

# OBTENCIÓN, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE UN COMPLEJO DE Cu(II) CON TELMISARTÁN (TIm)

María Soledad Islas, Evelina G. Ferrer, Patricia A.M. Williams

Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR, CONICET/UNLP), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, C.C.962, 1900 La Plata, Argentina.  
islas@quimica.unlp.edu.ar

## Introducción:

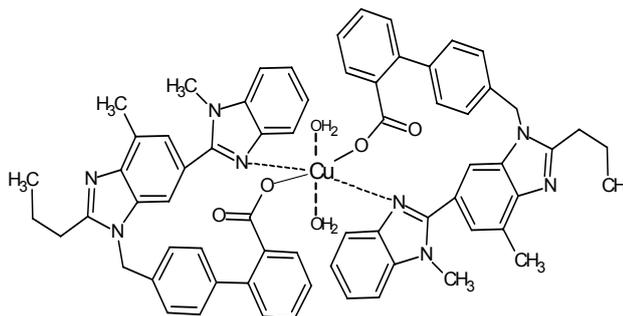
El telmisartán (TIm) es un antagonista del receptor de la angiotensina II usado principalmente para el tratamiento de la hipertensión arterial. En este trabajo se presenta la formación de su complejo con cobre fundamentado en el hecho que los complejos metálicos de ciertos fármacos han sido utilizados por muchos años con diferentes fines terapéuticos<sup>1</sup> ya que en algunos casos potencian la actividad del fármaco o en otros, favorecen la biodisponibilidad del mismo.

## Objetivos:

- (i) Obtener y caracterizar un complejo formado por el TIm y cobre (II).
- (ii) Determinar la modificación del efecto antioxidante del TIm por complejación.

## Resultados:

**Síntesis:** Se preparó en solución etanólica, en relación 2:1 a pH 7. El precipitado obtenido, luego de agregar a la solución un volumen igual de agua, se separó por filtración y luego de su lavado y posterior secado se obtuvo un precipitado azul. La redisolución del mismo en acetonitrilo caliente produjo cristales pero con cierto grado de desorden, lo que no permitió obtener aún su estructura cristalina.



**Caracterización:** Mediante el análisis elemental se determinó su fórmula molecular: C<sub>66</sub>H<sub>64</sub>O<sub>7</sub>N<sub>8</sub>Cu. Anal. Calc.: %C: 69,2; %H: 5,6; %N: 9,8 Exp: %C: 69,0; %H: 5,3; %N: 9,7. Con las medidas termogravimétricas se confirmó la pérdida 3 moléculas de agua, una de ellas a temperaturas menores a 100°C, correspondiente a una molécula de agua de hidratación y dos a temperaturas menores a 200°C, que corresponden a moléculas de agua de coordinación. (Exp.: 4,57%. Calc.: 4,72%). Como residuo de obtuvo CuO, confirmado por FTIR (Exp.: 6,91%. Calc.: 6,84%).

El espectro de EPR fue registrado sobre muestras policristalinas en banda X a temperatura ambiente y a bajas temperaturas. La señal monomérica obtenida en este caso muestra la figura típica de una señal axial para Cu(II) con resolución hiperfina sobre la componente paralela axial la que no se modifica por efecto de la temperatura. El mejor ajuste conseguido está representado por los valores de los parámetros en:  $g_{\parallel}=2.28$ ,  $g_{\perp}=2.061$  y  $A_{\parallel}=175 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ ,  $A_{\perp}=10 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ . Debido al bajo valor obtenido para  $g_{\parallel}$ , el centro metálico se encontraría localizado en un entorno octaédrico elongado en la dirección axial. Además, el valor encontrado para la constante paralela de

<sup>1</sup> N.Farell, Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents, Kluwer, Dordrecht, 1989.

acoplamiento hiperfino sería indicativo de una coordinación ecuatorial del tipo  $\text{CuO}_2\text{N}_2$ <sup>2</sup>. Asimismo, de acuerdo a Hathaway<sup>3</sup> el valor de la relación denominada  $G=(g_{\parallel}-2)/(g_{\perp}-2)$  es igual a 4,59 lo que estaría indicando que no existe fuerte interacción entre los centros de cobre en el sólido policristalino.

En el espectro de reflectancia difusa se observaron dos bandas (630 nm, 330 nm). La banda en 630 nm es un indicio de una coordinación mixta de entornos oxigenados y nitrogenados en el sólido<sup>4</sup>.

Por FTIR se observó que el grupo carboxilato presenta los típicos estiramientos simétricos y antisimétricos ( $\nu_{\text{asim}}=1603 \text{ cm}^{-1}$  y  $\nu_{\text{sim}}=1397 \text{ cm}^{-1}$ ), y la diferencia de  $\Delta\nu=195 \text{ cm}^{-1}$  calculada indica que el ligando coordina al metal en forma monodentada. Con todos los resultados anteriores se concluyó que la fórmula molecular del complejo resulta:  $[\text{Cu}(\text{TIm})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Estudios en solución: Se obtuvo la estequiometría del complejo por el método de la razón molar, confirmándose una relación L/M 2:1. El espectro UV-vis para el TIm-Cu, en solución etanólica, al pH de síntesis mostró dos bandas en el visible, una a 550nm y un hombro a 720 nm, cuyo corrimiento respecto al sólido podría deberse al efecto solvatocrómico. Se determinó que el complejo es estable en el solvente utilizado en los ensayos biológicos (dimetilformamida). Luego de 5 hs, la absorbancia en el máximo del complejo disuelto en DMF (566 nm), disminuye en un 8%. También se registró el espectro para el TIm-Cu a distintos valores de pH, en solución etanólica. La banda observada a 850 nm a pH inicial de 1 que correspondería al Cu libre, a medida que se forma el complejo (pH entre 6 y 8) se desdobra en dos, desplazándose y ubicándose en 550nm y 720nm; por encima de pH 8 la solución se enturbia y se forman hidróxidos y óxidos de Cu(II).

Actividad antioxidante: De las medidas ensayadas, se determinó que ni el telmisartan, ni el TIm-Cu secuestran radicales ABTS (2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)diammonium salt), a las concentraciones ensayadas, hasta 100  $\mu\text{M}$ . El TIm-Cu secuestra solo un 20% del radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) a una concentración de 500  $\mu\text{M}$ , mientras que el telmisartan no presenta actividad. Ni el complejo ni el ligando tienen la capacidad de secuestrar radicales  $\text{ROO}\cdot$ ; en concentraciones hasta 500  $\mu\text{M}$ . Las medidas de la actividad superóxido dismutasa similar (SOD) dieron como resultado un  $\text{IC}_{50}=7,2\mu\text{M}$  para el complejo, mientras que el telmisartan no presenta actividad a esas concentraciones. La actividad del Cu(II) no puede medirse por este método, ya que interfiere con los productos de reacción empleados en la determinación de SOD.

### **Conclusiones:**

Se pudo obtener y caracterizar el complejo del cobre(II) con el fármaco telmisartan. Mientras que el telmisartan no presenta actividad antioxidante, su complejo con cobre es capaz de secuestrar especies reactivas del oxígeno como el superóxido y además, presenta alguna actividad frente a los radicales DPPH. Esta mejora se vería reflejada en una mejora de la actividad terapéutica del fármaco aislado.

<sup>2</sup> A. Latif Abuhijleh, J. Mol. Struct. 980 (2010) 201–207.

<sup>3</sup> B.J. Hathaway, D.E. Billing, Coord. Chem. Rev. 5 (1970) 143–207.

<sup>4</sup> A. de Moraes Silva, A.L. Ramalho Mercê, A. Sálvio Mangrich, C.A. Téllez Souto, J. Felcman, Polyhedron 25 (2006) 1319-1326.