

## Caracterização estrutural e termodinâmica de micropartículas do complexo losartan/cobre.

Ângelo M.L. Denadai (PQ)<sup>\*1</sup>, Raone B. Rocha (IC)<sup>2</sup>, Luan A.L. Carneiro (IC)<sup>2</sup>, Isabela M.P. Daniel (IC)<sup>2</sup>, Kherolayne C. Ribeiro (IC)<sup>1</sup>, André M. Oliveira (PQ)<sup>1</sup>, Heloísa H. Beraldo (PQ)<sup>2</sup>, Rubén D. Sinisterra (PQ)<sup>2</sup>. [angelomld@gmail.com](mailto:angelomld@gmail.com)

<sup>1</sup>Centro Federal de Educação Tecnológica – CEFET-Timóteo-MG.

<sup>2</sup>Departamento de Química, ICEX-UFMG.

Palavras Chave: losartan, cobre, complexo de coordenação, micropartículas, liberação controlada.

### Introdução

Na literatura<sup>1</sup>, é descrito sucintamente o complexo de cobre/losartan:  $[\text{Cu}(\text{Los})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_2$ ; o qual é um promissor sistema de liberação controlada<sup>2</sup> do ânion antihipertensivo losartan<sup>3</sup> e do cátion  $\text{Cu}^{2+}$ , co-fator de enzimas e proteínas estruturais. Para uma melhor compreensão do sistema, o composto foi sintetizado e caracterizado por DSC, TG, RMN e IV e a solubilidade do  $\text{Los}^-$  a 25 °C, determinada por UV-vis. Parâmetros termodinâmicos de complexação ( $\Delta H^\circ$ ,  $T\Delta S^\circ$ ,  $\Delta G^\circ$  e  $K$ ), foram determinados por ITC enquanto que o tamanho ( $D_n$ ) e propriedades superficiais das partículas foram investigados por DLS, potencial zeta ( $\zeta$ ) e estudo de sedimentação. Medidas de condutividade elétrica foram utilizadas para determinação do tempo de equilíbrio ( $t_{\text{eq}}$ ) de dissolução em solução aquosa.

### Resultados e Discussão

Para caracterizações térmicas, estruturais e determinação da solubilidade, o  $[\text{Cu}(\text{Los})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_2$  foi sintetizado a partir do  $\text{CuAc}_2$  e  $\text{KLos}$ , sendo exaustivamente lavado para remoção de  $\text{Ac}^-$  e  $\text{K}^+$ . A solubilidade do  $\text{Los}^-$  foi de  $0,063 \pm 0,005$  mM, pelo menos 5000 vezes menor do que no  $\text{KLos}$  (> 300 mM). Os dados de TG e DSC mostraram um perfil térmico diferente para o composto em relação aos seus precursores. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou picos deformados, característico de espécie paramagnética ( $\text{Cu}^{2+}$ ) incorporado na amostra. No espectro de IV, foram observadas alterações nos modos vibracionais do ligante em função da complexação. A banda à  $\nu = 1100$   $\text{cm}^{-1}$  (anel tetrazólico<sup>1</sup>), sofreu uma redução de intensidade e um desvio para  $\nu = 1112$   $\text{cm}^{-1}$ . Algumas mudanças nos sinais dos grupos aromáticos ( $1000$   $\text{cm}^{-1} \geq \nu \geq 750$   $\text{cm}^{-1}$ ) são observadas, confirmando a ligação ao  $\text{Cu}^{2+}$  através do tetrazol<sup>1</sup>. Titulações calorimétrica e por potencial zeta mostraram a equivalência em razão molar  $R = 2$ , o que é condizente com a estequiometria 4:2 descrita na literatura<sup>1</sup>. Os dados termodinâmicos mostraram uma contribuição entálpica ( $\Delta H^\circ = -13,8$  kJ/mol) e entrópica ( $T\Delta S^\circ = 16,3$  kJ/mol) quase que

equivalentes para a energia livre do processo ( $\Delta G^\circ = -30,1$  kJ/mol). O termo entálpico foi atribuído às interações  $\pi$  e eletrostáticas entre o ácido e a base (durezas moderadas), à energia de estabilização do campo ligante e às interações de van der Waals entre as cadeias hidrocarbônicas do losartan para formar o sólido microparticulado. O termo entrópico foi atribuído à dessolvatação dos reagentes durante a complexação, seguida de agregação em estruturas de  $D_n = 4$   $\mu\text{m}$  (determinado por DLS). Titulações por  $\zeta$  mostraram que as partículas, à medida que se formam, são solvatadas pelo próprio  $\text{Los}^-$ ; principalmente após  $R = 2$ , quando um brusco abaixamento do potencial zeta devido ao excesso de  $\text{Los}^-$  livre é observado. O valor de  $\zeta = -34,0$  mV após  $R = 2$  sugere uma elevada estabilidade da suspensão. De fato, a estabilidade foi comprovada pelo estudo de sedimentação, que pode ser descrito por uma lei de 1ª ordem, constante de velocidade  $k_{\text{obs}} = 4,96 \times 10^{-6}$  Hz e meia vida de 38,6 h, confirmando a ação estabilizante do ânion  $\text{Los}^-$ . Finalmente, o estudo de dissolução mostrou um  $t_{\text{eq}}$  de 133 min, bem maior do que a do precursor  $\text{KLos}$ , cuja dissolução em água é instantânea.

### Conclusões

No presente trabalho são descritas as propriedades de micropartículas do complexo losartan/cobre, o qual possui uma estequiometria mínima de 2:1 e coordenação pelo anel tetrazólico do losartan. As partículas, de 4  $\mu\text{m}$ , apresentam elevada estabilidade em suspensão, a qual é conferida pela adsorção do próprio ânion  $\text{Los}^-$ . O composto é bem menos solúvel e sua cinética de dissolução é muito mais lenta do que o composto comercial  $\text{KLos}$ , podendo implicar em uma maior biodisponibilidade e menor biodegradação durante o consumo.

### Agradecimentos

FAPEMIG, CEFET-MG, CNPq.

<sup>1</sup>Etcheverry, S. B.; et. al. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6418.

<sup>2</sup>Sinisterra, et. al. *INPI*: 014090002554. Data de depósito: **19/05/2009**.

<sup>3</sup>McIntyre, M.; et. al. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 181.