

Diseño de Agentes Antidiabéticos de Vanadio: Desarrollo y Avances Recientes

Design of Vanadium Antidiabetic Agents: Development and Recent Advances

Nora Alvino De La Sota, Javier Pacheco Calderón, Carla Galli Rigo-Righi*

Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú

Resumen

El descubrimiento del mayor efecto hipoglucémico del bis(maltolato)oxovanadio (IV) (BMOV) con respecto a las sales de vanadio, propició el diseño, síntesis y evaluación *in vitro* e *in vivo* de una amplia variedad de complejos de oxovanadio (IV) con diversos ligandos orgánicos para su potencial uso como fármacos antidiabéticos que reemplacen, parcial o totalmente, las incómodas inyecciones de insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 o los fármacos orales hipoglicemiantes empleados generalmente en terapias combinadas para la tipo 2.

Recientemente, un complejo etil sustituido, análogo al BMOV, ha completado favorablemente la fase clínica I de ensayos en humanos. El diseño de nuevos tipos de complejos y el desarrollo de nuevos modos de administración constituyen actualmente un activo campo de investigación.

Palabras Clave: Complejos oxovanadio (IV), Diabetes, Modelos animales.

Abstract

The discovery of the enhanced hypoglycemic activity of bis(maltolate)oxovanadium (IV) (BMOV) compared to simple vanadium salts stimulated the design, synthesis and both *in vitro* and *in vivo* evaluation of a large variety of oxovanadium (IV) complexes with different organic ligands for their potential use as antidiabetic drugs that may be able to substitute, either partially or totally, the daily insulin injections used in the treatment of type 1 diabetes mellitus or the orally available hypoglycemic drugs usually used in combined therapy for type 2 diabetes.

Recently, a close BMOV analogue, an ethyl substitute, has already successfully completed the phase 1 clinical trial in humans. The design of new types of complexes and the development of alternative delivery methods represent an active research field today.

Keywords: oxovanadium (IV) complexes, Diabetes, Animal models.

* cgalli@pucp.edu.pe

1. Introducción

El vanadio como agente antidiabético despertó un temprano interés en la comunidad científica internacional; en 1899 investigadores franceses liderados por Lyonnet reportaron una mejora en pacientes diabéticos tratados durante tres semanas con metavanadato de sodio sin ningún efecto secundario. Sin embargo, tras el descubrimiento de la insulina en 1922 y su adopción como medicamento ideal para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), las investigaciones en este campo sufrieron una larga interrupción.

Por otra parte, la exploración de los efectos biológicos del vanadio en plantas y animales continuó, descubriéndose entre otros que producía un incremento en la oxidación de los fosfolípidos así como una modesta reducción del nivel de colesterol en el plasma, comprobada en ensayos clínicos en humanos a mediados de los 60's. A partir de entonces, el rol biológico del vanadio ha evolucionado hasta ser reconocido en los 80's como un metal ultratraza esencial con una función biológica elusiva y muchos posibles roles regulatorios en el organismo, frecuentemente relacionados con rutas metabólicas de glucosa y lípidos, y con efectos enzimáticos tanto estimulantes como inhibitorios. En este contexto, una pauta importante marcó el descubrimiento del potente efecto inhibitorio del vanadio en estado de oxidación +5 (vanadato), sobre las proteínas tirosina fosfatasa (Na^+ , K^+ -ATPasas y Ca^{2+} -ATPasas) causado por su semejanza química y estructural con el PO_4^{3-} .^{1,2,3} Su ligero mayor tamaño produce la inhibición irreversible de enzimas fosfato dependientes como las ATPasas. El hecho que el vanadio resultara tan efectivo sobre conocidas fuentes de energía como colesterol y ATP sugirió que podría también serlo sobre la glucosa.¹

Los primeros estudios *in vitro* de la posible acción antidiabética del vanadio se emprendieron a inicio de la década de los 80's comprobándose efectos similares a los de la insulina. El desarrollo de modelos animales de diabetes, ya sea inducida por una droga o genéticamente modificados, permitió iniciar también los estudios *in vivo*. El descubrimiento de McNeill y colaboradores (1985), que una sal de vanadio +5 (Na_3VO_4) administrada *oralmente* en el agua de beber aliviara mucho los signos fisiológicos y síntomas de la DM en ratas STZ inducidas y además con escasos efectos colaterales, hizo que resurgiera el interés por el efecto antidiabético

del vanadio. Se encontró además que las dosis requeridas para normalizar los niveles de glucosa y lípidos en la sangre eran mucho menores (0,1-0,7mM/kg) a las de los ensayos *in vitro*. La posibilidad de reemplazar las inyecciones intraperitoneales de insulina por un tratamiento oral dio lugar a numerosas investigaciones que corroboraron el hallazgo de McNeill. Los numerosos reportes médicos de estudios en modelos animales con sales de vanadio destacan entre sus principales efectos un aumento de la sensibilidad a la insulina, la corrección de deficiencias en la hormona tiroidea y la capacidad de prevenir o revertir complicaciones secundarias de la diabetes como cardiopatía, formación de cataratas y excesiva ingestión de líquidos y alimentos.¹

Sin embargo, junto a la actividad antidiabética de las sales de vanadio +5, se observaron desórdenes gastrointestinales, deshidratación y pérdida de peso, relacionados con el ya mencionado efecto inhibitor del vanadato sobre las proteínas tirosina fosfatasa que son responsables del transporte de los cationes Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ a través de la membrana celular. Aunque la sustitución de vanadato por una sal de vanadio (IV), VOSO₄, redujo considerablemente estos efectos tóxicos, la necesidad de desarrollar nuevos agentes antidiabéticos de vanadio que resultaran efectivos a dosis más bajas, lejanas del rango tóxico, ya estaba dada. Este hecho se vio favorecido por el creciente desarrollo de la química de coordinación del vanadio IV y V. Una acertada complejación del oxovanadio (IV) con ligandos orgánicos mejoraría su bioabsorción y conduciría a un aumento en la potencia y eficiencia del catión vanadilo. Así, en 1990 se reportó un efecto hipoglucémico del complejo bis(cisteinatometiléster)oxovanadio (IV), con una eficacia similar al VOSO₄, y un par de años más tarde el bis(maltolato)oxovanadio (IV) resultó de dos a tres veces más efectivo^{1,4} que el VOSO₄ y mejor tolerado que las sales inorgánicas, además de poder ser administrado en el agua de beber. Esto abrió un novedoso campo de investigación en torno a los complejos organo-vanadio como metalofármacos antidiabéticos, activo hasta la fecha.

En este artículo se pretende complementar la discusión de los mecanismos de la acción insulino-mimética del vanadio tratados anteriormente⁵ con una revisión del desarrollo de complejos de oxovanadio (IV) con diferentes modos de coordinación. La evaluación *in vitro* e *in vivo* de su potencial efecto antidiabético y los recientes avances en el diseño y modo de administración de dichos complejos.

2. Diseño de Complejos

Dada la menor toxicidad del catión vanadilo y siendo esta la especie dominante del vanadio a nivel intracelular, que es donde se ejerce su efecto insulino-mimético, la síntesis y evaluación de la actividad antidiabética de los compuestos de vanadio se ha orientado principalmente hacia los complejos de oxovanadio (IV) coordinados por ligandos orgánicos. En general,

han resultado adecuados ligandos bidentados de bajo peso molecular con un protón ionizable que formen complejos neutros del tipo VO(L-L)₂ y que posean átomos donadores O, N o S, siendo particularmente estables los complejos con oxígeno dada la naturaleza de ácido duro del VO²⁺.

Los compuestos de coordinación del ion vanadilo VO²⁺ poseen por lo general un número de coordinación 5, particularmente observado con ligandos bi- y tetradentados. La disposición característica de sus enlaces da lugar a una geometría pirámide cuadrada (PC) en donde el átomo de V en el enlace apical V=O se encuentra ligeramente por encima del plano ecuatorial. Otra geometría característica de este tipo de compuestos es la octaédrica (Oh) con un ligando en la sexta posición, *trans* al enlace V=O, posición que es comúnmente ocupada por una molécula del solvente o de agua de coordinación.

Para que los complejos de oxovanadio (IV) puedan ser usados como drogas antidiabéticas orales y sean además efectivos a bajas dosis, resulta clave una buena absorción y permeabilidad de los mismos en el organismo por lo que deben ser capaces de atravesar membranas biológicas, en general por un mecanismo de difusión pasiva. Por otro lado, debe evitarse la introducción de algún tipo de toxicidad por parte del ligando.

Si bien resulta difícil predecir la efectividad oral de un fármaco existen algunos criterios básicos útiles comprendidos en la regla empírica de Lipinski. Esta regla propone que para que sea probable una buena absorción y permeabilidad de una droga, esta debe poseer una masa molar M<500, ser lo suficientemente lipofílica cLogP<5 (P: coeficiente de partición 1-octanol/agua), la suma de átomos O y N debe ser menor de 10 y la suma de grupos NH y OH ser menor de 5. A pesar de la naturaleza empírica de la regla, diseñada para predecir fácilmente potenciales problemas de solubilidad y permeabilidad de una droga que afectarían su adecuada absorción, un estudio realizado con 1200 compuestos aprobados hasta el 2002 muestra que el 90% de las drogas orales cumplen con estos requisitos.⁶

Por otro lado, conviene además que los complejos sean relativamente estables en los fluidos corporales y permanezcan en el organismo por un tiempo lo suficientemente prolongado como para ejercer de modo efectivo su función y llegar hasta sitios claves de la acción de la insulina como son el hígado, tejido adiposo, óseo y muscular. Por último, será necesario que estos agentes estimulen la toma de glucosa o la sensibilidad por la insulina, sin afectar la producción de insulina en el cuerpo.^{7,8}

3. Medición de la Actividad Insulino Mimética e Hipoglucémica

Un método de comprobada eficacia para la medición de la actividad insulino-mimética *in vitro* y que posee una buena

capacidad predictiva para posteriores ensayos *in vivo*, ha sido desarrollado recientemente por Sakurai y colaboradores.⁹ Consiste en determinar simultáneamente el grado de inhibición de la liberación de ácidos grasos libres (FFA) y de toma de glucosa, esta última usando el método convencional de la glucosa oxidasa, en adipocitos aislados de rata en presencia de un potencial agente IM.

En presencia de insulina o VOSO_4 se encontró una buena correlación entre el grado de toma de glucosa y el grado de inhibición de la liberación de los FFA, mostrando esta última una menor sensibilidad al agente IM. En la *figura 1* se observa un incremento tanto de la actividad inhibitoria como de la captación de glucosa con creciente concentración de insulina o VOSO_4 . Sin embargo, en caso del VOSO_4 se requiere una concentración tres órdenes de magnitud mayor para lograr una similar respuesta a la de la insulina.

Para medir el efecto inhibitorio de la liberación de los FFA se usa el parámetro IC_{50} , que se define como la concentración del compuesto requerida para alcanzar un 50% de inhibición con respecto a la máxima observada para el compuesto en estudio. La toma de glucosa por su parte, se expresa en términos del EC_{50} , definida como la concentración del compuesto necesaria para lograr un 50% de captación de glucosa con respecto al máximo alcanzable por dicho compuesto.

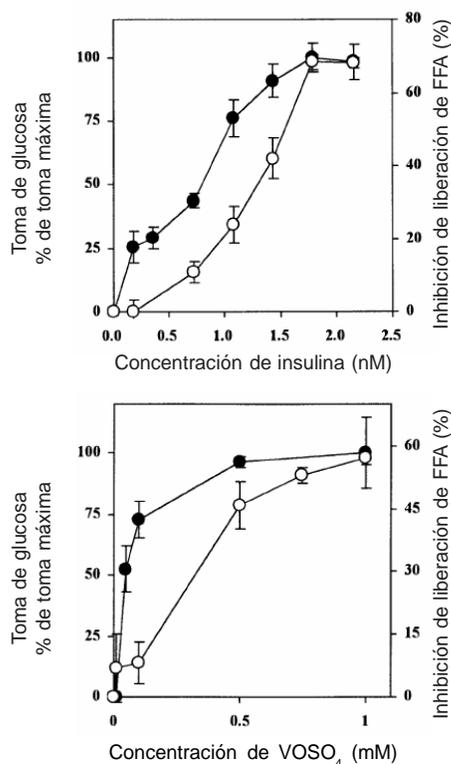


Figura 1. Correlación entre la inhibición de liberación de ácidos grasos libres (FFA) inducida por epinefrina (○) y la toma de glucosa (●) en adipocitos aislados de rata en presencia de (a) insulina y (b) VOSO_4 , a diferentes concentraciones. (Tomada de Sakurai y colab. 2004⁹).

Para evaluar la actividad insulino-mimética *in vivo* de los compuestos de vanadio se usan diversos modelos animales capaces de replicar, al menos parcialmente, los síntomas de la enfermedad.

En caso de la diabetes tipo 1, el modelo más usado es el de ratas diabéticas químicamente inducidas con Streptozotocina (STZ) a altas dosis. Esta droga destruye las células b secretoras de insulina del páncreas bajando drásticamente el nivel de insulina con la consiguiente elevación de los niveles de glucosa y lípidos en el plasma y de glucosa en la orina.

Entre los modelos animales con diabetes tipo 2 de origen genético, están los ratones diabéticos db/db (mutados en el gen receptor de leptina) y las ratas diabéticas con sobrepeso Zucker (ZDF: una mutación de las ratas Zucker fa/fa), ambos caracterizados por obesidad e intolerancia a la glucosa. El ratón KKA^y es otro modelo de tipo 2 genéticamente inducido que desarrolla temprana obesidad e hipoglicemia.¹⁰ Entre ellos, las ratas-ZDF constituyen uno de los mejores modelos disponibles.

En cuanto a los modos de administración del compuesto de vanadio, se puede usar la vía oral o las inyecciones intraperitoneal (*i.p.*) o intravenosa (*i.v.*). La administración oral puede ser en solución en el agua de beber durante un largo período de tiempo o como única dosis en suspensión en goma arábiga directamente al estómago mediante una cánula (oral directa). No obstante, hay que tener en cuenta las diferencias en dosificación como consecuencia de las diferencias de efectividad entre uno y otro método.

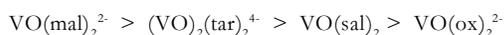
Con respecto a la medida de concentración de glucosa en sangre, existen varias determinaciones como el ensayo en ayunas y el test de tolerancia oral a la glucosa (TOG), variante del ensayo después de comidas. En el TOG, se administra una dosis estándar de glucosa y se mide el nivel de respuesta del organismo al súbito incremento de glucosa en el lapso de dos horas.¹¹

A partir de los 80's se cuenta con un método integral de monitoreo de glucosa, el análisis de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). La HbA_{1c} es un término utilizado para describir una serie de componentes estables minoritarios de la hemoglobina que se forman lentamente y sin intervención enzimática, a partir de la hemoglobina y la glucosa. La velocidad de formación de la HbA_{1c} es directamente proporcional a la concentración ambiente de glucosa. Como los eritrocitos son fácilmente permeables a la glucosa, el % HbA_{1c} en una muestra de sangre facilita la historia glicémica de los 120 días anteriores, duración media de la vida de estas células. Por consiguiente, el análisis de la HbA_{1c} refleja de una forma bastante exacta la glucemia en los dos o tres meses anteriores al análisis.¹²

4. Evaluación del Efecto Antidiabético *in vitro* e *in vivo* en Complejos Vanadilo con diversos Modos de Coordinación

4.1 Modo de Coordinación VO(O₄)

Los primeros complejos vanadilo con modo de coordinación VO(O₄) que presentaron actividad insulinomimética oral fueron preparados y ensayados en 1990 por Sakurai y colaboradores. Los ensayos en ratas-STZ de los complejos bis(oxalato)-, bis(malonato)-, bis(salicilaldehído)-oxovanadio (IV) y bis(L-tartrato)dioxovanadio (IV) (Tabla 1), establecieron el siguiente orden del efecto hipoglucémico¹³:



Posteriormente, McNeill y colaboradores (1992) prepararon el bis(maltolato)oxovanadio (IV) (BMOV)(Tabla 1). La estructura cristalina del BMOV determinada por rayos X (1995), indica que el complejo tiene una estructura piramidal cuadrada similar al correspondiente complejo hidroxipironato no sustituido, bis(3-hidroxipironato)oxovanadio (IV) [VO(3hp)₂].

El maltolato es un conocido ligando bidentado que forma complejos de coordinación estables con distintos metales, siendo su precursor el maltol un compuesto no tóxico usado como aditivo en comidas. Otras ventajas son su balance hidrofílico/hidrofóbico favorable y el hecho de poseer una comprobada eficacia como ligando promotor de la absorción para una variedad de metales, incluyendo Al³⁺, Ga³⁺, In³⁺, Mo⁶⁺ y Fe³⁺.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* del BMOV demostraron que posee una gran actividad hipoglicemiante, aproximadamente 3 veces superior en ensayos agudos y 1,5 veces más efectivo en tratamientos crónicos que el VOSO₄. En modelos de diabetes tipo 1 (ratas STZ), el BMOV no solo baja los niveles de glucosa en el plasma sino además los de colesterol y triglicéridos sin afectar los niveles de insulina, mejorando la función cardíaca.

Por otro lado, los ensayos en modelos animales han demostrado también su efectividad en diabetes tipo 2. En ratas Zucker fa/fa, el BMOV mejora significativamente la función secretora de insulina y alivia la intolerancia a la glucosa. En ratas ZDF, el BMOV (0,4-0,8 mmol/kg) disminuye los niveles de glucosa y triglicéridos del plasma, aunque en este caso el efecto va acompañado de un descenso en la insulina.¹⁴

Hasta el momento, no se ha encontrado un complejo de vanadio de mayor actividad que el BMOV. Su análogo etil sustituido de actividad similar, el bis(etilmaltolato)oxovanadio (IV) (BEOV) es el primer complejo de oxovanadio (IV) ensayado en humanos habiendo completado actualmente la fase 1 de las pruebas clínicas.

Muchas variaciones sobre la base estructural del maltol han sido sintetizadas y caracterizadas. En un estudio comparativo *in vitro* de varios complejos de la familia de las hidroxipironas que incluyó, además del VO(3hp)₂, BMOV y BEOV, a los complejos bis(alixinato)- y bis(kojato)-oxovanadio (IV) (Tabla 1), se encontró una buena correlación inversa entre la actividad insulinomimética medida en términos del IC₅₀ y la lipofilidad expresada como el coeficiente de partición (log P)(Fig. 2). El orden de actividad observado fue:^{13,15}

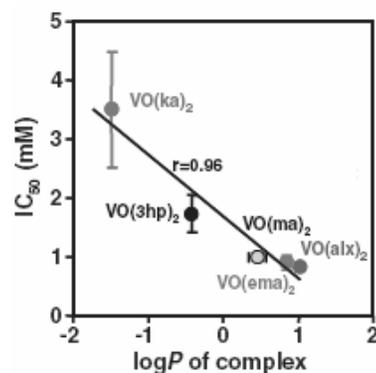
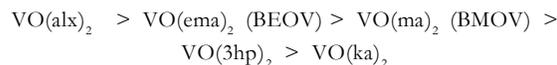


Figura 2. Correlación entre la actividad insulina-mimética expresada en función del valor de IC₅₀ y el coeficiente de partición (log P) de una serie de complejos vanadilo con ligandos de la familia de las hidroxipironas. (Tomado de Sakurai y colab. 2006¹³)

El complejo vanadil-alixinato, VO(alx)₂, que se obtuvo a partir del ajo seco como fuente del flavonoide alixina, dio la mejor actividad insulinomimética *in vitro* no solo en términos de inhibición de la liberación de FFA (IC₅₀) sino también de la incorporación de glucosa en adipocitos aislados.

Ensayos agudos de la actividad IM de los cinco complejos hidroxipironato en modelos de diabetes tipo 1 (ratones STZ) condujeron a una reducción dramática en los niveles de glucosa en sangre después de una única inyección *ip* en caso de los complejos BMOV, BEOV y VO(alx)₂ (5mgV/kg). En contraste, los complejos hidrofílicos VO(3hp)₂ y VO(ka)₂ no mostraron efectos hipoglicémicos incluso a mayores dosis (7.5mgV/kg), lo que es consistente con sus bajas actividades IM *in vitro*.

A diferencia del ensayo agudo en que no se observó una diferencia significativa entre BMOV y VO(alx)₂, en un tratamiento crónico comparativo de ratones STZ con ambos complejos a dosis bajas y decrecientes (*ip*, diario, 14 días), el VO(alx)₂ produjo una reducción más marcada de los altos niveles de glucosa en sangre y del %HbA_{1c} que el BMOV respecto al control (Fig. 3). Adicionalmente, en ensayos de tolerancia oral a la glucosa, el VO(alx)₂ mostró una elevación máxima del nivel de glucosa significativamente menor que el control y el BMOV, ambos similares entre sí.

Esta mayor actividad IM del VO(alx)₂ podría estar relacionada con el mayor nivel de vanadio encontrado en el músculo esquelético de los ratones tratados con este complejo respecto a aquellos tratados con BMOV, un tejido que es importante para la acción de la insulina. El orden general de biodistribución para ambos fue: hueso > bazo > hígado > páncreas > músculo esquelético.¹⁵

Por otro lado, el VO-alixinato tiene la ventaja de ser oralmente efectivo no solo para la diabetes tipo 1 sino también para la tipo 2 (ratones KK-A^y). Entre otros efectos fisiológicos beneficiosos que lo hacen atractivo para un futuro empleo clínico se encuentran el mantener el peso corporal (efecto antiobesidad), mejoras en el metabolismo de lípidos mediante una disminución de los niveles de colesterol total y reducción de la presión arterial por administración oral diaria durante un mes.¹³

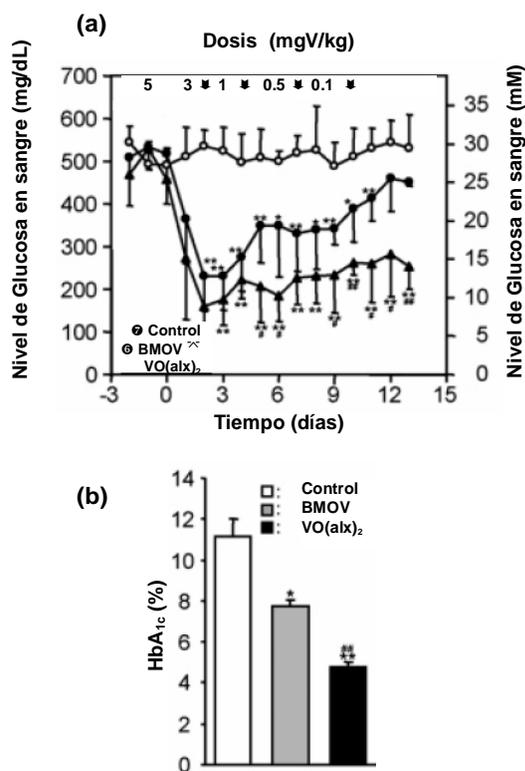


Figura 3. (a) Variaciones en el nivel de glucosa en sangre de ratones STZ tratados con BMOV y VO(alx)₂ por inyección i.p. diaria por 14 días (grupos de 4-6 ratones); (b) Niveles de HbA_{1c} en los ratones después del tratamiento. (Modificada de Sakurai y colab. 2006¹⁵).

Recientemente se han sintetizado los complejos vanadilo, bis(alomaltolato)oxovanadio (IV) [VO(ama)₂] y bis(isomaltolato)oxovanadio (IV) [VO(ima)₂] con los isómeros estructurales del maltol, 5-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona (alomaltol, Hama) y 1-(3-hidroxi-2-furil)etanona (isomaltol, Hima) (Fig. 4), con el objetivo de evaluar su actividad frente al BMOV. Sin embargo, las pruebas *in vivo* en ratas STZ mostraron que, aunque no tóxicos, ninguno de ellos era tan efectivo como BMOV.¹⁶

La sustitución de oxígeno por azufre en el anillo pirona de los ligandos Htma y Hetma (Fig. 4) eliminó eficacia en ensayos agudos más no en ensayos largos, ya sea en ratones ob/ob o ratas diabéticas STZ. La sustitución por nitrógeno en el heterociclo maltolato, redujo pero no eliminó la eficacia en ensayos agudos en ratas STZ, sin embargo, disminuyó significativamente la solubilidad lo que constituiría un problema potencial para la administración oral.

Por otro lado, la sustitución por N en el heterociclo maltolato combinada con la sustitución del oxígeno por S, Hmtp y Hdtp (Fig. 4), produjo compuestos que fueron *menos* efectivos que el vanadil sulfato y también insolubles.^{14,17}

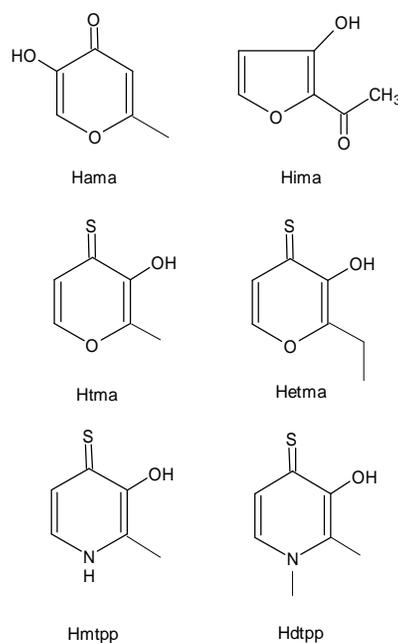


Figura 4. Isómeros estructurales del maltol, alomaltol (Hama) e isomaltol (Hima); derivados tio-sustituidos (Htma, Hetma) y tioazosustituidos (Hmtp y Hdtp) del BMOV y BEOV.

Otra clase de complejos con modo de coordinación O₄ esta formada por el bis(acetilacetato)- y el bis(etilacetato)-oxovanadio (IV), VO(acac)₂ y VO(Etacac)₂ respectivamente. En un estudio *in vitro* el VO(acac)₂ (5-100mM) fue más efectivo que el VOSO₄ en estimular la lipogénesis de células grasas y tuvo idéntica eficacia en la estimulación de la actividad de la proteína quinasa citosólica (CytPTK).

La inyección intraperitoneal (25mmol/kg) de VO(acac)₂ bajó ligeramente los niveles de glucosa en plasma en ratas diabéticas STZ; mientras que el VO(Etacac)₂ a la misma dosis fue inefectivo. En un estudio comparativo, estos complejos y BMOV administrados oralmente en el agua de beber a ratas diabéticas STZ durante 8 semanas (0,125mg/mL) mostraron una débil respuesta, similar entre si y mayor que el VOSO₄ a la misma dosis en cuanto al efecto de reducción de la glucosa.^{7,14}

4.2 Modo de Coordinación N_2O_2

Con un sistema de coordinación distinto $VO(N_2O_2)$, el bis(picolinato)oxovanadio(IV) $[VO(pic)_2]$, fue propuesto como un posible agente antidiabético (1995) luego de las pruebas favorables *in vitro* e *in vivo*.

A una dosis variable (0,1-0,2 mmol/kg; 11 días), la administración oral directa del $VO(pic)_2$ en ratas STZ normalizó el nivel de glucosa en plasma con un significativo aumento de los niveles de insulina. En el agua de beber (2,4 mM), el complejo bajó la glucosa en el plasma sin aumentar los niveles de insulina aunque causó irritación gastrointestinal. Por inyección *i.p.* (0,06-0,2mmolV/kg.día) mostró un efecto hipoglicémico pero con aumento de bilirrubina en la dosis más alta.¹⁴

Durante la década siguiente, con el fin de examinar las relaciones entre la estructura y la actividad insulinoimimética se sintetizaron una serie de complejos análogos con diversos grupos donadores o aceptores de electrones en diferentes posiciones del anillo piridínico del ligando picolinato.

El efecto de los sustituyentes se hizo evidente en los complejos metil y yodo sustituidos, $VO(6mpa)_2$ y $VO(5ipa)_2$ (Tabla 1), los que ensayados en condiciones similares a las del complejo base exhibieron mejor actividad insulinoimimética que este además de exhibir un efecto más prolongado, en caso del $VO(6mpa)_2$ hasta por 80 días luego de interrumpir la administración oral diaria de 20 días. Esto último tendría relación con la observada acumulación de vanadio en el tejido óseo y la formación de un complejo ternario VO-picolinato-proteína en el hígado y riñones.

respecto al $VO(pa)_2$ (log P= -0,48) podría contribuir a su mejor absorción. Otra ventaja del $VO(6mpa)_2$ es su efecto hipoglicémico en ratones KK-A^y, un modelo animal de diabetes tipo 2, por administración diaria *i.p.* u oral.

Recientemente, al evaluar una amplia serie de derivados del $VO(pa)_2$ con diversos sustituyentes halógeno y alquilo en diferentes posiciones del anillo piridina, se encontró que el $VO(4mpa)_2$ y el $VO(4ipa)_2$ mostraban el mayor efecto inhibitorio en la liberación de FFA *in vitro* y un mayor efecto hipoglicémico *in vivo* en ratones STZ luego de una única inyección *i.p.*, superando a los antes mencionados 6-metil y 5-iodo. Esto confirma la importancia de la posición del sustituyente.¹³

Por otro lado, una desventaja de los complejos picolinato tanto al estado sólido como en solución acuosa (soluble a escala mM) es su susceptibilidad a la oxidación a menos que se encuentren bajo atmósfera inerte o en una suspensión al 5% de goma arábica.⁸

A diferencia de los complejos VO-picolinato, el complejo $[N,N'$ -disalicilidinetilendiamina]oxovanadio (IV) (VO-salen),

formado a partir del ligando tetradentado SALEN, es estable al aire. El VO(salen) fue oralmente efectivo (7,5mmol/kg.día por 30 días) como reductor del nivel de glucosa en ratas diabéticas inducidas por aloxano; sin embargo, tiene la desventaja de que las ratas se volvían hipoglicémicas y al cese del tratamiento retornaban inmediatamente a su estado hiperglicémico inicial.⁷

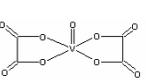
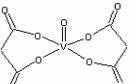
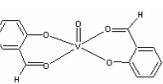
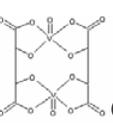
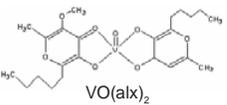
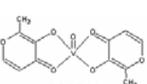
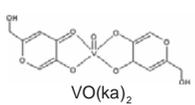
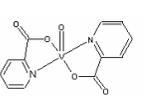
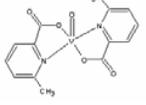
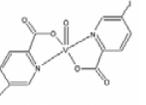
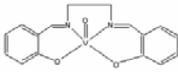
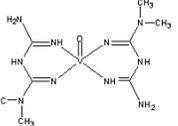
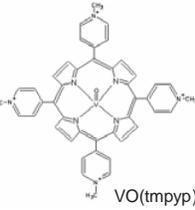
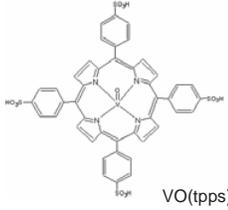
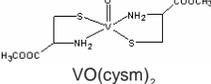
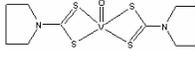
4.3 Complejos con modo de coordinación $VO(N_4)$

Se han desarrollado recientemente¹⁸ los complejos catiónico [meso-tetrakis-(1-metil-piridonio-4-il)porfirinato] oxovanadio (IV)(4+) $[VO(tmpyp)]$ y aniónico [meso-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirinato]oxovanadio(IV)(4-) $[VO(tpps)]$ (Tabla 1) con ligandos porfirina metilpiridonio y fenilsulfonato sustituidos, ambos solubles en agua.

La evaluación de la actividad insulinoimimética de los complejos $[VO(tmpyp)]$ y $[VO(tpps)]$, se realizó en base a los criterios del IC_{50} y EC_{50} *in vitro* y la mejora en la toma de glucosa en ratas-STZ, en ausencia o presencia de ascorbato. El efecto antidiabético en los modelos de diabetes tipo 1 se comprobó mediante ensayo de tolerancia a la glucosa oral, niveles de HbA_{1c} y presión sanguínea.

En un estudio comparativo *in vivo*, el $VO(tpps)$ exhibió, a diferencia del $VOSO_4$, un efecto hipoglicémico fuerte y sostenido en ratones STZ por ingesta de una única dosis oral directa en ausencia de ascorbato (15mgV/kg). Administrado oralmente por 18 días (4-10mgV/kg) casi normalizó el nivel de glucosa en sangre. En contraste, el $VO(tmpyp)$ resultó oralmente inactivo y solo mostró un breve efecto hipoglicémico cuando administrado por vía *i.p.* y simultáneamente con ascorbato de sodio (5mgV/kg, única dosis), lo que indicaría un efecto sinérgico entre ambos.^{13,18} Este comportamiento particular del $[VO(tpps)]$ se atribuye a las fuertes interacciones iónicas e hidrofóbicas entre el complejo y los componentes del suero de la sangre de ratones, prácticamente ausentes en caso del $VO(tmpyp)$. Como resultado de dichas interacciones, el primero permanece en la sangre de los ratones por más tiempo, mostrando un efecto hipoglicémico sostenible significativo comparado con el $[VO(tmpyp)]$, $VOSO_4$ y $[VO(metf)_2]$.¹⁸

Tabla 1. Complejos antidiabéticos de Vanadio clasificados según el modo de coordinación de sus ligandos
(Modificado de Sakurai y colab. 2006²⁰)

VO(O ₄)	 VO(ox) ₂ ²⁻	 VO(mal) ₂ ²⁻	 VO(sal) ₂	 (VO) ₂ (tar) ₂
	 VO(alx) ₂	 BMOV	 VO(ka) ₂	 VO(opd) ₂
VO(N ₂ O ₂)	 VO(pic) ₂	 VO(6mpa) ₂	 VO(5ipa) ₂	 VO(salen) ₂
VO(N ₄)	 VO(metf) ₂	 VO(tmpyp) ⁴⁺	 VO(tpps)	
Complejos con tioligandos	 VO(cysm) ₂	 VO(pcd) ₂	 VO(opt) ₂	

4.4 Complejos con Ligandos que coordinan vía Azufre

El descubrimiento de la actividad IM del primer complejo vanádilo conteniendo enlaces V-S en 1990, el trans-bis(cisteinatometilester), VO(cysm)₂, estimuló la síntesis de otros complejos con tioligandos (Tabla 1). Este complejo es insoluble en agua y administrado en suspensión en goma arábica de forma oral directa a ratas STZ, demostró ser más efectivo en normalizar los niveles de glucosa en el plasma que otros complejos con modo de coordinación VO(O₄) ensayados en paralelo.⁴ Un complejo análogo, con modo de coordinación N₂S₂, el bis(n-octilcisteinamido)oxovanadio (IV), *naglivan*, preparado posteriormente (1993), mostró bajo condiciones comparables una eficacia similar aunque de acción algo retardada.⁸

El primer complejo con modo de coordinación VO(S₄) evaluado en su actividad IM fue el bis(pirrolidin-N-carboditioato)oxovanadio (IV) [VO(pcd)₂] (Tabla 1), sintetizado en 1994; el complejo es inestable al aire e insoluble en agua pero soluble en varios solventes orgánicos. En ensayos *in vitro* exhibió un efecto dependiente de la dosis y en ratas STZ mostró ser efectivo en el tratamiento de la diabetes tipo 1, tanto por administración oral (solubilizado en 5% goma arábica) como intraperitoneal, con un efecto comparable al VO(6mpa)₂.¹⁹

Un tercer tipo de complejo con enlace V-S, lo constituye el bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio (IV), [VO(opt)₂] (Tabla 1), reportado en 1999, con modo de coordinación VO(S₂O₂). El complejo mostró una fuerte actividad IM *in vitro* en adipocitos aislados de ratas, siendo aproximadamente cinco veces más efectivo que el VOSO₄ en este sistema (IC₅₀ = 0,19 vs 0,90 mM). Cabe resaltar que administrado diariamente por vía *ip* u oral resulta efectivo no sólo para el tratamiento de modelos animales de diabetes tipo 1 sino también de tipo 2 (ratones diabéticos obesos ob/ob). En este aspecto se asemeja al VO(6mpa)₂. Se estudió su mecanismo de acción en ratones ob/ob encontrándose que tenía potencial clínico para el tratamiento de la obesidad en la diabetes tipo 2. No obstante, su análogo oxigenado, el bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio (IV), [VO(opd)₂], resultó más efectivo a dosis más bajas para el tratamiento oral de la diabetes tipo 1.¹³

4.5 Complejos Dinucleares Vanadio(IV)-Tartrato

La estructura dimérica y la quiralidad del bis(L-tartrato)dioxovanadio (IV) de sodio [Na₄(VO)₂(tar)₂] (Tabla 1), de coordinación estructural tipo O₄, hacen de este complejo no sólo una estructura novedosa sino un potencial nuevo agente

insulinomimético dados los resultados satisfactorios obtenidos por Sakurai y colaboradores en pruebas *in vitro* e *in vivo*.²⁰

Al evaluar el efecto de la quiralidad introducida por el ligando tartrato sobre la actividad hipoglicémica del complejo, se encontró que los complejos $\text{Na}_4(\text{VO})_2(\text{L-tar})_2$ y el $\text{Na}_4(\text{VO})_2(\text{L-tar})(\text{D-tar})$ exhibieron la más alta actividad insulinomimética *in vitro* en adipocitos de rata según el criterio del IC_{50} , mientras que en las correspondientes sales de amonio no se observó una influencia significativa de la quiralidad.

Dados los resultados favorables de las pruebas *in vitro* para el complejo racémico y el isómero L, se realizaron pruebas *in vivo* encontrándose que luego de una única administración oral (20mgV/kg), la hiperglicemia de los ratones STZ fue mejorando a casi un estado normoglicémico. Sin embargo, dado que los resultados para el isómero L fueron menos dispersos que para el racémico, se administró este por 10 días bajo una dosis oral diaria variable (0-20mgV/kg) de acuerdo al nivel de glucosa en sangre, observándose grupos de alta respuesta y baja respuesta; sólo el grupo de alta respuesta presentó un efecto normoglicémico que se mantuvo mientras duró el tratamiento.^{13,20}

4.6 Complejos con Aminoácidos

El primer reporte de un complejo VO-aminoácido con un débil efecto hipoglicémico, bis(glicinato)oxovanadio (IV) $[\text{VO}(\text{gly})_2]$, data de 1993. Un estudio más amplio de una serie de complejos con modo de coordinación $\text{VO}(\text{N}_2\text{O}_2)$ involucrando ligandos tetradentados del tipo etilendiamina difuncionalizada con diferentes aminoácidos (Fig. 5), fue emprendido por Sakurai y colaboradores en 1998.

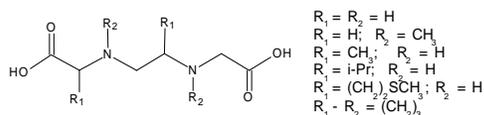


Figura 5. Ligandos tipo etilendiamina difuncionalizada con diferentes aminoácidos.

Luego de la preparación y caracterización por rayos X que reveló una coordinación octaédrica distorsionada completada con una molécula de agua, se evaluó su actividad insulinomimética tanto *in vitro* como *in vivo*.

Usando el criterio del IC_{50} , se encontró que los complejos de vanadio que contenían D-aminoácidos tenían en general actividades IM más altas (en caso de la alanina hasta 20 veces mayor) que los isómeros L. Asimismo, se relacionó la mayor actividad de los complejos con D-aminoácidos con la baja sensibilidad de su efecto IM a variaciones en el coeficiente de

partición y potencial redox de los mismos así como a variaciones en el pKa de los ligandos. Por último, no se encontró ninguna correlación entre la actividad IM y la estructura geométrica de estos complejos.¹³

4.7 Complejos de Vanadio con Potencial Sinérgico

Una estrategia novedosa en el diseño de complejos como potenciales metalofármacos consiste en la búsqueda de un efecto sinérgico metal-ligando. En este sentido, se han desarrollado diversos complejos oxovanadio (IV) con ligandos que poseen una estrecha relación estructural con conocidas drogas hipoglicémicas de uso oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Las biguanidinas son hipoglicémicos orales frecuentemente prescritos para el tratamiento de la diabetes tipo 2; disminuyen la resistencia a la insulina a través de una reducción en la producción hepática de glucosa y sin estimular la secreción de insulina.

Entre varios complejos vanadilo con biguanidinas sintetizados y evaluados en su actividad IM, el complejo con el fármaco antidiabético metformina, bis(N^2, N^2 -dimetil-biguanidato) oxovanadio (IV), $[\text{VO}(\text{metf})_2]$ (Tabla 1), mostró una actividad similar al BMOV por administración oral directa en ratas STZ, más no así por inyección *ip*.¹⁴ La ausencia del esperado efecto aditivo o sinérgico se atribuye a la gran diferencia en las dosis óptimas para una similar efectividad IM entre metformina y vanadio (entre $10\text{-}10^3$).

Similarmente, cuatro compuestos conteniendo tiazolidindionas, familia a la que pertenece la rosiglitazona, otro conocido fármaco antidiabético de uso oral, fueron usados como ligandos para evaluar una potencial acción sinérgica. Un rango mucho más cercano al del vanadio en las dosis terapéuticas sugirió que estos compuestos constituirían mejores candidatos que las biguanidinas.¹⁴

Las tiazolidindionas actúan aumentando la sensibilidad a la insulina reduciendo así los niveles de glucosa e insulina. El mecanismo involucra la regulación de diversas rutas metabólicas en las que intervienen la lipoproteína lipasa, transportadores de glucosa y rutas de señalización de insulina a través de la activación del receptor PPAR γ .

Los ligandos se sintetizaron uniendo la parte funcional activa de las tiazolidindionas al ácido fólico, un buen agente quelante, cuyo complejo con V(IV) tiene a la vez actividad IM (Fig. 6).

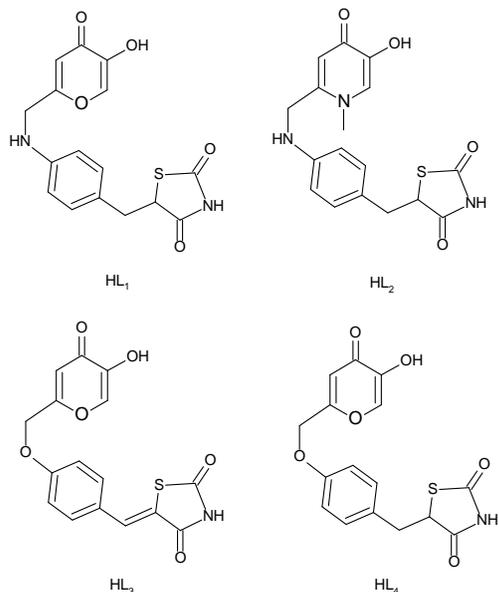


Figura 6. Ligandos tiazolidindiona diseñados para la síntesis de complejos de oxovanadio (IV) con acción insulino-mimética sinérgica.

Un estudio comparativo en ratas STZ (*i.p.*; 0,1mmol/kg) de los cuatro ligandos precursores, los respectivos complejos, la rosiglitazona y el BMOV, evidenció un mayor efecto hipoglucemiante para el complejo $VO(L_3)_2$. A pesar que no se presentó el esperado efecto aditivo o sinérgico, el $VO(L_3)_2$ mostró una mayor actividad y más sostenida que el ligando

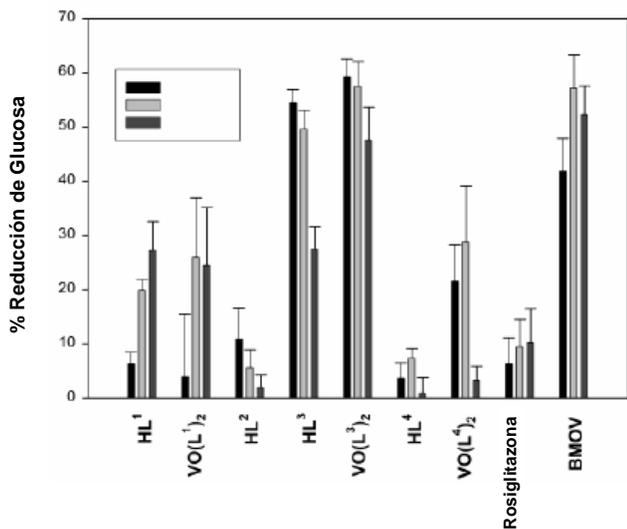


Figura 7. Efecto Hipoglucémico de cuatro ligandos Tiazolidindionas y tres de sus correspondientes complejos comparados con BMOV y Rosiglitazona. (Tomado de Orvig y colab.²¹)

5. Biodistribución y Metalocinética

Establecida ya la actividad IM *in vitro* y el efecto hipoglucémico *in vivo* de complejos de oxovanadio (IV) con

diversos modos de coordinación, la siguiente etapa para su desarrollo como eventuales fármacos antidiabéticos requería de una rigurosa investigación de los procesos de absorción, biodistribución, metabolismo y excreción, así como toxicidad de los mismos en el organismo.

Un estudio comparativo²² de la distribución de BMOV y $VOSO_4$ marcados con el radioisótopo ^{48}V en el organismo de ratas, mostró un patrón de biodistribución similar al obtenido anteriormente para sales inorgánicas de V(IV) y V(V) con un orden relativo: hueso > riñón > hígado > bazo. Se confirmó además el largo $t_{1/2}$ de eliminación del $VOSO_4$ y su bajo nivel de absorción así como una sustancial mejora de ambos parámetros en caso del BMOV: doble $t_{1/2}$ de eliminación del hueso y absorción de ^{48}V dos a tres veces mayor en la mayoría de tejidos.

El análisis por activación neutrónica (NAA) de la biodistribución del vanadio para el $VO(pic)_2$ y análogos durante un período prolongado, confirmó el orden anterior. Asimismo, se demostró que el aumento de absorción por efecto de la complejación se extiende a otros complejos tipo $VO(L)_2$, específicamente $VO(pic)_2$, $VO(6mpa)_2$ y el $VO(5ipa)_2$. La concentración relativa de vanadio hueso:hígado (ratas STZ) varió considerablemente según el ligando (BMOV, oral, 25 semanas 7:1; $VO(6mpa)_2$ y $VO(pic)_2$, *i.p.*, 11 días, 11:1 y 35:1 respectivamente), indicando la decisiva influencia de este sobre la biodistribución y potencial eficacia IM del complejo.¹⁴

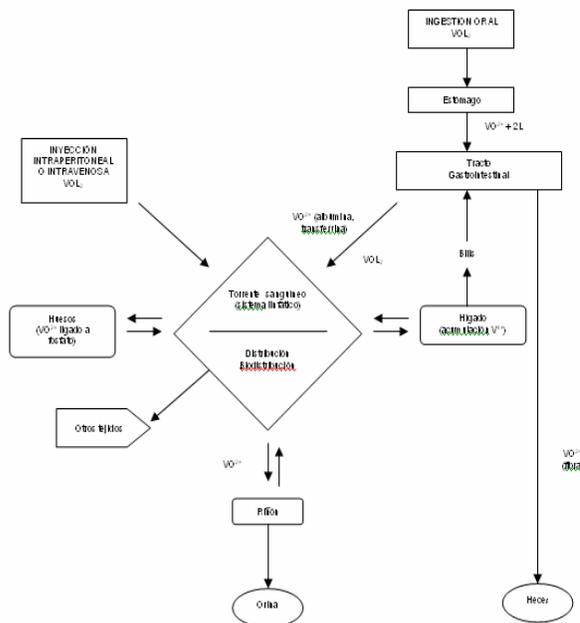


Figura 8. Representación esquemática de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de complejos de vanadio de fórmula general $VO(L)_2$ (modificado de J.J. Rodríguez M., M.A. Altamirano L. 2006; K.H. Thompson, C. Orvig 2006)

En un estudio posterior del mismo grupo de investigación con BEOV marcado radioactivamente, se pudo establecer el grado de disociación de este complejo en el organismo de ratas

luego de su administración oral o *i.p.* Se demostró así, que la mayor parte del BEOV marcado se descompone al ingresar en el torrente sanguíneo, con la fracción intacta persistiendo por menos de una hora luego de su administración oral directa.

Por otro lado, estudios de monitoreo por EPR del ion vanadilo en el sistema circulatorio realizados por Sakurai y colaboradores, mostraron que este desaparecía rápidamente, especialmente cuando se introducía por vía intravenosa como solución de VOSO_4 ($t_{1/2} = 5 \text{ min}$).

Otro aspecto clave a considerar son las posibles interacciones de los complejos vanadilo con las biomoléculas presentes en el organismo capaces de actuar como potenciales ligandos, lo cual puede tener profundos efectos en el metabolismo pudiendo afectar su biodistribución, biotransformación y el mecanismo de acción.

En el caso particular del vanadio, numerosos estudios han demostrado su compleja bioquímica, que involucra una marcada tendencia a coordinar con diversos ligandos del sistema circulatorio y del medio intracelular, tanto grandes (transferrina, albúmina) como pequeños (citrato, ascorbato, glutatona, lactato). Estudios recientes de modelación de especies vanadilo exógenas presentes en el organismo realizados con BMOV, $\text{VO}(\text{pic})_2$ y su derivado $\text{VO}(\text{mpa})_2$ concluyeron que el 90% de los iones VO^{2+} en el sistema circulatorio estaría ligado a aniones citrato. Estudios cinéticos posteriores de caracterización de complejos en formación corroboraron que el ligando maltol sería rápidamente reemplazado por otros más potentes.¹

Por otro lado, también hay que tomar en cuenta las interacciones de los complejos de vanadilo con las proteínas transportadoras de vanadio en el plasma, apotransferrina (apo-Tf) y albúmina (HSA). Aunque la albúmina es la proteína de mayor concentración en la sangre (0,65 mM), la afinidad de la apotransferrina por el catión vanadilo es aproximadamente diez veces mayor, por lo que posee una fuerte tendencia a desmetalarse al complejo.

Las interacciones del BMOV con la apo-Tf y HSA, fueron estudiadas en detalle usando EPR de temperatura variable.²³ Se encontró que la apotransferrina, liga fuertemente al ion VO^{2+} , induciendo la completa disociación del complejo vanadilo. En contraste, la HSA forma un aducto estable con el BMOV, $\text{VO}(\text{ma})_2\text{-HSA}$, lo que permitiría la entrega del complejo intacto a sitios claves para su acción.

Esto introduce una función adicional en el ligando orgánico el que, además de promover la bioabsorción, pueda influenciar la capacidad del complejo de ligarse parcial o totalmente a la albúmina formando un complejo ternario o aducto lo suficientemente estable para contrarrestar en parte la desmetalación inducida por la apotransferrina y mantener al

complejo más tiempo intacto en el plasma, retardando así su tránsito de la sangre a los tejidos, disminuyendo su velocidad de eliminación como VO^{2+} y aumentando por ende su eficacia. Además, el aducto podría aumentar la resistencia a la oxidación de un complejo fácilmente oxidable.

6. Ensayos en Humanos

En vista de la comprobada eficacia de numerosos complejos de vanadio (IV) como agentes antidiabéticos en modelos animales, surgió la interrogante de si este efecto sería reproducible en pacientes humanos.

Los primeros ensayos con sales de vanadio se completaron a mediados de lo 90's en dos centros de investigación de la diabetes en EE.UU.¹ En el caso de los pacientes con diabetes tipo 1, la terapia con NaVO_3 (125 mg/día, 2 semanas), causó una disminución pequeña pero significativa en los requerimientos diarios de insulina y una mejora en la utilización de glucosa en dos de cinco pacientes. En pacientes con la tipo 2, aunque no condujo a un cambio en la dosis del agente hipoglicémico oral, aumentó la sensibilidad a la insulina. Similarmente, el tratamiento con VOSO_4 disminuyó la resistencia a la insulina en pacientes con la tipo 2, produjo una ligera reducción de la glucosa plasmática en ayunas y del $\% \text{HbA}_{1c}$, así como una mejora en la toma de glucosa mediada por la insulina y en la supresión de la producción hepática de glucosa.²⁴ Se observó buena tolerancia y los efectos adversos se limitaron a desórdenes GI leves; tampoco se encontró aumento del stress oxidativo en los individuos.¹

Un estudio más largo (6 semanas), empleando una dosis escalonada de hasta $\sim 1 \text{ mmol V/día}$ como VOSO_4 , fue bien tolerada por 10 de 11 pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, la mejora observada en el control glicémico (20% de reducción de glucosa en plasma y 10% de reducción del $\% \text{HbA}_{1c}$) y sensibilidad a la insulina fue en todos los casos modesta.¹⁴ Esto se atribuye a las bajas dosis de vanadio usadas en los ensayos humanos para evitar posibles efectos tóxicos (de 10 a 20 veces menores que aquellas usadas en la mayoría de estudios animales) y terapias mas cortas.^{3,25}

Asimismo, se observó que la variabilidad de respuesta entre diferentes individuos fue demasiado alta. Esta diferencia en resultados frente a un mismo compuesto se había observado también en ensayos animales al extremo que en muchos de ellos los animales se dividieron en dos grupos según respondieron o no al tratamiento.¹⁴ Entre las posibles causas se encuentran tanto factores fisiológicos como la severidad de la enfermedad al inicio del tratamiento, la presencia o ausencia de reservas endógenas de insulina, la cantidad de sacarosa incluida en la dieta e insuficiencia renal como factores relacionados con el metabolismo, biodistribución y los procesos

biomoleculares.¹ Por otra parte, cabe mencionar que el modo de administración juega un rol muy importante puesto que existen profundas diferencias de respuesta a una droga ingerida oralmente de manera lenta, en agua o alimentos, vía cántula (directamente al estómago) o por inyección *i.p.*

El primer ensayo humano usando un complejo de oxovanadio (IV), el BEOV, completó su fase clínica I el año 2000. El estudio se realizó con cuarenta voluntarios sanos (no diabéticos) entre hombres y mujeres esterilizadas de 18 a 45 años, a los cuales se les dividió en 6 grupos de 4, administrándoseles a 5 grupos una única dosis escalonada entre 10 y 90 mg de BEOV y al sexto grupo una de 50 mg de VOSO₄.

Los objetivos del estudio fueron: (1) Establecer la no toxicidad y la tolerancia de individuos sanos a dosis orales crecientes de BEOV, (2) Determinar la farmacocinética de modestas dosis de BEOV a partir de parámetros plasmáticos, urinarios y fecales, (3) Comparar la biodisponibilidad de dosis orales de BEOV y VOSO₄ molarmente similares y, (4) Estudiar los efectos del ayuno y alimentación sobre la biodisponibilidad del BEOV. No se observaron efectos adversos sobre ninguno de los voluntarios; las funciones gastrointestinales del hígado y riñones así como los parámetros sanguíneos permanecieron dentro de los niveles normales a través de todo el estudio.

El análisis farmacocinético demostró que la eliminación total de vanadio en orina y heces durante un período de 72 horas, medida como porcentaje de la dosis administrada (%AD_{orina} + %AD_{heces}), fue menor del 100% para todas las dosis excepto para la menor. Esto indica que ocurre una acumulación del vanadio no eliminado en los tejidos, principalmente en hueso. Comparando dosis similares de BEOV y VOSO₄ se encontró que el VOSO₄ es absorbido más lentamente (mayor T_{máx}, tiempo que tarda en alcanzar la máxima concentración) y alcanza una mucho menor concentración plasmática máxima (C_{máx}). Además, presenta un menor porcentaje de eliminación en la orina (%AD_{orina}) y su eliminación renal es más lenta.

Por otro lado, se encontró para el BEOV una biodisponibilidad tres veces mayor que para una dosis equivalente de VOSO₄, corroborando resultados anteriores en animales experimentales. En conclusión, quedó demostrada una clara ventaja en el aspecto farmacocinético del BEOV frente al VOSO₄. Finalmente, se encontró que la alimentación ejerce un efecto negativo, disminuyendo drásticamente la biodisponibilidad del BEOV, por lo que debería ser administrado antes de las comidas.¹

7. Avances Recientes en el Diseño y Modo de Administración

El hecho que se haya observado un amplio rango de respuestas- desde ninguna hasta 100% de reducción de la

glucosa- en los diversos complejos ensayados demuestra que, contrariamente a lo que podría pensarse en base a la temprana disociación observada durante el proceso de absorción de los complejos vanadilo y su tendencia a complejarse a diversas biomoléculas presentes en el organismo, los ligandos orgánicos influyen en alto grado la actividad IM, por lo que todo el complejo en conjunto necesita ser considerado al evaluar su efectividad farmacéutica así como toxicidad.

En general, se ha observado que existen varios factores que contribuyen a incrementar el efecto terapéutico de un fármaco de vanadio:¹

- ◆ El adecuado balance de lipofilia e hidrofilia necesario para su efectividad oral.
- ◆ Un rango apropiado de estabilidad para los complejos VO₂: por un lado, deben ser lo suficientemente estables para evitar una degradación por hidrólisis antes de la absorción y por otro, no serlo demasiado, puesto que aquellos que disocian con dificultad tienden a no poseer actividad insulina mimética *in vivo*. En este sentido, cabe mencionar una serie de complejos 5-carboalcoxipicolinato-vanadio (IV, V), recientemente sintetizados por Crans y colaboradores, que son suficientemente estables para no sufrir disociación en el estómago y minimizar así los desórdenes gastrointestinales.
- ◆ Complejos con ligandos no tóxicos como maltol o etilmaltol deben ser preferidos sobre otros que aunque de similar potencia contienen ligandos con un conocido problema de toxicidad como acetilacetato o picolinato.
- ◆ Complejos con ligandos que inhiban una prematura oxidación redox de V(IV) a V(V).
- ◆ Presencia de ligandos que favorezcan la unión total o parcial del complejo a las proteínas transportadoras de vanadio, transferrina y HSA. La mayor actividad del BMOV se ha relacionado con la formación de un aducto estable con la albúmina.²³
- ◆ Uso de ligandos farmacológicamente activos *per se* que introduzcan un potencial efecto sinérgico. Es el caso de los ya mencionados complejos vanadilo con los conocidos hipoglucemiantes orales metformina y tiazolidindionas y, con alicina, un principio activo antioxidante del ajo.

Aparte de un diseño apropiado de complejos de vanadio que potencie su actividad IM a bajas dosis, se han desarrollado métodos alternativos de administración que aumentan la biodisponibilidad del vanadio y disminuyen la incidencia de desórdenes gastrointestinales.

La coadministración de diversos mono- y dihidroxamatos de L-aminoácidos junto con sales de V(IV) o V(V), potencia la acción hipoglucemiantes del vanadio en ratas STZ, probablemente por formación de un quelato *in vivo* en alguna etapa del metabolismo de ambos.¹⁴ El ligando al complejarse al vanadio *in situ* en el organismo actuaría como un transportador hidrofóbico

capaz de atravesar la membrana plasmática por el sistema de transporte natural de aminoácidos.

El g-monohidroxamato de L-ácido glutámico administrado paralelamente al NaVO_3 , vía *ip* a ratas diabéticas STZ, potencia la toma y metabolismo de glucosa *in vitro* del V(V) (4-5 veces) y baja el nivel de glucosa en ratas hiperglicémicas *in vivo* (5-7 veces), siendo más efectivo en una proporción ligando:metal 2:1. Asimismo, activa la lipogénesis en adipocitos en ausencia de vanadio exógeno, a diferencia del isómero D, lo que sugiere su entrada a la célula a través del mecanismo de transporte de aminoácidos.³

Otra estrategia que aprovecha la formación de un complejo *in situ* es la de administrar una sal de vanadio, específicamente NaVO_3 , paralelamente al ácido 4,5-dihidroxi-1,3-benceno-disulfónico (Tiron), un catecoldisulfonato soluble en agua. De esta manera se logró contrarrestar los síntomas tóxicos de la sal manteniendo el efecto hipoglicemiante.¹

Estudios de los procesos de absorción de VOSO_4 en el tracto GI de ratas mostraron que el VOSO_4 administrado directamente al intestino (íleon) es absorbido mucho mejor que aquel oral, resultando en una mayor actividad farmacológica. Bajo esta premisa, se desarrolló un sistema de encapsulamiento entérico de VOSO_4 con ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, el cual permitía liberar el VOSO_4 (contenido a su vez en una cápsula de gelatina) recién al pH 6-7 presente en el íleon. Un seguimiento de la especie vanadilo por EPR, luego de una única dosis oral de dicha cápsula, demostró un aumento de la biodisponibilidad oral a casi el doble con respecto a la cápsula de gelatina no recubierta, una extensión del tiempo de residencia promedio en la sangre a 11,7 horas y el paso a través del estómago sin desintegración minimizando así la irritación gastrointestinal.¹³

8. Referencias

1. Thompson, K.H.; Orvig, C. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 1925-1935
2. Guevara, J.A. *Educación Química* **1996**, 7, 185-189
3. Shechter, Y.; Goldwasser, I.; Mironchik, M.; Fridkin, M.; Gefel, D. *Coordination Chemicals Reviews* **2003**, 237, 3-11
4. Sun, Y.; James, B.R.; Rettig, S.J.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1667-1673
5. Pacheco, J.; Salas, P.; Galli, C. *Revista de Química* **2006**, 20, 3-10
6. Leeson, P.D.; Davis, A.M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6368-6348
7. Thompson, K.H.; Orvig, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 2885-2892
8. Thompson, K.H.; McNeill, J.H.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2561-2571
9. Adachi, Y.; Sakurai, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 428-433
10. Arulmozhi, D.K.; Veeranjanyulu, A.; Bodhankar, S.L. *Indian Journal Pharmacology.* **2004**, 36, 217-221
11. Tuomilehto, J. *Diabetes Care*, **2002**, 25, 1880-1882
12. Diabetes: Guías de tratamiento y Diagnóstico. www.iqb.es/d_mellitus/medico/guias/g10/g10_03.htm Setiembre 2007.
13. Sakurai, H.; Katoh, A.; Yoshikawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1645-1664
14. Thompson, K.H.; Orvig, C. Vanadium compounds in the

Recientemente, se sintetizó un complejo vanadilo con un polímero natural no tóxico, biodegradable y biocompatible, el poli-g-ácido glutámico, $[\text{VO}(\text{g-pga})]$, que resultó prometedor como un sistema para liberación controlada de la especie activa vanadilo. En este complejo, el VO^{2+} se enlaza a cuatro átomos de oxígeno de los grupos carboxilo de la cadena lateral del

La finalidad de usar un biopolímero acoplado a un metalofármaco es la de aumentar la especificidad a puntos claves de la acción de la droga, reducir su toxicidad, aumentar la absorción y proteger el fármaco hacia una degradación bioquímica.

La evaluación *in vitro* en adipocitos de rata mostró que el complejo poseía una mayor actividad IM que el VOSO_4 . Estudios metalocinéticos en ratas indicaron una biodisponibilidad para el $\text{VO}(\text{g-pga})$ mucho mayor que para VOSO_4 . Se evaluaron también sus efectos en ratones STZ, tanto por una única administración oral directa como un tratamiento oral diario por dos semanas, encontrándose efectos hipoglicemiantes.¹³

Por último, la administración transdérmica (vía «patch») usando peroxovanadio complejoado o no a 1,10-fenantrolina en ratas diabéticas STZ, condujo solamente a una modesta reducción de la glucosa sanguínea a pesar del aumento de los niveles de vanadio en plasma.¹⁴

En resumen, existen dos posibilidades de aumentar la efectividad de los fármacos antidiabéticos de vanadio a dosis reducidas para evitar efectos tóxicos. La primera consiste en desarrollar nuevos tipos de complejos vanadilo no tóxicos y con alta biodisponibilidad. La segunda es aumentar la biodisponibilidad de compuestos simples de vanadio mediante introducción de nuevos modos de administración como los citados anteriormente.

- Sigel, H. Sigel, eds. FontisMedia S.A & Marcel Dekker, Inc. Vol. 41, New York, Basel, **2004**, 221-252
15. Adachi, Y.; Yoshida, J.; Kadera, Y.; Yatoh, A.; Takada, J.; Sakurai, H. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3251-3256
16. Saatchi, K.; Thompson, K.H.; Patrick, V.O.; Pink, M.; Yuen, V.G.; McNeill, J.H.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 2689-2697
17. Monga, V.; Thompson, K.H.; Yuen, V.G.; Sharma, V.; Patrick, B.O.; McNeill, J.H.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 2678-2688
18. Saha, T.K.; Yoshikawa, Y.; Yasui, H.; Sakurai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1191-1200
19. Watanabe, H.; Nakai, M.; Komazawa, K.; Sakurai, H. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 876-877
20. Sakurai, H.; Funakoshi, S.; Adachi, Y. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 9, 1629-1640
21. Storr, T.; Mitchell, D.; Buglyó, P.; Thompson, K.H.; Yuen, V.G.; McNeill, J.H.; Orvig, C. *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 212-221
22. Setyawati, I.A.; Thompson, K.H.; Sun, Y.; Lyster, D.M.; Vo, C.; Yuen, V.G.; Battell, M.; McNeill, J.H.; Ruth, T.J.; Zeisler, S.; Orvig, C. *J. Appl. Physiol.* **1998**, 84, 569-575
23. Liboiron, B.D.; Thompson, K.H.; Hanson, G.R.; Lam, E.; Aebischer, N.; Orvig, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5104-5115
24. Srivastava, A.K. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2000**, 206, 177-182
25. Srivastava, A.K.; Mehdi, M.Z. *Diabetic Medicine* **2005**, 22, 2-13