444 | 14.44 |
| 0.0125 | $y = 0.1874 x + 0.0040$ | 0.9999 | 0.1874 | 14.99 |
| 0.0150 | $y = 0.2312 x + 0.0012$ | 1 | 0.2312 | 15.33 |
| 0.0175 | $y = 0.2691 x + 0.0182$ | 0.9996 | 0.2691 | 15.37 |
| 0.020 | $y = 0.3120 x + 0.0089$ | 0.9999 | 0.3120 | 15.60 |

Condiciones: $[\text{AAS}]_0 = 2 \times 10^{-4}$ M, $T = 37$ °C, $\lambda = 296.5$ nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH_3CN .

(a) Ecuación de la recta.

(b) Coeficiente de regresión lineal, según un método de mínimos cuadrados lineal.

(c) Obtenida a partir de $k_{obs}/[\text{NaOH}]$.

Tabla 4.5. Efecto de la concentración de ión OH^- sobre la constante cinética de pseudoprimer orden k_{obs} (min^{-1}), para reacción de hidrólisis del Triflusal a 37 °C.

| [NaOH] (M) | $y = ax + b$ ^(a) | R^2 ^(b) | k_{obs} (min^{-1}) | K_{OH} ^(c) ($\text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$) |
|---------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------------|--|
| 0.001 | $y = 0.0434 x + 0.0075$ | 0.9988 | 0.0434 | 43.45 |
| 0.002 | $y = 0.0889 x + 0.0042$ | 0.9999 | 0.0889 | 44.45 |
| 0.003 | $y = 0.1358 x + 0.0084$ | 1 | 0.1358 | 45.28 |
| 0.004 | $y = 0.1802 x + 0.0100$ | 0.9999 | 0.1802 | 45.05 |
| 0.005 | $y = 0.2228 x + 0.0124$ | 0.9998 | 0.2228 | 44.56 |
| 0.006 | $y = 0.2743 x + 0.0112$ | 0.9995 | 0.2743 | 45.71 |
| 0.007 | $y = 0.2965 x + 0.0223$ | 0.9995 | 0.22965 | 42.36 |
| 0.008 | $y = 0.3562 x + 0.0158$ | 0.9992 | 0.3562 | 44.52 |
| 0.009 | $y = 0.3882 x + 0.0206$ | 0.9994 | 0.3882 | 43.13 |
| 0.010 | $y = 0.4261 x + 0.0158$ | 0.9995 | 0.4261 | 42.61 |
| 0.0125 | $y = 0.5160 x + 0.0208$ | 0.9993 | 0.5160 | 41.28 |
| 0.0150 | $y = 0.6396 x + 0.0158$ | 0.9995 | 0.6396 | 42.64 |
| 0.0175 | $y = 0.7799 x + 0.0228$ | 0.9993 | 0.7799 | 44.56 |
| 0.020 | $y = 0.8991 x + 0.0055$ | 0.9999 | 0.8991 | 44.95 |

Condiciones: $[\text{Triflusal}]_0 = 2 \times 10^{-4}$ M, $T = 37$ °C, $\lambda = 308$ nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH_3CN .

(a) Ecuación de la recta.

(b) Coeficiente de regresión lineal, según un método de mínimos cuadrados lineal.

(c) Obtenida a partir de $k_{obs}/[\text{NaOH}]$.

4.2.2.3. Hidrólisis alcalina en ausencia de surfactantes

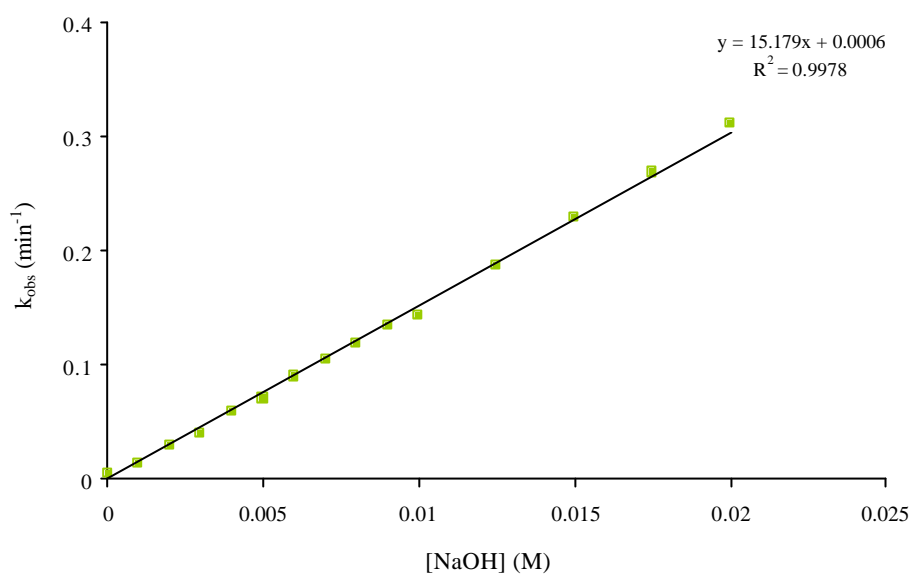


Figura 4.16. Representación gráfica del efecto de la variación de la $[NaOH]$ sobre la reacción de hidrólisis del AAS a $37\text{ }^{\circ}C$.

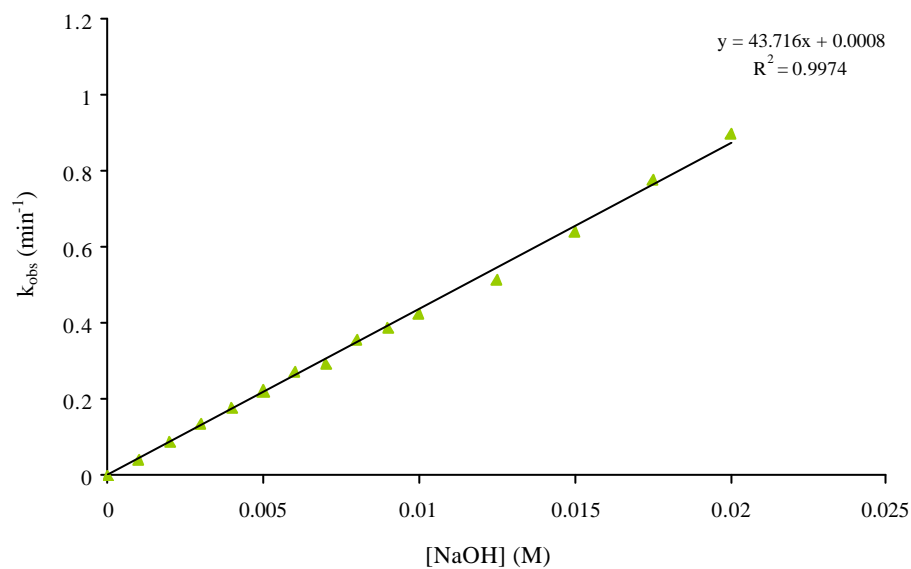


Figura 4.17. Representación gráfica del efecto de la variación de la $[NaOH]$ sobre la reacción de hidrólisis del Triflusal a $37\text{ }^{\circ}C$.

4. Resultados y discusión

En las **Figuras 4.16** y **4.17** se han representado los valores de k_{obs} (min^{-1}) frente a la concentración de NaOH, observando que tanto en el caso del AAS como del Triflusal la constante k_{obs} muestra un incremento lineal en el rango de concentraciones comprendido entre 0.001 y 0.02 M de NaOH y con una intersección prácticamente en cero; a partir de la ecuación $k_{obs} = K_{OH}[OH^-]$ y mediante la pendiente se puede determinar el valor de la constante de segundo orden k_{OH} ($\text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$) o bien como un valor medio de las constantes k_{OH} de las **Tablas 4.4** y **4.5** obtenidas para el AAS y Triflusal a distintas concentraciones de NaOH. En la **Tabla 4.6** se han relacionado las constantes de orden dos con las obtenidas por otros autores y con otras moléculas semejantes.

Tabla 4.6. Valores de las constantes de segundo orden para reacción de hidrólisis alcalina de distintas moléculas a distintas temperaturas.

| T^a (°C) | K_{OH} ($\text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$) | Molécula | Literatura |
|---------------------------|---|--------------------------|---------------------------------|
| 25 | 7.45 | AAS | Vera S et al, 1988 |
| | 18.5±2 | Triflusal | Segovia MJ et al, 1996 |
| | 88.8 | Ac 4-acetoxibenzoico | Ferrit M et al, 2004 |
| | 97.1 | Ac. 2-naftilacetato | Vera S ^b et al, 1986 |
| | 339 | PNPA | Vera S ^b et al, 1986 |
| | 463.2 | PNPP | Bobicã C et al, 1995 |
| | 256.8 | PNPB | Bobicã C et al, 1995 |
| | 76.2 | Fenilacetato | Bobicã C et al, 1995 |
| 28.6 | 9.60 | Fenilacetato | Khan MN, 1998 |
| | 9.60 | AAS | Vera S et al, 1988 |
| 30 | 9.72 | AAS | Vera S et al, 1988 |
| | 25±2 | Triflusal | Khan MN ⁿ , 1995 |
| | 17.5 | Indometacina | Ferrit M et al, 2004 |
| | 37.1 | Acemetacina | Matos C et al, 2001 |
| 35 | 12.26 | Acemetacina | Matos C et al, 2001 |
| | 40.62 | AAS | Vera S et al, 1988 |
| | 105 | Fenilbenzoato | Khan MN, 1998 |
| 37 | 14.78±1 | Fenilacetato | Khan MN, 1998 |
| | 37.60±3 | AAS | Vera S et al, 1988 |
| | 43.89±2 | Triflusal | Khan MN ⁿ , 1995 |
| | 29.4 | Triflusal | Ferrit M et al, 2004 |
| 56.4 | 48.54 | Metilsalicilato | Esta memoria ^(a) |
| | 17.82 | AAS | Ferrit M et al, 2004 |
| | 34.66 | Triflusal | Esta memoria ^(a) |
| | 34.66 | Metilsalicilato | Khan MN ^a , 1995 |
| 56.4 | 48.54 | AAS | Broxton TJ et al, 1987 |
| | 17.82 | Ac. 2-heptiloxi benzoico | Broxton TJ et al, 1987 |
| | 34.66 | Ac. 5-octilsalicilato | Broxton TJ et al, 1987 |

a) Resultados obtenidos a partir de los datos experimentales.

La aparición de una intercepción prácticamente en cero se puede atribuir a la insignificante catálisis que sufren los fármacos objeto de estudio por parte del agua, comparada con la catálisis en medio alcalino, es decir, por medio del OH^- , de manera que según la ecuación de velocidad $K_{H_2O}[H_2O][F] \lll K_{OH}[OH^-][F]$. Por tanto bajo estas condiciones experimentales la reacción puede considerarse bimolecular en la que intervienen como iones reactivos tanto los iones OH^- como los fármacos en su forma ionizada.

Sin embargo, aunque se ha considerado insignificante la catálisis debida al agua, si se observa la ordenada en el origen de las **Figuras 4.16 y 4.17** se deduce que esta es menor en el caso el AAS que en el caso de Triflusal, luego la hidrólisis espontánea será más rápida para este último.

El valor de K_{OH} para el Triflusal es 3 veces mayor que la K_{OH} del AS; este resultado puede ser atribuido a un efecto favorable ejercido por el sustituyente (trifluorometilo) en el Triflusal. Es sabido que el grupo trifluorometilo es un potente aceptor de electrones, por lo que produce un incremento en la electrofilia del carbón carbonilo adyacente al grupo éster que facilita el ataque de los iones OH^- los cuales son potentes nucleófilos y, como consecuencia se favorece el aumento de la velocidad de reacción del Triflusal respecto a la del AAS.

4.2.2.4. HIDRÓLISIS ALCALINA EN PRESENCIA DE SURFACTANTES.

La mayoría de los estudios de estabilidad de los fármacos, se han realizado en disolución acuosa (Archontaki HA, 1995; Alibrandi G et al, 1996; Some IT et al, 2000; Alibrandi G et al, 2001; Alibrandi G^{a,b} et al, 2003); sin embargo, este no es el medio más apropiado para sacar conclusiones teniendo en cuenta la estabilidad de estas moléculas en los sistemas biológicos. Los estudios en presencia de membranas biológicas son de gran importancia (Dawson JE et al, 1977; Oliveira AG et al, 1990; Moro ME et al, 1991; Segovia MJ et al, 1996; Matos C et al, 2001; Ferrit M et al, 2004). Las micelas han sido reconocidas como modelos simples de membranas biológicas, por esta razón estos estudios en presencia de las mismas son adecuados para sacar conclusiones relacionadas del AAS y Triflusal en sistemas biológicos.

El efecto de las micelas en la hidrólisis alcalina es función de la naturaleza de los monómeros del surfactante (Arias Met al, 2005); de ahí, que el estudio de estabilidad del AAS y Triflusal en presencia de sistemas micelares se divida en cuatro grandes apartados con objeto de analizar el efecto de la carga del surfactante en la reacción de hidrólisis alcalina de los citados fármacos. Y dentro de los surfactantes de la misma carga se han estudiado otros factores indicados en los Objetivos de esta Memoria.

4.2.2.4.1. HIDRÓLISIS ALCALINA EN PRESENCIA DE MICELAS CATIÓNICAS.

Generalmente, el efecto de las micelas iónicas sobre la velocidad de las reacciones bimoleculares es debido a un incremento en la concentración de los dos reactantes en el pequeño volumen de la capa de Stern. Este efecto es importante en reacciones que implican el ataque de sustratos orgánicos por iones reactivos. Simples consideraciones electrostáticas indican que las micelas catiónicas, deberían incrementar la velocidad de reacción de los iones cargados negativamente y que las diferencias entre las constantes de velocidad en presencia y ausencia de las mismas se deben a las diferentes localizaciones de los dos reactivos (Arias *M et al*, 2005). Sin embargo, existen algunas excepciones como es el caso de los fármacos objeto de estudio.

En investigaciones previas sobre la hidrólisis alcalina en presencia de micelas de CTABr y CDEABr (Segovia *MJ et al*, 1996) para el AAS y CDEABr para el Triflusal (Ferrit *M et al*, 2004) se pudo demostrar que dicha reacción era inhibida y que las constantes de velocidad micelar eran inferiores a las obtenidas en medio acuoso, debido a

la incorporación del sustrato en la micela. Según estos resultados se observó que la incorporación de los sustratos en las mismas dependía de la estructura del surfactante.

Por ello, en el estudio en presencia de micela catiónicas, se pretende observar el comportamiento de dichas micelas en la hidrólisis alcalina de estos fármacos teniendo en cuenta el contraíón de la micela, el tamaño del grupo de cabeza polar y la longitud de la cadena hidrofóbica. Además, se ha realizado un estudio en presencia de sales ya que en la adición de las mismas el comportamiento de dichas micelas sobre la velocidad de las reacciones es diferente.

4.2.2.4.1.1 Efecto del contraíón de la micela.

Para observar el efecto que produce el contraíón de la micela sobre la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas cationicas, se ha tenido en cuenta la reactividad de los mismos, de manera, que se ha llevado a cabo con contraiones no reactivos como Br^- y Cl^- (aquellos que no intervienen en la reacción) y contraiones reactivos como el OH^- (que intervienen en la reacción de hidrólisis alcalina).

4.2.2.4.1.1.1. Contraiones no reactivos.

Para estudiar el efecto que producen los contraiones no reactivos de la micela sobre la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio, se han utilizado surfactantes catiónicos de la serie haluros de alquiltrimetilamonio ($C_{16}TAX$), concretamente el Bromuro de cetiltrimetilamonio (CTABr) y Cloruro de cetiltrimetilamonio (CTACl).

Para ello se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de CTABr y CTACl; el rango de concentración analizado en todos los casos, ha sido el comprendido entre 0.001 y 0.1 M, utilizando como reactivo NaOH a tres

concentraciones diferentes 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figuras 4.18 y 4.19.**

Las **Tablas 4.7, 4.8, 4.9 y 4.10** recogen las constantes de pseudoprimer orden correspondientes a la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas de CTABr y CTACl, obtenidas del valor de las pendientes de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante un ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento.

Los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) frente a la concentración de CTABr y CTACl a diferentes concentraciones de NaOH para la reacción de hidrólisis básica del AAS y Triflusal quedan representados por puntos en las **Figuras 4.20, 4.21, 4.22 y 4.23.**

4. Resultados y discusión

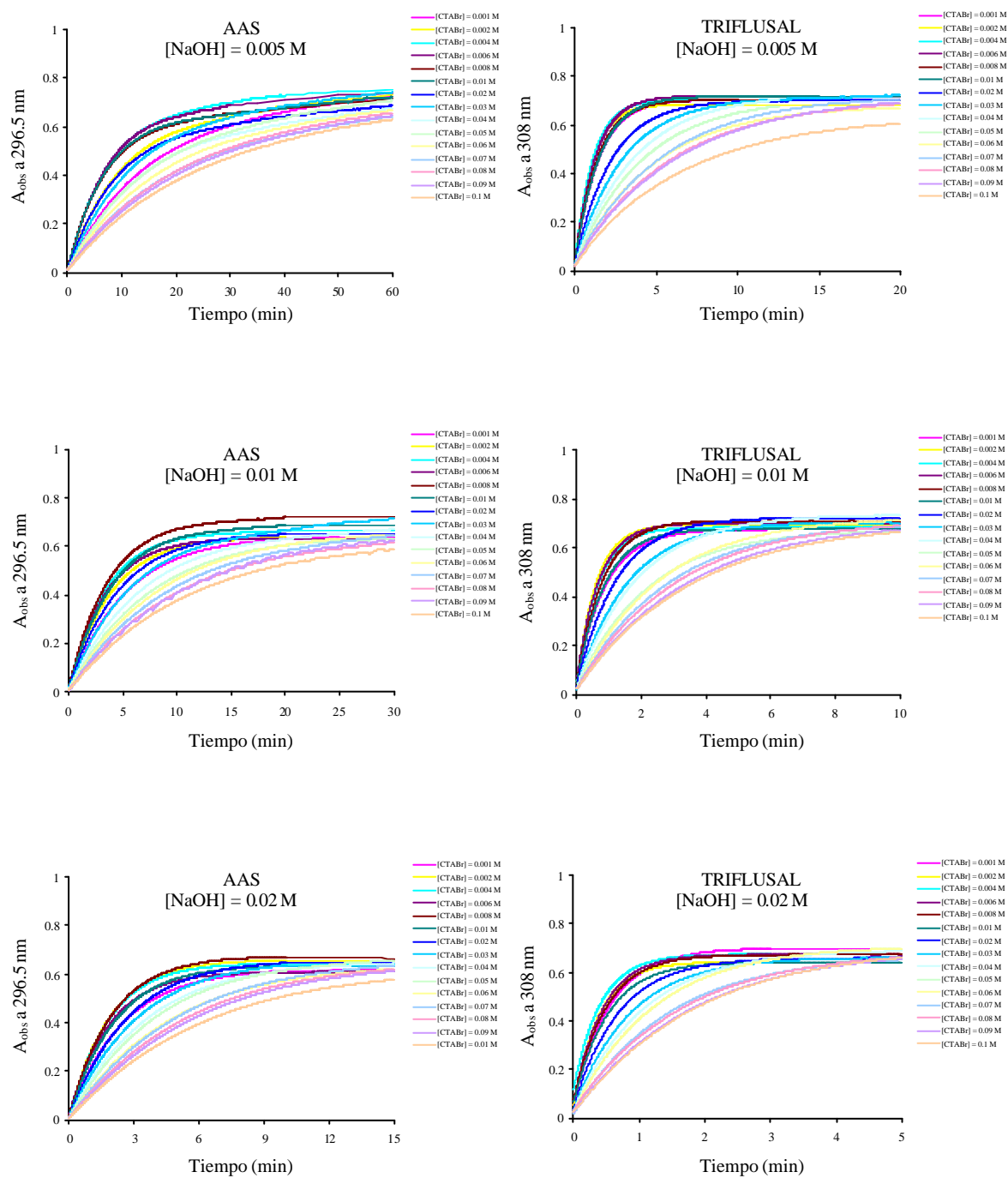


Figura 4.18. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas catiónicas de CTABr a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

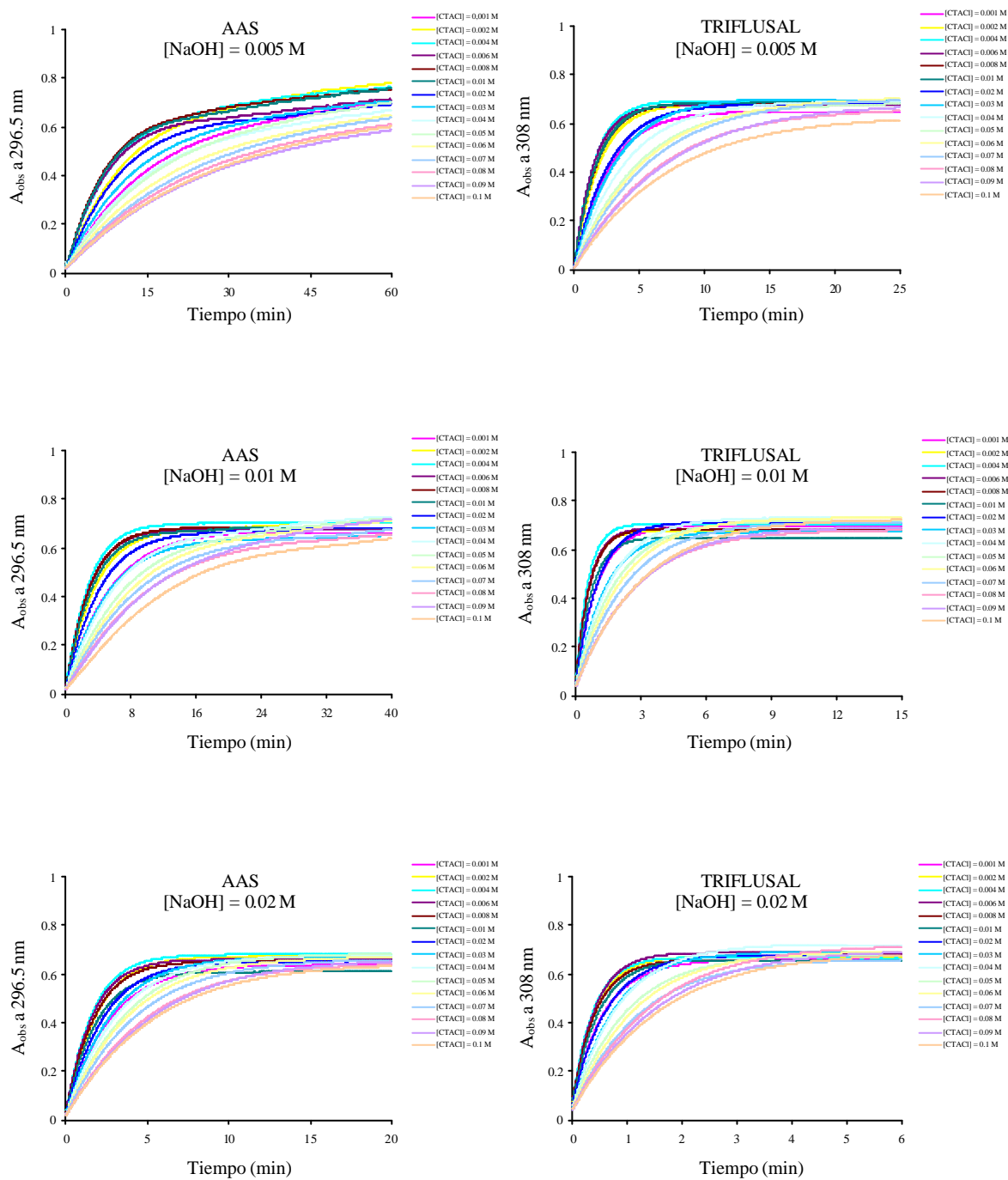


Figura 4.19. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Trifusal, respectivamente, AS y HTB a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia de micelas catiónicas de CTACl a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}\text{ M}$; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}\text{ M}$.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.7. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CTABr en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CTABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0528 | 0.1713 | 0.4227 |
| 0.002 | 0.0927 | 0.2206 | 0.4505 |
| 0.004 | 0.1173 | 0.2669 | 0.4542 |
| 0.006 | 0.1296 | 0.2591 | 0.4573 |
| 0.008 | 0.1186 | 0.2625 | 0.4488 |
| 0.01 | 0.1104 | 0.2378 | 0.4322 |
| 0.02 | 0.0594 | 0.1766 | 0.3641 |
| 0.03 | 0.0695 | 0.1572 | 0.3004 |
| 0.04 | 0.0448 | 0.1301 | 0.2697 |
| 0.05 | 0.0449 | 0.1120 | 0.2496 |
| 0.06 | 0.0362 | 0.1012 | 0.1787 |
| 0.07 | 0.0342 | 0.0898 | 0.1943 |
| 0.08 | 0.0313 | 0.0784 | 0.1692 |
| 0.09 | 0.0274 | 0.0704 | 0.1502 |
| 0.1 | 0.0304 | 0.0733 | 0.1351 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.8. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CTABr en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CTABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.4056 | 1.1556 | 2.0404 |
| 0.002 | 0.8162 | 1.4561 | 2.2949 |
| 0.004 | 0.8098 | 1.4450 | 2.4124 |
| 0.006 | 0.708 | 1.3131 | 2.1866 |
| 0.008 | 0.6145 | 1.1595 | 2.063 |
| 0.01 | 0.5151 | 0.893 | 1.6921 |
| 0.02 | 0.3506 | 0.7792 | 1.3379 |
| 0.03 | 0.2665 | 0.5778 | 1.0099 |
| 0.04 | 0.2248 | 0.5069 | 0.9821 |
| 0.05 | 0.2018 | 0.4083 | 0.7762 |
| 0.06 | 0.1817 | 0.3443 | 0.7359 |
| 0.07 | 0.1646 | 0.2873 | 0.6298 |
| 0.08 | 0.1632 | 0.2674 | 0.545 |
| 0.09 | 0.144 | 0.2463 | 0.5063 |
| 0.1 | 0.1426 | 0.2262 | 0.4663 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.9. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CTACI en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CTACI] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0765 | 0.2012 | 0.4021 |
| 0.002 | 0.1554 | 0.2729 | 0.4977 |
| 0.004 | 0.1403 | 0.3097 | 0.5000 |
| 0.006 | 0.1420 | 0.3067 | 0.5061 |
| 0.008 | 0.1294 | 0.3004 | 0.4960 |
| 0.01 | 0.1167 | 0.2951 | 0.4898 |
| 0.02 | 0.1035 | 0.2561 | 0.4503 |
| 0.03 | 0.0883 | 0.1943 | 0.3753 |
| 0.04 | 0.0754 | 0.1530 | 0.3202 |
| 0.05 | 0.0548 | 0.1353 | 0.2759 |
| 0.06 | 0.0459 | 0.1034 | 0.2368 |
| 0.07 | 0.0422 | 0.0862 | 0.2112 |
| 0.08 | 0.0445 | 0.0834 | 0.2008 |
| 0.09 | 0.0385 | 0.0869 | 0.1663 |
| 0.1 | 0.0363 | 0.0554 | 0.1643 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.10. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CTACI en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CTACI] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.7706 | 0.9971 | 1.5261 |
| 0.002 | 0.8734 | 1.5549 | 2.4563 |
| 0.004 | 0.9084 | 1.6644 | 2.5485 |
| 0.006 | 0.831 | 1.5933 | 2.3825 |
| 0.008 | 0.7454 | 1.4283 | 2.2433 |
| 0.01 | 0.6567 | 1.216 | 2.1879 |
| 0.02 | 0.4058 | 0.895 | 1.7532 |
| 0.03 | 0.3179 | 0.6836 | 1.1871 |
| 0.04 | 0.2624 | 0.5867 | 1.0858 |
| 0.05 | 0.2237 | 0.4743 | 0.878 |
| 0.06 | 0.189 | 0.4056 | 0.7916 |
| 0.07 | 0.1755 | 0.327 | 0.6752 |
| 0.08 | 0.1694 | 0.2422 | 0.6352 |
| 0.09 | 0.1503 | 0.2375 | 0.5785 |
| 0.1 | 0.1454 | 0.2617 | 0.5694 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

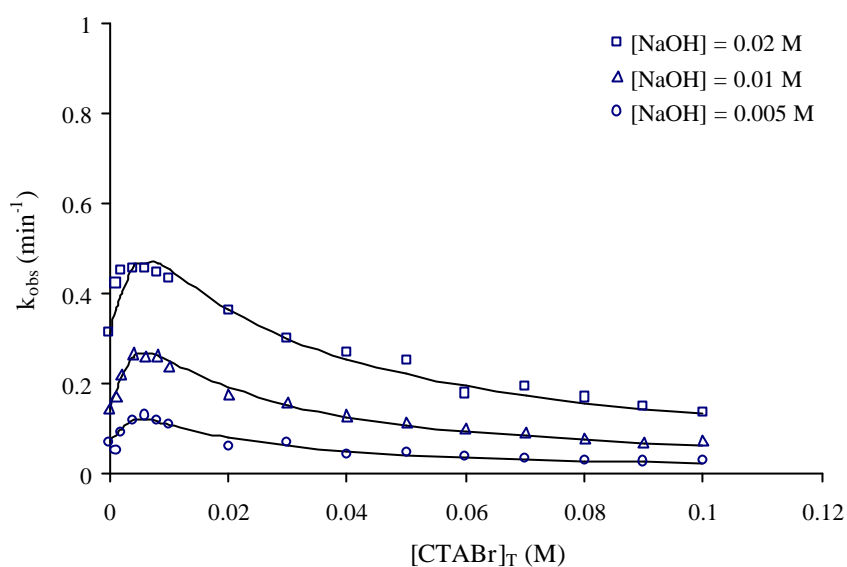


Figura 4.20. Efecto de la concentración total de CTABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de CTABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.3.

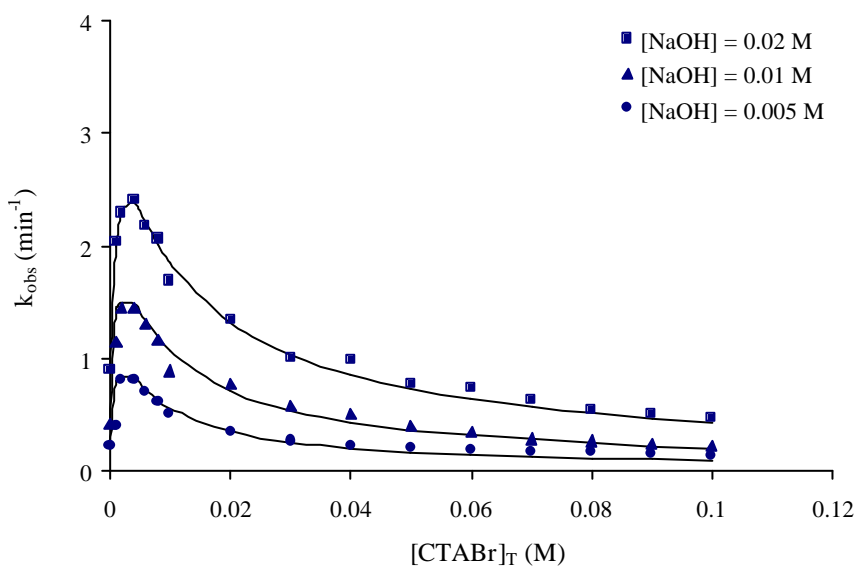


Figura 4.21. Efecto de la concentración total de CTABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de CTABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.3.

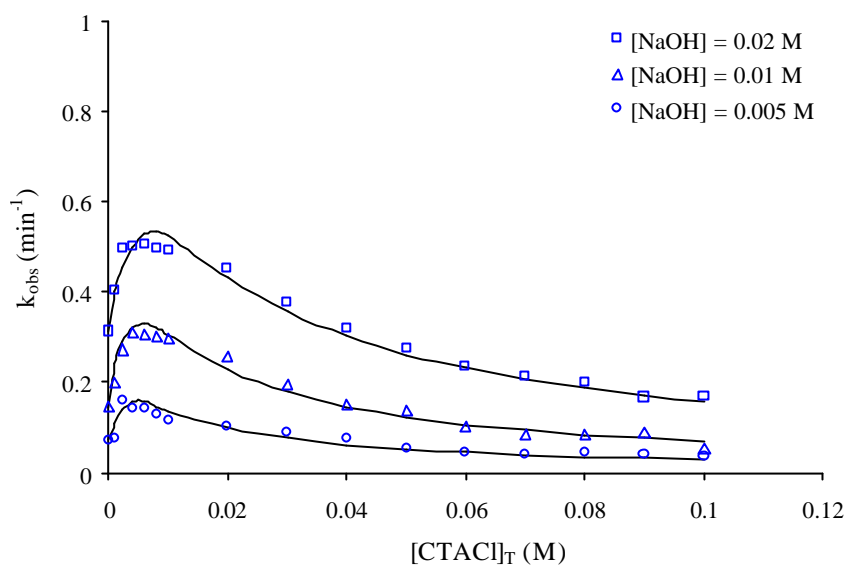


Figura 4.22. Efecto de la concentración total de CTACl sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de CTACl a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el **Esquema 4.3**.

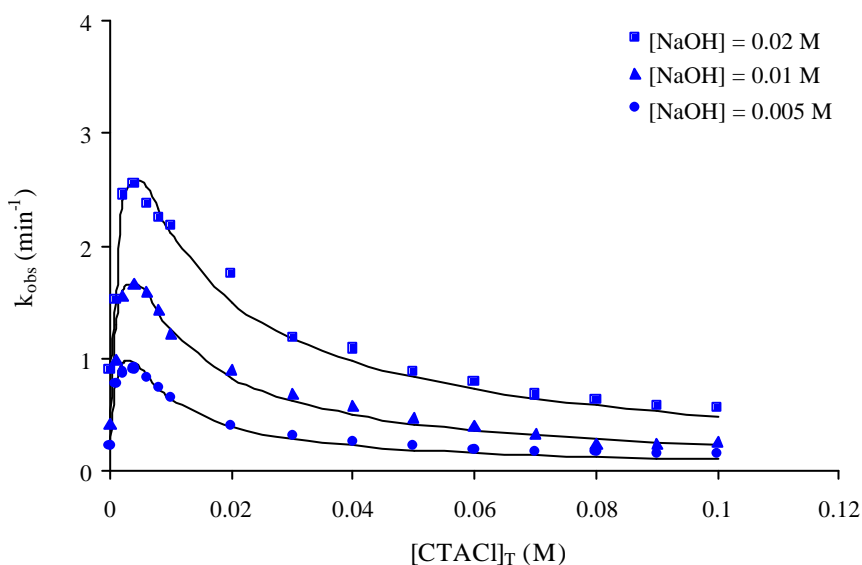


Figura 4.23. Efecto de la concentración total de CTACl sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de CTACl a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el **Esquema 4.3**.

Efecto de la concentración de surfactante.

Como puede apreciarse en las **Figuras 4.20, 4.21, 4.22 y 4.23** en las micelas catiónicas en las que los contraiones, Cl^- y Br^- , son diferentes del ión reactivo OH^- los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) aumentan a medida que incrementa la concentración de surfactante; los aumentos de velocidad son superiores en el caso del CTACl que en el caso de CTABr, pasando por un máximo a determinada concentración de surfactante que, generalmente, coincide con el valor de la *cmc*; a partir de dicha concentración disminuyen los valores k_{obs} a medida que se incrementa la concentración del mismo, incluso hasta valores inferiores obtenidos en ausencia de surfactante. Es decir, las micelas catiónicas de CTABr y CTACl a bajas concentraciones, presentan un efecto catalítico acelerando el proceso y a altas concentraciones presentan un efecto inhibitorio retardando la hidrólisis de ambos fármacos objeto de estudio.

Desde el punto de vista cualitativo estos resultados pueden explicarse en términos del modelo de pseudofase e intercambio iónico (PPIE), el cual asume que la reacción química se produce principalmente en la capa de Stern y esta depende de la concentración de reactantes en la superficie micelar. Debido a ello, a bajas concentraciones de surfactante las concentraciones relativas de sustrato e ión reactivo (OH^-) en la capa de Stern aumentan rápidamente con el incremento en la concentración de CTAX acelerando la reacción en la medida que existe una mayor concentración de iones reactivos (OH^-) en las proximidades del sustrato, lo que explica el tramo ascendente de la curva k_{obs} -[CTAX] dando lugar a un efecto catalítico. Sin embargo, a partir de cierta concentración de surfactante, para la cual todo el sustrato está micelado, es decir, una vez alcanzada la *cmc*, un incremento en la concentración del mismo produce un aumento en la concentración de contraiones inertes (Cl^- ó Br^-) desplazando a los iones reactivos (OH^-) de las inmediaciones del sustrato, como resultado de una competición iónica por los grupos de cabeza cargados positivamente de las micelas de CTABr y CTACl; de ahí, la inhibición

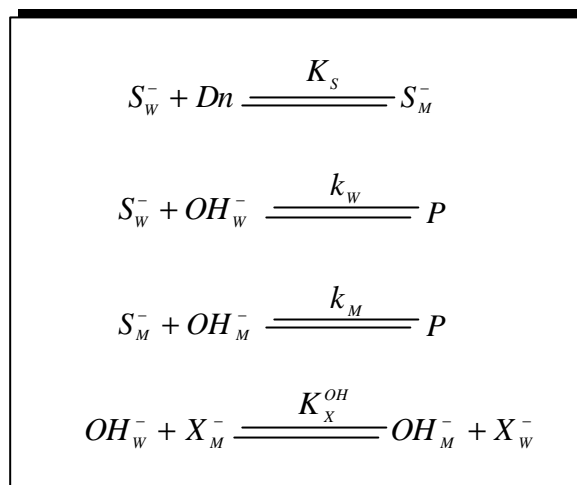
encontrada a altas concentraciones de surfactante, lo que explica la parte descendiente de la curva de k_{obs} -[CTAX].

Otra justificación de la inhibición encontrada es que los iones haluro (X^-) tienen una mayor afinidad por las micelas catiónicas que los iones reactivos, debido a que se concentran en la doble capa eléctrica alrededor de la superficie micelar hasta aumentar su superficie; este hecho podría incrementar el número de agregación de las micelas y el tamaño de las mismas, con lo que los substratos tienden a entrar más en el interior de las micelas dificultando el ataque de los iones OH^- en la superficie micelar.

Análisis cuantitativo según el modelo del PPIE.

Los resultados experimentales para la reacción de hidrólisis del AAS y Triflusal en presencia de micelas catiónicas con contraiones no reactivos como son las micelas de CTABr y CTACl, las cuales presentan como contraiones Br^- y Cl^- , respectivamente, pueden explicarse cuantitativamente según el modelo cinético de pseudofase micelar e intercambio iónico (PPIE) propuesto por Menger F y Portnoy CE (Menger F et al, 1967) y ampliamente discutido por Bunton CA (Bunton CA et al, 1991) y Romsted LS (Romsted LS 1985).

Este modelo considera el volumen total de las micelas como una fase distinta distribuida uniformemente en la fase acuosa, de manera que la reacción ocurre en ambas fases según el **Esquema 4.3**. En este modelo, los subíndices W y M representan la pseudofase acuosa y micelar, respectivamente, siendo S el substrato; Dn es el surfactante micelado, donde la concentración del mismo está determinada por $[Dn] = [D] - cmc$, siendo cmc la concentración micelar crítica y K_s la constante de unión del substrato a la micela.



Esquema 4.3. Diagrama de distribución del sustrato en micelas catiónicas con contraiones no reactivos según el modelo PPIE.

Teniendo en cuenta el **Esquema 4.3** la constante de unión del sustrato a la micela queda definida según la siguiente expresión:

$$K_s = \frac{[S_M^-]}{[S_w^-][Dn]} \quad (4.7)$$

Asimismo, k'_w y k'_M son las constantes de pseudoprimer orden en las pseudofases acuosa y micelar, respectivamente, descritas como:

$$k'_w = k_w [OH_w^-] \quad (4.8)$$

$$k'_M = k_M [OH_M^-] [Dn] \quad (4.9)$$

donde k_M está descrita en términos de la relación molar de iones OH^- en la pseudofase micelar unidos a los grupos de cabeza polares de las micelas.

En el caso de reacciones donde están implicados iones, Romsted LS (Romsted LS, 1985) propuso un modelo teórico según el cual los iones se unen a las micelas siguiendo un proceso de intercambio iónico, similar al intercambio iónico que se produce en las resinas, asumiendo que: i) la fracción de superficie micelar que tiene su carga neutralizada con los iones de signo contrario es constante, cuando uno de los iones en disolución está muy fuertemente unido a la micela; ii) los iones reactivos y los iones no reactivos o inertes compiten en la superficie micelar cargada, de manera que dicha competición está regida por una constante de intercambio iónico, $K_{X/OH}$ ó K_X^{OH} , definida como:

$$K_X^{OH} = \frac{[X_M^-][OH_W^-]}{[X_W^-][OH_M^-]} \quad (4.10)$$

donde X_W^- y X_M^- son las concentraciones de la micela en la pseudofase acuosa y micelar respectivamente, en este caso los iones Br^- y Cl^- . Asimismo se define el parámetro β como la fracción de la superficie de la micela que tiene su carga neutralizada con los iones de signo contrario y que se expresa como:

$$\mathbf{b} = m_{OH} + m_X \quad (4.11)$$

siendo m_{OH} y m_X la fracción de superficie micelar neutralizada con iones reactivos (OH^-) e iones no reactivos (X^-) y se determinan por las expresiones 4.12 y 4.13:

$$m_{OH} = \frac{[OH_M^-]}{[Dn]} \text{ y } m_X = \frac{[X_M^-]}{[Dn]} \quad (4.12);(4.13)$$

Teniendo en cuenta las Ecuaciones 4.7; 4.8, 4.9 y 4.10 la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) adopta la expresión:

$$k_{obs} = \frac{k_w [OH_T^-] + (k_M K_S - k_w) m_{OH} [Dn]}{1 + K_S [Dn]} \quad (4.14)$$

el parámetro m_{OH} viene expresado según la siguiente **Ecuación 4.15**:

$$m_{OH}^2 + m_{OH} \left\{ \frac{[OH_T^-] K_X^{OH} [X_T^-]}{(K_X^{OH} - 1)[Dn]} - b \right\} - \frac{b [OH_T^-]}{(K_X^{OH} - 1)[Dn]} = 0 \quad (4.15)$$

siendo $[OH_T^-]$ y $[X_T^-]$, las concentraciones totales del ión reactivo y contraiones inertes de la micela dadas por:

$$[OH_T^-] = [OH_W^-] + [OH_M^-] \quad (4.16)$$

$$[X_T^-] = [X_W^-] + [X_M^-] \quad (4.17)$$

Los valores experimentales de las constantes de pseudoprimer orden (k_{obs}) para ambos fármacos estudiados pueden ajustarse al modelo de PPIE mediante las **Ecuaciones 4.14** y **4.15** por simulación de los datos de k_{obs} con la concentración de surfactante mediante un programa informático Sigma Plot 8.0 dando valores a los parámetros conocidos que aparecen en dichas ecuaciones.

La forma de ajustar los resultados experimentales a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15** consiste en calcular los valores de k_{obs} a las diferentes concentraciones de surfactante y NaOH con los valores de k_w , cmc , y β anteriormente calculados y usar valores arbitrarios de la constante de intercambio iónico, de manera que los valores de k_{obs} calculados se adapten a los resultados experimentales, obteniendo así valores K_S y k_M mediante un ajuste de mínimos cuadrados no lineal.

El valor de la *cmc* afecta poco al valor de la constante de pseudoprimer orden y aunque la *cmc* disminuye ligeramente con la adición de electrolitos, pueden tomarse los valores dados por las disoluciones acuosas de surfactante obtenidas en el estudio conductimétrico. En el caso del CTABr se ha utilizado el valor de *cmc* obtenido de la **Ecuación 3.2** dada en la bibliografía que corrige el valor de la misma en función de la concentración de NaOH, no encontrando ninguna diferencia en los resultados obtenidos para el AAS, pero sí para el Triflusal; no obstante, los resultados encontrados a partir de esta expresión no tienen sentido alguno, consiguiéndose mejores resultados a partir del valor obtenido en medio acuoso en el estudio conductimétrico.

Para surfactantes cuyo contraión es un ión haluro y utilizando los valores obtenidos para estas micelas en el estudio conductimétrico, el valor del parámetro β adopta un valor constante de acuerdo con el modelo de pseudofase e intercambio iónico y en cuanto a la constante cinética de orden dos (k_w) se ha tomado como valor el obtenido en la hidrólisis alcalina del AAS y del Triflusal en ausencia de surfactantes.

Los valores de los parámetros empíricos que mejor se adaptan a los datos experimentales para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y del Triflusal en presencia de micelas de CTABr y CTACl quedan reflejados en la **Tablas 4.11, 4.12, 4.13 y 4.14**; los valores de la constante cinética de pseudoprimer orden calculados para la hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal se representan mediante líneas continuas en las **Figuras 4.20, 4.21, 4.22 y 4.23**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.11. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas de CTABr.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 151±30 | 1.3145 | 2 | 0.1840 | 80 | 0.9806 |
| 0.01 | 189±20 | 1.3542 | 2 | 0.1895 | 78 | 0.9933 |
| 0.02 | 233±45 | 1.3648 | 2 | 0.1910 | 78 | 0.9807 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 14.78 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.75$, $cmc = 1.17 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Tabla 4.12. Parámetros empíricos calculados para el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas de CTABr.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 1084±167 | 5.7675 | 6 | 0.8074 | 54 | 0.9826 |
| 0.01 | 1126±120 | 5.7140 | 6 | 0.7999 | 55 | 0.9836 |
| 0.02 | 1129±161 | 5.6563 | 6 | 0.7918 | 55 | 0.9826 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 43.89 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.75$, $cmc = 1.17 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.13. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas de CTACl.

| [NaOH] (M) | K_S (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Cl}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | $R^{2(a)}$ |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|------------|
| 0.005 | 174±70 | 1.1248 | 1.3 | 0.1574 | 94 | 0.9032 |
| 0.01 | 304±70 | 1.1776 | 1.3 | 0.1648 | 90 | 0.9503 |
| 0.02 | 274±70 | 1.4635 | 1.3 | 0.2051 | 74 | 0.9117 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, η = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 14.78 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.71$, $cmc = 1.49 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Tabla 4.14. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas de CTACl.

| [NaOH] (M) | K_S (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Cl}^{OH} | k'_M (M ⁻¹ min ⁻¹) | k'_w/k'_M | $R^{2(a)}$ |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|--|-------------|------------|
| 0.005 | 1501±200 | 5.7628 | 4 | 0.8067 | 54 | 0.9729 |
| 0.01 | 1639±203 | 6.8718 | 4 | 0.9620 | 46 | 0.9893 |
| 0.02 | 1752±378 | 7.6632 | 4 | 0.9907 | 44 | 0.9859 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, η = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

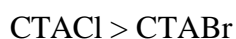
(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 43.89 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.71$, $cmc = 1.49 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Una vez realizado el análisis cuantitativo según el modelo PPIE, se han determinado las constantes de unión del fármaco a la micela, las constantes de velocidad micelar y las constantes de intercambio iónico; con ellos se intenta justificar los efectos producidos por los contraiones no reactivos en la hidrólisis alcalina de dichos fármacos objeto de estudio.

Constantes de unión del sustrato a la micela.

Las constantes de unión del sustrato a las micelas de los fármacos objeto de estudio para los dos surfactantes estudiados, CTABr y CTACl, quedan reflejadas en las **Tablas 4.11, 4.12, 4.13 y 4.14**. Como puede observarse en las mismas disminuye y en ambos fármacos objeto de estudio sigue la siguiente secuencia:



Este resultado parece deberse a que la asociación del fármaco a la micela es mayor cuanto menor es la afinidad de los contraiones por la superficie de la misma, de manera que la presencia de los contraiones moderadamente hidrófilos como es el Cl^- favorecen la solubilidad del fármaco en la misma; este hecho podría estar relacionado con la esfera de solvatación del contraión, que al ser mayor que en el caso de los iones Br^- podría facilitar la incorporación de los fármacos a las micelas.

Comparando las constantes de unión del AAS y Triflusal en los dos surfactantes estudiados, CTABr y CTACl, las constantes de unión del Triflusal son superiores siempre a las constantes de unión del AAS debido a la mayor liposolubilidad que presenta esta molécula conferida por la presencia del grupo trifluorometilo en el C_4 ; además, la presencia de este grupo favorece una mayor deslocalización de la carga del anillo aromático del Triflusal, favoreciendo así una mayor interacción de este fármaco con los grupos amino de las micelas catiónicas.

Los valores de las constantes de unión para el AAS en CTABr y CTACl obtenidos en la presente Memoria están de acuerdo con los calculados por otros investigadores (Ródenas E *et al*, 1985) si bien son algo superiores teniendo en cuenta que la temperatura utilizada ha sido de 37 °C. Esta diferencia está de acuerdo con posteriores trabajos de Vera S y Ródenas E que demostraron que el valor de la constante de unión aumenta con la temperatura debido al mayor aumento de reactivos en el pequeño volumen de la capa de Stern, de tal manera que la constante de unión del AAS varía desde 110 hasta 165 M⁻¹ con un incremento de temperatura entre 25 y 35 °C (Vera S *et al*, 1988). Valores que quedan confirmados, además, por los obtenidos por Broxton TJ y colaboradores de 350 M⁻¹ a 56 °C (Broxton Tj *et al*, 1987).

Constantes cinéticas de orden dos en fase micelar.

Según las **Ecuaciones 4.14** y **4.15** la constante de velocidad de orden dos en fase micelar (k_M) tiene unidades de inversa de tiempo (min⁻¹) y no puede ser directamente comparada con la constante cinética de orden dos en fase acuosa (k_w) que presenta las unidades de M⁻¹ min⁻¹, por lo que, para poder estudiar los efectos del medio es necesario comparar las constantes de velocidad en ambas fases; para ello hay que asumir que la reacción que ocurre en la pseudofase micelar tiene lugar en la capa de Stern de la micela cuyo volumen es de 0.14 M⁻¹. De acuerdo con esta suposición, la constante de velocidad micelar de orden dos viene dada por la **Ecuación 4.18**:

$$k_M^2 = 0.14k_M \quad (4.18)$$

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, se han calculado las constantes cinéticas de orden dos en fase micelar (k_M^2) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal y se recogen en las **Tablas 4.11, 4.12, 4.13** y **4.14** para los dos surfactantes estudiados. Los resultados obtenidos muestran que el valor de la constante cinética de orden dos para la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de CTABr y

4. Resultados y discusión

CTACl, tanto en el caso del AAS como en el caso del Triflusal, es inferior a la constante cinética de orden dos en ausencia de micelas (k_w) lo que explica el efecto inhibitor de la presencia de dichos surfactantes a valores superiores a la *cmc*; ello puede deberse, fundamentalmente, por una parte, a la baja polaridad de la micela comparada con el medio acuoso y por otra, a que las micelas catiónicas estabilizan más el estado fundamental que el estado de transición, induciendo a su vez al grupo ácido carboxílico disociado que favorece la interacción entre los grupos de cabeza catiónicos y la carga negativa del grupo ácido disociado según la **Figura 4.24**.

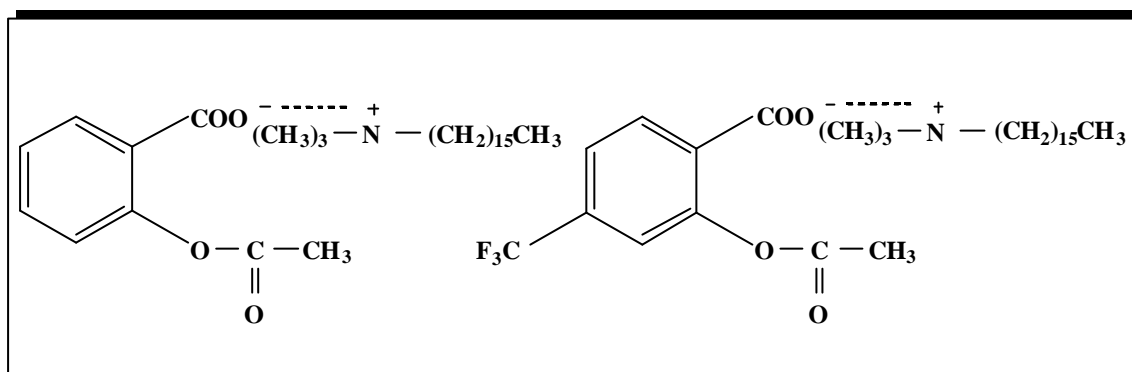


Figura 4.24. Estructura representativa de la interacción del AAS y Triflusal a micelas catiónicas de CTABr.

Los valores de las constantes de orden dos en presencia de micelas catiónicas son siempre superiores en el caso del Triflusal que en el caso del AAS, lo que en principio no concuerda con los valores de las constantes de unión de los fármacos ya que un mayor valor de la constante de asociación del fármaco a la micela supone una menor exposición del centro de reacción a los iones hidroxilo, por lo que, la posible explicación de los resultados experimentales sería achacable a que la elevada electrofília del Triflusal pueda llevar consigo la incorporación de iones OH^- junto a él y de ahí, la mayor reactividad de las micelas en el caso del Triflusal. Este hecho parece concordar con un mayor valor de constante de intercambio iónico en el caso del Triflusal. Estos resultados experimentales obtenidos en el caso del Triflusal son similares a los obtenidos para otros substratos de

elevada hidrofobicidad como son el ácido 4-acetoxibenzoico y 2-naftilacetato (Vera S et al, 1985); para ellos el PPIE tampoco explica los valores elevados de la constante de velocidad de orden dos, los cuales suponen que no sería posible la consideración de un valor de β constante conforme aumenta la concentración de surfactante; sin embargo, según estos autores, la utilización de modelos que permiten calcular la variación de β con la adición de surfactante, no mejora los resultados en el caso de aniones aromáticos de elevada hidrofobicidad con valores elevados de K_s y valores de K_x^{OH} pequeños, como es también el caso de Triflusal (Vera S et al, 1985).

Los valores de la constante cinética de orden dos en el caso del AAS son superiores en el caso del CTABr que en CTACl, produciendo una mayor inhibición en el caso del CTACl que en el caso de CTABr, lo que concuerda con una menor incorporación del AAS en estas micelas; en el caso del Triflusal no existe diferencia alguna en el valor de esta constante por las razones expuestas anteriormente. Vera S ha encontrado una inhibición en la hidrólisis alcalina del AAS de 80 veces en presencia de micelas CTABr muy similar a la indicada en la **Tabla 4.11** (Vera S^{a,b} et al, 1986); en el caso del CTACl la inhibición encontrada es superior debido a una mayor incorporación del sustrato a la micela, siendo de 90 veces. Es necesario indicar que la solvatación del anión es un elemento importante en la velocidad de las reacciones de manera que se ve favorecida la menos nucleofílica; de ahí que los aumentos de la velocidad en el caso de las micelas de CTACl sean superiores a los de las micelas de CTABr.

Constantes de intercambio iónico.

En el caso de las micelas catiónicas de CTABr y CTACl se ha considerado un intercambio iónico entre los contraiones no reactivos y los iones reactivos, el cual está regido por una constante de intercambio iónico, K_x^{OH} , donde X^- representa los contraiones no reactivos. En las **Tablas 4.11, 4.12, 4.13 y 4.14** se pueden observar las constantes de intercambio iónico para el AAS y Triflusal tanto en micelas de CTABr y CTACl, es decir,

4. Resultados y discusión

K_{OH}^{Br} y K_{OH}^{Cl} . Los valores de las constantes K_{OH}^{Br} y K_{OH}^{Cl} en el caso del AAS son las mismas a las encontradas por otros autores (Ródenas *et al*, 1985; Vera S^{a,b} *et al*, 1986; Vera S *et al*, 1988).

Según los valores de K_{OH}^{Br} y K_{OH}^{Cl} obtenidos para CTABr y el CTACl tanto en la hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal así como los valores de β obtenidos en el estudio conductimétrico, se observa que los iones Br^- tienen mayor afinidad por la superficie de la micela que los iones Cl^- ya que el valor de β es superior en el caso del CTABr que en el caso del CTACl, lo que está de acuerdo con los resultados encontrados en la bibliografía. Por otra parte, los valores de estas constantes de intercambio iónico difieren de los encontrados en la bibliografía para otros sustratos (Bobicã C *et al*, 1995) lo que hace suponer su influencia; esta dependencia de la naturaleza del sustrato, concretamente de la mayor o menor hidrofobicidad, pone de manifiesto que los valores de estas dos constantes son siempre superiores en el caso de Triflusal que en el caso del AAS, tanto en micelas de CTABr como en micelas de CTACl. De cualquier manera, es necesario indicar que el valor de esta constante de intercambio iónico es incierto y depende también de la metodología empleada en su obtención.

4.2.2.4.1.1.2. Contraiones reactivos.

Para estudiar el efecto que producen los contraiones reactivos (OH^-) sobre la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio, se ha utilizado el surfactante catiónico de la serie hidróxido de alquiltrimetilamonio ($C_{16}TAX$), concretamente, el Hidroxido de cetiltrimetilamonio (CTAOH), cuyo contraión de la micela es el propio ión reactivo.

Para ello se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de CTAOH; el rango de concentración estudiado en todos los casos ha sido el comprendido entre 0.001 y 0.1 M, utilizando como reactivo NaOH a tres

concentraciones diferentes: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción ha sido seguida por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente y a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figura 4.25**.

Las **Tablas 4.15** y **4.16** recogen los valores de las constantes de pseudoprimer orden correspondientes a la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas de CTAOH, obtenidas del valor de las pendientes de las correspondientes representaciones de orden uno mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal; los coeficientes de correlación han sido superiores a 0.999 en todos los casos.

Los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) frente a la concentración de CTAOH a diferentes concentraciones de NaOH para la reacción de hidrólisis básica del AAS y Triflusal quedan representados por puntos en las **Figuras 4.26** y **4.27**, respectivamente.

4. Resultados y discusión

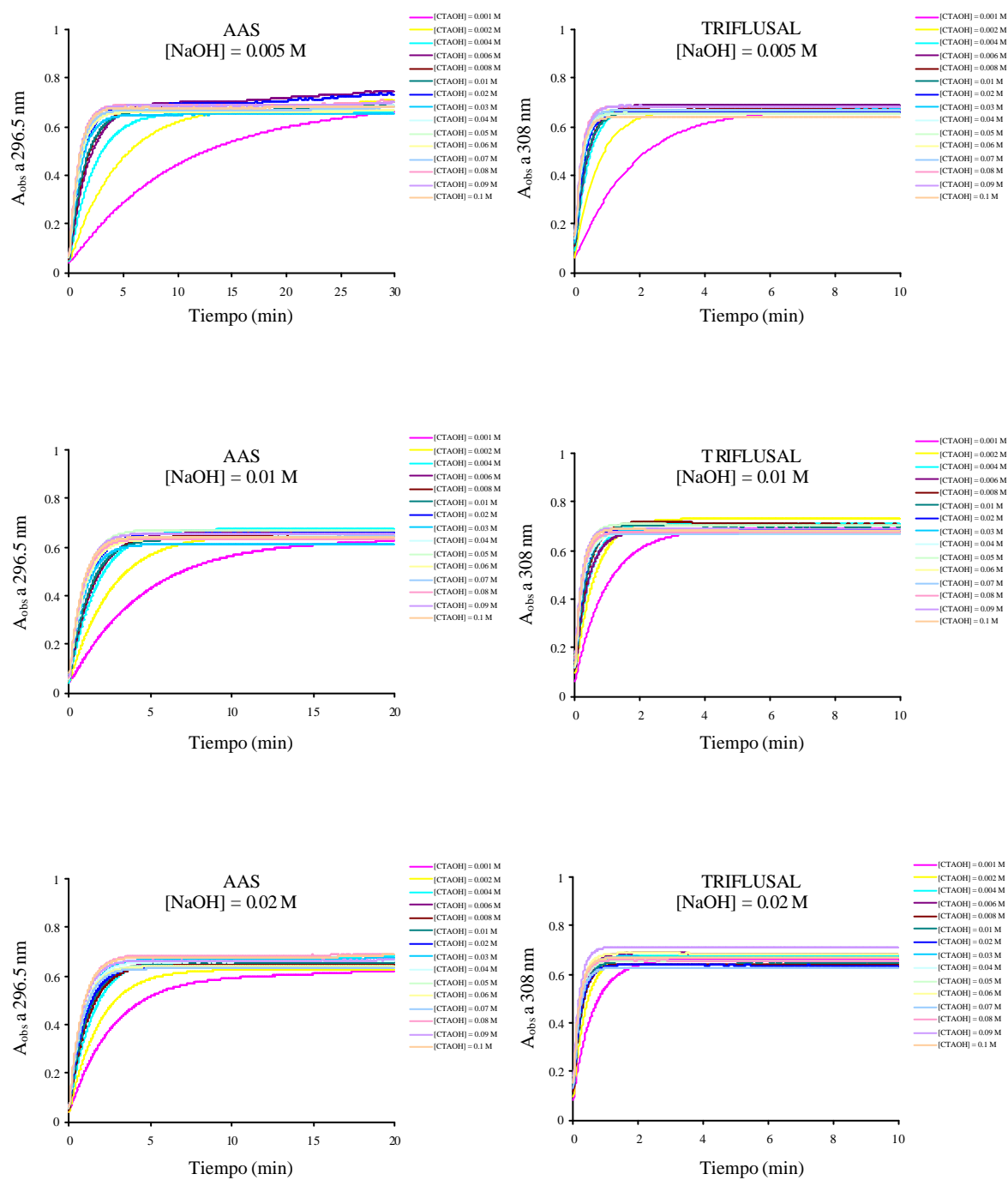


Figura 4.25. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Trifusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas catiónicas de CTAOH a distintas concentraciones de NaOH; $[Trifusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.15. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CTAOH en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CTAOH] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0997 | 0.1887 | 0.3666 |
| 0.002 | 0.1858 | 0.3364 | 0.4047 |
| 0.004 | 0.3223 | 0.4935 | 0.6315 |
| 0.006 | 0.4765 | 0.5647 | 0.7332 |
| 0.008 | 0.5392 | 0.5951 | 0.762 |
| 0.01 | 0.5988 | 0.6324 | 0.8013 |
| 0.02 | 0.6942 | 0.7106 | 0.7507 |
| 0.03 | 0.6013 | 0.7587 | 0.8671 |
| 0.04 | 0.7504 | 0.7316 | 0.8686 |
| 0.05 | 0.6226 | 0.8442 | 0.7527 |
| 0.06 | 0.7037 | 0.7508 | 0.829 |
| 0.07 | 0.7009 | 0.7513 | 0.7723 |
| 0.08 | 0.7422 | 0.8068 | 0.9314 |
| 0.09 | 0.684 | 0.7405 | 0.8063 |
| 0.1 | 0.7764 | 0.8532 | 0.8902 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.16. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CTAOH en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CTAOH] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.5402 | 0.9857 | 1.6853 |
| 0.002 | 1.6036 | 1.8129 | 2.341 |
| 0.004 | 1.7248 | 1.9605 | 3.2512 |
| 0.006 | 2.0229 | 2.1347 | 3.0865 |
| 0.008 | 2.4737 | 2.6798 | 2.8963 |
| 0.01 | 2.4400 | 2.6531 | 3.202 |
| 0.02 | 2.4794 | 2.7595 | 3.3283 |
| 0.03 | 2.4887 | 2.6585 | 3.4055 |
| 0.04 | 2.5938 | 2.7166 | 3.4307 |
| 0.05 | 2.6045 | 2.6677 | 3.5587 |
| 0.06 | 2.6277 | 2.6149 | 3.6091 |
| 0.07 | 2.6124 | 2.7913 | 3.6416 |
| 0.08 | 2.5893 | 2.7878 | 3.6477 |
| 0.09 | 2.5833 | 2.8241 | 3.6033 |
| 0.1 | 2.4979 | 2.8126 | 3.6346 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

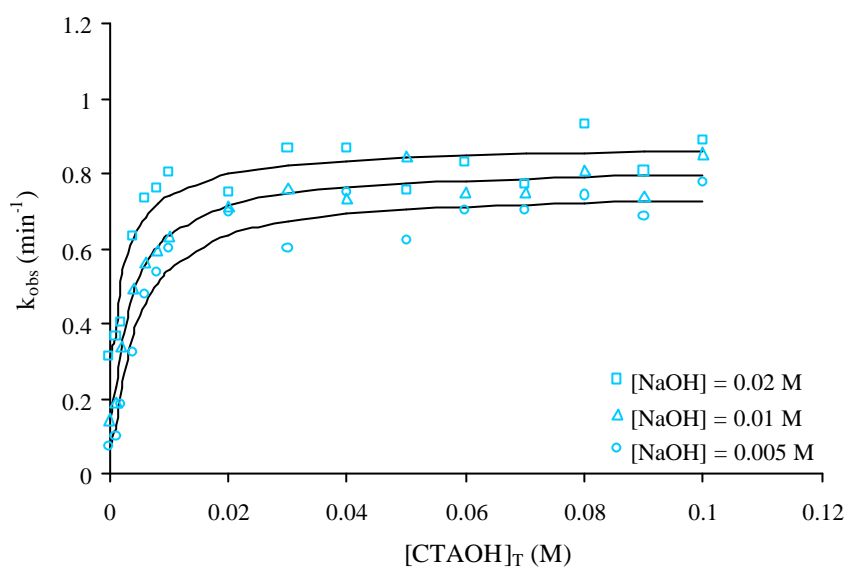


Figura 4.26. Efecto de la concentración total de CTAOH sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[\text{NaOH}]$ en presencia de micelas de CTAOH a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.4.

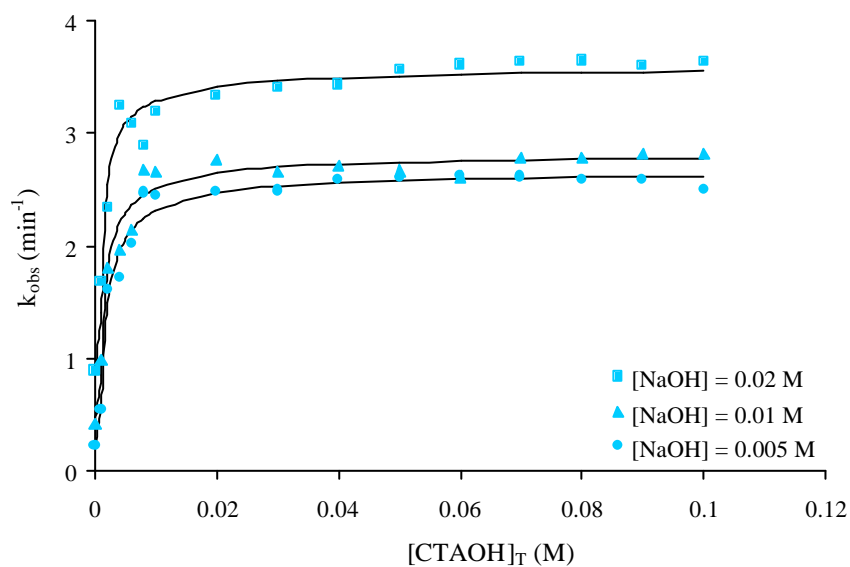


Figura 4.27. Efecto de la concentración total de CTAOH sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[\text{NaOH}]$ en presencia de micelas de CTAOH a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.4.

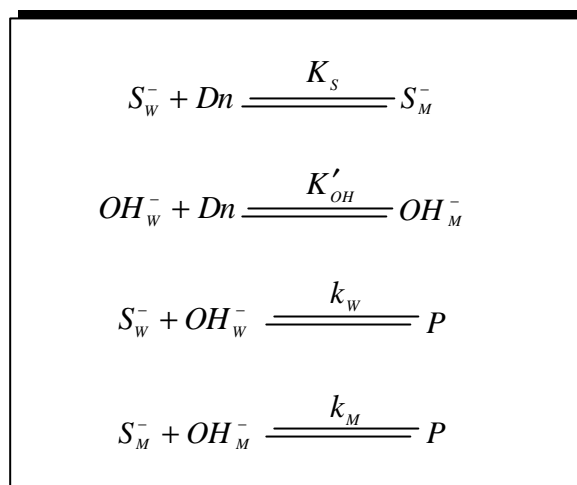
Efecto de la concentración de surfactante.

Como puede observarse en las **Figuras 4.26 y 4.27** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal en presencia de micelas catiónicas en las que el contraión de las mismas es el propio ión reactivo (OH^-), no se aprecia un valor máximo de la constante cinética de pseudoprimer orden (k_{obs}) al incrementar la concentración de surfactante catiónico CTAOH, como ocurría en presencia de micelas de CTABr y CTACl sino que el valor de k_{obs} tiende a un valor límite de tendencia que se hace más acusada al aumentar la concentración de iones OH^- totales. Por tanto, en micelas de CTAOH donde el contraión es muy hidrofílico, se produce un efecto catalítico de las mismas sobre la reacción de la hidrólisis alcalina de ambos fármacos estudiados.

Desde el punto de vista cualitativo los resultados experimentales no pueden explicarse según el modelo de PPIE ya que al estar sólo presentes los iones hidroxilo no existe intercambio iónico; sin embargo, sí pueden explicarse según el modelo de pseudofase y acción de masas, según el cual, a bajas concentraciones de surfactante existe un elevado aumento en el valor de la constante de intercambio iónico, como consecuencia de que se produce un incremento en la concentración de los reactantes, substrato e iones reactivos; sin embargo, una vez que el substrato está totalmente micelado, se decir, se alcanza la *cmc*, no se produce ninguna modificación en el valor de la constante de pseudoprimer orden debido a que la concentración de iones hidroxilo en la proximidad del substrato no se modifica aunque se incremente la concentración de surfactante.

Análisis cuantitativo según el modelo de pseudofase-acción de masas.

El **Esquema 4.4** corresponde al modelo cinético propuesto para las micelas catiónicas, en el que el contraión de la micela es el propio ión reactivo, siendo posible explicar los resultados experimentales según un **modelo de pseudofase simple y acción de masas:**



Esquema 4.4. Diagrama de distribución del sustrato en micelas de CTAOH según el modelo propuesto.

Según el **Esquema 4.4** Bunton CA supone que la unión del ión OH^- a la superficie micelar está regido por una constante de equilibrio (K'_{OH}) que sigue un modelo de acción de masas (Bunton CA et al, 1981), de manera que dicha constante puede expresarse como:

$$K'_{OH} = \frac{[OH^-]_M}{\{[OH^-]_w ([Dn] - [OH^-]_M)\}} \quad (4.19)$$

de donde se deduce la siguiente expresión para $[OH^-]_M$:

$$K'_{OH} [OH^-]_M^2 - (K'_{OH} [Dn] + K'_{OH} [OH^-]_T + I)[OH^-]_M + K'_{OH} [Dn][OH^-]_T = 0 \quad (4.20)$$

El valor de la constante cinética de pseudoprimer orden viene dada por la **Ecuación 4.14** en donde $m_{OH} = [OH^-]_M/[Dn]$ siendo en este caso $b = m_{OH}$. Para las micelas de CTAOH en los que el contraión es muy hidrofílico, no es posible considerar que el parámetro β sea constante, independientemente de las concentraciones de surfactante y de los iones en disolución; este modelo permite determinar las variaciones de β con la concentración de iones OH^- .

Los resultados experimentales en presencia de micelas de CTAOH pueden ajustarse a las **Ecuaciones 4.14** y **4.20** calculando los valores de k_{obs} a las diferentes concentraciones de surfactante y NaOH y dando valores a los parámetros que aparecen en dichas ecuaciones. Los valores de k_w , cmc , y β son los obtenidos previamente en el estudio conductimétrico y en la hidrólisis alcalina en ausencia de micelas y usando valores arbitrarios de la constante K'_{OH} de manera los valores de k_{obs} calculados se adapten mejor a los resultados experimentales, obteniendo así valores de K_s y k_M mediante un ajuste de mínimos cuadrados no lineal. Los valores de los parámetros empíricos que mejor se adaptan a los datos experimentales para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y del Triflusal en presencia de micelas de CTAOH quedan reflejados en las **Tablas 4.17** y **4.18** y los valores de k_{obs} calculados quedan representados por líneas continuas en las **Figuras 4.26** y **4.27**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.17. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.4** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas de CTAOH.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K'_{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 366±87 | 0.7568 | 360 | 0.1059 | 140 | 0.9733 |
| 0.01 | 450±73 | 0.8177 | 360 | 0.1144 | 130 | 0.9850 |
| 0.02 | 580±99 | 0.7568 | 360 | 0.1059 | 140 | 0.9350 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuación 4.14** y **4.20**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 14.78 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $cmc = 0.86 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Tabla 4.18. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.4** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas de CTAOH.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K'_{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 1688±352 | 2.6569 | 500 | 0.3719 | 118 | 0.9817 |
| 0.01 | 1735±417 | 2.8183 | 500 | 0.3945 | 111 | 0.9664 |
| 0.02 | 1870±358 | 3.5992 | 500 | 0.5038 | 99 | 0.9567 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuación 4.14** y **4.20**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 43.89 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $cmc = 0.86 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Una vez realizado el ajuste matemático según el modelo propuesto, a continuación se intentara justificar los resultados experimentales obtenidos de los valores de β , constantes de unión, constantes de velocidad micelar y constantes de unión del OH^- .

Variación de los valores de β obtenidos.

En el caso de las micelas con contraiones muy hidrofílicos, es decir, que presentan un grado de ionización superior a 0.5 no es posible explicarlo según el modelo de PPIE, teniendo que recurrir a otros como modelos como el que se propone a continuación. Este modelo permite una variación de los valores de β con la concentración de CTAOH, es decir, la fracción de superficie micelar neutralizada por los iones OH^- ; esta variación está reflejada en las **Figuras 4.28 y 4.29** para ambos fármacos objeto de estudio. En ellas, se puede observar que, a bajas concentraciones existe una gran variación de β y aumenta a medida que incrementa la concentración de CTAOH, mientras que a altas concentraciones puede considerarse constante, el valor de β es superior en el caso del Triflusal que en el caso del ASS a bajas concentraciones de CTAOH y a cualquier concentración de NaOH estudiada; este resultado puede atribuirse a la mayor electrofilia que presenta la molécula de Triflusal por la presencia del grupo trifluorometilo en su molécula, mientras que a altas concentraciones de surfactante los valores para el AAS y Triflusal son similares estando el valor próximo a 0.9 en todos los casos estudiados.

4. Resultados y discusión

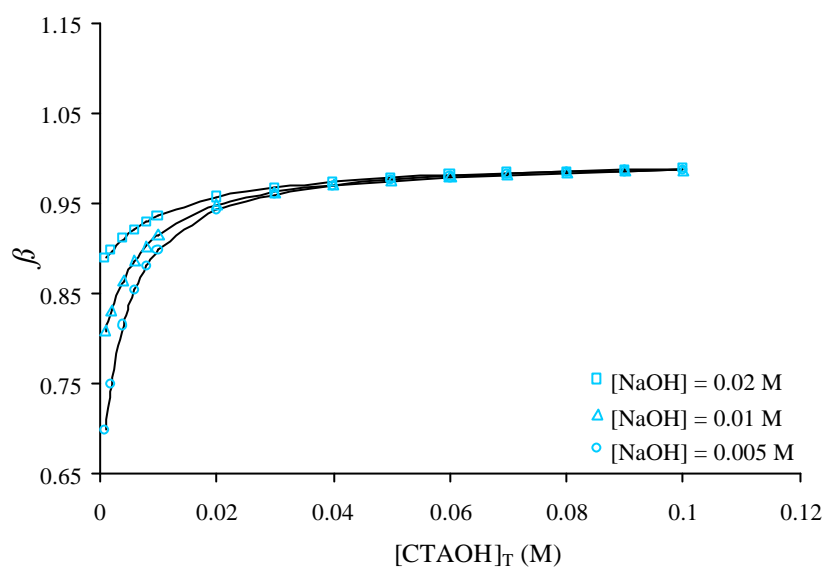


Figura 4.28. Variación de β con la concentración de CTAOH a diferentes concentraciones de NaOH para el AAS a 37 °C, obtenidas a partir de las Ecuaciones 4.14 y 4.20.

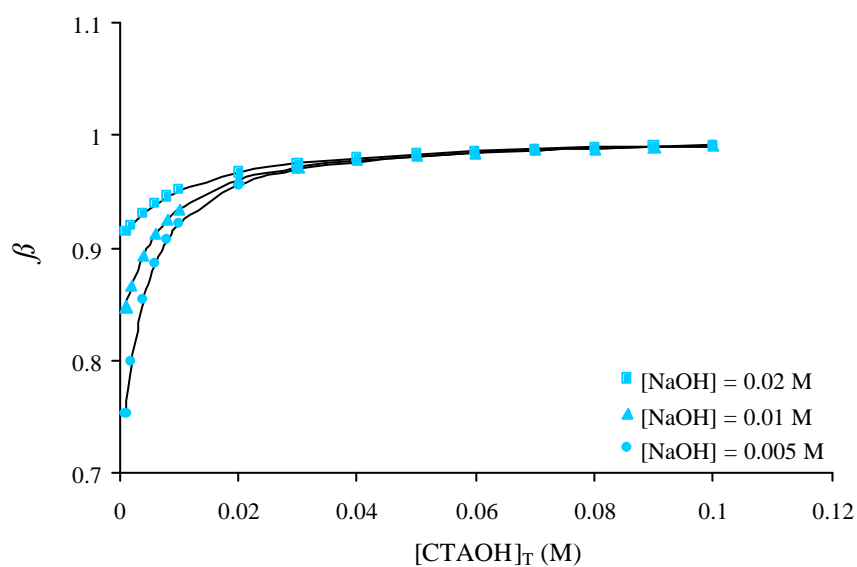


Figura 4.29. Variación de β con la concentración de CTAOH a diferentes concentraciones de NaOH para el Triflusal a 37 °C, obtenidas a partir de la Ecuaciones 4.14 y 4.20.

Constantes de unión del sustrato a la micela.

En las **Tablas 4.17** y **4.18** quedan reflejados los valores de las constantes de unión micelar y como puede observarse, son superiores a los de las micelas ya estudiadas de CTACl y CTABr, lo que lleva a pensar que las interacciones entre los sustratos y las micelas sean superiores en el caso en que los contraiones no tengan afinidad por las mismas. En todos los casos las constantes de unión del Triflusal son superiores a las constantes de unión del AAS debido a la mayor liposolubilidad de la molécula.

Constantes cinéticas de orden dos en fase micelar.

Igual que el caso de las micelas de CTACl y CTABr, es necesario tener en cuenta la **Ecuación 4.18** para poder comparar la constante cinética de orden dos en fase micelar con la correspondiente en fase acuosa. Los valores de k_M^2 quedan reflejados en las **Tablas 4.17** y **4.18** tanto en el caso del AAS como en el del Triflusal; el que todas las constantes obtenidas presenten valores inferiores a los obtenidos en medio acuoso, es una consecuencia de los mayores valores de la constante de unión el fármaco a la micela y menor polaridad de esta última, comparada con la del medio acuoso. En ambos fármacos objeto de estudio, la diferencia entre estas dos constantes es superior que en el caso de las micelas de CTABr y CTACl debido a una mayor incorporación del sustrato a la micela. Al igual que en el caso del CTABr y CTACl, las constantes cinéticas obtenidas en la pseudofase micelar son superiores en el caso del Triflusal que en el caso del AAS debido, probablemente, a que este último puede atraer iones hidroxilo de las inmediaciones de los fármacos, facilitando el ataque al grupo éster adyacente al carbono carbonílico.

Constantes de unión del contraión a la micela.

En el caso de las micelas de CTAOH no existe un intercambio iónico, pero sí es posible determinar, de alguna manera, las interacciones de los contraiones en la superficie

micelar mediante una constante de unión del contraión a la micela, denominada K'_x . En las **Tablas 4.17** y **4.18** se muestran los valores de la constante K'_{OH} para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal, respectivamente. Como se puede deducir de los valores obtenidos K'_{OH} para el AAS y Triflusal, difieren de los encontrados en la bibliografía para otras reacciones de CTAOH, lo que hace suponer, al igual que en el caso de la constante de intercambio iónico, que el sustrato influye en la unión de los iones a la superficie de la micela. El valor de K'_{OH} para el AAS es similar al encontrado por otros autores para este sustrato, siendo 380 M^{-1} (Vera S^{a,b} et al, 1986). En todos los casos estudiados la constante de unión del contraión reactivo a la micela es superior que en el caso del AAS, debido a que la penetración del Triflusal puede llevar consigo la incorporación de estos iones reactivos. Esto podría justificar en el caso de las micelas de CTABr y CTACl que la relación entre las constantes de orden dos, micelares y acuosas, fuesen menores en el Triflusal que en el caso del AAS aunque existiese una mayor incorporación del sustrato del Triflusal en las mismas.

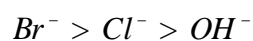
La constante de intercambio iónico está relacionada con la constante de unión de de los contraiones a través de la siguiente expresión:

$$K'_x{}^{OH} = \frac{K'_x}{K'_{OH}} \quad (4.21)$$

Siendo K'_x la constante de unión de cualquier contraión no reactivo a la micela, es posible determinarla una vez conocida la constante de unión del OH^- a las superficie de la misma y la constante de intercambio iónico, de manera que las constantes de unión del Br^- y del Cl^- a la superficie de la micela, según los resultados obtenidos en la presente Memoria han sido $K'_{Br} = 720$ y 3000 M^{-1} para el AAS y Triflusal y $K'_{Cl} = 468$ y 2000 M^{-1} para el AAS y Triflusal. Los valores K'_{Br} y K'_{Cl} para el AAS concuerdan con los obtenidos por Ródenas E que fueron de 760 y 494 M^{-1} , respectivamente (Ródenas E et al, 1985).

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Según estos resultados se puede poner de manifiesto la distinta afinidad de los iones por la superficie de la micela, pudiéndose establecer la siguiente secuencia, que está de acuerdo al encontrado en la bibliografía.



Este hecho puede explicar el distinto valor encontrado para la constante de unión del sustrato a las micelas de CTAOH, CTACl y CTABr ya que en la unión del sustrato a la micela se deberá, tanto a fuerzas de tipo hidrofóbico como a fuerzas de tipo electrostático. De esta manera es posible justificar que la interacción del sustrato con la micela se vea favorecida en el caso en que el contraión de la micela no tenga afinidad por la superficie micelar, como se ha indicado anteriormente.

4.2.2.4.1.2. Efecto del tamaño del grupo de cabeza polar:

Para conocer el efecto que produce el tamaño del grupo de cabeza polar del surfactante sobre la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos de estudio, se ha utilizado como surfactante el Bromuro de cetileildimetilamonio (CDEABr) y los resultados experimentales se han comparado con el ya estudiado CTABr; ambos surfactantes difieren en un grupo metilo en la cabeza, el cual proporciona un ambiente más hidrofóbico en la micela formada, en el caso del CDEABr.

Para ello se ha realizado un seguimiento cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de CDEABr; el rango de concentración analizado en todos los casos ha sido el comprendido entre 0.001 y 0.1 M, utilizando como reactivo NaOH a tres concentraciones diferentes: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figura 4.30**.

Las **Tablas 4.19** y **4.20** recogen las constantes de pseudoprimer orden correspondientes a la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas de CDEABr, obtenidas del valor de las pendientes de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento.

Los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) frente a la concentración de CDEABr a diferentes concentraciones de NaOH para la reacción de hidrólisis básica del AAS y Triflusal quedan representados por puntos en las **Figuras 4.31** y **4.32** respectivamente.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

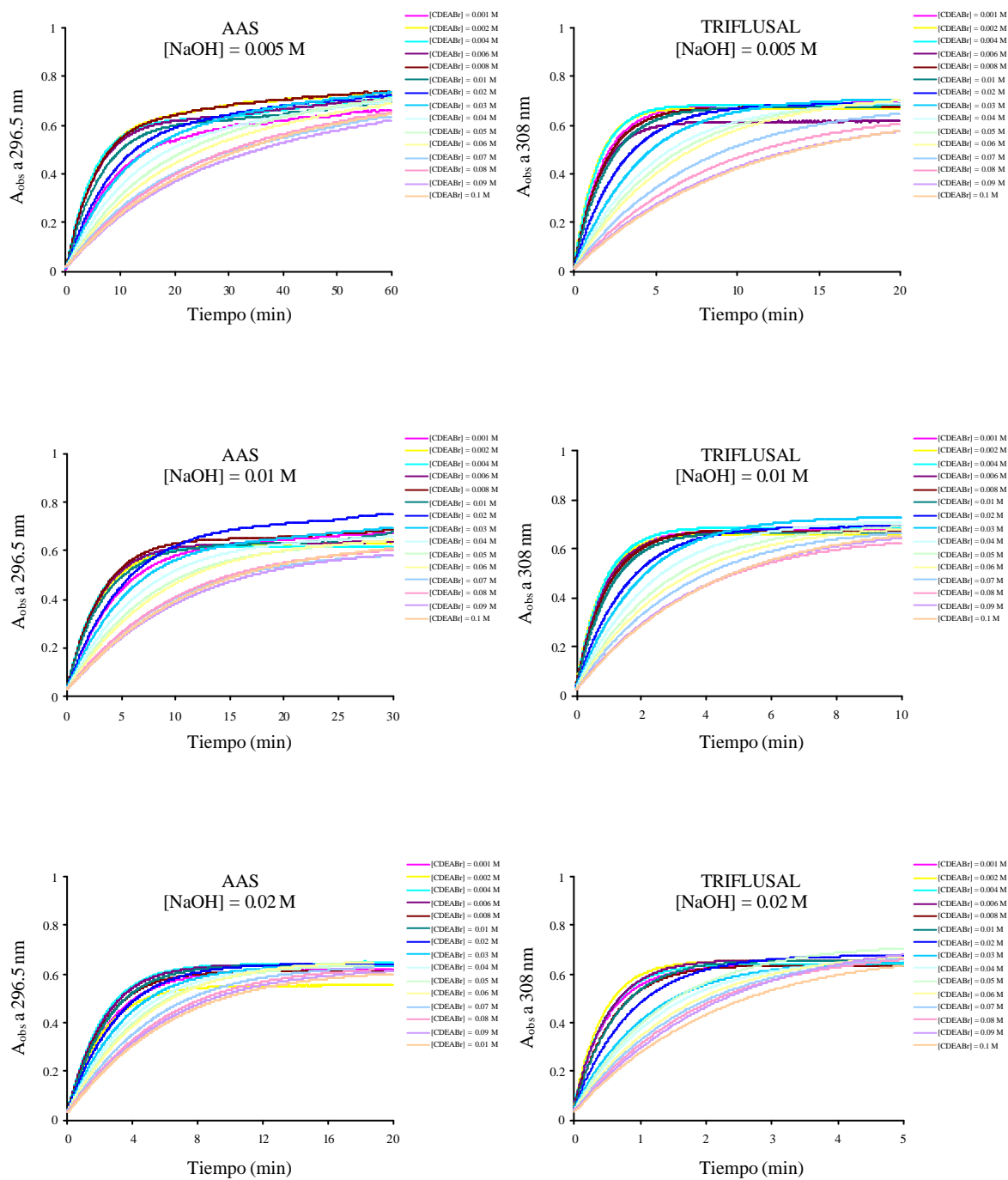


Figura 4.30. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Trifusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas catiónicas de CDEA Br a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.19. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CDEABr en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CDEABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.1124 | 0.2399 | 0.3609 |
| 0.002 | 0.1238 | 0.2348 | 0.3601 |
| 0.004 | 0.1375 | 0.2555 | 0.4027 |
| 0.006 | 0.1496 | 0.2783 | 0.4155 |
| 0.008 | 0.1443 | 0.2731 | 0.4177 |
| 0.01 | 0.1421 | 0.2673 | 0.3968 |
| 0.02 | 0.1044 | 0.2262 | 0.2924 |
| 0.03 | 0.0884 | 0.1734 | 0.2583 |
| 0.04 | 0.0671 | 0.1295 | 0.2122 |
| 0.05 | 0.0594 | 0.1151 | 0.2092 |
| 0.06 | 0.0535 | 0.1172 | 0.1789 |
| 0.07 | 0.0457 | 0.0785 | 0.1643 |
| 0.08 | 0.0429 | 0.0878 | 0.1507 |
| 0.09 | 0.0386 | 0.0798 | 0.1391 |
| 0.1 | 0.0379 | 0.0789 | 0.1274 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.20. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de CDEA Br en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [CDEABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.6808 | 1.1826 | 1.7162 |
| 0.002 | 0.7548 | 1.6325 | 1.9376 |
| 0.004 | 0.5962 | 1.365 | 1.791 |
| 0.006 | 0.4736 | 1.0977 | 1.6076 |
| 0.008 | 0.4563 | 0.8969 | 1.2168 |
| 0.01 | 0.3635 | 0.7803 | 1.2455 |
| 0.02 | 0.2937 | 0.6248 | 0.938 |
| 0.03 | 0.2277 | 0.4534 | 0.6914 |
| 0.04 | 0.1912 | 0.3512 | 0.6226 |
| 0.05 | 0.1499 | 0.3191 | 0.607 |
| 0.06 | 0.1341 | 0.2861 | 0.5111 |
| 0.07 | 0.1093 | 0.2166 | 0.4576 |
| 0.08 | 0.099 | 0.2088 | 0.4577 |
| 0.09 | 0.0853 | 0.1939 | 0.3844 |
| 0.1 | 0.0812 | 0.1977 | 0.3801 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

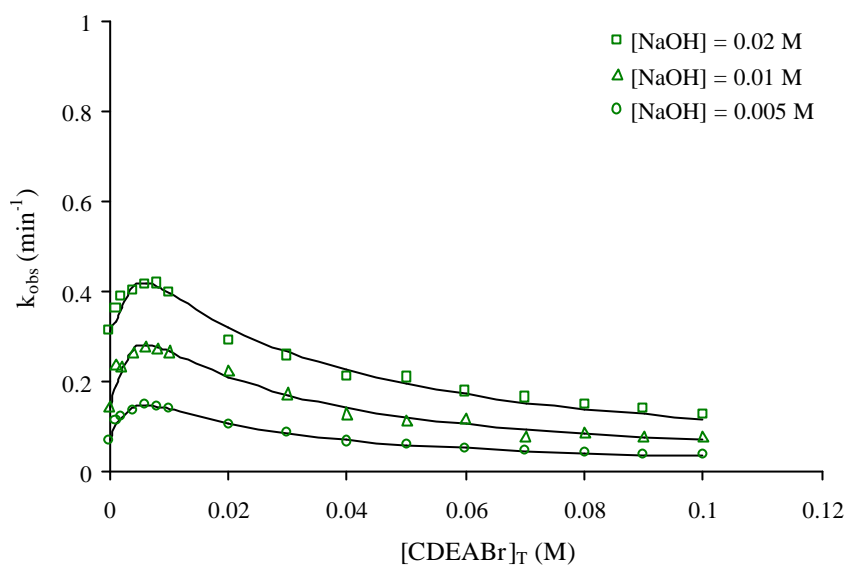


Figura 4.31. Efecto de la concentración total de CDEABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[\text{NaOH}]$ en presencia de micelas de CDEABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el **Esquema 4.3**.

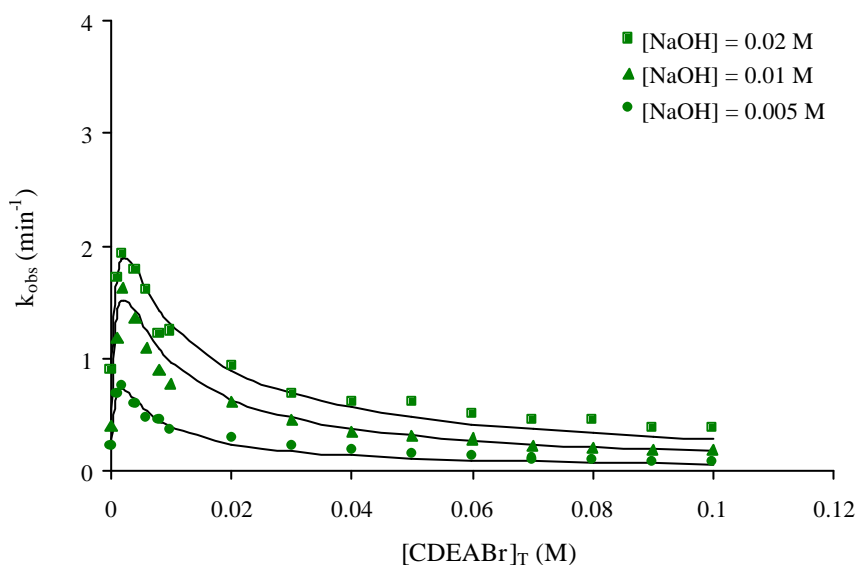


Figura 4.32. Efecto de la concentración total de CDEABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[\text{NaOH}]$ en presencia de micelas de CDEABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el **Esquema 4.3**.

Efecto de la concentración de surfactante.

En las **Figuras 4.31 y 4.32** puede observarse que la variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de surfactante, presenta un perfil similar a las curvas de k_{obs} -[surfactante] de las micelas con contraiones no reactivos, como es el caso del CTABr (**Figuras 4.20 y 4.21**), de manera, que a bajas concentraciones existe un efecto catalítico mientras que a partir del valor de la *cmc* existe un efecto de inhibición; estos resultados pueden explicarse, cualitativamente, según el modelo de PPIE y es debido a cambios en la concentración de los reactantes en la capa de Stern de la micela y existencia de un intercambio iónico entre los contraiones no reactivos y los contraiones reactivos. Es necesario indicar que el valor máximo de la constante de pseudoprimer orden se produce a menores valores CDEABr que en el caso del CTABr, lo cual confirma que el valor obtenido de *cmc* en el estudio conductimétrico sea inferior en el caso del CDEABr que en el caso de CTABr.

Análisis cuantitativo según el modelo del PPIE.

Los resultados experimentales pueden explicarse, desde el punto de vista cuantitativo, según el modelo cinético del PPIE, realizando el ajuste matemático no lineal por mínimos cuadrados de la misma forma que en el caso del CTABr según las **Ecuaciones 4.14 y 4.15**.

En este caso, para llevar a cabo el ajuste de los datos experimentales se han utilizado los valores de *cmc* y β obtenidos en el estudio conductimétrico para este surfactante. En estas condiciones los parámetros empíricos obtenidos, tras llevar a cabo el ajuste de los datos experimentales, quedan reflejados en las **Tablas 4.21 y 4.22** para ambos fármacos objeto de estudio.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.21. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas de CDEA Br.

| [NaOH] (M) | K_S (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | $R^{2(a)}$ |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|------------|
| 0.005 | 108±6 | 1.4852 | 3 | 0.2079 | 74 | 0.9938 |
| 0.01 | 131±13 | 1.6641 | 3 | 0.2329 | 63 | 0.9840 |
| 0.02 | 136±13 | 1.5185 | 3 | 0.2125 | 69 | 0.9890 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 14.78 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.73$, $cmc = 0.95 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Tabla 4.22. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas de CDEA Br.

| [NaOH] (M) | K_S (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | $R^{2(a)}$ |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|------------|
| 0.005 | 1659±400 | 4.3183 | 6 | 0.6045 | 73 | 0.9662 |
| 0.01 | 1417±298 | 4.1827 | 6 | 0.5855 | 75 | 0.9607 |
| 0.02 | 1561±300 | 4.0723 | 6 | 0.5701 | 77 | 0.9684 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 43.87 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.73$, $cmc = 0.95 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Realizado el ajuste matemático y una vez obtenidos los parámetros empíricos se ha procedido a establecer la comparación con los obtenidos para el AAS con objeto de conocer cómo afecta el tamaño del grupo de cabeza polar a las constantes de unión del sustrato, constantes de velocidad micelar y constantes de intercambio iónico en los dos fármacos estudiados.

Constantes de unión del sustrato en la micela.

En las **Tablas 4.21** y **4.22** se muestran las constantes de unión del AAS y Triflusal en micelas de CDEABr; estos valores se pueden comparar con las constantes de unión de ambos fármacos en las **Tablas 4.11** y **4.12**. Como puede observarse, los resultados experimentales son diferentes para el AAS y el Triflusal en estas dos micelas. En el caso del AAS, las constantes de unión son inferiores en micelas de CDEABr que en micelas de CTABr; este hecho resulta lógico debido a que un mayor tamaño del grupo de cabeza catiónico como el del CDEABr ocupa mucho más espacio en la superficie de la micela, lo que reduce la interacción del sistema p del anillo aromático con las micelas disminuyendo o haciendo que disminuya el valor de K_s . Además, es necesario indicar, que la incorporación del grupo etilo en el grupo de cabeza polar del surfactante da lugar a una protección de la carga positiva, de manera que las interacciones electrostáticas están disminuidas impidiendo la unión de los sustratos y contraiones (*Zhang Y et al, 2005*); los valores de K_s encontrados son ligeramente superiores a los obtenidos por Segovia MJ debido a la diferencia de temperatura, en su caso fue de 30-35 M⁻¹ a 25 °C (*Segovia MJ et al, 1996*).

En el caso del Triflusal, las constantes de unión al CDEABr son superiores que para el CTABr. Generalmente, un mayor tamaño del grupo de cabeza produce un aumento de la constante de unión del sustrato a la micela, pero en el caso de grupos superiores al etilo, debido al plegamiento hacia atrás de las cadenas que fuerza la penetración del sustrato, mejorando la disposición del sustrato en la capa de Stern (*Bacaloglu R et al, 1990; Kang*

YS *et al*, 1991; Kallick DA, 1993; Göktürk S, 2005); el grupo etilo no presenta tanta rotación como ocurre con cadenas más largas sin embargo, el aumento de la constante de solubilidad podría atribuirse a que el grupo etilo confiere un ambiente más apolar, por lo que el Triflusal podría quedar solubilizado independientemente de la protección de la carga positiva de los grupos de amonio cuaternario; los valores de K_s son similares a los obtenidos en la hidrólisis alcalina utilizando como reactivo KOH (Ferrit M *et al*, 2004).

Como cabía esperar en presencia de micelas de CDEABr los valores de K_s son siempre superiores en el caso del Triflusal que en el caso del AAS, debido a la mayor hidrofobicidad que presenta el Triflusal con respecto al AAS.

Constantes de velocidad micelar.

En la descripción de la pseudo-fase micelar para determinar los efectos de la velocidad micelar de las reacciones químicas lleva consigo la asunción implícita de que las micelas proporcionan un medio de reacción distinto de la fase acuosa, de manera que para poder comparar la constante de velocidad micelar con la correspondiente en fase acuosa, es necesario utilizar la **Ecuación 4.18**.

Los valores de k_M^2 para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal en presencia de micelas de CDEABr quedan reflejadas en las **Tablas 4.21 y 4.22** y su comparación con los obtenidos para el CTABr, en las **Tablas 4.11 y 4.12**.

Según los resultados experimentales, las constantes de unión de Triflusal son superiores a las constantes del AAS, debido a que la presencia del grupo trifluorometilo proporciona una mayor densidad de carga positiva en el carbono carbonílico adyacente al grupo éster, lo que facilita el ataque de los iones hidroxilo. En ambos casos, la constante de velocidad micelar es inferior a la correspondiente constante en medio acuoso, como ocurre en el caso de las micelas de CTABr, lo cual confirma el efecto inhibitorio de las micelas

catiónicas; esta gran inhibición encontrada concuerda con el hecho de que el AAS y Triflusal están localizados en la superficie micelar del CDEABr, por esta razón se puede deducir que estas micelas estabilizan más el estado fundamental que el estado de transición, debido a una interacción favorable del grupo de cabeza catiónico de la micela con la carga negativa del grupo ácido disociado, que se pone de manifiesto en los valores de la energía de activación correspondientes a las reacciones en la fase acuosa (E_w^a) y micelar (E_M^a) encontrados por otros autores que son mayores en la pseudofase micelar que en la pseudofase acuosa. Estos valores para el AAS son de 11.5 y 51.90 KJ/ mol (*Segovia MJ et al, 1996*) y para el Triflusal 45 y 69.8 KJ/mol (*Ferrit M et al, 2004*) en la pseudofase micelar y acuosa.

Sin embargo, comparando la reactividad del AAS y Triflusal en las dos micelas catiónicas estudiadas, se observa que los resultados experimentales son diferentes en ambos fármacos, de manera que en el caso del AAS, la reactividad en micelas de CDEABr es superior debido a un mayor valor de la constante de orden dos que en el CTABr; estos resultados podrían atribuirse: i) a que el incremento del tamaño del grupo de cabeza afecta a los contraiones localizados entre los grupos de cabeza catiónicos y probablemente a los iones cercanos a la superficie micelar, debido a cambios en la estructura del agua de esta región, de manera que un decrecimiento en la simetría de la hidratación implica un decrecimiento de la hidratación total y por tanto un incremento en la reactividad; ii) a una distinta localización del substrato que facilita el ataque de los iones hidroxilo al sitio de reacción, como se pone de manifiesto en los valores de la relación k_w/k_M^2 que es mayor en el caso de las micelas de CTABr que en las de CDEABr.

En el caso del Triflusal, la reactividad de las micelas de CDEABr es inferior que en micelas de CTABr, como consecuencia de una mayor incorporación del substrato en el interior de la micela, resultado que se pone de manifiesto en los valores de la relación k_w/k_M^2 que son superiores en el caso de las micelas de CDEABr que en las micelas de CTABr; por lo cual este substrato está protegido del ataque por parte de ión hidroxilo ya

que además el aumento del volumen del grupo de cabeza puede dificultar la penetración de estos iones en el interior de la micela de CDEABr.

Constantes de intercambio iónico.

Como ya se ha indicado, el incremento del volumen del grupo de cabeza afecta a la unión del contraión en la superficie micelar, de manera que se produce un incremento en la disociación del mismo tal y como muestran los valores de a obtenidos en el estudio conductimétrico. Por ello, la fracción de superficie micelar neutralizada es inferior en el caso de micelas de CDEABr que en el caso de micelas de CTABr, por lo que el intercambio iónico que puede producirse en la superficie micelar debe ser menor en micelas de CDEABr que en micelas de CTABr.

Según los resultados experimentales de las **Tablas 4.21** y **4.22** las constantes de intercambio iónico son similares en presencia de micelas de CDEABr y CTABr (**Tablas 4.11** y **4.12**) en ambos fármacos objeto de estudio, pero es necesario indicar que el valor de esta constante es arbitrario y es posible obtener los ajustes de los datos experimentales en un rango determinado de valores sin que los parámetros empíricos se modifiquen mucho. Además, hay que indicar que el valor de esta constante depende de la técnica empleada para su cálculo. De los resultados experimentales también se puede deducir que el valor de esta constante es siempre superior en el caso de Triflusal que en el caso del AAS, lo que confirma la influencia de la naturaleza del substrato; estos valores de intercambio iónico son inferiores a los obtenidos por Segovia MJ, el cual obtiene un valor de K_{Br}^{OH} de 6 para el AAS (Segovia MJ *et al*, 1996); en el caso del Triflusal sí concuerdan con los obtenidos previamente, utilizando como reactivo KOH (Ferrit M *et al*, 2004).

4.2.2.4.1.3. Efecto de la longitud de la cadena hidrofóbica.

Para estudiar el efecto que produce la longitud de la cadena hidrofóbica del surfactante en la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio, se han utilizado surfactantes catiónicos de la serie bromuro de alquiltrimetilamonio (C_n TABr), concretamente Bromuro de tetradeciltrimetilamonio (TTABr) y Bromuro de dodeciltrimetilaminio (DoTABr). Los resultados experimentales se han comparado con el ya estudiado CTABr, con objeto de conocer y caracterizar el papel de las interacciones hidrofóbicas en la hidrólisis alcalina de los substratos cargados opuestamente a los surfactantes catiónicos en disolución acuosa.

Para ello, se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de TTABr y DoTABr; el rango de concentración utilizado en todos los casos ha sido el comprendido entre 0.001 y 0.1 M, en presencia de NaOH a tres concentraciones diferentes: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en las **Figuras 4.33 y 4.34**.

Las **Tablas 4.23, 4.24, 4.25 y 4.26** recogen las constantes de pseudoprimer orden correspondientes a la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas de TTABr y DoTABr obtenidas del valor de las pendientes de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento. Los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) frente a la concentración de TTABr y DoTABr a diferentes concentraciones de NaOH, para la reacción de hidrólisis básica del AAS y Triflusal, quedan representados por puntos en las **Figuras 4.35, 4.36, 4.37 y 4.38**.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

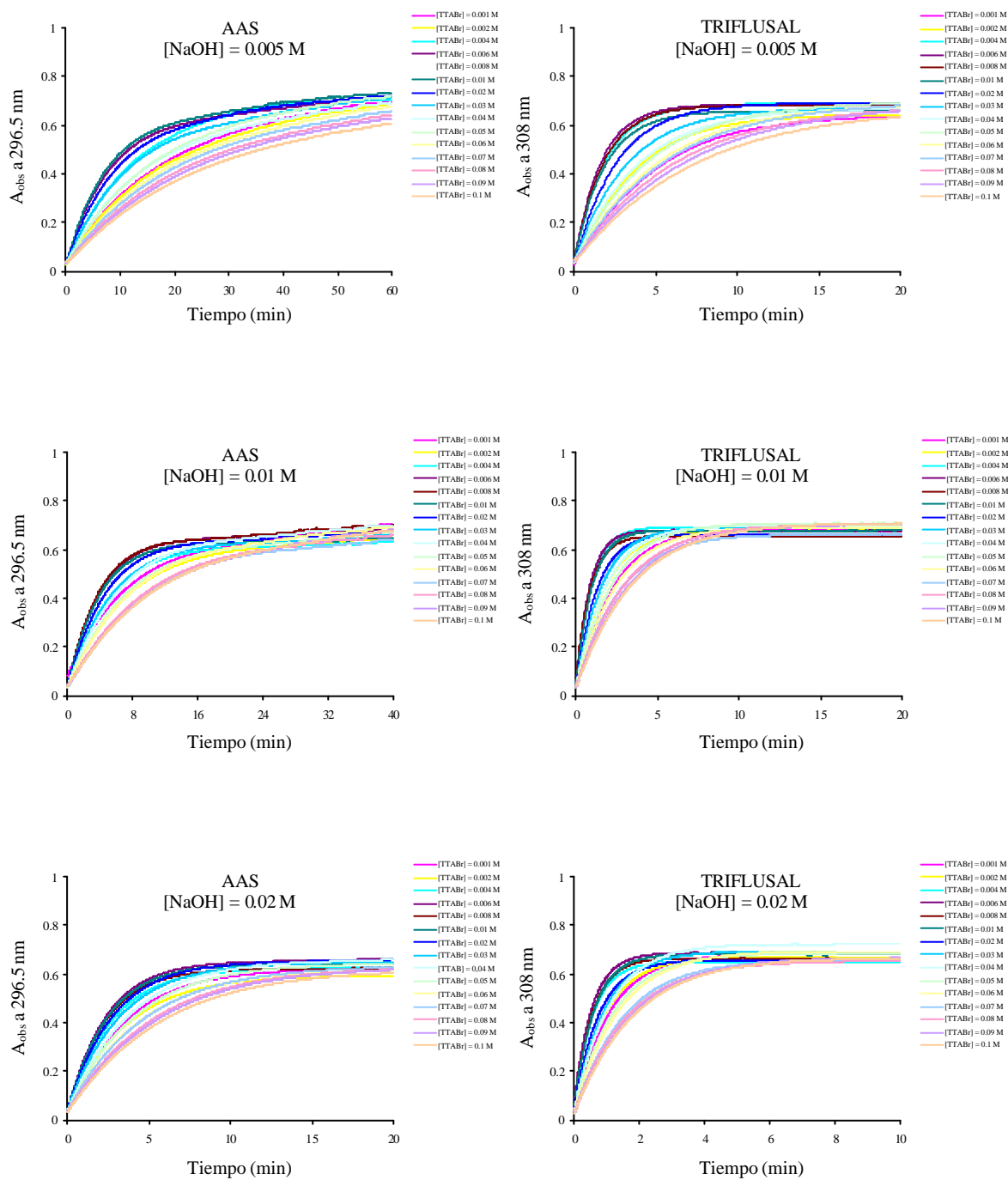


Figura 4.33. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas catiónicas de TTABr a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4. Resultados y discusión

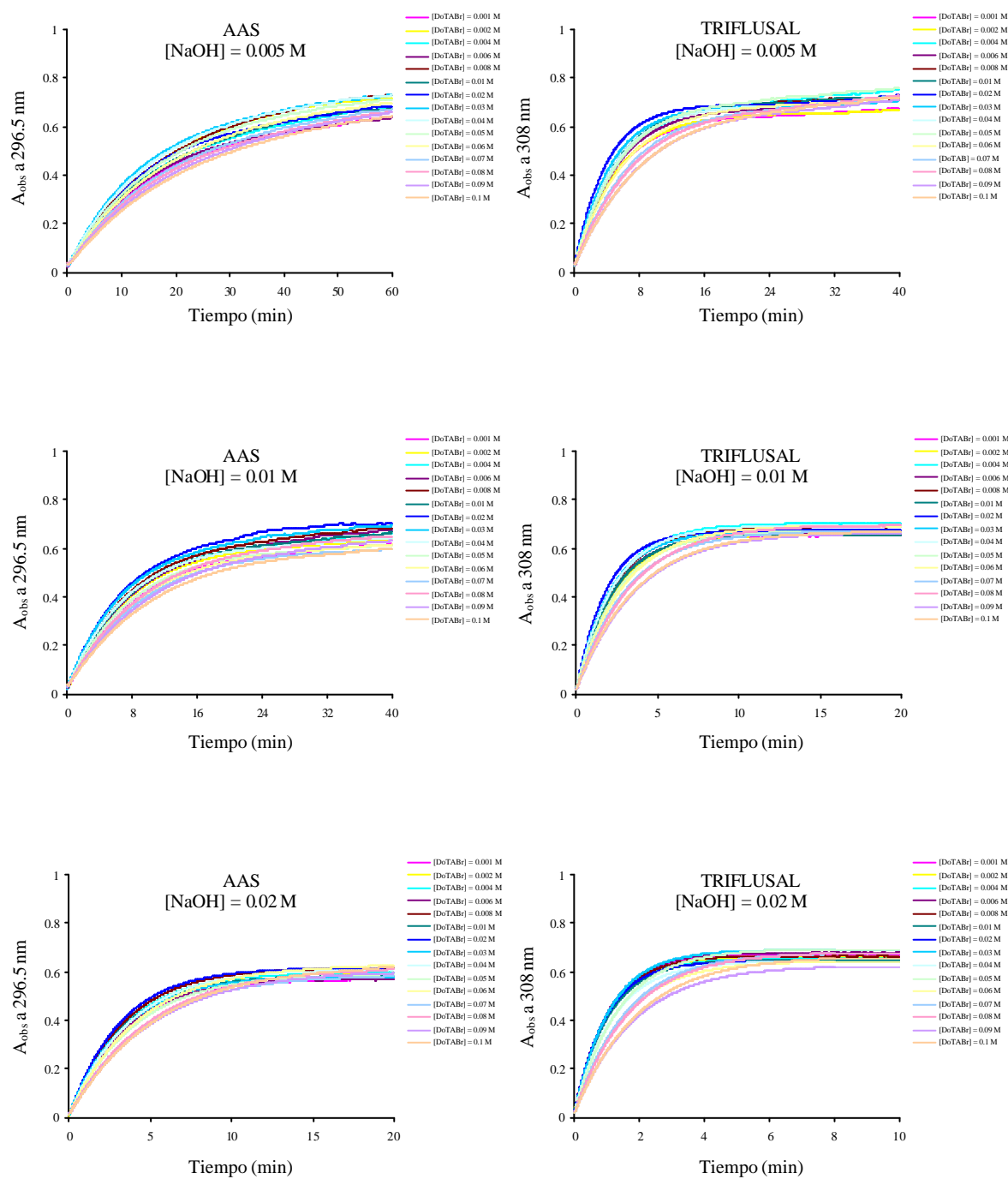


Figura 4.34. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas catiónicas de DoTABr a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.23. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de TTABr en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [TTABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0798 | 0.1679 | 0.3512 |
| 0.002 | 0.0997 | 0.1893 | 0.3877 |
| 0.004 | 0.1012 | 0.2389 | 0.4037 |
| 0.006 | 0.1091 | 0.2304 | 0.4084 |
| 0.008 | 0.1057 | 0.2323 | 0.4026 |
| 0.01 | 0.1018 | 0.2222 | 0.4009 |
| 0.02 | 0.0906 | 0.2054 | 0.3718 |
| 0.03 | 0.0717 | 0.1565 | 0.2875 |
| 0.04 | 0.0598 | 0.1248 | 0.2733 |
| 0.05 | 0.0589 | 0.1213 | 0.2281 |
| 0.06 | 0.0445 | 0.1205 | 0.1916 |
| 0.07 | 0.0428 | 0.0894 | 0.1823 |
| 0.08 | 0.0385 | 0.0910 | 0.1736 |
| 0.09 | 0.0368 | 0.0938 | 0.1461 |
| 0.1 | 0.0352 | 0.0831 | 0.1515 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.24. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de TTABr en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [TTABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.3455 | 0.5336 | 1.1358 |
| 0.002 | 0.4464 | 0.6606 | 1.2506 |
| 0.004 | 0.5041 | 0.8195 | 1.4627 |
| 0.006 | 0.4969 | 0.9442 | 1.6675 |
| 0.008 | 0.4618 | 0.7732 | 1.6707 |
| 0.01 | 0.4308 | 0.6441 | 1.5894 |
| 0.02 | 0.3353 | 0.5475 | 1.2161 |
| 0.03 | 0.2544 | 0.4626 | 0.9765 |
| 0.04 | 0.1865 | 0.4053 | 0.804 |
| 0.05 | 0.1679 | 0.3697 | 0.715 |
| 0.06 | 0.1538 | 0.3251 | 0.6525 |
| 0.07 | 0.1467 | 0.2476 | 0.4679 |
| 0.08 | 0.1229 | 0.2903 | 0.378 |
| 0.09 | 0.1154 | 0.248 | 0.3923 |
| 0.1 | 0.1059 | 0.2462 | 0.4101 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.25. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de DoTABr en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [DoTABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0734 | 0.1526 | 0.3106 |
| 0.002 | 0.0797 | 0.1648 | 0.3125 |
| 0.004 | 0.0796 | 0.1716 | 0.3227 |
| 0.006 | 0.0886 | 0.1817 | 0.3394 |
| 0.008 | 0.0967 | 0.1968 | 0.3609 |
| 0.01 | 0.0915 | 0.1903 | 0.3475 |
| 0.02 | 0.0853 | 0.1882 | 0.3383 |
| 0.03 | 0.0725 | 0.1725 | 0.2975 |
| 0.04 | 0.0617 | 0.1562 | 0.2493 |
| 0.05 | 0.0510 | 0.1378 | 0.1941 |
| 0.06 | 0.0456 | 0.1071 | 0.2149 |
| 0.07 | 0.0401 | 0.0868 | 0.1678 |
| 0.08 | 0.0397 | 0.0881 | 0.1748 |
| 0.09 | 0.0382 | 0.0818 | 0.1599 |
| 0.1 | 0.0363 | 0.0773 | 0.1501 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.26. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de DoTABr en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [DoTABr] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.2644 | 0.4461 | 0.9576 |
| 0.002 | 0.2405 | 0.4523 | 1.0234 |
| 0.004 | 0.3024 | 0.534 | 1.1800 |
| 0.006 | 0.3281 | 0.5944 | 1.2151 |
| 0.008 | 0.3296 | 0.6118 | 1.1655 |
| 0.01 | 0.3263 | 0.6013 | 1.1694 |
| 0.02 | 0.2832 | 0.4813 | 1.1361 |
| 0.03 | 0.2404 | 0.4294 | 0.8893 |
| 0.04 | 0.2026 | 0.3675 | 0.7149 |
| 0.05 | 0.1634 | 0.3382 | 0.6581 |
| 0.06 | 0.1342 | 0.3088 | 0.5624 |
| 0.07 | 0.1323 | 0.2703 | 0.3849 |
| 0.08 | 0.1154 | 0.2352 | 0.375 |
| 0.09 | 0.1099 | 0.2032 | 0.3689 |
| 0.1 | 0.1054 | 0.1943 | 0.3588 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

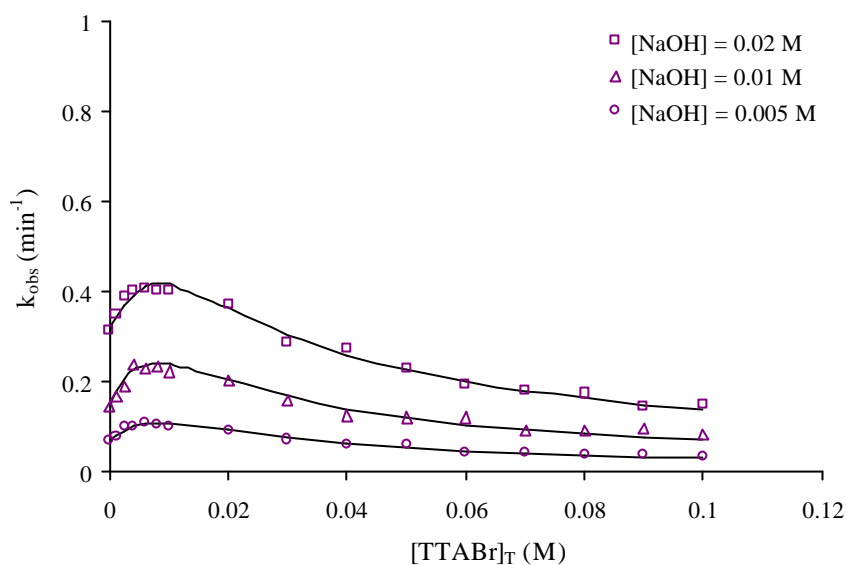


Figura 4.35. Efecto de la concentración total de TTABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de TTABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos no lineal según el Esquema 4.3.

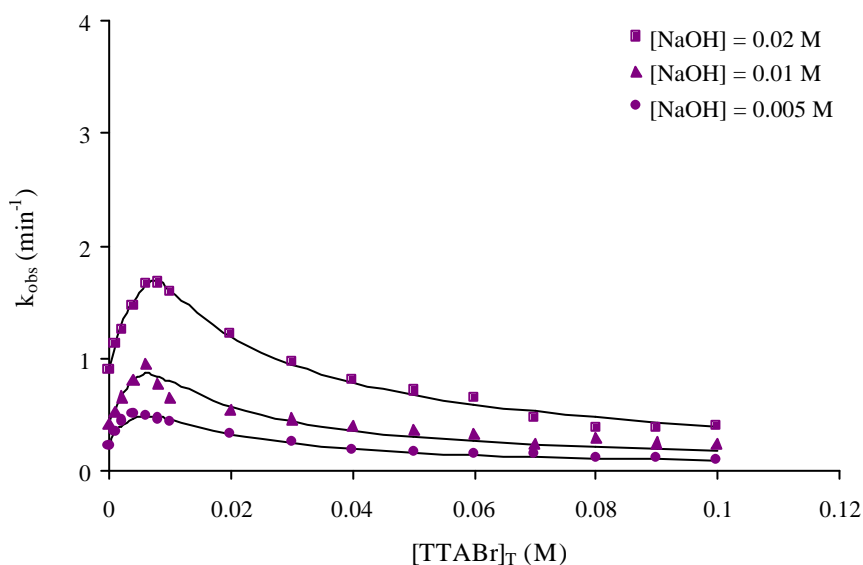


Figura 4.36. Efecto de la concentración total de TTABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de TTABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.3.

4. Resultados y discusión

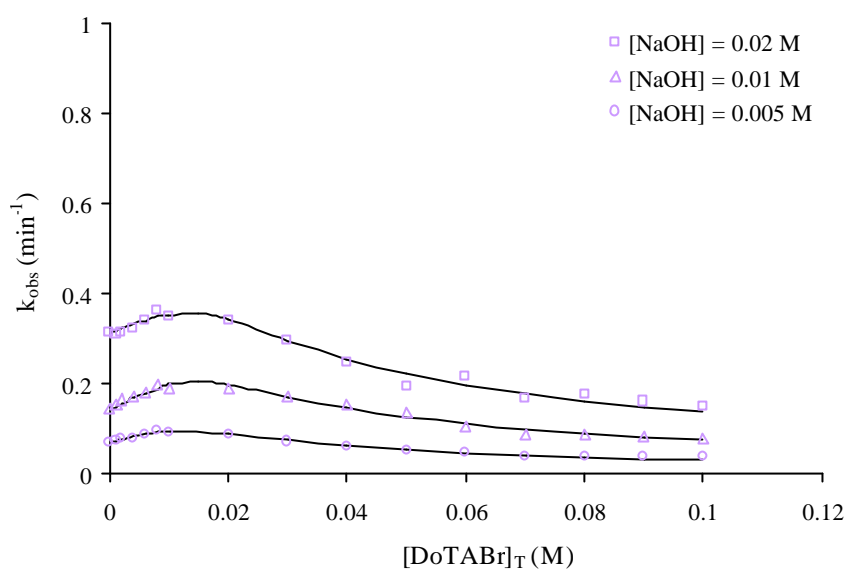


Figura 4.37. Efecto de la concentración total de DoTABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[\text{NaOH}]$ en presencia de micelas de DoTABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.3.

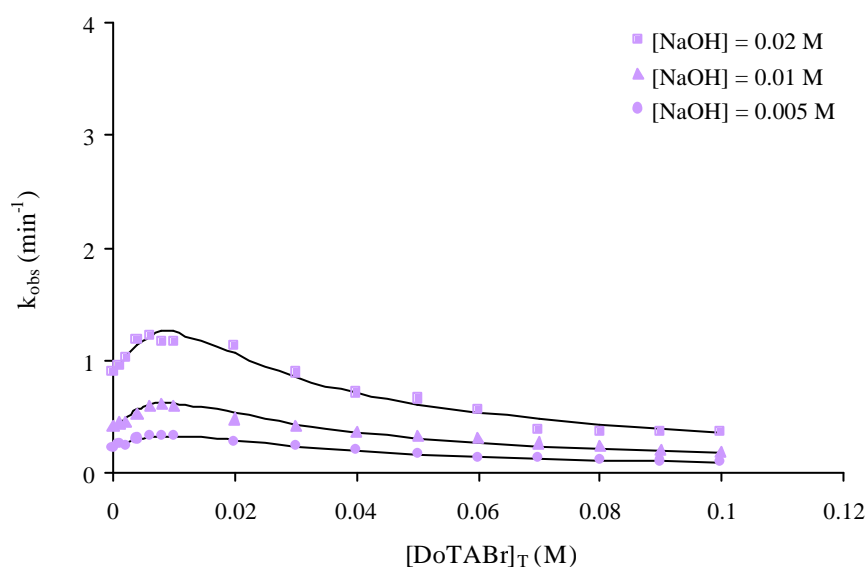


Figura 4.38. Efecto de la concentración total de DoTABr sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[\text{NaOH}]$ en presencia de micelas de DoTABr a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados no lineal según el Esquema 4.3.

Efecto de la concentración de surfactante.

En las **Figuras 4.35, 4.36, 4.37 y 4.38** puede observarse la variación de la constante de pseudoprimer orden con la concentración de surfactante. Los perfiles de las curvas k_{obs} - [surfactante] son similares a los obtenidos en el caso de micelas con contraiones no reactivos para ambos fármacos de estudio, es decir, a bajas concentraciones existe un efecto catalítico mientras que a concentraciones superiores a la *cmc* existe un efecto de inhibición. Por tanto, los resultados experimentales pueden explicarse, cualitativamente, según el modelo de PPIE, debido al incremento de la concentración de surfactantes en la superficie micelar y existencia de un proceso de intercambio iónico.

Sin embargo, en las citadas figuras se observan ligeras diferencias a medida que disminuye la longitud de la cadena hidrofóbica del surfactante: i) los aumentos de velocidad, es decir, el valor máximo en la k_{obs} es menor, lo que podría atribuirse a una menor concentración de los reactivos en la pseudofase micelar; ii) que el valor máximo de k_{obs} está desplazado hacia concentraciones mayores como consecuencia del aumento del valor de la *cmc* del surfactante, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio conductimétrico de esta Memoria.

Análisis cuantitativo según el modelo del PPIE.

Los resultados experimentales pueden explicarse, desde el punto de vista cuantitativo, según el modelo cinético del PPIE, realizando el ajuste matemático no lineal por mínimos cuadrados de la misma forma que en el caso del CTABr según las **Ecuaciones 4.14 y 4.15**. En este caso, para llevar a cabo el ajuste de los datos experimentales se han utilizado los valores de *cmc* y β obtenidos en el estudio conductimétrico para este surfactante. De este modo, los parámetros empíricos obtenidos, tras llevar a cabo el ajuste de los datos experimentales, quedan reflejados en las **Tablas 4.23, 4.24, 4.25 y 4.26** para ambos fármacos objeto de estudio.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.23. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas de TTABr.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 105±17 | 1.3571 | 1.7 | 0.1899 | 78 | 0.9644 |
| 0.01 | 157±31 | 1.3866 | 1.7 | 0.1941 | 76 | 0.9470 |
| 0.02 | 197±31 | 1.3807 | 1.7 | 0.1932 | 76 | 0.9797 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 14.78 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.73$, $cmc = 4.41 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Tabla 4.24. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas de TTABr.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 785±160 | 5.9821 | 5 | 0.8374 | 52 | 0.9845 |
| 0.01 | 802±292 | 5.9057 | 5 | 0.8267 | 53 | 0.9392 |
| 0.02 | 915±158 | 7.1355 | 5 | 0.9989 | 44 | 0.9918 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 43.89 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.73$, $cmc = 4.41 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.25. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas de DoTABr.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 94±24 | 1.4047 | 1.5 | 0.1966 | 75 | 0.9466 |
| 0.01 | 113±30 | 1.4159 | 1.5 | 0.1982 | 75 | 0.9424 |
| 0.02 | 147±40 | 1.3909 | 1.5 | 0.1947 | 76 | 0.9578 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 14.78 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.69$, $cmc = 7.86 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Tabla 4.26. Parámetros empíricos calculados según el **Esquema 4.3** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas de DoTABr.

| [NaOH] (M) | K_s (M ⁻¹) | k_M (min ⁻¹) | K_{Br}^{OH} | k_M^2 (M ⁻¹ min ⁻¹) | k_w/k_M^2 | R ^{2(a)} |
|---------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|
| 0.005 | 492±166 | 6.9951 | 4 | 0.9773 | 45 | 0.9350 |
| 0.01 | 516±117 | 6.8779 | 4 | 0.9629 | 46 | 0.9341 |
| 0.02 | 734±237 | 6.4032 | 4 | 0.8964 | 49 | 0.9278 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a las **Ecuaciones 4.14** y **4.15**.

(b) Valores de los parámetros utilizados para el ajuste: $k_w = 43.89 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.69$, $cmc = 7.86 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Una vez realizados los ajustes matemáticos al modelo de pseudofase se describe a continuación cómo afecta la longitud de la cadena hidrofóbica a los parámetros empíricos calculados:

Constantes de unión del sustrato a la micela.

La constante de unión decrece moderadamente con el decrecimiento de la longitud de la cadena alquílica del surfactante catiónico en los dos fármacos objeto de estudio. Este decrecimiento puede estar relacionado con el decrecimiento del espacio disponible para acomodar al sustrato en la superficie de las micelas. Según los ajustes de los datos experimentales que se encuentran en las **Tablas 4.11, 4.12, 4.23, 4.24, 4.25 y 4.26** correspondientes a los dos fármacos de estudio, es necesario indicar que los valores de K_s decrecen según el siguiente orden:

$$\text{CTABr} > \text{TTABr} > \text{DoTABr}$$

La secuencia de la serie anterior indica que en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y del Triflusal no sólo son importantes las interacciones electrostáticas, sino que también las interacciones hidrofóbicas juegan un papel importante (*Bacaloglu R et al 1990; Göktürk S, 2005*). Para el AAS y Triflusal las constantes de unión de los fármacos a las micelas son siempre superiores en el caso de este último, debido a la mayor hidrofobicidad del mismo, al igual que ocurre en todas las micelas catiónicas estudiadas.

Constantes de velocidad micelar.

Según el modelo de pseudofase, para poder comparar la constante de velocidad en medio acuoso y micelar es necesario tener en cuenta la **Ecuación 4.18** ya que las micelas proporcionan un medio de reacción distinto. Los valores de k_M^2 para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal en presencia de micelas de TTABr y DoTABr

quedan se reflejan en las **Tablas 4.23, 4.24, 4.25 y 4.26**. También se comparan con los obtenidos para el CTABr en las **Tablas 4.11 y 4.12**. Esta constante cinética de orden dos en pseudofase micelar incrementa su valor según la siguiente secuencia:



Los factores implicados en este incremento, a medida que disminuye la longitud de la cadena alquílica, se deben a las interacciones electrofílicas entre los grupos de cabeza de amonio cuaternario del surfactante catiónico así como a la formación de los iones correspondientes a los productos de hidrólisis y a la ruptura de la esfera de hidratación del ión bromuro. Parece ser que este segundo factor es más importante porque las reacciones de aniones nucleofílicos son fuertemente inhibidas por la solvatación del anión, siendo la ruptura de esta solvatación la mayor barrera energética de la reacción y por ello un pequeño cambio en la hidratación del anión debe producir un gran efecto sobre la velocidad de reacción. Esta conclusión se fundamenta en el decrecimiento del desplazamiento de la línea del espectro de RMN del ^{35}Cl , hecho que es indicativo de un decrecimiento de la perturbación de la forma de hidratación del ión cloruro debido, probablemente, a un cambio en la estructura del agua en la superficie micelar con el incremento de la longitud de la cadena alquílica (*Bacaloglu R et al, 1990*).

En las dos micelas estudiadas, la k_M^2 es inferior a la k_w , como en todas las micelas catiónicas estudiadas; la diferencias entre estas constantes se observan en la relación k_w/k_M^2 que es menor a medida que disminuye la longitud de la cadena hidrofóbica, debido a una menor diferencia en la polaridad del medio, siendo concordante con los valores de K_s en estos medios micelares estudiados en ambos fármacos de estudio. Es necesario indicar que los valores de la constante cinética de orden dos en la fase micelar son siempre superiores en el caso del Triflusal que en el caso de AAS, lo que indica que la catálisis por parte de ión hidroxilo está favorecida en el caso del Triflusal.

Constante de intercambio iónico.

Según los resultados experimentales, se puede observar que la longitud de la cadena alquílica no solo afecta a las interacciones micelares del substrato, sino también a las interacciones de las micelas con el contraión y por tanto a su reacción con los fármacos objeto de estudio, de manera, que la unión del contraión a la micela debería disminuir con el decrecimiento de la longitud del grupo alquílico debido a un incremento en la disociación del contraión, como se dedujo en el estudio de conductividad.

Este decrecimiento en la unión del contraión a la micela podría estar relacionado con una disminución del espacio disponible del grupo de cabeza en la superficie micelar ya que un decrecimiento en la longitud de la cadena alquílica disminuye el número de agregación, produciéndose también un decrecimiento en la estabilidad micelar y por tanto un aumento de la *cmc*, como puede observarse en los resultados conductimétricos.

La presencia del ión bromuro en la superficie de la micela disminuye con la reducción de la longitud de la cadena alquílica, sugiriendo una menor interacción entre la esfera de solvatación del anión y el residuo hidrofóbico de la micela. Parece ser que, en micelas catiónicas con cortos grupos alquílicos, los aniones solvatados penetran menos en el interior micelar, de manera que el ión bromuro está situado cerca de los grupos metileno y no debe interactuar con los grupos alquílicos de la cadena hidrocarbonada. Estas razones podrían justificar el hecho de que la constante de intercambio iónico disminuya con la longitud de la cadena hidrocarbonada, como puede observarse en las **Tablas 4.11, 4.12, 4.23, 4.24, 4.25 y 4.26.**

En estas micelas estudiadas la constante de intercambio iónico es superior siempre en el caso del Triflusal que en el caso del AAS, lo que indica que el valor de ésta depende de la naturaleza hidrofóbica del substrato.

4.2.2.4.1.4. Efecto de la presencia de sales.

En los apartados anteriores se han descrito algunos factores que afectan a la reacción de hidrólisis alcalina como son, la naturaleza del surfactante (carga, contraión, tamaño del grupo de cabeza y longitud de la cadena hidrofóbica) y la concentración del surfactante; en estos estudios se ha utilizado, generalmente, el modelo de PPIE, tanto cualitativamente como cuantitativamente, para explicar los fenómenos producidos en dicha reacción. Para la aplicación de este modelo es necesario considerar unas asunciones básicas: i) que las micelas actúan como una fase separada del agua, donde todos los reactantes están distribuidos uniformemente entre la fase acuosa y micelar, por lo que la velocidad de la reacción puede considerarse como la suma de ésta en las dos fases; ii) que la reacción ocurre principalmente en la superficie micelar; iii) que los iones reactivos y los contraiones inertes compiten por la superficie micelar cargada.

Generalmente, el estudio de los factores anteriormente citados se acompaña del estudio de los efectos que produce la concentración de los iones reactivos y la concentración de iones inertes, si bien este último caso ha sido poco estudiado. Algunos trabajos se han enfocado sobre los efectos de inhibición de varios contraiones y si bien, los resultados experimentales se han explicado cualitativamente según el modelo de PPIE no ha sido posible la explicación de los mismos cuantitativamente. Un ejemplo de este comportamiento es el caso del Triflusal en presencia de micelas de CDEABr y KOH como nucleófilo, cuyo ajuste de los datos experimentales da lugar a valores de K_s del orden de 5000 M^{-1} (Ferrit M et al, 2004); estos resultados son muy elevados teniendo en cuenta que los valores de K_s en presencia de sales disminuyen el valor de esta constante, debido a la expulsión del substrato desde la pseudofase micelar a la pseudofase acuosa por la incorporación de los contraiones inertes; este decrecimiento en el valor de K_s se incrementa con la hidofilicidad del contraión inerte (Khan MN^P, 1997). Luego la presencia de sales da lugar a una limitación de este modelo de PPIE desde el punto de vista cuantitativo en el caso del Triflusal. No es así para el AAS ya que los resultados

experimentales en presencia de micelas de CDEABr, KOH y BrK como sal utilizada, si se han explicado según este modelo del PPIE tanto cualitativamente como cuantitativamente (Segovia MJ et al, 1996).

El modelo de PPIE es una extensión del modelo de PS para explicar cuantitativamente el proceso de intercambio iónico entre el contraión inerte y el contraión reactivo (X^-/OH^-) cuando existen substratos orgánicos en presencia de surfactantes catiónicos. Sin embargo, presenta algunas debilidades recientemente detectadas, como es el caso de en algunos sistemas de reacciones mediados por micelas que contienen dos o más procesos de intercambio iónico. Algunos autores han realizado una investigación exhaustiva en sistemas de reacciones que implican dos o más procesos de intercambio iónico, en los cuales existen unas condiciones experimentales más restrictivas debido a la complejidad conceptual y matemática implicada en la formulación, llegando a una ecuación cinética factible comparada con los procesos donde sólo existe un intercambio iónico.

Según algunos autores, los efectos de sales inertes (MX) sobre la constante de velocidad de pseudoprimer orden para la hidrólisis alcalina de esteres aniónicos hidrofóbicos (Vera ^a S et al, 1986, Khan MN, 1998) e imidas (Khan MN ^p, 1997) en presencia de micelas catiónicas, se explica según el modelo de PPIE, cumpliendo la siguiente ecuación empírica:

$$K_s = K_s^o - L[KBr] \quad (4.22)$$

donde K_s y K_s^o representan las constantes de unión micelar de substratos orgánicos aniónicos moderadamente hidrofóbicos en presencia y ausencia de MX, respectivamente y L es un parámetro empírico que determina la capacidad del contraión inerte X^- para desplazar al anión del substrato (S^-) desde la pseudofase micelar hasta la pseudofase acuosa.

Los efectos de la concentración de sal (MX) sobre la velocidad de metanolisis (*Khan MN^o, 1997*), *n*-butanolisis (*Khan MN et al, 2000*) y piperidinólisis (*Khan MN^f et al, 2001*) del fenilsalicilato ionizado revela la existencia de la **Ecuación 4.23**:

$$K_s = K_s^0 / (1 + K_{x/s} [MX]) \quad (4.23)$$

donde $K_{x/s}$ es un parámetro empírico con el mismo significado que L según la **Ecuación 4.22**. La definición empírica de $K_{x/s}$ muestra que la magnitud de $K_{x/s}$ deberá ser directamente proporcional a la constante de unión micelar iónica del ión contraión inerte (K_x) e inversamente proporcional a la constante de unión micelar iónica del ión correspondiente al sustrato (K_s), por lo que se puede expresar como:

$$K_{x/s} = d_s (K_x / K_s) \quad (4.24)$$

donde d_s representa una constante de proporcionalidad. La magnitud de d_s se asume que depende solamente de las características moleculares del ión del sustrato y es independiente de las características moleculares del contraión. Si se acepta esta asunción, en presencia de un segundo contraión inerte se podrá formular la **Ecuación 4.25**:

$$K_{y/s} = d_s (K_y / K_s) \quad (4.25)$$

puediendo relacionar las **Euaciones 4.24** y **4.25** mediante la **Ecuación 4.26**.

$$\frac{K_{x/s}}{K_{y/s}} = \frac{K_x}{K_y} = K_x^y \quad (4.26)$$

en la K_x^y representa la constante de intercambio iónico.

El valor calculado de K_x^y de la **Ecuación 4.26** anterior puede considerarse como una constante de intercambio iónico termodinámicamente real si los dos iones presentan el mismo estado de valencia. Luego es un método para determinar el valor de la constante de intercambio iónico en el caso de que intervengan dos iones no reactivos ya que, el valor de la constante de intercambio iónico depende de la técnica utilizada en determinarla.

Por ello, el objetivo del estudio en presencia de sales, es la observación del efecto que produce la concentración de diferentes sales en la hidrólisis alcalina de los citados fármacos y determinar el valor de la constante de intercambio iónico en el caso de que existan dos contraiones no reactivos en la mezcla de reacción.

Para ello, se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas manteniendo constante la concentración de CTABr a 0.01 M y NaOH a 0.02 M variando la concentración de sal en el rango comprendido desde 0.001 hasta 0.08 M; las sales utilizadas han sido acetato sódico (AcNa), cloruro sódico (ClNa) y bromuro sódico (BrNa). La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figura 4.39**.

Las **Tablas 4.27** y **4.28** recogen las constantes de pseudoprimer orden correspondientes a la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas catiónicas de CTABr y las tres sales estudiadas, obtenidas del valor de las pendientes de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento. Los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) frente a la concentración de AcNa, ClNa y BrNa para la reacción de hidrólisis básica del AAS y Triflusal, quedan representados por puntos en las **Figuras 40** y **41**.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

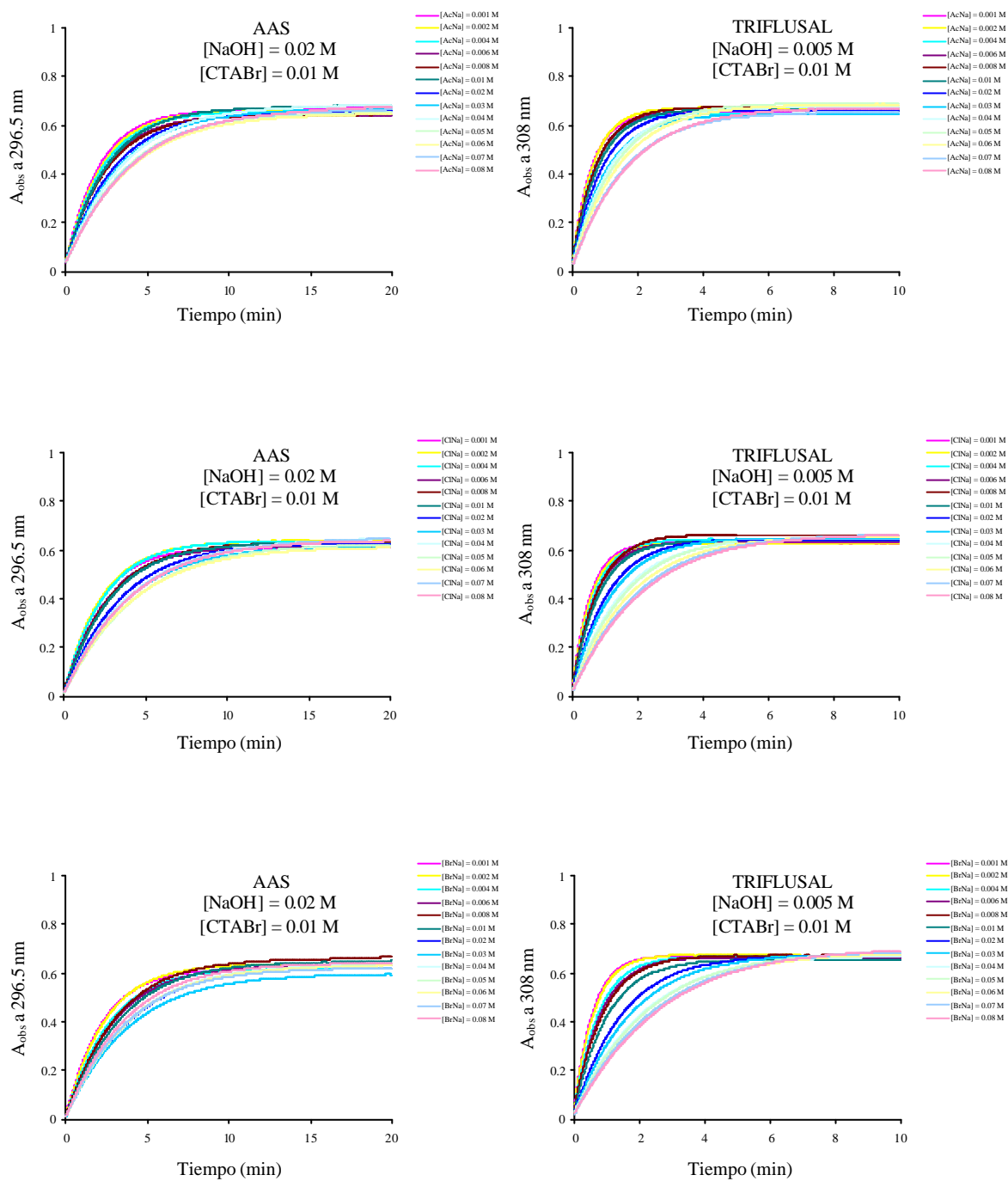


Figura 4.39. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C a concentración de NaOH y CTABr constantes. $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.27. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de sales en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a concentración constante de NaOH y CTAB.

| [MX] (M) | AcNa | ClNa | BrNa |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.4215 | 0.4048 | 0.3817 |
| 0.002 | 0.4176 | 0.4121 | 0.3441 |
| 0.004 | 0.385 | 0.3604 | 0.3135 |
| 0.006 | 0.3451 | 0.3250 | 0.2671 |
| 0.008 | 0.3275 | 0.3168 | 0.2567 |
| 0.01 | 0.3126 | 0.3079 | 0.2453 |
| 0.02 | 0.2669 | 0.2527 | 0.2177 |
| 0.03 | 0.2351 | 0.2234 | 0.2046 |
| 0.04 | 0.2299 | 0.2097 | 0.1904 |
| 0.05 | 0.2237 | 0.1952 | 0.1822 |
| 0.06 | 0.22 | 0.1939 | 0.1805 |
| 0.07 | 0.2159 | 0.1849 | 0.1721 |
| 0.08 | 0.2028 | 0.1879 | 0.1606 |

- (a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^o = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) [CTABr] = 0.01 M, [NaOH] = 0.02 M, k_{obs} en ausencia de sal es 0.4322 min⁻¹.
 (c) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.28. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de sales en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a concentración constante de NaOH y CTAB.

| [MX] (M) | AcNa | ClNa | BrNa |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 1.6041 | 1.5952 | 1.3777 |
| 0.002 | 1.4745 | 1.4688 | 1.5318 |
| 0.004 | 1.3164 | 1.2938 | 1.1638 |
| 0.006 | 1.2832 | 1.2291 | 0.9596 |
| 0.008 | 1.2596 | 1.1562 | 0.9925 |
| 0.01 | 1.0625 | 1.0397 | 0.8205 |
| 0.02 | 0.9079 | 0.7661 | 0.5567 |
| 0.03 | 0.7745 | 0.6324 | 0.4922 |
| 0.04 | 0.7061 | 0.5387 | 0.4395 |
| 0.05 | 0.6545 | 0.5403 | 0.3807 |
| 0.06 | 0.6128 | 0.4281 | 0.3592 |
| 0.07 | 0.4799 | 0.3999 | 0.3688 |
| 0.08 | 0.4718 | 0.4151 | 0.3515 |

- (a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^o = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) [CTABr] = 0.01 M, [NaOH] = 0.02 M, k_{obs} en ausencia de sal es 1.6921 min⁻¹.
 (c) Todos los R² están alrededor de 0.999.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

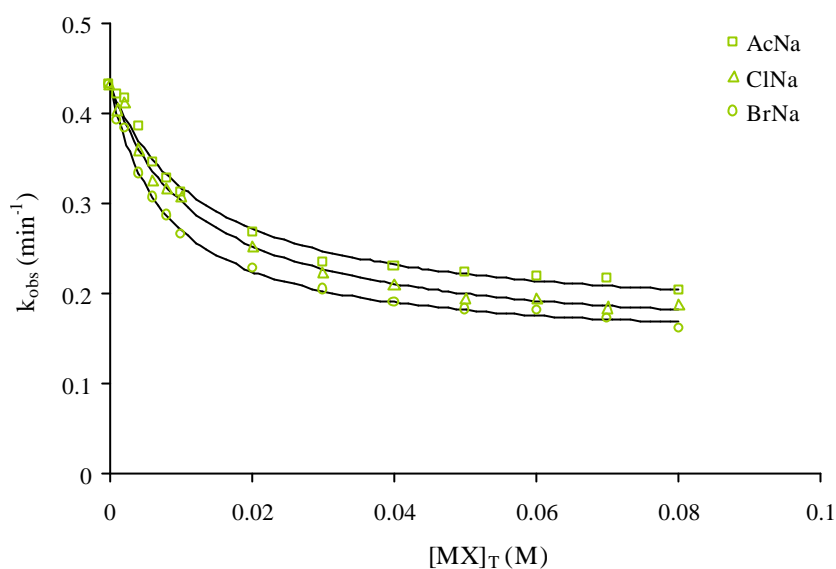


Figura 4.40. Efecto de la concentración total de sal (MX) sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas catiónicas a $[CTA Br]$ y $[NaOH]$ constantes a $37\text{ }^{\circ}C$. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados usando la **Ecuación 4.27**.

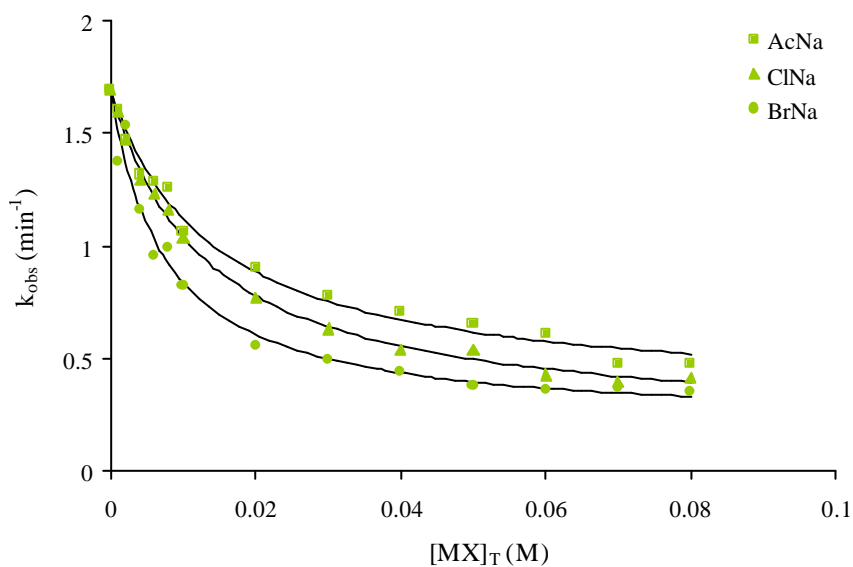


Figura 4.41. Efecto de la concentración total de sal (MX) sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas catiónicas a $[CTABr]$ y $[NaOH]$ constantes a $37\text{ }^{\circ}C$. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados usando la **Ecuación 4.27**.

Efecto de la concentración de sal sobre la constante cinética de pseudoprimer orden.

En las **Figuras 4.40** y **4.41** se puede observar que en la hidrólisis alcalina de los dos fármacos objeto de estudio, la constante de pseudoprimer orden disminuye con el incremento de la concentración de sal, produciendo una inhibición de dicha reacción de hidrólisis. Esta inhibición es mayor conforme mayor es la hidrofobicidad del contraíón de la micela, es decir, según la siguiente secuencia $Br^- > Cl^- > Ac^-$.

Las principales razones de los efectos de inhibición de la adición de sales sobre la velocidad de reacción de hidrólisis básica de los dos fármacos objeto de estudio se pueden explicar según el modelo de PPIE y son las siguientes: i) la existencia de una competición entre los contraiones inertes de las sales y los iones hidroxilo en la superficie de la micela, de manera que los iones inertes desplazan a los contraiones reactivos; ii) la mayor afinidad de unión de estos contraiones inertes a las micelas catiónicas que los iones hidroxilo, con lo cual podrían disminuir la doble capa eléctrica alrededor de la superficie micelar, incrementando el número de agregación y el tamaño de las micelas (*Varade D et al 2005*) y como consecuencia tenderían a entrar más profundamente al interior de las mismas donde la reacción no es tan favorable como en la superficie micelar (*Ruan K et al, 2001*).

Es necesario indicar que la afinidad de los contraiones por la superficie de la micela viene determinada por el valor de β , que podría estar incrementado en presencia de sales, reduciendo las repulsiones electrostáticas entre los grupos de cabeza iónicos de los surfactantes sufriendo como consecuencia un aumento del número de agregación y el tamaño micelar.

El radio hidrodinámico de las micelas bajo diferentes condiciones experimentales se ha determinado mediante dispersión ligera dinámica por Ruan K, indicando los resultados experimentales un incremento del mismo que podría ser debido: i) a que la

densidad de carga positiva de la superficie de las micelas catiónicas disminuye inversamente con el cuadrado del radio micelar, por tanto, la concentración de iones hidroxilo disminuye en la superficie micelar. ii) a que las cadenas hidrocarbonadas hidrofóbicas de los surfactantes se extienden con el incremento del radio micelar, haciendo que el substrato penetre en el interior de la misma impidiendo el contacto con los iones hidroxilo de la superficie micelar (Ruan K et al, 2001).

Análisis cuantitativo para la determinación de K_x^Y .

Como se ha indicado anteriormente el modelo del PPIE sólo es aplicable de forma cuantitativa a algunos sistemas de reacción, debido al incremento en la concentración de contraiones inertes en la superficie micelar, por tanto los resultados sólo pueden explicarse mediante este modelo cualitativamente.

Este modelo de PPIE considera un solo intercambio iónico (X^-/OH^-) entre los contraiones no reactivos (Br^- , Cl^- , Ac^-) y contraiones reactivos (OH^-) regido por una constante de intercambio iónico denominada K_x^{OH} ; no obstante es necesario indicar la existencia de otros procesos de intercambio entre el substrato y los contraiones inertes (X^-/S^-) así como entre el substrato y los contraiones reactivos (S^-/OH^-); si bien estos dos últimos pueden ignorarse si comparan con el intercambio iónico X^-/OH^- , debido al hecho de que la concentración máxima de substrato es inferior la concentración de contraiones inertes (X^-) e iones reactivos (OH^-) y a la diferencia de hidrofobicidad entre el substrato y los contraiones no reactivos y reactivos.

En presencia de sales y cuando el surfactante catiónico utilizado es el CTABr, si se adiciona BrNa existen estos tres procesos de intercambio iónico, pero cuando se adiciona ClNa y AcNa, es necesario tener en cuenta otros posibles intercambios iónicos que complican más las ecuaciones matemáticas. Por ello en presencia de sales, los datos

experimentales se han ajustado a la ecuación propuesta por Khan NM y colaboradores en sus investigaciones (*Khan MN et al, 2001; Khan MN et al, 2002, Khan MN et al, 2002*):

$$k_{obs} = \frac{k_o + qK[MX]}{1 + K[MX]} \quad (4.27)$$

donde $k_o = k_{obs}$ a $[MX] = 0$ y tanto q como K son parámetros empíricos. Los valores de K presentan unidades de M^{-1} igual que las constantes de unión micelares de los contraiones inertes X^- y Y^- es decir K_x y K_y , respectivamente. Sin embargo, estos no son exactamente los valores de estas constantes sino que su valor es directamente proporcional, de manera que según la aplicación de la **Ecuación 4.26** el valor resultante debe ser semejante a la constante de intercambio iónico calculada de esta forma K_x^y .

Los parámetros empíricos de q y K se han calculado por un ajuste de mínimos cuadrados no lineal según la **Ecuación 4.27**, utilizando como valor de k_o , la constante de pseudoprimer orden obtenida en ausencia de micelas, en las mismas condiciones experimentales. En las **Tablas 4.29** y **4.30** quedan reflejados los resultados obtenidos, con un buen ajuste de los mismos representado por el valor del R^2 .

En las **Tablas 4.29** y **4.30** puede observarse que la constante K es mayor a medida que incrementa la hidrofobicidad del contraión inerte, es decir, en la secuencia $Br^- > Cl^- > Ac^-$ y aunque no corresponde con la constante de unión de los contraiones inertes a las micelas catiónicas sí resulta ser proporcional a las mismas. Al igual que la constante de intercambio y constantes de unión de los iones a la micela depende de la naturaleza del sustrato, en las citadas tablas se puede observar que esta constante es mayor a medida que incrementa la hidrofobicidad del sustrato siendo superior, en todas las sales estudiadas, en el caso del Triflusal que en el caso del AAS.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Tabla 4.29. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.27** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de distintas sales (*MX*) a concentraciones constantes de NaOH y CTABr.

| Sal | k_o (min^{-1}) | λ (min^{-1}) | K (M^{-1}) | $R^{2(b)}$ |
|------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------|
| AcNa | 0.4322 | -0.0035±0.0004 | 75±8 | 0.9891 |
| ClNa | 0.4322 | -0.0035±0.0002 | 82±7 | 0.9933 |
| BrNa | 0.4322 | -0.0023±0.0004 | 125±6 | 0.9973 |

Condiciones: $[\text{AAS}]_o = 2 \times 10^{-4}$ M, $T = 37$ °C, $\lambda = 296.5$ nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH_3CN .

(a) Los valores de k_o son los valores de k_{obs} obtenidos para la hidrólisis alcalina del AAS en ausencia de sal (*MX*).

(b) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a la **Ecuación 4.27**.

Tabla 4.30. Parámetros empíricos calculados la **Ecuación 4.27** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de distintas sales (*MX*) a concentraciones constantes de NaOH y CTABr.

| Sal | k_o (min^{-1}) | λ (min^{-1}) | K (M^{-1}) | $R^{2(b)}$ |
|------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------|
| AcNa | 1.6921 | -0.0193±0.0043 | 71±7 | 0.9884 |
| ClNa | 1.6921 | -0.0195±0.0028 | 77±4 | 0.9971 |
| BrNa | 1.6921 | -0.0110±0.0034 | 135±16 | 0.9802 |

Condiciones: $[\text{Triflusal}]_o = 2 \times 10^{-4}$ M, $T = 37$ °C, $\lambda = 308$ nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH_3CN .

(a) Los valores de k_o son los valores de k_{obs} obtenidos para la hidrólisis alcalina del Triflusal en ausencia de sal (*MX*).

(b) Coeficiente de correlación obtenido según el ajuste no lineal a la **Ecuación 4.27**.

4. Resultados y discusión

Una vez determinadas estas constantes (K) es posible calcular las constantes de intercambio iónico en el caso de que existan dos contraiones no reactivos en el medio de reacción teniendo en cuenta la **Ecuación 4.26** y que se reflejan en la **Tabla 4.31**.

Tabla 4.31. Constantes de intercambio iónico calculados a partir de los parámetros empíricos de la **Tabla 4.29** y **4.30** para la hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal en presencia de sales (MX) a concentración constante de CTABr y NaOH.

| K_X^Y | AAS | | Triflusal | |
|-------------------|------|---------------------|-----------|---------------------|
| (a) K_{Cl}^{Ac} | 1.09 | - | 1.08 | - |
| (b) K_{Br}^{Cl} | 1.50 | 1.53 ^(d) | 1.75 | 1.50 ^(d) |
| (c) K_{Br}^{Ac} | 1.66 | - | 1.90 | - |

(a) Valores calculados a partir del cociente $K_{(ClNa)}/K_{(AcNa)}$

(b) Valores calculados a partir del cociente $K_{(BrNa)}/K_{(ClNa)}$

(c) Valores calculados a partir del cociente $K_{(BrNa)}/K_{(AcNa)}$

(d) Obtenidos a partir de las constantes de intercambio iónico en presencia de micelas de CTABr y CTACl.

Los valores de la constante de intercambio iónico K_{Br}^{Cl} se han comparado con los obtenidos a partir de la relación de las constantes de intercambio iónico en presencia de micelas de CTABr y CTACl, es decir, con la relación K_{Br}^{OH}/K_{Cl}^{OH} ; los resultados encontrados no difieren mucho entre ellos, lo cual induce a pensar que los valores de K_{Br}^{OH} , aunque se obtuvieron de forma arbitraria no son muy diferentes de los valores reales. Khan MN han determinado el valor de la constante de intercambio iónico K_{Br}^{Cl} y $K_{Br}^{SO_4}$ obteniendo los valores de 3.5 (Khan MN ^h et al, 2002) y 0.4 (Khan MN et al, 2003), respectivamente, aunque siempre es necesario tener en cuenta que la medida de K_X^Y es dependiente de la técnica utilizada (Magid LJ et al, 1997) ya que los valores de K_{Br}^{Cl} obtenidos por técnicas espectroscópicas es 5 (Bartet D et a, 1980) y por atrapamiento de contraiones libres es de 2.7 (Cuccovia IM et al, 1997).

4.2.2.4.1.5. Efecto de la concentración de nucleófilo.

Con objeto de determinar los efectos que produce la concentración de ión reactivo sobre la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas catiónicas, se han realizado todas las reacciones de hidrólisis a tres concentraciones de NaOH. Los resultados experimentales en todas las micelas catiónicas estudiadas indican que un incremento en la concentración de iones hidroxilo, parece aumentar el valor de la constante de unión del substrato a la micela ya que la presencia de iones hidroxilo parece ser que produce una disminución de la solubilidad del fármaco en la pseudofase acuosa, forzando la incorporación del substrato en la micela; sin embargo, en los dos fármacos estudiados los valores de las constantes cinéticas de orden dos en la pseudofase micelar no se afecta, ni tampoco las constantes de intercambio iónico ni las constantes de unión de los contraiones a las mismas.

Algunos autores indican que la concentración de OH^- no debe afectar a la incorporación del substrato a la micela, es decir, no debe decrecer el valor de la K_s ya que debido los iones OH^- son demasiado hidrofílicos y no pueden expulsar las moléculas del substrato (*Khan MN^P, 1997*).

4.2.2.4.1.5. Efecto de la hidrofobicidad del substrato.

El efecto de la hidrofobicidad del substrato, es decir, de los fármacos objeto de estudio puede estudiarse bajo diferentes aspectos:

i) En el pico máximo de los perfiles de velocidad-[surfactante] que se corresponde con la completa solubilización del substrato en la pseudofase micelar, es decir, por los valores de la constante de pseudoprimer máxima. Según los resultados experimentales, en presencia de cada una de las micelas estudiadas y a cualquier concentración de NaOH, este

valor es siempre superior en el caso del Triflusal que en el caso del AAS, debido a una mayor incorporación del sustrato en el interior de la misma.

ii) Según la orientación de la molécula del sustrato en la pseudofase micelar y por tanto, la localización resultante del centro de la reacción, es decir, del grupo éster adyacente al grupo carbonílico disociado. Algunos autores han realizado estudios de moléculas derivadas del ácido salicílico que contienen cadenas hidrocarbonadas, encontrando que según la posición y longitud de dicha cadena existe una variación, tanto de la localización del sustrato como de sus centros de reacción, lo que produce variaciones sobre los efectos de la velocidad de hidrólisis; dichos estudios se han realizado mediante técnicas de RMN, viscoelasticidad y contrastadas mediante estudios cinéticos. Los resultados cinéticos obtenidos por otros autores se comparan con los de la presente Memoria con objeto de observar la posible influencia que ejerce el grupo trifluorometilo en la orientación del sustrato, en sistemas micelares.

Estudios de RMN del salicilato sódico (*Manohar C et al, 1986*), aspirina y 5-octilsalicilato (*Broxton TJ et al, 1987*) muestran que los desplazamientos químicos de la señal de RMN de los átomos de hidrógeno aromáticos de las posiciones 3,4 y 5 en presencia de micelas de CTABr presentan ligeros desplazamientos, lo que indican que están localizados en un ambiente más apolar que el agua; sin embargo para los que están en posición 6 no se aprecia ningún desplazamiento, siendo este hecho indicativo de que estos están localizados en un ambiente más polar. Por ello se puede deducir que los grupos carboxílicos ionizados están radialmente alineados, es decir, orientados hacia la parte externa de la micela, concretamente en la interfase con el agua. Similares estudios se han realizado para los *m*-hidroxibenzoatos y los resultados indican que los grupos carboxílicos están ligeramente inclinados hacia la superficie micelar donde están embebidos (*Manohar C et al, 1986*). Según estos hechos se podría pensar que produce una misma alineación de las moléculas del Triflusal y AAS con respecto a la micela ya que el sustituyente trifluorometilo lo presenta en posición *para* respecto del grupo carboxílico ionizado.

4.2.2.4.1. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas catiónicas

Estudios de viscoelasticidad de disoluciones de salicilato sódico en presencia de micelas de CTABr indican la formación de cadenas micelares, pero no el caso del 2-hidroxibenzoato, ni 3-hidroxibenzoato, debido a la alineación radial que presentan en la pseudofase micelar; en los derivados *m*-sustituídos no se produce, debido a la inclinación que presenta dicho grupo (Ulmius J et al, 1979; Manohar C et al, 1986). En el caso de la aspirina y 5-octilsalicilatos no se ha observado este incremento en la viscoelasticidad, debido a que existe un impedimento estérico del grupo acetiloxi que impide la formación de cadenas micelares aunque, presenta una orientación alineada; del mismo modo se podría pensar en el caso del Triflusal.

De esta forma, los grupos carboxílico ionizados de los compuestos aspirina, 5-octil derivados y Triflusal, están radialmente alineados hacia la superficie agua-micela donde presentan un íntimo contacto con el agua y por tanto están situados idealmente para una catálisis básica del grupo éster adyacente al carbono carbonílico ionizado, no siendo así en el caso de los derivados *m*-sustituídos al estar ligeramente inclinados y por tanto no estar totalmente expuestos hacia la superficie de la micela, de forma que por razones electrostáticas la hidrólisis del grupo éster no es favorable, como se observa en la **Figura 4.42**.

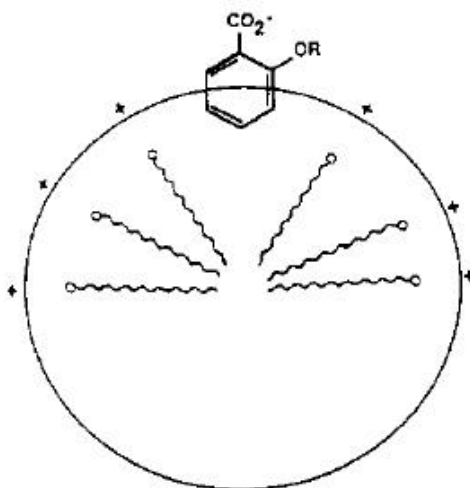


Figura 4.42. Representación esquemática de la orientación de los *orto* derivados del AS.

iii) Sin embargo, en disolución alcalina, la localización del centro de reacción, es decir, el grupo carbonílico del éster, tiene más importancia directa que el alineamiento del grupo carboxílico ionizado. Para reacciones en las que se produce un ataque del grupo carboxílico y se realizan en una zona más hacia el interior de la micela, la reacción es más lenta; este hecho puede explicarse, en presencia de micelas catiónicas, según la relación k_w/k_M^2 que será siempre superior a medida que la reacción se hace más lenta. Según los resultados experimentales de la presenta Memoria, el obtener en todas las micelas catiónicas un mayor valor de la constante de unión del substrato para el Triflusal, hace suponer que éste se encuentra más embebido en el interior de la micela, por lo que la relación k_w/k_M^2 debería ser siempre superior en el caso del Triflusal que la del AAS. Sin embargo, excepto en presencia de micelas de CDEABr, en todas las micelas catiónicas estudiadas es siempre superior en el caso del AAS que en el caso del Triflusal; estos resultados están justificados porque la elevada electrofilia que aporta el grupo trifluorometilo puede llevar consigo una mayor concentración de iones hidroxilo a la superficie de la micela y por lo tanto una ligera variación de β , hechos que el PPIE no explica del todo.

En el caso del AAS, el grupo metilo hidrofóbico del éster no debe anclar el centro de reacción en la micela como ocurre cuando existe una cadena hidrocarbonada larga del grupo ester, ni tampoco como los *p*-sustituidos con cadenas hidrofóbicas; de ahí que la inhibición de la hidrólisis sea menor en este caso. Sin embargo, para el Triflusal, debido a que presenta un grupo metilo en posición *para* que lo hace más hidrofóbico y además sustituido con tres átomos de flúor, los cuales son los responsables de su elevada electrofilia, por tanto estará más anclado en la micela debido a los efectos de solubilidad y atracciones electrostáticas con los centros positivos de amonio cuaternario ya que aunque la carga positiva la aporta el átomo de N, tiende a estar distribuida a lo largo de todo el grupo de cabeza.

iv) Es necesario indicar que la posibilidad de incorporar en los sustratos grupos electrofilos como el grupo nitro y halógenos como el F y Cl da lugar a unos elevados valores de K_s , sobre todo si este se encuentra en posición *para* respecto del grupo carboxílico ionizado, ya que en posición *orto* no se encontraría en el interior de la micela; esta razón podría justificar los valores tan elevados de K_s en el Triflusal ya que este se encuentra en posición *para* (Broxton TJ et al, 1988).

v) Según la naturaleza de los sustituyentes y posición, se puede producir un aumento del tamaño de las micelas desde cilíndricas hasta esféricas, se ha encontrado que, los substituyentes voluminosos con átomos de halógeno o grupos alquílicos grandes en la posición *orto*, favorece la conformación en la que el grupo carboxílico está en posición perpendicular al anillo; sin embargo, los *orto*-hidroxil derivados estabilizan la configuración planar debido a la unión de enlaces de hidrógeno intramoleculares, de manera que la configuración planar penetra más en el interior de la micela favoreciendo por tanto las interacciones hidrofóbicas entre los anillos aromáticos y cadenas hidrocarbonadas del surfactante. Los aniones carboxilatos aromáticos se intercalan entre las dos cadenas de surfactante donde el anillo aromático es prácticamente perpendicular a la línea de conexión de los átomos de nitrógeno, siendo importante la rotación del enlace C₁-C_{fenol} en los *orto* hidroxil derivados y *meta* y *para* halógeno derivados, que pueden introducirse aun más en el interior de la micela (Rakiting AR et al, 2005).

vi) Sin embargo, el mejor parámetro a utilizar para explicar la mayor hidrofobicidad del sustrato debe ser la constante de unión de los fármacos, siempre superior en todos los casos en el Triflusal que en el AAS. En la **Tabla 4.32** se indican las constantes de unión de algunas moléculas anteriormente citadas para realizar así la comparación con nuestros fármacos objeto de estudio en hidrofobicidad.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.32. Constantes de unión de diferentes substratos a micelas catiónicas.

| S catiónico | K_s (M^{-1}) | Molécula | Literatura |
|-------------|-------------------------------|----------------------------|---|
| CTABr | 177 (25 °C) 360 (56 °C) | AAS | Vera S ^{a,b} et al, 1986 Broxton TJ et al, 1987 |
| CTACl | 150 (25 °C) | AAS | Vera S ^{a,b} et al, 1986 |
| CTAOH | 350 (25 °C) | AAS | Vera S ^{a,b} et al, 1986 |
| CDEABr | 30-35 (25 °C) | AAS | Segovia MJ et al, 1996 |
| CDEABr | (25 °C) (30 °C) (37 °C) | Triflusal | Ferrit M et al, 2004 |
| CTABr | 1700 (37 °C) | Metilsalicilato | Khan MN ^k et al, 1996 |
| CTABr | 6340 (37 °C) | Fenilsalicilato | Khan MN ^k et al, 1996 |
| CTABr | 290 (25 °C) | Ac 4-acetoxibenzoico | Vera S ^b et al 1986 |
| CTAOH | 380 (25 °C) | | |
| CTABr | 680 (25 °C) | Ac. 2-naftilacetato | Vera S ^b et al 1986 |
| CTAOH | 800 (25 °C) | | |
| CTABr | 500 (25 °C) | Ac 3-acetoxi-2-naftóico | Vera S ^b et al 1986 |
| CTAOH | 800 (25 °C) | | |
| CTABr | 1715 (56 °C) | Ac. 5-octilsalicilato | Broxton TJ et al, 1987 |
| CTABr | 2085 (56 °C) | Ac. 2-heptiloxi benzóico | Broxton TJ et al, 1987 |
| CTABr | 22 (25 °C) | PNPA | Bobicã C et al, 1995 |
| CTABr | 23 (25 °C) | PNPP | Bobicã C et al, 1995 |
| CTABr | 29 (25 °C) | PNPB | Bobicã C et al, 1995 |
| CTABr | 2750 (30.3 °C) | 4-cloro-3,5-dinitrobenceno | Broxton TJ et al, 1988 |
| CTABr | 1225 (30.3 °C) | 2-cloro-3,5-dinitrobenceno | Broxton TJ et al, 1988 |
| CTABr | 731 (56 °C) | 4-fluoro-5-nitrobenceno | Broxton TJ et al, 1988 |
| CTABr | 346 (56 °C) | 2-fluoro-5-nitrobenceno | Broxton TJ et al, 1988 |

4.2.2.4.2. HIDRÓLISIS ALCALINA EN PRESENCIA DE MICELAS ANIÓNICAS.

Es sabido que las reacciones orgánicas mediadas por micelas que implican reactivos polares o iónicos ocurren generalmente en la capa de Stern de la micela de un surfactante iónico. Las reacciones de muchos compuestos orgánicos neutros en presencia de iones OH^- son inhibidas por micelas aniónicas debido solamente a la exclusiva incorporación micelar de uno de los reactivos, generalmente, el sustrato orgánico neutro (*Khan MN^a, 1995; Khan MN, 1998; Lajis NH et al, 1998*).

Cuando se trata de micelas aniónicas y teniendo en cuenta consideraciones energéticas, es de esperar que la velocidad de reacción que implica reactantes aniónicos no se afecte ya que la incorporación micelar de ambos reactivos aniónicos no debe ocurrir. Si la incorporación micelar ocurre cuando uno de los reactantes aniónicos contiene una gran zona hidrofóbica la reacción en este caso debe sufrir una inhibición (*Khan MN et al, 1988; Khan MN, 1990, Khan MN^a, 1995*).

Para determinar los efectos de las micelas aniónicas sobre la velocidad de las reacciones bimoleculares que implican reactivos aniónicos, como es el caso de la hidrólisis alcalina de ambos fármacos objeto de estudio, AAS y Triflusal, se ha utilizado como surfactante aniónico Laurilsulfato Sódico (LSNa), observando los efectos catalíticos que produce del ión OH^- sobre la velocidad de descomposición del el ión acetilsalicilato y del ión acetiltrifluorometilsalicilato, correspondientes a los fármacos estudiados, ya que estos se encuentran ionizados debido al elevado pH que proporciona la concentración de NaOH en el medio.

Para ello se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de LSNa; el rango de concentración utilizado para el surfactante ha sido el comprendido entre 0.001 hasta 0.1 M; el reactivo NaOH se ha utilizado a tres concentraciones: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figura 4.43**.

Así mismo, en las **Tablas 4.33** y **4.34** se muestran las constantes de pseudoprimer orden obtenidas del valor de la pendiente de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación de 0.999 en todo momento y el la en las **Figuras 4.44** y **4.45** se muestra la representación gráfica de k_{obs} frente a la $[LSNa]_T$ para la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio.

4.2.2.4.2. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas aniónicas

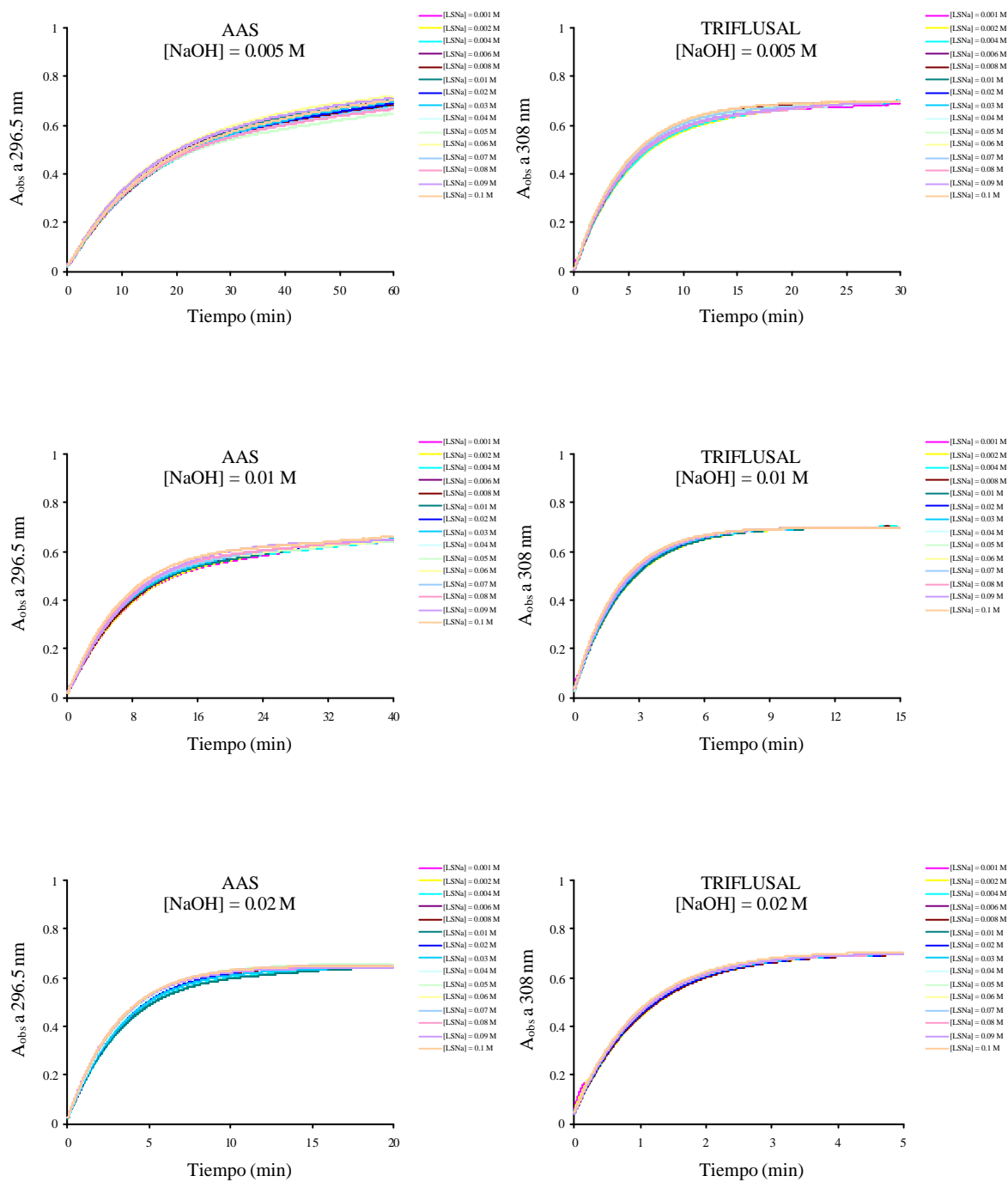


Figura 4.43. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Trifusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas aniónicas de LSNa a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4} M$; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4} M$.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.33. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de LSNa en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [LSNa] (M) | [NaOH] (M) | | |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0715 | 0.1453 | 0.3139 |
| 0.002 | 0.0721 | 0.1476 | 0.3194 |
| 0.004 | 0.0735 | 0.1493 | 0.3185 |
| 0.006 | 0.0748 | 0.1518 | 0.3188 |
| 0.008 | 0.0759 | 0.1527 | 0.3107 |
| 0.010 | 0.0761 | 0.1559 | 0.3135 |
| 0.020 | 0.0775 | 0.1564 | 0.3196 |
| 0.030 | 0.0781 | 0.1564 | 0.3225 |
| 0.040 | 0.0792 | 0.1581 | 0.3291 |
| 0.050 | 0.0805 | 0.1597 | 0.3375 |
| 0.060 | 0.0816 | 0.1652 | 0.3427 |
| 0.070 | 0.0819 | 0.1674 | 0.3428 |
| 0.080 | 0.0824 | 0.1694 | 0.3558 |
| 0.090 | 0.881 | 0.1763 | 0.3664 |
| 0.100 | 0.0903 | 0.1801 | 0.3753 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.34. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de LSNa en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [LSNa] (M) | [NaOH] (M) | | |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.2290 | 0.4263 | 0.9135 |
| 0.002 | 0.2315 | 0.4294 | 0.9148 |
| 0.004 | 0.2367 | 0.4327 | 0.9205 |
| 0.006 | 0.2381 | 0.4355 | 0.9254 |
| 0.008 | 0.2395 | 0.4404 | 0.9278 |
| 0.010 | 0.2402 | 0.4465 | 0.9356 |
| 0.020 | 0.2429 | 0.4517 | 0.9582 |
| 0.030 | 0.2452 | 0.4566 | 0.9771 |
| 0.040 | 0.2487 | 0.4629 | 0.9865 |
| 0.050 | 0.2492 | 0.4685 | 0.9934 |
| 0.060 | 0.2631 | 0.4741 | 1.0051 |
| 0.070 | 0.2646 | 0.4823 | 1.0233 |
| 0.080 | 0.2731 | 0.4967 | 1.0735 |
| 0.090 | 0.2793 | 0.5197 | 1.0852 |
| 0.100 | 0.2828 | 0.5308 | 1.1047 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

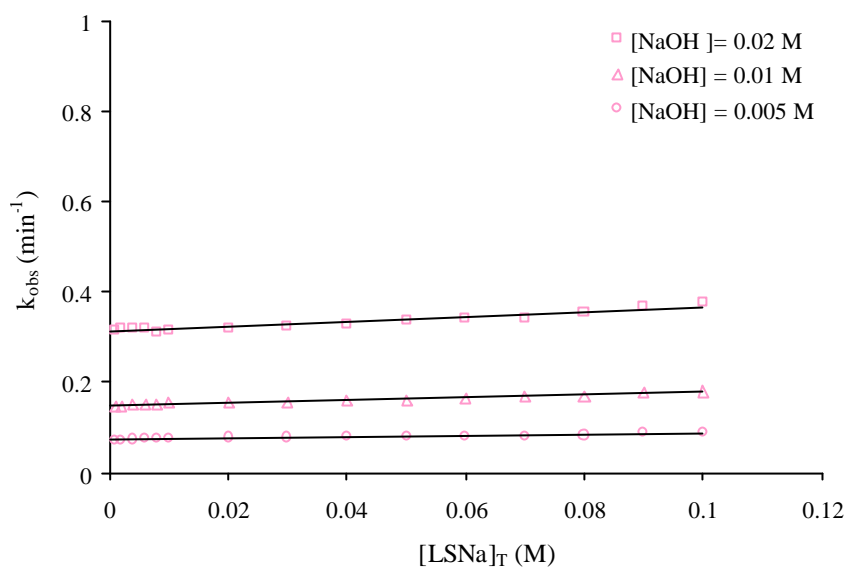


Figura 4.44. Efecto de la concentración total de LSNa sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de LSNa a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados lineal usando la **Ecuación 4.28**.

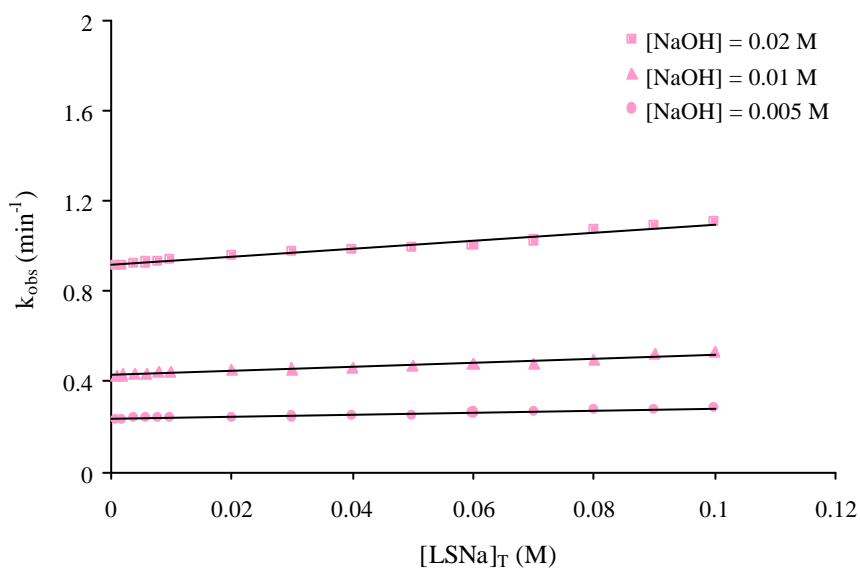


Figura 4.45. Efecto de la concentración total de LSNa sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de LSNa a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados lineal usando la **Ecuación 4.28**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.35. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.28** en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas aniónicas de LSNa.

| [NaOH] (M) | <i>C</i> (min ⁻¹) | <i>F</i> (M ⁻¹ min ⁻¹) | <i>k_{obs}</i> ^(a) (min ⁻¹) | R ^{2(b)} |
|---------------|----------------------------------|--|---|--------------------------|
| 0.005 | 0.0732 | 0.1505 | 0.0710 | 0.9275 |
| 0.01 | 0.1484 | 0.2888 | 0.1444 | 0.9476 |
| 0.02 | 0.3108 | 0.5671 | 0.3120 | 0.9402 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, η = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de LSNa.

(b) Coeficiente de regresión lineal.

Tabla 3.36. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.28** en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas aniónicas de LSNa.

| [NaOH] (M) | <i>C</i> (min ⁻¹) | <i>F</i> (M ⁻¹ min ⁻¹) | <i>k_{obs}</i> ^(a) (min ⁻¹) | R ^{2(b)} |
|---------------|----------------------------------|--|---|--------------------------|
| 0.005 | 0.2322 | 0.4916 | 0.2228 | 0.9663 |
| 0.01 | 0.4290 | 0.9101 | 0.4261 | 0.9599 |
| 0.02 | 0.9131 | 1.8332 | 0.8991 | 0.9131 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, η = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de LSNa.

(b) Coeficiente de regresión lineal.

4.2.2.4.2.1. Efecto de la concentración de surfactante.

En las **Figuras 4.44** y **4.45** se observa que a medida que se incrementa la concentración de $[LSNa]_T$ se produce un incremento lineal del valor de la constante cinética de pseudoprimer orden (k_{obs}) de manera que, empíricamente, se ajustan a la siguiente ecuación de una recta:

$$k_{obs} = C + F[LSNa]_T \quad (4.28)$$

Los parámetros empíricos C y F no son conocidos, pudiendo calcularse mediante un método de mínimos cuadrados lineal; los resultados obtenidos a las diferentes concentraciones de NaOH para la hidrólisis alcalina de ambos fármacos de estudio, se muestran en la **Tablas 4.35** y **4.36**.

El ajuste de los datos experimentales obtenidos con la **Ecuación 4.28** es evidente que lleva asociada una desviación estándar de los valores de C y F que se observa en las **Figuras 4.44** y **4.45** donde las líneas continuas representan los puntos calculados según el ajuste de mínimos cuadrados lineal.

En el estudio cinético de la reacción de la hidrólisis alcalina de ambos fármacos objeto de estudio en ausencia de surfactante, se ha observado que la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) experimenta una variación lineal con la $[OH^-]$ lo que indicó que dicha hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal está catalizada por el ión OH^- . De la representación gráfica de esta dependencia se ha obtenido el valor de la constante de velocidad de segundo orden (K_{OH}), en este caso denomina también k_w , siendo su valor de 14.78 y 43.89 $M^{-1} \text{ min}^{-1}$, para el AAS y Triflusal, respectivamente. Este resultado confirma que el ión OH^- está implicado en la velocidad de hidrólisis de los dos fármacos estudiados.

4. Resultados y discusión

Desde el punto de vista de las interacciones puramente electrostáticas, la presencia de micelas aniónicas no debería afectar a la velocidad de las reacciones bimoleculares que implican dos reactivos aniónicos, debido a la extremadamente débil o insignificante unión de ambas moléculas aniónicas, es decir, del ión OH^- y los fármacos estudiados en su forma ionizada AS^- y T^- . De esta manera, si bien el incremento del valor en la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de LSNa, aunque es leve parece ser importante.

Algunos autores han intentado justificar que el incremento de la constante cinética de pseudoprimer orden (k_{obs}) conforme incrementa la concentración de LSNa, podría ser debido al efecto de la fuerza iónica ya que la velocidad de las reacciones bimoleculares es sensible al efecto específico de la concentración de cationes o aniones presentes en el medio. Es sabido que la fuerza iónica de la superficie de la micela está comprendida entre 3 y 5 M (Khan MNⁿ, 1995) lo que hace pensar que la reacción podría tener lugar en la capa de Stern, la cual es una región altamente cargada de la micela, de manera que, cualquier unión micelar por muy extremadamente débil que sea, podría detectarse por el estudio de los efectos de las micelas sobre la velocidad de las reacciones.

A pesar de que el ión OH^- es moderadamente hidrofílico, existe una extremadamente débil unión con las micelas de LSNa que se ha demostrado en las reacciones micelares mediadas por LSNa como en el caso del fenilsalicilato ionizado (PS^-) con agua (Khan MN, 1990; Khan MN^a 1995) y otras reacciones, como es la metanolisis (Khan MN^l, 1996), aminólisis (Khan MN^b, 1999) y reacciones ácido-base (Khan MN^q et al, 1999). Los aniones correspondientes a los fármacos de estudio, AS^- y T^- , son aparentemente más hidrofóbicos que los iones OH^- y por ello la incorporación en las micelas de LSNa se considerada más fácil que para los iones OH^- .

Khan MN ha estudiado los efectos específicos de la concentración de cationes y aniones en la hidrólisis alcalina del AAS encontrando que se produce un aumento de la

constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) desde 0.0978 hasta 0.159 min^{-1} con el incremento de la concentración de ClNa en el rango comprendido entre 0 y 0.8 M en presencia de 0.01 M de NaOH; este hecho indica que el valor de k_{obs} es sensible al efecto específico del catión pero insensible al efecto específico del anión (Khan MN \bar{n} , 1995). Este efecto específico del catión se debe probablemente a la existencia de la formación de un **par-ión** entre el catión Na^+ y anión AS^- .

Teniendo en cuenta este resultado parece ser, que la reacción de hidrólisis alcalina mediada por micelas aniónicas de LSNa entre el OH^- y AS^- ocurre en una zona de la región micelar específica donde la concentración de iones Na^+ esta alrededor de 0.8 M; dicha concentración es muy inferior a la de la capa de Stern (Khan MN \bar{n} , 1995).

Un gran número de estudios fisicoquímicos sobre las micelas aniónicas, indican que el 70 % de los contraiones (Na^+) está fuertemente unido a los grupos de cabeza aniónicos de las micelas de LSNa en la capa de Stern; sin embargo, cerca del 30 % de los contraiones (Na^+), está débilmente unido a la micela en la capa de Gouy-Chapman. Estos valores son concordantes con los resultados del estudio conductimétrico de esta Memoria como se deduce de los valores α y β . Si la fuerza iónica calculada en la micela de LSNa está comprendida entre 3 y 5 M resulta razonable asumir que la fuerza iónica de la región interfacial de las capas Gouy-Chapman y Stern esté cerca de 0.9 y 1.5 M. Por lo tanto se propone que la reacción debe ocurrir probablemente en la región interfacial de ambas capas y no en la capa de Stern.

Según estas consideraciones se puede argumentar que el efecto específico de sales incrementando la velocidad, está parcialmente fuera de lugar en la reacción entre OH^- y AS^- en micelas de LSNa que ocurre en la capa de Stern, concluyendo que la reacción se realiza entre la capa de Stern y Gouy-Chapman por la formación de un **par-ión** entre el catión Na^+ y anión AS^- . Estos resultados podrían extrapolarse igualmente, al caso del

4. Resultados y discusión

Triflusal debido a que ambos fármacos tienen una estructura similar en cuanto a la posición, tanto del grupo carboxílico como del grupo éster, como se muestra en la **Figura 4.46**.

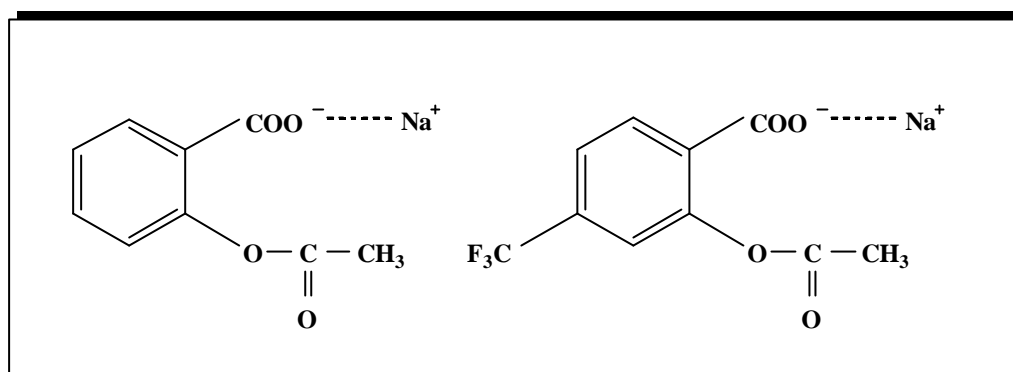


Figura 4.46. Estructura representativa de la formación del ión par para el AAS y Triflusal en presencia de micelas aniónicas.

De la misma forma que se intentó atribuir la variación de la constante cinética de pseudoprimer orden con la concentración de LSNa la fuerza iónica, Khan MN observó también la influencia del medio estudiando la hidrólisis alcalina del AAS en presencia de una concentración 0.01 M de NaOH; este estudio concluye que el valor de k_{obs} disminuye desde 0.0978 hasta 0.0522 min⁻¹ con un incremento del contenido de acetonitrilo desde 3 hasta el 50 % (v/v) en mezclas de disolventes H₂O-CH₃CN y que un incremento del contenido de acetonitrilo desde 50 hasta 80 % (v/v), incrementa la k_{obs} desde 0.0522-0.0966 min⁻¹ (Khan MNⁿ, 1995).

En función de estos resultados, un efecto negativo sobre la k_{obs} no puede deberse a que la reacción mediada por micelas entre OH⁻ y AS⁻ ocurre en la capa de Stern ya que la constante dieléctrica (ε) de la capa de Stern está alrededor de 35-47 similar a la del acetonitrilo (ε = 37.5 a 20 °C); por ello el incremento en los valores de k_{obs} con el aumento

de la concentración de LNSa no puede atribuirse a los efectos de la polaridad del medio y mucho menos que la reacción ocurra en la capa de Stern.

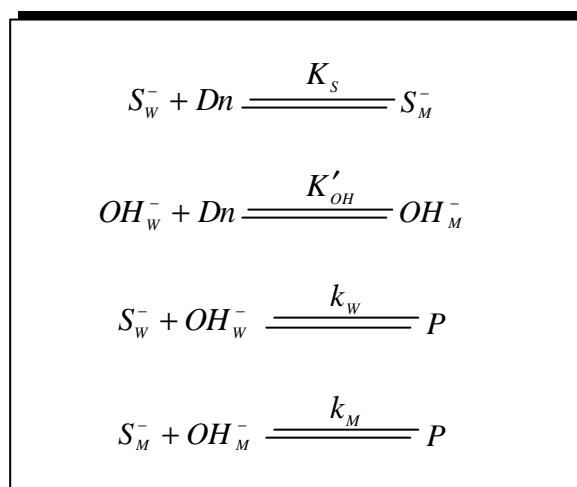
Similarmente, el incremento del valor de k_{obs} con la $[LSNa]_r$ no puede atribuirse ni a la fuerza iónica o efecto específico del catión cuando la reacción ocurre solamente en la pseudofase acuosa porque, a concentración constante de NaOH, el incremento en la $[LSNa]_r$ no puede incrementar la $[Na^+]$ en la fase acuosa ya que concentración de iones sodio en la fase acuosa debe ser menor o igual que la suma de la concentración de NaOH adicionado y la *cmc* del LNSa.

Una posibilidad de discutir que el incremento de la concentración del surfactante LNSa incrementará la concentración de iones Na^+ que están dirigidos hacia la capa de Stern es debido a la ionización de la superficie micelar, aunque la fracción de superficie micelar neutralizada (α) se piensa que es = 0.3 sin embargo, la concentración de iones sodio ionizados se considera que permanecen en la capa de Gouy-Chapman, de ahí que la reacción probablemente ocurra en una zona intermedia entre estas dos capas de la micela (*Khan MNⁿ, 1995*).

Es difícil averiguar el lugar de reacción de las reacciones mediadas por micelas; generalmente, casi todas las reacciones orgánicas mediadas por micelas han sucedido en las capas de Stern y Gouy-Chapman y algunas reacciones cruzadas como las bimoleculares que ocurren entre reactivos micelados y no micelados (*Nome F et al, 1982*). El ajuste de los datos a la **Ecuación 4.27** indica que probablemente la reacción mediada por micelas ocurre en la región interfacial entre las capas de Stern y Gouy-Chapman, en la que los contraiones o todos los iones Na^+ están débilmente asociados a las micelas de LNSa.

4.2.2.4.2.2. Análisis cuantitativo según el modelo de pseudofase (PP).

Los datos observados pueden explicarse según el modelo de pseudofase dinámico de la micela como se muestra en el **Esquema 4.5** donde los subíndices W y M representan la pseudofase acuosa y micelar; P representa el producto de hidrólisis alcalina correspondientes a los fármacos estudiados y D_n representa el LSNa micelado.



Esquema 4.5. Diagrama de distribución del sustrato en micelas de LSNa según el modelo propuesto.

Según este modelo de pseudofase, la velocidad observada puede representarse según la **Ecuación 4. 29**:

$$\text{velocidad} = k_{obs} [S_T^-] \tag{4.29}$$

donde $[S_T^-] = [S_W^-] + [S_M^-]$ y el equilibrio por la **Ecuación 4.30**:

$$k_{obs} = \frac{(k_W + k_M K_S K'_{OH} [Dn])[OH_T^-]}{(1 + K_S [Dn])(1 + K'_{OH} [Dn])} \tag{4.30}$$

siendo $K_S = [S_w^-]/[S_M^-][Dn]$; $K_{OH} = [OH_M^-]/[OH_w^-][Dn]$; $[Dn] = [LSNa]_T - cmc$; $k_M = k_M^2/V_M$; donde cmc es la concentración micelar crítica y V_M representa el volumen molar parcial de la región reactiva en la pseudofase micelar.

En el **Esquema 4.5** y la **Ecuación 4.30** las dimensiones de k_w y V_M están expresadas en $M^{-1} \text{ min}^{-1}$ y M^{-1} , respectivamente, y las dimensiones de k_M como min^{-1} ya que la concentración de iones OH^- en las micelas está definida por la siguiente relación molar $[OH_M^-]/[Dn]$.

Los valores calculados mediante determinación espectrofotométrica para las constantes de unión del fenilsalicilato, tanto en sus formas ionizadas (K_{S1}) como en sus formas no ionizadas (K_{S2}) son 4 ± 2.9 y $2350 \pm 90 \text{ M}^{-1}$, respectivamente; mientras que las del metilsalicilato ionizado (K_{S1}) y no ionizado (K_{S2}) son 5.7 ± 1.2 y $100 \pm 10 \text{ M}^{-1}$, respectivamente, a $30 \text{ }^\circ\text{C}$ (*Khan MN^m, 1996*). En el caso del fenilsalicilato, los valores de K_{S1} y K_{S2} son similares a los valores de K_{S1} (3 M^{-1} a $30 \text{ }^\circ\text{C}$ y 3.1 M^{-1} a $37 \text{ }^\circ\text{C}$) y K_{S2} (1890 M^{-1} a $30 \text{ }^\circ\text{C}$ y 990 M^{-1} a $37 \text{ }^\circ\text{C}$) obtenidos mediante datos cinéticos sobre la hidrólisis alcalina del fenilsalicilato (*Khan MN^a, 1995*). Esta comparación no es posible realizarla en el caso del metilsalicilato porque los valores de K_{S1} y K_{S2} para este éster no pueden obtenerse mediante datos cinéticos (*Khan MN^a, 1995*). El valor de las constantes de unión de las formas ionizadas del fenilsalicilato (K_{S1}) no presenta diferencias significativas con respecto a las del metilsalicilato ionizado, mientras que el valor de las constantes de unión de las formas no ionizadas (K_{S2}) para el fenilsalicilato no ionizado son 20 veces mayor que los valores de K_{S2} para el metilsalicilato no ionizado, debido a que la molécula del fenilsalicilato no ionizado es aparentemente más hidrofóbica que la molécula de metilsalicilato no ionizado. Estas diferentes características en la hidrofobicidad pueden ser, parcial o totalmente atribuidas a la gran afinidad de unión micelar de LSNa con el fenilsalicilato no ionizado comparado con el MS no ionizado.

4. Resultados y discusión

La constante de unión del fenilbenzoato a micelas aniónicas de LSNa debe ser similar a la del fenilsalicilato no ionizado en términos del comportamiento hidrofóbico; su valor de 600 M^{-1} obtenido a $35 \text{ }^\circ\text{C}$ en disolventes acuosos alcalinos conteniendo un 2 % v/v de acetonitrilo (*Khan MN, 1998*). Sin embargo, el valor de K_2 para el fenilsalicilato ionizado es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que para el fenilbenzoato, debido a la significativa unión del hidrógeno entre los grupos de cabeza micelares aniónicos y el hidrógeno fenólico fenilsalicilato ionizado, aunque la unión del hidrógeno ha sido atribuida a la gran afinidad de la unión micelar aniónica a aminas (*Fernández A et al, 1995*).

Los valores de las constantes de unión de las moléculas fenil y metilsalicilatos ionizados presentan, respectivamente, valores alrededor de 500 y 25 veces menores que el valor de la constante de unión de ambas moléculas en su forma no ionizada. La extremadamente baja afinidad de unión del fenil y metilsalicilatos ionizados a las micelas de LSNa puede atribuirse a un efecto electrostático que no es favorable energéticamente; sin embargo, los valores tan parecidos de K_s para ambas moléculas en su forma ionizada indican la poca importancia de la hidrofobicidad en la incorporación de estas moléculas aniónicas en micelas de LSNa. De manera que en el caso de nuestros fármacos de estudio podrían esperarse valores similares de K_s que en el caso del fenil y metilsalicilatos ionizados, puesto que en las condiciones de reacción están ionizadas, ya que el pH es muy alcalino.

Es importante señalar que el incremento en la concentración de LSNa total desde 0 hasta 0.4 M para el fenilsalicilato ionizado en la hidrólisis alcalina y una concentración de 0.04 M de NaOH y $37 \text{ }^\circ\text{C}$, produce una disminución del valor k_{obs} alrededor de tres veces menor que con respecto a su correspondiente valor en ausencia de micelas; sin embargo, el valor de k_{obs} para el metilsalicilato ionizado disminuye solo de 1 a 2 veces con incrementos en la concentración total de LSNa desde 0 hasta 0.4 M a 0.03 M de NaOH y $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (*Khan MN^a, 1995*). Igualmente a la concentración de 0.005 M de NaOH y $35 \text{ }^\circ\text{C}$ el valor de k_{obs}

disminuye de 2 a 3 veces en el caso del fenilsalicilato ionizado; en el caso de metilsalicilato ionizado permanecien invariables con cambios en la concentración total de LSNa desde 0 hasta 0.2 M (*Khan MN et al, 1988*).

Estos datos de velocidad sobre la hidrólisis de metilsalicilato ionizado, molécula similar en hidrofobicidad al AAS ionizado, pueden deberse a las siguientes posibilidades: i) $K_{s1} \sim 0$ y ii) $k_w^h = k_M^h$, donde las k^h representan la constante de velocidad de pseudoprimer orden para la hidrólisis de metilsalicilato ionizado en las pseudofase acuosa y micelar, respectivamente. Khan MN descarta en sus trabajos la primera de las posibilidades pero sin ninguna evidencia directa, de manera que, atribuye los efectos a la segunda posibilidad (*Khan MN et al, 1988; Khan MN^a, 1995*). Esto quiere decir que se debe a la probable localización de las moléculas de metilsalicilato ionizado concretamente en la unión de la región de la capa de Stern y Gouy-Chapman, comportamiento semejante al de los fármacos de estudio.

En el caso de estos fármacos, las magnitudes de K_s y K'_{OH} según el **Esquema 4.5** deben ser mucho menores o similares a 5.9 M^{-1} porque tanto el ión OH^- como las formas ionizadas de los fármacos objeto de estudio (AS^- y T^-) son aparentemente más hidrófilicos que el fenilsalicilato ionizado. Si la incorporación micelar de una molécula implica estar en la región interfacial entre las capas de Stern y de Gouy-Chapman de la micela, la unión resultante puede considerarse como extremadamente débil, por la relativamente más difusa y móvil naturaleza de la capa de Gouy-Chapman comparada con la de Stern.

Considerando la extremadamente débil unión del OH^- , AS^- y T^- con las micelas de LSNa se pueden llevar a cabo siguientes las desigualdades como $1 \gg K'_{OH}[Dn]$ y $1 \gg K_s[Dn]$, siendo necesario mencionar que estas desigualdades no indican que los iones OH^- , AS^- y T^- no se unan a las micelas de LSNa, sino que simplemente indican que estas

uniones son extremadamente débiles (si $K'_{OH} \approx K_S \approx 0$, los OH^- y AS^- o T^- se consideran de tener no afinidad de unión con las micelas). Esta asunción reduce la **Ecuación 4.30** a la siguiente expresión:

$$k_{obs} = (k_w - cmck_M K_S K'_{OH}) [OH^-_T] + k_M K_S K'_{OH} [OH^-_T] [LSNa]_T \quad (4.31)$$

la **Ecuación 4.31** es similar a la **Ecuación 4.28** con donde C y F se describen por las siguientes expresiones:

$$C = (k_w - cmck'_w K_S K_{OH}) [OH^-_T] \quad (4.32)$$

$$F = k'_M K_S K_{OH} [OH^-_T] \quad (4.33)$$

La validez de la **Ecuación 4.31** predice que los valores de los parámetros C y F de la **Ecuación 4.28** deben aumentar con el incremento de la concentración total de OH^- . Los valores calculados de C y F a diferentes concentraciones de OH^- indicados en las **Tablas 4.35** y **4.36** concuerdan con esta predicción.

El valor $k_M K_S K'_{OH}$ obtenido en la presente Memoria a diferentes concentraciones de OH^- es de 29.11 y 93.66 $M^{-1} \text{ min}^{-1}$ para el AAS y Triflusal, respectivamente, pudiendo compararse con el valor para el AAS de $21 \pm 1 M^{-1} \text{ min}^{-1}$ a 30 °C obtenido por *Khan MN, 1995*. El valor observado de k_w en ausencia de surfactante es de 14.78 y 43.89 $M^{-1} \text{ min}^{-1}$, para el AAS y Triflusal, respectivamente; estos valores son, aproximadamente, de 63 y 59 veces mayores en el caso del AAS y Triflusal, respectivamente, que los obtenidos con la expresión $cmck_M K_S K'_{OH}$ ó $cmcF$, considerando como valor de cmc el de 0.0083 M, según el estudio conductimétrico realizado en la presente Memoria; por lo tanto, se puede considerar que $C \approx k_w [OH^-]_T$. En el caso del AAS se encuentra también un valor de k_w

unas 60 veces superior al valor de $cmcF$ en presencia de micelas de LSNa a la temperatura de 30 °C (*Khan MNⁿ, 1995*).

Si se calculasen los valores de k_w para la relación $C = k_w [OH^-]_T$ serían similares a la constante cinética de orden dos obtenida en ausencia de micelas de LSNa (k_w), tanto para el AAS como para el Triflusal.

Khan MN ha estudiado la hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas aniónicas de LSNa en el rango comprendido entre 0 y 0.3 M a 35 °C y observando un incremento lineal del valor de la constante de pseudoprimer orden conforme se aumenta la concentración de LSNa en el rango comprendido desde 0 hasta 0.16 M de LSNa; sin embargo, valores de concentraciones de LSNa superiores a 0.16 M dan lugar a una desviación negativa, es decir, se produce una disminución de la constante cinética de pseudoprimer orden. Esto explica que las desigualdades $1 \gg K'_{OH} [Dn]$ y $1 \gg K_s [Dn]$ sean probablemente no válidas a $[LSNa]_T > 0.16$ M. Si se asume la desviación negativa de la linealidad de k_{obs} a elevadas $[LSNa]_T$ debidas a la invalidez de las desigualdades $1 \gg K'_{OH} [Dn]$ y $1 \gg K_s [Dn]$ y que $K'_{OH} = K_s$, Khan MN asume que los valores de K'_{OH} y K_s deberían ser menores que 0.1 M^{-1} (*Khan MNⁿ, 1995*). Un hecho importante a considerar es la elevada naturaleza hidrofílica del ión OH^- aún cuando exista elevada $[LSNa]_T$ de manera que es necesario considerar que el valor de K_s será un poco superior al valor de K'_{OH} .

Es necesario indicar que la **Ecuación 4.30** es mucho más de la primera aproximación porque las interacciones de los coiones de la micela son poco probables de seguir una isoterma de Langmuir. Esta es una evidencia considerable sobre las interacciones del co-ión de la micela donde los resultados se explican según otros modelos de electrostáticos o de intercambio iónico (*Bunton CA^a et al, 1989; Blasko A et al, 1991*). Sin embargo, este anterior modelo es capaz de explicar los resultados observados que no

pueden explicarse por el modelo simple de pseudofase. El conocimiento del modelo de intercambio iónico, el cual es más antiguo que el modelo electrostático en términos de su uso en el tratamiento de datos cinéticos, empieza a aparecer en la literatura a partir de las referencias (*Pereira RD et al, 1990; Bunton CA et al, 1991; Ferreira LCM et al, 1992*).

4.2.2.4.2.3. Efecto de la presencia de nucleófilo.

A partir de los resultados experimentales obtenidos, los efectos debidos a la presencia de nucleófilo se observa en que se produce un aumento de los parámetros empíricos C y F conforme se incrementa la concentración de NaOH, tanto en el caso del AAS como en el caso del Triflusal, lo cual es lógico debido a que cuanto mayor es la concentración de OH^- en el medio, por tanto mayor será en la proximidad de los fármacos estudiados, lo que produce un incremento en el valor de la k_{obs} debido a el efecto catalítico incrementaba linealmente con el incremento de la concentración de nucleófilo.

4.2.2.4.2.4. Efecto de la hidrofobicidad del sustrato.

Es necesario indicar que existe un mayor aumento del valor de k_{obs} conforme incrementa la concentración de LSNa en el caso del Triflusal que en el caso del AAS: Este hecho se puede observar en la representación gráfica de los valores de k_{obs} frente a la $[LSNa]_r$ (**Figuras 4.44 y 4.45**) cuyas pendientes, correspondientes al parámetro F , se indican en las **Tablas 4.35 y 4.36**. Los resultados obtenidos se podrían explicar debido a la mayor liposolubilidad del Triflusal e incluso a la mayor electrofilia que posee el grupo carbonílico adyacente al éster en la molécula del Triflusal, debido a la presencia del grupo trifluorometilo, ausente en el caso del AAS; sin embargo, los datos expuestos anteriormente de otras moléculas indican que en el caso de sustratos cargados, la incorporación micelar no depende de la carga en el caso de las micelas aniónicas y que la constante de unión de estos fármacos en estas micelas debería ser igual o inferior $5.9 M^{-1}$ ya que son aparentemente más hidrofílicas que el fenilsalicilato ionizado.

4.2.2.4.3. HIDRÓLISIS ALCALINA EN PRESENCIA DE MICELAS ZWITERIÓNICAS.

Las micelas zwitteriónicas aunque son consideradas formas neutras, sin embargo, la densidad de carga de los centros cargados positivamente es superior a la de los centros cargados negativamente por lo que pueden tener la capacidad de incorporar, electrostáticamente, aniones en su interior (*Brochasztain S et al, 1990; Kamenka N et al, 1995; Chevalier Y et al, 1996; Cuccovia IM et al, 1999*). Esta unión de iones a las interfases de micelas zwitteriónicas se ha investigado recientemente, de manera que varios estudios han demostrado que en las micelas zwitteriónicas de sulfobetaínas en solución acuosa existe una superficie enriquecida de iones, de ahí, que numerosos autores han realizado un gran esfuerzo sobre el estudio de la reactividad química de micelas zwitteriónicas (*Bunton CA^b et al, 1989; Ghosh KK et al, 2000; Graciani MM et al, 2001; Muñoz M et al, 2002; Rodríguez A et al, 2004*).

Existen significativas contribuciones de Bunton y colaboradores, las cuales indican que las micelas zwitteriónicas de los surfactantes de sulfobetaínas tienen un comportamiento similar a las micelas catiónicas en sus efectos sobre la velocidad de las

reacciones químicas unimoleculares (Bunton CA et al, 2001; Bunton CA et al, 2005). La consideración de las interacciones electrostáticas indica que estas micelas deberían atraer débilmente aniones, de manera, que estas interacciones puedan ser tratadas teóricamente. Sin embargo, en el caso de las reacciones bimoleculares en presencia de micelas zwitteriónicas, se dispone de una escasa bibliografía, por lo que en la presente Memoria se intentan explicar los efectos de estas micelas zwitteriónicas sobre la reacción bimolecular de los fármacos objeto de estudio. Para ello se ha llevado a cabo el estudio en presencia de micelas zwitteriónicas observando el efecto catalítico del ión OH^- sobre la reacción de hidrólisis de los mismos ya que en el estudio cinético en ausencia de micelas se consideraron los fármacos y OH^- como reactivos aniónicos, de manera que, según la hidrofobicidad del sustrato e interacciones electrostáticas éstos deberían incorporarse más o menos en el interior de la micela, con lo cual podremos determinar en qué región de la micela se produce la reacción de hidrólisis.

Para ello se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas de Propanosulfonato de hexadecildeciltrimetilamonio (SB3-16); el rango de concentraciones analizado para el surfactante ha sido el comprendido entre 0.001 y 0.05 M; el reactivo NaOH se ha utilizado a tres concentraciones diferentes: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figura 4.47**. Asimismo, en las **Tablas 4.37** y **4.38** se muestran las constantes de pseudoprimer orden obtenidas del valor de la pendiente de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento. En las **Figuras 4.48** y **4.49** se muestran las gráficas de los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k_{obs}) frente a la concentración de SB3-16 a diferentes concentraciones de NaOH, para la reacción de hidrólisis básica del AAS y Triflusal. Los datos experimentales son los representados por puntos en dichas figuras.

4.2.2.4.3. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas

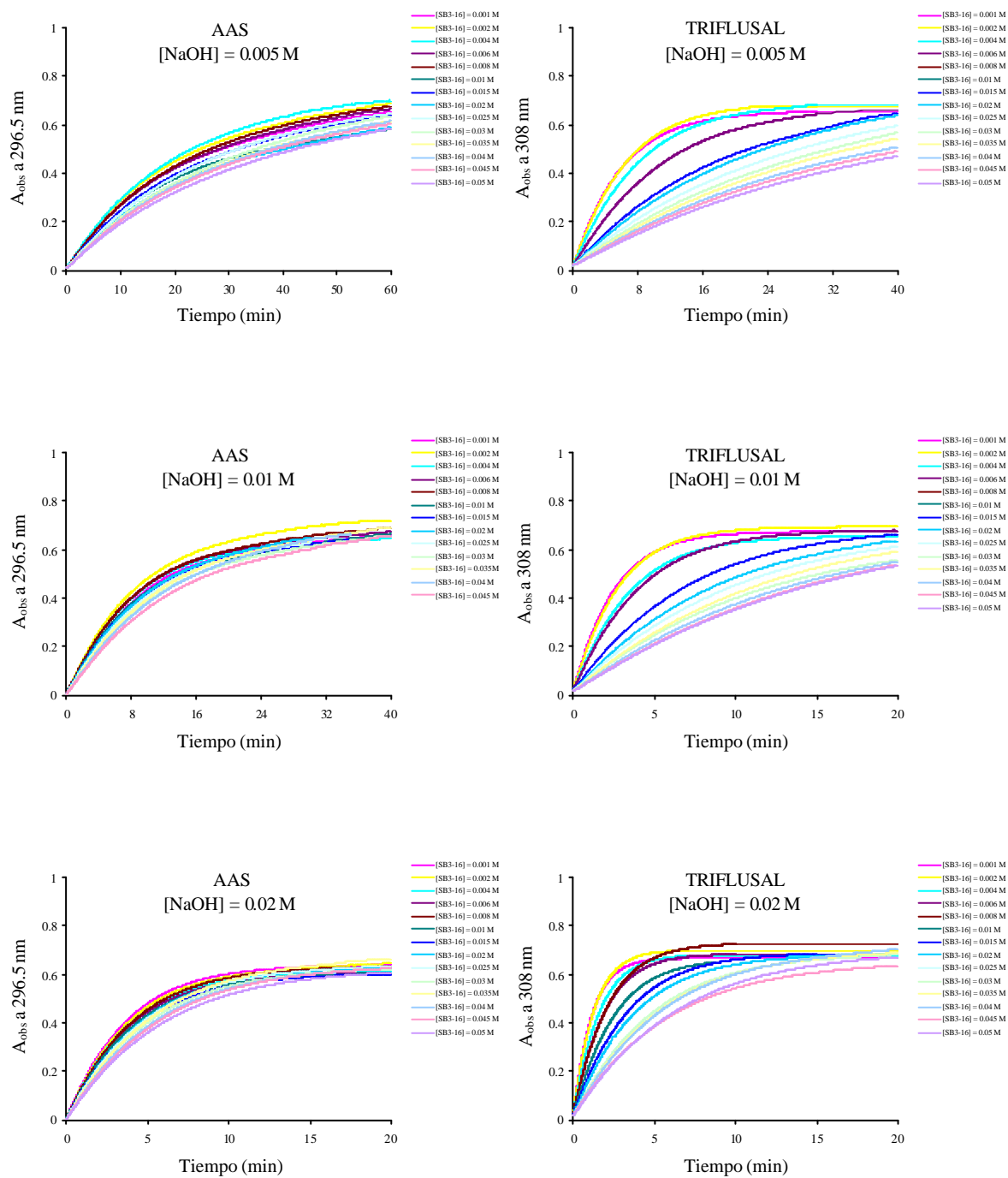


Figura 4.47. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas zwitterónicas de SB3-16 a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.37. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de SB3-16 en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [SB3-16] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0636 | 0.1351 | 0.2949 |
| 0.002 | 0.0611 | 0.1296 | 0.2885 |
| 0.004 | 0.0595 | 0.1151 | 0.2676 |
| 0.006 | 0.0563 | 0.114 | 0.2427 |
| 0.008 | 0.0521 | 0.1061 | 0.2143 |
| 0.01 | 0.0478 | 0.0967 | 0.2017 |
| 0.015 | 0.0422 | 0.0886 | 0.1873 |
| 0.02 | 0.0362 | 0.075 | 0.1639 |
| 0.025 | 0.0329 | 0.0667 | 0.1347 |
| 0.03 | 0.0284 | 0.0633 | 0.1215 |
| 0.035 | 0.0253 | 0.0506 | 0.1118 |
| 0.04 | 0.0234 | 0.0499 | 0.0999 |
| 0.045 | 0.0212 | 0.0433 | 0.0976 |
| 0.05 | 0.0197 | 0.0403 | 0.0967 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.38. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de SB3-16 en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [SB3-16] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.194 | 0.3765 | 0.7592 |
| 0.002 | 0.1753 | 0.3296 | 0.7094 |
| 0.004 | 0.1405 | 0.2408 | 0.5511 |
| 0.006 | 0.112 | 0.2125 | 0.4724 |
| 0.008 | 0.0989 | 0.2309 | 0.4388 |
| 0.01 | 0.0804 | 0.1498 | 0.3589 |
| 0.015 | 0.0553 | 0.1218 | 0.2503 |
| 0.02 | 0.0498 | 0.1049 | 0.2304 |
| 0.025 | 0.0405 | 0.0853 | 0.201 |
| 0.03 | 0.0354 | 0.0788 | 0.1729 |
| 0.035 | 0.0341 | 0.0766 | 0.1594 |
| 0.04 | 0.0322 | 0.0591 | 0.1374 |
| 0.045 | 0.029 | 0.0522 | 0.1102 |
| 0.05 | 0.0261 | 0.0501 | 0.1022 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

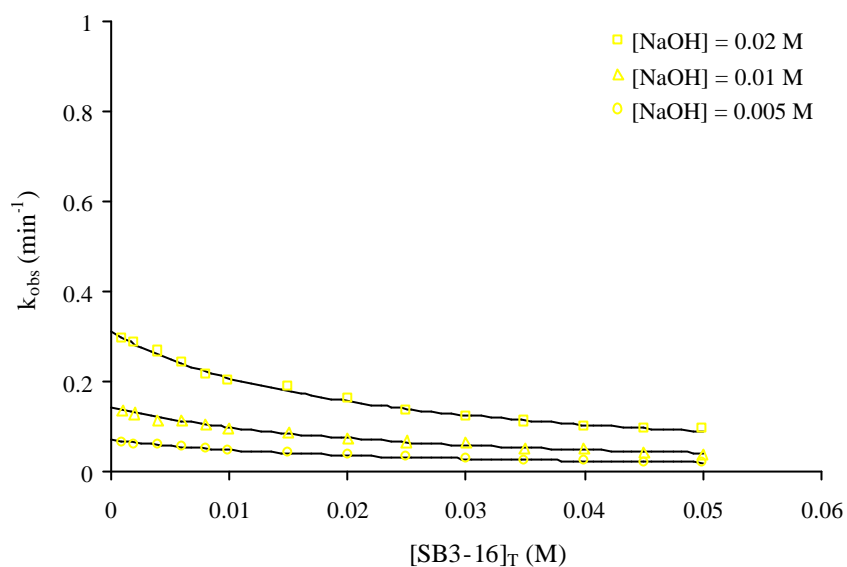


Figura 4.48. Efecto de la concentración total de SB3-16 sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de SB3-16 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados según la **Ecuación 4.34**.

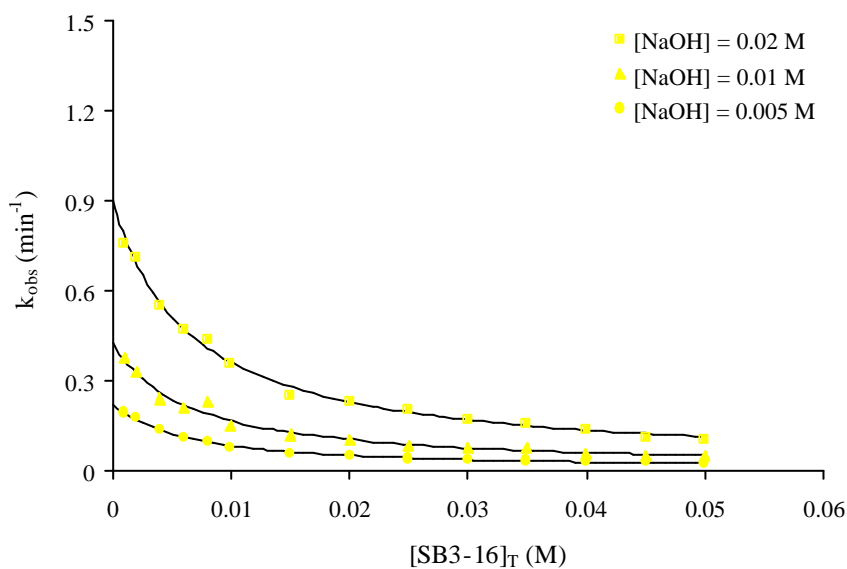


Figura 4.49. Efecto de la concentración total de SB3-16 sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de SB3-16 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados según la **Ecuación 4.34**.

4.2.2.4.3.1. Efecto de la concentración de surfactante.

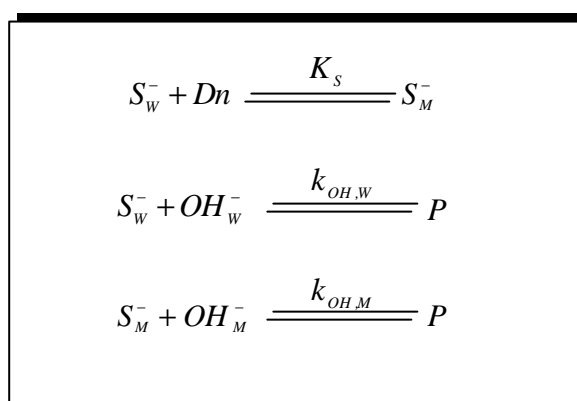
Como puede observarse en las **Figuras 4.48** y **4.49** los valores de la constante cinética de pseudoprimer orden (k_{obs}) en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-16 disminuyen gradualmente a medida que incrementa la concentración de surfactante, de manera, que se puede decir que las micelas zwitteriónicas presentan un efecto inhibitor, retardando la hidrólisis alcalina de ambos fármacos de estudio, al igual que las micelas catiónicas a partir del valor de la *cmc*; sin embargo, los mecanismos por los cuales se produce esta inhibición son diferentes ya que en el caso de las micelas zwitteriónicas no existe la posibilidad del intercambio iónico, al no ser capaces de disociarse en medio acuoso como les ocurre a las micelas catiónicas.

Generalmente, los efectos inhibitorios causados por un incremento en la concentración de surfactante en los sistemas micelares, pueden ser atribuidos a las siguientes razones: i) a que uno de los dos reactantes está excluido de la unión con las micelas, es decir, el fármaco ó los aniones OH^- . ii) a que ambos reactantes, fármacos y aniones OH^- están unidos a la micela pero no están localizados en el mismo microambiente. iii) o bien a que los fármacos estén localizados en una zona de muy baja constante dieléctrica.

La primera de las posibilidades no es correcta aceptarla ya que según las investigaciones de otros autores se puede afirmar que existe una unión, aunque débil, de los aniones hidroxilo mediante uniones electrostáticas con los centros de carga positivos. Por lo tanto, si se ha considerado la unión de iones moderadamente hidrofílicos, existirá una mayor unión de fármacos ya que este además de unirse mediante interacciones electrostáticas debido a que se encuentran ionizados, intervienen fuerzas hidrofóbicas al ser los aniones correspondientes a los fármacos de estudio más hidrofóbicos que los iones OH^- . Por todo ello, este comportamiento sólo se puede explicar mediante las dos posibilidades restantes.

4.2.2.4.3.2. Análisis cuantitativo.

De cualquier manera, la variación de la constante de velocidad de pseudoprimer orden en función de la concentración de surfactante zwitteriónico SB3-16 se puede tratar cuantitativamente según el modelo de pseudofase simple micelar, según el cual, se asume que, tanto los reactantes como los substratos y los iones OH^- se distribuyen entre la pseudofase acuosa y micelar según el **Esquema 4.6**:



Esquema 4.6. Diagrama de distribución del substrato en micelas de SB3-16 según el modelo propuesto.

En el esquema anterior, S hace referencia al substrato, Dn representa la micela; K_s es la constante de asociación o de unión del substrato a la micela; $k_{OH,W}$ y $k_{OH,M}$ son las constantes de velocidad de segundo orden para la reacción en pseudofase acuosa y pseudofase micelar, respectivamente y los subíndices W y M se refiere a la pseudofase acuosa y micelar respectivamente.

Según la siguiente ecuación de velocidad; $velocidad = k_{obs} [S_T]$ siendo $[S_T] = [S_w^-] + [S_M^-]$ y tomando como base el **Esquema 4.6**, se puede determinar a partir de la siguiente expresión la constante de velocidad observada:

$$k_{obs} = \frac{k_w^h + k_M^h K_S [Dn]}{(1 + K_S [Dn])} \quad (4.34)$$

siendo $k_w^h = k_{OH,w} [OH_w^-]$; $k_M^h = k_{OH} m_{OH} / V_M$; $m_{OH} = [OH_M^-] / [Dn]$ y V_M el volumen molar parcial de la región reactiva en la pseudofase micelar; $[Dn] = [Dn]_T - cmc$ y cmc representa la concentración micelar crítica. Los valores de cmc se han tomado de la literatura científica y están indicados en la **Tabla 4.2** del estudio conductimétrico de esta Memoria.

Para calcular los valores de k_M^h y K_S según la **Ecuación 4.34** se ha recurrido a una técnica de mínimos cuadrados no lineal, utilizando como valor de k_w^h , el obtenido en la hidrólisis alcalina de ambos fármacos en ausencia de surfactantes. Los parámetros empíricos calculados quedan reflejados en las **Tablas 4.39** y **4.40** para el AAS y Triflusal. Las constantes cinéticas de pseudoprimer orden resultantes según la **Ecuación 4.34** presentan un buen ajuste de los datos experimentales y están representadas mediante líneas continuas en las **Figuras 4.48** y **4.49**.

Aunque el coeficiente de regresión no lineal de los ajustes de los datos experimentales a la **Ecuación 4.34** es elevado en todos los casos estudiados, tanto en el caso del AAS como del Triflusal ya que es próximo a la unidad, sin embargo, todos los valores calculados de k_M^h bajo las diferentes condiciones experimentales tienden a ser negativos lo que significa que están asociados a una desviación estándar muy elevada; si bien los valores negativos de k_M^h no tiene sentido físico, tanto este como su valor absoluto tienen un valor próximo a cero. Sin embargo, los valores de K_S obtenidos no están asociados a desviaciones tan elevadas.

4.2.2.4.3. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas

Tabla 4.39. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.34** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-16.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (M ⁻¹) | k_M^h (min ⁻¹) | R ^{2(b)} |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 0.005 | 0.7100 | 45±4 | -0.0016±0.0008 | 0.9910 |
| 0.01 | 0.1440 | 45±4 | -0.0032±0.0010 | 0.9932 |
| 0.02 | 0.3120 | 50±4 | -0.0061±0.0010 | 0.9947 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-16.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados.

Tabla 4.40. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.34** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-16.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (M ⁻¹) | k_M^h (min ⁻¹) | R ^{2(b)} |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 0.005 | 0.2228 | 159±8 | -0.0014±0.0001 | 0.9963 |
| 0.01 | 0.4261 | 160±15 | -0.0026±0.0002 | 0.9873 |
| 0.02 | 0.8991 | 155±7 | -0.0057±0.0003 | 0.9968 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-16.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados.

Es necesario mencionar que la técnica de mínimos cuadrados no lineal utilizada para el cálculo de los parámetros anteriores según la **Ecuación 4.34** implica una simulación de la velocidad en la que se comete un gran error en el parámetro k_M^h y por tanto los valores de K_S pueden estar compensados con estos, de manera que la contribución máxima de $k_M^h K_S [Dn]$ para la **Ecuación 4.34** puede ser insignificante en comparación con el valor de k_W^h en dicha ecuación. Así bajo estas condiciones la **Ecuación 4.34** se reduce a la siguiente expresión:

$$k_{obs} = \frac{k_W^h}{(1 + K_S [Dn])} \quad (4.35)$$

La **Ecuación 4.32** se asemeja a la siguiente ecuación empírica lineal:

$$Y = A + B[\text{surfactante}] \quad (4.36)$$

donde $Y = k_W^h / k_{obs}$, $A = 1 - K_S cmc$ y $B = K_S$.

La representación gráfica de los valores de Y en función de la concentración de surfactante da lugar a una recta con pendiente positiva que se corresponde con los valores de K_S de cuyas ordenadas en el origen se pueden obtener los valores de la concentración micelar crítica, como se muestra en las **Figuras 4.50** y **4.51**, para el AAS y Triflusal; a partir de estos valores se pueden calcular los parámetros empíricos calculados mediante un método de mínimos cuadrados lineal, los cuales se reflejan en las **Tablas 4.41** y **4.42** para el AAS y Triflusal. El tratamiento de mínimos cuadrados lineal sigue una solución exacta y no son posibles los errores compensatorios de los valores calculados de K_S , como sucede en el método de mínimos cuadrados no lineal. Se puede observar en las **Tablas 4.41** y **4.42** que existe un buen ajuste lineal de los datos según los valores del coeficiente de regresión lineal obtenido, que en todos los casos es superior a 0.987.

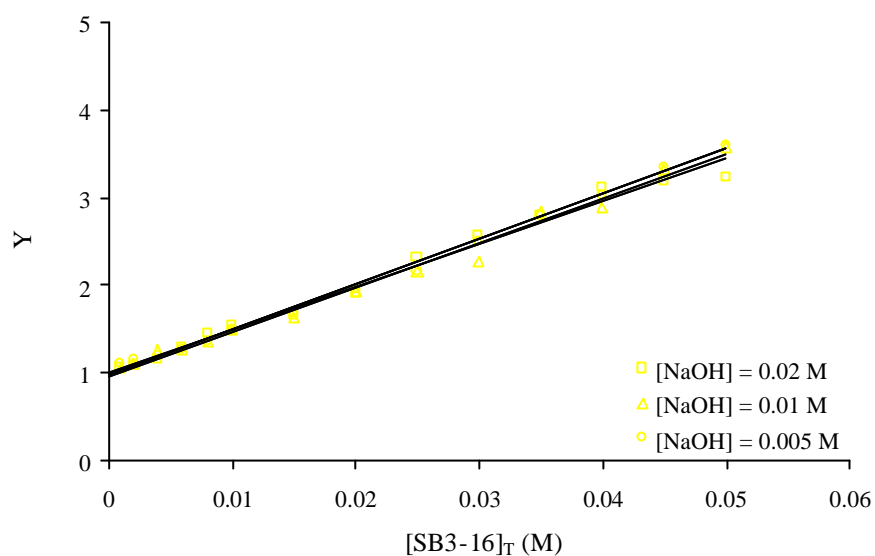


Figura 4.50. Efecto de la [surfactante] sobre la relación $Y = k_w^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de SB3-16 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados lineal según la **Ecuación 4.36**.

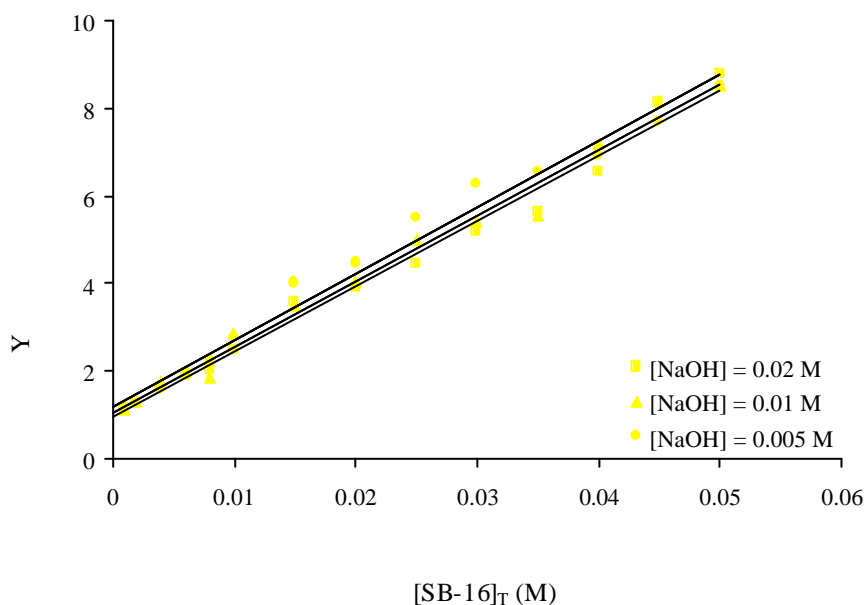


Figura 4.51. Efecto de la [surfactante] sobre la relación $Y = k_w^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de SB3-16 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados lineal según la **Ecuación 4.36**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.41. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.36** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-16.

| [NaOH] (M) | $y = ax + b$ | $R^{2(c)}$ | K_s (c) (M ⁻¹) | <i>cmc</i> (M) |
|---------------|-----------------------|------------|---------------------------------|-----------------------|
| 0.005 | $y = 51.46x + 0.9815$ | 0.9962 | 51±5 | 0.3·10 ⁻⁵ |
| 0.01 | $y = 50.33x + 0.9733$ | 0.9895 | 50±5 | 0.5·10 ⁻⁵ |
| 0.02 | $y = 48.69x + 1.0157$ | 0.9879 | 49±6 | -0.3·10 ⁻⁵ |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-16.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados.

Tabla 4.42. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.36** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-16.

| [NaOH] (M) | $y = ax + b$ | $R^{2(c)}$ | K_s (c) (M ⁻¹) | <i>cmc</i> (M) |
|---------------|------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------|
| 0.005 | $y = 151.97x + 1.1885$ | 0.9849 | 152±8 | -0.1·10 ⁻⁴ |
| 0.01 | $y = 150.22x + 0.9927$ | 0.9884 | 150±15 | 4.8·10 ⁻⁵ |
| 0.02 | $y = 148.88x + 0.9954$ | 0.9879 | 149±7 | 3.1·10 ⁻⁵ |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-16.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados.

Los insignificantes valores de k_M^h de la **Tablas 4.39 y 4.40** obtenidos según la **Ecuación 4.34** muestran que la velocidad de hidrólisis del AAS y del Triflusal en presencia de micelas zwitterionicas de SB3-16, es menor en la pseudofase micelar que en la pseudofase acuosa. Las reacciones mediadas por micelas ocurren en la superficie micelar, normalmente en la capa de empalizada o en la capa de Stern, donde la hidrofiliidad microscópica del medio, es decir, la constante dieléctrica microscópica es considerablemente menor comparada con la hidrofiliidad macroscópica de la pseudofase acuosa. Sin embargo, los valores de $k_M^h \approx 0$ no pueden explicarse en términos de los efectos del medio solamente.

La posible razón de la baja velocidad de hidrólisis en la pseudofase micelar podría ser debida, además, a la presencia de una cantidad cinéticamente insignificante de iones OH^- en la vecindad de las moléculas de AAS y Triflusal. Esta ha sido la explicación de muchos efectos inhibitorios de micelas no iónicas, aniónicas y zwitteriónicas de una gran cantidad de substratos. La justificación de esta interpretación, además, se debe a la presencia de localizaciones diferentes de los reactantes que intervienen en la reacción. Los aniones OH^- son moderadamente hidrofílicos, por lo que se espera que permanezcan, mayoritariamente, en las regiones polares o hidrofílicas de la pseudofase, de forma que los fármacos objeto de estudio al ser más hidrofóbicos puedan situarse más hacia el interior de las micelas, más internamente en el caso del Triflusal que en el caso del AAS, debido a que el Triflusal es más hidrofóbico que el AAS; este hecho puede justificarse según los valores obtenidos de las constantes de unión del fármaco a la micela (K_s), las cuales son mayores en todos casos en el caso del Triflusal, **Tablas 4.39, 4.40, 4.41 y 4.42**.

Según el ajuste matemático lineal a la **Ecuación 4.36** las constantes de unión de ambos fármacos no difieren significativamente de las obtenidas mediante el método de mínimos cuadrados no lineal; sin embargo, este método permite el cálculo del valor de la *cmc*, que no se ha determinado en el estudio conductimétrico, sino que se ha tomado de la bibliografía. Los valores obtenidos y mostrados en las **Tablas 4.41 y 4.42** son similares a

los obtenidos por otros autores. Los valores de *cmc* negativos obtenidos son como consecuencia de que en la representación lineal, la ordenada en el origen es superior a la unidad.

4.2.2.4.3.3. Efecto de la longitud de la cadena hidrofóbica.

Una vez determinado el efecto que produce la variación de la concentración de micelas zwitterónicas en la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio, se pretende estudiar el efecto que produce la longitud de la cadena hidrofóbica sobre dicha reacción; para ello se han utilizado surfactantes zwitterónicos de la serie (SB3-*n*), concretamente Propanosulfonato de tetradeciltrimetilamonio (SB3-14) y Propanosulfonato de dodeciltrimetilamonio (SB3-12). Los resultados experimentales se han comparado con el ya estudiado SB3-16, con objeto de conocer y caracterizar el papel de las interacciones hidrofóbicas en la hidrólisis alcalina de los substratos cargados en los surfactantes zwitterónicos en solución acuosa.

Para ello se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina en presencia de micelas de SB3-14 y SB3-12; el rango de concentración analizado para el surfactante ha sido el comprendido entre 0.001 hasta 0.05 M; el reactivo NaOH se ha utilizado a tres concentraciones: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figuras 4.52 y 4.53**.

Asimismo, en las **Tablas 4.43, 4.44, 4.45 y 4.46** se muestran las constantes de pseudoprimer orden obtenidas del valor de la pendiente de las correspondientes representaciones de orden uno, mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento.

La representación gráfica de las constantes de pseudoprimer orden frente a la concentración de surfactante se muestran en las **Figuras 4.54, 4.55, 4.56 y 4.57** representadas dichas constantes con puntos; en ellas puede observarse que k_{obs} disminuye a medida que incrementa la concentración de surfactante, de manera que estas micelas presentan un efecto inhibitor igual que las micelas zwitteriónicas de SB3-16. Por ello, a partir de aquí se ha seguido el mismo procedimiento que en el caso de las micelas zwitteriónicas de SB3-16 realizando un tratamiento matemático no lineal según la **Ecuación 4.34** y lineal según la **Ecuación 4.36**.

En las **Tablas 4.47, 4.48, 4.49 y 4.50** se muestran los parámetros empíricos resultantes de los ajustes lineales y no lineales. En las **Figuras 4.54, 4.55, 4.56 y 4.57** se han representado mediante líneas continuas las constantes de pseudoprimer orden calculadas mediante estos ajustes matemáticos.

4. Resultados y discusión

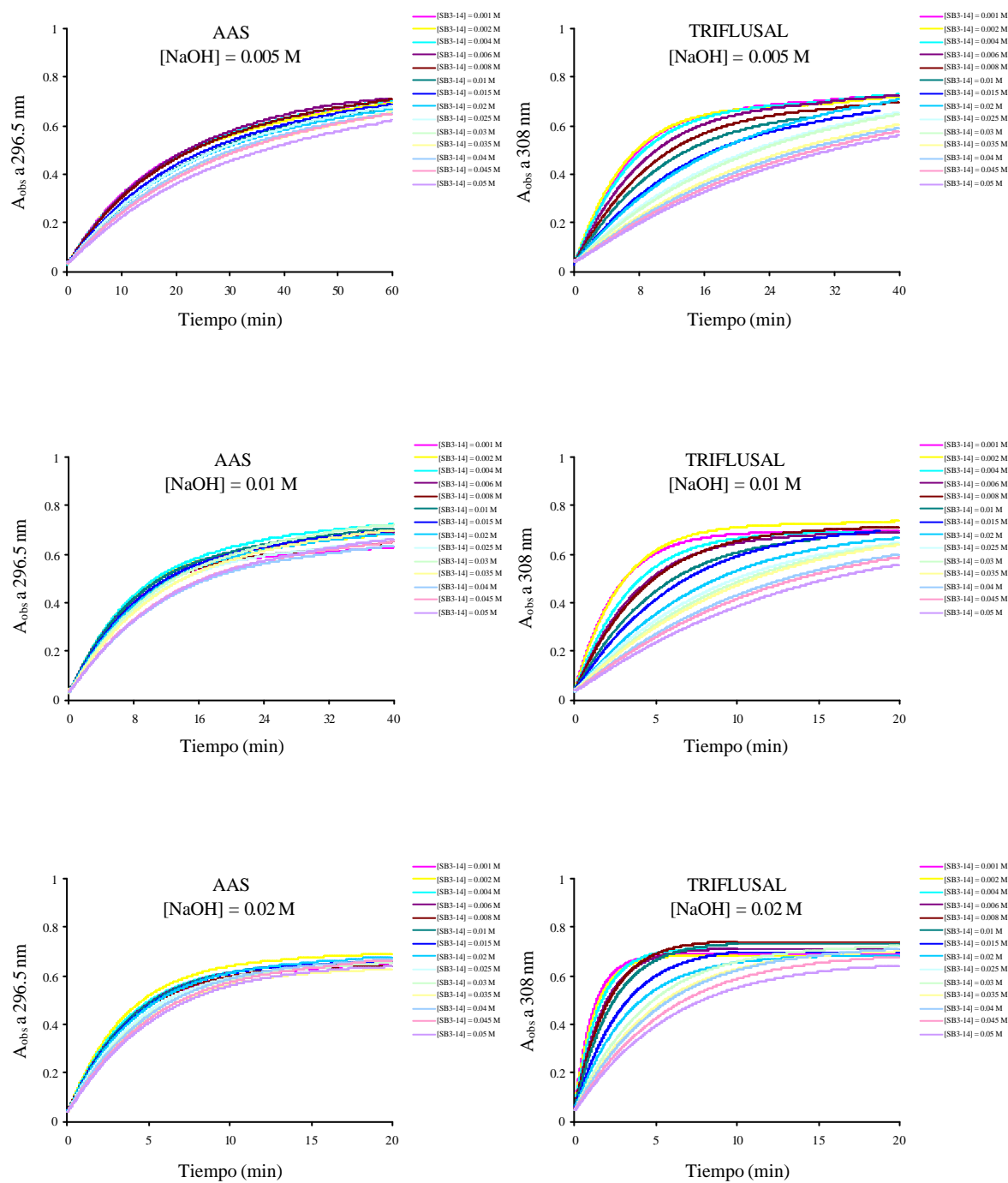


Figura 4.52. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas zwitterónicas de SB3-14 a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4.2.2.4.3. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas

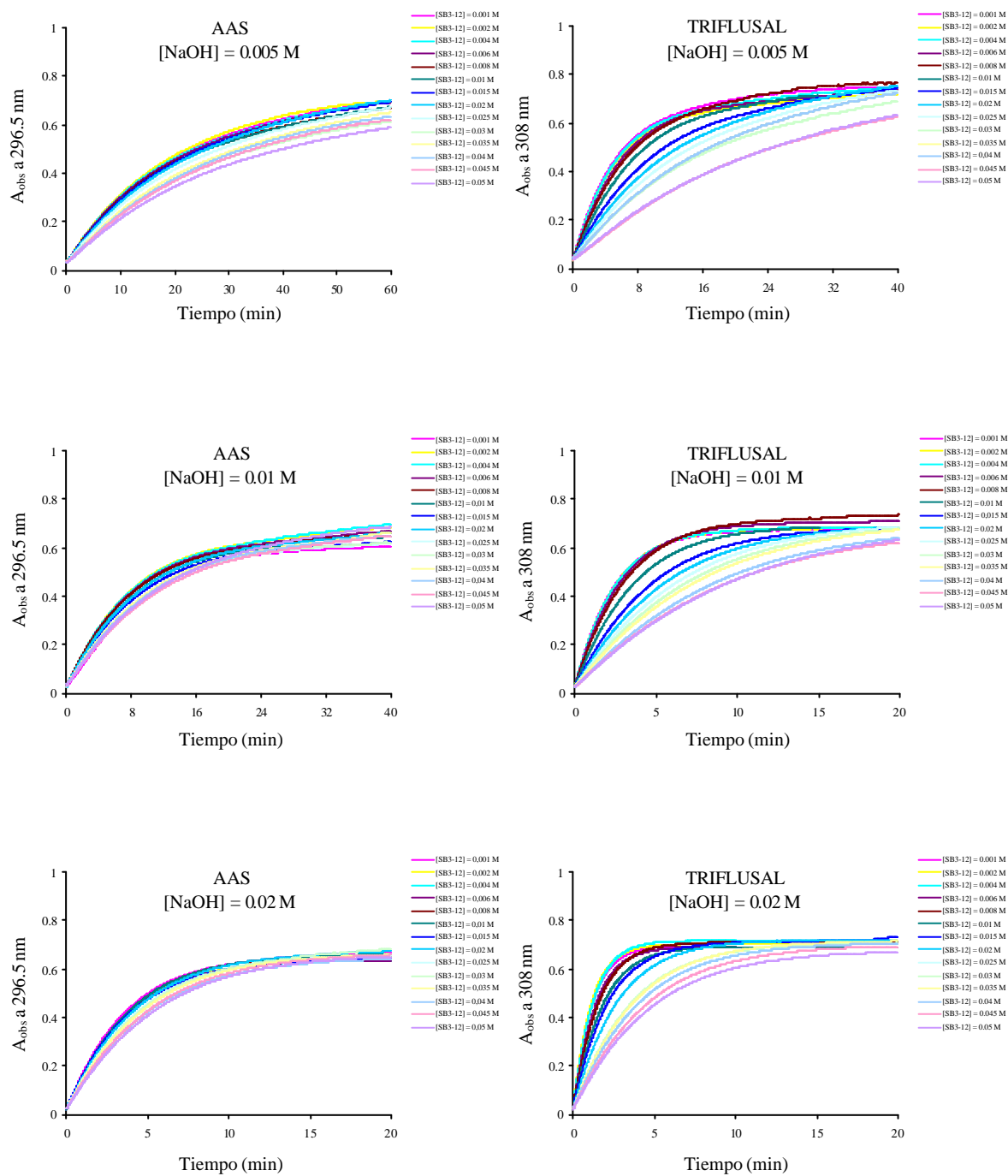


Figura 4.53. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-12 a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.43. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de SB3-14 en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a distintas concentraciones de NaOH y 37 °C.

| [SB3-14] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0659 | 0.1405 | 0.2991 |
| 0.002 | 0.0633 | 0.1341 | 0.2893 |
| 0.004 | 0.0622 | 0.1246 | 0.2764 |
| 0.006 | 0.0594 | 0.1199 | 0.2532 |
| 0.008 | 0.0587 | 0.1135 | 0.2386 |
| 0.01 | 0.0513 | 0.1063 | 0.2297 |
| 0.015 | 0.0461 | 0.0957 | 0.2063 |
| 0.02 | 0.0412 | 0.0823 | 0.1842 |
| 0.025 | 0.0372 | 0.0779 | 0.1783 |
| 0.03 | 0.0326 | 0.0632 | 0.1472 |
| 0.035 | 0.0307 | 0.0601 | 0.1354 |
| 0.04 | 0.0294 | 0.0579 | 0.1266 |
| 0.045 | 0.0256 | 0.0547 | 0.1174 |
| 0.05 | 0.0248 | 0.0512 | 0.1092 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.44. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de SB3-14 en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a distintas concentraciones de NaOH y 37 °C.

| [SB3-14] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.1937 | 0.3832 | 0.7834 |
| 0.002 | 0.1732 | 0.3329 | 0.6512 |
| 0.004 | 0.1523 | 0.2753 | 0.5927 |
| 0.006 | 0.1492 | 0.2432 | 0.5267 |
| 0.008 | 0.1073 | 0.2381 | 0.4835 |
| 0.01 | 0.0991 | 0.1873 | 0.4023 |
| 0.015 | 0.0699 | 0.1448 | 0.3227 |
| 0.02 | 0.0581 | 0.1201 | 0.2503 |
| 0.025 | 0.0528 | 0.1063 | 0.204 |
| 0.03 | 0.0471 | 0.0854 | 0.1917 |
| 0.035 | 0.0412 | 0.0792 | 0.1603 |
| 0.04 | 0.0365 | 0.0726 | 0.1482 |
| 0.045 | 0.0347 | 0.0634 | 0.133 |
| 0.05 | 0.0322 | 0.0592 | 0.1187 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

4.2.2.4.3. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas

Tabla 4.45. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de SB3-12 en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a distintas concentraciones de NaOH y 37 °C.

| [SB3-12] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.0703 | 0.1422 | 0.3052 |
| 0.002 | 0.0692 | 0.1404 | 0.2902 |
| 0.004 | 0.0662 | 0.1381 | 0.2875 |
| 0.006 | 0.0648 | 0.1295 | 0.271 |
| 0.008 | 0.0616 | 0.1261 | 0.2747 |
| 0.01 | 0.0593 | 0.1205 | 0.2634 |
| 0.015 | 0.0555 | 0.1106 | 0.2488 |
| 0.02 | 0.0517 | 0.1034 | 0.2257 |
| 0.025 | 0.0478 | 0.0987 | 0.2162 |
| 0.03 | 0.0451 | 0.0908 | 0.1991 |
| 0.035 | 0.0425 | 0.0835 | 0.1757 |
| 0.04 | 0.0382 | 0.0799 | 0.1668 |
| 0.045 | 0.0364 | 0.0751 | 0.1606 |
| 0.05 | 0.0351 | 0.0694 | 0.1583 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.46. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de SB3-12 en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a distintas concentraciones de NaOH y 37 °C.

| [SB3-12] (M) | [NaOH] (M) | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.2091 | 0.4026 | 0.8024 |
| 0.002 | 0.1873 | 0.3538 | 0.6834 |
| 0.004 | 0.1624 | 0.2817 | 0.6123 |
| 0.006 | 0.1529 | 0.2745 | 0.5513 |
| 0.008 | 0.1161 | 0.2534 | 0.5012 |
| 0.01 | 0.1025 | 0.2056 | 0.4315 |
| 0.015 | 0.0856 | 0.1567 | 0.3472 |
| 0.02 | 0.0735 | 0.1328 | 0.2702 |
| 0.025 | 0.0681 | 0.1181 | 0.2234 |
| 0.03 | 0.0533 | 0.0973 | 0.2056 |
| 0.035 | 0.0418 | 0.0811 | 0.1745 |
| 0.04 | 0.0431 | 0.0782 | 0.1667 |
| 0.045 | 0.0395 | 0.0746 | 0.1538 |
| 0.05 | 0.0373 | 0.0714 | 0.1405 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

4. Resultados y discusión

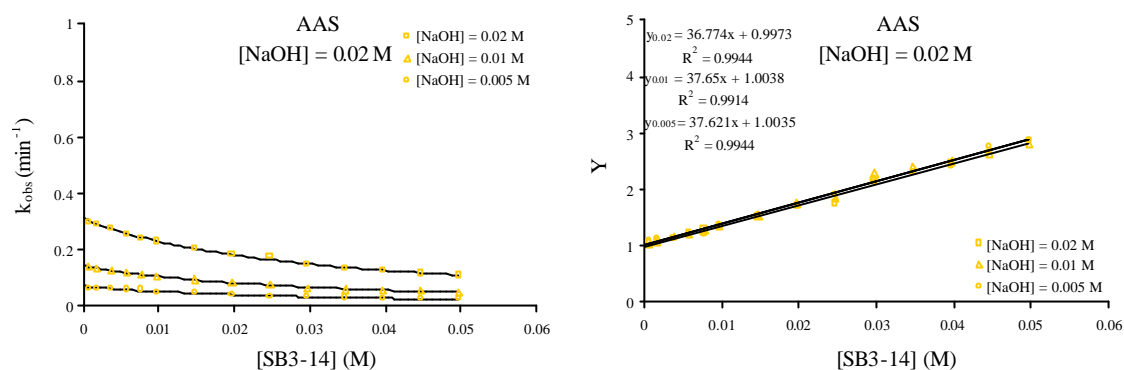


Figura 4.54. Efecto de la [surfactante] sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) y sobre la relación $Y = k_W^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de SB3-14 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados según las Ecuación 4.34 y 4.36.

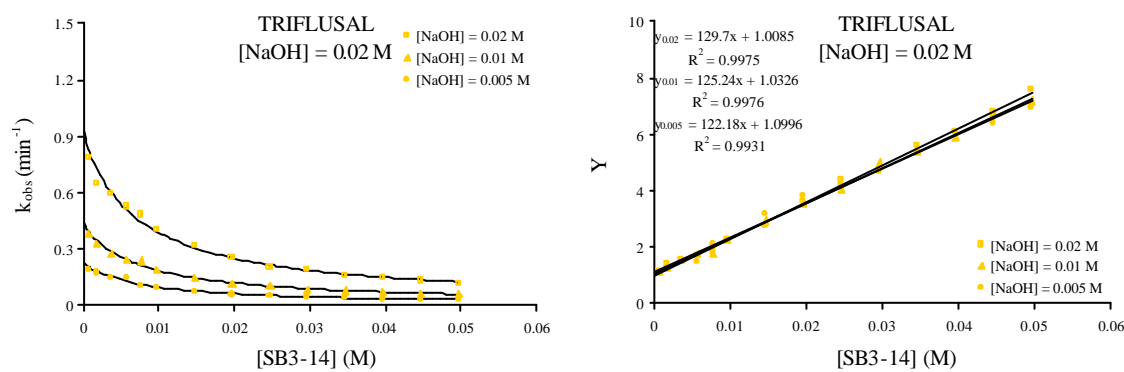


Figura 4.55. Efecto de la [surfactante] sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) y sobre la relación $Y = k_W^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de SB3-14 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados según las Ecuación 4.34 y 4.36.

4.2.2.4.3. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas

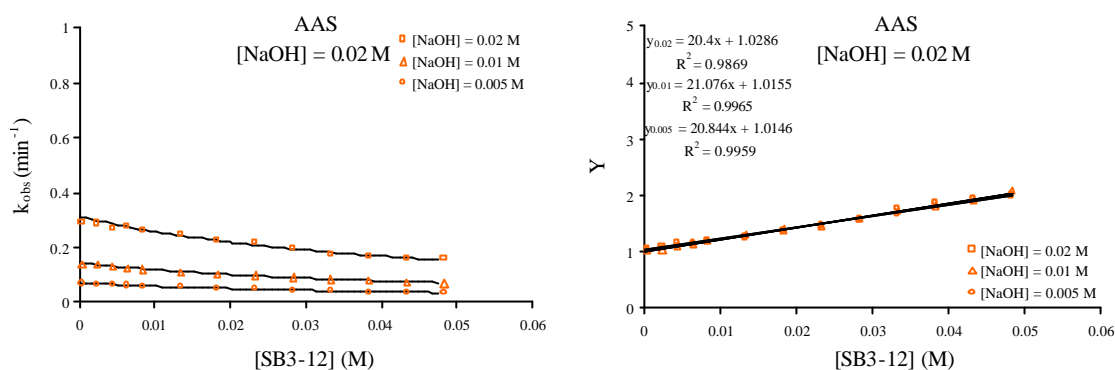


Figura 4.56. Efecto de la [surfactante] sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) y sobre la relación $Y = k_w^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de SB3-12 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados según las **Ecuación 4.34** y **4.36**

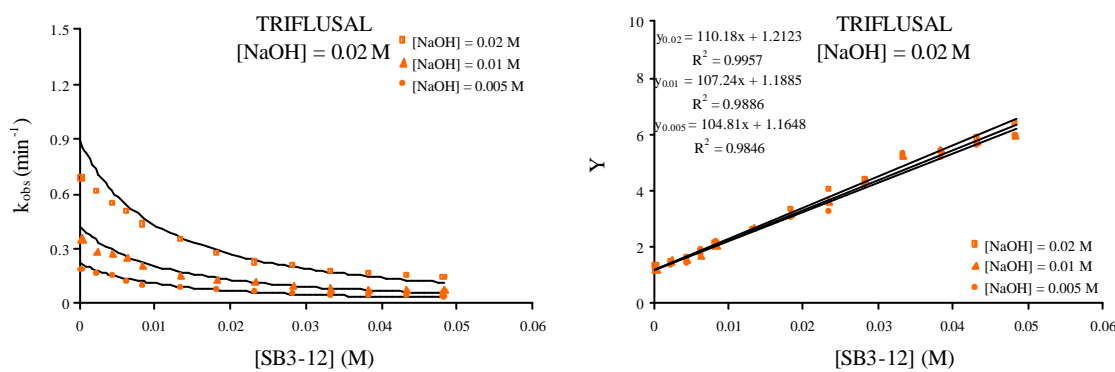


Figura 4.57. Efecto de la [surfactante] sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) y sobre la relación $Y = k_w^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de SB3-12 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados según las **Ecuación 4.34** y **4.36**

4. Resultados y discusión

Tabla 4.47. Parámetros empíricos calculados según las **Ecuaciones 4.34** y **4.36** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas zwitterónicas de SB3-14.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (b) (M ⁻¹) | k_M^h (b) (min ⁻¹) | $R^{2(c)}$ | $K_S^{(d)}$ (M ⁻¹) | $R^{2(e)}$ |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| 0.005 | 0.7100 | 35±5 | -0.0021±0.0007 | 0.9891 | 38±5 | 0.9944 |
| 0.01 | 0.1440 | 36±3 | -0.0041±0.0013 | 0.9960 | 38±5 | 0.9914 |
| 0.02 | 0.3120 | 36±3 | -0.0088±0.0030 | 0.9951 | 37±6 | 0.9944 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-14

(b) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.34**.

(c) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados.

(d) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.36**.

(e) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados.

Tabla 4.48. Parámetros empíricos calculados según las **Ecuaciones 4.34** y **4.36** para la reacción de hidrólisis del Triflusalen presencia de micelas zwitterónicas de SB3-14.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (b) (M ⁻¹) | k_M^h (b) (min ⁻¹) | $R^{2(c)}$ | $K_S^{(d)}$ (M ⁻¹) | $R^{2(e)}$ |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| 0.005 | 0.2228 | 127±13 | -0.0017±0.0002 | 0.9863 | 122±12 | 0.9931 |
| 0.01 | 0.4261 | 133±10 | -0.0031±0.0003 | 0.9936 | 125±18 | 0.9976 |
| 0.02 | 0.8991 | 136±13 | -0.0065±0.0005 | 0.9875 | 128±16 | 0.9975 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-14

(b) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.34**.

(c) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados.

(d) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.36**.

(e) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados.

4.2.2.4.3. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas zwitteriónicas

Tabla 4.49. Parámetros empíricos calculados según las **Ecuaciones 4.34** y **4.36** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-12.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (b) (M ⁻¹) | k_M^h (b) (min ⁻¹) | $R^{2(c)}$ | $K_s^{(d)}$ (M ⁻¹) | $R^{2(e)}$ |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| 0.005 | 0.7100 | 21±3 | -0.0035±0.0019 | 0.9920 | 21±6 | 0.9959 |
| 0.01 | 0.1440 | 22±3 | -0.0066±0.0023 | 0.9917 | 21±7 | 0.9965 |
| 0.02 | 0.3120 | 21±3 | -0.0015±0.0012 | 0.9724 | 20±2 | 0.9869 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-12.

(b) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.34**.

(c) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados.

(d) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.36**.

(e) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados.

Tabla 4.50. Parámetros empíricos calculados según las **Ecuaciones 4.34** y **4.36** para la reacción de hidrólisis del Triflusal en presencia de micelas zwitteriónicas de SB3-12.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (b) (M ⁻¹) | k_M^h (b) (min ⁻¹) | $R^{2(c)}$ | $K_s^{(d)}$ (M ⁻¹) | $R^{2(e)}$ |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| 0.005 | 0.2228 | 94±16 | -0.0024±0.0001 | 0.9216 | 105±11 | 0.9946 |
| 0.01 | 0.4261 | 95±19 | -0.0047±0.0005 | 0.9135 | 107±14 | 0.9886 |
| 0.02 | 0.8991 | 97±20 | -0.0098±0.0006 | 0.8714 | 110±13 | 0.9957 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de SB3-12.

(b) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.34**.

(c) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados.

(d) Parámetros empíricos obtenidos según la **Ecuación 4.36**.

(e) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados.

En este caso, para poder explicar el efecto de la longitud de la cadena solo interesa el valor de la constante de unión micelar que, como se puede observar en las **Tablas 4.47, 4.48, 4.49 y 4.50** decrece moderadamente con la disminución de la longitud de la cadena alquílica del surfactante zwitteriónico. Este decrecimiento puede estar relacionado con el empujamiento del espacio disponible para acomodar al substrato en la superficie de las micelas, al igual que ocurre en las micelas catiónicas.

Según los ajustes de los datos experimentales que se encuentran en las **Tablas 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.47, 4.48, 4.49 y 4.50** correspondientes a los dos fármacos estudiados, es necesario indicar que los valores de K_s decrecen su valor en el siguiente orden, siendo estos resultados los mismos obtenidos por otros autores (*Ghosh KK et al, 2000*):

$$SB3-16 > SB3-14 > SB3-12$$

En la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y del Triflusal, la secuencia de la serie anterior indica la importancia de las interacciones de las cadenas hidrocarbonadas apolares, además de las uniones coulombicas entre los centros catiónicos positivos con los citados fármacos en su forma ionizada. Brinchi L y colaboradores han estudiado el incremento de la longitud entre el grupo sulfonato y grupo amonio, concretamente en micelas de SB3-14 y SB4-14, observando que en el caso del bromuro de 4-nitrofenil no existe diferencia en el valor de la constante de unión del substrato (*Brinchi L et al, 1999*).

Si se tienen en cuenta los efectos de la carga micelar, donde son importantes las interacciones electrostáticas se puede concluir que, a igualdad en la longitud de la cadena hidrocarbonada, las constantes de unión de ambos fármacos en presencia de micelas catiónicas son superiores a las de las micelas zwitteriónicas estudiadas, debido a que las interacciones electrostáticas juegan un papel importante; este hecho se debe a que en las micelas catiónicas existe una atracción de la carga positiva de los grupos de cabeza del

surfactante y en las micelas zwitterónicas que tienen carga neutra, solo intervienen interacciones coulombicas de los centros cargados positivamente, pudiendo incluso estar repelidas por los centros aniónicos, lo cual es lógico según los resultados experimentales obtenidos en presencia de micelas catiónicas y en presencia de micelas zwitterónicas, para ambos fármacos objeto de estudio.

4.2.2.4.3.4. Efecto de la concentración de nucleófilo.

Como puede observarse en las **Tablas 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.47, 4.48, 4.49 y 4.50** en los dos fármacos objeto de estudio se puede observar que los valores de K_s son independientes de la concentración de NaOH, en los cuales no existe mucha variación de la constantes de unión del substrato a la micela; estos resultados son diferentes a los obtenidos en presencia de micelas catiónicas, lo que puede justificarse, en el caso de las micelas zwitterónicas a una débil unión de los iones hidroxilo a la superficie de dichas micelas.

4.2.2.4.3.5. Efecto de la hidrofobicidad del substrato.

La hidrofobicidad del substrato se pone de manifiesto por los valores de K_s obtenidos para cada uno de los fármacos estudiados, en todas las micelas zwitterónicas utilizadas se observa que los valores de K_s son siempre mayores para el Triflusal que para el AAS, al igual que ocurre en todas las micelas catiónicas estudiadas, debido a la mayor liposolubilidad del Triflusal que del AAS. Se han comparado los valores de las K_s del Triflusal y AAS en micelas catiónicas y zwitterónicas de la misma longitud de la cadena, resultado que la diferencia entre ellas es mayor en las micelas catiónicas, siendo 5.9; 5.7 y 4.8 para las micelas CTABr, TTABr y DoTABr, respectivamente y 3; 3.5 y 4.8 para SB3-16, SB3-14 y SB3-12, respectivamente. Según estas relaciones establecidas se deduce que la hidrofobicidad del substrato tiene una mayor influencia en micelas catiónicas que en micelas zwitterónicas.

4.2.2.4.4. HIDRÓLISIS ALCALINA EN PRESENCIA DE MICELAS NO IÓNICAS.

Es sabido que las micelas no iónicas pueden tener un ligero efecto sobre las reacciones de substratos moderadamente hidrofóbicos con iones, produciendo una inhibición de las mismas (*Khan MN^e et al, 2001; Foroudian H et al, 2002; Khan MN et al, 2004; Rodríguez A et al, 2004*). Estos se han tratado cuantitativamente considerando las micelas como un medio de reacción distinto al agua, es decir, como pseudofases. La constante de velocidad global depende, en cada región, de las concentraciones de reactivos y de las constantes de velocidad (*Romsted LS et al, 1985; Bunton CA et al, 1991*).

Muchos surfactantes no iónicos presentan una cadena de polioxietileno unida a un grupo aril-alquil o alquil hidrofóbico y sus micelas no deberían interactuar coulombicamente con iones; existen estudios que indican que la extensa capa de polioxietileno o empalizada no debe excluir al agua, la cual penetra profundamente y los iones no deben de estar excluidos; sin embargo la concentración de iones en esta zona es menor que en agua presentando por la tanto una menor penetración para aquellos iones más hidrofílicos (*Romsted LS, 1996; Phillies GDJ et al, 1997*).

Se ha demostrado que las micelas derivadas de polioxietileno inhiben pero no suprimen las reacciones con iones OH^- y F^- con *p*-nitrofenildifenilfosfato y *p*-nitrofenildifenilfosfinato (Bunton CA et al, 1999), 2,4-dinitroclobenzoato (Foroudian H et al, 2002), ftalimida (Khan MN^g et al, 2002), 4-nitroftalimida (Khan MN^h et al, 2002), securinina (Lajis NH et al, 1998), fenilbezoato y fenilsalicilato (Khan MN^e et al, 2001; Khan MN et al, 2004). Generalmente, en estas dos últimas moléculas los efectos de las micelas no iónicas son los mismos que en las micelas aniónicas, es decir, inhiben la reacción de hidrólisis alcalina debido a la elevada hidrofobicidad que presentan estas moléculas.

En esta parte de la Memoria se pretende observar el efecto que producen las micelas no iónicas sobre las reacciones bimoleculares, utilizando como surfactante no iónico el Dodecil polioxietileno 23 conocido también como Brij 35 o C₁₂E₂₃.

Para ello se ha realizado un estudio cinético de la reacción de hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas no iónicas de Brij 35; el rango de concentración analizado ha sido el comprendido entre 0.001 y 0.055 M; el reactivo NaOH se ha utilizado a tres concentraciones diferentes: 0.005, 0.01 y 0.02 M. La reacción se ha seguido por la monitorización espectrofotométrica de la aparición de los productos de hidrólisis correspondientes del AAS y Triflusal a 296.5 y 308 nm, respectivamente, a la temperatura de 37 °C. La variación de la absorbancia en función del tiempo se muestra en la **Figura 4.58**. Las **Tablas 4.51** y **4.52** recogen las constantes de pseudoprimer orden correspondientes a la hidrólisis alcalina de los fármacos objeto de estudio en presencia de micelas de Brij 35, obtenidas del valor de las pendientes de las correspondientes representaciones de orden uno mediante ajuste por mínimos cuadrados lineal con coeficientes de correlación superiores a 0.999 en todo momento. La representación gráfica de las k_{obs} en función de la concentración de surfactante está representada en las **Figuras 4.59** y **4.60**.

4. Resultados y discusión

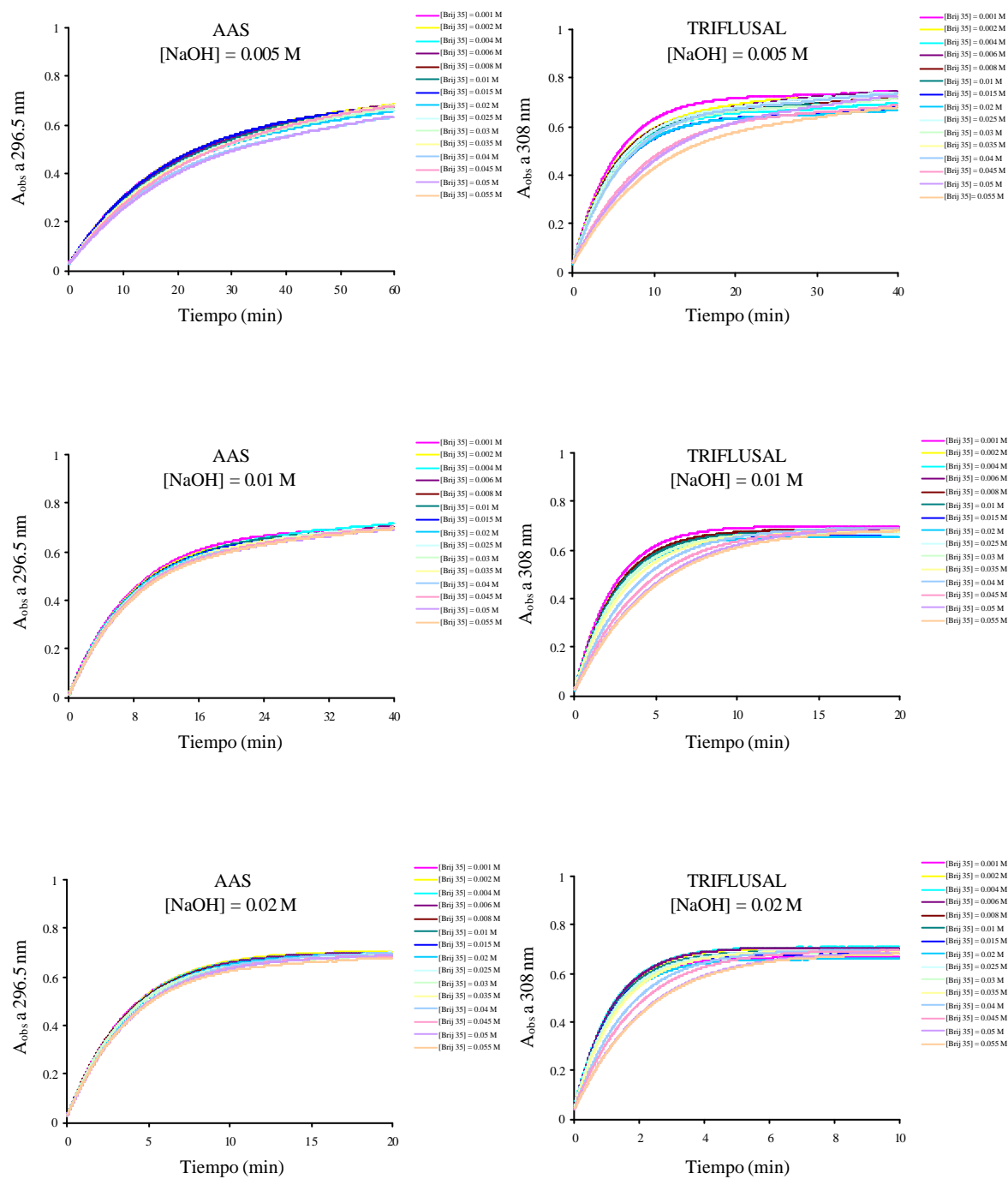


Figura 4.58. Valores de absorbancia observada (A_{obs}) en función del tiempo para la aparición de los productos de hidrólisis del AAS y Triflusal, respectivamente, AS y HTB a 37 °C en presencia de no iónicas de Brij 35 a distintas concentraciones de NaOH; $[Triflusal]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M; $[AAS]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ M.

4.2.2.4.4. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas no iónicas

Tabla 4.51. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de Brij 35 en la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes concentraciones de NaOH.

| [Brij 35] (M) | [NaOH] (M) | | |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.071 | 0.1431 | 0.3107 |
| 0.002 | 0.0702 | 0.1415 | 0.3082 |
| 0.004 | 0.0695 | 0.1387 | 0.2965 |
| 0.006 | 0.0675 | 0.1323 | 0.2871 |
| 0.008 | 0.0643 | 0.1311 | 0.2857 |
| 0.01 | 0.0627 | 0.1297 | 0.2774 |
| 0.015 | 0.0584 | 0.1206 | 0.2678 |
| 0.02 | 0.0559 | 0.1134 | 0.2597 |
| 0.025 | 0.0526 | 0.1135 | 0.2492 |
| 0.03 | 0.0513 | 0.1103 | 0.2256 |
| 0.035 | 0.0526 | 0.1024 | 0.2077 |
| 0.04 | 0.0499 | 0.1033 | 0.2128 |
| 0.045 | 0.0462 | 0.0956 | 0.2026 |
| 0.05 | 0.0437 | 0.0845 | 0.1991 |
| 0.55 | 0.0402 | 0.0840 | 0.1831 |

(a) Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.999.

Tabla 4.52. Variación de la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) con la concentración de Brij 35 en la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes concentraciones de NaOH.

| [Brij 35] (M) | [NaOH] (M) | | |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 0.005 | 0.01 | 0.02 |
| | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) | k_{obs} (min ⁻¹) |
| 0.001 | 0.2164 | 0.4119 | 0.8871 |
| 0.002 | 0.2134 | 0.4076 | 0.8283 |
| 0.004 | 0.2028 | 0.3933 | 0.7828 |
| 0.006 | 0.1918 | 0.3854 | 0.7356 |
| 0.008 | 0.1892 | 0.3679 | 0.6954 |
| 0.01 | 0.1607 | 0.3532 | 0.6667 |
| 0.015 | 0.1757 | 0.3336 | 0.655 |
| 0.02 | 0.1501 | 0.2805 | 0.6164 |
| 0.025 | 0.1219 | 0.2532 | 0.5662 |
| 0.03 | 0.1199 | 0.2475 | 0.5205 |
| 0.035 | 0.1075 | 0.2368 | 0.4585 |
| 0.04 | 0.0971 | 0.2158 | 0.4219 |
| 0.045 | 0.0934 | 0.2099 | 0.3995 |
| 0.05 | 0.0898 | 0.1946 | 0.3747 |
| 0.055 | 0.0926 | 0.1927 | 0.3298 |

(a) Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T^a = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % (v/v) CH₃CN.
 (b) Todos los R² están alrededor de 0.9999.

4. Resultados y discusión

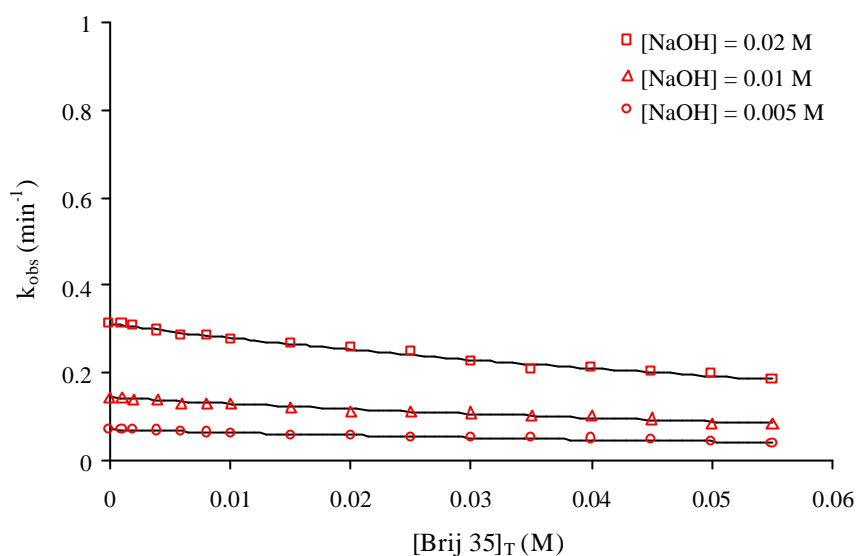


Figura 4.59. Efecto de la concentración total de Brij 35 sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de Brij 35 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados según la **Ecuación 4.34**.

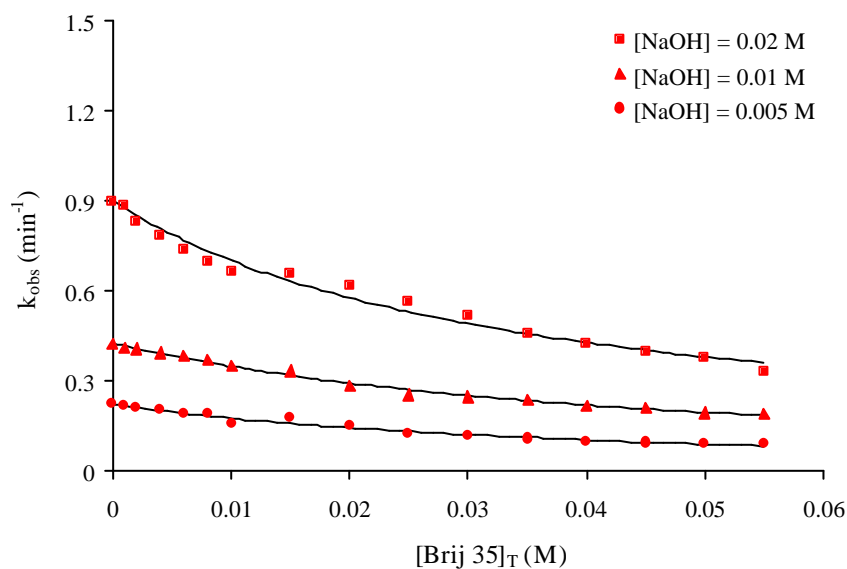


Figura 4.60. Efecto de la concentración total de Brij 35 sobre la constante de pseudoprimer orden (k_{obs}) para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes $[NaOH]$ en presencia de micelas de Brij 35 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados según la **Ecuación 4.34**.

4.2.2.4.4.1. Efecto de la concentración de surfactante.

Como puede observarse en las **Figuras 4.59** y **4.60** los valores de k_{obs} disminuyen gradualmente con un incremento en la concentración de Brij 35 en los dos fármacos objeto de estudio. Este decrecimiento no lineal se puede explicar según el modelo de pseudofase micelar, al igual que en las micelas zwitteriónicas.

En las micelas zwitteriónicas, la disminución de los valores de la constante de pseudoprimer orden con la concentración de surfactante se ha atribuido a los efectos del medio y a la distinta localización de los reactantes, debido a que la unión de los substratos es superior a la débil unión de los iones OH^- (Foroudian H et al, 2002). En el caso de las micelas no iónicas se podría atribuir a estos dos factores, pero además es necesario indicar que tanto en micelas zwitteriónicas como en micelas iónicas se ajustan los datos cinéticos según el modelo de PP y de PPIE, respectivamente.

Sin embargo, la región de reacción interfacial de micelas iónicas y zwitteriónicas es relativamente compacta y es razonable asumir que su composición es uniforme, siendo posible distinguir claramente entre la pseudofase micelar y acuosa (Romsted LS, 1985; Bunton CA et al, 1991). Esta distinción no es tan obvia para las micelas no iónicas de polioxietileno donde la capa de empalizada es relativamente grande comparada con el core apolar y está extensamente hidratada (Cerichelli G et al, 1996; Romsted LS, 1996; Phillis GDJ et al, 1997). Los surfactantes no iónicos generalmente tienen un peso molecular mayor y las cadenas hidrocarbonadas están más extendidas que las micelas zwitteriónicas e iónicas. Por ejemplo, con 0.1 M de surfactante y asumiendo un número de agregación de 100 la distancia entre cada grupo de cabeza es de 94 \AA y para un N 1000 es de 212 \AA , el cual es justamente la suma del radio de las micelas esféricas con una longitud de cadena extendida de aproximadamente 100 \AA , es decir para Brij 35, donde se muestra una ligera distinción entre las pseudofases micelar y acuosa de los surfactantes no iónicos en disolución (Cerichelli G et al, 1996).

De manera que los efectos inhibidores de estas micelas se pueden atribuir también no solo a los dos factores citados anteriormente sino también a la no uniformidad en la concentración de los dos reactantes en la región de reacción (*Foroudian H et al, 2002*).

4.2.2.4.4.2. Análisis cuantitativo.

La variación de la constante de velocidad de pseudoprimer orden en función de la concentración de surfactante no iónico se puede tratar cuantitativamente según el modelo de pseudofase simple micelar, según el cual, se asume que tanto los reactantes como los substratos y los iones OH^- se distribuyen entre la pseudofase acuosa y micelar como se muestra en el **Esquema 4.6**.

En este caso se ha empleado la misma técnica de mínimos cuadrados lineal para el cálculo de los parámetros no conocidos de k_M^h y K_s según la **Ecuación 4.34** utilizando como valor k_w^h el obtenido en ausencia de micelas y como valor de cmc , el indicado en el estudio conductimétrico, tomado de la bibliografía. Estos parámetros obtenidos presentan un buen ajuste de los datos experimentales quedando reflejados en la **Tablas 4.53 y 5.54**.

Para soluciones micelares no iónicas, la constante de pseudoprimer orden en agua se puede comparar directamente con la constante de pseudofase micelar ya que la superficie en las micelas no iónicas, al no tener carga tienen elevado carácter hidrofílico por lo que la cantidad de iones OH^- en la pseudofase micelar debería ser la misma en las dos pseudofases (*Graciani MM et al, 2002*).

4.2.2.4.4. Hidrólisis alcalina en presencia de micelas no iónicas

Tabla 4.53. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.34** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas zwitteriónicas de Brij 35.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (M ⁻¹) | k_M^h (min ⁻¹) | R ^{2(b)} |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 0.005 | 0.7100 | 12±4 | -0.7190±0.0008 | 0.9995 |
| 0.01 | 0.1440 | 10±3 | -0.1736±0.0010 | 0.9810 |
| 0.02 | 0.3120 | 10±3 | -0.3656±0.0010 | 0.9871 |

Condiciones: [AAS]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de Brij 35.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados según la **Ecuación 4.34**.

Tabla 4.54. Parámetros empíricos calculados para el **Ecuación 4.34** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas zwitteriónicas de Brij 35.

| [NaOH] (M) | k_w^h (a) (min ⁻¹) | K_s (M ⁻¹) | k_M^h (min ⁻¹) | R ^{2(b)} |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 0.005 | 0.2228 | 24±5 | -0.1719±0.01 | 0.9775 |
| 0.01 | 0.4261 | 21±3 | -0.4494±0.04 | 0.9909 |
| 0.02 | 0.8991 | 30±6 | -0.8706±0.08 | 0.9871 |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2x10⁻⁴ M, T = 37 °C, ? = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Obtenida en ausencia de micelas de Brij 35.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste no lineal mediante mínimos cuadrados según la **Ecuación 4.34**.

En los datos que se muestran en las **Tablas 4.53** y **4.54** para los valores de k_M^h se puede observar que esta constante de pseudoprimer orden aparece con signo negativo; si bien este resultado no tiene sentido físico alguno, el valor absoluto de esta constante indica que es muy similar a los obtenidos de k_w en ausencia de micelas, lo que demuestra que la constante dieléctrica del medio no es tan diferente como en el caso de micelas zwitteriónicas; este hecho pone de manifiesto que estas micelas no iónicas están muy hidratadas, lo que podría estar justificado en que los valores de la k_{obs} disminuyen menos con la concentración del surfactante que en micelas zwitteriónicas.

Comparando los valores de K_s para ambos fármacos en micelas no iónicas con las micelas zwitteriónicas de igual longitud de cadena hidrofóbica, las cuales son también formas neutras, indican que en micelas zwitteriónicas existe una mayor unión de los mismos debido a que pueden existir interacciones coulombicas de los substratos con los centros cargados positivamente, interacciones que no intervienen en la unión de los mismos en las micelas no iónicas, en las que solo interviene la liposolubilidad de la molécula.

Ya en las micelas zwitteriónicas se han indicado las posibles compensaciones que pudiese tener el método de mínimos cuadrados no lineal según la **Ecuación 4.34**; por ello se ha realizado un ajuste mediante mínimos cuadrados lineal según la **Ecuación 4.36**. De igual manera se ha realizado también para las micelas no iónicas de Brij 35. La representación gráfica de Y frente a la concentración de Brij 35 queda reflejada en las **Figuras 4.61** y **4.62** obteniendo una recta de cuya pendiente se obtiene el valor de K_s y de la ordenada en el origen se obtiene el valor de la cmc . Dichos valores quedan reflejados en las **Tablas 4.55** y **4.56** para el Triflusal y AAS, respectivamente.

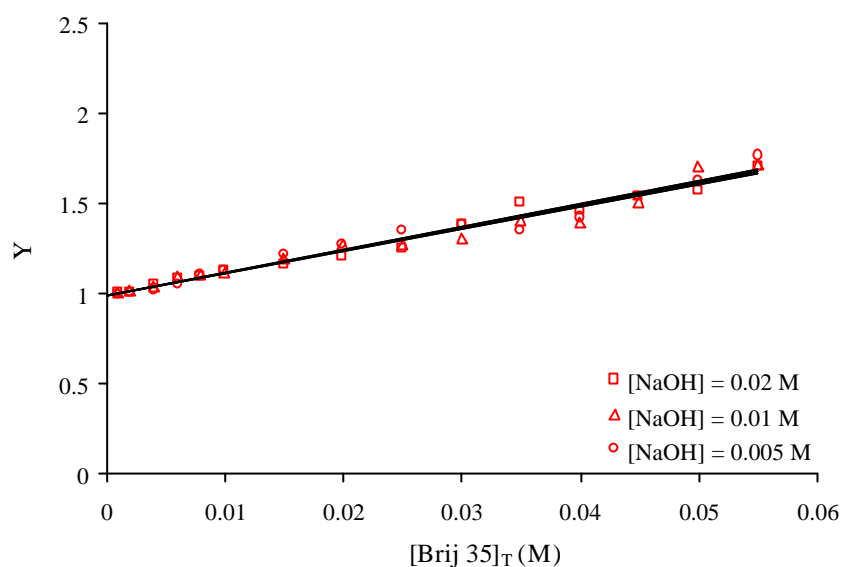


Figura 4.61. Efecto de la [surfactante] sobre la relación $Y = k_w^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de Brij 35 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados líneal según la **Ecuación 4.36**.

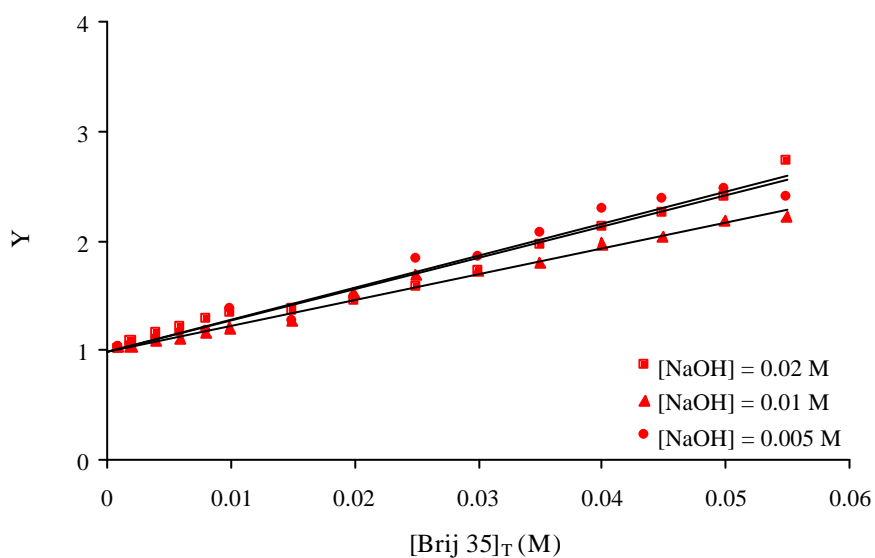


Figura 4.62. Efecto de la [surfactante] sobre la relación $Y = k_w^h / k_{obs}$ para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal a diferentes [NaOH] en presencia de micelas de Brij 35 a 37 °C. Las líneas continuas son los puntos calculados por mínimos cuadrados líneal según la **Ecuación 4.36**.

4. Resultados y discusión

Tabla 4.55. Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.36** para la reacción de hidrólisis alcalina del AAS en presencia de micelas no iónicas de Brij 35.

| [NaOH] (M) | $y = ax + b^{(a)}$ | $R^{2(b)}$ | K_s (M ⁻¹) | <i>cmc</i> (M) |
|---------------|------------------------|------------|-----------------------------|---------------------|
| 0.005 | $y = 12.624x + 0.9940$ | 0.9822 | 12 | $0.4 \cdot 10^{-5}$ |
| 0.01 | $y = 12.378x + 0.9940$ | 0.9670 | 12 | $0.4 \cdot 10^{-5}$ |
| 0.02 | $y = 12.314x + 0.9929$ | 0.9717 | 12 | $0.6 \cdot 10^{-5}$ |

Condiciones: [AAS]₀ = 2×10^{-4} M, T = 37 °C, λ = 296.5 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Ecuación correspondiente a la recta de regresión lineal.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados según la **Ecuación 4.36**.

Tabla 4.56 Parámetros empíricos calculados según la **Ecuación 4.36** para la reacción de hidrólisis alcalina del Triflusal en presencia de micelas no iónicas de Brij 35.

| [NaOH] (M) | $y = ax + b^{(a)}$ | $R^{2(b)}$ | K_s (M ⁻¹) | <i>cmc</i> (M) |
|---------------|------------------------|------------|-----------------------------|---------------------|
| 0.005 | $y = 29.302x + 0.9916$ | 0.9732 | 30 | $0.3 \cdot 10^{-5}$ |
| 0.01 | $y = 23.414x + 0.9975$ | 0.9899 | 23 | $0.1 \cdot 10^{-5}$ |
| 0.02 | $y = 28.300x + 0.9976$ | 0.9797 | 28 | $0.1 \cdot 10^{-5}$ |

Condiciones: [Triflusal]₀ = 2×10^{-4} M, T = 37 °C, λ = 308 nm, la mezcla de reacción contiene 3 % v/v CH₃CN.

(a) Ecuación correspondiente a la recta de regresión lineal.

(b) Coeficiente de correlación para el ajuste lineal mediante mínimos cuadrados según la **Ecuación 4.36**.

De los resultados experimentales obtenidos en las **Tablas 4.55** y **4.56** se puede deducir que el valor de K_s no es muy diferente del obtenido mediante el método de mínimos cuadrados no lineal representado en las **Tablas 4.53** y **4.54**. Los valores de la *cmc* son similares a los utilizados en el método conductimétrico según la bibliografía.

4.2.2.4.4.3. Efecto de la concentración de nucleófilo.

Como se puede observar en las **Tablas 4.53, 4.54, 4.55** y **4.56** en los dos fármacos objeto de estudio se puede observar que los valores de K_s son independientes de la concentración de NaOH, en los cuales no existe mucha variación de la constantes de unión del substrato a la micela; estos resultados son diferentes a los obtenidos en presencia de micelas catiónicas, pero similares a los obtenidos en presencia de micelas zwitteriónicas, lo que indica que en las formas neutras la concentración de iones OH^- no tiene gran efecto sobre la incorporación del substrato.

4.2.2.4.4.4. Efecto de la hidrofobicidad del substrato.

Los valores de K_s obtenidos del ajuste cinético mediante mínimos cuadrados no lineal indica que la unión del Triflusal es superior a del AAS como consecuencia de la mayor hidrofobicidad del fármaco, como se manifiesta en los valores superiores de esta constante. En la hidrólisis alcalina de otras moléculas estudiadas se producen los mismos efectos de inhibición como en el caso del fenilbenzoato, obteniendo un elevado valor de K_s ($875 M^{-1}$) (*Khan MN^e et al, 2001*) ya que es una molécula más hidrofóbica que los fármacos objeto de estudio y además es neutra; sin embargo, en el caso del fenilsalicilato ionizado, aunque también es más hidrofóbica que los fármacos objeto de estudio, pero al ser una molécula cargada, en presencia de micelas de Brij 35 el valor de k_{obs} permanece invariable con el incremento de la concentración de Brij 35, de manera que, la no variación en el valor de k_{obs} podría significar un valor de $K_s \approx 0$; este resultado indica que

no tiene afinidad detectable por las micelas no iónicas o bien que $K_s \neq 0$ donde la localización de las moléculas de fenilsalicilato ionizado en la pseudofase micelar es muy similar a la de la pseudofase acuosa en términos de la polaridad y concentración de agua (Khan MN^e et al, 2001). En este caso, la primera posibilidad ha quedado descartada ya que estas micelas producen modificaciones, tanto del pK_a como del pK_b del fenilsalicilato ionizado (Khan MN^b et al, 1999). Además, podría justificarse que en la hidrólisis alcalina del fenilsalicilato ionizado interviene el agua monomérica como reactivo y no es así en el caso de los fármaco objeto de estudio, en los que la catálisis por parte del agua ha resultado insignificante comparada con la del ion OH^- en medio alcalino ya que $k_{obs} = H_2O[OH^-]$ es insignificante con respecto a $k_{obs} = NaOH[OH^-]$ bajo estas condiciones experimentales (Khan MN^e et al, 2001).

Los esteres y alcoholes monofuncionales como los que tienen grupos de cabeza de Brij 35 causan una disrupción de la estructura del agua a elevada fracción molar de cosolventes orgánicos en mezcla con disolventes acuosos, de manera que en la interacción de ambos se produce más agua monomérica y por tanto incrementa la hidrólisis del fenilsalicilato ionizado. Este argumento es correcto y es una mera coincidencia el que los efectos del aumento en la concentración de agua en la vecindad de los iones de fenilsalicilato es, aproximadamente un contrabalance de la disrupción de la estructura del agua por los grupos de cabeza, de ahí que el valor de K_s es superior en los fármacos objeto de estudio, aunque estos son más hidrofílicos que el fenilsalicilato ionizado (Khan MN^e et al, 2001). Sin embargo, el comportamiento es diferente en la hidrólisis alcalina del fenilsalicilato ionizado en presencia de micelas no iónicas de C₁₆E₁₀ Brij 58; los resultados experimentales indican una inhibición, resultando un valor de la constante de unión a la micela de 62 M⁻¹ y 52 M⁻¹ en presencia de NaOH, debido la baja concentración de agua que existe alrededor de las moléculas de fenilsalicilato en su forma ionizada. En el caso del fenilbenzoato los valores son 1358 M⁻¹ y 1575 M⁻¹ en estas mismas micelas de C₁₆E₁₀ (Khan MN et al, 2004).

5. CONCLUSIONES

Según los resultados y discusión de los datos experimentales obtenidos, junto con la bibliografía consultada, en la presente Memoria se han deducido las conclusiones que se enumeran a continuación:

1. De los resultados obtenidos en el estudio conductimétrico se establece que la estructura del surfactante influye en el proceso de formación micelar, hecho que se pone de manifiesto en los valores de los parámetros fisicoquímicos estudiados: concentración micelar crítica (cmc), grado de ionización micelar (α) y fracción de superficie micelar neutralizada (β); de manera que el valor de la cmc es mayor para los surfactantes iónicos que para los surfactantes zwitteriónicos y no iónicos debido a que las repulsiones electrostáticas entre los distintos monómeros que constituyen las micelas son mayores en los surfactantes iónicos. Para surfactantes catiónicos el valor de la cmc es menor a medida que incrementa el tamaño del grupo de cabeza y disminuye la longitud de la cadena hidrofóbica, mientras que α es mayor a medida que aumenta el tamaño del grupo de cabeza polar y longitud de la cadena hidrocarbonada apolar; el valor de β varía de forma inversa a α .

5. Conclusiones

2. La caracterización espectrofotométrica UV-Vis en medio acuoso y micelar ha permitido conocer las características espectrales de absorción de los fármacos de estudio y de sus productos de hidrólisis. Estas no mostraron variación alguna en la longitud de onda máxima de absorción, tanto en ausencia como en presencia de los surfactantes utilizados; mientras que la intensidad de la señal de absorción emitida por los productos de reacción es superior en los dos fármacos analizados, hecho determinante para que el seguimiento cinético se realice en función de la aparición de los productos de hidrólisis a sus respectivas longitudes de onda de máxima de absorción, las cuales fueron diferentes para el AS y HTB.

3. A partir del estudio cinético en ausencia de surfactantes se concluye que la reacción de hidrólisis alcalina del AAS y Triflusal es bimolecular, por lo que la variación de la constante de pseudoprimer orden con el incremento de la concentración de nucleófilo es lineal. La mayor velocidad de reacción en el caso del Triflusal está justificada por una constante de segundo orden en medio acuoso superior al AAS que permite concluir que la presencia del grupo trifluorometilo en la molécula induce un efecto favorable al ataque de los iones reactivos, al aumentar la electrofilia del carbono carbonílico adyacente al grupo éster.

4. En el estudio cinético en presencia de surfactantes se ha observado que la presencia de micelas induce cambios en la velocidad de la reacción de hidrólisis alcalina de ambos fármacos; los mecanismos de reacción implicados dependen fundamentalmente de la carga del surfactante. En todas las micelas catiónicas el aumento de velocidad a bajas concentraciones de surfactante se debe a un incremento en la concentración del substrato en la fase micelar, concretamente en la capa de Stern; sin embargo, una vez que el substrato está totalmente micelado, un aumento en la concentración de surfactante lleva consigo un mayor número de contraiones de la micela que compiten con los iones reactivos por la superficie micelar cargada, dando lugar a una disminución de la velocidad en el caso de micelas catiónicas con contraión no reactivo, mientras que cuando el contraión es el propio ión reactivo no existe modificación alguna de la misma al existir dicha competición

interiónica. En las micelas aniónicas de LSNa la velocidad de hidrólisis aumenta ligeramente de forma lineal con la concentración de surfactante debido a un incremento tanto del sustrato como de los contraiones reactivos en una zona intermedia entre la capa de Stern y Gouy-Chapman. En las micelas zwitteriónicas y no iónicas la velocidad de la reacción disminuye conforme incrementa de la concentración de surfactante, hecho que puede justificarse debido a la baja polaridad del medio micelar respecto del medio acuoso y distinta localización de ambos reactantes en la pseudofase micelar, como consecuencia de la diferencia de hidrofobicidad de los mismos; en micelas no iónicas incluso puede atribuirse a una distribución no uniforme de los reactantes. La presencia de sales en micelas catiónicas de CTABr produce un efecto inhibitorio que puede explicarse por un aumento en la concentración de los contraiones no reactivos que dan lugar al desplazamiento de los contraiones reactivos de las inmediaciones de ambos sustratos.

5. La aplicación de modelos cinéticos permite el cálculo de parámetros empíricos como constantes de velocidad micelar, constantes de unión del sustrato e iones a la superficie micelar y constantes de intercambio iónico; dichos parámetros explican los efectos del medio y de la concentración micelar, en la hidrólisis alcalina de dichos fármacos de estudio en función de la estructura del surfactante; de manera, que el modelo de PPIE, modelo de PS-acción de masas, y modelo de PS simple se utilizan para micelas catiónicas con contraiones no reactivos, micelas aniónicas y catiónicas con contraiones reactivos y micelas zwitteriónicas y no iónicas, respectivamente.

6. De los valores obtenidos de las constantes de intercambio iónico y de las constantes de equilibrio de unión de los iones a las micelas catiónicas se confirma que la afinidad de los iones por la superficie micelar sigue el orden $OH^- > Cl^- > Br^-$ y que el proceso de intercambio iónico es menor conforme disminuye la longitud de la cadena hidrofóbica debido a un mayor grado de disociación de los contraiones, justificado por los valores de α . El valor de estas constantes ha sido contrastado por el valor obtenido en presencia de sales.

5. Conclusiones

7. Las constantes de unión de ambos obtenidas para ambos fármacos en todas las micelas estudiadas conllevan a deducir que en la asociación fármaco-micela intervienen fuerzas de tipo electrostático que se pone de manifiesto por los distintos valores obtenidos en función de la carga del surfactante, los cuales siguen la secuencia: catiónicas > zwitteriónicas > no iónicas > aniónicas; pero también intervienen fuerzas de tipo hidrofóbico ya que un aumento en la longitud de la cadena hidrocarbonada conduce a una mayor unión de ambos fármacos a las micelas catiónicas y zwitteriónicas debido que aumente el espacio disponible para los mismos. En el caso de micelas que difieren solo en el tamaño del grupo de cabeza polar, un aumento del mismo ocasiona una disminución de la unión del AAS ya que el grupo etilo del CDEABr actúa como protector de la carga positiva, mientras que en el caso del Triflusal, provoca un aumento de la unión del mismo debido al ambiente más apolar que proporciona el grupo etilo. La afinidad de los contraiones por la superficie micelar catiónica conduce a que la unión del substrato sea mayor a medida que disminuya la afinidad del contraión a la misma siguiendo la secuencia CTAOH > CTACl > CTABr.

8. Para los dos fármacos de estudio los valores de las constantes cinéticas de orden dos en fase micelar en todas las micelas catiónicas estudiadas son menores que las correspondientes en medio acuoso; este hecho indica que todas las micelas catiónicas producen una inhibición de la reacción de hidrólisis alcalina desestabilizando el estado de transición de la reacción, favorecida por la disociación del grupo ácido adyacente al centro de reacción. La reactividad química de las micelas disminuye en la secuencia CTAOH > CTACl > CTABr y a medida que aumenta la longitud de la cadena apolar debido a una mayor protección de los fármacos. En el caso de las micelas zwitteriónicas los valores insignificantes de la constante de primer orden en fase micelar con respecto a la misma en la fase acuosa indican que la constante dieléctrica del medio es insignificante con respecto a la fase acuosa, justificando así mismo su efecto inhibidor.

9. Los valores de las constantes de unión del substrato y de los contraiones a la micela, constantes de velocidad de orden dos en fase acuosa y micelar y constantes de

intercambio iónico obtenidas para micelas catiónicas dependen del carácter hidrofóbico del sustrato, siendo mayor en todas las micelas estudiadas en el caso del Triflusal, excepto en el caso de las micelas aniónicas que según la literatura científica, el valor de dicha constante es independiente de la hidrofobicidad del sustrato.

10. Un aumento en la concentración del nucleófilo favorece la solubilización de ambos sustratos objeto de estudio en presencia de micelas catiónicas, hecho que se justifica debido a que a mayor concentración de NaOH, mayores son los valores de K_s obtenidos, mientras que en las micelas zwitteriónicas y no iónicas parece no tener ningún efecto; por todo ello se puede concluir que en las micelas cargadas con signo contrario al sustrato reactivo son importantes las interacciones electrostáticas con el sustrato así como con el sustrato reactivo.

6. BIBLIOGRAFÍA

A

- Abraham MH, Chadha HS, Dixon JP et al. Hydrogen-bonding 40. Factors that influence the distribution of solutes between water and sodium dodecyl-sulfate micelles. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2*; 5 (887-894) 1995.
- Abuin EB, Lissi EA. Substrate partitioning and chemical equilibrium in a micellar solution. *Journal of Chemical Education* 69; 4 (340-342) 1992.
- Acarin L, González B, Castellano B. Oral administration of the anti-inflammatory substance triflusal result in the downregulation of constitutive transcription factor NF-kappaB in the postnatal rat brain. *Neuroscience Letters* 288 (41-44) 2000.
- Aeberhard EE, Henderson SA, Arabolos NS, Griscavage JM, Castro FE, Barrett CT et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit expression of the inducible nitric oxide synthase gene. *Biochemical Biophysical Research Communications* 208 (1053-1059) 1995.
- Alargova RG, Kochijashky II, Sierra ML, et al. Micelle aggregation numbers of surfactants in aqueous solutions: A comparison between the results from steady-state and time-resolved fluorescence quenching. *Langmuir* 14; 19 (5412-5418) 1998.
- Alibrandi G, Coppolino S, Micali N, Villari A. Variable pH kinetics: an easy determination of pH-rate profile. *Journal of Pharmaceutical Science* 90; 3 (270-274) 2001.
- Alibrandi G, Micali N, Trusso S, Villari A. Hydrolysis of aspirin studied by spectrophotometric and fluorimetric variable-temperature kinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85; 10 (1105-1108) 1996.

6. Bibliografía

- Alibrandi G^a, Coppolino S, D'Alberti S, Ficarra P, Micali N, Villari A. Variable-ionic strength kinetic experiments in drugs stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92; 8 (1730-1733) 2003.
- Alibrandi G^b, Coppolino S, D'Alberti S, Ficarra P, Micali N, Villari A. Fast drugs stability determination by LC variable-parameter kinetic experiments. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 32; 8 (1073-1079) 2003.
- Allohedan HA, Bunton CA, Romsted LS. Micellar effects upon the reaction of hydroxide ion with N-alkyl-2-bromopyridinium ion. *Journal of Organic Chemistry* 47; 18 (3528-3532) 1982.
- Allohedan HA. Micellar effects upon rates of SN2 reactions of halide-ions. *Journal of Physical Chemistry* 94; 21 (8226-8231) 1990.
- Allohedan HA. Nucleophilicity of halide ions in the micellar pseudophase. *Tetrahedron* 45; 6 (1747-1754) 1989.
- Allohedan HA. Quantitative treatment of micellar effects upon nucleophilic-substitution. *Journal Chemical Society-Perkin Transactions* 2; 8 (1707-1713) 1995.
- Allohedan HA. Reactions of betaine esters with hydroxide ion in reactive and unreactive counterions surfactant. *Tetrahedron* 43; 2 (345-350) 1987.
- Almeida L, Borissevitch EI, Victor EY, Tabak M. Different micellar parking and hydrophobicity of the membrana probes TEMPO and Tempol. Influence their partition between aqueous and micellar rather than location in the micelle interior. *Journal of Colloid & Interface Science* 203 (456-463) 1998.
- Almgren M, Swarup S. Size of Sodium dodecylsulfate micelles in the presence of additives. Multivalent and hydrophobic counterions, cationic and non ionic surfactant. *Journal of Physical Chemistry* 87; 5 (876-881) 1983.
- Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *European Journal of Pharmacology* 447 (1-9) 2002.
- Amin AR, Vyas P, Attur MG, Leszczynska-Piziak J, Patel IR, Weissmann G et al. The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* (7926-7930) 1995.
- Andersen SI, Christensen SD. The critical micelle concentration of asphaltenes as measured by calorimetry. *Energy & Fuels* 14;1 (38-42) 2000.
- Anderson DC et al. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-Induced gastric mucosal injury. *American Journal Physiology* 265; 5 (G993-G998) 1993.
- Andrew I, Schafer MD. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *The American Journal of Medicine* 106; 5B (25S-36S) 1999.
- Archontaki HA. Kinetic study on the degradation of indomethacin in alkaline aqueous solutions by derivative ultraviolet spectrophotometric. *Analyst* 120 (2627-2634) 1995.
- Arias M, García-Rio L, Mejuto JC, Rodríguez DP, Simal GJ. Influence of micelles on the basic degradation of carbofuran. *Journal of Agricultural & Food Chemistry* 53 (7172-7178) 2005.
- Aronow WS. Triflusal. *Drugs* 55; 6 (823-833) 1998.

- Asai S, Nakamura H, Yamada M. Micellar-catalized alkaline hydrolysis of *n*-butylacetate by cetyltrimethylammonium bromide. *Chemical Engineering Journal* 67 (19-25) 1997.
- Ascone I, D'Angelo P, Pavel NV. Xas study of Solubilization loci of brominated molecules in aqueous micellar solutions. *Journal of Physical Chemistry* 98; 11 (2982-2990) 1994.
- Aswal VK ^a, Goyal PS. Dependence of the size of micelles on the salt effect in ionic micellar solutions. *Chemical Physics Letters* 364 (44-50) 2002.
- Aswal VK ^b, Goyal PS. Role of counterion distribution on the structure of micelles in aqueous salt solutions: small-angle neutron scattering study. *Chemical Physics Letters* 357 (491-497) 2002.
- Aswal VK. Effect of the hydrophilicity of aromatic counterions on the structure of ionic micelles. *Journal of Physical Chemistry B* 48 (13323-13328) 2003.
- Atkinson DC, Collier HO. Salicylates: molecular mechanism of therapeutic action. *Advances Pharmacology Chemotherapy* 17 (233-240) 1980.
- Azuma N, Furuuchi S, Takahara H, et al. Electron microscopic study on the influence of determination on casein micelle formation. *Journal of Dairy Science* 81; 1 (64-68) 1998.

B

- Bacaloglu R, Blasko A, Bunton CA, et al. Micellar effects upon rates of SN₂ reactions of choride-ion. Effects of variations in the hydrophobic tails. *Journal of Physical Chemistry* 92; 12 (5062-5068) 1990.
- Bacaloglu R, Blasko A, Bunton CA, Foroudian H. Micellar effects upon oxidation of organic sulfides by anionic oxidants. *Journal of Physical Organic Chemistry* 5; 4 (171-178) 1992.
- Bacaloglu R, Bunton CA, Cerichelli G et al. Micellar effects of SN₂ reactions of chloride ion. 2. Effects of cationics head groups. *Journal of Physical Chemistry* 94; 2 (5068-5073) 1991.
- Bacaloglu R, Bunton CA, Ortega F. Micellar enhancements of rates of SN₂ reactions of halide-ion. The effects of head group size. *Journal of Physical Chemistry* 93; 4 (1497-1502) 1989.
- Bachofer SJ, Simonis U, Nowicki TA. Orientational binding of substituted counterions to the tetradecyltrimethylammonium bromide micellar interface. *Journal of Physical Chemistry* 95; 1 (480-488) 1991.
- Bakshi MS, Kaura A, Mahajan RK. Effect of temperature on the micellar properties of polyoxyethylene glycol ethers and twin tail alkylammonium surfactants. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 262;1-3 (168-174) 2005.
- Bales BL, Tiguida K, Zana R. Effect of the nature of the counterion on the properties of anionic surfactants. 2. Aggregation number-based micelle ionization degrees for micelles of tetraalkylammonium dodecylsulfates. *Journal of Physical Chemistry B* 108; 39 (14948-14955) 2004.

6. Bibliografía

- Banerjee D, Kumar Das P et al. Interaction of ketocyanine dyes with cationic, anionic and neutral micelles. *Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry* 98 (183-186) 1996.
- Bannward B, Demotesmainard F, Schaeverrbeke T, Labat L, Dehais J. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 9; 1 (1-7) 1995.
- Bartet D, Gamboa A, Salpuveda L. Associations of anions to cationic micelles *Journal of Physical Chemistry* 84; (272-275) 1980.
- Barzykin AV, Tachiya M. Reaction kinetics in microdisperse systems with exchange. *Journal of Physical Chemistry* 98; 10 (2677-2687) 1994.
- Bayón Y, Alonso A, Crespo MS. 4-Trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluorometilbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor kappaB activation. *British Journal Pharmacology* 126; 6 (1359-1366) 1999.
- Berndt DC, He Z, Ayoub ME. Substrate structural effects in micellar catalysis with perfluorooctanoic acid. *International Journal of Chemical Kinetics* 24; 8 (695-701) 1992.
- Bhuiyan LB, Outhwaite CW, Bratko D. Structure and thermodynamics of micellar solutions in the modified Poisson-Boltzmann. *Chemical Physics Letters* 193; 4 (203-210) 1992.
- Biggs S, Hill A, Selb J, Candau F. Copolymerization of acrylamide and a hydrophobic monomer in an aqueous micellar medium: effect of the surfactant on the copolymer microstructure. *Journal of Physical Chemistry* 1505-1511. 1992.
- Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 104 (1832-1847) 1993.
- Bjorkman DJ^b. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract and esophagus. *The American Journal of Medicine* 105; 5A (17S-20S) 1998.
- Bjorkman DJ^a. The effects on aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *The American Journal of Medicine* 105 (S8-S12) 1998.
- Blasko A, Bunton CA, Armstrong C, Gotham W, He ZM, Nikles J, Romsted Ls. Acid hydrolyzes of hydrophobic dioxolanes in cationic micelles. A quantitative treatment based on the Poisson-Boltzmann equation. *Journal of Physical Chemistry* 95; 18 (6747-6750) 1991.
- Blasko A^a, Bunton CA, Cerichelli G, McKenzie DC. A nuclear-magnetic-resonance study of ion-exchange in cationic micelles. Successes and failures of models. *Journal of Physical Chemistry* 97; 43 (11324-11331) 1993.
- Blasko A, Bunton CA, Fouroudian H. Oxidations of organic sulfides in aqueous sulfobetaine micelles. *Journal of Colloid and Interface Science* 175; 1 (122-130) 1995.
- Blasko A^b, Bunton CA, Wright S. Micellar charge effects on the oxidation of sulfides by periodate ion. *Journal of Physical Chemistry* 97; 20 (5435-5442) 1993.

-
- Bobicã C, Anghel DF, Voicu A. Effect of hydrophobicity and electrolytes upon the micellar hydrolysis of *p*-nitrophenyl esters. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects*. 105 (305-308) 1995.
 - Bocker J, Brickmann J, Bopp P. Molecular dynamics simulation study of an N-decyltrimethylammonium chloride micelle in water. *Journal of Physical Chemistry* 98; 2 (712-717) 1994.
 - Bonan C, Germani R, Ponti PP et al. Micellar headgroup size and anion nucleophilicity in SN₂ reactions. *Journal of Physical Chemistry* 94; 13 (5331-5336) 1990.
 - Borzak S, Cannon C, Kraft P, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *American Journal Cardiology* 81; 6 (678-681) 1998.
 - Bostrom M, Williams DRM, Ninham BW. Ion specificity of micelles explained by ionic dispersion forces. *Langmuir* 18; 16 (6010-6014) 2002.
 - Botting RM. Cyclooxygenase: Past, present and future. *Journal of Thermal Biology* 31; 1-2 (208-219) 2006.
 - Boyce HW. Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress. *Endoscopy* 47 (547-550) 1998.
 - Bravo C, Leis JR, Pena ME. Effect of alcohols on catalysis by dodecylsulfate micelles. *Journal of Physical Chemistry* 96; 4 (1957-1961) 1992.
 - Brinchi L^a, Di Profio P, Germani R, Savelli G, Gillitt ND, Bunton CA. Micellar effect on SN₂ reactions of alkyl naphthalene-2-sulphonate. The role of hydrophobic substituents. *Journal of Colloid & Interface Science*. 236 (85-95) 2001.
 - Brinchi L^b, Di Profio P, Micheli F, et al. Structure of micellar head-groups and the hydrolysis of phenyl chloroformate. The role of perchlorate ion. *European Journal of Organic Chemistry* 6 (1115-1120) 2001.
 - Brinchi L, Germani R, Savelli G, Bunton CA. Elimination in sulfobetaine micelles: effects of head group bulk. *Journal of Physical Organic Chemistry* 12; 12 (890-894) 1999.
 - Brochasztein S, Filho PB, Toscazo VG, Chaimovich H. Ion binding and selectivity in zwitterionic micelles. *Journal of Physical Chemistry* 94 (6781-6785) 1990.
 - Broxton TJ, Christie JR, Chung RPT. Micellar catalysis of organic reactions. 23. Effect of micellar orientation of the substrate on the magnitude catalysis. *Journal of Organic Chemistry* 53 (3081-3084) 1988.
 - Broxton TJ, Christie JR, Dole AJ. Micellar catalysis of organic-reactions. 35. kinetic determination of the critical micelle concentration of cationic micelles in the presence of additives. *Journal of Physical Organic Chemistry* 7;8 (437-441) 1994.
 - Broxton TJ, Christie JR, Sango X. Micellar catalysis of organic reactions 20. Kinetic studies of the hydrolysis of aspirin derivatives in micelles. *Journal of Organic Chemistry* 52; 21 (4814-4817) 1987.
 - Broxton TJ, Christie JR, Theodoridis D. Micellar catalysis of organic reactions. 34. Nucleophilic aromatic substitution reactions in micelles with bulky head groups. *Journal of Physical Organic Chemistry* 6;9 (535-538) 1993.

6. Bibliografía

- Broxton TJ^a, Marcou V. Micellar catalysis of organic reactions. 29. Snar reactions with neutral nucleophiles. *Journal of Organic Chemistry* 56; 3 (1041-1044) 1991.
- Broxton TJ. Micellar catalysis of organic reactions. 28. A study of the catalytic effect of micelles of 3-hydroxymethyl-1-tetradecylpyridinium bromide on amide hydrolysis and nucleophilic aromatic substitution. *Australian Journal of Chemistry* 51;7 (541-543) 1998.
- Broxton TJ^b. Micellar catalysis of organic reactions. 31. Study of the effects of micelles of cetyltrimethylammonium bromide on some snar reactions in aqueous binary mixtures. *Australian Journal of Chemistry* 44; 5 (667-676) 1991.
- Broxton TJ. Micellar catalysis of organic reactions. 8. Kinetics-studies of the hydrolysis of 2-acetyloxybenzoic acid (aspirin) in the presence of micelles. *Australian Journal of Chemistry* 35;7 (1357-1363) 1982.
- Bunton CA, Cuenca A. Abnormal micellar effects on reactions of azide and N-alkyl-2-bromopyridinium ions. *Journal of Organic Chemistry* 52; 5 (901-907) 1987.
- Bunton CA, Foroudian HJ, Gillitt HD. Reactions of p-nitrophenyl diphenyl phosphinate with fluoride and hydroxide ion in nonionic micelles: Kinetic salt effects. *Journal of Colloid & Interface Science* 215; 1 (64-71) 1999.
- Bunton CA, Gan LH, Moffat JR, Romsted LS, Savelli G. Reactions in micelles of cetyltrimethylammonium hydroxide. Test of the pseudophase model for kinetics. *Journal of Physical Chemistry* 85 (4118-4125) 1981.
- Bunton CA, Gillitt ND, Mhala MM, Moffat JR. Spontaneous hydrolyses in sulfobetaine micelles. Dependence of micellar charge effects upon mechanism. *Croatica Chemica Acta* 74; 3 (559-573) 2001.
- Bunton CA^a, Mhala MM, Moffat JR. Reactions of anionic nucleophiles in anionic micelles. A quantitative treatment. *Journal of Physical Chemistry* 93 (7851-7856) 1989.
- Bunton CA^b, Mhala MM, Moffatt JR. Nucleophilic reactions in zwitterionic micelles of amine oxide or betaine sulfonate surfactants. *Journal of Physical Chemistry*; 93 (854-858) 1989.
- Bunton CA, Moffat JR. Micellar effects upon substitutions by nucleophylic anions. *Journal of Physical Chemistry* 92; 10 (2896-2902) 1988.
- Bunton CA. Micellar charge effects as mechanistic criteria in spontaneous hydrolysis of acid chlorides. *Journal of Physiscal Chemistry* 18 (115-120) 2005.
- Bunton CA, Moffatt JR. A quantitative treatment of micellar effects in moderately concentrated hydroxide ion. *Langmiur* 8; 9 (2130-2134) 1992.
- Bunton CA, Nome F, Quina FH, Romsted LS. Ion binding and reactivity at charged aqueous interfaces. *Accounts of Chemical Research* 24; 12 (357-364) 1991.
- Burak MY, Murak K. Aspirin induces erythrocyte nitric oxide synthase activity in vivo. *Clinica Chimica Acta* 314 (265-267) 2001.
- Buurma NJ, Herranz AM, Engberts JBFN, The nature of the micellar Stern region as studied by reaction kinetics. *Journal of The Chemical Society-Perkin Transactions 2*; 1 (113-119) 1999.

-
- Buurma NJ, Serena P, Blandamer MJ and Engbertrts JBFN. The nature of the micellar Stern region as studied by reaction kinetics. 2 *Journal of Organic Chemistry* 69 (3899-3906) 2004.

C

- Caetano W, Gelano EL, Tabaco M, Itri R. Chlorpromazine and sodium dodecylsulfate mixed micelles. Investigated by small angle X-Ray scattering. *Journal of Colloid & Interface Science* 248 (149-157) 2002.
- Carpenter BK. Intramolecular dynamics for the organic chemist. *Accounts of Chemical Research* 25; 11 (520-528) 1992.
- Castro-Valera R, Rey-Castro K, Vilariño T, De Vicente MES. Potentiometric study of acetylsalicylic acid and acid-base equilibria in different saline media at 298 K. *Journal of Chemical & Engineering Data* 47; 6 (1432-1435) 2002.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelets effects of aspirin. *New Englaml Journal of Medicine* 345 (1809-1817) 2001.
- Cerichelli G^a, Grande C, Luchetti L, Mancini G. Micellar effects upon alkene bromination 2. The role of alkene hydrophobicity. *Jornal of Organic Chemistry* 56 (9) 3025-3030 1991.
- Cerichelli G, Luchetti L, Manzini G, Savelli G, Bunton CA. Catalyzed cyclization of 2-((3-halopropyl)oxy)phenoxide ions in zwitterionic and nonionic micelles. *Langmuir* 12; 10 (2348-2352) 1996.
- Cerichelli G^b, Mancini G, Luchetti L et al. Specific micellar rate effects on unimolecular decarboxilation and cyclation. *Journal of Physical Organic Chemistry* 4; 2 (71-76) 1991.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS Simmons DL. COX-3, a ciclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipiretic drugs: cloning, structure and expresion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* (13926-13931). 2002.
- Chevalier Y, Kameka N, Chorro M, Zana R. Aqueous solutions of zwitterionic surfactant with varying carbon number of the intercharge group.3. Intermicellar interactions. *Langmiur* 12; (3225-2332) 1996.
- Cipiciani A^a, Primeri S. Deprotonations of 5-nitroindole and 5-nitroindole-2-carboxilate ion in zwitterionic surfactant. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 28; 7 (1805-1808) 1991.
- Cipiciani A^b, Primieri S. Catalysis by zwitterionic micelles in aromatic nucleophilic-subtitution reaction. *Tetrahedron* 47 (83-90) 1991.
- Clissold SP. Aspirin and related derivatives of salicylic acid. *Drugs* 32; 4 (8-26) 1986.
- Cohen DK, Steg PG. Aspirine et prévention du risque cardiovasculaire. *Revue Medicine Interne* 21; 1 (35-40) 2000.

6. Bibliografía

- Cole AJ, Hudson N, Liew LCW, Murray FE, Hawkey CJ, Heptinstall S. Protection of human gastric mucosa against aspirin. Enteric coating or dose reduction?. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13; 2 (187-193) 1999.
- Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Drugs therapy: Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 336; 12 (847-60) 1997.
- Correia VR, Cuccovia IM, Stelmo M, Chaimovich H. Electrostatic micellar effects on the rate of spontaneous decomposition on *m*-nitrophenyl-9-fluorene-carboxylate. *Journal of the American Chemical Society* 114; 6 (2144-2146) 1992.
- Coussen LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 420 (860-867) 2002.
- Crassard I, Niclot P, Bousser MG. Aspirine et accidents ischémiques cérébraux. *Revue Medicine Interne* 21;1 (41-9) 2000.
- Criado S, Bertolotti SG, Soltermann AT, et al. Kinetic studies of the photosensitized oxidation (O-2((1)Delta(g))-mediated) of tryptophan-alkyl esters in Triton X-100 micellar solutions. *Journal of Photochemistry & Photobiology B-Biology* 38; 2-3 (107-113) 1997.
- Cuccovia IM, Romsted LS, Chaimovich. Determination of halide concentrations at the interface of zwitterionic micelles by chemical trapping: Influence of the orientation of the dipole and the nature of the cation. *Journal of Colloid & Interface Science* 220; 1 (96-102) 1999.
- Cuccovia IM; DaSilva IN, Chaimovich H, Romsted LS. New method for estimating the degree of ionization and counterions selectivity of cetyltrimethylammonium halide micelles: Chemical trapping of the free counterions by a water soluble arenediazonium ion. *Langmuir* 13; 4 (647-652) 1997.
- Cuenca A. Alkaline hydrolysis of 2-phenoxyquinoxaline in reactive counterion micelles: effects of head groups size. *International Journal Kinetic* 30 (777-783) 1998.
- Cuenca A. Micellar effects upon the alkaline hydrolysis of 2-(3-nitrophenoxy)quinoxaline. Effects of cationic head groups. *Tetrahedron* 53; 37 (12361-12368) 1997.
- Currie F. Use of self-assembled surfactant systems as media for a substitution reaction. *Journal of Colloid & Interface Science* 277; 1 (230-234) 2004.

D

- D'Angelo M, Onori M, and Santucci A. Study of Aerosol OT Reverse Micelle Formation by Infrared Spectroscopy. *Journal of Physical Chemistry* 98 (3189-3193) 1994.
- Daniel F, Seksik P, Cacheux W et al. Tolerance of 4-aminosalicylic enemas in patients with inflammatory bowel disease and 5-aminosalicylic induced acute pancreatitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 10;3 (258-260) 2004.
- Davies RO. Review of the animal and clinical pharmacology of diflunisal. *Pharmacotherapy* 3;2 (9-22) 1983.
- Dawson JE, Hajratwala BR, Taylor H. Kinetics of indomethacin degradation II: Presence of alkali plus surfactant. *Journal of Pharmaceutical Science* 66; 9 (1257-1263) 1977.

- De Castro B, Domingues V, Gameiro P, et al. Acid-base properties and solubility of pindolol, diazepam and chlordiazepoxide in SDS micelles. *International Journal of Pharmaceutics* 187; 1 (67-75) 1999.
- De Castro B, Gameiro P, Guimaraes C, et al. Acid-base properties of beta-blockers and benzodiazepines in sodium dodecyl sulfate micelles. A spectrophotometric and potentiometric study. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87; 3 (356-359) 1998.
- De Castro B, Gameiro P, Guimarães, Lima JLF, Reis S. Study of partition of nitrazepam in bile salt micelles and the role of the lecithine. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 24 (595-602) 2001.
- Delrosso F, Bartoletta A, Di Profio P, Germani R, Savelli G, Blasko A, Bunton CA. Hydrolysis of 2,4-dinitrophenyl phosphate in normal and reverse micelles. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2*; 4 (673-678) 1995.
- Deshougues JR, Delcambre B, Defrance D et al. Clinical study of analgesic and antiinflammatory properties of benorilate. *Lille Medical* 21;7 (588-590) 1976.
- Di Profio P, Germani R et al. Effects of head group structure on the incorporation of anions into sulfobetaine micelles. Kinetic and physical evidence. *Langmuir* 14; 10 (2662-2669) 1998.
- Di Profio P, Germani R, Savelli G, Spreti N, Cerichelli G, Bunton CA. Decarboxylation of 6-nitrobenzoxazole-3-carboxylate ion in dichloromethane: the effects of surfactant structure. *Journal of Colloids & Interface Science* 182 (301-303) 1996.
- Diamantis W, Kohlepp WC, Haertlein B, Melton J, Sofia RD. Meseclazone, 5-chlorosalicylic acid comparison of their effects on in vitro and ex vivo platelet-aggregation. *Thrombosis & Haemostasis* 40;1 (24-36) 1978.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic in the secondary prevention of stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 143; 1-2 (1-13) 1996.
- Djeghaba Z, Deleuze H, Dejeso B et al. Enzymes in organic sintesis 7. Enzymatic acylation of amines. *Tetrahedron Letters* 32 (6) 761-762. 1991.
- Djeghaba Z, Deleuze H, Maillard B et al. Enzymes in organic synthesis. 9. Enzimatic acylation of secondary cyclic amines. *Bulletin des Societes Chimies Belges* 104; (161-164) 1995.
- Dolcet C, Rodenas E. An electrostatic approach to negatively charged substrate reactions with hydroxide ion in the cationic CTAB micelles. *Canadian Journal of Chemistry* 68 (932-938) 1990.

E

- Eisuke N, Yasuhiro W. Aspirin and salicylate enhances the induction of inducible nitric oxide synthase in cultured rat smooth muscle cells. *Life Sciences* 63 (429-439) 1998.
- El Seoud OA, Ruasse MF, Possidonio S. pH-independent hydrolysis of 4-nitrophenyl 2,2-dichloropropionate in aqueous micellar solutions: relative contributions of hydrophobic and electrostatic interactions. *Journal of Physical Organic Chemistry* 14; 8 (526-532) 2001.

6. Bibliografía

- Hernandez JR, Chaimovich H, Schreier S. Spin label study of detergents in region of critical micelle concentration. *Chemistry and Physics of Lipids* 18; 3-4 (304-315) 1977.
- Evans CH, Scaiano JC, Ingold KU. Influence of micellar size on the decay of triplet derived radical pairs in micelles. *Journal of the American Chemical Society* 114; 1 (140-146) 1992.

F

- Fang Y, Xia YM, Wu YL, et al. A novel method for determining critical micelle concentrations of anionic surfactants by ultra-filtration membrane. *Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese* 19;9 (1501-1503) 1998.
- Fatah K, Beving H, Albage A, Ivert T, Blomback M. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity-danger of withdrawing treatment. *Thrombosis & Haemostasis* 73; 6 (1228) 1995.
- Fayed TA. Probing of micellar and biological systems using 2-(p-dimethylaminostyryl)benzoxazole. An intramolecular charge transfer fluorescent probe. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 236; 1-3 (171-177) 2004.
- Fernández A, Iglesias LGR, Garciaro L, Leis JR. Chemical reactivity and basicity of amines modulated by micellar solutions. *Langmuir* 11; 6 (1917-1924) 1995.
- Fernández de Arriba A, Cavalcanti F, Miralles A et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression by 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, and its deacetylated metabolite, 2-hydroxy-4-trifluorometilbenzoic acid. *Molecular Pharmacology* 55; 4 (753-760) 1999.
- Ferreira LCM, Zucco C, Zanette D, Nome F. Pseudophase ion-exchange model applied to kinetics in aqueous micelles under extreme conditions-a simple modification. *Journal of Physical Chemistry* 96; 22 (9058-9061) 1992.
- Ferrit M, Del Valle C, López M, Luque R, Martínez F. The stability of 2-acetoxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (Triflusal) in micellar pseudophase. *Journal of Pharmaceutical Science*. 93; 2 (461-469) 2004.
- Fiamegos YC, Stalikas CD. Phase-transfer catalysis in analytical chemistry. *Analytica Chimica Acta* 550; 1-2 (1-12) 2005.
- Foroudian H, Gillits ND, Bunton CA. Effects of noionic micelles on dephosphorilation and aromatic nucleophilic substitution. *Journal Colloids & Interface Science* 250 (230-237) 2002.
- Fuguet E, Ràfols M, Bosch E. Critical micelle concentration of surfactant in aqueous buffered and unbuffered systems. *Analytica Chimica Acta* 548 (95-100) 2005.

G

- Gao Z, Wasylishen RE, Kwak JCT. NMR paramagnetic relaxation method for the determination of micellar solubilization of equilibria applied to anionic micelles. *Journal of Physical Chemistry* 87; 7 (947-948) 1991.
- García-Río L, Herves P, Leis JR, et al. Reactive micelles: nitroso group transfer from N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide to amphiphilic amines. *Journal of Physical Organic Chemistry* 17; 11 (1067-1072) 2004.
- Geng Y, Romsted LS, Froehner S, Zanette D, Magid LJ, Cuccovia IM, Chaimovich H. Origin of the sphere-to-rod transition in cation micelles with aromatic counterions: specific ion hydration in the interfacial region matters *Langmuir* 21 (562-568) 2005.
- Germani R, Savelli G, Romeo T, Spreti N, Cerichelli G, Bunton CA. Micellar head group size and reactivity in aromatic nucleophilic substitution. *Langmuir* 9; 1 (55-60) 1993.
- Ghosh KK, Pandey A, Roy S. Micellar kinetics of hydrolysis of hydroxamic acids in zwitterionic sulfobetaine surfactants. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 163; 2-3 (293-300) 2000.
- Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappaB and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annual Review of Immunology* 16 (225-260) 1998.
- Göktürk S, Effect of hydrophobicity on micellar binding of carminic acid. *Journal of Photochemistry & Photobiology A* 169 (115-121) 2005.
- González-Correa VA, Arrebola MM, Ureña IM, Guerrero A, Muñoz MJ, Ruíz VD, Sanchez de la Cuesta F, De la Cruz JD. Effects of Triflusal on oxidative stress, prostaglandin production and nitric oxide pathway in a model of anoxia reoxygenation in rat brain slices. *Brain Research* 1011 (148-155) 2004.
- Goon P, Manohar C, Kumar VV. Determination of critical micelle concentration of anionic surfactants: comparison of internal and external fluorescent probes. *Journal of Colloid & Interface Science* 189 (177-180) 1997.
- Graciani MM, Rodríguez A, Muñoz M, Moyá ML. Kinetic effects in non ionic micellar solutions. *Reaction Kinetics & Catalysis Letters* 76; 1 (11-18) 2002.
- Graciani MM; Rodríguez A, Muñoz M, Moyá ML. Study of the reaction 2-(p-nitrophenyl)ethyl bromide + OH in sulfobetaine aqueous micellar solutions in the presence and absence of added salt. *Journal of Colloid and Interface Sciences* 235 (260-264) 2001.
- Griffiths PC, Paul A, Heenan RK, et al. Role of counterion concentration in determining micelle aggregation: Evaluation of the combination of constraints from small-angle neutron scattering, electron paramagnetic resonance, and time-resolved fluorescence quenching. *Journal of Physical Chemistry B* 108; 12 (3810-3816) 2004.
- Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science* 274 (1383-1385) 1996.
- Gunnarsson G, Jonsson B, Wennerstrom H. Surfactant association into micelles. An electrostatic approach. *Journal of Physical Chemistry* 84; 23 (3114-3121) 1980.

H

- Hall DG. Micellar effects on reaction-rates and acid-base equilibria. *Journal of Physical Chemistry* 91; 16 (4287-4297) 1987.
- Hammad MA, Müller BW. Solubility and stability of tetrazepam in mixed micelles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 7 (49-55) 1998.
- Harada S, Okada H, Sano T, Yamashita T, Hiroshige Yano H. Micellar catalytic effect on the base dissociation of short-chain alkylamines studied by the ultrasonic adsorption method. *Journal of Physical Chemistry* 94 (7648-7651) 1990.
- Hasegawa M, Sugimura T, Suzaki Y, Shindo Y, Kitahara A. Microviscosity in water pool of aerosol-OT reversed micelle determined with viscosity-sensitive fluorescence probe, auramine O, and Fluorescence depolarization of xanthene dyes. *Journal of Physical Chemistry* 98 (2120-2124) 1994.
- Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind angiographically controlled trial. *Lancet* 1 (415-9) 1985.
- Hochain P, Berkelmans I, Czernichow P, Duhamel C, Tranvouez JL, Lerebours E, Colin R. Which patients taking non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs bleed? A case-control study. *European Journal Gastroenterology & Hepatology* 7; 5 (419-426) 1995.
- Hochain P, Capet C, Colin R. Complications digestives de l'aspirine. *Revue Medecine Interne* 21; 1 (50-59) 2000.
- Howard PA, Dealfontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Journal of the American Colloge of Cardiology* 43; 4 (519-525) 2004.
- Huibers PDT, Jacobs PT. The effect of polar head charge delocalization on micellar aggregation numbers of decylpyridinium salts, revisited. *Journal of Colloid & Interface Science* 206; 1 (342-345) 1998.

I

- Iglesias E. Ethyl cyclohexanone-2-carboxylate in aqueous micellar solutions. 1. Ester hydrolysis in cationic and non ionic micelles. *Jouranl of Physical Chemistry* 105 (10287-10294) 2001.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collabora-tive Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral as-pirin, both, or neither among 17-187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS. *Lancet* 2 (349-360) 1988.
- Issopoulos PB. Micelle-assisted dissolution for the analysis of aspirin by second-order derivative potentiometry. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* 358 (5) 663-666. 1997.

J

- Jaeger DA, Shinozaki H, Goodson PA. Diels-Alder reactions of a surfactant 1,3-diene. *Journal of Organic Chemistry* 56; 7 (2482-2489) 1991.
- Jaeger DA, Wang JK. Regioselectivity of diels-alder reactions of a surfactant 1,3-diene with surfactant dienophiles. *Journal of Organic Chemistry* 58; 24 (6745-6755) 1993.
- Jiang N, Wang Y, Wang J, Yan H, Thomas R. Aggregation behaviour of hexadecyltrimethylammonium surfactant with various counterions in aqueous solution. *Journal of Colloids & Interface Science* 286 (755-760) 2005.

K

- Kallick DA. Conformation of Dynorphina bound to dodecylphosphocholine micelles. *Journal of the American Chemical Society* 115; 20 (9317-9318) 1993.
- Kamenka N, Chorro M, Chevalier Y, Levy R, Zana R. Aqueous solutions of zwitterionic surfactant with varying carbon number of the intercharge group.2. Intermicellar interactions. *Langmiur* 11 (4234-42240) 1995.
- Kang KH, Kim HU, Lim KH. Effect of temperature on critical micelle concentration an thermodynamic potentials of micellization of anionic ammonium dodecyl sulfate and cationic octadecyl trimethyl ammonium chloride. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 189 (113-121) 2001.
- Kang YS, Baglioni P, McManus HJD et al. Alkyl chain length effects on the photoionization of N-alkylphenothiazines and sulfonated alkylphenothiazines in anionic alkyl sulfate and cationic alkyltrimethylammonium bromide micelles. *Journal of Physical Chemistry* 95; 20 (7944-7947) 1991.
- Kano K, Tatemoto T, Hashimoto S. Specific interactions between sodium deoxycholate and its water-insoluble analogues: mechanisms for premicelle and micelle formation of sodium deoxycholate. *Journal of Physical Chemistry* 95; 2 (966-970) 1991.
- Kanthimathi M, Nair BU. Kinetic investigation on the oxidation of nitrite by oxochromium(V) ion in aqueous and micellar systems. *International Journal of Chemical Kinetics* 36; 2 (79-86) 2004.
- Khan MN ^c, Abdullah Z. Kinetics and mechanism of alkaline hydrolysis of 4-nitrophthalimide in the absence and presence of cationic micelles. *International Journal of Chemical Kinetics* 33 (407-414) 2001.
- Khan MN ^d, Ahmad FBH. Kinetic probe to study the structure of micelles: effects of inert inorganic and organic salts on the rate of alkaline hydrolysis of phthalimide in the presence of cationic micelles. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 181 (11-18) 2001.
- Khan MN ^q, Arifin Z, Yussoff MR, Ismail E. Effects of nonionic, cationic, and mixed nonionic-cationic surfactants on the acid-base behavior of phenyl salicylate. *Journal of Colloid & Interface Science* 220 (474-476) 1999.

6. Bibliografía

- Khan MN, Ismail E. An empirical approach to study the anion selectivity at aqueous cationic micellar surface: Effects of Inorganic salts on kinetically determined cationic micellar binding constant of phenylsalicylate. *Journal of Molecular Liquids* 107; 1-3 (277-287) 2003.
- Khan MN^e, Ismael E, Yusoff MR. Effects of non-ionic and mixed cationic-non-ionic surfactants on the rates of hydrolysis of phenyl salicylate and phenylbenzoate in alkaline medium. *Journal of Physical Organic Chemistry* 14; 10 (669-676) 2001.
- Khan MN^g, Ismael E. Effects of non-ionic and mixed cationic-non-ionic micelles on the rate of alkaline hydrolysis of phthalimide. *Journal of Physical Organic Chemistry* 15; 7 (374-384) 2002.
- Khan MN^h, Ismael E. Effects of non-ionic and mixed cationic-non-ionic micelles on the rate of alkaline hydrolysis of 4-nitrophenylphthalimide. *Journal of Colloids & Interface Science* 240; 2 (636-639) 2002.
- Khan MN, Ismael E. Effects of non-ionic and mixed non-ionic-cationic micelles on the rate aqueous cleavages of phenylbenzoate and phenylsalicylate in alkaline medium. *Journal of Physical Organic Chemistry* 17 (376-386) 2004.
- Khan MNⁱ, Ismail E, Misran O. An empirical approach of study the occurrence of ion-exchange in the alkaline hydrolysis of phenyl benzoate under the presence of cationic micelles. *Journal of Molecular Liquids* 95 (75-86) 2002.
- Khan MN^j, Musa R. Effects of salts and mixed aqueous-acetonitrile solvent on the rate of alkaline hydrolysis of 4-nitrophenylphthalimide in the presence of cationic micelles. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 179 (143-153) 2002.
- Khan MN, Naaliya J, Dahiru M. Effects of anionic micelles on intramolecular general base-catalyzed hydrolysis of salicylate esters-evidence for a porous cluster micelle. *Journal of Chemical Research* 4 (116-117) 1988.
- Khan MN^k, Arifin Z. Effects of cationic micelles on rates and activation parameters of intramolecular general base-catalyzed hydrolysis of ionized salicylate esters. *Journal of Colloid & Interface Science*. 180 (9-14) 1996.
- Khan MN. Effect of anionic micelles on the intramolecular general-base-catalyzed hydrazinolysis and hydrolysis of phenyl salicylate- evidence for a porous cluster micelle. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions* 2; 3 (445-447) 1990.
- Khan MN^b. Effects of anionic micelles on intramolecular general base-catalyzed aminolysis of ionized phenyl salicylate (PS^-). *Journal of Physical Organic Chemistry* 12 (1-9) 1999.
- Khan MN^a. Effects of anionic micelles on the intramolecular general base-catalyzed hydrolysis of phenyl and methyl salicylates. *Journal of Molecular Catalysis: Chemical* 102 (93-101) 1995.
- Khan MN^l. Effects of mixed anionic and cationic surfactants on rate of transesterification and hydrolysis of esters. *Journal of Colloid & Interface Science* 182 (602-605) 1996.
- Khan MN^m. Spectrophotometric determination of anionic micellar binding constant of ionized and non-ionized phenyl and methyl salicylates. *Journal of Physical Organic Chemistry* 9 (295-300) 1996.

-
- Khan MN ⁿ. Unusual rate enhancement in the hydroxide-ion-catalyzed cleavage of acetyl salicylate ion (aspirin anion) in the presence of anionic micelles. *Journal of Colloid & Interface Science* 170 (598-601) 1995.
 - Khan MN ^f, Kun SY. Effects of organic salt on the rate of intramolecular general base-catalyzed piperidinolysis of ionized phenyl salicylate in the presence of cationic micelles. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2* (1325-1330) 2001.
 - Khan MN ^o. Effects of [NaOH] and [BrNa] on intramolecular general base-catalyzed methanolysis of ionized phenylsalicylate of cationic micelles. *Journal Organic Chemistry* 62; 10 (3190-3193) 1997.
 - Khan MN, Arifin Z, Ismail E, Ali SFM. Effects of [NaBr] on the rates of intramolecular general base-catalyzed reactions of ionized phenylsalicylate (PS^-) with n-butylamine and piperidine in the presence of cationic micelles. *Journal Organic Chemistry* 65 (1331) 2000.
 - Khan MN ^p. Effects of hydroxide ion, salts and temperature on the hydrolytic cleavage of ionized N-hydroxyphthalimide (NHPH) in the presence of cationic micelles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 127 (211-219) 1997.
 - Khan MN, Effects of salts and mixed CH_3CN-H_2O solvents on alkaline hydrolysis of phenyl benzoate in the presence of ionic micelles. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 139 (63-74) 1998.
 - Khwaja A, Sharpe CC, Noor M et al. The inhibition of human mesangial cell proliferation by S-trans,trans-farnesylthiosalicylic acid. *Kidney International* 68;2 (474-486). 2005.
 - Kjellin URM, Reimer J, Hansson P. An investigation of dynamic surface tension, critical micelle concentration, and aggregation number of three nonionic surfactants using NMR, time-resolved fluorescence quenching, and maximum bubble pressure tensiometry. *Journal of Colloid & Interface Science* 262; 2 (506-515) 2003.
 - Knock MM, Bain CD. Effect of counterions on monolayers of hexadecyltrimethyl ammonium halides at the air-water interface. *Langmuir* 16; 6 (2857-2865) 2000.
 - Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NK-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 265 (956-959) 1994.
 - Kotchevar AT, Moss RA, Scrimin P, Tecilla P, Zhang HM. The reactivity of a surfactant bound micellar phosphodiester. *Tetrahedron Letters* 35; 28 (4927-4930) 1994.
 - Kutuk O, Basaga H. Aspirin inhibits TNF α and IL-1 induced NF-kappaB activation and sensitizes HeLa cells to apoptosis. *Citokine* 25 (229-237) 2004.
 - Kwon G, Hill JR, Corbett JA. and McDaniel ML. Effects of aspirin on nitric oxide formation and de novo protein synthesis by RINm5F cells and rat islets. *Molecular Pharmacology* 52; 3 (398-405) 1997.

L

- Lajis NH, Khan Niyaz M. Effects of ionic and non ionic micelles on rate of hydroxide ion-catalyzed hydrolysis of securinine. *Journal of Physical Organic Chemistry* 2 (209-215) 1998.
- Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sainz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 112 (683-689) 1997.
- Landgren M, Aamodt M, Joensson B. Solubilization of uncharged molecules in ionic surfactant aggregates. 2. Phase equilibria. *Journal of Physical Chemistry* 96; 2 (950-961) 1992.
- Leo R, Ghiselli A, Tuliano L, Violi F. Detection of hydroxyl radicals by the salicylate bishydroxylation during arachidonic acid-dependent platelet activation. *Thrombosis & Haemostasis* 73; 6 (990) 1995.
- Li W, Han YC, Zhang JL, et al. Effect of ethanol on the aggregation properties of cetyltrimethylammonium bromide surfactant. *Colloid Journal* 67; 2 (159-163) 2005.
- Li XG, Zhao GX, The effects of oxyethylene and methylene groups on the interaction between anionic and cationic surfactants. *Colloids & Surfaces* 64 (185-190) 1992.
- Lianos P, Zara R. Micellar properties of alkyltrimethylammonium hydroxides in aqueous solutions. *Journal of Physical Chemistry* 87; 8 (1289-1291) 1983.
- Liao X, Wiedmann TS. Solubilization of cationic drugs in lung surfactant. *Pharmaceutical Research* 20 (1858-1863) 2003.
- Lichtenberger LM. The hydrophobic barrier properties of gastro-intestinal mucus. *Annual Review Physiology* 57 (565-583) 1995.
- Lin CE, Chen MJ, Huang HC, Chen HW. Capillary electrophoresis study on the micellization and critical micelle concentration of sodium dodecylsulfate: Influence of solubilized solutes. *Journal Chromatography A* 924 (83-91) 2001.
- Lin CE. Determination of critical micelle concentration of surfactants by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A* 1037 (467-478) 2004.
- Lin Z, Cai JJ, Scriven LE et al. Spherical to wormlike micelle transition in CTAB solutions. *Journal of Physical Chemistry* 98; 23 (5984-5993) 1994.
- Linberg M, Gräslund A. The position of the cell penetrating peptide penetratin in SDS micelles determined by NMR. *FEBS Letters* 497 (39-44) 2001.
- Lipsky PE, Abramson SB, Crofford L, Dubois RN, Simon RN, Van de Putte LBA. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Rheumatology* 25; 12 (2298-2303) 1998.
- Loew D, Vinazzer H. Dose-dependent influence of acetylsalicylic acid on platelet functions and plasmatic coagulation factors. *Haemostasis* 5 (239-249) 1975.
- Lopéz-Farré A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millás I et al. Effects of Aspirin on platelets-neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation* 91 (2080-2088) 1995.

M

- Madajka M, Korda M, White J, Maliski T. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thrombosis Research* 110 (317-321) 2003.
- Magid LJ, Han Z, Warr GG, Cassidy M, Butler P, Hamilton WA. Effect of counterion competition on micellar growth horizons for cetyltrimethylammonium micellar surfaces: Electrostatics and specific binding. *Journal of Physical Chemistry B* 101; 40 (7919-7927) 1997.
- Manohar C, Rao URK, Valaulikar BS, Iyer RM. On the origin of viscoelasticity in micellar solutions of cetyltrimethylammonium bromide. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* 5 (379-381) 1986.
- Marconi DMO, Frescura VLA, Zanette D, Nome F, Bunton CA. Nucleophilically assisted deacylation in sodium dodecanoate and dodecylsulfate micelles. Quantitative evidence on pre-micellar complexes. *Journal of Physical Chemistry* 98; 47 (12415-12419) 1994.
- Mata J, Varade D, Bahadur P. Aggregation behavior of quaternary salt based cationic surfactant. *Thermochimica Acta* 428 (147-155) 2005.
- Matías GJ, Álvarez SJ, Codina A. Estudio comparativo del efecto del ácido salicílico en dosis bajas y el Triflusal en la prevención de eventos cardiovasculares en adultos jóvenes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Revista de Neurología* 25; 247 (1669-1672) 1997.
- Matías GJ, Álvarez SJ, Galiano L et al. The efficacy and safety of low-dose aspirin versus Triflusal in the long-term outcome of young stroke patients. *Neurology* 44; 2 (288) 1994.
- Matos C, Chaimovich H, Lima JLFC, Cuccovia IM, Reis S. Effect of liposomes on the rate of alkaline hydrolysis of indomethacin and acetaminophen. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90; 3 (298-308) 2001.
- Mazumdar S. H¹ and C¹³ NMR-studies on the structure of micelles encapsulating hemes in aqueous sodium dodecylsulfate solutions. *Journal of Physical Chemistry* 94; 15 (5947-5953) 1990.
- McManus HJD, Kang YS, Kevan L. Photoreduction of methylviologen in organized molecular assemblies. Role of the surfactant head group. *Journal of Physical Chemistry* 96; 5 (2274-2277) 1992.
- McNeely W, Goa KL. Triflusal. *Drugs* 55; 6 (823-833) 1998.
- Mehta SK, Bhasin KK, Chauhan R, Dham S. Effect of temperature on critical micelle concentration and thermodynamic behaviour of dodecyltrimethylammonium bromide and dodecyltrimethylammonium chloride in aqueous media. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 255 (153-157) 2005.
- Menezes RJ, Swede H, Niles R, Moysich KB. Regular use of aspirin and prostate cancer risk. *Cancer Causes & Control* 17; 3 (251-256) 2006.
- Menger F, Portnoy CE. On the chemistry of reaction proceeding inside molecular aggregates. *Journal of American Chemistry Society* 89 (4698-4703) 1967.

6. Bibliografía

- Merritt MV, Chang IW, Flannery CA et al. Micelle induced changes in the salvations of carbocations. Effect of sodium dodecylsulfate micelles on the enantiomer specific oxygen exchange reactions of 1-phenyl-1-ethanol and 1-phenyl-1-butanol. *Journal of the American Chemical Society* 117; 39 (9791-9799) 1995.
- Miola M, Abakerli RB, Ginani MF et al. Reactivity and equilibria in ionic micellar solution and models for specific counterions effect on the incorporation of charged amphiphilic substrates into like-charged ionic micelles. *Journal of Physical Chemistry* 87; 22 (4417-4425) 1983.
- Miyamoto S, Verma IM. NF-kappaB/Rel/IkappaB story. *Advances in Cancer Research* 66 (255-292) 1995.
- Morgan JD, Napper DH, Warr GG. Thermodynamics of ion-exchange selectivity at interfaces. *Journal of Physical Chemistry* 99; 23 (9458-9465) 1995.
- Morhan SG, Langenbach R, Loftin CD, Tiano HF, Vouloumanos N, Jennette JC, Mahler JF, Kluckman KD, Ledford A, Lee CA, Smithies O. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 83; 3 (473-482) 1995.
- Moro MG, Novillo-Fertrell J, Velazquez MM, Rodríguez LJ. Kinetics of the acid hydrolysis of diazepam, bromazepam and flunitrazepam in aqueous and micellar systems. *Journal of Pharmaceutical Science* 80; 5 (459-468) 1991.
- Moss RA, Kotchevar AT, Park BD et al. Comparative reactivities of phosphotriesters toward iodosocarboxylates in cationic micelles. *Langmuir* 12; 9 (2200-2206) 1996.
- Mrestani Y, Marestani Z, Neubert RHH. Characterization of micellar solubilization of antibiotics using micellar electrokinetic chromatography. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 26; 5-6 (883-889) 2001.
- Mullally MK, Doyle MJ, Marangoni DG. The partitioning of alkanediols into SDS and DTAB micelles from NMR-PRE experiments. *Colloid & Polymer Science* 283; 3 (335-339) 2004.
- Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 346 (1509-1514) 1995.
- Muñoz M, Rodríguez A, Graciani MM, Moyá ML. Micellar medium effects on the hydrolysis of phenyl chloroformate in ionic, zwitterionic, non ionic, and mixed micellar solutions *International Journal of Chemical Kinetics* 34; 7 (445-451) 2002.
- Muñoz M, Rodríguez A, Graciani MM, Ortega F, Vazquez M, Moya ML. Study of the reaction 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane + OH in non ionic micellar solutions. *Langmuir* 15; 22 (7876-7879) 1999.
- Murphy A, Taggart G. A comparison of predicted and experimental critical micelle concentration values of cationic and anionic ternary surfactant mixtures using molecular-thermodynamic theory and pseudophase separation theory. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 205; 3 (237-248) 2002.

N

- Nagamine N, Nakamura H. Measurement of critical micelle concentrations of cationic surfactants by capillar electrophoresis. *Analytical Sciences* 14;2 (405-406) 1998.
- Nakamura H, Sano A, Matsuura K. Determination of critical micelle concentration of anionic surfactants by capillary electrophoresis using 2-naphthalenemethanol as a marker for micelle formation. *Analytical Sciences* 14; 2 (379-382) 1998.
- Navas DA, García SF, García PA. Cholic acid behavior in water and organic solvent: study of normal and inverted aggregates. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 142 (27-34) 1998.
- Nome F, Rubira AF, Franco C, Ionescu LG. Limitations of the pseudophase model of micellar catalysis. The dehydrochlorination of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane and some of its derivatives. *Journal of Physical Chemistry* 86; 10 (1881-1885) 1982.
- Nyman I, Larsson H, Wallentin L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *Lancet* 340 (497-501) 1992.

O

- O’Kane PD, Queen LR, Ji Y et al. Aspirin modifies nitric oxide synthase activity in platelets: effects of acute versus chronic aspirin treatment. *Cardiovascular Research* 59 (152-159) 2003.
- Oliveira AG, Cuccovia IM, Chaimovich H. Micellar modification of drug stability: analysis of the effect of hexadecyltrimethylammonium halides on the rate of degradation of cephaclo. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 79; 1 (37-34).
- Ortega F, Rodenas E. An electrostatic approach for explaining the kinetic results in the reactive counterion surfactants CTAOH and CTACN. *Journal of Physical Chemistry* 91 (837-840) 1987.
- Ouarti N, Blagoave IB, El Seoud OA, Ruasse MF. Optimization of micellar catalysis of nucleophilic substitution reactions in buffered solutions of cetyltrimethylammonium halide surfactant, part 2: buffers in the pH range 7-8. *Journal of Physical Organic Chemistry* 14 (823-831) 2001.

P

- Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogen* 18 (6853-6856) 1999.
- Panja S, Chowdlury P, Chakravorti S. Exploring the location and orientation of 4-(N,N-dimethylamino) cinnamaldehyde in anionic, cationic and non-ionic micelles. *Chemical Physics Letters* 368; 5-6 (654-662) 2003.

6. Bibliografía

- Pelizzetti E, Fisicaro E, Minero C et al. Electron transfer equilibria and kinetics of N-alkylphenothiazines in micellar systems. *Journal of Physical Chemistry* 95; 2 (761-766) 1991.
- Pereira RD, Zanette D, Nome F. Application of the pseudophase-ion exchange model to kinetics in microemulsions of anionic detergents. *Journal of Physical Chemistry* 94; 1 (356-361) 1990.
- Pérez BD, Gómez HA, Silva M. Advenles indrug análisis by kinetic methods. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Análisis* 14 (917-930) 1996.
- Pérez GF, Pérez VF, Escriba A et al. Epidemiology of thrombosis and prevention of systemic embolism (I): atrial fibrillation, myocardiopathy, dyskinesia following myocardial. *Cardiovascular Thrombosis* (1-14) 1990.
- Pérez-Rodríguez M, Prieto G, Rega C et al. A comparative study of the determination of the critical micelle concentration by conductivity and dielectric constant measurements. *Langmuir* 14; 16 (4422-442) 1998.
- Phillies GDJ, Lacroix M, Yambert J. Probe difusión in sodium polystyrene sulfonate-water: Experimental determination of sphere-chain binary hydrodynamic interactions. *Journal of Physical Chemistry B* 101; 26 (5124-5130) 1997.
- Plaza L, López-Bescós L, Martín JL. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: Results of a Spanish Multicenter Trial. *Cardiology* 82; 6 (388-398) 1993.
- Pluncinski P, Nitsch W. Kinetic of the interfacial ion-exchange in Winsor-II microemulsion systems. *Journal of Colloid & Interface Science* 154; 1 (104-112) 1992.
- Pompeia C, Freitas JJS, Kim JS, Zyngier SB, Curi R. Arachidonic acid cytotoxicity in leucocytes: implications of oxidative stress and eicosanoid synthesis. *Biology of the Cell* 94 (251-265) 2002.
- Possidonio S^a, El Seoud OA. Effects of charge and structure of surfactants on kinetics of water reactions: The pH-independent hydrolysis of bis (2,4-dinitrophenyl) carbonate. *Journal of Molecular Liquids* 80; 2-3 (231-251) 1999.
- Possidonio S^b, Siviero F, El Seoud OA. Kinetics of the pH-independent hydrolysis of 4-nitrophenyl chloroformate in aqueous micellar solutions: effects of the charge and structure of the surfactant. *Journal of Physical Organic Chemistry* 12; 4 (325-332) 1999.

Q

- Qian JH, Qian SH, Guo R. The effects of anionic and cationic surfactants on the hydrolysis of sodium barbital. *Journal of Surfactants & Detergentes* 8; 3 (253-256) 2005.
- Quina FH, Alonso EO, Farah JPS. Incorporation of non-ionic solutes into aqueous micelles. A linear solvation free-energy relationship analysis. *Journal of Physical Chemistry* 99; 30 (11708-11714) 1995.

R

- Rakitin AR, Pack GR. Necessity of aromatic carboxylate anions to be planar to induce growth of cationic micelles. *Langmuir* 21; 3 (837-840) 2005.
- Rama HS, Kumar DP. Kinetics of hydrolysis of ethyl glycinate hydrochloride: effect of cetyltrimethylammonium bromide. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspect* 142 (41-48) 1998.
- Ranganathan D, Ranganathan S, Singh GP et al. Demonstration of exclusive alpha-peptidation at the micellar interface. *Tetrahedron Letters* 34; 3 (525-528) 1993.
- Rathman JF, Scamehorn JF. Counterion binding on mixed micelles. *Journal of Physical Chemistry* 88 (5807-5816) 1984.
- Ródenas E, Vera S. Iterative calculation method for determining the effect of counterions on acetylsalicylate ester hydrolysis in cationic micelles. *Journal of Physical Chemistry* 89; 3 (513-516) 1985.
- Rodríguez A, Graciani MM, Ortega F, Guinda A, Muñoz M, Moyá M. Study of the dehydrochlorination of DDT in basic media in sulfobetaine aqueous micellar solutions *Langmuir* 16; 7 (3182-3186) 2000.
- Rodríguez A, Muñoz M, Graciani MM, Fernández SC, Moyá ML. Kinetic study in water-ethylene glycol cationic, zwitterionic, non ionic, and anionic micellar solutions. *Langmuir* 20; 23 (9945-9952) 2004.
- Romsted LS. Arenediazonium salts: New probes of the interfacial compositions of association colloids.4. Estimation of the hydration numbers of aqueous hexaethylene glycol monododecyl ether (C₁₂E₆) micelles by chemical trapping. *Langmuir* 12; 10 (2425-2432) 1996.
- Romsted LS. Quantitative treatment of Benzimidazol deprotonation equilibria in aqueous micellar solutions of cetyltrimethylammonium ion (CTACl, CTABr, CTANO₃) surfactants. 1. Variable surfactant concentration. *Journal of Physical Chemistry* 89; 23 (5107-5113) 1985.
- Ruan K, Zhao Z, Ma JM. Effect of bromide salts on cationic micellar catalysis. *Colloid & Polymer Science* 279; 8 (813-818) 2001.

S

- Sabaté R, Gallardo M, Estelrich J. Location of Pinacyanol in micellar solutions of N-alkyltrimethylammonium bromide surfactants. *Journal of Colloid & Interface Science* 233 (205-210) 2001.
- Sakitani K, Kitade H, Inoue K, Kamiyama Y, Nishizawa M, Okumura T. et al. The anti-inflammatory drug sodium salicylate inhibits nitric oxide formation induced by interleukin-1beta at a translational step, but not at a transcriptional step, in hepatocytes. *Hepatology* 25 (416-420) 1997.
- Salgado A, Rosales S, Torrabadella P. Aspirina, un fármaco para la eternidad. *Química Farmacéutica, Bayer, S.A. Barcelona* 1999.

6. Bibliografía

- Samana MM, Elalami I. Aspirine et hémotase. *Revue Medicine Interne* 21; 1 (27S-34S) 2000.
- Sánchez de Miguel L, Casado S, Farré J, García-Durán M, Rico LA, Monton M, Romero J, Bellver T, Sierra MP, Guerra JI, Mata P, Esteban A. Comparison of in vivo effect of triflusal and acetylsalicylic acid on nitric oxide synthesis by human neutrophils. *European Journal of Pharmacology* 343; 1 (57-65) 1998.
- Sando GM, Dahl K, Owrutsky JC. Surfactant charge effects on the location, vibrational spectra, and relaxation dynamics of cyanoferrates in reverse micelles. *Journal of Physical Chemistry B* 109; 9 (4084-4095) 2005.
- Santos MT, Valles J, Aznar J, Marcus AJ, Broekman MJ, Safier LB. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 95 (63-68) 1997.
- Scarpignato C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa?. *Digestive Diseases & Sciences* 13; 1 (9-39) 1995.
- Segovia MJ, Martínez F, Álvarez JM, Alkaline hydrolysis of acetylsalicylic acid in cationic micelles of N-cetyl-N-ethyl-N,N-dimethylammonium bromide. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 106 (1-10) 1996.
- Shah SS, Awan MA, Hadayat-Ullah. Effect of 1-alkanols on the critical micelle concentration of sodium dodecyl benzene sulfonate. *Arabian Journal for Science & Engineering* 23; 2A (159-164) 1998.
- Shiff SJ, Shivaprasad P, Santini DL. Cyclooxygenase inhibitors: drugs for cancer prevention. *Current Opinion in Pharmacology* 3 (352-361) 2003.
- Siebenlist U, Fransozo G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappaB. *Annual Review & Cell Biology* 10 (405-455) 1994.
- Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *American Journal Physiology* 263 (F181-F191) 1992.
- Snyder B, Khurana U, Aljada A, Love J, Izzo JL, Dandonna P. Effects of aspirin on oxygen free radical (OFR) generation by leucocytes in whole blood. *Circulation* 88;4 (562) 1993.
- Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Annals of Internal Medicine* 114 (307-319) 1991.
- Some IT, Bogaerts P, Hanus R, Hanocq M, Dubois J. Improved kinetic parameter estimation in pH-profile data treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 198 (39-49) 2000.
- Stadler E, Zanette D, Rezende MC et al. Kinetic behavior of cetyltrimethylammonium hydroxide. The dehydrochlorination of 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethane and some of its derivatives. *Journal of Physical Chemistry* 88; 9 (1892-1896) 1984.
- Stellman SD. Aspirin and cancer: *Report American Health Foundation Workshop. Preventive Medicine* 24 (101-102) 1995.
- Stichnoth DO, Zeidler H, Frolich JC. New non steroidal antiinflammatory drugs: Selective inhibitors of the inducible cyclooxygenase. *Medizinische Klinik* 93;7 (407-415) 1998.

- Sucheta A, Haque IU, Rusling JF. Dechlorination of 9-chloroanthracene in an adsorbed film of cationic surfactant of electrode: *Langmuir* 8; 6 (1633-1636) 1992.
- Suratkar V, Mahapatra S. Solubilization site of organic perfume molecules in sodium dodecylsulfate micelles: new insights from proton NMR studies. *Journal of Colloid & Science* 225 (32-38) 2000.
- Svenson S. Controlling surfactant self assembly. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 9 (201-212) 2004.
- Szajdzinska-Pietek E, Wolszczark M. Quenching of excited status of pyrene derivatives by amphiphilic nitroxide radicals in cationic micellar solutions. Dynamics and location of the guest molecules in the aggregates. *Journal of Photochemistry & Photobiology A. Chemistry* 112 (245-249) 1998.
- Szajdzinska-Pietek E, Wolszczark M. Quenching of pyrene fluorescent by amphiphilic nitroxide radicals embedded in cationic micelles. *Chemical Physics Letters* 270 (527-532) 1997.
- Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, Gora P, Swadrbra J et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 33; 5 (1286-1293) 1999.

T

- Taillardat-Bertschinger A, Perry CS, Galland A, et al. Partitioning of halofantrine hydrochloride between water, micellar solutions, and soybean oil: Effects on its apparent ionization constant. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92; 11 (2217-2228) 2003.
- Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. *Revue Medicine Interne* 21; 1 (18S-16S) 2000.
- Thongngam M, McClements DJ, Influence of pH, ionic strength, and temperature on self-association and interactions of sodium dodecyl sulfate in the absence and presence of chitosan. *Langmuir* 21; 1 (79-86) 2005.
- Thorsteinsson MV, Richter J, Lee AL, et al. 5-Dodecanoylamino fluorescein as a probe for the determination of critical micelle concentration of detergents using fluorescence anisotropy. *Analytical Biochemistry* 340; 2 (220-225) 2005.
- Todre C, Claudemontigny B, Ismael M et al. Copper (II) complexation by micelle-solubilized long-chain complexing agents. Unusually slow reaction rates. *Polyhedron* 10; 15 (1791-1798) 1991.
- Toullec J. Charge variance of ionic micelles: a significant parameter to account for and to predict changes in degrees of micelle ionization and in aggregation numbers. *Journal of Colloid & Interface Science* 266; 2 (468-472) 2003.
- Tran CD, Yu SF. Near-infrared spectroscopic method for the sensitive and direct determination of aggregations of surfactants in various media. *Journal of Colloid & Interface Science* 283; 2 (613-618) 2005.

6. Bibliografía

- Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *New England Journal of Medicine* 329 (524-529) 1993.

U

- Uchiyama H, Tucker EE, Christian SD et al. Solubilization of trichloroethylene by N-hexadecylpyridinium chloride micelles. *Journal of Physical Chemistry* 98; 6 (1714-1718) 1994.
- Ulmius J, Wennerstrom H, Lennart B, Johansson A, Lindblom G. Viscoelasticity in surfactant solutions-characteristics of the micellar aggregates and the formation of periodic colloidal structures. *Journal of Physical Chemistry* 83; 17 (2232-2236) 1979.

V

- Van Gossum A, Zalcmán M, Adler M, Peny MO, Houben JJ, Cremer M. Anorectal stenosis in patients with prolonged use of suppositories containing paracetamol and acetylsalicylic acid. *Digestive Diseases & Sciences* 38 (1970-1977) 1993.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine* 104; 3A (2S-8S) 1998.
- Varade D, Joshi T, Aswal VK, et al. Effect of salt on the micelles of cetyl pyridinium chloride. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 259 (1-3): 95-101 2005.
- Varade D, Joshi T, Aswal VK, Goyal PS, Hassan PA, Bahadur P. Effect of salt on the micelles of cetyl pyridinium chloride. *Colloids & Surfaces A: Physicochemical & Engineering Aspects* 259 (95-101) 2005.
- Vera S, Rodenas E, Effect of the temperature in the micellar basic hydrolysis of acetylsalicylic acid. *Journal de Chimie Physique* 85; 3 (451-453) 1988.
- Vera S^b, Rodenas E. Inhibition effect of cationic micelles on the basic hydrolysis of aromatic esters. *Tetrahedron* 42 (143-149) 1986.
- Vera S^a, Rodenas E. Influence of N-cetyl-N,N,N-trimethylammonium bromide counterions in the basic hydrolysis of negatively charged aromatic esters. *Journal of Physical Chemistry* 90; 15 (3414-3417) 1986.
- Vergne P, Bertin P, Trèves R. Aspirine, douleurs et inflammation. *Revue Medicine Interne* 21; 1 (89S-96S) 2000.
- Vorobjev YN, Grant JA, Scheraga HA. A combined and boundary element approach for solution of the nonlinear Poisson-Boltzmann equation. *Journal of the American Chemical Society* 114; 9 (3189-3196) 1992.

W

- Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits Nuclear Factor Kappa B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation* 91 (1914-1917) 1995.
- Weijnen JGJ, Koudijs A, Engbersen JFJ. Metal ion and micellar triggering of enantioselectivity in the hydrolysis of N-protected amino-acid esters. *Journal of Molecular Catalysis* 73; 1 (L5-L9) 1992.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *British Medical Journal* 310 (827-830) 1995.
- Whitehead TL, Jones LM, Hicks RP. PFG-NMR investigations of the binding of cationic neuropeptides to anionic and zwitterionic micelles. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 21; 4 (567-576) 2004.

Y

- Yamasihita K ^a, Chiba M, Ishida H et al. Micellar accelerated reduction of ethylenediaminetetraacetato-cobaltate (III) by 1-benzyl-1-4-dihydronicotinamide. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 64; 2 (410-415) 1991.
- Yamasihita K ^b, Chiba M, Ishida H et al. Micellar promoted photoreduction of ethylenediaminetetraacetato-cobaltate (III) by 1-benzyl-1-4-dihydronicotinamide. *Journal of the Chemical-Society Perkin Transactions* 2. 3 (367-372) 1991.
- Yao JH, Romsted LS. Arenediazonium salts. New probes of the interfacial compositions of association colloids. 3. Distributions of butanol, hexanol and water in 4-component cationic microemulsions. *Journal of the American Chemical Society* 116; 26 (11779-11786) 1994.
- Yaseen M, Lu JR, Webster JRP, Penfold D. Adsorption of single chain zwitterionic phosphocholine surfactants: effects of length of alkyl chain and head group linker. *Biophysical Chemistry* 117 (263-273) 2005
- Yunes SJ, Gillitt ND, Bunton CA. Examination of the pseudophase model of monomer-micelle interconversion in cetylpyridinium chloride. *Journal of Colloid & Interface Science* 281 (482-487) 2005.

Z

- Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenase in cancer: progress and perspective. *Cancer Letters* 215 (1-20) 2004.
- Zhang Y, Liu F, Li X, Liu J. The effect of surfactant micelles on the dissociation constants and transition points and transition intervals of acid-base indicators. *Talanta* 56; 4 (705-710) 2002.
- Zhang Y, Qi Y, Zakin J. Head effect on DNA reduction and rheological properties of micellar solutions of quaternary ammonium surfactants. *Rheology Acta* 45 (42-58) 2005.

6. Bibliografia

- Zoltewicz JA, Bloom LB. Paramagnetic Ni (II) induced changes in proton T (I) relaxation as an aid in studying binding of adenine nucleosides to SDS micelles. *Journal of Physical Chemistry* 97; 11 (2755-2758) 1993.