

TERMODINÁMICA DE LA TRANSFERENCIA DE AZITROMICINA A TRAVÉS DE LA INTERFASE ENTRE DOS SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS INMISCIBLES

THERMODYNAMICS OF AZITHROMYCIN TRANSFER ACROSS THE INTERFACE BETWEEN TWO IMMISCIBLE ELECTROLYTE SOLUTIONS

RESUMEN

En este trabajo se estudió la termodinámica de la transferencia del antibiótico Azitromicina a través de la interfase entre dos soluciones electrolíticas inmiscibles (IDSEI). Los datos experimentales se obtuvieron mediante voltamperometría cíclica. Los estudios electroquímicos, se realizaron en una celda electroquímica de cuatro electrodos con 1,2-dicloroetano como fase orgánica, utilizando tetrakis-4-clorofenilborato de tetrafenilarsénico (TPAsTPBCl) y HCl como electrolitos en fase orgánica y acuosa, respectivamente. Los datos termodinámicos obtenidos fueron el potencial y la energía formales de transferencia de Gibbs para esta especie química. Esta información muestra el grado de hidrofobicidad de este antibiótico en su forma ionizada a través de sistema agua-solvente orgánico.

Palabras clave: electroquímica; IDSEI; azitromicina; termodinámica.

LUIS G. LÓPEZ MARTÍNEZ

JUDITH AMADOR
HERNÁNDEZ

MIGUEL VELÁZQUEZ
MANZANARES

Facultad de Ciencias
Químicas, Unidad Sureste,
UAdeC.

ABSTRACT

The thermodynamics of the transfer of Azithromycin herbicide across the interface between Two Immiscible Electrolyte Solutions (ITIES) was studied. The experimental data was obtained by cyclic voltammetry. Electrochemical studies were carried out in a four-electrode electrochemical cell with 1,2-dichloroethane as the organic phase, using tetrakis(4-chlorophenyl) borate tetraphenylarsonium

Correspondencia
miguel_velazquez@uadec.edu.mx

(TPAsTPBCl) and HCl as electrolytes in the organic and aqueous phases, respectively. The thermodynamic data obtained were the formal Gibbs transfer potential and energy for this chemical species. This information shows the degree of hydrophobicity of this antibiotic in its ionized form through the water-organic solvent system.

Keywords: *electrochemistry; ITIES; azithromycin; thermodynamics.*

INTRODUCCIÓN

Los estudios de transferencia de carga a través de la Interfase entre dos soluciones electrolíticas inmiscibles (IDSEI) ha sido explorada por diversos autores, desde que Koryta y col. postularon que este sistema tiene un comportamiento similar a la interfase metal-electrolito, por lo cual es posible estudiar los fenómenos que ocurren en la interfase mediante las técnicas electroanalíticas empleadas en los sistemas electroquímicos clásicos y desarrollaron el formalismo para la transferencia de carga a través de la IDSEI (Koryta y col., 1977).

La IDSEI ha demostrado ser una herramienta interesante en diferentes áreas de la química y biología, ya que ha permitido estudiar procesos de transferencia de moléculas orgánicas complejas y metales pesados en sus formas iónicas a través de barreras hidrofóbicas, de hecho puede ser un sistema modelo de la transferencia de carga similar a lo que ocurre a través de las membranas biológicas, permitiendo obtener información que caracteriza el proceso, como lo son los mecanismos de transferencia e información termodinámica. Lo que tendría, también, otras implicaciones de en el desarrollo de sensores, el reconocimiento molecular y en la farmacología (Ahmed y col., 2022; Izadyar, 2018; Ribeiro & Pereira, 2024).

La IDSEI se forma al poner en una celda electroquímica dos líquidos de diferente polaridad, siendo generalmente uno de los líquidos agua y el otro un solvente orgánico, ambos con la capacidad de permitir la disociación de un electrolito, con alta afinidad a sus respectivas fases. A través de la interfase formada es posible la imposición de una diferencia de potencial eléctrico, manipulando los potenciales eléctricos internos de cada una de las fases a través de una fuente de poder externa, manipulando así los equilibrios de partición de iones a

través de la interfase (Reymond y col., 2000; Reymond & Girault, 2000; Velázquez Manzanares, 2003).

A través de la IDSEI, en nuestro grupo de trabajo, se han estudiado compuestos de importancia ambiental como las triásicas (compuestos químicos utilizados como ingrediente activo en herbicidas), dentro de estas; simetrina, atrazina, prometrina y metamitrona (Reyes-Reyes y col., 2017; Velázquez-Manzanares, 2016; Velázquez-Manzanares y col., 2019). En los últimos años la IDSEI ha tomado gran importancia en la química analítica, ya que empleando este sistema se pueden preconcentrar y cuantificar un analito de interés en un solo proceso. Por su parte, en la literatura se ha reportado que la IDSEI se ha utilizado en el estudio de compuestos de interés farmacológico (Ribeiro & Pereira, 2024) como la detección y cuantificación de drogas sintéticas y sus metabolitos secundarios (Borgul y col., 2024), en estos estudios se han reportado información termodinámica como el potencial y la energía de Gibbs formal de transferencia para estos compuestos, permitiendo la determinación de sus coeficientes de partición.

El objetivo del presente trabajo fue obtener información termodinámica de la transferencia del antibiótico azitromicina a través de la interfase agua-1,2 dicloroetano, sistema que puede ser considerado un modelo similar a lo que ocurre en sistemas biológicos (Koryta, 1986).

MATERIALES Y MÉTODOS

Los experimentos electroquímicos se realizaron en una celda de vidrio con una configuración de cuatro electrodos, constituida de dos contraelectrodos de platino (sigma Aldrich, 99.9% de pureza) y dos electrodos de referencia de Ag/AgCl. Los reactivos utilizados fueron grado analítico. Utilizando como fase orgánica 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) grado HPLC (Sigma-Aldrich) y como fase acuosa agua tridestilada (Jalmek, México). Como electrolito de fase orgánica se utilizó el tetrakis-4-clorofenilborato de tetrafenilarsénico (TPAsTPBCl, Aldrich) y ácido clorhídrico (HCl, Jalmek) en fase acuosa. Se empleó como sal de referencia para la fase orgánica Cloruro de tetrafenilarsénico (TPAsCl, Aldrich). La azitromicina (AZT) fue

adquirida de Sigma-Aldrich.

Los experimentos se realizaron mediante un Potenciostato/Galvanostato Reference 600 (Gamry Instruments, EUA). A temperatura ambiente (25 °C) dentro de una caja de Faraday. En la figura 1. se muestra el diagrama del sistema de celda utilizado.

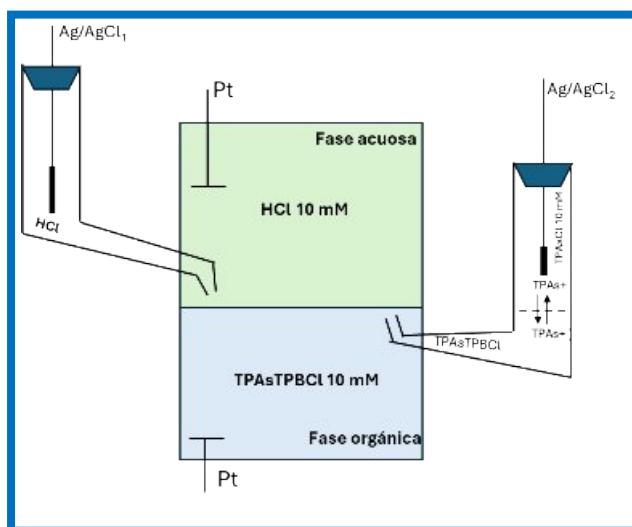


Figura 1. Diagrama de celda utilizada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 2 muestra el potencial de ventana (región idealmente polarizable) en la cual se pueden estudiar los procesos de transferencia de carga a través de la interfase, esta ventana de potencial fue obtenida mediante voltamperometría cíclica (VC) para el sistema utilizado el cual se describe de manera gráfica en la Figura 1. Dicho potencial de ventana se encuentra delimitado por la naturaleza de los solventes y los electrolitos soporte utilizados. El potencial de ventana obtenido se encuentra entre -0.2 V y 0.4 volts en la escala de Galvani.

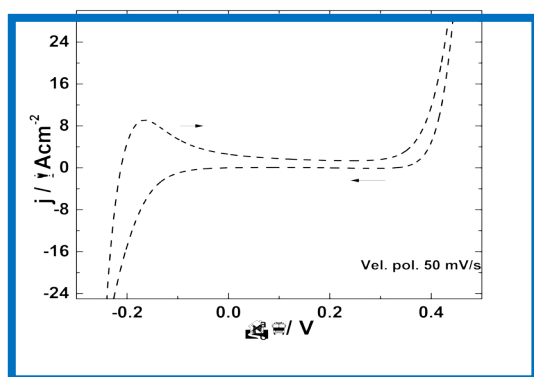


Figura 2. Ventana de potencial (región idealmente polarizable).

En la Figura 3 se muestra el VC, de la transferencia de la molécula Azitromicina (AZT) a través de la interfase agua-1,2-DCE. En el VC se puede observar que cuando la AZT se encuentra presente y el sistema se polariza en dirección positiva, se observa un pico de corriente positiva en 0.085 V, al invertir la dirección de polarización se observa un pico de corriente negativa en 0.047 V, ambos en la escala de Galvani.

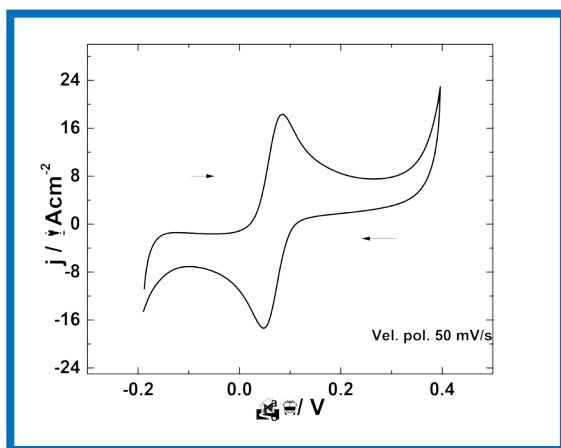


Figura 3. VC de la transferencia de Azitromicina a través de la interfase agua-1,2 DCE (0.1 mM AZT, pH = 2).

El potencial de ventana (Figura 2) como ya ha sido discutido por otros autores, se encuentra delimitado por transferencia de los electrolitos soporte presentes en el sistema (Shao, 2007; Velázquez Manzanares, 2003). Para este estudio en particular la polarización del sistema en dirección positiva hace referencia a que la fase acuosa se vuelve más

positiva respecto a la fase orgánica, mientras que al invertir la dirección de polarización la fase orgánica es más positiva respecto a la fase acuosa. En este contexto al realizar la polarización en dirección positiva y volver más positiva la fase acuosa respecto a la orgánica y alcanzar un potencial de 0.55 V, los protones H^+ se transfieren de la fase acuosa a la orgánica y el $TPBCl^-$ presente en la fase orgánica se transfiere de la fase orgánica. Al invertir la dirección de polarización los electrolitos regresan a sus respectivas fases, la transferencia de los electrolitos soporte se observa nuevamente al alcanzar potenciales negativos, el $TPAs^+$ se transfiere a la fase acuosa en (-0.25), mientras que los iones Cl^- a la fase orgánica en -0.3 V aproximadamente, estos procesos de transferencia se ilustran en la Figura 4, y se atribuye a la energía formal de transferencia de Gibbs de los electrolitos soporte utilizados (Abraham & de Namor, 1976).

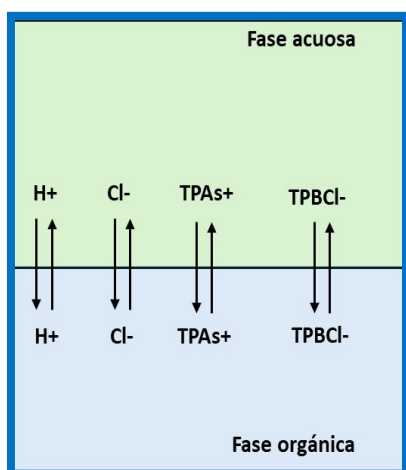


Figura 4. Transferencia de electrolitos soporte utilizados en la IDSEI.

Continuando con el contexto establecido anteriormente respecto a la dirección de polarización y considerando las condiciones de exceso de protones del medio a un $pH = 2$, bajo estas condiciones la AZT es susceptible de ionizarse portando cargas positivas (+), por lo cual el pico positivo y negativo mostrados en la Figura 3, corresponderían a la transferencia de AZT hacia la fase orgánica y acuosa, respectivamente.

Realizando un análisis de la información obtenida mediante VC fue posible determinar el potencial de Galvani de onda media ($\Delta_o^a \phi_{1/2}$), potencial al cual el proceso de transferencia se encuentra en equilibrio,

lo cual ocurre a un potencial de 0.066 V. Siguiendo con este análisis se determinó la diferencia entre los potenciales a los cuales ocurre la transferencia hacia cada una de las fases (pico de corriente positiva y negativa), obteniendo un valor de $d\Delta_o^a\phi = 0.038$ V, valor consistente y cercano con el valor teórico determinado por la ecuación de Nernst para la transferencia de dos cargas (0.029 V), ya que para la transferencia de una carga el valor teórico sería 0.059 V. Realizando una analogía a los procesos electroquímicos metal-electrolito se puede afirmar que el proceso de transferencia interfacial de AZT es completamente reversible y que la molécula AZT se trasfiere a través de la interfase portando dos cargas, coincidiendo con la presencia en la molécula de dos grupos -N- potencialmente ionizables en condiciones de exceso de protones, estableciéndose así el siguiente equilibrio de transferencia (Figura 5).

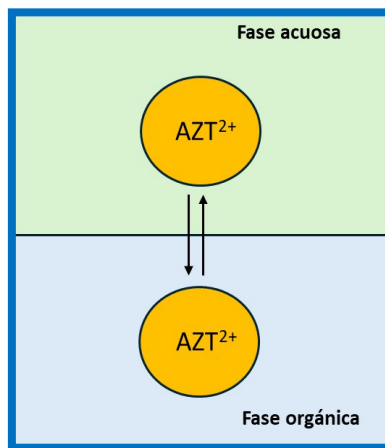


Figura 5. Transferencia de AZT^{2+} a través de la interfase agua-1,2 DCE.

A partir del potencial de equilibrio $\Delta_o^a\phi_{1/2}$ es posible determinar la energía de Gibbs formal de transferencia ($\Delta_o^a G_{tr,i}^{\theta', a \rightarrow o}$) para una especie química i ya que el potencial de onda media considera el equilibrio del proceso de transferencia en la IDSEI:

$$\Delta_o^a\phi_{1/2} = \Delta_o^a\phi^\theta + \frac{RT}{zF} \ln \frac{a_{AZT^{2+}}^o}{a_{AZT^{2+}}^a} = \Delta_o^a\phi_{AZT^{2+}}^{\theta'} + \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_{AZT^{2+}}^o}{c_{AZT^{2+}}^a} \quad (1)$$

donde $\Delta_o^a\phi^\theta$ potencial estándar de Galvani $a_{AZT^{2+}}^a$ y $a_{AZT^{2+}}^o$ son las actividades del ion en fase acuosa y orgánica, respectivamente; z es la carga de AZT, $\Delta_o^a\phi_{AZT^{2+}}^{\theta'}$ es el potencial formal de transferencia,

$c^a_{AZT^{2+}}$ y $c^o_{AZT^{2+}}$ son las concentraciones de AZT en cada una de las fases y F la constante de Faraday.

considerando el sistema en equilibrio

$$\Delta_o^a \phi_{1/2} = \Delta_o^a \phi^\theta = \Delta_o^a \phi^{\theta'}_{AZT^{2+}}$$

(2)

Por lo cual la $\Delta_o^a G^{\theta', a \rightarrow o}_{tr, AZT^{2+}}$ se puede evaluar de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\Delta_o^a G^{\theta', a \rightarrow o}_{tr, AZT^{2+}} = zF \Delta_o^a \phi^{\theta'}_{AZT^{2+}}$$

El valor de $\Delta_o^a G^{\theta', a \rightarrow o}_{tr, AZT^{2+}} = 12.738 \text{ kJ mol}^{-1}$, significa que se trata de un compuesto altamente hidrofóbico ya que esta, es la energía requerida para que el proceso de transferencia interfacial ocurra, lo cual es de esperarse debido a la estructura química de la molécula. Este valor se encuentra tan solo por debajo de valores reportados para el ion Tetrametilamonio (TMA^+), compuesto estudiado a través de la misma interfase (Abraham & de Namor, 1976).

A partir de $\Delta_o^a G^{\theta', a \rightarrow o}_i$ es posible determinar el coeficiente de partición iónica para un ion específico i entre dos fases adyacentes de diferente polaridad (Reymond y col., 2000). El coeficiente de partición iónica para la AZT^{2+} ($\log P^{\theta'}_{AZT^{2+}}$) se determinó de acuerdo con la Ecuación 4, considerando la $\Delta_o^a G^{\theta', a \rightarrow o}_{tr, AZT^{2+}} = 12.738 \text{ kJ mol}^{-1}$ obtenido anteriormente:

$$\log P^{\theta'}_{AZT^{2+}} = - \frac{\Delta_o^a G^{\theta', a \rightarrow o}_{tr, AZT^{2+}}}{2.3RT}$$

Obteniendo un $\log P^{\theta'}_{AZT^{2+}} = -2.23$, por lo cual se puede afirmar que la AZT^{2+} en tiene alta afinidad por la fase orgánica.

CONCLUSIONES

Se pudo estudiar la termodinámica de la transferencia de AZT a través de la interfase agua-1,2 DCE, mediante voltamperometría cíclica, los estudios mostraron que la transferencia de AZT ocurre justo a la mitad

de la ventana de potencial proporcionado por los electrolitos soporte utilizados (HCl, TPAsTPBCl), que el proceso se trata de un proceso reversible, además que la AZT se trasfiere a través de la interfase portando dos cargas la AZT^{2+} ya que la diferencia entre los picos de transferencia hacia cada una de las fases fue de 0.038 V cercano al valor teórico determinado por la ecuación de Nernst a 25°C, cuando se transfieren dos cargas. Además, fue posible la obtención de información termodinámica del proceso de manera análoga a los procesos interfaciales metal-electrolito, obteniendo que el proceso de transferencia ocurre a un potencial de onda media de 0.066 V, requiriendo una $\Delta_o G_{tr, AZT^{2+}}^{\theta', a \rightarrow o} = 12.738 \text{ kJ mol}^{-1}$, permitiendo determinar el coeficiente de partición iónica para la AZT^{2+} ($\log P_{AZT^{2+}}^{\theta'} = -2.23$), lo que sugiere una alta afinidad de la molécula en su forma ionizada por la fase orgánica. A través de estos estudios es posible la obtención de información termodinámica de los procesos de transferencia entre el medio acuoso y las membranas biológicas ya que el sistema líquido-líquido es considerado un sistema modelo a esta interfase.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el Proyecto apoyado por el “CONAHCYT” en el año 2024 (No de proyecto: CBF2023-2024-4687). Así mismo, LGLM agradece al CONAHCYT la beca otorgada para la realización de estudios de maestría, N° CVU 2002365, Beca (N° 4020601).

REFERENCIAS

- Abraham, M. H., & de Namor, A. F. D. (1976). Solubility of electrolytes in 1,2-dichloroethane and 1,1-dichloroethane, and derived free energies of transfer. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 72(0): 955. <https://doi.org/10.1039/f19767200955>
- Ahmed, M. M. N., Bodowara, F. S., Zhou, W., Penteado, J. F., Smeltz, J. L., & Pathirathna, P. (2022). Electrochemical detection of Cd(II) ions in complex matrices with nanopipets. *RSC Advances*, 12(2): 1077–1083. <https://doi.org/10.1039/D1RA07655H>
- Borgul, P., Sobczak, K., Rizwan, M., Kowalski, G., Poltorak, M., Banatkiewicz, P., Walecka, I., Rudnicki, K., Skrzypek, S., & Poltorak, L. (2024). Electrochemical detection of cocaine metabolites (benzoylecgonine and ecgonine) at the miniaturized electrified liquid-liquid interface. *Sensors and*

Actuators B: Chemical, 414: 135895.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2024.135895>

Izadyar, A. (2018). Stripping Voltammetry at the Interface between two Immiscible Electrolyte Solutions: A Review Paper. *Electroanalysis*, 30(10): 2210–2221. <https://doi.org/10.1002/elan.201800279>

Koryta, J. (1986). Electrochemical Sensors Based on Biological Principles. *Electrochimica Acta*, 31(5): 515–520.

Koryta, J., Vanysek, P., & Brezina, M. (1977). Electrolysis with electrolyte dropping Electrode: Basic Properties of the System. *Electroanalytical Chemistry*, 75: 211–228.

Reyes-Reyes, A. G., Amador-Hernández, J., & Velázquez-Manzanares, M. (2017). Electrochemical Behavior of Metamitron Herbicide at the Interface of Two Immiscible Electrolyte Solutions. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 58(3):140 <https://doi.org/10.29356/jmcs.v58i3.140>

Reymond, F., Fermín, D., Jin Lee, H., & Girault, H. H. (2000). Electrochemistry at liquid:liquid interfaces: methodology and potential applications. *Electrochimica Acta*, 45: 2647–2662.

Reymond, F., & Girault, H. H. (2000). Liquid/Liquid Interfaces, Electrochemistry at. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a5306>

Ribeiro, J. A., & Pereira, C. M. (2024). Applications of Electrochemistry at the ITIES in Drug Discovery and Development – A Review. *ChemElectroChem*, 11(13): 134 <https://doi.org/10.1002/celec.202400134>

Shao, Y. (2007). ELECTROCHEMISTRY AT LIQUID/LIQUID INTERFACES. In *Handbook of Electrochemistry* (pp. 785–809). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-044451958-0.50034-3>

Velázquez Manzanares, M. (2003). Transferencia de carga a través de la interfase de dos soluciones electrolíticas inmiscibles: fundamento y caso de estudio. *Revista de La Sociedad Química de México*, 47(1): 66–72.

Velázquez-Manzanares, M. (2016). Kinetics of the Transfer of Protonated Triazines Across the water|1,2-dichloroethane Interface. *International Journal of Electrochemical Science*, 11: 2927–2937. <https://doi.org/10.20964/110402927>

Velázquez-Manzanares, M., Martínez, H. G., Yudi, L. M., Amador-Hernández, J., de la Garza Rodríguez, I. M., & Urbina, E. M. C. (2019). Electrochemical Behavior of Simetryn Herbicide at Water|1,2-Dichloroethane Interface. *Journal of The Electrochemical Society*, 166(8): H286–H290.

<https://doi.org/10.1149/2.0-481908jes>