

Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad antihipertensiva del complejo Zn(II)-Olmesartán

Andrés G. Restrepo Guerrero¹, Valeria R. Martínez², Verónica De Giusti², Evelina G. Ferrer¹, Patricia A.M Williams¹.

¹CEQUINOR-CONICET-CICPA-UNLP, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Bv. 120 N° 1465, 1900 La Plata, Argentina.

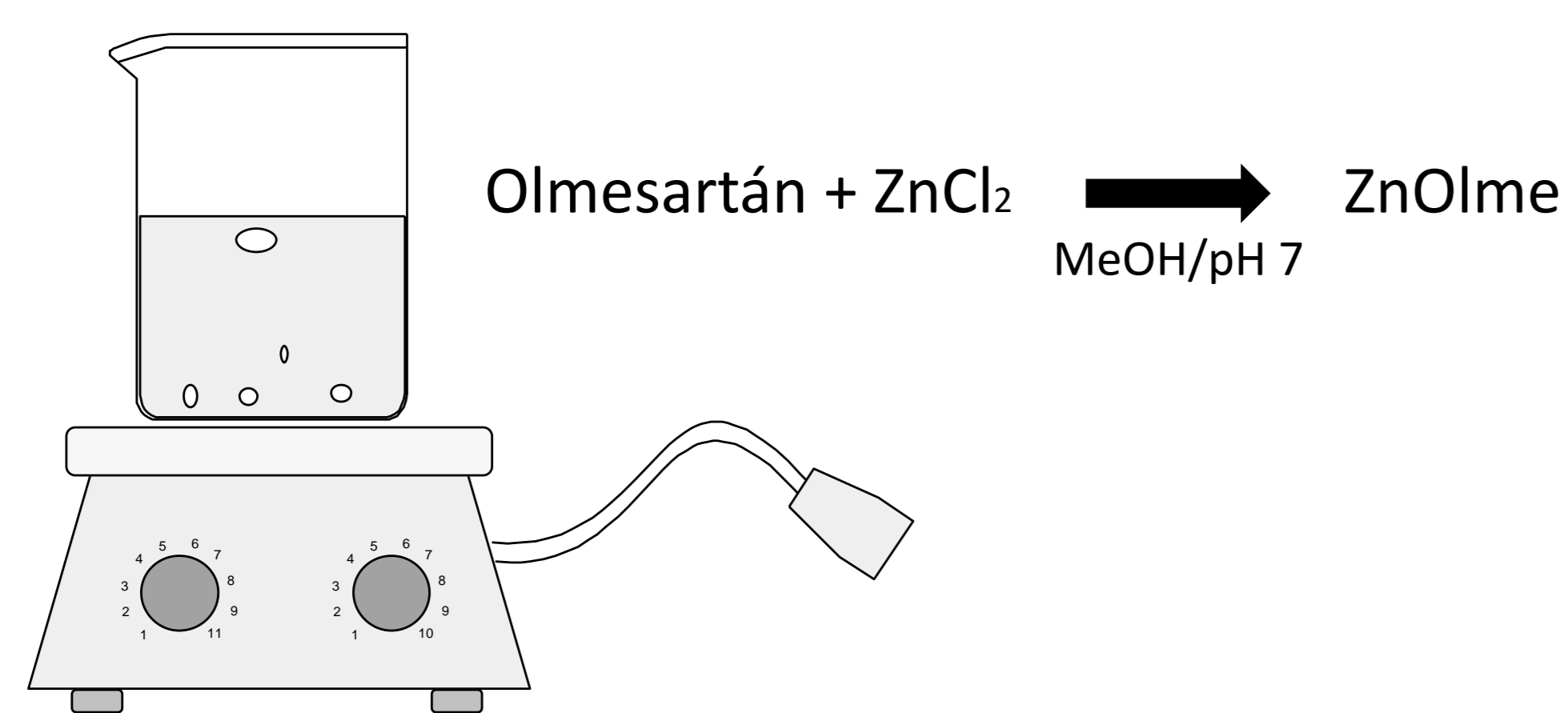
²CIC-CONICET-UNLP, Facultad de Médicas, Universidad Nacional de La Plata, 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina.

Introducción

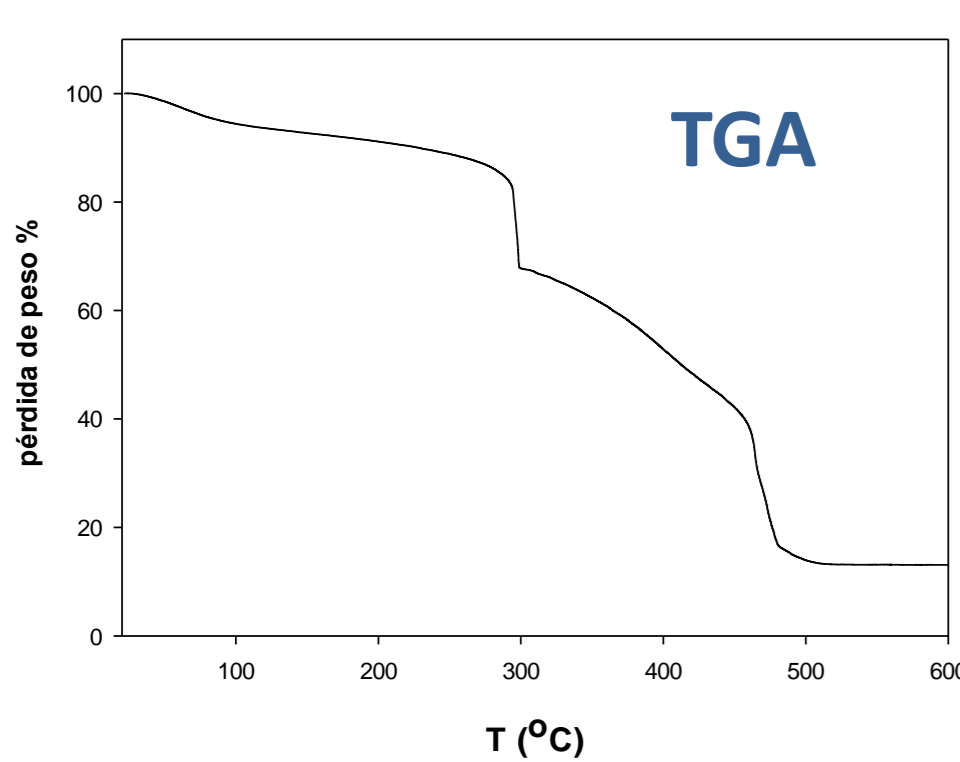
El olmesartán es un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA), y es utilizado en el tratamiento contra la hipertensión. De forma selectiva bloquea el receptor AT₁ previniendo que la angiotensina II se una, evitando así sus efectos fisiológicos, tales como: vasoconstricción, estimulación y síntesis de aldosterona, activación cardíaca, entre otros [1]. En los últimos 50 años, el campo de los metalofármacos en química inorgánica medicinal ha crecido constantemente; estas metalodrogas poseen nuevas y mejores propiedades farmacológicas que podrían permitir el desarrollo de sistemas efectivos contra diversas enfermedades [2]. En este trabajo, se presenta la modificación estructural del medicamento comercial olmesartán por complejación con Zn(II). El nuevo complejo [Zn(olme)(H₂O)₂] (ZnOlme) mostró efectos antihipertensivos mejorados sobre un modelo de ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

Resultados y discusión

Síntesis



Caracterización

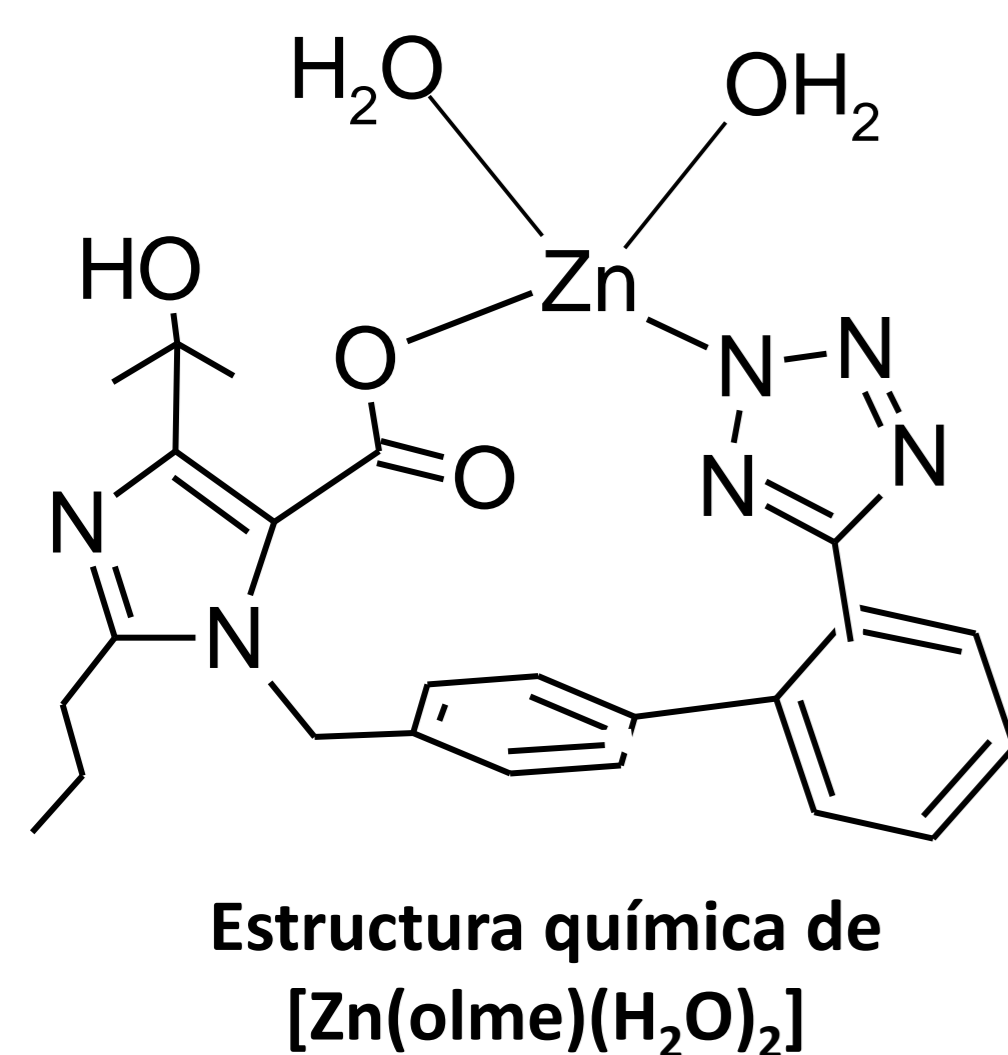


Análisis elemental (%; PM: 545.85 g/mol):

Calc C₂₄H₂₈N₆O₅Zn: C, 52.8; H, 5.2; N, 15.4; Zn, 12.0. Exp: C, 52.9; H, 5.1; N, 15.5; Zn, 12.1.

TGA: 2 moléculas de agua de coordinación. Residuo coincidente con ZnO.

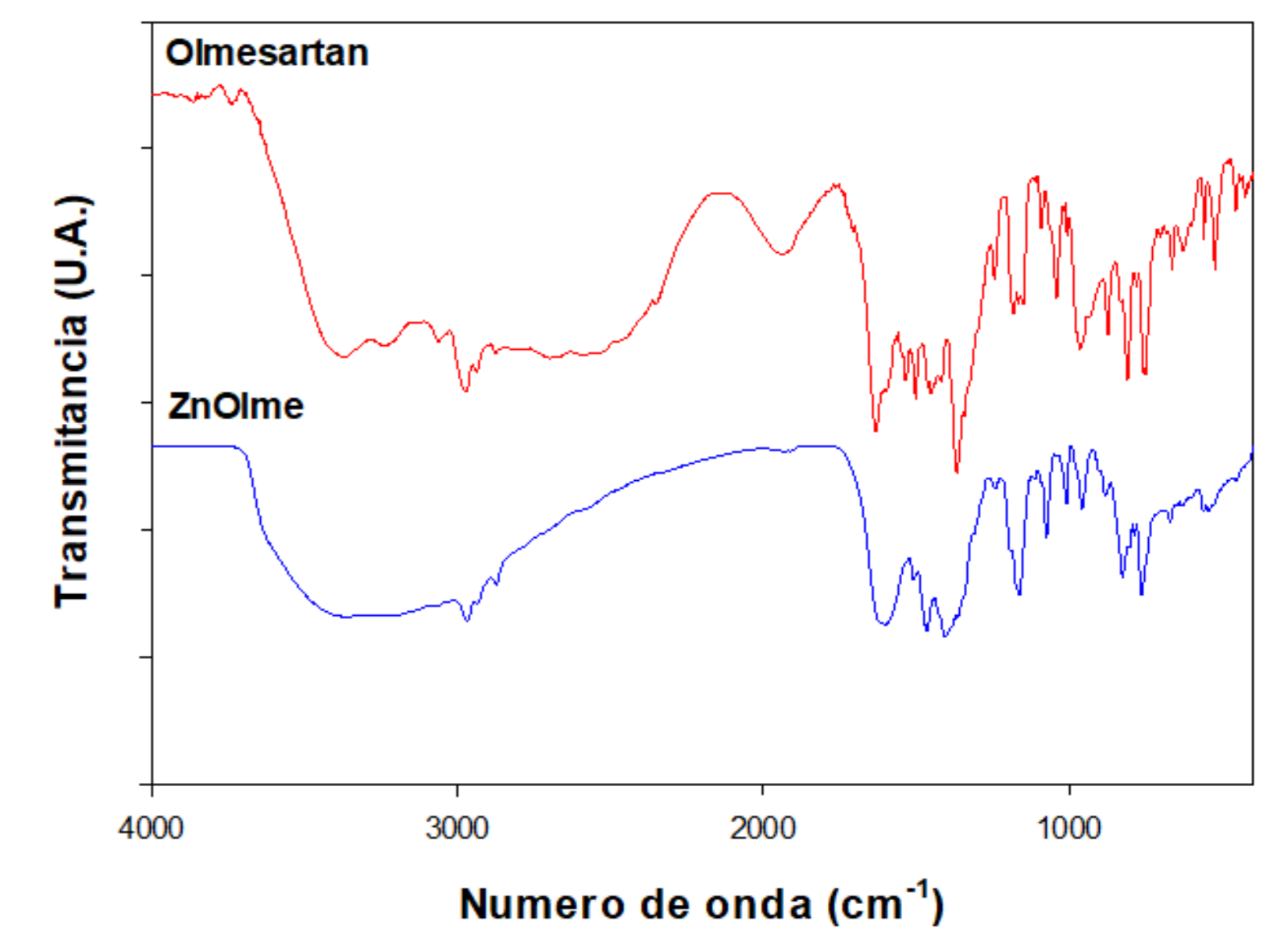
$\Lambda_m = 0$ ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$), no-electrolito



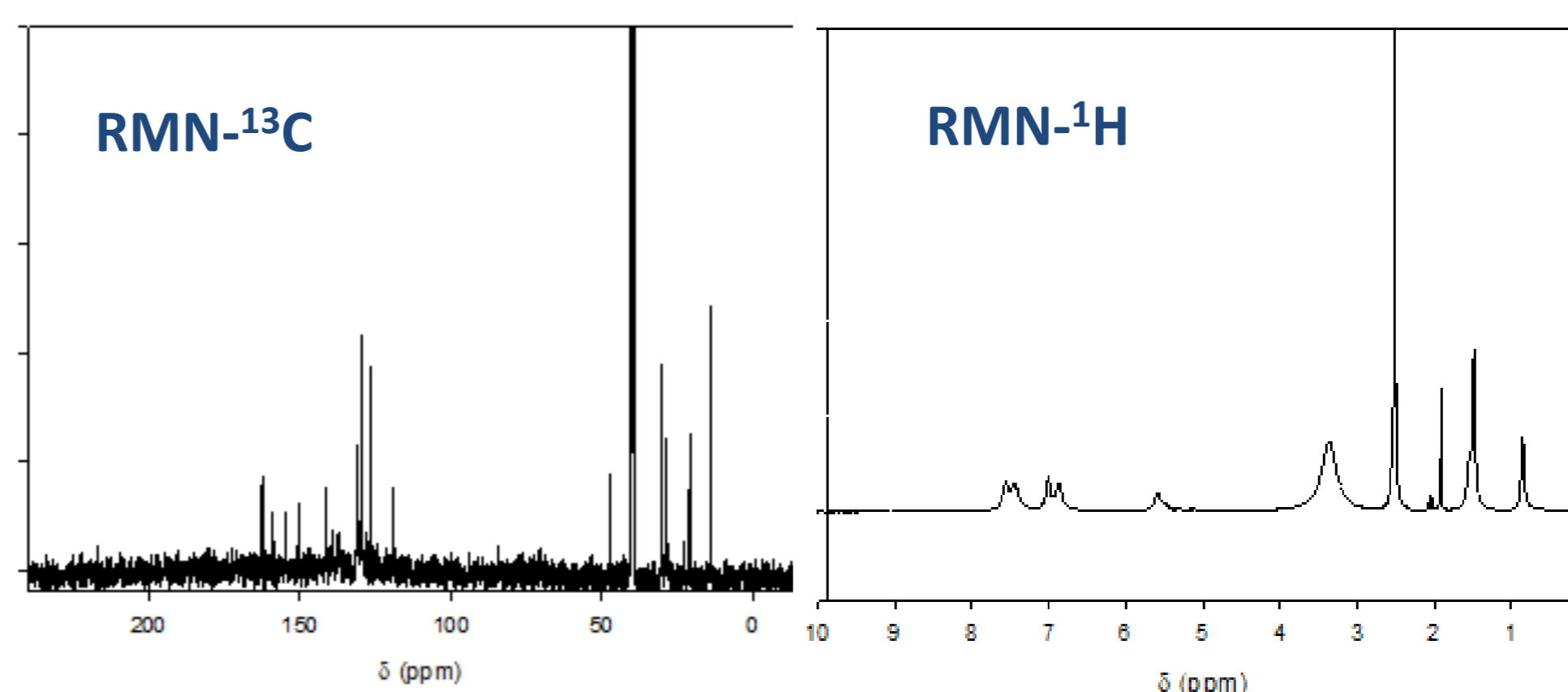
La caracterización fisicoquímica del complejo tanto en estado sólido como en solución mostró un entorno de coordinación tetraédrico bien definido alrededor del centro metálico Zn(II). El olmesartán actúa como ligando bidentado y dos moléculas de agua completan la esfera de coordinación. El complejo presenta alta estabilidad en medios orgánicos y acuoso/orgánicos para su evaluación biológica.

Grupo funcional-asignaciones	Olmesartán	ZnOlme
v COO ⁻ as	1632 f	1626 mf
δ NNH + δ CCH ip + v CN	1453 m	1465 f
v COO ⁻ s	1420 m	1403 f
δ NNH + δ CCH ip	1367 mf	1383 f
δ NNH + v NN + v C-C Puente enlace bifenilo δ NNH + v NN	1244 m	1241 m
δ NNH + v NN	1183 m	1180 h
δ NNH + v NN	1155 m	1165 m

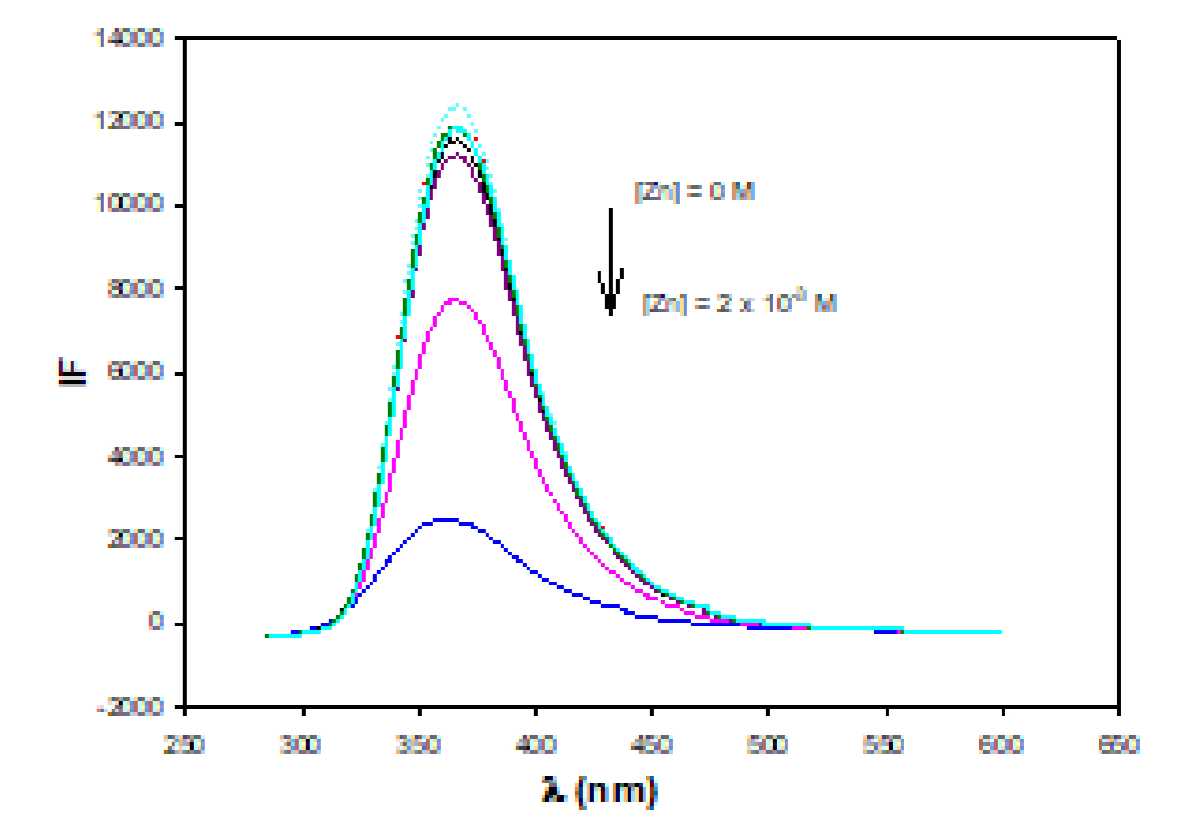
mf, muy fuerte; f, fuerte; h, hombro; m, mediana



$\Delta\nu$ -COO⁻ ($\nu_{as} - \nu_s$) = 212 cm⁻¹ (olmesartán, zwitterion) y 223 cm⁻¹, ZnOlme. Indica coordinación monodentada del carboxilato. Las bandas relacionadas a δ NNH + v NN (1400 cm⁻¹- 1100 cm⁻¹) muestran diferencias en posición y en intensidad, indicando la interacción de este grupo con el metal.

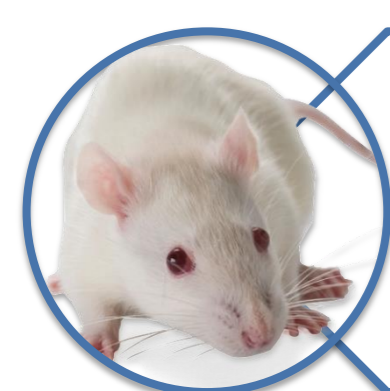


¹³C NMR: las señales de -COO⁻ y tetrazol del olmesartán se desplazan hacia campos bajos por complejación

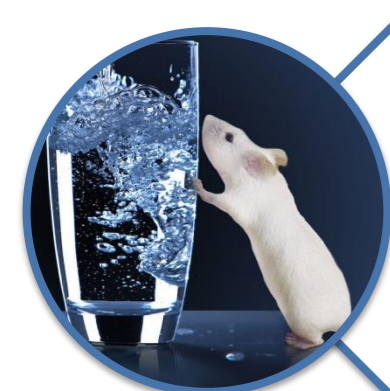


Intensidad de fluorescencia de 1x10⁻³ M olmesartán y diferentes concentraciones de Zn(II) (1 x 10⁻⁴ M - 2 x 10⁻³ M). Estequiometría 1:1 ligando: metal (método de Benesi-Hildebrand)

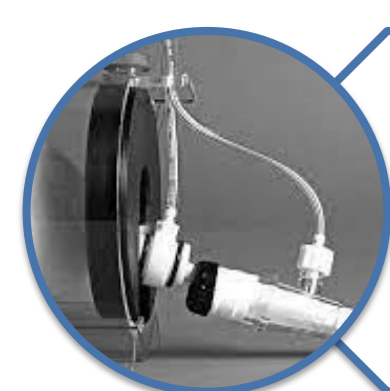
Evaluación de la actividad antihipertensiva



Ratas espontáneamente hipertensas (SHR); macho; Edad: 12 semanas, peso corporal: 200-300 g (n=16)

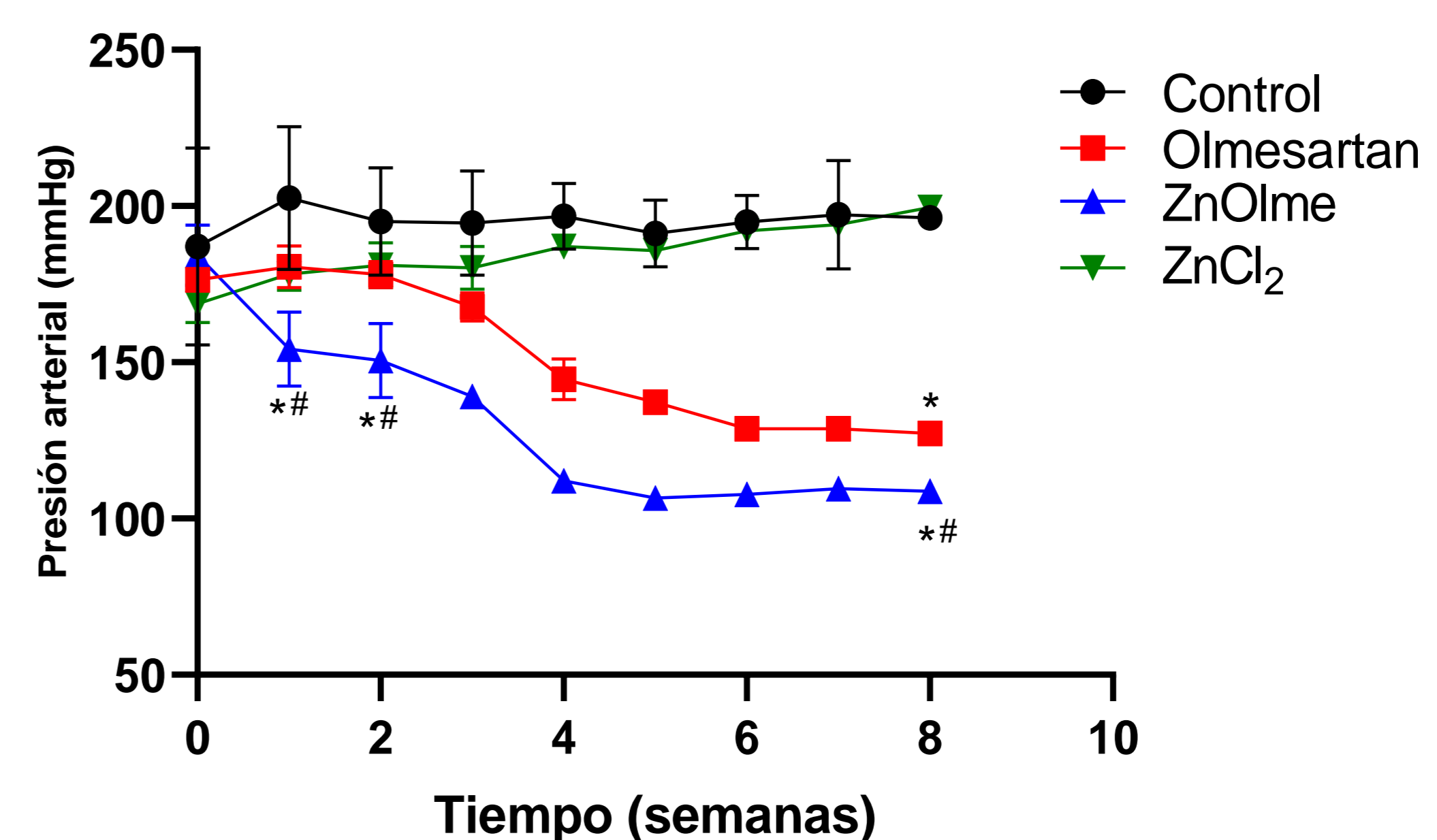


Se suministraron ZnCl₂ (3,0 mg/kg/día), Olmesartán (10,0 mg/kg/día), y ZnOlme (12,2 mg/kg/día) en el agua de bebida por 8 semanas. (dosis molar equivalentes a la de olmesartán)



Se registró la presión por método pletismográfico

Efectos del Olme y ZnOlme sobre la presión arterial en ratas SHR



Los datos se expresan como media \pm SEM. (*) Medias estadísticamente diferentes entre olmesartán o ZnOlme y control (*p<0,01), (#) Medias estadísticamente significativas entre olmesartán o ZnOlme a la misma concentración (#p<0,01)

Conclusiones

- ✓ Se preparó y caracterizó en estado sólido un nuevo complejo de coordinación: [Zn(olme)(H₂O)₂], (ZnOlme)
- ✓ La administración del nuevo complejo ZnOlme tuvo una mejor actividad antihipertensiva que el olmesartán sobre el modelo SHR, se pudieron observar resultados significativos en las primeras semanas de tratamiento.
- ✓ Estos resultados apoyan la hipótesis de que el desarrollo de metalofármacos puede generar nuevos agentes terapéuticos más eficientes.

Referencias

- [1] A. Ladhari, et al., Sartans: What they are for, how they degrade, where they are found and how they transform, Sustainable Chem. Pharm., 20 (2021) 100409.
[2] K. D. Mjos, C. Orvig. Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry, Chem. Rev. 114 (2014) 4540–4563.