

00523
16



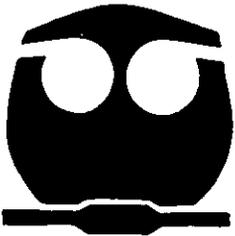
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SECRETARÍA PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

“DETERMINACION DE LAS CONSTANTES DE
ESTABILIDAD DE COMPLEJOS DE KETOROLACO
TROMETAMINA CON 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 :
MONICA JUAREZ VALLADARES



27/5/50

MEXICO, D. F.

2000



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. Lena Ruiz Azuara
- Vocal Prof. Humberto Ramón Gómez Ruiz
- Secretario Prof. Laura María Gasque Silva
- 1er. Suplente Prof. Octavio Reyes Salas
- 2do. Suplente Prof. Plinio Sosa Fernández

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Departamento de Química Inorgánica. Lab. 100
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química, UNAM

Asesor del Tema:



Dr. Rafael Moreno Esparza

Supervisor Técnico:



Dra. Laura María Gasque Silva

Sustentante:



Mónica Juárez Valladares

Dedico esta tesis a:

Irene, mi madre. Por todo lo que me ha enseñado. Por la enorme paciencia que ha mostrado en todo momento. Por que siempre ha dado lo mejor de sí a su familia. Y porque ha estado conmigo para apoyarme y aconsejarme.

A Roberto, mi padre. Porque desde que era muy pequeña supo enseñarme el valor y la belleza del querer ser y del saber hacer. Porque gracias a él, estudié esta profesión.

A Rober, mi hermano. Porque mi niñez fué muy divertida gracias a que estuvo siempre a mi lado. Porque nos cuidamos mutuamente y porque es un ejemplo de fortaleza para mi. Porque lo admiro mucho.

A Fausto R. Porque me ha enseñado que la vida tiene muchas sorpresas y que lo importante es estar preparados para cuando lleguen. Porque con él aprendí que los sueños si se cumplen. Porque L.A.C.T.M.A.

Y ... por todo lo que siempre existirá entre nosotros.

A Maricela D. y a Concepción L. porque hemos estado juntas en las buenas y en las malas. Porque somos diferentes en muchas cosas pero iguales para valorar la amistad y el compañerismo. Por todo lo que hemos compartido.

A Ana Paty G. porque nuestras vidas se parecen tanto, que sabemos lo que nos hace felices y nos ayudamos a encontrarlo.

A Normita, Lilianita, Judith M., Claudia C., Tere H., Margarita A., Víctor V., Quiquillo, Wences, Quique L., Rebe, Chayo y todos los que han compartido conmigo esta gran aventura de vivir.

A la Nena[?], a mi tía Queta, a mi primo Quique y su familia. Gracias por todo el cariño y la confianza de siempre.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra Lena Ruiz Azuara por la oportuna y tranquilizadora revisión de este trabajo. A la Dra. Laura Gasque por su supervisión y apoyo a lo largo del desarrollo de esta tesis. Al M en C. Humberto Gómez Ruiz por las observaciones y recomendaciones al revisar la tesis. Y al Dr. Rafael Moreno Esparza por la asesoría, apoyo y amistad durante todo el proceso de realización de este esfuerzo.

Agradezco también, al Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez y a Syntex de México por el fármaco proporcionado para la parte experimental de este trabajo.

CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	i
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
OBJETIVOS	7
1.ANTECEDENTES	
1.1 Química de coordinación. Estabilidad de los complejos de coordinación.....	8
1.2 Ketorolaco trometamina: características y propiedades	13
2. MÉTODO EXPERIMENTAL	
2.1 Síntesis y caracterización de los complejos	19
2.2 Determinación de las constantes de estabilidad de los complejos	23
2.2.1 Métodos para la determinación de constantes de estabilidad.....	23
2.2.2 Método potenciométrico	24
2.2.3 Titrino 716: características y condiciones de operación	27
2.2.4 Titulación de los complejos	28
2.2.5 Superquad	32
3. RESULTADOS, ANÁLISIS Y DISCUSION	
3.1 Síntesis de complejos	39
3.2 Constantes de estabilidad de complejos metal-Ketorolaco.....	41
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
APÉNDICE I Espectros de Infrarojo para los complejosKet-ión metálico	57

APÉNDICE II	Gráficas resultantes de todas las titulaciones	62
APÉNDICE III	Cálculos	69

ABREVIATURAS

Ket :	Ketorolaco
Trom:	Trometamina
Am:	Amina
MB:	Magnetones de Bohr
I.R.:	Infrarrojo
Arom.:	Aromático
Alc.	Alifático
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
R.A.:	Reactivo analítico
χ' :	Susceptibilidad magnética
χ_M :	Susceptibilidad molar
μ_{eff} :	Momento magnético
RMN:	Resonancia magnética
I:	Fuerza iónica
R:	Constante universal de los gases = 8.314 joule/ °K.mol
T:	Temperatura absoluta
n:	Número de electrones que participan en la reacción química
F:	Faraday = 96493 coulomb

RESUMEN

En el primer capítulo de este trabajo se hace una revisión de la química de coordinación; del significado de las constantes de formación o de estabilidad de un complejo y de los diferentes métodos que existen para determinarlas, dependiendo de las propiedades químicas medibles del sistema. También se incluye una síntesis de las propiedades químicas y farmacológicas del Ketorolaco Trometamina.

En el segundo capítulo se detalla el procedimiento experimental, desde la síntesis, la caracterización por análisis elemental, medición de momentos magnéticos y la obtención de espectros de IR para los complejos de Ketorolaco con Ca, Ni y Cu, hasta la determinación de las constantes de estabilidad de cada uno de los complejos. Se describe el método utilizado, el equipo y el programa de cómputo empleados para tales fines.

En el tercer capítulo se presentan los valores obtenidos para cada una de las constantes, se analiza la estabilidad de los complejos y se discute su concordancia con el marco teórico y con las expectativas planteadas en un inicio.

En las conclusiones, se presenta todo lo que se pudo inferir del análisis de resultados y los comentarios finales sobre el trabajo realizado.

Al final, se encuentra la bibliografía que se consultó para realizar y completar este trabajo, junto con los apéndices donde se encuentran los espectros de los complejos y las gráficas de las titulaciones efectuadas.

INTRODUCCION

Los seres vivos están rodeados por un entorno inorgánico con el cual interactúan y al que se han ido adaptando durante la evolución del planeta.

Todos los elementos metálicos provienen de la corteza terrestre y para que los seres vivos puedan utilizarlos deben encontrarse en medio acuoso. La concentración de los elementos en este medio depende de varios factores, entre ellos: producto de solubilidad, pH, etc. De manera natural, los metales provenientes de las rocas y los suelos, están disueltos en los ríos y finalmente llegan a los seres vivos.

Los compuestos metálicos son absorbidos y metabolizados por los organismos, algunos iones y compuestos metálicos pueden ser rápidamente eliminados a través de la orina, mientras que otros pueden permanecer y acumularse en el cuerpo.

El cuerpo humano (en base seca) tiene entre 3 y 4 % de metales [Williams,1972], sin embargo la vida depende de éstos, aún cuando algunos se encuentren en cantidades muy pequeñas o trazas.

Para tener buena salud es necesario ingerir cierta cantidad de algunos elementos inorgánicos como el Fe o el Ca, que llegan a los organismos a través de la cadena alimentaria. Tanto la ausencia como el exceso de los metales puede causar enfermedades, por lo que es necesario conocer de manera general la influencia que tiene la variación de la concentración de un metal benéfico en la salud [Taylor,1995].

El número máximo de elementos que podrían hallarse en un organismo viviente, es aproximadamente 90 y aunque se desconoce la cantidad exacta, cada vez se encuentran más conforme mejoran las técnicas microanalíticas modernas [Fiabane 1977]. El porcentaje de los diferentes elementos en los seres vivos es un reflejo de la distribución observada en los suelos y mares [Ochial,1974].

† Desecado para extraer el agua corporal y calcinado para eliminar los elementos orgánicos (C, H, O, N y S).

Metal	Función	Fuerza del enlace a la biomolécula
Na, K	Balance osmótico Neutralización de cargas Actividad muscular Estabilización de estructuras (K ⁺) Activación de enzimas	Débil
Mg, Ca	Activación de enzimas Estabilización de estructuras Iniciador de reacciones (Ca ²⁺) Control del ritmo cardíaco Transmisión de impulsos nerviosos	Media
Zn	Acido de Lewis en enzimas Estabilización de estructuras	Fuerte
Fe, Co, Cu, Mn, Mo	Catálisis redox Activación de enzimas	Muy fuerte
Fe, Cu	Portadores de oxígeno	

Tabla 1. Metales esenciales y sus funciones biológicas

Cada elemento tiene un ciclo en la naturaleza, por medio del cual se hace accesible a los seres vivos. El estudio de los ciclos de cada uno, permite controlar las enfermedades que causan y al mismo tiempo elaborar dietas que satisfagan las necesidades de alimentación de la población. Hay muchos ejemplos que nos permiten comprender la importancia de los iones metálicos y del estudio de sus funciones e interacciones cuando hay deficiencia o exceso de alguno de los iones metálicos citados. Algunos de ellos se mencionan en la tabla 2:

Metal	Síntoma de la deficiencia	Síntoma del exceso*
Ca	Deformidades óseas. Tétanos	Cataratas. Arterioesclerosis.
Cr	Desórdenes en el metabolismo de la glucosa.	Cáncer de pulmón.
Co	Anemia perniciosa	Fallas cardíacas.
Mg	Convulsiones	Anestesia.
Cu	Anemia	Cirrosis. Alteraciones neuronales
Mn	Deformidades esqueléticas. Disfunción gonadal.	Incapacidad para coordinar los movimientos musculares voluntarios.
Fe	Anemia	Desórdenes neuronales Siderosis

* Depende de las rutas de exposición

Tabla 2. Síntomas de exceso y deficiencia de metales en el organismo humano

Dada la importancia de los iones metálicos en los organismos, ha surgido la necesidad de estudiar las interacciones entre los iones y los sistemas biológicos y ha sido durante los últimos 20 años que se ha logrado establecer una nueva rama de la química cuyo nombre es bioinorgánica o bioquímica inorgánica, como producto de dos factores; los avances del marco teórico y de la tecnología que respaldan a la química inorgánica, con lo que se ha incrementado el conocimiento sobre los fenómenos que ocurren entre los iones metálicos y los seres vivos, y por otro lado, el trabajo multidisciplinario en áreas como la bioquímica, química orgánica, química inorgánica y la química analítica, lo que origina nuevas técnicas y crea diferentes marcos teóricos de referencia.

Dentro de la bioinorgánica, el químico puede adentrarse en diferentes campos:

- Estudio de las interacciones metal-biomolécula, es decir, el análisis de las biomoléculas que por su función tienen contacto con iones metálicos de alguna clase.
- Estudio de interacciones que surgen ante la presencia de iones metálicos en sistemas que no necesariamente actúan con ellos.

– Estudio de compuestos simples que tengan alguna semejanza con las biomoléculas en presencia de iones metálicos, para comprender el los sistemas más simples y luego extrapolar a sistemas biológicos complejos [Moreno,1991].

Por lo tanto, se tienen tan solo por la presencia de iones metálicos, ciertas ventajas para el estudio de los sistemas biológicos, ya que sus propiedades permiten determinar y obtener información de los mismos. Tales propiedades, como reactividad química o estructura electrónica, favorecen el uso de una gran variedad de técnicas instrumentales con las que se pueden resolver muchas incógnitas que se presentan durante el estudio.

OBJETIVOS

Objetivo General:

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

Objetivos Particulares

- Sintetizar los complejos de Ketorolaco trometamina con Ca^{2+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} y caracterizarlos por medio de análisis elemental y espectroscopía IR.
- Determinar la constante de acidez del fármaco (ligante) en las condiciones de trabajo.
- Determinar las constantes de estabilidad de los complejos formados por el método potenciométrico, con ajuste de los datos por medio del programa de cómputo Superquad.

1. ANTECEDENTES.

1.1 Química de coordinación. Estabilidad de los complejos de coordinación

La química de coordinación tal como se conoce actualmente, se originó a finales del siglo XIX con Werner y desde entonces las áreas de aplicación se han ampliado. Hoy, los compuestos de coordinación son muy importantes en la química analítica, en la catálisis y en el estudio de las interacciones ión-molécula biológica, entre otras. En estos campos, uno de los parámetros que mide la utilidad de un compuesto determinado, es justamente la estabilidad frente a la disociación de los ligantes, que puede cuantificarse, en muchos casos, por la determinación de la constante de estabilidad y su comparación con las de otros compuestos.

Un compuesto de coordinación está formado por un ión o átomo central rodeado por un grupo de otros átomos, iones o moléculas pequeñas llamadas ligantes. El conglomerado resultante se conoce como un complejo o ión complejo, si es que está cargado. Se definen los términos "compuesto de coordinación" y "complejo" como compuestos que comprenden todas las especies, cargadas o no, en las que un átomo central está rodeado por un grupo de átomos o ligantes exteriores.

La estabilidad de un complejo o compuesto de coordinación, frecuentemente se mide por medio de las llamadas constantes de formación que tienen una gran aplicación en el campo de las interacciones metal-ligante. El término de constante de formación es sinónimo de la constante de estabilidad; es un nombre especial para la constante de equilibrio de formación de un complejo metálico en disolución.

La reacción de formación de un complejo metálico en disolución acuosa generalmente se representa así:



(las cargas se omiten para simplificar)

donde M = especie iónica metálica

L = ligante

H = ión H⁺

p, q y r son los coeficientes estequiométricos de los reactivos

Cuando p = 1 y r = 0, la reacción (1) será la de formación de un complejo binario mononuclear, ML, ML₂, ...etc.

Cuando p = 1 y r > 0, el complejo formado será una especie protonada MLH, MLH₂, ML₂H, ... Los complejos hidroxilo MLOH, ML(OH)₂, ... se observan cuando r < 1, y las especies hidroxilo metálicas MOH, M(OH)₂, ... cuando q = 0. Si p > 1, se obtienen complejos polinucleares.

Cuando una especie metálica M interactúa con un ligante dado L, ocurren muchas reacciones de complejación simultáneas que corresponden a los grupos de valores para los coeficientes estequiométricos p, q y r.

Así, en general, se forman muchos complejos que coexisten en equilibrio cada uno con su propia estequiometría.

Hay dos tipos de constantes de formación: las termodinámicas y las aparentes o estequiométricas.

La constante de equilibrio termodinámica $\beta_{\tau(pqr)}$ para la reacción (1) está definida en la ecuación (2) y se expresa en términos de actividades, a_s , de las especies reaccionantes, s. (s = M, L, H o M_pL_qH_r).

$$\beta_{\tau(pqr)} = a_{M_pL_qH_r} / (a_M)^p (a_L)^q (a_H)^r \quad \dots (2)$$

Debido a que experimentalmente es complejo y difícil medir en una disolución las actividades de todas las especies reaccionantes, es necesario medir y reportar las

constantes de formación aparentes, cuyo cociente incluye concentraciones molares de las especies reaccionantes como se define en la ecuación :

$$\beta_{\text{pqr}} = [\text{MLH}] / [\text{M}]^p [\text{L}]^q [\text{H}]^r \quad \dots (3)$$

Existe una relación entre la constante de formación termodinámica y la correspondiente constante de formación aparente:

$$\beta_{\tau(\text{pqr})} = \beta_{\text{pqr}} (\gamma_{\text{M}})^p (\gamma_{\text{L}})^q (\gamma_{\text{H}})^r \quad \dots (4)$$

donde γ es el coeficiente de actividad de cada especie y cambia de acuerdo a la fuerza iónica.

Cuando se lleva a cabo la reacción de formación de los complejos, hay un cambio en la concentración de cargas y también de la fuerza iónica de la solución. Este cambio en la fuerza iónica provoca cambios en los coeficientes de actividad y por tanto en la constante aparente.

La constante de formación termodinámica, $\beta_{\tau(\text{pqr})}$, es una constante verdadera a temperatura y presión fijas, y es independiente de la fuerza iónica mientras que la constante de formación aparente, β_{pqr} , cambia con el grado de avance de la reacción de formación del complejo. Para evitar este efecto se debe trabajar en soluciones diluidas con lo que se logra que $\gamma \rightarrow 1$ y $a \approx$ concentración. También se acostumbra incluir en la solución un electrolito inerte con una concentración de 10 a 100 veces mayor que la concentración inicial del metal y del ligante. Así, la variación de la fuerza iónica debida a la reacción de formación del complejo disminuye al mantener constante la fuerza iónica de la solución.

Factores que determinan la estabilidad de los complejos metálicos

Los factores más importantes que afectan las constantes de estabilidad de complejos metálicos son los siguientes:

a) Naturaleza del ión metálico

La constante aumenta al disminuir el tamaño del ión metálico y al aumentar la carga del ión central. De igual manera, entre más polarizable sea el ión metálico, su constante será mayor.

Un aumento en la diferencia de electronegatividad entre metal y ligante también provoca que la constante de estabilidad sea mayor.

b) Naturaleza de los ligantes

Mientras mayor sea la fuerza como base de Lewis que tiene el ligante, se puede esperar una constante de estabilidad mayor. Además la polarizabilidad de éste conduce a una mayor constante para los complejos.

El tamaño y el tipo de enlace de los ligantes también influyen en la estabilidad: los factores estéricos son determinantes particularmente cuando los ligantes son multidentados, y si existen dobles enlaces o electrones π , la estabilidad es mayor.

c) Naturaleza del disolvente

Puesto que la formación de un complejo involucra la generación de enlaces covalentes, los disolventes con momentos dipolares bajos incrementan la estabilidad de los complejos. Un disolvente donador formará complejos con los iones metálicos de manera que el ligante que se introduce estará en competencia por los iones metálicos con las moléculas del disolvente.

d) Efecto quelato

La estabilidad adicional que se adquiere por la presencia de un anillo quelato en complejos metálicos se denomina efecto quelato y depende del tamaño y del número de anillos quelato. Los anillos de cinco y seis miembros son los más estables y entre mayor es el número de anillos, los complejos tienen mayor estabilidad termodinámica.

Acidos y bases duros y blandos (ABDB)

Cuando se forma un complejo es importante poder predecir de alguna manera con que fuerza y cómo se une el ligante al metal, tales predicciones pueden hacerse utilizando el

principio de ácidos y bases duros y blandos (ABDB). Este principio explica que cuando se unen dos átomos, uno se comporta como ácido (especie receptora de electrones) y el otro como base (especie donadora de electrones). Y la clasificación de las especies químicas depende de la capacidad para donar electrones o de ser polarizables. Si la base cede fácilmente electrones se considera blanda, si no es así entonces es dura. Un ácido duro es una especie pequeña con gran densidad de carga positiva y un ácido blando es una especie voluminosa que no acepta fácilmente electrones. El enlace entre los ácidos y las bases sigue la regla de Pearson: las especies duras tienden a enlazarse con las duras (enlace fuerte) y las especies blandas con las blandas (enlace débil).

La clasificación de los ácidos y bases duros y blandos se muestra en la tabla 1.1.1:

Ácidos duros

H⁺, Li⁺, Na⁺, K⁺,
Be²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Mn²⁺
Al³⁺, Sc³⁺, Ga³⁺, In³⁺, La³⁺, Cr⁶⁺, I⁵⁺, I⁷⁺
Cr³⁺, Co³⁺, Fe³⁺, As³⁺, Si⁴⁺, Sn⁴⁺, Ce³⁺,
RPO₂, ROPO₂, RSO₂, ROSO₂, SO₃, RCO⁺,
CO₂, BF₃, NC⁺, BeMe₂, Al(CH₃)₃, AlCl₃, I⁷⁺, I⁵⁺,
Cr⁶⁺, Cl⁷⁺, VO₂⁺, MoO₃⁺, CH₃Sn³⁺, B(OR)₃

Ácidos blandos

Cu⁺, Ag⁺, Au⁺, Tl⁺, Hg⁺, Pd²⁺, Cd²⁺,
Pt²⁺, Hg²⁺,
CH₃Hg⁺, Pt⁴⁺, Te⁴⁺, BH₃, GaI₃, RS⁺, I⁺,
Br⁺,
HO⁺, RO⁺, I₂, Br₂, ICN, O, Cl,
Br, I, N, RO, RO₂,
M (átomos metálicos), CH₂, carbenos

Ácidos intermedios

Cu²⁺, Fe²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺, Pb²⁺, Sn²⁺, Bi³⁺, Sb²⁺,
Ir³⁺, Os²⁺, Rh³⁺, Ru²⁺, GaH₃, Co²⁺

SO₂, B(CH₃)₃, NO⁺, R₃C⁺, C₆H₅⁺

Bases duras

H₂O, OH⁻, F⁻, PO₄³⁻, SO₄²⁻, CH₃CO⁻, Cl⁻,
CO₃²⁻, NO₃⁻, ROH, RO⁻, R₂O, NO₃⁻,
NH₃, RNH₂, N₂H₄, ClO₄⁻

Bases blandas

R₂S, RSH, RS⁻, I⁻, SCN⁻, S₂O₃²⁻, R₃P
CN⁻, RNC, CO, C₂H₄, C₆H₆,
H⁻, R⁻, R₃As, R₃P, R₃As, (RO)₃P

Bases intermedias

C₆H₅NH₂, C₅H₅N, N₃⁻, Br⁻, NO₃²⁻, SO₃²⁻, N₂

[Taylor, 1995]

Tabla 1.1.1 Clasificación de ácidos y bases según Pearson

1.2 Ketorolaco trometamina

Los agentes o drogas antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tienen un efecto muy potente contra el dolor inducido por condiciones inflamatorias o por algunos estímulos de alta intensidad.

El mecanismo primario comúnmente aceptado por el que los AINES producen una disminución selectiva del dolor (analgesia) es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que interviene en la síntesis de prostaglandinas. Se ha demostrado que estos agentes actúan directamente sobre la médula espinal, bloqueando la excesiva sensibilidad al dolor (hiperalgesia). Ambos efectos confirman que las propiedades analgésicas son independientes de la actividad antiinflamatoria [Malmberg, 1992].

Un analgésico se administra por vía intramuscular cuando hay vómito, náuseas o cualquier otra disfunción gastrointestinal que descarte la vía oral. Particularmente, los analgésicos vía parenteral (cualquier vía que no requiera la absorción y transporte inmediatos a los sitios metabolizantes en el hígado) se administran después de una cirugía.

Propiedades Químicas

El Ketorolaco (figura 1.3.1) es un derivado cíclico del ácido propiónico, el nombre químico es ácido (\pm)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

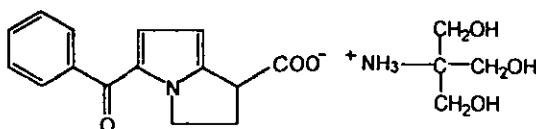
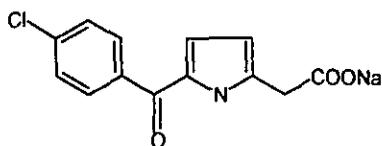
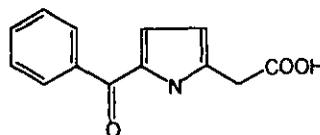


Figura 1.3.1 Ketorolaco Trometamina

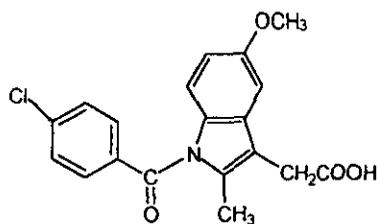
Se trata de un agente antiinflamatorio no esterooidal cuya estructura está relacionada con el Tolmentin y el Zomepirac; derivados del ácido pirrolacético que se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoides [Muchowski, 1985], y con la Indometacina (figura 1.3.2). Comercialmente el Ketorolaco está disponible como la sal de Trometamina (2 amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol) para aumentar la solubilidad del compuesto y se encuentra en forma de mezcla racémica, aunque la actividad analgésica y antiinflamatoria resulta principalmente del isómero levógiro o (-) que tiene aproximadamente el doble de actividad farmacológica que la mezcla racémica.



Zomepirac



Tolmentin



indometacina

Figura 1.3.2. Fármacos Antiinflamatorios

El Ketorolaco es un fármaco que actúa de manera similar a otros analgésicos [Rooks, 1990]. Tiene propiedades ionofóricas para Ca^{2+} , el cual está involucrado en el fenómeno de la hiperalgesia [Ferreira, 1981]. Es muy hidrofílico en contraste con otros ionóforos clásicos [Mroszczak, 1990] y sus propiedades para transportar Ca^{2+} se explican por el grupo carboxílico que puede enlazar al catión para formar un complejo neutro soluble en las membranas. El pKa reportado del grupo carboxílico es 3.46 [Chávez, 1994] y en suero fisiológico, una gran concentración del fármaco desprotonado podría incrementar la formación del enlace con calcio.

Este fármaco es un polvo blanco con una solubilidad de 3 mg/ml en alcohol etílico y más de 100 mg/ml en agua, a 23°C. Una solución de Ketorolaco trometamina en agua es de color ligeramente amarilla y debe estar protegida de la luz, ya que una exposición prolongada puede producir una decoloración debida a la presencia de los productos de degradación inducidos por la luz, como el derivado descarboxilado o el hidróxido [Gu, 1988].

Propiedades farmacológicas

El Ketorolaco tiene actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Se ha observado que 30 mg de Ketorolaco tienen una eficacia muy semejante a la de 12 mg de morfina [Conrad, 1988]. El mecanismo de acción exacto no está claramente establecido, pero gran parte de su intervención está asociada principalmente a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (que cataliza la formación de los precursores de las prostaglandinas) a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas actúan para sensibilizar los receptores del dolor a estimulación mecánica y dado que muchos AINES, incluyendo al Ketorolaco, no alteran directamente el umbral del dolor ni previenen el dolor causado por prostaglandinas exógenas o sintetizadas previamente, los fármacos pueden producir analgesia inhibiendo la síntesis de prostaglandinas de manera periférica y posiblemente central. Su actividad analgésica sobrepasa varias veces a la de otros analgésicos tales como: indometacina, naproxén, aspirina o fenilbutazona. También se han observado en

este fármaco efectos antipiréticos en animales, que posiblemente se deben la supresión de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (probablemente en el hipotálamo) [Roszkowsky, 1971].

Propiedades Farmacocinéticas

El estudio de las propiedades farmacocinéticas del Ketorolaco ha demostrado que éste se disocia en la forma catiónica menos hidrofílica, al pH fisiológico. Su absorción es rápida; la concentración máxima en el plasma se alcanza en 30 o 40 minutos, cuando se administra oralmente, y 45 o 50 minutos después de una dosis intramuscular [Martínez, 1987]. Tiene una biodisponibilidad que va del 81% al 100% y los alimentos reducen la velocidad, pero no impiden su absorción. La farmacocinética del ketorolaco tiene una dependencia lineal con las dosis oral e intramuscular terapéuticamente efectivas.

La distribución del Ketorolaco en los tejidos y fluidos del cuerpo humano no está totalmente caracterizada, pero se sabe que en animales, por una administración oral, se distribuye por hígado, riñón, pulmones, músculos, bazo y gónadas en un mecanismo semejante al de otros fármacos (figura 1.3.3) . El Ketorolaco está muy relacionado con las proteínas del plasma, el grado de unión con éstas es de 99%, y es independiente de la concentración del fármaco en el plasma. El metabolismo exacto tampoco está completamente establecido, pero en el hígado ocurre una hidroxilación para formarse el p-hidroxiketorolaco, que tiene una actividad farmacológica limitada [Jung. 1989].

El Ketorolaco administrado por vía oral e intravenosa y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina (en promedio 91.4%) y el resto (promedio 6.1%) en las heces.

Otros usos terapéuticos

Se han utilizado soluciones de Ketorolaco trometamina al 0.5% en casos de inflamaciones oculares postquirúrgicas, y en pacientes con cirugía de cataratas o con implante de lentes.

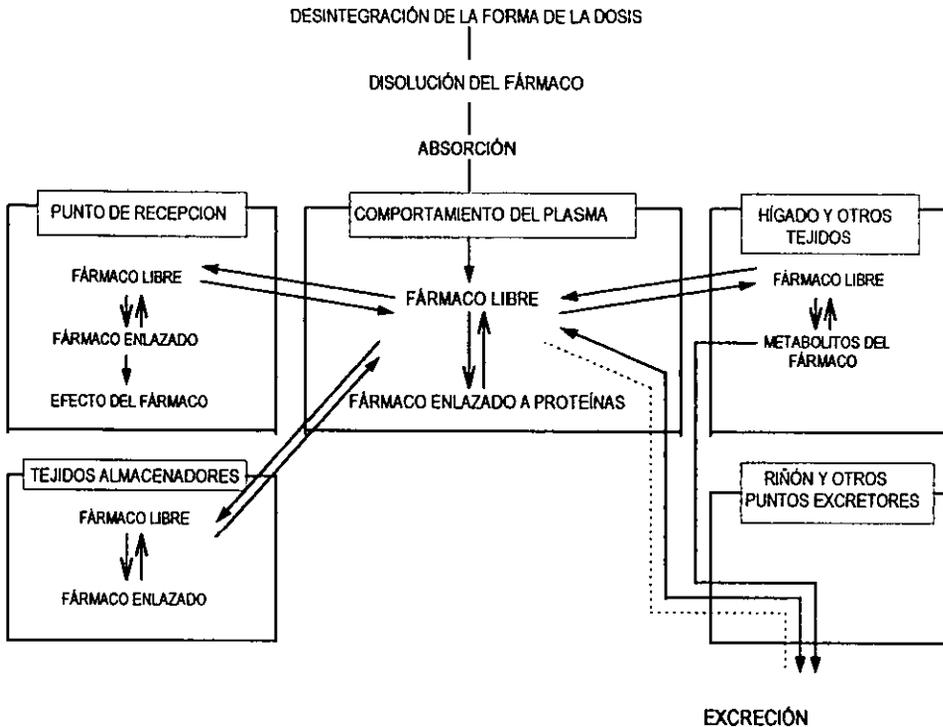


Figura 1.3.3 Absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos

Interacción metal-fármaco

En nuestro cuerpo hay diferentes iones metálicos en cantidades muy pequeñas que pueden formar complejos con diferentes moléculas presentes en los fluidos biológicos tales como las proteínas, enzimas, aminoácidos y sus derivados, péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, carbohidratos, etc. o con sustancias administradas de manera externa como los fármacos o medicamentos, sustancias naturales e incluso con especies contaminantes del ambiente.

La estructura química del Ketorolaco trometamina posee sitios a los cuales podría coordinarse alguno de los iones metálicos presentes en el organismo y afectar de alguna manera la biodisponibilidad del fármaco en el cuerpo cuando se está bajo tratamiento.

La biodisponibilidad del medicamento también puede verse afectada por la dieta, ya que en ésta hay alimentos que contienen cierta cantidad de metales que aumentan la concentración de los ya existentes en el organismo. Específicamente en México, la dieta es particularmente rica en calcio, como resultado del proceso de nixtamalización en la elaboración de la tortilla.

Los metales que se escogieron para este trabajo fueron Ca^{2+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} , unos por ser esenciales (Cu y Ca), y el otro por ser posiblemente benéfico para el organismo [Taylor, 1995].

2. METODO EXPERIMENTAL

2.1 Síntesis y caracterización de los complejos

En la síntesis de los complejos se trabajó con Ketorolaco Trometamina (lote no. 000510) proporcionado por Syntex, S.A. de C.V. División Farmacéutica, y las sales metálicas que se utilizaron fueron:

	<i>Pureza</i>	<i>Lote</i>	<i>Marca</i>	<i>Calidad</i>
□ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	98.3%	521910	Baker	R.A.
□ $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	99.5%	10031EV	Aldrich	R.A.
□ CaCO_3	99 %	54H0134	Aldrich	R.A.

Para la obtención de cada uno de los complejos se trabajó con disoluciones de los reactivos en proporción 1:1 y 1:2 (metal:ligante), a temperatura ambiente y utilizando agua bidestilada como disolvente.

En cada caso, se partió de disoluciones de Ketorolaco Trometamina con un pH inicial de 6.3, de la cual se tomaron 3-5 ml para agregarlos a la misma cantidad de ml de la sal metálica respectiva. En la tabla 2.1.1 se muestran las cantidades (en mmoles) utilizadas de cada uno de los reactivos y el color obtenido para cada uno de los complejos propuestos.

En todos los casos, el precipitado correspondiente se producía al agregar el ketorolaco a cada una de las sales metálicas en disolución. El complejo del cobre es el que tarda menos tiempo en precipitarse aún en concentraciones muy bajas. Con el calcio ocurre algo semejante sin embargo no es tan evidente como con el cobre, y con el níquel se necesita de una cierta concentración para que pueda apreciarse alguna cantidad del precipitado o esperar más tiempo, si es que se ha utilizado la misma concentración de los otros metales.

Complejo	Estequiometría	mmol ket	mmol metal	Color
CaKet	1:1	0.0400	0.0400	Blanco
NiKet	1:1	0.2500	0.2500	Verde
CuKet	1:1	0.2500	0.2500	Azul
CaKet	1:2	0.0400	0.0200	Blanco
NiKet	1:2	0.2500	0.1250	Verde
CuKet	1:2	0.2500	0.1250	Azul

Tabla 2.1.1 Síntesis de complejos

Caracterización de los complejos

La caracterización se efectuó a través de análisis elemental, determinación de momento magnético y espectroscopia IR.

- Espectro vibracional en el Infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en estado sólido en pastilla de KBr (4000 a 450 cm^{-1}) en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación USAI, Facultad de Química, UNAM .

- Análisis Elemental

El análisis elemental de los compuestos sintetizados se realizó en Arizona, Estados Unidos por Desert Analytics, Organic Microanalysis donde utilizaron un analizador elemental de C, H, O, N y S. Para analizar las muestras, se les hace una combustión cuantitativa, una separación cromatográfica y una detección de N_2 , CO_2 y H_2O producidos

por la reacción. Cada uno de los elementos se determina comparando los valores obtenidos con los de un estándar.

- Propiedades Magnéticas

Los momentos magnéticos se determinaron por el método de Gouy, empleando una balanza Johnson-Matthey modelo RS232.

El método de Gouy se basa en el principio de que los compuestos que se colocan en un campo magnético no homogéneo, experimentan una fuerza de atracción o de repulsión (lo que depende de la naturaleza magnética del compuesto) que se puede medir como una diferencia en peso de la muestra utilizada [Mulay, 1963].

En este método se determina la susceptibilidad magnética por gramo de compuesto, χ_g , con la siguiente fórmula:

$$\chi_g = \frac{Cl}{10^{-9} m} (R - R_0)$$

donde :

C = constante de la balanza magnética

R = lectura de la muestra

l = longitud de la muestra en el tubo

R_0 = lectura del tubo vacío

m = masa de la muestra

y multiplicando por el peso molecular de cada compuesto, se obtiene la susceptibilidad molar, χ_M que cuando se trata de sustancias paramagnéticas tiene valores positivos y negativos para las diamagnéticas.

Para obtener la susceptibilidad paramagnética, χ^p , al valor de χ_M se resta la corrección diamagnética de cada átomo y con este valor se calcula el momento magnético efectivo, μ_{eff} , cuyas unidades son los magnetones de Bohr (MB). La expresión para obtener el momento magnético μ_{eff} es la siguiente:

$$\mu_{\text{eff}} = 2.84 \sqrt{T\chi^p}$$

donde T es la temperatura absoluta.

Los valores de χ_g , χ_M , χ^p , μ_{eff} para los dos complejos se presentan en la tabla 2.1.2.

complejo	χ_g	χ_M	χ^p	μ_{eff} (MB)
CuKet ₂	2.312*10 ⁻⁶	1.404*10 ⁻³	1.105*10 ⁻³	1.6219
NiKet ₂	5.698*10 ⁻⁶	3.434*10 ⁻³	3.135*10 ⁻³	2.7319

* a 25° C

Tabla 2.1.2 Propiedades magnéticas de los complejos sintetizados

2.2 Determinación de las constantes de estabilidad de los complejos

Dadas las propiedades de solubilidad, ácido-base del Ketorolaco y considerando que pueden formarse más de dos especies complejas en la disolución, se escogió el método potenciométrico en el que la propiedad medible (pH o diferencia de potencial) sólo depende de la constante de formación y de la concentración de los reactivos.

2.2.1 Métodos para la determinación de constantes de estabilidad

El estudio de un sistema metal-ligante en disolución, tiene 2 propósitos: identificar los diferentes complejos formados y determinar la constante de formación o de estabilidad de cada uno. El procedimiento consiste generalmente en preparar una serie de disoluciones con una concentración conocida de los tres reactivos M, L y H y medir en cada disolución la concentración en el equilibrio de una o mas especies.

Para determinar una constante de estabilidad, debe usarse como base cualquier propiedad que cambie con el grado de formación del complejo. Sin embargo, es esencial que la variación en la propiedad esté relacionada cuantitativamente a la naturaleza de las especies presentes. Algunas de las propiedades que se pueden utilizar son: absortividad molar en espectrofotometría ultravioleta-visible o coeficientes de partición en cromatografía de gases. Los métodos experimentales para determinar las constantes se clasifican de la siguiente manera [Burges, 1980]:

a) Métodos en los cuales lo que se mide es proporcional al número de moléculas de determinado tipo que están presentes. Todos los métodos espectrofotométricos se encuentran en este grupo.

b) Métodos en los que lo que se mide es proporcional a la actividad de un tipo específico de moléculas. Los métodos electroquímicos y los de distribución como el intercambio iónico pertenecen a esta categoría.

Existen pues, muchas técnicas para realizar estas mediciones [Connors, 1987] y entre las de uso más común están la potenciometría, espectrofotometría, resonancia magnética nuclear (RMN), polarografía, intercambio iónico, medidas de conductancia, extracción de disolventes, medidas de solubilidad, etc. De ellas, la potenciometría es la más ampliamente utilizada [Rossotti, 1965] seguida de la espectrofotometría.

Al elegir un método, deben considerarse los siguientes factores:

- El disolvente en el que se trabaja debe permitir la adición de electrolitos para controlar los coeficientes de actividad.
- Todo lo que se considera constante debe serlo efectivamente en un intervalo extenso de condiciones experimentales y no debe variar con la concentración de las especies presentes. Este requisito es muy importante para las técnicas de RMN y de cromatografía de gases.
- Es recomendable producir resultados semejantes a los obtenidos con otros métodos y lograr una precisión aceptable.

El método que se elija depende de la naturaleza de los complejos por examinar. Sin embargo, es importante estudiar un sistema dado, con más de un método porque se puede analizar el sistema de mejor manera. Cuando se cuenta con más de una técnica se puede inferir un mejor modelo químico que con un solo método.

2.2.2 Método potenciométrico

En este método se mide la diferencia de potencial entre un electrodo sensitivo a los iones hidrógeno y el electrodo de referencia, inmersos en una disolución experimental. La diferencia de potencial o voltaje medido en la calibración sirven para obtener la concentración de los iones hidrógeno libres en la disolución experimental y para una serie de disoluciones, la diferencia de potencial se emplea para calcular las concentraciones

analíticas del ión metálico, ligante y iones hidrógeno y determinar los valores de las constantes de formación [Burges, 1980].

Condiciones químicas para la aplicación del método [Gasque, 1990]

a) Solubilidad

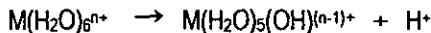
Para utilizar éste método basado en mediciones de pH, es esencial tener especies solubles en agua, esto no impide la posibilidad de realizar mediciones en otro tipo de disolventes aunque ello implicaría consideraciones adicionales en el tratamiento de los datos. Por tanto la solubilidad de las sales metálicas de las que se parte debe ser total en el disolvente elegido.

b) Propiedades ácido-base de los ligantes

Es necesario que todos los componentes de la mezcla de reacción respondan a cualquier cambio en la acidez del medio, debido a que el método empleado para la obtención de las constantes se basa precisamente en la medida de las variaciones en la composición de las disoluciones en función de la concentración de H^+ .

c) Formación de complejos hidroxilo

La posibilidad de formación de complejos hidroxilo se tiene que considerar ya que un ión metálico en disolución acuosa se encuentra en la forma $M(H_2O)_6^{n+}$ [Pass, 1977] y puede participar en un equilibrio como el siguiente:



d) Cinética

La rapidez con la que se alcanza el equilibrio es un factor muy importante. Es necesario estar seguro de que las lecturas se tomen cuando el sistema esté en equilibrio y tomar en cuenta que la velocidad de una reacción aumenta con la concentración de los reactivos.

e) Abundancia de las especies de interés

No es sencillo conocer durante el experimento exactamente la cantidad de la especie cuya constante de formación se quiere determinar, sin embargo se puede decir que cuando dicha cantidad disminuye, la desviación estándar sobre el valor calculado por el programa Superquad para la constante, aumenta e incluso puede no obtenerse ningún valor de constante, si es que esta especie no está presente en cantidades suficientes en la disolución.

Principales fuentes de error

Los errores que pueden intervenir en la determinación de la constante de estabilidad de un complejo pueden ser de dos tipos: experimentales y los que tienen que ver con el modelo químico propuesto.

Dentro de los errores experimentales podemos mencionar los siguientes:

- Analíticos. Es determinante para el experimento conocer con precisión la concentración de cada reactivo presente, porque la diferencia entre la concentración total calculada y la que se observa debe ser mínima.

Adicionalmente, la medición del pH también puede ser fuente de errores analíticos. Los valores obtenidos de pH durante el experimento son datos que se utilizan en el programa para refinar los parámetros, por lo tanto, el electrodo debe presentar un comportamiento que responda la ley de Nernst y ser calibrado antes de cada serie de titulaciones.

- Modelo químico. Es posible que se proponga un modelo que corresponda a una reacción que no pueda llevarse a cabo. También es probable que el error sea la consideración de las especies que compiten en la reacción o en el valor inicial supuesto de la constante de formación que se quiere determinar.

2.2.3 Titrino 716: características y condiciones de operación

El Titrino DMS 716 es un titulador universal compacto digital, con el que se pueden ejecutar rutinas de titulación de forma sistemática. La bureta y el titulador están incorporados en un solo dispositivo, puede utilizarse en medios con poca conductividad, medios no-acuosos y con electrodos polarizados.

Físicamente, está constituido por una base donde se encuentra el sistema electrónico y a la que se conecta el electrodo, con una unidad intercambiable en la que se monta el recipiente y la bureta (con capacidad de 20 ml) que contienen la disolución titulante, en este caso NaOH 0.1 M, y por otro lado, en la misma unidad, se encuentra la base de agitación y la celda de vidrio donde se colocan las disoluciones en estudio.

Salida de datos

Los datos y la gráfica correspondientes a cada titulación aparecen en la pantalla de la computadora a la que se conecta, al mismo tiempo que se lleva cabo y con esto puede observarse cómo está transcurriendo la titulación y si hay cualquier anomalía en la gráfica presentada, el programa puede detenerse manualmente en cualquier momento. Los datos se guardan en un archivo de salida que puede llamarse posteriormente para procesarlos con el programa Superquad (V. sección 2.2.5) y calcular las constantes de estabilidad.

2.2.4 Titulación de los complejos

Reactivos y equipo

Los reactivos utilizados fueron:

- Ketorolaco trometamina del laboratorio Syntex. Lote 000510
- Disoluciones patrón de 1 g/ 80 ml (± 0.002 g) de Cobre, Níquel y Calcio de Merck
- NaCl de Mallinckrodt. R.A. Lote 7412
- HNO₃ de Mallinckrodt. R.A. Lote 274KEDR
- NaOH de Sigma solución volumétrica valorada con Biftalato de potasio 0.1N (40.00 g / 1000 ml) y fenolfatelina como indicador. Lote 6299
- C₈H₅KO₄ de Merck de Baker. R.A. Lote 840111
- KH₂PO₄ · 3H₂O de Aldrich. R.A. Lote 01008CW
- Na₂HPO₄ · 7H₂O de Aldrich. R.A. Lote 02828CW
- Na₂B₄O₇ · 10H₂O de Baker. R.A. Lote M-36121

El equipo empleado en cada valoración fue: Titulador Metrohm modelo Titrino 716 DMS, electrodo de vidrio combinado Ag/AgCl marca Metrohm modelo 6.0233.100 y baño circulante con termostato (control de temperatura: 25°C \pm 0.1) Forma Scientific, Inc. modelo 2095 S/N 20380-1867.

Calibración

Antes de determinar las constantes de estabilidad se calibró tanto el equipo como el material en las condiciones de trabajo.

- ◇ Todo el material utilizado fué volumétrico.
- ◇ Para calibrar el electrodo se prepararon las disoluciones siguientes:

		pH (25°C)
$C_8H_5KO_4$	0.05 M	4.005
KH_2PO_4/Na_2HPO_4	0.25 M	6.860
$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	0.01M	9.180

Condiciones Experimentales

El método utilizado para titular los complejos y posteriormente determinar la constante de estabilidad fué el método potenciométrico. Todas las titulaciones se realizaron a $25^\circ C \pm 0.1$ con agitación magnética y fuerza iónica de 0.15 M de NaCl. La disolución titulante (NaOH) se valoró constantemente con biftalato de potasio 0.05 M (disolución patrón). Para confirmar que el NaOH no tuviera CO_2 se realizaron curvas de Gran (figura 2.2.3.1). Si el titulante contiene más del 2% de CO_3^{2-} debe considerarse su presencia en la determinación de las constantes de estabilidad por lo cual se desecharon todas las disoluciones con un porcentaje mayor.

En las curvas de Gran se puede constatar si hay presencia de carbonatos en las disoluciones de NaOH cuando las funciones $\Phi(v)$ y $\Phi'(v)$ no cruzan con la abcisa en el mismo punto, que correspondería al punto de equivalencia. Por tanto, para la función $\Phi(v)$ el $v_{eq} = v_{H^+}[H^+] / [B]$ donde $[B] = [OH^-] + 2[CO_3^{2-}]$ y para la función $\Phi'(v)$, el $v'_{eq} = v_{H^+}[H^+] / [B]$, donde $[B]$ = concentración total de OH^- en la disolución de la base. Cuando no hay carbonatos, $v_{eq} = v'_{eq}$.

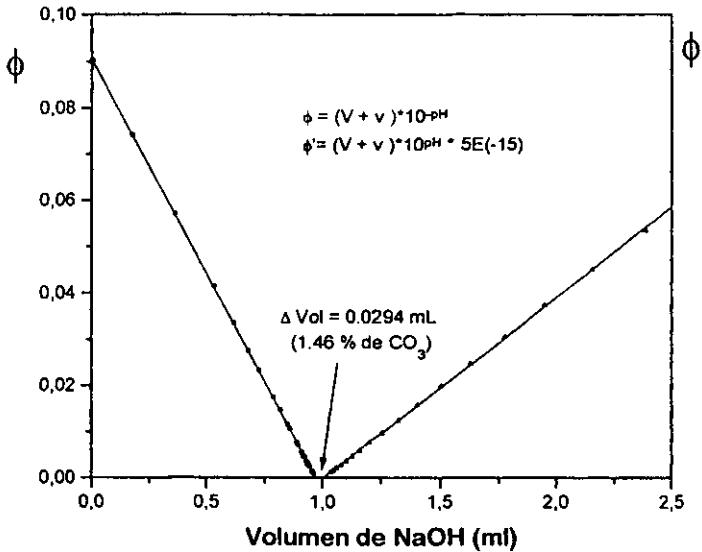


Figura 2.2.3.1 Curva de Gran. Presencia de carbonatos en el NaOH

Las disoluciones de ketorolaco y de las sales metálicas se hicieron con agua bidestilada y desionizada (conductividad de 0.9-1 μmhos). Todas estas con una concentración baja debido a que con disoluciones concentradas se precipitaba el complejo. Se prepararon disoluciones muy diluidas (10^{-3} M) tanto del fármaco como de $[\text{H}^+]$ total porque podía precipitarse la forma protonada del mismo.

En el caso de los metales se utilizaron disoluciones patrones de Merck de 1 g que se llevaron a un aforo de 100 ml para generar disoluciones de cloruros de Ca^{2+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} , 0.2500 M, 0.1703 M y 0.1574 M respectivamente.

Se hicieron cuatro tipos de titulaciones:

- * Ketorolaco Trometamina / ácido + NaOH
- * Ketorolaco Trometamina con el ión Ca^{2+} / HCl + NaOH
- * Ketorolaco Trometamina con el ión Ni^{2+} / HCl + NaOH
- * Ketorolaco Trometamina con el ión Cu^{2+} / HCl + NaOH

Para las titulaciones de los complejos se prepararon 100 ml de disolución y de ésta se tomaron alícuotas de 25 ml. En todas las disoluciones se fijó la fuerza iónica con NaCl 0.15 M (cuyas constantes de formación de cloruros con los iones metálicos utilizados son de alrededor de 0.1) y se burbujeó nitrógeno para prevenir la formación de carbonatos.

El contenido de los reactivos en cada alícuota se indica en la tabla 2.2.3.1

Disolución problema	Ket:HCl	Cu:Ket (1:1)	Cu:Ket (1:2)	Ni:Ket (1:1)	Ni:Ket (1:2)	Ca:Ket (1:1)	Ca:Ket (1:2)
Contenido de la disolución (mmol)	0.020 Ket 0.020 Am [*] 0.010 HCl 0.030 H _{tot}	0.025 Ket 0.025 Am [*] 0.025 Cu ²⁺ 0.152 HCl 0.177 H _{tot}	0.025 Ket 0.025 Am [*] 0.013 Cu ²⁺ 0.012 HCl 0.037 H _{tot}	0.020 Ket 0.020 Am [*] 0.020 Ni ²⁺ 0.010 HCl 0.030 H _{tot}	0.025 Ket 0.025 Am [*] 0.012 Ni ²⁺ 0.005 HCl 0.030 H _{tot}	0.015 Ket 0.015 Am [*] 0.015 Ca ²⁺ 0.120 HCl 0.135 H _{tot}	0.025 Ket 0.025 Am [*] 0.013 Ca ²⁺ 0.012 HCl 0.037 H _{tot}
[NaOH]	0.0993 M	0.0974 M	0.0974 M	0.0989 M	0.0987 M	0.0974 M	0.1003 M

* Trometamina

$H_{\text{tot}} = H_{(\text{HCl})} + H_{(\text{Ket})}$

Tabla 2.2.3.1 Contenido de los reactivos en cada alícuota (25 ml)

2.2.5 Superquad

Durante los últimos 30 años, los algoritmos matemáticos, los programas de cómputo junto con las técnicas experimentales para el estudio de las constantes de equilibrio en solución, han tenido una gran avance, tanto que cada vez pueden aplicarse a sistemas más complejos. Hoy en día, uno de los problemas específicos que se presentan cada vez más frecuentemente, es la identificación y caracterización de especies presentes en biofluidos, aguas superficiales, efluentes, etc., lo que demanda el uso de técnicas analíticas más modernas y programas de cómputo con los que se puedan determinar las constantes de formación de todas las especies de las soluciones naturales [Sabatini, 1992].

El superquad es un programa de cómputo utilizado en los sistemas potenciométricos, que refina o depura la cantidad de sustancia utilizada. Este programa permite seleccionar el mejor modelo químico del sistema. De esta manera, se requiere de los siguientes datos para generar datos confiables:

- el volumen inicial de la disolución titulada
- la concentración exacta de la sustancia titulante
- la cantidad exacta de milimoles de las especies iniciales
- todas las especies presentes en la disolución y
- todos los equilibrios simultáneos.

Para el uso de superquad hay algunas suposiciones que deben tomarse en cuenta:

1. Por cada especie química M_pL_q que esté presente en la solución, hay una constante de formación que se expresa en función de las concentraciones (ec.1):

$$\beta_{(pqr)} = \frac{[M_pL_q]}{[M]^p[L]^q} = K_{(pqr)} \quad \dots (1)$$

M, L... son los reactivos y [M], [L] son las concentraciones "libres" de los mismos. Una constante de formación termodinámica es un cociente de actividades, sin embargo el

utilizar un medio con fuerza iónica fija, supone que el cociente de los coeficientes de actividad es constante.

2. Cada electrodo presente en la disolución problema tiene comportamiento Nerstiano, ec. (2), donde $[M]$ es la *concentración* del ión activo, E es el potencial medido, y E^0 el potencial estándar del electrodo. El valor de la pendiente, S_L , es RT/nF ($0.059/n$, a 25°C), que es un valor constante para cada electrodo.

$$E = E^0 + S_L \log [M] \quad \dots (2)$$

Los valores de E y de S_L , comúnmente se obtienen de las calibraciones que preceden a las titulaciones.

3. Los errores sistemáticos deben ser mínimos, lo que se logra con trabajo experimental cuidadoso. Algunas de las principales fuentes de error son la calibración del electrodo, los pesos de los solutos y las diluciones, variaciones en la temperatura y la calidad del agua.

4. La variable independiente (volumen de titulante) está sujeta a errores, y los errores en la variable dependiente (potencial medido) deben tener una distribución normal. Si estas suposiciones se cumplen, el método de mínimos cuadrados producirá resultados con una probabilidad máxima.

5. Debe existir un modelo del sistema en equilibrio que debe estar de acuerdo con las observaciones experimentales. Dicho modelo es específico para un grupo de coeficientes $p, q \dots$, en cada especie formada. Todos los refinamientos con mínimos cuadrados se realizan en términos de un modelo propuesto. Una revisión de la secuencia de modelos origina un "mejor" modelo que no es muy diferente al "real". La elección del mejor modelo químico se denomina "selección de especies".

Con los datos adecuados, a partir de los puntos medidos, el programa calcula las constantes y concentraciones que se le piden, excepto la concentración del reactivo titulante que normalmente es un ácido o un álcali.

El algoritmo de refinamiento de datos

La variable independiente escogida es el volumen de titulante y la variable dependiente es el potencial medido. Para cada electrodo es posible utilizar una fórmula de propagación para el error estándar.

Para refinar los datos y las constantes de formación, superquad utiliza el algoritmo:

$$\sigma^2 = \sigma_{E^2} + (\partial E / \partial V)^2 + \sigma_V^2 \quad \dots (3)$$

donde σ es varianza calculada de las medidas, σ_{E^2} y σ_V^2 son las varianzas estimadas de las lecturas del electrodo y el volumen; $\partial E / \partial V$ es la pendiente de la curva de titulación. Se puede asignar un peso a cada uno de los puntos de la titulación proporcionalmente inverso a la varianza en ese punto, así que, los datos cercanos al punto final de la titulación, donde $\partial E / \partial V$ es muy grande, aportan un peso menor que el resto de los datos.

Para calcular los pesos se requiere una estimación de la derivada $\partial E / \partial V$ en cada punto y una vez calculados se construye una matriz peso W que da entrada a las ecuaciones normales usadas para minimizar el error de la suma de cuadrados por medio de un refinamiento iterativo a partir de parámetros iniciales estimados. Se diseña otra matriz; matriz A , que contiene las derivadas parciales de los potenciales con respecto a los parámetros. Sin embargo estos no aparecen explícitamente en la expresión del potencial, por lo que se realiza una diferenciación implícita:

$$p_i = \frac{\partial E_i}{\partial p_i} = p_i \frac{\partial E_i}{\partial [X_i]} \frac{\partial [X_i]}{\partial p_i} = p_i \frac{S_i}{[X_i]} \frac{\partial [X_i]}{\partial p_i} \quad \dots (4)$$

donde $[X_i]$ es la concentración del ión al cual responde el electrodo y p_j es el parámetro j ésimo. Los valores de $[X_i]$ se obtienen en términos de un modelo que

resuelve un grupo de ecuaciones no lineales de balance de masa para cada punto en la titulación:

$$T_A = [A] + \sum_k a_k \beta_{a_i, b_i} \dots [A]^{a_i} [B]^{b_i} \dots \quad \dots (5)$$

$$T_B = [B] + \sum_k b_k \beta_{a_i, b_i} \dots [A]^{a_i} [B]^{b_i} \dots$$

... ..

El balance de masas se aplica a cada uno de los reactivos y T_A, T_B son las concentraciones totales de los reactivos. Además se propone que se forman k complejos; y la resolución del sistema se realiza de manera iterativa por medio del método de Newton.

Para obtener las derivadas $\partial \cdot [X_i] / p_j$ necesarias en la ecuación (4) primero se identifica con una de las entidades $[A], [B] \dots$ y se obtienen las derivadas por diferenciación implícita de la ecuación (7) En el caso en el que los parámetros sean las constantes de formación, se coloca β_j en el lugar del parámetro p_j en la ecuación (4) y se resuelve entonces un sistema de ecuaciones lineales simultáneas:

$$\begin{bmatrix} [A] \frac{\partial T_A}{\partial [A]} & [B] \frac{\partial T_A}{\partial [B]} & \dots \\ [A] \frac{\partial T_B}{\partial [A]} & [B] \frac{\partial T_B}{\partial [B]} & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{[A]} \beta_j \frac{\partial [A]}{\partial \beta_j} \\ \frac{1}{[B]} \beta_j \frac{\partial [B]}{\partial \beta_j} \\ \dots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta_j \frac{\partial T_A}{\partial \beta_j} \\ -\beta_j \frac{\partial T_B}{\partial \beta_j} \\ \dots \end{bmatrix} \quad \dots (5')$$

Las estimaciones iniciales de las concentraciones libres $[A], [B] \dots$ se obtienen de la siguiente manera:

En el primer punto de la curva de titulación se utiliza la ecuación (2) para obtener un valor estimado de la concentración libre de los iones a los cuales es sensible el electrodo. Las otras concentraciones libres se consideran como una fracción de las correspondientes concentraciones totales. Las estimaciones iniciales en otros puntos de la titulación se consideran como valores calculados en el punto precedente. El

refinamiento calcula los cambios $\delta [A]$, $\delta [B]$... de los residuos en las concentraciones totales, δT_A ... , vía la ecuación (6).

$$\begin{bmatrix} [A] \frac{\partial T_A}{\partial [A]} & [B] \frac{\partial T_A}{\partial [B]} \\ [A] \frac{\partial T_B}{\partial [A]} & [B] \frac{\partial T_B}{\partial [B]} \\ \dots & \dots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta [A]/[A] \\ \delta [B]/[B] \\ \dots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \delta \cdot T_A \\ \delta \cdot T_B \\ \dots \end{bmatrix} \quad \dots (6)$$

Las derivadas de la diagonal izquierda se obtienen de la ecuación (5), mientras que las de la diagonal derecha están definidas por ecuaciones como la (7).

$$[B] \frac{\partial T_A}{\partial [B]} = [A] \frac{\partial T_B}{\partial [A]} = \sum_k a_k b_k \beta_{a,b_i} \dots [A]^a [B]^b \dots \quad \dots (7)$$

Los términos diagonales se definen en la ecuación (8).

$$[A] \frac{\partial T_A}{\partial [A]} = [A] + \sum_k a^i \beta_{a,b_i} \dots [A]^a [B]^b \dots \quad \dots (8)$$

En algunas circunstancias, cuando una o mas constantes de formación son negativas, la solución a la ecuación (5) requiere una o más concentraciones libres negativas. Dado que esto no tiene significado físico, existe un parámetro de refinamiento que asegura que las concentraciones libres sean siempre positivas.

Se pueden refinar otros parámetros si en la ecuación (5') se reemplaza β_j por parámetros más generales. Para esto se necesitan las derivadas $\partial \cdot T_A / \partial \cdot \rho_j \dots$. La concentración total T_A puede escribirse como en la ecuación (9), donde n_A es la cantidad inicial del reactivo A, C_A es la concentración del titulante, v_0 es el volumen inicial de la mezcla de reacción y v es el volumen a titular.

$$T_A = \frac{n_{A+C} \cdot A \cdot v}{v_0 + v} \quad \dots (9)$$

La derivada $v(\partial \cdot T_A / \partial \cdot v)$ permite calcular $\partial \cdot E / \partial \cdot v$, que es la pendiente de la curva de titulación teórica se utiliza para ponderar o darles un peso a los valores. Otro parámetro que puede refinarse es el potencial E^0 a partir de la diferenciación directa de la ecuación (2).

Al inicio se incorpora al programa el criterio de selección del modelo. Si después de un refinamiento, la constante obtenida está mal precisada, se genera automáticamente un nuevo modelo. Se ha encontrado que cuando se rechaza una constante no satisfactoria, el modelo que se genera converge rápidamente (dos o tres ciclos) a un resultado muy parecido, confirmando el hecho de que la constante de formación no es correcta porque las especies correspondientes tienen un pequeño defecto en la medición de los potenciales debido a sus bajas concentraciones.

El archivo de salida proporciona dos parámetros estadísticos: χ^2 y σ (desviación estándar), que nos permiten evaluar el manejo de los datos. Al primer parámetro podemos definirlo:

$$\chi^2 = \sum_n \frac{[Nf(n) - F(n)]^2}{Nf(n)} \quad \dots (10)$$

donde: N = número total de eventos

$f(n)$ = distribución de probabilidad del evento n

$F(n)$ = frecuencia del evento n o número de veces que está n en N.

Este parámetro permite calcular la diferencia fraccional entre la frecuencia de una distribución de probabilidad ($Nf(n)$) establecida y la frecuencia de un evento n particular,

esto es, evalúa cuánto obedece un evento o se desvía de la distribución de probabilidad total del experimento [Young, 1962]. El valor recomendado en tablas, teniendo en cuenta la cantidad de datos manejados en el programa, para χ^2 es que sea menor de 12.6 para que el resultado tenga un 95% de confiabilidad.

El otro parámetro es la desviación estándar, que indica la amplitud de la dispersión de una serie de datos:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad \dots (11)$$

donde:

x_i = dato i -ésimo

\bar{x} = promedio de los datos

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 Síntesis de los complejos

Aunque el tener aislado un compuesto no es garantía de que permanezca estable en disolución, es útil para conocer la estequiometría del complejo mediante el análisis elemental y proponer el modelo inicial en el cálculo de las constantes de estabilidad e incluso permite sugerir los posibles lugares de unión al metal.

La información aportada por las técnicas de caracterización nos lleva a plantear las fórmulas para cada uno de los complejos sintetizados. Del análisis elemental se obtienen los siguientes resultados:

Complejo	%C		%H		%N	
	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.
$\text{CaKet}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	61.42	61.51	5.15	4.89	4.78	4.75
$\text{NiKet}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	56.19	55.06	5.34	5.24	4.37	4.26
$\text{CuKet}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	55.77	54.89	5.30	4.89	4.33	4.26

Tabla 3.1.1 Análisis elementales de los complejos sintetizados

De acuerdo con estos valores se propone que los complejos obtenidos están formados por la forma desprotonada del Ket (el intervalo de pH de trabajo fué 3.5-8.5) y el ión metálico además de las moléculas de agua correspondientes a la hidratación.

Por otro lado, los valores de μ_{eff} obtenidos para los complejos de Cu^{2+} y Ni^{2+} son típicos para compuestos que contienen Cu (II) y Ni (II), para la fórmulas propuestas [Kettle, 1969]:

M^{2+}	μ_{eff} (MB) teo.	μ_{eff} (MB) exp.
Cu^{2+}	1.7 - 2.2	1.62
Ni^{2+}	2.9 - 3.3	2.73
Fe^{2+}	5.1 - 5.7	4.90
Mn^{2+}	5.6 - 6.1	5.92

Tabla 3.1.2 Momentos magnéticos obtenidos para los iones Cu^{2+} , Ni^{2+} , y otros ejemplos

Análisis de Espectros de I.R. para la identificación de los compuestos obtenidos.

Dado que un espectro de I.R. está determinado por el arreglo de los átomos en el espacio, las masas, la longitud y ángulo de enlace y por las fuerzas entre los átomos, cuando un ligante se coordina, al menos un átomo adicional (el átomo al que se coordina el ligante) se involucra en el sistema vibracional del ligante y se alteran de alguna manera las fuerzas interatómicas del mismo. Esto significa que el espectro de un ligante coordinado es diferente del observado para el ligante libre por lo que pueden correlacionarse los cambios en el espectro con los cambios en la geometría y obtener información acerca de la posible estructura del complejo. Las diferencias entre los espectros del ligante libre y del complejo pueden observarse en [Kettle, 1969]:

- * Las posiciones de las bandas
- * La intensidad relativa de las bandas e incluso aparición de nuevas
- * Los picos individuales del ligante libre. Estos pueden dividirse en muchas y poco espaciadas bandas en el complejo.

En el apéndice I se presentan respectivamente los espectros de I.R. obtenidos para Ketorolaco Trometamina, Ket:Ca, Ket:Ni y Ket:Cu. En la tabla 3.1.1 se indican las posiciones de las bandas observadas.

Ketorolaco Trometamina	Ket: Ca	Ket:Ni	Ket:Cu
3353	3384	3442	3476
3083 (C-H) arom.	3087	3186	3060
2877 (C-H) alc.	2980	2950	2870
1590 $\nu(\text{C}=\text{O})$	1585	1610	1596
1560 $\delta(\text{N}-\text{H})$	1572	1570	1566
1384 (C-N)	1412	1400	1404
1310 (C-O)	1344	1312	1338
1278 (C-O)	1274	1270	1280
1194 (C-N)	1176	1144	1145
1086 (C-N)	1076	1070	1074
797 $\delta(\text{C}-\text{H})$	796		794
769	774	766	778
725 $\delta(\text{C}-\text{H})$	720	720	720
700	698	698	696
592	562	558	554

Tabla 3.1.3 Bandas observadas en los espectros I.R.

3.2 Constantes de estabilidad de complejos Metal - Ketorolaco

Para obtener las constantes de estabilidad es necesario tener bien caracterizado al ligante; conocer sus propiedades ácido-base y determinar los valores los pKa's en las condiciones experimentales en las que se hace el estudio.

Constante de acidez de Ketorolaco y Trometamina

Un equilibrio paralelo al principal que nos permite utilizar el método potenciométrico y que debe tomarse en cuenta en primer lugar para calcular las constantes de estabilidad de los complejos es el equilibrio ácido-base del fármaco (ligante):



Se realizaron las titulaciones correspondientes (fig.3.2.1) para recalculer los valores de los pKa's con el programa Superquad y se obtuvieron los valores de la tabla 3.2.1, mismos que sirvieron como base para el cálculo de las constantes de estabilidad.

Especie	pKa	Estadística
Ketorolaco	3.623 (0.010)	$\chi^2 = 14.43$
Trometamina	8.143 (0.010)	$\sigma = 0.2133$

() desviación estándar

Tabla 3.2.1 Constantes de acidez de Ketorolaco y Trometamina

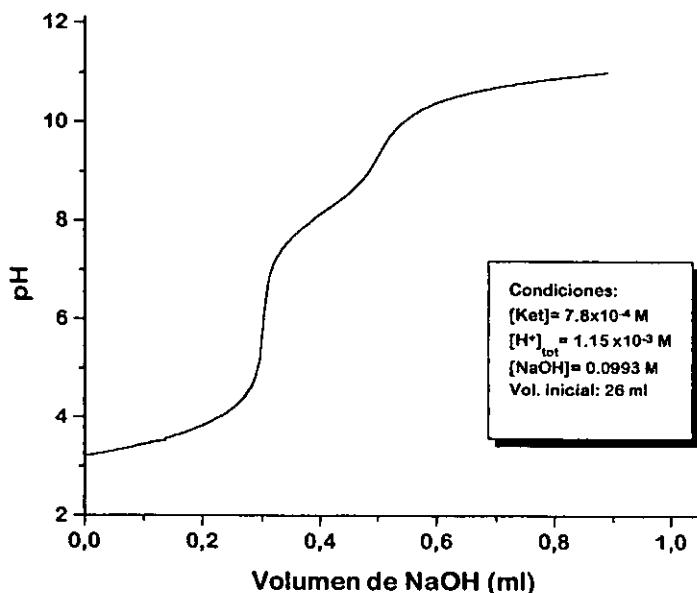


Figura 3.2.1 Valoración de Ketorolaco Trometamina

De acuerdo con los valores obtenidos para el pKa del fármaco, tomando en cuenta las concentraciones iniciales de los reactivos y considerando que se agregó HCl, se calculó un grado de disociación inicial de $\% \alpha = 28.8$.

Por otro lado, también se calcularon teóricamente las constantes de acidez con el programa ACD/pKa (Advanced Chemistry Development), versión 3.0, que evalúa para diferentes compuestos las constantes de disociación ácido/base (25°C / $I=0$), con una amplia base de datos para valores experimentales de pKa.

T= 25°C	Amer.Hosp. Form. Serv. (1992)	Obtenido por V. Simeon	Obtenido por Chávez (1994)	Programa ACD/pKa*	Calculado con Superquad**
pKa Trometamina	8.09	8.11(0.02)	-	7.78 (0.29)	8.143(0.010)
pKa Ketorolaco	3.54	-	3.46	4.47(0.20)	3.623(0.010)

* I = 0 ** I = 0.5

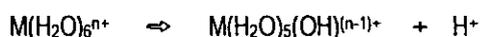
() desviación estándar

Tabla 3.2.2 Valores de pKa encontrados para Ketorolaco Trometamina

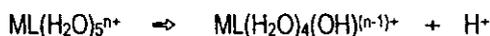
De acuerdo con los valores de la tabla 3.2.2 se observa que no hay diferencia significativa entre los valores obtenidos y los reportados en la literatura ($\Delta pK_a \approx 0.9$).

Formación de complejos hidroxó

Cuando se trabaja en disoluciones acuosas los iones metálicos se encuentran en la forma $M(H_2O)_6^{n+}$ que puede hidrolizarse aún cuando el ión metálico ya forme un complejo, si es que todavía contiene moléculas de agua en su esfera de coordinación. Esto es :



ó



En cualquiera de los casos, la constante de estabilidad depende del ión metálico y específicamente de su relación carga-radio.

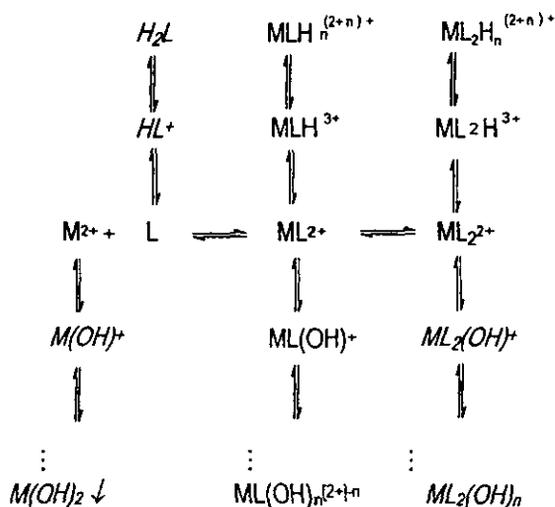
Un complejo solvatado; $ML(H_2O)_4(OH)^{(n-1)+}$ puede precipitar aún en condiciones ácidas, por lo que se trabajó en un sistema en el que no fuera posible la formación de complejos hidroxó, esto se logró deteniendo las valoraciones de níquel a un pH = 7.5 (sólo existe

0.1% de $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^+$ y las valoraciones de cobre a $\text{pH} = 5.3$ (hay aproximadamente 1.2 % de la forma hidrolizada $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^+$ [Gasque, 1990].

Modelos ó equilibrios

Para calcular las constantes de estabilidad de los complejos se propusieron varios modelos que fueran factibles químicamente y se escogió el que mejor se ajustara a los datos experimentales. Con base en los datos del análisis elemental, se presume que todos los complejos formados son mononucleares con una estequiometría 2 : 1 (Ket : M).

El sistema y los equilibrios simultáneos involucrados en la formación de un complejo cualquiera son los siguientes:

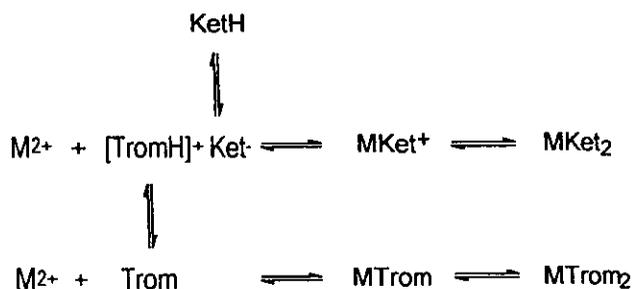


Para la determinación de las constantes del Ketorolaco, algunas *especies* de este modelo se excluyeron en los cálculos precisamente porque los valores de pH a los que se iniciaron y detuvieron las valoraciones impidieron su formación (3.5-8.5). Por lo tanto, los modelos iniciales propuestos para cada uno de los metales fueron los siguientes:

METAL	LIGANTE	H ⁺
1	1	0
1	1	1
1	2	0
1	2	1

Se probó también el modelo considerando la formación de complejos metálicos de Trometamina.

Entonces, para la determinación de las constantes de Ket con los iones metálicos, el modelo general puede expresarse:



Se realizaron tres titulaciones potenciométricas para cada metal y estos valores experimentales (pH y ml de NaOH agregados) se procesaron con el programa Superquad para calcular las constantes de estabilidad.

Las gráficas realizadas en Origin versión 3.73 de todas las valoraciones para cada uno de los metales se encuentran en el apéndice II.

Los mejores ajustes entre los valores de los datos obtenidos y los modelos para cada una de las constantes se presentan en la tabla 3.2.3.

Del análisis de estos valores se observa que las constantes más grandes corresponden a los complejos formados entre Ketorolaco y Cu^{2+} , le siguen las de Ni^{2+} y finalmente las de Ca^{2+} , lo que concuerda con la serie Irving-Williams en la que para un ligante dado, el aumento en la estabilidad de complejos con iones metálicos dpositivos desde Ba^{2+} hasta Cu^{2+} , es una medida del incremento en la acidez inherente del metal, debido principalmente a la disminución en el tamaño (Huheey, 1981).

Complejo	intervalo de pH	$\log \beta^*$	χ^2	σ
CaKet	3.3-8.9	2.7671 (0.0364)	9.09	0.1522
CaKet ₂	3.3-8.9	5.5885 (0.0499)	8.09	0.0901
NiKet	3.2-7.5	2.8317 (0.0095)	29.82	0.1256
NiKet ₂	3.2-7.5	5.8950 (0.0443)	40.78	2.7405
NiTrom	3.2-7.5	2.9150 (0.0152)	29.82	0.1256
CuKet	3.3-5.3	2.8684 (0.0225)	7.76	0.0354
CuKet ₂	3.3-5.3	5.9420 (0.0398)	6.67	0.0724
CuTrom	3.3-5.3	4.5787 (0.0311)	7.76	0.0354

* $T = 25^\circ$, $I = 0.25$

() desviación estándar

Tabla 3.2.3 Constantes obtenidas para lo complejos M^{2+} con Ketorolaco y Trometamina

La molécula de Ketorolaco en su forma disociada presenta una base de Lewis en el grupo carboxílico y ésta es la parte a la que se une primero el ión metálico formando complejos neutros cuando se trata de dos ligantes, sin embargo hay otros sitios en los cuales hay electrones libres (fig. 3.2.2) y puede predecirse cuáles pueden ser los átomos coordinados al metal tomando como base el principio de Pearson (ABDB). En esta división el Ni^{2+} y el

Cu^{2+} aparecen como ácidos intermedios, por lo que podrían unirse a cualquier base (dura, blanda o intermedia). El Ca^{2+} siendo un ácido duro tendrá preferencia para unirse a una base dura. Y en la molécula de Ketorolaco se encuentra una base dura: $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$

Los sitios más probables de coordinación al ión metálico son:

- * a través del átomo de O del grupo cetónico y
- * la parte desprotonada del grupo carboxílico
- * el átomo de N del anillo pirrólico

Sin embargo para poder confirmar lo anterior sería necesario utilizar otras técnicas como la de RMN de carbono.

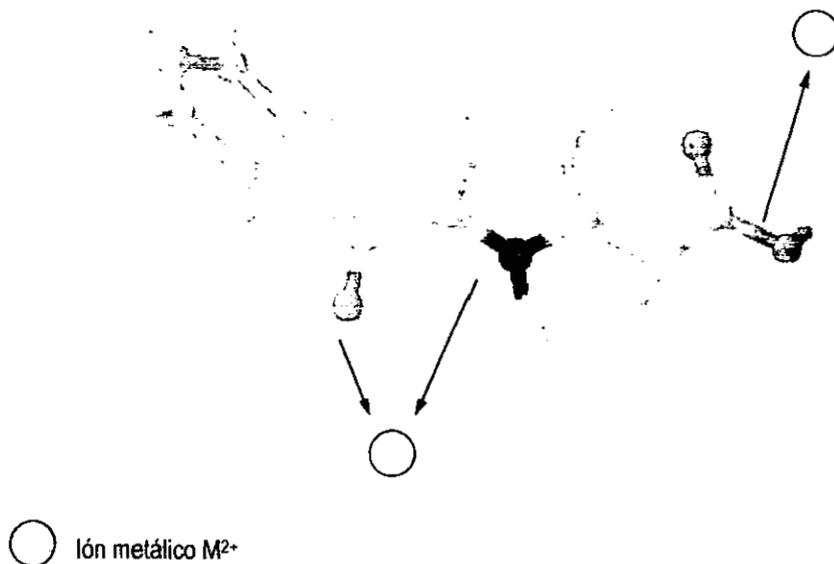


Figura 3.2.2 Posibles puntos de coordinación del Ketorolaco al metal M^{2+}

Gráficas de Predominio de Especies

Los diagramas de predominio de especies (figs. 3.2.4-3.2.6) se realizaron a partir de los datos procesados con el programa Comics (Concentración of Iones Metálicos y Especies Complejantes) utilizando los valores de constantes obtenidas con el programa Superquad para cada uno de los metales.

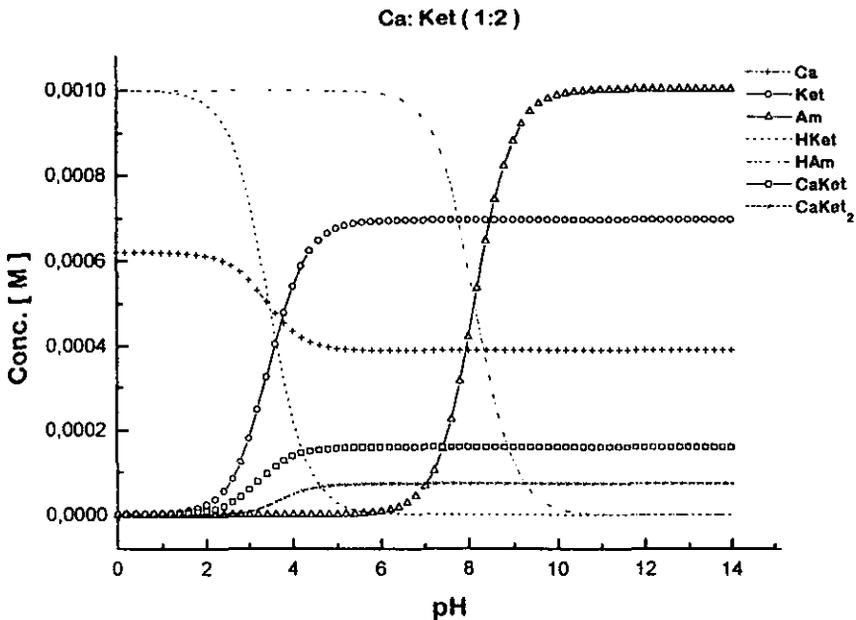


Figura 3.2.4 Predominio de especies Ca - Ketorolaco

Para nuestro estudio hay algunos valores de pH particularmente importantes en virtud del interés que tenemos en la posibilidad de la formación de complejos en el organismo de los seres vivos. Dichos valores son los que se tienen en el tracto gastrointestinal: ~ 2 en el estómago y ~ 8 en el intestino delgado. También debe considerarse el pH del plasma, que tiene un valor aproximado de 7.4

A un pH de 2 una cantidad muy pequeña de calcio se encuentra en forma de CaKet , para níquel más del 90% se encuentra como Ni^{2+} . En el caso del cobre en este valor de pH hay menos del 1% de CuKet . Es decir, en valores muy bajos de pH no hay formación cuantitativa de complejos con ninguno de los iones metálicos

Cuando el pH tiene un valor de 8 el calcio se encuentra formando CaKet en un 27% y CaKet_2 en un 11%. El resto se encuentra como Ca^{2+} libre (62 %).

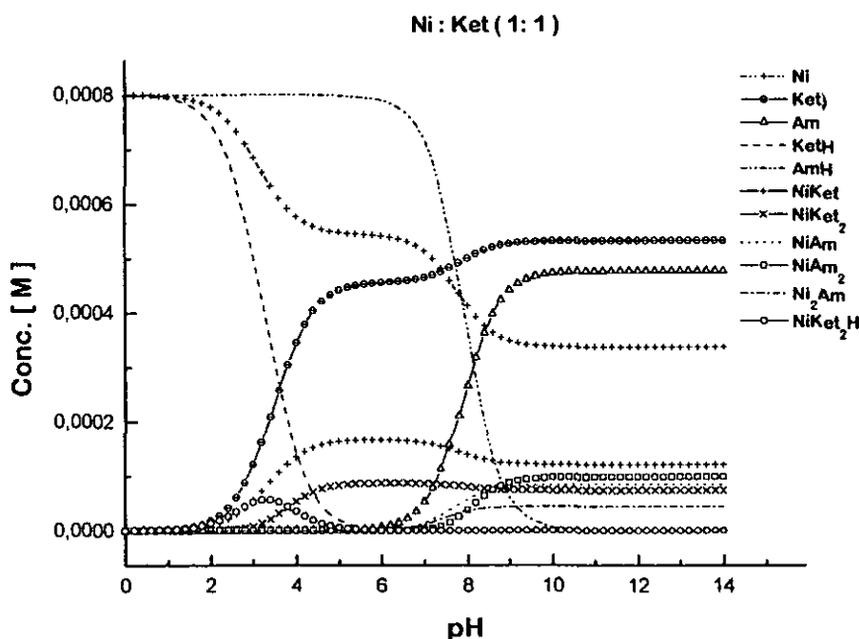


Figura 3.2.5 Predominio de especies Ni - Ketorolaco

En este valor de pH el 4.1% de la cantidad total de níquel se encuentra como NiAm_2 y como Ni_2Am , el 6% como NiAm , el 10% como NiKet_2 y aproximadamente el 18% como NiKet . Para el cobre se observa que el 23 % del metal está formando CuKet_2OH .

Cuando el pH es semejante al valor que tiene el plasma (7.4) sucede prácticamente lo mismo con el calcio a pH de 8, sólo se forman de manera cuantitativa CaKet y CaKet_2 .

Algo semejante ocurre con el níquel sin embargo los porcentajes son menores para NiAm_2 , NiAm , y Ni_2Am . Mientras que los porcentajes de Niket_2 y Niket son mayores; 11% y 20% respectivamente.

El cobre en pH 7.4 está formando 25% de CuKet_2OH .

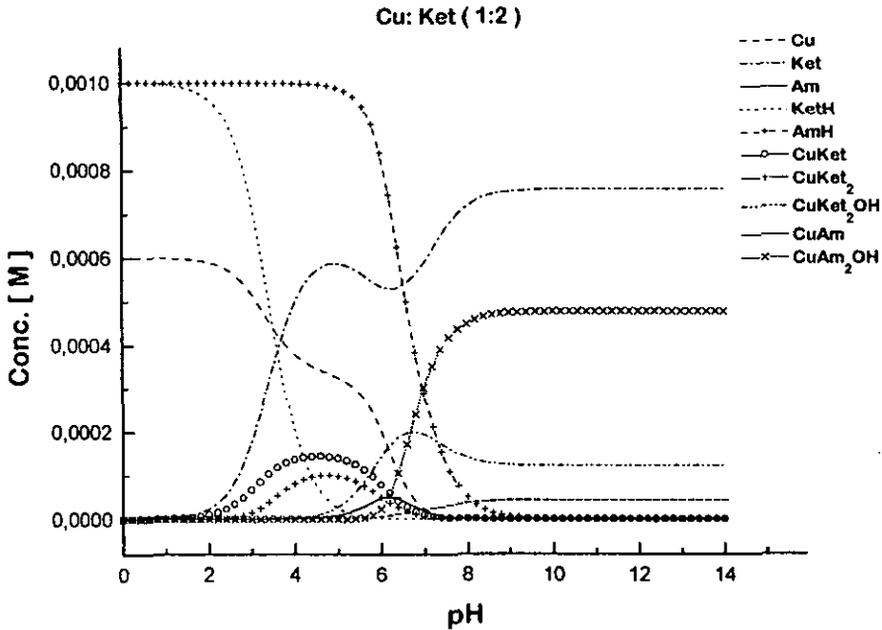


Figura 3.2.6 Predominio de especies Cu - Ketorolaco

Finalmente se puede afirmar que es el níquel con el que se forman de manera cuantitativa mayor número de complejos.

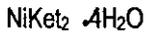
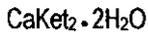
Todos estos datos nos indican que la biodisponibilidad del fármaco no se ve afectada drásticamente en presencia de bajas concentraciones de metales. Sin embargo es

necesario estudiar más profundamente la interacción del fármacos con los sistemas biológicos, ya que como se mencionó en los antecedentes, en ellos hay muchos grupos de macromoléculas y pequeños ligantes a los que pueden unirse los iones metálicos, que incrementan la dificultad de su estudio.

El presente trabajo puede ser una referencia para posteriores trabajos que se realicen en las condiciones biológicas tanto de pH y temperatura como de concentraciones de metales y en lo sucesivo reajustar las dosis terapéuticas y hacer recomendaciones en la dieta considerando la nueva información aquí generada.

CONCLUSIONES

- Se sintetizaron y aislaron los complejos metálicos:



- Se calcularon las constantes de estabilidad de los siguientes compuestos:

CaKet	CaKet ₂	
NiKet	NiKet ₂	NiTrom
CuKet	CuKet ₂	CuTrom

Los valores de las constantes obtenidas indican que los complejos tienen estabilidad termodinámica a una temperatura de 25°C y a una fuerza iónica de 0.15 M

- El orden de estabilidad para los complejos ML y ML₂ para Ketorolaco y Trometamina es el siguiente:



- El intervalo de pH para la estabilidad de los complejos en disolución es:



- Dados los valores obtenidos de las constantes, se puede afirmar que la formación de complejos de cobre, níquel y calcio en el organismo no afectaría de manera importante la biodisponibilidad del fármaco.

BIBLIOGRAFIA

- Albert, L.A.; López-Moreno, S. y Flores, J.; Diccionario de la contaminación; Centro de Ecología y Desarrollo, A.C.; México; (1995)
- Angelici, J. R.; Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry; W.B. Saunders Company; USA; (1969)
- Burges, C., Hartley, F. R. and Atcock, R.M.; Solution Equilibria; John Wiley & Sons; USA; (1980)
- Carson, R. J. and Wong, S.; *Journal of Medicinal Chemistry*, 16; 172; (1973)
- Chamizo, G.; "Susceptibilidad Magnética"; Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM (1976)
- Chávez, E.; González, C.; et al; Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez. Departamento de Bioquímica; México; (1994)
- Connors, K. A.; Binding Constants; John Wiley & Sons; USA; (1987)
- Conrad, K. A. ; *et al; Clinical Pharmacology Thermodynamic*, 43; 542; (1988)
- Dunne, T. G.; *Journal of Chemical Education*, 44; 143; (1967)
- Drug Information American Hospital Formulary Service; Staff; USA; (1992)
- Ferreira, S. H.; *Trends Pharmacology Science*, 2; 183; (1981)
- Fiabane, A. M. and Williams D. R.; The Principles of Bioinorganic chemistry; Monographs for teachers N°31; The Chemical Society; Londres; (1977)
- Fraústo da Silva, J.J.R. and Williams, R.J.P.; The Biological Chemistry of the Elements. The inorganic chemistry of the life; Oxford University Press; U.S.A. (1991)
- Gans, R., Sabatini, A. and Vacca, A.; *Journal Chemical Society. Dalton Transactions*, 1195; (1985)
- Gans, R., Sabatini, A. and Vacca, A.; *Inorganica Chimica Acta*, 79; 219; (1983)

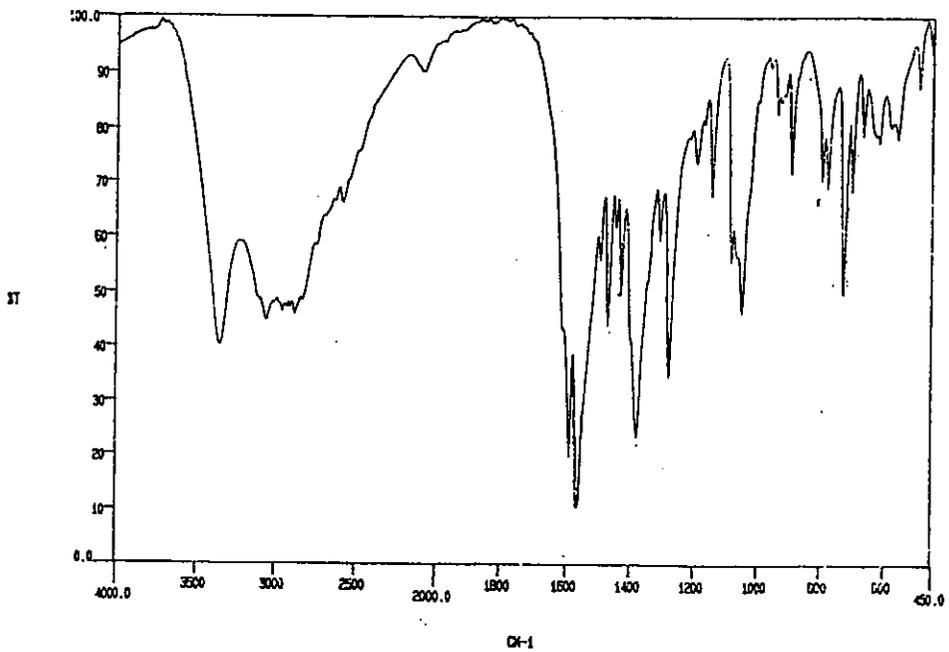
- Gasque, Silva, L.; "Estabilidad de Quelatos Mixtos de Niquel" . Tesis de doctorado. Facultad de Química, UNAM (1990)
- Guzmán, A.; *et al*; *Journal of Medicinal Chemistry*, 29; 589; (1986)
- Hancock, R. J. and Marsicano, F.; *Inorganic Chemistry*, 17; 560; (1978)
- Harrison, P. M. ; *Metals in Biochemistry*; Chapman and Hall; USA; (1980)
- Hughes, M. and Poole, R.; *Metals and Micro-organism*; Chapman and Hall; USA; (1989)
- Huheey, J. E., Keiter, E. and Keiter, R., *Inorganic Chemistry. Principles of Structure and Reactivity*; Harper Collins College Publishers; USA; (1993)
- Jung, D., Mroszczak, E. and Wu, A.; *Pharmaceutical Research*; 6; 62; (1989)
- Kettle, S.F.A.; *Coordination Compounds*; The Pitman Press; Great Britain; (1969)
- Lands, W.; *Trends Pharmacology Science*; 2; 78; (1981)
- Linder, P.; Torrington, R.; Williams, D.; *Analysis using glass electrodes*; Open University Press, England (1984).
- Malmberg, A. and Yaksh, T.; *Science*; 257; 1276; (1992)
- Manku, G. S.; *Principios de Química Inorgánica*; McGraw Hill; México; (1983)
- Martell, A and Motekaitis R.; *Determination and Use of Stability Constants*; VCH Publishers; USA; (1992)
- Martell, E. and Smith, R., *Critical Stability Constants*; 2; Plenum Press; New York, (1975)
- Martínez, J., Garg, D.; *et al*; *Journal of Clinical Pharmacology*, 27; 722; (1987)
- Micaela, M., Buckley, T. and Rex, N.; *Drugs*, 39; 86; (1990)
- Meyers, F. H., Jawetz, E. y Goldfien, A.; *Manual de Farmacología Clínica*; El Manual Moderno; USA; (1980)
- Moreno, E.; *Cuadernos de la DGAPA ; Química Inorgánica 1*; UNAM, (1991)
- Moreno, E., Gasque, L., *et al*; *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 14; 549; (1993)
- Motekaitis, R. J. and Martell, A. E.; *Canadian Journal Chemistry*, 60; 168; (1982)

- Mroszczac, E. J.; *et al*; *Pharmacotherapy*, 10; 335; (1990)
- Muchowski, J.; *et al*; *Journal of Medicinal Chemistry*, 28; 1037; (1985)
- Mulay, L. N.; *Magnetic Susceptibility*; Interscience; New York; (1963)
- Ochiai, Ei-Ichiro; *Journal of Chemical Education*, 51; 235; (1974)
- Ochiai, Ei-Ichiro; *Journal of Chemical Education*, 65; 913; (1988)
- Pass, G.; *Propiedades Inorgánicas de los Iones en Solución*; El Manual Moderno, S. A.; México; (1977)
- Piper, D. W.; *Introducción a la Farmacología y la Terapéutica*; Mc Graw Hill; México; (1976)
- Pretsch, E.; Seibl, J.; *et al*; *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*; Spring - Verlag; New York; (1989)
- Rodríguez, P. J., Borges, T.; *et al*; *Anales de Química*, 87; 926; (1991)
- Rooks, W. *Pharmacotherapy*, 10; 305; (1990)
- Rossotti, F. J. and Rossotti, H.; *Journal of Chemical Education*, 42; 375; (1965)
- Roszkowski, A., (1971 Rooks, W., *et al*; *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 179; 114; (1971)
- Sabatini, A.; *et al*; *Coordination Chemistry Reviews*, 120; 389; (1992)
- Simeon, V.; Ivicic, N. and Kcalcec, M.; *Physical Chemistry*, 78; 1; (1972)
- Skoog, D. y West, D.; *Introducción a la química analítica*; Reverté, S.A.; España; (1975)
- Taylor, M. D and Williams, R. D.; *Trace Elements Medicine and Chelation Therapy*; The Royal Society of Chemistry; UK ; (1995)
- Vacca, A., Sabatini, A. and Gristina, M. A. *Coordination Chemistry Reviews*, 8; 45; (1972)
- Vacca, A., Sabatini, A. and Bologni, L.; *Journal Chemical Society. Dalton Transactions*, 1246; (1981)
- Williams, D.R.; *Chemical Reviews*, 72; 203; (1972)

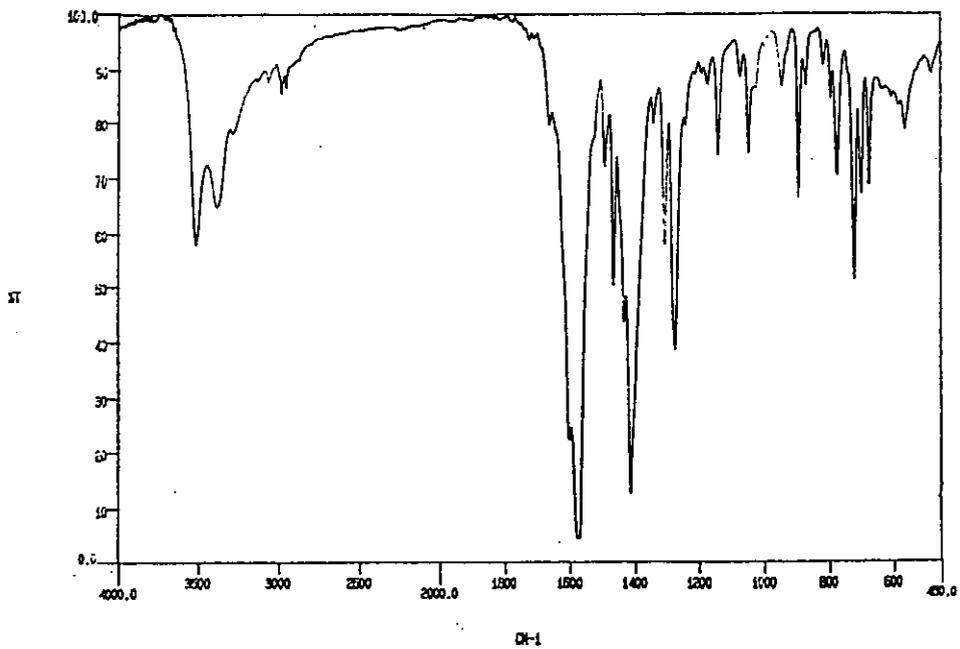
- Wu, A. T. and Massey, I, *Journal and Chromatography*, 53A; 241; (1990)
- Young, H. D.; *Statistical Treatment of Experimental Data*; Mc Graw Hill Book Company, Inc.; USA; (1962)

APÉNDICE I

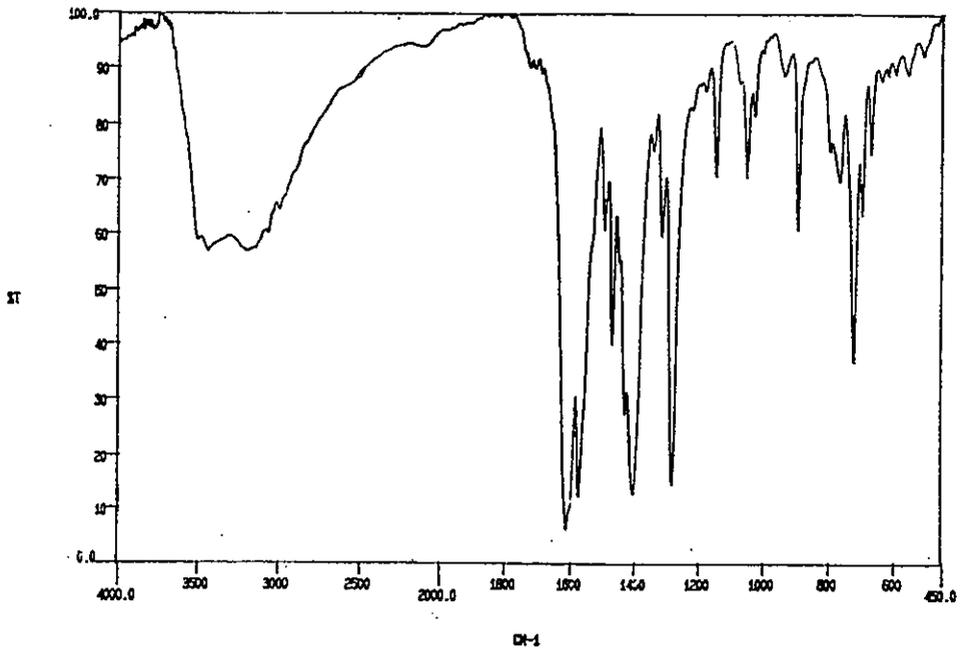
ESPECTROS DE INFRARROJO PARA LOS COMPLEJOS KET- IÓN
METÁLICO



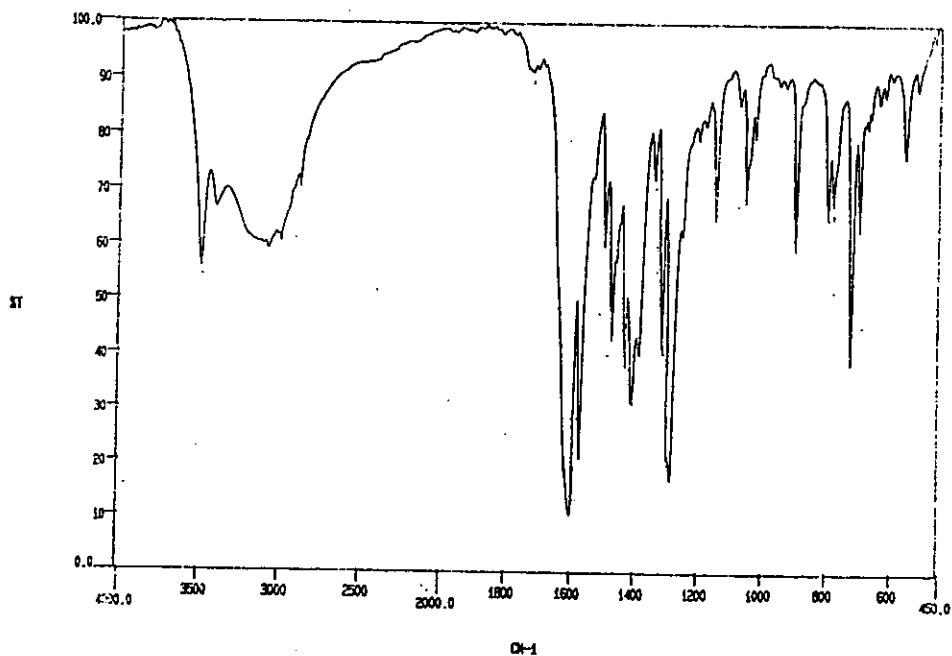
A1 Espectro IR de Ketorolaco Trometamina



A2 Espectro IR de CaKet₂



A3 Espectro IR de NiKet₂

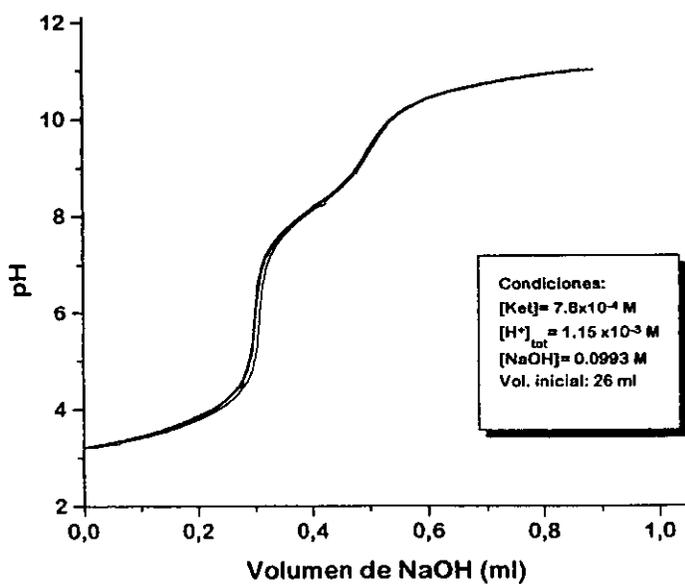


A4 Espectro IR de CuKet₂

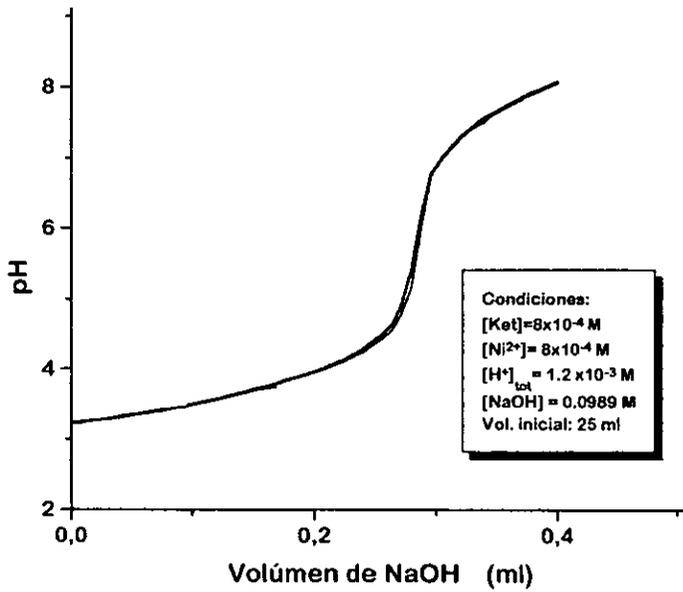
APENDICE II

GRÁFICAS RESULTANTES DE TODAS LAS TITULACIONES

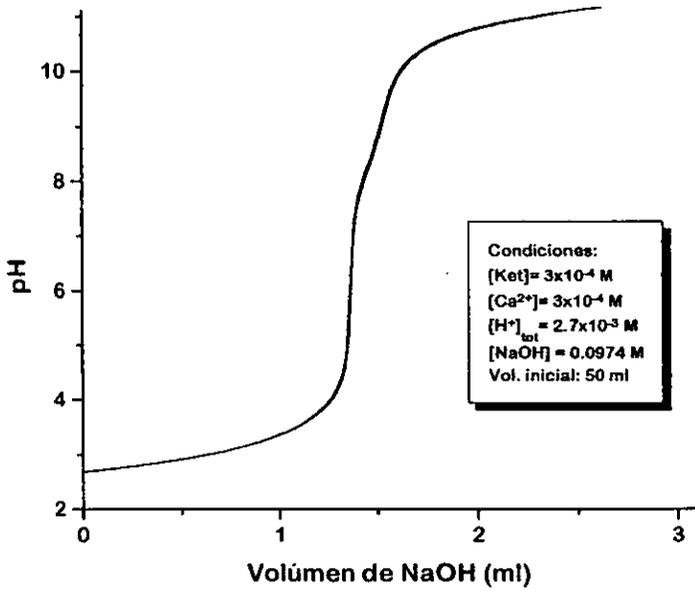
Para cada uno de los metales utilizados en este trabajo, se realizaron 3 titulaciones en las mismas condiciones, y en cada gráfica están contenidas las curvas resultantes de cada repetición. Se incluyen también todas las repeticiones de la titulación del fármaco sin metal.



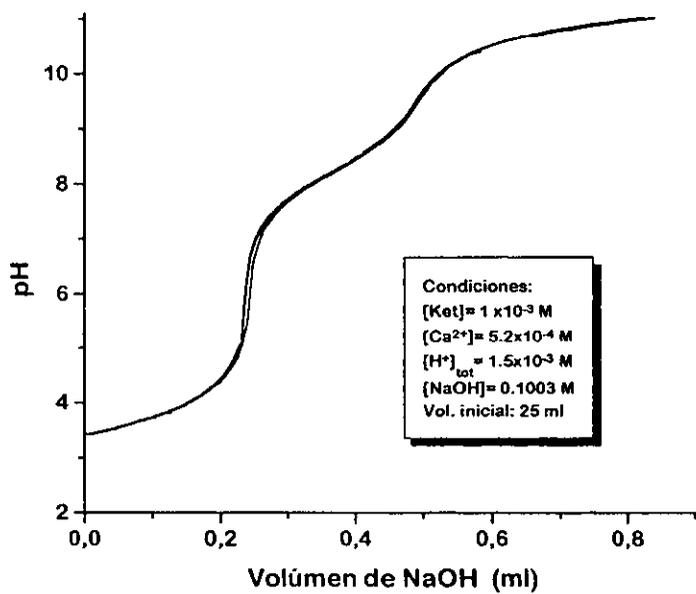
A1. VALORACION Ketorolaco trometamina



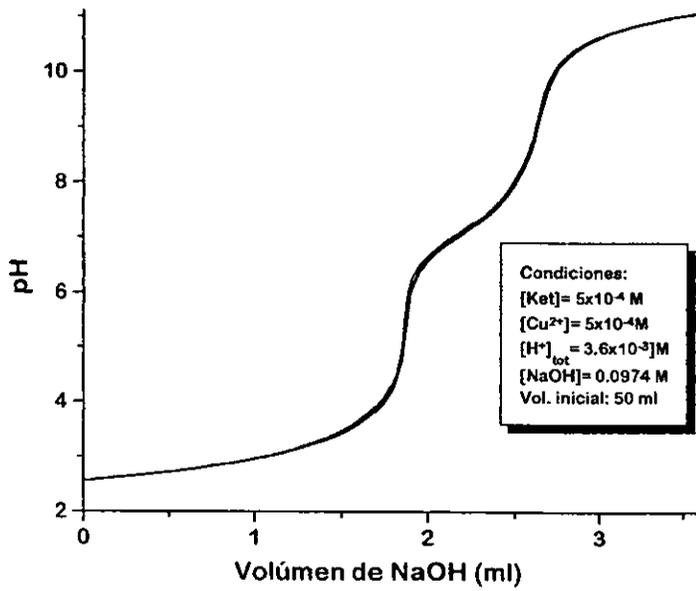
A2. VALORACIÓN Ni:Ket (1:1)



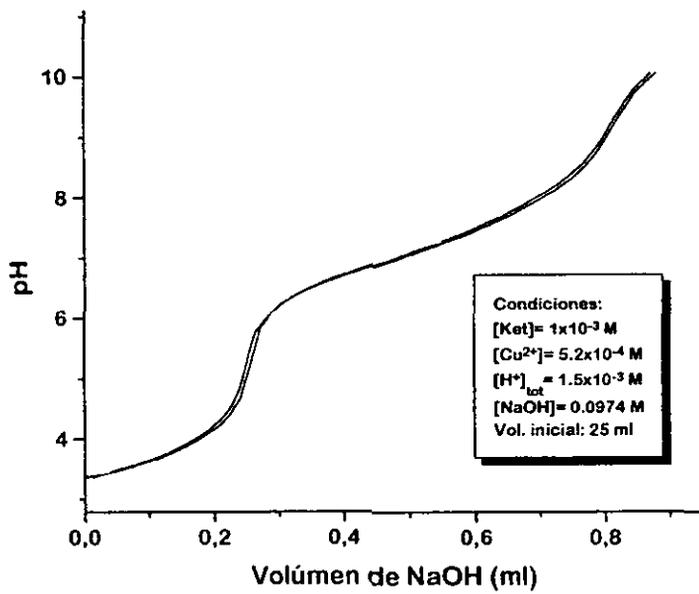
A3. VALORACION Ca:Ket (1:1)



A4. VALORACION Ca:Ket (1:2)



A5. VALORACION Cu:Ket (1:1)



A6. VALORACION Cu:Ket (1:2)

ESTE LIBRO NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

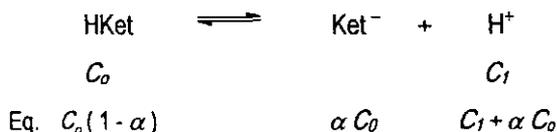
APÉNDICE III
CÁLCULOS

Cálculo del grado de disociación en la disolución inicial para la obtención del pKa del fármaco.

El contenido teórico en la disolución inicial es:

0.020 mmol de ketorolaco trometamina + 0.010 mmol de HCl en 26 ml de agua bidestilada. La cantidad total de H⁺ es 0.030 mmol.

Del equilibrio de disociación del Ketorolaco se calcula cuánto se disocia tomando en cuenta que se agregó HCl.



donde $C_0 = (\Delta V)([\text{NaOH}]) / \text{vol. de la disol.} = 7.8 \times 10^{-4} \text{ M de H}^+$ (del fármaco)

$$\Delta V = (\text{vol. al 2}^\circ \text{ p. eq} - \text{vol. al 1}^\circ \text{ p. eq})$$

los volúmenes se obtienen de la primera derivada,

$$\Delta V = 0.504 \text{ ml} - 0.3 \text{ ml} = 0.204 \text{ ml}$$

y la concentración total de protones es: $C_T = C_0 + C_1$

$$C_T = (\text{vol. al 1}^\circ \text{ p. eq})([\text{NaOH}]) / \text{vol. de la disol.} = 1.15 \times 10^{-3} \text{ M}$$

$$C_1 = 1.15 \times 10^{-3} - 7.8 \times 10^{-4} = 3.67 \times 10^{-4} \text{ M de HCl agregado}$$

$$\text{y considerando que en el equilibrio } K_a = \frac{\alpha^2 C_0 + \alpha \cdot C_1}{1 - \alpha}, \quad K_a = 10^{-3.6}$$

el grado de disociación es $\% \alpha = 28.8$

