

6
rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

"ESTUDIO DE LA INTERACCION DE RANITIDINA
CON LOS IONES METALICOS Cu^{2+} , Ni^{2+} Y Ca^{2+} "

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
M A R I C E L A D I A Z O R T I Z

MEXICO, D. F.

1999.

26/10/97

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

- PRESIDENTE PROF. DRA. LENA RUIZ AZUARA
- VOCAL PROF. DR. RAFAEL MORENO ESPARZA
- SECRETARIO PROF. DR. JOSÉ ALEJANDRO BAEZA REYES
- 1^{ER} SUPLENTE PROF. M. en C. ARNULFO ROMERO USCANGA
- 2^{DO} SUPLENTE PROF. DRA. MARTHA ELENA SOSA TORRES

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE
QUÍMICA, DEPTO. DE QUÍMICA INORGÁNICA, LAB. 100
622-37-93

ASESOR DEL TEMA:



DR. RAFAEL MORENO ESPARZA

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. LAURA GASQUE SILVA

SUSTENTANTE:



MARICELA DÍAZ ORTÍZ

EL PRESENTE TRABAJO ESTÁ DEDICADO A:

MIS PAPÁS POR SU APOYO Y CARIÑO

**A MI FAMILIA: HERMANOS, SOBRINOS, PRIMOS, PRIMAS Y ANEXAS.
A MI TÍA LOLA?**

A IGOR POR SU APOYO SIEMPRE OPORTUNO.

A MIS AMIGAS CONCHITA L.G., MÓNICA J.V. Y NORMITA O.V.

A LAS VECINAS, TERE, REBE Y LA DRA. MA. ESTHER D.D.

A ELEAZAR S.P., PORQUE LOS ÚLTIMOS SIEMPRE SERÁN LOS PRIMEROS.

QUIERO AGRADECER RAFAEL M.E. POR LOS BUENOS MOMENTOS.

AL DR. ALEJANDRO BAEZA R. Y LA DRA. LENA RUIZ POR SUS CONSEJOS Y
CORRECCIONES PARA ESTE TRABAJO.

CONTENIDO

ABREVIATURAS	i
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	ii
RESUMEN	iii
I. GENERALIDADES	1
1.1 Iones metálicos en el cuerpo humano	1
1.2 Coordinación metal-ligante	4
1.2.1 Compuestos de coordinación. Principio de HSBA	
1.2.2 Coordinación en sistemas biológicos	
1.3 Constantes de estabilidad	7
1.3.1 Definición	
1.3.2 Técnicas para determinar constantes de estabilidad	
Potenciometría	
1.3.3 Factores que afectan las constantes de estabilidad	
II. ANTECEDENTES	11
2.1 Ranitidina	11
1.2.1 Introducción	
1.2.2 Propiedades	
2.2 Complejos con ranitidina	15
III. JUSTIFICACIÓN	17
IV. OBJETIVOS	18

V. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	19
5.1 Síntesis de los complejos	19
5.2 Determinación de las constantes de estabilidad	20
5.2.1 Equipo	
5.2.2 Calibración	
5.2.3 Condiciones Experimentales	
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
6.1 Síntesis	23
6.2 Determinación de constantes de estabilidad	24
6.2.1 Constantes de acidez del ligante	
6.2.2 Constantes de estabilidad de complejos M-Ranitidina	
6.2.3 Otros antagonistas H ₂	
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFIA	40
APÉNDICE	44
I SUPERQUAD	44
II Curvas de Valoración	47

ABREVIATURAS

Ran = ranitidina

RanHCl = clorhidrato de ranitidina

Cime = cimetidina

Fam = famotidina

γ = coeficiente de actividad

$K_{MLi}^{L T} = \beta^T$ = constante de formación termodinámica global

$K_{MLi}^{L Ap} = \beta^{Ap}$ = constante de formación aparente o estequiométrica global

$K_{HIA}^{j-(H)}$ = constante de formación del ácido

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

I.1 Función biológica de algunos metales	3
I.2 Acidos y Bases duros, blandos e intermedios	5
I.3 Ligantes preferidos por diferentes iones metálicos en compuestos de coordinación	6
II.1 Complejos metal-ranitidina	15
VI.1 Constantes globales de formación del ácido	24
VI.2 Valores de pKa para ranitidina	25
VI.3 Constantes de estabilidad de complejos M^{2+} con Ranitidina	29
VI.4 $\log \beta_{CuLn}$ de complejos de antagonistas H_2 con cobre	36
VI.5 $\log \beta_{NiLn}$ de complejos de antagonistas H_2 con níquel	37
VI.6 $\log \beta_{CuLn}$ de complejos de cobre con algunos ligantes biológicos	37

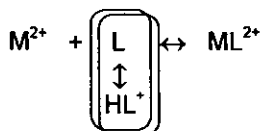
Figuras

I.1 Elementos esenciales, benéficos, nocivos y tóxicos	2
II.1 Cimetidina	12
II.2 Ranitidina	13
VI.1 Isómeros E/Z del grupo diaminonitroetano en la ranitidina	25
VI.2 Incremento en la estabilidad de constantes de formación debido al incremento de acidez del ión metálico	30
VI.3 Probables sitios de coordinación en la ranitidina	31
VI.4 Posible coordinación en el grupo diaminonitroetano en la ranitidina	32
VI.5 Diagrama de predominio de especies Cu-RanHCl	33
VI.6 Diagrama de prediominio de especies Ni-RanHCl	34
VI.7 Diagrama de predominio de especies Ca-RanHCl	35
VI.8 Famotidina	36

RESUMEN

Se ensayó la síntesis de los complejos del fármaco ranitidina (antagonista H_2 de la histamina) y los iones metálicos $M^{2+} = Cu^{2+}$, Ni^{2+} y Ca^{2+} , en agua, y en isopropanol (Cu^{2+} y Ni^{2+}), obteniéndose únicamente compuestos inestables.

Se obtuvieron las constantes de estabilidad de los complejos mediante curvas de monitoreo potenciométrico en disolución acuosa, a una temperatura de $25^\circ C$ y fuerza iónica $0.15M$, utilizando las propiedades ácido/base de la ranitidina como un equilibrio paralelo al principal*:



* M^{2+} y ML^{2+} también presentan equilibrios colaterales

Asimismo se recalcularon los pK_a 's de la ranitidina a esas condiciones de trabajo (los valores encontrados son $pK_{a,1,2} = 8.5, 2.3$).

Los datos obtenidos en las titulaciones se procesaron con el programa SUPERQUAD, para lo cual se propusieron los siguientes modelos iniciales para los 3 iones metálicos:

M	L	H	β_{MLH}
1	1	0	β_{110}
1	1	1	β_{111}
1	2	0	β_{120}
1	2	1	β_{121}

para finalmente elegir aquellos que mejor se ajustan a los datos experimentales.

De acuerdo a los átomos donadores presentes en la ranitidina, se proponen sitios de coordinación metal-ligante.

Por último se hizo un comparación de las constantes de estabilidad de los complejos con cobre, con otros 2 antagonistas H_2 en uso (cimetidina, famotidina), encontrando que las constantes más elevadas pertenecen a la famotidina.

I. GENERALIDADES

1.1 IONES METALICOS EN EL CUERPO HUMANO

Hasta hace relativamente poco tiempo se pensaba que para que un sujeto se mantuviera sano debía consumir una serie de compuestos orgánicos (proteínas, carbohidratos, ácidos grasos, vitaminas, etc) y si acaso 1 ó 2 compuestos inorgánicos (como Fe o Ca). Sin embargo con el desarrollo de metodologías analíticas convenientes ha sido posible la detección de una gran cantidad de iones metálicos, que como ahora sabemos, son tan importantes como los nutrientes orgánicos ya que estos iones controlan una amplia gama de reacciones en los procesos biológicos.

Y es la química Bioinorgánica la disciplina encargada de estudiar el comportamiento de estos iones metálicos con el fin de tener una idea más clara de su función en los seres vivos.

Por su comportamiento en el cuerpo humano los iones metálicos suelen dividirse en 4 grupos (Fig. I.1):

1. Esenciales. Se encuentran presentes en todos los tejidos sanos y su exclusión del cuerpo produce anomalías fisiológicas que son reversibles cuando se readministra el mismo.

2. Benéficos. Aquellos sin los cuales es posible la vida pero el individuo no se considera sano.

3. Tóxicos. Su presencia, aún en pequeñas cantidades, puede causar anomalías fisiológicas específicas.

4. Nocivos. Son elementos que aún en pequeñas concentraciones llegan a ser perjudiciales para el organismo. Aunque se presentan en concentraciones variables de una especie a otra e incluso en un mismo sujeto, no se sabe cual es su función en los organismos donde se han detectado.

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	<u>Cd</u>	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	<u>Hg</u>	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn

Figura I.1. Elementos esenciales, benéficos, nocivos y tóxicos

Los iones metálicos necesarios para el organismo normalmente son suministrados a través de los alimentos, ya que las cantidades requeridas son muy bajas; sin embargo, en algunas ocasiones se muestra un exceso o un déficit (grave en ambos casos) de los mismos. Estas alteraciones pueden deberse a factores internos o externos:

1. Factores externos

- Los alimentos que consumimos se refinan cada vez más, y con ello eliminamos una buena proporción de los iones metálicos necesarios, produciendo una deficiencia de metales en el organismo.
- También puede haber una disminución en la absorción de metales en la sangre y tejidos por la presencia de agentes complejantes en los alimentos y bebidas.

- De manera contraria, puede presentarse un exceso de metales en el organismo por el hecho de encontrarse cerca de alguna fuente contaminante (como una industria o una zona minera).

2. Factores internos

- Existen casos muy especiales en los que debido a alteraciones genéticas en la absorción (en el tracto gastrointestinal) o en la excreción del metal, podemos tener como resultado la acumulación del mismo en el cuerpo.

Los iones metálicos tienen distintas funciones en los procesos biológicos (Tabla I.1). El comprender estos procesos, así como los mecanismos involucrados en la biodisponibilidad, asimilación y excreción de los mismos es esencial para poder establecer una dieta adecuada, que cubra las necesidades alimenticias y que nos permita el control de las enfermedades causadas por estos elementos.

	Na, K	Mg, Ca (M)	Zn, Cu (So)	Cu, Fe, Mo (M)
TIPO DE COMPLEJO	débil	moderado	fuerte	fuerte
FUNCION BIOLOGICA	Mecanismos de control y gradientes. Neutralización de carga Balance osmótico	Estabilización de estructuras Mecanismos de control y disparo Transmisión del impulso nervioso	Control de pH Hidrólisis	reacciones redox

Tabla I.1. Función biológica de algunos metales

1.2 COORDINACIÓN METAL- LIGANTE

1.2.1 COMPUESTOS DE COORDINACIÓN. PRINCIPIO DE HSAB

Una de las propiedades de los iones metálicos, principalmente los de transición, es formar complejos donde uno o más ligantes (moléculas neutras o cargadas) se unen al metal.

Algunos complejos son entidades poco reactivas y pueden aislarse como compuestos estables sólidos o líquidos, mientras que otros son transitorios (y solo se encuentran en disolución) o son muy reactivos y se convierten fácilmente a otros productos.

El grado de formación y la naturaleza de los complejos depende en gran parte de su estructura electrónica. Las interacciones metal-ligante pueden describirse en términos de la división de **ácidos y bases duros y blandos** de Pearson:

Los ácidos duros son pequeños, con una carga grande, no poseen electrones en la capa de valencia de manera que no son polarizables. Los ácidos blandos son grandes y con carga eléctrica pequeña, poseen electrones en la capa de valencia por lo que son polarizables o ionizables.

De manera similar, las bases duras son no-polarizables y las bases blandas son polarizables. (Tabla 1.2)

De acuerdo a este principio, los **complejos mas favorecidos** serán aquellos que se formen entre ácidos duros con bases duras o ácidos blandos y bases blandas.

Sin embargo hay algunos elementos que no pueden clasificarse estrictamente en alguno de estos grupos, y que pueden "endurecerse" o "ablandarse" dependiendo del elemento al que se unen. A este efecto se le denomina *simbiosis*.

Este tipo de elementos son agrupados en una categoría intermedia.

DUROS	
ácidos	bases
H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Be^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} Sc^{3+} , La^{3+} , Lu^{3+} , U^{4+} , Ga^{3+} BF_3 , Al^{3+} , $AlCl_3$, Ga^{3+} , In^{3+} CO_2 , N_2O , Sn^{4+} , Si^{4+} , NO Cl^+ , Cl_2^+	NH_3 , RNH_2 , N_2H_4 H_2O , OH^- , O^{2-} , ROH , RO^- , R_2O CH_3COO^- , CO_3^{2-} , NO_3^- , PO_4^{3-} F^- , Cl^-
INTERMEDIOS	
ácidos	bases
Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} Ir^{3+} , Ru^{3+} , Os^{2+} $B(CH_3)_3$, GaH_3 R_3C^+ , $C_6H_5^+$, Sn^{2+} NO^+ , Bi^{3+} , Sb^+ SO_2	$C_6H_5NH_2$, C_5H_5N , N^3- , N_2 NO_2^- , SO_3^{2-} Br^-
BLANDOS	
ácidos	bases
Pd^+ , Pt^+ , Pt^2+ Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Gd^{2+} , Hg^+ BH_3 , $CaCl_2$, Ti^{4+} Aceptores π adinonales etc. HO^+ , RO^+ , RS^+ , $RSel^+$, Te^{4+} Br_2^+ , Br_3^+ , I_2^+ O^+ , Cl^+ , Br^+ , I^+ , NO^+ , RO^+	H^- R^- , $C_2H_5^-$, $C_6H_5^-$, CN^- , RNC^- , CO^- SCN^- , R_3P^- , R_3As^- R_2S^- , RS^- , RS^- I^-

Tabla I.2 Ácidos y bases duros, blandos e intermedios. (Huheey, 1996)

1.2.2 COORDINACIÓN EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

Los sistemas biológicos toman los iones metálicos y los distribuyen de manera diferencial de acuerdo a su necesidad y funciones.

Una vez que los iones metálicos se encuentran en el plasma humano así como en otros fluidos biológicos pueden seguir distintas rutas: en parte algunos se unen fuertemente a metaloproteínas de manera que ya no se intercambian, otra fracción está débilmente unida a otro tipo de proteínas y se encuentran en un equilibrio lábil con otros iones similares en solución; otros forman complejos con una gran cantidad de ligantes de bajo peso molecular, presentes en todos

los organismos, como algunos aminoácidos, carboxilatos, carbonatos, fosfatos, salicilatos o ascorbato, y finalmente otros iones metálicos se encuentran libres (solvatados). Los 3 últimos casos pueden considerarse como un sistema multicomponente en el cual las especies complejantes están en un equilibrio competitivo con los iones metálicos libres (May, 1977).

Conforme al principio de ácidos y bases duros y blandos también encontramos que los iones metálicos tienen ciertas tendencias de unión con los ligantes biológicos, de manera que los podemos dividir en 3 grupos: aquellos que prefieren unirse a O neutro, especialmente agua; los que se unen a O cargado, y finalmente aquellos que prefieren ligantes con N y/o S como átomos donadores (Tabla 1.3).

Na ⁺ , K ⁺	O (neutro o de baja carga (-1))
Mg ²⁺	O (Carboxilato, fosfato y polifosfato; carga negativa)
Ca ²⁺	O (Carboxilato, fosfato, algunos donadores de O neutros)
Mn ²⁺ , Fe ²⁺	O (Carboxilato, fosfato); N (His); S (Cis, sulfuro)
Cr ³⁺ , Mn ³⁺	O (Fenolato, hidroximato, hidróxido)
Fe ³⁺ , Co ³⁺	O (Carboxilato); N (polipirroles); S (Cis, sulfuro)
Ni ²⁺	S (Cys); N (polipirroles)
Cu ⁺ , Cu ²⁺	N (His, aminas); S (Cis)
Zn ²⁺	N (His, aminas); S (Cis); O (carboxilato)

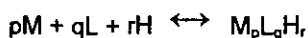
Tabla 1.3 Ligantes preferidos por diferentes iones metálicos en compuestos de coordinación (Berthon, 1995)

1.3 CONSTANTES DE ESTABILIDAD

1.3.1 DEFINICIÓN

Constantes de formación o estabilidad es el nombre particular que se le da a la constante de equilibrio en una reacción de formación de un complejo metálico. Estas constantes de formación son una medida del grado con el cual un metal forma un complejo con un ligante particular.

La reacción general puede escribirse como:



donde:

M = ión metálico

L = ligante

H = ión H^+ (o bien OH^- , si r es negativa)

La constante de equilibrio termodinámica, que describe la reacción anterior es:

$$K_{M_pL_qH_r}^{ql} T = \frac{a_{M_pL_qH_r}}{a_M^p a_L^q a_H^r}$$

está expresada en término de actividades, a_s , de las especies reaccionantes, $S (=M, L, H, \text{ o } M_pL_qH_r)$.

Sin embargo, en la práctica, muchas metodologías analíticas expresan sus resultados en concentraciones en lugar de actividades por lo que las constantes suelen reportarse así:

$$K_{M_pL_qH_r}^{ql} AP = \frac{[M_pL_qH_r]}{[M]^p [L]^q [H]^r}$$

La constante *termodinámica* está relacionada con la constante *aparente o estequiométrica* por medio de los coeficientes de actividad y (McGlashan, 1979):

$$K_{M_p L_q}^{ql} T = K_{M_p L_q}^{ql} A_p \left(\frac{y_{M_p L_q}}{y_M^p y_L^q y_H^r} \right)$$

Los coeficientes de actividad (y) dependen de la fuerza iónica del medio, que puede cambiar a medida que se forma el complejo; para evitar estas fluctuaciones suele agregarse un electrólito inerte a la disolución a una concentración elevada (al menos 100 veces mayor que la concentración del metal o el ligante) de manera que la fuerza iónica se mantenga prácticamente constante (Berthon, 1995).

1.3.2 TÉCNICAS PARA DETERMINAR CONSTANTES DE ESTABILIDAD

Existe una gran variedad de técnicas para determinar las constantes de estabilidad y en principio cualquier propiedad que varíe con el grado de formación del complejo puede ser usada para determinar la constante. Sin embargo, la elección de ésta dependerá de las propiedades del sistema (disolvente, ligante, equipo, etc.).

La mayor parte de las técnicas experimentales para el estudio de equilibrios podemos dividirlos en los siguientes grupos:

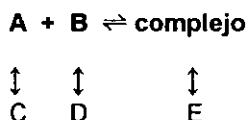
1. Espectroscópicos: Infrarrojo, RMN, Raman, UV-VIS.
2. De distribución: Cromatografía (gas/líquido), Intercambio iónico, cromatografía en capa fina, distribución líquido-líquido.
3. Electroquímicos: Potenciometría, Polarografía, Conductividad
4. Calorimétricos: Calorimetría directa

De todas las anteriores las más empleadas son la potenciometría y la espectrofotometría UV-VIS.

POTENCIOMETRÍA

La potenciometría es una de las técnicas más utilizadas y conveniente en la determinación de constantes de disociación ácido/base y de constantes de estabilidad de complejos metálicos. Sin embargo, hay que recordar que la potenciometría no nos provee de información microscópica (tal como los sitios de coordinación del metal en el ligante), y que en ese caso es necesario recurrir a otras técnicas.

La base de esta técnica es la evaluación de la fuerza electromotriz (e.m.f.) entre un sistema de electrodos (de medida y referencia) inmersos en la disolución investigada. Sin embargo no es necesario que el ión -cuya actividad controla el potencial- sea parte del complejo, se requiere únicamente que su actividad esté en función de la formación del complejo; dicho ión (C, D o E) puede estar involucrado en un equilibrio secundario:



Una de las condiciones para llevar a cabo este estudio es que todas las sustancias (reactivos, productos, intermediarios, catalizadores, etc.) se disuelvan en el disolvente elegido.

1.3.3 FACTORES QUE AFECTAN LA CONSTANTE DE ESTABILIDAD DE LOS COMPLEJOS

La estabilidad de los complejos formados estará determinada por diversos factores, entre ellos la temperatura, el disolvente y la fuerza iónica, que generalmente se mantienen constantes a lo largo de los experimentos; y por las propiedades químicas de los ión(es) metálico(s) y ligante(s), como son:

- * **Acidez del ión metálico (potencial electrostático z^2/r)**
- * **Basicidad del ligante**
- * **Propiedades quelatantes del ligante:** Siempre que no exista algún impedimento estérico, los ligantes que pueden coordinarse en más de un sitio al metal hacen que el complejo formado tenga mayor estabilidad.
 - **Tamaño del anillo:** Cuando se trata de ligantes polidentados, los ligantes que forman anillos de 5 y 6 miembros, tienden a formar los complejos más estables.
 - **Resonancia:** En un anillo quelato la estabilidad aumenta si se incrementa la resonancia.
- * **Factores estéricos:** Los complejos formados por ligantes grandes y voluminosos, suelen ser poco estables.
- * **Retrodonación π :** Involucra la donación de electrones de orbitales d de los iones metálicos al ligante (metal→ligante), de manera que pueden formarse complejos fuertes aún con ligantes de baja electronegatividad.

II. ANTECEDENTES

2.1 RANITIDINA

2.1.1 INTRODUCCION

Una de las enfermedades que más afecta al hombre en la actualidad es la úlcera, tanto gástrica como duodenal. En México, las úlceras ocupan el lugar #19 entre las principales causas de mortalidad general (S.S.A.,1997). Las úlceras se presentan con mayor frecuencia entre los 25 y 55 años, siendo la máxima incidencia a los 40 años. Algunos de los factores que la agudizan son: los genéticos, el tabaco, el estrés, y ciertos fármacos como la aspirina o algunos antiinflamatorios.

El objetivo en el tratamiento de la úlcera es aliviar los malestares, eliminar el nicho ulceroso, y evitar las recaídas u otras complicaciones; ésto generalmente se corrige por medio de medicamentos mientras que la cirugía solo se reserva para casos extremos o cuando se presenta cáncer gástrico (Sandoval, 1992).

Por este motivo desde los años 70 se han venido desarrollando nuevos fármacos que logren controlar los trastornos de acidez gástrica. En la actualidad se dispone de varios grupos de medicamentos:

- a) Fármacos antsecretorios y citoprotectores: prostaglandinas, misoprostol.

- b) Fármacos de protección local: suspensión de bismuto coloidal, sucralfato.
- c) Antiácidos: gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y $\text{Mg}(\text{OH})_2$.
- d) Fármacos antsecretorios (antagonistas de los receptores H_2): cimetidina, ranitidina, famotidina (Villalobos, 1988).

En los últimos años se ha asociado, como causante de esta enfermedad, a la bacteria *Helicobacter pylori* que se encuentra presente en la mayoría de los casos de pacientes con úlcera gástrica y con dispepsia, lo cual vendría a modificar el tratamiento empleado hasta ahora. (Baxter, 1992)

Uno de los primeros medicamentos del tipo antagonistas de receptores H_2 de la histamina, usado en el tratamiento de las úlceras fue la cimetidina.

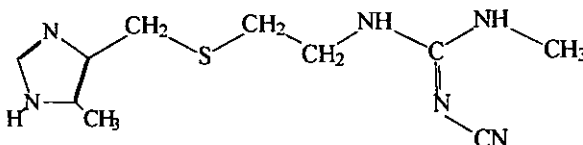


Figura II.1 Cimetidina

La estructura de la cimetidina posee un anillo imidazólico, semejante a la histamina, ya que se pensó que era una característica esencial en su capacidad de bloqueo de H_2 .

Más adelante se desarrollaron otros antsecretorios más eficaces -del tipo antagonista H_2 -, que sirven para controlar una mayor variedad de trastornos de hipersecreción gástrica por periodos más prolongados; éste es el caso de la **ranitidina**, que fue sintetizada por el grupo de investigación de Glaxo a principios de los 80's. La ranitidina es un derivado aminoalquilfurano sustituido, mucho más potente que la cimetidina por lo que permite un esquema de dosificación más sencillo y presenta menos efectos colaterales.

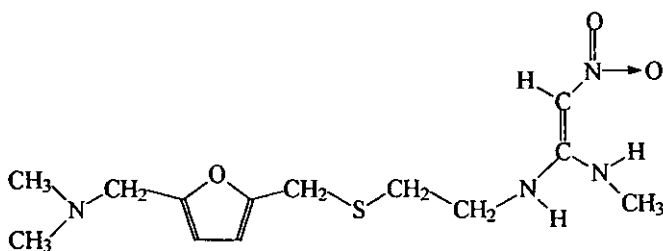


Figura II.2 Ranitidina

2.1.2 PROPIEDADES

Ranitidina

Fórmula química: $C_{13}H_{22}N_4O_3S$

Peso molecular: 314.41g/mol

Nombre químico: N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanyl]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina.

Sólido de color crema, p.fus. = 69-70°C

Clorhidrato de ranitidina

Fórmula química: $C_{13}H_{23}N_4O_3SCl$

Peso molecular: 350.86g/mol

Sólido p.fus. = 133-134°C

pKa's = 8.64, 2.2 (Sadler, 1995)

Uso CLÍNICO

En el tratamiento de úlceras gástrica y duodenal, en casos de hipersecreción gastrointestinal como el síndrome de Zollinger-Ellison, en casos de esofagitis por reflujo.

FARMACODINÁMICA.

La ranitidina inhibe por competencia la acción de la histamina en los receptores H_2 en las células parietales gástricas. Esto reduce la secreción gástrica de ácido basal y nocturna, y también la causada por histamina, comida, aminoácidos, insulina y pentagastrina.

FARMACOCINÉTICA.

Absorción. Se absorbe de 50 a 60% en el tracto gastrointestinal después de la administración oral; después de la inyección intramuscular (IM) el fármaco se absorbe con rapidez desde los sitios parenterales y presenta una biodisponibilidad absoluta de 90-100%.

Distribución. La ranitidina se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo y aparece en líquido cefalorraquídeo y leche materna. El medicamento está unido a las proteínas entre un 10 y 20%.

Metabolismo. Se metaboliza en el hígado a N-óxido y S-óxido ranitidina, además de perder grupos metilo.

Excreción. La ranitidina se excreta por orina y heces. Aproximadamente el 4, 2 y 1% se excretan en orina en forma de los metabolitos anteriores. La vida media en adultos es de 2 a 3 horas. (McVan, 1995)

2.2 COMPLEJOS CON RANITIDINA

La estructura química de la ranitidina posee varios sitios activos (átomos de O, S y N) con los cuales puede coordinarse a iones metálicos. Los trabajos realizados hasta ahora en esta materia son los siguientes:

IÓN METÁLICO	REFERENCIA	
Al ³⁺ , Mg ²⁺	Teixeira, A., <i>et al.</i> , (1984)	Complejos en disolución
Zn ²⁺	Patente, (1991)	Aducto de Zn ²⁺ con Ranitidina
Cu ²⁺	Konstantinova, S., <i>et al.</i> , (1991)	No específicas, se trata de un complejo
Bi ³⁺	Sadler, P.; Sun, H. (1995)	Aducto de Bi ³⁺ con Ranitidina
Pd ²⁺ , Pt ²⁺	Crisponi, G., <i>et al.</i> , (1995)	Complejos en disolución. Se estudia la estabilidad de estos complejos

Tabla II.1 Complejos metal-ranitidina

A excepción de los dos aductos con citrato todos los otros estudios de complejos son en disolución acuosa.

Se ha estudiado la formación de complejos con Al³⁺ y Mg²⁺ ya que estos metales forman parte de los antiácidos, que también son administrados en el caso de gastritis y úlceras. El estudio de Teixeira, *et al.* se realiza observando los desplazamientos de las señales en los espectros de RMN de ¹³C y ¹H, de disoluciones acuosas de ranitidina y cimetidina con los iones metálicos. Los

mayores desplazamientos se presentan para la disolución de cimetidina con Al^{3+} ; sin embargo, para la ranitidina éstos son mínimos, por lo que se sugiere una unión prácticamente inexistente con Al^{3+} y muy débil con Mg^{2+} .

En el caso de los complejos con Pt^{2+} y Pd^{2+} , el grupo de investigación obtiene las constantes de estabilidad por curvas de monitoreo potenciométrico para los complejos 1:1, 1:2 Pt:Ran y 1:1 Pd:Ran; además sugieren que la coordinación con la ranitidina ocurre por medio de un enlace con el átomo de O del furano; descartan la complejación con el N del grupo dimetilamino por que su pKa no se modifica en gran medida.

Konstantinova, *et al.* prepara el complejo 1:2 Cu:Ranitidina "...del mismo modo que el de cimetidina (Greenway, *et. al.*, 1980)", sin embargo la información acerca del mismo es muy escueta.

Por otro lado, la intención de estudiar el complejo de ranitidina con bismuto, es porque éste último tiene propiedades bactericidas, lo que ayudaría combatir la bacteria *Helicobacter pylori* -asociada a estos padecimientos-, mientras que la ranitidina eliminaría la secreción excesiva de ácido ocasionada principalmente por la histamina.

Las pruebas de RMN ^1H , ^{13}C y polarografía, realizadas al aducto parecen indicar que la ranitidina se une al grupo OH del citrato en lugar de unirse directamente al metal (Sadler, 1995). (Este producto se encuentra comercialmente bajo el nombre de TRITEC[®], de GlaxoWellcome).

III.JUSTIFICACION

Como podemos ver, los estudios sobre complejos metal-ranitidina son muy escasos además de que en la mayoría de ellos los complejos no han sido aislados.

El interés de estudiar los complejos de este fármaco es porque su formación puede, en determinado momento, modificar la biodisponibilidad del medicamento a lo largo del tratamiento. De hecho existen algunos estudios que demuestran la disminución de hasta el 30% en la absorción de la ranitidina cuando se administra de manera conjunta con antiácidos (Mihaly, 1982) ya que la presencia de éstos significa un aumento en la cantidad de iones Al^{3+} y Mg^{2+} en el organismo.

Y aunque algunas investigaciones no demuestran interacción de la ranitidina con los alimentos (Desmond, 1986), hay que recordar que estos estudios se hacen con base en dietas muy distintas a la mexicana, que entre otras cosas es muy rica en calcio.

Es deseable, por tanto, cuantificar la estabilidad de los complejos entre el fármaco y iones metálicos mediante su **constante de formación**.

Para este trabajo se eligieron los iones Cu^{2+} , Ca^{2+} y Ni^{2+} ; ya que los dos primeros son esenciales para el humano además de que el Ca^{2+} se encuentra en gran proporción en la dieta del mexicano; y, a pesar de encontrarse en muy diminutas cantidades, el Ni^{2+} es un ión benéfico para el cuerpo.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las constantes de estabilidad de los complejos del fármaco Ranitidina con los iones metálicos Cu^{2+} , Ca^{2+} y Ni^{2+} .

OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar los complejos de Ranitidina con Cu^{2+} , Ca^{2+} y Ni^{2+} y caracterizarlos por medio de análisis elemental y espectroscopía IR.
- Determinar las constantes de acidez del ligante (ranitidina) a las condiciones de trabajo, así como las constantes de estabilidad de los complejos por:
 - A. determinación del pH por potenciometría iónica selectiva
 - B. análisis de ajuste de los datos por medio del programa de cómputo SUPERQUAD.

V. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

5.1 SINTESIS DE COMPLEJOS

Para la síntesis de los complejos se trabajó con el clorhidrato de ranitidina proporcionado por la compañía Megafarma, S.A. de C.V., sin alguna purificación adicional; las sales metálicas utilizadas fueron $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ y CaCO_3 de Merck.

Los ensayos realizados fueron los siguientes:

1. Se probó mezclando disoluciones de los reactivos a distintas concentraciones y en proporciones 1:1 y 1:2 (metal:ligante), utilizando agua destilada como disolvente a temperatura ambiente.

2. Se hicieron mezclas de disoluciones de Ni^{2+} o Cu^{2+} con ranitidina, a temperatura ambiente en isopropanol, ya que este fue el disolvente utilizado en la obtención de un aducto de Zn-citrato-ranitidina (patente, 1991).

3. Konstantinova, S., *et al.*, (1991), reporta los complejos $\text{Cu}(\text{Cimetidina})_2$ y $\text{Cu}(\text{Ranitidina})_2$, ambos con base en la síntesis de complejos de cimetidina descrita por Greenway, F., *et al.*, (1980), por lo cual se procedió a repetir estos procedimientos. Se trabajó con disoluciones de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, cimetidina, y ranitidina a 90°C en agua como disolvente. Para el complejo de cimetidina se manejó una relación 1:2 metal/ligante, mientras que para la ranitidina la relación fue 1:3, -conforme el primer artículo-.

5.2 DETERMINACION DE LAS CONSTANTES DE ESTABILIDAD

Los valores de la constante de formación se obtuvieron a partir de los valores de pH, determinados con curvas de monitoreo potenciométrico. El refinamiento de los datos se realizó con el programa de cómputo SUPERQUAD (Apéndice 1).

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

5.2.1 Equipo

Las constantes de estabilidad se determinaron empleando el dosificador automático 716 DMS Titrino de Metrohm.

Se trabajó a una temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.1$, controlada por medio de un baño de agua con circulador marca Forma Scientific modelo 2095 y con agitación magnética.

Se utilizaron electrodos combinados de vidrio-referencia Ag/AgCl, de la marca Metrohm modelo 6.0233.100.

5.2.2 Calibración

En cada operación el equipo se calibró con los siguientes amortiguadores:

AMORTIGUADOR	pH*
Bifalato de potasio 0.05M	4.005
$\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 0.25M	6.86
Tetraborato de sodio 0.01M	9.18

* a 25°C

Los amortiguadores se prepararon a partir de las sales, con H_2O bidestilada y desionizada (conductividad $0.9\text{-}1\mu\text{mhos}$), y ajustados a fuerza iónica 0.15 con NaCl (Jeffery, 1989; Galster, 1991).

5.2.3 Condiciones experimentales

Modificador del pH. Las curvas de monitoreo de pH se realizaron utilizando como reactivo modificador del pH NaOH 0.1M de Merck, titulado frecuentemente con disoluciones de biftalato de potasio 0.05M (patrón primario) ya que la concentración del mismo es un dato requerido por el programa SUPERQUAD.

Analitos. Se prepararon 100ml de las siguientes disoluciones:

RanHCl	0.16mmol RanHCl (0.0562g) 0.157mmol HCl	NaOH 0.0989M
Ni:RanHCl 1:1	0.16mmol RanHCl (0.0561g) 0.17mmol NiCl ₂ 0.158mmol HCl	NaOH 0.0998M
Ca:RanHCl 1:1	0.16mmol RanHCl (0.0561g) 0.161mmol CaCl ₂ 0.13mmol HCl (Ca)	NaOH 0.1003M
Cu:RanHCl 1:1	0.16mmol RanHCl (0.0561g) 0.157mmol CuCl ₂ 0.156mmol HCl	NaOH 0.0998M
Cu:RanHCl 1:2	0.32mmol RanHCl (0.1123g) 0.157mmol CuCl ₂ 0.156mmol HCl	NaOH 0.0991M

El HCl adicionado a la disolución se tituló en el mismo dosificador con NaOH 0.1M patrón secundario.

Las disoluciones de NiCl₂, CuCl₂ y CaCl₂ se prepararon a partir de disoluciones patrón de Merck. El CaCl₂ se presenta en una disolución de HCl al 6.5%. Aún así la disolución fue titulada con NaOH 0.1M patrón secundario (señalado en la tabla anterior como HCl (Ca)).

De cada una de las disoluciones anteriores se hicieron 3 monitoreos de alícuotas de 25ml, con flujo de nitrógeno para desplazar el CO₂ presente en el aire, y evitar que la disolución se acidificara (CO_{2(g)} ⇌ CO_{2(solv)} + H₂O ⇌ HCO₃⁻ + H⁺).

La fuerza iónica de los analitos también se fijó a 0.15M con NaCl. Se eligió esta sal porque las constantes de formación de complejos de cloruro con los iones metálicos utilizados son muy pequeñas:

	log K _{MCl} ^{Cl}	Condiciones
CuCl ⁺	0.1	25°C, I=1.0
NiCl ⁺	-0.21	25°C, I=2.0
CaCl ⁺	-0.11	25°C, I=1.0

(Martell, 1982)

Para este electrodo la alteración en la lectura de pH debida al error alcalino se manifiesta a partir de pH ≈ 11.5 (T=25°C, C_{NaCl} 1.0 mol/l), y dado que no se trabajó a valores muy elevados de pH no fue necesario hacer la corrección.

VI. RESULTADOS Y DISCUSION

6.1 SINTESIS

El tener el complejo aislado era un punto de apoyo para probar su existencia y, con ayuda de otros estudios, establecer el lugar de unión al metal; además de contribuir a establecer un modelo inicial para el cálculo de las constantes de estabilidad, aunque ésto no nos garantiza que se conserve la identidad del complejo en disolución acuosa.

Pero aunque se intentó sintetizar los complejos bajo varias condiciones de trabajo, solamente se obtuvieron polvos inestables. El problema principal fue la descomposición de la disolución de ranitidina después de un tiempo (48 hr). La presencia del ion metálico en la disolución, aceleraba este proceso.

Repitiendo la síntesis de Konstantinova *et al.*, solamente se logró obtener el complejo de cimetidina (sólido de color verde oscuro), identificado por espectroscopía IR, sin embargo no pudo aislarse ningún complejo de ranitidina. Los resultados obtenidos en su artículo, aunado a la escasa información en la preparación del complejo, nos hace dudar de la validez de la misma.

Tampoco fue posible aislarlos en isopropanol a temperatura ambiente (donde ambos reactivos son parcialmente solubles).

6.2 DETERMINACION DE CONSTANTES DE ESTABILIDAD

Para la determinación de las constantes de estabilidad de los complejos se utilizó un método potenciométrico, aprovechando las propiedades ácido base de la ranitidina, como un equilibrio paralelo al principal.

6.2.1 CONSTANTES DE ACIDEZ DEL LIGANTE

En primer lugar se recalcularon las constantes de acidez de la ranitidina utilizando como valores iniciales los obtenidos por Sadler, *et al.*:

(T = 25°C, I = 0.2M)



Después de procesar las tres titulaciones de la ranitidina, por medio de SUPERQUAD (ver apéndice I), se obtuvieron las siguientes constantes de acidez (las curvas potenciométricas se presentan en la página 47):

RANHCl		
$\log K_{\text{HRan}}^{\text{H}} = \log \beta_{\text{HRan}} = 8.505 (0.005)$	$\chi^2 = 5.99$	$\sigma = 0.177$
$\log K_{\text{H}_2\text{Ran}}^{2\text{H}} = \log \beta_{\text{H}_2\text{Ran}} = 10.802 (0.01)$		

() desviación estándar

Tabla VI.1 Constantes globales de formación del ácido de Ranitidina (refinados).

Los análisis que se presentan a continuación se hicieron con base en estos valores.

Además de determinar los valores de pKa experimentalmente también se calcularon mediante el programa A.C.D./pKa, versión 3.0, que puede estimar las constantes de disociación ácido/base de compuestos orgánicos e inorgánicos, en condiciones estándar (25°C / I=0), a partir de una base de datos con referencias para más de 23,000 valores experimentales de pKa.

	pKa ₁	pKa ₂
Calculados con SUPERQUAD *	8.51 (0.005)	2.30 (0.01)
Programa A.C.D./pKa (versión 3.0)**	8.4	3.5
Sadler, (1995)	8.64	2.2
Cholerton, (1984)	8.2	2.3
Amer.Hosp.Form. Serv. (1992)	8.2	2.7

*T=25°C, I=0.15M **T=25°C, I=0

Tabla VI.2 Valores de pKa para ranitidina

Podemos observar que los valores de pKa obtenidos experimentalmente no varían mucho de los reportados anteriormente ($\Delta pK = 0.4$).

En este fármaco la primera protonación se lleva a cabo en el grupo dimetilamino, mientras que la 2a. ocurre en el grupo diaminonitroetano, dando como resultado la formación de dos isómeros (E/Z), que se intercambian lentamente debido al puente de hidrógeno que forman con el grupo nitro (Gerald, 1987):

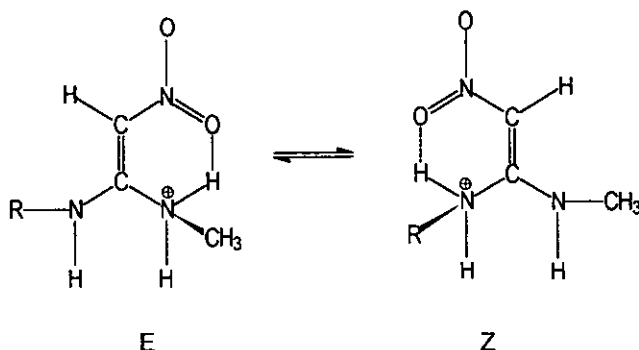
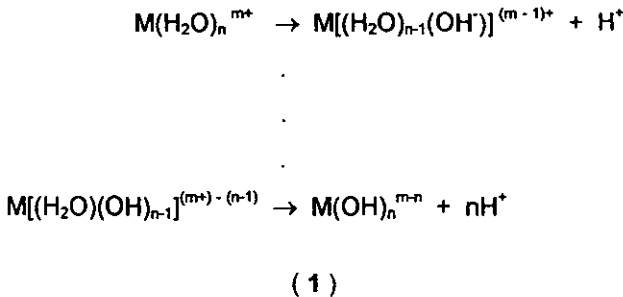


Fig. VI.1 Isómeros E/Z del grupo diaminonitroetano en la ranitidina

6.2.2 CONSTANTES DE ESTABILIDAD DE COMPLEJOS METAL-RANITIDINA

Formación de complejos hidoxo

Generalmente durante las reacciones ignoramos la presencia del disolvente; en disoluciones acuosas, los iones metálicos solvatados se hidrolizan debido a la alta densidad de carga o relación carga/radio, para dar complejos hidroxido (ver esquema 1). Los complejos hidroxido a su vez pueden formar complejos polinucleares, esto ocurre de manera significativa para cationes 2+ de los metales de transición, en disoluciones cercanas a la neutralidad. A pH 6 más del 5% de Cu (II) está presente como complejo dinuclear, mientras para el níquel a pH 8 se ha formado aproximadamente 1% de complejos polinucleares (Burgess, 1988).



Cuando otros ligantes están presentes en la disolución, lo que realmente ocurre es una competencia entre el ligante L y los productos de hidrólisis, de manera que la fórmula general del producto debería escribirse como $M_aO_b(OH)_c(H_2O)_dL_eH_f$ que tiende a simplificarse a $M_a(OH)_bL_eH_d$ (ya que O^{2-} y H_2O pueden expresarse en términos de OH^- y H^+). (Kragten, 1978).

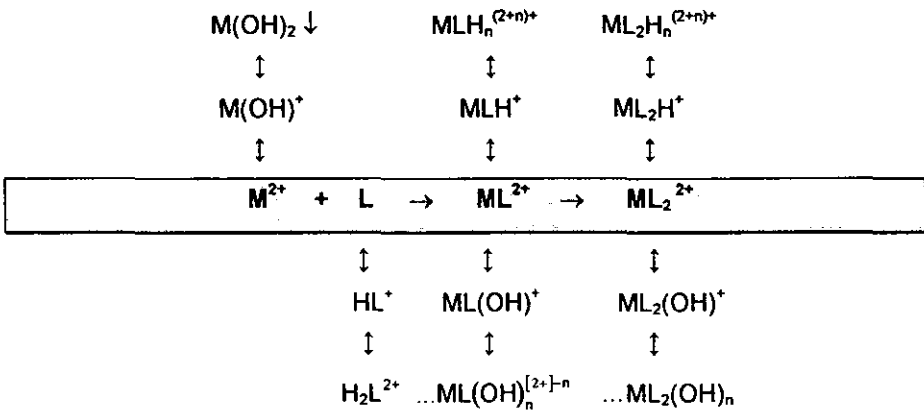
Dado que la determinación de constantes de formación debía realizarse en un medio homogéneo, las valoraciones de Cu^{2+} se detuvieron a pH = 5.3 y

las de níquel a pH = 7.5, para evitar la formación y precipitación de complejos hidroxido (Gasque, 1990).

Modelos.

Para obtener las constantes de formación fue necesario proponer varios modelos químicamente factibles para elegir el que mejor se ajusta a los datos experimentales. Dado que los escasos estudios anteriores de complejos metal ranitidina, se refieren de manera preferencial a complejos de tipo 1:1, y por simplicidad, los modelos que se propusieron solo consideran complejos mononucleares. Aún así se probaron modelos dinucleares obteniéndose un ajuste muy pobre para con los datos experimentales.

El modelo general, tomando en cuenta los equilibrios paralelos al principal (equilibrios simultáneos) es el siguiente:



Siendo:

$$M_T = [M] + [ML] + [ML_2] + [M(OH)] + [M(OH)_2] + [MLH] + [MLH_2] + \dots + [MLH_n] + [ML(OH)] + [ML(OH)_2] + \dots + [ML(OH)_n] + [ML_2H] + [ML_2H_2] + \dots + [ML_2H_n] + [ML_2(OH)] + [ML_2(OH)_2] + \dots + [ML_2(OH)_n]$$

$$L_T = [L] + [HL] + [H_2L] + [ML] + [ML_2] + [MLH] + [MLH_2] + \dots + [MLH_n] + [ML(OH)] + [ML(OH)_2] + \dots + [ML(OH)_n] + [ML_2H] + [ML_2H_2] + \dots + [ML_2H_n] + [ML_2(OH)] + [ML_2(OH)_2] + \dots + [ML_2(OH)_n]$$

(sin carga para simplificar)

Las valoraciones se detuvieron antes de que se formaran los complejos hidroxido de los metales de forma cuantitativa, además de que dichas valoraciones comenzaron por arriba de pK_{a2} , por lo que es razonable simplificar el modelo excluyendo algunas especies (en este caso las sombreadas en la parte superior).

Los modelos iniciales propuestos para los tres metales fueron:

M	L	H	β_{MLH}
	1	0	β_{110}
	1	1	β_{111}
	2	0	β_{120}
	2	1	β_{121}

A pesar de lo útil que resulta ser SUPERQUAD en este tipo de cálculos, tenemos que estar conscientes de que el elegir el mejor ajuste de los modelos propuestos debe hacerse con cautela y pericia, que se adquiere principalmente con la experiencia.

Los datos obtenidos de las tres valoraciones para cada metal se graficaron en ORIGIN (Versión 3.73); éstas se encuentran en el Apéndice II.

Los modelos con mejores ajustes para con los valores experimentales y las constantes de estabilidad de los mismos son:

		χ^2	σ	Intervalo de pH
Cu_x(Ran)_yH_z	log β_{110} = 4.65741 (0.02496)	6.24	0.0381	2.9 - 5.3
	log β_{111} = 10.54849 (0.01862)	5.14	0.0377	
	log β_{120} = 9.65100 (0.14759)	10.00	0.1214	
	log β_{121} = 15.74392 (0.02638)	5.14	0.0377	
Ni_x(Ran)_yH_z	log β_{110} = 2.66512 (0.05379)	4.04	0.2747	3 - 7.5
	log β_{120} = 6.28341 (0.07473)	2.88	0.2777	
	log β_{121} = 14.13481 (0.05756)	3.65	0.2746	
Ca_x(Ran)_yH_z	log β_{110} = 2.034432 (0.027)	3.51	0.1039	3 - 9
	log β_{120} = 4.80102 (0.04564)	11.16	0.1426	

(σ) desviación estándar

Tabla VI.3 Constantes de estabilidad de complejos M²⁺ con Ranitidina

Las constantes más grandes son de los complejos entre ranitidina y Cu²⁺, seguida por las de Ni²⁺ y finalmente las de Ca²⁺, lo que concuerda con la serie Irving-Williams donde el incremento en la estabilidad de complejos con iones metálicos de Ba²⁺ a Cu²⁺, es una medida del incremento en la acidez del metal, debido al decremento en el tamaño (Huheey, 1993) (Fig. VI.2).

Con base en los estudios realizados no es posible decir cuales átomos están involucrados en la coordinación con los metales. De acuerdo a la división de Pearson (HSAB), el Cu²⁺ y el Ni²⁺ son ácidos que se encuentran en una categoría intermedia por lo que en principio pueden unirse a cualquier base; el Ca²⁺, ácido duro, preferirá unirse a una base dura.

CONSTANTES DE ESTABILIDAD DE COMPLEJOS
CON IONES METÁLICOS M^{2+}

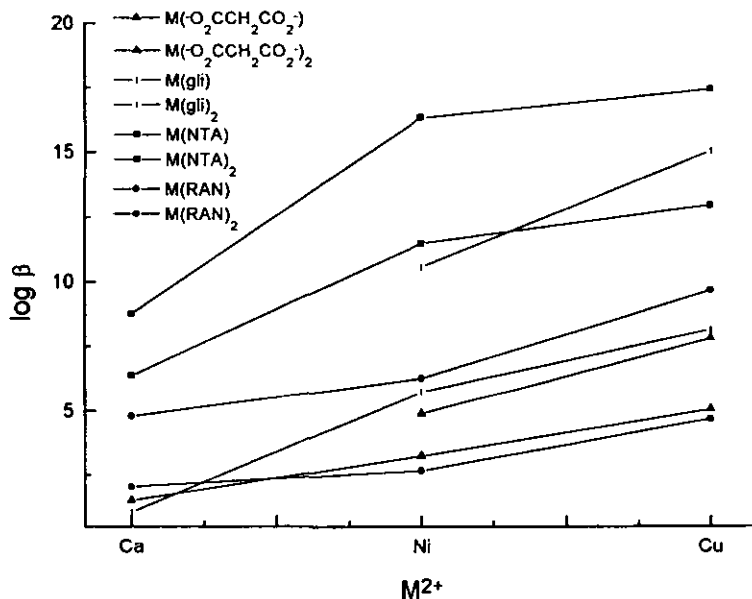


Figura VI.2 Incremento en la estabilidad de constantes de formación debido al incremento de acidez del ión metálico (RAN=ranitidina, NTA=nitriloacetato, gli=glicinato).

En la molécula de ranitidina encontramos:

Bases blandas

- SR_2

Bases duras

- R_2O anillo furano
- NR_3 del grupo dimetilamino
- NHR_2 del grupo nitroetendiamino

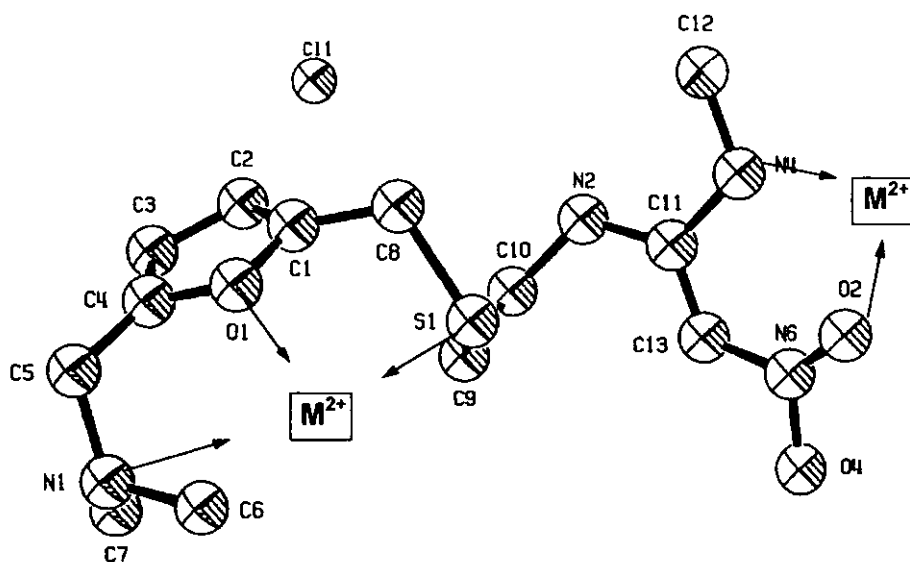


Figura VI.3 Probables sitios de coordinación en la ranitidina

El sitio más probable de coordinación con el ión metálico es a través del O del furano y el S de la cadena lateral, formando un anillo de 5 miembros; ésto ocurre de forma análoga en otros fármacos antagonistas H_2 (secc. 6.2.3).

Una vez desprotonado el grupo dimetilamino ($pK_{a1} = 8.5$), es muy factible la coordinación con el nitrógeno en lugar del átomo de azufre, formando asimismo un anillo de 5 miembros.

A pesar de ser una base más débil, el metal también podría coordinarse al grupo diaminonitroetano por medio de uno de los oxígenos del grupo nitro y una amina, formandose un anillo de 6 miembros; esta fracción de la molécula de ranitidina bien puede soportar una carga positiva en cualquiera de las dos aminas, las cuales, además, reciben densidad electrónica de los grupos metilo y etilo a los que están unidos (fig. VI.4).

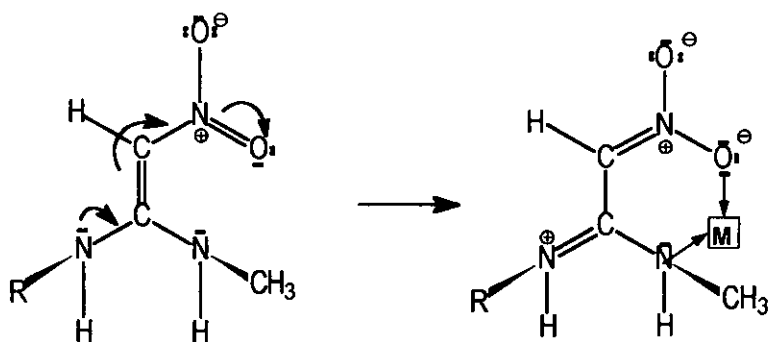


Figura VI.4 Posible coordinación en el grupo diaminonitroeteno de la ranitidina

Es nuestra intención dejar en claro que para confirmar lo anterior es absolutamente necesario realizar otros estudios, como por ejemplo el de RMN ^{13}C realizado por Teixeira A., *et al.* para ranitidina y cimetidina (Teixeira, 1984), sin embargo debido a la inestabilidad que estos compuestos presentaron en disolución esto no fue posible.

GRAFICAS DE PREDOMINIO DE ESPECIES

Los diagramas de predominio de especies (figs. VI.3,4,5) se realizaron con el programa COMICS, a partir de los valores de las constantes de estabilidad obtenidas con SUPERQUAD.

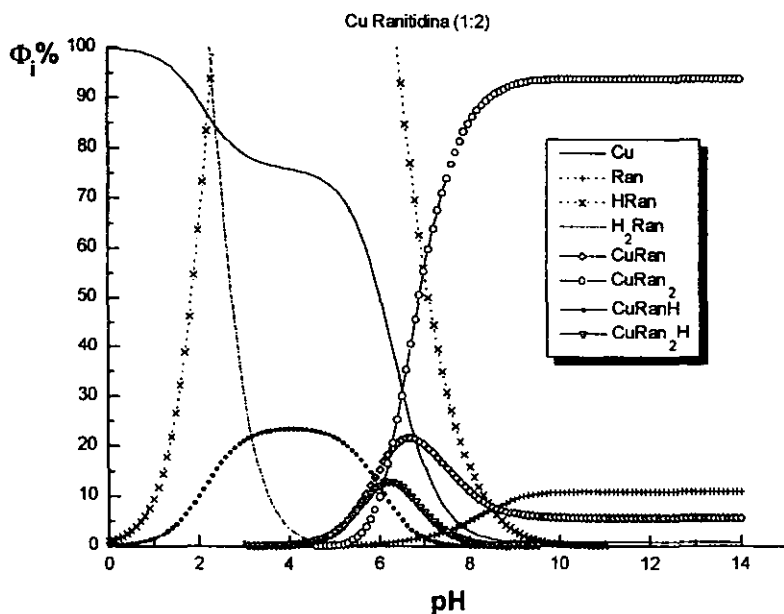


Figura VI.5 Predominio de especies Cu-RanHCl

Los diagramas se presentan en un intervalo de pH de 0-14, donde se analizan las especies H_xL , ML_n , ML_nH_x , y se hizo de este modo sólo para visualizar lo que ocurría entre las mismas, por lo que cabe aclarar que no se están considerando en estos diagramas otras especies, como el $M(OH)_2 \downarrow$ y aquellas que precipitan a partir de $pH=6$ (Cu^{2+}) y $pH=8$ (Ni^{2+}).

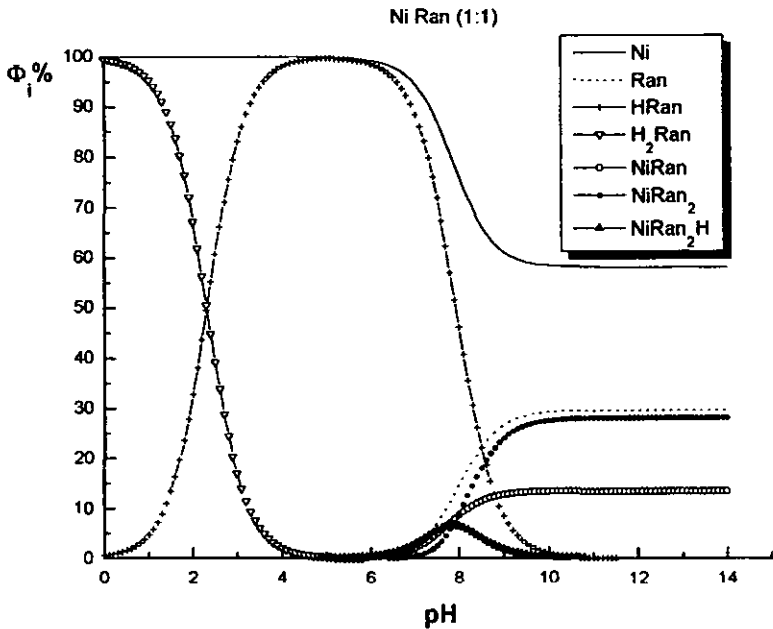


Figura VI.6 Predominio de especies Ni-RanHCl

La ranitidina puede administrarse de forma oral o intramuscular. En forma oral, el fármaco es absorbido principalmente en el estómago, donde pasa al torrente sanguíneo, otra pequeña fracción puede ser absorbida en el intestino, por lo tanto los puntos que más nos interesan son a pH: 2, 6, y 7.4, que corresponden a los valores de pH del estómago, duodeno y plasma, respectivamente.

A pH 2 prácticamente no se forman complejos de ranitidina con Ni^{2+} y Ca^{2+} , y para el Cu^{2+} sólo aproximadamente 10% del complejo $CuRanH$.

A pH 6 la formación de complejos con Ni y Ca es mínima, sin embargo la mitad del C_{Cu} se encuentra en forma de $Curan$ (15.6%), $Curan_2H$ (12%) y $Curan_2$ (< 10%).

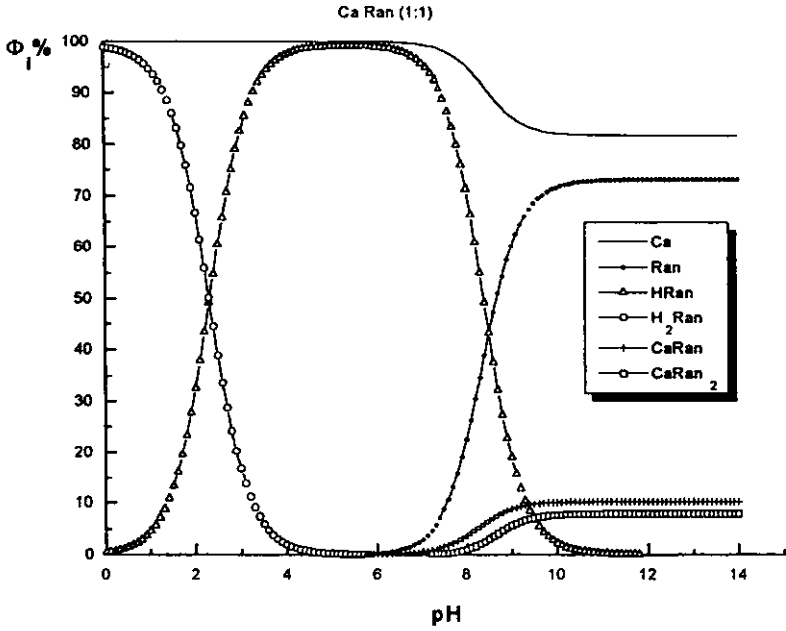


Figura VI.7 Predominio de especies Ca-RanHCl

Finalmente a pH 7.4 la situación sigue siendo prácticamente la misma para el calcio; el 10% del níquel forma varios complejos, mientras que más del 90% del C_{Cu} se encuentra complejoado ($CuRan_2$ 71%, $CuRan$ 16%).

6.2.3 OTROS ANTAGONISTAS H₂

La famotidina es otro nuevo antagonista H₂ de la histamina, que posee un anillo tiazol en su estructura (fig. VI.8):

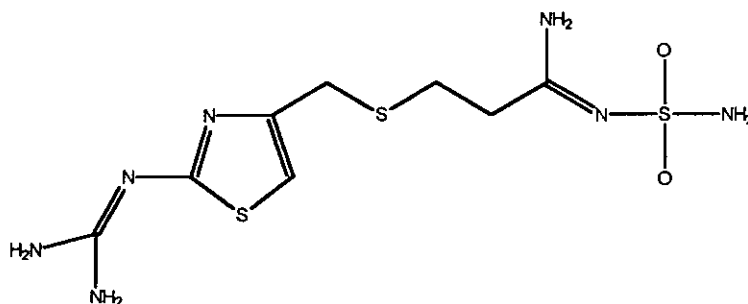


Figura VI.8 Famotidina

Las constantes de estabilidad de los complejos con cobre (1:1 y 1:2) para cimetidina y famotidina ya se encuentran reportadas (Tabla VI.4).

L	RANITIDINA	CIMETIDINA [†]	FAMOTIDINA [†]
CuL	4.65	4.16	7.27
CuL ₂	9.65	8.30	14.03

[†] T=25°C, I=0.1M

Tabla VI.4 Log β_{CuL_n} de complejos de antagonistas H₂ con cobre

Al comparar las constantes de formación, podemos observar que cimetidina y ranitidina poseen valores similares mientras que para famotidina las constantes aumentan hasta por 4 unidades.

Algo similar ocurre en los complejos con níquel (tabla VI.5).

	RANITIDINA	FAMOTIDINA [†]
NiL	2.66	3.46
NiL ₂	6.28	

[†] T=25°C, I= 0.1M

Tabla VI.5 $\log \beta_{NiLn}$ de complejos de antagonistas H₂ con níquel

De los tres fármacos, la famotidina resulta ser el ligante más poderoso; y la principal razón es que su estructura posee más sitios por donde puede coordinarse.

En la cimetidina, la coordinación con el cobre se realiza a través del átomo de nitrógeno del imidazol y del azufre en la cadena lateral. Por otro lado, la famotidina se puede coordinar -dependiendo del pH- a través de los átomos de nitrógeno localizados en la guanidina, en el anillo tiazol, y en el grupo aminosulfonil, además del azufre de la cadena lateral al heteroanillo, análogo a cimetidina (Kozłowski, H., 1992).

Pero a pesar de los valores de las constantes de formación, ninguno de los fármacos es muy competitivo respecto a la gran cantidad de ligantes presentes en los sistemas biológicos, y que también forman complejos con los iones metálicos, como por ejemplo los mostrados en la tabla VI.6.

LIGANTE	Log β_{CuL}	Log β_{CuL_2}
GLICINA	8.38	15.25
HISTAMINA	9.58	16.66
HISTIDINA	10.3	17.92

Tabla VI.6 Log β_{CuLn} de complejos de cobre con algunos ligantes biológicos

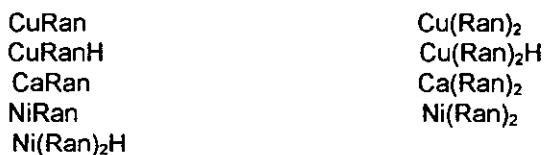
Sin embargo la biodisponibilidad del fármaco sí puede modificarse cuando hay una alta concentración de metales, como es el caso de cimetidina y ranitidina con Al^{3+} y Mg^{2+} (del gel antiácido, prescrito también en estos casos); o bien modificar otras propiedades como se encontró en la cimetidina, que en presencia del ion Cu^{2+} incrementa drásticamente su unión con los receptores imidazol localizados en el cerebro de ratas (Chancel, 1982).

Los sistemas biológicos están compuestos por macromoléculas, pertenecientes a cuatro categorías principales: polisacáridos, lípidos complejos, polinucleótidos, y proteínas, así como pequeños ligantes de gran importancia como coenzimas, hormonas, neurotransmisores y transportadores de electrones. Todas estas sustancias pueden unirse a iones metálicos, además de otros ligantes inorgánicos, por lo que describir cada una de las interacciones entre ellos es sumamente complejo; tanto que algunos de los trabajos realizados sólo se centran en calcular interacciones con ligantes de bajo peso molecular (May, 1977; *idem*, 1976).

Si a lo anterior se pretende incluir una sustancia ajena al organismo (como un medicamento) el grado de dificultad se eleva aún más. Por lo que el presente trabajo es solo una pequeña contribución para la posterior comprensión de las interacciones de la ranitidina con iones metálicos en el sistema biológico; sin embargo, no deja de ser importante ya que en la actualidad este tipo de medicamentos son unos de los más vendidos para contrarrestar los efectos de una enfermedad que va en aumento.

CONCLUSIONES

- ✓ De la síntesis de los complejos de ranitidina y M^{2+} (Cu, Ca y Ni), tanto en agua como en isopropanol, sólo se formaron compuestos inestables que no pudieron ser aislados.
- ✓ Se calcularon las constantes de estabilidad de los siguientes complejos, de acuerdo a un modelo propuesto:



- ✓ Uno de los propósitos de trabajar con calcio era porque nuestra dieta es muy rica en este metal; las constantes de formación resultantes de los complejos ranitidina-calcio son muy pequeñas, de hecho las más pequeñas de los tres iones metálicos utilizados, por lo que se sugiere que una dieta rica en calcio no modificaría la asimilación de la ranitidina (sin embargo son necesarios otros estudios para poder ratificar lo anterior).
- ✓ Las constantes de formación de complejos de ranitidina son similares a la de otros antagonistas H_2 de la histamina.

- ✓ De los 3 antagonistas H₂ comercializados (famotidina, ranitidina, cimetidina) es la famotidina la que presenta las constantes de formación más grandes con Cu²⁺ y Ni²⁺ ya que su estructura posee muchos más sitios por donde se puede coordinar.

BIBLIOGRAFIA

- American Hospital Formulary Service; Drug Information; Editorial Staff; U.S.A., (1992).
- Baxter, G.F.; *Chem. in Britain*, 445, (1992).
- Beck, M.T.; Nagypál, I.; Chemistry of Complex Equilibria; Ellis Horwood Ltd. Publishers; Hungary, (1990).
- Berthon, G.; Handbook of metal-ligand interactions in biological fluids; vol.1; Marcel Dekker, Inc.; USA, (1995).
- Bodemar, G.; Norlander, B.; Walan, A.; *The Lancet*, 1, 444, (1979).
- Burgess, J.; Ions in Solution: Basic Principles of Chemical Interactions; Ellis Horwood Ltd. Publishers; England, 1988.
- Cholerton, T.J.; Hunt, J.H.; Klinkert, G.; Martin, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans., II*, 1761, (1984).
- Connors, K.; Binding constants; John Wiley & Sons; USA, (1987).
- Crisponi, G.; Cristiani, F.; Nurchi, V.; Silvagni, R.; Ganadu, M.; Lubinu, G.; Naldini, L.; Panzanelli, A.; *Polyhedron*, 14, 1517, (1995).
- Cuadernos de posgrado No. 14; Química Inorgánica IV; UNAM, (1984).
- Desmond, P.V.; Harman, P.J.; Gannoulis, N.; Kann, M.; Mashford, M.L.; *Gastroenterology*, 90, 1393, (1986).

- Fraústo da Silva, J.J.R.; Williams, R.J.P.; The Biological Chemistry of the Elements. The inorganic chemistry of the life; Oxford University Press; U.S.A. (1991).
- Galster, H.; pH Measurement. Fundamentals, Methods, Applications, Instrumentation; VCH; Republic of Germany, (1991).
- Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; *Coord. Chem. Rev.*, 120, 389, (1992).
- Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1195, (1985).
- Gasque, L.M.; "Estabilidad de quelatos mixtos de níquel"; Tesis de doctorado UNAM, (1990).
- Gasque, L.; Ruiz-Ramírez, L.; Moreno, R.; *J. Inorg. Biochem.*; 48, 121, (1992)
- Geraldés, C.; Gil, V.; Teixeira, M.H.; Teixeira, F.; *Magn. Reson. Chem.*; 25, 203, (1987).
- Greenway, F.; Brown, L.; Dabrowiak, J.; Thompson, M.; Day, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7784, (1980).
- Hartley, F.R.; Burgess, C.; Alcock R.M.; Solution Equilibria; John Wiley & Sons; G.Britain, (1980).
- Huheey, J.; Química Inorgánica; 2a. Edición; Editorial Harla; México, (1981).
- Ishida, T.; In, Y.; Inoue, M.; *Acta Cryst.*, C46, 1893, (1990).
- Jeffery, G.H.; Bassett, J.; Mendham, J.; Denney, R.C.; VOGEL'S. Textbook of Quantitative Chemical Analysis; fifth edition, Longman Scientific and Technical Ed.; G.Britain, (1989).
- Kettle, S.F.A.; Coordination compounds; T.Nelson and Sons Ltd.; G. Britain, (1969).
- Kimura, E.; Koike, T.; Shimizu, Y.; Kodama, M.; *Inorg. Chem.*, 25, 2242, (1986).
- Konstantinova, S.G.; Russanova, I.E.; Russanov, E.M.; *Free Rad. Res. Comms.*, 12-13, 215, (1991).
- Kozłowski, H.; Kowalik-Jankowska, T.; Anouar, A.; Decock, P.; Sychala, J.; Swiatek, J.; Ganadu, M.L.; *J. Inorg. Biochem.*, 48, (1992).

- Kragten, J.; Atlas of Metal-Ligand Equilibria in Aqueous Solution; Ellis Horwood Ltd., Publishers; G. Britain, (1978).
- Linder, P.; Torrington, R.; Williams, D.; Analysis using glass electrodes; Open University Press, England (1984).
- Martell, A.; Smith, R.; Critical Stability Constants; Plenum Press; U.S.A., (1982).
- Martell, A.; The Determination and Use of Stability Constants; VCH Publishers, Inc.; U.S.A., (1988).
- May, P.M.; Linder, P.W.; *J. Chem. Soc. Dalton*, part. I, 588, (1977)
- May, P.M.; Linder, P.W.; Williams, D.R.; *Experientia*; 32, 1492, (1976)
- McGlashan, M.L.; *Pure & Appl. Chem.*; 51, 1, (1979)
- Mihaly, G.; Marino, A.; Webster, L.; Jones, D.; Louis, W.; Smallwood, R.; *British Med. Jour.*, 285, 998, (1982).
- Ringbom, A.; Formación de complejos en química analítica; Ed. Alhambra; España, (1979).
- Sadler, P.J.; Sun, H.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1395, (1995).
- Sandoval, M.C.; "Síntesis formal total de ranitidina"; Tesis de maestría, UNAM, (1992).
- SSA (1997); <http://www.ssa.gob.mx/prop/estadis/index/html>
- Teixeira, F.; Geraldés, C.F.; Gil, V.M.; Helena, M.; Teixeira, S.F.; *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 8(II), 879, (1984).
- Vacca, A.; Sabatini, A.; Gristina, M.A.; *Coord. Chem. Rev.*, 8, 45, (1972).
- Williams, D.R.; The metals of the life. The solution chemistry of metal ions in biological systems; Van Nostrand Reinhold Co.; G. Britain, (1971).

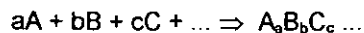
APENDICE I

SUPERQUAD

Para realizar los cálculos se utilizó el programa SUPERQUAD (Gans, 1985) que es una herramienta de cómputo muy eficiente para la determinación de constantes de estabilidad.

El programa maneja datos de cualquier sistema de titulación potenciométrica con lecturas de electrodo en pH o milivolts y sistemas donde el número de electrodos sea igual al número de reactivos; puede utilizar datos de electrodos ión-selectivos cuya respuesta sea diferente a la Nernstiana y también es posible refinar juntas 2 curvas de titulación de distintos tipos.

Para la reacción:



la constante de formación global se describe como:

$$\beta_{abc} = \frac{[A_aB_bC_c \dots]}{[A]^a [B]^b [C]^c \dots}$$

y durante la titulación cada punto está descrito por el siguiente balance de masas:

$$C_A = [A] + \sum a \beta_{abc\dots} [A]^a [B]^b [C]^c$$

$$C_B = [B] + \sum b \beta_{abc\dots} [A]^a [B]^b [C]^c$$

$$C_C = [C] + \sum c \beta_{abc\dots} [A]^a [B]^b [C]^c$$

(C_x = concentración total de la especie x)

Para resolver estas ecuaciones la mayor parte de los programas utilizan alguna variante de los algoritmos de mínimos cuadrados no-lineales. SUPERQUAD emplea el método de mínimos cuadrados de Gauss-Newton para estimar las constantes de formación, que, mediante un proceso iterativo busca minimizar:

$$U = \sum_k (y_k^{obs} - y_k^{calc})^2 W_k$$

donde y_k^{obs} es el valor observado en el punto k de la titulación

y_k^{calc} es el valor calculado en el punto k de la titulación
[siendo obviamente $y = f(\beta, C_x)$]

W_k es el factor de peso para ese punto

Los errores sistemáticos son atribuidos solamente a la variable independiente y además se asume que éstos poseen una distribución normal.

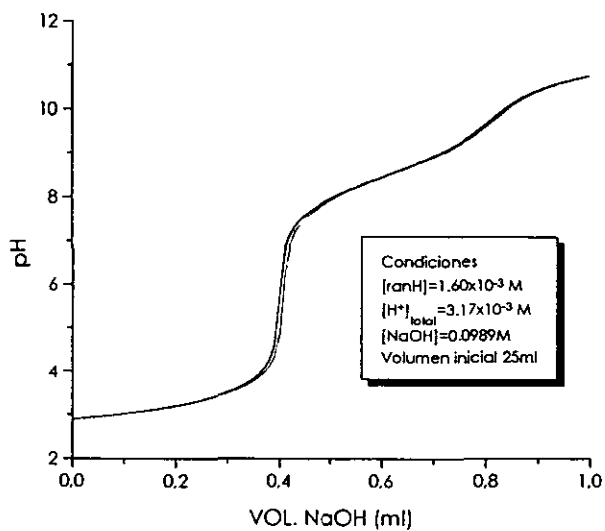
Los datos requeridos por el programa son:

- * volumen inicial de la disolución
- * concentración del titulante

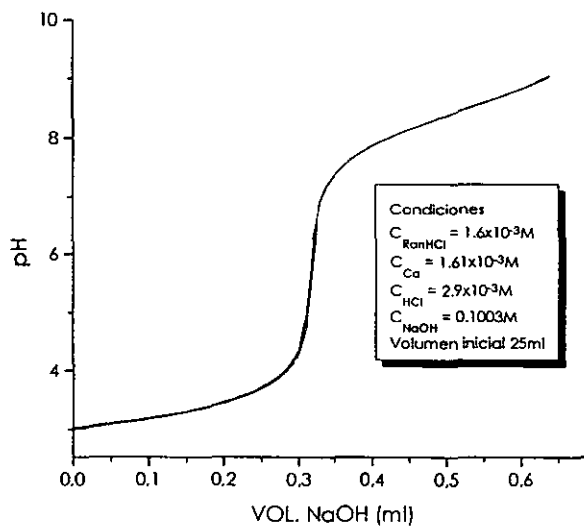
- * número de milimoles iniciales de cada uno de los reactivos
- * las parejas de datos obtenidos durante la titulación (en este caso V, pH)
- * los modelos químicos de las especies complejas, los valores de las constantes de formación conocidas y los estimados.

APENDICE II

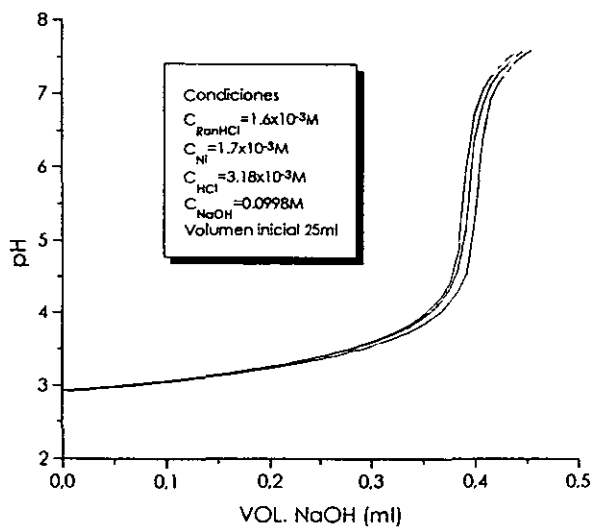
GRAFICAS DE MONITOREO



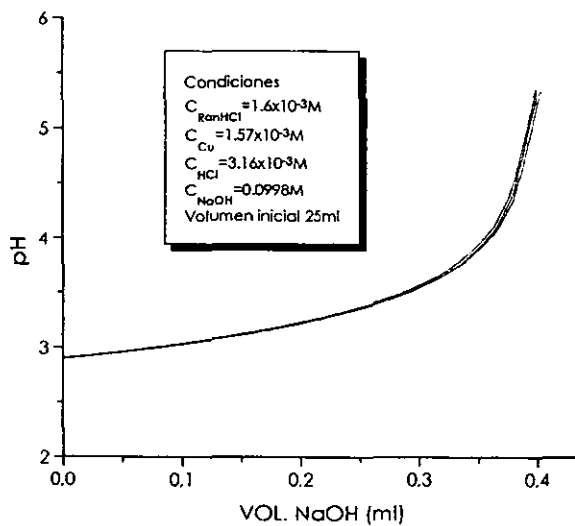
A.1 VALORACIÓN Ran-HCl



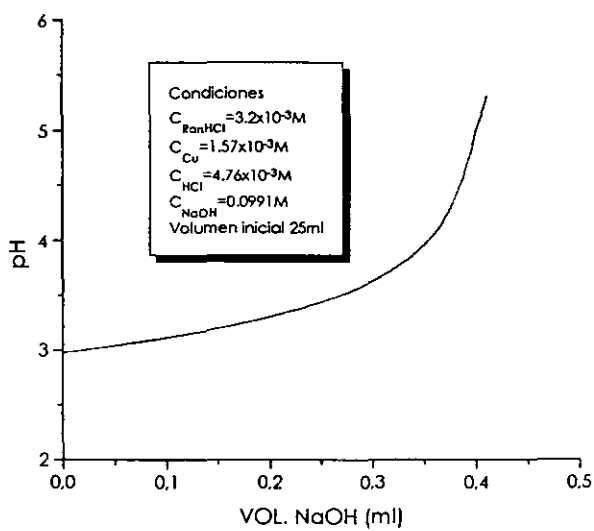
A.2 VALORACIÓN Ca:Ran·HCl



A.3 VALORACIÓN Ni:Ran-HCl (1:1)



A.4 VALORACIÓN Cu:Ran-HCl (1:1)



A.5 VALORACIÓN Cu:Ran-HCl (1:2)