



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS



YLANA MARIA MARTINS LIMA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO
ANTI-HIPERTENSIVO RAMIPRIL COM O ÁCIDO OXÁLICO**

Imperatriz-MA

2022

YLANA MARIA MARTINS LIMA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO
ANTI-HIPERTENSIVO RAMIPRIL COM O ÁCIDO OXÁLICO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Imperatriz-MA

2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo (a) autor (a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Martins Lima, Ylana Maria.

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO ANTI-
HIPERTENSIVO RAMIPRIL COM O ÁCIDO OXÁLICO / Ylana Maria
Martins Lima. - 2022.
95 f.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do
Maranhão, Imperatriz, Maranhão, Brasil, 2022.

1. Ácido Oxálico. 2. Co-amorfos. 3. Dispersões
sólidas. 4. Hipertensão. 5. Ramipril. I. da Silva
Ribeiro, Paulo Roberto. II. Título.

YLANA MARIA MARTINS LIMA

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO ANTI-HIPERTENSIVO
RAMIPRIL COM O ÁCIDO OXÁLICO

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de Concentração: Ciências Exatas e da Terra

Data: 27/05/2022

Resultado: Aprovada

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro
Universidade Federal do Maranhão – UFMA
(Orientador)

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (Membro Interno)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA
Campus Balsas
(Membro 1)

Prof. Dr. Flávio Junior Caires (Membro Externo)
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Faculdade de Ciências de Bauru – Departamento de Química
(Membro 2)

*A Deus, que até aqui me sustentou.
À Ana Clara, minha filha, preciosidade da minha vida, ensinamento diário, amor eterno.*

Nada te perturbe, nada te espante, tudo passa! A paciência tudo alcança. A quem tem Deus
nada lhe falta. Só Deus basta.

(Santa Tereza D'Ávila)

AGRADECIMENTOS

Minhas primeiras palavras de gratidão são dirigidas a Deus pelo dom da vida, pela força e coragem renovadas a cada dia. Sem Ti nada sou, Jesus.

Agradeço pela oportunidade de evolução ao lado de uma família que me cerca de amor e proteção; à minha filha, Ana Clara, que me ensina diariamente a ser uma pessoa melhor, que me libertou da prisão que era viver apenas para mim. Você é minha inspiração; agradeço com muito amor e carinho a Antônio Carlos, pela vida compartilhada, seus conselhos e por me tirar, inúmeras vezes, da rotina maçante.

Aos meus pais, Paulo e Márcia, por seu amor, carinho, conselhos e por sempre acreditarem em mim; à minha irmã, Maria Vitória, por seu amor, companheirismo e disponibilidade para sempre ajudar; às minhas amadas tias, Helena e Marilene, que sempre fizeram papel da mãe na minha vida, pelos ensinamentos, apoio e confiança. Aos meus avós, Leônia e Antônio (*in memorian*), pela presença, amor, por estarem sempre ao meu lado mostrando o melhor caminho, por serem meu porto seguro e por me proporcionarem a melhor infância que pude ter. A vocês, minha gratidão e admiração!

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela paciência, compreensão, responsabilidade e principalmente pela orientação com excelência.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais pelos conhecimentos compartilhados.

Aos colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma. Em especial a Raychiman Douglas, Luís Henrique e Antônio Douglas, que contribuíram de forma direta e indireta neste trabalho. Obrigada pelo acolhimento e ensinamentos compartilhados.

À minha colega de turma, Andrea Ferraz, pelo companheirismo e encorajamento durante este período.

Ao Laboratório de Difração de Raio X, LDRX, UFMA-Imperatriz, em especial a Jailton, pela realização das análises de difração de raio X.

Ao Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF) da UFMA-Imperatriz, em especial ao Otávio pela realização das análises de FTIR.

Ao Laboratório de Análise Térmica e Química do Estado Sólido, da UNESP – Campus Bauru, em especial ao professor Flávio e Guilherme Isquibola pela realização das análises de TG/DTG-DTA.

Agradeço aos professores Ana Clécia Alcântara e Mateus Ribeiro Lage pelas

contribuições na qualificação.

Agradeço à Universidade Federal do Maranhão pela estrutura cedida e à CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos, que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Os fármacos são materiais obtidos com a finalidade medicamentosa de prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs), tais como os co-amorfos, tem sido uma alternativa para a melhoria da solubilidade aquosa desses princípios ativos. O Ramipril (RAM) é um fármaco anti-hipertensivo, apresenta baixa hidrossolubilidade, o que acaba reduzindo a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Este trabalho objetivou a obtenção e a caracterização de co-amorfos do RAM, utilizando o Ácido Oxálico (OXA) como coformador. Realizou-se a modelagem molecular dos compostos de partida (RAM e OXA) para a investigação da interação por meio de cálculos computacionais desenvolvidos com base na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). A preparação dos co-amorfos de RAM foi realizada pelo método da moagem mecanoquímica líquido-assistida (MMLA). Os materiais foram caracterizados por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR); espectroscopia por reflectância difusa (ERD); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial (TG/DTG-DTA) e por calorimetria exploratória diferencial (DSC). A estabilidade física dos co-amorfos foi investigada por DRXP, em função do tempo e permaneceram estáveis por pelo menos 80 dias. Os resultados obtidos por DRXP mostraram um perfil de difração do tipo amorfo, devido a ausência de picos cristalográficos. A investigação da interação do RAM-OXA via estudo DFT mostrou grupos propensos a participarem de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio através dos grupos funcionais de caráter nucleofílico e eletrofílico. Os co-amorfos foram obtidos nas razões molares de 3,0:1,0; 2,5:1,0; 2,0:1,0; 1,5:1,0 e 1,0:1,0. Os espectros FTIR dos co-amorfos evidenciaram a interação intermolecular entre os grupamentos carboxila dos compostos de partida, confirmando os resultados obtidos via estudo DFT. Os espectros de ERD desses co-amorfos também evidenciaram a interação intermolecular RAM-OXA. As curvas TG/DTG mostraram que estes materiais apresentaram boa estabilidade térmica em pelo menos 170 °C. As curvas DTA e DSC não mostram eventos térmicos referentes à fusão, confirmando a natureza amorfa desses materiais. Assim, os co-amorfos de RAM-OXA apresentam-se como alternativas promissoras no tratamento da hipertensão arterial, partindo do princípio que materiais com natureza amorfa tendem a ser mais hidrossolúveis que materiais cristalinos, favorecendo o aumento da sua biodisponibilidade e da sua eficácia terapêutica, bem como a redução dos seus efeitos colaterais.

Palavras-chave: Dispersões sólidas, Co-amorfos, Ramipril, Ácido Oxálico, Hipertensão

ABSTRACT

Pharmaceuticals are materials obtained with the medicinal purpose of preventing, curing diseases or alleviating their symptoms. Obtaining solid dispersions of drugs (DSFs), such as co-amorphs, has been an alternative for improving the aqueous solubility of these active principles. Ramipril (RAM) is an antihypertensive drug, it has low water solubility, which ends up reducing its bioavailability and therapeutic efficacy. This work aimed to obtain and characterize RAM co-amorphs, using Oxalic Acid (OXA) as a co-former. Molecular modeling of the starting compounds (RAM and OXA) was carried out to investigate the interaction through computational calculations developed based on the Density Functional Theory (DFT). The preparation of RAM co-amorphs was carried out using the liquid-assisted mechanochemical milling (MMLA) method. The materials were characterized by powder X-ray diffraction (XRD); Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR); diffuse reflectance spectroscopy (DRE); thermogravimetry, derivative thermogravimetry and differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The physical stability of the co-amorphs was investigated by XRD as a function of time and they remained stable for at least 80 days. The results obtained by XRD showed an amorphous diffraction profile, due to the absence of crystallographic peaks. The investigation of the RAM-OXA interaction via the DFT study showed groups prone to participate in intermolecular interactions by hydrogen bonds through functional groups of nucleophilic and electrophilic character. Co-amorphs were obtained in molar ratios of 3.0:1.0; 2.5:1.0; 2.0:1.0; 1.5:1.0 and 1.0:1.0. The FTIR spectra of the co-amorphs evidenced the intermolecular interaction between the carboxyl groups of the starting compounds, confirming the results obtained via the DFT study. The ERD spectra of these co-amorphs also showed intermolecular RAM-OXA interaction. The TG/DTG curves showed that these materials showed good thermal stability at at least 170 °C. The DTA and DSC curves do not show thermal events related to melting, confirming the amorphous nature of these materials. Thus, RAM-OXA co-amorphs are promising alternatives in the treatment of arterial hypertension, based on the principle that materials with amorphous nature tend to be more water soluble than crystalline materials, favoring an increase in their bioavailability and therapeutic efficacy, as well as reducing its side effects.

Keywords: Solid dispersions, Co-amorphs, Ramipril, Oxalic Acid, Hypertension

TRABALHO COMPLETO APRESENTADO EM EVENTO CIENTÍFICO

LIMA, Y. M. M.; RIBEIRO, P. R. S.; QUEIROZ, L. H. S.; BEZERRA, R. D. S. Obtenção e caracterização de um novo co-amorfo do anti-hipertensivo Ramipril. In: International Conference for Academia and Industry Co-operation & 2st International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão (ICAIC & 2st IMMSEM). São Luís – MA, 2021.

PEDIDO DE DEPÓSITO DE PATENTE

1. LIMA, Y. M. M.; RIBEIRO, P. R. S.; BEZERRA, R, D, S.; QUEIROZ, L. H. S.; Dispersão sólida amorfa de Ramipril._2022, Brasil. Patente: Patente de Invenção. Número do registro: BR1020220003939. Depósito: 10/01/2022.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação dos fármacos de acordo com o SCB	24
Figura 2 – Estrutura química do RAM	25
Figura 3 – Célula unitária (a) e padrão de difração de Raio X (b) do RAM	26
Figura 4 – Estrutura química do OXA	27
Figura 5 – Célula unitária do α -oxálico e seu perfil difratométrico	28
Figura 6 – Célula unitária do β -oxálico e seu perfil difratométrico	28
Figura 7 - Célula unitária do Ácido Oxálico dihidratado e seu perfil difratométrico	29
Figura 8 – Representação da difração de Raio X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar.....	34
Figura 9 - Representação de uma curva DSC com eventos térmicos observados em materiais.....	40
Figura 10 - Esquema metodológico para a obtenção das dispersões sólidas RAM-OXA via MMLA.....	45
Figura 11 – Estruturas químicas do RAM (a) e do OXA (b) obtidas da otimização de geometria mostrando seus respectivos vetores de momento dipolo e cargas atômicas parciais, utilizando o método ω B97x-D/6311++G(d,p).....	48
Figura 12 – Mapas de potencial eletrostático dos compostos de partida: (a) RAM e (b) OXA.....	49
Figura 13 - Orbitais HOMO e LUMO do RAM.....	50
Figura 14 – Orbitais HOMO e LUMO do OXA	51
Figura 15 – Possíveis interações do RAM com o OXA obtidas a partir dos cálculos empregando o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p).....	53
Figura 16 – Padrões de difração de Raios X: a) RAM c) RAM _T e refinados pelo método de Rietveld b) RAM e d) RAM _T	54
Figura 17 – Curvas de DSC obtidas para os compostos de partida RAM e RAM _T	55
Figura 18 – Padrões de difração de Raios X: a) OXA, c) OXA _T e refinados pelo método de Rietveld b) OXA, d) OXA _T	56
Figura 19 – Curvas de DSC obtidas para os compostos de partida OXA e OXA _T	57
Figura 20 – Imagens dos compostos de partida triturados RAM _T (a) e OXA _T (i) e das misturas binárias RAM-OXA em diferentes proporções molares: RAM-OXA 3,5:1,0 (b), RAM-OXA 3,0:1,0 (c), RAM-OXA 2,5:1,0 (d), RAM-OXA 2,0:1,0 (e), RAM-OXA 1,5:1,0 (f), RAM-OXA 1,0:1,0 (g), RAM-OXA 1,0:1,5 (h), obtidas via MMLA, após a completa evaporação do solvente.....	58
Figura 21 – Difratogramas do RAM _T , das misturas binárias RAM-OXA em diferentes razões molares e do OXA _T obtidos via MMLA	59
Figura 22 – Difratogramas do RAM _T , dos co-amorfos RAM-OXA, da mistura física RAM-OXA _{MF} (1,0:1,0) e do OXA _T obtidos via MMLA.....	60

- Figura 23** – Estudo da estabilidade física dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0) (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0) realizado durante por oitenta (80) dias.....61
- Figura 24** - (a) Espectros de ERD dos compostos de partida RAM_T e OXA_T, dos co-amorfos RAM-OXA e da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF}; b) derivada dos espectros mostrados em (a).....63
- Figura 25** – Espectros FTIR dos compostos de partida RAM_T e OXA_T.....64
- Figura 26**- Espectros FTIR teóricos dos compostos de partida (RAM e OXA) e da mistura binária RAM-OXA (1,0:1,0) obtidos via estudo DFT.....64
- Figura 27** – Espectros FTIR dos compostos de partida (RAM_T e OXA_T), da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF} e dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0) obtidos via MMLA..... 65
- Figura 28** – Curvas TG/DTG-DTA do (a) RAM_T e (b) OXA_T 69
- Figura 29**- Curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos e misturas físicas: (a) RAM-OXA (3,0:1,0); (b) RAM-OXA (3,0:1,0)_{MF}; (c) RAM-OXA (2,5:1,0); (d) RAM-OXA (2,5:1,0)_{MF}; (e) RAM-OXA (2,0:1,0); (f) RAM-OXA (2,0:1,0)_{MF}; (g) RAM-OXA (1,5:1,0); (h) RAM-OXA(1,5:1,0)_{MF}.....70
- Figura 30** – Curvas DSC do RAM_T, dos co-amorfos RAM-OXA, da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF} e do OXA_T obtidos via MMLA..... 74
- Figura 31**- Imagens das misturas binárias (a) RAM-GLU (1:1)_{MS}; (b) RAM-ALA (1:1)_{MS}; (c) RAM-GLI (1:1)_{ELS}; (d) RAM-MET (1:1)_{MS}; (e) RAM-SER (1:1)_{MS}; (f) RAM-TAU (1:1)_{MS}; (g) RAM-TIR (1:1)_{MS}; (h) RAM-TRE (1:1)_{MS}; (i) RAM-HIS (1:1)_{MS}; (j) RAM-PRO (1:1)_T, após a completa evaporação do solvente.....91
- Figura 32** – Difratogramas dos compostos de partida, das misturas binárias (a) RAM-GLU (1:1)_{MS}; (b) RAM-ALA (1:1)_{MS}; (c) RAM-GLI (1:1)_{ELS}; (d) RAM-MET (1:1)_{MS}; (e) RAM-SER (1:1)_{MS}; (f) RAM-TAU (1:1)_{MS}; (g) RAM-TIR (1:1)_{MS}; (h) RAM-TRE (1:1)_{MS}; (i) RAM-HIS (1:1)_{MS}; (j) RAM-PRO (1:1)_T obtidas via MS, ELS e MMLA..... 92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dispersões sólidas relatadas para o RAM.....	25
Tabela 2 – Dispersões sólidas relatadas utilizando o OXA como coformador	28
Tabela 3 – Reagentes utilizados para obtenção dos co-amorfos de RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0)	40
Tabela 4 – Identificação das propriedades eletrônicas do tipo índice de reatividade.....	42
Tabela 5 – Razões molares e massas utilizadas para obtenção das dispersões sólidas de RAM-OXA.....	44
Tabela 6 – Valores dos principais índices de reatividade dos compostos de partida RAM-OXA.....	52
Tabela 7 -Temperaturas observadas nas curvas de DSC do RAM e RAM T.....	57
Tabela 8 - Temperaturas observadas nas curvas de DSC do OXA e OXA _T	59
Tabela 9 - Frequências vibracionais FTIR (cm ⁻¹) do RAM _T , dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0) (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0), da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0) _{MF} , do OXA _T , do RAM _{TEÓRICO} , RAM-OXA (1:1) _{TEÓRICO} e do OXA _{TEÓRICO}	67
Tabela 10 - Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG para os compostos de partida RAM _T , OXA _T , dos co-amorfos RAM-OXA e das suas respectivas misturas físicas.....	69
Tabela 11 - Eventos térmicos observados nas curvas DSC para os compostos de partida (RAM _T e OXA _T) dos co-amorfos RAM-OXA e da mistura física RAM-OXA _{MF} (1,0:1,0).....	71
Tabela 12 - Eventos térmicos observados nas curvas DSC para os compostos de partida (RAM _T e OXA _T) dos co-amorfos RAM-OXA e da mistura física RAM-OXA _{MF} (1,0:1,0).....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DRXP	Difração de Raios X pelo método do pó
DSFs	Dispersões sólidas de fármacos
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria derivativa
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ELS	Evaporação lenta de solvente
ERD	Espectroscopia de Reflectância Difusa
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
<i>gap</i>	Separação de energia entre os orbitais HOMO e o LUMO
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HF	Hartree-Fock
HOMO	Do inglês Highest Occupied Molecular Orbital: Orbital Molecular de mais alta energia
IFAs	Insumos farmacológicos ativos
IR	Espectroscopia de infravermelho
LUMO	Do inglês Lowest Unoccupied Molecular Orbital: Orbital Molecular de mais baixa energia
MMLA	Moagem Mecanoquímica Líquida Assistida
MPE	Mapa de potencial eletrostático
OXA	Ácido Oxálico
PA	Pressão arterial
RAM	Ramipril
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
T _g	Transição vítrea
T _{onset}	Temperatura de início do evento térmico
UV	Ultravioleta
Vis	Visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2. Objetivos Específicos	21
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
3.1 Dispersões sólidas de Fármacos	21
3.2 Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do Coformador	22
3.3 Ramipril (RAM)	23
3.4 Ácido Oxálico (OXA)	26
3.5 Química Computacional	28
3.6 Obtenção de dispersões sólidas de fármacos	32
3.7 Técnicas de Caracterização de Dispersões Sólidas de Fármacos	32
3.7.1 Difração de Raios X (DRX)	32
3.7.1.1 A DRX e o Método Rietveld	34
3.7.2 Espectroscopia no Infravermelho (IR)	35
3.7.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	35
3.7.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD)	36
3.7.4 Análise Térmica	37
3.7.4.1 Termogravimetria (TG)	39
3.7.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)	39
3.7.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	40
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1 Reagentes e Solventes	41
4.2 Estudo DFT dos compostos de partida (RAM e OXA) e de suas interações	41
4.3 Procedimentos Experimentais	42
4.3.1 Caracterização dos Compostos de partida RAM e OXA	43
4.3.2 Obtenção das dispersões sólidas RAM-OXA	43
4.3.3 Caracterização das dispersões sólidas de RAM-OXA	44

4.3.3.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).....	44
4.3.3.2 Estabilidade física	45
4.3.3.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD) no UV.....	45
4.3.3.4 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	46
4.3.3.5 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA).....	46
4.3.3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	46
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
5.1 Estudo DFT dos compostos de partida (RAM e OXA) e estudo teórico da interação entre estes compostos.....	47
5.1.1 Estudo DFT dos compostos de partida (RAM e OXA)	47
5.1.2 Estudo Teórico da Interação Intermolecular entre o RAM e o OXA.....	53
5.2 Caracterização dos Compostos de partida RAM e OXA.....	55
5.2.1 Ramipril (RAM)	55
5.2.1.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).....	55
5.2.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	56
5.2.2 Ácido Oxálico (OXA).....	57
5.2.2.1 Difração de Raio X pelo método do pó (DRXP)	57
5.2.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	58
5.3 Obtenção dos Co-amorfos RAM-OXA	59
5.4 Caracterização dos Co-amorfos RAM-OXA	60
5.4.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).....	60
5.4.1.2 Estabilidade física dos co-amorfos RAM-OXA	62
5.4.2 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD) no UV	63
5.4.3 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	64
5.4.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	68
5.4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	75
6. CONCLUSÃO.....	78
7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	79
REFERÊNCIAS.....	81
APÊNDICE I.....	92

1. INTRODUÇÃO

Os materiais estão cada vez mais presentes no nosso dia-a-dia, em diversas áreas como produção de alimentos, comunicação, transportes, farmacológica, entre outras. O desenvolvimento da sociedade está relacionado à sua capacidade de produzir e manipular materiais para satisfazer suas necessidades. As propriedades de um material podem ser alteradas por meio de tratamentos térmicos e pela adição de outros constituintes, e o desenvolvimento dessas tecnologias, que nos disponibilizam materiais otimizados, podem facilitar a nossa vida¹.

Os fármacos ou insumos farmacológicos ativos (IFAs) são materiais elaborados para prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas. Estes compostos são definidos como a principal substância química responsável pela ação medicamentosa, apresentando estrutura química definida e dotado de propriedades farmacológicas. Além disso, a eficácia terapêutica de um fármaco está associada às suas propriedades físico-químicas, características estruturais, tamanho de partículas e ocorrência de polimorfismo².

No processo de obtenção de um IFA, a via de administração do medicamento e o padrão de distribuição do fármaco são considerados como principais fatores na eficiência do medicamento. Dentre estas vias estão a intramuscular, subcutânea, intravenosa e ingestão oral³. Contudo, a via considerada mais segura, conveniente e econômica é a via oral, que representa uma forma simples e relativamente segura de acesso do fármaco à circulação sistêmica através do trato gastrointestinal⁴. Ao longo dos anos, a indústria farmacêutica busca melhorar as propriedades físico-químicas dos IFAs, visto que a baixa taxa de dissolução e a reduzida hidrossolubilidade podem afetar consideravelmente a eficácia terapêutica dos fármacos. Assim, uma das abordagens que tem sido muito utilizada com o intuito de sanar essas dificuldades, consiste na obtenção de dispersões sólidas de fármacos⁵.

As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) podem ser obtidas a partir da mistura de duas ou mais espécies químicas por moagem mecanoquímica líquido-assistida. Esta técnica produz uma redução no tamanho da partícula do fármaco, aumentando a uniformidade e superfície de contato do mesmo, resultando em uma dissolução e absorção mais rápida. As DSFs podem ser do tipo cocristais, co-amorfos, polimorfos, sais, hidratos e solvatos⁶. Assim, a ação da DSF consiste em dispersar um componente farmacologicamente ativo em um carreador ou matriz no estado sólido, a fim de aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução do IFA².

Estas dispersões apresentam características estruturais e químicas diferentes da apresentada pelo fármaco em sua forma cristalina, podendo causar mudanças na estabilidade térmica e na absorção do fármaco, o que está relacionado diretamente com a eficiência do mesmo, assim como sua capacidade de ser solúvel em água, influenciando no percentual de aproveitamento da substância pelo organismo⁷. Os IFAs que apresentam baixa solubilidade aquosa pertencem às Classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)⁸, tal como o Ramipril (RAM), que pertence à Classe II⁹.

O RAM é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Esta patologia caracteriza-se por ser crônica, multifatorial e levar a níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA)¹⁰. Geralmente, ela está associada a alterações metabólicas, funcionais e estruturais de órgãos alvos como o encéfalo, coração, rins e os vasos sanguíneos¹¹ o que pode trazer sérios prejuízos à saúde humana, especialmente quando na presença de fatores de risco como sedentarismo, tabagismo, obesidade e ingestão elevada de sal¹⁰.

O RAM atua como um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Ele é um composto altamente lipofílico e pouco solúvel em água, favorecendo uma baixa biodisponibilidade oral absoluta (entre 28 a 35%)^{12; 13}. Portanto, aumentar a solubilidade aquosa e a dissolução do RAM é de importância terapêutica. Para tanto, o método de dispersão sólida é uma das abordagens seletivas para alcançar esta terapia ideal, particularmente para drogas com baixa solubilidade aquosa¹⁴. Até o momento, poucos estudos foram publicados envolvendo a obtenção de DSFs de RAM. Os seguintes autores obtiveram DSs de RAM com os respectivos coformadores: Vakhariya (2020) utilizou os polímeros β -ciclodextrina e Hidroxipropilcelulose¹⁵, Jagdale (2012) Hidroxipropilcelulose e poloxômero¹⁴, Kumar (2020) e Choudhary (2019) utilizaram Polivinilpirrolidona (PVP) e Polietilenoglicol (PEG)^{9; 16}, Mutagond (2018) utilizou quitosana na obtenção de um co-amorfo de RAM¹⁷, Bhattacharya (2012) obteve um sal de ramipril com o coformador tris (hidroximetil) aminometano¹⁸.

O ácido oxálico (OXA) é um dos mais simples ácidos dicarboxílicos e pode ser encontrado naturalmente em vegetais folhosos como alface e espinafre¹⁹. Alguns estudos publicados utilizaram o ácido oxálico (OXA) como coformador para a obtenção de DSFs. Assim, Alatas (2015) obteve um cocrystal de Telmisartan²⁰, Tanaka (2020) cocrystal de Teofilina²¹, Othman (2018) cocrystal de Ibuprofeno²², Fung (2018) co-amorfo de cetoconazol²³.

Diante deste contexto, torna-se necessária a realização de estudos visando a obtenção

de dispersões sólidas do RAM, objetivando a melhoria da sua dissolução, favorecendo o aumento da sua biodisponibilidade oral e da sua eficácia terapêutica no tratamento medicamentoso da HAS.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este estudo teve como objetivo principal a obtenção e a caracterização térmica, espectroscópica e estrutural de co-amorfos do Ramipril (RAM), utilizando como coformador o Ácido Oxálico (OXA).

2.2. Objetivos Específicos

- Realizar a modelagem molecular dos compostos de partida (RAM e OXA), bem como a investigação da interação entre estes compostos, utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT);
- Obter co-amorfos do RAM, utilizando o OXA como coformador via moagem mecanoquímica líquido-assistida (MMLA);
- Caracterizar os co-amorfos obtidos por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR); espectroscopia de reflectância difusa (ERD);
- Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e por calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Verificar a estabilidade física dos co-amorfos obtidos neste estudo por DRXP.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Dispersões sólidas de Fármacos

A maioria dos fármacos na sua forma sólida possui baixa solubilidade aquosa, e isso vem sendo um desafio para a indústria farmacêutica, visto que, a solubilidade é um fator importante para a absorção do medicamento²⁴. O objetivo é obter um sistema onde a estrutura cristalina seja alterada, modificando a sua velocidade de dissolução²⁵. As dispersões sólidas são obtidas a partir de uma mistura sólida de duas ou mais espécies químicas, e podem existir em diferentes formas, apresentando estrutura e características diferentes, dentre eles temos os cocristais, amorfos, polimorfos, sais, hidratos e solvatos⁶. As DS podem ser obtidas por diferentes métodos, os quais são definidos a partir das características dos compostos de partida utilizados (fármaco e coformador). Entre os métodos de obtenção de dispersões sólidas, destacam-se: evaporação lenta de solvente, fusão, moagem mecanoquímica e spray drying^{26; 27}.

A utilização de formas amorfas dos fármacos pode ser uma abordagem vantajosa no aumento da solubilidade de fármacos da Classe II do SCB. Um material amorfo encontra-se num estado de energia mais elevado, quando comparado com a sua forma cristalina. Com o aumento da mobilidade no sistema ocorre então um aumento da solubilidade do fármaco amorfo²⁸. Contudo, compostos no estado amorfo são conhecidos por possuírem fraca estabilidade termodinâmica, e podem cristalizar durante o tempo de armazenamento, diminuindo a sua vantagem em termos de solubilidade²⁹. Os polimorfos são materiais em que as moléculas de um dado composto se organizam em duas ou mais formas, com estruturas cristalinas diferentes. Tais variações podem ser vistas nos padrões de difração de Raios X. Os polimorfos possuem então diferentes características físicas e químicas, nomeadamente no que concernem pontos de fusão e solubilidades²⁹.

Os solvatos são IFAs com moléculas de solventes agregadas à sua rede cristalina. O solvente é capaz de associar-se com o sólido cristalino de diversas maneiras podendo ligar-se à superfície ou à rede do sólido por meio de interações intermoleculares. Em geral, não é desejável utilizar solvatos para produtos farmacêuticos, uma vez que a presença de material orgânico retido pode ser considerada como uma impureza desnecessária no produto³⁰. Hidratos são formados quando a água participa da cristalização. Em hidratos, a água ocupa uma posição definida na estrutura cristalina, geralmente por ligações de hidrogênio e/ou ligação covalente coordenada com molécula do fármaco. Formulações de hidratos não são

muito frequentes e representam apenas uma porcentagem do número total de IFAs. A razão é a sua instabilidade térmica e possibilidade de desidratação durante a secagem³¹.

Os sais são IFAs resultantes de reações entre ácidos e bases, em que ocorre uma transferência de cargas entre a molécula do IFA e o ácido ou base incorporado à unidade constituinte do cristal. Uma vantagem dos sais é que sua solubilidade depende do pH do meio³¹. Os cocristais são compostos sólidos farmacêuticos à temperatura ambiente e com ótimas possibilidades de aplicações. São formas cristalinas constituídas de dois ou mais compostos moleculares neutros, sendo um deles o IFA, geralmente numa proporção estequiométrica definida. A definição do termo farmacêutico “cocristal” ainda está em discussão, mas é definido com um composto sólido multicomponente que contém moléculas de IFA e de coformador, e não se enquadram na classificação de sais ou solvatos³².

3.2 Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do Coformador

A seleção do fármaco e do coformador é uma das principais etapas para o desenvolvimento e obtenção da dispersão sólida. Neste processo é estudada a estrutura da molécula do composto utilizado, com o intuito de identificar os grupamentos funcionais que poderão interagir entre eles, através de ligações de hidrogênio, Van der Waals, ou interações do tipo π - π ³³. Mais de 90% dos IFAs apresentam baixa solubilidade aquosa, e a eficiência de um fármaco está diretamente relacionada a isso³⁴. De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, os fármacos são divididos em quatro classes: I, II, III, IV (Figura 1). Essa classificação está relacionada as propriedades de solubilidade e permeabilidade membranar^{26; 35}.

O coformador tem que ser um composto atóxico, sem efeito adversos, e deve estar na lista do *Food and Drug Administration* (FDA), que apresenta mais de 300 substâncias utilizadas como complementos alimentares. Os grupos funcionais dos coformadores precisam interagir com os grupos funcionais disponíveis no fármaco, resultando em uma nova formulação, mas que mantenha o princípio ativo do IFA³⁶.

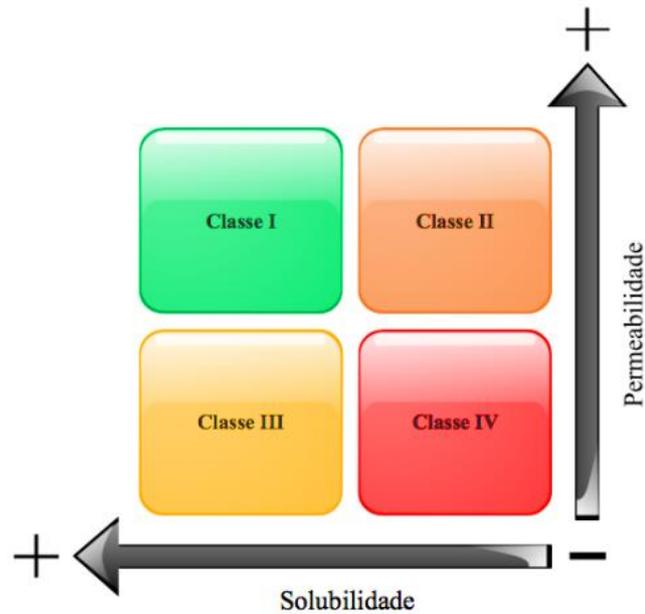


Figura 1 – Classificação dos fármacos de acordo com o SCB.
Fonte: Adaptado de REY²⁹.

3.3 Ramipril (RAM)

O ramipril (RAM) é um agente anti-hipertensivo da classe farmacológica dos inibidores da ECA e também é usado em combinação com outros medicamentos para tratar várias doenças cardiovasculares³⁷. O RAM é o pró-fármaco de seu metabólito ativo, o ramiprilato. Enzimas hepáticas do tipo esterases realizam a conversão do ramipril em ramiprilato. A absorção desse metabólito ocorre de forma rápida, alcançando máxima concentração plasmática três horas após sua ingestão. O ramiprilato inibe a enzima conversora de angiotensina - ECA (Dipeptidilcarboxipeptidase I), causando efeito farmacológico vasodilatador e reduzindo a pressão arterial⁹.

O RAM é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica associados à insuficiência cardíaca congestiva. De acordo com a OMS, a principal causa de morte no mundo são as doenças cardiovasculares³⁸, sendo a hipertensão uma das principais doenças crônicas que levam às disfunções cardíacas³⁹. O RAM é indicado para pacientes pós-infarto do miocárdio e/ou com complicações renais, por isso tem significativa importância clínica frente aos outros anti hipertensivos, e sua excreção é feita pelos rins, após a conversão em ramiprilato e em alguns metabólitos inativos. A dose diária oral do ramipril varia de 1,25 mg a 20,00 mg, podendo ser ingestão única ou fracionada^{16; 40}.

A Figura 2 apresenta a estrutura química do RAM, que é denominado quimicamente

como (2S,3aS,6aS)-1-carboxila-3fenilpropilalanil octahidrociclopenta[b]pirrol-2-ácido carboxílico, 1-etil-éster. Sua fórmula molecular é $C_{23}H_{32}N_2O_5$. Este composto possui grupos ionizáveis, com 1 carboxila ácida (ioniza adotando carga negativa) e 1 amina secundária básica (ioniza adotando carga positiva)⁴¹ com valores de $pK_{a1} = 3,74$ (ácido carboxílico) e $pK_{a2} = 5,15$ (amina secundária)⁴².

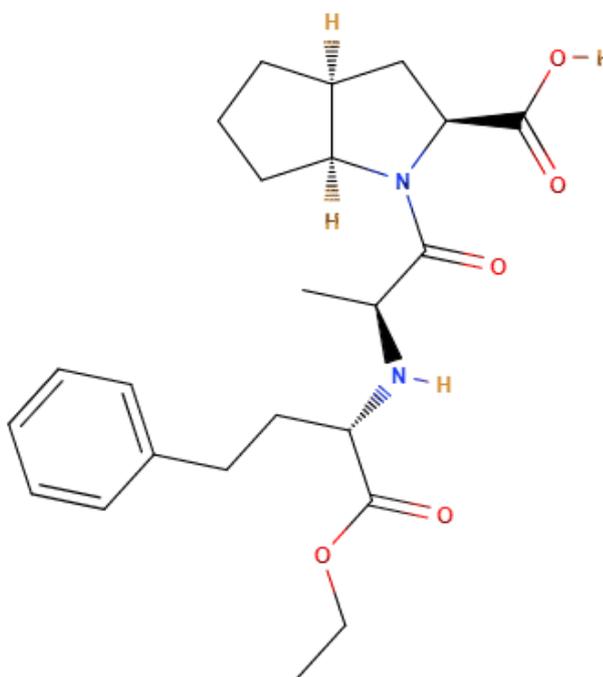


Figura 2 - Estrutura química do RAM.

O RAM é suscetível à decomposição em condições comuns de processamento e armazenamento, pois é sensível a fatores como estresse mecânico, umidade, temperatura e pH³⁷. Ele é um fármaco altamente lipofílico e pouco solúvel em água, solúvel em metanol. Com biodisponibilidade absoluta de 28-35%⁴³, possui peso molecular de 416,5 g/mol e temperatura de fusão a 109 °C⁴⁴. De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), o RAM é da Classe II com baixa solubilidade e alta permeabilidade¹⁴, e apresenta grupo espacial ortorrômbico $P2_12_12_1$, $a = 7.4845$ (11) Å, $b = 13.937$ (2) Å, $c = 22.012$ (3) Å, $\alpha(^{\circ}) = 90$, $\beta(^{\circ}) = 90$, $\gamma(^{\circ}) = 90$ ⁴⁰. A Figura 3 (a) apresenta a célula unitária e (b) o padrão de difração de raios X do RAM.

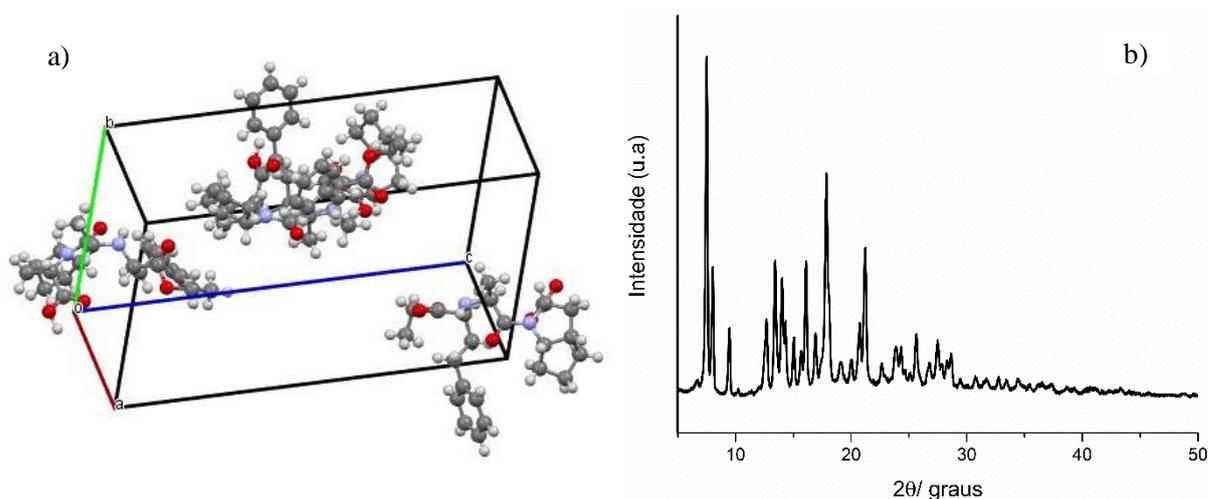


Figura 3 – Célula unitária (a) e padrão de difração de raios X (b) do RAM⁴⁰.

O RAM, por apresentar baixa hidrossolubilidade é classificado pelo SCB como fármaco da Classe II. Assim, ele pode apresentar ação terapêutica reduzida devido à sua baixa taxa de dissolução. Desta forma, é importante a busca por novas formas farmacêuticas de RAM, visando o aprimoramento de suas propriedades físico-químicas. A Tabela 1 apresenta alguns trabalhos que foram propostos para a síntese de dispersões sólidas deste IFA.

Tabela 1 – Dispersões sólidas relacionadas para o RAM

Dispersão sólida	Coformador	Solvente	Obtenção	Referência
Co-amorfo	Quitosana		Spray-drying	17
Sal	Tris (hidroximetil) aminometano	Etanol/Água	Método da Suspensão	18
	β -ciclodextrina e Hidroxipropilcelulose			15
Sistema Eutético	Hidroxipropilcelulose e poloxômero	Metanol	Evaporação de Solvente	14
	Polivinilpirrolidona (PVP) e Polietilenoglicol (PEG)	Metanol/Água	Liofilização	9
	Polivinilpirrolidona (PVP) e Polietilenoglicol (PEG)	Metanol	Evaporação de Solvente	45

3.4 Ácido Oxálico

O ácido oxálico (OXA) é um composto orgânico com a fórmula $C_2H_2O_4$ (Figura 4), formado por uma ligação covalente entre dois ácidos carboxílicos⁴⁶. Este composto é um sólido cristalino que forma uma solução incolor na água. O mesmo pode ser encontrado em diversos alimentos, como chocolate e em alguns vegetais, como alface e espinafre^{47; 48; 49}. O OXA possui dois valores de pKa, referentes aos dois grupos carboxílicos, no qual, $pK_{a1} = 1,25$ e $pK_{a2} = 4,48$, e pode ser encontrado nas formas anidra e dihidratada.

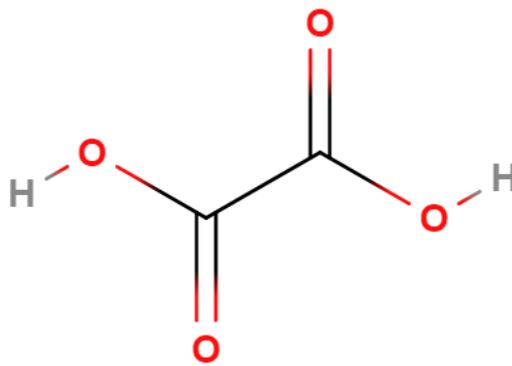


Figura 4 – Estrutura química do ácido oxálico.

O OXA anidro apresenta duas formas polimórficas: a forma α e a forma β . A Fase α (Figura 5) é a mais estável e ela exibe estrutura cristalina do tipo ortorrômbica, com quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial Pbcn e parâmetros de rede iguais a: $a = 6,559(1) \text{ \AA}$, $b = 6,094(1) \text{ \AA}$ e $c = 7,852(1) \text{ \AA}$ ⁵⁰.

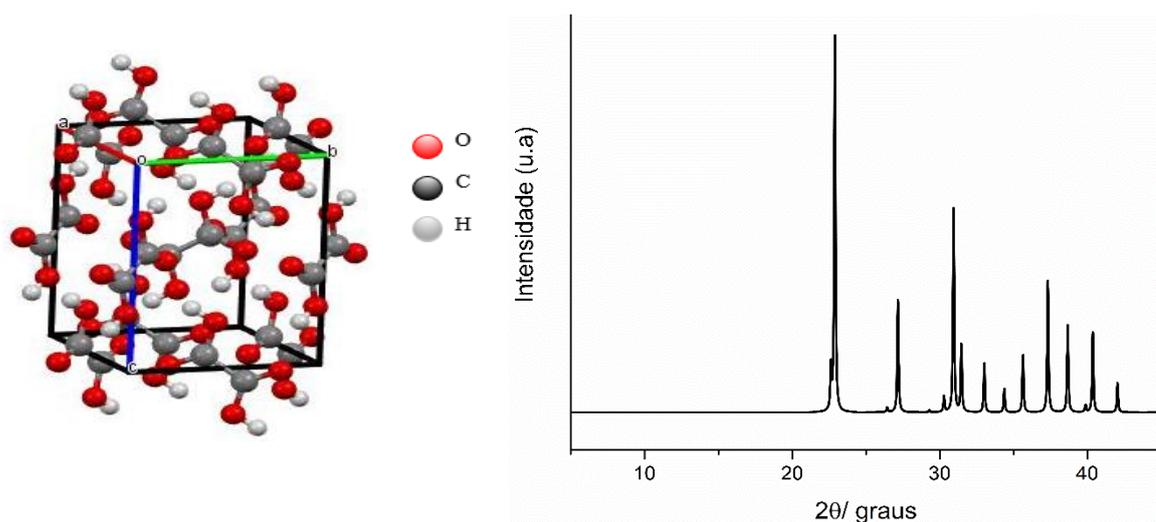


Figura 5 – Célula unitária do ácido α -oxálico e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXALAC06⁵¹.

A fase β (Figura 6) cristaliza no grupo espacial P21/c com duas moléculas centrossimétricas em uma célula unitária de dimensões $a = 5,330 (4)$, $b = 6,015 (5)$, $c = 5,436 (4)$, $\beta = 115,83 (3) \text{ \AA}^2$.

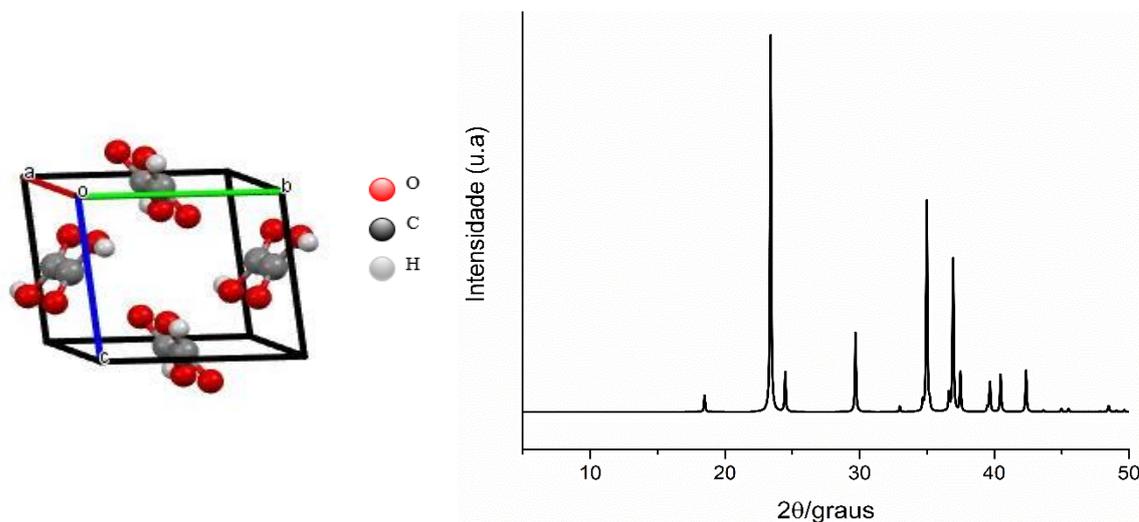


Figura 6 – Célula unitária do ácido β -oxálico e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXALAC07⁵¹.

Enquanto o OXA na sua forma dihidratada (Figura 7) possui estrutura cristalina correspondente ao sistema cristalino monoclinico, com grupo espacial P21/n e parâmetros de rede: $a = 6,090(1) \text{ \AA}$, $b = 3,496(1) \text{ \AA}$, $c = 11,835(1) \text{ \AA}$ ⁵³. Tais características polimórficas e pseudopolimórficas podem influenciar nas propriedades termodinâmicas, físico-químicas e físicas, como solubilidade, temperatura de fusão e ponto de ebulição⁵⁴.

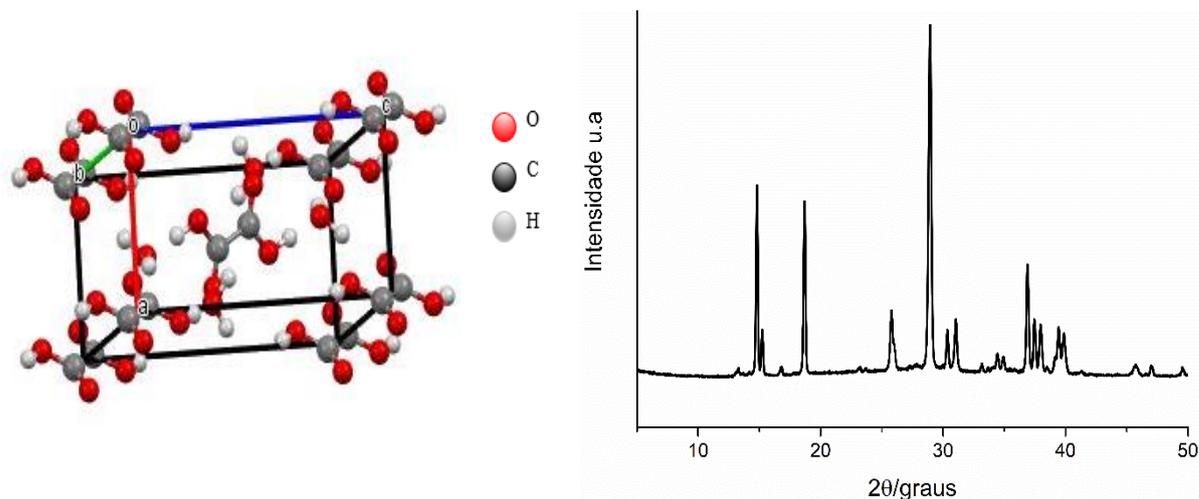


Figura 7– Célula unitária do Ácido Oxálico dihidratado e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXACDH04⁵³.

A Tabela 2 apresenta alguns estudos publicados utilizam o OXA como coformador para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos.

Tabela 2 – Dispersões sólidas relatadas utilizando o OXA como coformador

Dispersão sólida	IFA	Solvente	Obtenção	Referência
Cocristal	Telmisartan	Metanol	MMLA	20
Cocristal	Teofilina	Água	Liofilização por spray	21
Cocristal	Ibuprofeno	Etanol/ Propanol	MMLA	22
Co-amorfo	Cetoconazol	Metanol	Spray dryer	23
Co-amorfo	Dapsona	Metanol	MMLA	19

3.5 Química Computacional

A química teórica compreende métodos baseados em mecânica quântica (métodos *ab initio*, semiempíricos e a Teoria do Funcional da Densidade – DFT) e mecânica clássica (métodos de mecânica molecular) e tem-se tornado bastante popular nos últimos anos. A evolução da química teórica possibilitou sua aplicação em diversas áreas de pesquisa, sendo utilizada como ferramenta para a realização de cálculos que visam determinar propriedades de diversas classes de materiais, ajudando na obtenção de resultados, mesmo quando é difícil a

determinação experimental de algumas dessas propriedades⁵⁵.

Atualmente, os cálculos teóricos nos permitem prever as energias de vários processos químicos, calcular com exatidão as geometrias de diferentes sistemas, obter espectros vibracionais, eletrônicos e nucleares de diversas estruturas moleculares, além de prever resultados experimentais e de nos auxiliar na interpretação destes⁵⁶.

Os métodos quanto-mecânicos são os mais apropriados quando se trata de transições eletrônicas, formação ou quebra de ligações, pois estes consideram a estrutura molecular como um conjunto de núcleos e elétrons. No entanto, esses métodos necessitam de um formalismo matemático que considere o comportamento ondulatório dos elétrons (dualidade partícula-onda). Podemos considerar a Equação 1 para o cálculo de propriedades como a energia E , que considera o comportamento ondulatório⁵⁷:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad (\text{Equação 1})$$

Onde, H é o operador Hamiltoniano (a soma de operadores para a energia cinética e para a energia potencial) e $\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r})$ é a função de onda, que depende das coordenadas de todos os núcleos (\mathbf{R}) e elétrons (\mathbf{r})⁵⁷.

Como a Equação 1 não apresenta solução analítica, solução exata para cálculo de energia quando se tem muitos átomos presentes, faz-se necessário recorrer a alguns métodos de aproximação. O método de Hartree-Fock (HF) é um dos mais conhecidos⁵⁸.

Uma classe alternativa a este método, baseada na densidade eletrônica e originada na década de 60 é a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – Density Functional Theory). O tempo computacional para cálculos via DFT é da mesma ordem de cálculos HF, permitindo, assim, que sistemas de porte médio e grande possam ser estudados e, além disso, incluem efeitos de correlação eletrônica, tornando-o um interessante e importante aliado na obtenção de propriedades eletrônicas de átomos, moléculas e sólidos em seu estado fundamental^{55; 58}.

No método DFT, a energia de um sistema eletrônico pode ser descrita em termos da densidade de probabilidade eletrônica total, ρ . Para um sistema de N elétrons, ρ representa a densidade eletrônica total em um ponto do espaço. A energia eletrônica, E , é um funcional desta densidade, representada como $E[\rho]$, no sentido de que para uma dada função existe uma única energia correspondente⁵⁹. Tal método possui determinadas características como parâmetros otimizados ou empíricos em seus funcionais, que o tornam de uso “limitado e restrito” à escolha do sistema em estudo^{58; 60}.

Os métodos teóricos e computacionais podem ser grandes aliados na descoberta de

novos materiais, como por exemplo, dispersões sólidas de fármacos. Quando for necessário o estudo de sistemas com muitos elétrons, da estrutura eletrônica da matéria, o desenvolvimento de cálculos via DFT torna-se mais conveniente, e pode ser considerada como a melhor proposta para a realização destes cálculos, pois muitas aproximações via DFT podem prever propriedades termoquímicas, parâmetros cinéticos, constantes espectroscópicas, viabilizando a obtenção de diversas propriedades físico-químicas dos sistemas a serem estudados com uma maior precisão em termos de concordância com a parte experimental, sejam eles os compostos de partida e as interações que vão ocorrer na formação das dispersões sólidas⁶¹. O uso de métodos computacionais evita estudos experimentais que demandam bastante tempo e recursos, já que podem viabilizar a economia de reagentes e de tempo, por permitir antever propriedades relacionadas aos sistemas de investigação, como por exemplo, as interações intermoleculares^{62; 63}.

Embora a DFT seja considerada uma alternativa promissora no estudo de sistemas com muitos átomos por apresentar uma maior precisão, ainda existe uma busca para melhorar o estudo de interações que ocorrem a longa distância, e com isso é necessário o uso de funcionais de densidade que apresentem um aprimorado desenvolvimento⁶⁴. O funcional híbrido B3LYP, contém 20% de troca Hartree-Fock (HF), e é geralmente utilizado para calcular a mobilidade do portador de processos de transporte de carga. Os funcionais DFT M06-2X, CAM B3LYP, LC- ω PBE e ω B97xD são mais adequados em relação ao B3LYP, pois contabilizam adequadamente interações não covalentes, sendo melhores para calcular a mobilidade de carga de sistemas maiores de elétrons π conjugados. Entre os funcionais citados anteriormente, o ω B97xD foi considerado o mais preciso na explicação das interações não covalentes⁶⁵.

Durante a aplicação de métodos de química quântica, estes estudos são associados com conjuntos de funções de base, que são empregados para o desenvolvimento de cálculos de propriedades de diversos sistemas. Os conjuntos de funções de base são funções matemáticas utilizadas para a construção de função de onda. A precisão dos cálculos relaciona-se diretamente com um conjunto de funções de base adequado para o sistema, ou seja, a escolha adequada trata-se de um importante fator para a obtenção de resultados próximos ao sistema real estudado⁶⁶. Dentre os conjuntos de funções de base temos o 6-311, que é muito utilizado pois oferece uma maior flexibilidade na apresentação de sistemas com polarização de elétrons de valência, sendo comprometidos com o ajuste de funções de base mínima saturadas. Estes conjuntos apresentam níveis internos de energia que são saturados com seis funções de base, onde essas funções desempenham aproximações da energia total e

desconsideram o efeito de correlação eletrônica^{66; 67; 68}.

Alguns estudos publicados utilizam o estudo DFT para prever a ocorrência de interação intermolecular entre fármacos pouco solúveis e diferentes coformadores e assim presumir a obtenção de dispersões sólidas. Dentre alguns trabalhos destacam-se a obtenção de co-amorfos de Rifampicina⁶⁹, de Clorpropamida e Tolbutamida utilizando a Trometamina como coformador⁶⁶. Além disso, o estudo DFT também foi utilizado na investigação da Dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador, para a obtenção de co-amorfos¹⁹.

3.6 Obtenção de dispersões sólidas de fármacos

A escolha do método de obtenção é um importante pré-requisito no desenvolvimento da DS, sendo necessária a avaliação do método utilizado, objetivando escolher aquele que seja mais eficiente com relação à dissolução e a estabilidade dos produtos obtidos⁷⁰. Dentre as metodologias frequentemente utilizadas podem ser citadas a evaporação de solvente⁷¹, cristalização em solução, adição de anti-solvente, método da suspensão (*slurry*), moagem mecanoquímica, moagem líquida assistida, entre outras, como a metodologia de síntese assistida por ultrassom, liofilização, atomização com fluido supercrítico e *spray drying*^{72; 73}.

Durante a moagem mecanoquímica líquida assistida (MMLA), após a mistura do IFA com o coformador, é adicionado junto à mistura uma pequena quantidade de solvente, e em seguida é realizada a moagem⁷⁴. A MMLA comparada a outras metodologias de obtenção, mostra-se mais eficiente na formação de novas dispersões sólidas, devido ao tempo e quantidade de material obtido ao final. Outra grande vantagem, trata-se da quantidade de solvente utilizada na síntese⁷⁵. Considerando todos os benefícios citados, ainda há uma preocupação com algumas desvantagens relacionadas ao processo, uma vez que apresentam diferentes características físico-químicas, bem como menor estabilidade térmica e estrutural.

Quando se realiza a síntese de obtenção de Dispersões sólidas por MMLA, a adição de uma pequena gota de solvente apropriado à mistura de IFA e coformador, resulta em melhorias significativas com cinética de formação mais elevada. Tais melhorias podem ser justificadas pelos graus adicionais de liberdade orientacional e conformacional das moléculas nas várias interfaces, bem como pelo aumento das oportunidades de colisões moleculares. O método MMLA utiliza pouco solvente portanto, é um método econômico, ambientalmente agradável e confiável para o desenvolvimento de novas dispersões sólidas⁷⁶.

3.7 Técnicas de Caracterização de Dispersões Sólidas de Fármacos

A caracterização é uma importante etapa para prever a ocorrência de interação intermolecular entre fármacos pouco solúveis e diferentes coformadores e assim presumir a obtenção de dispersões sólidas. O processo de caracterização é realizado para comparar as características do fármaco, coformador, e da nova dispersão sólida obtida podendo assim avaliar as vantagens da formulação²⁷. As principais técnicas de caracterização são: difração de raios X, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, espectroscopia por reflectância difusa, termogravimetria derivativa, análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial.

3.7.1 Difração de Raios X (DRX)

A difração de raios X é uma das técnicas mais eficientes para a identificação da formação de dispersões sólidas, visto que, estes materiais apresentam novas características cristalográficas⁷⁶. Trata-se de uma ferramenta confiável para obter informações qualitativas relativas à interação de espécies químicas presentes na constituição de materiais cristalinos. Através da observação de eventos como desaparecimento de picos, aparecimento de novos picos ou distorção em picos, estima-se que dois sistemas sólidos estão interagindo juntos e formando um novo sistema que apresenta características diferentes dos compostos de partida. Quando usada em conjunto com análise térmica, pode definir a melhor razão estequiométrica na identificação de polimorfos, e resolução de estrutura cristalina⁷⁷.

Os Raios X são uma forma de radiação eletromagnética com altas energias e comprimento de onda pequenos com tamanhos de 0,1 a 100 Å, e se localizam entre a região dos raios γ e ultravioleta do espectro eletromagnético. A difração irá ocorrer quando um feixe destes raios incide sobre um material sólido e uma parte sofre uma dispersão ou espalhamento em todas as direções, originada pelos elétrons associados a cada átomo que se encontra no caminho óptico do feixe⁷⁸. Esse espalhamento pode ocorrer de duas formas, coerente e incoerente. Na forma coerente, onda espalhada possui direção definida, com mesma energia e fase daquela incidente, e é caracterizada como interação elástica. Na forma incoerente, a onda espalhada não apresenta direção definida, apresentando energia e fase diferentes da inicial, caracterizada como interação inelástica. Apenas com o espalhamento coerente se faz possível a identificação das substâncias em análise⁷⁹.

A Figura 8 apresenta uma representação do fenômeno de difração de Raios X para

materiais cristalinos.

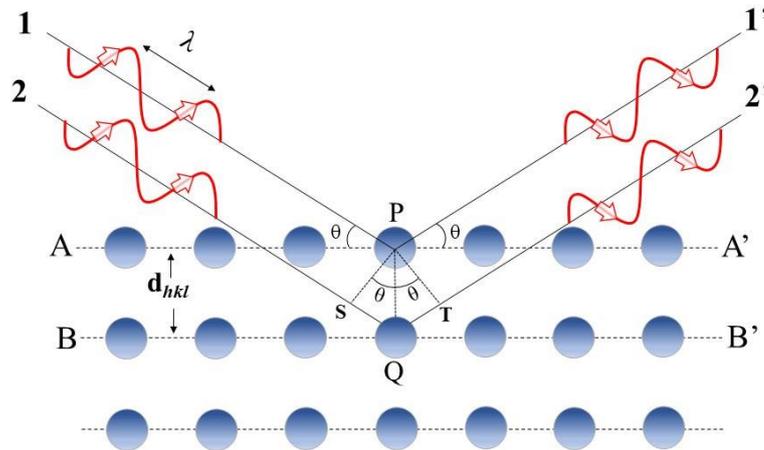


Figura 8 – Representação da difração de Raios X por dois planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} .

Para que ocorra a observação deste fenômeno no estudo de materiais sólidos, ele deve acontecer de acordo com fundamentos estabelecidos por William Henry Bragg e seu filho William Laurence Bragg, os quais estabelecem a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos da estrutura cristalina. Bragg observou que para ocorrer à interferência construtiva (colisão elástica ou espalhamento coerente) da radiação espalhada, seria necessário que o espalhamento obedecesse à condição expressa na Equação 1, que ficou conhecida como lei de Bragg⁸⁰.

$$n\lambda = 2 d_{hkl} \cdot \sin \theta \quad (\text{Equação 2})$$

Onde n é a ordem de reflexão, que pode ser qualquer número inteiro consistente com o fato de que $\sin \theta$ não pode exceder a unidade. Desta forma, temos uma expressão simples que relaciona o comprimento de onda dos Raios X com o espaçamento interatômico ao ângulo do feixe difratado¹.

A DRXP permite um grande número de análises, bem como a identificação e quantificação das fases de um sistema policristalino, e é muito utilizada na indústria farmacêutica principalmente no controle de qualidade e identificação de fases amorfas de medicamento, fato importante uma vez que propriedades como eficácia terapêutica, toxicidade, estabilidade e biodisponibilidade podem ser afetadas⁸¹.

3.7.1.1 A DRX e o Método de Rietveld

O método Rietveld foi desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969, baseado nas intensidades do perfil de difração de raios X das substâncias. O método é utilizado para refinamento de estruturas cristalinas, o que reforça os dados obtidos por DRXP quando é preciso identificar amostras cristalinas e formas polimorfas, pois o método permite extrair uma grande quantidade de informações contidas nos difratogramas de Raios X. O método fundamenta-se no ajuste de um difratograma experimental a uma curva teórica, possuindo características dos picos correspondentes ao átomo e sua organização na célula unitária de um determinado sistema cristalino. Para a realização deste ajuste utiliza-se o tratamento matemático dos mínimos quadrados, o que objetiva minimizar a diferença entre os pontos de um padrão calculado em relação ao padrão de experimental de uma amostra^{82; 83; 84}

O progresso do refinamento é controlado por índices de concordância, onde os mais utilizados são o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade do ajuste (S), que é a razão de R_{wp} sobre o R_{exp} estatisticamente esperado. Este ajuste é a relação entre R_{wp} e R_{exp} (fator estatisticamente esperado), os quais são definidos como⁸³:

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum Wi|Y_{obs} - Y_{calc}|^2}{\sum Wi(Y_{obs})^2}} \quad (\text{Equação 3})$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum Wi(Y_{obs})^2}} \quad (\text{Equação 4})$$

$$(S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (\text{Equação 5})$$

Após a realização do refinamento, o valor de R_{wp} pode variar na faixa de 10 - 20%. Quanto mais o valor de S se aproximar de 1,0 significa que o R_{wp} atingiu o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) para aquele determinado dado, resultando em um padrão DRXP ajustado^{85; 86}.

3.7.2 Espectroscopia no Infravermelho (IR)

A espectroscopia no infravermelho (IR) é uma técnica que mede a absorção da radiação infravermelha por ligações químicas em um material. Grupos funcionais, tendem a absorver radiação IR na mesma faixa de frequência, independentemente da estrutura do resto da molécula em que o grupo funcional está. Essa correlação entre a estrutura de uma molécula e as frequências em que absorve radiação IR permite que a estrutura de moléculas desconhecidas seja identificada⁸⁷.

A radiação infravermelha corresponde aproximadamente à parte do espectro eletromagnético situado entre as regiões do visível e das micro-ondas (700 a 50.000 nm). Geralmente, divide-se em três regiões: IR próximo, IR médio e IR distante, onde a região do infravermelho médio, de 4000 a 200 cm^{-1} , trata-se da mais utilizada nos estudos dos compostos orgânicos. A radiação que é absorvida por essas moléculas orgânicas é convertida em energia de vibração, onde determinados grupos funcionais dão origem a bandas em frequência específica, e é justamente a presença destas bandas que permite a obtenção de informações estruturais^{88: 89}. A interação entre a radiação e as moléculas pode ser explicada como a transferência do fóton de IR para a molécula, via absorção, caso a vibração molecular ocasione uma variação no momento dipolo da molécula. Deste modo, a molécula irá produzir o sinal⁹⁰.

As posições dos átomos em uma determinada molécula tendem a variar continuamente em consequência de diversos tipos de vibrações e rotações em torno das ligações da molécula. As vibrações são caracterizadas como estiramentos e deformações angulares. Quando no eixo de uma ligação entre dois átomos ocorre uma variação contínua há uma vibração de estiramento na molécula, se a variação for no ângulo entre duas ligações, há uma vibração de deformação angular, que se caracteriza em quatro tipos: *scissoring*, *rocking*, *wagging* e *twisting*⁹¹.

3.7.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), trata-se de uma função matemática que converte o domínio do tempo para o domínio de frequência. A técnica utiliza o mesmo princípio da espectroscopia no IR, diferenciando somente do domínio onde o espectro é mensurado⁹². A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier é uma técnica analítica amplamente utilizada na caracterização de materiais⁹³. Trata-

se de uma técnica rápida, não destrutiva, de fácil preparação das amostras, pouco ou nenhum consumo de solvente para a análise das amostras. Por estes motivos, o FT-IR é uma importante técnica no estudos de materiais, pois proporciona avaliar alterações nas ligações de hidrogênio, ao observar o deslocamento de bandas. A referida técnica vem sendo muito utilizada pela indústria na caracterização de formulações farmacêuticas^{94; 95}.

3.7.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD)

A interação da radiação eletromagnética com um meio material pode gerar alguns fenômenos óticos. Se o material for transparente, a radiação eletromagnética é transmitida através dele com uma velocidade menor que sua velocidade no vácuo. Esse fenômeno é chamado de transmissão. Ao atravessar o meio material transparente parte da radiação pode ser absorvida por espécies, e esse fenômeno é chamado de absorção⁸⁹.

Muitos métodos de identificação e quantificação de espécies químicas em solução têm sido desenvolvidos. Em tais métodos, o princípio básico é fundamentado nos fenômenos óticos de absorção e transmissão da radiação eletromagnética. Dentre esses métodos, se têm os métodos espectroscópicos de absorção nas regiões do ultravioleta, visível, infravermelho, além da espectrofotometria de absorção atômica, fluorescência de raios-x, entre outros. As amostras são tratadas de forma que se tornem um meio transparente para que a radiação monocromática atravessasse e a luz transmitida ou emitida seja detectada^{96; 97}.

Alguns fenômenos como, espalhamento, reflexão, dispersão e transmissão, podem acontecer quando a radiação eletromagnética incide sobre a superfície de um meio material. Tais fenômenos acontecem de acordo com as características da radiação, do ângulo de incidência e do material analisado. A reflexão é um fenômeno ótico em que a radiação eletromagnética incide sobre a superfície polida (interface que separa dois meios com índices de refração diferentes), com um determinado ângulo em relação a normal, retorna em extensão variável, de forma que o raio refletido em um ponto qualquer da superfície forma um ângulo com a normal igual ao ângulo incidente.

A reflexão da radiação pode ser de quatro tipos: reflexão especular, reflexão difusa, reflexão interna e reflexão atenuada⁸⁹. No caso de substâncias sólidas, a solução que pode ser adotada é a aplicação da espectroscopia de refletância difusa⁹⁸. Em amostras opacas, a reflexão acontece também depois de várias interações da radiação com a superfície de várias partículas. Depois da interação a radiação é refletida em várias direções. As técnicas de análises que se baseiam na medida da intensidade da radiação refletida em todas as direções por uma amostra opaca são denominadas de espectroscopia de reflectância difusa^{97; 99}.

Através da espectroscopia de reflectância difusa podemos obter informações sobre a natureza química da amostra, tanto qualitativas como quantitativas. As informações qualitativas dizem respeito à capacidade de que cada grupo funcional da molécula orgânica tem de absorver energia, em determinada região do UV-VIS, para promoção de vibração entre dois centros (átomos) que compõem determinada ligação. Já a quantificação dessas informações químicas segue a função Kubelka-Munk que relaciona os espectros de reflectância difusa com a concentração de cada molécula presente na amostra, transformando o espectro de reflectância difusa em formato que se assemelha a um espectro de absorvância¹⁰⁰. A função Kubelka-Munk é representada por:

$$F(R) = \frac{(1 - R)^2}{2R} \quad (\text{Equação 6})$$

Onde R é a reflectância difusa absoluta do feixe, ou seja, a razão entre a intensidade refletida pela amostra e a de um padrão não absorvente.

A técnica de reflectância difusa na região do visível e do infravermelho vem se tornado uma importante ferramenta na análise de materiais, sendo aplicada em diversas áreas, como na indústria farmacêutica. A técnica apresenta a vantagem de fornecer informações sem destruir a amostra analisada¹⁰¹.

3.7.4 Análise Térmica

As técnicas de análise térmica são definidas como um conjunto de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto essa substância é submetida a um programa de temperatura controlado e sob atmosfera específica. As vantagens da análise térmica são muitas, podendo ser destacadas: necessidade de uma pequena quantidade de amostra para a realização dos ensaios, fácil preparação da amostra e sua aplicabilidade em diversas áreas (farmacêutica, inorgânica, orgânica, vidros, alimentícia, engenharia e outros¹⁰²).

3.7.4.1 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria (TG) é uma técnica experimental utilizada na caracterização de materiais, conhecida como análise termogravimétrica. A técnica foi definida pela

Confederação Internacional para Análise Térmica e Calorimetria, como uma técnica na qual a mudança de massa de uma substância é medida em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa de temperatura controlada¹⁰³.

A TG é uma das técnicas de análises térmicas mais utilizadas na caracterização de materiais orgânicos e inorgânicos, e tem sido muito utilizada na área farmacêutica, como técnica de avaliação nas possíveis interações entre os componentes ativos e os excipientes, além de auxiliar na caracterização de novos materiais, como as dispersões sólidas de fármacos¹⁰⁴. A técnica fornece resultados quantitativos relacionados a perda de massa de uma amostra em função do tempo ou da temperatura.

As informações sobre as propriedades térmicas do material, como a estabilidade, composição inicial da amostra, composição do resíduo, são fornecidas através das medidas de TG, enquanto a sua derivada, a termogravimetria derivada (DTG) é utilizada para investigar as diferenças entre termogramas, que proporciona melhor visualização dos eventos térmicos correspondentes à variação de massa quando comparadas as curvas TG^{105; 106}. As curvas DTG apresentam as temperaturas iniciais com exatidão e os picos mais intensos ajudam a especificar as reações imprecisas nas curvas TG¹⁰⁷.

Alguns fatores podem interferir nos resultados obtidos, e acabam afetando as características das curvas TG. Tais fatores, podem estar relacionados à amostra, como a quantidade, o tamanho das partículas e outros fatores como a atmosfera do forno, à razão de aquecimento¹⁰⁷.

3.7.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A DTA monitora as variações de temperatura de uma determinada amostra (T_a) de um material de referência termicamente estável (T_r), ($T_r - T_a = \Delta T$), enquanto ambas vão sendo aquecidas ou resfriadas em um forno, a um programa controlado de temperatura¹⁰⁸. A DTA fornece dados sobre eventos térmicos endotérmicos e exotérmicos físicos, como como fusão, transição de fase, ou eventos de alterações químicas, como desidratação, oxidação, decomposição, eventos estes que ocorrem devido a variação de temperatura. Alguns equipamentos de TG realizam também medições das curvas de DTA, possibilitando uma maior precisão das temperaturas e facilitando na observação das curvas de TG^{106; 107; 109}.

Os dados térmicos obtidos pela curva DTA podem ser plotados por um gráfico de diferença de temperatura ou tensão termoelétrica em função da temperatura em que a amostra se encontra¹⁰⁸. A DTA é uma técnica que vem sendo bastante empregada no estudo e

caracterização de polímeros, estudo de estabilidade térmica de materiais fabricados em altas temperaturas, e em compostos orgânicos, para determinação do ponto de fusão e decomposição¹⁰⁷.

3.7.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise térmica derivada da DTA. Com a DSC pode-se medir as temperaturas e o fluxo de calor relativos as transformações dos materiais em função da temperatura e do tempo, enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera específica. Essas medidas, fornecem informações qualitativas e quantitativas acerca de mudanças químicas e físicas decorridas de processos de absorção de calor (endotérmicos), liberação de calor (exotérmicos) ou mudanças na capacidade calorífica¹⁰⁶.

As análises de DSC ocorrem com a colocação, em um forno, da amostra (geralmente em pequenas quantidades de amostra, aproximadamente 5 mg) em cadinho de metal, junto a um outro cadinho de referência (geralmente vazio). A amostra e a referência são então submetidas a um programa controlado de temperatura, ao qual é medido a diferença de energia fornecida à substância amostra e a referência. Com a variação da temperatura podem ser acompanhados os efeitos de calor, associados a eventos térmicos como transições de fase (fusão, sublimação, mudança na estrutura cristalina), desidratação, decomposição entre outras transformações, capazes de ocasionar variações de calor^{107; 110}

A Figura 9 apresenta uma curva DSC com eventos geralmente encontrados nesta análise^{111; 112}.

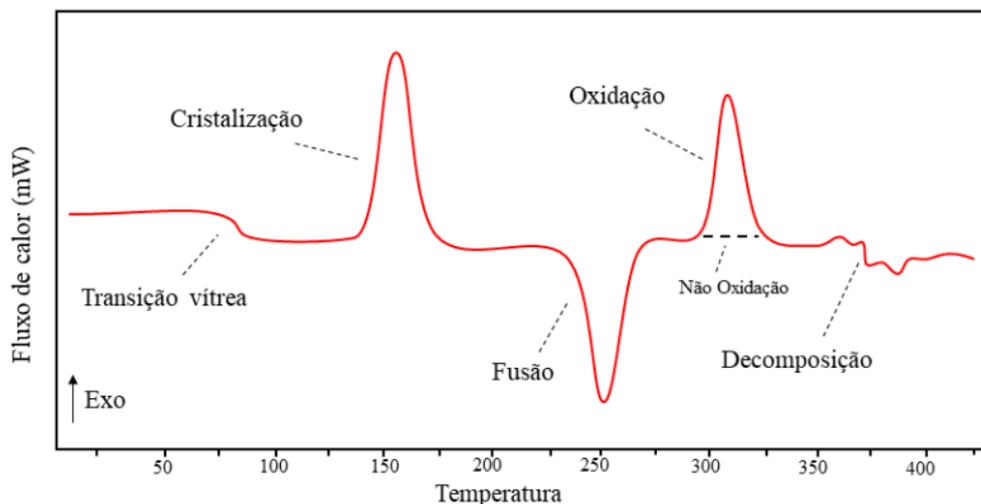


Figura 9- Representação de uma curva DSC com eventos térmicos observados em materiais.
Fonte: Adaptado de ^{111; 112}

Eventos como desidratação, decomposição, mudança na estrutura cristalina, aparecem na curva DSC como eventos endotérmicos. Já os eventos de oxidação, cristalização, aparecem como eventos exotérmicos. Através da técnica DSC também é possível observar eventos característicos de materiais amorfos e polímeros, como a temperatura de transição vítrea^{106; 107}.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes

Os materiais utilizados para os experimentos encontram-se indicados na Tabela 3 (fármaco, coformador e solvente), juntamente com as informações como: peso molecular, ponto de fusão, ponto de ebulição, pureza e fornecedor.

Tabela 3- Reagentes utilizados para obtenção dos co-amorfos de RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0)

Reagente	Função	Fornecedor	Massa Molar (g mol ⁻¹)	T (°C)	Pureza (%)	Fórmula Molecular
Ramipril (RAM)	IFA	Zhejiang Huahai	416,51	109 ^a	≥ 99,5	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₅
Ácido Oxálico dihidratado (OXA)	Coformador	Sigma-Aldrich	126,07	102,0 ^a	≥ 99,0	C ₂ H ₂ O ₄ . 2H ₂ O
Solvente	Função	Fornecedor	Massa Molar (g mol ⁻¹)	T (°C)	Pureza (%)	Fórmula Molecular
Metanol	Solvente	Sigma-Aldrich	32,04	65 ^b	≥ 99,8	CH ₄ O

Nota: Faixa de temperatura de fusão (a), temperatura de ebulição (b).

4.2 Estudo DFT dos compostos de partida (RAM e OXA) e de suas interações

O estudo das moléculas químicas isoladas RAM e OXA, e da interação fármaco-coformador RAM-OXA (1,0:1,0), se deu inicialmente com a aplicação de cálculos computacionais utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). As estruturas moleculares do RAM e OXA foram obtidas no banco de dados cristalográficos Cambridge (CCDC)¹¹⁶, com os respectivos códigos QOQWAU⁴⁰ OXALAC06⁵³. Para a investigação da interação mais favorável entre as moléculas fármaco-coformador foi utilizado o software *ChemCraft*¹¹³ em uma visualização tridimensional (3D), onde foram geradas as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes ao sistemas estudados, para a geração de arquivos de

entrada, utilizados na realização dos cálculos computacionais (*inputs*). Neste mesmo *software* foram realizadas as análises de resultados dos cálculos, bem como a visualização das geometrias otimizadas e outras propriedades dos referidos sistemas. Após a criação dos arquivos de entrada, no qual foi inserido o funcional ω B97xD com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), tanto no estudo dos compostos isolados, como no estudo dos sistemas formados a partir das interações do fármaco-coformador, estes foram submetidos no *software Gaussian 16* que é um programa amplamente empregado em estudos teóricos, para cálculos de estrutura eletrônica¹¹⁴. Os cálculos foram realizados utilizando o *Gaussian16* através de *clusters* em parceria com *ComputeCanada*, através da colaboração do grupo do professor pesquisador Stanislav R. Stoyanov, para a realização da otimização de geometria de cada composto, sendo considerado um mínimo de energia na curva de energia potencial, com todas as frequências positivas¹¹⁵. A escolha do funcional ω B97xD associado ao conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) se deu por apresentarem uma maior precisão nos cálculos dos sistemas em estudo.

Após a realização dos cálculos, que foram realizados no vácuo, novamente foi utilizado o *software Chemcraft*, sendo analisados os arquivos de saída dos cálculos computacionais (*output*) contendo os resultados teóricos calculados. Assim foi possível obter para a molécula do fármaco e do coformador a sua geometria otimizada e as frequências vibracionais. Com as energias dos orbitais HOMO e LUMO foram obtidos os índices de reatividade¹¹⁷ que estão resumidos na Tabela 4, onde mostra a propriedade eletrônica com seu respectivo significado. O cálculo de interação intermolecular RAM-OXA (1,0:1,0) também foi realizado no vácuo.

Baseando-se na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), várias propriedades importantes, tais como o índice de dureza (η), o potencial químico (μ), o índice de maciez (S), o índice de eletronegatividade (χ) são definidos, respectivamente, pelas expressões abaixo⁶²:

$$\eta = \frac{1}{2} (\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}) \quad (\text{Equação 7})$$

$$\mu = \frac{1}{2} (\varepsilon_{\text{LUMO}} + \varepsilon_{\text{HOMO}}) \quad (\text{Equação 8})$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{Equação 9})$$

$$\chi = -\mu \quad (\text{Equação 10})$$

Tabela 4 - Identificação das propriedades eletrônicas do tipo índice de reatividade⁶²

Propriedades^a	Significado
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
LUMO	Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia
<i>gap</i>	Diferença entre os valores de energia dos orbitais HOMO e LUMO
η	Dureza
S	Maciez
μ	Potencial químico
χ	Índice de eletronegatividade

4.3 Procedimentos Experimentais

Visando realizar a interação supramolecular do RAM com diferentes coformadores (Ácido Oxálico – OXA, Ácido Glutâmico – GLU, Alanina – ALA, Glicina – GLI, Prolina – PRO, Metionina – MET, Serina – SER, Taurina – TAU), Tirosina (TIR), Treonina (TRE) e Histidina – HIS) para a obtenção de DSFs de RAM, foram utilizadas as seguintes metodologias: método da suspensão (MS), moagem mecanoquímica líquido-assistida (MMLA) e o método da evaporação lenta do solvente (ELS). Entretanto, como observado a seguir, somente o RAM interagiu com o OXA via MMLA, resultando na formação de co-amorfos. Assim, nas condições experimentais utilizadas, não há evidência de interação dos demais coformadores com o RAM, conforme observado nos resultados descritos no Apêndice I.

4.3.1 Caracterização dos Compostos de partida (RAM e OXA)

Os compostos de partida RAM e OXA foram caracterizados por DRXP, ERD, FTIR, TG/DTG-DTA e DSC, utilizando os mesmos parâmetros analíticos empregados nas análises das DSFs obtidas neste estudo. Em seguida, para verificar a possível ocorrência de poliformismo nestes compostos, eles foram submetidos à MMLA, nas mesmas condições utilizadas para a obtenção das DSFs de RAM-OXA, como descrito no item 4.3.2. Os materiais triturados foram nomeados como RAM_T e OXA_T e também foram caracterizados por DRXP, ERD, FTIR, TG/DTG-DTA e DSC. Os difratogramas das amostras RAM, RAM_T, OXA e OXA_T foram submetidos ao método estatístico de refinamento de Rietveld, tendo como base os dados reportados no Banco de Dados Cristalográficos CCDC ConQuest, em sua versão 5.36, da *Cambridge Structural Database System* (CSD System, 2018).

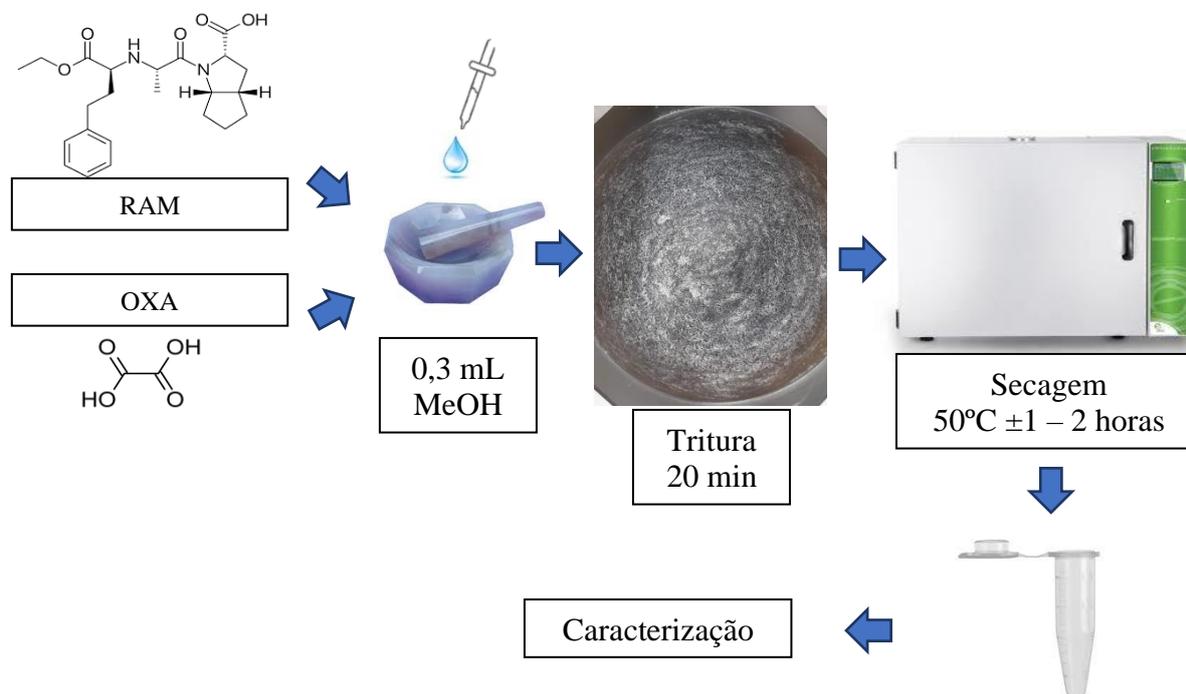
4.3.2 Obtenção das dispersões sólidas RAM-OXA

Visando o preparo das DSFs do RAM-OXA, foi utilizada a metodologia de MMLA (Figura 10). Esta metodologia foi empregada para a obtenção das misturas binárias RAM-OXA em diferentes razões molares, com o objetivo de obter a estequiometria ideal de formação das DSFs.

Conforme descrito na Tabela 5, a partir da pureza dos compostos de partida, foram obtidas massas de 101,00 mg de misturas binárias (RAM-OXA) em diferentes razões molares por MMLA. Para tanto, as massas dos compostos foram pesadas e transferidas para um gral de ágata, onde foram adicionados 0,3 mL de metanol e triturados manualmente durante 20 minutos. Em seguida, para garantir a completa evaporação do solvente, os materiais resultantes foram colocados em estufa com circulação forçada de ar, a 50°C ±1, durante duas horas.

Tabela 5: Razões molares e massas utilizadas para obtenção das dispersões sólidas de RAM e OXA

Nome	Razão Molar (mol)		Massa (mg)	
	RAM	OXA	RAM	OXA
RAM _T	1,0	0,0	101,00	0,00
RAM-OXA (3,0:1,0)	3,0	1,0	91,28	9,25
RAM-OXA (2,5:1,0)	2,5	1,0	89,64	10,90
RAM-OXA (2,0:1,0)	2,0	1,0	87,28	13,27
RAM-OXA (1,5:1,0)	1,5	1,0	83,62	16,95
RAM-OXA (1,0:1,0)	1,0	1,0	77,14	23,46
OXA _T	0,0	1,0	0,00	101,00

**Figura 10-** Esquema metodológico para a obtenção das dispersões sólidas RAM-OXA via MMLA.

4.3.3 Caracterização das dispersões sólidas de RAM-OXA

4.3.3.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)

As análises das DSFs de RAM-OXA foram realizadas no Laboratório de difração de

raios X (LDRX) da UFMA – Campus II Imperatriz, por meio de um difratômetro *PANalytical Empyrean*, utilizando geometria de reflexão Bragg-Brentano (θ - θ) e radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. As medidas foram realizadas utilizando um detector PIXcel3D, com passo de $0,02^\circ$, tempo por passo de 2 segundos e varredura angular (2θ) de 5° a 45° . Em seguida, os difratogramas dos compostos triturados e dos compostos puros foram submetidos ao método estatístico de refinamento de Rietveld, com a finalidade de encontrar polimorfos dos materiais, onde ajustou-se o padrão de difração relatado na literatura de ambos os compostos, em busca da melhor concordância com o resultado experimental. O refinamento foi realizado utilizando o programa GSAS com interface EXPGUI.

4.3.3.2 Estabilidade física

O estudo da estabilidade foi realizado após a confirmação da obtenção dos cinco comorfos de RAM-OXA. Estes materiais foram armazenados a 25°C sob condições secas em dessecadores. A estabilidade física (tendência de recristalização) das amostras foi verificada por medições de DRXP no laboratório de difração de raios X (LDRX) da UFMA – Campus II Imperatriz, em intervalos de sete dias entre cada análise, durante um período de 80 dias.

4.3.3.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa na região do UV (ERD)

As análises por ERD foram realizadas no laboratório LABFARMA (Laboratório de Síntese e Caracterização de Materiais Farmacêuticos) da UFMA – Campus II Imperatriz. Os espectros foram coletados em um espectrômetro *Termo Scientific* modelo *Evolution 220*, com acessório para reflectância difusa, na região de 200 a 380 nm, com tempo de permanência de 1 s e passo de 1 nm.

As análises foram realizadas em um porta-amostra com janela de quartzo, posicionado para retro espalhamento. A partir dos resultados, foram obtidos espectros de reflectância cujas bandas foram ajustadas utilizando o software PeakFit versão 4, com o objetivo de determinar a posição exata de máximo de cada pico.

4.3.3.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de absorção por FT-IR foram obtidos no Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF) da UFMA – Campus II Imperatriz. As análises foram obtidas em três repetições, utilizando um Espectrômetro FTIR, marca Bruker e modelo *Vertex 70V*. Foram realizadas 32 varreduras como média, em resolução espectral de 2 cm^{-1} na região de número de onda compreendido de 400 a 4000 cm^{-1} , que está dentro da região considerada como infravermelho médio. As análises foram feitas utilizando a técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr), preparando pastilhas com composição percentual de 98% de KBr e 2% de amostra, prensadas sob uma carga de 7 toneladas por um tempo médio de 30s.

4.3.3.5 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas simultaneamente utilizando um analisador térmico SDT 2960, TA instruments, no Laboratório de Análise Térmica e Química do Estado Sólido, da UNESP – Campus Bauru. As análises foram realizadas com massas das amostras entre 4,00 a 5,50 mg em cadinho de α -alumina e intervalo de temperatura de 25 a 800°C com taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} .

4.3.3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC das amostras foram obtidas no Laboratório de Análise Térmica (LAT) da UFMA – Campus II Imperatriz. Estas análises foram obtidas por um analisador térmico da marca Shimadzu Instruments, modelo DSC 60, com detecção por fluxo de calor. As medidas foram realizadas com massas de amostras entre 2,00 a 2,30 mg em cadinhos de alumínio abertos. Foi utilizada atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL min^{-1} e com uma taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e intervalo de aquecimento de acordo com a estabilidade térmica de cada material. Posteriormente, a determinação dos parâmetros das curvas (T_{onset} , T_{endset} , T_{pico} e ΔH_f) foi realizada pelo software TA-60 versão 2.1 da Shimadzu Scientific Instruments.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste tópico serão abordados os resultados obtidos durante o desenvolvimento desta pesquisa. Serão abordados os estudos de modelagem molecular do RAM e OXA, sendo apresentados para cada um dos compostos o levantamento de suas propriedades físico-químicas relacionadas as suas estruturas, propriedades eletrônicas e orbitais moleculares, bem como, os resultados relativos ao cálculo de interação intermolecular do fármaco e coformador, a partir do estudo DFT, indicando a interação mais favorável. Também serão abordados, os resultados de caracterização por DRXP, ERD, FTIR, e da caracterização por análise térmica por meio das técnicas TG/DTG-DTA e DSC.

5.1 Estudo DFT dos compostos de partida (RAM e OXA) e estudo teórico da interação entre estes compostos

5.1.1 Estudo DFT dos compostos de partida (RAM e OXA)

As geometrias otimizadas do RAM e OXA foram calculadas empregando-se o funcional DFT ω B97xD e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), considerando todos os átomos livres, utilizando como geometria inicial a estrutura disponível no banco de dados cristalográficos CCDC ConQuest, em sua versão 5.36, da *Cambridge Structural Database System* (CSD System, 2018), identificada com o código QQQWAU para o RAM e o código OXACDH04 para o OXA. As geometrias otimizadas RAM e do OXA foram obtidas considerando-se as moléculas neutras, no vácuo, com multiplicidade de spin = 1 e essas geometrias foram confirmadas como mínimos na superfície de energia potencial por meio de cálculos de frequências (Figura 11).

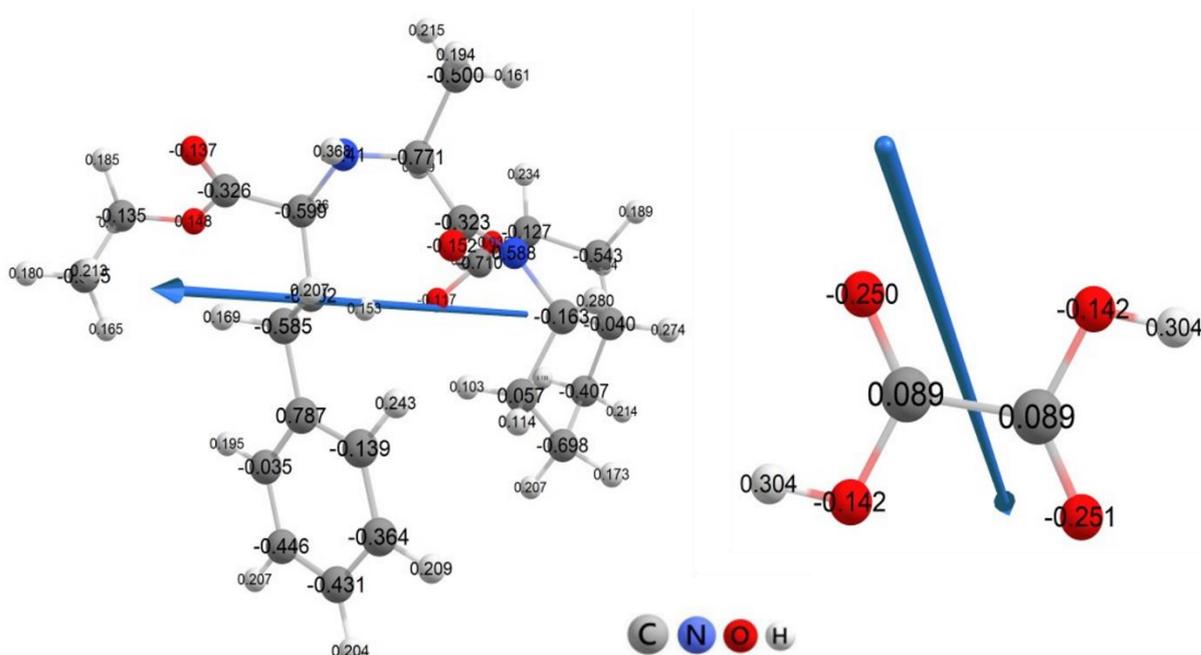


Figura 11- Geometrias otimizadas do RAM (a) e do OXA (b) e seus respectivos vetores de momento dipolo e cargas atômicas parciais, utilizando o método ω B97x-D/6311++G(d,p).

As estruturas do RAM e do OXA apresentaram valores de momento de dipolo de 5,85 D e 0,00 D (Debye), respectivamente. Com isso, podemos concluir que estes compostos são substâncias orgânicas polares, pois apresentam momento dipolo diferente de 0. O vetor de momento de dipolo está direcionado para a região com maior densidade eletrônica. Este momento de dipolo está relacionado com a soma vetorial dos momentos relacionados com as ligações polares individuais, com a disposição espacial dos átomos e com a presença de elétrons não ligantes. Podemos atribuir a baixa solubilidade aquosa do RAM ao tamanho da molécula, especificamente à cadeia carbônica (parte hidrofóbica), pois dependendo do tamanho desta parte, ela torna a parte mais significativa da molécula, e a substância química se torna menos solúvel. Neste caso, as ligações de hidrogênio presentes na molécula do fármaco, não conseguem compensar as ligações de hidrogênio água-água, que precisam ser rompidas para que ocorra o processo de dissolução¹¹⁸.

O mapa de potencial eletrostático (MPE) é uma interessante ferramenta da química computacional, que nos permite abordar e compreender melhor as contribuições eletrostáticas no processo de interação das moléculas. As regiões cujas superfícies têm potencial eletrostático negativo, apontam na molécula os locais passíveis de interação com a área receptora da outra molécula (área positiva). Essas propriedades, são representadas por cores que diferem as regiões ricas em elétrons ou deficientes em elétrons da molécula. Assim, a

região da superfície do potencial eletrostático de cor vermelha, indica alta densidade eletrônica (potencial negativo) e a cor azul, indica baixa densidade eletrônica (potencial positivo)^{119; 120}.

A Figura 12 apresenta o MPE dos compostos de partida com sua superfície transparente. Através do MPE, podemos identificar os grupos funcionais que podem participar de interações intermoleculares. A partir da análise das regiões mostradas no MPE do RAM, foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo) apresentadas em vermelho, localizada em torno dos átomos de oxigênio das hidroxilas e carbonila e dos átomos de nitrogênio das aminas. E as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo) representadas em azul, situadas em torno dos átomos de hidrogênio e carbono. Estes resultados apresentam as possíveis regiões de interação do RAM, nos mostrando os sítios de interação que podem sofrer ataques eletrofílicos/nucleofílicos, viabilizando interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio com o coformador OXA.

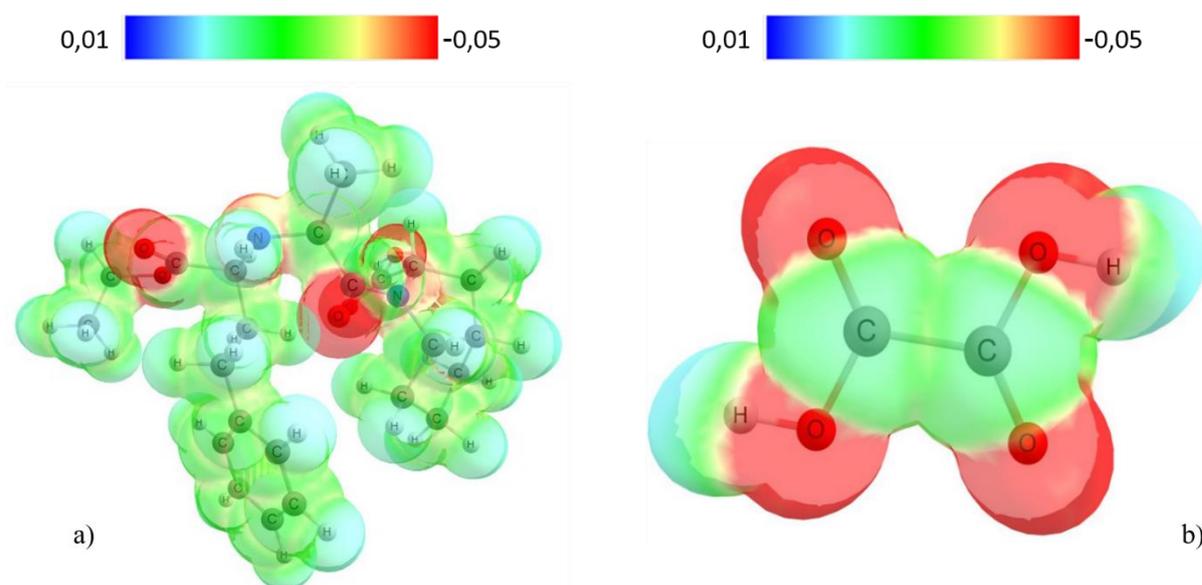


Figura 12 - Mapas de potencial eletrostático dos compostos de partida: (a) RAM e (b) OXA.

Através do MPE da molécula de OXA também apresentado na Figura 12, é possível notar que o OXA apresenta duas regiões de baixa densidade eletrônica (representadas em azul) correspondente aos hidrogênios das hidroxilas ($-OH$), presente nos grupos carboxílicos. Esta região apresenta possibilidade de interação por ligação de hidrogênio com a região de alta densidade eletrônica do RAM. Como para o RAM o MPE indicou como região de alta densidade eletrônica os oxigênios das hidroxilas e carbonila e os átomos de nitrogênio das

aminas, é possível deduzir que as interações possam ocorrer por meio destes grupos funcionais do RAM junto ao grupamento carboxila do OXA, contribuindo assim, para a formação de uma nova dispersão sólida de RAM e OXA.

As Figuras 13 e 14 apresentam os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO dos compostos de partida, que foram calculados a partir das geometrias otimizadas, bem como seus respectivos valores de energia e o $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$. Com a obtenção das energias dos orbitais HOMO e LUMO e com base no estudo DFT podem ser obtidas algumas propriedades destes compostos, como os índices de reatividade. Na Tabela 6 estão reunidos os valores destas propriedades calculadas para os compostos de partida (RAM e OXA).

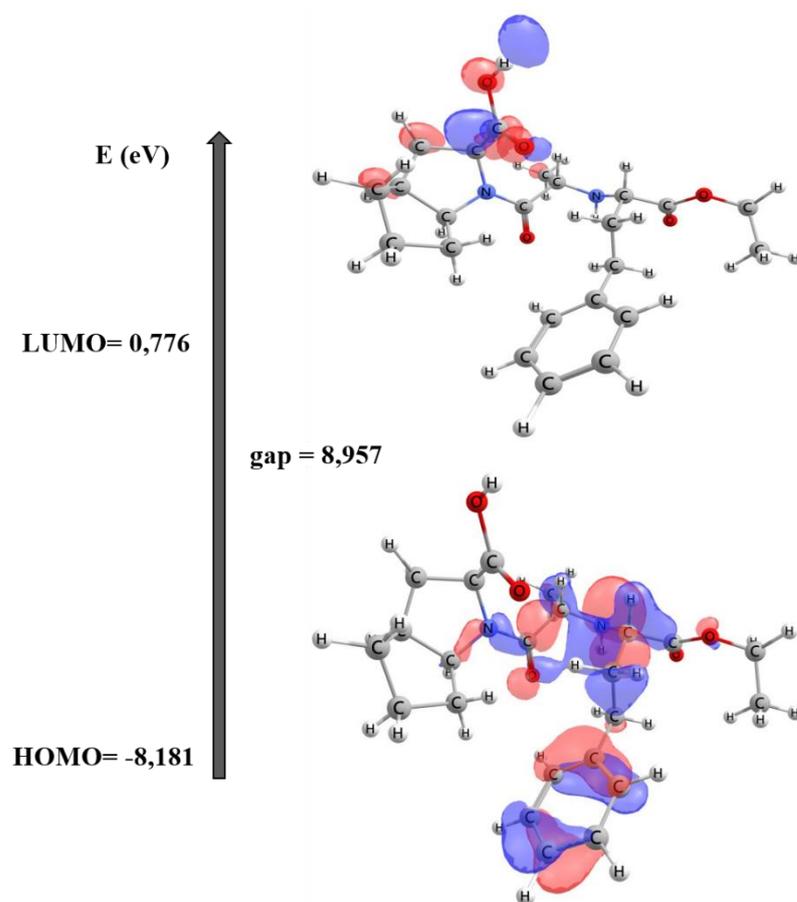


Figura 13 – Orbitais HOMO e LUMO do RAM.

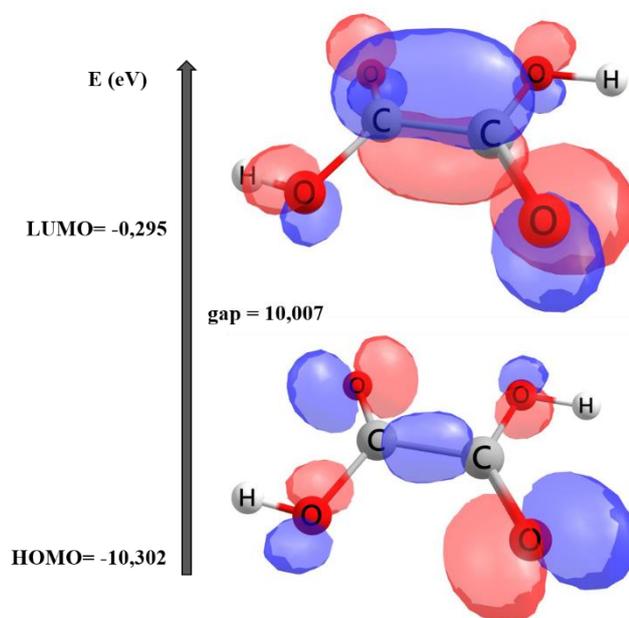


Figura 14 – Orbitais HOMO e LUMO do OXA.

Tabela 6- Valores dos principais índices de reatividade dos compostos de partida RAM-OXA

Propriedades ^a	RAM	OXA
HOMO	-8,18	-10,30
LUMO	0,77	-0,29
<i>gap</i>	8,95	10,00
η	4,47	5,00
S	0,22	0,19
μ	-3,70	5,29
χ	3,70	-5,29
Ω	1,53	2,80

HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = Orbital molecular desocupado de mais baixa energia; *gap* = (HOMO-LUMO); η = dureza; μ = potencial químico; χ = índice de eletronegatividade; S = maciez;

Para que ocorra interação entre as moléculas, é necessário uma transferência de carga através dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO¹²¹. O *gap* é definido como a diferença de energia entre estes orbitais. Trata-se da energia necessária para que ocorra a transição eletrônica do orbital HOMO para o orbital LUMO⁵⁸. Quanto menor seu valor, menos energia é necessária para que ocorra uma transição de um elétron. Analisando os índices de reatividade para as moléculas de RAM e OXA observa-se valores de *gap* das duas moléculas. Os valores mostraram que a RAM necessita de menos energia para que ocorra a transição eletrônica, o que aponta para um aumento da sua reatividade química¹²². O RAM apresenta um valor de *gap* menor, portanto, apresenta-se mais estável que o OXA, o que indica que pode ser favorável a interação entre as moléculas. O *gap* fornece informações quanto à estabilidade de um composto¹²³. Outro fator importante, trata-se da maciez (S) desses compostos, esse parâmetro sugere a reatividade do sistema/molécula¹²⁴. Desta forma, quanto maior o valor de S, mais ‘duro’ (menos reativo) à ocorrência de uma reação. O RAM e OXA apresentaram um baixo valor de S, podendo ocorrer interação entre as substâncias.

Os valores dos índices de dureza (η) e maciez (S) mostrados na Tabela 6 reforçam os valores de *gap* dos compostos de partida, demonstrando que na molécula da RAM pode ocorrer uma transição eletrônica mais facilmente e necessitando de menos energia. O potencial químico (μ) define a direção da transferência de cargas e estabilização do sistema quando duas moléculas se aproximam. O valor de Ω está relacionado a capacidade do composto de

receber elétron ao aproximar-se de um grupo eletrofílico. Com isso, através do valor de ω encontrado para o RAM, podemos considerá-lo como um provável agente nucleofílico na interação intermolecular⁵⁸. Assim, analisando o índice de eletronegatividade de cada composto, a transição de elétrons ocorre do RAM para OXA até equilíbrio do sistema.

5.1.2 Estudo Teórico da Interação Intermolecular entre o RAM e o OXA

Realizou-se uma investigação a fim de obter propriedades físico-químicas a partir de um estudo teórico do RAM e de sua interação com o OXA na razão molar de 1:1. Para tanto, foi empregado o funcional DFT ω B97x-D e conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) junto ao modelo de solvatação IEFPCM utilizando metanol como solvente. Para o cálculo de interação foram realizados alguns testes, empregando como estratégia a aproximação das moléculas de RAM com OXA, através de orientações específicas relacionadas as moléculas, buscando favorecer uma possível interação entre elas. A Figura 15 apresenta as possíveis interações obtidas através da aproximação das moléculas.

A interação mais favorável entre as estudadas ocorre com o estabelecimento de ligações de hidrogênio entre os átomos de oxigênio e hidrogênio do grupamento carboxila dos compostos, conforme representado pelas linhas pontilhadas na Figura 15 (d).

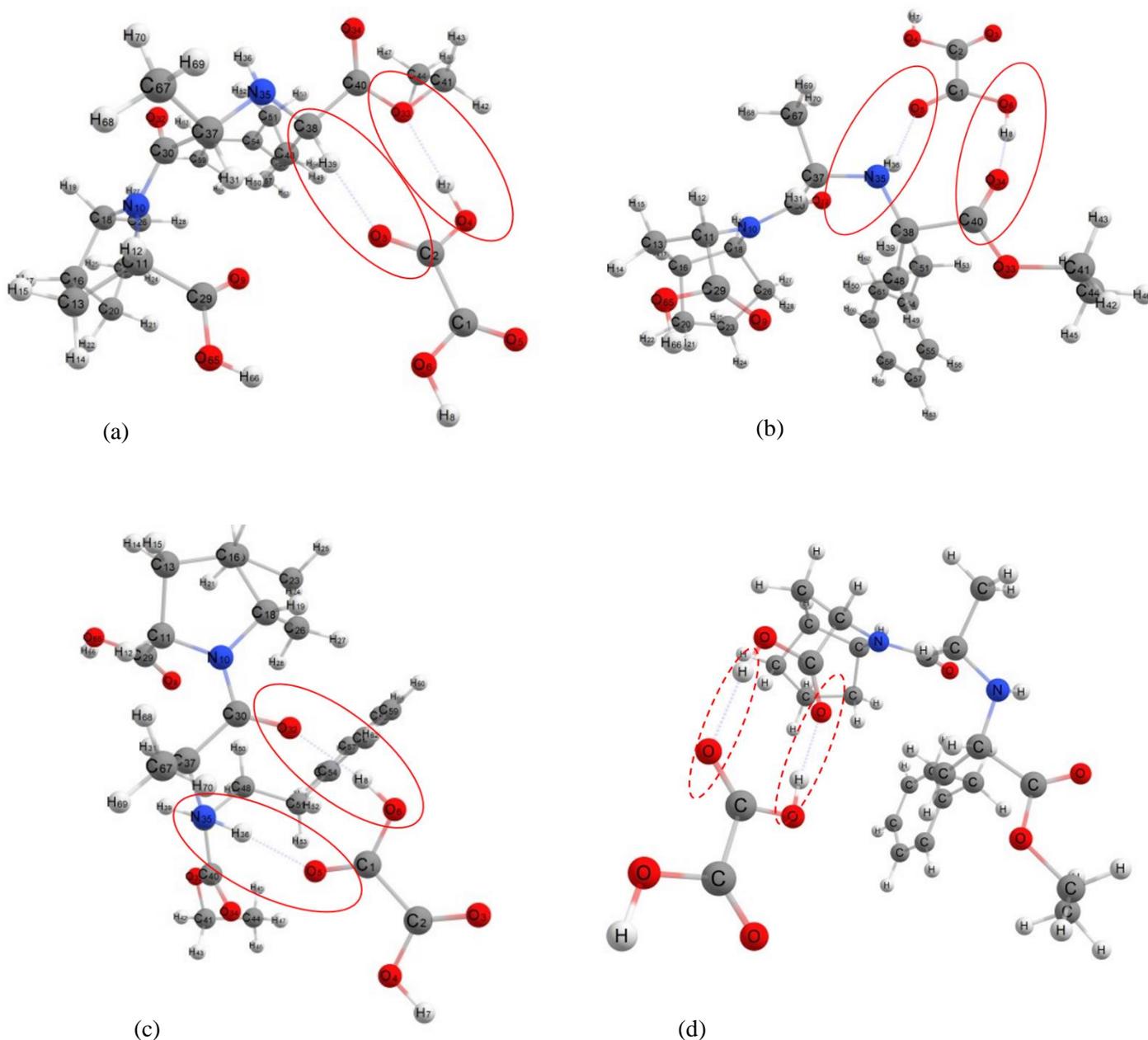


Figura 15- Possíveis interações do RAM com o OXA obtidas a partir dos cálculos empregando o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p).

Esta é a geometria otimizada do sistema correspondente à interação RAM-OXA, calculada considerando-se os dois compostos próximos um ao outro, com todos os átomos livres. A ocorrência da interação entre as moléculas da mistura binária foi analisada em termos da variação da energia livre de Gibbs (ΔG). A partir dos parâmetros termodinâmicos calculados chegou-se a um ΔG negativo, igual a -5,00 Kcal/mol, indicando, desta forma ser a interação mais favorável¹²⁵ entre as moléculas de RAM e OXA, e assim, evidenciando a

possível formação de uma DSFs.

5.2 Caracterização dos Compostos de partida RAM e OXA

5.2.1 Ramipril (RAM)

5.2.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A Figura 16 apresenta os padrões de difração de raios X do RAM e do RAM_T, e seus respectivos refinamentos realizados pelo método de Rietveld. A partir dos resultados obtidos, observou-se que ambos os materiais apresentaram o mesmo perfil de difração, Portanto, o processo de moagem não resultou no polimorfismo deste fármaco. Com o objetivo de confirmar a fase apresentada pelo RAM e pelo RAM_T, foi realizado o refinamento dos padrões de difração utilizando o método de Rietveld. A investigação da concordância entre a intensidade observada e a calculada pelo método de Rietveld do RAM (b) apresentou resultados satisfatórios para os fatores de convergência, onde o valor de $R_{wp} = 10,95\%$ e $S = 2,67$. O RAM_T (d) também apresentou resultados satisfatórios para os fatores de convergência, onde o valor de $R_{wp} = 8,07\%$ e $S = 1,76$ (d). Logo, foi possível observar que o RAM e o RAM_T apresentam-se na forma ortorrômbica, pertencente ao grupo espacial $P2_12_12_1$, cujos parâmetros de rede são: $a = 7.4845$ (11) Å, $b = 13.937$ (2) Å, $c = 22.012$ (3) Å, $\alpha(^{\circ}) = 90$, $\beta(^{\circ}) = 90$, $\gamma(^{\circ}) = 90$.⁴⁰

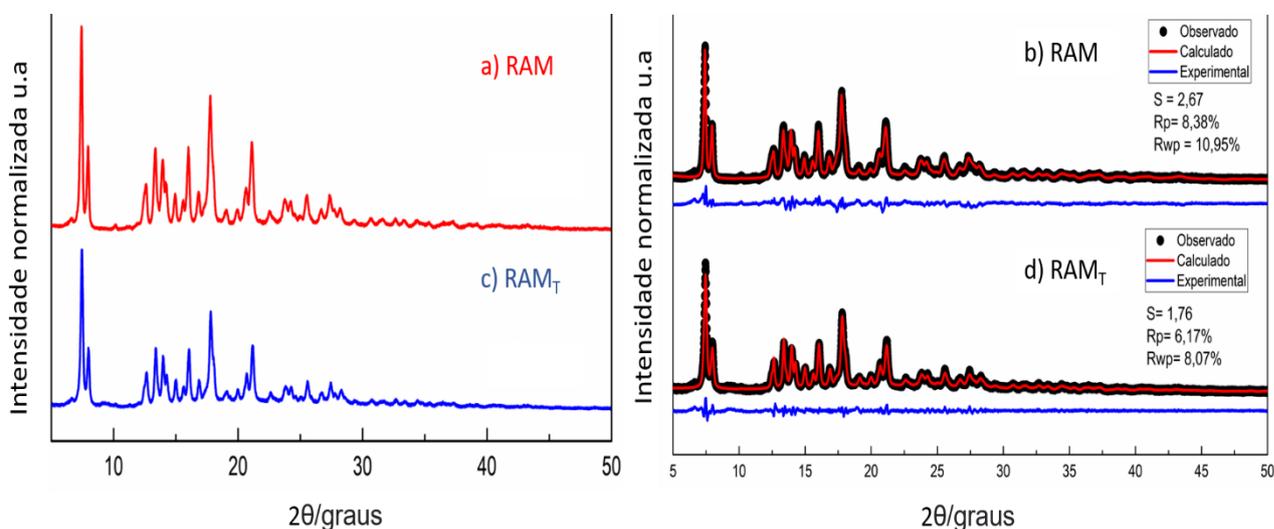


Figura 16– Padrões de difração de Raios X: a) RAM c) RAM_T e refinados pelo método de Rietveld b) RAM e d) RAM_T.

5.2.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Figura 17 apresenta as curvas DSC obtidas para o RAM e RAM_T, no qual são indicadas as temperaturas T_{onset} de ocorrência dos eventos térmicos observados, cujos principais parâmetros termodinâmicos observados encontram-se resumidos na Tabela 7. As curvas DSC para o RAM e RAM_T apresentaram um evento de caráter endotérmico, referente a fusão do RAM, seguida da decomposição do fármaco. Quando ocorre a trituração, diminui o tamanho de partícula e há um aumento na superfície de contato, o que pode acelerar os eventos térmicos das amostras. Os valores de temperatura observados são próximos aos valores encontrados na literatura, que apresenta evento de fusão em torno de 112°C¹²⁶, 113°C¹²⁶ e 114 °C¹²⁷. Tais valores de fusão estão em bom acordo com a faixa de temperatura de fusão deste fármaco, que é entre 100 a 114 °C¹²⁸.

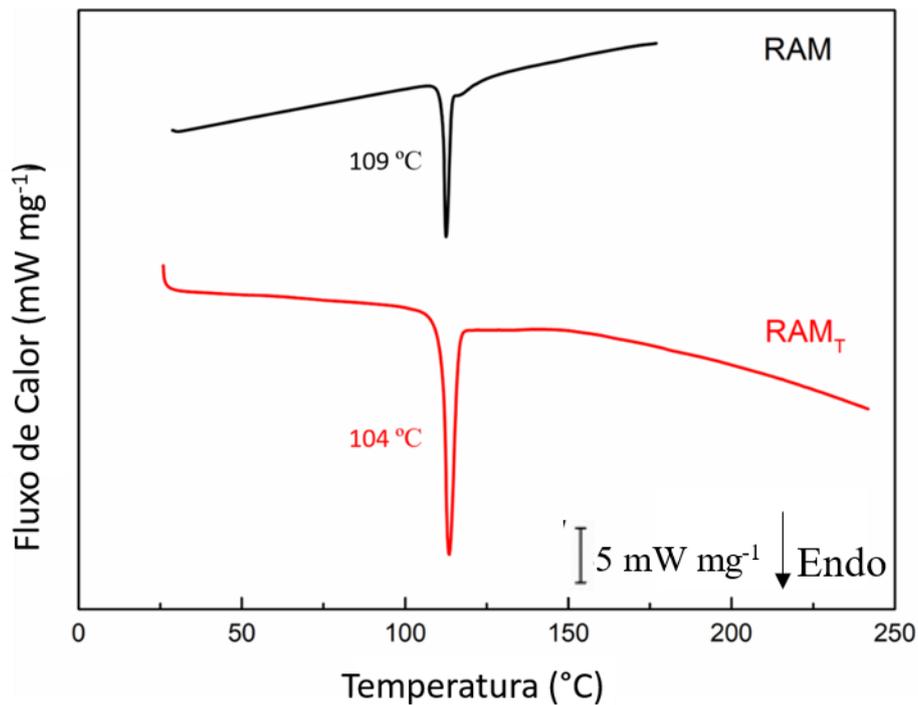


Figura 17 - Curvas de DSC obtidas para os compostos de partida RAM e RAM_T.

Tabela 7– Temperaturas observadas nas curvas de DSC do RAM e RAM_T

Amostras	Evento	Tipo	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
			Onset	Pico	Endset	
RAM	I (endo)	Fusão	109,64	112,52	115,12	-49,0
RAM _T	I (endo)	Fusão	104,08	111,82	116,18	- 45,7

5.2.2 Ácido Oxálico (OXA)

5.2.2.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)

O coformador OXA também foi caracterizado antes e depois de ser submetido à mesma metodologia utilizada para a obtenção dos co-amorfos de RAM-OXA e foram denominados de OXA e OXA_T. Em seguida, estes materiais foram caracterizados por DRXP e por DSC. Os difratogramas obtidos encontram-se na Figura 18 (a) e (c). Com a análise dos difratogramas do OXA e OXA_T, foi possível observar por meio dos picos cristalográficos que estes materiais apresentaram o mesmo padrão de difração relativo à mesma fase, indicando que o processo de moagem não resultou no polimorfismo deste composto. Para a confirmação de fase, os difratogramas foram submetidos ao refinamento pelo Método de Rietveld, como mostrado nas Figuras 18 (b) e (d). Através do refinamento, observou-se que estes materiais possuem estrutura cristalina, o mesmo pertence ao grupo espacial P2₁/n, com parâmetros de rede $a = 6,090(1) \text{ \AA}$, $b = 3,496(1) \text{ \AA}$, $c = 11,835(1) \text{ \AA}$, o que corresponde ao sistema monoclinico¹²⁹.

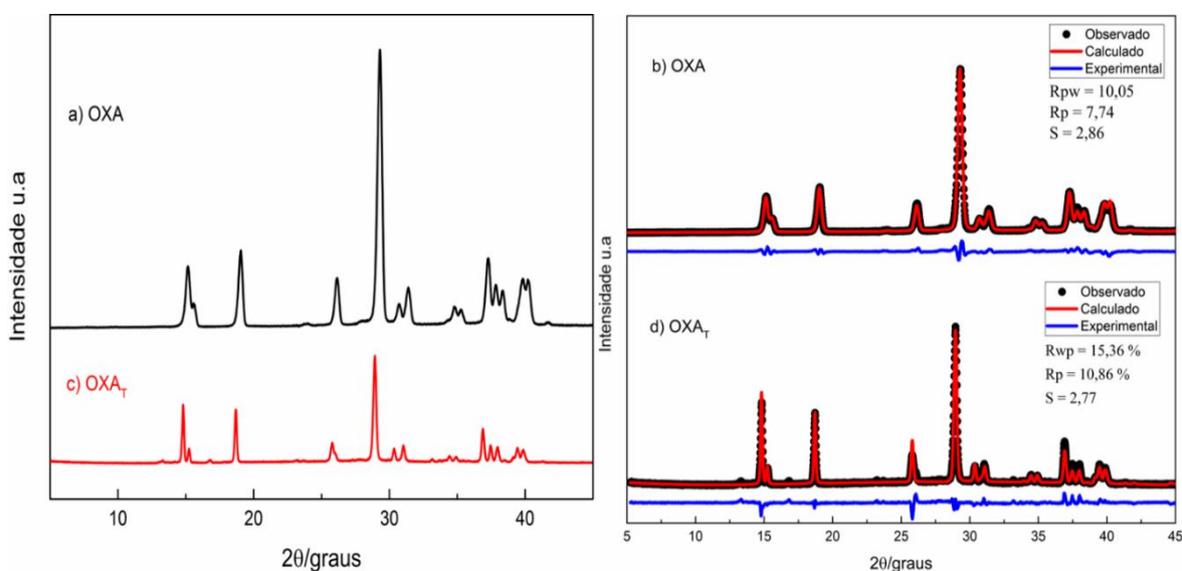


Figura 18– Padrões de difração de Raios X: a) OXA, c) OXA_T e refinados pelo método de Rietveld b) OXA, d) OXA_T.

Após o refinamento observou-se a investigação da concordância entre a intensidade observada e a calculada pelo método de Rietveld do OXA apresentou resultados satisfatórios para os fatores de convergência, onde o valor de $R_{wp} = 10,05\%$ e $S = 2,86$. Os dados de difração observados para o OXA_T também foram bem ajustados, apresentando valores de $R_{wp} = 15,36\%$ e $S = 2,77\%$. Os valores mostram que o refinamento foi bem ajustado, apresentando valores aceitáveis, visto que, durante um refinamento pelo método de Rietveld, o valor de R_{wp} pode variar entre 10 a 20%, e o valor de S o mais próximo de 1,0, o que significa que o R_{wp} chegou a um valor esperado experimentalmente⁸⁶⁻⁸⁵. E com base nessas informações de refinamento, confirmou-se que não houve mudança na estrutura cristalina após a recristalização do OXA.

5.2.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras de OXA também foram submetidas a caracterização por DSC. A Figura 19 apresenta as curvas obtidas para OXA e OXA_T . Nas curvas DSC, são indicadas as temperaturas de cada evento observado, estando as temperaturas de início (T_{onset}) e término, (T_{endset}), de cada evento observadas na Tabela 8. Na análise da curva DSC para as amostras de OXA e OXA_T , foi possível observar dois eventos endotérmicos no intervalo de temperatura analisado. O primeiro evento endotérmico é referente à desidratação dos compostos, já o segundo evento endotérmico refere-se à sublimação^{19; 130}.

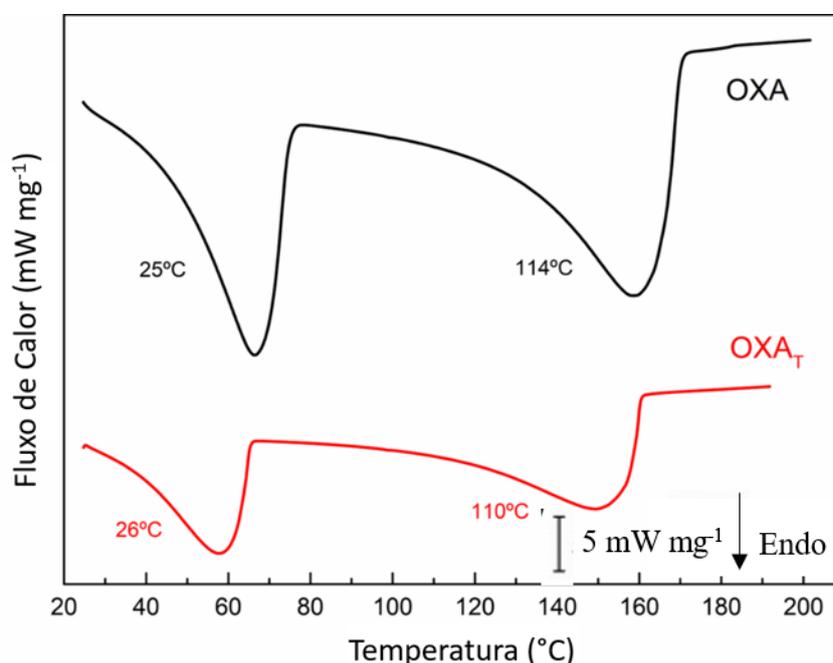


Figura 19 - Curvas de DSC obtidas para os compostos de partida OXA e OXA_T .

Tabela 8– Temperaturas observadas nas curvas de DSC do OXA e OXA_T

Amostras	Eventos	Tipo	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
			<i>On set</i>	<i>Pico</i>	<i>End set</i>	
OXA	I (endo)	Desidratação	25,36	66,44	75,50	-3,5
	II (endo)	Sublimação	114,31	158,48	170,58	-4,6
OXA _T	I (endo)	Desidratação	26,54	57,66	65,61	-3,4
	II (endo)	Sublimação	110,0	149,39	160,0	-3,9

5.3 Obtenção dos Co-amorfos RAM-OXA

A Figura 20 apresenta os compostos de partida (RAM e OXA) e as suas misturas binárias obtidas em diferentes razões molares após a trituração via MMLA e completa evaporação do solvente. Para as razões molares de 3,0:1,0 (c), 2,5:1,0 (d), 2,0:1,0 (e), 1,5:1,0 (f) e (1,0:1,0) (g), observaram-se a formação de materiais amorfos. Para as razões molares 3,5:1,0 (b) e (1,0:1,5) (h), observa-se a presença de materiais cristalinos.

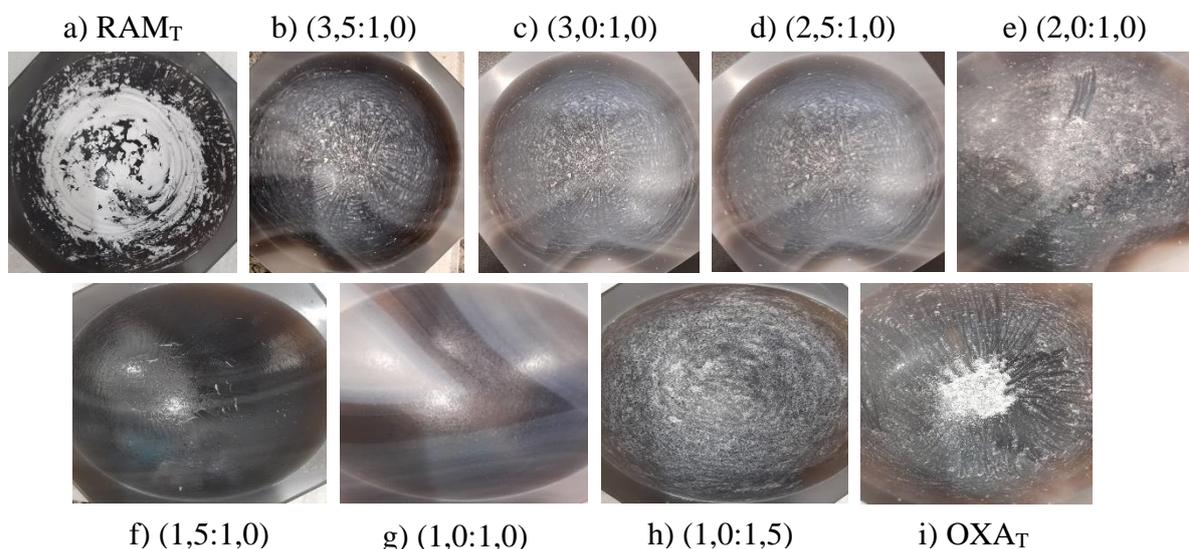


Figura 20- Imagens dos compostos de partida triturados RAM_T (a) e OXA_T (i) e das misturas binárias RAM-OXA em diferentes proporções molares: RAM-OXA 3,5:1,0 (b), RAM-OXA 3,0:1,0 (c), RAM-OXA 2,5:1,0 (d), RAM-OXA 2,0:1,0 (e), RAM-OXA 1,5:1,0 (f), RAM-OXA 1,0:1,0 (g), RAM-OXA 1,0:1,5 (h), obtidas via MMLA, após a completa evaporação do solvente.

5.4 Caracterização dos Co-amorfos RAM-OXA

5.4.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

As amostras foram submetidas à caracterização por DRXP, e a Figura 21 apresenta os padrões de difração dos materiais obtidos a partir das diferentes razões molares de RAM e OXA, que são comparados aos perfis de difração dos compostos precursores, triturados individualmente.

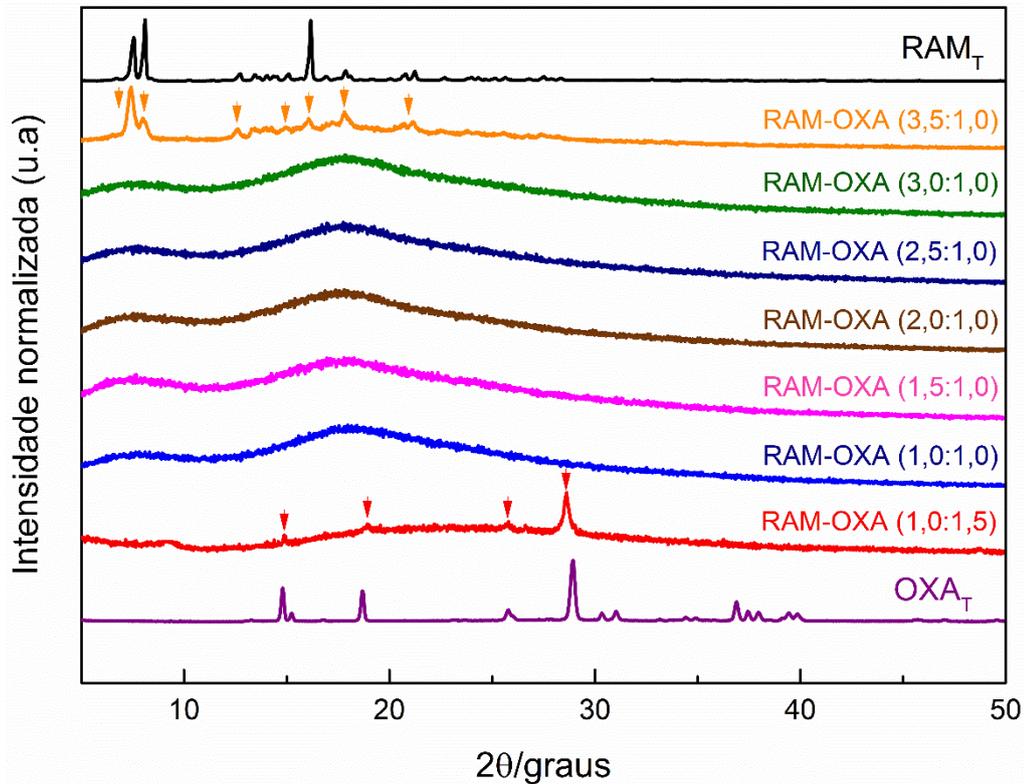


Figura 21 - Difratomogramas do RAM_T, das misturas binárias RAM-OXA em diferentes razões molares e do OXA_T obtidos via MMLA.

Com base nos padrões de difração relativos a cada fração molar de RAM-OXA investigada, observou-se que em todas as razões molares houve a formação de material amorfo.

No entanto, nas frações molares de 3,5:1,0 e de 1,0:1,5 houve excesso de RAM e de OXA, respectivamente. Estes excessos foram confirmados pela presença de picos de difração característicos destes compostos. Enquanto que os difratogramas das razões molares 3,0:1,0; 2,5:1,0; 2,0:1,0; 1,5:1,0 e 1,0:1,0 apresentaram halos característicos de materiais amorfos e, além disso, ausência de picos de difração característicos de materiais cristalinos. Assim, estes resultados indicaram a obtenção de dispersões sólidas de RAM, do tipo co-amorfos, utilizando o OXA como coformador.

Na Figura 22 são apresentados os difratogramas dos compostos de partida (RAM_T e OXA_T), dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0) e da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF}. A partir do difratograma obtido para esta mistura física não foi possível observar evidência de interação intermolecular entre os compostos de partida apenas pelo contato físico, pois este difratograma equivale ao somatório dos picos de difração do RAM e do OXA. Portanto, para que haja esta interação e posterior obtenção dos co-amorfos, faz-se necessária a realização da MMLA, conforme descrito no item 4.3.2.

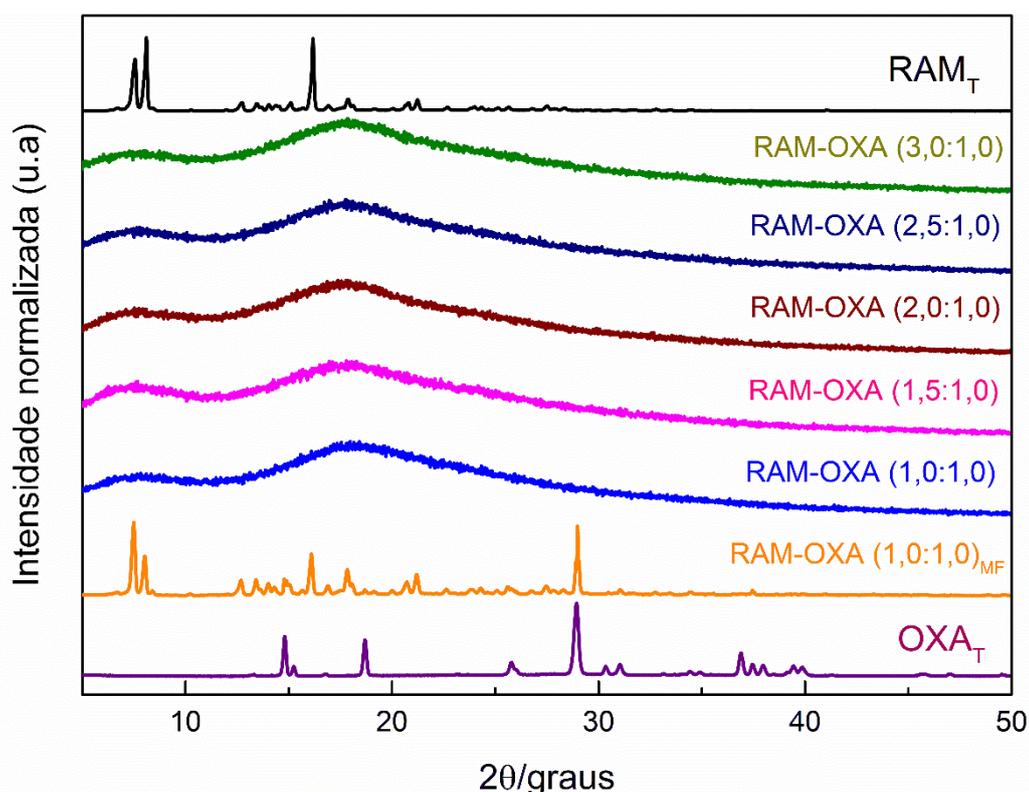


Figura 22 - Difratogramas do RAM_T , dos co-amorfos RAM-OXA, da mistura física RAM-OXA_{MF} (1,0:1,0) e do OXA_T obtidos via MMLA.

5.4.1.2 Estabilidade física dos co-amorfos RAM-OXA

A estabilidade física das formas amorfas dos fármacos pode ser atribuída a diversos fatores, tais como redução da mobilidade molecular, redução da força motriz termodinâmica para a cristalização, aumento da barreira de energia para a cristalização, interrupção do reconhecimento molecular necessário para a cristalização do fármaco¹³¹.

Os sólidos amorfos não contêm ordenação espacial a longa distância e tendem a ser mais energéticos do que os cristalinos e, por isso, eles geralmente apresentam propriedades diferentes, tais como maiores taxas de solubilidade e de dissolução, bem como eles

apresentam menor estabilidade física e química e maior tendência à cristalização. No entanto, os aumentos da solubilidade e da dissolução podem justificar o uso de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) amorfos em formulações^{132; 133; 134}.

A DRXP foi utilizada para monitorar a estabilidade física dos co-amorfos obtidos de RAM-OXA, a 25 °C e ao abrigo de luz e de umidade (Figura 23).

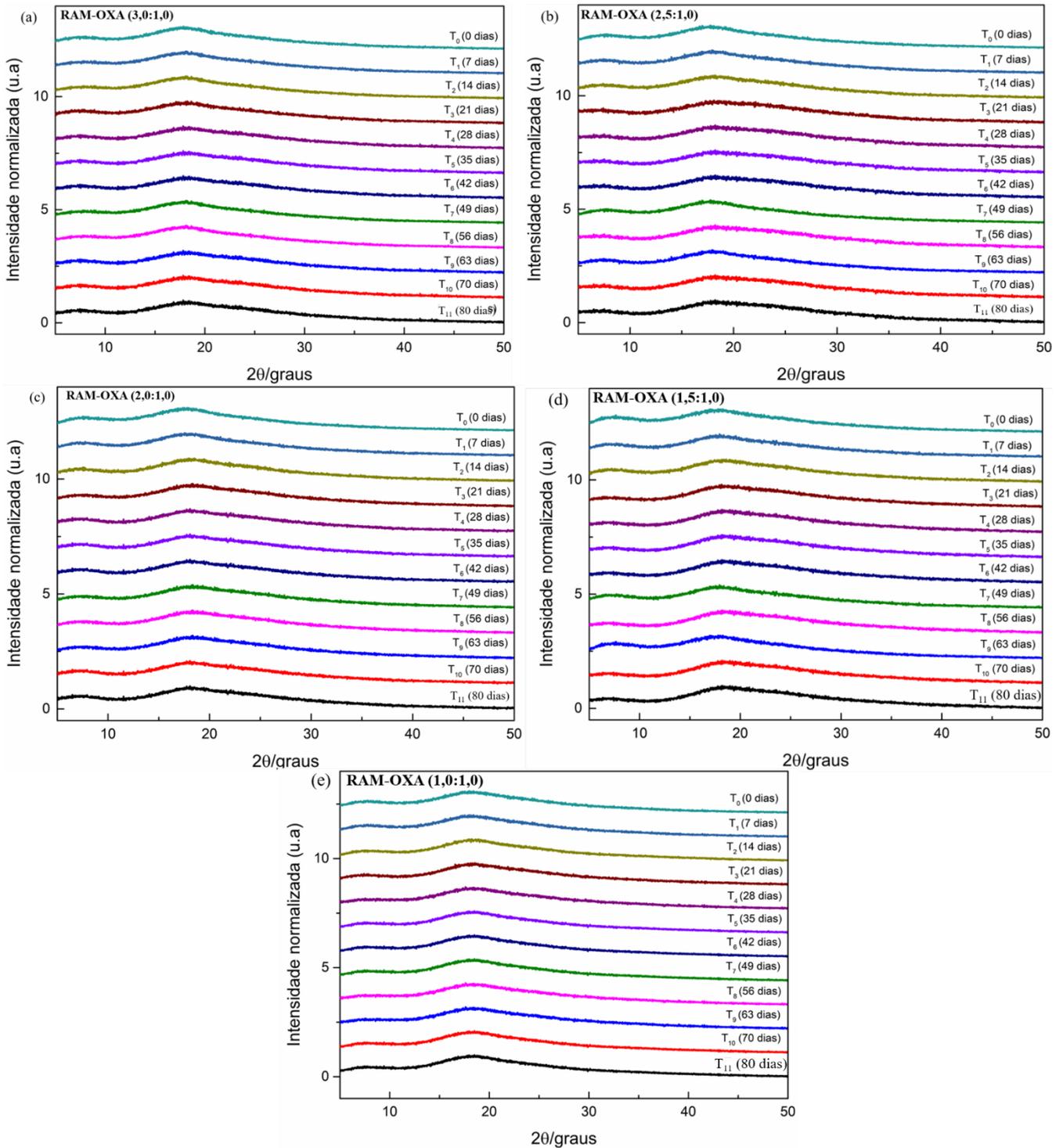


Figura 23 - Estudo da estabilidade física dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0) (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0) realizado por oitenta (80) dias.

A partir dos resultados obtidos neste estudo, observou-se que os co-amorfos permaneceram estáveis por pelo menos 80 dias (Figuras 23 (a) - (e)). O estudo de estabilidade física visa investigar a tendência deste material na recristalização. Em condições secas, os co-amorfos do RAM-OXA apresentaram característica de material amorfo, evidenciando a estabilidade física destes materiais na forma co-amorfa durante oitenta dias. Onde os padrões permaneceram inalterados, não revelando alterações nos compostos, sem o aparecimento de picos de difração característicos de materiais cristalinos. A presença de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e/ou interações do tipo π presentes no sistema co-amorfo, tendem a estabilizar a forma amorfa¹³⁴. Os sistemas co-amorfos surgem como uma alternativa para aumentar a estabilidade da forma amorfa de fármacos e melhorar a sua hidrossolubilidade¹³⁵.

5.4.2 Espectroscopia por Reflectância Difusa na região do UV (ERD)

A reflexão de radiação por moléculas orgânicas na região do comprimento de onda entre 180 e 780 nm resulta de interações entre fótons e elétrons que estão participando diretamente da formação de uma ligação química. Este comprimento de onda no qual a molécula reflete depende de quão forte seus elétrons estão ligados. Os elétrons presentes em ligações duplas e triplas das moléculas orgânicas estão fortemente ligados, sendo mais fáceis de serem excitados pela radiação, ou seja, os grupos que possuem ligações insaturadas apresentam picos de absorção mais úteis¹³⁶. O RAM apresenta coloração branca, e também apresenta interações específicas no estado sólido, responsáveis por algumas bandas de reflexão no espectro de ERD.

A espectroscopia UV quando derivada é uma técnica bem ajustada, capaz de aumentar a resolução de bandas de absorção sobrepostas e distinguir bandas nítidas em bandas de alta intensidade. Esta habilidade pode ser aplicada à análise de substâncias que possuem anéis benzênicos, cujos espectros de UV exibem uma estrutura vibracional parcial fina. Os inibidores da ECA também são caracterizados por espectros de UV com um perfil benzenóide, com máximos (250–280 nm) que podem ser convertidos em picos agudos e intensos pelo processo de derivação¹³⁷.

A Figura 24(a) apresenta os espectros de reflectância difusa dos compostos de partida e dos co-amorfos de RAM-OXA. A Figura 24(b) apresenta a primeira derivada destes espectros. O espectro de reflexão no UV do RAM mostra um máximo quase imperceptível em cerca de 250 nm. Esta baixa intensidade e falta de máximos bem definidos na região do UV, é típica do grupamento fenil, o que acaba dificultando a análise quantitativa do composto¹³⁸. No

espectro de ERD obtido para o RAM notam-se duas bandas intensas em 250 e 282 nm. O espectro de ERD obtido para o OXA apresenta duas bandas em torno de 230 e 300 nm. Nos espectros dos co-amorfos RAM-OXA (Figura 24(a)) e nas suas respectivas primeiras derivadas (Figura 24(b)) foi possível observar a ausência da banda correspondente ao RAM (entre 230 a 260 nm) e da banda do OXA (entre 280 a 320 nm), devido à interação entre o grupo funcional carboxila do fármaco com o grupo funcional carboxila do coformador. Observou-se também que a banda do RAM observada entre 270 a 290 nm sofreu redução da sua intensidade à medida que ocorreu a diminuição da concentração deste fármaco nos co-amorfos. As bandas referentes ao ácido oxálico não foram observadas nos espectros dos co-amorfos. Assim, como mostrado nas análises por ERD, a interação intermolecular do RAM com o OXA resultou na formação de dispersões sólidas amorfas inéditas.

A partir da análise por ERD obtida para a mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF} não foi possível observar evidência de interação intermolecular entre os compostos de partida apenas pelo contato físico, pois é possível observar as bandas equivalentes ao RAM e ao OXA. Portanto, para que haja esta interação e posterior obtenção dos co-amorfos, faz-se necessária a realização da MMLA.

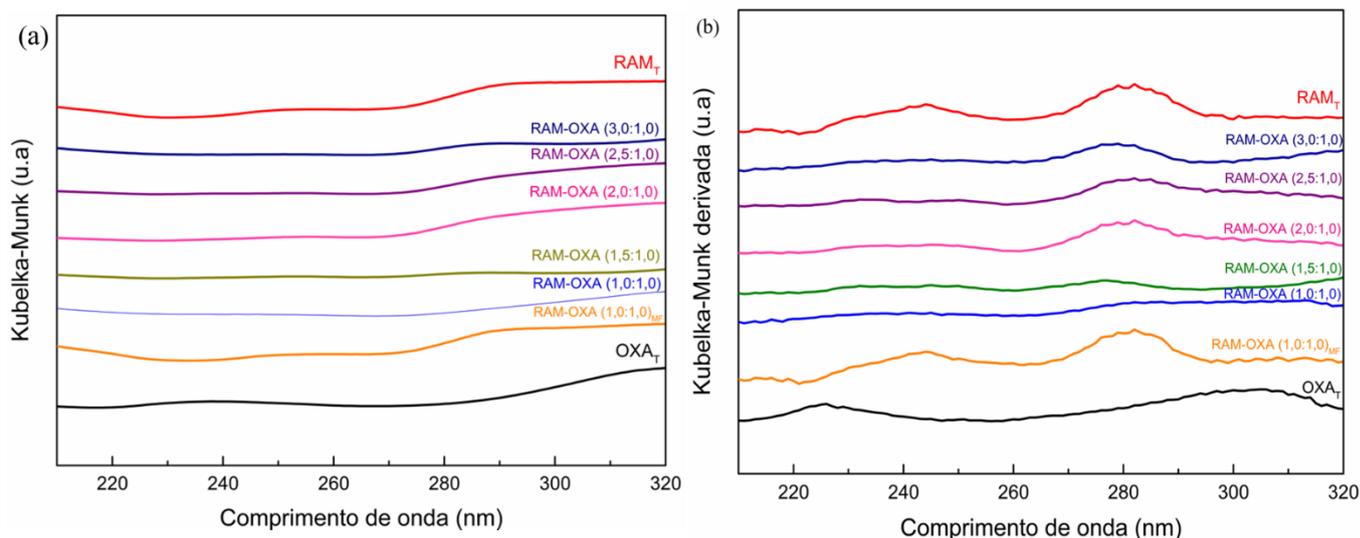


Figura 24- (a) Espectros de ERD dos compostos de partida RAM_T e OXA_T, dos co-amorfos RAM-OXA e da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF}; b) derivada dos espectros mostrados em (a).

5.4.3 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros FT-IR experimentais dos compostos de partida (RAM_T e OXA_T) e os espectros FT-IR teóricos destes compostos ($\text{RAM}_{\text{teórico}}$ e $\text{OXA}_{\text{teórico}}$) e da sua mistura binária ($\text{RAM-OXA (1:1)}_{\text{teórico}}$) são apresentados nas Figuras 25 e 26, respectivamente.

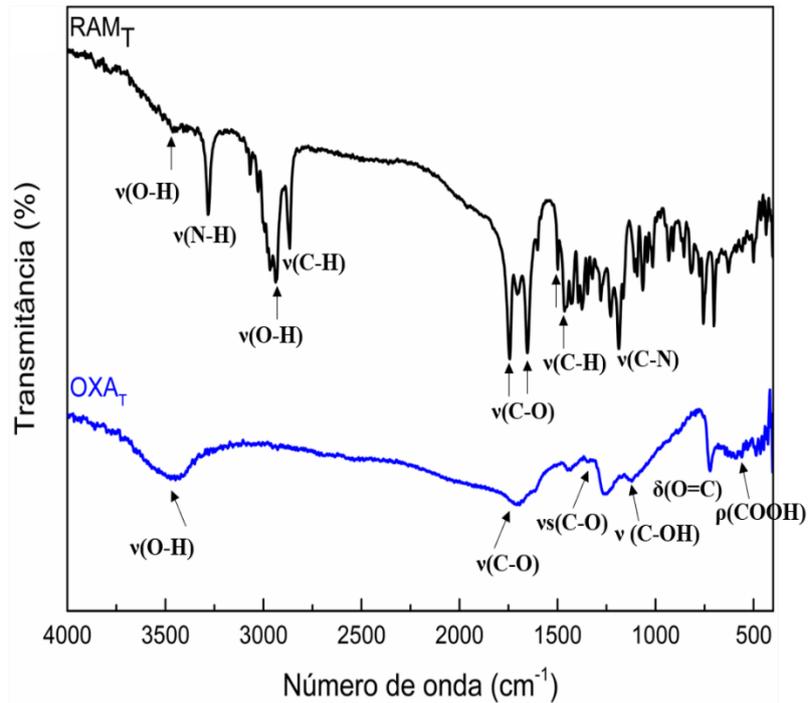


Figura 25 – Espectros FT-IR dos compostos de partida RAM_T e OXA_T .

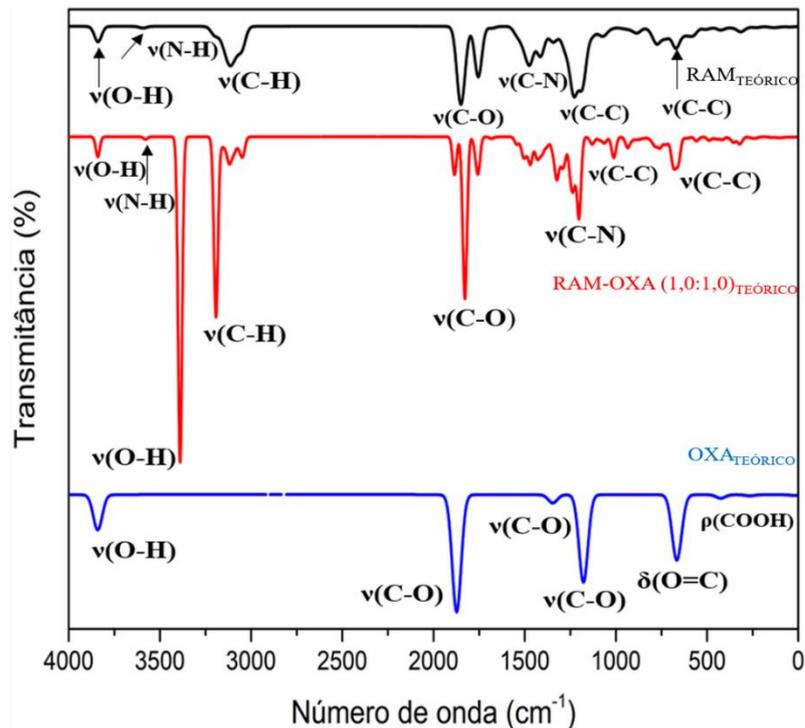


Figura 26 – Espectros FT-IR teóricos dos compostos de partida (RAM e OXA) e da mistura binária RAM-OXA (1,0:1,0) obtidos via estudo DFT.

Os espectros de FT-IR do RAM mostraram bandas agudas em 3455 cm^{-1} e 3278 cm^{-1} devido à vibração O-H e N-H, respectivamente. As bandas em 2935 cm^{-1} e 2867 cm^{-1} são referentes ao OH e ao alongamento do C-H aromático. As fortes bandas observadas em 1744 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} , correspondem ao alongamento de C=O, enquanto uma pequena banda em 1702 cm^{-1} pode ser atribuída a vibração carbonila. Outras bandas em 1494 cm^{-1} e 1462 cm^{-1} podem ser atribuídas à curvatura aromática de C-H. A banda em 1181 cm^{-1} é referente ao alongamento C-N^{13; 18; 139}.

O OXA é estabilizado estruturalmente pela ligação covalente entre grupos carboxílicos (–COOH). No espectro de FT-IR, foi então observada vibração de estiramento $\nu(\text{O-H})$, ocorrendo em número de onda de 3444 cm^{-1} . As vibrações de deformação $\delta(\text{O=C})$ e estiramento $\nu(\text{C-O})$, estão atribuídas, respectivamente, aos números de onda de 726 cm^{-1} e 1119 cm^{-1} . Além destes, o estiramento simétrico, $\nu_s(\text{C-O})$ produz banda de ocorrência em 1340 cm^{-1} ^{140; 141; 142}.

Para fins de comparação, a Figura 27 apresenta os espectros FT-IR dos compostos de partida (RAM_T e OXA_T), da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF} e dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0). As principais frequências vibracionais FT-IR encontradas nestes espectros e nos espectros teóricos estão sumarizadas na Tabela 9.

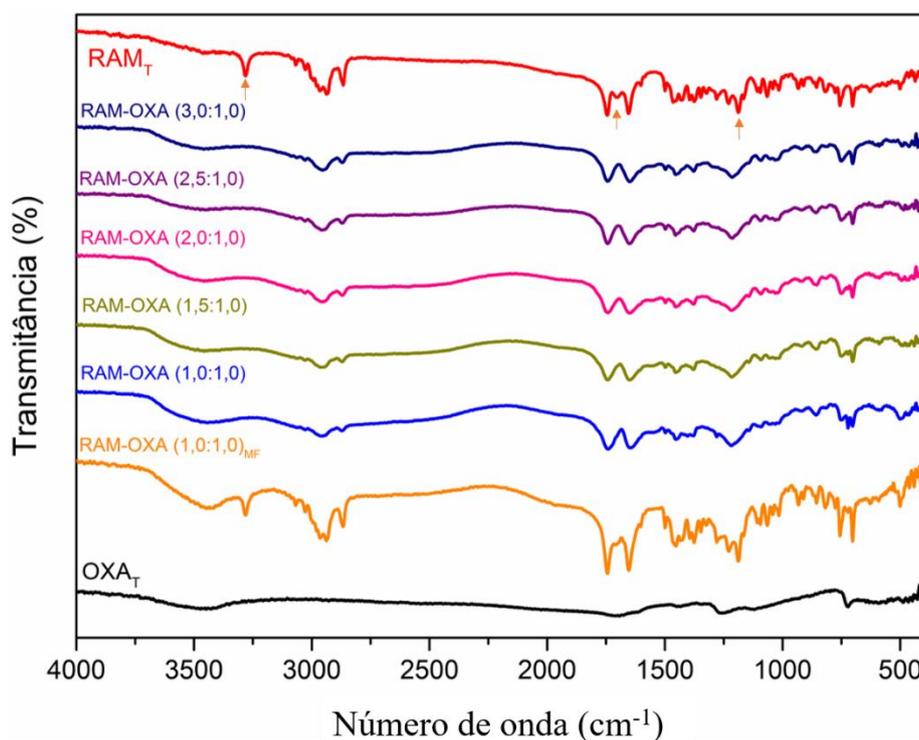


Figura 27- Espectros FT-IR dos compostos de partida (RAM_T e OXA_T), da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF} e dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0) obtidos via MMLA.

Tabela 9 – Frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) do RAM_T , dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0) (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0), da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF}, do OXA_T , do $\text{RAM}_{\text{TEÓRICO}}$, RAM-OXA (1:1)_{TEÓRICO} e do $\text{OXA}_{\text{TEÓRICO}}$

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})						
	RAM_T	$\text{RAM}_{\text{teórico}}$	Co-amorfo RAM-OXA (1:1) _{EXP}	RAM-OXA (1:1) _{teórico}	RAM-OXA (1:1) _{MF}	OXA_T	$\text{OXA}_{\text{teórico}}$
v(O-H)	3455, 2935	3839		3388	3436	3444	3841
v(N-H)	3278	3594		3577	3282		
v(C-H)	2965, 1494	3114	2959, 2873	3193	2968, 2933		
v(C-O)	1744, 1647	1848, 1752	1745, 1645	1827	1739, 1641	1119, 1340	1872, 1346, 1176
v(C-N)	1181	1474	1214	1215	1494		
v(C-C)		1226, 671	702	1011, 671	1229, 1187, 754, 698		
$\delta(\text{O}=\text{C})$	1702					726	664
$\rho(\text{COOH})$						561	422

A partir da comparação dos espectros relatados na Figura 26, observou-se que no espectro FT-IR da mistura física RAM-OXA (1,0:1,0)_{MF} não houve deslocamento das bandas espectrais, mostrando que este espectro equivaleu ao somatório dos espectros dos compostos de partida, não havendo interação intermolecular entre os compostos apenas pelo contato físico, sendo necessária a realização da MMLA.

Os espectros FT-IR dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0) (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0), apresentaram diferenças significativas em relação aos espectros apresentados pelos compostos de partida e pela mistura física destes compostos, confirmando a ocorrência das interações intermoleculares sugeridas pelo estudo DFT, resultando na formação destas dispersões sólidas, como relatado nas análises obtidas por DRXP e por ERD.

Nos espectros FT-IR dos co-amorfos, em relação aos respectivos espectros dos seus compostos de partida, observou-se a alteração no número de onda da banda de vibração do grupo OH. Esta banda pode ser observada no RAM_T em 3455 cm^{-1} relativa ao vibração do grupo OH. Notou-se também que os espectros dos co-amorfos não apresentaram a banda do fármaco observada em 3278 cm^{-1} referente ao estiramento simétrico do grupo NH. As vibrações do RAM_T ocorridas em 2935 e 2.965 cm^{-1} não foram observadas nos espectros dos

co-amorfos, sendo que nestes espectros foram relatadas uma banda alargada entre 3015 e 2891 cm^{-1} . É possível observar nos co-amorfos a ausência da banda em 1702 cm^{-1} , que pode ser observada no RAM_T referente ao estiramento simétrico do grupo C=O. Ainda nas bandas espectrais dos co-amorfos obtidos, é possível observar o alargamento da banda vibracional ocorrida em 1319 e 1158 cm^{-1} , esta banda está relacionada a banda observada no RAM_T em 1181 cm^{-1} relativa ao estiramento simétrico do grupo C-N. Estes resultados indicam que a provável interação entre o RAM e o OXA ocorreu entre o centro com alta densidade eletrônica (grupo carboxila) localizado na região nucleofílica da molécula do RAM e o grupo doador de prótons (OH) localizado na região eletrofílica do OXA, como mostrado pelo estudo DFT.

5.4.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

Neste estudo foi investigado o comportamento térmico dos compostos de partida (RAM e OXA), para fins de comparação com aqueles apresentados pelos co-amorfos obtidos neste trabalho. As Figura 28 (a) e (b) apresentam as curvas TG/DTG-DTA do RAM_T e OXA_T , respectivamente. Os parâmetros termodinâmicos relativos aos eventos observados nestas curvas estão apresentados na Tabela 10.

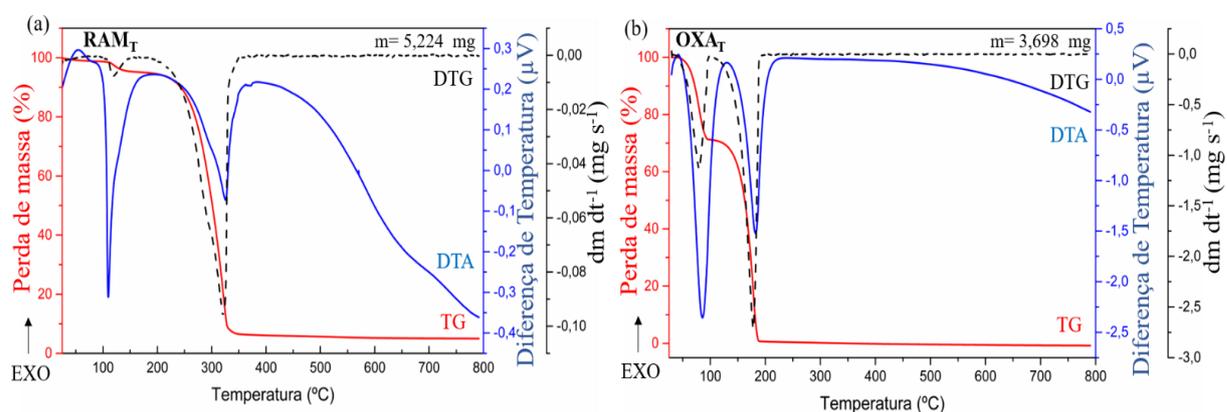


Figura 28 – Curvas TG/DTG-DTA do (a) RAM_T e (b) OXA_T .

Tabela 10- Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG para os compostos de partida RAM_T e OXA_T

Amostra	Perda de massa	Faixa de Temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T _{onset}	T _{pico}	T _{endset}	mg	%	
RAM _T	I	85,41	109,80	171,85	0,201	4,24	7,76
	II	223,2	326,89	372,32	4,88	88,0	
OXA _T	I	42,86	93,82	105,44	1,470	28,62	0,98
	II	127,81	187,15	198,32	3,654	70,40	

As curvas TG e DTG do RAM_T, (Figura 28(a)) mostraram dois eventos térmicos de perda de massa, relativos a desidratação e decomposição, respectivamente. Neste evento de decomposição ocorreu expressiva perda de massa quantificada em 4,88 mg, correspondente a 88% da massa inicial (5,224 mg). Ao analisar a curva DTA, observou-se que o primeiro evento endotérmico começa antes da perda de massa, confirmando que trata-se da fusão do fármaco, seguida da sua desidratação¹⁴³. O segundo evento endotérmico desta curva ocorreu em 223,2 °C (T_{onset}), sendo ele relativo à decomposição do RAM. Este evento de decomposição foi observado entre 150 e 350 °C, conforme De Cássia Silva (2015)¹⁴³.

Para as curvas TG/DTG do OXA_T, (Figura 28(b)) pode-se observar dois eventos térmicos. O primeiro evento, com pico endotérmico ocorrendo a temperatura de 42,86 °C (T_{onset}) para OXA_T, está associado a desidratação do composto, uma vez que o mesmo se encontra dihidratado. Para esse evento tem-se uma perda de massa corresponde a 1,47 mg, sendo 28,6% da massa inicial utilizada na análise. O segundo evento, com pico também endotérmico em 127,8 °C (T_{onset}), relaciona-se à sublimação do material¹⁴⁴. Neste evento ocorre expressiva perda de massa quantificada em 3,65 mg, correspondente a 70,4% da massa inicial (3,698 mg)¹⁹. Em seguida, ocorre a decomposição térmica do material. A curva DTA do OXA_T mostra dois eventos endotérmicos. O primeiro evento que ocorre em 42,86 °C (T_{onset}) é relativo a desidratação do material. E o segundo evento que ocorre em 127,81 °C (T_{onset}) é relativo a sublimação do material.

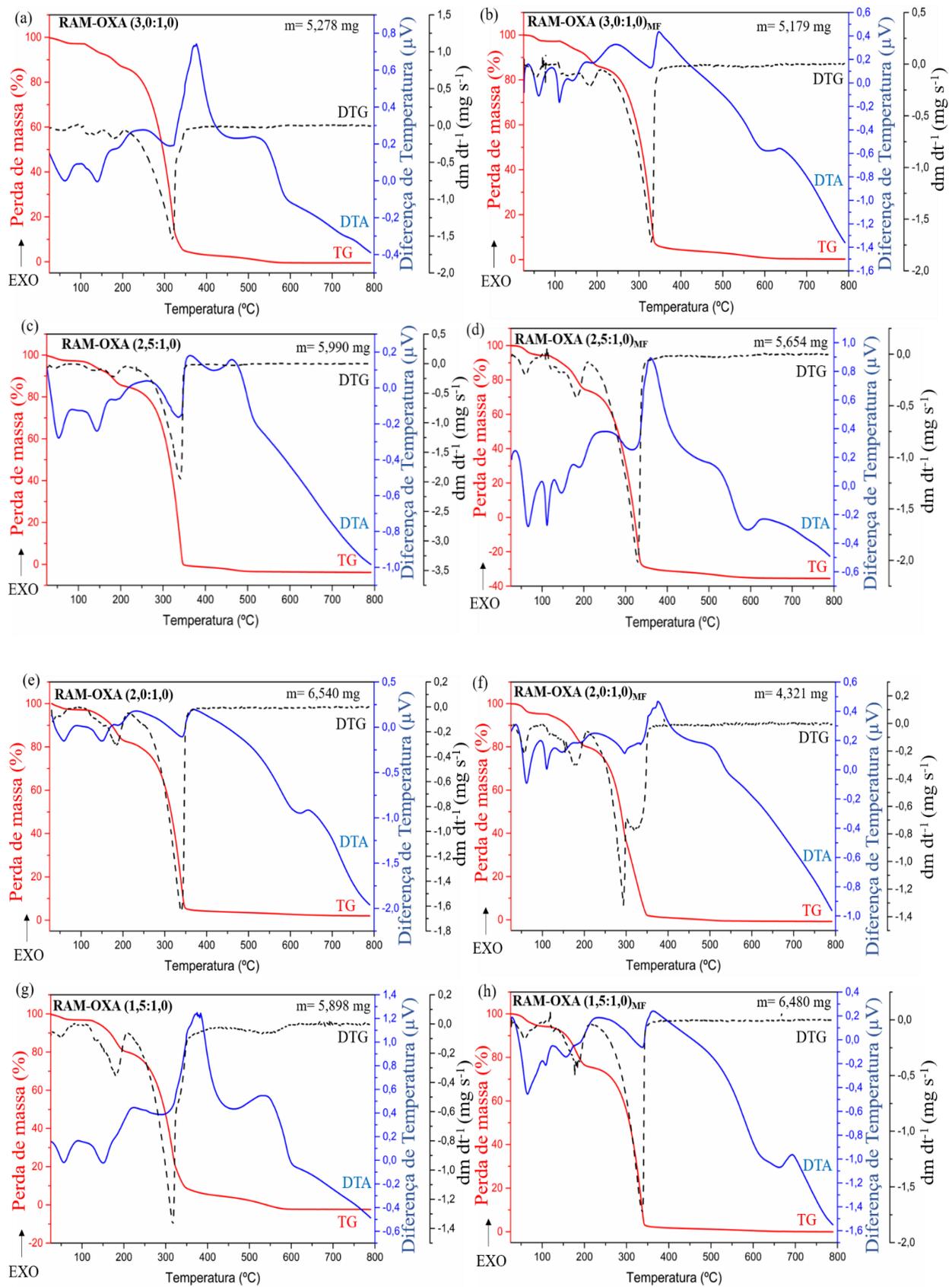


Figura 29 – Curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos e misturas físicas: (a) RAM-OXA (3,0:1,0); (b) RAM-OXA (3,0:1,0)_{MF}; (c) RAM-OXA (2,5:1,0); (d) RAM-OXA (2,5:1,0)_{MF}; (e) RAM-OXA (2,0:1,0); (f) RAM-OXA (2,0:1,0)_{MF}; (g) RAM-OXA (1,5:1,0); (h) RAM-OXA (1,5:1,0)_{MF}.

Tabela 11- Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG para os co-amorfos RAM-OXA e suas respectivas misturas físicas

Amostra	Perda de massa	Faixa de Temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T _{onset}	T _{pico}	T _{endset}	mg	%	
RAM-OXA (3,0:1,0)	I	24,53	70,02	102,42	0,147	2,79	3,19
	II	109,23	142,20	162,92	0,271	5,14	
	III	172,75	193,16	223,42	0,331	6,27	
	IV	236,28	330,77	421,55	4,360	82,61	
RAM-OXA (3,0:1,0) _{MF}	I	26,05	67,19	111,50	0,146	2,82	5,49
	II	112,25	162,89	170,48	0,283	5,46	
	III	168,21	196,61	223,42	0,359	6,94	
	IV	235,52	336,83	397,35	4,107	79,29	
RAM-OXA (2,5:1,0)	I	23,68	60,95	105,45	0,176	2,95	0,39
	II	122,80	145,74	168,97	0,322	5,38	
	III	170,48	197,38	228,71	0,418	6,97	
	IV	244,59	347,18	425,33	5,050	84,31	
RAM-OXA (2,5:1,0) _{MF}	I	26,99	75,68	115,28	0,312	5,53	7,39
	II	160,55	196,60	240,81	1,047	18,52	
	III	240,81	336,66	394,33	5,573	68,56	
RAM-OXA (2,0:1,0)	I	29,68	64,01	111,50	0,194	2,97	6,59
	II	127,38	194,56	233,25	1,007	15,40	
	III	245,35	347,99	434,41	4,934	75,43	
RAM-OXA (2,0:1,0) _{MF}	I	34,36	65,0	87,30	0,192	4,46	4,07
	II	165,95	194,22	229,47	0,652	15,09	
	III	234,76	347,42	432,90	3,301	76,38	
RAM-OXA (1,5:1,0)	I	23,66	62,75	104,69	0,190	3,23	1,39
	II	122,08	195,24	220,39	1,032	17,50	
	III	221,91	340,91	413,23	4,357	73,88	
RAM-OXA (1,5:1,0) _{MF}	I	26,80	75,65	103,18	0,372	5,75	2,26
	II	133,45	197,79	224,93	1,233	19,02	
	III	233,25	341,90	421,55	4,729	72,97	
	II	127,81	187,15	198,32	3,654	70,40	

A Figura 29 ((a) e (b)) apresenta o comportamento térmico do co-amorfo RAM-OXA (3,0:1,0) e da mistura física RAM-OXA (3,0:1,0)_{MF}, através das curvas TG/DTG-DTA. Ao analisar as curvas TG/DTG do co-amorfo RAM-OXA (3,0:1,0), verificam-se quatro eventos térmicos relacionados aos quatro estágios de perda de massa do co-amorfo. O primeiro evento está localizado na região I, iniciando em 24,53°C, cuja perda de massa corresponde à desidratação do material e equivalente cerca de 2,79% da massa inicial. A segunda etapa de perda de massa corresponde a decomposição do sistema multicomponente, resultando na

liberação do ácido oxálico em estado gasoso, que inicia em 109,23°C com perda de massa de 5,14%. A terceira etapa corresponde ao primeiro estágio da decomposição do material onde resultou na perda de massa de 6,27% e teve início em 172,75°C. A quarta etapa corresponde ao segundo estágio da decomposição do material onde resultou na perda de massa de 82,61% e teve início em 236,28°C. Desse modo, a partir da análise verificou-se que o co-amorfo apresenta boa estabilidade térmica com início de decomposição em 172,75°C °C. A curva TG/DTG da mistura física apresentou alguns eventos térmicos dos compostos de partida (RAM e OXA). As curvas mostraram quatro eventos de perda de massa. A primeira etapa corresponde a desidratação do material de cerca de 2,82% da massa total, observado na curva TG/DTG do OXA_T. A segunda etapa corresponde a sublimação do ácido oxálico, que inicia em 112,25°C, correspondendo à uma perda de massa de 5,46%. O terceiro evento de perda de massa corresponde a início da decomposição dos compostos de partida iniciando em 168,21°C, correspondendo à uma perda de massa de 6,94%. O quarto evento de perda de massa correspondente a continuação da decomposição do material iniciando em 235,52°C com perda de cerca de 79,29% da massa total. A curva DTA da mistura física RAM-OXA (3,0:1,0)_{MF} apresentou três eventos característicos dos compostos de partida (RAM e OXA). O primeiro evento endotérmico é atribuído à desidratação do OXA. O segundo evento térmico é atribuído à fusão do RAM com início em 94,05 °C, que apresenta faixa de temperatura de fusão entre 100 a 114 °C. O terceiro evento térmico é atribuído à sublimação do OXA, e posteriormente, a curva DTA tem eventos de comportamento endotérmico característicos da decomposição da mistura física.

A Figura 29 ((c) e (d)) apresenta o comportamento térmico do co-amorfo RAM-OXA (2,5:1,0) e da mistura física RAM-OXA (2,5:1,0)_{MF}, através das curvas TG/DTG-DTA. Ao analisar as curvas TG/DTG do co-amorfo RAM-OXA (2,5:1,0), verificam-se quatro eventos térmicos relacionados aos quatro estágios de perda de massa do co-amorfo. O primeiro evento está localizado na região I, iniciando em 23,68°C, cuja perda de massa corresponde à desidratação do material e equivalente cerca de 2,95% da massa inicial. A segunda etapa de perda de massa corresponde a decomposição do sistema multicomponente, resultando na liberação do ácido oxálico em estado gasoso, iniciando em 122,80°C com perda de massa de 5,38%. A terceira etapa corresponde ao primeiro estágio da decomposição do material onde resultou na perda de massa de 6,97% e teve início em 170,48°C. A quarta etapa corresponde ao segundo estágio da decomposição do material onde resultou na perda de massa de 84,31% e teve início em 244,59°C. Desse modo, a partir da análise verificou-se que o co-amorfo apresenta boa estabilidade térmica com início de decomposição em 170,48°C °C. A curva

TG/DTG da mistura física apresentou alguns eventos térmicos dos compostos de partida (RAM e OXA). As curvas mostraram três eventos de perda de massa. A primeira etapa corresponde a desidratação do material, com início em 26,99°C e cerca de 5,53% da massa total, observado na curva TG/DTG do OXA_T. A segunda etapa ao início da decomposição dos compostos de partida iniciando em 160,55°C, correspondendo à uma perda de massa de 18,52%. O terceiro evento de perda de massa correspondente a continuação da decomposição do material iniciando em 250,81°C com perda de cerca de 79,29% da massa total. A curva DTA da mistura física RAM-OXA (2,5:1,0)_{MF} apresentou os eventos característicos dos compostos de partida (RAM e OXA). O primeiro evento endotérmico é atribuído à desidratação do OXA. O segundo evento térmico é atribuído à fusão do RAM com início em 99,30 °C. O terceiro evento térmico é atribuído à sublimação do OXA, e posteriormente, a curva DTA tem eventos de comportamento endotérmico característicos da decomposição da mistura física.

A Figura 29 ((e) e (f)) apresenta o comportamento térmico do co-amorfo RAM-OXA (2,0:1,0) e da mistura física RAM-OXA (2,0:1,0)_{MF}, através das curvas TG/DTG-DTA. Ao analisar as curvas TG/DTG do co-amorfo RAM-OXA (2,0:1,0), verificam-se três eventos térmicos relacionados aos três estágios de perda de massa do co-amorfo. O primeiro evento está localizado na região I, iniciando em 29,68°C, cuja perda de massa corresponde à desidratação do material e equivalente cerca de 2,97% da massa inicial. A segunda etapa de perda de massa corresponde ao primeiro estágio de decomposição térmica do material iniciando em 127,38°C com perda de massa de 15,41%. A terceira etapa corresponde ao estágio da decomposição do material onde resultou na perda de massa de 75,43% e teve início em 245,35°C. A curva TG/DTG da mistura física apresentou alguns eventos térmicos dos compostos de partida (RAM e OXA). As curvas mostraram três eventos de perda de massa. A primeira etapa corresponde a desidratação do material, com início em 34,36°C e cerca de 4,46% da massa total. A segunda etapa corresponde ao início da decomposição dos compostos de partida iniciando em 165,95°C, correspondendo à uma perda de massa de 15,09%. O terceiro evento de perda de massa correspondente a continuação da decomposição do material iniciando em 234,76°C com perda de cerca de 76,38% da massa total. A curva DTA da mistura física RAM-OXA (2,0:1,0)_{MF} apresentou o primeiro evento endotérmico atribuído à desidratação do OXA. O segundo evento térmico é atribuído à fusão do RAM. O terceiro evento térmico é atribuído à sublimação do OXA, e posteriormente, a curva DTA tem eventos de comportamento endotérmico característicos da decomposição da mistura física.

A Figura 29 ((g) e (h)) apresenta o comportamento térmico do co-amorfo RAM-OXA

(1,5:1,0) e da mistura física RAM-OXA (1,5:1,0)_{MF}, através das curvas TG/DTG-DTA. Ao analisar as curvas TG/DTG do co-amorfo RAM-OXA (1,5:1,0), verificam-se três eventos térmicos relacionados aos três estágios de perda de massa do co-amorfo. O primeiro evento está localizado na região I, iniciando em 23,66°C, cuja perda de massa corresponde à desidratação do material e equivalente cerca de 3,23% da massa inicial. A segunda etapa de perda de massa corresponde ao primeiro estágio de decomposição térmica do material iniciando em 122,08°C com perda de massa de 17,50%. A terceira etapa corresponde ao estágio da decomposição do material onde resultou na perda de massa de 73,88% e teve início em 221,91°C. A curva TG/DTG da mistura física apresentou alguns eventos térmicos dos compostos de partida (RAM e OXA). As curvas mostraram três eventos de perda de massa. A primeira etapa corresponde a desidratação do material, com início em 26,80°C e cerca de 5,75% da massa total. A segunda etapa corresponde ao início da decomposição dos compostos de partida iniciando em 133,45°C, correspondendo à uma perda de massa de 19,02%. O terceiro evento de perda de massa correspondente a continuação da decomposição do material iniciando em 233,25°C com perda de cerca de 72,97% da massa total. A curva DTA da mistura física RAM-OXA (1,5:1,0)_{MF} apresentou o primeiro evento endotérmico atribuído à desidratação do OXA. O segundo evento térmico é atribuído à fusão do RAM. O terceiro evento térmico é atribuído à sublimação do OXA, e posteriormente, a curva DTA tem eventos de comportamento endotérmico característicos da decomposição da mistura física.

Não foi possível obter as curvas TG/DTG-DTA do co-amorfo RAM-OXA (1,0:1,0) devido a quantidade não significativa de amostra para a realização da análise.

5.4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras também foram submetidas à caracterização térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura 30 apresenta as curvas de DSC obtidas experimentalmente para o RAM_T, OXA_T, as misturas binárias de RAM-OXA nas diferentes razões molares investigadas e a mistura física de RAM-OXA (1:1)_{MF}. Os eventos observados nestas curvas estão sumarizados na Tabela 11.

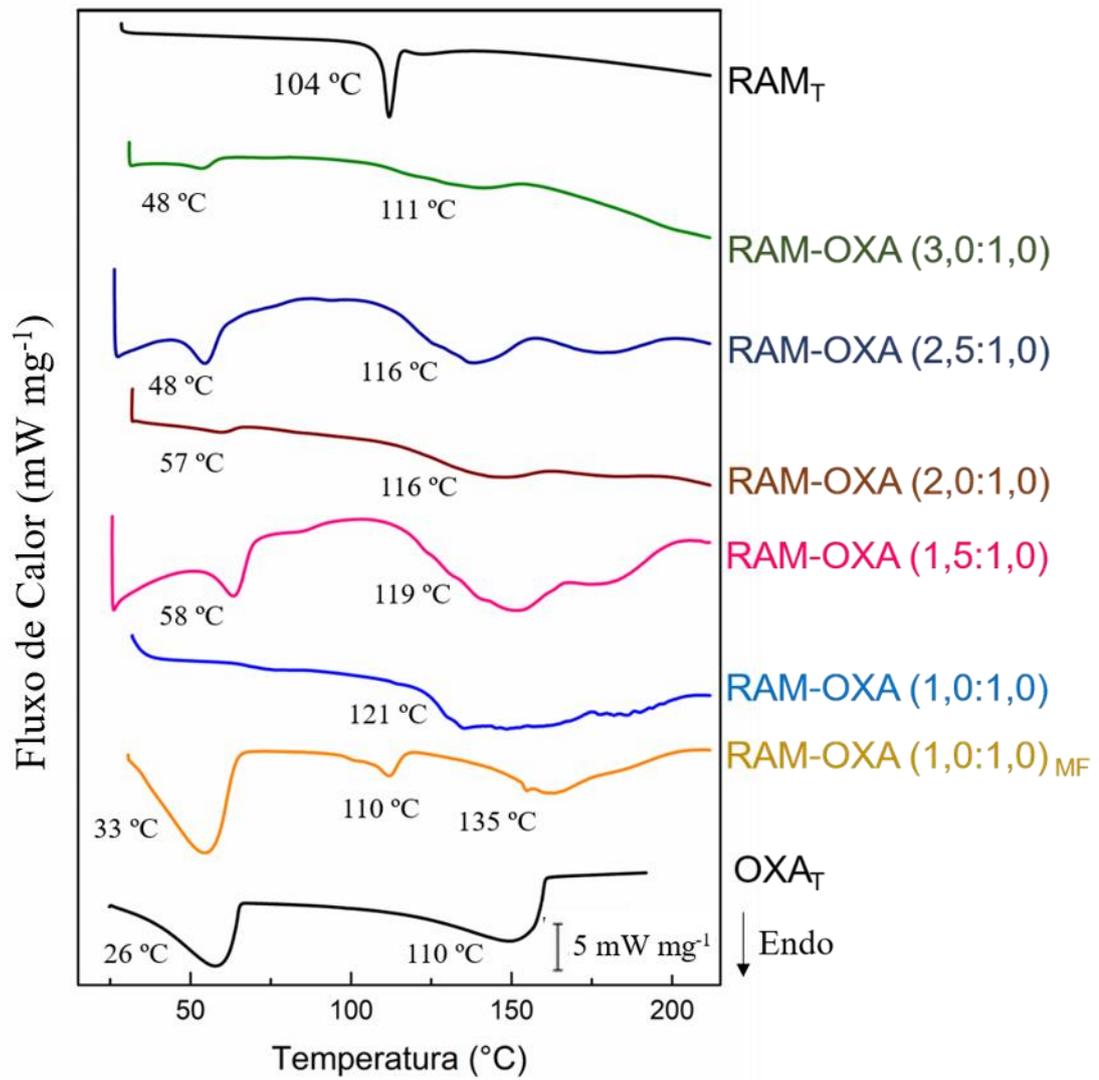


Figura 30 – Curvas DSC do RAM_T , dos co-amorfos RAM-OXA , da mistura física $\text{RAM-OXA (1,0:1,0)}_{\text{MF}}$ e do OXA_T obtidos via MMLA.

Tabela 12- Eventos térmicos observados nas curvas DSC para os compostos de partida (RAM_T e OXA_T) dos co-amorfos RAM-OXA e da mistura física RAM-OXA_{MF} (1,0:1,0)

Amostras	Eventos	Tipo	Temperatura (°C)			ΔH _f KJ/mol
			T _{Onset}	T _{Pico}	T _{Endset}	
RAM _T	I	Fusão	104,08	111,82	116,18	- 45,7
RAM-OXA (3,0:1,0)	I	Desidratação	48,0	53,42	58,67	-16,5
	II	Sublimação	111,0	141,25	150,72	-66,3
RAM-OXA (2,5:1,0)	I	Desidratação	48,0	54,50	59,88	-19,0
	II	Sublimação	116,0	138,17	153,83	-63,7
RAM-OXA (2,0:1,0)	I	Desidratação	57,0	59,59	65,06	-6,5
	II	Sublimação	116,0	148,01	159,16	-73,3
RAM-OXA (1,5:1,0)	I	Desidratação	58,0	63,32	68,85	-13,4
	II	Sublimação	119	151,87	165,31	-49,9
RAM-OXA (1,0:1,0)	I	Desidratação	65,0	83,19	72,01	-5,9
	II	Sublimação	121,0	135,16	137,94	-8,4
RAM-OXA (1,0:1,0) _{MF}	I	Desidratação	33,0	54,43	65,60	-191,1
	II	Fusão	110,0	113,87	116,85	-17,5
	III	Sublimação	135,0	163,31	174,90	-30,7
OXA _T	I	Desidratação	26,54	57,66	65,61	-3,4
	II	Sublimação	110,0	149,39	160,0	-3,9

A Figura 30 apresenta as curvas DSC obtidas para o RAM_T, os co-amorfos RAM-OXA, a mistura física RAM-OXA_{MF} (1:1) e o OXA_T obtidos via MMLA, no qual são indicadas as temperaturas T_{onset} de ocorrência dos eventos térmicos observados, cujos principais parâmetros termodinâmicos observados encontram-se resumidos na Tabela 11. As curvas DSC para o RAM_T apresentaram um evento de caráter endotérmico, referente a fusão do RAM, seguida da decomposição do fármaco, como descrito no item 5.2.1.2. Na análise da curva DSC para a amostra de OXA_T, foi possível observar dois eventos endotérmicos no intervalo de temperatura analisado. O primeiro evento endotérmico é referente à desidratação dos compostos, já o segundo evento endotérmico refere-se à sublimação, como descrito no item 5.2.2.2. A curva DSC da mistura física RAM-OXA_{MF} (1:1) mostrou três eventos térmicos bem definidos. O primeiro é característico da desidratação do material, enquanto o segundo e terceiro evento térmico podem ser atribuído a fusão e sublimação dos compostos de partida RAM e OXA, respectivamente. Este resultado confirma o resultado obtido por DRXP, onde somente a mistura física não é suficiente para que ocorra interação fármaco-coformador, sendo necessário o método MMLA.

As curvas DSC dos co-amorfos RAM-OXA nas diferentes razões molares 3,0:1,0 2,5:1,0, 2,0:1,0, 1,5:1,0 e 1,0:1,0 não apresentaram nenhum evento de fusão do RAM_T, os eventos presentes nas curvas estão relacionados a desidratação do material e sublimação do OXA_T, respectivamente. Também não apresentam temperatura de transição vítrea bem definida. Através da técnica de DSC é possível observar a transição vítrea (T_g) de materiais amorfos, como é o caso das dispersões sólidas obtidas neste trabalho. Entretanto, estas curvas não apresentaram eventos referentes à T_g dos co-amorfos, pois a possibilidade de relaxamento entálpico e perda de solvente na mesma região de temperatura onde ocorre a T_g de interesse dificultam a detecção deste evento nos co-amorfos¹³³. As curvas obtidas apresentam características de materiais amorfos, confirmando os resultados obtidos por DRXP.

6. CONCLUSÃO

As dispersões sólidas têm se mostrado uma alternativa muito promissora para a melhoria das propriedades físico-químicas dos fármacos, objetivando o aumento da sua solubilidade aquosa, favorecendo o aumento da sua biodisponibilidade oral e da sua eficácia terapêutica no tratamento medicamentoso de doenças. Neste trabalho foi possível obter e caracterizar cinco novas dispersões sólidas de Ramipril, utilizando o Ácido Oxálico como coformador. Para auxiliar na elucidação das interações intermoleculares ocorridas entre os compostos de partida, foi realizado um estudo computacional via metodologia baseada na DFT. Este estudo possibilitou a obtenção do mapa de potencial eletrostático, além das energias dos orbitais HOMO e LUMO e do *gap* de energia, bem como de índices de reatividade. Posteriormente, foi utilizada a metodologia de Moagem Mecanoquímica Líquido-Assistida (MMLA) para a obtenção destas dispersões. Após a preparação dos co-amorfos RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0) e (1,0:1,0), estes materiais foram caracterizados por DRXP, FTIR, ERD, TG,DTG-DTA e DSC.

A partir do estudo DFT, observou-se que os grupos funcionais carboxila e amino do RAM e o grupo funcional carboxila do OXA podem participar de interações intermoleculares tipo ligações de hidrogênio. No entanto, a interação mais favorável entre o RAM e o OXA ocorreu entre o centro com alta densidade eletrônica (grupo carboxila) localizado na região nucleofílica da molécula do RAM e o grupo doador de prótons (OH) localizado na região eletrofílica do OXA. Os resultados obtidos por DRXP confirmaram a natureza amorfa dos novos materiais obtidos neste trabalho. Os resultados por ERD confirmaram a formação das dispersões sólidas RAM-OXA do tipo co-amorfos. Estes resultados mostraram que as bandas de reflexão do RAM estão ausentes, indicando que os grupos funcionais deste fármaco realizaram interações intermoleculares com grupos funcionais do OXA, como mostrado no estudo DFT e, assim, eles não estão disponíveis para a reflexão. As análises dos co-amorfos obtidas por FTIR também indicaram a ocorrência destas interações intermoleculares e interações eletrostáticas, pois os espectros FTIR dos co-amorfos apresentaram diferenças significativas em relação aos espectros apresentados pelos compostos de partida e pela mistura física destes compostos, onde foi possível observar a ausência da banda espectral relativa a vibração do grupo funcional OH, confirmando os resultados obtidos via estudo DFT e ERD. As curvas TG/DTG dos co-amorfos mostraram que estes materiais apresentam estabilidade térmica até aproximadamente 172,75°C. As curvas DTA e curvas DSC destas dispersões sólidas não evidenciaram a ocorrência de eventos térmicos referentes à fusão,

confirmando a natureza amorfa destes materiais como observado nas análises deste material obtidas por DRXP.

Assim, a realização deste estudo foi de suma importância, pois ele propiciou a obtenção de resultados que permitiram a preparação de novos materiais. Estes novos co-amorfos de RAM poderão ser utilizados para a produção de medicamentos mais eficazes para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica. Estas dispersões sólidas, por apresentarem natureza amorfa, tendem a favorecer o aumento da hidrossolubilidade do RAM, em relação ao RAM base livre cristalina, contribuindo para maior biodisponibilidade deste fármaco, favorecendo o aumento da sua eficácia terapêutica e para a redução dos seus efeitos colaterais e da taxa de abandono da terapia medicamentosa desta doença.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para complementar os resultados deste trabalho, pretende-se realizar os seguintes procedimentos com os co-amorfos de RAM-OXA (3,0:1,0), (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0), (1,0:1,0) obtidos neste trabalho:

- Ensaios de solubilidade aquosa e de perfil de dissolução *in vitro*;
- Caracterização por Espectroscopia Raman;
- Avaliação da equivalência e bioequivalência farmacêuticas, bem como realizar os estudos de citotoxicidade do co-amorfo;
- Estudo da estabilidade dos materiais obtidos neste estudo em diferentes condições de temperatura e umidade (estabilidade de prateleira).

REFERÊNCIAS

- ¹ CALLISTER, W. *Ciência E Engenharia de Materiais: Uma Introdução*, 5ª Edição. Rio de Janeiro: LTC, 2002.
- ² ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, 2012.
- ³ NAJAR, A. A.; AZIM, Y. Pharmaceutical co-crystals: A new paradigm of crystal engineering. *Journal of the Indian Institute of Science*, v. 94, n. 1, p. 45-68, 2014.
- ⁴ Silva, J.A.; Apolinário, A.C.; Souza, M.S.R.; Damasceno, B.P.G.L.; Medeiros, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada*, v. 31, n. 3, 2010.
- ⁵ SRIDHAR, I.; DOSHI, Abha.; JOSHI, Bhagyashri.; WANKHEDE, Vandana.; DOSHI, Jesal. Solid dispersions: an approach to enhance solubility of poorly water soluble drug. *J Sci Innov Res*, v. 2, n. 3, p. 685-694, 2013.
- ⁶ HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced drug delivery reviews*, v. 117, p. 25-46, 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.03.002
- ⁷ LU, J. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 6, n. 9, p. 581-591, 2012. DOI: 10.5897/AJPP12.044.
- ⁸ AMIDON, G. L.; LENNENARS, H.; SHAH, V, P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ⁹ KUMAR, I.; VERMA, S.; CHAUDHARY, A. Formulation of Ramipril Tablets Containing Solid Dispersion Employing Selective Polymers to Enhance Dissolution Rate. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, v. 10, n. 3-s, p. 142-149, 2020. DOI: 10.22270/jddt.v10i3-s.4109.
- ¹⁰ REMPEL, C.; MEDEIROS, C. R. G. Análise das ações desenvolvidas para promover a qualidade de vida de pessoas com hipertensão arterial sistêmica: uma revisão integrativa. *Revista de Atenção à Saúde*. v. 17, n. 62, 2019. DOI: 10.13037/ras.vol17n62.6155.
- ¹¹ MALACHIAS, M.; GOMES, M.A.M.; NOBRE, F. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, n. 3, p. 7-12, 2016.
- ¹² EKAMBARAM, P.; SATHALI, A. A. H. Formulation and evaluation of solid lipid nanoparticles of ramipril. *Journal of young pharmacists*, v. 3, n. 3, p. 216-220, 2011. DOI: 10.4103/0975-1483.83765.
- ¹³ ROY, S. K.; DAS, P.; MONDAL, A.; MANDAL, A.; KUOTSU, K. Design, formulation and evaluation of multiparticulate time programmed system of ramipril for pulsed release: An approach in the management of early morning surge in blood pressure. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 62, p. 102344, 2021. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102344.

- 14 JAGDALE, S.; DANGAT, Y.; KUCHEKAR, B. Improvement of dissolution rate of ramipril by solid dispersion technique and development of buccal patch. *Int J Pharm Pharm Sci*, v. 4, p. 309-18, 2012.
- 15 VAKHARIYA, R. R. KUMBHAR, S. M.; LADE, R.B; SALUNKHE, P.S; UBALE, R.H. Dissolution Rate Enhancement of Ramipril by Solid Dispersion Technique. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 10, n. 1, p. 08-12, 2020.
- 16 CHOUDHARY, H.; YADAV, B.; PATEL, P.; DAS, P.; PILLAI, S. Formulation and Evaluation of Ramipril Fast Dissolving Tablet using Solid Dispersion. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, v. 12, n. 8, p. 3764-3772, 2019. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00645.0.
- 17 MUTAGOND, C.; VINOD, M. R.; VIJAPURE, V.M. Formulation and Evaluation of Spray Dried Microspheres of Controlled Release Ramipril. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, v. 11, n. 2, p. 4059-4066, 2018. DOI: 10.37285/ijpsn.2018.11.2.8.
- 18 BHATTACHARYA, A. CHATTOPADHYAY, B.; CHAKRABORTY, S.; ROY, B.N.; SINGH, G. P.; GODBOLE, H. M.; RANANAWARE, U. B.; MUKHERJEE, A. K. Tris (hydroxymethyl) aminomethane salt of ramipril: Synthesis, structural characterization from X-ray powder diffraction and stability studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 70, p. 280-287, 2012. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.07.011.
- 19 BEZERRA, R. D. S. *Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador*. 2019. 94p. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
- 20 ALATAS, F.; RATIH, H.; SOEWANDHI, S. N. Enhancement of solubility and dissolution rate of telmisartan by telmisartan-oxalic acid cocrystal formation. *Int J Pharm Pharm Sci*, v. 7, n. 3, p. 423-6, 2015.
- 21 TANAKA, R. HATTORI, Y.; OTSUKA, M.; ASHIZAWA, K. Application of spray freeze drying to theophylline-oxalic acid cocrystal engineering for inhaled dry powder technology. *Drug development and industrial pharmacy*, v. 46, n. 2, p. 179-187, 2020. DOI: 10.1080/03639045.2020.1716367.
- 22 OTHMAN, M. ANUAR, N.; RAHMAN, S, A.; TAIFUDDIN, A. A. N. Cocrystal screening of ibuprofen with oxalic acid and citric acid via grinding method. *IOP Conference series: Materials science and engineering*, 2018. DOI: 10.1088/1757-899X/358/1/012065.
- 23 FUNG, M.; BĚRZIŇŠ, K. R.; SURYANARAYANAN, R. Physical stability and dissolution behavior of ketoconazole-organic acid coamorphous systems. *Molecular pharmaceutics*, v. 15, n. 5, p. 1862-1869, 2018. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00035.
- 24 URBANOVA, M. BRUS, J.; SEDENKOVA, I.; POLICIANOVA, O.; KOBERA, L. Characterization of solid polymer dispersions of active pharmaceutical ingredients by 19F MAS NMR and factor analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 100, p. 59-66, 2013. DOI: 10.1016/j.saa.2012.02.057.
- 25 RIEKES, M. K. *Nimodipino: do polimorfismo à obtenção de dispersões sólidas amorfas destinadas ao tratamento da hipertensão arterial*. 2013. Dissertação (mestrado) Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis.

- 26 GOMES, T. A. COSTA, S. P. M.; MEDEIROS, G. C. R.; SILVA, C. R.; LYRA, M. A. M.; ROLIM NETO, P. J. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 36, n. 2, 2015.
- 27 MACÊDO, I. D. S. V. D. *Desenvolvimento de dispersões sólidas: Incremento da solubilidade da rutina*. 2017. Dissertação (mestrado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.
- 28 GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; PRIEMEL, P.; JENSEN, K.; GRAESER, K.; STRACHAN, C.; RADES, T. Amorphous drugs and dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 23, n. 4, p. 403-408, 2013. DOI: 10.1016/S1773-2247(13)50057-8.
- 29 REY, S. I. C. *Amorfização e co-amorfização como estratégias de incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis em água (BCS-classe II)*. 2017, Dissertação (Mestrado) Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Lisboa.
- 30 DEVANE, J. Oral drug delivery technology: Addressing the solubility/permeability paradigm. *Pharmaceutical technology*, v. 22, n. 11, p. 68-80, 1998.
- 31 FORTE, C. A. D. *Estudos de formação de co-cristais com o diflunisal e isómeros de piridina-carboxamida*. 2010. Dissertação (Mestrado) Universidade de Coimbra, Coimbra.
- 32 DINIZ, L. F. *Planejamento, obtenção e caracterização de novas formas sólidas de fármacos tuberculostáticos*. Dissertação (Mestrado) Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.
- 33 KRATOCHVÍL, B. Solid forms of pharmaceutical molecules. *Glassy, Amorphous and Nano-Crystalline Materials*: Springer, 2011. p.129-140. DOI: 10.1007/978-90-481-2882-2_8.
- 34 AULTON, M. E.; TAYLOR, K. *Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- 35 BEYER, A. GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; RADES, T.; LEOPOLD, C. S. Influence of the cooling rate and the blend ratio on the physical stability of co-amorphous naproxen/indomethacin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 109, p. 140-148, 2016. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.10.002.
- 36 WILLIAMS III, R. O.; WATTS, A. B.; MILLER, D. A. *Formulating poorly water soluble drugs*. Springer, 2016.
- 37 KOLLAMARAM, G. FAUCHER, A.; CROKER, D. M.; WALKER, G. M. Valvejet technology for the production of a personalised fixed dose combination of ramipril and glimepiride: an investigative study on the stability of ramipril. *Pharmaceutical research*, v. 35, n. 9, p. 1-15, 2018.
- 38 ROTH, G. A. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, n. 1, p. 1-25, 2017. DOI: 10.1016/J.JACC.2017.04.052.
- 39 ZHOU, B. BENTHAM, J. CESARE, M. D.; BIXBY, H.; DANAEI, G. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants. *The Lancet*, v. 389, n. 10064, p. 37-55, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.

- 40 NAGEL, N. Schweitzer, H.; Urbach, H.; Heyse, W.; Müller, B.; Berchtold, H. Ramipril. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, v. 57, n. 5, p. o463-o465, 2001. DOI: 10.1107/S1600536801006948.
- 41 MEDINILHA, L. P. *Investigação e elucidação estrutural por LC-MS/MS e RMN ¹H de impurezas desconhecidas de Ramipril Pellet geradas em estudo de degradação forçada*. 2018. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos.
- 42 REMKO, M. Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. *Chemical Papers*, v. 61, n. 2, p. 133-141, 2007. DOI: 10.2478/s11696-007-0010-y.
- 43 SHAFIQ, S. Shakeel, F.; Talegaonkar, S.; Ahmad, F. J.; Khar, R. K.; Ali, M. Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, v. 66, n. 2, p. 227-243, 2007. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.10.014.
- 44 RAJPUT, P. S. Kaur, A.; Gill, N. K.; Sarma, Mittal, k.; Sarma, G. S. Simultaneous Estimation of Ramipril and Amlodipine in Bulk and tablet Dosage form by RP-HPLC Method. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 2, n. 7, p. 16, 2012. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2724.
- 45 CHOUDHARY, H.; YADAV, B.; PATEL, P.; DAS, P.; PILLAI, S. Formulation and Evaluation of Ramipril Fast Dissolving Tablet using Solid Dispersion. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, v. 12, n. 8, p. 3764-3772, 2019. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00645.0.
- 46 HAN, L.; Xie, S.; Ma, G.; Sun, J.; Jia, Y.; Jing, Y. Test and improvement of the cyclic stability of oxalic acid dihydrate for thermal energy storage. *Thermochimica Acta*, v. 645, p. 24-30, 2016. DOI: 10.1016/j.tca.2016.10.016.
- 47 SIDDIQUE, W. HASANB, M. U.; SHAHC, M. S.; ALID, M. M.; HAYATE, F.; MEHMOODF, A. Impact of blanching and packaging materials on postharvest quality and storability of fresh spinach. *J. Hortic. Sci. Technol*, v. 4, p. 7-12, 2021. DOI: 10.46653/jhst2141007.
- 48 DIAS, J. H. S. *A viagem da teobromina do cacau ao chocolate: uma abordagem química para o ensino médio*. 2020.
- 49 SILVA, J. B. D. *Cristais do neurotransmissor gaba, do ácido oxálico e seu co-cristal: crescimento, medidas e cálculos DFT de suas propriedades*. 2020. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- 50 FREIDIG, A. K.; GOLDMAN, I. L. Variation in oxalic acid content among commercial table beet cultivars and related crops. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, v. 136, n. 1, p. 54-60, 2011. DOI: 10.21273/JASHS.136.1.54.
- 51 DE VILLEPIN, J.; NOVAK, A.; BOUGEARD, D. α -And β Phases of oxalic acid, H₂C₂O₄: Vibrational spectra, normal-coordinate calculations, and intermolecular forces. *Chemical Physics*, v. 73, n. 3, p. 291-312, 1982. DOI: 10.1016/0301-0104(82)85170-7.
- 52 BHATTACHARYA, S.; SARASWATULA, V. G.; SAHA, B. K. Thermal Expansion in Alkane Diacids Another Property Showing Alternation in an Odd–Even Series. *Crystal growth & design*, v. 13, n. 8, p. 3651-3656, 2013. DOI: 10.1021/cg400668w.

- 53 SABINE, T.; COX, G.; CRAVEN, B. A neutron diffraction study of α -oxalic acid dihydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, v. 25, n. 12, p. 2437-2441, 1969. DOI: 10.1107/S0567740869005905.
- 54 DE ARAUJO, G. L. B. PITALUGA JR, A.; ANTONIO, G. S.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J, R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, 2012.
- 55 MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. *Química nova*, v. 24, p. 676-682, 2001.
- 56 RODRIGUES, E. D. S. M. *Estudo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) na propriedades estruturais e ópticas de nanoclusters de ouro*. 2019. Tese (Doutorado), Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.
- 57 BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. 3. ed. Artmed Editora, 2014.
- 58 BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. Comparação entre funcionais de densidade no estudo de propriedades eletrônicas de derivados da artemisinina. *Química Nova*, v. 39, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
- 59 PARR, R. G. *Density functional theory of atoms and molecules*. Horizons of quantum chemistry: Springer, 1980. p. 5-15.
- 60 NARENDRAPURAPU, B. S. RICHARDSON, N. A.; COPAN, A. V.; ESTEP, M. L.; YANG, Z.; SCHAEFER, H. F. Investigating the effects of basis set on metal-metal and metal-ligand bond distances in stable transition metal carbonyls: performance of correlation consistent basis sets with 35 density functionals. *Journal of chemical theory and computation*, v. 9, n. 7, p. 2930-2938, 2013. DOI: 10.1021/ct4002398.
- 61 PARRILL, A. L.; LIPKOWITZ, K. B. *Reviews in Computational Chemistry*, V. 29. Wiley Online Library, 2016. DOI: 10.1002/9781119625933.
- 62 BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. Comparação entre funcionais de densidade no estudo de propriedades eletrônicas de derivados da artemisinina. *Química Nova*, v. 39, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
- 63 MAROULIS, G.; HASKOPOULOS, A. Electric polarizability and hyperpolarizability of the copper tetramer (Cu₄) from ab initio and density functional theory calculations. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, v. 6, n. 2, p. 418-427, 2009. DOI: 10.1166/jctn.2009.1051.
- 64 DILABIO, G. A.; OTERO-DE-LA-ROZA, A. Noncovalent interactions in density functional theory. *Reviews in computational chemistry*, v. 29, p. 1-97, 2016.
- 65 CHEN, Z. LI, Y.; HE, Z.; XU, Y.; YU, W. Theoretical investigations on charge transport properties of tetrabenzo [a, d, j, m] coronene derivatives using different density functional theory functionals (B3LYP, M06-2X, and wB97XD). *Journal of Chemical Research*, v. 43, n. 7-8, p. 293-303, 2019. DOI: 10.1177/1747519819861626.
- 66 LIMA, A. D. D. S. G. *Estudo DFT de propriedades de hipoglicemiantes orais e de suas dispersões sólidas com a trometamina*. 2021. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciencia dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.

- 67 HUZINAGA, S. Basis sets for molecular calculations. *Computer Physics Reports*, v. 2, n. 6, p. 281-339, 1985. DOI: 10.1016/0167-7977(85)90003-6.
- 68 WIBERG, K. B. Basis set effects on calculated geometries: 6-311++ G** vs. aug-cc-pVDZ. *Journal of computational chemistry*, v. 25, n. 11, p. 1342-1346, 2004. DOI: 10.1002/jcc.20058.
- 69 QUEIROZ, L. H. S. *Obtenção e caracterização de um novo co-amorfo de rifampicina utilizando a trometamina como coformador* 2020. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciencia dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
- 70 BIKIARIS, D. PAPAGEORGIOU, G. Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F.; GEORGARAKIS, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica acta*, v. 439, n. 1-2, p. 58-67, 2005. DOI: 10.1016/j.tca.2005.09.011.
- 71 THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; LIPERT, M. P.; ROY, L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 101-125, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.043
- 72 DOUROUMIS, D.; ROSS, S. A.; NOKHODCHI, A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced drug delivery reviews*, v. 117, p. 178-195, 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.008.
- 73 KUMAR, S. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 79, n. 6, p. 858-871, 2018. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000302.
- 74 FRIŠČIĆ, T. TRASK, A. V.; JONES, W.; MOTHERWELL, S, W, D. Screening for inclusion compounds and systematic construction of three-component solids by liquid-assisted grinding. *Angewandte Chemie*, v. 118, n. 45, p. 7708-7712, 2006. DOI: 10.1002/ange.200603235.
- 75 WEYNA, D. R. SHATTOCK, T.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Crystal Growth and Design*, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009. DOI: 10.1021/cg800936d.
- 76 QIAO, N. LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; MALEK, N.; DAVIES, A.; TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *International journal of pharmaceutics*, v. 419, n. 1-2, p. 1-11, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037.
- 77 CHADHA, R.; RANI, D.; GOYAL, P. Novel cocrystals of gliclazide: characterization and evaluation. *CrystEngComm*, v. 18, n. 13, p. 2275-2283, 2016. DOI: 10.1039/C5CE02402A.
- 78 CALLISTER JR, W. D.; RETHWISCH, D. G. *Callister's materials science and engineering*. John Wiley & Sons, 2020.
- 79 PECHARSKY, V.; ZAVALIJ, P. *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. Springer Science & Business Media, 2008.
- 80 BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by crystals. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, v. 88, n. 605, p. 428-438, 1913. DOI: 10.1098/rspa.1913.0040.

- 81 CARDOSO, T. M. RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S.; MATOS, J. R. Physical-chemical characterization and polymorphism determination of two nimodipine samples deriving from distinct laboratories. *Drug development and industrial pharmacy*, v. 31, n. 7, p. 631-637, 2005. DOI: 10.1080/03639040500216212.
- 82 RIETVELD, H. M. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *Journal of applied Crystallography*, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969. DOI: 10.1107/S0021889869006558
- 83 SNELLINGS, R.; MACHIELS, L.; MERTENS, G.; ELSEN, J. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. *Geologica belgica*, 2010.
- 84 IYENGAR, S. S.; PHADNIS, N. V.; SURYANARAYANAN, R. Quantitative analyses of complex pharmaceutical mixtures by the Rietveld method. *Powder Diffraction*, v. 16, n. 1, p. 20-24, 2001. DOI: 10.1154/1.1332076.
- 85 GUALTIERI, A. F. Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld–RIR method. *Journal of Applied Crystallography*, v. 33, n. 2, p. 267-278, 2000. DOI: 10.1107/S002188989901643X.
- 86 STINTON, G. W.; EVANS, J. S. Parametric rietveld refinement. *Journal of Applied Crystallography*, v. 40, n. 1, p. 87-95, 2007. DOI: 10.1107/S0021889806043275.
- 87 NG, L. M.; SIMMONS, R. Infrared spectroscopy. *Analytical chemistry*, v. 71, n. 12, p. 343-350, 1999. DOI: 10.1021/a1999908r.
- 88 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 5 ed. Guanabara koogan SA, 1994.
- 89 HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. *Princípios de análise instrumental*. Bookman, 2009.
- 90 LARKIN, P. *Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation*. Elsevier, 2017.
- 91 SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Principles of instrumental analysis*. Cengage learning, 2017.
- 92 SMITH, A. J.; KAVURUS, P.; WOJTAS, L. Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability. *Molecular pharmaceutics*, v. 8, n. 5, p. 1867-1876, 2011. DOI: 10.1021/mp200209j.
- 93 REHMAN, I.; BONFIELD, W. Characterization of hydroxyapatite and carbonated apatite by photo acoustic FTIR spectroscopy. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 8, n. 1, p. 1-4, 1997.
- 94 SOUZA, A. K. R.; DE LIMA, D. M. V.; OLIVEIRA, S. L. A. Técnica FTIR e suas aplicações em amostras orgânicas. *ANAIS DO ENIC*, n. 6, 2014.
- 95 RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced drug delivery reviews*, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.005.
- 96 NEVES, A. A. Quantificação de óxidos de ferro por espectroscopia de reflectância difusa. 2001. Tese (Doutorado em Solos e Nutrição de Plantas) - Universidade Federal de Viçosa,

Viçosa.

- 97 SOARES, A. R. Extração em fase sólida de níquel em amostras aquosas e determinação por espectroscopia de reflectância difusa. 2008. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- 98 SOUSA, M. L. *Obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do hansenostático clofazimina*. 2018. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciencia dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
- 99 SPRINGSTEEN, A. *Reflectance spectroscopy.: an overview of classification and*. Applied Spectroscopy: A Compact Reference for Practitioners, p. 193, 1998.
- 100 KONZEN, P. H. D. A.; FURTADO, J. C.; CARVALHO, C. W.; FERRÃO, M. C. Otimização de métodos de controle de qualidade de fármacos usando algoritmo genético e busca tabu. *Pesquisa operacional*, v. 23, p. 189-207, 2003.
- 101 GOTARDO, M. A. TOGNOLLI, J. C.; PEZZA, H. C.; PEZZA, L. Detection of propranolol in pharmaceutical formulations by diffuse reflectance spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 69, n. 4, p. 1103-1109, 2008. DOI: 10.1016/j.saa.2007.06.010.
- 102 SILVA, M. L. D. *Aplicação da termogravimetria na determinação do teor de ferro em comprimidos: um estudo comparativo com a espectrofotometria*. 2014. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- 103 HEAL, G. *Thermogravimetry and derivative thermogravimetry*. Principles of thermal analysis and calorimetry, v. 52, 2002.
- 104 MAMEDE, L. CAETANO, B. L.; ROCHA, L. A.; FERREIRA, E. M. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 27, n. 2, 2006.
- 105 JOSÉ, L. BERMEJO, M. L.; MENOR-SALVÁN, C.; OSUNA-ESTEBAN, S. Thermal characterization of HCN polymers by TG-MS, TG, DTA and DSC methods. *Polymer Degradation and Stability*, v. 96, n. 5, p. 943-948, 2011. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2011.01.033.
- 106 GABBOTT, P. *Principles and applications of thermal analysis*. John Wiley & Sons, 2008.
- 107 IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J.; GOMES, D. *Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, v. 1, p. 80, 2005.
- 108 LEITE, G. Q. *Análise térmica de hormônios bioidêntico: uma abordagem quantitativa*. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- 109 HĂDĂRUGĂ, N. G.; BANDUR, G. N.; DAVID, I.; HĂDĂRUGĂ, D. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Environmental Chemistry Letters*, v. 17, n. 1, p. 349-373, 2019. DOI: 10.1007/s10311-018-0806-8.
- 110 CRAIG, D. Q.; READING, M. *Thermal analysis of pharmaceuticals*. 1. ed. CRC press, 2006.
- 111 MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. *Análise térmica de materiais*. São Paulo: Editora, p. 113-

- 115, 2002.
- 112 NASSU, R. *Estudo do comportamento térmico de óleo e gorduras por calorimetria de varredura diferencial (DSC)*. Campinas, 1994.
- 113 ANDRIENKO, G. Chemcraft version 1.8. URL: [www http://www.chemcraftprog.com](http://www.chemcraftprog.com), 2015.
- 114 FRISCH, M.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E. Gaussian 16 revision a. 03. 2016; gaussian inc. Wallingford CT, v. 2, n. 4, 2016.
- 115 TAGORE, S. S.; SWAMINATHAN, J.; MANIKANDAN, D.; GOMATHI, S. Molecular, vibrational (FT-IR and FT-Raman), NMR and UV spectral analysis of imidazo [1, 2-b] pyridazine using experimental and DFT calculations. *Chemical Physics Letters*, v. 739, p. 136943, 2020. DOI: 10.1016/j.cplett.2019.136943.
- 116 ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, v. 58, n. 3, p. 380-388, 2002. DOI: 10.1107/S0108768102003890.
- 117 ALMEIDA, A. L. D. BARBOSA, L. P. G.; SANTOS, R. L.; MARTINS, J. B. L. Chemical reactivity indices of the caffeine molecule. 2016. DOI: 10.5935/1984-6835.20160035.
- 118 MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. D. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*, v. 36, p. 1248-1255, 2013.
- 119 HEHRE, W. J. *A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations*. Wavefunction Irvine, CA, 2003.
- 120 DA SILVA, L. P. SANTOS, W. L.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S. Estudo dft do alcaloide dicentrina: gap, homo, lumo, mesp e mulliken. 2017.
- 121 OLIVEIRA, B. G. A formação de ligações de hidrogênio $\pi \cdots H$, $F \cdots HEC \cdots H$ NOS COMPLEXOS $C_2H_2 \cdots (HF)$, $C_2H_2 \cdots 2 (HF)$ E $C_2H_2 \cdots 3 (HF)$. *Química Nova*, v. 39, p. 320-327, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160021 .
- 122 FUKUI, K. Role of frontier orbitals in chemical reactions. *science*, v. 218, n. 4574, p. 747-754, 1982. DOI: 10.1126/science.218.4574.747.
- 123 NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, v. 1031, p. 221-233, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.09.047.
- 124 ALCÁCER, L. *Introdução à química quântica computacional*. energia, v. 265, n. 268, p. 273, 2007.
- 125 PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V. Characterization of hydrogen bonding: From van der Waals interactions to covalency. *Hydrogen Bonding—New Insights*: Springer, 2006. p.1-50. DOI: 10.1007/978-1-4020-4853-1_1.
- 126 ASCHAR, G. D. Estudo de pré-formulação de Ramipril comprimidos, avaliação da interação entre fármaco e excipientes e elucidação das vias de degradação. 2017. Dissertação (Mestrado)

- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. DOI: 10.11606/D.9.2012.tde-01102013-111726.
- 127 INDRA, I.; SOEWANDHI, S. N.; WIKARSA, S.; NUGRAHA, Y. P.; SUENDO, P. Designing and Characterization of Ramipril Spherical Agglomerates. *International Journal of Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 2, 2020. DOI: 10.31838/ijpr/2020.12.02.426.
- 128 COMMISSION, B. P. *British pharmacopoeia 2009*. Stationery Office (UK). 2008.
- 129 COLMENERO, F. Mechanical properties of anhydrous oxalic acid and oxalic acid dihydrate. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 21, n. 5, p. 2673-2690, 2019. DOI: 10.1039/C8CP07188H.
- 130 NASCIMENTO, Y. M.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Caracterização térmica e estrutural do ácido oxálico. 72ª Reunião Anual da SBPC – 2020.
- 131 RUMONDOR, A. C. IVANISEVIC, I.; BATES, S.; ALONZO, D. E.; TAYLOR, L.S. Evaluation of drug-polymer miscibility in amorphous solid dispersion systems. *Pharmaceutical research*, v. 26, n. 11, p. 2523-2534, 2009. DOI: 10.1007/s11095-009-9970-7.
- 132 PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: Uma breve revisão. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, 2015. DOI: 10.5935/1984-6835.20150123.
- 133 NEWMAN, A. *Pharmaceutical amorphous solid dispersions*. John Wiley & Sons, 2015.
- 134 SÁ, M. SARRAGUÇA, J. M.G.; SOUSA, F. F.; SARRAGUÇA, M, S. C.; LOPES, J. A.; LIMA, A. D. S. G.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S. Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes. *International Journal of Pharmaceutics*, p. 121500, 2022.
- 135 PAJULA, K. WITTOEK, L.; LEHTO, V. P.; KETOLAINEN, J.; KORHONEN, O. Phase separation in coamorphous systems: in silico prediction and the experimental challenge of detection. *Molecular Pharmaceutics*, v. 11, n. 7, p. 2271-2279, 2014. DOI: 10.1021/mp400712m.
- 136 SKOOG, D. A. *Fundamentos de química analítica*, Ed. Cengage, São Paulo SP, 2008.
- 137 BONAZZI, D.; GOTTI, R.; ANDRISANO, V.; CAVRINI, V. Analysis of ACE inhibitors in pharmaceutical dosage forms by derivative UV spectroscopy and liquid chromatography (HPLC). *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 16, n. 3, p. 431-438, 1997. DOI: 10.1016/S0731-7085(97)00075-7.
- 138 AL-MAJED, A.; BELAL, F.; AL-WARTHAN, A. Spectrophotometric determination of ramipril (a novel ACE inhibitor) in dosage forms. *Spectroscopy Letters*, v. 34, n. 2, p. 211-220, 2001. DOI: 10.1081/SL-100002010.
- 139 SINGH, M. K. POOJA, D.; KULHARI, H.; JAIN, S. K. Poly (amidoamine) dendrimer-mediated hybrid formulation for combination therapy of ramipril and hydrochlorothiazide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, p. 84-92, 2017. DOI: 0.1016/j.ejps.2016.09.005.
- 140 VOJTA, D. VRANKIĆ, M.; BERTMER, M.; SCHAUMANN, G. E. Dehydration of α -oxalic acid dihydrate: Structural, spectroscopic and thermal study with implications on the disruption

- of water molecular bridges in soil organic matter. *Thermochimica Acta*, v. 643, p. 73-82, 2016. DOI: 10.1016/j.tca.2016.09.019.
- ¹⁴¹ KHAN, I. M.; ALAM, K.; ALAM, M. J.; AHMAD, M. Spectrophotometric and photocatalytic studies of H-bonded charge transfer complex of oxalic acid with imidazole: single crystal XRD, experimental and DFT/TD-DFT studies. *New Journal of Chemistry*, v. 43, n. 23, p. 9039-9051, 2019. DOI: 10.1039/C9NJ00332K.
- ¹⁴² MOHAČEK-GROŠEV, V. GRDADOLNIK, J.; STARE, J.; HADŽI, D. Identification of hydrogen bond modes in polarized Raman spectra of single crystals of α -oxalic acid dihydrate. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering*, v. 40, n. 11, p. 1605-1614, 2009. DOI: 10.1002/jrs.2308.
- ¹⁴³ DE CÁSSIA DA SILVA, R.; CAVALHEIRO, É. T. G. Synthesis, characterization, and thermal analysis of alginate and monoethanolamine product. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 120, n. 1, p. 855-862, 2015. DOI: 10.1007/s10973-014-3948-3.
- ¹⁴⁴ SANGEETHA, M.; MATHAMMAL, R. Establishment of the structural and enhanced physicochemical properties of the cocrystal-2-benzyl amino pyridine with oxalic acid. *Journal of Molecular Structure*, v. 1143, p. 192-203, 2017. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.04.085.
- ¹⁴⁵ TAVARES, M. T.; PRIMI, M. C.; POLLI, M. C.; FERREIRA, E. I.; PARISE-FILHO, R. Interações fármaco-receptor: aplicações de técnicas computacionais em aula prática sobre a evolução dos inibidores da enzima conversora de angiotensina. *Química Nova*, v. 38, p. 1117-1124, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150113.

APÊNDICE I

Estudos teórico-computacionais realizados por TAVARES (2015)¹⁴⁵ relataram a possibilidade de ocorrência de interações intermoleculares entre o RAM e os seguintes aminoácidos: Ácido Glutâmico (GLU), Alanina (ALA), Metionina (MET), Serina (SER), Taurina (TAU), Tirosina (TIR), Treonina (TRE), Histidina (HIS), Glicina (GLI) e Prolina (PRO). Para tanto, neste estudo, realizaram-se experimentos visando a investigação da interação do RAM com estes aminoácidos para a obtenção de DSFs deste fármaco, utilizando as metodologias de MS para a interação do RAM com GLU, ALA, MET, SER, TAU, TIR, TRE, HIS; MMLA para interação RAM com PRO; ELS para interação RAM com GLI.

I.1 Metodologia

I.1.1 Investigação da interação do RAM com diferentes aminoácidos

I.1.1.1 Via Método da Suspensão (MS)

Para a obtenção das misturas binárias, as massas dos compostos de partida foram pesadas de modo a obter uma massa total de aproximadamente 100 mg, na proporção molar de 1:1. As misturas obtidas, foram transferidas para um béquer de 150 mL, ao qual foram adicionados 10 mL de MeOH e 10 mL de H₂O para solubilização dos componentes. Em seguida, as soluções resultantes de cada mistura binária foram levadas à incubadora *shaker*, onde permaneceu sob agitação de 150 rpm até a completa evaporação de solvente. Os materiais resultantes, foram submetidos ao processo de secagem em estufa com circulação forçada de ar a 50 °C por 2 horas, para eliminar possíveis resíduos de solvente. Posteriormente, os materiais foram coletados e encaminhados para caracterização estrutural por DRXP.

I.1.1.2 Via Evaporação Lenta do Solvente (ELS)

Para a obtenção da mistura binária, as massas dos compostos de partida foram pesadas de modo a obter uma massa total de aproximadamente 100 mg, na proporção molar de 1:1. As misturas obtidas, foram transferidas para um béquer de 150 mL, ao qual foram adicionados 30 mL de MeOH para solubilização dos componentes. A solução resultante de cada mistura binária, foi devidamente coberta com filme PVC, onde foram feitos pequenos furos. Em seguida, as soluções foram deixadas em repouso em incubadora à temperatura de 25°C, até a

completa evaporação do solvente. Os materiais resultantes foram submetidos ao processo de secagem em estufa com circulação forçada de ar a 50 °C por 2 horas, para eliminar possíveis resíduos de solvente. Posteriormente, os materiais foram coletados e encaminhados para caracterização estrutural por DRXP.

I.1.1.3 Via Moagem mecanoquímica líquido-assistida (MMLA)

Para a obtenção da mistura binária, as massas dos compostos de partida foram pesadas de modo a obter uma massa total de aproximadamente 100 mg, na proporção molar de 1:1. Após as massas dos compostos serem pesadas, foram transferidas para um gral de ágata, onde foram adicionadas 6 gotas de metanol e triturados manualmente durante 20 minutos. Em seguida, para garantir a completa evaporação do solvente, os materiais resultantes foram colocados em estufa com circulação forçada de ar, a 50°C, durante duas horas. Posteriormente, os materiais foram coletados e encaminhados para caracterização estrutural por DRXP.

I.2 Resultados e Discussão

I.2.1 Obtenção das amostras

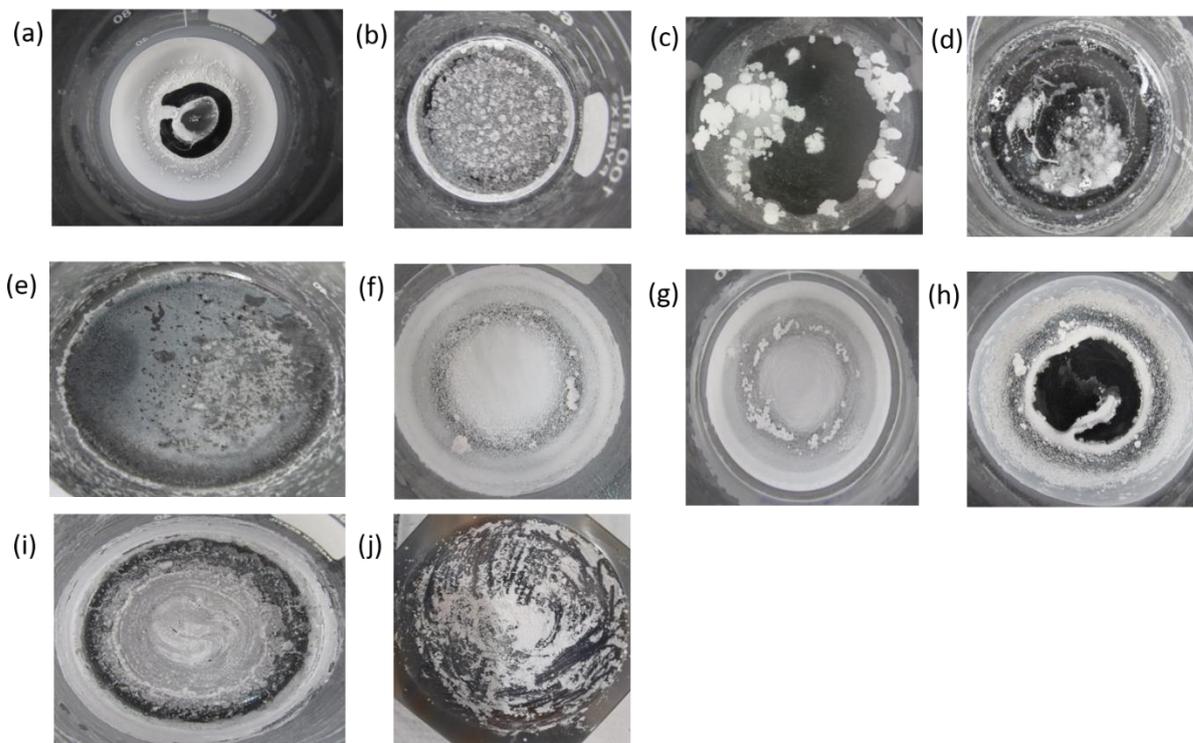
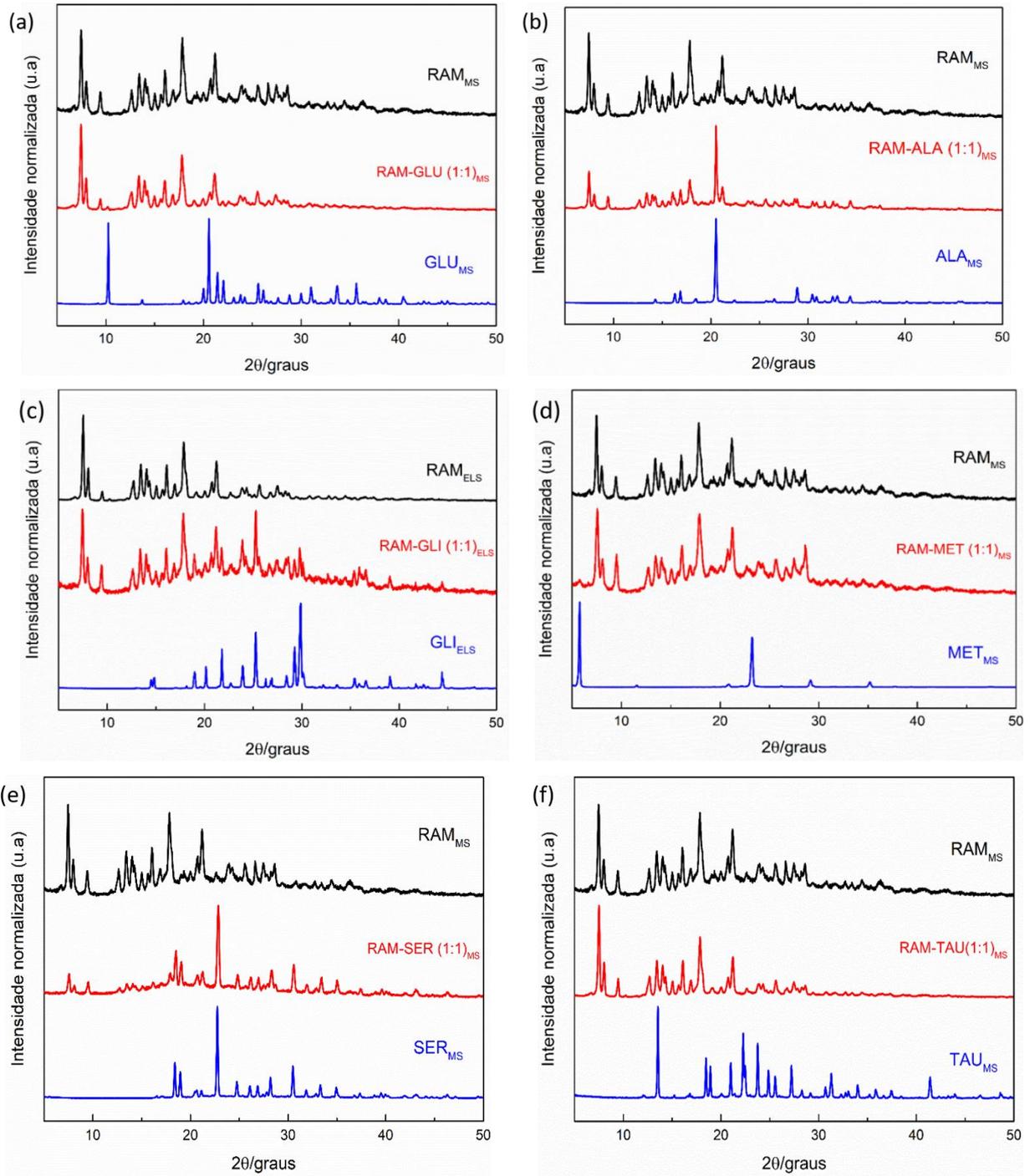


Figura 31- Imagens das misturas binárias (a) RAM-GLU (1:1)_{MS}; (b) RAM-ALA (1:1)_{MS}; (c) RAM-GLI (1:1)_{ELS}; (d) RAM-MET (1:1)_{MS}; (e) RAM-SER (1:1)_{MS}; (f) RAM-TAU (1:1)_{MS}; (g) RAM-TIR (1:1)_{MS}; (h) RAM-TRE (1:1)_{MS}; (i) RAM-HIS (1:1)_{MS}; (j) RAM-PRO (1:1)_T, após a completa evaporação do solvente.

I.2.2 Caracterização das amostras

I.2.2.1 Por DRXP

As amostras foram submetidas à caracterização por DRXP, e a Figura 32 apresenta os padrões de difração dos materiais obtidos, que são comparados aos perfis de difração dos compostos precursores.



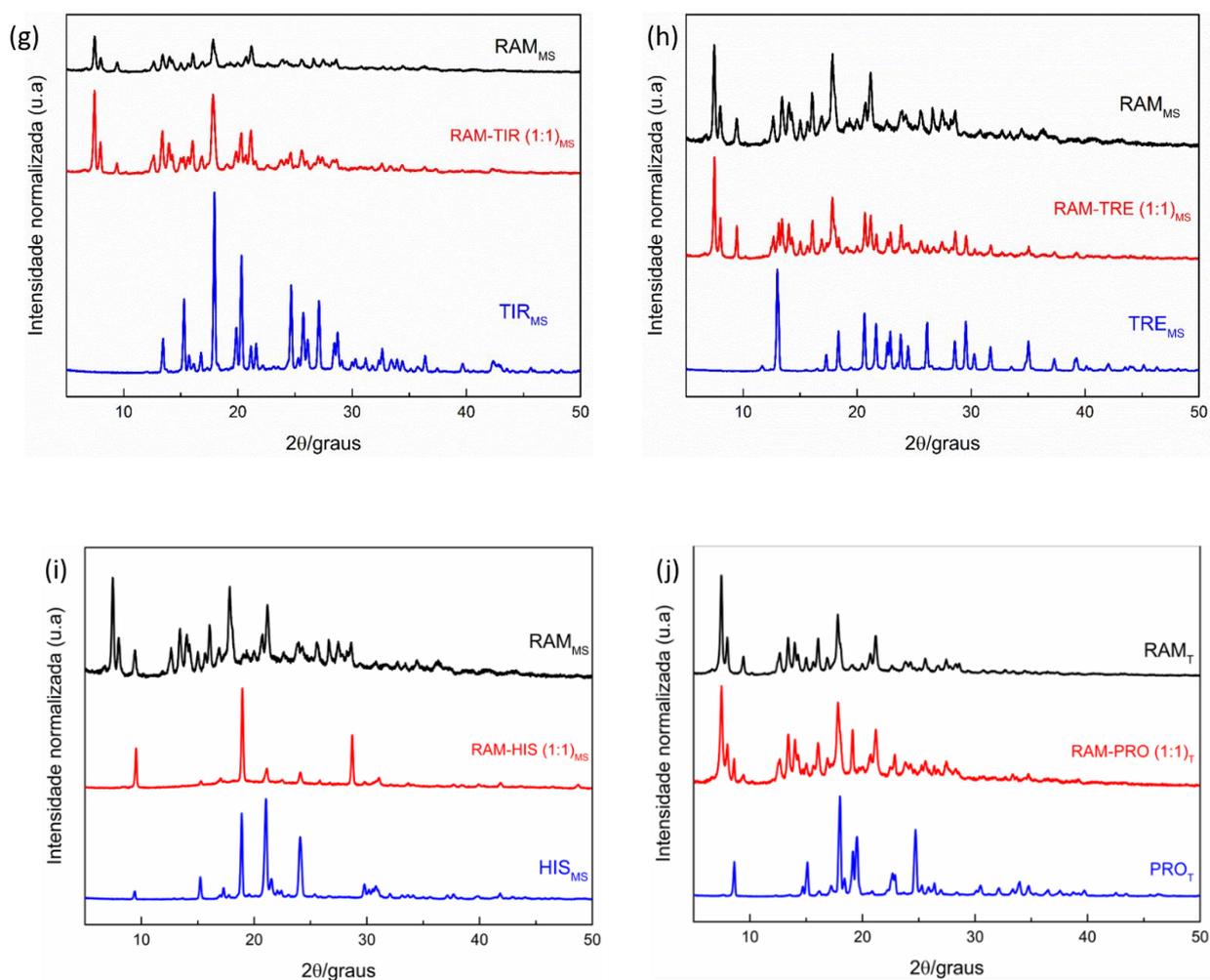


Figura 32 - Difratogramas dos compostos de partida, das misturas binárias (a) RAM-GLU (1:1)_{MS}; (b) RAM-ALA (1:1)_{MS}; (c) RAM-GLI (1:1)_{ELS}; (d) RAM-MET (1:1)_{MS}; (e) RAM-SER (1:1)_{MS}; (f) RAM-TAU (1:1)_{MS}; (g) RAM-TIR (1:1)_{MS}; (h) RAM-TRE (1:1)_{MS}; (i) RAM-HIS (1:1)_{MS}; (j) RAM-PRO (1:1)_T obtidas via MS, ELS e MMLA.

Com base nos padrões de difração relativos a cada razão molar de RAM e os aminoácidos investigados, observou-se que não houve a formação de um novo material. Em todos os difratogramas das misturas binárias é possível observar a sobreposição de picos cristalinos característicos dos compostos de partida. Estes resultados indicaram que não houve obtenção de dispersões sólidas de RAM com os aminoácidos utilizados como coformadores, quando utilizado a razão molar 1:1, via MS, MMLA e ELS.