

Caracterização físico-química de Nanopartículas de losartanato de zinco como dispositivos de liberação controlada de losartan

Ângelo M.L. Denadai (PG)^{*1,2}, Luan A.L. Carneiro (IC)¹, Isabela M.P. Daniel (IC)¹, Heloíza H. Beraldo (PQ)¹, Marcelo M. Santoro (PQ)³, Rubén D. Sinisterra (PQ)¹. angelomld@gmail.com

¹Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais Departamento de Química, ICEx-UFMG.

²Centro Federal de Educação Tecnológica – CEFET-Timóteo-MG.

³Departamento de Bioquímica e Imunologia, ICB-UFMG.

Palavras Chave: Losartan, Anti-hipertensivos, Sistema Renina-Angiotensina, Nanopartículas.

Introdução

No presente trabalho, foram estudadas as características do complexo formado pelo ânion anti-hipertensivo losartanato (Los^-)¹, com um metal envolvido no sistema renina-angiotensina e regulador da pressão arterial¹, o Zn^{+2} . Durante os estudos, foi observado que o complexo (ZnLos_2) se auto-associa, formando nanopartículas, as quais são dispositivos de liberação controlada do fármaco. Assim, foram realizadas caracterizações a nível molecular (RMN de ^1H e Condutividade) e a nível supramolecular (Potencial Zeta- ζ , Diâmetro Hidrodinâmico-Dh, e Calorimetria Isotérmica de Titulação-ITC). Com a finalidade de simular o comportamento do complexo no meio biológico, foram também realizados experimentos *in vitro* de liberação controlada do material.

Resultados e Discussão

O Los^- é um ânion anfifílico cujas características estruturais sugerem ação tensoativa e capacidade de auto-associação. De fato, em concentrações acima de 30 mM, observa-se a formação de clusters de Dh ≈ 1 nm. Ao reagir com Zn^{+2} em água, forma-se uma suspensão turva e estável que pode ser destruída em excesso de DMSO. O espectro de RMN de ^1H (em DMSO-d6) mostra variações de deslocamento químico nos hidrogênios aromáticos e no hidrogênio da hidroxila, sugerindo coordenação bidentada. Titulação condutivimétrica mostrou uma inflexão numa razão molar próxima de 2, sugerindo uma estequiometria 1:2 (ZnLos_2). A reação do losartan com o metal, ocorre paralelamente à auto-agregação do complexo em nanopartículas. Experimento de titulação com medida de Dh x $[\text{Los}^-]$ mostrou que o Dh varia de 110 a 140 nm e que após a equivalência ($R \approx 2$), o Dh das partículas deixa de aumentar. Experimento de titulação por ζ x $[\text{Los}^-]$ mostrou que os valores de ζ são negativos e diminuem continuamente em função do aumento da concentração de losartanato. Isto sugere que as nanopartículas formadas possuem íons Los^- na camada de solvatação. Observa-se também que durante extensa faixa de concentração de losartan,

os valores de ζ são inferiores a -30 mV, sugerindo estabilidade coloidal das nanopartículas^{2,4} e mostrando a ação anti-floculante do ânion Los^- . Após a equivalência, o potencial zeta torna-se mais negativo, provavelmente devido ao aumento da $[\text{Los}^-]$. Experimentos de ITC foram realizados a 25 °C objetivando-se determinar os parâmetros globais de interação (K , ΔG° , ΔH° , $T\Delta S^\circ$) do processo complexação/agregação, bem como confirmar a estequiometria do complexo³. A curva de titulação apresentou distorção no ponto de equivalência ($N \approx 2-3$), concordando com as conclusões tiradas por medidas de ζ . O processo global ocorre com redução de entalpia ($\Delta H^\circ = -5,7$ kJ/mol) e com aumento de entropia ($T\Delta S^\circ = 18,3$ kJ/mol). O termo entálpico foi atribuído às interações entre ácidos e bases de dureza moderadas (Zn^{+2} e Los^-) 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 nanopartículas⁴. Experimento de liberação controlada mostrou que a disponibilidade do losartan pode ultrapassar as 96 h, e que a estratégia poderia aumentar a permanência do losartan dentro da faixa terapêutica.

Conclusões

Os dados experimentais mostraram a formação de um complexo do tipo ZnLos_2 , com coordenação bidentada e que se auto-agregam em estruturas coloidais estáveis de aproximadamente 130 nm. Dados termodinâmicos sugerem ocorrência de interações iônicas do tipo ácido-base de dureza moderada, ocorrendo com extensa dessolvatação. A simulação da liberação do Los^- *in vitro* mostrou que a estratégia de imobilizar o ânion em complexo de coordenação nanoparticulado pode ser um promissor sistema de liberação controlada de um importante agente anti-hipertensivo.

Agradecimentos

CNPQ, CAPES, FAPEMIG, COINFAR

¹M., McIntyre; et. al.. *Pharmacol. Ther.* 74 (1997), 181-194.

²Zetasizer Nano Series User Manual. 2004. www.malvern.com

³Turnbull, W.B.; Daranas, A.H., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14859.

⁴Evans, D.F., Wennerstrom, H; *THE COLLOIDAL DOMAIN*. Ed. WILEY-VCH, 1999.