

Determinação da estequiometria de complexos de coordenação formados entre o antihipertensivo losartan com alguns metais de transição e suas aplicações em sistema de liberação controlada - uma revisão de literatura.

Determination of the stoichiometry of coordination complexes formed between the antihypertensive drug losartan with some transition metals and their applications in a controlled release system - a literature review.

GOMES, Ana Caroline da Silva¹
OLIVEIRA, Tiago Marcel de²

Doi: doi.org/10.53426/unicad-v3n1.002

Recebido: 13 jun. 2023

Revisado: 11 jul. 2023

Aprovado: 31 jul. 2023

Resumo: Os compostos de coordenação possuem centros metálicos (do bloco d) ligados a espécies denominadas ligantes e são de interesse da química farmacológica devido sua eficiente bioatividade. Ligantes heterocíclicos nitrogenados são utilizados na síntese desses complexos, sendo o Losartan um deles. O Losartan Potássico é aplicado no tratamento da hipertensão arterial, apresenta baixa biodisponibilidade devido sua elevada solubilidade (300 mM) em meio aquoso. O complexo losartanato metálico forma-se entre o losartan com sais dos metais de transição, gerando produtos com propriedades químicas distintas, sendo candidatos para novos antihipertensivos. Losartan associado ao manganês, apresenta ação antimicrobiana, antifúngica e antitumoral. Estudos demonstram que o losartan reage com cobre, reação que ocorre em duas vias: Em estequiometria 1:1 (Los:Cu) de menor concentração e menos viável; e de estequiometria 2:1 (Los:Cu) viável por ser uma reação de entalpia favorável. Em outro estudo da reatividade do losartan com metais, foram sintetizados diversos complexos contendo os respectivos cátions: Zn(II), Fe(II), Co(II), Mn(II) e Ni(II). Os produtos podem ser inseridos em sistemas de liberação controlada, devido sua baixa solubilidade. São caracterizados por técnicas instrumentais, sendo a estequiometria determinada por titulação condutimétrica, Termogravimetria e espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Considerando que a estequiometria e fórmula mínima dos complexos formados são essenciais para determinar massa molar e compreender a atividade farmacológica, o presente trabalho é uma breve revisão de literatura acerca da reação do losartan com metais de transição, avaliando além da estequiometria, sua cinética de dissociação e atividade biológica.

Palavras-chave: Losartanatos metálicos, estequiometria, métodos de caracterização.

¹ Mestre em Ciências dos Materiais - área de concentração: Química de Produtos naturais, pela UNESP, Ilha Solteira; Graduada de Química pela Faculdade Única, Modalidade EaD, Técnica de laboratório Química/Biologia na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – CPTL, Três Lagoas – MS. E-mail: carolvoityla@gmail.com

² Doutorando em Bioquímica e Biologia Molecular pela UFJF, Professor coordenador do curso de Química da Faculdade Única, Ipatinga-MG. Email: tiagomarcelquimicaead@gmail.com

Abstract: Coordination compounds have metallic centers (from the d block) linked to species called ligands and are interesting for pharmacological chemistry due to their efficiency. Nitrogenous heterocyclic ligands are used in the synthesis of these complexes, Losartan being one of them. Losartan Potassium is applied in the treatment of arterial hypertension. It has low bioavailability due to its high solubility (300 mM). The metallic losartanate complex is formed between losartan and transition metal salts, generating products with different chemical properties, being candidates for new antihypertensive drugs. Losartan associated with manganese, presents antimicrobial, antifungal and antitumor action. Studies show that losartan reacts with copper, a reaction that occurs in two ways: In stoichiometry 1:1 (Los:Cu) of lower concentration and less viable; and 2:1 (Los:Cu) stoichiometry is feasible because it is a favorable enthalpy reaction. In another study of the reactivity of losartan with metals, several complexes were synthesized starting from losartan, with salts containing the respective cations: Zn(II), Fe(II), Co(II), Mn(II) and Ni(II). The products can be inserted in controlled release systems, due to their low solubility. They are characterized by instrumental techniques, with stoichiometry determined by conductimetric titration, thermogravimetry and absorption spectroscopy in the infrared region with Fourier Transform (FTIR). Considering that the stoichiometry and minimum formula of the complexes formed is essential to determine molar mass and understand the pharmacological activity, the present work is a brief literature review about the reaction of losartan with transition metals, evaluating in addition to stoichiometry, its kinetics of dissociation and biological activity.

Keywords: Metallic losartanates, stoichiometry, characterization methods.

1.Introdução:

1.1. Os compostos de coordenação:

Os complexos metálicos ou compostos de coordenação, são moléculas que possuem um ou mais centros metálicos e, estes centros, ligam-se a espécies denominadas como ligantes.¹ Esses cátions metálicos constituintes dos centros desses compostos, são receptores de elétrons, e os respectivos ligantes doadores. O número de átomos doadores do ligante é denominado de número de coordenação e indica também a geometria de coordenação do composto.² Os números de coordenação tipicamente variam de 2 a 12, sendo 4 e 6 os mais comuns para compostos de coordenação contendo elementos de transição d como espécie central.²

Atualmente, um dos principais objetivos da química farmacológica, é o desenvolvimento de medicamentos com compostos de coordenação, que combatem doenças com mais eficiência e menos efeitos colaterais para o paciente e para o meio ambiente. Nesse viés de pesquisa, dentre as alternativas de obtenção de moléculas bioativas destinadas a medicamentos, se destacam os metalofármacos. Um dos primeiros metalofármacos obtidos para aplicação médica tem-se os complexos de platina, destinados ao tratamento de câncer³, sendo esse o ponto de partida para inúmeras pesquisas envolvendo organometálicos.

Os metais de transição do bloco d podem se coordenar com os átomos de oxigênio e nitrogênio de moléculas orgânicas, conferindo papel crucial na conformação e função de macromoléculas.⁴ Essa propriedade, faz com que

biologicamente esses metais sejam essenciais no metabolismo dos seres vivos, estando envolvidos em processos de crescimento e desenvolvimento celular. Atuam como cofatores de proteínas e enzimas, desempenham papel importante na replicação de DNA, sendo essencial na respiração celular.⁵

A capacidade de formar uma configuração tridimensional através de variados modos de coordenação, permite a funcionalização de grupos que podem ser adaptados para alvos moleculares definidos.⁶ Assim pode-se também obter moléculas com estruturas previsíveis; podendo prever também suas capacidades de sofrer reações de substituição de ligantes; reações de transferência de elétrons e obtenção de compostos com números de oxidação II e III⁷. Dentre essas características, estudos da associação de fármacos a sistemas inorgânicos permitiram também avaliar a bioatividade dos compostos formados. De acordo com a literatura, alguns apresentam atividades antitumorais e citotóxica⁸, antiparasitárias⁹, antioxidante⁹ e antiinflamatória.¹⁰

Nesse contexto, o losartan medicamento utilizado no tratamento de hipertensão arterial, entra como um ligante que se associa a metais apresentando dentre outras características, atividade biológica. O losartan, em forma iônica se apresenta como um ânion denominado Losartanato (Los-), muito solúvel em meio aquoso (> 300 mM) devido a elevada solubilidade do potássio, e também pelo fato do anel tetrazol possuir potencial eletrostático negativo, que interage fortemente com água via interações íon-dipolo (los₂). Por ser uma base de Lewis, tende a se ligar fortemente em cátions bivalentes de metais de transição, formando complexos do tipo [M(Los)₂], de baixa solubilidade.¹¹

Para a caracterização dessas moléculas são essenciais um estudo detalhado de suas estruturas e funcionalidade. Dentre as técnicas de caracterização, utiliza-se a análise térmica (TG-DTA e DSC), espectroscopia de absorção na região de infravermelho com transformada de Fourier - FTIR e difratometria de raios X. Essas técnicas possibilitam verificar propriedades específicas dos materiais tais como, coordenação metal com o ligante, cristalinidade, estequiometria dos produtos obtidos, bioatividade e grau de hidratação com um certo grau de confiabilidade.

2. Ligantes heterocíclicos:

Os ligantes heterocíclicos nitrogenados têm sido vastamente utilizados na síntese de complexos contendo como centro de coordenação, metais de transição. Devido à sua capacidade de variar propriedades físicas e químicas da nova estrutura possibilita agregar novas características ao composto.¹² Compostos em que o átomo doador de elétrons é o nitrogênio possuem grande importância em sistemas biológicos devido sua estabilidade química.¹³

Essa estabilidade química se dá pelas propriedades que esses ligantes possuem por exibir pares de elétrons isolados e orbitais $p\pi^*$.¹⁴ Os antiligantes vazios são capazes de interagir com o orbital t_{2g} do metal, atuando como π receptores e σ doadores, formando ligações π pela sobreposição dos orbitais d preenchidos do metal.¹⁴ Mudanças de substituintes no centro de coordenação, permite a obtenção de novos compostos, com propriedades exclusivas.

Muitos compostos heterocíclicos utilizados como fármacos mundialmente consumidos, apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como antihipertensiva¹⁵, como é o caso do losartan, e de alguns medicamentos bloqueadores de receptores de angiotensina II. A angiotensina II é um potente

vasoconstritor, sendo o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina, este fator é determinante da fisiopatologia da hipertensão.¹⁶ Fármacos inclusos nessa classe de anti-hipertensivos agem inibindo a ação da angiotensina II, o que promove vasodilatação, aumento da excreção renal de água e sal, redução do volume plasmático e diminuição da hipertrofia celular¹⁷, auxiliando assim no controle da hipertensão arterial. Na figura 1 tem-se as formulas estruturais dos medicamentos dessa classe.

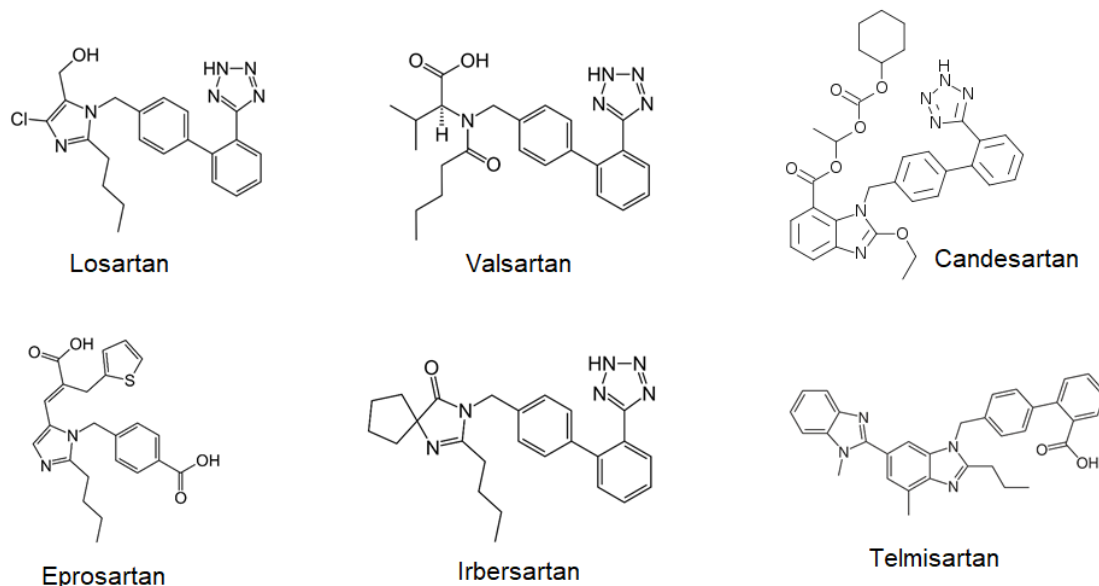


Figura 1: Fármacos Bloqueadores do receptor de angiotensina II. Fonte: Próprio autor.

Alguns desses fármacos podem ser utilizados como ligantes heterocíclicos, sendo estes aplicados na obtenção de compostos de coordenação bioativos, por meio da reação com metais bivalentes.^{4,18} Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o anel mais simples deles é o pirrol **(1)**¹⁵ com um nitrogênio. Anéis nitrogenados contendo átomos de enxofre e de oxigênio, são denominados de tiazol¹⁹**(2)** e oxazol **(3)**. Os demais anéis heterocíclicos azóicos, são denominados de pirazol **(4)**, imidazol **(5)**, 1,2,3-triazol **(6)**, 1,2,4-triazol **(7)**, tetrazol **(8)** e pentazol **(9)**.¹⁵ Na figura 2, os tipos de anéis que os ligantes heterocíclicos podem apresentar em suas estruturas moleculares:

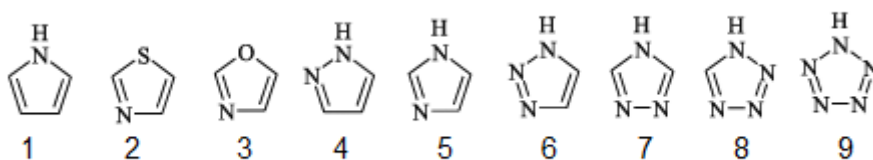


Figura 2: Anéis heterocíclicos azoicos.¹⁵

3.Losartan:

O losartan, molécula de interesse do presente estudo, é um sal de potássio de nome IUPAC: 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-[(20-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil]imidazol, que possui em sua estrutura um anel tetrazol (destacado em azul), onde um grupo 1,1'-bifenil está ligado na posição 5; e também um membro dos imidazóis em sua estrutura²⁰ sendo a forma iônica um ânion (Los-) - Base de Lewis. O ponto de reatividade da molécula são os anéis heterocíclicos, que em interação com cátions metálicos origina um complexo aparentemente bidentado, com ligação pelo tetrazol e pela hidroxila do Losartan ao centro metálico.¹¹ Na figura 3 a estrutura do losartan está apresentada com os anéis heterocíclicos destacados e seu respectivo ânion (Los-):

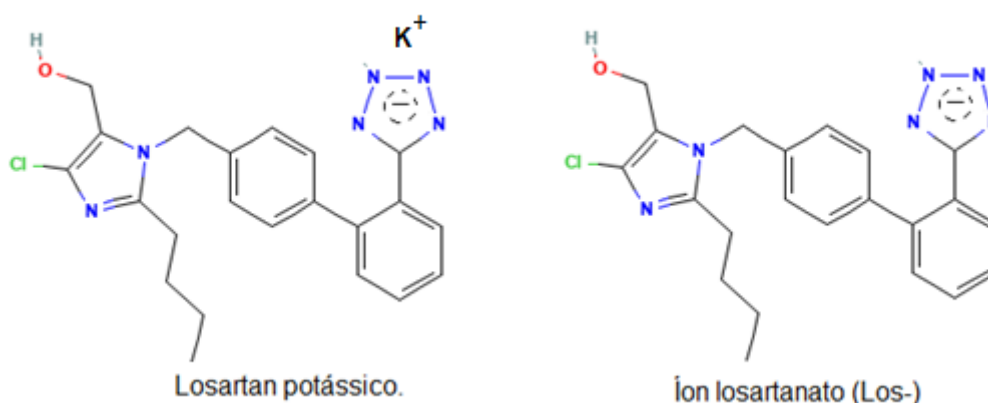


Figura 3: Losartan na forma de sal potássico e seu respectivo ânion. Fonte: Próprio autor.

4. Derivados do losartan:

Os derivados metálicos do losartan se apresentam como potenciais candidatos para novas formulações antihipertensivas. Há estudos demonstrando que o losartan reage com cobre, formando um complexo que ocorre em duas vias: Primeiramente, com a formação de espécies de estequiometria 1:1 (Los:Cu) em menor concentração, seguida da formação de espécies de estequiometria 2:1 (Los:Cu) em maiores concentrações, devido esta ser uma reação de entalpia mais favorável.²¹ Os autores também afirmaram que a solubilidade do complexo formado na via 2:1 é 4700 vezes menor do que o do Los.

Na formação desse complexo 2:1, o tamanho da partícula e o Potencial Zeta, que é a relação do potencial elétrico do complexo com o meio aquoso, mostraram ser fortemente dependentes da razão molar losartana/cobre (II)²¹. Estes resultados indicam que o complexo e o nanoprecipitado hidrofóbico de losartana/cobre (II) podem ser utilizados para liberação controlada do fármaco baseado em dissociação por dissolução.²¹

Embora a losartana não apresente atividade antioxidante, de acordo com Etcheverry et al, 2007, seu complexo coordenado com o cobre tem apresentado uma ação moderada da atividade enzimática da superóxido dismutase, em eritrócitos bovinos.²² Além disso, o complexo apresenta ação antiploriferativa de células oriundas de osteossarcoma de ratos, interferindo em osteoblastos normais, apresentando uma

certa citotoxicidade.²² Segundo os autores, a losartana complexada com o cobre não causou nenhuma alteração morfológica nas células²².

Em outro estudo da reatividade do losartan com metais, foram sintetizados diversos complexos partindo do losartan, com sais contendo os respectivos cátions: Zn(II), Fe(II), Co(II), Mn(II) e Ni(II).²³ O caráter covalente dos complexos foi determinado por condutividade molar, onde os valores obtidos para os complexos de MLos₂ foram todos inferiores a 10s cm² mol⁻¹ sugerindo a ausência de dissociação/ionização no solvente testado, o que por consequência evidencia uma natureza covalente para os complexos formados.²³ Porém, para o Los o valor de condutividade molar foi de 77,48s cm² mol⁻¹ confirmando o caráter iônico da ligação do íon K⁺ com o íon Los⁻.

Oliveira et al, 2013, relatam também que complexos com metais de orbitais d semipreenchidos apresentam uma baixa probabilidade de formação do positrônio, partículas de mesma massa do elétron, porém de carga positiva, enquanto complexos de configuração eletrônica d⁰ ou d¹⁰ apresentam maior formação do positrônio, com exceção do [CuLos²⁺].²³ A estequiometria desses compostos pode ser determinada através de titulação condutimétrica, juntamente com as curvas de Termogravimetria e espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). As estequiometrias dos compostos sintetizados: ZnLos₂.H₂O, MnLos₂.4H₂O, CoLos₂.3H₂O, NiLos₂.5H₂O e FeLos₂.5H₂O¹⁸. O estudo termoanalítico por TG-DSC, TG-DTG e TG/DSC-FTIR possibilitou avaliar o comportamento térmico dos compostos em atmosfera inerte e oxidativa.

Foi possível também avaliar o grau de hidratação, fórmula mínima e os gases liberados durante o processo de decomposição térmica dos compostos. Os resultados obtidos pela TG possibilitaram sugerir a estequiometria de 1:2 (metal-ligante), grau de hidratação, comportamento térmico em atmosfera inerte e oxidativa sendo que para ambas as atmosferas o comportamento foi semelhante.²² Apenas o composto de Mn(II) apresentou estrutura cristalina, sendo também o que apresentou atividade antioxidante¹⁸. Esse mesmo derivado do losartan também apresentou maior potencial de ação farmacológica, podendo ser melhor investigado como futuro fármaco por apresentar ação antimicrobiana, antifúngica e antitumoral.¹⁸

Os dados espectroscópicos experimentais e teóricos permitiram interpretar os espectros de FTIR e indicar qual a interação entre os íons metálicos e o ligante Los acontece no anel tetrazol e no grupo hidroxila, bem como qual conformação é mais estável para o ligante²⁴. Os difratogramas de raios X mostraram que apenas o MnLos₂.4H₂O, assim como seus precursores Los, HLos apresentaram estrutura cristalina. Verificou-se também, o polimorfismo do Los confirmando que se trata da forma I, sugerindo que o composto de manganês é uma mistura de estruturas cristalinas similares as formas enantioméricas I e IV, bem como mostrar que os compostos de zinco, cobalto, ferro e níquel são amorfos.¹⁸

Os demais complexos derivados do losartan também são pouco solúveis em meio aquoso e apresentam estrutura amorfa, pelo fato de o cátion blindar a carga negativa do anel tetrazólico, inviabilizando interações com o solvente, e por essa razão, sofrem precipitação.¹¹ O excesso de ânions Los⁻, promovem o efeito de solvatação dos sólidos formados, limitando assim seu tamanho.²⁵ O resultado é a formação de nanoestruturas cujo tamanho varia em decorrência das proporções relativas da razão cátion/ânion.²⁵ Esses nanoprecipitados são estruturas hidrofóbicas, que podem ser aplicadas em sistema de liberação controlada por dissociação, o que desperta interesse em suas possíveis aplicações na área farmacológica.

5. Aplicações em sistemas de liberação controlada:

Os sistemas de liberação controlada de um fármaco consistem em mecanismos que permitem a liberação gradual de uma substância bioativa por um período de tempo relativamente maior. Esses sistemas favorecem a manutenção da concentração plasmática do fármaco dentro da janela terapêutica²⁶, garantindo assim uma maior eficiência de um dado tratamento. Atualmente se tem uma variedade desses sistemas que consistem em nanocarreadores que podem ser lipossomas, micelas, nanotubos de carbono, dendrímeros, nanofibras²⁷ e ciclodextrinas.²⁸

Tais sistemas possuem estruturas supramoleculares, que se caracterizam pela presença de interações não covalentes, sendo altamente dependentes de efeitos estruturais.²⁹ Baseados na dissociação iônica em condições de diluição, onde ácidos e bases de Lewis são separados por efeitos de solvatação, ocorre nessas estruturas um aumento de volume do solvente que desloca o equilíbrio de solubilidade para o sentido de maior entropia, onde as espécies químicas estão dissociadas.¹¹ Assim, estando essas estruturas contidas em meios biológicos, os fluidos biológicos são os solventes que permitem esse deslocamento de equilíbrio e dissociação do bioativo.

Podem ser formados pela combinação de sais pouco solúveis, contendo ou não metais, onde pelo menos um dos cátions ou ânions é um fármaco.¹¹ Sendo assim esses sistemas possuem como propriedades envolver agregados moleculares ou iônicos unidos por interações reversíveis não covalentes³⁰, que permitem sua liberação gradual. Essas características são de interesse no que diz a respeito dos derivados metálicos do losartan, pois visto que os complexos por sua vez, são pouco solúveis, estes podem ser inseridos em sistemas de liberação gradual.

6. Métodos instrumentais de caracterização dos complexos de losartan:

6.1. Titulações por espalhamento de luz:

Medidas de tamanho das nanopartículas (Diâmetro Hidrodinâmico - Dh) serão realizadas em suspensão aquosa, por meio da técnica conhecida como Espalhamento de Luz Dinâmico, cuja sigla é DLS (Dynamic Light Scattering) - traduzida do inglês. Tal técnica permite o estudo do tamanho de partículas e funciona através da medida da frequência da flutuação da luz espalhada por nanopartículas dispersas em um solvente, ou seja, mede o efeito da difusão translacional de nanopartículas na flutuação da luz espalhada pela solução.³¹ Nessa técnica a instrumentação utilizada é um fotômetro de espalhamento de luz. Para realizar a análise, a amostra é acondicionada em uma cubeta específica para medida de tamanho de partículas.

6.2. Titulações condutivimétricas e por potencial zeta:

As medidas condutivimétricas e por potencial zeta são feitas simultaneamente com o emprego do medidor de potencial zeta e um fotômetro que utiliza cubeta capilar de polietileno, acoplada a eletrodos. 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.¹¹ O potencial zeta ocorre em função da carga superficial da partícula, estando essa correlacionada com sua

estabilidade coloidal, visto que a repulsão eletrostática ajuda a evitar coagulação das nanopartículas.³¹ A técnica utilizada para a medida potencial zeta é a padrão Malvern “Laser Doppler Velocimetry” acoplado com “M3-PALS (Phase Analysis Light Scattering)”.

6.3. Titulações calorimétricas:

Titulações calorimétricas isotérmicas são realizadas em duplicata com o emprego de um Microcalorímetro, para se obter os dados os parâmetros globais de interação (K , ΔG° , ΔH° , $T\Delta S^\circ$) do processo de complexação/agregação, bem como confirmar a estequiometria do complexo.¹¹ Os experimentos se procedem com injeções automáticas de 5 μL de titulante (solução de KLos 30 mM) em 1,5 mL do titulado (solução de MAc2 1 mM). Os dados de "potência térmica" obtidos serão tratados com o emprego de programas computacionais que fornecem os cálculos das propriedades termodinâmicas.

A curva de titulação em geral apresenta ponto de equivalência ($R= 2$), como é de se esperar para Losartanatos.²⁵ O processo global ocorre com redução de entalpia e com aumento de entropia, fator que seria atribuído à formação de ligações covalentes M-Los tanto pelo tetrazol quanto pela hidroxila e por interações de Van der Waals entre cadeias de Los-, o que contribuiu para a auto agregação³² dos complexos formados.

6.4. Difratometria de raios X:

Os difratogramas de raios X, são obtidos por meio de um difratômetro. Essa instrumentação possui um tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 40 mA.¹⁸ As amostras são colocadas em suporte próprio do equipamento e exposta à radiação sob ângulos $5^\circ < 2\theta < 80^\circ$ com varredura a passos de $0,08^\circ$ com tempo de 0,8 segundos por passos. Por difratometria de raios X, obtém-se informações sobre a cristalinidade dos complexos, sendo o $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ o único que possui essa estrutura.¹⁸

6.5. Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourier - FTIR:

Por meio de FTIR é possível realizar atribuições das vibrações moleculares do Los no espectro. Dados como vibrações características do Los e de seus derivados, permitem uma comparação dos espectros obtidos, sendo possível observar o modo vibracional dos centros de coordenação. Os modos vibracionais referentes ao anel tetrazol do losartan na forma ácida, estão principalmente representados pelas bandas de intensidade fraca e média de estiramento N-N, N-C-N, e deformação angular N-N-N em 1074 e 1113 cm^{-1} .²²

Já nos derivados metálicos de losartan, alterações como o desaparecimento de bandas em 567 e 563 cm^{-1} (deformação C-C aromático), brusca redução do pico a 756 cm^{-1} (estiramento C=C 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} do anel tetrazólico²³ são referentes à coordenação dos metais no anel tetrazólico. Os dados vibracionais de cada composto são expressos em forma de um gráfico correspondente para cada derivado, sendo a instrumentação utilizada para a técnica um Espectrofotômetro com absorção na região do infravermelho com resolução 4 cm^{-1} entre 4000 – 600 cm^{-1} .

7. Considerações finais:

O presente estudo possibilitou o conhecimento sobre o comportamento químico dos derivados metálicos do Losartan, que são complexos de coordenação bioativos. Esses complexos são moléculas candidatas a novos fármacos, eficazes e com boa atividade biológica. A obtenção de compostos derivados de um único precursor, sem a geração de tantos resíduos, é interessante do ponto de vista ambiental, visto que é uma forma inteligente de minimizar os impactos por poluição por fármacos.

Além disso, a revisão de literatura, permitiu também obter conhecimento sobre as propriedades químicas dos derivados metálicos do losartan, com cátions bivalentes dos elementos de transição. Tais complexos apresentam similaridades em suas ligações e estequiometrias, diferenciando das propriedades do precursor losartan, sendo esses nanoagregados de baixa solubilidade, que podem ser inseridos em sistemas para liberação controlada. Dentre essas características, pode-se também observar de forma breve, quais as principais técnicas instrumentais para a caracterização desses nanoagregados, que permitem avaliar de forma mais precisa a sua estequiometria, cinética de dissociação e modos vibracionais característicos.

8. Referências Bibliográficas:

1-Atkins PW, Overton TL, Rourke JP, Weller MT, Armstrong FA. Inorganic chemistry. 5. ed. New York: Oxford University Press; 2010.

2- Souza A. Estereoquímica e Isomeria de Compostos de Coordenação: aula 5. Sergipe: 2016. 17 f. Disponível em: <https://cesad.ufs.br>. Acessado em: 7.jun.2023.

3-Chris, JJ. Medicinal Applications of Coordination Chemistry. Coordination Chemistry Reviews. 1.ed. Royal Society of Chemistry; 2007,353.

4- Siqueira APC. Síntese e Caracterização de Compostos de Valsartana com os Metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) [Tese]. Goiás: Universidade Federal de Goiás - Instituto de Química; 2018.

5- Palmer LD, Skaar EP. Transition metals and virulence in bacteria. Annual Review of Genetics 2016; 50(1):67-91.

6- Frezza MHS, Chen D, Davenport A, Schmitt S, Tomco D, Dou PQ. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. Current Pharmaceutical Design 2010;16(16):1813-1825.

7- Lin K, Zhao ZZ, Bo HB, Hao XJ, Wang JQ. Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. Frontiers in Pharmacology 2018; 9(1323): 01-10.

8- Fontes APS, Almeida SG, Nader LA. Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer. Artigo de Revisão. Química Nova 1997; 20(4):398-406.

9- Corrêa RS, Graminha MM, Meira AE, Santos CS, Moreira JAF, Soares DRM, Poelhsitz MBP, Castellano GV, Junior EEB, Cominetti C, Batista MR, Alzir A. Ruthenium (II) complexes of 1, 3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-Trypanosoma cruzi activity enhanced upon combination with benznidazole. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2016; 156: 153-163.

10 - Kovala-demertzi D, Hadjipavlou-litina D, Staninska M, Primikiri A, Kotoglou C, Demertzis MA. Anti-oxidant, in vitro, in vivo anti-inflammatory activity and antiproliferative activity of mefenamic acid and its metal complexes with manganese (II), cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2009; 24(3):742-752.

11- Denadai AML, Junior PD, Marino JESB, Souza TFA, Oliveira TM. Caracterização físico-química de nanopartículas de losartanato de cobalto como dispositivo de liberação controlada de losartan. *Journal of Exact Sciences – JES* 2021; 30(1): 08-14.

12-Zhu S, Brennessel WW, Harrison RG, Que L. Iron coordination chemistry of N-(bis(2- pyridyl)methyl)pyridine-2-carboxamide. *Inorganica Chimica Acta* 2002; 337: 32-38.

13-Wu Z, Mu J, Wang Q, Chen X, Jensen L, Yi C, Li MJ. Hydroxyl and amino functionalized cyclometalated Ir(III) complexes: Synthesis, characterization and cytotoxicity studies. *Journal of Organometallic Chemistry* 2015; 791:175-182.

14-Chirdon DN, McCusker CE, Castellano FN, Bernhard S. Tracking of Tuning Effects in Bis-Cyclometalated Iridium Complexes: A Combined Time Resolved Infrared Spectroscopy, Electrochemical, and Computational Study. *Inorganic Chemistry* 2013; 52(15):8795-8804.

15-Melo JOF, Donnici CL, Augusti R, Ferreira VF, Souza MCBV, Ferreira MLG, Cunha AC. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova* 2006; 29(3): 569-579.

16- Khairnar AK, Baviskar DT, Jain DK. Angiotensin II receptor blockers: An overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2012; 4(3): 50-56.

17-Hilal-Dandan R, Brunton L. Goodman and Gilman manual of pharmacology and therapeutics. 2. ed. Philadelphia: McGraw Hill Professional; 2013.

18-Teixeira JA. Síntese e caracterização de losartana com metais bivalentes [Dissertação Mestrado]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso- Instituto de Ciências Exatas e da Terra; 2015.

19-Souza MV.N, Ferreira SB, Mendonça JS, Costa M, Rebello FR. Methodologies for the preparation and synthetic application of thiazoles, an important class of heterocyclic compounds. *Química Nova* 2005; 28(1): 77-84.

20- Bethesda MD. PubChem Compound Summary for CID 3961, Losartan: National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine (US): 2004. 19 f. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Losartan>. Acessado em 7.jun.2023.

21- Denadai AML, Silva JG, Guimarães PPG, Gomes LBS, Mangrich AS, Rezende EIP, Daniel IMP, Beraldo H, Sinisterra RD. Control of size in losartan/cooper(II) coordination complex hydrophobic precipitate. Materials Science and Engineering 2013; 33(7): 3916-3922.

22- Etcheverry SB, Ferrer EG, Naso L, Barrio DA, Lezema L, Rojo T, Williams PAM. Losartan e sua interação com o cobre (II): efeitos biológicos. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007; 15 (19): 6418-6424.

23- De Oliveira F C, Denadai AML, Fulgêncio F, Da Silva JG, Marques-Netto A, Machado JC, Magalhães WF. Positronium formation in solid transition metal losartanates complexes. Chemical Physics Letters 2013; 585: 84-88.

24-Raghavan K, Dwivedi A, JR. Campbell GC, Johnston R, Levorse D, McCauley J, Hussain MA. spectroscopic investigation of losartan polymorphs. Pharmaceutical Research 1993; 10 (6): 900-903.

25-Nascimento LO, Goulart PP, Correa JL.; Abrishamkar A, Silva JG, Mangrich, AS, França AA, Denadai AML. Molecular and supramolecular characterization of Ni(II)/losartan hydrophobic nanoprecipitate. Journal of Molecular Structure 2014; 1074(1): 224-230.

26- Park K. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. Journal of Controlled Release 2014;190: 3-8.

27- Mattheolabakis G, Rigas B, Constantinides P. Nanodelivery strategies in cancer chemotherapy: biological rationale and pharmaceutical perspectives. Nanomedicine 2012; 7(10):1577-1590.

28-Beraldo H, Sinisterra RD, Teixeira LR, Vieira RP, Doretto MC. 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.

29-Blokzijl W, Engberts JBFN. Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. Angewandte Chemie-International Edition 1993; 32(11): 1545-1579.

30-Lehn JM. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. Chemical Society reviews 2007; 36(2):151-160.

31- Malvern Instruments Ltda. ZetaSizer Nano User Manual. Worcestershire, England: 2020. 250 f. Disponível em: <https://www.chem.uci.edu/>. Acesso em: 7.jun.2023.

32- De Paula WX, Denadai AML, Marcelo M, Santoro MM, Braga ANG, Santos RAS, Sinisterra RD. Supramolecular interactions between losartan and hydroxypropyl- β -CD: ESI mass-spectrometry, NMR techniques, phase solubility, isothermal titration calorimetry and anti-hypertensive studies. *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 404 (2):116-123.