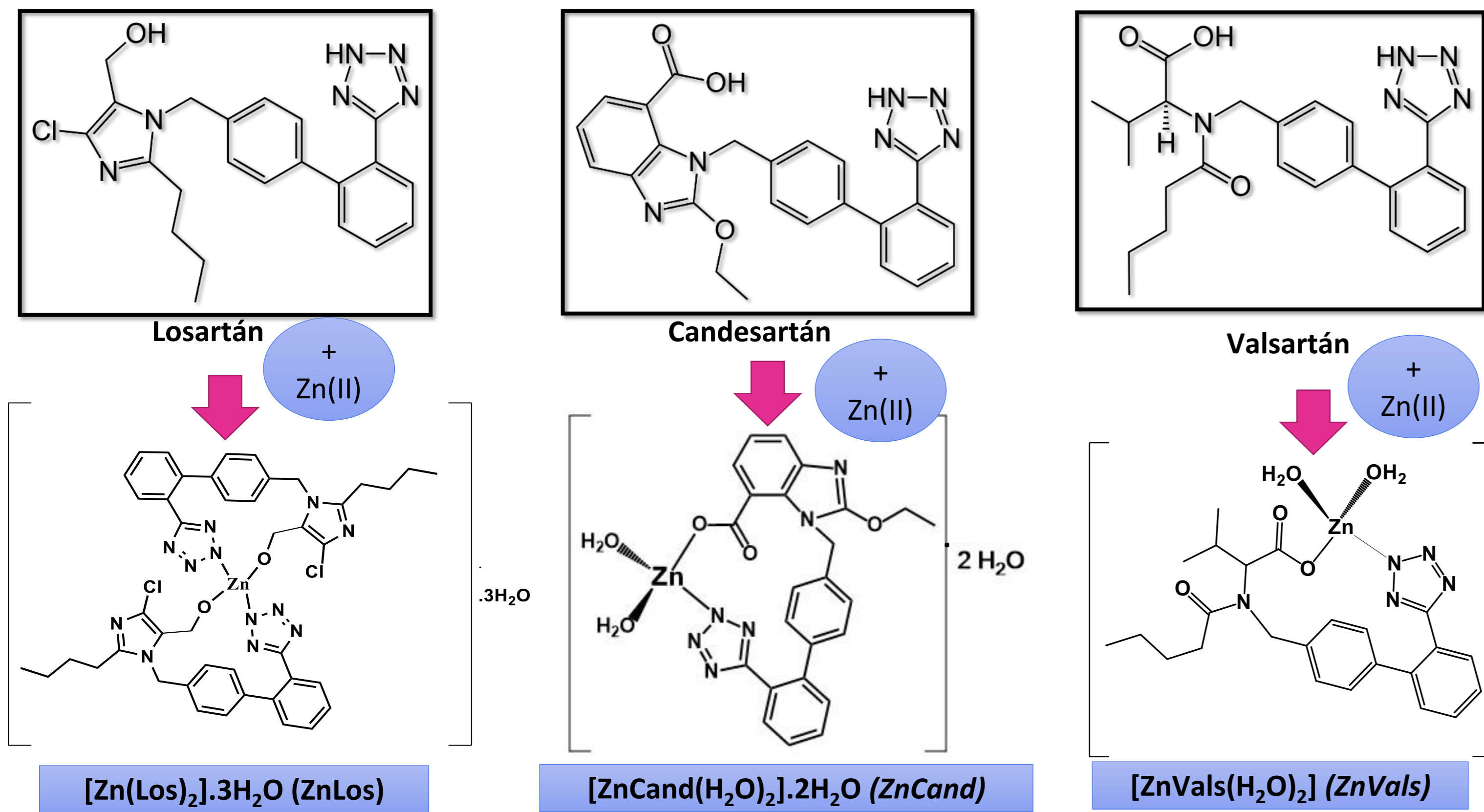


COMPLEJOS DE Zn(II) Y CANDESARTAN, VALSARTAN Y LOSARTAN. INTERACCIONES CON ALBÚMINA SÉRICA BOVINA

Martínez, Valeria¹. Ferrer, Evelina¹. Williams, Patricia A.M¹
¹Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR-CONICET-CICPBA-UNLP),
La Plata, Argentina.
varomart@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Candesartán, valsartán y losartán son fármacos antihipertensivos. Previamente, hemos sintetizado y reportado complejos de Zn(II) con estos fármacos: [ZnCand(H₂O)₂].2H₂O (ZnCand), [ZnVals(H₂O)₂] (ZnVals) y [Zn(Los)₂].3H₂O (ZnLos) con el objetivo de producir mejoras en las propiedades antitumorales^{1,2}.

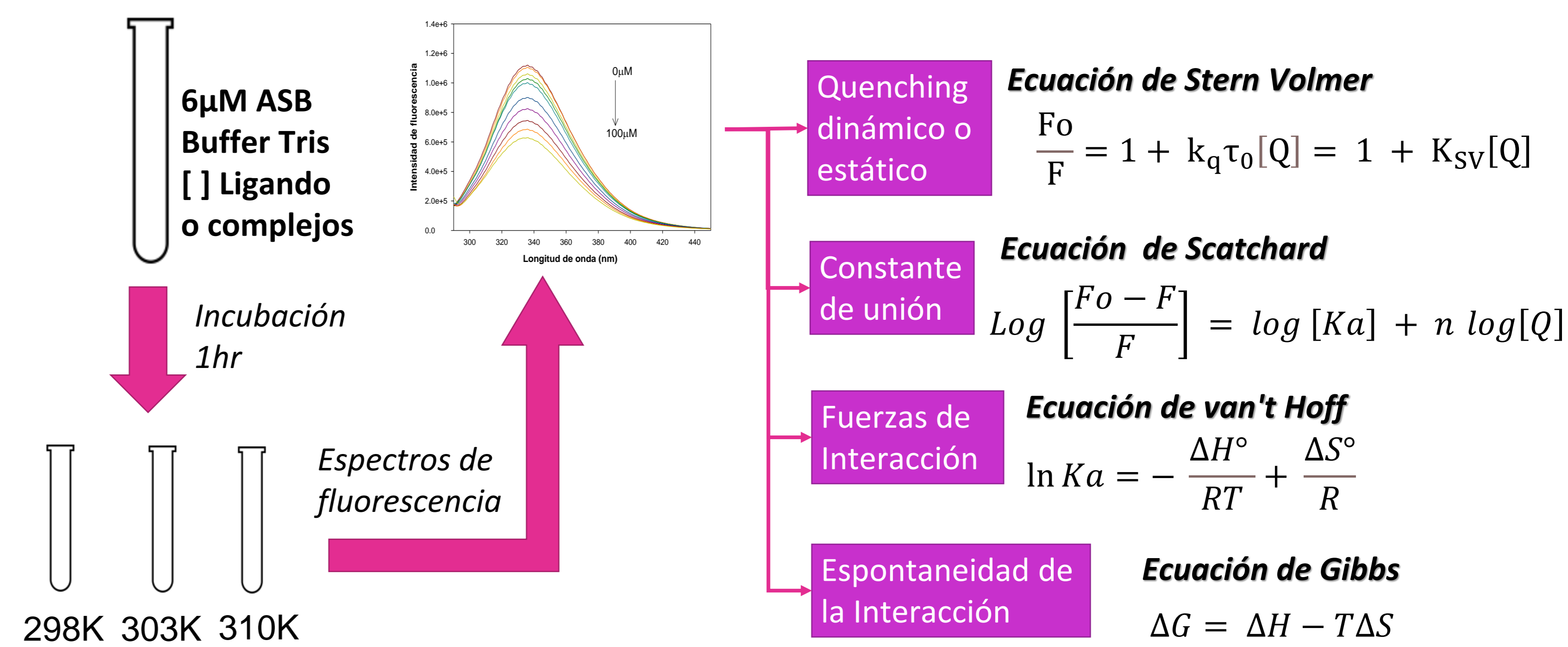


Debido a que la eficacia del fármaco dependerá de su afinidad a la albúmina³, la principal proteína plasmática transportadora, en este trabajo hemos determinado la biodisponibilidad de ligandos y complejos a través de la interacción con la albúmina sérica bovina (ASB).

MÉTODOS

La presencia de los residuos triptófano, tirosina y fenilalanina hacen que la ASB presente fluorescencia intrínseca y su intensidad puede disminuir cuando ocurre interacciones con un fármaco, proceso denominado quenching.

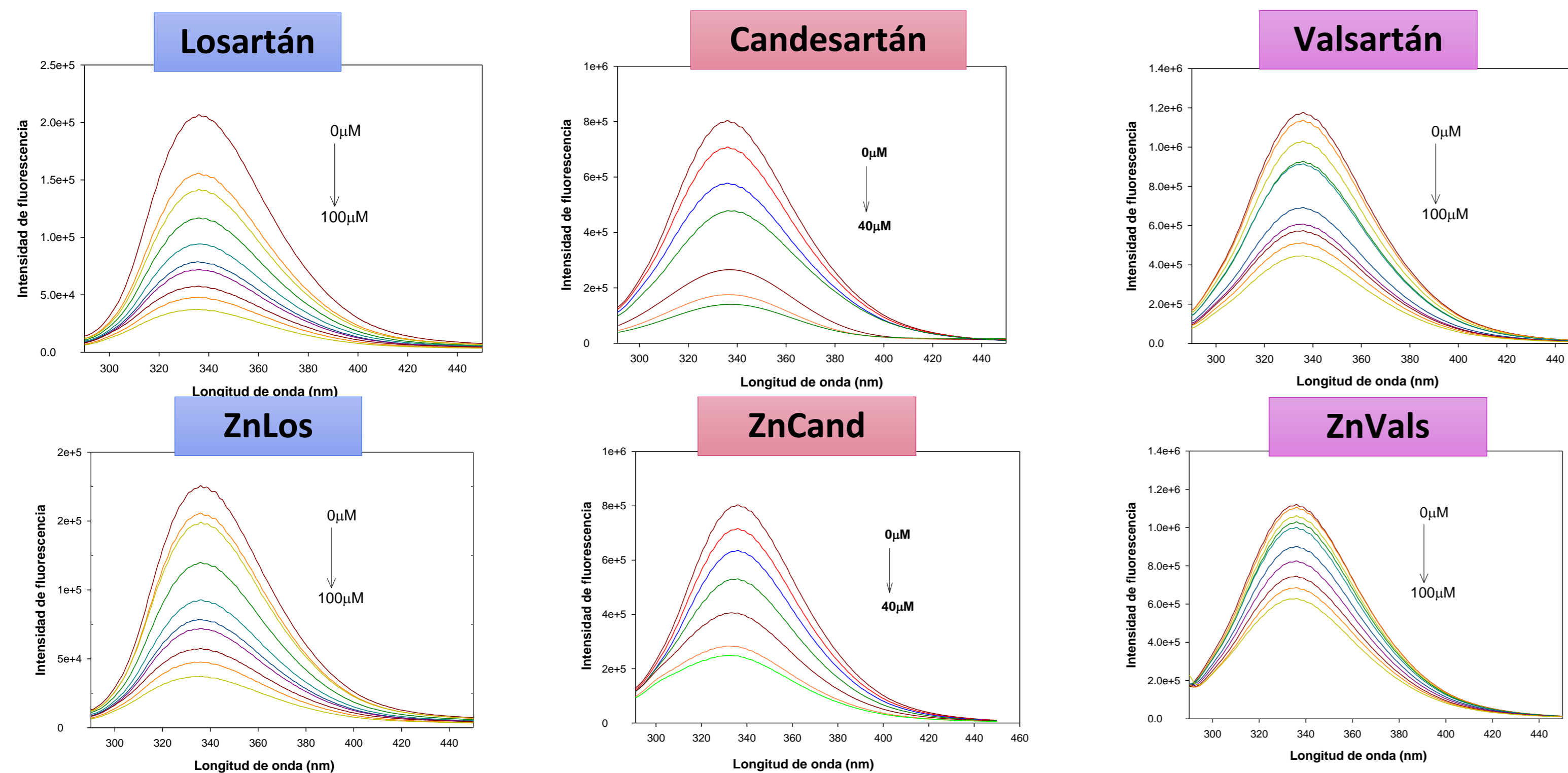
Para evaluar la interacción de los ligandos y los complejos de Zn(II) con ASB, se prepararon soluciones de ASB a 6 μM, buffer Tris-HCl (0,1 M; pH 7,4) y se agregaron los compuestos disueltos en DMSO a diferentes concentraciones. Se incubaron a 298K, 303K y 310K durante 1 h. Se obtuvieron los espectros de fluorescencia (λ_{ex}: 280 nm; λ_{em max}: 336 nm) y se analizaron los datos del quenching de fluorescencia. Se hallaron los valores de la constante de unión (K_a) y el número de sitios de unión (n) y para caracterizar las fuerzas de interacción existentes, se analizaron los parámetros termodinámicos ΔH, ΔS y ΔG.



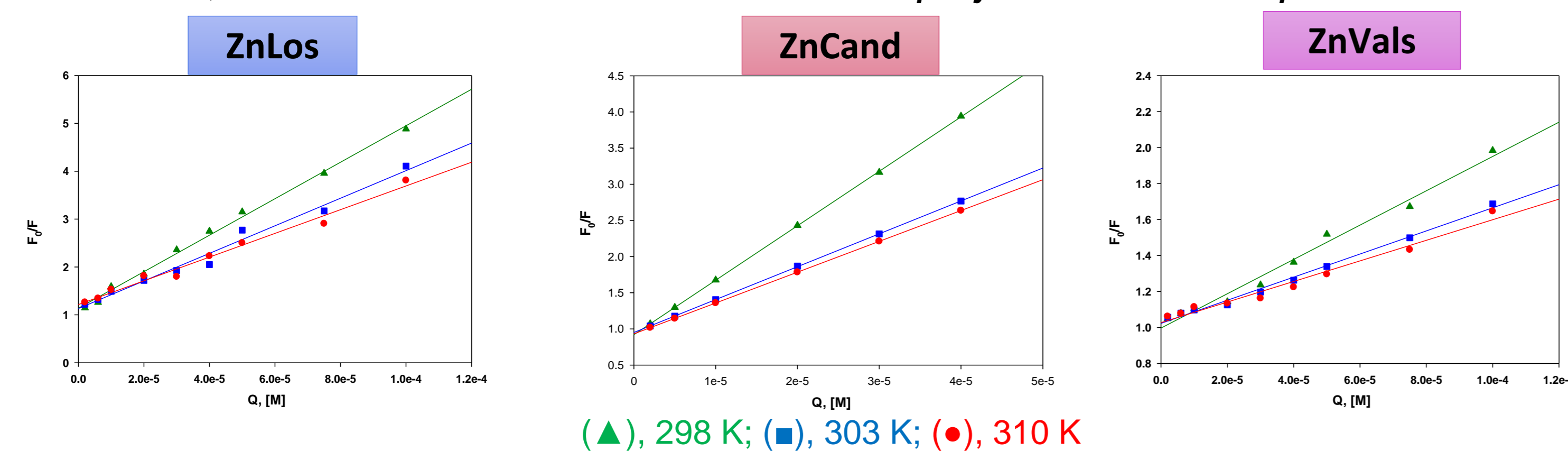
RESULTADOS

Quenching de fluorescencia de ASB

En todos los casos, se observó interacción de ASB con los ligandos y los complejos



Además, la interacción de ASB con los complejos resultó de tipo estática

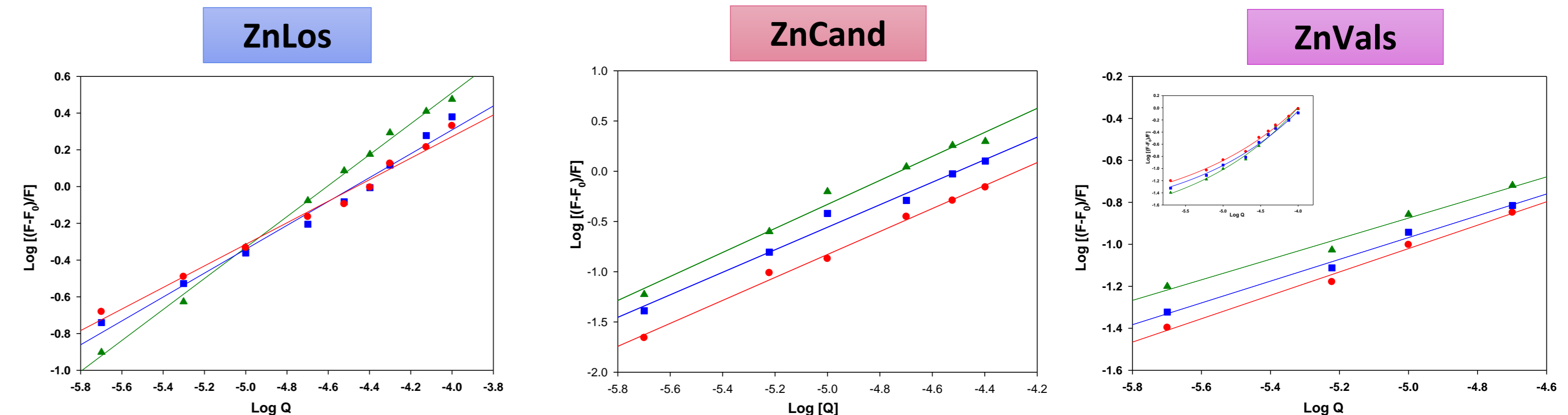


Temp (K)	Compuestos	K _{sv} (x 10 ⁴) (Lmol ⁻¹)
298	Losartán	2,86
303	Losartán	2,25
310	Losartán	1,65
298	ZnLos	3,81
303	ZnLos	2,88
310	ZnLos	2,47

Compuestos	K _{sv} (x 10 ⁴) (Lmol ⁻¹)
Candesartán	7,47
ZnCand	7,53
ZnVals	1,29
ZnVals	1,17
ZnVals	1,00
ZnVals	0,95
ZnVals	0,64
ZnVals	0,57

Constante de unión de ASB y los compuestos

Se observó que a mayor temperatura, disminuyó la constante de unión (K_a), las mismas resultaron en el orden de 10³ -10⁶ (Lmol⁻¹) indicando un rango óptimo para transporte y liberación. Los 3 complejos se unen a un único sitio y los bajos valores de n para ZnVals se asocian con la desestabilización de la unión a altas temperaturas



Temp (K)	Comp.	K _a (x 10 ⁵) (Lmol ⁻¹)	n
298	Losartán	4,7	0,83
303	Losartán	1,7	0,76
310	Losartán	1,1	0,75
298	ZnLos	7,6	1,19
303	ZnLos	0,8	1,12
310	ZnLos	0,4	1,14

Comp.	K _a (x 10 ⁵) (Lmol ⁻¹)	n
Candesartán	16,71	1,29
Candesartán	11,37	1,29
Candesartán	7,41	1,23
ZnCand	4,44	1,19
ZnCand	1,11	1,12
ZnCand	0,70	1,14

Comp.	K _a (x 10 ⁵) (Lmol ⁻¹)	n
Valsartán	1,9	0,84
Valsartán	0,6	0,68
Valsartán	0,26	0,55
ZnVals	0,57	0,49
ZnVals	0,41	0,52
ZnVals	0,37	0,55

Espontaneidad y Fuerzas de Interacción

Temp (K)	Comp.	ΔH (KJ/mol)	ΔS (J/mol)	ΔG (KJ/mol)
298	Losartán	-95,25	-249,52	-20,89
303	Losartán			-19,64
310	Losartán			-17,89
298	ZnLos	-183,40	-542,44	-21,75
303	ZnLos			-19,04
310	ZnLos			-15,24
298	Valsartán	-169,71	-507,39	-18,5
303	Valsartán			-15,97
310	Valsartán			-12,41
298	ZnVals	-26,97	-57,17	-9,94
303	ZnVals			-9,65
310	ZnVals			-9,25

Temp (K)	Comp.	ΔH (KJ/mol)	ΔS (J/mol)	ΔG (KJ/mol)
298	Candesartán	-51,72	-54,61	-35,44
303	Candesartán			-35,17
310	Candesartán			-34,79
298	ZnCand	-108,09	-256,68	-31,60
303	ZnCand			-30,32
310	ZnCand			-28,52

Parámetros termodinámicos
ΔH<0 y ΔS<0 Unión por interacciones de van der Waals y puentes de hidrógeno.
ΔG<0 Proceso espontáneo

CONCLUSIONES

- ✓ Tanto los ligandos como los complejos de Zn(II) demostraron que pueden ser distribuidos por la ASB.
- ✓ ZnCand presentó K_a del orden de 10⁴ - 10⁵ (Lmol⁻¹) indicando la posibilidad de unión a sitios primarios y de mayor afinidad de la ASB
- ✓ ZnLos y ZnVals mostraron K_a del orden de 10³ sugiriendo interacción a través de sitios de menor afinidad de la ASB
- ✓ Los valores de la constante de afinidad de los fármacos se correlacionan con estudios farmacocinéticos reportados (% enlace a la proteína, 99 (Los), 98,7 (Cand) y 95 (Vals)⁴)

Referencias

1) Martínez, VR., Aguirre, MV., Todaro JS., Piro O., Echeverría GA., Naso LG., Ferrer EG., Williams. PAM., *Biol. Trace Elem. Res.*, 2018, 186, 413-429. 2) V Martínez, VR., Aguirre, MV., Todaro JS., Ferrer EG., Williams. PAM., *New J. Chem.*, 2021, 45, 939-951. 3) Bi S., Sun Y., Qiao C., Zhang H., Liu C., *J. Lumin.*, 2009, 129, 541-547. 4) Husain A., Azim S., Mitra M., Bhasin P. J. *Appl. Pharm. Sci.*, 2011, 01, 12-17.