

II.- ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.- AGRADECIMIENTOS	PAG 3
II.- ÍNDICE DE CONTENIDOS	4
III.- ÍNDICE DE TABLAS	6
IV.- INDICE DE ECUACIONES	6
V.- ÍNDICE DE FIGURAS	7
VI.- RESUMEN	9
VII.- ABSTRACT	10
VIII.- INTRODUCCIÓN	11
VIII.1.- Marco Teórico	11
VIII.1.1.- Dendrímero	11
VIII.1.1.1.- Generación	11
VIII.1.1.2.- Estructura	12
VIII.1.1.3.- Síntesis	12
VIII.1.1.4.- Propiedades	14
VIII.1.2.- Interacción Dendrímero-Droga	15
VIII.1.3.- PAMAM	16
VIII.1.4.- Barbitúricos	17
VIII.1.4.1.- Primidona	17
VIII.1.4.2.- Fenobarbital	18
VIII.1.4.3.- Estudios de interacción entre PAMAM y barbitúricos	21
VIII.1.5.- Simulación Molecular y Campos de Fuerza	22
VIII.1.6.- Parametrización	23
VIII.1.7.- Docking	24

VIII.1.8- Energía de Interacción	25
IX.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	27
X.- OBJETIVOS	27
X.1.- Objetivo General	27
X.2.- Objetivos Específicos	27
XI.- MATERIALES Y MÉTODOS	28
XI.1.- Materiales	28
XI.1.1.- Software	28
XI.1.2.- Hardware	28
XI.2.- Métodos	29
XII.- RESULTADOS	34
XIII.- DISCUSIÓN	42
XIV.- CONCLUSIONES	44
XV.- REFERENCIAS	45
XVI.- ANEXOS	48
XVI.1.- Material suplementario	48
XVI.1.1.- Scripts utilizados durante el desarrollo de la memoria.	48
XVI.1.2.- Archivos de Topología creados	53
XVI.1.3.- Archivos de Parámetros Creados	76

III.- ÍNDICE DE TABLAS

	PAG	
TABLA 1	Comparación de algunas de las propiedades físico-químicas entre las drogas Primidona y Fenobarbital	20
TABLA 2	Comparación estructural entre Fenobarbital y Primidona en sus estados Cargados y neutros.	20
TABLA 3	Energías de interacción (kcal/mol) y sus componentes para el complejo Dendrímico PAMAM-G5 y Fenobarbital Cargada	35
TABLA 4	Energías de interacción (kcal/mol) y sus componentes para el complejo Dendrímico PAMAM-G5 y Fenobarbital Neutra.	36
TABLA 5	Energías de interacción (kcal/mol) y sus componentes para el complejo Dendrímico PAMAM-G5 y Primidona Cargada.	36
TABLA 6	Energías de interacción (kcal/mol) y sus componentes para el complejo Dendrímico PAMAM-G5 y Primidona Neutra.	37

IV.- INDICE DE ECUACIONES

	PAG	
ECUACION 1	Descripción del Campo de fuerza CHARMM.	23
ECUACION 2	Ecuación utilizada para el cálculo de Energía de Interacción	26

V.- ÍNDICE DE FIGURAS

		PAG
FIGURA 1	Topología típica de un dendrímero.	11
FIGURA 2	Representación de un dendrímero en Generación 4.	12
FIGURA 3	Esquema de Síntesis de dendrímero por Método Divergente.	13
FIGURA 4	Esquema de Síntesis de dendrímero por Método Convergente.	13
FIGURA 5	Dendrímero encapsulando moléculas huéspedes.	15
FIGURA 6	Estructura de PAMAM-G5	16
FIGURA 7	Núcleo de PAMAM de Alquilamina.	17
FIGURA 8	Rama de Amido-Amina.	17
FIGURA 9	Anillo Barbitúrico que muestra la condensación del ácido malónico y uréa	17
FIGURA 10	Estructura química de la Primidona	18
FIGURA 11	Esquema del paso del estado Neutro de la Primidona al Estado Cargado de la misma	18
FIGURA 12	Estructura química del Fenobarbital	19
	Esquema del paso del estado neutro a cargado en la droga	
FIGURA 13	Fenobarbital	19
	Gráfico de Solubilidad para el Fenobarbital (PBT) y Primidona (PMD), en presencia de diferentes generaciones de dendrímero PAMAM con grupos amino terminales (4mg/mL)	
FIGURA 14	Solubilidad de Fenobarbital a diferentes concentraciones de dendrímero PAMAM	21
FIGURA 15	Formación de la Grilla en una macromolécula	22
FIGURA 16	Gráfico de comparación de Energía de Interacción (kcal/mol) entre Fenobarbital Cargada y Fenobarbital Neutra, de acuerdo a la generación en PAMAM-G5	25
FIGURA 17	Gráfica de comparación de Energía de Interacción (kcal/mol) entre Primidona Cargada y Primidona Neutra, de acuerdo a la generación en PAMAM-G5.	34
FIGURA 18	Interacción Dendrímero-Fenobarbital Cargado en una generación interna	35
FIGURA 19	Interacción Dendrímero-Fenobarbital Cargado en el exterior	37
FIGURA 20		38

	del dendrímero	
FIGURA 21	Interacción Dendrímero-Fenobarbital neutro en el interior del dendrímero	38
FIGURA 22	Interacción Dendrímero-Fenobarbital neutro en el exterior del dendrímero	39
FIGURA 23	Interacción Dendrímero-Primidona Cargada en el interior del dendrímero	39
FIGURA 24	Interacción Dendrímero-Primidona cargada en el exterior del dendrímero	40
FIGURA 25	Interacción Dendrímero-Primidona Neutra en el exterior del dendrímero	40
FIGURA 26	Interacción Dendrímero-Primidona Neutra en el exterior del dendrímero	41