

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE NANOPARTÍCULAS DE LOSARTANATO DE COBALTO COMO DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE LOSARTAN

PHYSICOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF COBALT LOSARTANATE NANOPARTICLES AS A CONTROLLED RELEASE DEVICE FOR LOSARTAN

ÂNGELO MÁRCIO LEITE **DENADAI**¹, PEDRO DAMASCENO **JUNIOR**², JHOYCE ELEN DOS SANTOS **BOTELHO MARINO**², TALLES FRANCIS ALCANTARA **SOUZA**², TIAGO MARCEL **OLIVEIRA**^{3*}

1. Acadêmico do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga, Graduado em Química e Mestre em Engenharia Industrial; 2. Acadêmicos do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga 3. Professor do curso de Engenharia de Química da Faculdade Única de Ipatinga, Graduado em Química e Mestre em Engenharia Industrial

*Rua Salerno,299 – Bethânia, Ipatinga- MG, Brasil. CEP: 35164-779. tiagomarcel10@yahoo.com.br

Recebido em 06/07/2021. Aceito para publicação em 12/08/2021

RESUMO

No presente trabalho, objetivou-se sintetizar nanoprecipitados hidrofóbicos resultantes da complexação entre o ânion anti-hipertensivo *Losartanato* (obtido a partir de *Losartanato de potássio*) e o cátion Co^{2+} (obtido a partir do cloreto de cobalto). O complexo Co^{2+}/Los foi preparado e caracterizado no estado sólido e em solução. Estudos de solubilidade confirmaram a formação de precipitado hidrofóbico. Estudos termodinâmicos demonstraram que a complexação é um processo gradual, com contribuições entálpicas e entrópicas equivalentes para o valor de energia livre de complexação. Títulos de potencial DLS e zeta indicam a formação de nanopartículas estáveis de tamanho e carga dependentes da razão molar. Finalmente, estudos reológicos demonstram um comportamento plástico de Bingham para suspensão de Co^{2+}/Los . Os dados apontam para uma estequiometria complexa $[Co(Los)_2]$.

PALAVRAS-CHAVE: Controlada, liberação, sistemas, fármacos.

ABSTRACT

In the present work, the objective was to synthesize hydrophobic nanoprecipitates resulting from the complexation between the antihypertensive anion *Losartanate* (obtained from potassium *Losartanate*) and the Co^{2+} cation (obtained from cobalt chloride). The Co^{2+}/Los complex was prepared and characterized in solid state and in solution. Solubility studies confirmed the formation of a hydrophobic precipitate. Thermodynamic studies have shown that complexation is a gradual process, with equivalent enthalpic and entropic contributions to the free energy value of complexation. DLS and zeta potential titrations indicate the formation of stable nanoparticles of molar ratio dependent size and charge. Finally, rheological studies demonstrate a plastic behavior of Bingham for suspension of Co^{2+}/Los . The data point to a complex stoichiometry $[Co(Los)_2]$.

KEYWORDS: Controlled, release, systems, drugs

1. INTRODUÇÃO

No uso clínico de medicamentos, existe sempre o objetivo de se adequar as dosagens às necessidades dos pacientes, racionalizando as quantidades com vistas à reversão do quadro patológico, bem como a minimização dos efeitos colaterais¹.

A maior parte das formulações farmacêuticas se fundamentam em liberar prontamente seu princípio ativo e produzir a ação esperada de forma imediata. Os tratamentos convencionais, por sua vez, requerem a regularidade nas dosagens, o que, muitas vezes, leva a descumprimento do tratamento por parte do paciente.

Com o objetivo de reduzir efeitos colaterais, bem como aumentar a adesão às terapias, tem sido desenvolvido os sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC), os quais compõem um conjunto de métodos e técnicas específicas que permitem a manutenção da concentração plasmática a partir de um fármaco administrado ao organismo no nível terapêutico durante um tempo prolongado².

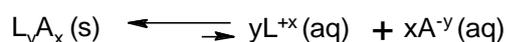
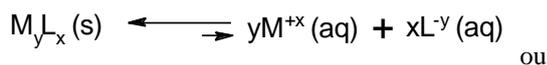
Os SLCs são classificados a partir de seus mecanismos em sistema monolítico matricial, sistema reservatório, sistema ativado por dissolventes e sistemas controlados quimicamente¹.

Exemplos de dispositivos de liberação controlada que podem ser citados são: compostos de inclusão de fármacos em ciclodextrinas^{3,4}, matrizes poliméricas^{5,6,7}, cerâmicas^{8,9}, lipossomas^{8,9,10}, etc. Tais sistemas são, no geral, constituídos por sistemas supramoleculares, que se caracterizam pela presença de interações não covalentes, sendo altamente dependentes de efeitos estruturais¹¹.

Sistemas de liberação controladas quimicamente podem ser exemplificados por sistemas baseados na dissociação iônica em condições de diluição, onde ácidos e bases de Lewis são separados por efeitos de solvatação. Tais efeitos se fundamentam no fato de que

um aumento de volume (do solvente) desloca o equilíbrio de solubilidade para o sentido de maior entropia, ou seja, para o estado onde as espécies químicas estão dissociadas. Quando se trata do meio biológico, a diluição se dá nos fluidos fisiológicos.

Sistemas de liberação controlada por dissociação podem ser formados pela combinação de sais pouco solúveis, contendo, ou não, metais, onde pelo menos um dos cátions ou ânions é um fármaco. Sua liberação no meio biológico pode, por sua vez, ser controlada pela solubilização acoplada à dissociação iônica como apresentado nas reações a seguir:



Sendo: L um fármaco catiônico ou aniônico, M um cátion e A um ânion.

Um exemplo de ânion, cuja atividade biológica é bem conhecida é o Losartanato (Los^-). O Losartanato (Figura 1) é um anti-hipertensivo comercializado na forma de sal de potássio (KLos), conhecido comumente como Losartol. O sal de potássio possui elevada solubilidade aquosa (> 300 mM) conferida pela elevada solubilidade do potássio e pelo anel tetrazólico do Losartanato, de elevado potencial eletrostático negativo, este último, permite que a molécula interaja fortemente com moléculas de água via interações íon-dipolo.

Como consequência de sua elevada solubilidade, sua biodisponibilidade é muito baixa (em torno de 33%), exibindo metabolismo de primeira passagem no fígado, e o pico de concentração máxima sendo atingido em uma hora, possuindo meia-vida em torno de duas horas. Estes fatos ocasionam desperdícios e efeitos colaterais nos pacientes^{12,13}.

O Losartanato, por ser uma base de Lewis de dureza moderada, tende a se ligar fortemente em cátions de dureza moderada, como cátions divalentes de metais de transição, formando complexos do tipo $[M(\text{Los})_2]$.

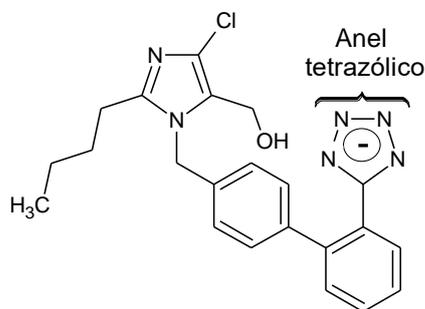


Figura 1. Fórmula estrutural ânion Losartanato. **Fonte:** Os Autores.

Esses complexos, por sua vez, são pouco solúveis, pelo fato de o cátion blindar a carga negativa do anel tetrazólico, inviabilizando interações com o solvente, e por essa razão, sofrem precipitação.

Contudo, quando os precipitados se formam

gradualmente, como em titulação, em situações onde no sistema existe excesso de ânions Los^- , observa-se que ânions losartanato podem solvatar os sólidos formados, limitando seu tamanho. O resultado é a formação de nanoestruturas cujo tamanho varia em decorrência das proporções relativas em ter cátion/ânion.

No presente trabalho, propõe-se estudar as propriedades físico-químicas do nanoprecipitado hidrofóbico formado a partir da complexação do cátion Co^{2+} (obtido a partir do CoCl_2) com o ânion Los^- (obtido a partir do KLos). Tais nanoprecipitações são espontaneamente formadas em meio aquoso quando os complexos $\text{Co}^{2+}/\text{Los}$ sofrem agregação.

Assim, o complexo foi preparado e seu comportamento térmico avaliado por meio de análise térmica diferencial (DTA) e análise termogravimétrica (TGA). Sua estrutura foi proposta com base no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). A solubilidade e a cinética de dissolução de $\text{Co}^{2+}/\text{Los}$ também foram avaliados. Parâmetros termodinâmicos para os processos simultâneos de complexação / agregação foram determinados por calorimetria de titulação isotérmica (ITC). Por fim, propriedades coloidais do nanoprecipitado de $\text{Co}^{2+}/\text{Los}$ foram investigadas por meios de espalhamento dinâmico de luz (DLS), titulações de potencial zeta (ZP) e estudos reológicos de sua suspensão concentrada, e comparados com complexos similares já relatados.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Síntese e purificação dos nanoagregados.

A síntese dos nanoagregados de $\text{Co}^{2+}/\text{Los}^-$ foi realizada pela reação do Losartanato de potássio com cloreto de cobalto (II) hexahidratado. A purificação foi realizada através de sucessivas lavagens com água milli-Q sob centrifugação. Finalizada as lavagens, o material foi liofilizado e submetido aos devidos testes.

Análises térmicas

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada usando Módulo DTA SDT, Q600 da TA Instruments. Os dados foram registrados para KLos, CoCl_2 , sua mistura física (PM) na razão molar de 1:2 e complexo Co(II)/Los . Os experimentos foram realizados usando um ambiente dinâmico da atmosfera de N_2 de 50 mL/min, uma taxa de aquecimento de 10 °C/min (graus Celsius por segundo) e sensibilidade de 1,0 °C. As amostras (≈ 5 mg) foram colocadas em cadinhos de óxido de alumínio (Al_2O_3).

Espectroscopia por infravermelho

Os espectros de infravermelho (FTIR) foram registrados usando um espectrômetro *Perkin Elmer (Spectrum GX; PerkinElmer, Boston, MA, EUA)*. As amostras foram preparadas como esferas de KBr (Brometo de Potássio). As varreduras foram feitas de 4000 a 400 (centímetros à menos um) cm^{-1} , com uma resolução de 4 cm^{-1} , usando 32 varreduras por amostra.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear do isótopo do hidrogênio “1” (RMN de ^1H) foram obtidos em um espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear *Brucker Avance DPX 400* (400 MHz), utilizando DMSO- d_6 (Dimetilsulfóxido- D_6) como solvente a uma concentração de 1 mm (milímetro cúbico). As sequências de pulso utilizadas foram padrões Brucker (1994)¹⁴. Os espectros foram editados com o programa MetReC.

Calorimetria de titulação isotérmica (ITC)

As titulações calorimétricas foram realizadas em duplicata usando um microcalorímetro VPITC Microcal a 298,15 K. O instrumento ITC foi eletricamente e quimicamente calibrado antes do uso.

Cada experimento de titulação consistiu em 51 injeções sucessivas da solução aquosa de KLos (30,0 mM) para a célula de reação carregado com 1,5 mL (mililitro) de solução aquosa de CoCl_2 (1,0 mM), em intervalos de tempo de 540 e velocidade de agitação de 150 rpm. A primeira injeção de 1,0 μL KLos foi ignorada, a fim de eliminar a difusão de efeitos da seringa na célula calorimétrica. As injeções subsequentes, foram realizadas em um volume constante de 5,0 μL KLos.

A concentração de CoCl_2 na célula do calorímetro variou de 1,0 a 0,86 mM, enquanto a concentração do KLos variou de 0,0 a 2,14 mM. Os dados obtidos foram posteriormente analisados usando o software Microcal (Microcal Origin 5.0 for ITC) após subtração dos dados em branco (diluição de KLos em água). O modelo matemático denominado “one set of sites” (um conjunto de sítios) foi aplicado para analisar os parâmetros termodinâmicos^{15,16}.

Espalhamento de luz dinâmico

Um analisador de partículas Malvern Zetasizer Nano ZS, usando células quadradas de polietileno, foi empregado para medir o diâmetro hidrodinâmico médio (D_h) das partículas do complexo Co(II)/Los . As suspensões foram submetidas a uma luz onocromática (4 mW Laser He-Ne, comprimento de onda 633 nm) e a intensidade da luz espalhada foi medida em um ângulo de 90 graus. Os diâmetros hidrodinâmicos foram determinados pela média de cinco medições independentes, cada uma obtida como a média de 30 contagens. Uma solução aquosa de CoCl_2 (3,0 mL, 1,0 mM) foi titulada com soluções aquosas de KLos (30,0 mM) pela adição de 50 alíquotas de 10,0 μL cada. Titulação e homogeneização foram realizadas a uma velocidade de agitação de 150 rpm usando um agitador magnético, à temperatura ambiente (perto de 27 °C). Imediatamente após a injeção do titulante, as amostras foram retiradas com uma seringa e inseridas em um cubeta de polietileno, onde seu tamanho foi medido a 25°C após 30 segundos de tempo de equilíbrio usando um sistema Peltier acoplado ao Zetasizer. Antes das titulações DLS, as soluções KLos e CoCl_2 foram filtradas (filtros de 0,45 μm , Millipore) para remover o material particulado.

Potencial zeta

Os valores do potencial zeta (ZP) foram obtidos por meio de medidas de mobilidade eletroforese (EM) por meio da equação de Smoluchowski (1989)¹⁷. O EM foi, por sua vez, determinado por meio da técnica de Microeletroforese Laser Doppler, no ângulo de espalhamento de 173, em aparelho *Malvern Zetasizer Nano ZS*. Os experimentos foram realizados em regime de titulação, usando um capilar de célula descartável dobrado (DPS1060). Os valores de ZP foram calculados como a média de dez medições independentes, sendo cada um obtido com a média de 30 contagens.

As titulações foram realizadas em duplicado por injeção de incrementos de 10,0 μL de KLos a 30,0 mM, em 3,0 mL de CoCl_2 a 1,0 mM, de modo semelhante ao descrito nos experimentos de DLS.

Caracterização reológica

O comportamento reológico da suspensão concentrada de Co(II)/Los a 30 mM (30 mM de CoCl_2 + 30 mM de KLos) foi investigado através da reometria de fluxo constante em uma taxa de cisalhamento controlada reômetro R-180 da *Prorheo*, usando o padrão DIN 53 019 sistema de medição, que consiste em um copo ($d = 26,03$ mm, $V = 25$ mL) e bob ($d = 24,00$ mm, $h = 36,00$ mm). A amostra foi pré-cisalhada por 2 min, e, também foi submetido a um ciclo de taxa de cisalhamento: de 100 a 850 s^{-1} e de 850 a 100 s^{-1} .

A taxa de cisalhamento foi variada em 16 etapas espaçadas linearmente o que levou 30 segundos para ser concluído. Os dados foram inicialmente tratados usando o software RHESY e posteriormente, foram exportados para o programa *Microcal Origin 9.0*.

3. RESULTADOS

Solubilidade e Cinética de Dissolução

Complexos de coordenação de transição M(II)/Losartan , são compostos covalentes com uma estequiometria preferencial de 1:2¹⁸. Esta característica covalente deixa uma solubilidade muito baixa de Los^- a 25 °C: $0,072 \pm 0,005$ mM, indicando a formação de precipitado hidrofóbico. Este valor é quase 5.000 vezes menos solúvel do que na forma de sal de potássio, mas também foi semelhante ao valor obtido para $[\text{Cu}(\text{Los})_2]$ ($0,063 \pm 0,005$ mM) ou $[\text{Ni}(\text{Los})_2]$ ($0,058 \pm 0,005$ mM). A cinética da dissolução do complexo Co(II)/Los foi monitorada por medições de condutividade elétrica (j). Os dados da Figura 2 foram ajustados com a Eq. (1) ($n = 1$) de primeira ordem, onde j_i e j_f são, respectivamente, as condutividades inicial (água pura) e final (quando o sistema alcança o equilíbrio).

Com base no ajuste da equação 1, a constante cinética de dissolução ($k = 2,85 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) e a meia-vida ($t_{1/2} \approx 41$ min) foram determinados. Se esta curva é extrapolada, o tempo de equilíbrio (saturação) será maior que 180 minutos, sugerindo que a saturação será alcançada depois de 3 horas.

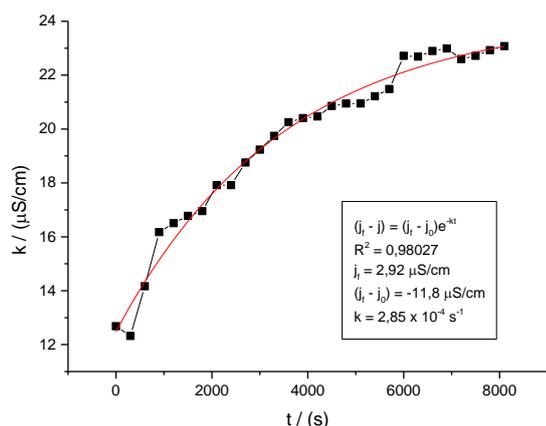


Figura 2. Experimento de Dissolução de 1 g de $[Co(Los)_2]$ em água a 25 °C. Fonte: Os autores.

Espectroscopia de infravermelho

No espectro Co^{2+}/Los (Figura 3), várias mudanças são observadas em relação ao espectro do KLos. Alterações como o desaparecimento de bandas em 567 e 563 cm^{-1} (deformação C-C de anel aromático), brusca redução do pico a 756 cm^{-1} (estiramento C=C de anel aromático), brusca redução do pico a 843 cm^{-1} (associado às deformações angulares e axiais de anéis aromáticos) e redução da banda em 1000 cm^{-1} (centímetro recíproco) do anel tetrazólico¹⁹ foram atribuídas à coordenação do grupo tetrazólico da molécula de Losartan ao centro metálico, que causa restrição vibracional do anel tetrazólico. O desaparecimento de sinais em 1124 cm^{-1} , correspondendo aos modos vibracionais das ligações C-O em álcoois, sugere a coordenação com grupos hidroxila.

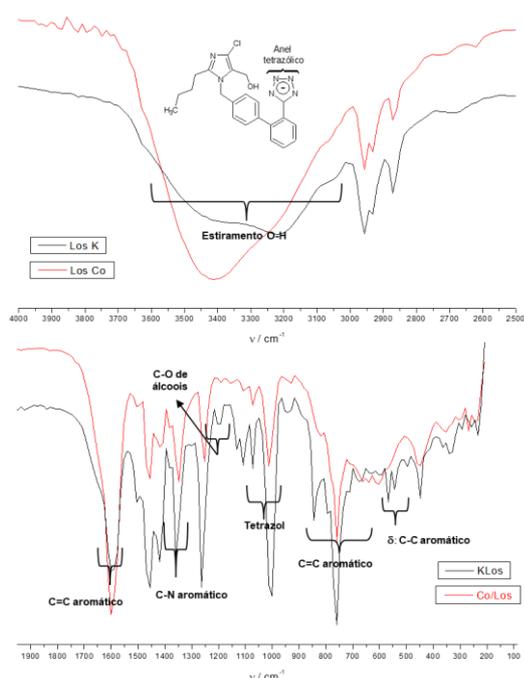


Figura 3. Espectro de FTIR do complexo Co^{2+}/Los . Fonte: Os autores.

Além disso, os picos relacionados às vibrações dos grupos OH simétricos e assimétricos ($3700 - 3000 cm^{-1}$) sofreram nítidos deslocamentos no ponto máximo, de 3220 para 3421 cm^{-1} , corroborando a hipótese da complexação pela hidroxila, formando complexo bidentado.

As curvas TG e DTG para o Losartanato de potássio (KLos), cloreto de cobalto ($CoCl_2$), e complexo Co^{2+}/Los são apresentadas na Figura 4.

Analisando o comportamento térmico do KLos observa-se quatro perdas de massa na faixa de temperatura de 0,0 a 800,0°C. A primeira perda de 11% ocorre entre 37,7°C e 205,9°C, com um máximo de temperatura em 92,3°C que corresponde à perda de moléculas de água, seguida de uma estabilidade térmica. A segunda perda, de 24,7% ocorre entre 205,9°C e 419,4°C, com um máximo de temperatura em 338,2°C. A terceira perda, de 22,0%, ocorre entre 419,4 °C e 574,3°C, com um máximo em 473,4 °C e a quarta perda, de 18,5%, entre 574,3°C e 743,1°C, com um máximo em 737,3°C que correspondem à termodecomposição do Losartan. Consequentemente, tem-se uma redução de 76,2% de massa, restando 22,3% da massa inicial, provavelmente devido ao óxido de potássio.

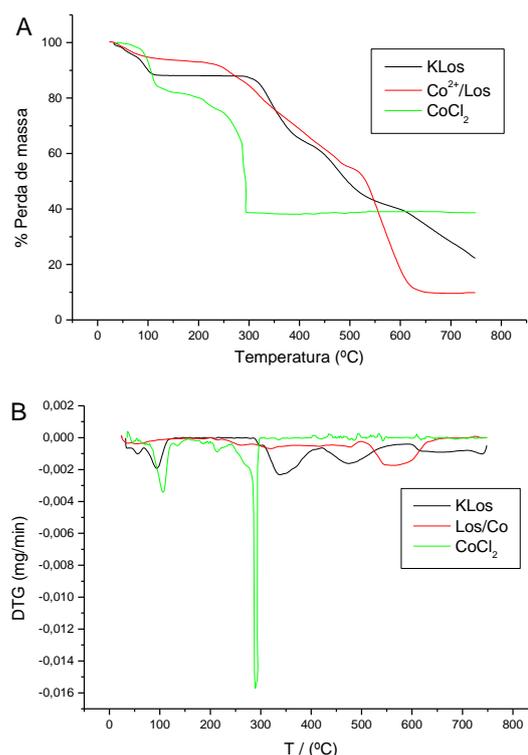


Figura 4. Curvas TG (A) e DTG (B) para Los, complexo Los/Co e $CoCl_2$. Fonte: Os autores.

Para o cloreto de cobalto hexahidratado ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) observam-se duas perdas de massa na faixa de temperatura de 0,0°C a 800,0°C. A primeira perda, de 18,0%, ocorre entre 80°C e 145°C, sendo atribuída à saída de moléculas de água. A segunda perda, de 43,3%, ocorre entre 110°C e 300°C, com um máximo de 295°C, atribuída à saída de moléculas Cl_2 . Tem-se, portanto, uma redução de 61,3% de massa, restando

38,7% da massa original.

A curva do complexo $\text{Co}^{2+}/\text{Los}^-$, possui duas perdas de massa entre 0,0 °C e 800,0 °C. A primeira, de 45,2%, ocorre entre 26 °C e 500 °C e a segunda perda, de 45,2%, ocorre entre 500 °C e 746 °C. Consequentemente tem-se uma redução de 90,4% de massa, restando 9,6%.

A porcentagem teórica em massa de óxidos ($\text{CoO} + \text{K}_2\text{O}$) formados pela calcinação de uma espécie como $[\text{Co}(\text{Los})_2]$, seria de 9,2%, valor bem próximo do experimental. Este dado corrobora a hipótese sobre a formação do Losartanato de cobalto, que a partir deste momento, passa a ser denominado $[\text{Co}(\text{Los})_2]$.

Tal estequiometria foi confirmada por titulação calorimétrica isotérmica e titulação por potencial zeta.

Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ^1H

Experimento de RMN de ^1H foi realizado com a finalidade de verificar a ligação do Losartan no metal. De acordo com a Figura 5, podem ser observadas alterações nas linhas de ressonância nos sistemas Losartan/metal em relação ao Losartan puro.

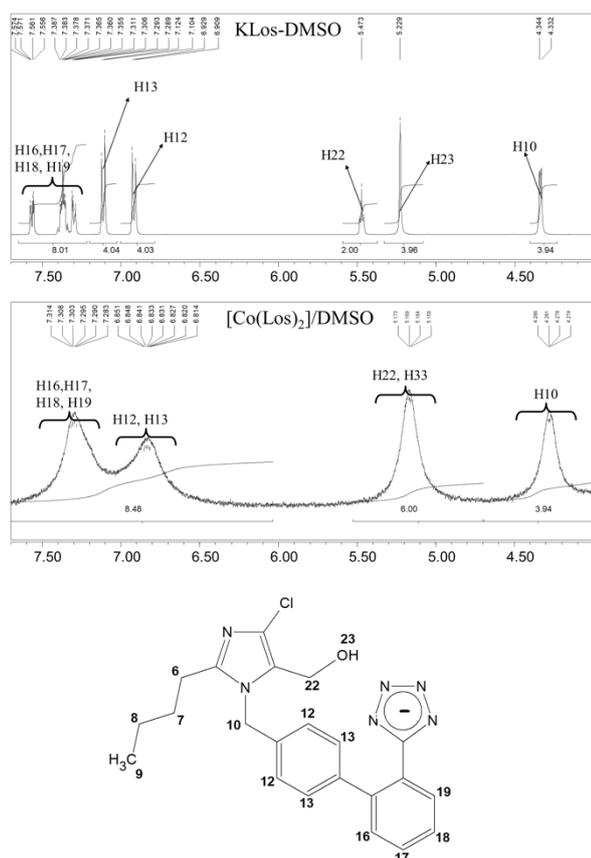


Figura 5. Espectros de RMN de ^1H dos Losartanato de Co^{2+} realizados em espectrômetro Bruker a 400 MHz. Fonte: Os autores.

Na Figura 5, também são apresentadas comparações entre os espectros de RMN de ^1H dos complexos e com o Losartanato de potássio. Como pode ser observado, ocorrem nítidas diferenças nas linhas de ressonância, com alargamento dos sinais dos hidrogênios H22 e H23 e dos hidrogênios aromáticos H16, H17, H18 e H19. Tal

alargamento se dá pelo fato de que o centro metálico é paramagnético.

Titulação calorimétrica

Experimentos de ITC foram realizados a 25°C objetivando determinar os parâmetros globais de interação (K , ΔG° , ΔH° , $T\Delta S^\circ$) do processo complexação/agregação, bem como confirmar a estequiometria do complexo.

A curva de titulação apresentada na Figura 6, apresentou ponto de equivalência ($N \approx 2$), estes resultados corroboram com o observado em outros trabalhos^{20,21}. O processo global ocorreu com redução de entalpia e com aumento de entropia como demonstrado na Tabela 1. O termo entálpico foi atribuído à formação de ligações covalentes Co-Los tanto pelo tetrazol quanto pela hidroxila e por interações de Van der Waals entre cadeias de Los⁻, o que contribuiria para a auto agregação. O termo entrópico foi atribuído à extensa dessolvatação das espécies durante os processos de reação/agregação e à perturbação causada na estrutura do solvente para acomodar as nanopartículas.

Como pode ser observado pela comparação com dados termodinâmicos de outros complexos similares (Ni^{2+} e Cu^{2+}), os valores dos parâmetros termodinâmicos foram similares, demonstrando que o mecanismo de interação seja similar.

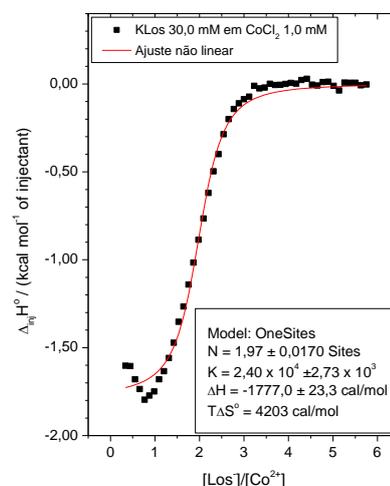


Figura 6. Titulação calorimétrica de KLos 30,0 mM em soluções de acetatos de CoCl_2 1,0 mM. Fonte: Os autores.

Tabela 1. Dados termodinâmicos da reação do KLos com metais de transição à 298,15 K, 1 atm.

Metal	N	K	ΔG° (kJ/mol)	ΔH° (kJ/mol)	$T\Delta S^\circ$ (kJ/mol)
Co^{2+}	4,3	$2,4 \times 10^4 \pm 0,3 \times 10^4$	-25,0	-7,4	+17,6
Ni^{2+}	2,1	$1,7 \times 10^5 \pm 1,1 \times 10^4$	-29,8	-14,9	+14,9
Cu^{2+}	1,8	$1,8 \times 10^5 \pm 0,2 \times 10^5$	-30,1	-13,8	+16,3

Fonte: Nascimento, L. O e Denadai, A. M^{20,21}.

Titulação por espalhamento de luz

A medida de tamanho das partículas é um parâmetro extremamente importante em sistemas coloidais. A

estabilidade, opacidade, reatividade química e uma série de outros fatores são afetados direta ou indiretamente por essa característica.

Para sua investigação, utiliza-se a técnica do espalhamento de luz dinâmico (DLS), que mede o efeito da difusão translacional de nanopartículas na flutuação da luz espalhada por estas em solução²². A Figura 7 apresenta os valores de diâmetro hidrodinâmico obtidos para o sistema. Verifica-se que para o sistema, o tamanho das partículas praticamente não sofre variação na faixa estudada.

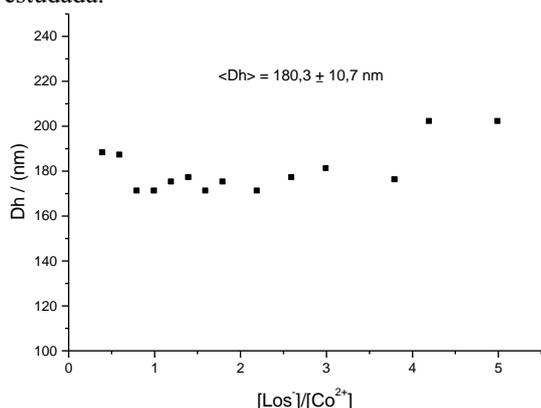


Figura 7. Titulação por espalhamento de luz de KLos 30 mM em soluções de acetatos de CoCl₂ 1,0 mM. Fonte: Os autores.

Potencial zeta

Quando o Losartanato de potássio reage com os acetatos metálicos, formam-se complexos que se auto-associam formando nanopartículas. Estas, por sua vez, adquirem uma carga parcial elétrica em suas superfícies devido a efeitos de polarização com o solvente. Essa carga afeta a distribuição dos íons em suas vizinhanças, aumentando a concentração de contra-íons junto às superfícies das nanopartículas. Assim, forma-se uma dupla camada elétrica na interface da partícula com o líquido.

O potencial elétrico na segunda camada hipotética, é denominado potencial zeta, e este potencial, é função da carga superficial da partícula de qualquer camada adsorvida na interface com o meio e da natureza e composição do meio que a circunda.

A intensidade desta carga elétrica e, conseqüentemente, do potencial eletrostático na superfície de uma nanopartícula está intimamente relacionado com sua estabilidade coloidal, visto que a repulsão eletrostática ajuda a evitar coagulação das nanopartículas^{22,23}. Assim, o potencial zeta é um indicador útil dessa carga e pode ser usado para inferir a respeito da estabilidade coloidal das nanopartículas. É relatado na literatura, que valores de potencial zeta superiores a ± 30 mV (medida de força eletromotriz e de diferença de potencial) indicam estabilidade coloidal.

Experimentos de titulação por potencial zeta *versus* concentração de íons Losartanato no meio mostram que os valores de potencial zeta são negativos e diminuem ao decorrer das adições de Losartan. Tal resultado sugere que o Losartanato faz parte da camada de solvatação das

nanopartículas formadas. Consta-se também, que os valores de potencial zeta ficam abaixo de -30 mV em uma larga faixa de concentração de Losartan, o que sugere estabilidade coloidal das nanopartículas e mostra os efeitos anti-floculantes do íon Losartanato.

Como observado na Figura 8, após o ponto de equivalência, o potencial zeta sofre um pronunciado aumento em módulo e progride cada vez mais negativo, provavelmente devido ao excesso de íons Losartanatos disponíveis para solvatar as nanopartículas, após a neutralização.

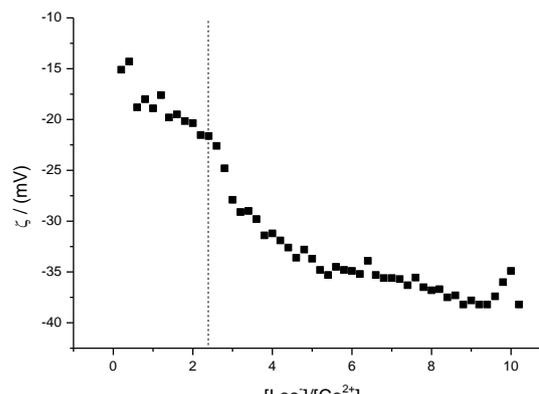


Figura 8. Titulação por potencial zeta de Los 30 mM em soluções de acetatos de Co²⁺ 0,5 mM. Fonte: Os autores.

4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente trabalho possibilitou o estudo das propriedades do nanoprecipitado formado pelo complexo [Co(Los)₂] no estado sólido e em suspensão. Tal complexo é aparentemente bidentado, com ligação pelo tetrazol e pela hidroxila do Losartan ao centro metálico. Além disso, apresentou comportamento termodinâmico similar ao de outros complexos de Losartan com cátions de transição, sugerindo similaridade na intensidade das ligações. O complexo também formou nanoprecipitados hidrofóbicos, podendo atuar como sistema de liberação controlada por dissociação. A caracterização físico-química desses complexos, reforça as perspectivas de pesquisa no que diz respeito a sistemas de liberação controlada por dissociação.

REFERÊNCIAS

- [1] Rabasco AM. Novas formas de administração de medicamentos. In: VILA JATO, Jose Luis (Ed.). Tecnología farmacéutica: formas farmacéuticas. Madrid: Síntesis, 1997. p. 379-445. V. 2.
- [2] Cavalcanti L, Konovalov O, Torriani I *et al.*. Drug loading to lipid-based cationic nanoparticles. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B-beam Interactions With Materials and Atoms - Nucl Instrum Meth Phys Res B. 238. 290-293., 2005
- [3] Muraio A, Nishikawa M, Managit C, *et al.*. Targeting efficiency of galactosylated liposomes to hepatocytes in vivo: Effect of lipid composition. Pharmaceutical Research. 2002, 19, (12), 1808-1814.

- [4] Beraldo H, Sinisterra RD, Teixeira LR, *et al.* An effective anticonvulsant prepared following a host-guest strategy that uses hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and benzaldehyde semicarbazone. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002, 296, (2), 241-246.
- [5] Palazzo B, Sidoti MC, Roveri N, *et al.* R. Controlled drug delivery from porous hydroxyapatite grafts: An experimental and theoretical approach. *Mater. Sci. Eng. C* 25, 207–213., 2005.
- [6] Kamitakahara M, Ohtsuki C, Inada H, *et al.*. Effect of ZnO addition on bioactive CaO-SiO₂-P₂O₅-CaF₂ glass-ceramics containing apatite and wollastonite. *Acta Biomaterialia*. 2006, 2, (4), 467-471.
- [7] Tazaki J, Akazawa T, Murata M, *et al.* BMP-2 dose-response and release studies in functionally graded HAP. *Bioceramics* 18, Pts 1 and 2. 2006, 309-311, 965-968.
- [8] Mohammed AR., Weston N, Coombes AGA *et al.* Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimisation of drug loading and ESEM analysis of stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004, 285, (1-2), 23-34.
- [9] Cavalcanti LP, Konovalov O, Torriani IL, *et al.*. Drug loading to lipid-based cationic nanoparticles. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B-Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2005, 238, (1-4), 290-293.
- [10] Bas AL, Simsek A, Erganis O, *et al.*. Efficacies of liposome-encapsulated enrofloxacin against *Staphylococcus aureus* infection in Anatolian shepherd dog monocytes in vitro. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 2005, 112, (6), 219-223.
- [11] Blokzijl W, Engberts JBFN. (Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32: 1545-1579. <https://doi.org/10.1002/anie.199315451>
- [12] Campbell DJ, Kladis A, Valentijn AJ. Effects of Losartan on Angiotensin and Bradykinin Peptides and Angiotensin-Converting Enzyme. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1995;26(2):233-40.
- [13] Kaplan NM. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am Fam Physician*. 1999;60(4):1185-90.
- [14] Werner, M. H. Advance User's Guide, Bruker. <940712>. In Spectrospin AG, Fallanden, 1994.
- [15] Evans DF, Wennerstrom H. *The Colloidal Domain. Where Physics, Chemistry, Biology, and Technology Meet*. 2 nd ed. New York: WILEY-VCH; 1999.
- [16] Ladbury JE. Isothermal titration calorimetry: application to structure-based drug design. *Thermochim Acta*. 2001;380(2):209-15
- [17] Vogel AI. *Análise Química Quantitativa*. 5a Ed. ed. São Paulo: Ed. Guanabara Koogan; 1989.
- [18] Etcheverry SB, Ferrer EG, Naso L, *et al.* Losartan e sua interação com o cobre (II): efeitos biológicos. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Outubro de 2007; 15 (19): 6418-6424. DOI: 10.1016 / j.bmc.2007.06.056.
- [19] de Oliveira FC, Denadai AML, Fulgencio F, *et al.* Positronium formation in solid transition metal losartanates complexes. *Chemical Physics Letters*, 585, 84-88, 2013.
- [20] Nascimento LO, Goulart PP, Correa JL, *et al.* Molecular and supramolecular characterization of Ni(II)/losartan hydrophobic nanoprecipitate. Volume 1074, Number 1, 2014, pp. 224-230(7)
- [21] Denadai AML, Da Silva JG, Guimaraes PPG *et al.* Positronium formation in solid transition metal losartanates complexes. *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.* 2013, 33, 3916.
- [22] Malvern Instruments Ltda, *Zeta Sizer Nano Series User Manual*. Worcestershire, England, 2004. Disponível em: <www.malvern.com>.
- [23] Adamson, A. W. *Physical Chemistry of Surfaces*. 5th ed.; John Wiley & Sons, Inc: 1990.