

Caracterização molecular e supramolecular de nanopartículas de losartanato de níquel.

Ângelo M. Denadai (PQ)^{1*}, Lorryne O. Nascimento (IC)¹, Pedro P. Goulart (PG)², Jéssyca L. Correa (IC)³, Jeferson G. da Silva (PQ)¹, Antonio S. Mangrich (PQ)⁴, Amanda A. de França (PG)⁴. (angelo.denadai@ufjf.edu.br)

¹Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Governador Valadares, ²Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), ³Centro Universitário do Leste de Minas (UNILESTE), ⁴Departamento de Química, Centro Politécnico, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Palavras Chave: losartan, níquel(II), complexos de coordenação, nanoprecipitados hidrofóbicos

Introdução

No presente trabalho, relatamos mais uma contribuição para o entendimento do processo de complexação entre o antihipertensivo losartan (Los) e metais de transição (nesse caso, o Ni(II)). Complexos entre Los⁻ e cátions de dureza moderada se auto-organizam em nanoprecipitados hidrofóbicos (NPH) que são potenciais dispositivos de liberação controlada do losartan¹. O processo de formação do complexo Ni(II)/Los foi monitorado por ITC e suas características de NPH foram avaliadas por solubilidade. A estrutura do composto foi investigada por TG/DTA, IV, RUV-vis e EPR; e seu comportamento coloidal foi investigado por DLS, potencial zeta (ZP) e reologia.

Resultados e Discussão

O experimento de ITC mostrou a presença de duas concentrações críticas relacionadas à formação de espécies com estequiometrias (ligante:metal) do tipo 1:1 e 2:1. A tabela 1 mostra os dados termodinâmicos calculados para a formação da espécie 2:1. O termo entálpico foi atribuído à formação de ligações Ni-Los enquanto que o termo entrópico foi atribuído à dessolvatação iônica. Em estudos anteriores², temos avaliado a natureza covalente dos complexos.

Tabela 1. Dados termodinâmicos do processo de complexação.

$K_{2:1}$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ/mol}$	$T\Delta_r S^\circ / \text{kJ/mol}$	$\Delta_r G^\circ / \text{kJ/mol}$
$1,67 \times 10^5$	$-14,90 \pm 0,08$	$+14,9$	$-29,8$

O complexo apresentou baixíssima solubilidade: $0,058 \pm 0,005 \text{ mM}$ a 25°C ; pelo menos 5000 vezes menos solúvel que o precursor KLos e similar a outros precipitados hidrofóbicos³. Na TG, uma perda de massa de 4% ($\approx 100^\circ \text{C}$) sugere coordenação de duas moléculas de água. Alterações no espectro de IV referentes a $\nu = 1013$ e 843 cm^{-1} e a $\nu = 1127 \text{ cm}^{-1}$, sugerem coordenação pelo tetrazol (Ni-N) e pela hidroxila (Ni-O). O espectro de RUV-Vis apresentou três bandas de baixa intensidade, descritas como transições d-d em um campo

tetragonal (D_{4h}): ${}^3B_{1g} \rightarrow {}^3A_{2g}(T_{1g})$ ($\approx 770 \text{ nm}$), ${}^3B_{1g} \rightarrow {}^3E_g(T_{1g})$ ($\approx 610 \text{ nm}$), ${}^3B_{1g} \rightarrow {}^3A_{2g}(P)$ / ${}^3B_{1g} \rightarrow {}^3E_g(P)$ ($\approx 377 \text{ nm}$)⁴. Tal simetria foi confirmada pelo espectro de EPR que apresentou dois picos largos, atribuídos às transições: $m_s(-1 \rightarrow 0)$ e $m_s(0 \rightarrow +1)$, comuns a compostos de Ni(II) em ambientes D_{4h} . A ausência de Nas titulações por DLS e ZP, a ocorrência de duas concentrações críticas corrobora a hipótese sobre a complexação por etapas. Os menores valores de D_h foram observados a $R < 1$ ($\approx 180 \text{ nm}$), enquanto que a $R > 2$, o D_h aumenta e permanece constante ($\approx 400 \text{ nm}$). O perfil pseudo sigmoide da curva de titulação por ZP, bem como seus valores negativos, sugerem competição dos ânions AcO^- e Los^- pela superfície das nanopartículas. Finalmente, a curva de fluxo de suspensão 30 mM do complexo Ni(II)/Los mostrou relação linear entre a tensão (τ) e a taxa ($\dot{\gamma}$) de cisalhamento, que foi ajustada ao modelo de fluido Binghamiano ($\tau = \tau_0 + \eta\dot{\gamma}$), com viscosidade $\eta = 0,0087 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ e tensão de escoamento $\tau_0 = 2,39 \text{ Pa}$, sugerindo a presença de partículas rígidas.

Conclusões

O losartan reage espontaneamente com o cátion Ni(II) formando nanoprecipitado hidrofóbico que se auto-organiza em nanoestruturas de tamanho e carga dependentes das concentrações relativas dos precursores. Os dados obtidos permitiram a proposição de uma estrutura do tipo $[\text{Ni}(\text{Los})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$, de microsimetria D_{4h} . Em suspensão aquosa, a ausência de fenômenos não-newtonianos sugerem a presença de partículas rígidas, simétricas e de elevada estabilidade hidrodinâmica.

Agradecimentos

UFJF/Propesq/Propp, FAPEMIG, CNPQ, FINEP.

¹Sinisterra, R.D.; Denadai, A.D.; Cortéz, M.E.; Daniel, I.M.; Carneiro, L.A. *INPI*. 2009, PI 0901877-8 A2.

²De Oliveira, F.C.; et al. *Chem. Phys. Let.* 2013, 585, 84.

³Denadai, A.D.; et al. *Mat. Sci. Eng. C* 2013, 33, 3916.

⁴Reimann, C.W.; *J. Phys. Chem.* 1970, 74, 561.