

Índice

Capítulo 1	1
Introducción general	3
1. Aspectos generales de los excipientes	5
1.1. Definiciones	5
1.2. Funciones y clasificación	6
1.3. Toxicidad	11
2. Excipientes como ligandos de cationes metálicos	13
3. Metales en formulaciones farmacéuticas	16
4. ¿Por qué estudiar las interacciones de iones metálicos con ligandos de interés farmacéutico?	21
4.1. Interés farmacotécnico	21
4.2. Interés bioquímico y farmacológico	25
4.2.1. Rol bioquímico del Zn	27
4.2.2. Rol bioquímico del Cu	28
4.2.3. Usos terapéuticos de compuestos de Zn	29
4.2.4. Usos terapéuticos de compuestos de Cu	32
4.3. Interés químico	35
5. Propuesta de trabajo	37
5.1. Objetivo general	38
5.2. Objetivo específico	38
5.3. Organización del trabajo de Tesis	38
6. Referencias bibliográficas	40
Capítulo 2	51
Métodos, procedimientos y técnicas experimentales	53
1. Metodologías analíticas	53

1.1. Análisis elemental de C, H, N, y S	53
1.2. Determinaciones de Co, Cu, Zn, Mg y Na	53
1.3. Análisis hidrovolumétricos	53
1.4. Análisis termogravimétricos	54
2. Metodología para la caracterización estructural de los complejos	55
2.1. Espectroscopía electrónica	55
2.2. Espectroscopía vibracional	55
2.2.1. Espectroscopía IR	55
2.2.2. Espectroscopía Raman	55
2.2.3. Espectroscopía EPR	56
2.2.4. Difracción de rayos X en monocristal	56
2.2.5. Diagramas de polvo	57
2.2.6. Medidas de conductividad	57
3. Ensayos fisicoquímicos	57
3.1. Lipofilia	57
3.2. Estudios de la estabilidad de los complejos	58
3.3. Ensayos de solubilidad de los complejos	58
3.4. Intercambio iónico	59
4. Ensayos bioquímicos y biológicos	59
4.1. Determinación de la actividad superóxido dismutasa (SOD)	59
4.2. Estudios microbiológicos	62
4.2.1. Determinación de la CIM	62
4.2.2. Efecto sobre el crecimiento de <i>C. albicans</i>	63
4.2.3. Determinación del Efecto Post Agente (PAE)	64
4.2.4. Capacitación celular del Zn (II)	65
4.3. Estudio de la proliferación de cultivos celulares	66
5. Referencias bibliográficas	68

Capítulo 3	71
Complejos heterolépticos de iones metálicos con sacarinato y α-aminoácidos	73
1. Introducción	73
1.1. Aspectos químicos generales de la sacarina y sus complejos	74
1.2. Nuestra propuesta	78
2. Parte experimental	80
2.1. Síntesis de los complejos	80
2.1.1. Síntesis de los complejos precursores	80
2.1.2. Síntesis de los complejos heterolépticos de Cu	81
2.1.3. Síntesis de los complejos heterolépticos de Zn	82
2.1.4. Características de los complejos, rendimientos de las reacciones de síntesis y solubilidades	83
2.2. Caracterización de los complejos	84
2.2.1. Análisis elemental	84
2.2.2. Análisis térmicos	85
2.2.3. Medidas conductimétricas	88
2.2.4. Espectros electrónicos	89
2.2.5. Espectroscopía vibracional	90
2.2.6. Diagramas de polvo	97
2.2.7. EPR	99
2.2.8. Propuesta estructural de los complejos	102
2.3. Determinación de la actividad SOD	103
2.4. Estudio del efecto de compuestos de cobre sobre la proliferación de células osteoblásticas de fenotipo normal (MC 3T3 E1) y de osteosarcoma de hueso humano (MG-63)	105
3. Conclusiones	108
4. Referencias bibliográficas	110

Capítulo 4	115
Estudio de complejos bimetálicos con EDTA	117
1. Introducción	117
1.1. Aspectos químicos generales del EDTA y sus complejos	121
1.2. Nuestra propuesta	124
2. Parte experimental	124
2.1. Síntesis de los complejos	124
2.2. Caracterización analítica	127
2.3. Caracterización estructural	127
2.3.1. Estructuras cristalinas por difracción de rayos X	127
2.3.2. Caracterización espectroscópica (IR, UV-vis, EPR)	133
2.4. Estudio <i>in vitro</i> de la liberación de elementos metálicos	140
2.4.1. Resultados y conclusiones	141
3. Conclusiones	144
4. Referencias bibliográficas	146
Capítulo 5	149
Complejos metálicos con azúcares alcohólicos de interés farmacológico y farmacéutico	151
1. Introducción	151
1.1. Azúcares alcohólicos: Alditoles	152
1.2. Los azúcares alcohólicos como ligandos	154
1.2.1. Estequiometría de alditoles: regioselectividad y estabilidad	155
1.2.2. Propiedades ácido - base	158
1.2.3. Reactividad de los alditoles	159
1.3. Principales azúcares seleccionados para el estudio y sus complejos	160
1.3.1. Xilitol y sus complejos metálicos	160
1.3.2. Hexitoles: manitol, sorbitol y sus complejos metálicos	167

1.3.3. Aspectos nutricionales de complejos metálicos de alditoles	177
1.4. Propuesta de trabajo	178
2. Parte experimental	179
2.1. Síntesis de los complejos	180
2.2. Caracterización analítica	181
2.3. Caracterización estructural	183
2.3.1. Espectroscopía infrarroja	183
2.3.2. Espectros electrónicos	192
2.3.3. RMN	192
2.4. Lipofilia	195
2.5. Ensayos microbiológicos	196
2.5.1. Determinación de CIM	196
2.5.2. Efecto sobre el crecimiento de <i>Candida albicans</i>	197
3. Conclusiones finales	208
4. Referencias bibliográficas	210
Capítulo 6	217
Conclusiones generales y perspectivas	219
Anexo	225