

Síntesis de complejos de cobre y cobalto del principio activo bosentán y estudio de su solubilidad en agua a diferentes pH's.

Jonathan José Ramírez Navarro

Trabajo de Grado para Optar el título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

PHD. en Química Analítica

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

PHD. en Química Analítica

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2019

Agradecimientos

Gracias:

A Dios, por estar conmigo en cada paso en este sueño, por siempre ser la luz que necesitaba en el camino permitiéndome llegar hasta este punto.

A mis padres, por ser una fuente inagotable de amor, inspiración y apoyo en mi vida, gracias por siempre inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mis directores, por marcar cada etapa en este camino universitario, quienes, con la enseñanza de sus valiosos conocimientos, hicieron que pueda crecer día a día como profesional integral, gracias a cada uno de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.

A todos los integrantes del GIQUE, mis futuros colegas, quienes me ayudaron de una manera desinteresada, gracias infinitas por toda su ayuda y buena voluntad.

A mis amigos, Andrey, Rocío y Sebastián, a quienes gracias a su apoyo moral me permitieron permanecer constante, siempre con empeño y dedicación, gracias infinitas por todo su apoyo y diversión.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ustedes.

Tabla de Contenido

Introducción	19
1. Objetivos	20
1.1. Objetivo general	20
1.2. Objetivos específicos	20
2. Hipótesis	21
3. Planteamiento del problema	21
4. Justificación	22
5. Marco de antecedentes	23
5.1. Hipertensión arterial pulmonar	23
5.1.1. Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar.	24
5.1.2. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.	26
5.2. Bosentán	27
5.2.1. Mecanismo de acción del bosentán	28
5.2.2. Farmacodinámica del bosentán	29
5.2.3. Farmacocinética del bosentán	29
5.2.4. Estudios fisicoquímicos y farmacológicos con el bosentán	31
6. Marco referencial	32
6.1. Química de coordinación	32
6.1.1. Aplicaciones de los compuestos de coordinación	34
6.2. Metalofármacos	38
6.3. Química del cobre y cobalto	40

6.3.1. Química del cobre.....	40
6.3.2. Química del cobalto.....	44
7. Sección experimental.....	46
7.1. Síntesis de los complejos.....	46
7.1.1. Síntesis de los complejos por reflujo.....	46
7.1.2. Síntesis de los complejos a temperatura ambiente.....	47
7.1.3. Relaciones estequiométricas de la síntesis de complejos.....	47
7.2. Métodos de caracterización.....	48
7.2.1. Análisis por espectroscopia infrarroja ir.....	48
7.2.2. Análisis por difracción de rayos x.....	48
7.2.3. Análisis térmico tga-dgc.....	50
7.2.4. Análisis por uv-vis.....	50
7.2.5. Estudios de solubilidad.....	50
8. Resultados y discusión.....	52
8.1. Caracterización de la materia prima de bosentán monohidratado.....	52
8.1.1. Análisis por espectroscopia atr-ir del bosentán.....	53
8.1.2. Análisis térmico tga-dsc del bosentán.....	54
8.1.3. Análisis por difracción de rayos x de polvo.....	55
8.2. Síntesis de complejos de bosentán-cobre.....	59
8.2.1. Síntesis por reflujo de complejos de bosentán-cobre.....	59
8.2.2. Síntesis en temperatura ambiente de complejos de bosentán-cobre.....	79
8.3. Síntesis de complejos de bosentán-cobalto.....	84
8.3.1. Síntesis por reflujo de complejos de bosentán-cobalto.....	84

8.3.2. Síntesis en solución de complejos de bosentán-cobalto.	107
8.4. Ensayos de solubilidad a ph's fisiológicamente aproximados.....	112
8.4.1. Ensayos de solubilidad a ph=3.....	112
8.4.2. Ensayos de solubilidad a ph 7.....	116
8.4.3. Ensayos de solubilidad a ph=7,8.....	121
9. Conclusiones	127
10. Recomendaciones	129
Referencias bibliográficas.....	130
Apéndices.....	138

Lista de Tablas

Tabla 1. Frecuencias y modos de vibración del espectro ATR-IR del API.....	54
Tabla 2. Resultados del análisis del patrón de difracción de polvo del ingrediente farmacéuticamente activo.	56
Tabla 3. Cálculo de la variación del patrón de polvo reportado con el patrón de polvo experimental del bosentán.	59
Tabla 4. Asignación de las bandas observadas en los espectros de los productos obtenidos de la reacción del bosentán con sales de cobre por reflujo.....	62
Tabla 5. Resultados del análisis del patrón de difracción de polvo del sólido obtenido a partir de la sal precursora cloruro de cobre mediante el método de reflujo.	66
Tabla 6. Parámetros cristalográficos y condiciones experimentales del registro de datos para el complejo de cobalto.	71
Tabla 7. Comparación de los datos de indexado de monocristal y polvo del sólido de cobre. ...	71
Tabla 8. Enlaces de hidrógenos presentes en el complejo de cobre.	75
Tabla 9. Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $S=O \cdots \pi$, presentes en el sólido de cobre.....	76
Tabla 10. Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, presentes en el sólido de cobre.....	76
Tabla 11. Interacciones de tipo X-H...Cg presentes en el sólido de cobre.	77
Tabla 12. Asignación de las bandas observadas en el espectro del producto obtenido de la reacción del bosentán con la sal de cobre en solución sin calentamiento.	81

Tabla 13. Asignación de los grupos funcionales a los nuevos modos vibracionales, observados en el espectro IR de la Figura 32.	86
Tabla 14. Relación de las transiciones del cobalto según Tanabe y Sugano en el cobalto.....	89
Tabla 15. Parámetros de las fases cristalinas observadas en los sólidos de cobalto.....	92
Tabla 16. Resultados de la fase 1 del patrón de difracción de polvo del sólido obtenido a partir de la sal precursora sulfato de cobalto mediante el método de reflujo.....	92
Tabla 17. Resultados de la fase 2 del patrón de difracción de polvo del sólido obtenido a partir de la sal precursora sulfato de cobalto mediante el método de reflujo.....	93
Tabla 18. Parámetros cristalográficos y condiciones experimentales del registro de datos para el complejo de cobalto.	99
Tabla 19. Comparación de los datos de indexado de la fase obtenida por monocristal y la fase por polvo de las placas del complejo de cobalto.....	100
Tabla 20. Enlaces de hidrógenos presentes en el complejo de cobalto.	104
Tabla 21. Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $S=O \cdots \pi$, presentes en el sólido de cobalto.....	105
Tabla 22. Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, presentes en el sólido de cobalto.....	105
Tabla 23. Parámetros geométricos de las principales interacciones de tipo hidrógeno- π presentes en el sólido de cobalto.....	106
Tabla 24. Asignación de los grupos funcionales a los nuevos modos vibracionales observados en el espectro IR de la Figura 50.	109
Tabla 25. Resultados del ensayo de los sólidos: bosentán, sólido cristalino de cobalto y sólido cristalino de cobre, a pH 3 (pH que simula las condiciones gástricas).....	112

Tabla 26. Parámetros f1 y f2 de las muestras de cobre y cobalto a pH 3.	116
Tabla 27. Resultados del ensayo de los sólidos: bosentán, sólido cristalino de cobalto y sólido cristalino de cobre a pH 7 (pH las condiciones del fluido intestinal).	117
Tabla 28. Parámetros f1 y f2 de las muestras de cobre y cobalto a pH 7.	121
Tabla 29. Resultados del ensayo de los sólidos: bosentán, sólido cristalino de cobalto y sólido cristalino de cobre a pH 7,8 (pH que simula las condiciones del fluido en el intestino delgado).	122
Tabla 30. Parámetros f1 y f2 de las muestras de cobre y cobalto a pH 7,8.	126

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama estructural del bosentán.	28
Figura 2. Estructura reportada del complejo de Zn-bosentán.	32
Figura 3. Estructura química de la arsafenamina (A) y el cisplatino (B).	39
Figura 4. Estructura química de la hemocianina.	42
Figura 5. Espectro experimental por ATR-IR del bosentán (API).	53
Figura 6. Termograma TGA-DSC del principio farmacéuticamente activo (bosentán).	55
Figura 7. Patrón de polvo experimental del bosentán, ingrediente farmacéuticamente activo.	56
Figura 8. Perfil del ajuste LeBail del patrón de polvo del bosentán, (rojo) observado, (negro) calculado, (verde) posición de bragg y (azul) observado-calculado.	58
Figura 9. Imagen tomada en un microscopio de luz polarizada del sólido obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.	60
Figura 10. Espectros ATR-IR del producto obtenido de la reacción del bosentán con la sal cloruro de cobre por reflujo.	61
Figura 11. Producto de coordinación teórica de coordinación del API con metal divalente de cobre.	62
Figura 12. Espectros experimentales por UV-Vis del sólido obtenido por reflujo con cloruro de cobre y del bosentán.	63
Figura 13. Ampliación de la zona entre 320 nm a 500 nm del espectro UV-Vis del sólido de cobre y el bosentán.	64
Figura 14. Superposición del patrón de polvo del bosentán (línea roja), cloruro de cobre (líneas azules) y el sólido experimental obtenido por reflujo (negro).	66

Figura 15. Perfil del ajuste LeBail del patrón de polvo del complejo de cobre obtenido mediante el método de reflujo, observado (rojo), calculado (negro), posición de bragg (verde), observado-calculado (azul).	68
Figura 16. Termo-grama del sólido de síntesis obtenido a partir de la sal precursora cloruro de cobre, TGA (curva verde) y DSC (curva azul).	69
Figura 17. Interacciones nitrógeno y oxígeno presente en el complejo, dando forma al octaedro con el centro metálico de cobre.	72
Figura 18. Unidad asimétrica del complejo de cobre, siendo A) y B) las dos orientaciones espaciales como formas de desorden posicional.....	73
Figura 19. Proyección a lo largo del eje c de la estructura del complejo de cobre.....	73
Figura 20. Proyección a lo largo del eje b de la estructura del complejo de cobre.....	74
Figura 21. Proyección a lo largo del eje a de la estructura del complejo de cobre.....	74
Figura 22. Interacciones intramoleculares de tipo D-H..A, S=O- π y π - π presentes en la molécula de cobre.....	76
Figura 23. Interacciones de tipo X-H..Cg, presentes en el complejo de cobre, interacciones con Cg5 (verde) e interacciones con Cg11 (violeta).	77
Figura 24. Formación de cadenas infinitas por parte de la presencia de interacciones X-H..Cg en el sólido de cobre, interacciones con Cg5 (verde) e interacciones con Cg11 (violeta).	78
Figura 25. Enlaces cooperativos presentes entre las moléculas de agua con fragmentos dentro del sólido de cobre.	79
Figura 26. Sólido obtenido de la síntesis por reflujo con la sal cloruro de cobre.	80
Figura 27. Espectro ATR-IR del producto obtenido de la reacción del bosentán con la sal de cobre en solución sin calentamiento.	81

Figura 28. Espectro UV-Vis del sólido obtenido del proceso de síntesis a temperatura ambiente con la sal de cobre.....	82
Figura 29. Ampliación de la zona entre 320 nm a 500 nm en el espectro UV-Vis del sólido de cobre sintetizado en solución sin calentamiento.....	83
Figura 30. Patrón de difracción de polvo del sólido de cobre obtenido por la síntesis en solución sin calentamiento.	84
Figura 31. Sólido obtenido de la síntesis por reflujo con la sal sulfato de cobalto.....	85
Figura 32. ATR-IR del producto obtenidos por reflujo con la sal de cobalto.	86
Figura 33. Reacción teórica de coordinación del API con metal divalente de cobalto para la formación de un complejo de coordinación con el cobalto en un entorno de tipo Oh.	87
Figura 34. Espectros experimentales UV-Vis del sólido de cobalto obtenido por reflujo y el del bosentán.	88
Figura 35. Ampliación de la zona entre 268 nm a 500 nm en el espectro UV-Vis del sólido de cobalto sintetizado por reflujo.	88
Figura 36. Superposición del patrón de polvo experimental del sólido de cobalto (rojo) con el patrón de polvo del bosentán (verde) y la sal precursora sulfato de cobalto (azul).....	91
Figura 37. Perfil del ajuste LeBail del patrón de polvo del complejo de cobalto obtenido mediante el método de reflujo con la sal precursora sulfato de cobalto, (rojo) observado, (negro) calculado, (verde) posición de bragg de las 2 fases, (azul) observado-calculado.....	96
Figura 38. Superposición de los patrones de los complejos de cobalto obtenidos de las sales precursoras sulfato de cobalto (rojo) y nitrato de cobalto (azul).	97
Figura 39. Termograma del sólido de síntesis obtenido a partir de la sal precursora sulfato de cobalto.....	98

Figura 40. Imágenes del ensayo 1, obtenidas por monocristal de las agujas observadas en el sólido cristalino de cobalto obtenido con CoSO_4 .	100
Figura 41. Imágenes del ensayo 2, obtenidas por monocristal de las agujas observadas en el sólido cristalino de cobalto obtenido con $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$.	101
Figura 42. Interacciones nitrógeno y oxígeno presentes en el complejo, que dan forma al octaedro con el centro metálico de cobalto.	101
Figura 43. Unidad asimétrica del complejo mostrando las dos orientaciones espaciales A y B , formas de desorden posicional.	102
Figura 44. Proyección a lo largo del eje b de la estructura del complejo de cobalto.	103
Figura 45. Proyección a lo largo del eje a de la estructura del complejo de cobalto.	103
Figura 46. Principales interacciones intermoleculares de tipo D-H--A, $\text{S}=\text{O} \cdots \pi$ y $\pi \cdots \pi$ observadas en el complejo de cobalto.	105
Figura 47. Interacciones hidrogeno- π presentes en la molécula de cobalto, Cg9 (línea con corte verde) y Cg10 (línea con corte violeta).	106
Figura 48. Enlaces cooperativos presentes en la reconstrucción molecular de cobalto.	107
Figura 49. Sólidos obtenidos de la síntesis en solución con la sal sulfato de cobalto.	108
Figura 50. ATR-IR del sólido obtenido por síntesis a temperatura ambiente con la sal sulfato de cobalto.	109
Figura 51. Espectro UV-Vis del sólido obtenido del proceso de síntesis a temperatura ambiente con la sal sulfato de cobalto.	110
Figura 52. Ampliación de la zona entre 268 nm a 500 nm del espectro UV-Vis del sólido de cobalto sintetizado a temperatura ambiente.	110

Figura 53. Patrón de difracción de polvo del sólido de cobalto obtenido por la síntesis en solución sin calentamiento.	111
Figura 54. Curva de calibración a pH 3 del ingrediente farmacéuticamente activo bosentán....	113
Figura 55. Curva de calibración a pH 3 del sólido cobre obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.	114
Figura 56. Curva de calibración a pH 3 del sólido cobalto obtenido de la síntesis por reflujo con sulfato de cobalto.	114
Figura 57. Test de solubilidad a pH 3,1 (buffer citrato) de los sólidos R-BSN-CuCl ₂ y R-BSN-CoSO ₄	115
Figura 58. Curva de calibración a pH 7 del ingrediente farmacéuticamente activo bosentán....	118
Figura 59. Curva de calibración a pH 7 del sólido cobre obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.	118
Figura 60. Curva de calibración a pH 7 del sólido cobalto obtenido de la síntesis por reflujo con sulfato de cobalto.	119
Figura 61. Test de solubilidad a pH neutro (agua destilada) de los sólidos R-BSN-CuCl ₂ y R-BSN-CoSO ₄	119
Figura 62. Curva de calibración a pH 7,8 del ingrediente farmacéuticamente activo bosentán.	123
Figura 63. Curva de calibración a pH 7,8 del sólido cobre obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.	123
Figura 64. Curva de calibración a pH 7,8 del sólido cobalto obtenido de la síntesis por reflujo con sulfato de cobalto.	124
Figura 65. Test de solubilidad a pH 7,8 (buffer fosfato) de los de los sólidos R-BSN-CuCl ₂ y R-BSN-CoSO ₄	124

Lista de Apéndices

Apéndice A. Cálculo de los parámetros f_1 y f_2 para el comportamiento experimental del bosentán y de los complejos de cobre y cobalto a pH 3.....	138
Apéndice B. Cálculo de los parámetros f_1 y f_2 para el comportamiento experimental del bosentán y de los complejos de cobre y cobalto a pH 7.....	140
Apéndice C. Cálculo de los parámetros f_1 y f_2 para el comportamiento experimental del bosentán y de los complejos de cobre y cobalto a pH 7,8.....	142

Resumen

TITULO: SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COBRE Y COBALTO DEL PRINCIPIO ACTIVO BOSENTÁN Y ESTUDIO DE SU SOLUBILIDAD EN AGUA A DIFERENTES pH'S.*

AUTOR: JONATHAN JOSÉ RAMÍREZ NAVARRO**

PALABRAS CLAVE: COMPLEJOS METÁLICOS, BOSENTÁN, METALOFÁRMACOS, ANÁLISIS ESTRUCTURAL, PERFILES DE DISOLUCIÓN.

DESCRIPCIÓN:

La baja solubilidad y velocidad de disolución de algunos ingredientes farmacéuticamente activos (API por sus siglas en inglés), es una limitación importante para el transporte y la absorción oral. Por esta razón, uno de los ejes de investigación en la industria farmacéutica se centra en la modificación de un API para mejorar algunas de sus propiedades mediante la complejación con los llamados "metales esenciales", ya que los complejos metálicos de los fármacos pueden modificar algunas de las propiedades fisicoquímicas importantes tales como estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución. Este trabajo de investigación está centrado en la síntesis y caracterización de complejos de cobre y cobalto del bosentán, un principio activo indicado como controlador de la hipertensión arterial pulmonar. La síntesis de los materiales se llevó a cabo a temperatura ambiente y por reflujo. Los complejos obtenidos en cada uno de los procesos de síntesis se caracterizaron por métodos espectroscópicos (UV-Vis, IR), técnicas de difracción de Rayos X y análisis térmico (TGA-DSC). Las pruebas de solubilidad se realizaron en tres medios acuosos a pH = 3, pH = 7 y pH = 7,8. El estudio estructural de los complejos muestra que los centros metálicos presentan una conformación octaédrica no regular de carga neutra, que conjuga con dos moléculas de bosentán, perpendiculares entre sí, que actúan como ligandos tridentados, anclando con dos átomos nitrógeno (mediante enlace covalente coordinado) y un átomo de oxígeno (mediante interacción de tipo contra-ion) en cada una de las entidades del API. Esta conformación les otorga propiedades fisicoquímicas particulares a los sólidos, como cambios de solubilidad a diferentes pHs, pues considerando a cantidad máxima de producto total disuelto en 24 horas en cada uno de los sólidos, se logró determinar que el complejo de cobre presenta mayor solubilidad en medios ácidos, que el complejo de cobalto y el API, mientras que el complejo de cobalto presenta mayor solubilidad en medios básicos, que el API y el complejo de cobre.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, PHD. en Química Analítica Codirector: Robert Antonio Toro Hernandez, PHD. en Química Analítica

Abstract

TITLE: SYNTHESIS OF COPPER AND COBALT COMPLEXES OF THE ACTIVE PRINCIPLE BOSENTÁN AND STUDY OF ITS SOLUBILITY IN WATER AT DIFFERENT pH'S.*

AUTOR: JONATHAN JOSÉ RAMÍREZ NAVARRO**

KEYWORDS: METAL COMPLEXES, BOSENTÁN, METALLO-DRUGS, STRUCTURAL ANALYSIS, DISSOLUTION PROFILES.

DESCRIPTION:

The low solubility and dissolution rate of some pharmaceutical active ingredients (APIs) is an important limitation for transport and oral absorption. For this reason, one of the axes of research in the pharmaceutical industry focuses on the modification of an API to improve some of its properties by complexing with the so-called "essential metals", since the metal complexes of drugs, can modify some of the important physicochemical properties such as stability, solubility and dissolution rate. This research work is focused on the synthesis and characterization of copper and cobalt complexes of bosentán, an active principle indicated as a controller of pulmonary arterial hypertension. The synthesis of the materials was carried out at room temperature and by reflux. The complexes obtained in each processes of the synthesis were characterized by spectroscopic methods (UV-Vis, IR), X-ray diffraction techniques and thermal analysis (TGA-DSC). The solubility tests were carried out in three aqueous media at pH = 3, pH = 7 and pH = 7.8. The structural study of the complex showed that the metallic centers have a non-regular octahedral conformation of neutral charge, which conjugates with two molecules of bosentán, perpendicular to each other, that act as tridentate ligands, anchoring with two nitrogen atoms (by means of covalent bonding) and an oxygen atom (by interaction type counter-ion) in each of the API entities. This conformation gives particular physicochemical properties to the solids, such as changes in solubility at different pHs, since considering the maximum amount of total product dissolved in 24 hours in each of the solids, it was determined that the copper complex has greater solubility in acidic media, than the cobalt complex and the API, while the cobalt complex has greater solubility in basic media, than the API and the copper complex.

* Degree work

** Science Faculty. School of Chemistry. Director: José Antonio Henao Martínez, PHD. in Analytical Chemistry Co-director: Robert Antonio Toro Hernández, PHD. in Analytical Chemistry

Introducción

La Química Bioinorgánica ha tenido un importante y continuo desarrollo durante las últimas décadas generando un fuerte impacto en áreas como la ciencia y la tecnología, ya que el creciente desarrollo de la llamada Química Inorgánica Medicinal y, en particular, la química de nuevos fármacos basados en la utilización de complejos metálicos, es una de las consecuencias más notables y valiosas, ya que ofrece nuevas y variadas posibilidades a la industria farmacéutica.

Por ello, en consecuencia directa de los rápidos y incesantes avances en este campo, el presente trabajo de grado tiene por objeto formar metalofármacos mediante la utilización de un ingrediente farmacéuticamente activo (Bosentán), el cual se espera que en unión con centros metálicos como el cobre y el cobalto, mediante síntesis química por reflujo y a temperatura ambiente, generen materiales de tipo cristalino que presenten un notable cambio en las propiedades fisicoquímicas del ingrediente farmacéuticamente activo, las cuales permitan ser caracterizadas y analizadas por métodos instrumentales como la espectroscopia UV e infrarroja, así como análisis por TGA y difracción de rayos X.

1. Objetivos

1.1. Objetivo General

- Sintetizar y caracterizar por métodos espectroscópicos, térmicos y difractométricos complejos de cobre y cobalto del bosentán.

1.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar por vía húmeda complejos de cobre y cobalto del bosentán.
- Caracterizar por métodos espectroscópicos y térmicos los complejos obtenidos.
- Determinar la estructura cristalina de los complejos de cobre y cobalto del bosentán sintetizados.
- Determinar la solubilidad de los metalo-fármacos sintetizados en condiciones fisiológicas simuladas en perfiles de pH en un intervalo de 1-8.

2. Hipótesis

El bosentán formará complejos de cobre y cobalto, esta modificación mejorará las condiciones de solubilidad en medio acuoso del bosentán, con lo cual, se podría generar un avance en la clasificación en el BCS como de clase I, es decir, un fármaco de alta solubilidad y permeabilidad con alto rendimiento terapéutico (alta eficacia).

3. Planteamiento Del Problema

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una dolencia poco frecuente que afecta entre 15 a 50 personas por millón de habitantes. Su origen se encuentra en una elevada presión sanguínea en las arterias que se dirigen del corazón a los pulmones, conocidas como las arterias pulmonares. Este aumento en la presión sanguínea ejerce presión sobre el corazón llegando finalmente a colapsar el lado derecho. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad muy grave e incurable. No obstante, en la actualidad existen múltiples tratamientos que pueden ser beneficiosos para las personas que la sufren, mejorando su calidad de vida (Ordoñez Vázquez, Montes Castillo, & Mora Soto, 2010).

No existe ningún estudio clínico que recomiende algún medicamento específico con mayor énfasis que otro, aunque existen cuatro tipos de fármacos específicos para el tratamiento de la HAP (Ordoñez Vázquez et al., 2010). Entre los fármacos indicados para tratar esta enfermedad se encuentra el bosentán. Este principio activo es un antagonista no peptídico del receptor humano endotelina-I, ampliamente recomendado para el tratamiento de esta enfermedad (Weber et al.,

1999). Sin embargo, este fármaco presenta algunos problemas con respecto a su comportamiento fisicoquímico. El bosentán es clasificado como un fármaco BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) de clase II, es decir, un fármaco de alta permeabilidad y baja solubilidad, que afecta la biodisponibilidad absoluta la cual es de aproximadamente el 50% (Weber et al., 1996), lo que resulta en su bajo rendimiento terapéutico (baja eficacia).

4. Justificación

La investigación del papel de los metales en la estructura celular, su función y el metabolismo, ha mostrado que algunos de ellos, en unión con principios activos (metalofármacos), presentan propiedades potenciales para su uso terapéutico debido a que pueden cambiar algunas de las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas de los principios farmacéuticos activos (del inglés, *Active Pharmaceutical Ingredient-API*). Estos cambios se deben a las propiedades intrínsecas de los metales, tales como la actividad redox, acidez, electrofilia, presencia de especies catiónicas, aniónicas o radicalarias, propiedades magnéticas, espectroscópicas y a la radiactividad (Abrams & Orvig, 1999), ofreciendo algunas posibilidades tentadoras para el futuro desarrollo de los metalofármacos. Por esta razón, la síntesis de complejos metálicos del bosentán con cobre y cobalto podría potenciar algunas de sus propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas, entre las que se destacan el aumento de su efectividad y la estabilidad en los fluidos corporales en condiciones fisiológicas normales, lo cual conduce a requerimientos de menores dosis y por consiguiente, una disminución de los efectos colaterales adversos, así como periodos más cortos de tratamiento.

5. Marco de antecedentes

5.1. Hipertensión Arterial Pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una dolencia poco frecuente que afecta a 15-50 personas por millón de habitante y surge como consecuencia de los cambios estructurales que se producen en el lecho arterial pulmonar, tales como los fenómenos de vasoconstricción, remodelado vascular y trombosis “in situ”. Estas alteraciones estructurales son responsables del incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, la sobrecarga del ventrículo derecho y el fallo cardíaco posterior (Hoepfer, Bogaard, Condliffe, Frantz, & Khanna, 2013). El diagnóstico es hemodinámico y se establece si existe una elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) superior a 25 mm Hg en reposo (sentada, acostada o parada sin hacer esfuerzos) o 30 mm Hg en el ejercicio (Frazier, 1999). Entre las causas de este aumento de presión se encuentra el estrechamiento de los vasos sanguíneos debido a la tensión de los músculos que los rodean, lo cual se conoce como “vasoconstricción”; cambios en la forma y el espesor de las paredes de los vasos sanguíneos debido a un crecimiento del músculo; hinchazón de las paredes de los vasos sanguíneos por causa de una inflamación; así como la formación de pequeños coágulos de sangre en los vasos sanguíneos (Organización de Pacientes (HPE-ORG Pacientes), 2013).

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, grave, progresiva, crónica y de manejo complicado, causada por diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden desencadenarla. La HAP se asocia con un importante incremento del riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular y deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la padecen, pues las personas

afectadas sufren de fatiga, dolor en el pecho, disnea o sensación de falta de aire, mareos y síncope ante el esfuerzo, y esto les incapacita para efectuar actividades físicas cotidianas con normalidad como caminar, subir escaleras, conducir, llevar peso, vestirse, asearse o peinarse. Lo anterior conlleva a tener consecuencias negativas en el aspecto emocional, mental, vital y social del paciente.

La fase inicial de la enfermedad suele ser asintomática, por lo que a menudo no hay síntomas ni signos aparentes de enfermedad cuando el paciente está en reposo. La aparición de las primeras manifestaciones clínicas suele coincidir con el patrón que presentan muchas otras patologías comunes, incluyendo enfermedades pulmonares y cardíacas (“LA HIPERTENSIÓN PULMONAR | Hipertensión Pulmonar España Organización de Pacientes,” n.d.).

En la etiopatogenia, las cuales son las causas y mecanismos de cómo se produce una enfermedad concreta, se reconoce una alteración en las señales que controlan fundamentalmente el equilibrio vasoconstrictor-vasodilatador a nivel del endotelio, con un desbalance hacia la proliferación y vasoconstricción, en las que están involucradas 3 vías patogénicas: La del Óxido nítrico (ON), de la Prostaciclina (PG) y de la Endotelina (ET) (Zangolin & Llancaque, 2015), en donde los niveles de las moléculas pro-vasodilatadoras y antiproliferativas, como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, disminuyen; mientras que las moléculas pro-vasoconstrictoras y pro-proliferativas, como el tromboxano A₂ y la endotelina 1 (ET-1) aumentan.

5.1.1. Clasificación de la Hipertensión Arterial Pulmonar. Existen diferentes tipos de HAP, que pueden ser clasificados, de forma general en tres categorías principales, con un cuadro clínico similar y cambios patológicos de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos, entre ellas se incluyen (Organización de Pacientes (HPE-ORG Pacientes), 2013):

- ✓ *La hipertensión arterial pulmonar “idiopática”* es una hipertensión arterial pulmonar sin una causa clara.
- ✓ *La hipertensión arterial pulmonar “heredable”* se da cuando la enfermedad tiene su origen en un problema genético familiar. Las mutaciones genéticas más importantes asociadas a la hipertensión arterial pulmonar familiar afectan al gen BMPR2, que contiene el código de una proteína que se encuentra en la superficie de las células que revisten las arterias pulmonares.
- ✓ *La hipertensión arterial pulmonar asociada* se da cuando la enfermedad aparece en pacientes con otras dolencias. Casos de este tipo incluyen enfermedad cardíaca congénita, la infección por VIH, las enfermedades hepáticas y aquellas relacionadas con el tejido conjuntivo (tales como la esclerodermia o el lupus eritematoso). El uso de píldoras para adelgazar, cocaína o anfetaminas también puede aumentar las posibilidades de sufrir hipertensión arterial pulmonar.

El manejo y curso clínico de cada una de estas clasificaciones de la HAP puede presentar variaciones, por lo que es importante llevar a cabo una adecuada clasificación del tipo de HAP que presenta el paciente para determinar su óptimo manejo.

En función de la intensidad de los síntomas que presenten los pacientes con HAP, éstos se clasifican en cuatro clases funcionales determinadas por la OMS, las cuales son (Chin & Rubin, 2008):

- *Clase I:* Pacientes con HAP pero sin limitación de la actividad física. La actividad física no produce disnea ni cansancio, dolor torácico o estado presincopeal.

- *Clase II:* Pacientes con HAP con leve limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. La actividad física habitual produce disnea o cansancio excesivo, dolor torácico o estado presincopal.
- *Clase III:* Pacientes con HAP con importante limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. Una actividad física menor de la habitual produce disnea o cansancio.
- *Clase IV:* Pacientes con HAP con incapacidad para realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardiaca derecha. Puede presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

5.1.2. Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. Aunque la hipertensión arterial pulmonar es incurable, se han hecho grandes avances en la comprensión de la enfermedad durante la década pasada, lo cual ha redundado en mejoras sustanciales en el tratamiento. Hoy día el tratamiento permite practicar ejercicio de manera más prologada y mejorar la calidad de vida en general. La mayoría de los tratamientos con fármacos tienen como propósito detener o reducir los procesos que bloquean las arterias pulmonares y producen un aumento en la presión.

Diferentes tratamientos pueden ayudar a diferentes personas y continuamente se están desarrollando y probando nuevos fármacos. Estos generalmente implican el uso de vasodilatadores como bloqueadores de los canales de calcio, anticoagulantes, diuréticos o vía intravenosa de algunos bloqueadores de las 3 vías como lo son:

- ✓ Bloqueadores de los Receptores de Endotelina:
 - **Bosentán:** Es un bloqueador dual de los receptores A y B de endotelina (ET-1) y disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, aumentando el

gasto cardiaco sin aumento de la frecuencia Ambrisentan, Treprostinil, Iloprost, Beraprost sódico, entre otros.

- **Ambrisentan:** Esta medicación detiene el engrosamiento de las paredes de las venas por células anormales. Actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina de tipo A (ET_A).
- ✓ Análogos de las Prostaciclinae
 - **Iloprost.** Análogo de la prostaciclina, inhibe la agregación plaquetaria, dilata arteriolas y vénulas, disminuye la permeabilidad vascular aumentada y activa la fibrinólisis.
 - **Epoprostenol Sódico:** Es un inhibidor de la agregación plaquetaria de la prostaglandina inhibidora, estimulando el adenilatociclasa, incrementando los niveles de AMPc.
- ✓ Bloqueadores de la Fosfodiesterasa-5
 - **Tadalafilo:** Inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE5).
 - **Citrato de Sildenafil:** Inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de guanosina monofosfato cíclica (GMPc).

5.2. Bosentán

El Bosentán (4-terc-butil-N- [6- (2-hidroxietoxi) -5- (2-metoxifenoxi) -2- (pirimidin-2-il) pirimidin-4-il] bencen-1-sulfonamida, C₂₇H₂₉N₅O₆S, Figura 1), es un sólido de color amarillo pálido a blanquecino con una temperatura de fusión en el rango de 107 a 110 °C (Kumar & Sankar, 2011)(Husain, Mitra, & Bhasin, 2011).Este compuesto es poco soluble en agua (1,0 mg/100 ml)

y en soluciones acuosas a pH bajo (0,1 mg/100 ml a pH 1,1 a 4,0; 0,2 mg /100 ml a pH 5,0). Sin embargo, su solubilidad aumenta a valores de pH superiores a 7 (43 mg/100 ml a pH 7,5).

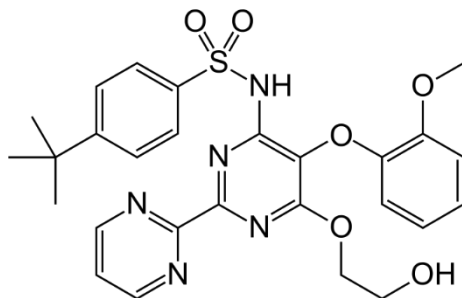


Figura 1. Diagrama estructural del bosentán.

Este API es un bloqueador dual de los receptores A y B de endotelina (ET-1) y disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, aumentando el gasto cardiaco sin aumento de la frecuencia. En Colombia, este importante API se comercializa generalmente en presentación de tabletas con los nombres comerciales Tracleer®, el cual generalmente se comercializa en concentraciones de 125 mg y 62,5 mg (Kumar & Sankar, 2011)(Husain et al., 2011).

5.2.1. Mecanismo de acción del Bosentán. El bosentán es un antagonista dual de los receptores de la endotelina con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B), donde disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2013).

En el tratamiento de la HAP, el bosentán compite con la unión de la ET1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET_A y ET_B, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET_A ($K_i = 4,1 - 43$ nanomolar) que por los receptores ET_B ($K_i = 38 - 730$ nanomolar). Esto hace que el bosentán sea un antagonista específico de los receptores ET (Ministerio de sanidad política social

e igualdad, 2013), controlando con ello la fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y ET_B situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio (Ordoñez Vázquez et al., 2010).

5.2.2. Farmacodinámica del Bosentán. El bosentán aumenta las concentraciones plasmáticas de ET en un factor de 2-3 veces, inhibiendo en el proceso los efectos presores de los péptidos ET sobre los receptores ET_A y ET_B, y disminuye la presión sanguínea y la resistencia vascular periférica. En ensayos animales, el bosentán no solo previno el desarrollo de hipertensión pulmonar, sino que también revertió la hipertensión pulmonar establecida, además de favorecer la remodelación vascular. En contraste con estas situaciones patológicas, el bosentán no tiene un efecto reductor de la presión arterial significativa, por tanto la disminución de la presión arterial inducida por el bosentán no se asocia con un aumento en la frecuencia cardíaca (Weber et al., 1996).

5.2.3. Farmacocinética del Bosentán

- ✓ **Absorción:** En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta del bosentán es aproximadamente del 50% y no se ve afectada por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 3 a 5 horas (van Giersbergen PLM, 2003).

- ✓ **Distribución:** El bosentán se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas en un valor >98%, principalmente a la albúmina y no penetra en los eritrocitos. Tras una dosis intravenosa de 250 mg, se determinó un volumen de distribución (V_{ss}) de unos 18 litros.
- ✓ **Biotransformación y eliminación:** Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento es de 8,2 L/h. donde la semivida de eliminación terminal o tiempo de vida media ($t_{1/2}$) es de 5,4 horas. El suministro de bosentán después de la administración intravenosa y oral es aproximadamente 2 veces mayor en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar que en sujetos adultos sanos.
- ✓ Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de bosentán disminuyen gradualmente de 50% a 65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de las enzimas hepáticas implicadas en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.
- ✓ El bosentán se metaboliza en el hígado y es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático y menos del 3% de una dosis oral se excreta en la orina (van Giersbergen PLM, 2003). Este fármaco forma tres metabolitos, de los cuales solo uno es farmacológicamente activo. Este metabolito se excreta principalmente inalterado por vía biliar. En pacientes adultos, la exposición al metabolito activo es mayor que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo puede estar incrementada en pacientes con evidencia de presencia de colestasis. En ensayos *in vitro* el bosentán inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos y por consiguiente, no se espera que el bosentán aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados.

5.2.4. Estudios fisicoquímicos y farmacológicos con el Bosentán. En algunos estudios llevados a cabo con el bosentán, sobre pacientes con HAP (Channick, 2001) ha demostrado que al utilizar este API hay una mejora en la tolerancia al ejercicio cardíaco, el cual bajo tratamiento constante y sostenido se puede mantener por 1 año o más (Sitbon, 2003), así como un beneficio en pacientes con enfermedad pulmonar hipertensión asociada con cardiopatía congénita (Apostolopoulou, 2007), incluyendo el síndrome de Eisenmenger (Diller, 2007), enfermedad pulmonar tromboembólica crónica hipertensión (Hoepfer & Bonderman, 2005), e hipertensión pulmonar asociado con la infección por VIH (Barbaro, 2006). Sin embargo, aunque hay alguna evidencia de que la supervivencia a la enfermedad puede mejorarse en el tratamiento con este medicamento, a nivel estadístico no se nota una mejora sobre los efectos sobre la mortalidad (McLaughlin, 2005), esto posiblemente asociado a la baja biodisponibilidad y/o solubilidad que presenta esta molécula.

Por ello, se han mostrado en pocos experimentos que la dispersión sólida (SD por sus siglas en inglés) de este fármaco en medios lipídicos, poliméricos, hidrofílicos y tensioactivos, ha confirmado variaciones importantes en la mejora de su solubilidad y la tasa de disolución, demostrando que el fármaco cristalino se convierte con éxito en forma amorfa mediante la fabricación de SD, potenciando con ello a la disolución de un fármaco poco soluble en agua (Panda, Das, & Panigrahi.L, 2016).

Adicionalmente, algunos estudios han enmarcado el tratamiento de este medicamento para la modificación de algunas propiedades, como la biodisponibilidad absoluta, la solubilidad, entre otras. Investigadores como Akbar y colaboradores, proponen la modificación por formación de complejos con centros metálicos como el Zn (Figura 2) (Khandar et al., 2017), en donde con la adición de este centro metálico, se logra modificar los perfiles de solubilidad y disolución de

bosentán. Por ello, mediante el estudio de estos complejos a tres diferentes pHs (0,4, 7,4 y 8,5 en solución acuosa), se evidencia un cambio sustancial de estas propiedades ya que se logra obtener mayores perfiles de velocidad de solubilidad del complejo Zn-API en las primeras 9 horas, en comparación con la velocidad de disolución de bosentán como API.

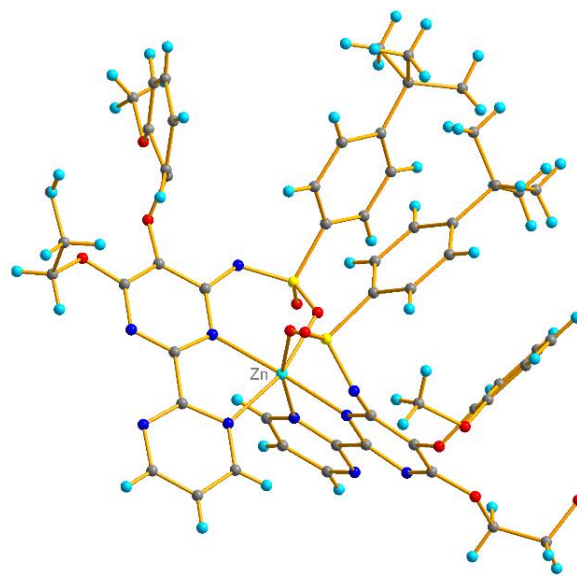


Figura 2. Estructura reportada del complejo de Zn-bosentán.

Sin embargo, este ha sido uno de los únicos reportes conocidos de la modificación de este fármaco mediante la formación de complejación ternaria con metales esenciales, aunque hay un gran potencial en el uso de metales como el cobre o cobalto.

6. Marco referencial

6.1. Química de Coordinación

La Química de Coordinación tiene como objeto el estudio de los compuestos químicos o complejos, en los que un átomo (o grupo de átomos) metálico central que posee orbitales de

valencia no ocupados, rodeado por moléculas o iones que poseen pares de electrones no compartidos, que pueden formar enlaces covalentes coordinado con los orbitales vacíos del metal (“Complex,” 2014).

Las propiedades de los complejos dependerán tanto de las características del ion metálico central como de la naturaleza de los ligandos. A su vez, el comportamiento del ion metálico en el proceso de formación de una especie compleja está determinado fundamentalmente por su carga, tamaño, el número atómico y configuración electrónica de la capa de valencia; por ello, el ion metálico central condicionará, en gran medida, el valor del número de coordinación y la fortaleza del enlace metal-ligando, donde el tipo y número de orbitales vacíos otorgarán el carácter ácido-base de dicho ion, el cual podrá comportarse como ácido duro o blando de Pearson (Rayner Canham, 2000).

En lo referente al ligando, dependiendo de cuales sean los átomos donadores, éste se comportará como base dura o blanda de Pearson (Rayner Canham, 2000), formando enlaces más o menos fuertes con el ion central (ácido duro o blando, respectivamente). En general, cuanto mayor es la fuerza de un grupo ligante como base, mayor es su tendencia a formar complejos estables (Kauffman, 1987). Los ligandos con dos o más átomos donadores pueden dar lugar a la formación de especies complejas más estables (complejos quelatos) que los ligandos monodentados, debido al efecto más favorable en la variación de entropía asociada a su formación (Huheey, Keiter, & Kelter, 2003).

Estas condiciones tan particulares de los centros metálicos y de los ligandos, le otorgan a los complejos metálicos, una serie de rasgos notables como:

- ✓ Presentan una gran variedad de números de coordinación y geometrías, que da lugar a una amplia diversidad estructural.

- ✓ Son susceptibles a química combinatoria, ya que se construyen desde un centro común y las reacciones de intercambio de ligandos habitualmente ocurren con una tendencia predecible.
- ✓ Exhiben propiedades únicas y adaptables, como las cinéticas de intercambio de ligandos, propiedades catalíticas, actividades redox, acidez de Lewis, acceso a especies radicalarias, propiedades magnéticas y espectroscópicas, radioactividad, entre otras.

Por este motivo, la química de coordinación cobra gran importancia, ya que, gracias a la introducción de la teoría del campo de los ligandos, que incluye a su vez la teoría del campo cristalino y aspectos mecánico-ondulatorios, se logra describir mediante enlaces policéntricos las uniones metal-ligando, así como resolver problemas relacionados con la estructura, la naturaleza del enlace y la estabilidad de los compuestos. Además, la inclusión de la teoría funcional de la densidad (DFT) permite un conocimiento más profundo de la estructura electrónica de los compuestos de coordinación, la cual está siendo utilizada para calcular parámetros espectroscópicos, predecir estructuras con precisión y comprender la reactividad química (McCleverty & Meyer, 2004), reconociendo con ello el papel crucial que desempeñan ciertos compuestos de coordinación en procesos biológicos de interés (Química Bioinorgánica).

6.1.1. Aplicaciones de los Compuestos de Coordinación. Los compuestos de coordinación tienen aplicación en muchos ámbitos de la ciencia, dentro de los que se destacan la química analítica, la química industrial, la tecnología y la química bioinorgánica. En el campo de la química analítica, las reacciones de formación de complejos son ampliamente utilizadas tanto en la realización de determinaciones cualitativas y cuantitativas, como para el enmascaramiento de iones interferentes (F. Burriel Martí, F. Lucena Conde, S. Arribas Jimeno, J. Hernández Méndez

& F. Burriel Martí, 2006). Dentro de este campo es frecuente el uso de compuestos de coordinación para determinar la cantidad de un material por métodos gravimétricos.

En la química industrial, los compuestos de coordinación pueden actuar como catalizadores en reacciones de gran importancia, como las de polimerización, hidrogenación, isomerización, dismutación, oxidación de olefinas, entre otras. Esto está directamente asociado a que los complejos de metales de transición presentan efectos como la ruptura de un enlace en una determinada molécula o la redistribución de la densidad electrónica, otorgando con ello la capacidad para coordinar grupos de manera específica, dando lugar a una alta regio- y estereo-especificidad (Green & MINGOS, 1968); en este caso es frecuente el uso de catalizadores basados en centros metálicos de Fe, Co, Ni, Cu, Ru, Rh, Pd, Ir y Pt.

En general, algunas de las aplicaciones tecnológicas de los compuestos de coordinación son las siguientes:

- ✓ *Tintes y pigmentos*: Se asocia a la coloración que presentan los complejos metálicos, la cual ha permitido su utilización como componentes principales en colorantes de pigmentos, tintes, tintas y pinturas industriales (Rodgers, Cabañas, & Regi, 1995), un ejemplo de esto, son algunos compuestos de cromo, como el Neoland Blue 2G y el Perlan Fast Violet BT, los cuales se usan como pigmentos en la industria textil.
- ✓ *Aplicaciones fotográficas*: En esta industria se han usado algunos compuestos de coordinación, como los haluros de plata, quelatos de aluminio usados comúnmente como filtros, complejos de salicilaldimina, que actúan como centros catalizadores que aceleran la oxidación del color y compuestos de cobalto(III) como sistemas de ampliación (Wilkinson, Gillard, & McCleverty, 1987).

- ✓ *En radiofarmacia:* Juega un papel crucial en el aislamiento y utilización de radionúclidos metálicos, aunque las aplicaciones actuales están dirigidas a aplicaciones de diagnóstico por imagen y análisis clínicos. Así, por ejemplo, para el estudio de la estructura y función del riñón, los agentes de imagen que más se usan son complejos de ^{99}Tc , como agentes de imagen del corazón se usan complejos de una gran variedad de núclidos, incluyendo ^{99}Tc , ^{201}Tl , ^{43}K , ^{129}Cs y ^{81}Rb (Lever, 2004).
- ✓ *Materiales electrocrómicos:* Los complejos de metales de transición, debido a sus propiedades redox y a su coloración intensa, se utilizan como materiales electrocrómicos ya que presentan la propiedad de cambiar de espectro de absorción y generalmente de color al cambiar su estado de oxidación por la aplicación de una diferencia de potencial externa. Un ejemplo de ello son los espejos antirreflectantes, en construcción (control de sobrecalentamiento de edificios, ventanas inteligentes), en oftalmología (protección ocular), como indicadores de la temperatura para sistemas de seguridad y como filtros ópticos, entre otros (Mortimer & Rowley, 2004).
- ✓ *Detergentes:* En estos casos los complejos se usan como agentes de soporte, los cuales, con frecuencia corresponden a un agente quelante; su efecto consiste en complejar los cationes del agua dura y así impedir que interfieran con el agente tensoactivo. Para controlar los niveles de iones metálicos traza en diversos procesos de fabricación en la industria textil, papelera, alimenticia y la del caucho (Rodgers et al., 1995).

Entre otras aplicaciones de los complejos de metales de transición se citan el uso de complejos con estructuras poliméricas unidimensionales como materiales de conductores sintéticos metálicos, materiales ópticos no lineales, ferromagnéticos y ferroeléctricos, directamente asociada a la posible modificación de las propiedades magnéticas, ópticas y eléctricas de ciertos materiales

eligiendo las moléculas constituyentes Asimismo, el uso de complejos de metales de transición como “cementadores” inorgánicos y agentes entrecruzadores para unir polímeros orgánicos y mejorar sus propiedades (Wilkinson et al., 1987).

En el campo de la Bioquímica, la química de coordinación toma especial relevancia ya que se logra reconocer que en los procesos bioquímicos intervienen numerosas especies de moléculas coordinadas, en las que los ligandos son biomoléculas esenciales, tales como las porfirinas, que dan lugar a complejos con hierro (II) como la hemoglobina, y complejos de Mg como la clorofila, entre otras. Adicionalmente, los complejos metálicos pueden modificar la actividad enzimática de ciertas proteínas a través de la perturbación de un metal endógeno vital para dicha acción (por coordinación de ligandos exógenos al metal, sustitución del metal o eliminación del mismo) para mantener o modificar las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria, pero también la de aquellas proteínas no metaloenzimas (mediante la coordinación en residuos del sitio activo y bloqueo de la interacción con el sustrato, o la coordinación a residuos fuera del sitio activo y modificación de la integridad estructural).

Es por esta afinidad bioquímica, que los complejos de coordinación han tenido un especial uso en el campo de la medicina y farmacología, ya que estos forman complejos estables, solubles y no tóxicos, los cuales presentan marcada actividad antimicrobiana y antitumoral (Kushev et al., 2002), donde algunos de estos interaccionan de forma muy específica con sistemas causantes de variados desórdenes fisiológicos (Sadler, 1991). Un ejemplo claro de este caso es la coordinación de ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) con el catión Cu^{2+} , ya que sus compuestos de coordinación de bajo peso molecular han mostrado ser efectivos frente a algunas enfermedades, como tuberculosis, reuma, úlceras gástricas y cáncer (Sorenson, 1976).

6.2. Metalofármacos

El desarrollo, estudio y diseño racional de nuevos agentes terapéuticos mediante la química bioinorgánica ha revolucionado el campo de la medicina, pues esta marcó la importancia de los metales en la biología, ya que esta disciplina se ocupa de estudiar las relaciones existentes entre elementos y compuestos inorgánicos en diversos sitios y procesos biológicos. Gracias a esto, en la actualidad está perfectamente reconocido que numerosos elementos metálicos resultan esenciales para el normal funcionamiento de los organismos y la correcta actividad de sus procesos metabólicos y fisiológicos, donde generalmente numerosos metales, tanto esenciales, como no esenciales, usualmente en forma de complejos, han demostrado poseer una interesante y efectiva actividad biológica y farmacológica, generando con ello que la mayoría de los elementos de la Tabla Periódica sean potencialmente adecuados para el diseño de nuevas drogas o de agentes de diagnóstico (Sadler, 1991).

Por este motivo, en el marco de un trabajo interdisciplinario y la investigación realizada en este campo, se comienza a desarrollar un considerable número de compuestos metálicos conocidos como Metalofármacos, los cuales se forman a partir de la unión de un metal con un IFA, dando como resultado un compuesto con actividades fisicoquímicas y farmacológicas variadas, tales como aumento en la solubilidad, la biodisponibilidad, la reactividad, entre otros.

El estudio de estos materiales inicia en el año de 1890 con Robert Koch (1843-1910), que demostró que el complejo $K[Au(CN)_2]$ era letal in vitro para el bacilo de la tuberculosis, hecho que conllevó a demostrar años después, diversos compuestos de coordinación con el oro, los cuales eran notablemente efectivos en el tratamiento de artritis reumatoideas. De igual manera, Paul

Ehrlich (1854-1915), considerado como el padre de las modernas quimioterapias, diseñó el compuesto arsenical arsafenamina (Salvarsán,

Figura 3), proveyendo unos de los primeros tratamientos efectivos para la sífilis. Pero sin duda, el descubrimiento reciente más importante y que puso en marcha definitivamente la Química Inorgánica Medicinal fue el hallazgo de la actividad antitumoral del complejo cis-diclorodiaminoplatino(II) (Figura 3) por Barnett Rosenberg (1926) en 1969.

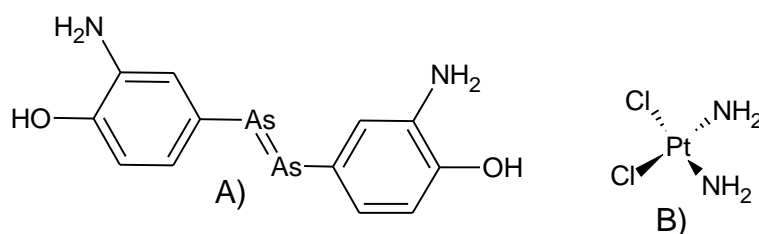


Figura 3. Estructura química de la arsafenamina (A) y el *cis*platino (B).

Por ello, muchos científicos dirigen su atención a la obtención de nuevos compuestos de diversos metales, en particular compuestos de metales de transición, pues estos presentan gran versatilidad por la presencia de sitios de coordinación adicionales, diferentes afinidades del ligando por el metal, diferentes estados de oxidación del metal, entre otros (Clarke, Zhu, & Frasca, 1999)(Malina, Novakova, Kepler, Alessio, & Brabec, 2001). En la actualidad, varios procedimientos terapéuticos que se utilizan para el tratamiento de diferentes enfermedades no son totalmente efectivos, o causan importantes efectos adversos, por lo que, es de gran interés desarrollar nuevos compuestos que sean aptos para el tratamiento de los pacientes sin marcados efectos colaterales.

En varios casos se han observado que cuando el ligando presenta actividad farmacológica propia, mediante la complejación con un metal se logra un incremento de su actividad, por lo cual

se trata de lograr así un aumento de la actividad biológica y/o farmacológica mediante la coordinación o complejación. Esta actividad adquirida está fuertemente relacionada con la estructura del complejo formado y por consiguiente, con sus propiedades fisicoquímicas y biológicas (Giovagnini et al., 2008).

6.3. Química del Cobre y Cobalto

6.3.1. Química del Cobre. El cobre es un elemento químico con número atómico 29 y símbolo atómico Cu; su utilidad se debe a la combinación de sus propiedades químicas, físicas y mecánicas, así como a sus propiedades eléctricas y a su abundancia en la Tierra. Este elemento químico posee un solo electrón en su última capa de valencia la cual está fuera de una capa completa de electrones *d* siendo su configuración electrónica $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$ (Cotton & Wilkinson, 2001). Los estados de oxidación de este elemento varían desde Cu(0) hasta Cu(IV), pasando por todos los estados intermedios; sin embargo, los compuestos en los que los estados de oxidación son 0, III y IV son muy poco frecuentes, ya que se oxidan o reducen con mucha facilidad, pero han sido objeto de estudio en los últimos años por su participación aparente en algunos procesos biológicos (Wilkinson et al., 1987).

Por otra parte, el Cu(II) es el estado de oxidación más estable en condiciones normales, dando lugar a numerosos compuestos simples y de coordinación. La química del Cu(I) es menos extensa, pues este estado de oxidación tiene una gran facilidad para oxidarse a Cu(II) (Cotton & Wilkinson, 2001).

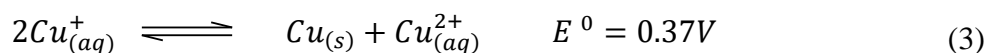
Tanto el Cu(I) como el Cu(II) forman complejos en los que el catión actúa como un ácido de Lewis y los correspondientes ligandos como bases de Lewis (Wilkinson et al., 1987). No obstante,

el Cu(I) se comporta claramente como un ácido “blando” según la clasificación de Pearson, mientras que el Cu(II) se considera un ácido “frontera” (Baran, 1995).

La estabilidad relativa de ambos estados de oxidación en disolución acuosa viene determinada, en principio, por los valores de potencial observados en las ecuaciones (1) y (2)



Por ello, el proceso de dismutación del Cu(I) en agua y la correspondiente constante de equilibrio mostradas en las ecuaciones (3) y (4)



$$K = \frac{[Cu_{(aq)}^{2+}]}{[Cu_{(aq)}^+]^2} = \sim 10^6 \quad (4)$$

Por tanto, en disolución acuosa sólo pueden existir pequeñas concentraciones de $Cu^+_{(aq)}$ ($<10^{-2}$ M) debido a su tendencia a dismutarse para dar $Cu^{2+}_{(aq)}$ y el metal libre. Como consecuencia, el agua se encuentra sólo en raras ocasiones como ligando del Cu(I), mientras que es un ligando habitual en la química del Cu(II).

Esta situación puede verse modificada por la presencia de ligandos distintos al agua, dando lugar a complejos de Cu(I) más estables, como es el caso de las disoluciones en acetonitrilo, cuyas moléculas solvatan efectivamente al Cu(I), estabilizándose así con respecto al Cu(II), que se vuelve más oxidante que en agua (Baran, 1995)(Greenwood & Earnshaw, 1997)

6.3.1.1. Importancia Biológica del Cobre. El cobre posee características que lo hacen idóneo para intervenir en procesos biológicos, ya que cuenta con numerosas posibilidades de coordinación, siendo sus geometrías más características las tetraédricas, cuadradas planas o distorsionadas de estas dos geometrías, además de quelatos que posee geometría cuadrada plana (Huheey et al., 2003). Gracias a esta amplia variedad de posibilidades, el cobre puede adaptarse fácilmente a los ligandos con átomos dadores de azufre, nitrógeno y oxígeno, dentro de los cuales se encuentran los aminoácidos de las proteínas. Asimismo, el par redox Cu(II)/Cu(I) se adapta perfectamente al rango de potencial de oxidación-reducción del medio bioquímico (0,2-0,8 mV). Todo esto explica la identificación de un número relativamente grande de metaloproteínas y algunas proteínas catalíticas que lo contienen, presente en los adultos humanos en un total en cobre de 100-150 mg (Rayner Canham, 2000).

En muchos aspectos, la bioquímica del cobre se asemeja a la del hierro, ya que ambos están íntimamente envueltos en el metabolismo del oxígeno molecular (Silva & Williams, 1993). En los moluscos, el pigmento que transporta el oxígeno no es la hemoglobina sino la hemocianina (Figura 4) (cuproproteína).

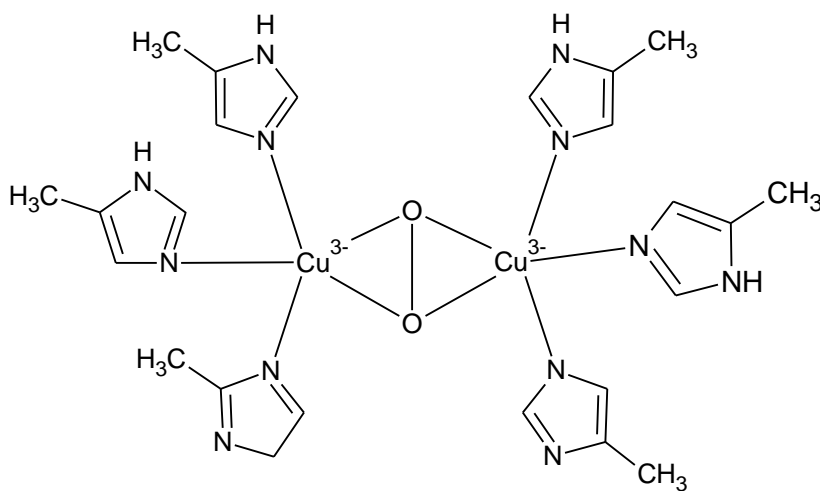


Figura 4. Estructura química de la hemocianina.

Adicionalmente, en un organismo humano adulto contiene entre 60 y 80 mg de cobre como constituyente de proteínas y forma parte vital de un cierto número de enzimas oxidasa, como en el caso de la citocromo-C oxidasa que contiene cobre y hierro (Schubert & Brotherton, 2006), oxigenasas intra y extracelulares, superóxido-dismutasa (encargada de la eliminación de aniones superóxidos potencialmente perjudiciales), lisiloxidasa (secretada al espacio extracelular del tejido conectivo contribuye a la formación de enlaces entrecruzados), ceruloplasmina (transporte de cobre: aloja mayor cantidad de cobre extracelular en plasma y líquido intersticial), dopamina betahidroxilasa (biosíntesis de catecolaminas del SNC y en la médula adrenal), triptófano oxigenasa hepática y tirosinasa (Anderegg, 1963).

La absorción de cobre tiene lugar en el estómago y en el intestino delgado, viéndose facilitada por la presencia de ciertos aminoácidos y proteínas como la metalotioneína específica para el cobre. Una vez en el torrente sanguíneo, la mayor parte del cobre está enlazado a la proteína ceruloplasmina, un complejo que contiene ocho iones Cu(II) por molécula. A nivel celular este metal, a diferencia del presente en el plasma, está enlazado fundamentalmente a metalotioninas, polinucleótidos y otras proteínas. También puede acumularse en el hígado, cerebro, músculo, riñón, corazón, y en la parte pigmentada del ojo, encontrándose altas concentraciones en el fluido biliar que es su principal ruta excretoria en aproximadamente un 80%.

La deficiencia de este metal, como todo elemento esencial, genera algunas enfermedades, como por ejemplo, anemia, disminución de glóbulos blancos, disminución de plaquetas, osteoporosis y fragilidad del hueso, menor crecimiento, disminución de las defensas, mayor frecuencia de infecciones pulmonares severas, menor pigmentación de la piel y cabello, aumento del colesterol, aumento de la glucosa en sangre, alteraciones del ritmo cardíaco, aumento de la presión arterial, malformaciones o menor crecimiento del feto, compromiso de la fuerza y coordinación muscular

y de la sensibilidad, daño cerebral y retardo mental, pelo retorcido y dilatación de vasos sanguíneos (éstos tres últimos sólo en la enfermedad de Menkes) (Olivares & Uauy, 1996).

En cuanto a la acumulación de cobre en el organismo, ésta puede estar provocada por un envenenamiento agudo causado por el consumo de agua contaminada, durante la hemodiálisis, por fungicidas (CuSO_4) o deberse a desórdenes genéticos (Schubert & Brotherton, 2006). A este último grupo pertenece la enfermedad de Wilson, originada por la acumulación de cobre en el hígado y que se caracteriza por la paulatina destrucción de los tejidos hepáticos y nerviosos.

6.3.2. Química del Cobalto. El cobalto es un elemento químico con número atómico de 27 y se representa con el símbolo Co en la tabla periódica, su configuración electrónica es $[\text{Ar}]3d^74s^2$. Se encuentra distribuido en la naturaleza y forma aproximadamente el 0,001% del total de las rocas ígneas de la corteza terrestre, sus aleaciones son resistentes al desgaste y a la corrosión, aún a temperaturas elevadas. Entre sus aplicaciones comerciales más importantes están: la preparación de aleaciones para uso a temperaturas elevadas, aleaciones magnéticas, aleaciones para máquinas y herramientas, sellos vidrio a metal y la aleación dental y quirúrgica llamada vitallium.

Este metal es ferromagnético, presentando un gran parecido con el hierro y el níquel, en su dureza, resistencia a la tensión, capacidad de uso en maquinaria, propiedades térmicas y comportamiento electroquímico. No se ve afectado por el agua o el aire en condiciones normales de presión y temperatura; sin embargo, lo ataca con rapidez el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico y el ácido nítrico, pero el ácido fluorhídrico, el hidróxido de amonio y el hidróxido de sodio lo atacan lentamente.

Este metal presenta valencias variables que otorgan la capacidad de formar complejos con sus estados metálicos +2 y +3, aunque estos últimos son más difíciles de obtener, ya que en este estado

de oxidación, el Co(III) dispone de 6 electrones en los orbitales $3d$, haciendo que el desdoblamiento de estos orbitales en función de la interacción con los ligandos sea difícil, pues los grupos con pares de electrones solitarios, evitarían saltos electrónicos por absorción de energía luminosa en el espectro visible, desestabilizando en gran medida su estructura. En el caso del Co(II), la distribución energética de los 7 electrones d , pueden tomar una disposición alrededor del centro metálico, en configuración de tipo octaédrica y si la distorsión de los ligandos es grande, tetraédrica e incluso cuadrado plana, dando lugar a diferentes desdoblamientos orbitales.

6.3.2.1. Importancia Biológica del Cobalto. Las sales de cobalto no son consideradas particularmente tóxicas en animales, pero en seres humanos en dosis suficientemente grandes producen irritación en el tracto intestinal, náuseas, vómitos y diarreas. No obstante, pequeñas cantidades de cobalto son necesarias en el tratamiento de la anemia perniciosa. Asimismo, este metal forma parte de la coenzima B12 (forma activa de la vitamina B12), siendo esta la función biológica más importante de este elemento, ya que de esta forma participa como cofactor en un amplio e importante grupo de reacciones enzimáticas. Esta coenzima es uno de los compuestos de coordinación naturales más complejos e intrincados, siendo especialmente remarcable la presencia de una unión metal-carbono en ella, que la convierte en el primer, y hasta ahora, único ejemplo de un compuesto organometálico natural, en la cual la presencia de cobalto no deja de ser asombrosa dada la baja concentración de este metal en la corteza terrestre, lo que sugiere un valor funcional único de la misma. Esta idea se ve reforzada adicionalmente porque en este sistema aparece involucrado un único ligando, solamente utilizado por esta coenzima. Este ligando se llama cortina y contiene un anillo similar al de la porfirina.

El cobalto está presente también como componente esencial de un sistema enzimático conocido comúnmente como glucosa-isomerasa, la cual cataliza la isomerización de D-Glucosa a D-Fructosa, así como D-Xilosa a D-Xilulosa, cuya estabilidad en la estructura cuaternaria está relacionada con la presencia de un átomo de cobalto central, cuya extracción produce la degeneración de la estructura.

En cuanto a su toxicidad, el cobalto generalmente no se considera un elemento muy tóxico a niveles moderados de exposición. Sin embargo, en algunos casos genera algunos efectos adversos sobre la función renal (Chang, Simmers, & Knight, 2010).

7. Sección Experimental

7.1. Síntesis de los Complejos

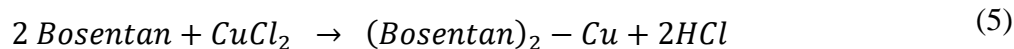
7.1.1. Síntesis de los Complejos por Reflujo. En un matraz de fondo redondo, provisto de refrigerante de reflujo y agitador, se introdujeron aproximadamente 0,05 gr de Bosentán monohidratado ($C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$) disueltos en una solución a pH ligeramente básico (0,005 gr de NaOH y 5 mL de etanol; $pH \approx 8$) y la solución de la sal del metal divalente de cobre/cobalto en 5 ml etanol, siguiendo la relación estequiométrica 2:1 del API y de los centros metálicos.

La mezcla se mantuvo en reflujo a temperatura aproximada de $70^\circ C$ y en agitación constante de 250 rpm durante un tiempo de 6 horas. Pasado este tiempo, se dejó enfriar y en reposo a una temperatura de $4^\circ C$. El sólido obtenido se filtró y se lavó con etanol y se dejó secar a temperatura ambiente.

7.1.2. Síntesis de los Complejos a Temperatura Ambiente. En un vaso de precipitado se mezcló aproximadamente 0,05 gr de Bosentán mono-hidrato ($C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$) disueltos en una solución a pH ligeramente básico (0,005 gr de NaOH y 5 mL de etanol; $pH \approx 8$) y la solución de la sal del metal divalente (Co^{+2} , Cu^{+2}) en 5 ml etanol, siguiendo la misma relación estequiométrica usada en el método por reflujo. La mezcla se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por 6 horas. Posteriormente, se dejó en reposo a una temperatura de $4^\circ C$. El sólido obtenido se filtró y se lavó con etanol y se dejó secar a temperatura ambiente.

7.1.3. Relaciones Estequiométricas de la Síntesis de Complejos

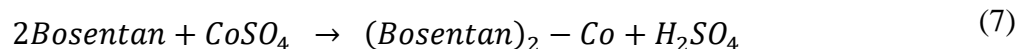
7.1.3.1. Complejo de Cobre. La reacción de la síntesis de los complejos con cloruro de cobre se muestra en la ecuación (5)



La relación estequiométrica se determinó como se indica en la ecuación (6).

$$\begin{aligned} 0,05 \text{ g Bsn} - \text{H}_2\text{O} & * \frac{1 \text{ mol Bsn} - \text{H}_2\text{O}}{569,63 \text{ g Bsn} - \text{H}_2\text{O}} * \frac{1 \text{ mol Bsn}}{1 \text{ mol Bsn} - \text{H}_2\text{O}} * \frac{1 \text{ mol CuCl}_2}{2 \text{ mol Bsn}} \\ & * \frac{1 \text{ mol de CuCl}_2 * 2\text{H}_2\text{O}}{1 \text{ mol CuCl}_2} * \frac{170,48 \text{ g de CuCl}_2 * 2\text{H}_2\text{O}}{1 \text{ mol de CuCl}_2 * 2\text{H}_2\text{O}} \quad (6) \\ & = 0,007 \text{ g de CuCl}_2 * 2\text{H}_2\text{O} \end{aligned}$$

7.1.3.2. Complejo de Cobalto. La reacción de la síntesis de los complejos con sulfato de cobalto se muestra en la ecuación (7).



La relación estequiométrica se determinó como se indica en la ecuación en la ecuación (8).

$$\begin{aligned}
 &0,05 \text{ g Bsn} - \text{H}_2\text{O} * \frac{1 \text{ mol Bsn} - \text{H}_2\text{O}}{569,63 \text{ g Bsn} - \text{H}_2\text{O}} * \frac{1 \text{ mol Bsn}}{1 \text{ mol Bsn} - \text{H}_2\text{O}} \\
 & * \frac{1 \text{ mol CoSO}_4}{2 \text{ mol Bsn}} * \frac{1 \text{ mol de CoSO}_4 * 7\text{H}_2\text{O}}{1 \text{ mol CoSO}_4} \quad (8) \\
 & * \frac{281,1 \text{ g de CoSO}_4 * 7\text{H}_2\text{O}}{1 \text{ mol de CoSO}_4 * 7\text{H}_2\text{O}} = 0,012\text{g de CoSO}_4 * 7\text{H}_2\text{O}
 \end{aligned}$$

7.2. Métodos de Caracterización

7.2.1. Análisis por Espectroscopia Infrarroja IR. En la medición de los espectros ATR-IR se empleó un espectrofotómetro Bruker™ ALPHA, con accesorio ATR eco de ZnSe, realizando 24 barridos de 30 s entre 4000 a 500 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} ; los espectros resultantes se trataron con el programa OPUS® (Wartewig, 2003).

7.2.2. Análisis por Difracción de Rayos X

7.2.2.1. Caracterización por Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas. Los perfiles de difracción de rayos-X de polvo se registraron en un difractómetro de polvos Bruker D8 Advance operando a 40kV y 40mA, en el rango de 2-70° (2θ) con paso de 0,02035 (2θ) y un tiempo de conteo de 1,2 s, usando radiación $\text{CuK}\alpha$ (1,5406 Å). Los patrones obtenidos fueron comparados con los reportados en la base de datos Powder Diffraction File (PDF-4 Organics) (Needham, F. and Faber, 2004), al igual que con los reportes contenidos en la Cambridge Structural Database (CSD) (Groom, Bruno, Lightfoot, & Ward, 2016); en caso de no haber ninguna coincidencia, se realizó el proceso de indexado el programa DICVOL14 (Louër &

Boultif, 2014) y los resultados fueron evaluados con el programa NBS*AIDS80 (Mighell, Stalick, Hubbard, Laboratory, & States., 1981). La determinación del grupo espacial se llevó a cabo con el programa EXPO14 (Altomare, Ciriaco, Cuocci, Falcicchio, & Fanelli, 2017) y el proceso de descomposición del patrón de polvo por el método de LeBail con el programa Fullprof (Rodríguez-Carvajal, 2003).

7.2.2.2. Determinación de la Estructura por Difracción de Rayos X de Monocristal. La toma de datos de difracción de cristal único se llevó a cabo en un difractómetro RIGAKU, modelo XTALAB P200, con radiación de cobre. El cristal se inspeccionó en un microscopio de luz polarizada para observar que no posea dislocaciones, estrías o inclusiones, sino caras lisas; seleccionado el cristal se transfirió al difractómetro para el registro de los máximos de difracción. Los átomos no-hidrógeno se ubicaron mediante el mapa de densidad electrónica de Fourier utilizando criterios de distancias y ángulos de enlaces promedios. Estos átomos se refinaron con factores de temperatura anisotrópicos. Los átomos de hidrógenos también fueron localizados en el mapa de Fourier y son incluidos como contribuciones fijas.

La integración y reducción de los datos de intensidad se realizó usando el programa CrysAlisPro (Ng, 2014). La resolución y refinamiento estructural se llevó a cabo por métodos directos y mínimos cuadrados respectivamente, con el paquete de programa SHELX (Sheldrick, 1997) a través del programa OLEX2 (Dolomanov, Blake, Champness, & Schröder, 2003). La estructura se validó con el programa PLATON (Spek, 2003) y los resultados de la geometría de la molécula, las interacciones intra e intermoleculares, que contribuyen a la definición de la estabilidad del cristal entre otros, se representaron gráficamente con el programa DIAMOND3 (Brandenburg & Putz, 2008).

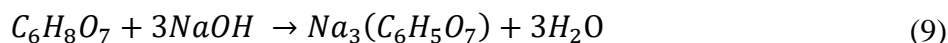
7.2.3. Análisis Térmico TGA-DGC. El análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo en el equipo Júpiter STA 449 F5 de Netzsch bajo una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 50 mL/min. Para ello, se adicionó aproximadamente 1 mg del agregado sobre el crisol de Rodio-Platino, midiendo la variación de masa bajo una velocidad del calentamiento de 10°K/min, partiendo de temperatura ambiente hasta 500 °C.

7.2.4. Análisis por UV-Vis. Los espectros UV-Vis se registraron en un espectrómetro UV-2401PC de Shimadzu™, en un rango de 200 a 500 nm y analizados con el programa UVprobe® (Shimadzu, 2014). Se usó cloroformo como blanco de medida, verificando la presencia de una línea recta horizontal. Una vez obtenida la línea base, se realizó la medición de las soluciones de los complejos en cloroformo.

7.2.5. Estudios de Solubilidad. Los estudios de solubilidad de los complejos se realizaron en soluciones buffer a pH 3,7 y 8 aproximadamente, a temperatura constante de 37 °C (temperatura fisiológica aproximada) en un baño de agua; 15 ml de las soluciones se añadieron a un vaso de precipitado, con 0,5 gramos del complejo y con agitación constante de 100 rpm. Luego de 1, 3, 6, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 720 y 1440 minutos, se tomó una alícuota de la solución, se añadió a una celda de vidrio y se registró la absorbancia por espectrofotometría UV- visible.

La determinación de la concentración en unidades de mg/100 ml, se llevó a cabo mediante una curva de calibración de cada uno de los materiales ensayados en su respectiva solución de pH ensayado.

7.2.5.1. Preparación de Solución Buffer de pH 3. Para la preparación de esta solución se utilizaron 4,84 gr de ácido cítrico y 0,18 gr de hidróxido de sodio, con el fin de obtener la reacción contemplada en la ecuación (9).



Una vez mezclados los reactivos, se midió el pH experimental con un pH-metro HI 5221-02, obteniéndose un pH promedio de 2,97.

7.2.5.2. Preparación de Solución Buffer de pH 7. Para las mediciones a este pH se utilizó agua destilada, cuyo pH experimental correspondió a 7,05, el cual fue medido con un pH-metro HI 5221-02.

7.2.5.3. Preparación de Solución Buffer de pH 8. Para la preparación de esta solución buffer se pesaron 3,175 gr de Na_2HPO_4 y 0,22 de NaH_2PO_4 , y se disolvieron en agua destilada hasta obtener un volumen de 250 ml, obteniendo una solución con pH de 8,09, medido con un pH-metro HI 5221-02.

7.2.5.4. Aplicación del Método Modelo-Independiente. Para la determinación de las diferencias estadísticamente significativas entre las muestras y el ingrediente farmacéuticamente activo (bosentán) se utilizaron aproximaciones de los factores de diferencia $f1$ y similitud $f2$ (Shah et al., 1997). El factor de diferencia $f1$, mostrado en la ecuación (10), calcula el porcentaje diferencial entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida relativa del error entre las dos curvas.

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |R_i - T_i|)}{\sum_i^n (R_i)} \right\} \quad (10)$$

Mientras que, el factor de f_2 (ecuación (11)), es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los errores y es una medida de la semejanza en el porcentaje de disolución entre dos curvas.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (R_i - T_i)^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \quad (11)$$

En donde n es el número de puntos de muestreo, R_i y T_i los valores del porcentaje del fármaco disuelto (%Q) en cada punto, del producto de referencia y de otro evaluado, respectivamente. Para asegurar similitud o equivalencia entre dos curvas, los valores de f_1 deben ser menores a 15 (0 a 15), y los de f_2 , mayores a 50 (50 a 100) (Shah et al., 1997).

8. Resultados y Discusión

8.1. Caracterización de la Materia Prima de Bosentán Monohidratado

El proceso de caracterización del ingrediente farmacéuticamente activo, bosentán monohidratado, se realizó sobre el sólido proporcionado por una empresa farmacéutica comercial que elabora productos farmacéuticos en Colombia. El sólido es un polvo de color blanco, homogéneo, que presenta un punto de fusión experimental de 118°C.

8.1.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del Bosentán. La Figura 5 muestra el espectro obtenido a partir del análisis por ATR-IR del ingrediente farmacéuticamente activo; el espectro visualiza la naturaleza química del compuesto, ya que éste dispone de numerosas bandas asociadas a los modos de vibración de los principales grupos funcionales presentes la estructura molecular del bosentán. De esta manera, se observa la banda debida al estiramiento $R'-NH-R$ en 3305 cm^{-1} , la cual presenta una banda secundaria en 1580 cm^{-1} que se asocia a la flexión del grupo $-NH-$. De igual manera, se identifica la banda en 1383 cm^{-1} la cual usualmente se puede asignar al fenómeno de vibración del estiramiento del grupo funcional $S=O$ presente en la molécula. Estas y otras bandas de absorción importantes y sus asignaciones se muestran la Tabla 1.

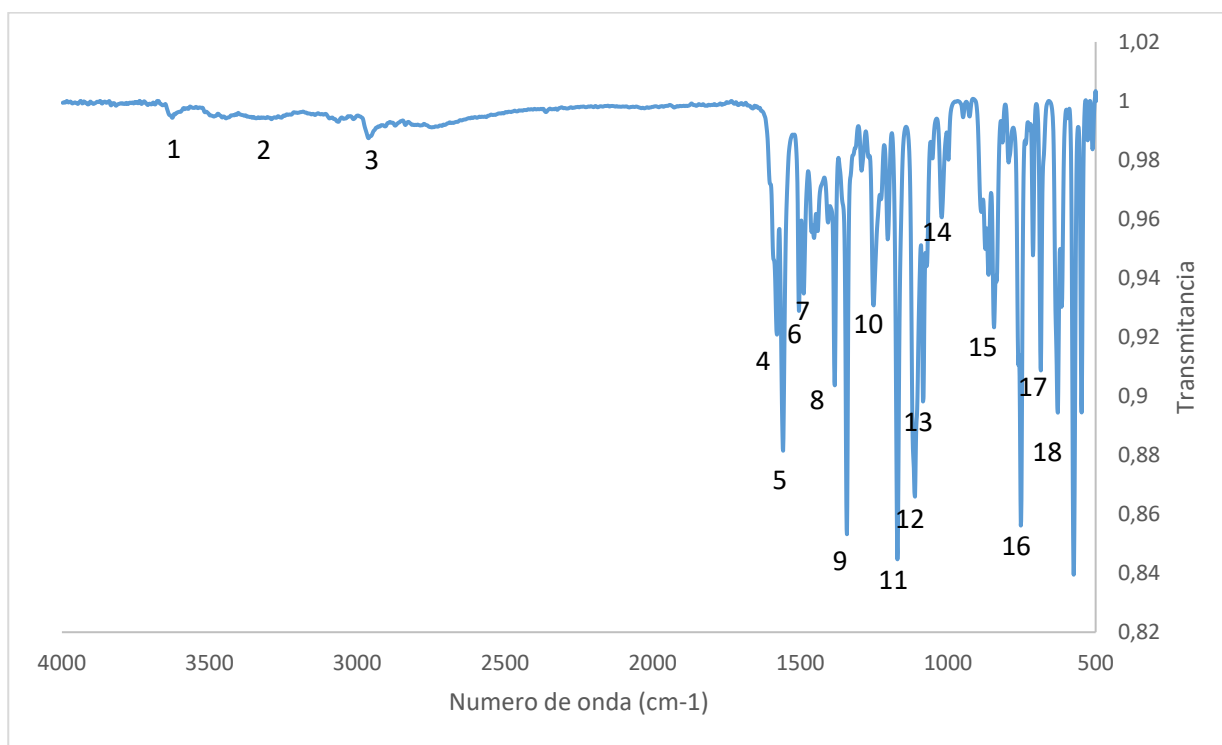


Figura 5. Espectro experimental por ATR-IR del bosentán (API).

Tabla 1.

Frecuencias y modos de vibración del espectro ATR-IR del API.

No.	Frecuencias de vibración [cm ⁻¹]	Modos de vibración
1	3626	Tensión (O-H)
2	3305	Estiramiento (R'-NH-R)
3	2958	Vibración de estiramiento simétrico C-H del grupo alifático -CH ₃
4	1580	Flexión (-NH-)
5	1558	Vibración del núcleo Bencénico
6	1504	Vibración del núcleo Bencénico
7	1488	Vibraciones de estiramiento (C-N)
8	1383	Estiramiento (S=O)
9	1342	Tensión (C cuaternario)
10	1251	Vibración (C cuaternario)
11	1171	Estiramiento (C alifático-N)
12	1111	Flexión en el plano (C-N)
13	1084	vibraciones simétricas de estiramiento (C-O-C)
14	1020	Vibración (C-OH)
15	843	Vibración Aromática Para sustituida
16	753	Vibración Aromática Orto sustituida
17	712	Balanceo -(CH ₂) _n -
18	685	Torsión (-COH)

8.1.2. Análisis Térmico TGA-DSC del Bosentán. En la Figura 6 se muestran las curvas de flujo de calor asociadas al ingrediente farmacéuticamente activo entre 30°C a 500°C. El análisis termogravimétrico, conocido como TGA (línea verde), muestra que el material es térmicamente estable hasta aproximadamente 308,07°C. Luego de ello, se observa una única pérdida total de masa del 61,03% hasta los 357,6°C; dicho fenómeno puede encontrarse asociado a la descomposición del material.

Por otro lado, la curva obtenida por calorimetría de barrido diferencial, conocida como DSC (línea azul), muestra la presencia de una transición endotérmica entre 106°C y 122,6°C con una temperatura pico $T_p=113,6^\circ\text{C}$, la cual coincide con la temperatura de fusión del bosentán obtenida experimentalmente y con la reportada en la literatura (107 a 110°C) (“An Alternate Synthesis of

Bosentán Monohydrate, an Endothelin Receptor Antagonist,” 2014). Adicionalmente, se observa una serie de transiciones endotérmicas no definidas en la región comprendida entre 321°C a 355,7°C, la cual se asocia con la pérdida de masa observada en el TGA. Por ello, se puede considerar que esta zona corresponde a transiciones producto de la descomposición del material.

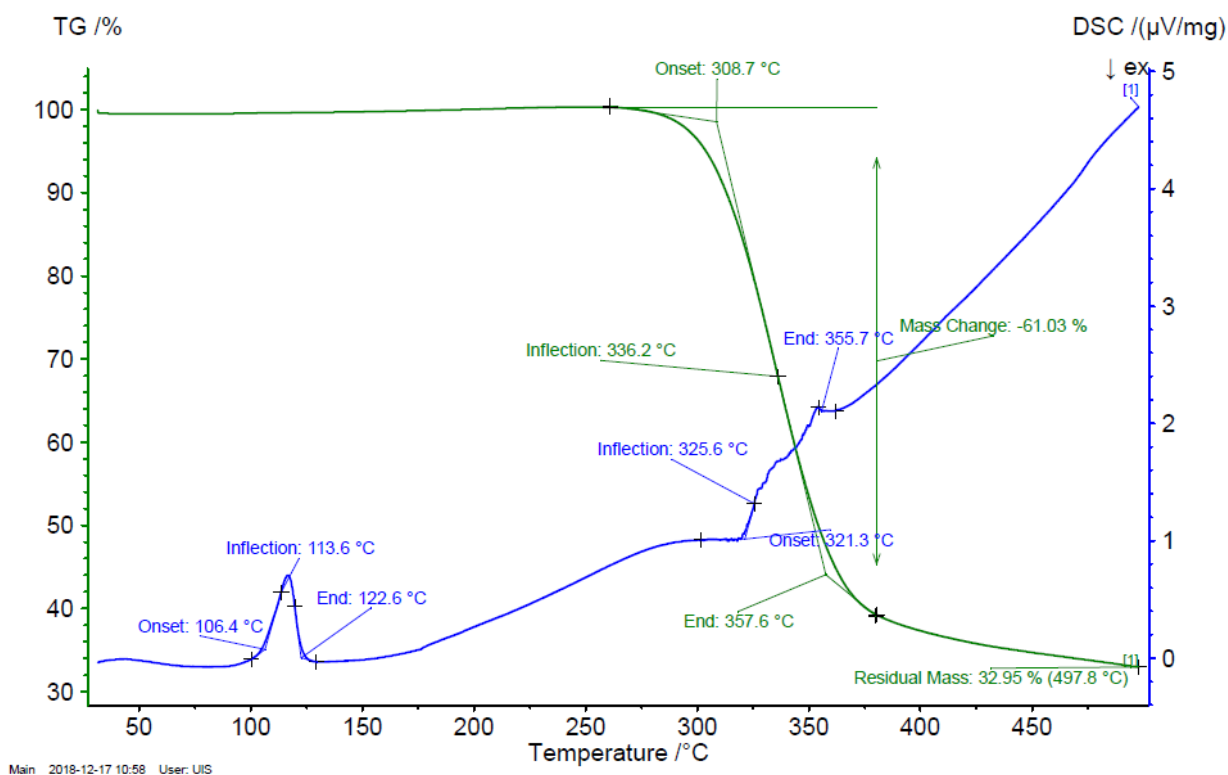


Figura 6. Termograma TGA-DSC del principio farmacéuticamente activo (bosentán).

8.1.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo. El patrón de difracción de polvo obtenido para la materia prima se muestra en la Figura 7. Todos los 59 máximos observados en el patrón de polvo fueron indexados en una celda monoclinica con parámetros: $a = 15,0211(49) \text{ \AA}$, $b = 15,0560(45) \text{ \AA}$, $c = 12,3995(46) \text{ \AA}$, $\beta = 95,238(32)^\circ$, $V = 2792,53 \text{ \AA}^3$ y $Z = 4$, con figuras de mérito $M_{20} = 26,6$, $F_{20} = 82,6$ (0,0059, 41). El análisis de las ausencias sistemáticas sugiere como posible grupo espacial $P2_1/a$ (No. 14); los picos pueden ser asignados a los índices de Miller de las reflexiones como se observa en la Tabla 2

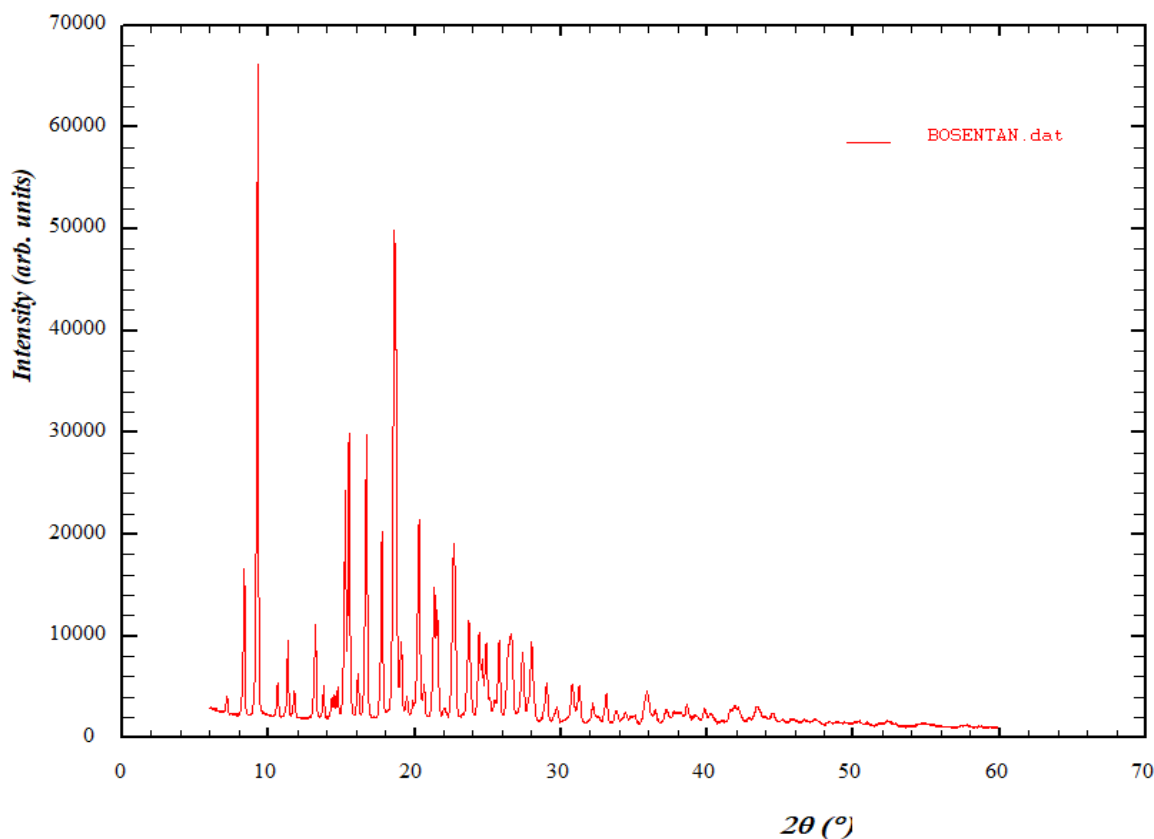


Figura 7. Patrón de polvo experimental del bosentán, ingrediente farmacéuticamente activo.

Tabla 2.

Resultados del análisis del patrón de difracción de polvo del ingrediente farmacéuticamente activo.

$2\theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\theta$
7,155	12,344	0	0	1	12,337	7,159	-0,004
8,334	10,601	1	1	0	10,596	8,337	-0,004
9,259	9,543	0	1	1	9,544	9,258	0,001
10,635	8,312	1	1	-1	8,311	10,636	-0,001
11,326	7,806	1	1	1	7,803	11,331	-0,005
11,760	7,519	0	2	0	7,527	11,747	0,013
13,200	6,701	1	2	0	6,723	13,157	0,043
13,770	6,425	0	2	1	6,429	13,762	0,008
14,331	6,175	0	0	2	6,178	14,325	0,006
14,520	6,095	2	1	-1	6,095	14,521	-0,001

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 2</i>							
14,734	6,007	1	2	-1	6,009	14,728	0,006
15,245	5,807	1	2	1	5,809	15,24	0,005
15,512	5,707	0	1	2	5,716	15,488	0,024
16,121	5,493	1	1	-2	5,494	16,119	0,002
16,694	5,306	2	2	0	5,305	16,698	-0,004
17,757	4,990	2	0	-2	4,988	17,766	-0,009
18,613	4,763	1	3	0	4,760	18,625	-0,012
18,730	4,733	2	1	-2	4,735	18,722	0,008
19,071	4,649	0	3	1	4,652	19,06	0,010
19,464	4,556	2	0	2	4,565	19,426	0,038
20,291	4,373	2	1	2	4,369	20,306	-0,016
20,627	4,302	3	1	1	4,298	20,648	-0,022
21,344	4,159	2	2	-2	4,159	21,343	0,001
21,536	4,122	0	0	3	4,120	21,547	-0,012
22,667	3,919	1	1	-3	3,927	22,624	0,043
23,705	3,750	2	0	-3	3,754	23,676	0,028
24,412	3,643	2	1	-3	3,643	24,411	0,002
24,602	3,615	0	2	3	3,615	24,601	0,000
24,891	3,574	1	2	-3	3,579	24,853	0,038
25,774	3,453	1	2	3	3,452	25,781	-0,007
26,590	3,349	3	3	1	3,345	26,621	-0,031
27,379	3,254	4	1	-2	3,256	27,368	0,011
27,989	3,185	0	3	3	3,186	27,979	0,010
29,027	3,073	1	3	3	3,073	29,031	-0,004
29,739	3,001	3	4	0	3,005	29,697	0,042
30,778	2,902	2	4	2	2,906	30,736	0,042
31,240	2,860	0	2	4	2,860	31,247	-0,007
32,176	2,779	0	4	3	2,781	32,159	0,018
33,091	2,704	1	4	3	2,705	33,09	0,001
33,825	2,647	1	5	2	2,648	33,823	0,002
34,399	2,605	3	3	3	2,604	34,409	-0,01
34,877	2,570	5	3	0	2,570	34,877	0,000
35,929	2,497	4	0	-4	2,495	35,956	-0,027
36,454	2,462	0	6	1	2,461	36,466	-0,012
37,195	2,415	2	0	-5	2,414	37,216	-0,021
37,960	2,368	3	4	3	2,368	37,956	0,004
38,598	2,330	4	5	-1	2,330	38,608	-0,01
39,214	2,295	5	1	3	2,296	39,19	0,024
39,809	2,262	2	1	5	2,262	39,819	-0,01
40,276	2,237	4	3	-4	2,235	40,316	-0,04
41,572	2,170	1	3	5	2,170	41,584	-0,012

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{\AA})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{\AA})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 2</i>							
41,891	2,154	0	7	0	2,153	41,917	-0,027
42,124	2,143	0	6	3	2,145	42,082	0,042
43,420	2,082	2	3	5	2,082	43,422	-0,002
44,503	2,034	0	7	2	2,033	44,512	-0,009
45,137	2,007	1	7	2	2,007	45,131	0,006
45,870	1,976	2	7	-2	1,977	45,852	0,018
46,666	1,944	2	0	6	1,943	46,709	-0,043
47,431	1,915	1	5	-5	1,913	47,467	-0,036

El ajuste por el algoritmo Le Bail del patrón incluye todos los máximos de difracción observados, lo que indica que la celda es la adecuada para la descripción del perfil cristalográfico obtenido, ya que la fase calculada se superpone con la fase del patrón observado, tal como se puede visualizar en la Figura 8 y cuyos valores de ajuste son: R_p : 4,37 %; R_{wp} : 6,23 %; R_{exp} : 1,61 % y χ^2 : 10,0.

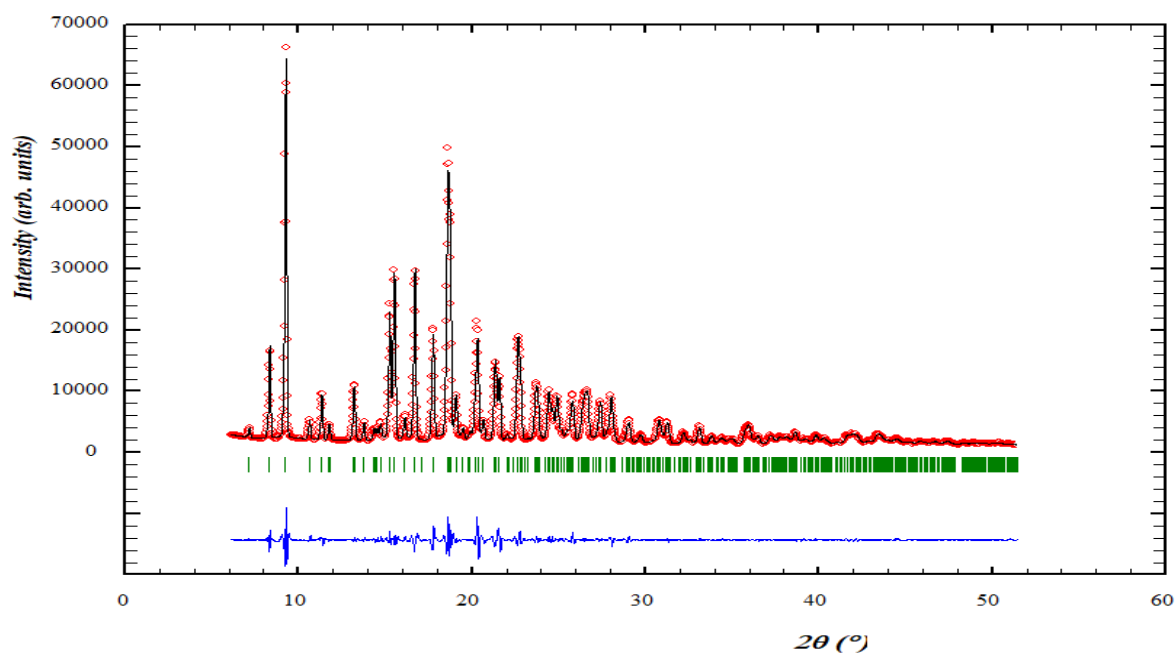


Figura 8. Perfil del ajuste LeBail del patrón de polvo del bosentán, (rojo) observado, (negro) calculado, (verde) posición de bragg y (azul) observado-calculado.

Por otro lado, al comparar el patrón obtenido experimentalmente con el reportado en la patente *WO2014/104904 A1* (SffiORYK et al., 2014), se observa que corresponde a la misma fase cristalina, pues presenta una desviación en las posiciones de los máximos en $2\theta \leq 0,05^\circ$, tal como se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3.

Cálculo de la variación del patrón de polvo reportado con el patrón de polvo experimental del bosentán.

PATENTE WO2014/104904 A1 Posición (°)	BOSENTÁN MATERIA PRIMA Posición (°)	$\Delta 2\theta$ (°)
8,31	8,33	0,02
9,22	9,26	0,04
11,28	11,33	0,05
13,17	13,20	0,03
15,20	15,25	0,04
15,47	15,51	0,04
16,05	16,12	0,07
16,65	16,69	0,04
17,72	17,76	0,04
18,60	18,61	0,01
20,24	20,29	0,05
21,30	21,34	0,04
22,61	22,67	0,06
23,63	23,71	0,07
24,32	24,41	0,09
24,83	24,89	0,06
25,72	25,77	0,05
26,58	26,59	0,01
27,33	27,38	0,05
27,94	27,99	0,05

8.2. Síntesis de Complejos de Bosentán-Cobre

8.2.1. Síntesis por Reflujo de Complejos de Bosentán-Cobre. La síntesis de complejos de cobre con el bosentán se llevó a cabo de acuerdo con lo establecido en el procedimiento

experimental mediante reflujo en etanol a pH ligeramente básico (NaOH 0,025 M). El sólido obtenido (Figura 9), presenta una coloración verde-amarillenta, con cristales de tamaño pequeño y en un hábito cristalino por formación de agujas. Este sólido se caracterizó por espectroscopía ATR-IR, UV-Vis y difracción de rayos X de polvo.

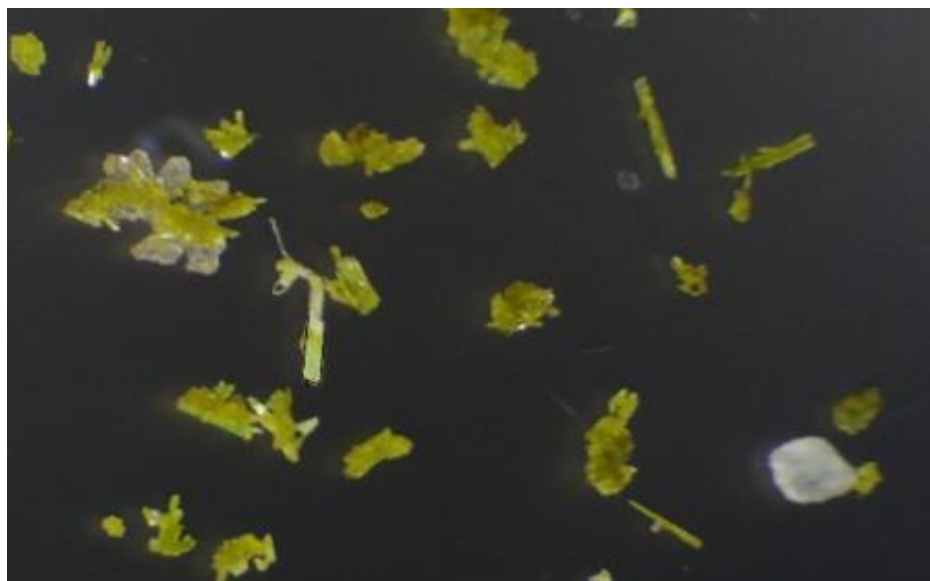


Figura 9. Imagen tomada en un microscopio de luz polarizada del sólido obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.

8.2.1.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del Sólido de Cobre por Reflujo. En el espectro infrarrojo del producto de síntesis (Figura 10) se observa la aparición de bandas que no se muestran en el espectro del API (Tabla 4). Esta diferencia puede asociarse a la formación de nuevos modos vibracionales en algunos grupos funcionales que interactúan con el centro metálico, como por ejemplo las bandas III, IV y V en posiciones 590 , 1140 y 880 cm^{-1} , respectivamente. La banda III se asocia al estiramiento del enlace Cu-O, típicamente observada cerca de la zona comprendida entre 550 a 600 cm^{-1} en espectros de complejos con cobre divalente (Olivante, 2008). Las bandas IV y V, se corresponden a modos vibracionales asociados al enlace N-Cu-N, bandas típicamente

observadas de la interacción de este metal con átomos de nitrógeno (Quaeyhaegens, Hofmans, & Desseyn, 1987).

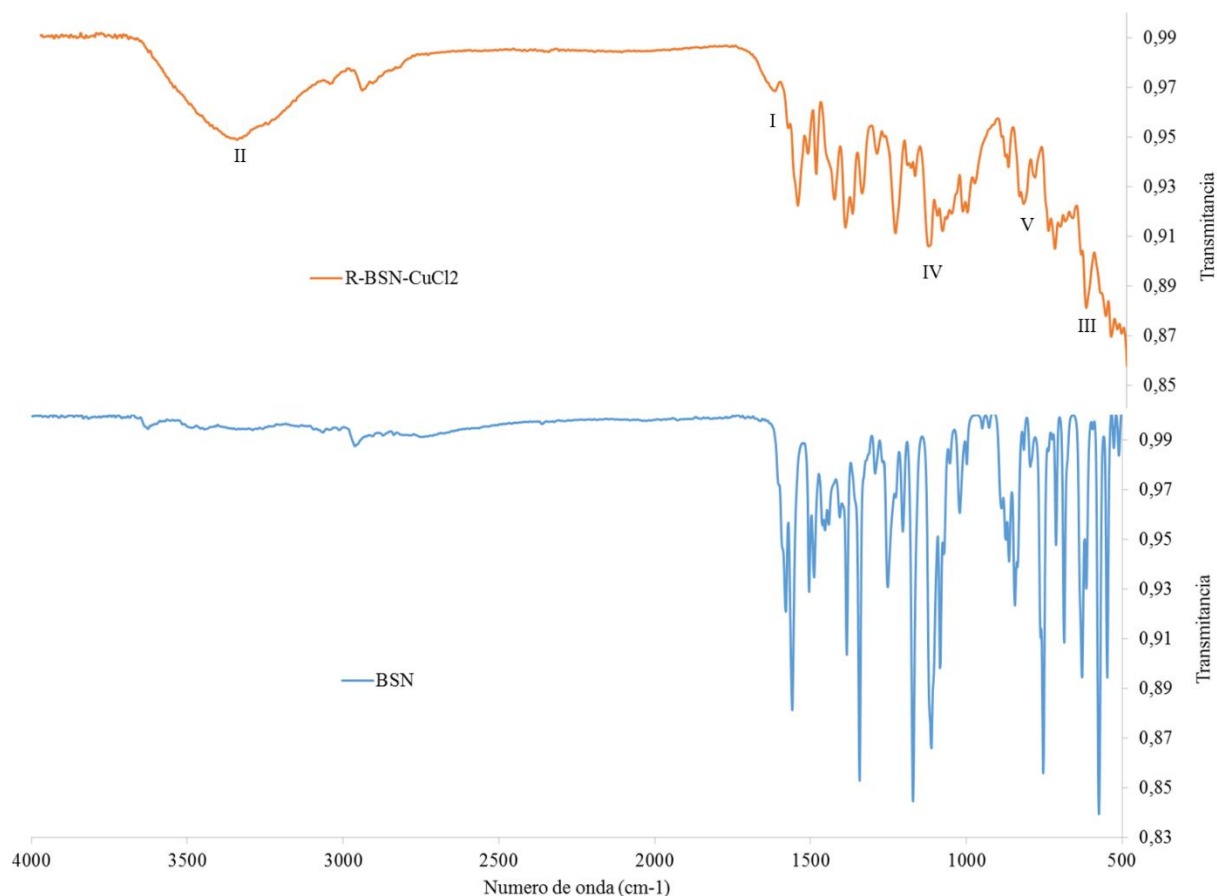


Figura 10. Espectros ATR-IR del producto obtenido de la reacción del bosentán con la sal cloruro de cobre por reflujo.

Las bandas I y II observadas en 3354 y 1640 cm^{-1} , se pueden atribuir a la flexión y estiramiento H-O-H, respectivamente, originadas como producto de la formación de puentes de hidrógeno de forma polimérica en la muestra (Kondo, Iizuka, & Domen, 1997). Adicionalmente, se observa que el sólido obtenido presenta bajo nivel de impurezas, ya que no se evidencia la presencia de bandas asociadas a los materiales de partida.

Tabla 4.

Asignación de las bandas observadas en los espectros de los productos obtenidos de la reacción del bosentán con sales de cobre por reflujo.

	Frecuencias de vibración [cm⁻¹]	Grupo funcional
I	1635	Flexión del H-O-H
II	3353	Estiramiento H-O-H
III	592	Estiramiento del enlace Cu-O
IV	1140	Vibraciones asociadas al enlace N-Cu-N
V	880	

Al compararse el espectro del producto de la síntesis con el espectro de la materia prima, se observa la disminución de la intensidad en la banda asociada al estiramiento S=O en 1383 cm⁻¹ y la desaparición de la banda correspondiente al estiramiento (R'-NH-R) en 3305 cm⁻¹. La modificación en estas bandas puede asociarse a la coordinación de estos grupos funcionales con el centro metálico según una coordinación Oh como se indica en la Figura 11.

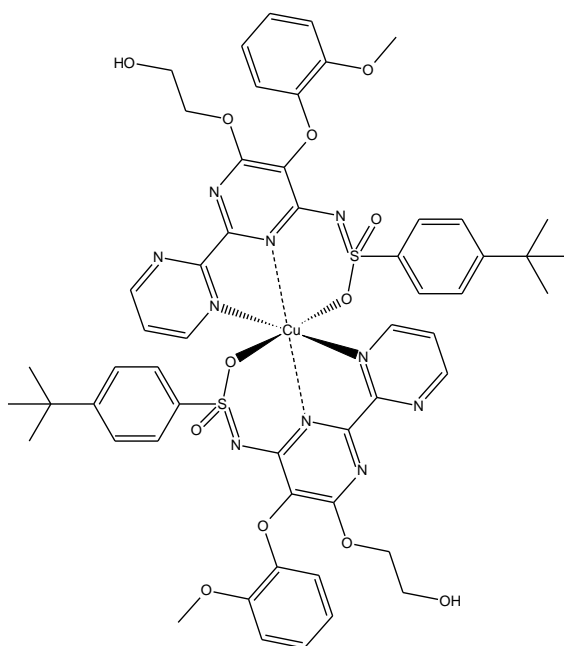


Figura 11. Producto de coordinación teórica de coordinación del API con metal divalente de cobre.

8.2.1.2. Análisis Por Espectroscopia De Ultravioleta-Visible (UV-Vis) del Sólido de Cobre por Reflujo. El espectro de ultravioleta visible del sólido obtenido en las síntesis del complejo bosentán-cobre por reflujo (Figura 12) presentan una tendencia similar al espectro UV-Vis del ingrediente farmacéuticamente activo. Sin embargo, al ampliarse la zona comprendida ente 320 nm a 500 nm, se puede observar que el máximo de la banda del producto de síntesis presenta un leve corrimiento hacia longitudes de onda más largas, pues en el API esta banda se encuentra presente a 368 nm, mientras que en el correspondiente complejo de cobre aparece a 374 nm, tal como se logra observar en la Figura 13.

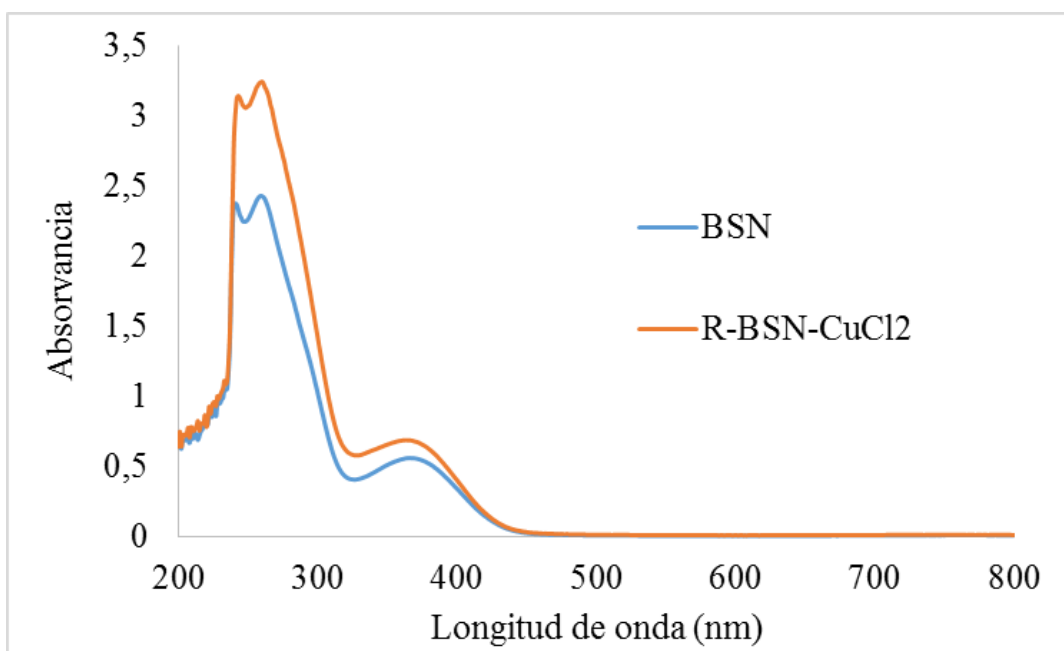


Figura 12. Espectros experimentales por UV-Vis del sólido obtenido por reflujo con cloruro de cobre y del bosentán.

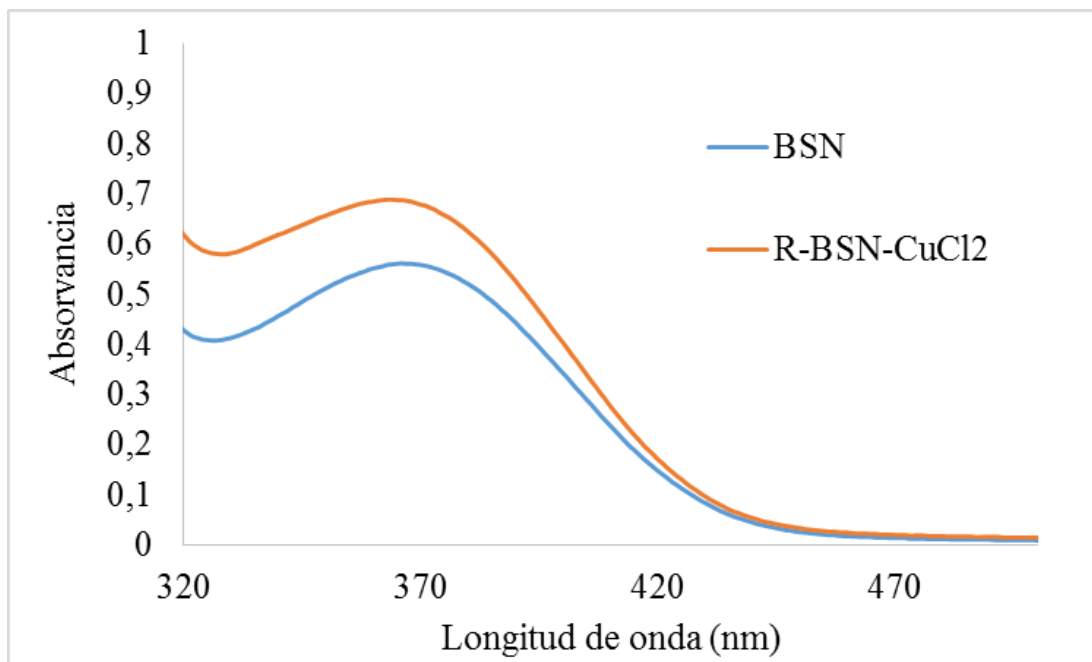
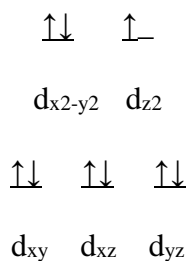


Figura 13. Ampliación de la zona entre 320 nm a 500 nm del espectro UV-Vis del sólido de cobre y el bosentán.

Este hecho puede deberse al solapamiento de la banda correspondiente al API y la transición proveniente del centro metálico de cobre en estado de oxidación 2+ en un entorno de tipo octaédrico de campo fuerte, dado que al estar en dicho estado de oxidación, este metal presenta una configuración electrónica $[\text{Ar}] 3d^9$, disponiendo de 9 electrones en dos niveles $(t_{2g})^6 (e_g)^3$ de la siguiente manera:



Con una energía de estabilización del campo cristal de $-6/5\Delta_o + 4P$, tal como se observa en la ecuación (12).

$$EECC = 6\left(-\frac{2}{5}\Delta_0\right) + 3\left(\frac{3}{5}\Delta_0\right) = -\frac{6}{5}\Delta_0 + 4P \quad (12)$$

Asimismo, con ayuda de las tablas de Tanabe-Sugano (Yukito & Satoru, 1954) se identificó dicha transición con la obtención de la relación Δ_0/B , tal como se observa en la ecuación (13); en donde, al considerar que el Cu(II) presenta un parámetro de Racah ($B=1240 \text{ cm}^{-1}$) y que la longitud de onda más larga observada para este compuesto es de 374 nm, correspondiente a un valor de número de onda de $\Delta_0=26737,96 \text{ cm}^{-1}$.

$$\frac{\Delta_0}{B} = \frac{26737,96 \text{ cm}^{-1}}{1240 \text{ cm}^{-1}} = 21,57 \quad (13)$$

De esta manera, para dicha configuración se evidencia que la única transición permitida corresponde a la transición ${}^2E_g(D) \rightarrow {}^2T_{2g}(D)$, que puede ser la responsable del corrimiento de la banda observada en la Figura 13.

8.2.1.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del Sólido de Cobre por Reflujo. La Figura 14 muestra el patrón de difracción de polvo del material obtenido por la síntesis en reflujo. La comparación del patrón del producto (BSN-CuCl₂) con el patrón del ingrediente farmacéuticamente activo calculado con el programa Mercury a partir de los datos de monocristal contenidos en la base de datos CSD (CSD: NEQHEY) y el patrón del CuCl₂ reportado en la base de datos (PDF-2: 00-34-0198) muestra que no hay presencia de los reactivos. Este resultado es indicativo que se sintetizó un un producto diferente a los materiales de partida.

El indexado de todas las reflexiones observadas sugieren que el material cristaliza en una celda triclinica con parámetros: $a=18,4251(65)$ Å, $b=18,0430(52)$ Å, $c=11,2748(49)$ Å, $\alpha=80,608(33)^\circ$, $\beta=97,822(32)^\circ$, $\gamma=125,791(23)^\circ$ y volumen de $V=2995,78$ Å³ con figuras de mérito $M_{20}=29,2$ y $F_{20}=103,8(0,0046, 42)$. El análisis de las ausencias sistemáticas sugieren como posible grupo espacial P-1, y los máximos de difracción pueden ser asignados a los índices de Miller de las reflexiones como se puede observar en la Tabla 5.

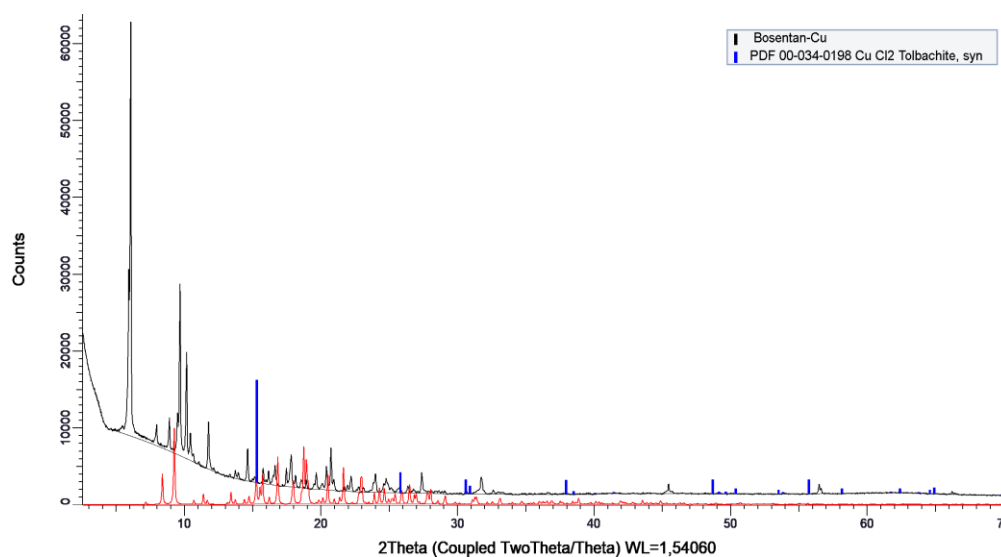


Figura 14. Superposición del patrón de polvo del bosentan (línea roja), cloruro de cobre (líneas azules) y el sólido experimental obtenido por reflujo (negro).

Tabla 5.

Resultados del análisis del patrón de difracción de polvo del sólido obtenido a partir de la sal precursora cloruro de cobre mediante el método de reflujo.

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
5,940	14,868	1	0	0	14,873	5,938	0,002
6,079	14,528	0	1	0	14,525	6,080	-0,001
7,965	11,091	0	0	1	11,083	7,971	-0,006
8,902	9,926	1	-1	-1	9,925	8,903	-0,001
9,517	9,285	0	1	1	9,296	9,507	0,010

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 5</i>							
9,689	9,121	1	0	-1	9,121	9,689	0,000
10,170	8,691	1	0	1	8,683	10,179	-0,009
10,451	8,458	1	-1	1	8,461	10,447	0,003
10,665	8,288	1	1	0	8,293	10,659	0,006
11,771	7,512	1	-2	-1	7,512	11,771	0,000
13,333	6,636	2	-1	1	6,624	13,355	-0,022
13,747	6,436	1	-2	1	6,441	13,738	0,009
13,959	6,339	2	0	-1	6,339	13,960	-0,002
14,640	6,046	2	0	1	6,044	14,645	-0,004
14,991	5,905	2	-3	0	5,904	14,993	-0,003
15,151	5,843	3	-1	0	5,839	15,162	-0,011
15,772	5,614	2	-3	-1	5,617	15,765	0,007
16,172	5,477	2	1	0	5,478	16,167	0,004
16,498	5,369	0	1	2	5,374	16,481	0,017
16,639	5,324	3	-3	0	5,324	16,639	0,000
17,477	5,070	1	-2	-2	5,073	17,468	0,010
17,827	4,971	2	-2	-2	4,968	17,839	-0,012
18,155	4,882	2	-3	1	4,886	18,143	0,012
18,586	4,770	1	2	-1	4,765	18,605	-0,020
18,951	4,679	1	1	2	4,680	18,946	0,005
19,665	4,511	3	-3	1	4,512	19,658	0,007
20,117	4,411	1	-2	2	4,401	20,160	-0,044
20,412	4,347	2	-4	-1	4,351	20,394	0,019
20,743	4,279	0	3	-1	4,286	20,706	0,037
20,944	4,238	2	-2	2	4,235	20,962	-0,018
21,724	4,088	4	-1	-1	4,088	21,723	0,001
21,959	4,045	1	-4	-1	4,045	21,957	0,001
22,218	3,998	1	2	2	4,000	22,208	0,010
22,795	3,898	2	-4	1	3,905	22,755	0,040
23,115	3,845	1	3	1	3,843	23,125	-0,010
23,867	3,725	4	0	0	3,728	23,850	0,017
23,994	3,706	0	0	3	3,701	24,028	-0,033
24,637	3,611	3	0	2	3,612	24,628	0,009
24,769	3,592	2	-1	-3	3,591	24,772	-0,003
25,145	3,539	1	-4	-2	3,543	25,117	0,028
25,699	3,464	2	-5	-1	3,464	25,700	0,000
26,385	3,375	2	2	2	3,375	26,390	-0,005
26,800	3,324	1	-3	-3	3,322	26,815	-0,015

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{\AA})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{\AA})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 5</i>							
27,397	3,253	2	0	3	3,249	27,427	-0,029
30,581	2,921	1	-3	3	2,918	30,616	-0,035
31,729	2,818	1	-1	-4	2,817	31,742	-0,013
31,807	2,811	4	-6	-2	2,810	31,817	-0,009
32,624	2,743	0	4	3	2,742	32,627	-0,003
45,471	1,993	3	-8	-3	1,994	45,452	0,019
45,597	1,988	2	6	1	1,989	45,567	0,030
56,487	1,628	2	-10	-1	1,628	56,477	0,010
56,645	1,624	2	-8	-5	1,623	56,685	-0,040

Al realizar el ajuste del patrón con el algoritmo Le Bail, se incluyen todos los máximos de difracción observados, lo que indica que la celda determinada es la adecuada para reproducir el patrón de polvo, ya que la fase calculada se superpone con el fase del patrón experimental, tal como se puede determinar en la Figura 15. Además, se obtienen buenos valores de ajustes, los cuales corresponden a R_p : 2,44 %; R_{wp} : 3,72 %; R_{exp} : 1,89 %; χ^2 : 3,89 %.

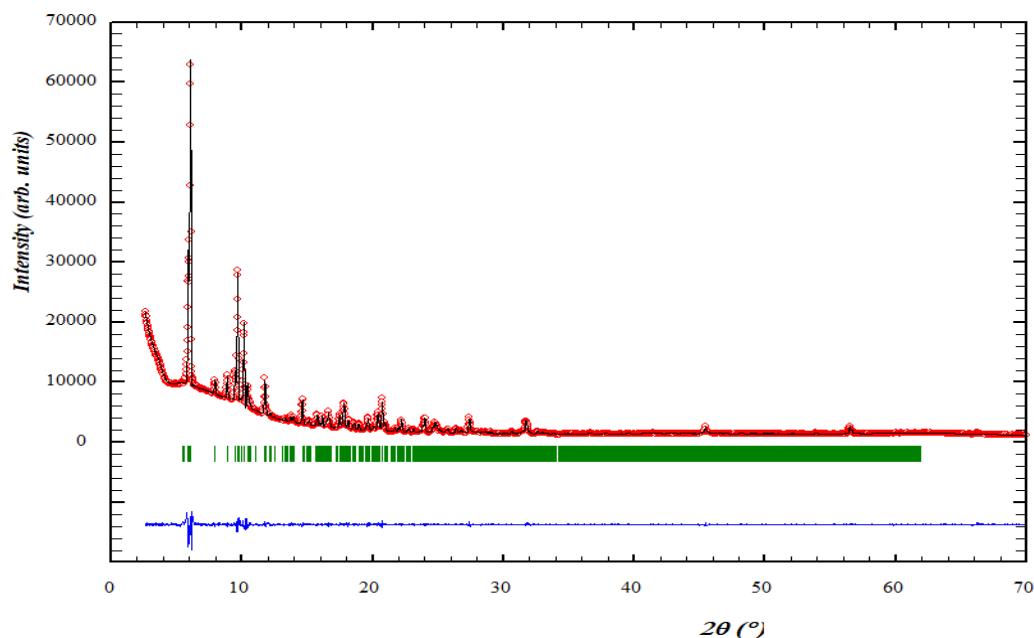


Figura 15. Perfil del ajuste LeBail del patrón de polvo del complejo de cobre obtenido mediante el método de reflujó, observado (rojo), calculado (negro), posición de bragg (verde), observado-calculado (azul).

8.2.1.4. Análisis Térmico TGA-DSC del Sólido de Cobre por Reflujo. La Figura 16 muestra las curvas TGA-DSC del complejo de cobre. En la curva de TGA se observa una pérdida de masa total de 34,62% en 2 pasos: el primero corresponde a una pérdida de aproximadamente 3,24% entre el rango de 59,8 a 193,9 °C y el segundo involucra una pérdida de peso del 31,38 % en el rango comprendido entre 275,4 a 345,1°C. Estas variaciones pueden justificar la presencia de agua dentro de la red cristalina que logra liberarse de la muestra de forma paulatina hasta alcanzar la temperatura de 193,9, en donde seguidamente se dan reacciones de descomposición molecular que facilitan la formación de moléculas volátiles.

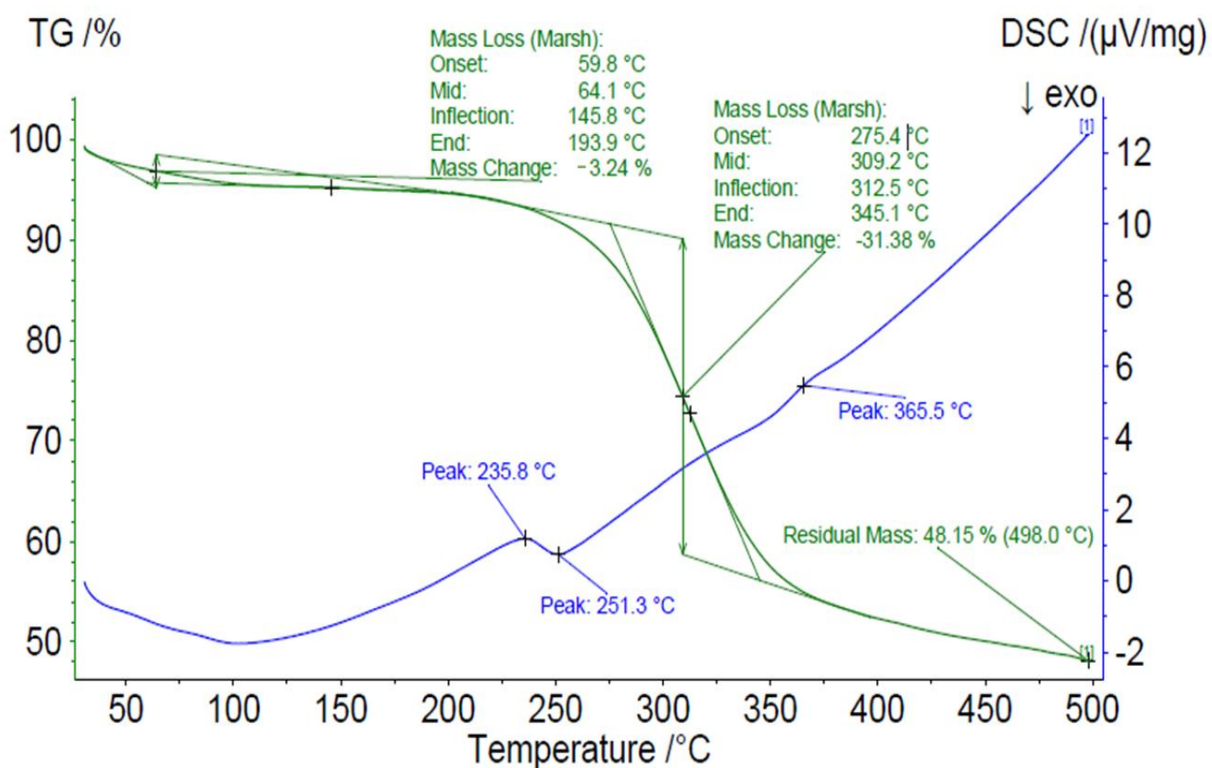


Figura 16. Termo-grama del sólido de síntesis obtenido a partir de la sal precursora cloruro de cobre, TGA (curva verde) y DSC (curva azul).

La curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) muestra la formación de 3 picos, fácilmente reconocibles a 235,8°C (pico endotérmico), 251,3°C (pico exotérmico) y 365,5°C (pico endotérmico), en donde los 2 primeros pueden encontrarse asociados a posibles transiciones térmicas dentro del sólido, el cual logra calentar lentamente un cristal por encima de la temperatura de transición vítrea (pico endotérmico), dando suficiente movilidad a las cadenas dentro del sólido formando una conformación espacial diferente dentro del sólido (pico exotérmico). Por otro lado, el último pico puede ser asociado a una transición térmica, debido a los movimientos térmicos de los productos de reacción en la descomposición del sólido.

8.2.1.5. Análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal del Sólido de Cobre por Reflujo.

Un cristal en forma de aguja fue seleccionado para el registro de intensidad por difracción de rayos X de monocristal. En esta técnica, los átomos no-hidrógeno se ubicaron mediante el mapa de densidad electrónica de Fourier utilizando criterios de distancias y ángulos de enlaces promedios. Estos átomos se refinaron con factores de temperatura anisotrópicos. Mientras que, los átomos de hidrógenos también fueron localizados en el mapa de Fourier y fueron incluidos como contribuciones fijas.

La integración y reducción de los datos obtenidos del sólido revela que el cristal indexa en una celda triclínica, $P-1$ con parámetros: $a=11,2495(13)$ Å, $b=16,6098(19)$ Å, $c=18,031(2)$ Å, $\alpha=63,877(11)^\circ$, $\beta=80,564(9)^\circ$, $\gamma=88,319(9)^\circ$, $V=2980,6(7)$ Å³, y $Z=2$. Los detalles de la recolección de datos y los resultados del refinamiento se muestran en la

Tabla 6. Los parámetros coinciden con los obtenidos del proceso de indexado del patrón de polvo, tal como observa en la Tabla 7.

Tabla 6.

Parámetros cristalográficos y condiciones experimentales del registro de datos para el complejo de cobalto.

DATOS CRISTALINOS			
Formula	Cu[C ₂₇ H ₂₈ N ₅ O ₆ S] ₂ •2(H ₂ O)		
Peso Fórmula (g/mol)	1200,78		
Sistema cristalino	Triclínico		
Grupo espacial	P-1 (No. 2)		
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11,2495(13)	16,6098(19)	18,031(2)
α , β , γ (°)	63,877(11)	80,564(9)	88,319(9)
V (Å ³)	2980,6(7)		
Z	2		
d(calc) (g/cm ³)	1,338		
μ (MoK α) (mm ⁻¹)	0,507		
F(000)	1254		
TOMA DE DATOS			
Temperatura (K)	293		
Radiación (Å) (MoK α)	0,71073		
θ Min-Max (°)	1,8, 28,5		
Conjunto de datos	-14: 14 ; -21: 21 ; -24: 23		
Datos totales, Únicos, R(int)	47570, 12504, 0.243		
Datos Observados [I > 0,0 sigma(I)]	3908		
REFINAMIENTO			
Nref, Npar	12504, 774		
R, ωR^2 , S	0.1272, 0.3968, 0.96		
Densidades residuales Min, y Max, (e/Å ³)	-0.53, 1.32		

Tabla 7.

Comparación de los datos de indexado de monocristal y polvo del sólido de cobre.

PARÁMETRO	DATOS DE MONOCRISTAL	DATOS DE POLVO
<i>a</i> (Å)	11,2495(13)	11,2748(11)
<i>b</i> (Å)	16,6098(19)	16,6189(7)
<i>c</i> (Å)	18,031(2)	18,0430(5)
α (°)	63,877(11)	64,0680(14)
β (°)	80,564(9)	80,6080(18)
γ (°)	88,319(9)	88,4940(9)

La estructura del complejo muestra al átomo de cobre en un entorno octaédrico no regular y distorsionado con un volumen de $11,991 \text{ \AA}^3$, elongación cuadrática de 1,029 y ángulo de varianza de $(94,75^\circ)^2$. El átomo de cobre interactúa con dos moléculas de bosentán, que actúa como ligando tridentado anclando a través de dos átomos de nitrógeno y uno de oxígeno (en cada unidad de API), tal como se observa en la Figura 17, generando que una de las unidades de bosentán se ubique de forma ecuatorial y la segunda de forma axial.

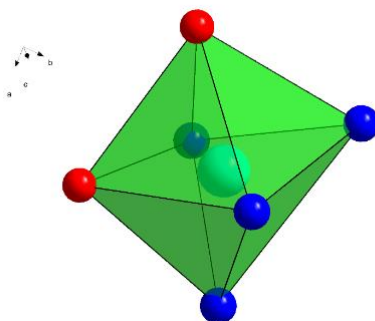


Figura 17. Interacciones nitrógeno y oxígeno presente en el complejo, dando forma al octaedro con el centro metálico de cobre.

La solución de la estructura obtenida por métodos directos condujo a la identificación de un desorden posicional en la molécula de bosentán en algunos fragmentos de su estructura, las cuales presentan dos contribuciones regulares en diferente orientación espacial en la red cristalina (Figura 18).

La proyección de la estructura del complejo a lo largo del eje b muestra que el sistema cristalino dispone de un eje de rotación binario paralelo al eje c (Figura 19), el cual visto a lo largo del eje b (Figura 20) y a (Figura 21), genera un motivo molecular escalonado.

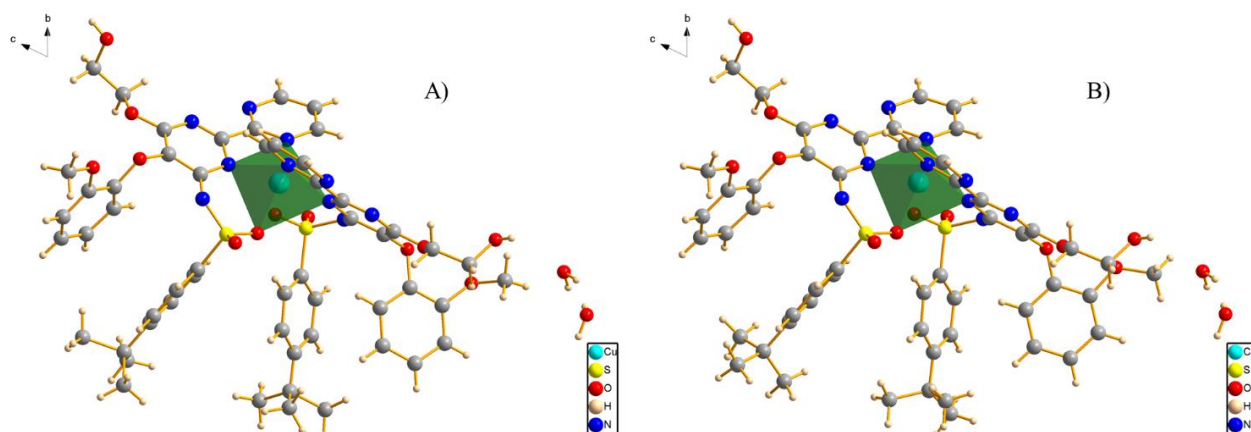


Figura 18. Unidad asimétrica del complejo de cobre, siendo A) y B) las dos orientaciones espaciales como formas de desorden posicional.

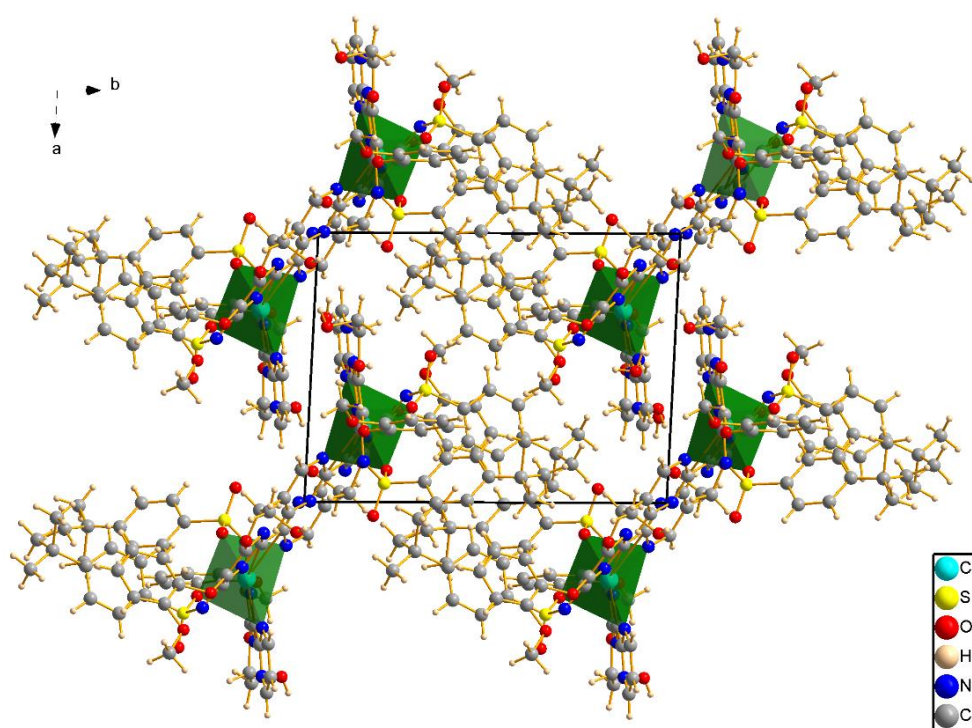


Figura 19. Proyección a lo largo del eje c de la estructura del complejo de cobre.

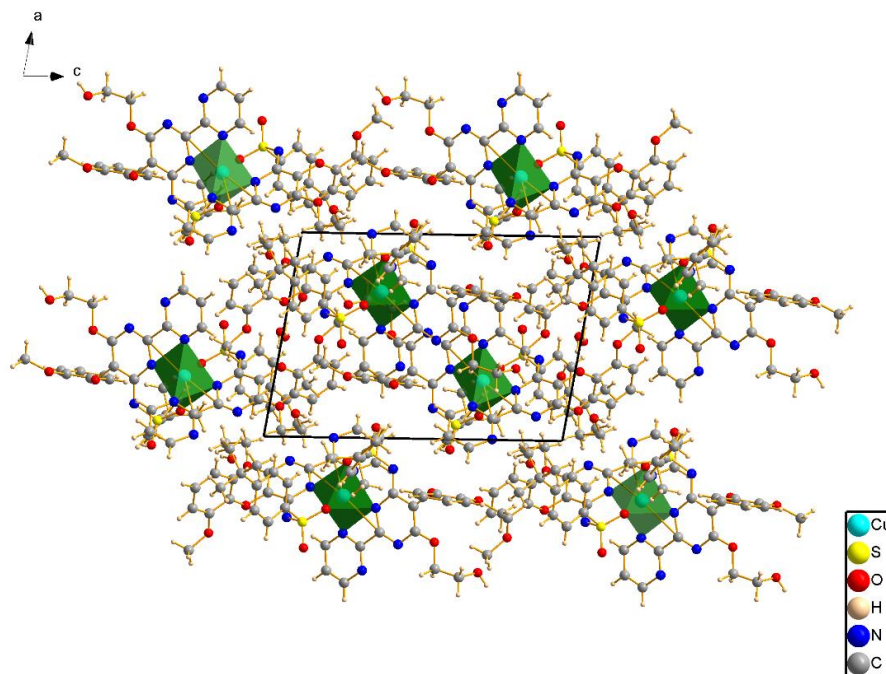


Figura 20. Proyección a lo largo del eje b de la estructura del complejo de cobre.

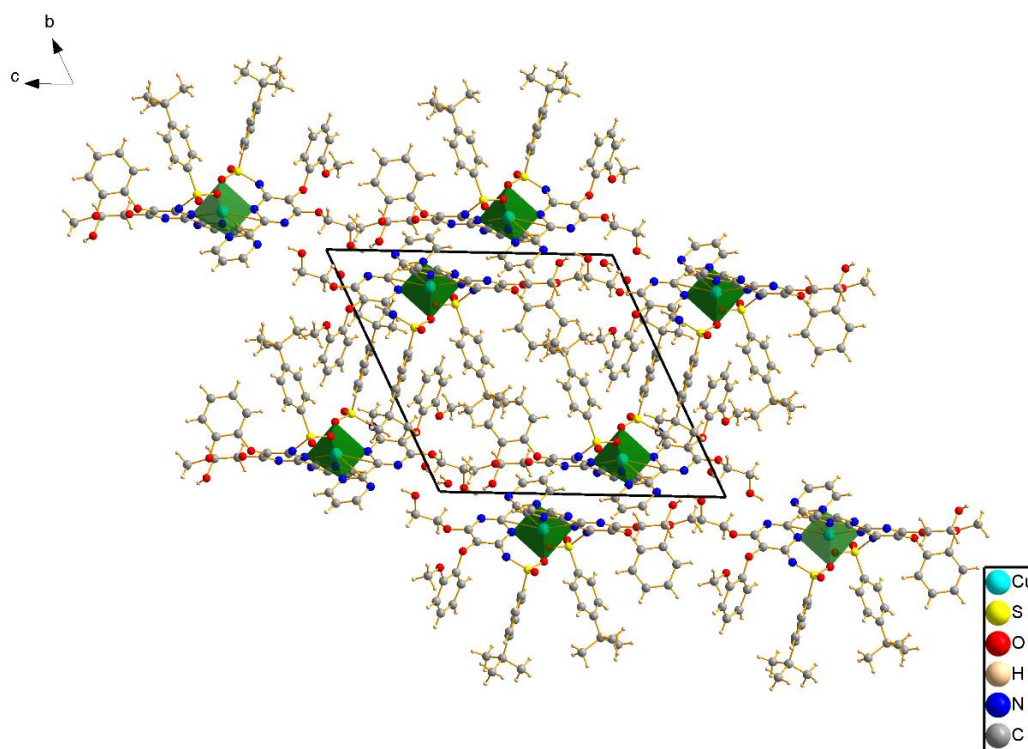


Figura 21. Proyección a lo largo del eje a de la estructura del complejo de cobre.

Mediante la validación de la estructura con el programa PLATON, se determinó que el ensamble molecular se encuentra gobernado por varias interacciones a corto alcance de enlaces hidrógenos intra e intermolecular, como se observa en la Tabla 8, los cuales juegan un papel importante en la conformación y empaquetamiento molecular observado en el sólido.

Tabla 8.

Enlaces de hidrógenos presentes en el complejo de cobre.

	D-H---A	D-H(Å)	H---A(Å)	D-A(Å)	D-H---A(°)
Intramoleculares	C25--H25...O2	0,93	2,58	2,913(18)	102
	C25--H25...O5	0,93	2,45	3,372(17)	170
	C26--H26H...N1	0,97	2,41	2,755(15)	100
Intermoleculares	O4--H4...O12	0,82	2,31	2,931(13)	133
	O11--H11...O12	0,82	2,48	2,787(14)	104
	O11--H11...N1	0,82	2,57	3,295(13)	149
	O12--H12B...O4	0,85	2,19	2,931(13)	146
	O13--H13A...O3	0,85	2,33	2,915(17)	126
	O13--H13A...O10	0,85	2,47	3,249(18)	153
	O13--H13B...O12	0,85	2,36	3,082(19)	143
	C4--H4A...N2	0,93	2,58	3,477(15)	163
	C17--H17...O14A	0,93	2,50	3,400(2)	162
	C17--H17...O14B	0,93	2,47	3,370(4)	162
	C26B--H26D...O4	0,96	2,58	3,360(3)	138
	C26--H26H...O4	0,97	2,41	3,312(15)	155
	C28--H28...O11	0,93	2,55	3,292(16)	137

En la estructura del complejo se observa la presencia de enlaces de hidrógenos e interacciones intramoleculares del tipo S=O... π (Tabla 9) y π ... π (Tabla 10) que otorgan rigidez a la unidad asimétrica, pues la interacción sucede de tal forma que se pueden limitar algunos fenómenos de movimiento, rotación, y/o torsión en la molécula dentro de la red cristalina, tal como se puede observar en la Figura 22.

Tabla 9.

Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $S=O\cdots\pi$, presentes en el sólido de cobre.

Interacción	Y-X \cdots Cg (°)	H \cdots Cg (Å)	Angulo de Y-X con el plano π (°)
S1-O7 \cdots Cg7	91,4(4)	3,667(10)	11,19

Cg7: x=0,5893(4), y=0,9137(3), z=0,6574(3)

Tabla 10.

Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$, presentes en el sólido de cobre.

Cg(I)	Cg(J)	Cg(I)-Cg(J) (Å)	Angulo diedro entre los planos I y J	Distancia perpendicular de Cg(I) al anillo J(Å)	Distancia perpendicular de Cg(J) al anillo I(Å)
Cg9	Cg10	4,410(8)	24,8(7)	-3,672(5)	4,353(6)
Cg7	Cg7	5,791(7)	0,0(6)	3,473(5)	3,472(5)

Cg9: x=0,2950(4), y=0,4895(3), z=0,9382(3); Cg7: x=0,5893(4), y=0,9137(3), z=0,6574(3); Cg10 x=0,2834(5);, y=0,5799(4), z=1,1354(3)

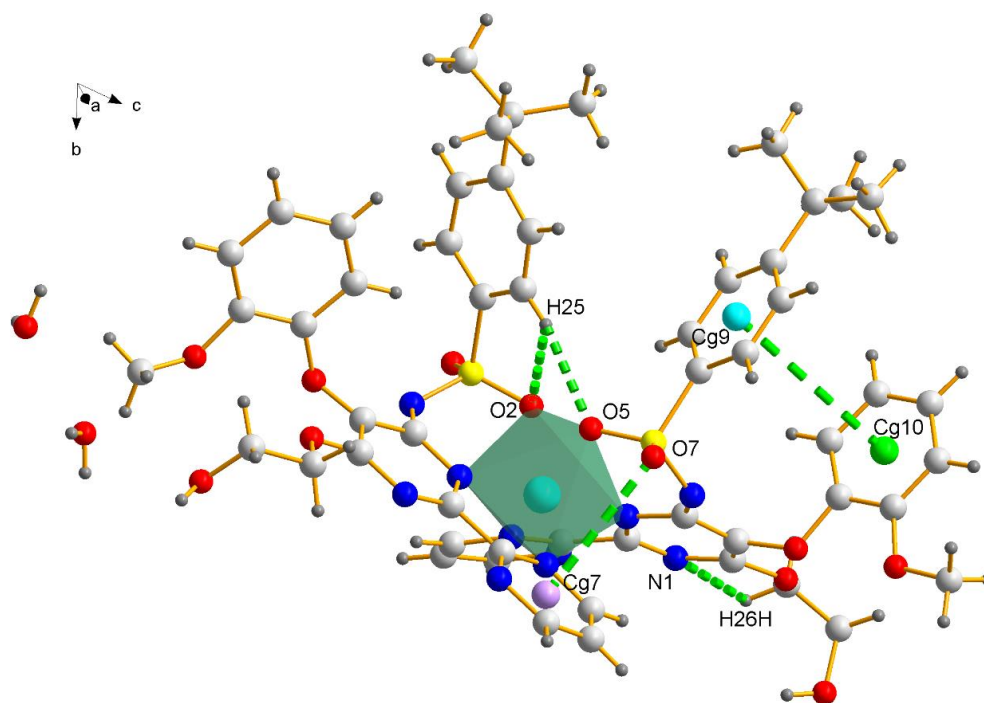


Figura 22. Interacciones intramoleculares de tipo D-H...A, S=O- π y π - π presentes en la molécula de cobre.

La estructura también presenta interacciones de tipo $X-H\cdots\pi$ (Tabla 11), las cuales interaccionan en la molécula de manera intramolecular (con Cg11) e intermolecular (con Cg5) como se observa en la Figura 23. Estas interacciones establecen la conexión ordenada y regular entre las unidades asimétricas en la red cristalina, favoreciendo la creación de redes moleculares infinitas mostradas en la Figura 24.

Tabla 11.

Interacciones de tipo $X-H\cdots Cg$ presentes en el sólido de cobre.

Interacción	X-H...Cg (°)	H...Cg (Å)	Angulo de X-H con el plano π (°)
O11-H11...Cg5	123	2,73	50
C56A-H56A...Cg11	137	2,83	57
C29A-H29E...Cg5	126	2,86	62

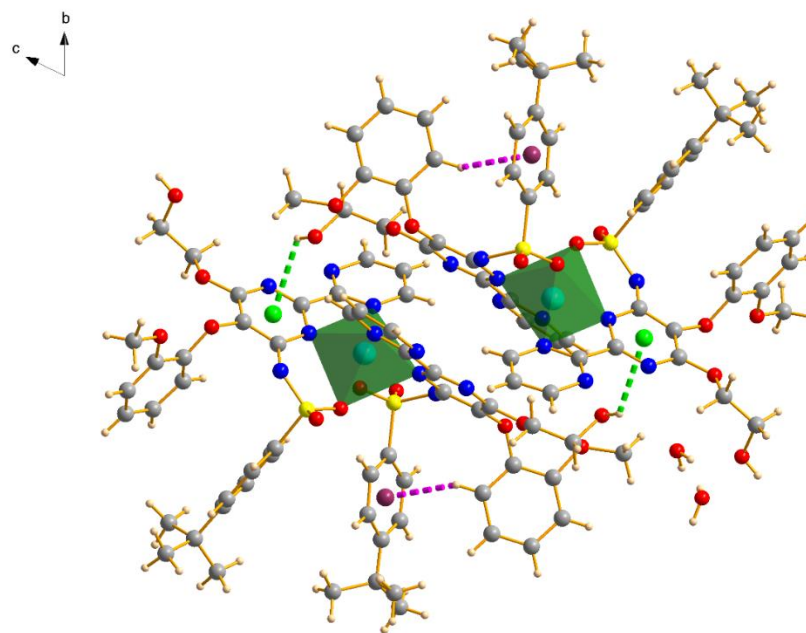


Figura 23. Interacciones de tipo $X-H\cdots Cg$, presentes en el complejo de cobre, interacciones con Cg5 (verde) e interacciones con Cg11 (violeta).

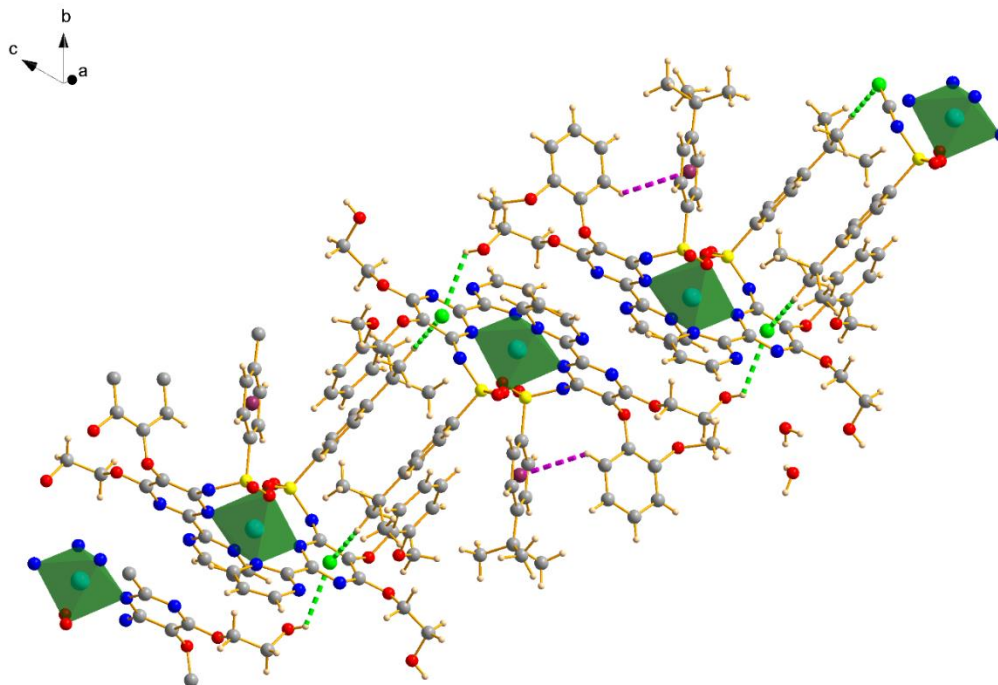


Figura 24. Formación de cadenas infinitas por parte de la presencia de interacciones X-H...Cg en el sólido de cobre, interacciones con Cg5 (verde) e interacciones con Cg11 (violeta).

Asimismo, de acuerdo con la Figura 25, se evidencia la presencia de enlaces cooperativos en la estructura del complejo, los cuales se forman mayoritariamente mediante la polarización asistida por enlaces de hidrógeno (enlaces de tipo σ -H), entre moléculas de agua y algunas zonas dentro del complejo. Estos patrones de enlaces de hidrógeno se reproducen en arreglos periódicos moleculares infinitos mediante la formación de cadenas discretas en toda la red cristalina. Estas interacciones presentan particular interés, ya que el efecto cooperativo presente en la estructura molecular muestra que las moléculas de agua se encuentran fuertemente vinculadas a la red cristalina en el sólido. Esta interacción es altamente energética debido a la polarizabilidad y la transferencia de carga construidas con n moléculas unidas por enlaces de hidrógeno. Por esta razón, la energía del enlace de hidrógeno en esas estructuras es mayor que la suma de los enlaces individuales, hecho por el cual otorga mayor estabilidad y rigidez a la red cristalina en el sólido.

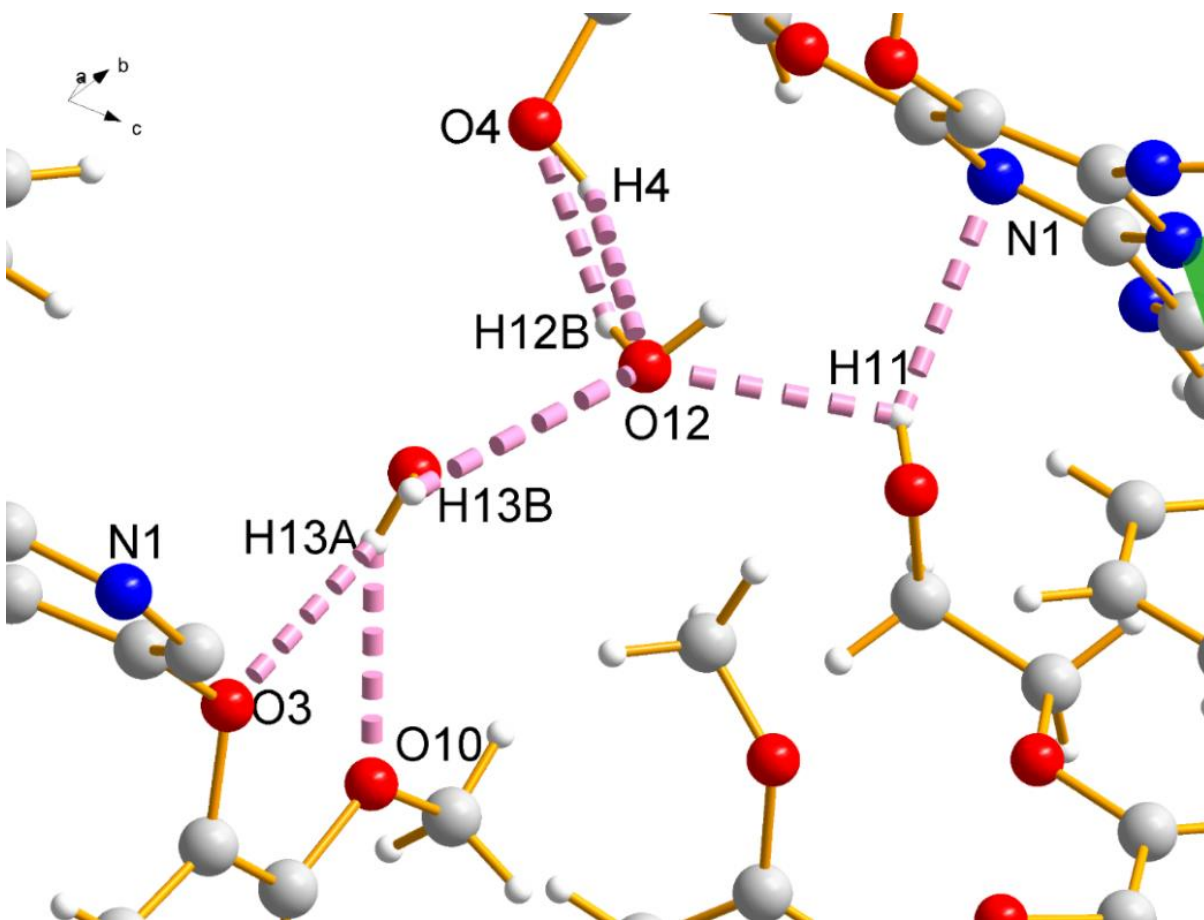


Figura 25. Enlaces cooperativos presentes entre las moléculas de agua con fragmentos dentro del sólido de cobre.

8.2.2. Síntesis en Temperatura Ambiente de Complejos de Bosentán-Cobre. El sólido obtenido de la síntesis de complejos de cobre a temperatura ambiente (Figura 26) presenta una coloración verde-amarillenta en forma de polvo, el cual fue caracterizado por espectroscopía ATR-IR, UV-Vis y difracción de rayos X de polvo.

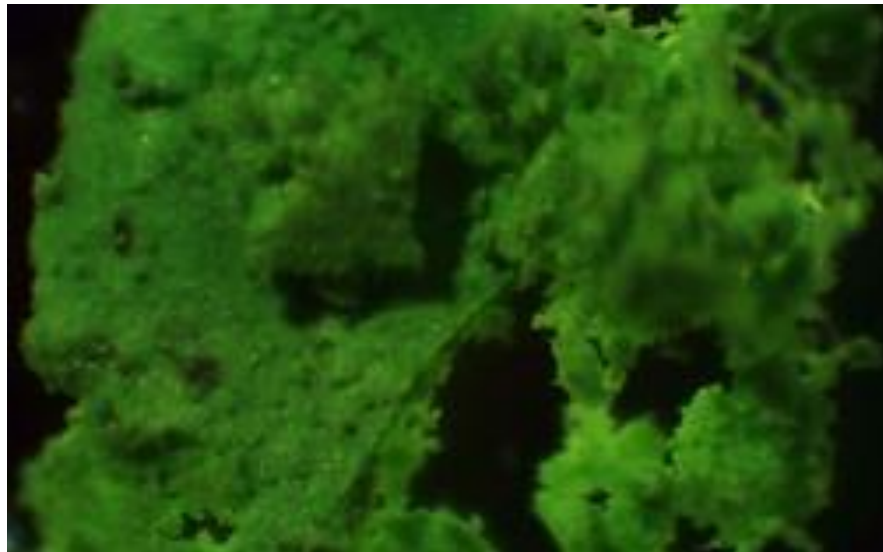


Figura 26. Sólido obtenido de la síntesis por reflujo con la sal cloruro de cobre.

8.2.2.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del Sólido de Cobre en Solución. La Figura 27 muestra el espectro del producto obtenido de la reacción a temperatura ambiente con agitación constante de los reactivos. Al igual que en el espectro del sólido obtenido por reflujo, se evidencia modificación de algunas bandas y a su vez, la presencia de otras bandas que no se observan en el espectro ATR-IR del bosentán. Por ello, se puede considerar que estos modos de vibración están asociados a los mismos fenómenos vibracionales discutidos para el complejo obtenido por reflujo. Las bandas asociadas a la interacción de algunos grupos funcionales del bosentán con el centro metálico se muestran en la Tabla 12.

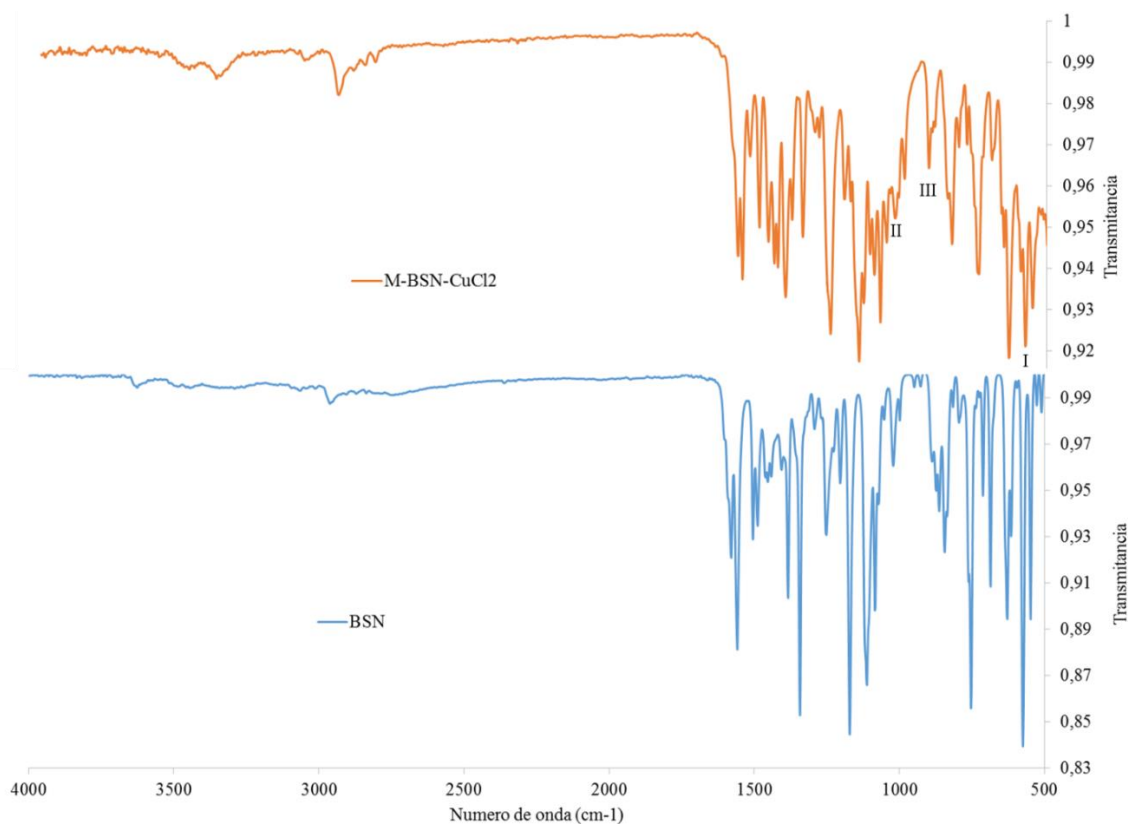


Figura 27. Espectro ATR-IR del producto obtenido de la reacción del bosentán con la sal de cobre en solución sin calentamiento.

Tabla 12.

Asignación de las bandas observadas en el espectro del producto obtenido de la reacción del bosentán con la sal de cobre en solución sin calentamiento.

N°	Frecuencias de vibración [cm^{-1}]	Grupo funcional
I	588	Estiramiento del enlace Cu-O
II	1025	Vibraciones asociadas al enlace N-Cu-N
III	909	

En el espectro se observa la disminución de la intensidad de la banda asociada al estiramiento S=O en 1383 cm^{-1} . Asimismo, al compararse con el espectro de la materia prima, se visualiza la desaparición de la banda correspondiente al estiramiento del enlace R'-NH-R en 3305 cm^{-1} ,

motivo por el cual se puede considerar que por este método de síntesis se obtiene el mismo complejo en entorno octaédrico que en el caso del método por reflujo.

8.2.2.2. Análisis por Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) del Sólido de Cobre en Solución. El espectro UV-Vis (Figura 28) del sólido obtenido en solución sin calentamiento, presenta la misma tendencia observada en el material obtenido por reflujo; ya que la ampliación de la zona comprendida entre 320 a 500 nm (Figura 29) muestra un corrimiento a longitudes de onda más cortas del máximo de los picos, en comparación con el máximo asociado al API. De acuerdo con lo mencionado anteriormente, el desplazamiento del máximo podría corresponder al solapamiento de la banda del API y la transición $d-d$ del cobre en estado de oxidación +2 en un entorno octaédrico, la cual según Tanabe-Sugano corresponden a la transición ${}^2E_g(D) \rightarrow {}^2T_{2g}(D)$ (Yukito & Satoru, 1954).

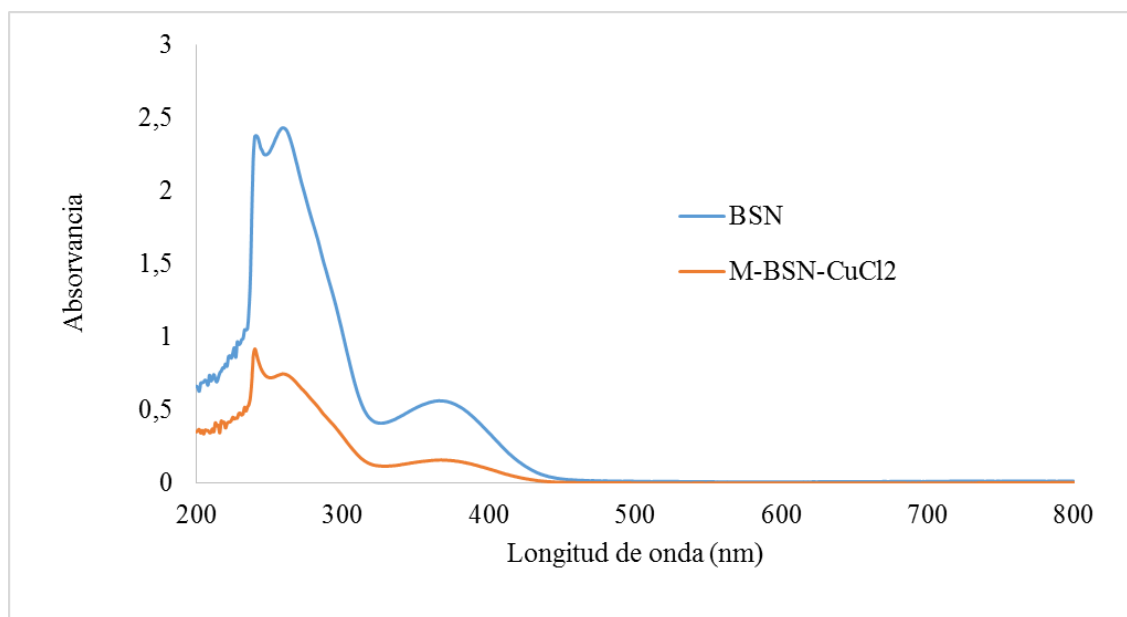


Figura 28. Espectro UV-Vis del sólido obtenido del proceso de síntesis a temperatura ambiente con la sal de cobre.

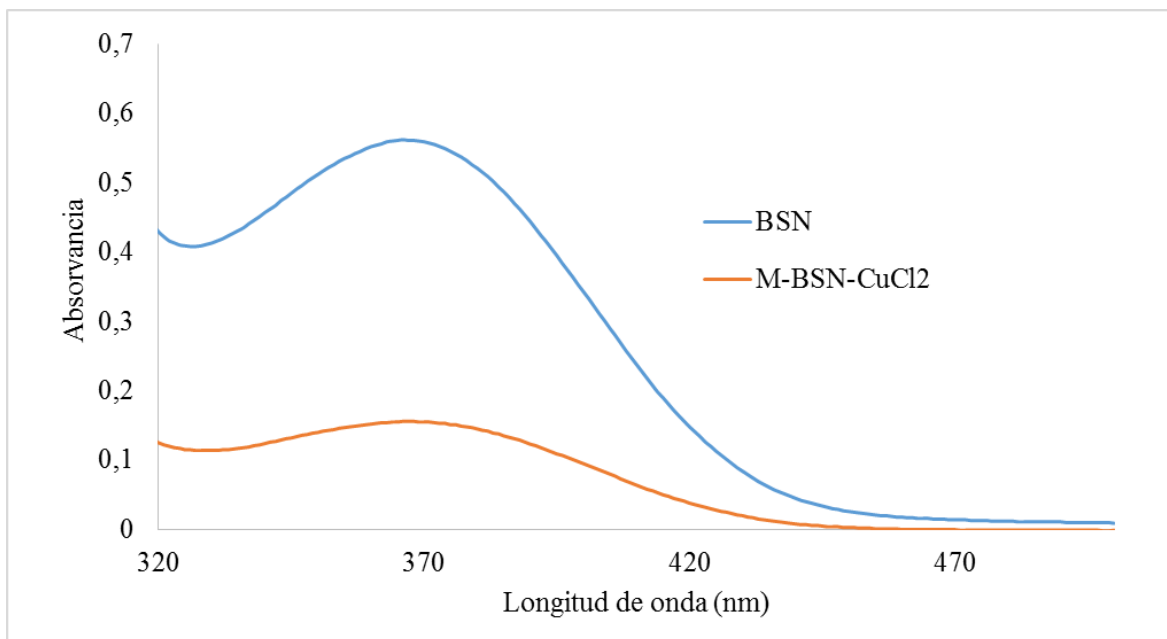


Figura 29. Ampliación de la zona entre 320 nm a 500 nm en el espectro UV-Vis del sólido de cobre sintetizado en solución sin calentamiento.

8.2.2.3. Análisis de Difracción de Rayos X de Polvo del Sólido de Cobre en Solución. El patrón de polvo registrado del sólido obtenido por este método de síntesis muestra una tendencia predominantemente amorfa, ya que no presenta picos correspondientes al material cristalino en el escaneo realizado a 2θ entre 0 a 35° (Figura 30). Este hecho puede encontrarse asociado a la formación rápida del material, el cual no cristaliza de forma uniforme, dando paso a zonas de cristalización no ordenada.

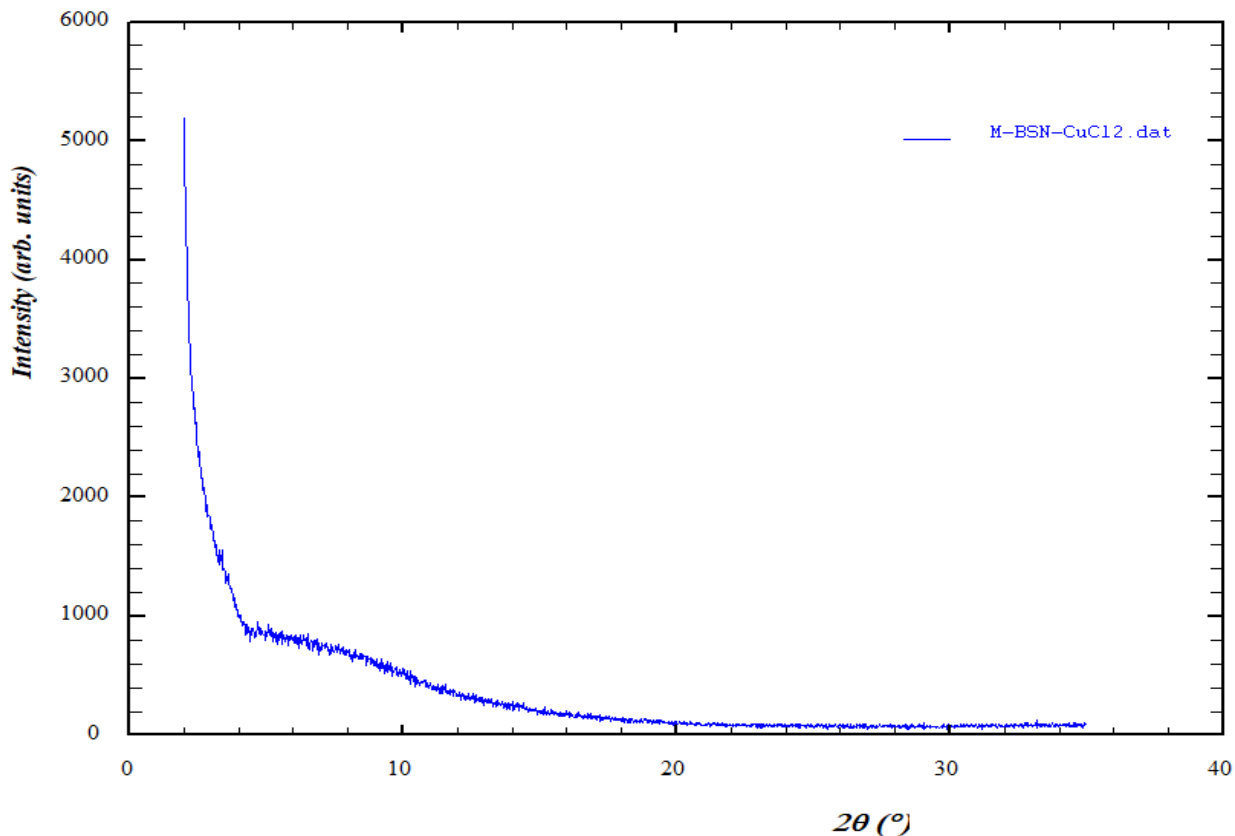


Figura 30. Patrón de difracción de polvo del sólido de cobre obtenido por la síntesis en solución sin calentamiento.

8.3. Síntesis de Complejos de Bosentán-Cobalto

8.3.1. Síntesis por Reflujo de Complejos de Bosentán-Cobalto. La síntesis del complejo de cobalto con el bosentán se llevó a cabo acorde a lo establecido en el procedimiento experimental mediante reflujo en etanol a pH ligeramente básico (NaOH 0,025 M) y con sulfato de cobalto como sal precursora. El sólido obtenido (Figura 31) presenta una tonalidad amarillo-naranja en conglomerados cristalinos con formación de placas y agujas en su estructura. Asimismo, el material fue caracterizado por espectroscopia ATR-IR, UV-Vis y difracción de rayos X de polvo.

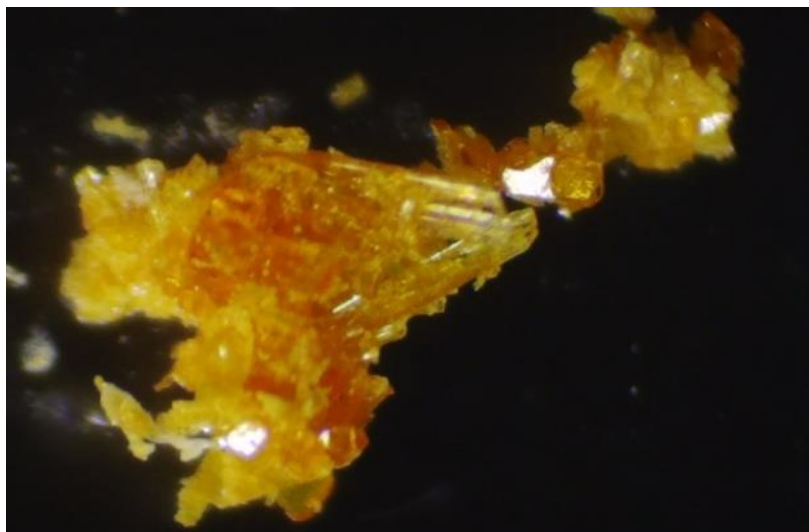


Figura 31. Sólido obtenido de la síntesis por reflujo con la sal sulfato de cobalto.

8.3.1.1. Análisis por ATR-IR del Complejo de Cobalto por Reflujo. El espectro infrarrojo (ATR-IR) obtenido experimentalmente del producto sintetizado mediante reflujo se observa en la Figura 32. En este espectro se identifica la aparición de nuevas bandas (Tabla 13) que no se muestran en el espectro del API. Esta diferencia puede asociarse a la formación de nuevos modos vibracionales en algunos grupos funcionales que interactúan con el centro metálico, las cuales fueron generadas a partir de la formación de nuevas conformaciones estructurales, debido a la interacción proveniente del ingrediente farmacéuticamente activo con el centro metálico. Un ejemplo de esto son las bandas III, IV, V y VI en las posiciones de 1140, 827, 1521 y 590 cm^{-1} , respectivamente. Las bandas III y IV se asocian al estiramiento del enlace Co-O, ya que este tipo de interacción muestra una banda típicamente observada cerca de la zona entre 550 a 600 cm^{-1} y una banda secundaria entre 1520 a 1550 cm^{-1} (Tang, Wang, & Chien, 2008). Por su parte, las bandas V y VI pueden corresponder a modos vibracionales asociados al enlace Co-N, bandas generalmente asociadas a la interacción de este metal con átomos de nitrógeno (Hill & Rosenberg, 1956).

Tabla 13.

Asignación de los grupos funcionales a los nuevos modos vibracionales, observados en el espectro IR de la Figura 32.

Nº	Frecuencias de vibración [cm ⁻¹]	Grupo Funcional
I	1644	Flexión del H-O-H
II	3349	Atribuido al estiramiento H-O-H por puentes de hidrogeno
V	1523	Modos vibracionales asociados al enlace N-Co
IV	823	
III	1140	Estiramiento del enlace Co-O
VI	592	

Las bandas I y II ubicadas en las posiciones 3354 y 1640 cm⁻¹ son originadas por la inclusión de agua en la red cristalina de la muestra, ya que estas bandas pueden ser atribuidas a la flexión y estiramiento de los enlaces H-O-H respectivamente. Estas bandas aparecen como producto de la formación de puentes de hidrogeno en formación polimérica en la muestra (Kondo et al., 1997). Adicionalmente, no se evidencia la presencia de bandas asociadas a los materiales utilizados como precursores en el proceso de síntesis de las muestras estudiadas.

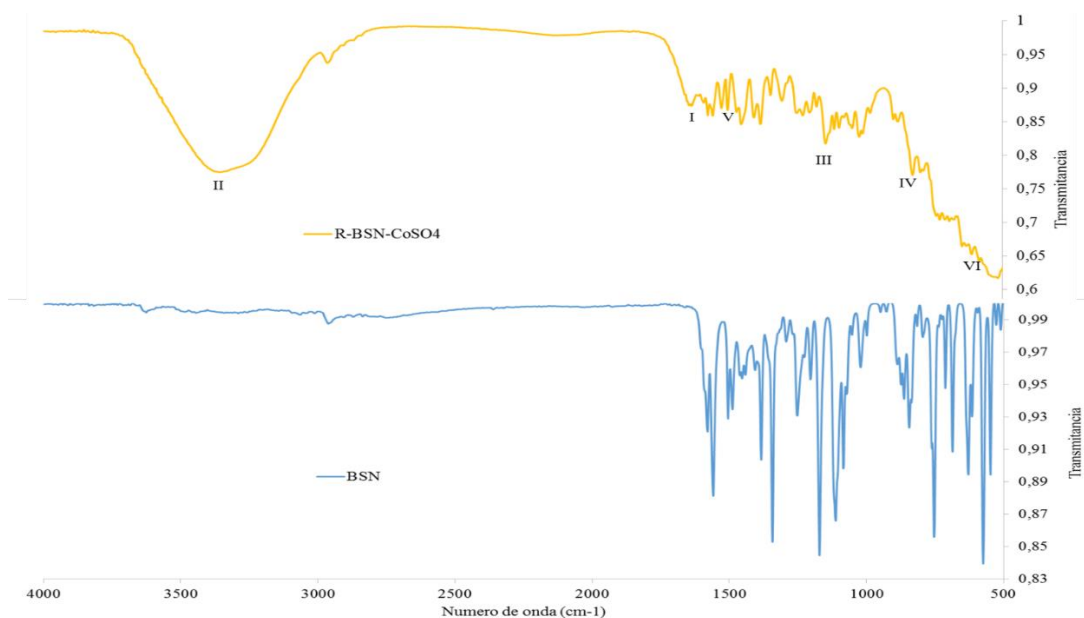


Figura 32. ATR-IR del producto obtenidos por reflujo con la sal de cobalto.

Por otro lado, se observa una pequeña disminución de la intensidad de la banda asociada al estiramiento S=O en 1383 cm^{-1} y la desaparición de la banda de estiramiento (R'-NH-R) en 3305 cm^{-1} ; tal como ocurre en los complejos de cobre. Este hecho puede asociarse al fenómeno de modificación química mediante la formación de enlaces de tipo covalente coordinado o de tipo contraión con el centro metálico en el API. Gracias a la interacción de dichas zonas, la formación del respectivo material da como resultado un complejo en un entorno de tipo octaédrico que presenta agua dentro de la red, basada en la ecuación química contemplada en la Figura 33.

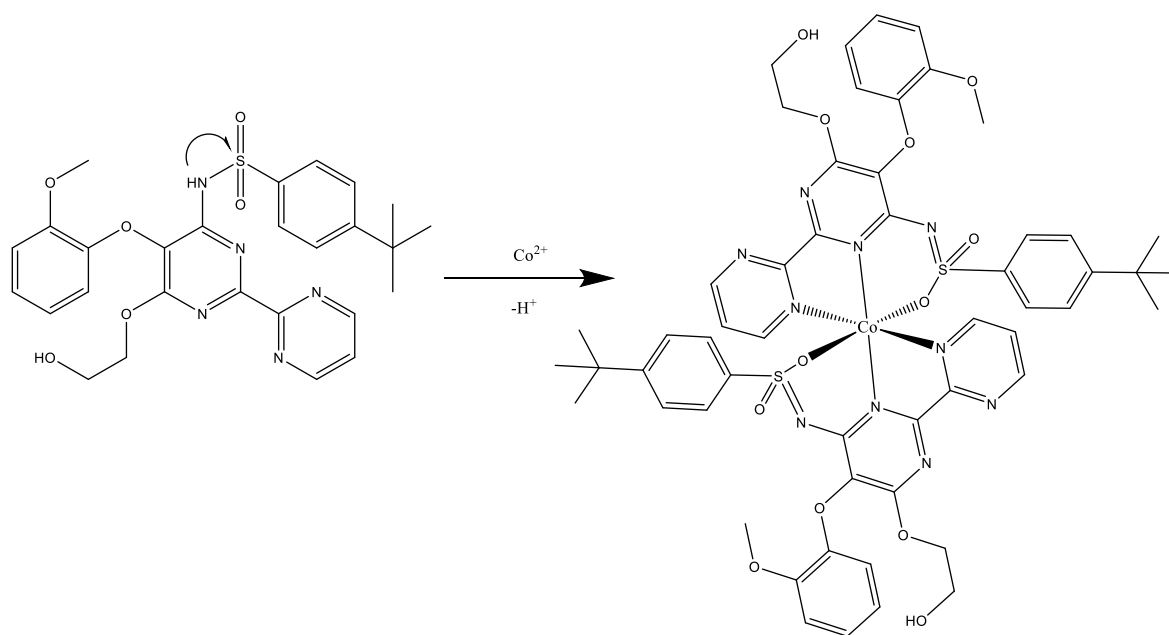


Figura 33. Reacción teórica de coordinación del API con metal divalente de cobalto para la formación de un complejo de coordinación con el cobalto en un entorno de tipo Oh.

8.3.1.2. Análisis por Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) del Complejo de Cobalto por Reflujo. El espectro de Ultravioleta-Visible del sólido obtenido de la síntesis por reflujo con la sal de cobalto (sulfato de cobalto) muestra una tendencia similar al espectro del bosentán. Sin embargo, al ampliar la zona comprendida entre 262 a 500 nm (Figura 35), se

observan diferencias significativas en el espectro del producto de reacción en comparación con el espectro del API. Entre las diferencias se destacan la aparición de un “hombro” en la zona comprendida entre 262 a 320 nm y la variación de la posición del máximo de la banda comprendida entre 320 a 500 nm, la cual se desplaza hacia longitudes de onda más cortas.

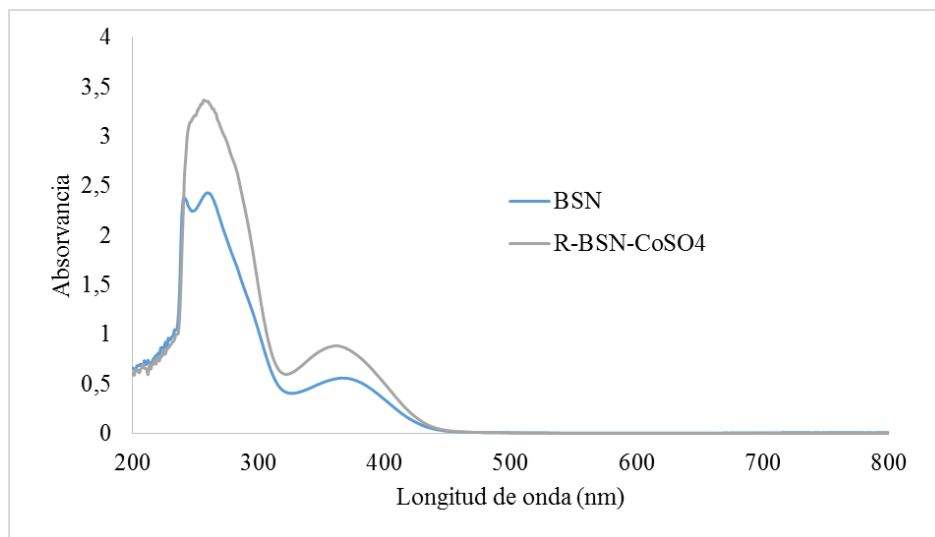


Figura 34. Espectros experimentales UV-Vis del sólido de cobalto obtenido por reflujo y el del bosentán.

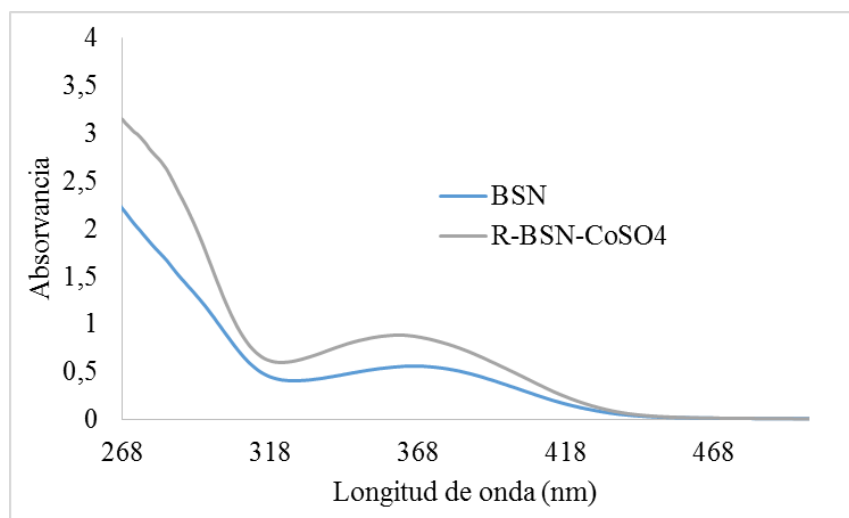
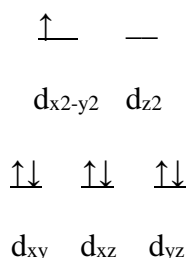


Figura 35. Ampliación de la zona entre 268 nm a 500 nm en el espectro UV-Vis del sólido de cobalto sintetizado por reflujo.

La aparición y modificación de estas bandas puede encontrarse directamente relacionada a las transiciones *d-d* provenientes del centro metálico, quienes estando en una zona cercana a las transiciones típicas del API, se solapan obteniendo nuevos máximos como resultado. El cobalto en estado de oxidación +2 en un entorno de tipo octaédrico presenta una configuración electrónica [Ar]3d⁷, disponiendo de 7 electrones en dos niveles energéticos (t_{2g})⁶(e_g)¹ de la siguiente manera:



La energía de estabilización del campo cristal resulta ser $-9/5\Delta_o + 3P$, tal como se observa en la ecuación (14).

$$EECC = 6 \left(-\frac{2}{5} \Delta_o \right) + 1 \left(\frac{3}{5} \Delta_o \right) = -\frac{9}{5} \Delta_o + 3P \tag{14}$$

Según Tanabe-Sugano (Yukito & Satoru, 1954), las transiciones observadas asociadas al centro metálico para dicha configuración corresponden a:

Tabla 14.

Relación de las transiciones del cobalto según Tanabe y Sugano en el cobalto.

Longitud de onda (nm)	Transición
285	${}^2E_g(G) \rightarrow {}^2T_{1g}(G)$
360	${}^2E_g(G) \rightarrow {}^2T_{2g}(G)$

Considerando estas bandas de absorción de los complejos, $\nu_1 = 35087,72 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_2 = 27777,78 \text{ cm}^{-1}$, es posible calcular el parámetro de Racah asociado a centro metálico, mediante el cálculo de los radios ν_1 / ν_2 (ecuación (15)), obteniendo un valor de 1,26.

$$\frac{\nu_1}{\nu_2} = \frac{35088}{27778} = 1,26 \quad (15)$$

De acuerdo con la tabla de Tanabe-Sugano (Yukito & Satoru, 1954) para esta configuración electrónica, se encuentra que la interpolación vertical asociada es $\Delta_0/B = 24,00$, la cual interpola para los valores en el eje y (ecuación(16)).

$$\frac{\nu_1}{B} = 22,8 ; \frac{\nu_2}{B} = 24,0 \quad (16)$$

Tomando $\nu_1 = 35087,72 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la primera transición permitida por el giro, se tiene que esta corresponde a:

$$\frac{35088 \text{ cm}^{-1}}{B} = 22,80 \quad (17)$$

Despejando B de la ecuación (17), se tiene:

$$B = \frac{35088 \text{ cm}^{-1}}{22,8} = 1538,94 \text{ cm}^{-1} \quad (18)$$

Con base en lo anterior, el parámetro de Racah asociado y el Δ_0 corresponden a 1538.94 cm^{-1} y 35088 cm^{-1} , respectivamente. Esto indica la presencia de un débil efecto nefelauxético por parte del API que actúa como ligando, pues el valor del parámetro de Racah B en el complejo es de 1538.94 cm^{-1} , mientras que en el ion libre dicho valor es de 1120 cm^{-1} , mostrando un aumento del 37,40% en el parámetro. Así pues, se puede considerar que la formación del complejo metálico

disminuye la repulsión interelectrónica presente en los iones metálicos y el ligante, en estado átomos libres.

8.3.1.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del Complejo de Cobalto por Reflujo.

La Figura 36 muestra el patrón de polvo obtenido a partir del sólido sintetizado por el método de reflujo con sulfato de cobalto. Al compararse el patrón de BSN-CoSO₄ con el ingrediente farmacéuticamente activo calculado con el programa Mercury a partir de los datos de monocristal y el patrón de CoSO₄ (PDF 016-0487), se observa que el cristal no presenta picos de difracción que se superpongan con los patrones de difracción asociados a los precursores utilizados en la síntesis. Este hecho demuestra que el material obtenido presenta una estructura cristalina distinta, el cual puede atribuirse directamente a la formación del complejo.

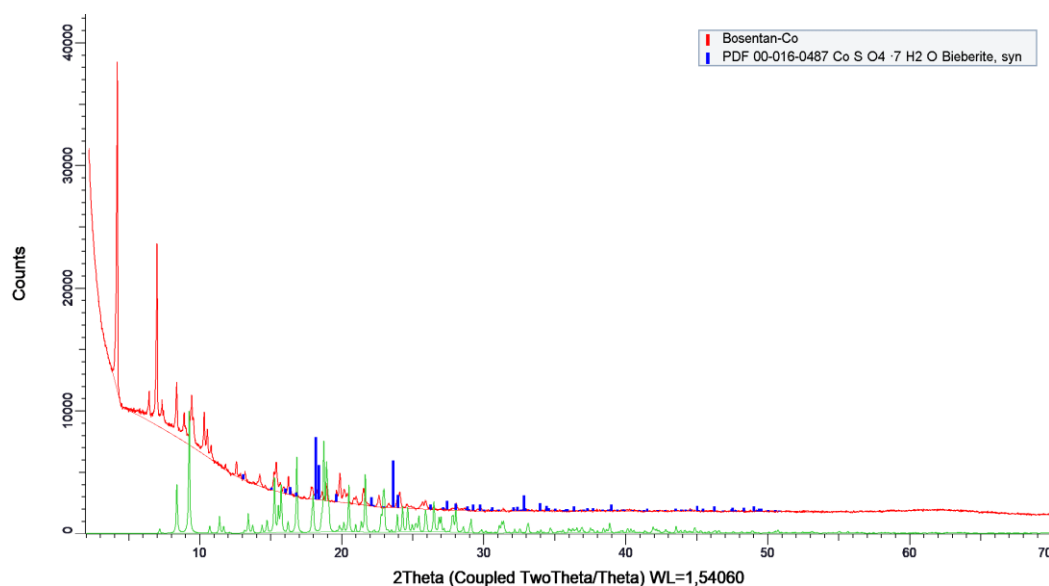


Figura 36. Superposición del patrón de polvo experimental del sólido de cobalto (rojo) con el patrón de polvo del bosentán (verde) y la sal precursora sulfato de cobalto (azul).

El indexado de todas las reflexiones observadas sugiere que el material presenta dos fases cristalinas, las cuales cristalizan en celdas de tipo monoclinico con los parámetros, grupo espacial, y figuras de mérito mostradas en la Tabla 15.

Tabla 15.

Parámetros de las fases cristalinas observadas en los sólidos de cobalto.

PARÁMETRO	FASE 1	FASE 2
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclinico
a (Å)	29,9892(67)	32,4551(11)
b (Å)	7,1504(45)	12,7985(85)
c (Å)	27,6250(77)	14,2942(91)
α (°)	90	90
β (°)	94,729(48)	105,045(72)
γ (°)	90	90
$M_{20} =$	11,4	12,9
$F_{20} =$	32,4(0,0082, 64)	49,7(0,0094, 43)
V (Å ³)	5903,58	5733,94
Grupo espacial	$P2/m$	$P2_1/n$
Hábito	<i>Agujas</i>	<i>Placas</i>

Los máximos de difracción pueden ser asignados a los índices de Miller de las reflexiones en cada una de las fases, tal como se puede observar en las Tabla 16 (Fase 1) y la Tabla 17 (Fase 2).

Tabla 16.

Resultados de la fase 1 del patrón de difracción de polvo del sólido obtenido a partir de la sal precursora sulfato de cobalto mediante el método de reflujó.

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
4,170	21,171	1	0	-1	21,070	4,190	-0,020
6,415	13,767	0	0	2	13,734	6,430	-0,015
6,971	12,671	2	0	1	12,687	6,962	0,009
7,329	12,051	1	0	2	12,108	7,295	0,034
8,357	10,572	2	0	-2	10,561	8,365	-0,008
8,885	9,944	3	0	0	9,963	8,869	0,016
10,295	8,586	1	0	3	8,568	10,316	-0,022

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 16</i>							
10,511	8,410	3	0	-2	8,408	10,514	-0,003
11,803	7,492	4	0	0	7,476	11,828	-0,025
12,570	7,037	3	0	-3	7,047	12,552	0,018
12,846	6,886	0	0	4	6,878	12,860	-0,014
13,175	6,715	1	1	1	6,715	13,173	0,002
14,208	6,229	2	1	1	6,235	14,193	0,015
15,236	5,811	3	1	0	5,814	15,227	0,009
15,367	5,761	2	1	2	5,766	15,355	0,012
15,658	5,655	0	1	3	5,643	15,692	-0,034
15,894	5,571	4	0	3	5,575	15,884	0,011
16,232	5,456	3	0	4	5,456	16,233	0,000
16,828	5,264	3	1	2	5,266	16,823	0,005
17,881	4,957	0	1	4	4,961	17,866	0,015
18,281	4,849	1	1	4	4,848	18,287	-0,006
20,161	4,401	4	1	3	4,399	20,168	-0,007
20,382	4,354	1	1	-5	4,360	20,353	0,029
20,850	4,257	2	1	-5	4,266	20,806	0,043
20,998	4,227	5	0	-5	4,231	20,981	0,017
21,522	4,126	2	1	5	4,118	21,562	-0,041
22,606	3,930	0	0	7	3,933	22,588	0,017
24,065	3,695	3	1	-6	3,691	24,095	-0,030
25,681	3,466	0	2	2	3,465	25,690	-0,009
25,886	3,439	0	0	8	3,442	25,865	0,022
28,053	3,178	0	2	4	3,177	28,068	-0,015

Tabla 17.

Resultados de la fase 2 del patrón de difracción de polvo del sólido obtenido a partir de la sal precursora sulfato de cobalto mediante el método de reflujo.

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
15,745	5,608	2	0	0	15,719	5,618	-0,009
13,826	6,388	0	0	1	13,844	6,379	0,008
12,068	7,319	2	0	-1	12,039	7,337	-0,018
11,891	7,429	1	1	0	11,891	7,428	0,000
9,942	8,888	2	1	0	9,941	8,888	-0,001
9,410	9,391	0	1	1	9,411	9,390	0,001
9,244	9,560	2	0	1	9,260	9,543	0,017

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 17</i>							
8,597	10,281	1	1	1	8,607	10,269	0,012
8,123	10,883	3	1	0	8,111	10,899	-0,016
7,870	11,234	4	0	0	7,848	11,266	-0,032
7,725	11,445	3	1	-1	7,701	11,482	-0,037
7,504	11,784	2	1	1	7,508	11,777	0,007
7,048	12,550	2	0	-2	7,031	12,579	-0,029
6,914	12,793	0	0	2	6,913	12,796	-0,003
6,452	13,713	3	1	1	6,453	13,711	0,002
6,274	14,104	1	2	0	6,287	14,076	0,028
6,179	14,323	2	1	-2	6,166	14,354	-0,032
6,085	14,545	0	1	2	6,085	14,545	-0,001
5,932	14,923	2	2	0	5,939	14,905	0,018
5,813	15,230	0	2	1	5,820	15,212	0,018
5,728	15,457	1	1	2	5,735	15,439	0,018
5,654	15,661	2	2	-1	5,661	15,642	0,019
5,465	16,205	3	2	0	5,469	16,195	0,010
5,343	16,577	3	2	-1	5,337	16,596	-0,019
5,274	16,797	2	1	2	5,282	16,771	0,025
4,951	17,903	6	1	-1	4,954	17,889	0,014
4,863	18,230	3	2	1	4,865	18,221	0,009
4,840	18,316	5	1	1	4,841	18,311	0,005
4,804	18,455	3	1	2	4,805	18,450	0,005
4,780	18,546	1	2	-2	4,774	18,572	-0,026
4,607	19,248	0	0	3	4,606	19,253	-0,005
4,528	19,590	1	2	2	4,534	19,564	0,025
4,475	19,825	2	1	-3	4,466	19,862	-0,037
4,396	20,184	1	0	3	4,397	20,179	0,004
4,353	20,386	4	1	2	4,351	20,393	-0,007
4,269	20,790	0	3	0	4,276	20,756	0,034
4,246	20,907	1	3	0	4,237	20,950	-0,043
4,127	21,516	2	3	0	4,125	21,523	-0,007
4,082	21,754	0	3	1	4,085	21,739	0,015
4,028	22,049	2	3	-1	4,029	22,046	0,003
3,942	22,536	2	1	3	3,940	22,552	-0,015
3,831	23,200	2	2	-3	3,824	23,240	-0,040
3,699	24,039	3	1	3	3,699	24,041	-0,002
3,635	24,470	0	3	2	3,636	24,465	0,005
3,587	24,800	3	3	-2	3,588	24,791	0,009

$2\Theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{Å})$	h	k	l	$d_{\text{cal}}(\text{Å})$	$2\Theta_{\text{cal}}(^{\circ})$	$\Delta 2\Theta$
<i>Continuación Tabla 17</i>							
3,455	25,762	0	0	4	3,454	25,773	-0,011
3,421	26,029	5	0	-4	3,422	26,020	0,009
3,124	28,553	0	4	1	3,123	28,556	-0,003
3,098	28,792	1	2	-4	3,095	28,824	-0,033
3,028	29,476	2	4	1	3,029	29,461	0,015
3,003	29,722	8	0	-4	3,005	29,710	0,012
2,796	31,987	7	1	3	2,794	32,008	-0,021
2,763	32,376	0	0	5	2,763	32,379	-0,003
2,744	32,610	2	3	-4	2,741	32,643	-0,034
2,641	33,921	4	2	4	2,640	33,934	-0,012
2,616	34,245	4	4	-3	2,613	34,286	-0,041
2,592	34,575	1	4	3	2,590	34,602	-0,027
2,575	34,810	5	2	-5	2,574	34,831	-0,020
2,404	37,375	0	5	2	2,404	37,373	0,002
2,378	37,809	3	3	-5	2,377	37,823	-0,014
2,357	38,150	4	5	-2	2,359	38,121	0,029
2,071	43,682	2	3	-6	2,071	43,677	0,005

El ajuste con el algoritmo Le Bail del patrón muestra que las fases indexadas incluyen todos los máximos de difracción observados, indicando que las celdas determinadas son las correctas para reproducir el patrón de polvo observado, ya que la fase calculada se superpone con la fase del patrón experimental, tal como se puede observar en la Figura 37, obteniéndose valores de ajuste R_p : 2,57 %; R_{wp} : 4,58%; R_{exp} : 1,56%; χ^2 : 8,60 %.

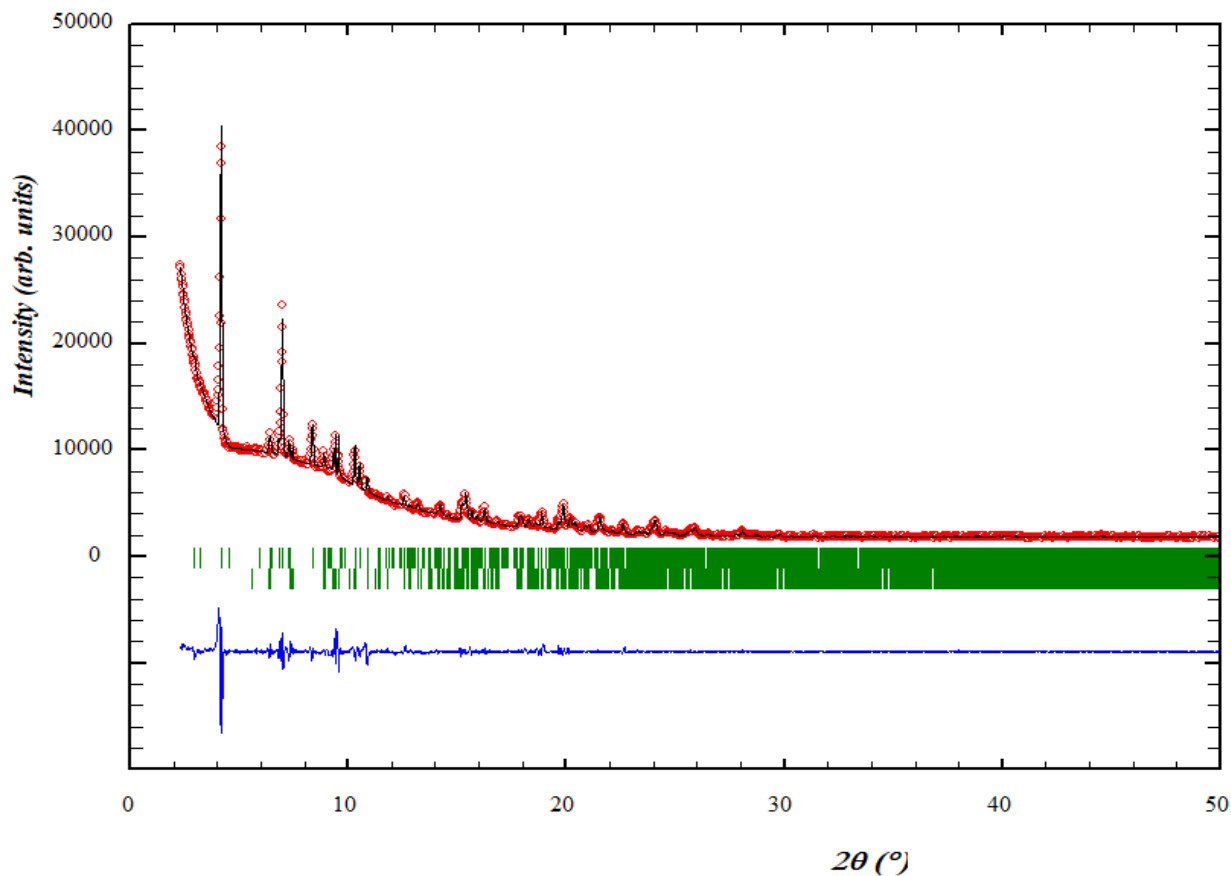


Figura 37. Perfil del ajuste LeBail del patrón de polvo del complejo de cobalto obtenido mediante el método de reflujo con la sal precursora sulfato de cobalto, (rojo) observado, (negro) calculado, (verde) posición de bragg de las 2 fases, (azul) observado-calculado.

Las fases cristalográficas se logran observar en patrones de polvos experimentales a partir de la síntesis de complejos con nitrato de cobalto. En las mismas condiciones estequiométricas y experimentales, se obtiene un sólido con los mismos hábitos cristalinos a los obtenidos con CoSO_4 . El patrón de polvo del complejo usando $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ como agente precursor es similar al sintetizado con CoSO_4 , pues se observa una correlación entre los picos de los complejos obtenidos, independiente a la sal de cobalto utilizada, tal como se puede observar en la Figura 38. Por este motivo, se puede considerar que las fases cristalinas resultan ser polimorfos concomitantes,

haciendo referencia a “la obtención de diversas fases cristalinas bajo las mismas condiciones de cristalización” (Bernstein, Davey, & Henck, 1999).

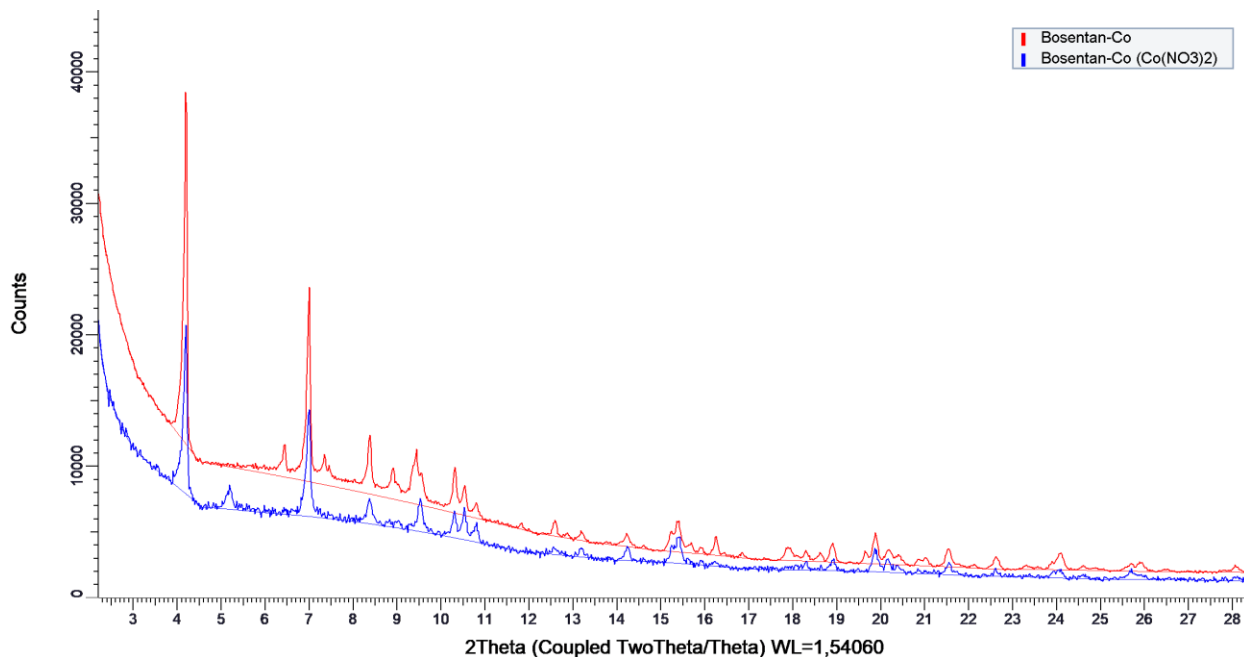


Figura 38. Superposición de los patrones de los complejos de cobalto obtenidos de las sales precursoras sulfato de cobalto (rojo) y nitrato de cobalto (azul).

8.3.1.4. Análisis Térmico TGA-DSC del Complejo de Cobalto por Reflujo. La Figura 39 muestra las curvas termométricas obtenidas a partir del tratamiento térmico entre 30 a 500°C del sólido sintetizado por reflujo con la sal sulfato de cobalto, en donde se evidencia una aparente estabilidad térmica hasta los 305°C y después de ello, se presenta una única pérdida de masa, correspondiente a un total 37,89% entre las temperaturas 305,4°C y 356,3°C, transición atribuida a la descomposición de la muestra.

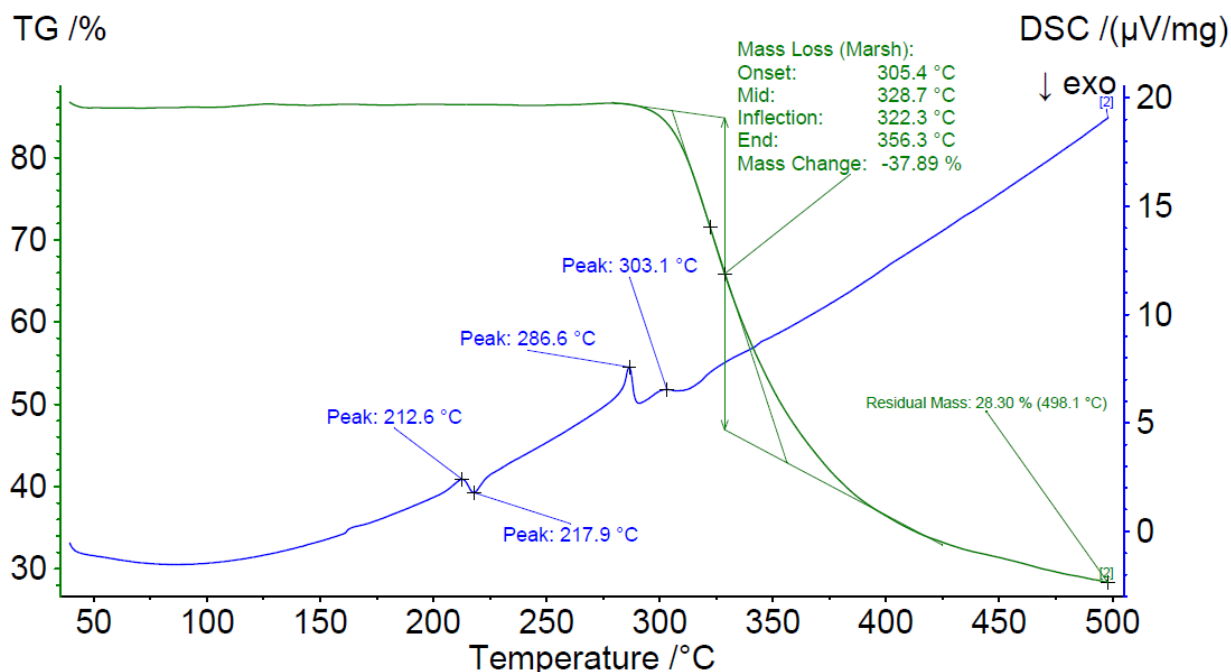


Figura 39. Termograma del sólido de síntesis obtenido a partir de la sal precursora sulfato de cobalto.

Por otro lado, las curvas de calorimetría de barrido diferencial (DSC) muestran la presencia de dos picos consecutivos con temperaturas de pico 212,6°C y 217,9°C. Lo anterior se puede asociar a una transición de alguna de las fases presentes en el sólido, el cual inicia con una transición térmica (pico endotérmico), para posteriormente dar paso a una cristalización (pico exotérmico). De igual manera, se observan dos endotermas sobre los 250°C ($T_p=286,6^\circ\text{C}$ y $T_p=303,1^\circ\text{C}$), que pueden atribuirse a fenómenos con el producto de fusión de las fases cristalinas presentes en el sólido.

8.3.1.5. Análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal del Complejo de Cobalto por Reflujo. La integración y reducción de las imágenes obtenidas por difracción de rayos X de monocristal de las placas del sólido cristalino sintetizado por reflujo de bosentán con CoSO_4 ,

indexa en una celda monoclinica $P2_1/n$ con parámetros: $a=14,3288(8)$ Å, $b=12,8201(7)$ Å, $c=32,0143(17)$ Å, $\beta=100,361(5)^\circ$, $V=5785,0(6)$ Å³, y $Z=4$. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó por mínimos cuadrados utilizando el paquete de programa SHELX. Los átomos no-hidrógeno se ubicaron mediante el mapa de densidad electrónica de Fourier utilizando criterios de distancias y ángulos de enlaces promedios. Estos átomos se refinaron con factores de temperatura anisotrópicos. Los átomos de hidrógenos también fueron localizados en el mapa de Fourier y fueron incluidos como contribuciones fijas. Los detalles de la recolección de datos y los resultados del refinamiento se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18.

Parámetros cristalográficos y condiciones experimentales del registro de datos para el complejo de cobalto.

DATOS CRISTALINOS			
Formula	Co[C ₂₇ H ₂₈ N ₅ O ₆ S] ₂ •2(H ₂ O)		
Peso Fórmula (g/mol)	1195,16		
Sistema cristalino	Monoclínico		
Grupo espacial	P2 ₁ /n (No. 14)		
a, b, c (Å)	14,3288(8)	12,8201(7)	32,0143(17)
α, β, γ (°)	90	100,361(5)	90
V (Å ³)	5785,0(6)		
Z	4		
$d(\text{calc})$ (g/cm ³)	1,372		
μ (MoK α) (mm ⁻¹)	0,441		
F(000)	2500		
TOMA DE DATOS			
Temperatura (K)	293		
Radiación (Å) (MoK α)	0,71073		
θ Min-Max (°)	1,7, 28,3		
Conjunto de datos	-18: 18 ; -14: 16 ; -41: 40		
Datos totales, Únicos, R(int)	49513, 11944, 0,116		
Datos Observados [$I > 0,0$ sigma(I)]	6203		
REFINAMIENTO			
Nref, Npar	11944, 790		
R, ωR^2 , S	0,0762, 0,2058, 1,03		
Densidades residuales Min, y Max, (e/Å ³)	-0,32, 0,54		

Esta fase indexada presenta una correlación directa con los datos indexados de difracción de rayos X de polvo para la celda reducida (Tabla 19).

Tabla 19.

Comparación de los datos de indexado de la fase obtenida por monocristal y la fase por polvo de las placas del complejo de cobalto.

PARÁMETRO	DATOS DE MONOCRISTAL	DATOS DE POLVO
a (Å)	14,3288(8)	14,2942(11)
b (Å)	12.8201(7)	12,7985(9)
c (Å)	32,0143(17)	32,0099(15)
α (°)	90	90
β (°)	100,361(5)	100,607(9)
γ (°)	90	90

El análisis por monocristal de los cristales en forma de agujas no permitió realizar la integración ni reducción de los máximos de difracción para obtener un indexado apropiado de la fase cristalina. De acuerdo con lo visualizado en las Figura 40 y 41, las imágenes obtenidas presentan muy pocos máximos no definidos y una alta dispersión originada por la baja calidad de los cristales. Debido a ello, no es posible llevar a cabo la integración de los datos de intensidad.

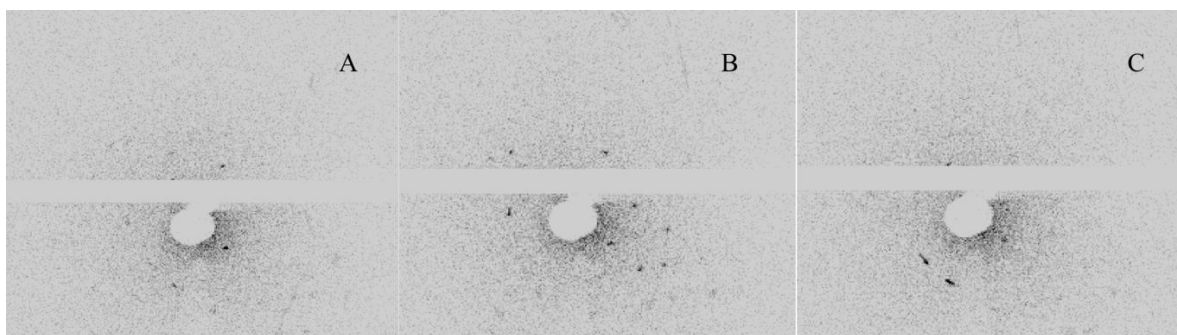


Figura 40. Imágenes del ensayo 1, obtenidas por monocristal de las agujas observadas en el sólido cristalino de cobalto obtenido con CoSO_4 .

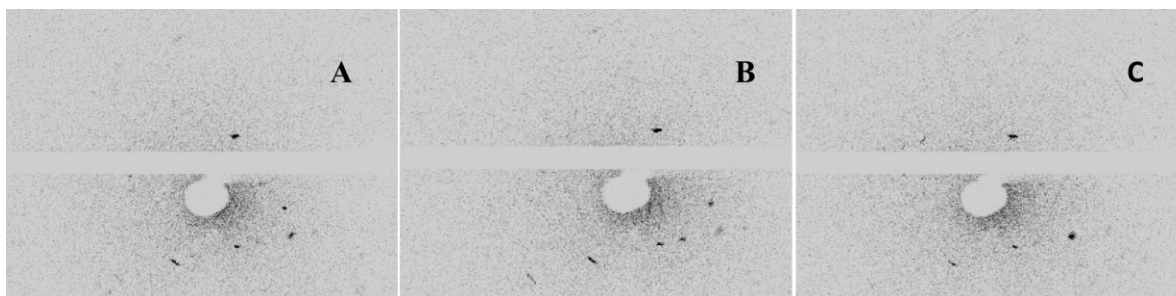


Figura 41. Imágenes del ensayo 2, obtenidas por monocristal de las agujas observadas en el sólido cristalino de cobalto obtenido con $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$.

La estructura molecular del complejo presenta una conformación en donde el átomo de cobalto forma un octaedro no regular (Figura 42) de volumen $12,239 \text{ \AA}^3$, con elongación cuadrática de 1,014 y ángulo de varianza de $(48,94^\circ)^2$, el cual se forma mediante la conjugación de este metal con 2 moléculas del bosentán (en forma axial y ecuatorial) que actúa como ligando tridentado, ya que se ancla a través de 2 átomos de nitrógeno y uno de oxígeno por cada unidad API.

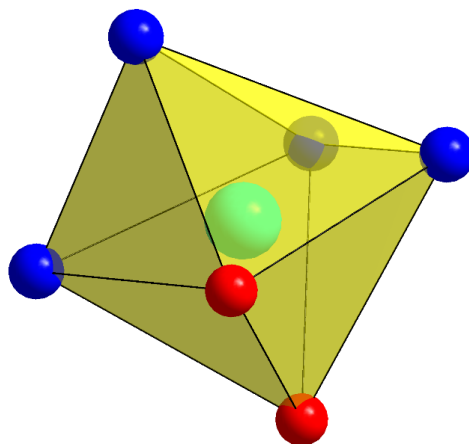


Figura 42. Interacciones nitrógeno y oxígeno presentes en el complejo, que dan forma al octaedro con el centro metálico de cobalto.

Además, la reconstrucción molecular por monocristal del sólido muestra que la unidad asimétrica tiene dos diferentes orientaciones tridimensionales en la red cristalina, así como algunos fragmentos del bosentán que presenta desorden posicional (Figura 43).

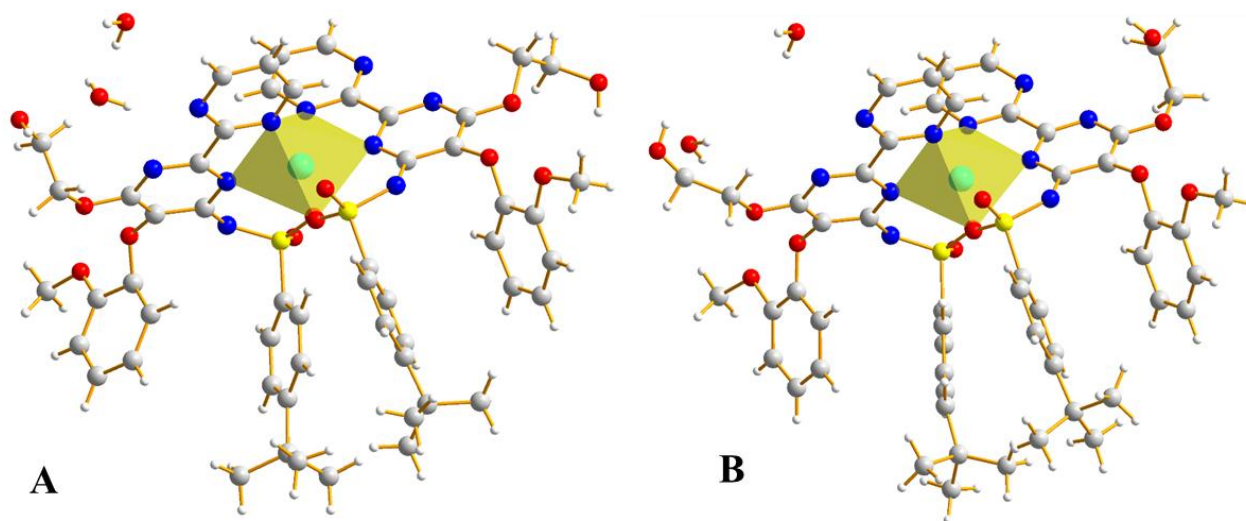


Figura 43. Unidad asimétrica del complejo mostrando las dos orientaciones espaciales **A** y **B**, formas de desorden posicional.

La vista de la proyección en la estructura a lo largo del eje *b* (Figura 44) y del eje *a* (Figura 45), muestra que la molécula presenta la formación de cadenas infinitas de moléculas del complejo, las cuales son diagonales al plano *a-c* y al plano *b-c*.

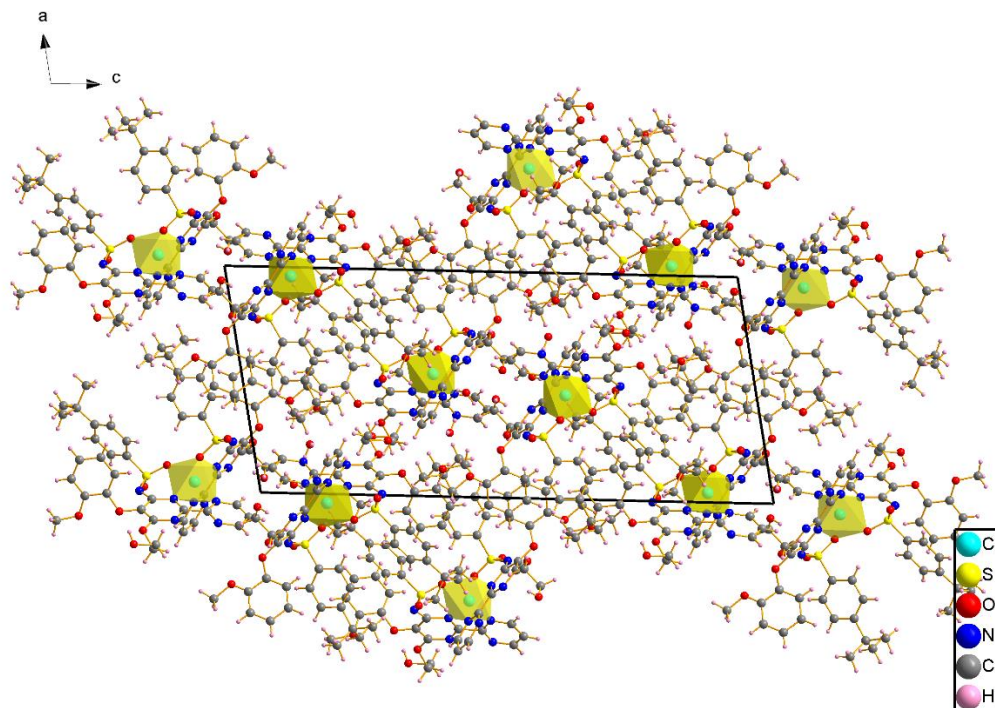


Figura 44. Proyección a lo largo del eje *b* de la estructura del complejo de cobalto.

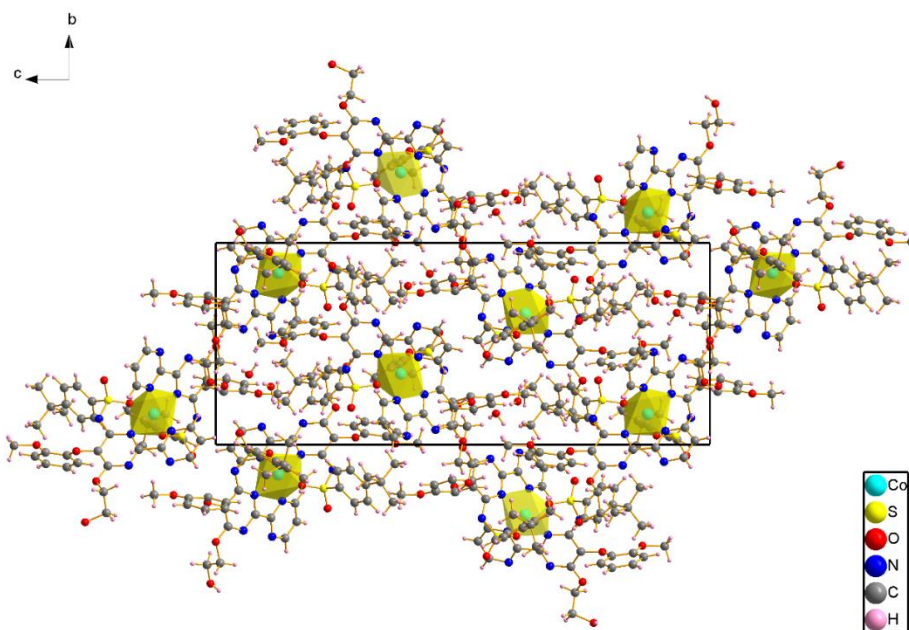


Figura 45. Proyección a lo largo del eje *a* de la estructura del complejo de cobalto.

La validación de la estructura mediante el programa PLATON muestra que el ensamble molecular del material se encuentra gobernado por varias interacciones a corto alcance de enlaces tipo hidrógeno (Tabla 20) que juegan un papel fundamental en la conformación y empaquetamiento molecular.

Tabla 20.

Enlaces de hidrógenos presentes en el complejo de cobalto.

	D-H...A	D-H(Å)	H...A(Å)	D-A(Å)	D-H...A(°)
Intramoleculares	C28--H28...O6	0,93	2,52	2,900(5)	105
	C41A--H41A...N5	0,97	2,37	2,800(2)	106
	C42--H42A...N8	0,97	2,35	2,694(7)	100
	C79A--H79A...O2	0,93	2,53	3,448(9)	168
	C79A--H79A...O3	0,93	2,51	2,880(9)	104
Intermoleculares	O11--H11A...O13A	0,85	1,95	2,795(7)	176
	O11--H11B...N7	0,85	2,10	2,822(6)	142
	O13A--H13A...O16A	0,85	2,34	2,733(11)	108
	O13A--H13B...N6	0,85	2,07	2,894(6)	164
	O16A--H16A...O13A	0,82	2,35	2,733(11)	109
	C18--H18...O1	0,93	2,58	3,472(5)	162
	C23A--H23B...O12A	0,96	2,50	3,261(15)	136
	C28A--H28A...O1	0,97	2,59	3,396(17)	140
	C35--H35...O16A	0,93	2,38	3,156(9)	141
	C35--H35...O13B	0,93	2,60	3,130(2)	117
	C35--H35...O16B	0,93	2,33	2,770(3)	108
	C40--H40...O4	0,93	2,52	3,350(6)	149
	C40--H40...O13B	0,93	2,33	2,990(2)	127

Estos enlaces pueden otorgar ciertos niveles de rigidez a la unidad asimétrica, pues interaccionan de tal manera que pueden limitar los fenómenos de movimiento, rotación y/o torsión de algunas zonas de la molécula, en conjunto con algunas interacciones del tipo S=O- π (Tabla 21), π - π (Tabla 22), las cuales se dan como se puede observar en la Figura 46.

Tabla 21.

Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $S=O\cdots\pi$, presentes en el sólido de cobalto.

Interacción	Y-X \cdots Cg (°)	X \cdots Cg (Å)	Angulo de Y-X con el plano π (°)
S1-O6 \rightarrow Cg8	107,69(17)	3,574(4)	5,25

Cg8: x=0,40383(12), y=0,87428(14), z=0,36278(5)

Tabla 22.

Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $\pi\cdots\pi$, presentes en el sólido de cobalto.

Cg(I)	Cg(J)	Cg(I)-Cg(J) (Å)	Angulo Diedro entre los planos I y J	Distancia perpendicular de Cg(I) a anillo J (Å)	Distancia perpendicular de Cg(J) a anillo I (Å)
Cg11	Cg12	4.405(5)	18.8(4)	3.841(3)	-3.012(4)

Cg11: x=0,97640(16), y=0,7649(2), z=0,50945(9); Cg12 x=0,9160(3), y=0,5708(3), z=0,39422(14)

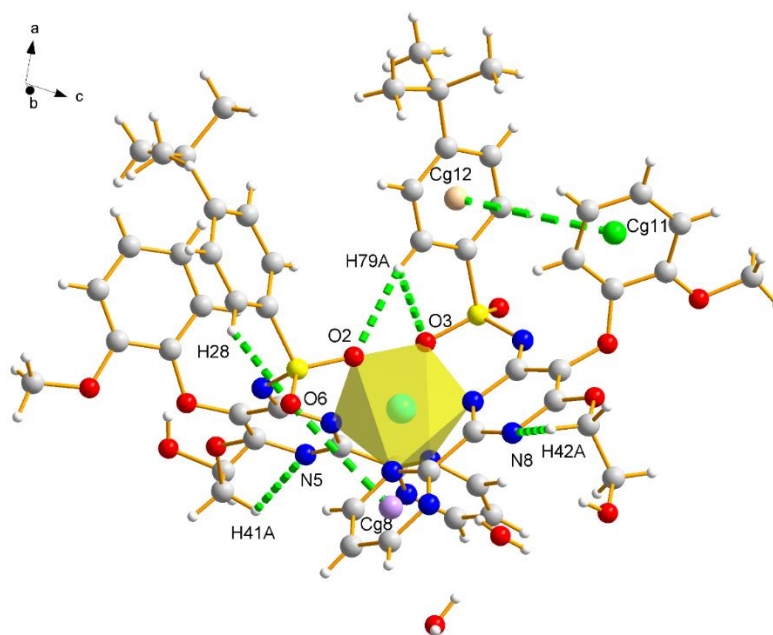


Figura 46. Principales interacciones intermoleculares de tipo D-H--A, $S=O\cdots\pi$ y $\pi\cdots\pi$ observadas en el complejo de cobalto.

La estructura también muestra interacciones de tipo hidrógeno- π de algunos centros π presentes en la molécula, tal como se puede observar en la Tabla 23. Estas interacciones intermoleculares forman cadenas periódicas y regulares infinitas, las cuales se unen con moléculas de agua mediante la interacción con el centro Cg5, tal como se puede observar en la Figura 47.

Tabla 23.

Parámetros geométricos de las principales interacciones de tipo hidrógeno- π presentes en el sólido de cobalto.

Interacción	Angulo X-H-Cg (°)	Distancia H---Cg (Å)	Angulo de X-H con el plano π (°)
C34-H34-> Cg10	143	2,95	69
C23A-H23C-> Cg9	167	2,88	68
O13B-H13D-> Cg5	123	2,82	46
C27B-H27D-> Cg9	147	2,82	50

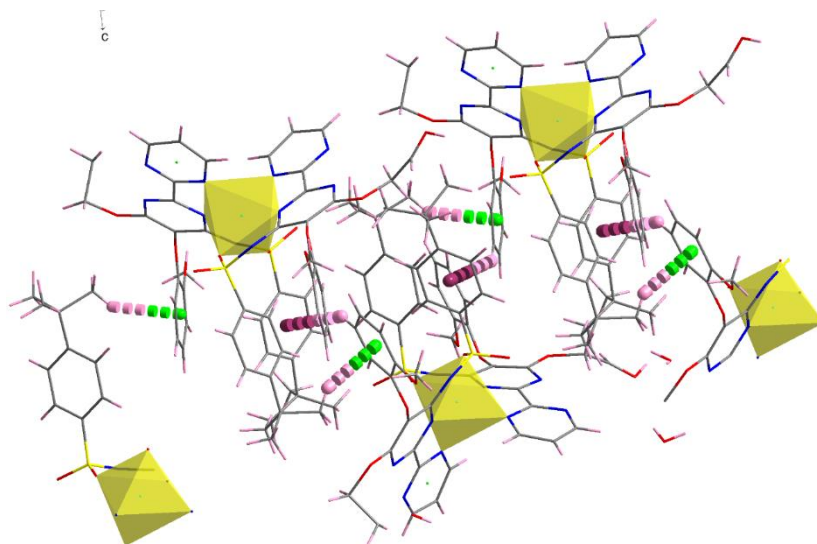


Figura 47. Interacciones hidrógeno- π presentes en la molécula de cobalto, Cg9 (línea con corte verde) y Cg10 (línea con corte violeta).

Al igual que en el complejo de cobre, la estructura del complejo de cobalto evidencia la presencia de enlaces cooperativos en la conformación estructural del sólido, los cuales se forman

por el aumento de la polaridad en este tipo de interacción asistida por el enlace de hidrógeno (enlace cooperativo de tipo σ), entre moléculas de agua y en algunas zonas dentro del complejo de cobalto, formando arreglos moleculares periódicos mediante cadenas infinitas unidimensionales que se reproducen a lo largo del eje b , tal como se puede observar en la Figura 48. Adicionalmente, el efecto cooperativo presente en la estructura molecular muestra que las moléculas de agua se encuentran fuertemente vinculadas a la red cristalina en el sólido, ya que este tipo de interacción es más fuerte que los enlaces de hidrógeno convencionales, pues la formación de las cadenas de enlaces de hidrógeno aumenta su fuerza mediante la polarización, reduciendo la longitud del enlace de hidrógeno y a su vez, otorgando una covalencia parcial que favorece la estabilidad y rigidez de la red cristalina.

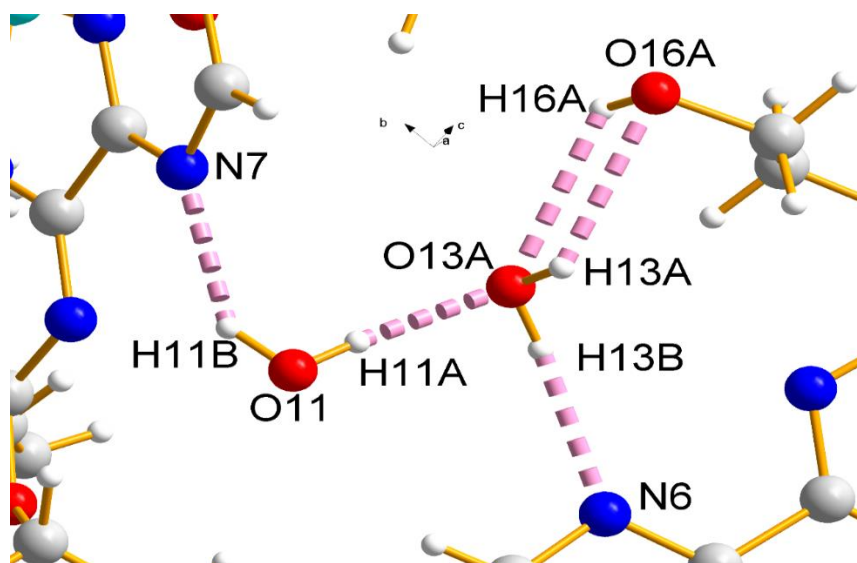


Figura 48. Enlaces cooperativos presentes en la reconstrucción molecular de cobalto.

8.3.2. Síntesis en Solución de Complejos de Bosentán-Cobalto. El sólido obtenido en la síntesis en solución presentó una apariencia de polvo con coloración amarillo-naranja (Figura 49) y fue caracterizado por espectroscopía ATR-IR, UV-Vis y difracción de rayos X de polvo.

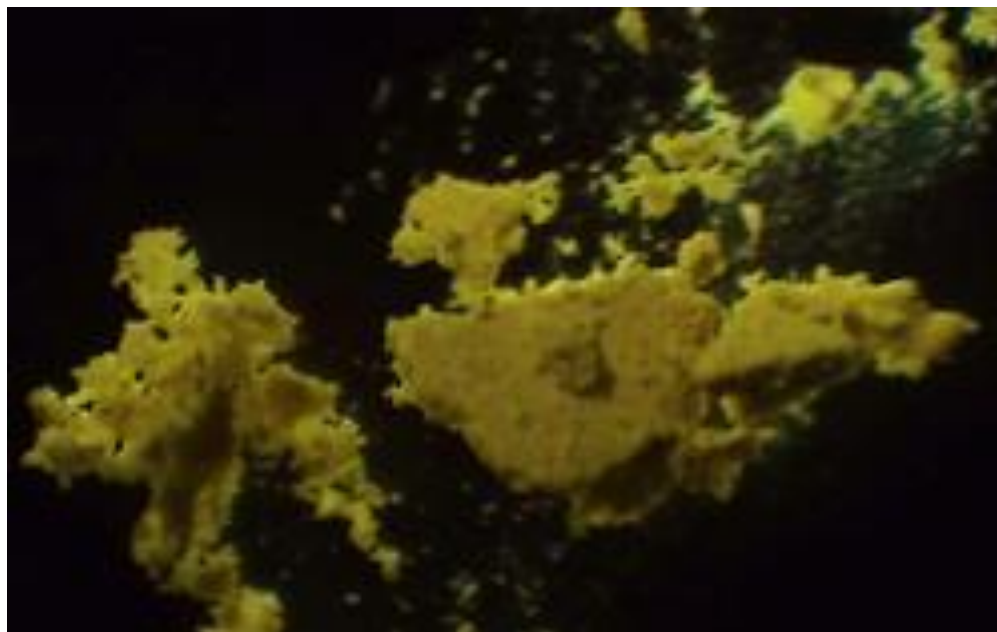


Figura 49. Sólidos obtenidos de la síntesis en solución con la sal sulfato de cobalto.

8.3.2.1. Análisis por ATR-IR del Sólido de Cobalto a Temperatura Ambiente. La Figura 50 visualiza el espectro ATR-IR de la muestra obtenida a partir de la síntesis a temperatura ambiente del complejo de cobalto. El espectro del sólido es similar al generado por el complejo sintetizado en reflujo, evidenciándose la modificación de algunas bandas comunes y la presencia de otras bandas que no se observan en el espectro ATR-IR del bosentán. De esta manera, se puede afirmar que el producto sintetizado presenta características moleculares similares al material obtenido con reflujo.

Asimismo, la asignación de las bandas observadas (Tabla 24) refleja similitudes en los modos vibracionales discutidos para los complejos obtenidos por reflujo, asumiendo que el producto final obtenido corresponde a un material que presenta una naturaleza química y molecular, en donde

los anclajes moleculares del bosentán con el centro metálico y el entorno de coordinación es igual al mostrado por el complejo obtenido en la anterior síntesis.

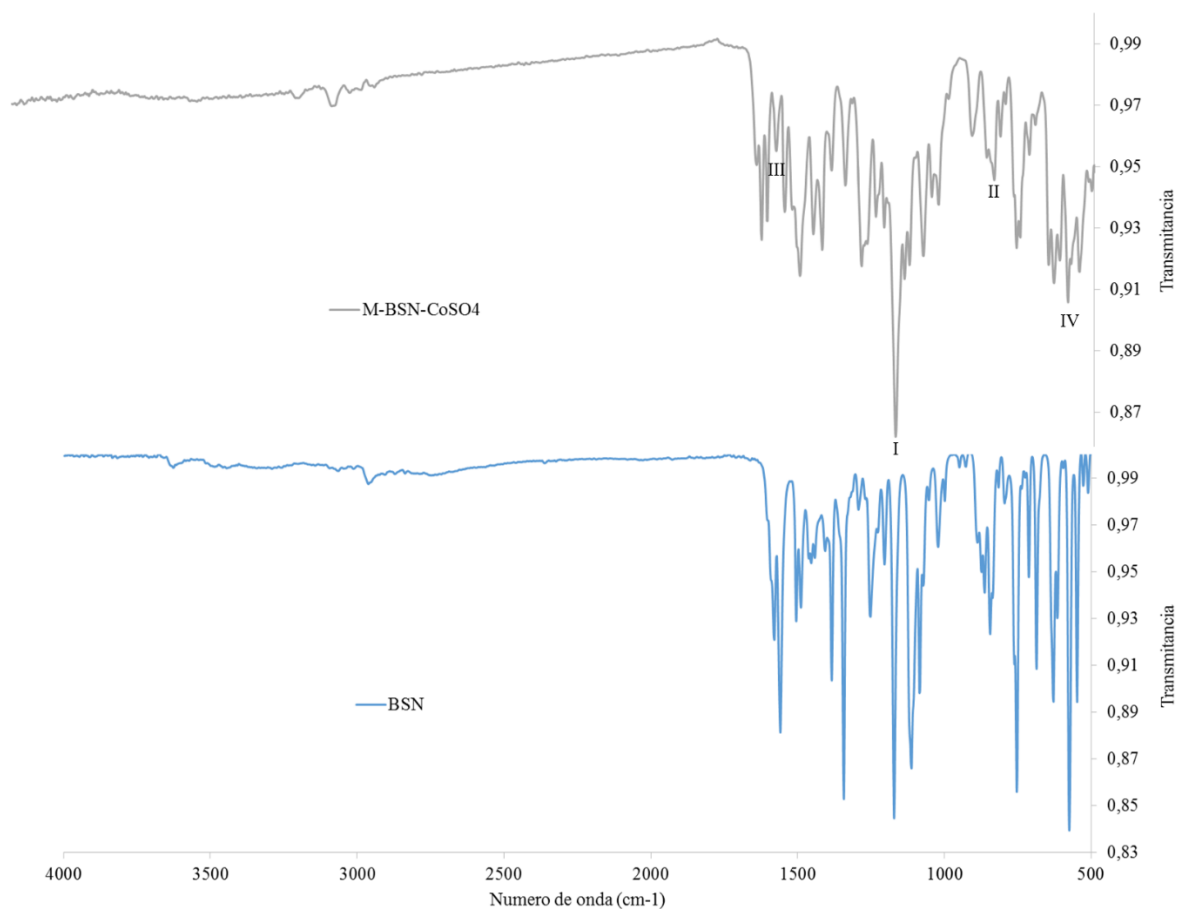


Figura 50. ATR-IR del sólido obtenido por síntesis a temperatura ambiente con la sal sulfato de cobalto.

Tabla 24.

Asignación de los grupos funcionales a los nuevos modos vibracionales observados en el espectro IR de la Figura 50.

N°	Frecuencias de vibración [cm ⁻¹]	Grupo Funcional
I	1140	modos vibracionales asociados al enlace N-Co
II	823	
III	1529	estiramiento del enlace Cu-O
IV	535	

8.3.2.2. Análisis por Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis) del Sólido de Cobalto a Temperatura Ambiente. El espectro UV-Vis obtenido (Figura 51) visualiza una tendencia similar al espectro UV-Vis del complejo sintetizado por reflujo, ya que se evidencia la presencia de un hombro a 285 nm, así como el corrimiento del máximo de la banda hacia longitudes de onda más cortas (Figura 52).

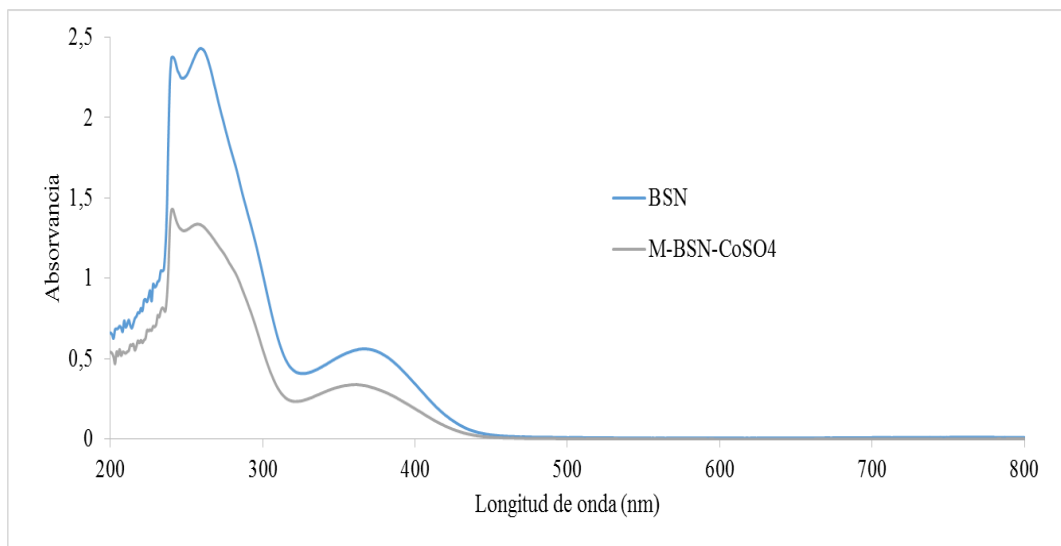


Figura 51. Espectro UV-Vis del sólido obtenido del proceso de síntesis a temperatura ambiente con la sal sulfato de cobalto.

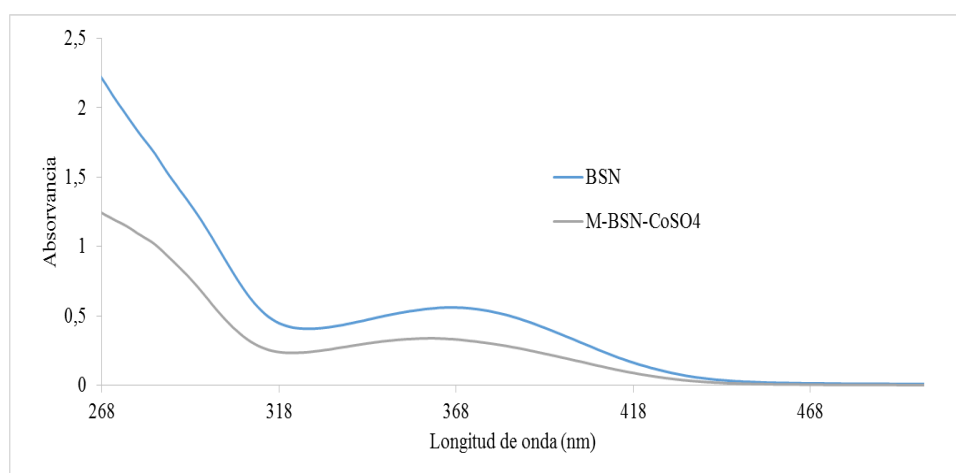


Figura 52. Ampliación de la zona entre 268 nm a 500 nm del espectro UV-Vis del sólido de cobalto sintetizado a temperatura ambiente.

Por este motivo, se puede considerar que la configuración electrónica y el entorno del centro metálico es similar en ambos casos, observándose así las transiciones con las mismas características ${}^2E_g(G) \rightarrow {}^2T_{1g}(G)$ y ${}^2E_g(G) \rightarrow {}^2T_{2g}(G)$. De igual manera, se puede considerar que el efecto de la serie nefelauxética, tal como se explicó en la formación del complejo al sintetizarse por reflujo, pues las transiciones típicas del centro metálico se encuentran exactamente en la misma posición en el espectro. Por tanto, el radio de las energías corresponde al mismo valor, hecho que da como resultado el mismo parámetro de Racah para el centro metálico.

8.3.2.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del Sólido de Cobalto a Temperatura Ambiente. El patrón de polvo experimental del sólido obtenido mediante la síntesis a temperatura ambiente (Figura 53) muestra una contribución mayoritariamente amorfa, el cual puede encontrarse directamente asociado a la rápida cristalización del material durante el proceso de síntesis. Sin embargo, se logran identificar seis picos de baja definición; que al compararse con el patrón de polvo obtenido en el proceso de reflujo muestra que los picos corresponden a los picos de Bragg generados en las 2 fases observadas, hecho que confirma que el sólido presenta polimorfismo concomitante.

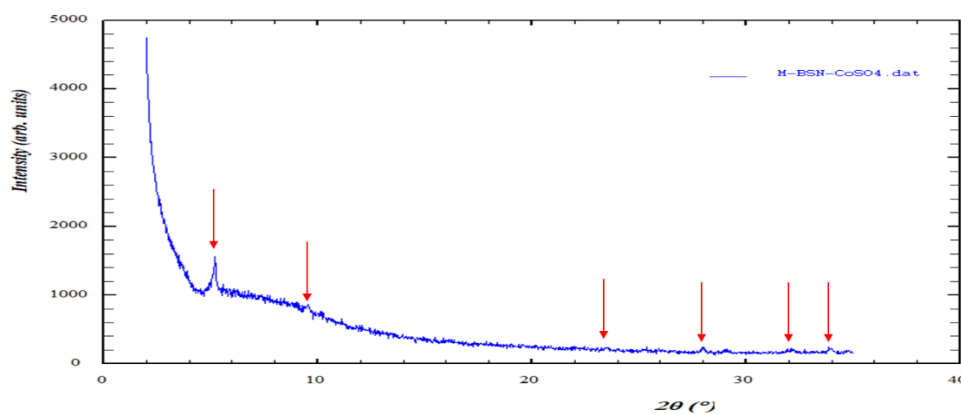


Figura 53. Patrón de difracción de polvo del sólido de cobalto obtenido por la síntesis en solución sin calentamiento.

8.4. Ensayos de Solubilidad a pH's Fisiológicamente Aproximados

Los ensayos de solubilidad se realizaron con los sólidos cristalinos de cobre y cobalto de los que se disponen los datos de difracción de monocristal. Las pruebas se realizaron a los pH's 3,1 (buffer citrato), 7 (agua destilada) y 7,8 (buffer fosfato), los cuales simulan las condiciones fisiológicas en el tejido gástrico y fluidos intestinales mediante ingesta oral; siguiendo las recomendaciones impuestas por la FDA (FDA, Food and Drug Administration) en la guía “Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata los estudios de disolución in vitro para productos de liberación modificada” (Shah et al., 1997)

8.4.1. Ensayos de Solubilidad a pH=3. Los resultados generados en este ensayo se recopilan en la Tabla 25, en donde los valores de solubilidad se calcularon a partir de los valores de absorbancia obtenidos e interpolados con las curvas de calibración realizadas para sólidos de estudio: bosentán (Figura 54), complejo de cobre (Figura 55), y complejo de cobalto (Figura 56), obteniendo de esta manera concentraciones en $\mu\text{g}/100\text{mL}$.

Tabla 25.

Resultados del ensayo de los sólidos: bosentán, sólido cristalino de cobalto y sólido cristalino de cobre, a pH 3 (pH que simula las condiciones gástricas).

tiempo [minutos]	BOSENTÁN		R-BSN-CuCl ₂		R-BSN-CoSO ₄	
	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]
3	0,010	0,069	0,014	0,022	0,018	0,099
6	0,012	0,083	0,015	0,030	0,020	0,111
9	0,014	0,097	0,017	0,046	0,022	0,123
12	0,015	0,104	0,019	0,062	0,024	0,136
15	0,016	0,111	0,022	0,086	0,026	0,148

tiempo [minutos]	BOSENTÁN		R-BSN-CuCl ₂		R-BSN-CoSO ₄	
	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]
<i>Continuación Tabla 25</i>						
18	0,017	0,119	0,025	0,110	0,028	0,160
21	0,018	0,126	0,027	0,126	0,030	0,173
24	0,019	0,133	0,030	0,150	0,031	0,179
27	0,020	0,140	0,032	0,166	0,033	0,191
30	0,021	0,147	0,033	0,174	0,034	0,197
33	0,022	0,154	0,035	0,190	0,035	0,204
36	0,023	0,161	0,036	0,198	0,036	0,210
40	0,024	0,168	0,038	0,214	0,037	0,216
45	0,025	0,175	0,040	0,230	0,038	0,222
50	0,026	0,182	0,042	0,246	0,039	0,228
55	0,027	0,189	0,044	0,262	0,040	0,235
60	0,028	0,196	0,046	0,278	0,041	0,241
90	0,031	0,218	0,051	0,317	0,042	0,247
120	0,034	0,239	0,056	0,357	0,043	0,253
180	0,037	0,260	0,064	0,421	0,045	0,265
240	0,040	0,281	0,073	0,493	0,047	0,278
300	0,043	0,302	0,084	0,581	0,049	0,290
360	0,045	0,317	0,093	0,653	0,051	0,302
420	0,047	0,331	0,102	0,725	0,052	0,309
480	0,052	0,366	0,113	0,813	0,053	0,315
720	0,060	0,423	0,143	1,052	0,055	0,327
1440	0,071	0,500	0,205	1,547	0,062	0,370

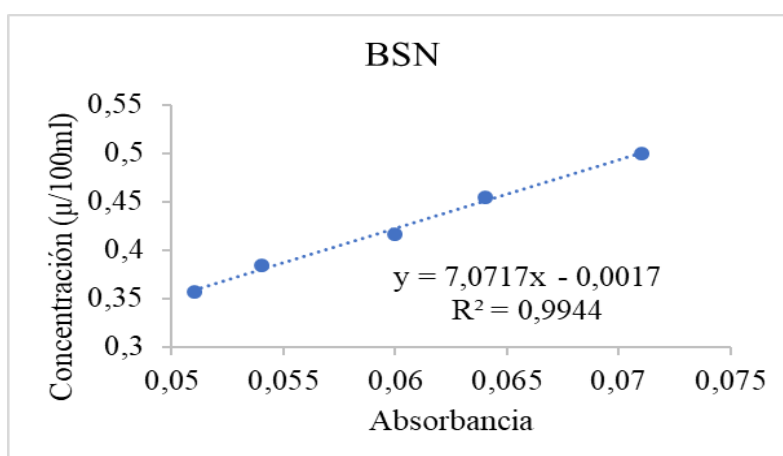


Figura 54. Curva de calibración a pH 3 del ingrediente farmacéuticamente activo bosentán.

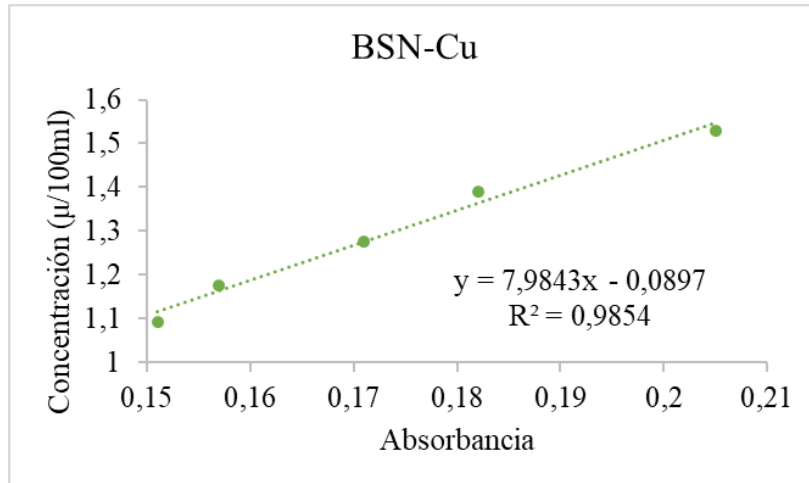


Figura 55. Curva de calibración a pH 3 del sólido cobre obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.

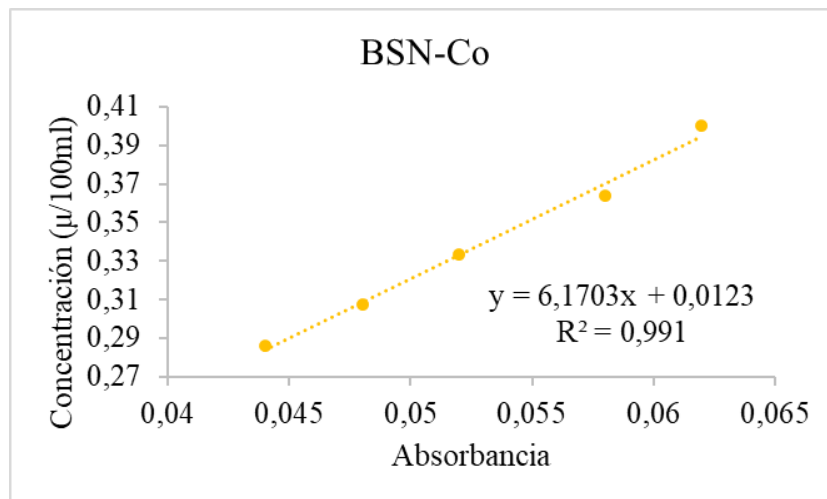


Figura 56. Curva de calibración a pH 3 del sólido cobalto obtenido de la síntesis por reflujo con sulfato de cobalto.

Al graficar la concentración del complejo en función del tiempo se obtiene las curvas mostradas en la Figura 57, en donde se visualiza una marcada diferencia en el comportamiento del sólido de cobre en comparación con el ingrediente farmacéuticamente activo. El API no presenta una zona inicial de saturación, ya que a medida que avanza el proceso de disolución no se visualizan zonas cuya concentración de producto disuelto sea estable. Se puede considerar que, pese a que el

complejo presenta un alto grado de hidrofobicidad, el sistema fármaco-disolvente incrementa su energía cinética debido a la agitación, rompiendo los agregados formados por el sólido y a su vez, facilitando las interacciones soluto-solvente, disminuyendo las fuerzas de repulsión presentes entre ellos, lo cual permite un mayor grado de solubilidad.

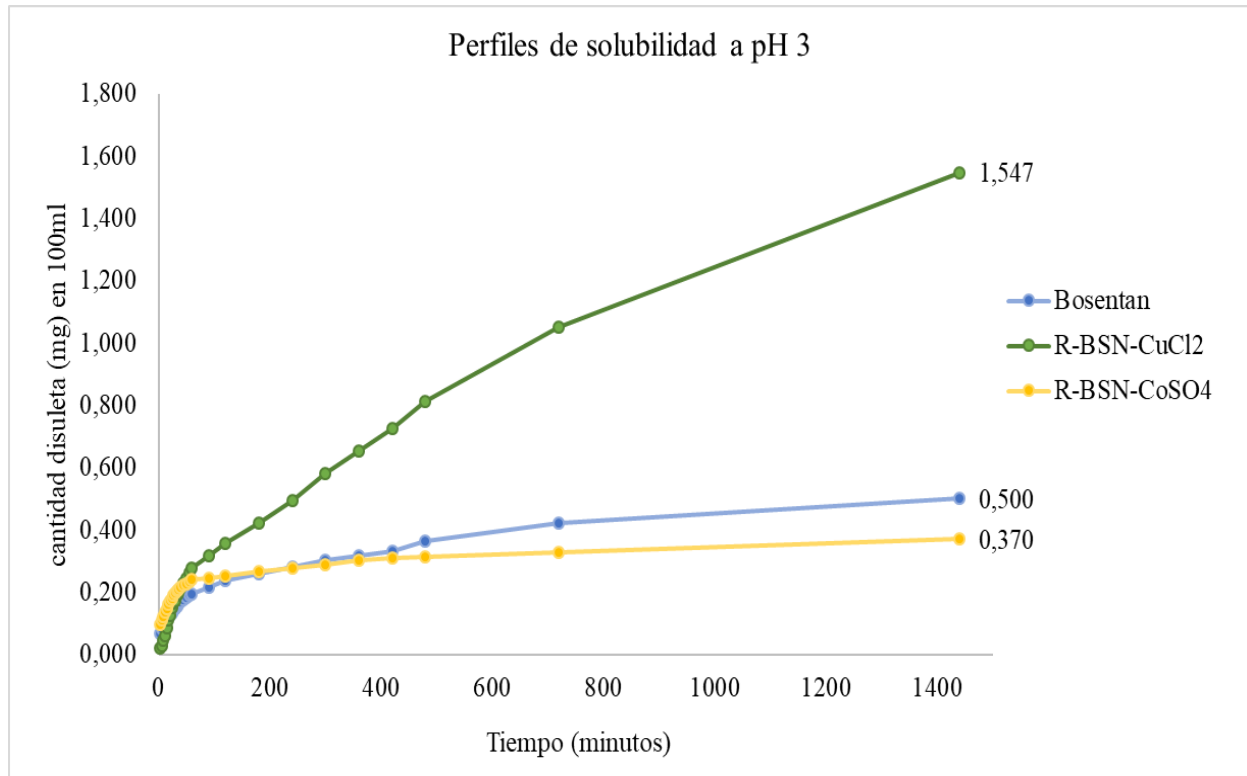


Figura 57. Test de solubilidad a pH 3,1 (buffer citrato) de los sólidos R-BSN-CuCl₂ y R-BSN-CoSO₄.

De igual manera, el complejo de cobalto contrasta con el comportamiento del ingrediente farmacéuticamente activo, ya que se hace evidente la presencia de un grado de saturación temprana a los 60 minutos de iniciado el proceso de medición, mientras que el bosentan alcanza la saturación después de 90 minutos de iniciado el proceso. Este hecho se asocia a la condición de pH, pues se forma iones Co^{2+} libres en solución acuosa y dichos iones tienen la capacidad de crear un campo

eléctrico a su alrededor, de tal manera que alteran la estructura del agua (dipolar), estableciendo una interacción electrostática del tipo ion-dipolo y como consecuencia, reduce la cantidad de agua disponible para el proceso de disolución, generando que la energía cinética de la agitación sea transformada en energía potencial, disminuyendo la facilidad de interacción dentro del sistema.

Por otro lado, al realizar los estudios de bioequivalencia a partir de los resultados del comportamiento de las muestras en los perfiles de disolución, se obtienen los parámetros de similitud (f2) y diferencia (f1) (ver Apéndice) de las muestras, los cuales son contemplados en la Tabla 26

Tabla 26.

Parámetros f1 y f2 de las muestras de cobre y cobalto a pH 3.

	Cobre	Cobalto
Factor de diferencia (f1)	78,92	19,63
Factor de similitud (f2)	99,16	99,98

A partir de estos datos, se confirma matemáticamente que el comportamiento de los complejos de cobre y cobalto son estadísticamente diferente al comportamiento experimental observado por el bosentán, ya que presenta un valor del parámetro f1 con una medida de error relativo fuera de los límites de aceptación (f2 entre 50 y 100 y f1 entre 0 a 15); por lo cual, se puede considerar que los perfiles de solubilidad asociados a estos complejos no presentan rasgos suficientes para considerar que el comportamiento *in vitro* de los sólidos a este pH sea bioequivalente.

8.4.2. Ensayos de Solubilidad a pH 7. Los resultados obtenidos en este ensayo se recopilan en la Tabla 27, en donde los valores de la cantidad en mg por 100 ml se calcularon a partir de los valores de absorbancia obtenidos, los cuales se interpolaron mediante la regresión lineal generada

en las curvas de calibración realizadas para los sólidos de estudio: bosentán (Figura 58), complejo de cobre (Figura 59), y complejo de cobalto (Figura 60).

Tabla 27.

Resultados del ensayo de los sólidos: bosentán, sólido cristalino de cobalto y sólido cristalino de cobre a pH 7 (pH las condiciones del fluido intestinal).

tiempo [minutos]	BOSENTÁN		R-BSN-CuCl ₂		R-BSN-CoSO ₄	
	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]
3	0,000	-0,032	0,001	0,097	0,007	0,080
6	0,001	-0,007	0,003	0,144	0,009	0,136
9	0,002	0,017	0,005	0,191	0,011	0,193
12	0,003	0,042	0,007	0,239	0,013	0,249
15	0,005	0,092	0,008	0,262	0,015	0,306
18	0,007	0,141	0,009	0,286	0,017	0,363
21	0,008	0,165	0,01	0,309	0,018	0,391
24	0,01	0,215	0,011	0,333	0,019	0,419
27	0,013	0,289	0,012	0,357	0,02	0,448
30	0,015	0,339	0,013	0,380	0,021	0,476
33	0,019	0,437	0,014	0,404	0,022	0,504
36	0,021	0,487	0,015	0,428	0,023	0,533
40	0,023	0,536	0,017	0,475	0,025	0,589
45	0,024	0,561	0,019	0,522	0,027	0,646
50	0,026	0,610	0,021	0,570	0,029	0,702
55	0,028	0,660	0,024	0,641	0,030	0,731
60	0,029	0,684	0,026	0,688	0,032	0,787
90	0,033	0,783	0,029	0,759	0,035	0,872
120	0,036	0,857	0,032	0,830	0,037	0,929
180	0,04	0,956	0,035	0,901	0,038	0,957
240	0,043	1,030	0,037	0,948	0,039	0,986
300	0,045	1,079	0,04	1,019	0,041	1,042
360	0,047	1,129	0,043	1,090	0,042	1,071
420	0,049	1,178	0,045	1,137	0,043	1,099
480	0,051	1,227	0,05	1,255	0,044	1,127
720	0,053	1,277	0,055	1,374	0,045	1,156
1440	0,055	1,326	0,057	1,421	0,045	1,156

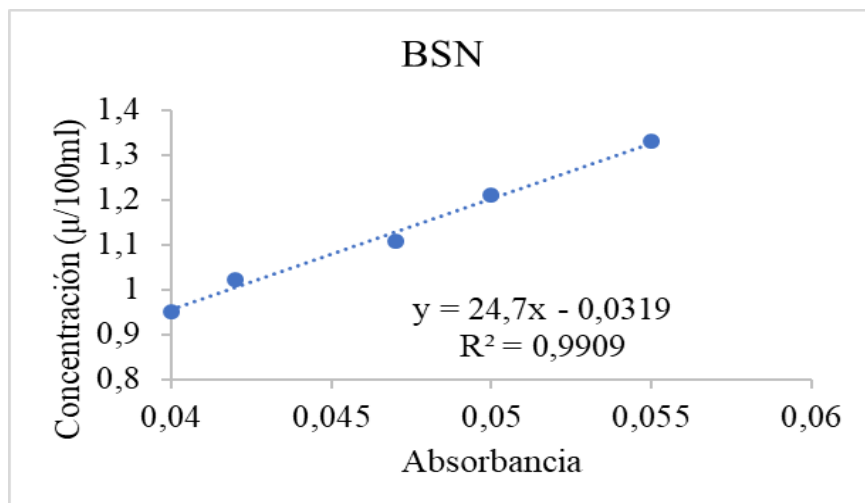


Figura 58. Curva de calibración a pH 7 del ingrediente farmacéuticamente activo bosentán.

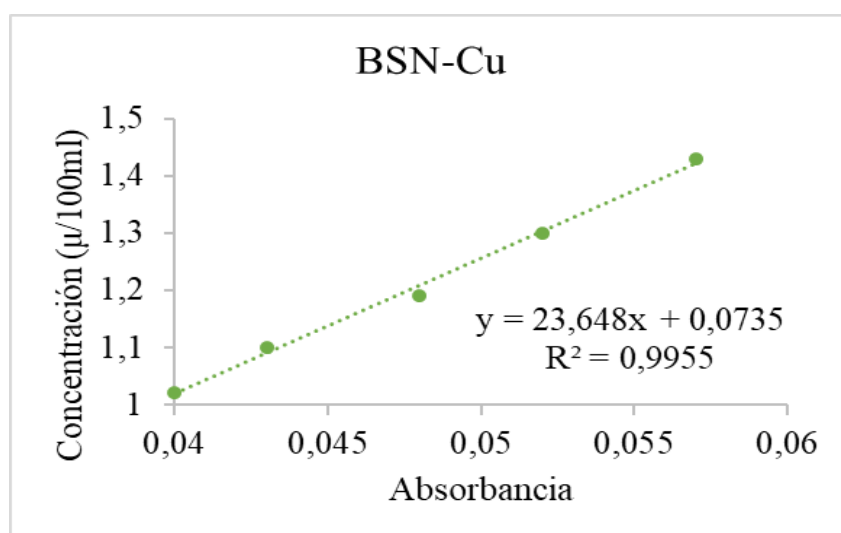


Figura 59. Curva de calibración a pH 7 del sólido cobre obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.

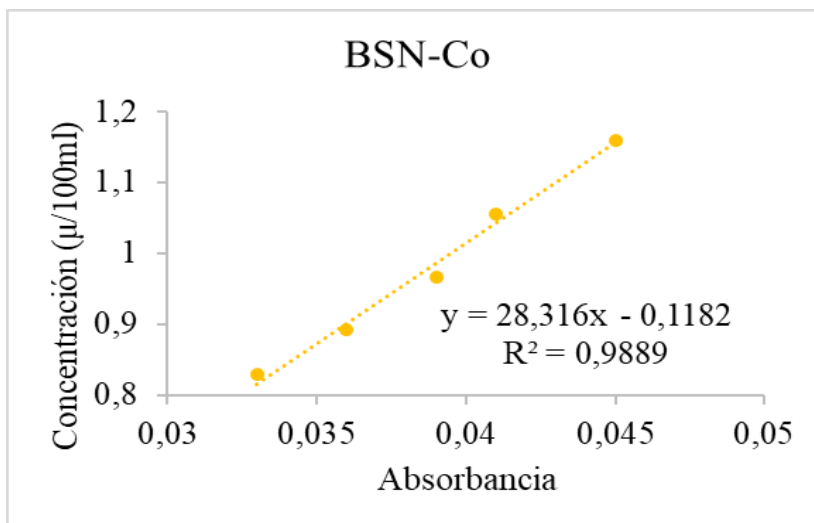


Figura 60. Curva de calibración a pH 7 del sólido cobalto obtenido de la síntesis por reflujo con sulfato de cobalto.

El perfil de disolución (Figura 61) visualiza el comportamiento de las muestras y la cantidad de producto solubilizado a pH experimental de 7,1, correspondiente a un pH que simula las condiciones iniciales del fluido intestinal. Con ello, se evalúa la solubilidad de las muestras en las condiciones de eliminación a las que se sometería el fármaco mediante ingesta oral.

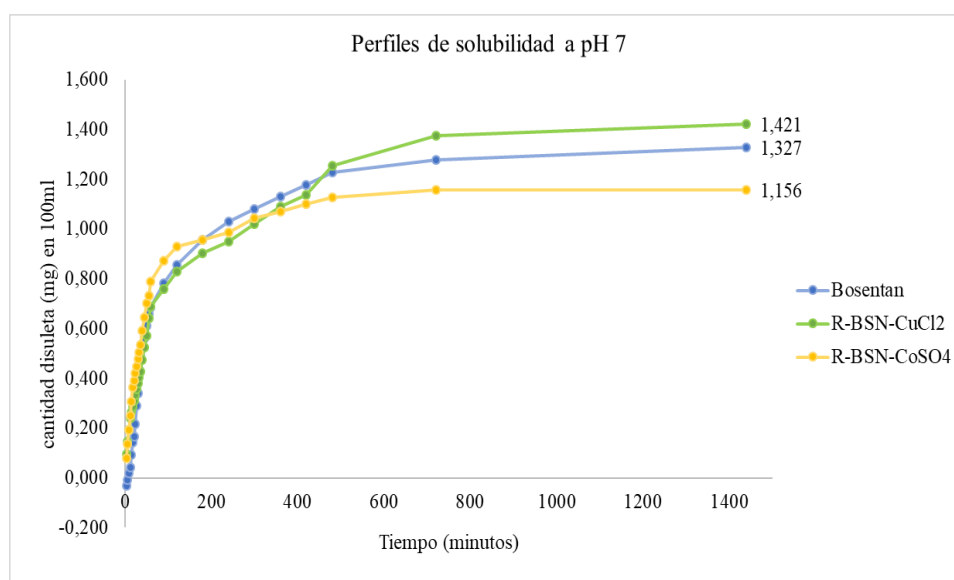


Figura 61. Test de solubilidad a pH neutro (agua destilada) de los sólidos R-BSN-CuCl₂ y R-BSN-CoSO₄.

En la Figura 61 se contempla un comportamiento similar al observado entre los complejos y el ingrediente farmacéuticamente activo, pues todas las curvas muestran una tendencia similar en las 24 horas de estudio, hecho que puede confirmar la idea de que la modificación del ingrediente farmacéuticamente activo con la inclusión del centro metálico en la estructura no cambia las propiedades fisicoquímicas de solubilidad del bosentán a pH 7.

No obstante, el comportamiento observado para el complejo de cobre demuestra la presencia de una tasa de disolución levemente diferente a la observada para el API, el cual sobrepasa la cantidad de producto disuelto al alcanzar las 8 horas después de iniciado el ensayo. Lo anterior puede asociarse a fenómenos intrínsecos en la muestra, tales como el cambio en tamaño de partícula y el área superficial, la cual es tan pequeña que permite que el sólido se disgregue ligeramente más rápido en la solución.

Por otro lado, el comportamiento visualizado en el complejo de cobalto presenta una saturación levemente rápida en las etapas tempranas del experimento (1h 30 minutos), siendo ligeramente mayor en comparación con el API y el complejo de cobre. Esto se atribuye directamente a que la ruptura de los enlaces de la red cristalina y la disgregación de sus componentes en el líquido sea mayormente favorecida, generando que haya mayor posibilidad de que se produzca una interacción de las moléculas asociadas al complejo con el disolvente, favoreciendo un mejor grado de solvatación y a su vez, confiriendo algunas propiedades fisicoquímicas al complejo diferentes a las del API. Asimismo, se presenta un fenómeno de difusión mayor, lo cual le generaría características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas diferentes a las asociadas en el API.

Esta idea se ve respaldada al comparar los parámetros de similitud (f2) y diferencia (f1) asociados a los comportamientos de los sólidos de cobre, de cobalto y del ingrediente farmacéutico (Tabla 28), (Ver cálculo en *Apéndice*),

Tabla 28.

Parámetros f_1 y f_2 de las muestras de cobre y cobalto a pH 7.

	Cobre	Cobalto
Factor de diferencia (f_1)	13,31	19,26
Factor de similitud (f_2)	99,90	99,82

El valor de (f_1) está fuera de los límites de aceptación para el sólido de cobalto, lo cual establece que este comportamiento es estadísticamente diferente al obtenido experimentalmente del bosentán, por lo que no se puede considerar criterios de bioextención en la muestra. En contraposición a esto, los valores de los parámetros del complejo de cobre muestran la presencia de criterios estadísticamente suficientes para considerar el comportamiento experimental como estadísticamente similar, hecho que permite contemplar que la muestra sea posiblemente bioequivalente al comportamiento del API en dicho pH.

8.4.3. Ensayos de Solubilidad a pH=7,8. Los resultados obtenidos en este ensayo se recopilan en la Tabla 29, en donde la cantidad de soluto disuelto en mg en 100 ml de solvente se calcularon a partir de los valores de absorbancia obtenidos en cada uno de los sólidos ensayados, los cuales se interpolaron mediante la regresión lineal obtenida a partir de las curvas de calibración a este pH y realizadas para: bosentán (Figura 62), complejo de cobre (Figura 63) y complejo de cobalto (Figura 64).

Tabla 29.

Resultados del ensayo de los sólidos: bosentán, sólido cristalino de cobalto y sólido cristalino de cobre a pH 7,8 (pH que simula las condiciones del fluido en el intestino delgado).

tiempo [minutos]	BOSENTÁN		R-BSN-CuCl ₂		R-BSN-CoSO ₄	
	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]	Absorbancia	Concentración [mg/100ml]
3	0,510	25,842	0,363	35,229	0,730	26,197
6	0,651	32,996	0,384	37,273	0,787	28,237
9	0,760	38,527	0,428	41,555	0,894	32,066
12	0,844	42,789	0,474	46,031	0,967	34,679
15	0,900	45,631	0,482	46,810	0,980	35,144
18	0,923	46,798	0,512	49,729	1,022	36,648
21	0,950	48,168	0,533	51,773	1,053	37,757
24	0,970	49,183	0,560	54,400	1,073	38,473
27	0,995	50,451	0,586	56,931	1,094	39,225
30	1,025	51,973	0,593	57,612	1,121	40,191
33	1,054	53,445	0,614	59,655	1,134	40,656
36	1,064	53,952	0,623	60,531	1,163	41,694
40	1,082	54,866	0,633	61,504	1,199	42,983
45	1,133	57,453	0,639	62,088	1,232	44,164
50	1,161	58,874	0,645	62,672	1,253	44,915
55	1,181	59,889	0,651	63,256	1,292	46,311
60	1,195	60,599	0,656	63,742	1,316	47,170
90	1,253	63,542	0,663	64,424	1,394	49,962
120	1,296	65,724	0,669	65,008	1,481	53,076
180	1,348	68,363	0,671	65,202	1,590	56,977
240	1,357	68,819	0,673	65,397	1,754	62,847
300	1,363	69,124	0,675	65,591	1,832	65,638
360	1,374	69,682	0,679	65,981	1,932	69,217
420	1,377	69,834	0,680	66,078	2,057	73,691
480	1,380	69,986	0,681	66,175	2,105	75,409
720	1,400	71,001	0,682	66,273	2,173	77,843
1440	1,420	72,016	0,683	66,370	2,181	78,129

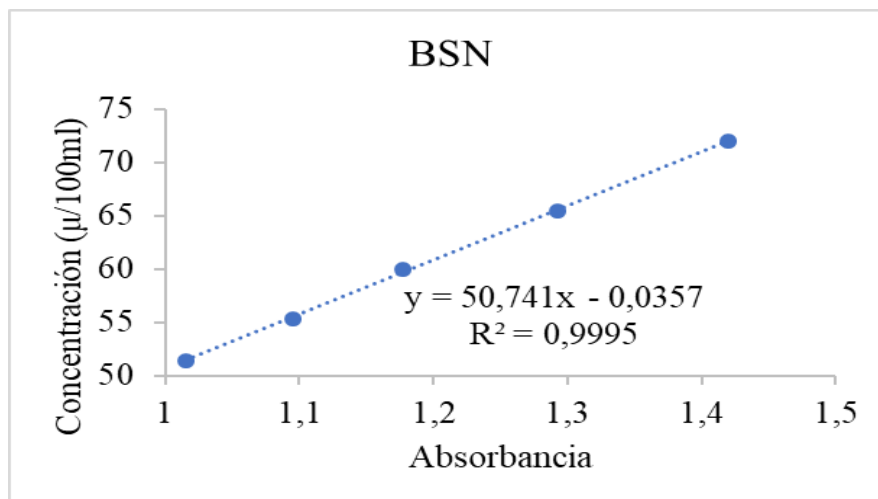


Figura 62. Curva de calibración a pH 7,8 del ingrediente farmacéuticamente activo bosentán.

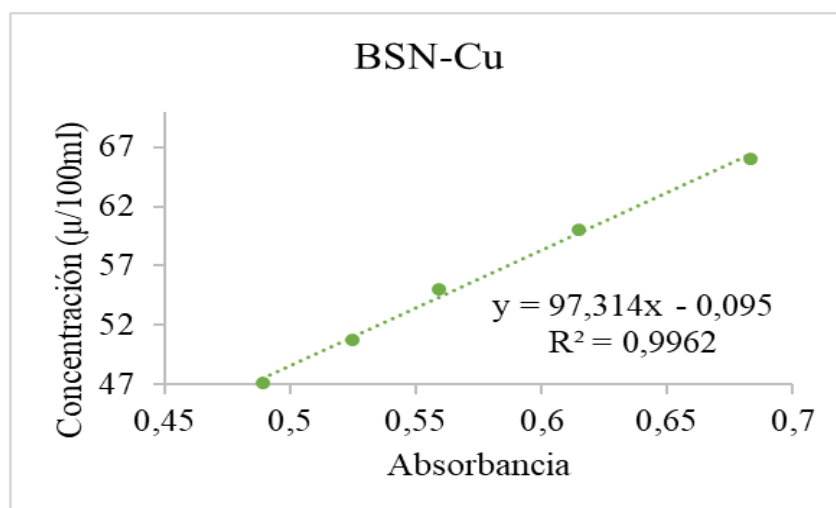


Figura 63. Curva de calibración a pH 7,8 del sólido cobre obtenido de la síntesis por reflujo con cloruro de cobre.

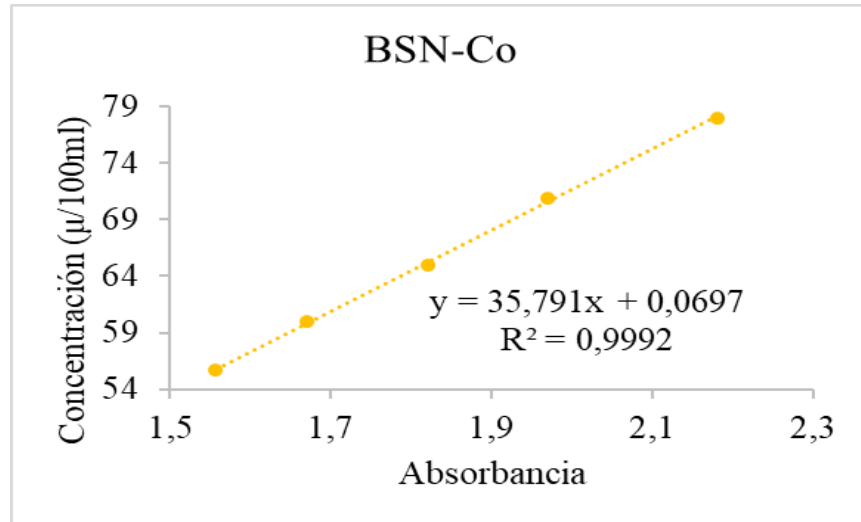


Figura 64. Curva de calibración a pH 7,8 del sólido cobalto obtenido de la síntesis por reflujo con sulfato de cobalto.

La Figura 65 manifiesta el comportamiento experimental de las muestras, así como la cantidad de producto solubilizado a pH experimental de 7,8, el cual corresponde a un pH que simula las condiciones del fluido propio del intestino delgado. Esta región es una zona de flujo de los medicamentos cuando estos son consumidos mediante ingesta oral.

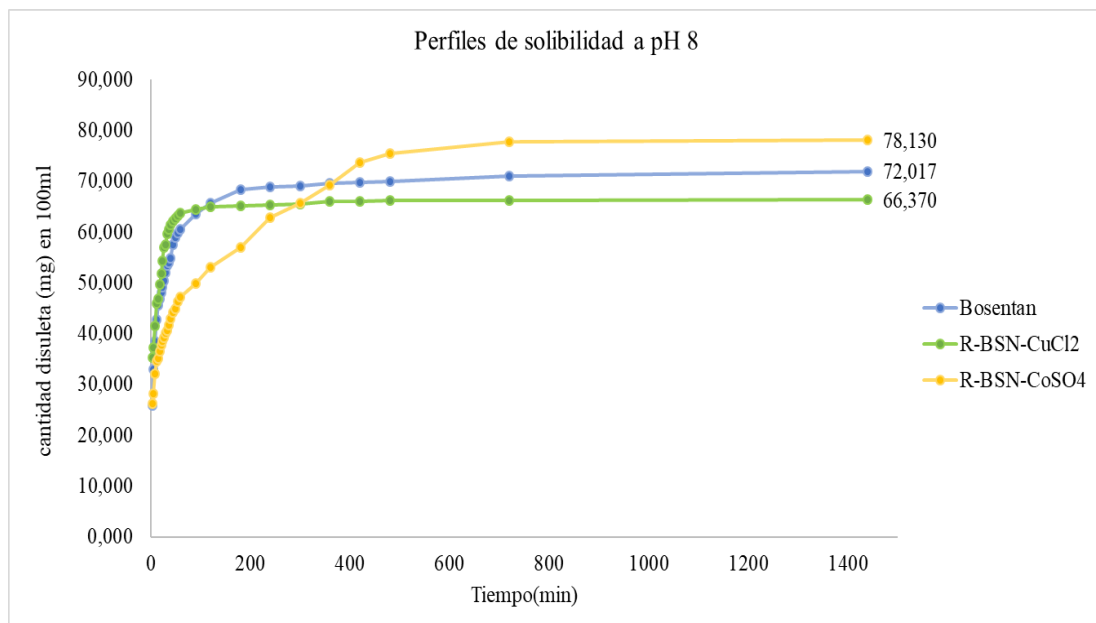


Figura 65. Test de solubilidad a pH 7,8 (buffer fosfato) de los de los sólidos R-BSN-CuCl₂ y R-BSN-CoSO₄.

Al observar el comportamiento de los sólidos a pH 7,8, se presenta una diferencia sustancial en la cantidad de producto total disuelto a las 24 horas por parte de los tres experimentos realizados: el complejo de cobre presenta una concentración de 66 mg/100ml, el API 72 mg/100ml y el complejo de cobalto 78 mg/100mL. Estas cantidades, pese a ser farmacológicamente importante, no presentan una marcada variación.

Por otra parte, es importante destacar el comportamiento en las etapas tempranas de la prueba, ya que los complejos presentan una gran variabilidad con respecto al bosentán. Este comportamiento se hace más evidente para el complejo de cobalto, pues muestra la inclusión de las moléculas de producto en la solución sin alcanzar saturación aparente hasta alcanzar las 12 horas después de iniciado el ensayo.

En cambio, el complejo de cobre alcanza su saturación a la mitad del tiempo del ingrediente farmacéutico (bosentán), es decir, 90 minutos para el complejo y 180 minutos para el bosentán. Después de estos tiempos, la cantidad de producto disuelto en la solución es ligeramente constante hasta llegadas las 24 horas de medición. Lo dicho anteriormente puede deberse a la presencia del ion metálico, el cual al encontrarse en un medio abundante en iones OH^- provenientes de la autoprotólisis del agua, favorecerían efectivamente la disgregación del material desde la superficie del sólido hasta la solución, presentando una mayor cantidad de producto disuelto en las primeras horas después de entrar en contacto con los fluidos a este pH.

Los parámetros de similitud (f_2) y diferencia (f_1) asociados a las muestras son los contemplados en la Tabla 30. A partir de estos datos, se logra confirmar matemáticamente que el comportamiento del complejo de cobre es estadísticamente parecido al comportamiento experimental observado del bosentán, pues presenta un valor de f_1 y f_2 dentro de los criterios de aceptación. Por tal motivo, se puede considerar criterios de bioequivalencia estadística en la muestra, indicando que a este

pH, el complejo de cobre llega a estar disponible en el sitio de acción cuando es administrado a la misma dosis y bajo condiciones similares al bosentán. Por el contrario, la comparación estadística del complejo de cobalto muestra que los perfiles de disolución son diferentes para no ser aceptados como equivalentes, ya que el resultado asociado al parámetro estadístico f_1 se encuentra fuera del rango de aceptación (f_2 entre 50 y 100 y f_1 entre 0 a 15), demostrando que estas curvas presentan un error relativo alto para ser considerado como bioequivalentes.

Tabla 30.

Parámetros f_1 y f_2 de las muestras de cobre y cobalto a pH 7,8.

	Cobre	Cobalto
Factor de diferencia (f_1)	7,42	16,15
Factor de similitud (f_2)	66,47	50,00

9. Conclusiones

Se obtuvieron complejos metálicos del bosentán con fórmula molecular $[M(C_{27}H_{28}N_5O_6S)_2]$, ($M= Cu^{2+}, Co^{2+}$) mediante síntesis húmeda en reflujo y temperatura ambiente.

Los sólidos sintetizados por reflujo produjeron complejos cristalinos, mientras que los sólidos obtenidos por el método de síntesis a temperatura ambiente generaron materiales predominantemente amorfos.

El complejo de cobre cristalino indexa en una celda de tipo triclinica con grupo espacial P-1 y parámetros: $a=18.4251(65) \text{ \AA}$, $b=18.0430(52) \text{ \AA}$, $c=11.2748(49) \text{ \AA}$, $\alpha=80.608(33)^\circ$, $\beta=97.822(32)^\circ$, $\gamma=125.791(23)^\circ$ y volumen de $V=2995.78 \text{ \AA}^3$ con figuras de mérito $M_{20}=29.2$, $F_{20}=103.8(0,0046, 42)$.

El complejo de cobalto cristalizó como polimorfos concomitantes; una de las fases cristalizó en forma de agujas en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2/m$ con parámetros: $a=29,9892(67) \text{ \AA}$, $b=7,1504(45) \text{ \AA}$, $c=27,6250(77) \text{ \AA}$, $\beta=94,729(48)$ y volumen de $V=5903,58 \text{ \AA}^3$, y figuras de mérito $M_{20}=11,4$, $F_{20}=32,4(0,0082, 64)$, mientras que el material en forma de placas también cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/n$ y parámetros: $a=32,4551(11) \text{ \AA}$, $b=12,7985(85) \text{ \AA}$, $c=14,2942(91) \text{ \AA}$, $\beta=105,045(72)$ y volumen de $V=5733,94 \text{ \AA}^3$, con figuras de mérito $M_{20}=12,9$, $F_{20}=49,7(0,0094, 43)$.

La prueba de solubilidad mostró que el complejo de cobre es más soluble en medios ácidos: 1,42 mg/100 ml (pH 3) y 1,54 mg/100ml (pH 7), en contraste con el bosentán: 0,5 mg/100 ml (pH 3) y 1,32 mg/100 ml (pH 7).

Los resultados del ensayo de solubilidad para el complejo de cobalto reveló que este poseía mayor solubilidad en medios básicos con un total de material disuelto de 78,12 mg/100 ml (pH 7,8), en comparación con el API, cuyo valor era de 72,01 mg/100 ml (pH 7,8).

El estudio de bioequivalencia *in vitro* mostró que el complejo de cobalto presenta un comportamiento particular y no bioequivalente a ningún pH con el API; mientras que el complejo de cobre presenta bioequivalencia a pH 7 y 7,8 y no bioequivalencia a pH 3.

10. Recomendaciones

Realizar la síntesis de complejos con diferentes sales precursoras de cobre y cobalto, con el objetivo de confirmar si la variación de éstas, forman complejos que presenten condiciones moleculares similares.

Continuar con los estudios de bioequivalencia *in vivo* de los complejos de cobre y cobalto obtenidos para la observación de los efectos finales y totales, fármacocinéticos y fármacodinámicos que presenten los complejos obtenidos en un organismo viviente.

Modificar las condiciones de síntesis de los complejos, por condiciones más drásticas de agitación y/o calentamiento, así como la modificación del solvente de reacción, con el fin de determinar si el cambio en las condiciones de síntesis fomenta el desarrollo de otros hábitos cristalinos en los complejos.

Referencias Bibliográficas

- Abrams, C., & Orvig, M. . (1999). Medicinal Inorganic Chemistry. *Chem. Rev.*, 99 a 2201.
- Altomare, A., Ciriaco, F., Cuocci, C., Falcicchio, A., & Fanelli, F. (2017). Combined powder X-ray diffraction data and quantum-chemical calculations in EXPO2014. *Powder Diffraction*, 32(S1). <https://doi.org/10.1017/S088571561700015X>
- An Alternate Synthesis of Bosentán Monohydrate, an Endothelin Receptor Antagonist1. (2014). <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340281>
- Anderegg, G. (1963). Pyridinderivate als Komplexbildner VI. Reaktionsenthalpie und entropie bei der Bildung der Metallkomplexe von 1,10-Phenanthrolin und Dipyridyl. *Helvetica Chimica Acta*, 46(7), 2813–2822. <https://doi.org/10.1002/hlca.19630460740>
- Apostolopoulou, S. (2007). Long-term oral bosentán treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart*, 93, 350–354.
- Baran, E. J. (1995). Química Bioinorgánica. *McGraw-Hill*, 3–10. <https://doi.org/10.1036/0072410671>
- Barbaro, G. (2006). Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentán in combination in patients with HIVassociated pulmonary hypertension. *Heart*, 92, 1164–4.
- Bernstein, J., Davey, R. J., & Henck, J. O. (1999). Concomitant polymorphs. *Angewandte Chemie - International Edition*. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19991203\)38:23<3440::AID-ANIE3440>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19991203)38:23<3440::AID-ANIE3440>3.0.CO;2-#)
- Brandenburg, K., & Putz, H. (2008). Diamond: Crystal and Molecular Structure Visualization. *Crystal Impact: Bonn, Germany*. Retrieved from <http://www.crystalimpact.com/diamond>
- Chang, E. L., Simmers, C., & Knight, D. A. (2010). Cobalt complexes as antiviral and antibacterial agents. *Pharmaceuticals*. <https://doi.org/10.3390/ph3061711>

- Channick, R. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentán in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 358, 1119–23.
- Chin, K. M., & Rubin, L. J. (2008). Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.024>
- Clarke, M. J., Zhu, F., & Frasca, D. R. (1999). Non-Platinum Chemotherapeutic Metallopharmaceuticals. *Chemical Reviews*, 99(9), 2511–2534. <https://doi.org/10.1021/cr9804238>
- Complex. (2014). *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 1077, 2014. <https://doi.org/10.1351/goldbook.C01203>
- Cotton, F. A., & Wilkinson, G. (2001). *Química Inorgánica Avanzada*. (Limuasa, Ed.). Mexico.
- Diller, G.-P. (2007). Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentán in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*, 93, 974–976.
- Dolomanov, O. V, Blake, A. J., Champness, N. R., & Schröder, M. (2003). OLEX: New software for visualization and analysis of extended crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 36, 1283–1284. <https://doi.org/10.1107/S0021889803015267>
- F. Burriel Martí, F. Lucena Conde, S. Arribas Jimeno, J. Hernández Méndez, & F. Burriel Martí, F. L. C. (2006). *Química analítica cualitativa. Química analítica de los cationes: Plata*.
- Frazier, S. K. (1999). Diagnosing and treating primary pulmonary hypertension. *The Nurse Practitioner*, 24(9), 18, 21–22, 25-6 passim; quiz 42-3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507069>
- Giovagnini, L., Sitran, S., Montopoli, M., Caparrotta, L., Corsini, M., Rosani, C., ... Fregona, D. (2008). Chemical and biological profiles of novel copper(II) complexes containing S-donor

- ligands for the treatment of cancer. *Inorganic Chemistry*, 47(14), 6336–6343.
<https://doi.org/10.1021/ic800404e>
- Green, M. L. ., & MINGOS, D. M. . (1968). *Organometallic Compounds Volume Two: The Transition Elements*. (C. and Hall, Ed.) (4 edition). London.
- Greenwood, N. N., & Earnshaw, A. (1997). *Chemistry of the Elements. Order A Journal On The Theory Of Ordered Sets And Its Applications*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-3365-9.50029-8>
- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., & Ward, S. C. (2016). The Cambridge structural database. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 72(2), 171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>
- Hill, D. G., & Rosenberg, A. F. (1956). Infrared absorption spectra of complex cobalt compounds. *The Journal of Chemical Physics*, 24(6), 1219–1231. <https://doi.org/10.1063/1.1742744>
- Hoeper, M., Bogaard, H., Condliffe, R., Frantz, R., & Khanna, D. (2013). Definition and Diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, Vol 12, Pag. 42-D50.
- Hoeper, M., & Bonderman, D. (2005). Bosentán therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 128, 2599–2603.
- Huheey, J. E., Keiter, E. A., & Kelter, R. L. (2003). *Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad* (Cuarta Edi). Mexico: Ed. Oxford.
- Husain, A., Mitra, M. S. A. ., & Bhasin, P. S. (2011). A review of pharmacological and pharmaceutical Profile of irbesartan. *Pharmacophore*, 2(6), 276–286. Retrieved from http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364613492%0Ahttp://pharmacophorejournal.com/November-December2011-article2.pdf%0Ahttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=22295402&id=d

oi:&atitle=A+review+of+pharmacolog

- Kauffman, G. B. (1987). Coordination Chemistry (Basolo, F.; Johnson, R. C.). *Journal of Chemical Education*, 64(8), A191. <https://doi.org/10.1021/ed064pA191.2>
- Khandar, A. A., Mirzaei-Kalar, Z., White, J. M., Hosseini-Yazdi, S. A., Kebriaeezadeh, A., & Jouyban, A. (2017). Solubility, potentiometric and thermodynamic studies on zinc-bosentán complex; synthesis and X-ray crystal structure. *Journal of Molecular Liquids*, 234, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.046>
- Kondo, J. N., Iizuka, M., & Domen, K. (1997). IR Study of H₂O Adsorbed on H-ZSM-5. *Langmuir*. <https://doi.org/10.1021/la9607565>
- Kumar, A., & Sankar, D. (2011). Development, estimation and validation of Bosentán in bulk and in its pharmaceutical formulation by UV-Vis Spectroscopic method. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2, 225–230.
- Kushev, D., Gorneva, G., Enchev, V., Naydenova, E., Popova, J., Taxirov, S., ... Spassovska, N. (2002). Synthesis, cytotoxicity, antibacterial and antitumor activity of platinum(II) complexes of 3-aminocyclohexanespiro-5-hydantoin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 89(3–4), 203–211. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00420-2](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00420-2)
- LA HIPERTENSIÓN PULMONAR | Hipertensión Pulmonar España Organización de Pacientes. (n.d.). Retrieved August 19, 2018, from <http://www.hipertension-pulmonar.com/hipertension-pulmonar/>
- Lever, A. B. P. (2004). Ligand Electrochemical Parameters and Electrochemical-Optical Relationships. In *Comprehensive Coordination Chemistry II* (Vol. 2, pp. 251–268). <https://doi.org/10.1016/B0-08-043748-6/01185-3>
- Louër, D., & Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern

- indexing with the dichotomy method. In *Powder Diffraction* (Vol. 29, pp. S7–S12).
<https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>
- Malina, J., Novakova, O., Keppler, B. K., Alessio, E., & Brabec, V. (2001). Biophysical analysis of natural, double-helical DNA modified by anticancer heterocyclic complexes of ruthenium(III) in cell-free media. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 6(4), 435–445.
<https://doi.org/10.1007/s007750100223>
- McCleverty, J. A., & Meyer, T. J. (2004). *Comprehensive Coordination Chemistry II*. *Comprehensive Coordination Chemistry II* (Vol. 1–9). <https://doi.org/10.1016/C2009-1-28216-5>
- McLaughlin, V. (2005). Survival with first-line bosentán in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 25, 244–249.
- Mighell, A. D., Stalick, J. K., Hubbard, C. R., Laboratory), C. for M. S. (National M., & States., U. (1981). NBS*AIDS80: a FORTRAN program for crystallographic data evaluation, iii, 50 p. Retrieved from <file://catalog.hathitrust.org/Record/009487927%5Cnhttp://hdl.handle.net/2027/uiug.30112105094574%5Cnhttp://hdl.handle.net/2027/mdp.39015086568964>
- Ministerio de sanidad politica social e igualdad. (2013). *Propiedades del Bosentán*.
- Mortimer, R. J., & Rowley, N. M. (2004). Metal Complexes as Dyes for Optical Data Storage and Electrochromic Materials. In *Comprehensive Coordination Chemistry II* (Vol. 9, pp. 581–619). <https://doi.org/10.1016/B0-08-043748-6/09016-2>
- Needham, F. and Faber, J. (2004). Total Pattern Analysis Using the New Organic Powder Diffraction File: PDF-4/Organics.
- Ng, S. W. (2014). Indexing non-merohedrally twinned crystals by bruker's apex2 and agilent's

crystalisPRO, an example of a crystal structure that can be refined through either the platon route or the “HKLF 5” route, and, simultaneous data collection of two crystals in a two. *Jiegou Huaxue*, 33(2), 294–303.

Olivante, L. V. (2008). *Materials Science Research Trends*. Nova Science Publishers. Retrieved from <https://books.google.com.co/books?id=YG4rt9Su4b8C>

Olivares, M., & Uauy, R. (1996). Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nutr*, 63(5), 791S–6S. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8615366

Ordoñez Vázquez, L., Montes Castillo, C., & Mora Soto, J. R. (2010). *Hipertensión arterial pulmonar* (Vol. 10). Mexico.

Organización de Pacientes (HPE-ORG Pacientes). (2013). Hipertensión arterial pulmonar, 1–4. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(17\)87874-0](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(17)87874-0)

Panda, T. K., Das, D., & Panigrahi, L. (2016). Formulation development of solid dispersions of bosentán using gelucire 50/13 and poloxamer. *J. Appl. Pharm. Sci*, 27–33.

Quaeyhaegens, F., Hofmans, H., & Desseyn, H. O. (1987). The vibrational spectra of the Ni(II) and Cu(II) complexes with oxamic hydrazide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(87\)80056-9](https://doi.org/10.1016/0584-8539(87)80056-9)

Rayner Canham, G. (2000). *Química Inorgánica Descriptiva*. (Pearson, Ed.) (segunda).

Rodgers, G. E., Cabañas, M. V., & Regi, M. V. (1995). *Química inorgánica: introducción a la química de coordinación, del estado sólido y descriptiva*. McGraw-Hill. Retrieved from <https://books.google.com.co/books?id=oWiDPQAACAAJ>

Rodríguez-Carvajal, J. (2003). Fullprof suite. *LLB Sacley and LCSIM Rennes. France*.

- Sadler, P. J. (1991). Inorganic chemistry and drug design. *Adv Inorg Chem*, (36), 1–48.
[https://doi.org/10.1016/s0898-8838\(08\)60035-5](https://doi.org/10.1016/s0898-8838(08)60035-5)
- Schubert, D. M., & Brotherton, R. J. (2006). Encyclopedia of Inorganic Chemistry. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/0470862106.ia278>
- SffiORYK, K., LUNIEWSKI, W., Maria, P., LASZCZ, M., MARUSZAK, W., & KOSCIUCH, M. (2014). PROCESS FOR PREPARATION OF BOSENTÁN MONOHYDRATE OF PHARMACEUTICAL PURITY. *INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY*, (12), 28.
- Shah, V. P., Lesko, L. J., Fan, J., Fleischer, N., Handerson, J., Malinowski, H., ... Williams, R. I. (1997). FDA guidance for industry 1 dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. *Dissolution Technologies*. <https://doi.org/10.14227/DT040497P15>
- Sheldrick, G. (1997). SHELX-97: Programs for Crystal Structure Analysis. *SHELX-97: Programs for Crystal Structure Analysis*, University of Göttingen: Göttingen, Germany.
<https://doi.org/citeulike-article-id:2966527>
- Shimadzu. (2014). UVProbe tutorial, 142.
- Silva, F., & Williams, R. (1993). The Biological Chemistry of the Elements. *Oxford University Press*, 36–41. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(92\)90327-6](https://doi.org/10.1016/0968-0004(92)90327-6)
- Sitbon, O. (2003). Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentán in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*, 124, 247–54.
- Sorenson, J. R. J. (1976). Copper Chelates as Possible Active Forms of the Antiarthritic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 19(1), 135–148. <https://doi.org/10.1021/jm00223a024>
- Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, 36(1), 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>

- Tang, C. W., Wang, C. Bin, & Chien, S. H. (2008). Characterization of cobalt oxides studied by FT-IR, Raman, TPR and TG-MS. *Thermochimica Acta*.
<https://doi.org/10.1016/j.tca.2008.04.015>
- van Giersbergen PLM. (2003). Influence of mild liver impairment on the pharmacokinetics and metabolism of bosentán, a dual endothelin receptor antagonist. *J Clin Pharmacol*, 43, 15–22.
- Wartewig, S. (2003). IR and Raman Spectroscopy. Fundamental Processing. *Processing*, 184.
<https://doi.org/10.1002/3527601635>
- Weber, C., Schmitt, R., Birnboeck, H., Hopfgartner, G., Eggers, H., Meyer, J., ... Jonkman., J. H. (1999). Multiple-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of bosentán, an endothelin receptor antagonist, in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 703–714.
- Weber, C., Schmitt, R., Birnboeck, H., Hopfgartner, G., Van, M. S. P., Peeters, P. A., ... Jones., C. R. (1996). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentán in healthy human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, Volumen 10, 124–137.
- Wilkinson, G., Gillard, R. D., & McCleverty, J. A. (1987). Comprehensive coordination chemistry. The synthesis, reactions, properties and applications of coordination compounds. Retrieved from http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:19039703
- Yukito, T., & Satoru, S. (1954). On the Absorption Spectra of Complex Ions II. *Journal of the Physical Society of Japan*, 9(5), 766–779. <https://doi.org/10.1143/JPSJ.9.766>
- Zangolin, D. M., & Llancaque, D. M. (2015). Pulmonary Hypertension: Importance Of Early Diagnosis And Specific Treatment. *Rev. Med. Clin. Condes*, 344–356.

Apéndices

Apéndice A. Cálculo de los parámetros f_1 y f_2 para el comportamiento experimental del bosentán y de los complejos de cobre y cobalto a pH 3.

Considerando que:

BSN: Concentración en mg/100ml del bosentán (Referencia).

Test Cu: Concentración en mg/100ml del complejo de cobre.

Test Co: Concentración en mg/100ml del complejo de cobalto.

tiempo [minutos]	BSN	Test Cu	Test Co	BSN-Test Cu	BSN-Test Co	BSN-Test Cu ²	BSN-Test Co ²
3	0,0690	0,0221	0,0988	0,0469	0,0297	0,0022	0,0009
6	0,0832	0,0301	0,1111	0,0531	0,0279	0,0028	0,0008
9	0,0973	0,0460	0,1234	0,0513	0,0261	0,0026	0,0007
12	0,1044	0,0620	0,1358	0,0424	0,0314	0,0018	0,0010
15	0,1114	0,0860	0,1481	0,0255	0,0367	0,0006	0,0013
18	0,1185	0,1099	0,1605	0,0086	0,0419	0,0001	0,0018
21	0,1256	0,1259	0,1728	0,0003	0,0472	0,0000	0,0022
24	0,1327	0,1498	0,1790	0,0172	0,0463	0,0003	0,0021
27	0,1397	0,1658	0,1913	0,0261	0,0516	0,0007	0,0027
30	0,1468	0,1738	0,1975	0,0270	0,0507	0,0007	0,0026
33	0,1539	0,1898	0,2037	0,0359	0,0498	0,0013	0,0025
36	0,1609	0,1977	0,2098	0,0368	0,0489	0,0014	0,0024
40	0,1680	0,2137	0,2160	0,0457	0,0480	0,0021	0,0023
45	0,1751	0,2297	0,2222	0,0546	0,0471	0,0030	0,0022
50	0,1822	0,2456	0,2283	0,0635	0,0462	0,0040	0,0021
55	0,1892	0,2616	0,2345	0,0724	0,0453	0,0052	0,0020
60	0,1963	0,2776	0,2407	0,0813	0,0444	0,0066	0,0020
90	0,2175	0,3175	0,2469	0,1000	0,0293	0,0100	0,0009
120	0,2387	0,3574	0,2530	0,1187	0,0143	0,0141	0,0002
180	0,2600	0,4213	0,2654	0,1613	0,0054	0,0260	0,0000
240	0,2812	0,4932	0,2777	0,2120	0,0035	0,0449	0,0000
300	0,3024	0,5810	0,2900	0,2786	0,0123	0,0776	0,0002
360	0,3165	0,6528	0,3024	0,3363	0,0141	0,1131	0,0002
420	0,3307	0,7247	0,3086	0,3940	0,0221	0,1553	0,0005

480	0,3660	0,8125	0,3147	0,4465	0,0513	0,1994	0,0026
720	0,4226	1,0521	0,3271	0,6295	0,0955	0,3962	0,0091
1440	0,5004	1,5471	0,3703	1,0467	0,1301	1,0956	0,0169
Σ	5,5902	9,5466	6,0295	4,4119	1,0973	2,1676	0,0622

Usando las expresiones de f_1 y f_2 , se obtiene que los factores de similitud y diferencia corresponden a :

✓ Para el sólido de cobre:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |BSN - \text{Test Cu}|)}{\sum_i^n (BSN)} \right\} * 100 = \frac{4,4119}{5,5902} * 100 = 78,92\% \quad (19)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (BSN - \text{Test Cu})^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \quad (20)$$

$$= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{27} * 2,1676 \right)^{-0.5} * 100 \right\} = 99,16\%$$

✓ Para el complejo de cobalto:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |BSN - \text{Test Co}|)}{\sum_i^n (BSN)} \right\} * 100 = \frac{1,0973}{5,5902} * 100 = 19,63\% \quad (21)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (BSN - \text{Test Co})^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \quad (22)$$

$$= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{27} * 0,0622 \right)^{-0.5} * 100 \right\} = 99,98\%$$

Apéndice B. Cálculo de los parámetros f_1 y f_2 para el comportamiento experimental del bosentán y de los complejos de cobre y cobalto a pH 7.

BSN: Concentración en mg/100ml del bosentán (Referencia).

Test Cu: Concentración en mg/100ml del complejo de cobre.

Test Co: Concentración en mg/100ml del complejo de cobalto.

tiempo [minutos]	BSN	Test Cu	Test Co	BSN-Test Cu	BSN-Test Co	BSN-Test Cu ²	BSN-Test Cu ²
3	-0,0319	0,0971	0,0800	0,1290	0,1119	0,0167	0,0125
6	-0,0072	0,1444	0,1366	0,1516	0,1438	0,0230	0,0207
9	0,0175	0,1917	0,1933	0,1742	0,1758	0,0304	0,0309
12	0,0422	0,2390	0,2499	0,1968	0,2077	0,0387	0,0431
15	0,0916	0,2627	0,3065	0,1711	0,2149	0,0293	0,0462
18	0,1410	0,2863	0,3632	0,1453	0,2222	0,0211	0,0494
21	0,1657	0,3100	0,3915	0,1443	0,2258	0,0208	0,0510
24	0,2151	0,3336	0,4198	0,1185	0,2047	0,0140	0,0419
27	0,2892	0,3573	0,4481	0,0681	0,1589	0,0046	0,0253
30	0,3386	0,3809	0,4764	0,0423	0,1378	0,0018	0,0190
33	0,4374	0,4046	0,5048	0,0328	0,0674	0,0011	0,0045
36	0,4868	0,4282	0,5331	0,0586	0,0463	0,0034	0,0021
40	0,5362	0,4755	0,5897	0,0607	0,0535	0,0037	0,0029
45	0,5609	0,5228	0,6463	0,0381	0,0854	0,0015	0,0073
50	0,6103	0,5701	0,7030	0,0402	0,0927	0,0016	0,0086
55	0,6597	0,6411	0,7313	0,0186	0,0716	0,0003	0,0051
60	0,6844	0,6883	0,7879	0,0039	0,1035	0,0000	0,0107
90	0,7832	0,7593	0,8729	0,0239	0,0897	0,0006	0,0080
120	0,8573	0,8302	0,9295	0,0271	0,0722	0,0007	0,0052
180	0,9561	0,9012	0,9578	0,0549	0,0017	0,0030	0,0000
240	1,0302	0,9485	0,9861	0,0817	0,0441	0,0067	0,0019
300	1,0796	1,0194	1,0428	0,0602	0,0368	0,0036	0,0014
360	1,1290	1,0904	1,0711	0,0386	0,0579	0,0015	0,0034
420	1,1784	1,1377	1,0994	0,0407	0,0790	0,0017	0,0062
480	1,2278	1,2559	1,1277	0,0281	0,1001	0,0008	0,0100
720	1,2772	1,3741	1,1560	0,0969	0,1212	0,0094	0,0147
1440	1,3266	1,4214	1,1560	0,0948	0,1706	0,0090	0,0291
Σ	16,0829	17,0719	17,9607	2,1414	3,0972	0,2490	0,4612

Usando las expresiones de f_1 y f_2 , se obtiene que los factores de similitud y diferencia corresponden a:

✓ Para el sólido de cobre:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |BSN - \text{Test Cu}|)}{\sum_i^n (BSN)} \right\} * 100 = \frac{2,1414}{16,0829} * 100 = 13,31\% \quad (23)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (BSN - \text{Test Cu})^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \quad (24)$$

$$= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{27} * 0,2490 \right)^{-0.5} * 100 \right\} = 99,90\%$$

✓ Para el complejo de cobalto:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |BSN - \text{Test Co}|)}{\sum_i^n (BSN)} \right\} * 100 = \frac{3,0972}{16,0829} * 100 = 19,26\% \quad (25)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (BSN - \text{Test Co})^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \quad (26)$$

$$= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{27} * 0,4612 \right)^{-0.5} * 100 \right\} = 99,82\%$$

Apéndice C. Cálculo de los parámetros f1 y f2 para el comportamiento experimental del bosentán y de los complejos de cobre y cobalto a pH 7,8.

BSN: Concentración en mg/100ml del bosentán (Referencia).

Test Cu: Concentración en mg/100ml del complejo de cobre.

Test Co: Concentración en mg/100ml del complejo de cobalto.

tiempo [minutos]	BSN	Test Cu	Test Co	BSN-Test Cu	BSN-Test Co	BSN-Test Cu ²	BSN-Test Co ²
3	25,8422	35,2300	26,1971	9,3878	0,3549	88,1303	0,1260
6	32,9967	37,2736	28,2372	4,2769	4,7595	18,2917	22,6526
9	38,5275	41,5554	32,0669	3,0279	6,4606	9,1684	41,7394
12	42,7897	46,0318	34,6796	3,2421	8,1101	10,5114	65,7738
15	45,6312	46,8103	35,1449	1,1791	10,4863	1,3904	109,9629
18	46,7982	49,7298	36,6481	2,9315	10,1501	8,5938	103,0254
21	48,1683	51,7734	37,7576	3,6051	10,4106	12,9968	108,3812
24	49,1831	54,4008	38,4734	5,2178	10,7096	27,2251	114,6961
27	50,4516	56,9310	39,2251	6,4794	11,2265	41,9827	126,0352
30	51,9738	57,6122	40,1914	5,6384	11,7824	31,7913	138,8253
33	53,4453	59,6558	40,6567	6,2105	12,7886	38,5701	163,5488
36	53,9527	60,5316	41,6946	6,5789	12,2581	43,2819	150,2608
40	54,8661	61,5048	42,9831	6,6387	11,8830	44,0723	141,2046
45	57,4539	62,0886	44,1642	4,6348	13,2896	21,4813	176,6146
50	58,8746	62,6725	44,9158	3,7979	13,9588	14,4243	194,8475
55	59,8894	63,2564	46,3117	3,3670	13,5777	11,3366	184,3553
60	60,5998	63,7430	47,1707	3,1432	13,4291	9,8796	180,3418
90	63,5428	64,4242	49,9624	0,8814	13,5804	0,7769	184,4278
120	65,7246	65,0081	53,0762	0,7166	12,6485	0,5135	159,9837
180	68,3632	65,2027	56,9774	3,1605	11,3858	9,9886	129,6359
240	68,8198	65,3973	62,8471	3,4225	5,9727	11,7136	35,6734
300	69,1243	65,5920	65,6388	3,5323	3,4855	12,4774	12,1485
360	69,6824	65,9812	69,2179	3,7012	0,4645	13,6991	0,2158
420	69,8347	66,0785	73,6918	3,7561	3,8571	14,1086	14,8775
480	69,9869	66,1758	75,4098	3,8110	5,4229	14,5241	29,4076
720	71,0017	66,2731	77,8435	4,7286	6,8418	22,3592	46,8108
1440	72,0165	66,3705	78,1299	5,6461	6,1134	31,8780	37,3731
Σ	1519,5409	1567,3044	1319,3128	112,7134	245,4083	565,1670	2672,9451

Usando las expresiones de f_1 y f_2 se obtiene que los factores de similitud y diferencia corresponden a:

✓ Para el sólido de cobre:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |BSN - \text{Test Cu}|)}{\sum_i^n (BSN)} \right\} * 100 = \frac{112,7134}{1519,5409} * 100 = 7,42\% \quad (27)$$

$$\begin{aligned} f_2 &= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (BSN - \text{Test Cu})^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \\ &= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{27} * 565,1670 \right)^{-0.5} * 100 \right\} = 66,47\% \end{aligned} \quad (28)$$

✓ Para el complejo de cobalto:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_i^n |BSN - \text{Test Co}|)}{\sum_i^n (BSN)} \right\} * 100 = \frac{245,4083}{1519,5409} * 100 = 16,15\% \quad (29)$$

$$\begin{aligned} f_2 &= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_i^n (BSN - \text{Test Co})^2 \right)^{-0.5} * 100 \right\} \\ &= 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{27} * 2672,9451 \right)^{-0.5} * 100 \right\} = 50\% \end{aligned} \quad (30)$$