



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



**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO CANDESARTAN
CILEXETILA PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-
HIPERTENSIVOS**

**IMPERATRIZ – MA
2024**

AYSLLA CAMPOS MOURA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO CANDESARTAN
CILEXETILA PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-
HIPERTENSIVOS**

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
2024**

AYSLLA CAMPOS MOURA

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO CANDESARTAN CILEXETILA PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI- HIPERTENSIVOS

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

Data: 22/01/2024

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage – PPGCM
Campus Balsas – UFMA

Prof. Dr. Hernane da Silva Barud
Universidade de Araraquara - UNIARA

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

Campos Moura, Ayslla.

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CO-AMORFOS DO CANDESARTAN
CILEXETILA PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-
HIPERTENSIVOS / Ayslla Campos Moura. - 2024.

104 f.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do
Maranhão, Imperatriz, 2024.

1. Candesartan Cilexetila. 2. Co-amorfos. 3.
Dispersões sólidas. 4. Hipertensão. 5. Trometamina. I.
da Silva Ribeiro, Paulo Roberto. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me capacitou durante todo esse tempo, pela força e coragem de continuar.

Aos meus pais, Maria Valderez e Francisco de Oliveira, que sempre estiveram do meu lado me apoiando em todos os momentos, tanto fisicamente como emocionalmente. Sempre acreditaram em mim e continuaram sonhando juntamente comigo para conseguir todos os meus objetivos e sonhos.

Ao meu irmão, Allef Campos e minha cunhada Ana Letycia, que torceram por mim todos os dias e acreditaram na minha capacidade de realizar minhas metas e por estarem do meu lado.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pela sua orientação, confiança e paciência durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores do PPGCM, pelas aulas ministradas e conhecimentos adquiridos.

Ao Laboratório de Difração de Raios X, LDRX, UFMA – Imperatriz pela realização das análises de difração de raios X.

Ao Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF) da UFMA Imperatriz, pela realização das análises de FT-IR.

Ao Prof. Dr. Clenilton Costa dos Santos, UFMA – São Luís, pela disponibilidade na realização das análises de Raman.

Ao Núcleo de Pesquisa Farmacêutica e Química Analítica Aplicada/Laboratório de Análise Térmica (NUPFARQ/LAT) pelas análises térmicas realizadas.

Aos amigos do grupo de pesquisa NUPFARQ. Em especial a Raychimam Bezerra e Anderson Pedrosa que contribuíram de forma direta e indireta no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas, Ana Beatriz, Hellen Barros, Jacivan Viana, Jayson Cabral, Marinaldo Vilar e Taís Morais pela parceria e amizade.

À Capes pela concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

O candesartan cilexetila (CAN) é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Ele pertence à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando baixa hidrossolubilidade, o que contribuiu para a redução da sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs), tais como os co-amorfos, é uma alternativa para a melhoria das propriedades físico-químicas de fármacos, tal como o aumento da solubilidade aquosa. Este trabalho objetivou a obtenção e a caracterização de co-amorfos do CAN com a trometamina (TRIS), utilizando o método da evaporação lenta do solvente. Inicialmente, realizou-se a modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS) a partir de cálculos computacionais desenvolvidos com base na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), utilizando o funcional ω B97X-D, o conjunto de funções de base 6-31G(d,p) e o método de solvatação contínua *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model* (IEFPCM). Após a preparação das misturas binárias de CAN-TRIS em diferentes razões molares, elas foram caracterizadas por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); espectroscopia Raman (ER); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e análise térmica diferencial (DSC). Foram realizados estudos de estabilidade estrutural dos co-amorfos, em função do tempo, por DRXP, bem como os ensaios de solubilidade desses materiais. O estudo DFT dos compostos de partida indicou as regiões mais propensas a participarem de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio, através dos átomos de oxigênio e nitrogênio presentes nos grupos funcionais de caráter nucleofílico do CAN e da TRIS. Os dados obtidos por DRXP mostraram que as misturas binárias de CAN-TRIS nas razões molares de 1,5:1,0; 1,0:1,0; 1,0:1,5 e 1,0:2,0 são materiais amorfos. Os espectros FT-IR dos co-amorfos obtidos evidenciaram a ocorrência de interações intermoleculares entre os grupos funcionais presentes nas moléculas, tal como indicado a partir do estudo DFT. Os resultados de ER dessas dispersões sólidas evidenciaram a ausência, deslocamentos e alargamentos de algumas bandas vibracionais referentes ao CAN, como o éster assimétrico $\nu(\text{C-O-C})$, carbonila $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{N=N})$ aromático e $\nu(\text{C=N})$. Para a TRIS, a maioria das bandas vibracionais ficaram ausentes, confirmando a interação entre os compostos. As curvas TG/DTG dos co-amorfos mostraram que esses materiais apresentam boa estabilidade térmica em até 165,7; 170,0; 158,0 e 155,1 °C, respectivamente. As curvas DTA e DSC dos co-amorfos não mostraram eventos relativos à fusão desses materiais, confirmando a natureza amorfa desses compostos. Além disso, foi possível determinar a transição vítrea (T_g) dos co-amorfos, no qual, a razão molar de 1,0:2,0 apresentou uma temperatura de T_g menor em relação aos outros co-amorfos. Os ensaios de solubilidade aquosa desses co-amorfos mostraram um aumento de 3,1; 3,6; 15,2 e 42,1 vezes da hidrossolubilidade do CAN presente nas DSFs, respectivamente, em relação ao CAN base livre cristalina, pois materiais amorfos tendem a ser mais hidrossolúveis que materiais cristalinos. Assim, estas DSFs de CAN-TRIS contribuirão para o aumento das taxas de dissolução, da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica do CAN. Isso indica que esses materiais são atrativos para a produção de medicamentos mais eficazes para o tratamento da hipertensão, bem como para a redução dos efeitos colaterais do fármaco.

Palavras-chave: Candesartan Cilexetila, Trometamina, Dispersões sólidas, Co-amorfos, hipertensão.

ABSTRACT

Candesartan cilexetil (CAN) is a drug used to treat systemic arterial hypertension. It belongs to Class II of the Biopharmaceutical Classification System (BCS), presenting low water solubility, which contributed to the reduction of its bioavailability and therapeutic efficacy. Obtaining solid drug dispersions (SDDs), such as co-amorphous ones, is an alternative for improving the physicochemical properties of drugs, such as increasing aqueous solubility. This work aimed to obtain and characterize co-amorphous CAN with tromethamine (TRIS), using the slow solvent evaporation method. Initially, molecular modeling of the starting compounds (CAN and TRIS) was carried out based on computational calculations developed based on Density Functional Theory (DFT), using the ω B97X-D functional, basis set 6-31G(d,p) and the Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model (IEFPCM) continuous solvation method. After preparing binary CAN-TRIS mixtures in different molar ratios, they were characterized by X-ray powder diffraction (XRD); Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR); Raman spectroscopy (ER); thermogravimetry, derivative thermogravimetry and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential thermal analysis (DSC). Structural stability studies of the co-amorphous materials were carried out, as a function of time, by XRD, as well as solubility tests of these materials. The DFT study of the starting compounds indicated the regions most likely to participate in intermolecular interactions through hydrogen bonds, through the oxygen and nitrogen atoms present in the nucleophilic functional groups of CAN and TRIS. The data obtained by XRD showed that binary mixtures of CAN-TRIS in molar ratios of 1.5:1.0; 1.0:1.0; 1.0:1.5 and 1.0:2.0 are amorphous materials. The FT-IR spectra of the obtained co-amorphous showed the occurrence of intermolecular interactions between the functional groups present in the molecules, as indicated from the DFT study. The ER results of these solid dispersions showed the absence, displacements and broadening of some vibrational bands related to CAN, such as the asymmetric ester $\nu(\text{C-O-C})$, carbonyl $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{N=N})$ aromatic and $\nu(\text{C=N})$. For TRIS, most vibrational bands were absent, confirming the interaction between the compounds. The TG/DTG curves of the co-amorphous ones showed that these materials have good thermal stability up to 165.7; 170.0; 158.0 and 155.1 °C, respectively. The DTA and DSC curves of the co-amorphous materials did not show events related to the melting of these materials, confirming the amorphous nature of these compounds. Furthermore, it was possible to determine the glass transition (T_g) of the co-amorphous, in which the molar ratio of 1.0:2.0 presented a lower T_g temperature in relation to the other co-amorphous. Aqueous solubility tests of these co-amorphous showed an increase of 3.1; 3.6; 15.2 and 42.1 times the water solubility of CAN present in SDDs, respectively, in relation to the crystalline free base CAN, as amorphous materials tend to be more water-soluble than crystalline materials. Thus, these CAN-TRIS SDDs will contribute to increasing the dissolution rates, bioavailability and therapeutic efficacy of CAN. This indicates that these materials are attractive for the production of more effective medications for the treatment of hypertension, as well as for reducing the drug's side effects.

Keywords: Candesartan Cilexetil, Tromethamine, Solid dispersions, Co-amorphous, hypertension.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

MOURA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S.; Obtenção e caracterização de co-amorfos do anti-hipertensivo candesartan cilexetila. 3rd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 3rd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, Barreirinhas – MA, 2022.

MOURA, A. C.; LUZ, D. S.; RIBEIRO, P. R. S.; Obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do antimicrobiano claritromicina. 3rd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 3rd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering, Barreirinhas – MA, 2022.

MOURA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S.; Caracterização estrutural e térmica do candesartana cilexetila comercializado em farmácias de manipulação. I Congresso Nacional de Saúde e Tecnologia e 3º Café com Ciência, Imperatriz – MA, 2022.

MOURA, A. C.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S.; New Strategy For Treating Tuberculosis: Obtaining Structural, Vibrational, And Thermal Studies Of Isoniazid Salt-Type Solid Dispersion. XXI B-MRS Meeting, in Maceió-AL, 2023.

MOURA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S.; Obtaion And Spectroscopic Characterization Of Solid Dispersions Of The Antihypertensive Candersatan Cilexatil. XXI B-MRS Meeting, in Maceió-AL, 2023.

DAMASCENO, E. R. R.; MOURA, A. C.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S.; Caracterização Espectroscópica E Estudo Térmico De Uma Nova Dispersão Sólida Do Candesartan Cilexetila. 4th (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 4th (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, São Luís – MA, 2023.

OLIVEIRA, K. G. M.; MOURA, A. C.; REIS, V. M.; QUEIROZ, L. H. S.; RIBEIRO, P. R. S.; preparação e caracterização de novos coamorfos do antihipertensivo olmesartana medoxomila. 4th (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 4th (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, São Luís – MA, 2023.

DAMASCENO, E. R. R.; ALMIRANTE, L. L.; MOURA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S.; Inovação no tratamento de hipertensão arterial: obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de olmesartan. 4th (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 4th (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, São Luís – MA, 2023.

PATENTE DEPOSITADA

MOURA, A. C.; SILVA, A. P.; RIBEIRO, P. R. S.; Co-amorfos de fármaco para a produção de medicamentos anti-hipertensivos. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220200173. Depósito: 03/10/2022.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula estrutural do Candesartan Cilexetila [10].	22
Figura 2 - Célula unitária do CAN (Forma I) (A) e seu respectivo padrão de Difração de Raios X (B) [56].	23
Figura 3 - Estrutura química da TRIS [62].	24
Figura 4 - Célula unitária da TRIS (Forma α) (A) e seu respectivo padrão de Difração de Raios X (B) [63].	25
Figura 5 - Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg [101].	31
Figura 6 - Modos de stretching: (a) <i>stretching</i> simétrico; (b) <i>stretching</i> assimétrico [114].	35
Figura 7 - Modos de vibrações bending: (a) Scissoring; (b) Wagging; (c) Twisting; (d) Rocking. Onde: \odot indica movimento para fora do plano da folha e \otimes indica movimento para dentro do plano da folha [114].	36
Figura 8 - Espalhamentos: (a) Raman Stokes; (b) Rayleigh; (c) Anti-Stokes [118].	38
Figura 9 - Curvas TG (preta) e DTG (vermelha) da Aspirina [130].	40
Figura 10 - Evento exotérmico (a) e Evento endotérmico (b) [133].	41
Figura 11 - Apresentação de uma curva esquemática de DSC [139].	43
Figura 12 - Esquema da obtenção das dispersões sólidas de CAN-TRIS por ELS.	47
Figura 13 - Geometria otimizada do (A) CAN e (B) TRIS mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo e cargas atômicas parciais, (cargas de Mulliken) utilizando o método ω B97X-D/6-31G(d,p) no solvente MeOH.	53
Figura 14 - Mapas de potencial eletrostático dos compostos de partida em diferentes orientações: (a) e (b) CAN; (c) e (d) TRIS.	54
Figura 15 - Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do CAN (A) e TRIS (B).	55
Figura 16 - Imagens digitais obtidas do fundo de béqueres contendo as amostras utilizando câmera marca Canon, modelo PowerShot HS: (A) CAN _{REC} ; (B) CAN-TRIS (2,5:1,0); (C) CAN-TRIS (2,0:1,0); (D) CAN-TRIS (1,5:1,0); (E) CAN-TRIS (1,0:1,0); (F) CAN-TRIS (1,0:1,5), (G) CAN-TRIS (1,0:2,0) e (H) CAN-TRIS (1,0:2,5); (I) TRIS _{REC} ;	56
Figura 17 - Difractogramas obtidos por DRXP para o CAN e CAN _{REC} experimentais (A) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a CAN (B) e CAN _{REC} (C).	58
Figura 18 - Difractogramas obtidos por DRXP para a TRIS e TRIS _{REC} experimentais (A) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a TRIS (B) e TRIS _{REC} (C).	59
Figura 19 - Difractogramas do CAN _{REC} , proporções molares das misturas binárias CAN-TRIS e TRIS _{REC} recristalizados pelo método de evaporação lenta de solvente.	61
Figura 20 - Difractogramas experimentais obtidos por DRXP para a CAN _{REC} , TRIS _{REC} , os co-amorfos CAN-TRIS e suas misturas físicas (A) seguidas dos seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (B).	61
Figura 21 - Estudo da estabilidade estrutural dos co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5) e (1,0:2,0) em função do tempo.	63
Figura 22 - Espectros no infravermelho dos compostos de partida (CAN _{REC} e TRIS _{REC}) experimentais.	64
Figura 23 - Espectros FT-IR experimentais dos compostos de partida (CAN _{REC} e TRIS _{REC}), da mistura física CAN-TRIS (1,0:1,0)MF e dos co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5), (1,0:2,0) obtidos via ELS.	65
Figura 24 - Espectros Raman obtidos para CAN _{REC} , Co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0) a (1,0:2,0) e TRIS _{REC} experimentais na região compreendida entre 70 e 200 cm ⁻¹ .	68
Figura 25 - Espectros Raman experimentais obtidos para CAN _{REC} , Co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0) a (1,0:2,0) e TRIS _{REC} experimentais na região compreendida entre 200 e 1800 cm ⁻¹ .	70
Figura 26 - Curvas TG/DTG-DTA do CAN _{REC} e da TRIS _{REC} .	72
Figura 27 - Curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos e misturas físicas (MF): CAN-TRIS (1,5:1,0) (A); CAN-TRIS (1,5:1,0)MF (B); CAN-TRIS (1,0:1,0) (C); CAN-TRIS (1,0:1,0)MF (D);	75
Figura 28 - Curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos e misturas físicas (MF): CAN-TRIS (1,0:1,5) (E); CAN-TRIS (1,0:1,5)MF (F); CAN-TRIS (1,0:2,0) (G); CAN-TRIS (1,0:2,0)MF (H);	76
Figura 29 - Curvas DSC dos compostos de partida (CAN _{REC} e TRIS _{REC}) e das misturas binárias de CAN-TRIS.	80
Figura 30 - Curvas DSC dos compostos de partida (CAN _{REC} e TRIS _{REC}) e das MFs.	82
Figura 31 - (A) Curva analítica obtida em três repetições para cada ponto (P) e utilizada para determinação do CAN e (B) Espectros médios de absorção molecular para cada um dos pontos (P) da curva analítica.	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dispersões sólidas relatadas para o CAN.....	23
Tabela 2 - Limite espectral correspondente para cada região no IR.....	33
Tabela 3 - Reagentes e solvente utilizados na pesquisa e informações do fornecedor..	45
Tabela 4 – Identificação das propriedades eletrônicas do tipo índice de reatividade....	46
Tabela 5 - Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizados na obtenção dos co-amorfos.....	47
Tabela 6 - Pontos da curva analítica com suas respectivas concentrações de CAN obtidos por diluição da solução estoque (25,0 mg mL ⁻¹)	51
Tabela 7 - Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida CAN e TRIS	55
Tabela 8 - Parâmetros de refinamento das amostras	58
Tabela 9 - Parâmetros de refinamento das amostras	59
Tabela 10 - Parâmetros de refinamento das misturas físicas de CAN-TRIS.....	61
Tabela 11 - Identificação de algumas absorções no espectro FT-IR característicos dos compostos de partida	65
Tabela 12 - Frequências vibracionais FT-IR (cm ⁻¹) do CAN _{REC} , co-amorfos de CAN-TRIS, (1,0:1,0) mistura física e TRIS _{REC}	67
Tabela 13 - Identificação das principais frequências nos espectros Raman característicos dos compostos de partida para as regiões de 200 a 1800 cm ⁻¹	70
Tabela 14 - Eventos térmicos observados na curva TG/DTG para os compostos de partida CAN e TRIS, das dispersões sólidas CAN-TRIS e das suas respectivas misturas físicas.....	77
Tabela 15 - Eventos térmicos observados na curva DTA para os compostos de partida CAN e TRIS, das dispersões sólidas CAN-TRIS e das suas respectivas misturas físicas	78
Tabela 16 - Resultados dos cálculos realizados para Tg teórica dos co-amorfos de CAN-TRIS.....	81
Tabela 17 - Eventos térmicos observados na curva DSC para os compostos de partida CAN e TRIS, das dispersões sólidas CAN-TRIS e das suas respectivas misturas físicas	82
Tabela 18 - Pontos da curva analítica com suas respectivas concentrações de CAN obtidas por diluição da solução estoque (25,0 mg mL ⁻¹).....	84
Tabela 19 - Estudo da solubilidade do CAN _{BLC} , do CAN presente na mistura física CAN-TRIS _{MF} (1,0:1,0) e do CAN presente nos co-amorfos de CAN-TRIS.....	84

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO	12
2OBJETIVOS	14
2.1Objetivo Geral	14
2.2Objetivos Específicos	14
3REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Dispersões sólidas de fármacos (DSFs)	15
<i>3.1.1Co-amorfos</i>	16
3.2Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do coformador	20
3.3Candesartan cilexetila (CAN)	21
3.4 Trometamina (TRIS)	24
3.5Química computacional: estudo de modelagem molecular	25
3.6 Obtenção de dispersões sólidas de fármacos	29
3.7 Técnicas de caracterização de dispersões sólidas de fármacos	30
3.7.1 difração de raios X pelo método do pó (DRXP)	30
<i>3.7.1.1 método de Rietveld</i>	32
3.7.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)	33
3.7.3 Espectroscopia Raman (ER)	36
3.7.4 Caracterização por análises térmicas	38
<i>3.7.4.1 termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)</i>	38
<i>3.7.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	41
3.7.5 Ensaio de solubilidade	43
4 MATERIAIS E MÉTODOS	45
4.1 Materiais	45
4.2 Modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS)	45
4.3 Procedimentos Experimentais	46
4.3.1 Caracterização dos compostos de partida (CAN e TRIS)	46
4.3.2 Obtenção dos co-amorfos de CAN-TRIS via evaporação lenta do solvente	47
4.3.3 Preparo das misturas físicas de CAN-TRIS	48
4.3.4 Preparo do CAN amorfo	48
4.3.5 Caracterização dos materiais	48
4.3.5.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)	48
<i>4.3.5.1.1 Avaliação da estabilidade estrutural dos co-amorfos em função do tempo via DRXP</i>	49
4.3.5.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)	49
4.3.5.3 Espectroscopia Raman (ER)	49
4.3.5.4 Caracterização por análises térmicas	50
<i>4.3.5.4.1 termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)</i>	50
<i>4.3.5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	50

4.3.6 Ensaio de solubilidade aquosa	51
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
5.1 Modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS)	52
5.2 Obtenção dos co-amorfos de CAN-TRIS via Evaporação Lenta do Solvente (ELS).....	56
5.3 Caracterização dos materiais	57
5.3.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)	57
5.3.1.1 Estudo da estabilidade estrutural dos co-amorfos CAN-TRIS em função do tempo	62
5.3.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	63
5.3.3 Espectroscopia Raman (ER).....	67
5.3.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	71
5.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	79
5.3.6 Ensaio de Solubilidade aquosa	83
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	86
REFERÊNCIAS	87
APÊNDICE I	103
APÊNDICE II	104

1 INTRODUÇÃO

A ciência e engenharia de materiais (CEM) é um campo interdisciplinar que estuda e manipula a composição e a estrutura de materiais em diferentes escalas, a fim de controlar as propriedades dos materiais por meio da síntese e do processamento. Os materiais são classificados em cinco categorias como: metais e ligas; cerâmicas, vidros e vitrocerâmicas; polímeros; semicondutores e materiais compósitos. Dentre essas categorias, as dispersões sólidas de fármacos (DSFs) fazem parte da categoria de materiais compósitos [1].

Os insumos farmacêuticos ativos (IFA) são componentes que conferem a propriedade farmacológica do medicamento, ou seja, são elementos fundamentais utilizados com a finalidade de promover alívio, em tratamentos e em diagnósticos de doenças, bem como prevenção delas. Trata-se dos princípios ativos e devem ser usados em benefício do paciente, sendo responsáveis pelo efeito terapêutico. Registra-se que princípio ativo e farmoquímico são sinônimos de IFA [2].

Estima-se que em torno de 40% dessas substâncias ativas recentemente descobertas apresentam baixa solubilidade em água. Esta característica faz com que a aplicação terapêutica seja reduzida por causar efeitos adversos nos pacientes [2]. Com isso, as dispersões sólidas de fármacos (DSFs) foram originalmente usadas para melhorar as propriedades de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, dispersando-os em conformadores solúveis em água [3]. O principal objetivo é obter um sistema no qual sua estrutura cristalina seja alterada a ponto de se obter sistemas capazes de mudar sua velocidade de dissolução [4]. Com isso, esse método se mostrou promissor no aumento de solubilidade, molhabilidade e finalmente a biodisponibilidade [5].

As Diretrizes Brasileiras conceituam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) como "uma condição em que ocorre níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Tratamentos farmacológicos já são utilizados para o controle dessa doença, existindo uma variedade de categorias de medicamentos anti-hipertensivos que podem ser utilizados. Tem os IECAs (inibidores da enzima conversora da angiotensina), BRAs (bloqueadores dos receptores da angiotensina), inibidores da renina, aldosterona antagonistas dos receptores, bloqueadores dos canais de cálcio e β -bloqueadores [6].

No Brasil, 90% dos casos de HAS são diagnosticados tardiamente pela ausência de sintomas. Dos brasileiros maiores de 18 até 65 anos ou mais, que vivem nas capitais do país, 24,7% têm diagnóstico de hipertensão arterial, sendo mais prevalente em

mulheres (27%) que em homens (22,1%) [7]. No ano de 2012 foram registrados 107.980 casos de hipertensão arterial na região Nordeste do Brasil [8]. Em um estudo realizado no estado do Maranhão, em algumas cidades, como Imperatriz, a prevalência total de HAS foi de 23,1% com prevalência maior no sexo masculino do que no feminino (21,3%) [9].

Segundo o sistema de classificação Biofarmacêutica (SCB), o candesartan cilexetila (CAN) pertence à Classe II, pois possui baixa solubilidade e alta permeabilidade membranar. É utilizado no controle da hipertensão arterial sistêmica, pertencente à classe dos antagonistas dos receptores tipo 1 (AT1) da angiotensina II (ARA II). No entanto, por ter baixa solubilidade ocorre algumas limitações em relação a sua aplicação terapêutica, contribuindo para o aumento dos efeitos colaterais durante seu uso, como tontura, tosse e hipercalcemia [10, 11].

Para obter DSFs, deve-se escolher o coformador adequado, que é uma das mais etapas importantes nesse processo. Este deve conter grupos funcionais que complementam os do IFA para que ocorra a interação entre eles. A Trometamina (TRIS) é um composto Classe I (SCB), pois tem alta solubilidade e alta permeabilidade membranar. A sua aplicação como coformador tem se destacado muito por causa de suas propriedades físico-químicas, que ajudam no aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis [12].

Até o momento, alguns estudos foram relatados envolvendo a obtenção de dispersões sólidas do CAN. Assim foram obtidos cocristais e co-amorfos desse fármaco utilizando diferentes coformadores tais como: vários polímeros, como o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) [13], Cânfora [14], polivinilpirrolidona [15], além de polímeros, também foi utilizado ácido glicirrízico [16]. No entanto, o uso de polímeros como coformadores, pode ocasionar várias desvantagens quanto as características físico-químicas de DSFs, como, por exemplo, são propensos a causar precipitação dos fármacos na dissolução por causa da correlação solubilidade do fármaco *versus* concentração do cossolvente [17].

Até o momento não tem estudos de CAN utilizando a TRIS como coformador. Diante disso, é de grande importância a realização de estudos, visando o aumento da solubilidade aquosa do CAN utilizando a TRIS como coformador. Visto que pode favorecer a melhoria em suas características químicas e físicas, como o aumento da solubilidade e, conseqüentemente, o aumento da sua eficácia terapêutica. Essa melhora

pode contribuir para a diminuição dos efeitos adversos durante o tratamento da HAS [18].

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Obtenção e caracterização de co-amorfos do Candesartan cilexetila (CAN) utilizando a trometamina (TRIS) como coformador.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar a modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS) utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT);
- Obter co-amorfos do CAN, utilizando a TRIS como coformador a partir da metodologia de evaporação lenta de solvente (ELS);
- Caracterizar estruturalmente e espectroscopicamente os compostos de partida (CAN e TRIS) e os co-amorfos por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e Espectroscopia Raman;
- Caracterizar termicamente os compostos de partida (CAN e TRIS) e os co-amorfos por termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Verificar a estabilidade estrutural dos co-amorfos obtidos neste estudo por DRXP.
- Realizar o estudo de solubilidade dos materiais obtidos comparando com o IFA Candesartan Cilexetila.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Dispersões sólidas de fármacos (DSFs)

Melhorar a biodisponibilidade oral dos medicamentos, que são administrados como formas farmacêuticas sólidas, continua sendo um desafio para os cientistas e farmacêuticos devido a problemas de solubilidade dos fármacos. A taxa de dissolução pode ser o processo limitante na absorção de um fármaco ao utilizar uma forma de dosagem sólida insolúvel em água. Portanto, o aumento na dissolução de medicamentos pouco solúveis pela dispersão sólida de fármacos (DSFs) pode superar o problema da baixa solubilidade [19].

O termo dispersão sólida, refere-se a um grupo de produtos sólidos consistindo em pelo menos dois componentes diferentes, geralmente um coformador inerte hidrofílico e um fármaco hidrofóbico [19]. Elas podem existir em diferentes formas, apresentando estrutura e características diferentes, dentre eles temos os cocristais, amorfos, polimorfos, sais, hidratos, solvatos e mistura eutética [20]. Os métodos que podem ser utilizados para a obtenção de dispersões são o método de fusão, evaporação de solvente, fusão-solvente, malaxagem, fluido supercrítico e *spray drying* [21].

Os cocristais farmacêuticos são descritos como materiais cristalinos de estado único compostos por duas ou mais de duas amálgamas moleculares diferentes mantidas juntas em uma razão estequiométrica fixa. Assim, é um cristal de múltiplos componentes modificado por interação intermolecular, como ligação de hidrogênio, força de van der Waals e ligação de halogênio entre um Insumo farmacêutico ativo (IFA) e um coformador [22].

Os sais podem ser definidos quando o próton é transferido do ácido para a base e existe na forma ionizada. Portanto, é evidente que existe uma continuação ligando cocristais e sais com base na extensão da transferência de prótons entre os componentes ácidos e básicos. Quando o próton reside na base, ocorre a transferência do próton e o complexo ácido-base cristalino é um sal [23].

A tendência de transferir um próton do grupo funcional presente sendo de característica ácida para a básica está diretamente relacionada à diferença de pKa, que é definida como o logaritmo negativo da constante de dissociação. Foi observado que quando a diferença dos pKa dos compostos de partida é maior que 3, a resultante é um sal, porém, quando o pKa for menor que 0 a resultante é um cocrystal [23].

A expressão pseudopolimorfismo se aplica a hidratos e solvatos, quando a água for a molécula solvatante, forma-se hidrato, porém, quando outros solventes, que não a água, estão presentes no retículo cristalino, a substância é denominada solvato. A presença de polimorfismo pode ser identificada, uma vez que a maioria deles é capaz de serem obtidos mudando o solvente de cristalização [24].

Na química, o polimorfismo refere-se à capacidade de uma substância de existir em diferentes formas cristalinas, mantendo a mesma estrutura química. Isso significa que, embora a composição química da substância seja a mesma, sua estrutura cristalina pode variar. Distintas formas polimórficas de uma substância podem apresentar propriedades físico-químicas diferentes, dentre as quais as temperaturas de fusão e sublimação, capacidade térmica, densidade, volume, dureza, cor, solubilidade, taxa de dissolução, entre outras [25].

Os eutéticos são misturas homogêneas formadas por dois ou mais constituintes em proporções específicas. A combinação ocorre com um componente altamente solúvel em água com um fármaco pouco hidrossolúvel, tendo como objetivo aumentar a solubilidade do fármaco em água quando eles são formulados juntos. Essa abordagem é frequentemente utilizada na indústria farmacêutica para melhorar a absorção e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água [26].

As formas amorfas são amplamente utilizadas como estratégia na melhoria da biodisponibilidade de compostos pouco hidrossolúveis [21]. Esse tipo de dispersão sólida, é termodinamicamente instável em relação às formas cristalinas, ou seja, tem uma tendência espontânea de voltar para sua forma cristalina. Isso geralmente ocorre durante o armazenamento, idade no estado sólido em várias umidades e temperaturas relativas [27].

3.1.1 *Co-amorfos*

As formas amorfas tendem a exibir altos níveis de supersaturação em meio aquoso em relação ao cristal e, portanto, maior solubilidade aparente [27]. No entanto, elas são termodinamicamente instáveis e, portanto, são susceptíveis à recristalização durante o armazenamento, particularmente em condições quentes e úmidas [28].

A formação de materiais co-amorfos é uma abordagem promissora para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, que pertencem à classe II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês *Biopharmaceutics Classification System*). Estes podem ser obtidos por técnicas de condensação de vapor,

arrefecimento de massas fundidas, disrupção mecânica da rede cristalina, precipitação a partir de uma solução ou outras técnicas como extrusão por ultrassons [29].

Características químicas e físicas como a cristalinidade, o arranjo molecular, a dissolução e a previsão da estabilidade são os parâmetros mais importantes a analisar relativamente à caracterização de formas farmacêuticas amorfas. Técnicas como a difração de raios X, a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a espectroscopia de Raman e a espectroscopia de infravermelho podem ser empregues nesse sentido [29].

Esses materiais são caracterizados e identificados por apresentarem estruturas atômicas aleatórias, a sua organização molecular é de curto alcance. Estruturalmente as moléculas obtém organizações aleatórias em diferentes direções e, por consequência dessa falta de ordem tridimensional, elas são comumente apresentadas em dispersões sólidas do tipo amorfo em padrões de difração de raios X difusos. Quanto às características térmicas, os amorfos, não apresentam temperatura de fusão definida e exibem região de transição vítrea (T_g), evento termodinâmico associado ao relaxamento da estrutura do material amorfo, que vai depender da taxa de aquecimento [30].

Esta temperatura (T_g) é o valor médio da faixa de temperatura que, durante o aquecimento de um material amorfo de uma temperatura muito baixa para valores mais altos, permite que as cadeias poliméricas da fase amorfa adquiram mobilidade, ou seja, é a possibilidade de mudança de conformação na sua estrutura. Abaixo da T_g o amorfo não tem energia interna suficiente para permitir o deslocamento de uma cadeia com relação a outra por mudanças conformacionais. Ele está no estado vítreo caracterizado por se apresentar rígido, duro e quebradiço como um vidro, por isto g , do inglês “*glass*”. A T_g trata-se de uma transição termodinâmica de segunda ordem, isto é, que afeta as variáveis termodinâmicas secundárias. Algumas propriedades mudam com T_g e, portanto, podem ser utilizadas para a sua determinação: módulo de elasticidade, coeficiente de expansão, índice de refração, calor específico, etc [31].

Devido ao aumento da mobilidade das unidades estruturais constituintes desses sistemas, ocorre um aumento característico de solubilidade, que, conseqüentemente, leva a um aumento da concentração de saturação e da taxa de dissolução [32]. No entanto, esta abordagem põe um problema: em contato com um meio aquoso ocorre uma redução da temperatura de transição vítrea (T_g), o que potencializa a probabilidade de o sólido amorfo recrystalizar. Fármacos amorfos que se encontrem acima da sua T_g têm tendência a recrystalizar de forma rápida por ser possível a formação repentina de um núcleo que irá atuar como suporte inicial do processo de cristalização. Com isso, se

torna necessário o desenvolvimento de outras e novas formulações e processos de produção para contrariar este fenómeno e aumentar a estabilidade destes fármacos [33].

Medir a transição vítrea de dispersões sólidas pode fornecer uma riqueza de informações inerentes às propriedades físicas desses sistemas, como o estado físico (amorfo ou não) do fármaco/coformador, miscibilidade do fármaco com o coformador, ou potencial para interações específicas através de ligações de hidrogênio. Além disso, conhecer a temperatura de transição vítrea pode fornecer informações valiosas sobre as condições de armazenamento adequadas após a produção para garantir a manutenção da estabilidade estrutural da dispersão sólida. Ao avaliar a T_g de um sistema multicomponente, pode ser útil comparar os valores experimentais com os valores esperados para sistemas idealmente misturados, a fim de obter informações sobre o estado físico do sistema [34].

Atualmente, existem vários métodos para estimar a transição vítrea de dispersões sólidas amorfas em função da composição, com a maioria traçando suas raízes de derivação de volta à previsão de T_g para misturas de componentes de peso molecular semelhantes. A primeira abordagem discutida, é o método mais usado para estimar a T_g que foi desenvolvida por Gordon e Taylor resultando na conhecida equação de Gordon-Taylor (GT) (Equação 1) [34]:

$$T_{g12} = \frac{W_1 T_{g1} + K W_2 T_{g2}}{W_1 + K W_2} \quad (\text{Equação 1})$$

Nessa equação, T_{g12} é a temperatura teórica de T_g de um dos co-amorfos, e os valores de T_g para cada componente do material são representados por T_{g1} e T_{g2} experimentais. W_1 e W_2 são frações de peso de cada componente no co-amorfo. K é uma constante e pode ser ainda descrito pela Equação 2. Couchman e Karasz (CK) desenvolveram uma equação descrevendo o comportamento da transição vítrea de misturas polímero-plastificante usando uma equação termodinâmica. Abordagem, resultando em uma equação idêntica à equação GT, exceto pela constante K , onde ρ_1 e ρ_2 são as respectivas densidades de potência dos componentes dos amorfos individuais [34].

$$K = \frac{T_{g1} \rho_1}{T_{g2} \rho_2} \quad (\text{Equação 2})$$

As equações de Gordon-Taylor (GT) e Couchman-Karasz (CK) prevêm que a T_g aumentará de maneira proporcional à fração de peso do componente de T_g mais alto,

se o sistema for misto. Portanto, os gráficos de T_g em função da composição que mostram tendências semelhantes às previstas pelas equações GT ou CK são frequentemente usados para confirmar que o coformador e o fármaco estão interagindo. Além disso, o desvio dos valores experimentais de T_g para dispersões sólidas daqueles previstos pelas equações GT e CK é frequentemente explicado considerando a natureza das interações entre os dois componentes [34].

As relações T_g *versus* composição em misturas miscíveis podem ser divididas em 3 categorias: misturas com interações fracas ou sem nenhuma interação específica; interações relativamente fracas e misturas com interações específicas fortes. As misturas com interações fracas apresentam um desvio negativo da regra das misturas. Desvios positivos ocorrem em sistemas com interações intermoleculares fortes. Visto que, ligações intermoleculares mais fortes em dispersões sólidas amorfas são responsáveis por um aumento da sua estabilidade [35].

Misturas amorfas binárias de fármaco e excipiente, são um tipo de dispersão sólida considerados sistemas homogêneos nos quais um soluto se dissolve em um solvente vítreo, levando ao aumento da dissolução e biodisponibilidade do fármaco. Vários fatores são considerados como contribuintes para o aumento da taxa de dissolução desses sistemas, incluindo a maior solubilidade do fármaco amorfo em relação ao material cristalino e o aumento da molhabilidade devido à incorporação de um excipiente hidrofílico. Polímeros e outros compostos sólidos como o ácido cítrico têm sido usados para formar produtos farmacêuticos amorfos [36].

Apesar das substâncias amorfas mostrarem ser de grande importância para aumentar a solubilidade de fármacos, um subtipo de dispersão sólida, segundo a classificação descrita por Dengale et al. (2016), as formulações coamorfos, possuem elevada solubilidade e maior estabilidade comparativamente a formulações amorfas. Essas formulações consistem numa combinação de dois ou mais compostos de baixo peso molecular que originam um sistema amorfo monofásico e homogêneo [37].

Desde 2009, com o surgimento do conceito de formulações coamorfos, foram propostas misturas coamorfos fármaco/fármaco e misturas coamorfos fármaco/coformador. Na primeira categoria ocorre a combinação de dois fármacos farmacologicamente complementares, sendo que ambos atuam como estabilizador do outro. Já na segunda categoria recorre-se a excipientes para estabilizar o fármaco amorfo presente na formulação [38].

O interesse da utilização de co-amorfos tem aumentado comparativamente ao uso de polímeros. A utilização de moléculas como a ureia, o ácido cítrico e nicotinamida como excipientes em formulações de co-amorfos tem sido cada vez mais discutida entre a comunidade científica. Adicionalmente, a possibilidade de veiculação simultânea de dois ou mais fármacos por este processo, tem despertado novas ideias na área da terapêutica oncológica. Para fármacos que não possuam um análogo em terapêuticas combinadas, tem-se também estudado a possibilidade de utilização de componentes de baixo peso molecular, como os aminoácidos [39]. Os sólidos amorfos ou co-amorfos possuem uma elevada importância na indústria farmacêutica, não só pela sua capacidade de solubilização de fármacos pouco solúveis, como também pela sua facilidade de produção [29].

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

As etapas que devem ser seguidas para a obtenção de um co-amorfo iniciam pela escolha do fármaco e do coformador. Os requisitos para escolha do fármaco, é que este deve apresentar baixa biodisponibilidade, devido à sua reduzida hidrossolubilidade, analisando a molécula do fármaco quanto à presença de grupos funcionais, que na presença do coformador elas possam interagir por meio de ligações de hidrogênio e de forças de Van der Waals (secundárias) [40].

Além disso, alguns dos parâmetros que também podem ser analisados são, a taxa de dissolução, estabilidade, lipofilicidade, permeabilidade, propriedades do estado sólido, propriedades de superfície, tamanho e formato de partículas, entre vários outros. Pois, o conhecimento dessas propriedades contribui para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica robusta, adequadas para escalonamento industrial e com as características de biodisponibilidade desejadas [41].

Tendo como base a solubilidade e a permeabilidade de fármacos, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) é recomendado na literatura: Classe I - alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II - baixa solubilidade e alta permeabilidade; Classe III - alta solubilidade e baixa permeabilidade e Classe IV - baixa solubilidade e baixa permeabilidade. O propósito do SCB é fornecer uma ferramenta para substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, reduzindo a exposição de voluntários sadios aos IFAs candidatos aos testes de bioequivalência, além de custos e tempo necessários para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos [42].

Para Insumos Farmacêuticos Ativos das classes II e IV, a dissolução se torna uma etapa crítica para a absorção, sendo afetada por flutuações fisiológicas, variações na formulação e por propriedades no estado sólido, como polimorfismo e amorfismo. Sendo assim, polimorfos de IFAs da Classe II, por exemplo, que apresentam diferenças na solubilidade podem impactar na biodisponibilidade, não sendo possível demonstrar bioequivalência entre as formas sólidas [43, 44].

Para estes IFAs, torna-se então mais crítico o estudo de polimorfos e de outras formas cristalinas, e como estas podem impactar na solubilidade e na dissolução. Já os IFAs pertencentes à Classe I e à Classe III são rapidamente dissolvidos quando veiculados em formas farmacêuticas de liberação imediata. Assim, diferenças na solubilidade dos polimorfos têm menor influência sobre a biodisponibilidade [43, 44].

Além da escolha do IFA, também é preciso escolher o coformador, na qual, é um composto que vai formar uma nova dispersão sólida com características desejadas. Então a seleção do coformador é um rígido processo que envolve avaliações quanto a taxa de sucesso de formação de um novo material. Os coformadores são selecionados com base em regras de complementaridade molecular, possibilidade de formar ligação de hidrogênio, solubilidade, polaridade, perfil toxicológico e pKa [45].

Com isso, dentre os coformadores mais usados na obtenção de dispersões sólidas, destacam-se os ácidos carboxílicos como o ácido tartárico, ácido málico, ácido salicílico, compostos nitrogenados, como a nicotinamida, e IFAs como a cafeína. São coformadores empregados com sucesso na obtenção de cocristais com outros IFAs por possuírem como um dos fatores extrínsecos: regiões de complementaridade molecular favoráveis para interação com outros IFAs [46, 47].

3.3 Candesartan cilexetila (CAN)

No presente estudo, o CAN (Figura 1) foi selecionado como fármaco modelo devido à sua baixa solubilidade e biodisponibilidade, ou seja, pertence a Classe II, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). É um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão, que pertencente à classe dos antagonistas dos receptores tipo 1 (AT1) da angiotensina II (ARA II). A angiotensina é um hormônio no corpo que estreita os vasos sanguíneos. Então, esse medicamento vai impedir que a angiotensina, que estreita os vasos sanguíneos, se ligue aos receptores nos vasos sanguíneos, provocando uma pressão arterial mais baixa [48].

Esse fármaco, cujo nome químico é (1*R*S)-1-(ciclohexiloxicarboniloxi) etil- 2-etoxi-1-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-il) bifenil-4-il}metil}1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato, possui um centro quiral no grupamento éster, sendo assim, uma mistura racêmica dos dois enantiômeros. Ele possui massa molar de 610,67 g.mol⁻¹ e fórmula química C₃₃H₃₄N₆O₆ [10]. O CAN é um ácido fraco com pKa 6,3 atribuído à desprotonação do grupo tetrazol [49] e 5,3 atribuído à uma metade de carboxil e uma metade de tetrazol [50].

Ele pode ser encontrado na forma de cristais brancos ou como pó branco cristalino. A sua faixa de fusão é de 160-175 °C. Quanto a solubilidade, é altamente solúvel em dimetilsulfóxido, solúvel em ácido acético, parcialmente solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol e praticamente insolúvel em água (<0,05 g.mL⁻¹) [10].

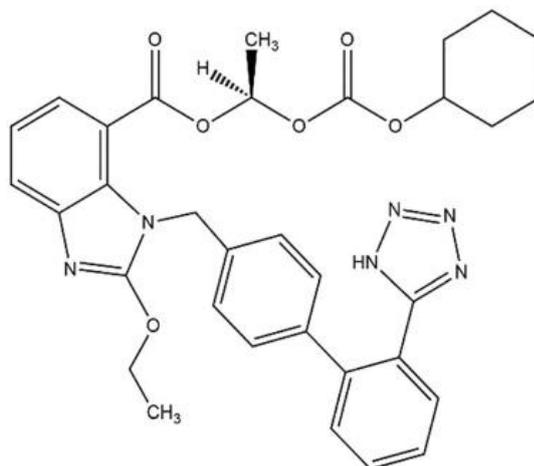


Figura 1 – Fórmula estrutural do Candesartan Cilexetila [10].

Ele possui polimorfos, ou seja, mais de uma forma cristalina com arranjos moleculares ordenados. Inicialmente acreditava-se existir três estruturas polimórficas: a Forma I, que é a mais estável e utilizada no medicamento referência no Brasil, Atacand®, a Forma II e a forma amorfa [51]. Porém, com o passar do tempo, outros 31 polimorfos foram identificados [52-55]. A Forma I apresenta-se em sua forma monoclinico, grupo espacial P2₁/c, com parâmetros de rede a = 16,3545 (4) Å; b = 10,8868 (3) Å; c = 18,4635 (5) Å e volume = 3188,38 (15) Å³. A Figura 2 apresenta a célula unitária e o padrão de DRXP da Forma I do CAN relatado na literatura [56].

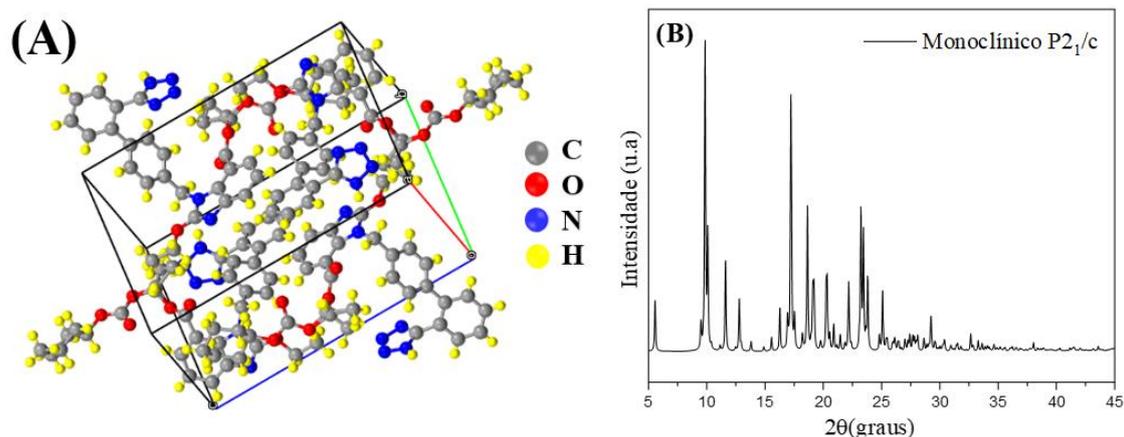


Figura 2 - Célula unitária do CAN (Forma I) (A) e seu respectivo padrão de Difração de Raios X (B) teóricos [56].

Pelo fato de apresentar baixa hidrossolubilidade, ele pode apresentar ação terapêutica reduzida devido à sua baixa taxa de dissolução. Desta forma, é importante a busca por novas formas farmacêuticas do CAN, 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 CAN

Dispersão sólida	Coformador	Solvente	Obtenção	Referência
Co-amorfo	Cânfora	TBA (álcool butílico terciário) e água	liofilização	[14]
Co-amorfo	hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), tipo M	Acetil Succinoil Metoxila e Hidroxipropoxi	suspensão	[13]
Co-amorfo	Ácido glicirrízico	Moagem mecanoquímica	-----	[16]
Co-amorfo	polivinilpirrolidona	Spray drier	Metanol e água deionizada	[15]
Cocristal	PEG 6000 [polímero hidrofílico] e Gelucire 50/13 [surfactante anfílico]	Aglomerção por fusão (MA) e evaporação de solvente (SE)	-----	[57]
Co-amorfo	polivinilpirrolidona K 30	(ELS)	Acetonitrila	[58]
---	HPMCAS	Co-trituração mecanoquímica	---	[59]

3.4 Trometamina (TRIS)

A TRIS (Figura 3) é um composto de grande interesse no estudo de preparação de ácidos fortes, como também, na preparação de soluções tampões e bastante utilizada na área da farmácia e medicina por conta de suas características no ajuste do pH dos fluidos corporais [60].

Quimicamente, a TRIS corresponde a tris(hidroximetil) aminometano (Figura 3), com massa molar de $121,14 \text{ g.mol}^{-1}$ e fórmula molecular $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$. Ela se apresenta na forma de pó cristalino branco ou cristais incolores e é classificado como Classe I do SCB apresentando alta hidrossolubilidade. Esta molécula é considerada um amino-álcool, por possuir grupo funcional hidroxil e amino sobre uma estrutura química de alcans. Ela tem o pKa 8,1 possibilitando sua aplicação como solução tampão [61].



Figura 3 - Estrutura química da TRIS [62].

Esse coformador apresenta estrutura cristalina referente ao sistema cristalino ortorrômbico à temperatura ambiente ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) com quatro moléculas por célula unitária e pertence ao grupo espacial $\text{Pna}2_1$ com parâmetro de rede $a = 8,807 (6) \text{ \AA}$, $b = 8,872 (7) \text{ \AA}$, e $c = 7,709 (7) \text{ \AA}$, $V = 602 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$. A Figura 4 apresenta a célula unitária da TRIS com padrão de difração de Raios X da Forma α [63].

Também, possui temperatura de fusão na faixa de 168 a $174 \text{ }^\circ\text{C}$; sendo conhecida por existir em duas formas, com uma transição de fase sólido-sólido que ocorre próximo da temperatura de $134 \text{ }^\circ\text{C}$, passando da fase cristalina ortorrômbica para a fase cúbica de corpo centrado. Nessa transição a molécula sofre uma variação de entalpia, permitindo que a TRIS seja utilizada como um material orgânico de armazenagem de energia térmica, tendo aplicações em sistemas de células solares [64, 65].

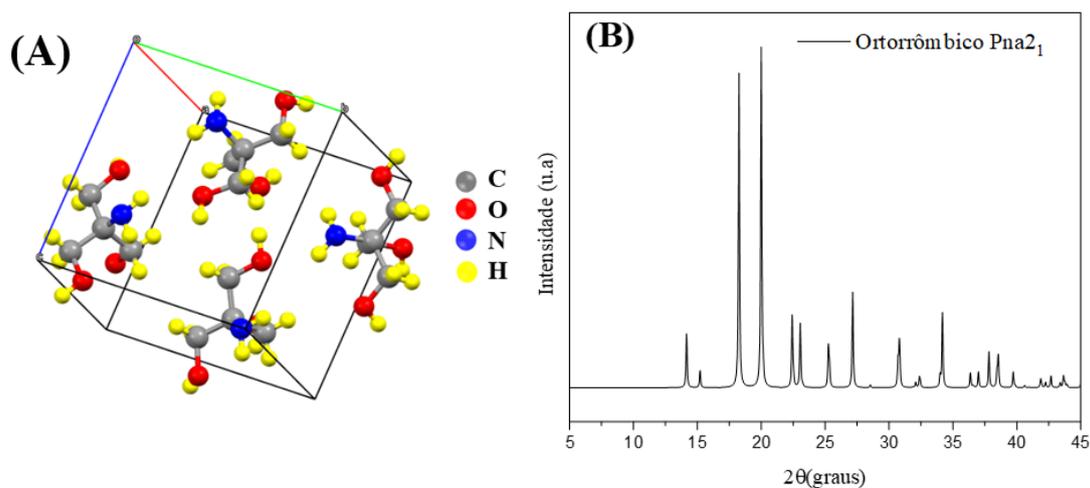


Figura 4 - Célula unitária da TRIS (Forma α) (A) e seu respectivo padrão de Difração de Raios X (B) teóricos [63].

A TRIS possui capacidade de aumentar a solubilidade aquosa de fármacos, com isso, seu uso na aplicação como excipiente farmacêutico tem se destacado nos últimos anos, por proporcionar o aperfeiçoamento das propriedades físico-químicas de princípios ativos pouco solúveis em água e resultando no aumento da sua biodisponibilidade, permeabilidade, estabilidade e velocidade de dissolução [66]. Como também, pode-se destacar seu uso como coformador na síntese de cocrystal de gliclazida [67], na síntese de co-amorfos de tolbutamida [68], Clorpropamida [69] e rifampicina [70].

3.5 Química computacional: estudo de modelagem molecular

A maioria dos estudos na área da química são realizados experimentalmente. Entretanto, a química computacional vem se tornando uma alternativa para a pesquisa em química, sendo já reconhecida devido aos seus inúmeros resultados obtidos utilizando programas como o *Mopac*, *Hyperchem*, *Gaussian*, dentre outros [71]. Diante disso, o número de estudos teóricos na área de materiais cresceu vertiginosamente nas últimas décadas, pois com auxílio dos cálculos teóricos pode-se prever as energias de processos químicos, obter com boa precisão as geometrias de sistemas, obter espectros vibracionais, eletrônicos e nucleares de estruturas moleculares, além de auxiliar na interpretação de resultados experimentais, e prever novos fenômenos [72].

Existem vários métodos que podem ser utilizados no estudo de propriedades estruturais e eletrônicas de sistemas químicos, que podem ser divididos em: os métodos clássicos (conhecidos como métodos de mecânica molecular, a exemplo do método de

dinâmica molecular) e métodos quânticos (métodos *ab initio*, métodos semiempíricos, *density functional theory* - DFT). Utilizando dados previamente estabelecidos e negligenciando algumas integrais envolvidas na resolução da equação de *Schrödinger*, os métodos quânticos semiempíricos reduzem os requisitos computacionais, permitindo assim, fomentar a capacidade de estudar moléculas mais complexas [73].

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT) surgiu como uma alternativa aos métodos *ab initio* tradicionais no estudo das propriedades de sistemas moleculares [74, 75]. Essa teoria é desenvolvida com o intuito de descrever sistemas de muitas partículas interagentes que considera a densidade eletrônica (ρ) como variável principal, diferenciando dos demais métodos da mecânica quântica que se baseiam na própria função de onda [76, 77]. Além disso, apresenta uma grande vantagem em relação aos demais métodos *ab initio*, que está no ganho da velocidade de processamento em cálculos moleculares [74, 75].

Ela foi desenvolvida com base nos estudos quânticos baseados na densidade eletrônica propostas por Thomas e Fermi (TF) em 1927, que apesar de calcular a energia eletrônica por meio de um modelo estatístico, apresentava falhas na precisão dos resultados [75]. Apesar disso, o modelo TF passou a ser conhecido como o precursor da Teoria do Funcional de Densidade. Com o objetivo de corrigir as falhas apresentadas no método TF, os pesquisadores Hohenberg e Kohn (1964) propuseram um estudo em que a energia exata de um sistema de muitos corpos pode ser determinada a partir da densidade eletrônica [78].

O desenvolvimento dos trabalhos de Hohenberg e Kohn é exposto em dois teoremas, que apresentam um esquema para resolução do problema eletrônico [77, 78]. O primeiro teorema demonstra que o potencial externo $v(r)$ sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica do estado fundamental $\rho(r)$. Sendo assim, este teorema nos mostra que a energia pode ser escrita como um funcional único da densidade eletrônica, de acordo com a seguinte equação:

$$E = E[\rho] \quad (\text{Equação 3})$$

O segundo teorema obedece ao princípio variacional da energia eletrônica, os quais a partir de uma dada densidade $\rho(r)$ condições de contorno devem ser satisfeitas (i) $\rho(r) \geq 0$; (ii) $\int \rho(r) dr = n$; (iii) a densidade eletrônica é aquela que minimiza o funcional da energia $E[\rho] \geq E[\rho] = E_0$. Com isso, uma equação definindo um funcional universal que independe do sistema em questão é conhecida:

$$F[\rho] = \langle \psi | T + V | \psi \rangle \quad (\text{Equação 4})$$

Além disso, a densidade do estado fundamental foi obtida a partir dos trabalhos de Walter Kohn e do físico americano Lu Jeu Sham, com as equações de Kohn-Sham (KS). O trabalho de KS assume como ponto de partida os teoremas de HK, e está intimamente relacionado ao método de Hartree-Fock (HF), ambos compartilham de um tratamento semelhante para determinar a energia cinética e para os potenciais elétron-núcleo e elétron-elétron em termos de funcionais da densidade. A energia total do sistema é calculada a partir da equação 5 [79].

$$E_{DFT}[\rho(\mathbf{r})] = Ts[\rho(\mathbf{r})] + V_{Ne}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{ex}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{Equação 5})$$

Onde, $Ts[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia cinética; $V_{Ne}[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia potencial entre núcleos e elétrons; $J[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia de correlação (repulsão eletrônica) e $E_{ex}[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia de troca [79].

Portanto, fazer uso de algumas aproximações é de fundamental interesse para que seja possível solucionar a energia total. Geralmente, os funcionais híbridos são as principais aproximações utilizadas para determinar o termo de correlação e troca na DFT [80]. Esses funcionais surgiram a partir da combinação dos funcionais puros com os termos de *Hartree-Fock*. Eles descrevem de forma mais precisa as propriedades moleculares, energias de atomização, distância de ligação e frequência de vibração. Alguns desses funcionais híbridos são o B3LYP, O3LYP, PBE0 e outro funcional que inclui a interação de curto e longo alcance como também o termo de dispersão onde tenta reproduzir os efeitos de *Van der Waals*, que é bastante utilizado pelos químicos computacionais é o ω B97X-D [81].

O funcional ω B97X-D é um dos mais utilizados recentemente, sendo superior, para o estudo de interações não covalentes, com maior precisão na determinação de dados termodinâmicos de sistemas químicos. Esse funcional apresenta efeito de melhora na correção de forças de dispersão, pois contém dispersão empírica na correção de interações de longo alcance [82]. Também, apresenta bom desempenho quando utilizado juntamente com um conjunto de funções de bases específico para determinar energias de atomização, energias de reação e interações não covalentes [83, 84].

O conjunto de funções de bases devem levar em consideração a facilidade de ajuste com relação ao sistema em que está sendo utilizado, bem como propiciar a obtenção de propriedades físicas compatíveis com as observadas experimentalmente. Assim, para tornar menos custosos os cálculos, surgem as funções do tipo *Gaussian Type Orbitals* (GTOs), representadas através das coordenadas polares. Essas funções de base são funções de onda atômicas construídas a partir de um conjunto de funções

matemáticas, geralmente definidas a partir de uma combinação linear de funções gaussianas, que apresentam menor custo computacional [85].

Pople e colaboradores introduziram um esquema de nomenclatura simples para indicar a presença dessas funções, “*”. Com isso, 6-31G* implica num conjunto de base de funções *d* adicionadas para polarizar as funções *p* na base 6-31G. Uma segunda estrela implica em funções *p* sobre H, exemplificando: 6-31G**. Reconhecendo a tendência para usar mais do que um conjunto de funções de polarização em cálculos modernos, a nomenclatura padrão para os conjuntos de base de Pople, agora inclui uma nomenclatura explícita daquelas funções em vez da nomenclatura estrela. Portanto, 6-31G(d) é preferida a 6-31G* porque esta nomenclatura obviamente externa o número de funções de polarização usado [86].

Solvatação é a interação do soluto com moléculas do solvente em uma solução via forças intermoleculares. o “Modelo Contínuo Polarizável” (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*), desenvolvido por Tomasi e colaboradores [87], trata o solvente como um meio polarizável infinito (sem fronteiras além da existente nas bordas da cavidade). Existem diversas variantes do modelo PCM. Como exemplo, temos um modelo que em seu formalismo considera o meio como um dielétrico infinito polarizável é o *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model* (IEF-PCM), que possibilita a representação de líquidos anisotrópicos e soluções iônicas e é utilizado no presente trabalho [88].

Com a utilização do estudo DFT, é possível estudar os orbitais moleculares, que têm um papel crucial no entendimento da reatividade química, e são importantes descritores para a racionalização de várias reações químicas. Neste contexto, o conceito de orbital de fronteira introduzido por Fukui, refere-se ao uso da densidade eletrônica dos orbitais de fronteira, para predizer a posição mais reativa sobre espécies químicas: HOMO (Orbital Molecular Ocupado de maior energia) e LUMO (Orbital Molecular desocupado de menor energia) [89].

Diante disso, a aplicação de estudos computacionais torna-se um grande aliado na tentativa de predizer diversas propriedades de princípios ativos, viabilizando processos da pesquisa no estudo da obtenção de novas dispersões sólidas para melhoria da hidrossolubilidade de fármacos [90].

3.6 Obtenção de dispersões sólidas de fármacos

Vários métodos de preparação de obtenção de dispersões sólidas foram relatados na literatura. Esses métodos lidam com o desafio de misturar uma matriz e um fármaco, preferencialmente em nível molecular, enquanto matriz e fármaco geralmente são pouco miscíveis. Durante muitas das técnicas de preparação, observa-se a mistura (parcial ou completa) e a formação de diferentes fases. Separações de fase, como a cristalização ou formação de aglomerados amorfos, sais, solvatos e hidratos dentre outros [91]. Contudo, a dissolução do fármaco contido em uma dispersão sólida é influenciada por vários fatores, tais como, o método empregado para prepara-la, proporção e características do coformador usado, pH do meio, temperatura e características da superfície das partículas resultantes [92].

Diversos estudos demonstram que as propriedades físico-químicas das dispersões sólidas obtidas através de diferentes métodos de preparação estão diretamente relacionadas. Dessa forma, esse fato se estabelece como pré-requisito no desenvolvimento de novos materiais, sendo necessária a avaliação da interferência do método utilizado, visando a escolha daquele que sejam mais eficientes com relação à dissolução e a estabilidade dos produtos obtidos nas condições de armazenamento [21].

Os métodos de obtenção das dispersões comumente utilizados são o método de fusão, Evaporação Lenta de Solvente (ELS), fusão-solvente e malaxagem. Contudo, já estão sendo citados outros métodos, dentre eles fluido supercrítico e spray drying, que já são comumente utilizados como métodos de obtenção de complexos de inclusão utilizando ciclodextrinas, sendo empregadas com sucesso para a preparação de DS [21].

No método de solvente, também conhecido como método de coevaporação ou Evaporação Lenta de Solvente (ELS), o fármaco e o coformador são solubilizados em solvente orgânico comum, que é, em seguida, evaporado sob agitação constante ou em repouso, obtendo-se um resíduo seco e sólido. Esse método muitas vezes é confundido com o de coprecipitação; porém, neste caso, o fármaco e o coformador são dissolvidos e, posteriormente, induz-se a precipitação pela adição de um cossolvente [93].

A natureza do solvente e sua taxa e temperatura de evaporação são particularmente críticos nesse método. Paralelamente, a principal desvantagem desse método é a utilização de solventes orgânicos e a formação de resíduos, apesar de ser um método simples, de baixo custo e muito utilizado em escala laboratorial, além da

dificuldade de selecionar um solvente comum que dissolva o fármaco com características hidrofóbicas e o carreador hidrofílico [93].

No entanto, este método permite favorecer a interação do IFA-coformador por meio de uma homogeneização obtida durante o processo de síntese. Isso pode originar um aumento da relação entre o fármaco e coformador por meio de ligações intermoleculares, promovendo a indução das transformações estruturais e químicas destes materiais, mediante a formação de um composto amorfo [94]. Foram obtidas diversas dispersões sólidas por meio desta metodologia, por exemplo: sal de clofazimina [95], cocristal de glibenclamida [96] e o co-amorfo de tolbutamida [68].

3.7 Técnicas de caracterização de dispersões sólidas de fármacos

Muitas modificações podem ocorrer ao se aumentar a solubilidade de um fármaco, dependendo da técnica e da natureza das matrizes utilizadas. Essas misturas podem sofrer alterações completamente diferentes. Com isso, se torna necessário um monitoramento dessas interações através das técnicas de caracterização que se complementem nas informações fornecidas, de modo que se tenha um conhecimento mais completo das interações ocorridas [97]. As principais técnicas de caracterização são: Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Espectroscopia Raman (ER), Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

3.7.1 difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A técnica de DRXP é de grande importância no estudo do estado sólido, pois é possível observar se ocorreu modificação no difratograma, na intensidade dos picos, surgimento ou desaparecimento, modificação nos ângulos do cristal, nos planos de difração, aumento ou diminuição da cristalinidade (amorfização), entre outros, após modificações físico-químicas, por exemplo [98]. É necessário deixar claro o conceito de “amorfo”, compreendido de modo diverso no meio farmacêutico. Segundo Cullity e Stock (2001) um material cristalino possui planos de simetria com ângulos de valores que se repetem, desse modo têm-se picos intensos no difratograma. Quando os valores nesses ângulos não se repetem, não são observados picos intensos caracterizando o que conhecemos como material “amorfo” [99].

Além disso, na maior parte dos sólidos (cristais), os átomos se ordenam em planos cristalinos separados entre si por distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X. Ao incidir um feixe de raios X em um cristal, ele interage com os átomos presentes, originando o fenômeno de difração. A difração de raios X ocorre segundo a Lei de Bragg (Equação 6), a qual estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (característicos para cada fase cristalina):[100]

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (\text{Equação 6})$$

n: número inteiro, λ : comprimento de onda dos raios X incidentes, d: distância interplanar, θ : ângulo de difração; na Figura 5, também mostra o esquema que representa a equação de Bragg, na qual, θ é o ângulo entre o feixe de raios X incidente e o plano difrator hkl . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é $BC + CD = 2d_{hkl}\sin\theta$. A condição de difração é verificada quando a diferença de caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ . O módulo do vetor S_{hkl} é o inverso da distância interplanar d_{hkl} [101].

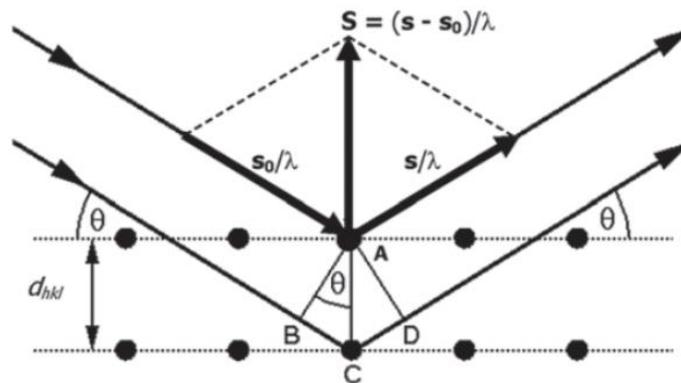


Figura 5 - Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg [101].

Dentre as vantagens da técnica de difração de raios X para a caracterização de fases, destacam-se a simplicidade e rapidez do método, a confiabilidade dos resultados obtidos (pois o perfil de difração obtido é característico para cada fase cristalina), a possibilidade de análise de materiais compostos por uma mistura de fases e uma análise quantitativa destas fases [100].

Portanto é muito importante para a indústria farmacêutica compreender e controlar não só o fenômeno do polimorfismo como também as diferentes formas sólidas cristalinas dos medicamentos sólidos a fim de evitar anomalias nos

medicamentos dispensados à população e, assim assegurar a sua eficácia terapêutica. Com isso, a elucidação estrutural das diferentes formas cristalinas é o primeiro passo para compreender as diferentes propriedades físico-químicas das moléculas dos fármacos. A técnica mais utilizada para a determinação de estruturas cristalinas é a difração de raios X por monocristais [102].

3.7.1.1 método de Rietveld

Quando utilizada a difração de Raios X do pó (DRXP) nas análises farmacêuticas, a cristalinidade dos fármacos ou formulações são avaliadas de uma maneira geral, qualitativa, através da observação dos padrões de difração e dessa forma pequenas alterações podem não ser observadas. Com isso, através do avanço da informática, com acesso a computadores mais potentes, o método de Rietveld, que tem por base a simulação de todo um perfil difratométrico partindo de parâmetros estruturais das fases componentes de uma amostra, permitiu que maiores informações pudessem ser extraídas dos difratogramas [103, 104].

O método desenvolvido por Hugo Rietveld aplicado à difração de raios X tem por base a minimização da diferença entre um difratograma calculado e um experimental através do método de mínimos quadrados e permite a obtenção de resultados quantitativos das fases [105]. O termo refinamento pelo método de Rietveld refere-se ao processo de ajuste dos parâmetros utilizados na geração do padrão calculado para que seja o mais próximo do experimental, levando sempre em consideração a sobreposição dos picos de todas as fases presentes e as contribuições do ruído de fundo (background). Durante o refinamento, parâmetros denominados globais e específicos de cada fase constituinte e, por vezes, parâmetros instrumentais que afetam fisicamente os difratogramas, podem ser considerados, calculados e compensados [106].

A qualidade do refinamento é verificada através de indicadores estatísticos numéricos, que são utilizados durante o processo iterativo (cálculos) e após o término deste, para aferir se o refinamento está se procedendo de modo satisfatório. Do ponto de vista matemático, R_{wp} (*R-weighted pattern*) é um dos índices que melhor reflete o processo do refinamento por ter no numerador o resíduo que é minimizado; bons resultados fornecem valores de R_{wp} da ordem de 2 a 10%, porém tipicamente se encontram entre 10 e 20%. O *goodness-of-fit* ($GOF = R_{wp}/R_{exp}$; exp = resíduo teórico mínimo esperado para o difratograma) é outro índice também frequentemente utilizado

e está relacionado à qualidade do ajuste entre o difratograma calculado e o observado; deve ser equivalente a 1,0 em um refinamento perfeito, sendo que na prática valores em torno de 5,0 caracterizam refinamentos otimizados [105, 107].

Spicer; Verryn e Deysel (2008) destacam ainda a robustez do método de Rietveld considerando a aplicabilidade para amostras tanto homogêneas quanto heterogêneas, consideram a rapidez do método e a efetiva capacidade de distinção de fases, bem como a produção de dados quantitativos para as mesmas, possibilitando ainda o tratamento manual quando da sobreposição de picos e o desenvolvimento de programas de quantificação de amostras para refinamentos pré-estabelecidos, tendo em vista sua aplicação na indústria [108].

3.7.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

Espectroscopia é a ciência que estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria. As medidas espectroscópicas são baseadas na medida da quantidade de radiação produzida ou absorvida pelas moléculas ou átomos presentes na amostra de interesse. De acordo com a região do espectro eletromagnético envolvido nas medidas podemos classificar os métodos espectroscópicos como: raios γ ; raios x; ultravioleta (UV); visível (VIS); infravermelho (IR); micro-ondas e rádio frequência (RF) [109].

A espectroscopia no infravermelho (IR) é uma das técnicas espectroscópicas mais amplamente utilizada e das mais importantes. Isso ocorre porque o IR diferencia o comprimento de onda característico de cada molécula, conferindo uma espécie de impressão digital, onde, apenas determinada molécula apresentará vibração naquela região do espectro. Com isso, essa técnica é uma ferramenta fundamental para a análise e identificação de compostos químicos [109].

A radiação no IR encontra-se na faixa de comprimentos de onda entre 12,800 a 10 cm^{-1} , que é a região correspondente do espectro situada entre a região do visível e a região de micro-ondas. Essas regiões se dividem em três, denominados infravermelho próximo (NIR), infravermelho médio (MIR) e o distante (FIR) [110]. Os valores correspondentes para cada região podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Limite espectral correspondente para cada região no IR

REGIÃO	NÚMERO DE ONDA (cm^{-1})	COMPRIMENTO DE ONDA (nm)
NIR	12.800 - 4000	780 – 2500
MIR	4000 - 400	2500 – 5000
FIR	200 - 10	5000 – 100.000

Fonte: (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009) [110].

A espectroscopia de infravermelho próximo (NIR) utiliza a energia dos fótons ($2,65 \times 10^{-19}$ a $7,96 \times 100$ J) com o comprimento de onda na faixa de 750 a 2.500 nm, para que apenas moléculas em estados vibracionais baixos sejam excitadas. A utilização do NIR tem como vantagens: rapidez nos resultados, técnica não - destrutiva e não invasiva, alta penetração da radiação pelo feixe da sonda, pode ser aplicada para todas as moléculas contendo C - H, NH, S - H ou O - H e fácil preparação das amostras [111].

A região na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} , referente à região do infravermelho médio, estão localizadas as frequências vibracionais fundamentais, que está relacionado com as transições vibracionais entre o nível de energia vibracional fundamental ($v = 0$) e o primeiro nível vibracional excitado ($v = 1$). A região de 400 a 1800 cm^{-1} é denominada região de impressão digital do espectro IR sendo que, as frequências vibracionais fundamentais surgem em grande parte nessa região [112].

Na região do infravermelho distante podem ser estudados os espectros de rotação de moléculas e espectros vibracionais de sólidos, líquidos e gases. Os espectros do infravermelho podem ser obtidos a partir da incidência de um feixe de luz na região do infravermelho sobre uma amostra, produzindo espectros de absorção e / ou transmissão, medindo, desse modo, quanto de cada comprimento de onda (ou frequência) da radiação eletromagnética que foi incidida sobre a amostra será absorvida ou transmitida [113].

Para que ocorra absorção ou transmissão, conforme descrito pela mecânica quântica, uma molécula pode absorver energia e atingir o primeiro estado vibracional excitado [113]. Os modos vibracionais de uma molécula são classificados através do modo como seus átomos constituintes se movimentam. Temos dois tipos básicos de movimentos, denominados: *stretching* e *bending* [114].

No modo *stretching* (estiramento) observamos entre os átomos movimentos vibracionais periódicos de estiramento e relaxamento, dos quais podemos distinguir dois modos distintos: *Stretching* simétrico (ν_s): dois átomos extremos se movem, em fase, para dentro e para fora do plano molecular; *Stretching* assimétrico (ν_a): dois átomos extremos se movem, alternadamente, para dentro e para fora do plano molecular; A Figura 6 ilustra esses modos [114].

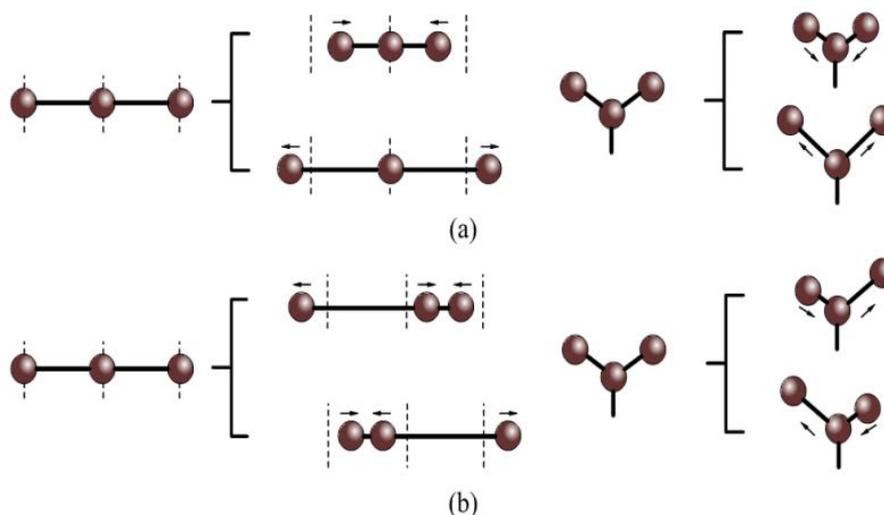


Figura 6 - Modos de stretching:(a) *stretching* simétrico; (b) *stretching* assimétrico [114].

No modo *bending* (dobramento), observamos movimentos vibracionais nos quais a direção é perpendicular à ligação entre os átomos que formam a molécula. Este grupo é subdividido em quatro e estão representados na Figura 7. *Scissoring* (δ): os átomos se movimentam na direção da mudança de ângulo, porém no mesmo plano; *Wagging* (ω): os átomos movem-se para cima e para baixo do plano, sem que haja mudança do ângulo entre as ligações; *Twisting* (τ): semelhante ao movimento *wagging*, porém com os átomos realizando movimentos com fases diferentes; *Rocking* (ρ): os átomos oscilam em fase no mesmo plano [114].

A espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) realiza suas análises a partir de bases trigonométricas (transformada de Fourier) para a transformação de dados brutos a um espectro. É considerada uma técnica relativamente simples, reprodutível e não destrutiva para os materiais em análise, assim, vem sendo amplamente implementada para uso clínico. É uma técnica complementar que permite a análise de compostos orgânicos com boa detecção [115].

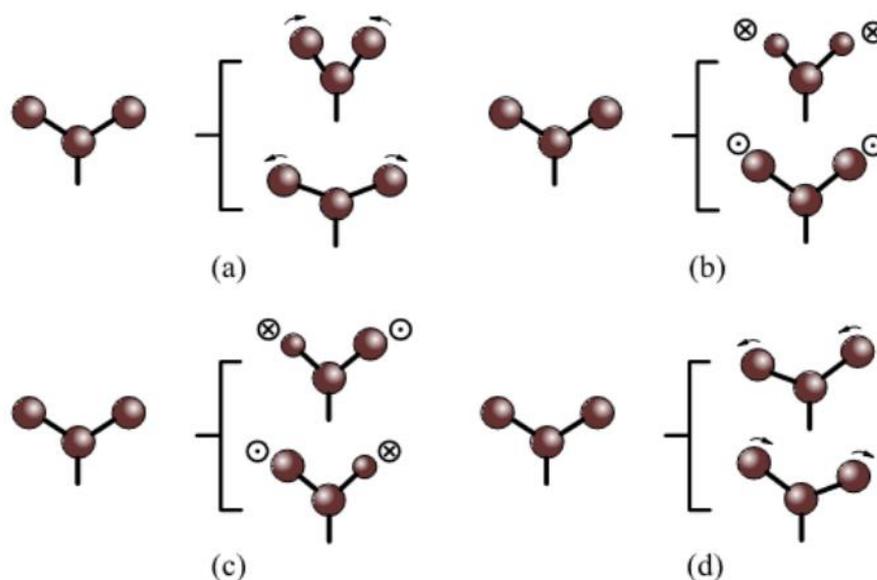


Figura 7 - Modos de vibrações bending: (a) Scissoring; (b) Wagging; (c) Twisting; (d) Rocking. Onde: ⊙ indica movimento para fora do plano da folha e ⊗ indica movimento para dentro do plano da folha [114].

O FT-IR compartilha do mesmo princípio da espectroscopia do IR diferindo apenas no domínio onde o espectro é mensurado [116]. Este processo de conversão de domínio é realizado por um interferômetro onde a radiação proveniente de uma fonte incide sobre um separador de feixes que o divide em duas partes iguais, estas então são dirigidas a dois espelhos planos que refletem estes feixes fazendo combinarem-se novamente rapidamente, pois não coleta os dados através da variação da frequência da radiação, mas é guiada através do interferômetro que torna as medições espectroscópicas mais eficientes [117].

Diante disso, essa técnica é um instrumento com ampla gama de utilizações no mercado, desde setores industriais, farmacêuticos, até mesmo agrícolas, tendo alto potencial na identificação e na caracterização de diversos compostos. É uma técnica que utiliza pouca quantidade e diferentes tipos de amostra, apresenta também rapidez na aquisição dos espectros fornecendo informações essencialmente qualitativas [109].

3.7.3 Espectroscopia Raman (ER)

É definido que espectroscopia é um conjunto de técnicas que estuda a interação entre radiação eletromagnética e a matéria, no qual um dos objetivos é a determinação dos níveis energéticos de átomos ou moléculas. Entre as diversas técnicas espectroscópicas encontra-se a espectroscopia Raman que é baseada no efeito Raman.

Este efeito foi primeiramente descrito pelo físico indiano Chandrasekhar Raman em um artigo publicado na revista Nature, em 1928, com co-autoria de K. S. Krishnan. Por este trabalho, em 1930, Raman recebeu o prêmio Nobel de Física. Esta técnica fornece informações sobre os estados quânticos moleculares através do espalhamento provocado pelo choque de fótons com as moléculas da amostra analisada [118].

A luz ao incidir sobre a amostra, os fótons que a constituem podem atravessar a amostra sem sofrer nenhuma alteração ou podem ser absorvidos ou espalhados pela matéria. Quando a energia do fóton for igual a diferença de energia entre o estado fundamental e o estado excitado da molécula, poderá ocorrer a absorção do fóton levando a molécula para um estado de maior energia. Adicionalmente, a luz poderá excitar a molécula para um chamado "estado virtual" bem mais elevado, decaindo para um estado vibracional diferente [119].

A variação de energia, entre a radiação incidente e espalhada, equivale à energia com que os átomos na área analisada estão vibrando, essa frequência de vibração possibilita obter informações sobre: como os átomos estão ligados, a geometria molecular, diferenciar polimorfos (mesma substância com diferentes estruturas cristalinas) [119].

O choque do fóton com a amostra pode ser elástico, neste a mudança de frequência da radiação é praticamente nula e o fenômeno é chamado de espalhamento elástico ou *Rayleigh*. Ou pode ser inelástico ou espalhamento Raman, neste observa-se uma diferença na frequência da radiação espalhada, esta variação da frequência é devido a diferença entre dois estados vibracionais, onde as frequências vibracionais são obtidas pela diferença das radiações espalhadas e incidente [118].

Se tivermos luz incidente sobre uma amostra de frequência ν_0 , sendo espalhado em todas as direções com frequência ν_0 , neste caso temos o espalhamento *Rayleigh*. Se uma pequena fração da luz espalhada tiver frequência diferente ν_1 , tal que, $\Delta E = h|\nu_0 - \nu_1|$ seja a variação da energia absorvida pela amostra, temos as seguintes possibilidades: $\nu_1 < \nu_0$ temos o efeito Raman *Stokes* e $\nu_0 < \nu_1$ temos o efeito Raman *Anti-Stokes*, como mostra na Figura 8, onde o nível mais alto corresponde a um estado virtual enquanto que os dois níveis de menor energia correspondem a estados vibracionais [118].

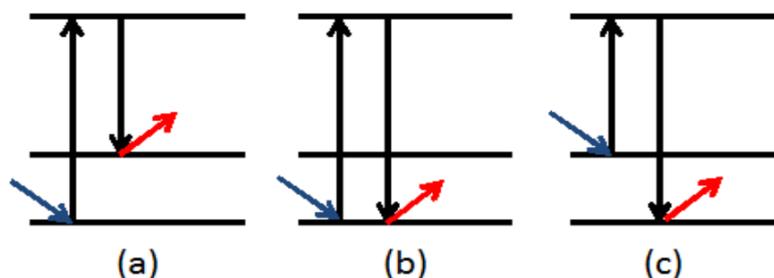


Figura 8 - Espalhamentos: (a) Raman Stokes; (b) Rayleigh; (c) Anti-Stokes [118].

A aplicabilidade da técnica na indústria farmacêutica vai desde a caracterização de formulações farmacêuticas para a elucidação dos processos cinéticos na entrega do medicamento à detecção rápida e identificação de medicamentos falsificados. Por ser rápida, reduz o tempo para analisar a composição de comprimidos de ingrediente ativo, aumentando a número de comprimidos testados e aumentando o nível de confiança dos produtos [120].

Com isso, o Raman é método é excelente para a identificação de substâncias, fornecendo aos espectros uma única impressão digital. Sendo mais rápido e não destrutivo, gera informações e espectros de vibração física e química de praticamente qualquer matriz em qualquer estado de matéria. O interesse crescente na espectroscopia de Raman é provavelmente devido às suas grandes vantagens, uma vez que traz resultados diretos da análise, sem a necessidade de preparação da amostra e é de fácil interpretação, oferecendo uma economia tanto de tempo, quanto de custo [121].

3.7.4 Caracterização por análises térmicas

As Análises Térmicas vêm sendo utilizadas para um melhor entendimento da relação estrutura/propriedade, além de avaliar a estabilidade térmica dos compostos. Fornecendo neste campo, dados como o limite máximo de temperatura que o composto apresenta para sua aplicação [122]. São técnicas utilizadas na área farmacêutica na caracterização térmica de fármacos, na determinação de pureza, em estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas, na identificação de polimorfos, na avaliação de estabilidade e em estudos de decomposição térmica de fármacos e medicamentos [123].

3.7.4.1 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

A Termogravimetria (TG) é uma técnica que mede a variação de massa de uma amostra em função da temperatura (modo varredura) ou do tempo (modo isotérmico). Eventos térmicos como decomposição, sublimação, absorção, reações de redução, entre outros podem ser analisados pela curva TG [124, 125]. Ela é bastante utilizada para caracterizar a decomposição e estabilidade térmica de materiais sob diversas condições e para avaliar a cinética dos processos físico-químicos que acontecem na amostra [125], a TG também pode apresentar informações sobre a composição da amostra e de intermediários quando se fazem presentes [126]. As alterações de massa são altamente dependentes das condições experimentais, então fatores como quantidade, volume, estado físico e forma da amostra, atmosfera utilizada e taxa de aquecimento são grandes influenciadores da curva resultante da análise [125].

Na Termogravimetria, comumente, ocorrem sobreposições de reações, dificultando a interpretação dos resultados. Uma melhor resolução da curva pode ser alcançada ao se alterar as condições experimentais, entretanto mudar condições já otimizadas é indesejável. Nesses casos pode-se realizar a derivação da curva de TG [124]. A Termogravimetria Derivativa (DTG) além de permitir uma separação mais evidente de reações sobrepostas, ao proporcionar uma melhor visualização das informações das curvas de TG, também permite a realização de análises quantitativas [126]. Na DTG a mudança de massa em relação à temperatura é plotada em função da temperatura ou tempo, como mostra na Figura 9 [124].

Aplicada à indústria farmacêutica, a análise termogravimétrica é aplicada na caracterização geral, determinação de pureza, compatibilidade, identificação de polimorfismos, avaliação de estabilidade e decomposição de IFAs e formulações, bem como na determinação dos parâmetros cinéticos através do progresso das reações [127]. Por meio da comparação direta dos perfis individuais do IFA e do excipiente com o perfil da sua mistura é realizada a avaliação da compatibilidade por TG [128]. Os parâmetros cinéticos obtidos por TG também podem ser aplicados no estudo de compatibilidade farmacêutica [129].

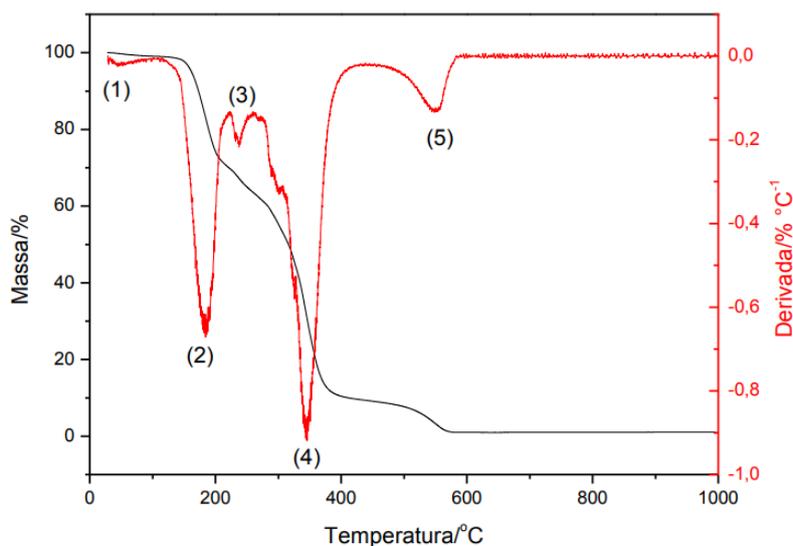


Figura 9 - Curvas TG (preta) e DTG (vermelha) da Aspirina [130].

A análise térmica diferencial (DTA) é a diferença de temperatura entre a amostra e a substância de referência inerte ao serem submetidas a aquecimento ou resfriamento controlado. Ela consiste em medir a diferença de temperatura (ΔT) entre a substância e o material de referência, enquanto ambos estão sujeitos a um programa controlado de temperatura [131]. Essa curva pode ser ordenada em função da temperatura (modo de varredura) ou tempo (modo isotérmico) [124]. As alterações na temperatura são causadas por reações endotérmicas ou exotérmicas decorrentes de mudança de fases, transição vítrea (T_g), fusão, cristalização, decomposição, oxidação e diversos outros processos químicos e físicos na amostra.

A quantidade, forma e posição dos picos resultantes dos eventos entálpicos caracterizam substâncias, além disso também é possível determinar quantitativamente o calor de reação, sendo útil para a identificação qualitativa e quantitativa de compostos [126]. No campo farmacêutico, DTA pode ser aplicada na detecção de polimorfismos, bem como na avaliação do comportamento térmico e análise cinética, quando em associação com curvas de TG/DTG [17]. A DTA prediz interações de modo comparativo entre as curvas dos componentes individuais e as curvas das misturas. O formato, presença ou ausência de picos, bem como alterações de temperatura e entalpia dos eventos térmicos são indicativos de interações [132].

Nela se acompanha a variação na propriedade física temperatura da amostra, em relação a um material que não apresenta variação de absorção ou liberação de calor (termicamente inerte), a referência. A diferença de temperatura (T) é dada pela

temperatura da amostra (T_a) menos a temperatura da referência (T_r): $T = T_a - T_r$ (1)
Caso não ocorra um fenômeno físico ou químico, observa-se uma reta paralela ao eixo do tempo. Um processo exotérmico é representado por um pico voltado para cima, enquanto que, um processo endotérmico é representado por um pico voltado para baixo (Figura 10) [133].

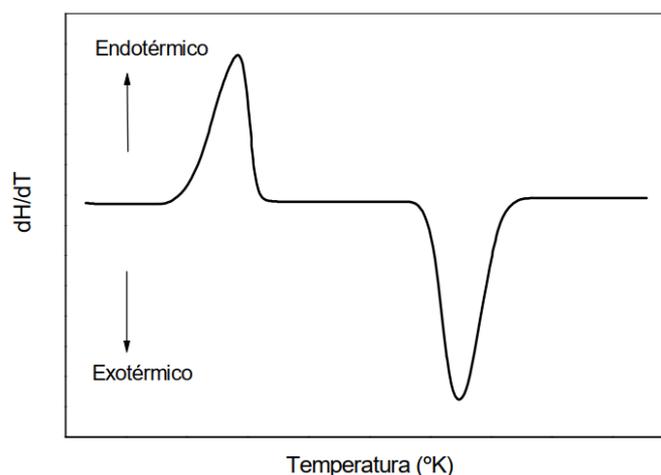


Figura 10 - Evento exotérmico (a) e Evento endotérmico (b) [133].

3.7.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

DSC é uma técnica em que se relaciona com a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura [131]. Assim, em um experimento de calorimetria exploratória diferencial, mede-se a variação de entalpia que ocorre entre a amostra e a referência durante o processo de aquecimento/resfriamento. Diferentes arranjos de construção utilizam o mesmo nome para o equipamento. O termo DSC foi utilizado primeiramente em 1963, para definir um sistema desenvolvido pela empresa norte-americana Perkin-Elmer [134].

Os eventos endotérmicos e exotérmicos são representados por um desvio da linha base na curva térmica diferencial. De maneira geral, transição de fase, fusão, desidratação, redução e algumas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto cristalização, oxidação e algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos [135]. A curva DSC fornece informações de perfil único

de energia, que mede especificamente a temperaturas e a entalpia que ocorre na amostra, durante o processo de aquecimento e resfriamento em função do tempo e da temperatura. Essa curva consiste de três principais componentes: o primeiro componente é o módulo que inclui a base e a célula, o segundo é o controlador (software de análise de dados) e o terceiro é o acessório de resfriamento [136].

Existem dois tipos de equipamentos que realizam a Calorimetria Exploratória Diferencial, sendo esses denominados de DSC de compensação de potência e DSC de fluxo de calor. Em um DSC de compensação de potência a amostra e a referência estão em condições isotérmicas, ou seja: a temperatura da amostra é igual à temperatura da referência, o que é possível pelo uso de aquecedores individuais. O parâmetro medido é a diferença na potência de entrada dos aquecedores [137].

Em um DSC de fluxo de calor os cadinhos com a amostra e a referência (cadinhos vazios) são colocados na plataforma formada pelo disco de *Constantan*. O fluxo de calor diferencial para a amostra e a referência é monitorado por termopares de *Chromel/Alumel* formados pela junção entre a plataforma de *Constantan* e os discos de *Chromel* fixados no lado inferior da plataforma [138].

As curvas de DSC apresentam forma semelhante às descritas para DTA. A Figura 11 mostra a representação esquemática de uma curva de DSC. A orientação dos picos depende da convenção empregada. Normalmente, o DSC de compensação de potência aplica a convenção termodinâmica, segundo a qual os eventos endotérmicos têm H positivo, e os exotérmicos, H negativo. Já a maioria dos equipamentos de DSC de fluxo de calor são programados para representar picos endotérmicos no sentido negativo do fluxo de calor (para baixo), e picos exotérmicos no sentido positivo do fluxo de calor (para cima). Assim, para se evitar confusões de interpretação, aconselha-se representar sempre nas curvas o sentido considerado, por meio de uma seta acompanhada dos termos exo ou endo (para cima ou para baixo, conforme modelo adotado) [139].

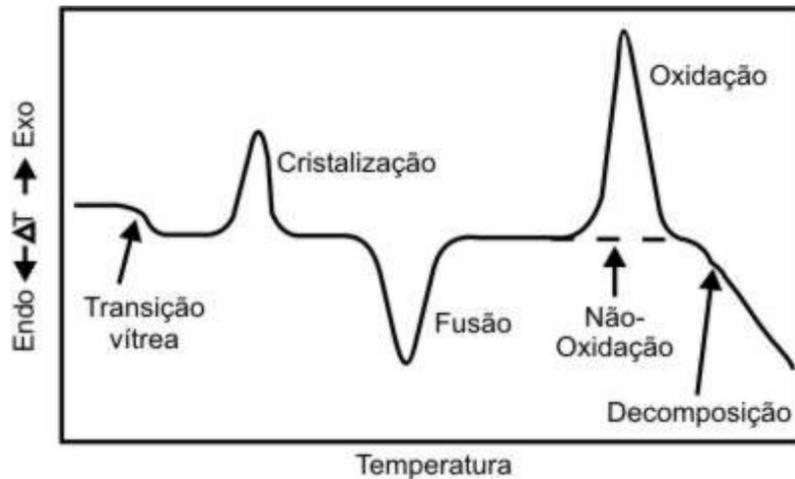


Figura 11 - Apresentação de uma curva esquemática de DSC [139].

Na área farmacêutica, a DSC pode ser usada na caracterização térmica e avaliação da pureza dos IFAs, na avaliação da estabilidade, na identificação de polimorfismos e no estudo de compatibilidade dos componentes das formulações [140]. Potenciais incompatibilidades são detectadas por DSC através da análise comparativa dos parâmetros das substâncias puras e das misturas com excipientes [141], ou seja, a curva de DSC esperada de uma mistura corresponde a sobreposição das curvas do IFA e do excipiente, desta forma, mudanças nos formatos, temperaturas e entalpias dos picos térmicos, bem como aparecimento ou desaparecimento de picos endotérmicos e/ou exotérmicos são características da ocorrência de possíveis interações entre os componentes [142]. Tal técnica permite uma avaliação rápida das amostras [141, 143], contudo é indicado a confirmação dos resultados por técnicas complementares [144].

3.7.5 Ensaios de solubilidade

Para que um fármaco possa exercer sua atividade no organismo, ou seja, para que seja biodisponível, ele deve chegar ao local de ação em quantidades adequadas. Para isso, é necessário que a substância ativa sofra, primeiramente, liberação de sua forma farmacêutica e, em seguida, atravesse as membranas celulares, atingindo assim a circulação sistêmica. No caso de medicamentos utilizados pela via oral, é reconhecido que a taxa de extensão de absorção depende de dois parâmetros fundamentais, a solubilidade em água e a permeabilidade gastrointestinal do fármaco [2, 145].

A solubilidade é uma propriedade física que está associada a capacidade de um material, tido como soluto, se dissolver em outro, solvente. Em termos quantitativo, é a

concentração desse soluto em uma solução saturada, em uma temperatura fixa. Ela é alcançada por meio da interação, de forma espontânea de duas ou mais substâncias resultando em uma solução molecular homogênea [146]. A solubilidade aquosa dos fármacos influencia as suas propriedades farmacocinéticas, tais como absorção do IFA. As substâncias podem ser classificadas de acordo com sua hidrossolubilidade, desde “muito solúvel” até “praticamente insolúvel ou insolúvel” [147].

A permeabilidade é baseada indiretamente na extensão da absorção (fração da dose absorvida, não biodisponibilidade sistêmica) ou diretamente por medidas da taxa de transferência através da membrana intestinal humana. Alternativamente, sistemas não-humanos capazes de prever a extensão da absorção podem ser utilizados, como por exemplo, métodos *in vitro* de cultura de células epiteliais. Na falta de evidências de instabilidade no TGI, considera-se que um fármaco tem alta permeabilidade quando a extensão da absorção em humanos é igual ou superior a 90% da dose administrada, baseado em balanço de massa ou na comparação com uma dose intravenosa (FDA, 2000a).

A avaliação da liberação do fármaco a partir da sua forma farmacêutica depende, dentre outros fatores, das características físico-químicas da molécula. Com o intuito de categorizar fármacos de acordo com a sua solubilidade e permeabilidade, foi criado um modelo denominado Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), que agrupou os fármacos em quatro classes, classe I: fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade; classe II: fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade; classe III: fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade; classe IV: fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. O objetivo do SCB é prever o desempenho farmacocinético *in vivo* de medicamentos a partir de medidas de permeabilidade e solubilidade [148].

Ao longo do desenvolvimento de medicamentos, estudos relacionados à biodisponibilidade e características físico-químicas de produtos farmacêuticos têm sido conduzidos a fim de esclarecer episódios de intoxicações e ineficácia clínica observados após seu uso. Esses estudos vêm demonstrando que variações nas formulações ou nas técnicas de fabricação de medicamentos podem gerar diferenças substanciais na absorção e, conseqüentemente, na resposta terapêutica. É possível, contudo, monitorar essas diferenças através da avaliação preliminar *in vivo* e da determinação dos perfis de dissolução *in vitro*, garantindo a segurança no uso desses produtos [2, 149].

Os testes de solubilidade aquosa em equilíbrio de fármacos são de grande relevância biofarmacêutica, por ser um elemento chave na determinação da biodisponibilidade de novos fármacos com isso pode-se ter uma previsão do perfil farmacocinético e conseqüentemente um desenvolvimento de medicamento mais eficaz. Há diversas maneiras de verificar o poder desafiador do teste, variações nas características do fármaco (tamanho de partícula, cristalinidade, solvatação, rota de síntese), na formulação (variações qualitativas e quantitativas) e nos processos e parâmetros produtivos gerando, liberações distintas do fármaco [150].

Os testes de dissolução para formas farmacêuticas sólidas foram inicialmente incluídos na Farmacopéia Americana na década de 1960. Estes objetivam avaliar a cedência do fármaco contido ou não (dissolução intrínseca) em uma forma farmacêutica, para um meio similar aos líquidos corpóreos. A partir desta constatação foram estudadas diferentes variáveis como: vibração durante o funcionamento do equipamento, alinhamento e velocidade do sistema de agitação, geometria da cuba de dissolução, adsorção, presença de gás dissolvido nos meios de dissolução, centralização dos cestos, posição/local de amostragem, entre outras [151].

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

O fármaco, coformador e o solvente que foram utilizados neste estudo encontram-se listados na Tabela 3.

Tabela 3 - Reagentes e solvente utilizados na pesquisa e informações do fornecedor

Composto	Função	Fornecedor	MM (g.mol ⁻¹)	T (°C)	Pureza (%)	Fórmula Molecular
Candesartan Cilexetila (CAN)	Fármaco	<i>Henan H. Pharmaceutical</i>	610,66	160-175 ^a	99,28	C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₆
Trometamina (TRIS)	Coformador	<i>Sigma-Aldrich</i>	121,14	168-172 ^a	99,00	NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃
Metanol (MeOH)	Solvente	<i>Sigma-Aldrich</i>	32,04	65 ^b	99,80	CH ₃ OH

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

4.2 Modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS)

As estruturas químicas dos compostos de partida foram obtidas utilizando o *software ChemCraft* em uma visualização tridimensional (3D), gerando as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes para geração de arquivos de entrada para os cálculos computacionais. Os cálculos de otimização de geometria foram realizados

empregando-se a teoria do funcional da densidade (DFT), fazendo uso do funcional ω B97X-D com conjunto de funções de base 6-31G(d,p) com modelo contínuo polarizável de solvatação PCM (*Polarizable Continuum Model* - PCM) usando a variante de formalismo de equação integral (*Integral Equation Formalism Variant* - IEFPCM), como implementado no *software Gaussian16*. Para confirmação da geometria otimizada como mínimo de energia na curva de energia potencial para cada composto, cálculos de frequências vibracionais foram desenvolvidos, com todas as frequências calculadas sendo positivas. Os cálculos foram processados no cluster de computadores da *ComputeCanada*. Com as energias dos orbitais *HOMO* e *LUMO*, foram obtidos os índices de reatividade, que estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Identificação das propriedades eletrônicas do tipo índice de reatividade

Propriedades ^a	Significado
<i>HOMO</i>	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
<i>LUMO</i>	Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia
GHL	Energia para retirar um elétron de um estado para outro
η	Dureza
μ	Potencial Químico
S	Maciez
ω	Índice de Eletrofilicidade
χ	Índice de eletronegatividade

^a Unidade utilizada é o elétron-Volt (eV).

4.3 Procedimentos Experimentais

4.3.1 Caracterização dos compostos de partida (CAN e TRIS)

Os compostos de partida CAN e TRIS foram submetidos ao procedimento de recristalização, utilizando os mesmos parâmetros analíticos empregados nas análises das DSs obtidas neste estudo, como descrito no item 4.3.2. Os materiais não submetidos à ELS foram nomeados como CAN e TRIS, e os submetidos à ELS foram nomeados como CAN_{REC} e TRIS_{REC}. Ambos, foram caracterizados por DRXP, FT-IR, RAMAN, TG/DTG-DTA e DSC, descritos no item 4.3.4. Os difratogramas dos compostos de partida e das misturas físicas 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, 2022).

4.3.2 Obtenção dos co-amorfos de CAN-TRIS via evaporação lenta do solvente

Na Figura 12 mostra um esquema do método de obtenção das dispersões sólidas por ELS.

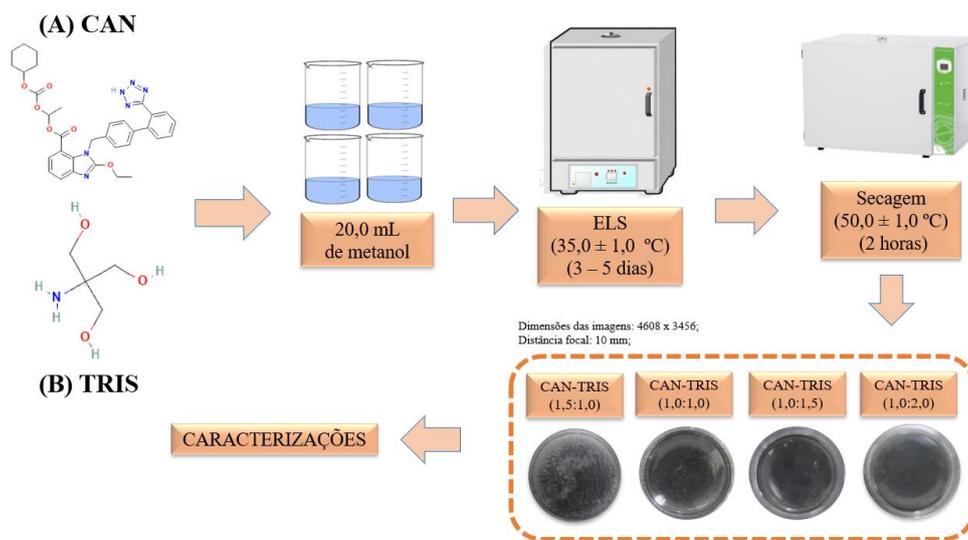


Figura 12 - Esquema da obtenção das dispersões sólidas de CAN-TRIS por ELS.

Tabela 5 - Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizados na obtenção dos co-amorfos

Proporções molares	CAN (mg)	TRIS (mg)
2,5:1,0	93,26	7,47
2,0:1,0	91,63	09,11
1,5:1,0	88,88	11,87
1,0:1,0	83,44	16,71
1,0:1,5	310,48	92,64
1,0:2,0	72,11	28,68
1,0:2,5	269,31	133,93

Para a obtenção das misturas binárias de CAN-TRIS foram pesadas as massas descritas na Tabela 5, em seguida, foram dissolvidas em 20,0 mL de metanol (MeOH) em um béquer de 50 mL. Posteriormente, a solução foi coberta com filme PVC transparente onde foram feitos pequenos furos aleatórios. A solução resultante foi colocada em repouso na estufa microbiológica a $35,0 \pm 1,0$ °C até a evaporação completa (3 a 5 dias). A seguir o material obtido foi seco em uma estufa com circulação forçada de ar marca ETHIK TECHNOLOGY e modelo 400-3ND, a $50,0 \pm 1,0$ °C durante

2 horas e devidamente armazenado. Os materiais obtidos foram caracterizados posteriormente.

4.3.3 Preparo das misturas físicas de CAN-TRIS

Para o preparo das misturas físicas de CAN-TRIS, foram pesadas as massas de cada composto descritas na Tabela 5. As proporções de CAN-TRIS utilizadas foram as mesmas dos co-amorfos de CAN-TRIS obtidos (1,5:1,0; 1,0:1,0; 1,0:1,5 e 1,0:2,0). Depois de pesar as massas de cada composto, a mistura foi realizada em um almofariz, com o auxílio de um pistilo, foram homogeneizados fazendo movimentos em forma de oito. Posteriormente, os materiais foram coletados e armazenados em um *eppendorf* agitando para garantir a mistura completa dos componentes.

4.3.4 Amorfização do CAN

A amorfização do CAN foi realizada de acordo com a metodologia proposta por Etinger et. al (2005) [152]. Para tanto, foi pesado 1,00000 g de CAN e, em seguida, esta massa foi dissolvida em 40,0 mL de dioxano. Esta solução foi aquecida em torno de 60,0 °C e foram adicionados 20,0 mL de água. Posteriormente, a solução foi agitada e resfriada em torno de 5,0 °C por cerca de 30 minutos, resultando na formação de um precipitado. Este precipitado (CAN amorfo) foi recolhido por filtração à vácuo, seco em estufa com circulação forçada de ar a 50,0 °C por 2 horas e, em seguida, ele foi caracterizado por difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).

4.3.5 Caracterização dos materiais

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

Os padrões de DRX dos compostos de partida (CAN, CAN_{REC}, TRIS e TRIS_{REC}), dos co-amorfos e misturas físicas foram coletados no laboratório de difração de raios X (LDRX) da UFMA Campus Imperatriz - Unidade Avançada. As análises foram realizadas por meio de um difratômetro *PANanalytical 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°, tempo por passo de 2 segundos e varredura angular (2θ) de 5° a 45°. Os difratogramas foram avaliados pelo refinamento de estruturas cristalinas usando o método Rietveld. Para tanto, foram utilizados os padrões

de difração dos compostos de partida relatados no bando de dados cristalográficos (CSD System, 2014), até obtermos a melhor concordância com o resultado experimental, a fim de identificar os polimorfos dos materiais. O método foi realizado utilizando o programa GSAS com interface EXPGUI.

4.3.5.1.1 Avaliação da estabilidade estrutural dos co-amorfos em função do tempo via DRXP

O estudo da estabilidade foi realizado após a confirmação da obtenção dos quatro co-amorfos de CAN-TRIS. Estes materiais foram armazenados a 25,0 °C sob condições secas em dessecadores (condição alcançada utilizando cristais de CaCO₃ no fundo do dessecador). A estabilidade estrutural (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 dois meses, depois disso, foram analisadas no intervalo de 15 dias durante dois meses e posteriormente durante 1 vez ao mês, em um período de 24 meses.

4.3.5.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de infravermelho médio dos compostos de partida, dos co-amorfos e misturas físicas foram obtidos em um Espectrômetro FT-IR, marca *Bruker* e modelo *Vertex 70V*. Foram realizadas 32 varreduras como média, em resolução espectral de 4 cm⁻¹ na região de número de onda compreendido de 400 a 4000 cm⁻¹. As análises foram realizadas em três repetições, 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 8 toneladas por um tempo médio de 30s.

4.3.5.3 Espectroscopia Raman (ER)

Os espectros de espalhamento Raman foram obtidos utilizando Espectrômetro Triplo, marca HORIBA Jobin-Yvon e modelo T64000, equipado com detector CCD (Dispositivo Sensível a Carga) e resfriado a ar. A fonte de excitação utilizada foi um laser verde operando na linha de 532 nm, com resolução espectral de 2 cm⁻¹. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente (25,0 ± 1,0 °C) na região compreendida entre 70 e 1800 cm⁻¹. Para visualização da amostra foi utilizado microscópio de marca Olympus, modelo BX41, com câmera de vídeo acoplada.

4.3.5.4 Caracterização por análises térmicas

4.3.5.4.1 termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA dos compostos de partidas, co-amorfos e misturas físicas foram obtidas simultaneamente utilizando um analisador térmico da Shimadzu Instruments modelo DTG-60, equipado com balança do tipo “Top plan” 49 no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA Campus Imperatriz – Unidade Avançada. As análises foram realizadas com massas das amostras entre 4,00 e 5,50 mg em cadinho de α -alumina e intervalo de temperatura de 25,0 a 500,0 °C com taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹. Para a determinação das transições vítreas dos co-amorfos, foi necessário primeiramente desidratar as amostras até 100,0 °C por 10 minutos, depois resfriar as amostras, e aquecer novamente até 500,0 °C.

4.3.5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC dos compostos de partida, co-amorfos e misturas físicas foram obtidas em um analisador térmico no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA Campus Imperatriz - Unidade Avançada, realizando ciclos únicos de aquecimento dentro da faixa de temperatura de estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL.min⁻¹ e com uma taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹. Foram utilizados cadinhos de alumínio aberto para realização das análises. O equipamento de DSC foi previamente calibrado para a temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do Índio metálico ($T_{\text{onset}} = 156,4$ °C; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5$ J.g⁻¹) com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados conforme procedimento e especificação do fabricante. Todas as medidas foram realizadas sob pressão atmosférica, utilizando-se massas de amostras aproximadamente de 2,00 mg. Para a determinação das transições vítreas dos co-amorfos, foi necessário primeiramente desidratar as amostras até 100,0 °C por 10 minutos, depois resfriar as amostras, e aquecer novamente até 500,0 °C.

As T_g dos co-amorfos foram determinadas com a taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹. A T_g experimental obtida para o CAN e TRIS foi usada para calcular a T_g teórica das formulações co-amorfas de CAN-TRIS usando a equação 1 de Gordon-Taylor. Nesta equação, T_{g12} é a temperatura teórica de T_g dos co-amorfos, e os valores

de T_g para cada componente do material são representados por T_{g1} (CAN) e T_{g2} (TRIS) experimentais. W_1 e W_2 são frações de peso de cada componente no co-amorfo. K é uma constante e pode ser ainda descrita pela Equação 2. Onde ρ_1 e ρ_2 são as respectivas densidades de potência dos componentes amorfos individuais. A densidade do CAN amorfo foi estimada utilizando a equação 7 (Marsac et. al [153]), onde $\rho_{crystal}$ é a densidade da forma cristalina ($1,27 \text{ g.cm}^{-3}$) [51] e $\rho_{am,est}$ é a densidade estimada. Através do cálculo a densidade estimada do CAN amorfo foi de $1,20 \text{ g.cm}^{-3}$ e $1,30 \text{ g.cm}^{-3}$ [61] para a TRIS amorfa.

$$\rho_{am,est} = 0.95\rho_{cryst} \quad (\text{Equação 7})$$

4.3.6 Ensaio de solubilidade aquosa

Para o estudo da solubilidade foi utilizado metodologia adaptada de Patil et. al [154]. A solubilidade do CAN, da mistura física de CAN-TRIS (1,0:1,0)_{MF} e dos co-amorfos CAN-TRIS foram determinadas em solução tampão fosfato (pH = 6,80). As soluções foram preparadas utilizando cerca de 10,00 mg do fármaco em 10 mL de solução tampão fosfato em um tubo de ensaio. Estes permaneceram em uma incubadora *shaker* a 100 rpm em temperatura de $37,0 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1,0 \text{ }^\circ\text{C}$ durante vinte e quatro horas. Posteriormente, estas soluções foram filtradas (filtros de acetato de celulose de $0,45 \text{ }\mu\text{m}$) e analisadas utilizando o espectrofotômetro da marca *Shimadzu* e modelo UV-1900, conforme metodologia descrita por Paudel et. al [155] e por Mandapudi et. al [156]. Para determinação do CAN solúvel no meio, foi preparada uma curva analítica em três repetições (n=3) em sete níveis (pontos) de concentrações conhecidas conforme mostrado na Tabela 6. As concentrações para cada ponto foram obtidas por diluição a partir de uma solução padrão de CAN 25 mg.mL^{-1} preparada utilizando metanol como solvente.

Tabela 6 - Pontos da curva analítica com suas respectivas concentrações de CAN obtidos por diluição da solução estoque ($25,0 \text{ mg mL}^{-1}$)

Ponto	Alíquota da solução padrão (μL)	Concentração final (mg.mL^{-1})
1	100	$2,00 \times 10^{-3}$
2	200	$4,00 \times 10^{-3}$
3	300	$6,00 \times 10^{-3}$
4	400	$8,00 \times 10^{-3}$
5	500	$10,0 \times 10^{-3}$
6	600	$12,0 \times 10^{-3}$
7	750	$15,0 \times 10^{-3}$

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste tópico foram abordados os resultados obtidos durante o desenvolvimento desta pesquisa. Foram abordados os estudos de modelagem molecular do CAN e TRIS, sendo apresentados para cada um dos compostos o levantamento de suas propriedades físico-químicas relacionadas às suas estruturas, propriedades eletrônicas e orbitais moleculares, bem como, os resultados relativos ao cálculo individual do fármaco e coformador, a partir do estudo DFT, sugerindo a interação mais favorável. Também foram abordados os resultados de caracterização por DRXP, FT-IR, ER, caracterização por análise térmica por meio das técnicas TG/DTG-DTA e DSC. Por fim, foram realizados o estudo da estabilidade estrutural em função do tempo e os ensaios de solubilidade aquosa.

5.1 Modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS)

Propriedades eletrônicas dos compostos de partida CAN e TRIS foram calculadas a partir da geometria em cada caso. A Figura 13 mostra as geometrias otimizadas com os momentos de dipolo de CAN e TRIS. Essas estruturas otimizadas foram obtidas a partir de cálculos realizados com uso do método ω B97X-D/6-31G(d,p). O vetor de momento de dipolo está direcionado para a região com maior densidade eletrônica em cada caso.

As estruturas do CAN e da TRIS apresentaram valores de momento de dipolo de 4,72 D e 3,38 D (Debye), respectivamente. O momento de dipolo corresponde à soma vetorial dos momentos relacionados com as ligações polares individuais, estando, portanto, relacionado também com a disposição espacial dos átomos e com a presença de elétrons não ligantes. Podemos concluir que esses materiais são substâncias orgânicas polares, por apresentarem momento de dipolo diferente de zero.

A baixa solubilidade aquosa do CAN está relacionada à presença de átomos de carbono, ou seja, uma porção hidrofóbica, tornando o composto menos solúvel. Nesse caso, as ligações de hidrogênio não conseguem compensar as ligações de hidrogênio água-água, que precisam ser rompidas para que ocorra o processo de dissolução [157].

Ligação de hidrogênio é uma interação atrativa não-covalente entre um doador de próton e um aceitador de próton em uma molécula apenas ou em moléculas diferentes. Nessa definição, o átomo de hidrogênio é ligado a um átomo com eletronegatividade alta, como nitrogênio, oxigênio ou flúor, enquanto o outro átomo

hidrogênio com a molécula do CAN através dos grupos funcionais para formação das dispersões sólidas. Nota-se que as regiões dessa molécula apresentam baixa densidade eletrônica principalmente nos átomos de H ligados aos átomos de O₂, logo sugere-se que esses podem interagir com as regiões de alta densidade eletrônica do CAN.

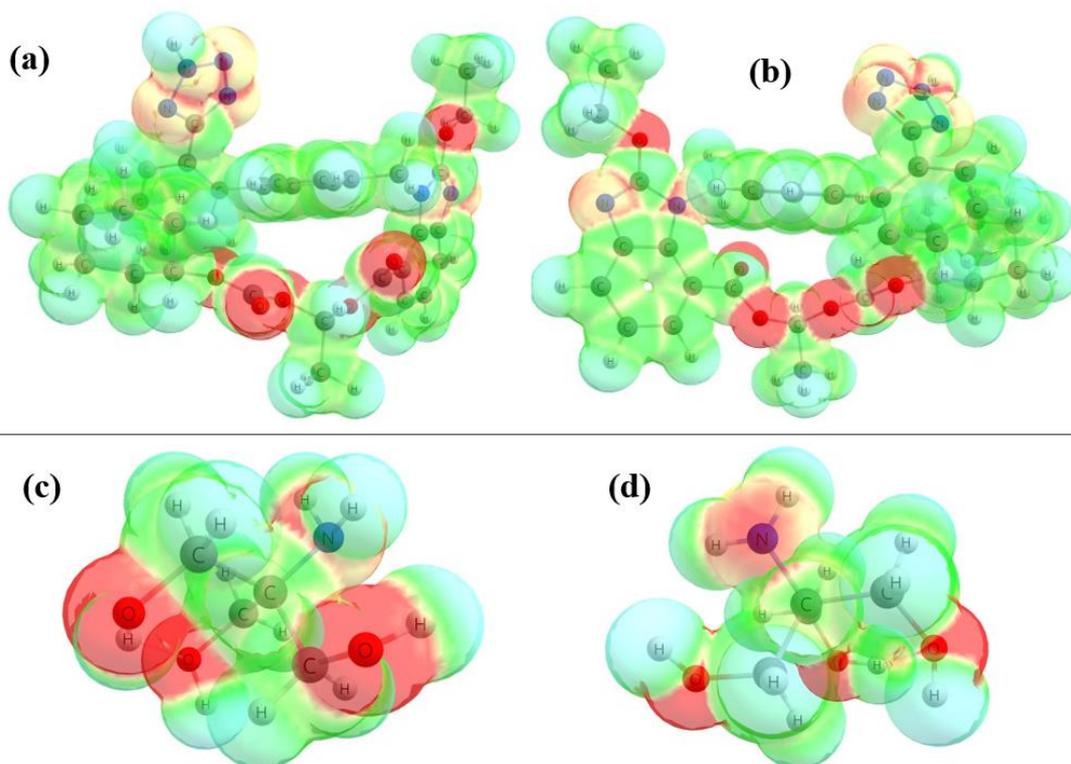


Figura 14 - Mapas de potencial eletrostático dos compostos de partida em diferentes orientações: (a) e (b) CAN; (c) e (d) TRIS.

A Figura 15 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 $gap_{(HOMO-LUMO)}$ (GHL). Com a obtenção das energias dos orbitais HOMO e LUMO e com base no estudo DFT podem ser obtidas algumas propriedades desses compostos, como os índices de reatividade. Na Tabela 6 estão reunidos os valores dessas propriedades calculadas para os compostos de partida (CAN e TRIS).

A teoria dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) baseia-se no princípio de que quando os orbitais moleculares de dois reagentes começam a interagir e a se sobrepor, ocasiona a formação de dois novos orbitais moleculares, um ligante, de menor energia e, outro, antiligante, de maior energia [160]. O GHL 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 LUMO. Quanto menor seu valor, menos energia é necessária para que ocorra uma transição de um elétron [90].

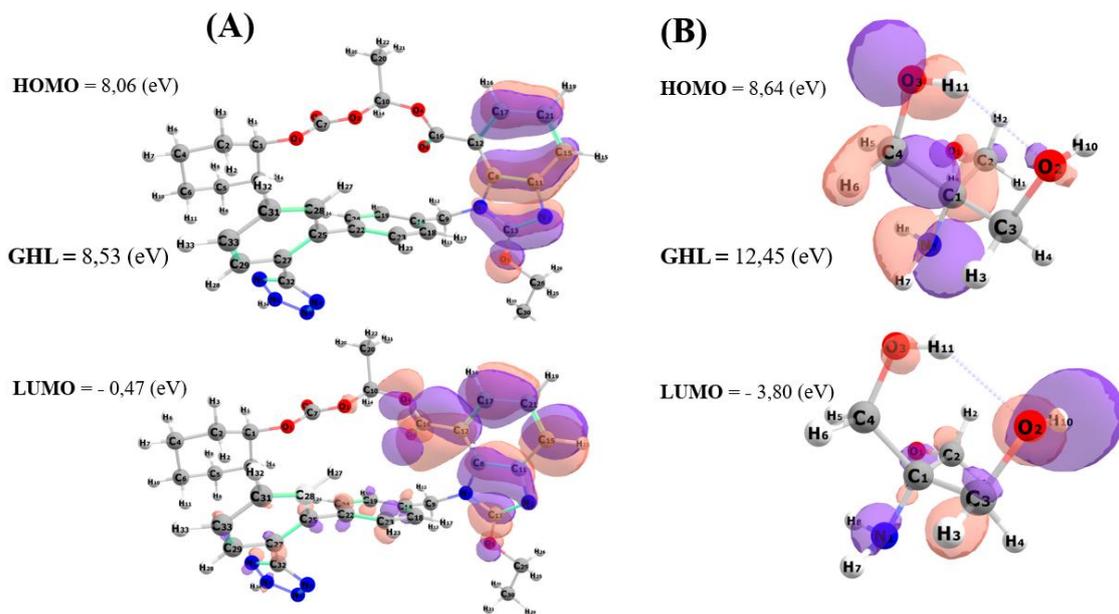


Figura 15 - Orbitais de fronteira HOMO e LUMO do CAN (A) e TRIS (B).

Tabela 7 - Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida CAN e TRIS

Compostos	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GHL (eV)	η (eV)	μ (eV)	S (eV)	ω (eV)	χ (eV)
CAN	8,06	-0,47	8,53	-4,26	-3,79	-0,23	-1,68	3,79
TRIS	8,64	-3,80	12,44	-6,22	-2,42	-0,16	-0,47	2,42

HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = Orbital molecular desocupado de mais baixa energia; GHL = (LUMO – HOMO); η = dureza; μ = potencial químico; χ = índice de eletronegatividade; S = maciez; ω = Eletrofilicidade;

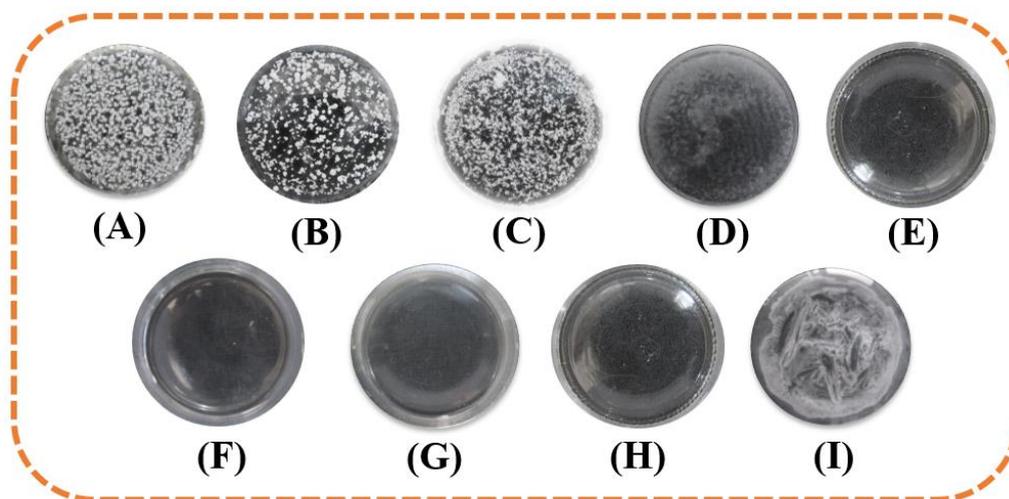
Analisando os índices de reatividade para as moléculas do CAN e TRIS observou-se valores de GHL das duas moléculas. Os valores mostraram que o CAN necessita de menos energia para que ocorra a transição eletrônica, o que aponta para um aumento da sua reatividade química. Além disso, o CAN apresenta-se mais estável que a TRIS, o que indica que pode ser favorável a interação entre as moléculas. O GHL fornece informações quanto à estabilidade de um composto [159, 161].

Outro fator importante, trata-se da maciez (S) desses compostos, esse parâmetro sugere a reatividade do sistema/molécula [162]. Desta forma, quanto maior o valor de S, menos reativo é a molécula, dificultando à ocorrência de uma reação. O CAN e a TRIS 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 GHL dos compostos de partida, demonstrando que na molécula do CAN 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 CAN, podemos considera-lo como um provável agente nucleofílico na interação intermolecular [90]. Assim, analisando o índice de eletronegatividade de cada composto, a transição de elétrons ocorre do CAN para a TRIS até o equilíbrio do sistema a partir de uma reação redox entre os compostos de partida.

5.2 Obtenção dos co-amorfos de CAN-TRIS via Evaporação Lenta do Solvente (ELS)

Para a obtenção das novas dispersões sólidas foi utilizado o método de evaporação lenta do solvente (ELS). Na Figura 16 são apresentadas as fotos dos compostos de partida recristalizados (CAN_{REC} e $TRIS_{REC}$) e das proporções molares investigadas na obtenção das dispersões sólidas de CAN-TRIS (Nas Figuras 16 (A), (B), (C) são apresentados o CAN_{REC} , as misturas de CAN-TRIS (2,5:1,0) a (2,0:1,0), após as suas evaporações completas, foram observados materiais com aparência de flocos, de coloração branca e aspecto opaco.



Dimensões das imagens: 4608 x 3456;
Distância focal: 10 mm;

Figura 16 - Imagens digitais obtidas do fundo de béqueres contendo as amostras utilizando câmera marca Canon, modelo *PowerShot HS*: (A) CAN_{REC} ; (B) CAN-TRIS (2,5:1,0); (C) CAN-TRIS (2,0:1,0); (D) CAN-TRIS (1,5:1,0); (E) CAN-TRIS (1,0:1,0); (F) CAN-TRIS (1,0:1,5), (G) CAN-TRIS (1,0:2,0) e (H) CAN-TRIS (1,0:2,5); (I) $TRIS_{REC}$;

Na proporção de CAN-TRIS 1,5:1,0 (imagem D) apresentou-se um aspecto transparente com algumas ramificações brancas. Para as razões molares CAN-TRIS de

1,0:1,0 a 1,0:2,5 (imagens (E) a (H)) foi possível observar a formação de um material totalmente transparente, chegando a ser confundido com o próprio fundo do béquer, no qual, a solução foi deixada evaporar. O material, apesar de transparente, não apresentou viscosidade, gerando um pó branco após ser coletado. Na Imagem (I), a TRIS_{REC} se apresentou em cristais brancos com formato de ramificações no fundo do béquer.

5.3 Caracterização dos materiais

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

Materiais que adotam mais de um arranjo e/ou conformação na rede cristalina são definidos como polimorfos [25]. Como os compostos de partida (CAN e TRIS) apresentam polimorfismo, estes foram recristalizados em MeOH (CAN_{REC} e TRIS_{REC}) e os difratogramas foram comparados com os compostos não submetidos à recristalização (CAN e TRIS) para verificação de formação de polimorfos nas amostras. Os difratogramas das amostras CAN e CAN_{REC} podem ser observados na Figura 16 com seus respectivos refinamentos pelo método Rietveld. Foram realizados os refinamentos frente ao padrão de difração da Forma I, no qual, é a forma mais estável e utilizada em medicamentos no Brasil, apresentando estrutura cristalina referente ao sistema monoclinico [51, 56].

As Figuras 17 (B) e (C) apresentam seus refinamentos pelo método de Rietveld. Observou-se que o método de Rietveld de ambos apresentaram resultados satisfatórios para os fatores de convergência [106], comprovado pelo bom ajuste obtido, apresentando valores médios de $R_{wp} = 12,59\%$, $R_p = 7,33\%$ e $S = 1,92$ para a amostra que não foi submetida à ELS e $R_{wp} = 13,78\%$, $R_p = 8,53\%$ e $S = 1,94$ para o CAN_{REC}. Os picos aparecendo em $8,82 (2\theta)$ nos refinamentos que não apresentam referência entre o experimental e calculado podem estar relacionados a impurezas existentes nas amostras, com um resíduo de 10%.

No entanto, a comparação dos resultados obtidos com o padrão de difração dos compostos experimentais (Figura 17 (A)) e a que está disponível no banco de dados cristalográficos (CSD System, 2014) permite afirmar que o fármaco se encontrou na Forma I [51] grupo espacial $P2_1/c$ e sistema cristalino monoclinico, mesmo depois de recristalizados. Os dados cristalográficos estão apresentados na Tabela 8.

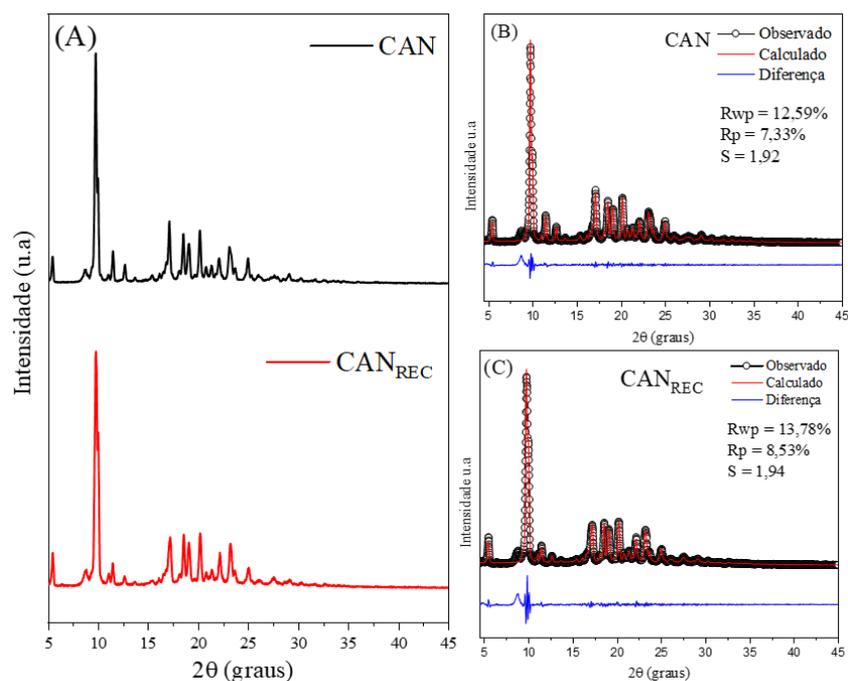


Figura 17 - Difratomogramas obtidos por DRXP para o CAN e CAN_{REC} experimentais (A) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a CAN (B) e CAN_{REC} (C).

Tabela 8 - Parâmetros de refinamento das amostras

Dados Cristalográficos	Forma I ^[56]	CAN	CAN _{REC}
Sistema cristalino	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)	Monoclínico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Parâmetros de rede (Å)	$a = 16,354$ $b = 10,886$ $c = 18,463$	$a = 16,365$ $b = 10,899$ $c = 18,468$	$a = 16,304$ $b = 10,950$ $c = 18,453$
Ângulo	$\beta = 104.102 (2)$	$\beta = 104.029$	$\beta = 104.008$
Volume (Å³)	3188,38	3196,31	3196,77
Número de átomos por célula unitária	Z = 4	Z = 4	Z = 4

Para o coformador (TRIS), a partir das análises feitas por DRXP (Figura 18 (A)), foi possível afirmar que as duas amostras experimentais, possuem o mesmo polimorfo, pois os difratogramas apresentaram semelhanças em seus picos. Com isso, para confirmar este resultado, foi feito o refinamento pelo método de Rietveld apresentados nas Figuras 18 (B) e (C). Observou-se que o método de Rietveld para ambos os materiais apresentaram resultados satisfatórios para os fatores de convergência, comprovado pelo bom ajuste obtido, apresentando valores médios de Rwp = 12,15%, Rp = 7,69% e S = 1,49 para a amostra sem recristalização e Rwp = 11,39%, Rp = 8,02%

e $S = 1,10$ para a $TRIS_{REC}$. Os dados cristalográficos dos refinamentos estão apresentados na Tabela 9.

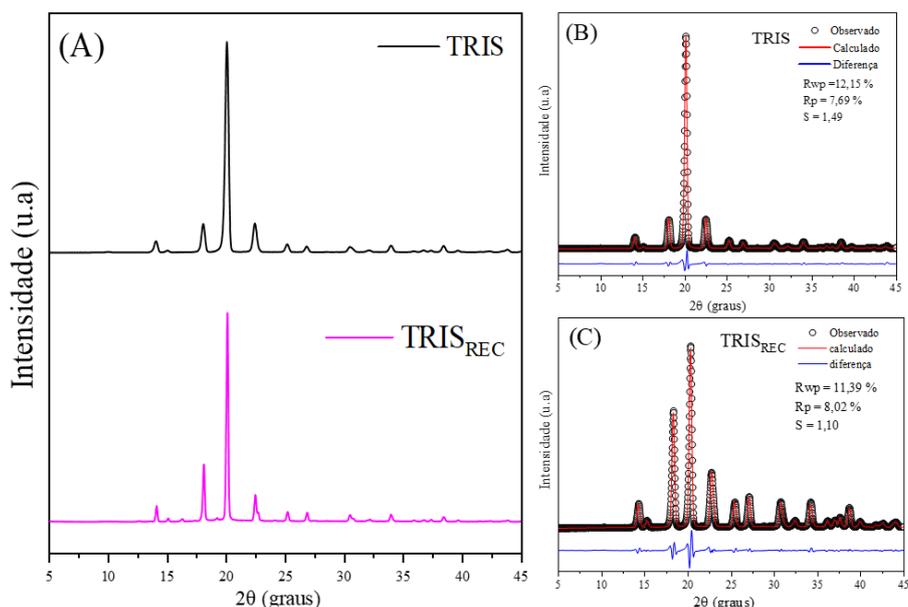


Figura 18 - Difratoogramas obtidos por DRXP para a TRIS e $TRIS_{REC}$ experimentais (A) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a TRIS (B) e $TRIS_{REC}$ (C).

Tabela 9 - Parâmetros de refinamento das amostras

Dados Cristalográficos	Forma α [63]	TRIS	$TRIS_{REC}$
Sistema cristalino	Ortorrômbico ($\alpha = \gamma = \beta = 90^\circ$)	Ortorrômbico ($\alpha = \gamma = \beta = 90^\circ$)	Ortorrômbico ($\alpha = \gamma = \beta = 90^\circ$)
Grupo espacial	Pna2 ₁	Pna2 ₁	Pna2 ₁
Parâmetros de rede (Å)	$a = 8,807$ $b = 8,838$ $c = 8,833$	$a = 8,838$ $b = 8,755$ $c = 8,768$	$a = 7,709$ $b = 7,770$ $c = 7,780$
Ângulo	$b = 90$	$b = 90$	$b = 90$
Volume (Å³)	602,34	601,35	602,69
Número de átomos por célula unitária	Z = 4	Z = 4	Z = 4

Portanto, a comparação do resultado obtido com o padrão de difração da Figura 18 (A) e a que está disponível no banco de dados cristalográficos (CSD System, 2014) permite afirmar que o coformador se encontrou na Forma α , sendo do grupo espacial Pna2₁ e sistema ortorrômbico [163]. Concluindo que o processo de recristalização não gerou nenhuma alteração polimórfica pelo método utilizado (ELS).

Foi realizada a investigação da melhor proporção molar para formação das dispersões sólidas de CAN-TRIS utilizando as razões molares de 2,5:1,0 a 1,0:2,5. As amostras foram submetidas à caracterização por DRXP, estando o resultado desta

apresentada pela Figura 19. O padrão de difração dos materiais obtidos a partir das diferentes proporções molares de CAN e TRIS foram comparados aos perfis de difração dos compostos de partida recristalizados individualmente.

Em relação aos compostos de partida, para o padrão de difração do CAN_{REC}, confirma que o mesmo se encontra na Forma I, assim como os resultados do refinamento de Rietveld (Figura 17), que podem ser indicados como principais picos para esse composto aqueles que aparecem em 9,82; 17,18; 18,58; 19,12; 20,26 e 23,22 (2 θ) [51]. Para a TRIS_{REC}, através dos dados de DRXP juntamente com o refinamento de Rietveld apresentados anteriormente (Figura 18), se encontra na forma α , indicados como principais picos aqueles que se aparecem em 14,17; 18,23; 20,01; 22,41 e 25,30 (2 θ) [163].

A partir dos resultados obtidos por DRXP (Figura 19), observou-se a ocorrência de material cristalino nas misturas binárias de CAN-TRIS (2,5:1,0) e (2,0:1,0), cujos picos de difração são relativos ao CAN, onde mostra que ele está em excesso nessas razões molares. Enquanto, para as razões molares de 1,5:1,0 a 1,0:2,0, foi possível observar a formação de materiais completamente amorfos, pois, é possível perceber, a ausência de picos de difração e a presença de halos. A partir da comparação dos padrões de difração dos compostos de partida com os co-amorfos, fica evidente a diferença entre os padrões de DRXP. Para a amostra de CAN-TRIS (1,0:2,5), observou-se um perfil de difração de característica amorfa, porém possui material cristalino na amostra, com presença de picos com reflexões em 14,41; 18,41; 20,46 e 22,77 (2 θ). Estes picos são característicos da TRIS, indicando que este composto se encontrou em excesso nesta proporção molar.

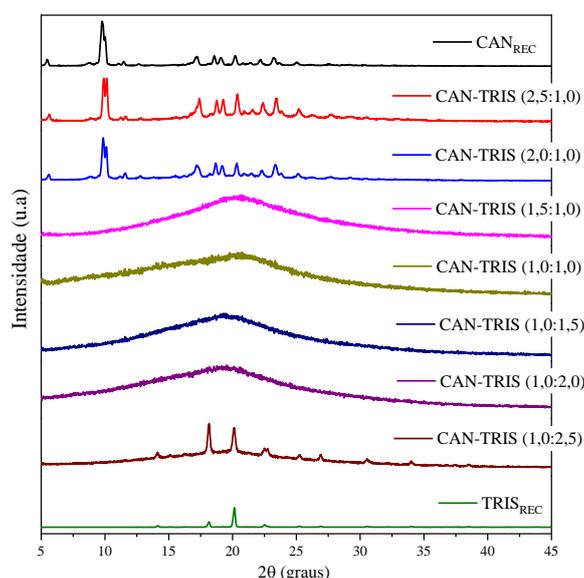


Figura 19 - Difratomogramas do CAN_{REC}, proporções molares das misturas binárias CAN-TRIS e TRIS_{REC} recristalizados pelo método de evaporação lenta de solvente.

Prepararam-se as misturas físicas (MF) de CAN-TRIS nas proporções molares de 1,5:1,0 a 1,0:2,0, descrito no *tópico 4.3.3*, com o intuito de verificar se o fármaco e coformador interagem apenas pelo contato físico. As misturas físicas foram analisadas por DRXP e seus difratogramas foram refinados pelo método de Rietveld. A Figura 20 (A) contém os difratogramas dos compostos de partida (CAN_{REC} e TRIS_{REC}), juntamente dos co-amorfos e misturas físicas nas mesmas razões molares. A Figura 20 (B) corresponde aos refinamentos pelo método de Rietveld das misturas físicas nas mesmas razões molares que os co-amorfos. Na Tabela 9 apresenta os parâmetros de refinamento das MF.

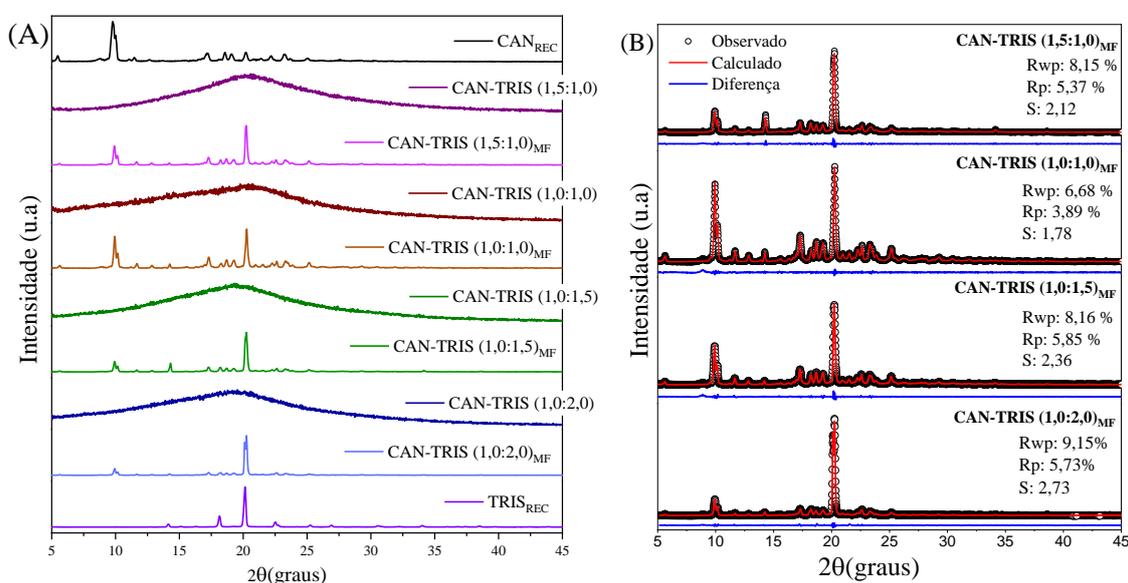


Figura 20 - Difratomogramas experimentais obtidos por DRXP para a CAN_{REC}, TRIS_{REC}, os co-amorfos CAN-TRIS e suas misturas físicas (A) seguidas dos seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (B).

Tabela 10 - Parâmetros de refinamento das misturas físicas de CAN-TRIS

CAN-TRIS _{MF}	PARÂMETROS		
	Rwp (%)	Rp (%)	S
1,5:1,0	8,15	5,37	2,12
1,0:1,0	6,68	3,89	1,78
1,0:1,5	8,16	5,85	2,36
1,0:2,0	9,15	5,73	2,73

Analisando os difratogramas das misturas físicas, observou-se que houve apenas a sobreposição de picos ao comparar com os compostos de partida. Tal afirmação é comprovada pelo refinamento, onde foi possível refinar utilizando os difratogramas

teóricos do CAN e da TRIS simultaneamente. Os resultados de todos os refinamentos foram satisfatórios para os fatores de convergência, comprovado pelo bom ajuste, obtendo sucesso no refinamento, mostrando que os picos das misturas físicas são os mesmos encontrados no CAN e na TRIS, podendo-se assim dizer que não houve indício de interação com o simples contato físico entre os compostos.

5.3.1.1 Estudo da estabilidade estrutural dos co-amorfos CAN-TRIS em função do tempo

Os sólidos amorfos não contêm ordenação espacial a longa distância. Eles tendem a ser mais energéticos do que os cristalinos e, por isso geralmente apresentam propriedades diferentes, como maiores taxas de solubilidade e de dissolução. O aumento da solubilidade e da dissolução pode justificar o uso de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) amorfos em formulações. Porém, os sólidos amorfos geralmente apresentam menor estabilidade estrutural e química e, por isso, são menos utilizados em formulações em virtude de sua tendência à cristalização e à degradação [164] durante o armazenamento, em condições quentes e úmidas [28]. Essa estabilização estrutural da forma amorfa tem sido atribuída a vários fatores, como redução da mobilidade molecular, redução da força motriz termodinâmica para cristalização, aumento da barreira de energia para cristalização, interrupção do reconhecimento molecular necessário para a cristalização do fármaco, ou uma combinação desses fatores [164].

A técnica de DRXP foi utilizada para monitorar a estabilidade estrutural dos co-amorfos obtidos de CAN-TRIS, a 25,0 °C e ao abrigo de luz e umidade (Figura 21). A partir dos resultados obtidos neste estudo, observou-se que os co-amorfos permaneceram estáveis por pelo menos 605 dias (CAN-TRIS 1,0:1,0), 365 dias (CAN-TRIS 1,0:1,5), como mostra nas Figuras 21 (B) e (C). Nas condições experimentais utilizadas, eles permaneceram inalterados, não revelando alterações nos compostos, sem o aparecimento de picos de difração característicos de materiais cristalinos. Esses sistemas têm a tendência de exibir uma maior estabilidade estrutural do que os compostos de partida, principalmente pela existência de interações intermoleculares, tais como ligações de hidrogênio [165].

No entanto, os padrões de difração dos co-amorfos de CAN-TRIS (1,5:1,0) e (1,0:2,0) apresentaram-se inalterados por pelo menos 365 dias (Figura 21A) e 21 dias (Figura 21 (D)), respectivamente. A partir de 395 o padrão de difração da razão molar de 1,5:1,0 passou a apresentar picos em 9,85°; 11,58°; 12,79° e 17,14° (2 θ), indicando a

presença de material cristalino referente ao CAN. Além disso, a razão molar de (1,0:2,0) apresentou picos no padrão de difração a partir de 28 dias em 18,16°; 20,11° e 26,90° (2 θ), indicando a presença de material cristalino associada ao material amorfo referente a TRIS.

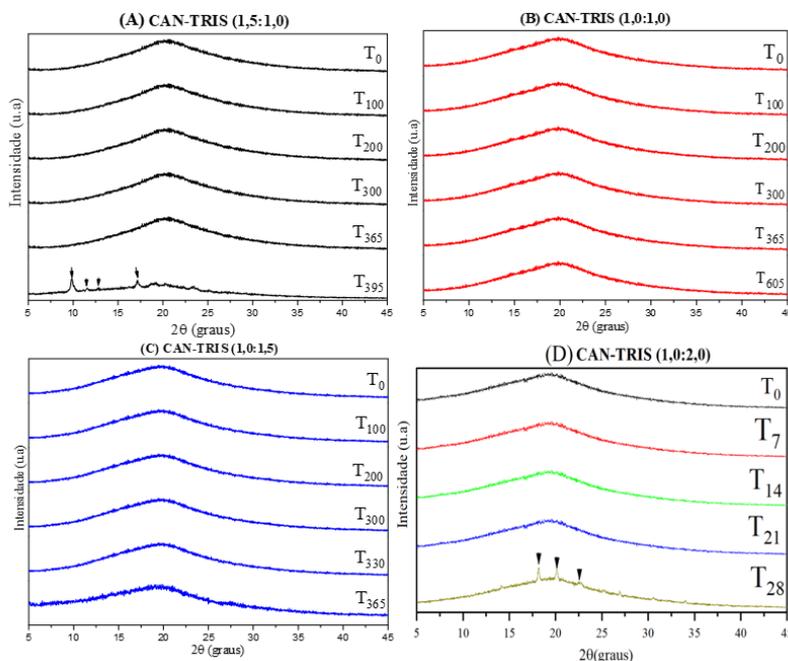


Figura 21 - Estudo da estabilidade estrutural dos co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5) e (1,0:2,0) em função do tempo.

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

Com o intuito de confirmar a interação do fármaco com o coformador e verificar a formação dos co-amorfos de CAN-TRIS, foi realizada a análise espectrométrica dos compostos de partida recristalizados. Os espectros estão apresentados na Figura 22.

Os espectros principais de FT-IR registrados para o CAN_{REC} revelaram a presença das seguintes bandas: um estiramento C-H aromático para o alifático estendendo-se na faixa espectral de 3070-2850 cm⁻¹, com bandas em 3067, 3032, 2998, 2942 e 2863 cm⁻¹, estiramento do grupo carbonila (C=O) do carbonato orgânico assimétrico (-OC(=O)O-) em 1751 cm⁻¹, estiramento de um grupo éster carbonila -C=O que mostrou uma banda intensa e 1713 cm⁻¹, sendo esta, uma característica da Forma polimórfica I do CAN. Também, mostrou um estiramento de flexão do N-H aparecendo em 1613 cm⁻¹, estiramento do grupamento C-N aromático foi visível em 1348 cm⁻¹ e um estiramento do grupo éter C-O foi representado pela banda em 1032 cm⁻¹ [15, 166]. Como também, as bandas que apareceram em 1240-1074 cm⁻¹ foram consequências das

vibrações do equilíbrio tautomérico acil-alcoxi da porção (R1-C(=O) O-R2) e a porção tetrazol (CH₂N₄) apresentou bandas de absorção características nas regiões espectrais de 1640-1335 e 1200-900 cm⁻¹ [166]. Também, CH aromático apresentou um dobramento fora do plano em 691 cm⁻¹ [14]. Devido à extensa conjugação da porção tetrazol com uma bifenil, as vibrações das ligações C=C, C=N e N=N eram complexas, de modo que a atribuição individual de bandas para cada ligação não poderia ser feita. As bandas de absorção que apareceram na faixa de 1640-1335 cm⁻¹ foram devidas ao estiramento, enquanto as que ocorreram na faixa de 1200-900 cm⁻¹ foram devidas às vibrações esqueléticas do ciclo, bem como pelas bandas de combinação. Os dados foram atribuídos de acordo com a literatura [167] e estavam em boa concordância com estudos relatados anteriormente [57, 168, 169].

O espectro FT-IR da TRIS_{REC} apresentou modos vibracionais característicos da Forma α deste composto, já identificado por DRXP. O modo vibracional relacionado com a ligação CO mostra duas bandas de absorção com picos em 1039 cm⁻¹ e 1020 cm⁻¹. As absorções na região com números de ondas entre 3346 e 3287 cm⁻¹ foram observadas para o material, sendo atribuídas aos modos de estiramento antissimétrico e simétrico $\nu_{as,s}$ (NH₂) do grupo amino. A banda de absorção com pico em 3172 cm⁻¹ está relacionada ao modo de estiramento simétrico ν (OH). Também ocorrem deformações angulares em 1585 cm⁻¹ referente ao grupo amino δ (NH₂), número de onda de 1447 cm⁻¹ atribuído à deformação do tipo corte (*scissoring*) do grupo CH₂, tipo torção (*twisting*) δ (HNC) em 980 cm⁻¹, tipo corte (*scissoring*) δ (HCC) em 893 cm⁻¹ e ν (CC) em 783 cm⁻¹ [170-172]. A Tabela 11 apresentam as principais bandas de absorções no espectro FT-IR para as moléculas de CAN e TRIS, relacionando os dados encontrados experimentalmente com aqueles observados na literatura.

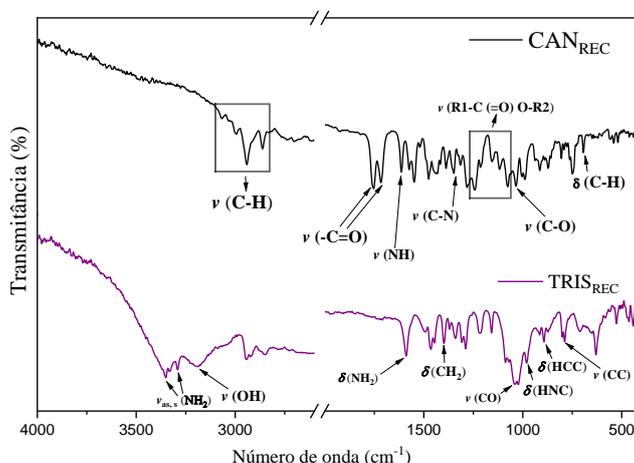


Figura 22 - Espectros no infravermelho dos compostos de partida (CAN_{REC} e TRIS_{REC}) experimentais.

Tabela 11 - Identificação de algumas absorções no espectro FT-IR característicos dos compostos de partida

Atribuições	Número de ondas (cm ⁻¹)			
	CAN ^a	CAN _{REC} ^b	TRIS ^a	TRIS _{REC} ^b
v (C-H)	3070-2850	3068-2863	--	--
v (C=O)	1751	1751	--	--
v (-C=O)	1713	1717	--	--
v (NH)	1613	1612	--	--
v (C-N)	1348	1346	--	--
v (R1-C(=O)O-R2)	1240, 1074	1246-1076	--	--
v (C-O)	1032	1033	--	--
δ (C-H)	691	693	--	--
v _{AS} (NH ₂)	--	--	3346	3349
v _S (NH ₂)	--	--	3287	3288
v (OH)	--	--	3172	3192
δ (NH ₂)	--	--	1585	1590
δ (CH ₂)	--	--	1447	1399
v (CO)	--	--	1039	1044
δ (HNC)	--	--	980	976
δ (HCC)	--	--	893	894
v (CC)	--	-- <td 783	785	

^a principais bandas de absorção do espectro FT-IR do CAN e TRIS relatadas na literatura

^b principais bandas de absorção do espectro FT-IR do CAN e TRIS relatadas neste trabalho

Para fins de comparação, a Figura 23 apresenta os espectros FT-IR dos compostos de partida, dos co-amorfos de CAN-TRIS e da mistura física na proporção molar de (1,0:1,0) obtidas nesse estudo, mostrando as principais frequências vibracionais encontradas nestes espectros.

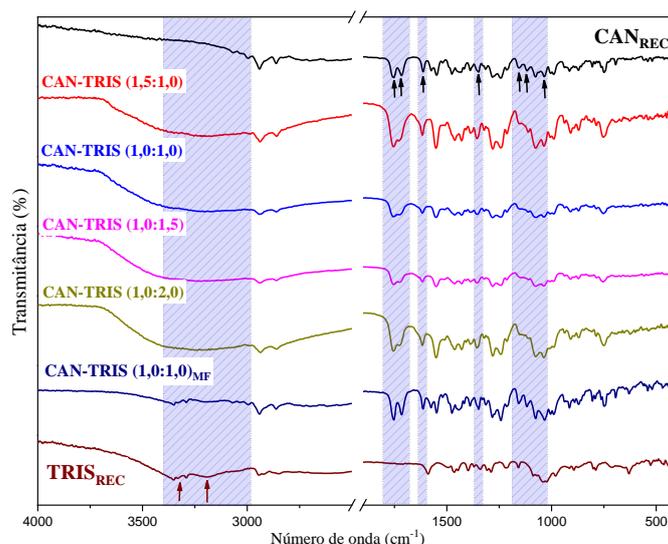


Figura 23 - Espectros FT-IR experimentais dos compostos de partida (CAN_{REC} e TRIS_{REC}), da mistura física CAN-TRIS (1,0:1,0)MF e dos co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5), (1,0:2,0) obtidos via ELS.

Realizando a comparação dos espectros da Figura 23, foi observado que no espectro FT-IR da mistura física não ocorreu nenhum deslocamento significativo ou modificação nas bandas espectrais resultantes. Observou-se também, que algumas bandas vibracionais do CAN estão sobrepostas às bandas do coformador, devido ao maior tamanho da molécula, tendo assim uma maior contribuição para as vibrações moleculares. Com isso, as bandas vibracionais são equivalentes às bandas observadas para os compostos de partida, não havendo interação entre os compostos apenas pelo contato físico. Os espectros de FT-IR das outras misturas físicas estão no *Apêndice I* Figura 1.

Contudo, os espectros FT-IR dos co-amorfos de CAN-TRIS apresentaram diferenças em relação aos dos compostos de partida e misturas físicas, indicando assim uma interação intermolecular dos materiais para formação de uma nova dispersão sólida. Visto que, nessa técnica, é possível verificar as interações moleculares entre fármaco e coformador nas dispersões sólidas, por meio de alterações nas bandas de absorção, deslocamento, alargamento ou ausência dos diversos grupos funcionais presentes naquela molécula [173].

Para os espectros de FT-IR dos co-amorfos de CAN-TRIS observou-se diferenças quanto aos compostos de partida analisados, nesses espectros das dispersões sólidas obtidas foram evidenciados indícios de interação intermolecular. Pois, em relação ao CAN_{REC}, foi possível perceber um alargamento nas vibrações de algumas bandas referentes às ligações C-H aromático ao alifático em 3068-2863 cm⁻¹ e nas vibrações que se referem ao grupo carbonila (C=O) do carbonato orgânico assimétrico (-OC(=O)O-) e do estiramento do grupo éster carbonila -C=O em 1751 cm⁻¹ e 1717 cm⁻¹. Como também, um deslocamento atribuído ao estiramento da flexão N-H em 1615 cm⁻¹, ao estiramento C-N aromático em 1349 cm⁻¹, ao estiramento do grupo éter C-O foi representado pela banda em 1032 cm⁻¹ e um deslocamento e alargamento nas bandas atribuídas às vibrações da porção do equilíbrio tautomérico acil-alcoxi (R1-C(=O) O-R2) em 1246-1076 cm⁻¹.

Em relação à TRIS_{REC}, não há presença das bandas que são atribuídas aos modos de estiramento antissimétrico e simétrico (NH₂) dos grupos aminos em 3346-3287 cm⁻¹, da banda de absorção que está relacionada ao modo de estiramento simétrico da hidroxila (OH) em 3172 cm⁻¹ e da deformação angular atribuída ao grupo amino δ (NH₂) em 1575 cm⁻¹. Os resultados apresentados para estes co-amorfos comprovam a interação intermolecular, como observados nos resultados de DFT, onde, os nitrogênios

e os oxigênios das carbonilas no CAN sofrem interação com o grupamento amina e os oxigênios das hidroxilas presentes na TRIS, comprovando a existência de interação entre esses compostos de partida por meio de ligações de hidrogênio, assim, como foram obtidas dispersões sólidas do CAN utilizando diferentes coformadores, tais como o ácido glicirrízico [16] e polivinilpirrolidona k30 [15]. Na Tabela 12 apresenta as frequências vibracionais das amostras estudadas.

Tabela 12 - Frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) do CAN_{REC} , co-amorfos de CAN-TRIS, (1,0:1,0) mistura física e TRIS_{REC}

Atribuições	Número de ondas (cm^{-1})						
	CAN_{REC}	1,5:1,0	1,0:1,0	1,0:1,5	1,0:2,0	1,0:1,0 _{MF}	TRIS_{REC}
ν (C-H)	3068-2863	2949, 2861	2937, 2862	2939, 2863	2941, 2856	3076-2862	--
ν (C=O)	1751	1755	1757	1752	1751	1754	--
ν (C=O)	1717	1724	1728	1721	1727	1718	--
ν (NH)	1612	1616	1616	1616	1616	1616	--
ν (C-N)	1346	1354	1354	1354	1354	1354	--
ν (R1-C(=O)O-R2)	1246-1076	1244-1075	1245-1083	1238-1076	1241-1079	1238-1078	--
ν (C-O)	1033	1036	1036	1036	1036	1041	--
δ (C-H)	693	694	693	692	693	692	--
ν_{AS} (NH ₂)	--	--	--	--	--	3344	3346
ν_{S} (NH ₂)	--	--	--	--	--	3274	3287
ν (OH)	--	--	--	--	--	3187	3172
δ (NH ₂)	--	--	--	--	--	--	1585
δ (CH ₂)	--	1400	1397	1395	1396	--	1447
ν (CO)	--	1041	1046	1044	1045	--	1039
δ (HNC)	--	984	981	975	982	--	980
δ (HCC)	--	894	896	890	895	896	893
ν (CC)	--	779	785	782	784	787	783

5.3.3 Espectroscopia Raman (ER)

Os espectros de espalhamento Raman obtidos à temperatura ambiente (25 ± 1 °C) para os co-amorfos de CAN-TRIS e compostos precursores recristalizados (CAN_{REC} e TRIS_{REC}) são apresentados separados por regiões de números de onda para uma melhor interpretação das bandas. Assim, a Figura 24, apresenta a região compreendendo os números de onda de 90 a 200 cm^{-1} . Esta região representa os modos vibracionais, geralmente tidos como modos externos ou modos de rede. As bandas de média intensidade em aproximadamente 100, 114 e 129 cm^{-1} no espectro do CAN_{REC} e a banda

em 70 cm^{-1} no espectro do TRIS_{REC} estão relacionados aos seus modos de rede. Além disso, essa banda apresentada na TRIS_{REC} envolve as vibrações das ligações de hidrogênio, possivelmente que são destacadas em mais baixa frequência [174]. O número menor de modos vibracionais do coformador ao compará-lo com o espectro do fármaco na mesma região pode estar associado ao número de átomos desse composto [174, 175].

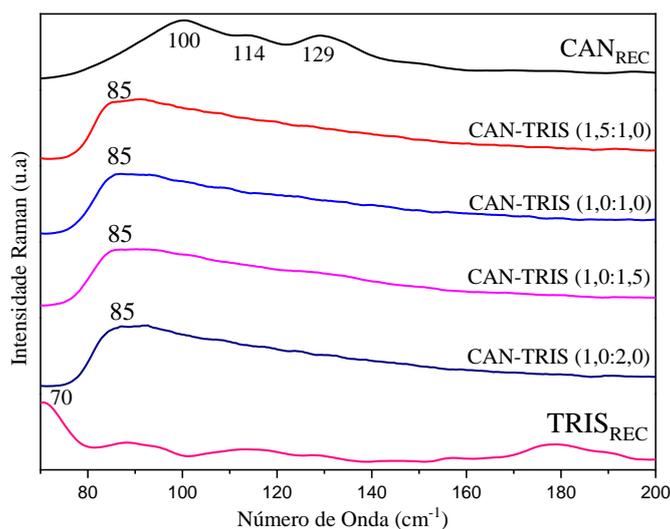


Figura 24 - Espectros Raman obtidos para CAN_{REC} , Co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0) a (1,0:2,0) e TRIS_{REC} experimentais na região compreendida entre 70 e 200 cm^{-1} .

Os espectros obtidos para os co-amorfos nesta região, apresentam diferenças significativas quando comparado aos seus compostos precursores. Neles se observa ausência de algumas bandas vibracionais dos modos de rede. Tais como, as bandas do CAN em 100 , 114 e 129 cm^{-1} e da TRIS em 70 cm^{-1} . Pois este material não possui estrutura cristalina definida e periódica, se tratando de um amorfo como evidenciado por DRXP [176]. Entretanto, é possível notar uma banda em 85 cm^{-1} de baixa intensidade, possivelmente atribuída a uma pequena contribuição do modo vibracional pertencente ao fármaco. Este fenômeno pode ser devido à ocorrência do processo de interação entre o CAN e a TRIS, no qual um dado modo vibracional do fármaco pode ter se deformado e deslocado para região.

Na Figura 25 apresenta os espectros de espalhamento Raman obtidos para os co-amorfos de CAN-TRIS e compostos precursores recristalizados (CAN_{REC} e TRIS_{REC}) na região compreendendo os números de onda de 200 a 1800 cm^{-1} . As principais atribuições dos modos vibracionais para o CAN_{REC} indicadas neste trabalho foram caracterizadas utilizando os trabalhos de Cui et. al (2012) [177] e Dipti et. al (2018) [178] como principais referências. Os espectros dessa região, apresentaram bandas

vibracionais característica deste fármaco. A banda registrada em 1158 cm^{-1} é atribuída ao éster assimétrico $\nu(\text{C-O-C})$, em 1303 cm^{-1} se refere a $\nu(\text{C-N})$, em 1433 cm^{-1} a $\nu(\text{N=N})$ aromático, em 1617 cm^{-1} se refere a $\nu(\text{C=N})$ e em 1715 cm^{-1} se refere a carbonila $\nu(\text{C=O})$. A Tabela 13 apresentam as principais bandas dos espectros Raman para o CAN relacionando os dados encontrados experimentalmente com aqueles observados na literatura.

Para o espectro Raman da TRIS constatou-se a presença de uma banda vibracional intensa em 518 cm^{-1} atribuída ao modo de deformação de $\delta(\text{NCC})$. Enquanto a região indicada em 918 cm^{-1} compreende a vibração de deformação da vibração tipo *swing* da $\rho(\text{NH}_2)$. A banda em 1157 cm^{-1} está remetida ao modo de deformação da vibração $\delta(\text{HNC})$ e as vibrações que estão em 1073 e 1040 cm^{-1} são referentes ao estiramento $\nu(\text{CO})$ presente na TRIS.

Observou-se também a existência de uma banda larga e de baixa intensidade em 1585 cm^{-1} , que é atribuída à deformação do grupo amina $\delta(\text{NH}_2)$. A banda de alta intensidade presente em 1471 cm^{-1} é relacionada à deformação de $\delta(\text{CH}_2)$, enquanto as bandas em 1310 e 1257 cm^{-1} estão associadas aos modos de deformação da hidroxila, $\delta(\text{OH})$ e estiramento $\nu(\text{CC})$, respectivamente. Sendo estes modos vibracionais semelhantes aos modos relatados por Schroetter et. al (1987) [170] em seus estudos sobre esse composto. A Tabela 13 apresentam as principais bandas dos espectros Raman para a TRIS relacionando os dados encontrados experimentalmente com aqueles observados na literatura.

Para os espectros dos co-amorfos de CAN-TRIS (1,5:1,0) a (1,0:2,0) apresentou diferenças significantes em relação aos espectros obtidos para o CAN e a TRIS. As principais distinções são indicadas por uma linha em azul tracejada (quando comparada ao fármaco) e linha vermelha tracejada (quando comparada ao coformador). Assim, em comparação com o espectro do CAN_{REC} e TRIS_{REC} , na região de 200 a 1800 cm^{-1} , observou-se uma diminuição de intensidades das bandas, além de desaparecimento e deslocamentos de bandas vibracionais, tais fenômenos podem estar associados a interação entre as moléculas do CAN e da TRIS à medida que é formado os novos materiais [179].

Em relação ao CAN_{REC} , percebeu-se o alargamento referente as bandas registradas atribuídas ao éster assimétrico $\nu(\text{C-O-C})$ e a carbonila $\nu(\text{C=O})$, deslocamentos das bandas atribuídas as vibrações do $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{N=N})$ aromático e $\nu(\text{C=N})$. Comparando com a TRIS_{REC} , foi possível observar que a maioria das bandas

vibracionais estavam ausentes nesta região, visto que, o CAN_{REC} tem uma estrutura molecular maior, contribuindo para as vibrações moleculares, assim como mostra os resultados de FT-IR. Com isso, os espectros Raman destas dispersões sólidas corroboram com os resultados do estudo DFT e FT-IR, uma vez que, houve diferenças em bandas em que os átomos de oxigênios e nitrogênios dessas moléculas estão presentes, indicando a interação por ligações de hidrogênio.

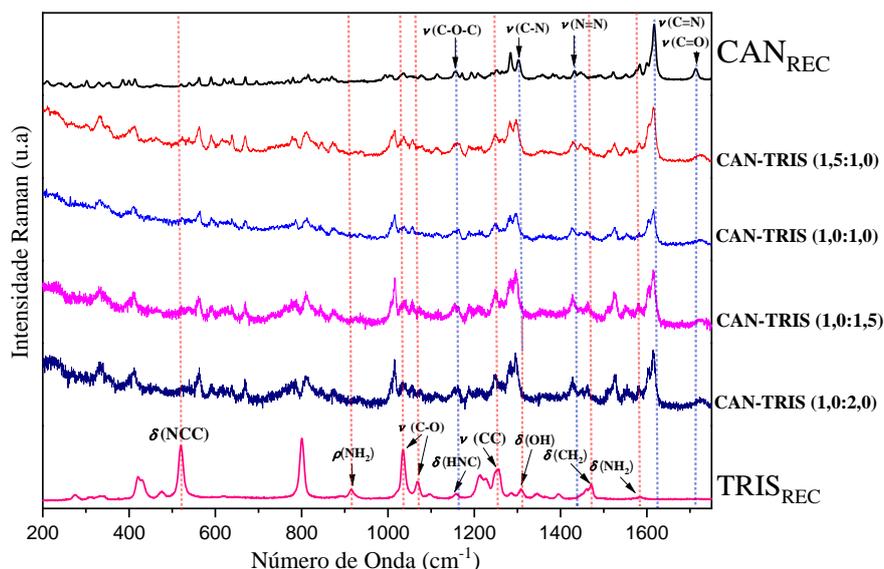


Figura 25 - Espectros Raman experimentais obtidos para CAN_{REC}, Co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0) a (1,0:2,0) e TRIS_{REC} experimentais na região compreendida entre 200 e 1800 cm⁻¹.

Tabela 13 - Identificação das principais frequências nos espectros Raman característicos dos compostos de partida para as regiões de 200 a 1800 cm⁻¹

Atribuições	Número de ondas (cm ⁻¹)			
	CAN ^a	CAN _{REC} ^b	TRIS ^a	TRIS _{REC} ^b
ν (C-O-C)	1157	1157	--	--
ν (C-N)	1299	1304	--	--
ν (N=N)	1437	1432	--	--
ν (C=N)	1615	1616	--	--
ν (C=O)	1711	1715	--	--
δ (NCC)	--	--	524	518
ρ (NH ₂)	--	--	917	913
ν (C-O)	--	--	1040	1032
ν (C-O)	--	--	1073	1068
δ (HNC)	--	--	1162	1161
ν (CC)	--	--	1260	1252
δ (OH)	--	--	1309	1232
δ (CH ₂)	--	--	1479	1473
δ (NH ₂)	--	--	1589	1582

^a principais bandas do espectro Raman do CAN e TRIS relacionadas na literatura

^b principais bandas do espectro Raman do CAN e TRIS relacionadas neste trabalho

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

Neste estudo foi investigado o comportamento térmico dos compostos de partida (CAN_{REC} e $TRIS_{REC}$), como mostra a Figura 23. Os eventos térmicos observados podem nestas curvas estão apresentados na Tabela 14 e 15.

Na Figura 26 (A), mostra as curvas TG/DTG do CAN_{REC} , na qual, apresentou três eventos de perda de massa, correspondente à decomposição do material a partir de 180,0 °C, aproximadamente. O primeiro tem início em 215,0 °C e foi responsável pela perda de 28,5% da massa inicial da amostra. A segunda perda de massa começou em 331,0 °C perdendo cerca de 8,0% de massa e o último inicia em 399,1 °C perdendo 18,8% de massa. A curva DTA do CAN_{REC} apresentou cinco eventos térmicos. O primeiro evento endotérmico iniciou em 163,6 °C (T_{onset}) que não apareceu nas curvas de TG e DTG. Este evento corresponde a fusão do CAN_{REC} . Pois, a fusão é um fenômeno físico evidenciado por picos endotérmicos, que por não apresentarem perda de massa, não aparecem nas curvas TG/DTG [54, 137]. Após o evento de fusão, foi observado um pico exotérmico iniciando em 174,7 °C. Segundo dados da literatura, este segundo evento é causado pelo início do processo de decomposição do fármaco que ocorre depois da fusão [51]. No entanto, o início dos declínios nas curvas de TG e DTG, que demonstram a perda de massa, só foi observado após o pico exotérmico. Depois disso, ocorreram mais três eventos de decomposição, onde estão descritos na Tabela 13. Tais eventos são características da Forma I do CAN [51], confirmando o resultado por DRXP. Esses resultados foram observados por Campos et. al (2018) [10], quando estudou o CAN por análises térmicas.

A Figura 26 (B) apresenta as curvas TG/DTG da $TRIS_{REC}$. Elas mostraram uma etapa de perda de massa bem definida correspondente à decomposição do material. Esta etapa teve início em 196,5 °C e foi responsável pela perda de 92,1% da massa total da amostra. A curva DTA apresentou três eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorreu com em 134,8 °C (T_{onset}) e está em concordância com transição sólido-sólido do composto (α - γ) [180]. O segundo evento ocorreu em torno de 169,9 °C (T_{onset}) atribuído à fusão do material de acordo com Zhai et al. (2017) [181] e Silva Filho et al. (2018) [96]. O coformador ainda apresentou um terceiro evento característico da decomposição do material iniciando em 236,7 °C (T_{onset}), ressaltando que este evento é responsável pela perda de massa quase em sua totalidade observado pela curva TG/DTG. Este

evento é característico da Forma α da TRIS, confirmando o resultado do DRXP. Estes resultados estão de acordo com aqueles observados por SÁ et al (2022) [68] ao investigar o comportamento térmico da TRIS.

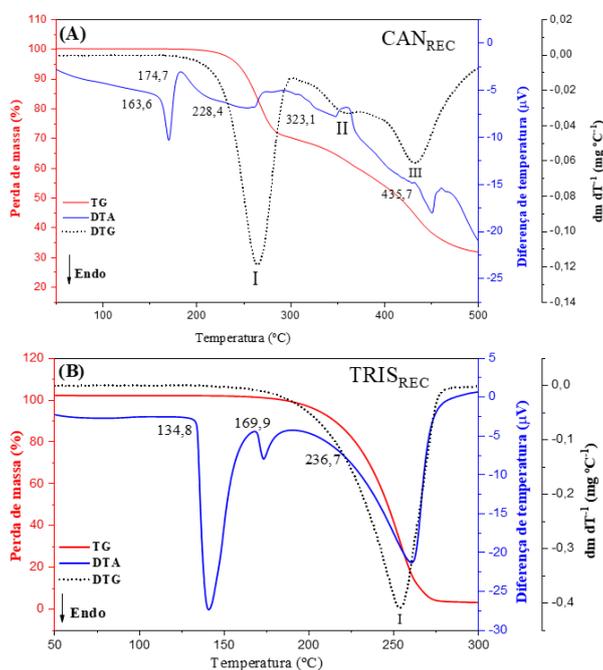


Figura 26 - Curvas TG/DTG-DTA do CAN_{REC} e da $TRIS_{REC}$.

Nas Figuras 27 e 28 apresentam as curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos de CAN-TRIS (1,5:1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5) e (1,0:2,0) e as misturas físicas nas mesmas proporções molares. Os parâmetros termodinâmicos relativos aos eventos observados nestas curvas estão apresentados nas Tabelas 14 e 15.

Nas Figuras 27 (A) e (B) apresentam as curvas TG/DTG-DTA do co-amorfo de CAN-TRIS (1,5:1,0) por ELS e da mistura física (MF) na mesma proporção molar, respectivamente. Os eventos estão descritos na Tabela 14 e 15. Nas curvas TG/DTG da Figura 27 (A), ocorreram dois eventos de perda de massa com dois estágios. A partir da análise dessas curvas verificou-se que o co-amorfo apresentou boa estabilidade térmica em até 165,7 °C. A característica amorfa deste material, relatada por DRXP, também foi evidenciado pela ausência do evento de fusão e pelo evento de transição vítrea (T_g) na curva DTA, apresentando um deslocamento da linha de base, em torno de 87,5 °C. Além disso, materiais que possuem temperaturas altas de T_g são importantes pois conseguem reduzir consideravelmente a movimentação das moléculas do sistema que poderiam levar a recristalização do fármaco, e, com isso, serem mais estáveis, como também, proporciona a formação de interações intermoleculares [182]. Assim como evidenciado anteriormente no estudo da estabilidade estrutural (Figura 21), no qual, o

co-amorfos CAN-TRIS (1,5:1,0) permaneceu estável por 168 dias. Após isso, ocorreu dois eventos que se referem à decomposição do material em 187,3 °C e 257,8 °C (T_{onset}). Posteriormente, acontece uma larga inflexão iniciando em 357,7 °C (T_{onset}) atribuído também à decomposição, visto que, ocorreu perda de massa no mesmo intervalo de temperatura. Na Figura 27 (B) mostra eventos térmicos para a mistura binária de CAN-TRIS (1,5:1,0)_{MF}. Nas curvas TG/DTG ocorreram três eventos referente à perda de massa do material, no qual, o primeiro evento ocorreu em dois estágios. Na curva DTA ocorreu um primeiro evento endotérmico que é atribuído à transição de fase da TRIS em 131,6 °C (T_{onset}). O segundo evento é atribuído à fusão simultânea dos compostos de partida em 153,2 °C (T_{onset}). Depois disso, ocorreu inicia-se o evento de decomposição do material a partir de 183,5 °C (T_{onset}).

As Figuras 27 (C) e (D) apresentam as curvas TG/DTG-DTA do co-amorfo de CAN-TRIS (1,0:1,0) por ELS e da MF na mesma proporção molar, respectivamente. Nas curvas TG/DTG do co-amorfo (C), ocorreram três eventos referentes à perda de massa do material que são atribuídos à decomposição. Desse modo, verificou-se que o co-amorfo apresentou boa estabilidade térmica em até 170,0 °C. A característica amorfa foi confirmada pela ausência do evento de fusão e pela presença do evento de transição vítrea (T_g) em torno de 88,7 °C. Com isso, a T_g apresentada correlaciona-se com a boa estabilidade estrutural em função do tempo deste material acompanhada por DRXP (Figura 20). Posteriormente, ocorreu um evento que se refere ao início de decomposição do material em 180,7 °C (T_{onset}). Na Figura 27 (D), mostra os acontecimentos térmicos da mistura física. Nas curvas TG/DTG mostram as perdas de massa desse material que se referem à decomposição. Essas perdas de massa ocorrem em três etapas. A primeira ocorreu em dois estágios, perdendo 31,2% de massa. A segunda perde 8,9% e a terceira 26,3%. A curva DTA, apresentou eventos térmicos característicos dos compostos de partida. O primeiro evento é atribuído à transição de fase da TRIS em 135,6 °C (T_{onset}). O segundo é referente à fusão simultânea dos compostos de partida em 163,3 °C (T_{onset}). Posteriormente, ocorreu o início de decomposição do material em 179,1 °C (T_{onset}).

Nas Figuras 28 (E) e (F) apresentam as curvas TG/DTG-DTA do co-amorfo de CAN-TRIS (1,0:1,5) por ELS e da MF na mesma proporção molar, respectivamente. Nas curvas TG/DTG da Figura 28 (E), ocorreram três eventos de perda de massa que se refere à decomposição, onde estão descritas na Tabela 14. Com isso, o co-amorfo apresentou boa estabilidade térmica em até 158,0 °C. A curva DTA apresentou um deslocamento na linha de base relacionada a T_g em torno de 78,9 °C. Como também,

não apresentou evento de fusão. E essa temperatura de T_g alta indica boa estabilidade estrutural do co-amorfos CAN-TRIS (1,0:1,5), assim como mostrado anteriormente por DRXP. Depois disso, os eventos que ocorreram são atribuídos à decomposição. Uma vez que, ocorreram perdas de massa nas mesmas temperaturas, iniciando em 198,9 °C (T_{onset}). A Figura 28 (F) mostra os eventos térmicos da mistura física na proporção molar de 1,0:1,5. Nas curvas TG/DTG ocorreram três eventos de perdas de massa atribuídos à decomposição, onde a primeira perda de massa ocorreu em dois estágios. Esses eventos estão descritos na Tabela 14. A curva DTA apresentou alguns eventos característicos do fármaco e coformador. O primeiro se refere à transição de fase da TRIS em 134,0 °C (T_{onset}). O segundo evento é referente à fusão simultânea dos compostos de partida em 151,6 °C (T_{onset}). O terceiro evento é atribuído ao evento do início de decomposição da mistura física em 181,1 °C (T_{onset}).

Nas Figuras 28 (G) e (H) apresentam as curvas TG/DTG-DTA do co-amorfo CAN-TRIS (1,0:2,0) por ELS e da mistura física na proporção molar de 1,0:2,0, respectivamente. As curvas TG/DTG do co-amorfo, mostra que ocorreram dois eventos de perda de massa atribuídos à decomposição do material, que estão descritos na Tabela 14. Através da curva TG, foi possível verificar que o co-amorfo apresentou boa estabilidade térmica em até 155,1 °C. A curva DTA apresentou um deslocamento na linha de base relacionada a T_g em torno de 68,9 °C. Como também, não apresentou evento de fusão. Apesar de apresentar o evento de T_g , este co-amorfo é o menos estável estruturalmente, pois a temperatura se apresentou menor em relação as outras, correlacionando com os resultados por DRXP (Figura 21), ficando estável por 21 dias. Além disso, esse co-amorfo apresentou dois eventos térmicos na curva DTA, que estão apresentados na Tabela 15. No qual, os eventos são característicos da decomposição do material iniciando em 191,5 °C e 360,7 °C (T_{onset}), respectivamente, já que nesta faixa de temperatura ocorreu perda de massa do material. Na Figura 28 (H) mostra eventos térmicos para a mistura física de CAN-TRIS (1,0:2,0). Nas curvas TG/DTG ocorreram três eventos referente à perda de massa atribuídos à decomposição do material, que estão apresentados na Tabela 14. Na curva DTA ocorreu um primeiro evento endotérmico que é atribuído à transição de fase da TRIS em 130,8 °C (T_{onset}). O evento de transição da TRIS teve mais evidência do que o evento de fusão, pois ela se encontra em maior quantidade nessa proporção molar. Depois disso, ocorreu o início de decomposição do material em 160,2 °C (T_{onset}).

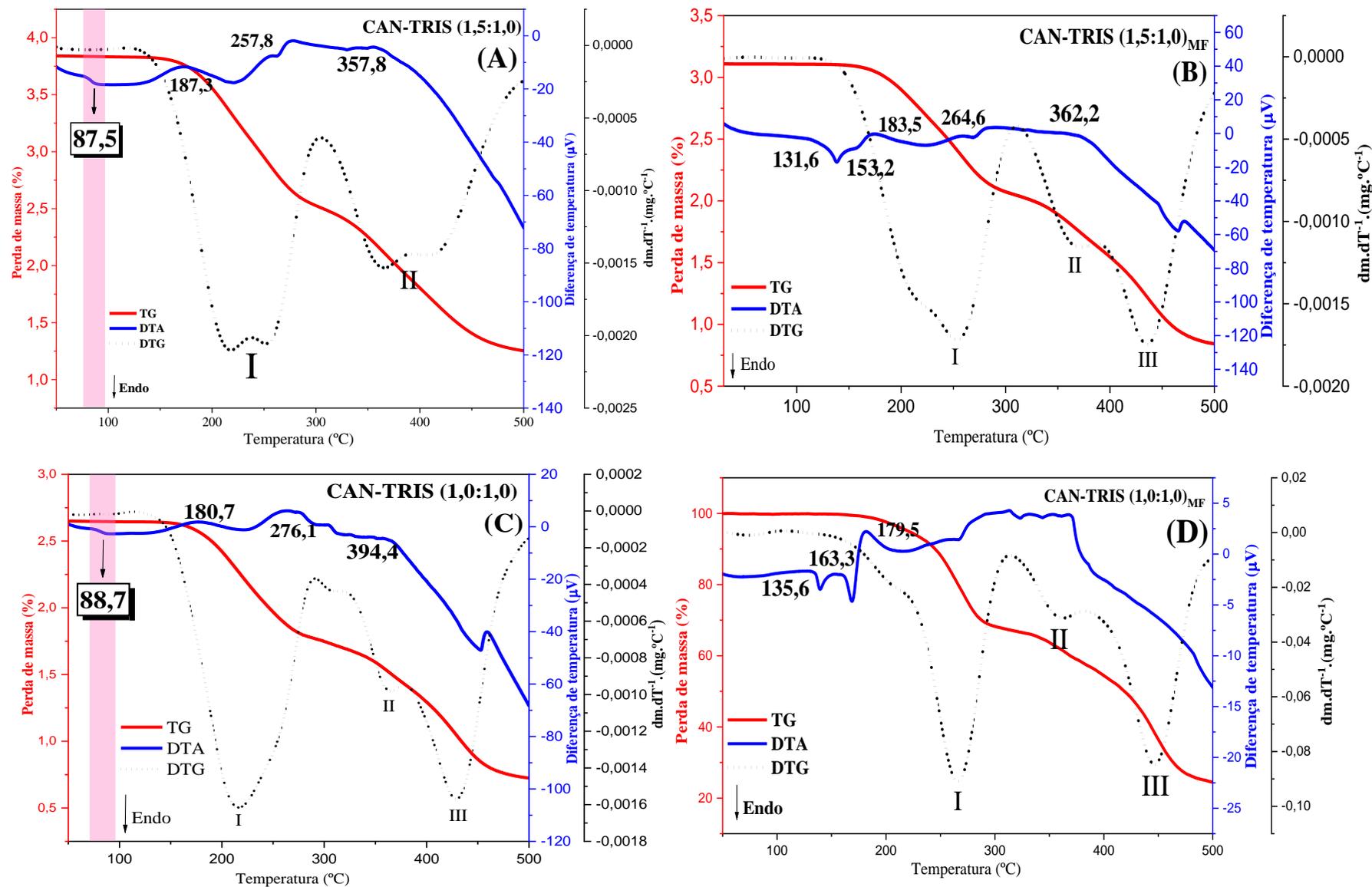


Figura 27 - Curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos e misturas físicas (MF): CAN-TRIS (1,5:1,0) (A); CAN-TRIS (1,5:1,0)_{MF} (B); CAN-TRIS (1,0:1,0) (C); CAN-TRIS (1,0:1,0)_{MF} (D);

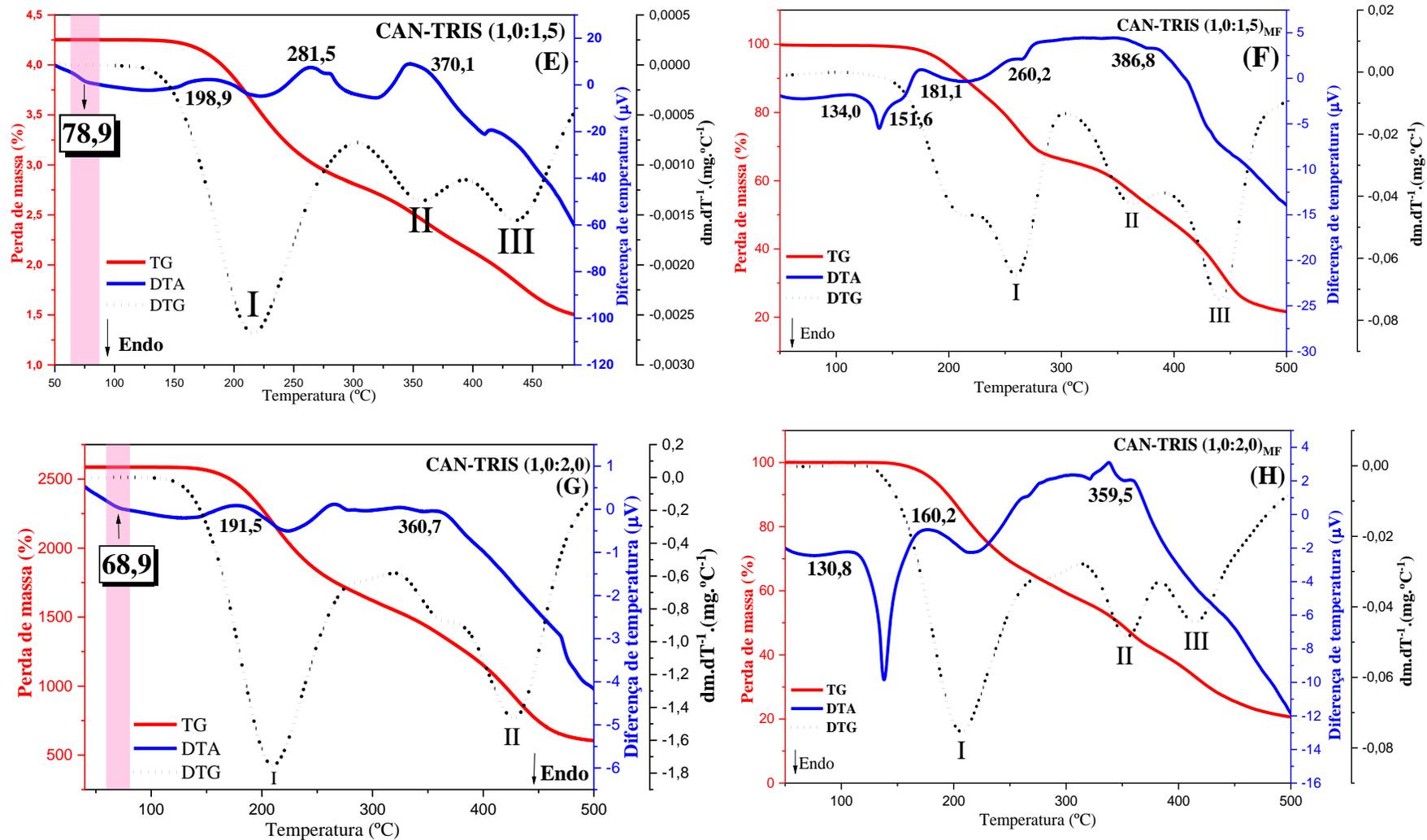


Figura 28 - Curvas TG/DTG-DTA dos co-amorfos e misturas físicas (MF): CAN-TRIS (1,0:1,5) (E); CAN-TRIS (1,0:1,5)_{MF} (F); CAN-TRIS (1,0:2,0) (G); CAN-TRIS (1,0:2,0)_{MF} (H);

Tabela 14 - Eventos térmicos observados na curva TG/DTG para os compostos de partida CAN e TRIS, das dispersões sólidas CAN-TRIS e das suas respectivas misturas físicas

Amostra	Eventos	Faixa de Temperatura (°C)	Δm		Resíduo %
			mg	%	
CAN _{REC}	I	215,1 – 294,0	4,618	28,5	71,5
	II	331,0 – 376,0	4,118	8,0	63,5
	III	399,1 – 464,0	2,898	18,8	44,7
(1,5:1,0)	I	131,2 – 300,7	2,528	34,0	66,0
	II	310,6 – 456,6	1,407	29,2	70,8
(1,5:1,0) _{MF}	I	166,9 – 310,0	2,082	32,9	67,1
	II	318,9 – 388,3	1,687	12,7	87,3
	III	396,9 – 462,3	1,089	19,2	80,8
(1,0:1,0)	I	163,3 – 289,9	1,803	31,9	68,1
	II	294,1 – 379,2	1,464	12,8	87,2
	III	385,8 – 462,4	0,878	22,1	77,9
(1,0:1,0) _{MF}	I	185,1 – 309,7	3,318	31,2	68,8
	II	325,3 – 383,1	2,888	8,9	91,1
	III	402,2 – 472,8	1,614	26,3	73,3
(1,0:1,5)	I	147,4 – 300,3	2,816	33,5	66,7
	II	317,8 – 386,4	2,317	11,7	88,3
	III	398,6 – 459,7	1,803	12,1	87,9
(1,0:1,5) _{MF}	I	165,2 – 296,9	2,702	32,2	67,8
	II	333,8 – 386,8	2,215	12,2	87,9
	III	403,6 – 465,2	1,355	21,5	78,5
(1,0:2,0)	I	89,3 – 142,7	6,999	11,5	88,4
	II	201,7 – 295,6	3,420	45,2	54,7
(1,0:2,0) _{MF}	I	159,4 – 243,0	3,295	27,5	72,4
	II	332,3 – 372,1	2,814	10,5	89,4
	III	394,1 – 436,5	2,336	10,5	89,5
TRIS _{REC}	I	196,5 – 278,2	0,359	92,1	7,9

Tabela 15 - Eventos térmicos observados na curva DTA para os compostos de partida CAN e TRIS, das dispersões sólidas CAN-TRIS e das suas respectivas misturas físicas

Amostra	Eventos	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ.mol ⁻¹)
		T _{ONSET}	T _{PICO}	T _{ENDSET}	
CAN _{REC}	Fusão	163,6	170,4	174,9	- 142,8
	Decomposição	174,7	183,1	197,7	237,1
	Decomposição	228,4	254,5	267,8	- 136,7
	Decomposição	323,1	348,2	353,1	- 77,9
	Decomposição	435,7	450,7	455,2	- 152,6
(1,5:1,0)	Decomposição	187,3	220,7	246,2	- 333,9
	Decomposição	257,8	261,9	268,9	- 16,2
(1,5:1,0) _{MF}	Trans. de fase	131,6	138,3	143,2	- 153,0
	Fusão	153,2	167,4	170,6	- 31,23
	Decomposição	183,5	223,8	251,9	- 272,0
	Decomposição	264,6	268,7	279,2	- 52,3
(1,0:1,0)	Decomposição	180,7	220,7	251,6	- 379,4
	Decomposição	302,1	351,8	356,6	- 261,7
	Decomposição	394,4	452,7	456,9	- 662,1
(1,0:1,0) _{MF}	Trans. de fase	135,6	139,4	144,1	- 38,7
	Fusão	163,3	168,7	172,0	- 85,5
	Decomposição	179,5	181,7	202,7	- 55,1
(1,0:1,5)	Decomposição	198,9	222,0	258,6	- 557,7
	Decomposição	281,5	317,6	343,2	- 786,9
	Decomposição	370,1	409,8	413,1	- 232,3
(1,0:1,5) _{MF}	Trans. de fase	134,0	138,1	143,5	- 84,1
	Fusão	151,6	164,4	165,3	- 17,5
	Decomposição	181,1	213,0	242,9	- 446,5
	Decomposição	260,2	276,2	273,0	- 38,5
(1,0:2,0)	Decomposição	191,5	223,5	258,9	- 377,7
	Decomposição	360,7	360,8	478,8	- 92,9
(1,0:2,0) _{MF}	Trans. de fase	130,8	138,1	146,1	- 641,0
	Decomposição	160,2	176,7	217,8	83,83
TRIS _{REC}	Trans. de fase	134,8	141,1	154,6	- 235,0
	Fusão	169,9	173,5	177,7	- 11,7
	Decomposição	236,7	260,7	270,9	- 310,1

5.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras também foram submetidas à caracterização térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura 29 apresenta as curvas DSC obtidas experimentalmente para o CAN_{REC}, TRIS_{REC}, CAN-TRIS (2,5:1,0), (2,0:1,0), (1,5:1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5) e (1,0:2,0). Os eventos observados nestas curvas estão sumarizados na Tabela 17.

O CAN_{REC} apresentou um evento endotérmico de fusão em temperatura de 164,3 °C (T_{onset}), e posteriormente, observou-se uma larga inflexão (exotérmica) associada ao início de decomposição deste composto, característico da Forma I do CAN [51], assim como mostrado anteriormente na curva DTA (Figura 23 (A)). Alguns pesquisadores como Lu et. al (2019), analisaram termicamente o fármaco CAN por DSC, onde, a temperatura de fusão foi de 170° [16]. Também, Shaikh et. al (2011), analisaram o mesmo composto, onde ocorreu um evento endotérmico referente a fusão em 162,4 °C, depois desse evento, ocorreu a decomposição [57]. Assim, foi possível perceber que os acontecimentos ocorridos neste estudo estão próximos com os da literatura.

Para a TRIS_{REC}, ocorreram dois eventos endotérmicos, o primeiro se refere a transição de fase sólido – sólido ($\alpha \rightarrow \gamma$) em 134,7 °C (T_{onset}) [65]. O segundo é referente à fusão em de 171,7 °C (T_{onset}). Os valores de temperaturas observados são próximos aos valores encontrados na literatura, que apresentam eventos de transição de fase em torno de 135,0 °C e evento de fusão em 171,0 °C [68], 136,6 °C e 172,9 °C [96].

Nas proporções molares de (2,5:1,0) e (2,0:1,0) ocorreram dois eventos térmicos. O primeiro evento endotérmico é atribuído à fusão em 144,5 °C (T_{onset}) e 141,9 °C (T_{onset}), respectivamente. As temperaturas de fusão estão antecipadas, pois estão associadas a mistura de material amorfo com cristalino, como mostra os resultados de DRXP. Indicando que não estão na estequiometria ideal. Com isso, ambas apresentam excesso do CAN. O segundo evento exotérmico é referente ao início de decomposição em 160,8 °C (T_{onset}) e 163,9 °C (T_{onset}), respectivamente.

Os co-amorfos de CAN-TRIS nas proporções molares de 1,5:1,0; 1,0:1,0; 1,0:1,5 e 1,0:2,0, foi possível observar a ausência dos eventos de fusão, como mostrou as curvas DTA anteriormente. Sendo essa uma característica de materiais amorfos. Além disso, para estes materiais há presença do evento de transição vítrea (T_g), em torno de 81,3 °C, 88,9 °C, 75,4 °C e 64,4 °C respectivamente. Confirmando sua boa estabilidade estrutural evidenciada por DRXP. No entanto, a razão molar de 1,0:2,0

apresentou T_g menor em relação as outras assim como na curva DTA (Figura 28G), mostrando que essa proporção é a menos estável estruturalmente. Visto que, materiais amorfos com T_g acima de $65,0\text{ }^\circ\text{C}$ tendem a apresentar melhor estabilidade estrutural e química, pois exibem menor mobilidade molecular e fracas interações intermoleculares, o que favorece maior interação com moléculas de água aumentando dessa forma a solubilidade dos compostos de partida presentes nos co-amorfos [183].

Com isso, a mudança do comportamento térmico dos compostos de partida com o apresentado pelos materiais amorfos indica alteração quanto a mobilidade molecular do sistema, com a presença de ligações intermoleculares mais fracas que são pertinentes ao favorecimento de melhoria na interação das moléculas do CAN com a água tornando mais solúvel neste solvente. Como também, uma alta T_g , como encontrado para os co-amorfos de CAN-TRIS (1,5:1,0), (1,0:1,0) e (1,0:1,5) (Curvas DTA e DSC), indica baixa mobilidade molecular entre os combinantes do novo material, contribuindo para uma estabilidade maior da formulação [184, 185].

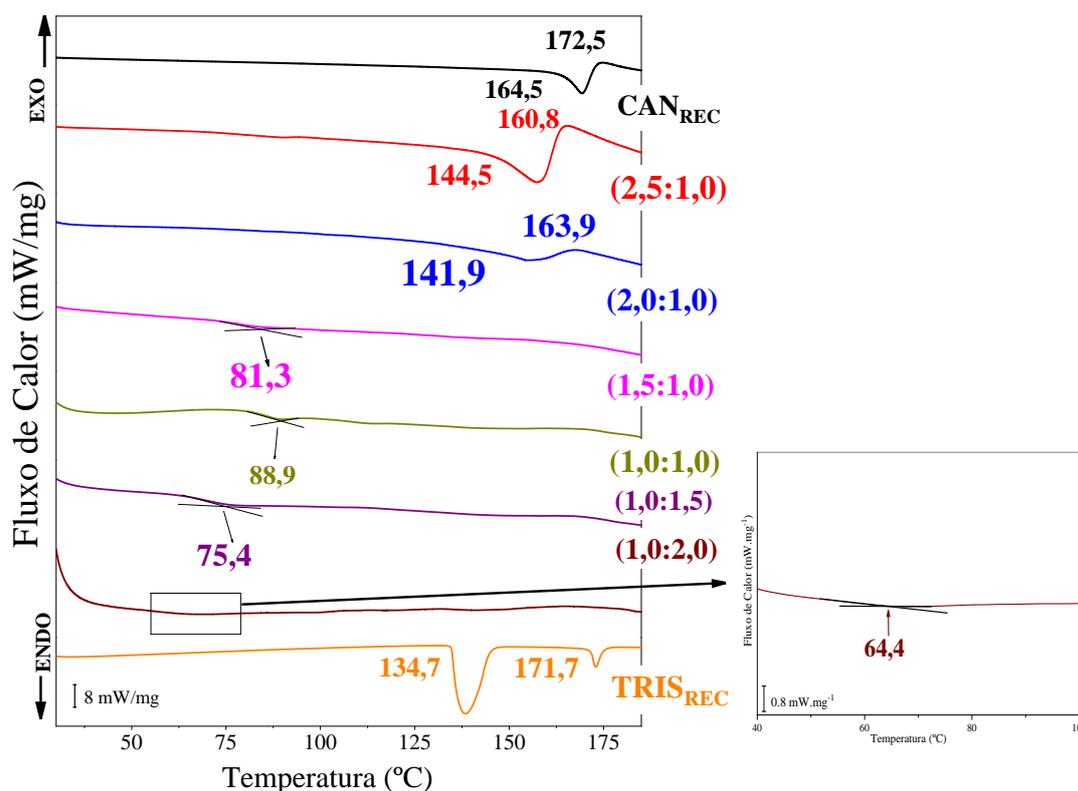


Figura 29 - Curvas DSC dos compostos de partida (CAN_{REC} e TRIS_{REC}) e das misturas binárias de CAN-TRIS.

Para avaliar se as formas co-amorfas apresentam interações entre os componentes, as T_{gs} experimentais foram comparadas com as T_{gs} teóricas calculadas a partir da equação de Gordon-Taylor. A TRIS foi amorfizada em um estudo anterior e apresentou uma T_g em torno de 44,5 °C [68] e o CAN foi amorfizado durante este estudo (item 4.3.4) apresentando T_g em 48,4 °C. De acordo com os cálculos realizados, comparando as T_{gs} teóricas dos co-amorfos de CAN-TRIS com as T_{gs} experimentais, indicou um desvio positivo. Este alto desvio positivo sugere que existem fortes interações moleculares entre os componentes nas formulações co-amorfas, apontando que estas dispersões sólidas possuem uma boa estabilidade estrutural, como mostrado anteriormente nos resultados de DRXP [34]. Desvios semelhantes à T_g teórica foram encontrados em outras formulações de co-amorfos [68]. A Tabela 16 apresenta os resultados dos cálculos efetuados.

Tabela 16 - Resultados dos cálculos realizados para T_g teórica dos co-amorfos de CAN-TRIS

Co-amorfos CAN-TRIS	T_g (°C) experimental	T_g (°C) Teórica	Diferença (°C)
(1,5:1,0)	81,3	44,6	36,7
(1,0:1,0)	88,9	46,2	42,7
(1,0:1,5)	75,4	45,8	29,6
(1,0:2,0)	64,4	45,4	19,0

A Figura 30 apresenta as curvas DSC dos compostos de partida e das misturas físicas nas mesmas proporções molares dos co-amorfos. Nas curvas DSC das misturas físicas de CAN-TRIS de (1,5:1,0) a (1,0:2,0) foi possível observar que ocorreu eventos térmicos característicos dos compostos de partida, indicando que apenas o contato físico, não foi o bastante para ocorrer a interação. Como mostrado anteriormente nos resultados de DRXP, FT-IR e na curva DTA. Em ambos ocorreram um primeiro evento endotérmico em torno de 134 °C referente à transição de fase da TRIS. Nas proporções molares de 1,5:1,0; 1,0:1,0 e 1,0:1,5 ocorreu um evento um segundo evento endotérmico em torno de 146, 157 e 150 °C (T_{onset}), atribuídos à fusão simultânea do CAN e da TRIS. Visto que, as temperaturas de fusão dos mesmos são bem próximas.

No entanto na proporção molar de 1,0:2,0 não apresentou esse evento de fusão, visto que, o evento de transição da TRIS teve mais evidência, pois ela se encontra em maior quantidade nessa proporção molar. Como mostrou anteriormente na curva DTA. E nas proporções molares de 1,5:1,0 e 1,0:1,0 apresentou um terceiro evento exotérmico

se referindo ao início de decomposição do material em 166,2 °C e 170,7 °C (T_{onset}). Sendo o mesmo evento ocorrido na curva do CAN em 172,5 °C (T_{onset}).

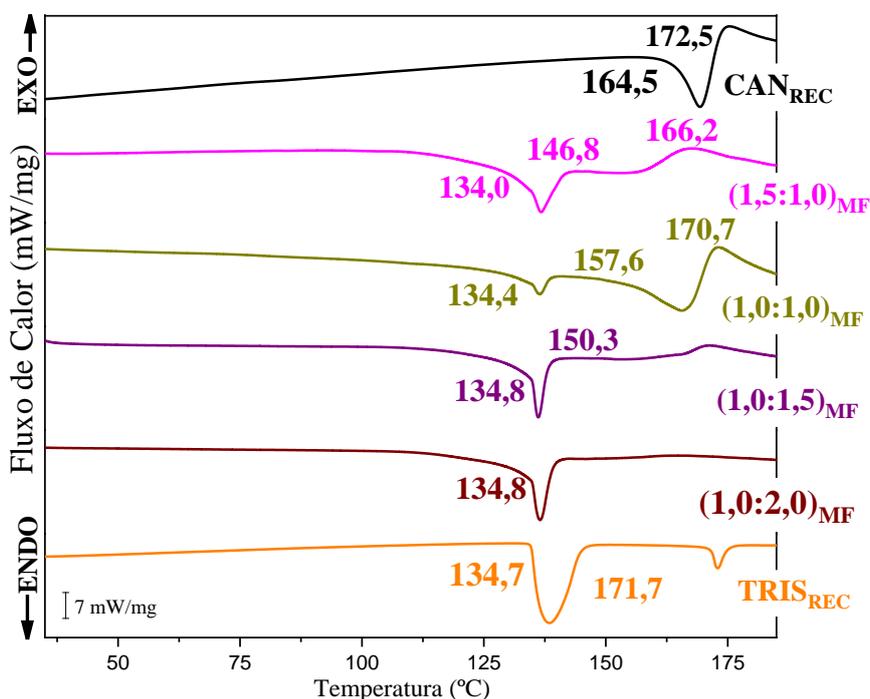


Figura 30 - Curvas DSC dos compostos de partida (CAN_{REC} e $TRIS_{REC}$) e das MFs.

Tabela 17 - Eventos térmicos observados na curva DSC para os compostos de partida CAN e TRIS, das dispersões sólidas CAN-TRIS e das suas respectivas misturas físicas

Amostra	Eventos	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ.mol ⁻¹)
		T_{ONSET}	T_{PICO}	T_{ENDSET}	
CAN_{REC}	Fusão	164,5	169,2	171,5	- 49,7
	Decomposição	172,5	174,7	179,4	12,0
(2,5:1,0)	Fusão	146,1	155,3	160,7	- 62,8
	Decomposição	160,8	164,0	208,0	18,9
(2,0:1,0)	Fusão	151,4	154,7	165,6	- 49,4
	Decomposição	163,9	167,5	171,2	5,5
(1,5:1,0)	-	-	-	-	-
(1,5:1,0) _{MF}	Trans. De fase	134,0	136,7	141,2	- 35,1
	Fusão	146,8	153,6	160,5	- 7,8
	Decomposição	166,2	167,7	174,4	12,9
(1,0:1,0)	-	-	-	-	-
(1,0:1,0) _{MF}	Trans. de fase	134,4	136,4	137,8	- 5,0
	Fusão	157,6	165,5	170,2	- 33,9
	Decomposição	170,7	173,1	178,4	8,2
(1,0:1,5)	-	-	-	-	-
(1,0:1,5) _{MF}	Trans. de fase	134,8	136,1	138,0	- 29,1
	Fusão	150,3	152,7	168,1	- 8,6
(1,0:2,0)	-	-	-	-	-
(1,0:2,0) _{MF}	Trans. de fase	134,8	136,5	138,9	- 52,7
	$TRIS_{REC}$	134,7	138,4	144,6	- 45,5
	Fusão	171,7	172,9	175,0	- 4,1

5.3.6 Ensaio de Solubilidade aquosa

O ensaio de solubilidade aquosa realizado neste trabalho permitiu obter a hidrossolubilidade do CAN presente nos co-amorfos CAN-TRIS e compará-la com a solubilidade do CAN_{BLC} e do CAN presente na mistura física CAN-TRIS (1:1)_{MF}. A quantificação do CAN solúvel no meio aquoso realizada a partir do método espectrofotométrico, como proposto por Melo et. al (2020) [186]. Para tanto, foi obtida uma curva analítica, em três repetições de cada ponto (Figura 31A) na faixa de concentração de $2,00 \times 10^{-3}$ a $1,50 \times 10^{-2}$ mg.mL⁻¹ de CAN (Tabela 17). Os espectros de absorção molecular médios (n=3) de cada um destes pontos (Figura 31B) foram obtidos na faixa de 200-400 nm, cujo comprimento de onda máximo foi 255 nm. Nesse comprimento de onda, a TRIS (coformador) não apresentou absorção molecular como mostrado na Figura 2 (Apêndice II).

O coeficiente de variação percentual foi calculado de acordo com a realização em três repetições (n=3) de cada ponto da curva analítica e apontaram uma variação inferior a 5,0%, indicando boa precisão analítica. Esta curva forneceu a seguinte equação da reta: $y = (0,02357) + (50,35011).X$, e apresentou um bom coeficiente de determinação ($R^2 = 0,9960$), indicando uma boa linearidade do método utilizado [187]. Assim, a partir desta equação foi possível a determinação do CAN (mg.mL⁻¹) solúvel no meio solução tampão fosfato, (pH = 6,8) proveniente das amostras analisadas neste trabalho.

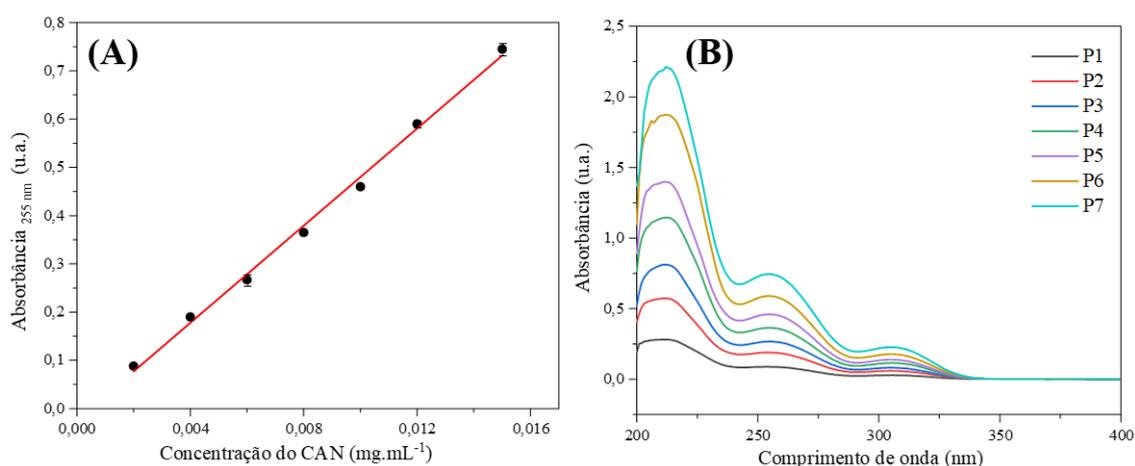


Figura 31 - (A) Curva analítica obtida em três repetições para cada ponto (P) e utilizada para determinação do CAN e (B) Espectros médios de absorção molecular para cada um dos pontos (P) da curva analítica.

Tabela 18 - Pontos da curva analítica com suas respectivas concentrações de CAN obtidas por diluição da solução estoque (25,0 mg.mL⁻¹)

Ponto	Concentração final (mg.mL ⁻¹)	Absorbância (255 nm) ^a	CV (%) ^b
1	2,00x10 ⁻³	0,088 ± 0,003	3,4
2	4,00x10 ⁻³	0,190 ± 0,005	2,7
3	6,00x10 ⁻³	0,267 ± 0,012	4,4
4	8,00x10 ⁻³	0,365 ± 0,005	1,4
5	1,00x10 ⁻²	0,460 ± 0,005	1,2
6	1,20x10 ⁻²	0,590 ± 0,007	1,2
7	1,50x10 ⁻²	0,745 ± 0,013	1,8

^a Absorbância média ± desvio padrão (n = 3), ^b CV (%) = coeficiente de variação porcentual

Os resultados obtidos a partir do ensaio de solubilidade aquosa do CAN presente nas diferentes amostras são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 - Estudo da solubilidade do CAN_{BLC}, do CAN presente na mistura física CAN-TRIS_{MF} (1,0:1,0) e do CAN presente nos co-amorfos de CAN-TRIS

Amostra	Solubilidade do CAN (mg.mL ⁻¹)	CV (%) ^b
	Média ± DP ^a	
CAN _{BLC}	4,00x10 ⁻³ ± 0,10 ₄ x10 ⁻³	2,6
CAN-TRIS (1,0:1,0) _{MF}	2,03x10 ⁻² ± 0,51 ₇ x10 ⁻²	2,5
CAN-TRIS (1,5:1,0)	1,24x10 ⁻² ± 0,03 ₈ x10 ⁻²	3,0
CAN-TRIS (1,0:1,0)	1,44x10 ⁻² ± 0,03 ₂ x10 ⁻²	2,1
CAN-TRIS (1,0:1,5)	6,60x10 ⁻² ± 0,18 ₄ x10 ⁻²	3,0
CAN-TRIS (1,0:2,0)	16,73x10 ⁻² ± 0,39 ₃ x10 ⁻²	2,3

^a Absorbância média ± desvio padrão (n=3), ^b coeficiente de variação porcentual.

A solubilidade do CAN_{BLC} (base livre cristalina) em tampão fosfato (pH = 6,8) foi próxima da solubilidade do CAN relatada por Campos et. al (2018) [10]. A solubilidade do CAN presente na mistura física de CAN-TRIS_{MF} (1,0:1,0) apresentou um aumento de 1,02% em relação ao CAN_{BLC}, isso ocorreu devido à presença da TRIS no meio, no entanto, não aumentou de forma significativa. Os valores de solubilidade deste fármaco nos co-amorfos nas razões molares de 1,5:1,0; 1,0:1,0; 1,0:1,5 e 1,0:2,0 tiveram um aumento de 3,1; 3,6; 15,2 e 42,1 vezes, respectivamente, em relação ao valor apresentado pelo CAN_{BLC}. Estes resultados indicam que as DSFs obtidas neste trabalho favorecem o aumento da solubilidade do CAN em meio aquoso à medida que a concentração da TRIS é maior, visto que a TRIS é altamente solúvel em água. Além disso, os materiais amorfos tendem a ser mais hidrossolúveis que materiais cristalinos. Isso ocorreu devido à falta de ordem estrutural de longo alcance observada nas formas

amorfas (tais como os co-amorfos) em relação às formas cristalinas, e, com isso, elas apresentam vantagens, tais como uma maior hidrossolubilidade, contribuindo para o aumento da sua biodisponibilidade [39].

Este aumento de solubilidade também foi observado em outros trabalhos utilizando a TRIS como coformador. A tolbutamida (TBM) presente no co-amorfo TBM-TRIS (1:1) foi 2,0 vezes mais solúvel que a TBM_{BLC} [188] e a rifampicina (RIF) presente no co-amorfo RIF-TRIS (2:1) foi 5,5 vezes maior que aquela apresentada pela RIF_{BLC} [70].

Dos estudos de solubilidade em equilíbrio presentes na literatura, o trabalho voltado para a classificação biofarmacêutica do candesartan cilexetila foi o realizado por Darwhekar, Jain e Chouhan (2012) [189]. Estes autores também o classificaram como de baixa solubilidade pelo SCB, apesar dos valores relatados serem significativamente superior aos encontrados neste trabalho. Além disso, Campos et. al (2018) [10], também fez um estudo de solubilidade do CAN em tampão fosfato pH = 6,8, no qual, o resultado foi próximo do apresentado neste trabalho. Estas proximidades e divergências podem estar relacionadas com as diferentes condições experimentais utilizadas pelos autores.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dispersões sólidas de fármacos se tornaram uma grande estratégia para melhorar a hidrossolubilidade, a biodisponibilidade oral e a eficácia terapêutica de fármacos poucos hidrossolúveis. Neste estudo, foi possível realizar a obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do candesartan cilexetila, sendo estes do tipo co-amorfos de CAN-TRIS (1,5;1,0), (1,0;1,0), (1,0;1,5) e (1,0;2,0), utilizando o trometamina como coformador através da metodologia de evaporação lenta de solvente. E a obtenção em diferentes proporções molares do CAN, permite o melhor ajuste de doses para o tratamento de hipertensão.

Inicialmente para a obtenção destes materiais, foi realizado o estudo computacional por DFT dos compostos de partida (CAN e TRIS) para identificar os possíveis grupos funcionais que são propensos a interação intermolecular. Foi possível obter os vetores de momento dipolar, mapas de potencial eletrostático (MPE), energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como o GHF e os índices de reatividade. Este estudo demonstrou que os compostos podem interagir a partir de ligações de hidrogênio.

Os resultados obtidos por DRXP confirmaram a obtenção de dispersões sólidas amorfas, por não apresentarem picos nos seus padrões de difração, somente a presença de halos. Por se tratar de materiais amorfos, os co-amorfos CAN-TRIS (1,5;1,0), (1,0:1,0), (1,0:1,5) e (1,0:2,0) tiveram suas estabilidades investigadas.

As análises dos co-amorfos obtidas por FT-IR e ER também indicaram a ocorrência de interações intermoleculares, pois os espectros apresentaram diferenças significativas em relação aos espectros apresentados pelos compostos de partida e misturas físicas (FT-IR) destes compostos. Onde foi possível observar ausências, deslocamentos e alargamentos das bandas vibracionais pertencentes aos CAN e a TRIS, indicando a interação por ligação de hidrogênio, corroborando com os resultados obtidos via estudo DFT.

Mediante à técnica de DTA e DSC realizada para os co-amorfos, não foram constatados eventos de fusão ou eventos similares apresentados pelos compostos de partida. Além disso, foram determinadas as temperaturas de transição vítrea na curva DTA para as proporções molares CAN-TRIS 1,5;1,0 a 1,0:2,0, em torno de 87,5; 88,5; 78,9; e 68,9 °C, respectivamente. Como também, na curva DSC foi possível determinar a temperatura de transição vítrea para os co-amorfos em torno de 81,3; 88,9; 75,4; e 64,4 °C, respectivamente. Indicando que esses co-amorfos tem uma boa estabilidade estrutural, no entanto a razão de 1,0:2,0 se mostrou a menos estável em relação as outras, porém a mais solúvel.

A solubilidade aquosa do CAN presente nestas dispersões sólidas apresentou-se maior que a solubilidade para o CAN_{BLC}. Assim, a melhoria da solubilidade aquosa do novo material obtido neste estudo o coloca como uma alternativa altamente promissora para a melhoria do tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O aumento da solubilidade do CAN quando disperso no coformador TRIS favorecerá o aumento da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica deste fármaco, bem como irá corroborar para a redução dos seus efeitos colaterais e da taxa de abandono da terapia medicamentosa destas doenças.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Dar continuidade aos estudos da estabilidade estrutural dos co-amorfos em função do tempo por DRXP;
- Realizar os ensaios de perfil de dissolução *in vitro*;
- Realizar os ensaios *in vivo*.

REFERÊNCIAS

1. ASKELAND, D. R.; WRIGHT, W. J.; *Ciência e Engenharia dos Materiais*. 4. ed. Cengage Learning: São Paulo (SP), 2023. 5-7 p.
2. LACERDA, D. S.; LIONZO, M.; Aspectos atuais da biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade: um enfoque sobre a sinvastatina. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*. n. 5/6, v. 24, p. 3-9, 2011.
3. GIRI, T. K.; KUMAR, K.; ALEXANDER, A.; AJAZUDDIN; BADWAIK, H.; TRIPATHI, D. K.; A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. n. 50, v. 2, p.147-159, 2012. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2012.07.002.
4. RIEKES, M. K.; *Nimodipino: do polimorfismo à obtenção de dispersões sólidas amorfas destinadas ao tratamento da hipertensão arterial*. 2013. 102 p. Dissertação (mestrado). Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina.
5. HALADKAR, M. N. N.; KABADE, M. R. A.; GAVHANE, Y. N.; Surface Solid Dispersion Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*. n. 8, v. 2, p. 720-729, 2023. DOI: 10.35629/7781-0802720729.
6. NOBRE, F.; COELHO, E. B.; LOPES, P. C.; GELEILETE, T. J. M.; Hipertensão arterial sistêmica primária. *Revista Medicina Ribeirão Preto*. n. 43, v. 3, p. 72-256, 2013.
7. DIAS, G. S.; COSTA, M. C. B.; FERREIRA, T. N.; FERNANDES, V. S.; SILVA, L. L.; JUNIOR, L. M. S.; BARROS, M. S. V. S. M.; HELIOTÉRIO, M. C.; Factors Associated with Hypertension among Adults in Brazil: An Integrative Review. *Brazilian Journal of Development*. n. 1, v. 7, p. 963-978, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n1-064.
8. MELO, A. F.; FERREIRA, T. R.; FERREIRA, C. P.; et al. Perfil epidemiológico da hipertensão arterial sistêmica em uma população da zona urbana do Maranhão. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. n. 1, v. 18, p. 1-10, 2018. DOI: 10.25248/reas.e125.2019.
9. SOARES, N. J. S.; REGO, A. S.; CHAGAS, D. C. C.; LOUREIRO, F. H. F.; ROCHA, P. C.; ALVES, M. T. S. S. B.; Hipertensão arterial sistêmica no Maranhão: prevalência e fatores associados. *Revista de Pesquisa em Saúde*. n. 13, v. 3, p. 27-31, 2012.
10. CAMPOS, D. P.; SILVA-BARCELLOS, N. M.; LIMA, R. R.; et al. Polymorphic and quantum chemistry characterization of candesartan cilexetil: importance for the correct drug classification According to Biopharmaceutics Classification System. *AAPS PharmSciTech*. v. 19, p. 3019-3028, 2018. DOI: 10.1208/s12249-018-1129-6.
11. OKUR, M. E.; KARANTAS, I. D.; OKUR, N. U.; SIAFAKA, P. I.; Hypertension in 2017: Update in Treatment and Pharmaceutical Innovations. *Current Pharmaceutical Design*. n. 23, v. 44, p. 6795-6814, 2017. DOI: 10.2174/1381612823666170927123454.

12. ROCHA, A. S.; PINHO, B. A. T. D.; LIMA, É. N.; Hipertensão arterial entre idosos: comparação entre indicadores do Ceará, do Nordeste e do Brasil. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. v. 34, p. 1-8, 2021. DOI: 10.5020/18061230.2021.10795.
13. PINTO, J. M. O.; LEAO, A. F.; RIEKES, M. K.; FRANCA, M. T.; STULZER, H. K.; HPMCAS As an Effective Precipitation Inhibitor in Amorphous Solid Dispersions of The Poorly Soluble Drug Candesartan Cilexetil. *Carbohydrate Polymers*. v. 184, p. 199-206, 2018. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.12.052.
14. SAINI, G.; KUMAR, S.; Formulation And Optimization Of Mouth Dissolving Tablets Of Candesartan Cilexetil By Lyophilization Method Using Skimmed Milk. *World Journal of Pharmaceutical reserarch*. v. 4, n. 8, p. 2773-2797, 2015.
15. POUDEL, S.; KIM, D.W.; Developing pH-Modulated Spray Dried Amorphous Solid Dispersion of Candesartan Cilexetil with Enhanced In Vitro and In Vivo Performance. *Pharmaceutics*. n. 13, v. 4, p. 1-18, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040497.
16. LU, J.; ZHENG, M.; KONG, R.; PANG, J.; ZHU, X.; Enhancing Solubility of Candesartan Cilexetil by Co-milling; Preparation of Candesartan Cilexetil-glycyrrhizic Acid Composite. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. n. 81, v. 2, p. 211-218, 2019. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.500.
17. ROCHA-LEÃO, M. H. M.; DANTAS, F. M. L.; FRANCO, P. H. R.; BEATRICE, C. A. G.; MARCOMINI, A. L.; MOTTA, A. C.; SALES, D. L.; Uma Breve Abordagem Sobre As Dispersões Sólidas. *Semioses*. n. 3, v. 12, p. 72-92, 2018. DOI: 10.15202/1981996x.2018v12n3p72.
18. FERRAZ, L. R. M; ALVES, A. E. G.; et al. Estratégias de inovação tecnológica para o tratamento específico da doença de Chagas à base de Benznidazol. *Acta Trópica*, v. 185, pág. 127-132, 2018.
19. KUMARI, R.; CHANDEL, P.; KAPOOR, A.; Paramount Role of Solid Dispersion in Enhancement of Solubility. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. n. 3, v. 1, p. 78-89, 2013.
20. 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*. n. 1, v. 117, p. 25-46, 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.03.002.
21. 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 desenvolvimentos de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. n. 33, v. 1, p. 17-25, 2012.
22. BIJAY KUMAR, Y.; ATIF, K.; RATTAN DEEP, S.; Cocrystals: A Complete Review on Conventional and Novel Methods of Its Formation and Its Evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. n. 7, v. 12, p. 68-74, 2019. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33648.

23. THAKURIA, R.; SARMA, B.; Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. *Crystals*. n. 8, v. 2, p. 101, 2018. DOI: 10.3390/cryst8020101.
24. SOUZA, K. C. D.; *Preparação e Caracterização de Estruturas Polimórficas da Talbutamina e Nifedipina*. 2005. 91 p. Dissertação (mestrado). Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Fluminense – Niterói.
25. BEZZON, V. D. N.; ANTONIO, S. G.; PAIVA-SANTOS, C. O.; Limits of Visual Detection for Finasteride Polymorphs in Prepared Binary Mixtures: Analysis by X-ray Powder Diffraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 103, p. 3567-3575, 2014. DOI: 10.1002/jps.24148.
26. SANTOS, A. L.; CHIERICE, G. O.; ALEXANDER, K.; Riga, A; Ellen Mathews. Characterization of the raw essential oil eugenol extracted from *Syzygium aromaticum* L. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 96, p. 821-825, 2009. DOI: 10.1007/s10973-009-0030-7.
27. NEWMAN, A.; ENGERS, D.; BATES, S.; IVANISEVIC, I.; KELLY, R. C.; ZOGRAFI, G.; Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical sciences*. n. 11, v. 97, p. 1355-77, 2012. DOI: 10.1002/jps.21352.
28. SINGH, S.; BAGHEL, R. S.; LALIT YADAV, L.; A review on solid dispersion. *International Journal of Pharmacy & Life Science*. n. 9, v. 2, p. 1078-1095, 2011.
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. 63 p. Dissertação (mestrado). Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia.
30. BEZZERRA, R. D. S.; *Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador*. 2019. 94 p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Maranhão – UFMA/PPGCM.
31. CANEVAROLO JR, S. V.; *Ciência dos polímeros*. 2 ed. Artliber Editora: SP. 2002. 277 p.
32. KANAUIA, P.; POOVIZHI, P.; NG, W. K.; TAN, R. B. H.; Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technology*. v. 285, p. 2-15, 2015. DOI: 10.1016/j.powtec.2015.05.012.
33. MIYAZAKI, T.; YOSHIOKA, S.; ASO, Y.; KAWANISHI, T.; Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature. *International Journal Pharmaceutics*. n. 1, v. 336, p. 191-5, 2007. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.052.
34. BAIRD, J. A.; TAYLOR L. S.; Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*. n. 5, v. 64, p. 396-421, 2012. DOI: 10.1016/j.addr.2011.07.009.
35. BUCKNALL, C. B.; PAUL, D. R.; Notched impact behaviour of polymer blends: Part 2: Dependence of critical particle size on rubber particle volume fraction. *Polymer*. n. 1, v. 54, p. 320-329, 2013. DOI: 10.1016/j.polymer.2012.11.019.

36. TAYLOR, L.S.; ZOGRAFI, G.; Spectroscopic Characterization of Interactions Between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions. *Pharmaceutical Research*. n. 12, v. 14, p. 1961-1698, 1997.
37. DENGALÉ, S. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; LOBMANN, K.; Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 100, p. 116-25, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.009.
38. CHIENG, N.; AALTONEN, J.; SAVILLE, D.; RADES, T.; Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. n. 1, v. 71, p. 47-54, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.06.022.
39. GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; PRIEMEL, P.; TARP JENSEN, K.; GRAESER, K.; STRACHAN, C.; RADES, T.; Amorphous drugs and dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. n. 4, v. 23, p. 403-408, 2013. DOI: 10.1016/s1773-2247(13)50057-8.
40. KARAGIANNI, A.; KACHRIMANIS, K.; NIKOLAKAKIS, I.; Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics*. n. 3, v. 10, p. 2-26, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030098.
41. SANTOS, W. M.; NÓBREGA, FE. P.; ANDRADE, J. C. ; et al. Pharmaceutical compatibility of dexamethasone with excipients commonly used in solid oral dosage forms. *Journal of Thermal Analysis And Calorimetry*. v. 145, p. 361-378, 2020. DOI: 10.1007/s10973-020-09753-1.
42. PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A.; Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. *Revista Virtual de Química*. n. 7, v. 6, p. 2080-2112, 2015. DOI: 10.5935/1984-6835.20150123.
43. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALEN JR, L. V.; *Pharmacotechnics: pharmaceutical forms and drug release systems*. 9. ed. Artmed Editora: Porto Alegre (RS), 2000. 568-568 p.
44. SINGHAL, D.; CURATOLO, W.; Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. n. 3, v. 56, p. 335-47, 2004. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.008.
45. SANTOS, J. A. B.; CHAVES JÚNIOR, J. V.; BATISTA, R. S. A.; et al. Preparation, physicochemical characterization and solubility evaluation of pharmaceutical cocrystals of cinnamic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2020. DOI: 10.1007/s10973-020-09708-6.
46. DENG, J. H.; LU, T. B.; SUN, C. C.; CHEN, J. M.; Apagliflozin-citric acid cocrystal showing better solid-state properties than dapagliflozin. *European Journal of Pharmaceutical Science*. v. 104, p. 255-261, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.04.008.
47. PATEL, J. R.; CARLTON, R. A.; NEEDHAM, T. E.; CHICHESTER, C. O.; VOGT, F. G.; Preparation, structural analysis, and properties of tenoxicam cocrystals.

- International journal of pharmaceutics*. n. 1-2, v. 436, p. 685-706, 2012. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.034.
48. OKURA, M. E.; KARANTASC, I. D.; OKURD, N. U.; SIAFAKAD, P. I.; Hipertensão em 2017: Atualização em Tratamento e Inovações Farmacêuticas. *Projeto farmacêutico atual*. v. 23, p. 6795-6814, 2017. DOI: 10.2174/1381612823666170927123454.
49. CAGIGAL, E.; GONZÁLEZ, L.; ALONSO, R. M.; JIMÉNEZ, R. M.; pKa determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry. *Journal pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 26, p. 477-486, 2001. DOI: 10.1016/S0731-7085(01)00413-7.
50. NISHIKAWA, K.; NAKA, T.; CHATANI, F.; YOSHIMURA, Y.; Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology. *Journal of Human Hypertension*. v. 11, p. S9-S17, 1997.
51. MATSUNAGA, H.; EGUCHI, T.; NISHIJIMA, K.; ENOMOTO, T.; SASAOKI, K.; NAKAMURA, NOBUO.; Solid-state Characterization of Candesartan Cilexetil (TCV-116): Crystal Structure and Molecular Mobility. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. n. 2, v. 47, p. 182-189, 1999. DOI: 10.1248/cpb.47.182.
52. ASTRAZENECA, *Product Information: Atacand®. Ontario: Astrazeneca Canada Inc.* 2015.
53. BRITAIN, H.G.; *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology*. 5. ed. Center for Pharmaceutical Physics: New Jersey. 2020. 482 p.
54. STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N.; *Biofarmacotécnica, Ciências Farmacêuticas*. 1. ed. Guanabara Koogan: Barueri (SP), 2009. 203 p.
55. ARDIANA, F.; LESTARI, M. L.; INDRAYANTO, G.; Candesartan cilexetil. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. v. 37, p. 79-112, 2012. DOI: 10.1016/B978-0-12-397220-0.00003-9. 3
56. FERNÁNDEZ, D.; VEGA, D.; ELLENA, J. A.; Candesartan cilexetil, an antihypertensive agent containing an extended double ester chain. *Acta Crystallographica Section e Structure Reports Online*. n. 2, v. 61, p. o309-o312, 2005. DOI: 10.1107/s1600536805000097.
57. SHAIKH, S. M.; AVACHAT, A. M.; Enhancement of Solubility and Permeability of Candesartan Cilexetil by Using Different Pharmaceutical Interventions. *Current Drug Delivery*. n. 4, v. 8, p. 346-353, 2011.
58. DAMODHARAN, N.; GHANTA, N.; Preparation and Evaluation of solid dispersion of Candesartan cilexetil. *Journal of Pharmacy Research*. n. 1, v. 5, p. 333-337, 2012.
59. JIAJIE Y. E.; GENG, X.; ZHU, X.; Preparation and Evaluation of Solid Dispersions of Candesartan Cilexetil by Mechanochemical Co-grinding. *Latin American Journal of Pharmacy*. n. 7, v. 38, p. 51-1446, 2019.

60. CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S.; Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. n. 9, v. 60, p. 1281-1302, 1971. DOI: 10.1002/jps.2600600902.
61. BATES, R. G.; ROBINSON, R. A.; Tris(hydroxymethyl)aminomethane—A Useful Secondary pH Standard. *Analytical Chemistry*. n. 2, v. 45, 1973. DOI: 10.1021/ac60324a021.
62. European Pharmacopoeia, 7^aed. *European Directorate for Quality Medicines*, 2010. p. 1136-1138
63. KENDI, E.; Molecular and crystal structure of tris(hydroxymethyl)aminomethane. *Zeitschrift für Kristallographie*. v. 160, p. 139-143, 1982. DOI: 10.1524/zkri.1982.160.1-2.139.
64. DIVI, S.; CHELLAPPA, R.; CHANDRA, D.; Heat capacity measurement of organic thermal energy storage materials. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. n. 11, v. 38, p. 1312-1326, 2006. DOI: 10.1016/j.jct.2006.02.005.
65. EILERMAN, D.; RUDMAN, R.; Polymorphism of crystalline poly(hydroxymethyl) compounds. III. The structures of crystalline and plastic tris(hydroxymethyl)aminomethane. *The Journal of Chemical Physics*. n. 10, v. 72, p. 5656-5666, 1980. DOI: 10.1063/1.438982.
66. LENZ, E.; LOBMANN, K.; RADES, T.; KNOP, K.; KLEINEBUDDE, P.; Hot Melt Extrusion and Spray Drying of Co-amorphous Indomethacin-Arginine with Polymers. *Journal Pharmaceutical Sciences*. n. 1, v 106, p. 302-312, 2017. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.09.027.
67. SILVA, F. C.; *Síntese e caracterização de um novo cocristal de gliclazida com trometamina*. 2016. 119 p. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais – PPGCM/UFMA.
68. SÁ, M. R.; SARRAGUCA, J. M. G.; et al. Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 615, p. 1-12, 2018. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500.
69. JÚNIOR, F. T. V.; *Síntese e caracterização de um novo co-amorfo de clorpropamida com a trometamina*. 2017. 79 p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Maranhão – UFMA/PPGCM.
70. QUEIROZ, L. H. S; *Obtenção E Caracterização De Um Novo Co-Amorfo De Rifampicina Utilizando A Trometamina Como Coformador*. 2020. 92 p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Maranhão – UFMA/PPGCM.
71. SILVA F. I.; SOUSA, J. A.; *Explorando a Química Computacional*. 2021: Simplissimo Livros Ltda. 1. ed. Porto alegre: PLUS. 215 p.
72. QUISPE, A. P. A.; *Estudo teórico de sistemas ferroelétricos usando Teoria do Funcional de Densidade (DFT)*. 2020. 114 p. Tese (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal de Uberlândia.

73. SANT'ANNA, C. M. R.; Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. *Revista Virtual de Química*. n. 1, v. 1, p. 49-57, 2009. DOI: 10.5935/1984-6835.20090007.
74. MORGON, N.H.; COUTINHO K. R.; *Métodos de química teórica e modelagem molecular*. 1. ed. São Paulo: Editora Livraria da Física. 2007. 105 p.
75. MORGON, N. H.; CUSTODIA, R.; Teoria do funcional de densidade. *Química Nova*. n. 1, v. 18, p. 44-55, 1994.
76. LEVINE, I. N; FOLCHETTI, N.; HAMMAN, K. P.; DUPONT, C.; *Quantum Chemistry*. 2. ed. 2009. Pearson Education, Inc.: Upper Saddle River, NJ. 185 p.
77. RINO, J. P. S.; STUDART, N.; Um potencial de interação para o estudo de materiais e simulações por dinâmica molecular. *Química Nova*. n. 6, v. 24, p. 838-845, 2001. DOI: 10.1590/S0100-40422001000600022.
78. HOHENBERG, P.; KOHN, W.; Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*. n. 3B, v. 136, p. B864-B871, 1964. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864.
79. KOHN, W.; SHAM, L. J.; Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*. v. 140, n. 4A, pág. A1133, 1965. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133.
80. BECKE, A. D.; Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of Chemical Physics*. n. 3, v. 96, p. 2155-2160, 1992. DOI: 10.1063/1.462066.
81. PRADO, C. E. R.; PÓPOLO, M. G. D.; YOUNGS, T. G. A.; KOHANOFF, J.; LYNDEN-BELL, R. M.; Molecular electrostatic properties of ions in an ionic liquid. *Molecular Physics*. n. 15, v. 104, p. 2477-2483, 2006. DOI: 10.1080/00268970600765748.
82. FARROKHPOUR, H.; JOUYPAZADEH, H.; Description of adenine and cytosine on Au(111) nano surface using different DFT functionals (PW91PW91, wB97XD, M06-2X, M06-L and CAM-B3LYP) in the framework of ONIOM scheme: Non-periodic calculations. *Chemical Physics*. v. 488-489, p. 1-10, 2017. DOI: 10.1016/j.chemphys.2017.03.001.
83. LIN, Y. S.; LI, G. D.; MAO, S. P.; CHAI, J. D.; Long-range corrected hybrid density functionals with improved dispersion corrections. *Journal of Chemical Theory and Computation*. n. 1, v. 9, p. 263-272, 2013. DOI: 10.1021/ct300715s.
84. CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M.; Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*. v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008. DOI: 10.1039/B810189B.
85. MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R.; Funções de base: o ajuste variacional. *Revista Chemkeys*. n. 2, p. 1-11, 2001. DOI: 10.20396/chemkeys.v0i2.9636.

86. KRISHNAN, R.; BINKLEY, J. S.; SEEGER, R.; POPLE, J. A.; Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics*. n. 1, v. 72, p. 650-654, 1980. DOI: 10.1063/1.438955.
87. TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R.; Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*. n. 8, v. 105, p. 2999-3094, 2005. DOI: 10.1021/cr9904009.
88. COSSI, M.; REGA, N. GIOVANNI, S.; BARONE, V.; Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *Journal of Computational Chemistry*. n. 6, v. 24, p. 669-681, 2003. DOI: 10.1002/jcc.10189.
89. PEREIRA, D. H.; PORTA, F. A. L.; SANTIAGO, R. T.; GARCIA, D. R.; RAMALHO, T. C.; New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review. *Revista Virtual de Química*. n. 2, v. 8, p. 425-453, 2016. DOI: 10.5935/1984-6835.20160032.
90. BATISTA, V. H. S. C.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F.; Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*. n. 3, v. 39, p. 298-304, 2016.
91. DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K.; Solid Dispersions: A Review. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. n. 2, v. 22, p. 234-246, 2009.
92. GOUVEIA, M. A.; *Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida*. 2011. 99 p. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos – Universidade de São Paulo.
93. SETHIA, S.; SQUILLANTE III, E.; Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. n. 2, v. 20, p. 34, 2003. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i23.40.
94. THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; LIPERT, M. P.; ROY, L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutical*. n. 1, v. 453, p. 101-25, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.043.
95. SOUSA, M. L.; SARRAGUÇA, M. C.; OLIVEIRA, S. A.; SARRAGUÇA, J. M. G.; LOPES, J.; RIBEIRO, P. R. S.; A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment. *Journal of Molecular Structure*. v. 1214, p. 128-226, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128226.
96. SILVA FILHO, S. F.; PEREIRA, A. C.; SARRAGUCA, J. M. G.; et al.; Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. n. 6, v. 107, p. 1597-1604, 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.029.
97. VARGAS, M. R. W.; *Dispersões sólidas de sinvastatina: Preparação, caracterização, no estado sólido utilizando técnicas emergentes e estudo de estabilidade*. 2014. 124 p. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte – PPGDITM/UFRN.

98. SILVA, P. B. D.; *Aplicação De Ferramentas Analíticas Na Caracterização De Produtos Com Diferentes Propriedades Biofarmacotécnica*. 2015. 101 p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Pernambuco – PPGCF/UFPE.
99. CULLITY, B. D.; STOCK, S. R.; *Elements of X Ray Diffraction*. Library of Congress Catalog. 1. ed. Addison-Wesley Publishing: Londres: Reino Unido, 1956. 112 p.
100. ALBERS, A. P. F.; MELCHIADES, F. G.; MACHADO, R.; BALDO, J. B.; BOSCHI, A. O.; Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. *Cerâmica*. n. 48, v. 305, p. 34-37, 2002. DOI: 10.1590/S0366-69132002000100008.
101. NAPOLITANO, H.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, Y.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; Análise da difração dos Raios X. *Revista Processos Químicos*. n. 1, v. 1, p. 35-45, 2007. DOI: 10.19142/rpq.v01i01.p35-45.2007.
102. DINIZ, R.; FREITAS, J. T. J.; DINIZ, L. F.; Aplicação da difração de raios X por monocristais na caracterização de insumos farmacêuticos ativos. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation*. n. 3, v. 4, p. 92-129, 2021. DOI: 10.30609/jeti.v4i03.13040.
103. 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.
104. WILL, G.; *Powder diffraction: The Rietveld method and the two stage method*. 1. ed. Springer Science & Business Media: Heidelberg, Alemanha. 2006. 23 p.
105. GOBBO, L. A.; MONTANHEIRO, T. J.; MONTANHEIRO, F.; SANT'AGOSTINO, L. M.; Avaliação de cimento portland a partir da difração de raios X associada à análise por agrupamento. *Revista do Instituto Geológico*. v. 34, n. 2, p. 41-49, 2013. DOI: 10.5935/0100-929X.20130008.
106. YOUNG, R. A; *The Rietveld method*. Oxford Science Publications. 2002, Oxford University Press Oxford, UK.
107. POST, J. E.; BISH, D. L.; Rietveld refinement of crystal structures using powder X-ray diffraction data. *Modern powder diffraction*. v. 20, p. 277-308, 1989. DOI: 10.1515/9781501509018.
108. SPICER, E.; VERRYIN, S.; DEYSEL, K. Analysis of Heavy Mineral Sands by Quantitative X-Ray Powder Diffraction and Mineral Liberation Analyser—Implications for Process Control. *ICAM Australia*. v. 1, p. 8-10, 2008.
109. SOUZA, A. K. R.; LIMA, D. M. V.; OLIVEIRA, S. L. A.; Técnica Ftir E Suas Aplicações Em Amostras Orgânicas. 8º ENEPE UFGD, 5º EPEX UEMS. 2014.
110. HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R.; *Princípios de análise instrumental*. 6. ed. Bookman: Porto Alegre (RS), 2009. 120 p.

111. PASQUINI, C.; Near infrared spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 14, p. 198-219, 2003. DOI: 10.1590/S0103-50532003000200006.
112. SEBASTIÃO, V.; CANEVAROLO, J.; *Técnicas de caracterização de polímeros*. São Paulo: Artliber Editora, 2003: p. 341-348.
113. MANOEL M. N.; BRITO, H. C.; *A produção do conhecimento nas engenharias: novas fronteiras, tecnologias e desafios*. 1. ed. Editora Ampla: Campina Grande (PB), 2022. 168 p.
114. HARRIS, D. C.; BERTOLUCCI, M. D.; *Symmetry and spectroscopy: an introduction to vibrational and electronic spectroscopy*. 1. ed. Courier Corporation: North Chelmsford, Chelmsford, Massachusetts, EUA. 1989. 431 p.
115. LEAL, L. B.; NOGUEIRA, M. S.; CANEVARI, R. A.; CARVALHO, L. F. C. S.; Vibration spectroscopy and body biofluids: Literature review for clinical applications. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. v. 24, p. 237-244, 2018. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.008.
116. SMITH, B. C.; *Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy*. 2. ed. CRC press: Boca Raton, Florida, EUA, 2011. 183 p.
117. GRIFFITHS, P. R.; Fourier transform infrared spectrometry. *Science*. v. 222, n. 4621, p. 297-302, 1983. DOI: 10.1126/science.6623077.
118. PEREIRA, J. E. M.; Análise térmica e Espectroscopia Raman à temperatura ambiente de cristais L-histidina. 2012. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Física) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.
119. FARIA, D.; SANTOS, L.; GONÇALVES, N.; Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. *Química Nova*, v. 20, pág. 319-323, 1997. DOI: 10.1590/S0100-40421997000300014.
120. WILLIAMS, J. A. S.; BONAWI-TAN, W.; Online quality control with Raman spectroscopy in pharmaceutical tablet manufacturing. *Journal of Manufacturing Systems*, v. 23, n. 4, p. 299-308, 2004. DOI: 10.1016/S0278-6125(04)80042-6.
121. PEREIRA, M. J.; ANTONIO, D. S.; OLIVEIRA, T. D.; UTILIZAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA RAMAN EM SISTEMAS ORGÂNICOS. *ANAIS DO ENIC*, n. 6, 2014.
122. MOTHÉ, C. G. A.; CARLA R.; Caracterização térmica e mecânica de compósitos de poliuretano com fibras de curauá. *Polímeros*. v. 14, p. 274-278, 2004. DOI: 10.1590/S0104-14282004000400014.
123. OLIVEIRA, M. A. D. Y.; MARIA I.; GOMES, E. C. L.; Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*. v. 34, p. 1224-1230, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011000700022.

124. HATAKEYAMA, Tatsuko; LIU, Zhenhai. *Handbook of thermal analysis*. Wiley, 1998.
125. HATAKEYAMA, T.; QUINN, F.; *Thermal analysis: fundamentals and applications to polymer science*. 2. ed. Baffins Lane, Chichester. 1999. 174 p.
126. MOTHÉ, C.; AZEVEDO, A. *Análise térmica de materiais*. 1. ed. São Paulo, Brazil, Artliber Editora. 2009. 105 p.
127. MENDONÇA, C. M. S.; LIMA, I. P. B.; ARAGÃO, C. F. S.; GOMES, A. P. B.; Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. n. 3, v. 115, p. 2277-2285, 2013. DOI: 10.1007/s10973-013-2941-6.
128. ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M.; Compatibility studies of hydrocortisone with excipients using thermogravimetric analysis supported by multivariate statistical analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 127, p. 543-553, 2017. DOI: 10.1007/s10973-016-5441-7.
129. ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M.; Compatibility study of theophylline with excipients using thermogravimetry supported by kinetic analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 143, p. 227-236, 2021. DOI: 10.1007/s10973-019-09235-z.
130. DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, É. T. G.; *Princípios e Aplicações de Análise Térmica*. 1. ed. São Carlos: IQSC. 2012. 40 p.
131. LEIVA, C. R. M.; CRNKOVIC, P. M.; SANTOS, A. M.; O trabalho da termogravimetria para determinar a energia de ativação do processo de combustão de óleos combustíveis. *Química Nova*, v. 29, pág. 940-946, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000500010.
132. SANTOS, W. M.; NÓBREGA, F. P.; et al. Pharmaceutical compatibility of dexamethasone with excipients commonly used in solid oral dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 145, n. 2, p. 361-378, 2021.
133. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I.; *Fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial*. 1. ed. São Paulo: Giz Editorial, 2005. 26 p.
134. BERNAL, C.; COUTO, A. B.; et al. Influência de algumas parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC. *Química Nova*, v. 25, pág. 849-855, 2002. DOI: 10.1590/S0100-40422002000500023.
135. DANTAS, H. J.; *Estudo Termoanalítico, Cinético e Reológico de Biodiesel Derivado do Óleo de Algodão (Gossypium hisutum)*. 2006. 86 p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal da Paraíba – UFPB/PPGQ.
136. TAN, C. P.; MAN, Y. B. C.; Desenvolvimentos recentes em calorimetria exploratória diferencial para avaliar a deterioração oxidativa de óleos vegetais. *Tendências em ciência e tecnologia de alimentos*. v. 13, n. 9-10, p. 312-318, 2002. DOI: 10.1016/S0924-2244(02)00165-6.

137. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I.; *Fundamentos da termogravimetria. Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial*. 1. ed. Giz (São Paulo), 2005. 31 p.
138. SKOOG, D.; HOLLER, J.; NIEMAN, T.; *Principios de análisis instrumental, quinta edición McGraw Hill*. Interamericana de España. 5. ed. 2001. 785-810 p.
139. LEMOS, A. B.; *Generalidades da análise térmica*. ITAL–Instituto de Tecnologia de Alimentos–Boletim de Tecnologia e de Desenvolvimento de Embalagens. Julho/agosto/setembro, v. 15, 2003.
140. SILVEIRA, L. M.; FIOROT, A. B.; XAVIER, T. P.; YOSHIDA, M. I.; OLIVEIRA, M. A.; Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 112, p. 146-151, 2018. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.11.015.
141. VEIGA, A.; OLIVERIA, P. R.; BERNADI, L. S.; et al. Solid-state compatibility studies of a drug without melting point: The case of omeprazole sodium. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. n. 3, v. 131, p. 3201-3209, 2018. DOI: 10.1007/s10973-017-6756-8.
142. DANIEL, J. S. P.; VERONEZ, I. P.; RODRIGUES, L. L.; TREVISAN, M. G.; GARCIA, J. S.; Risperidone–Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica Acta*. v. 568, p. 148-155, 2013. DOI: 10.1016/j.tca.2013.06.032.
143. GOMES, E. C. L.; CARVALHO, I. E.; FIALHO, S. L.; et al. Mixing method influence on compatibility and polymorphism studies by DSC and statistical analysis: Application to tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 131, p. 2123-2128, 2018. DOI: 10.1007/s10973-017-6827-x.
144. YOSHIDA, M. I.; OLIVEIRA, M. A.; GOMES, E. C. L.; MUSSEL, W. N.; CASTRO, W. V.; SOARES, C. D. V.; Thermal characterization of lovastatin in pharmaceutical formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 106, n. 3, p. 657-664, 2011. DOI: 10.1007/s10973-011-1510-0.
145. AMIDON, G. L.; Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*. v. 22, p. 11-23, 1995.
146. SHUKLA, V.; SCHOLAR, R.; Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview. *Journal of Medical and Pharmaceutical Application Science*, v. 1, p. 18-38, 2012.
147. MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B.; Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química nova*, v. 36, pág. 1248-1255, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000800026.
148. MARCOLONGO, R.; *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*. 2003. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo. DOI: 10.11606/D.9.2003.tde-19012004-204832.

149. DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P.; A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 321, n. 1-2, p. 1-11, 2006. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.07.011.
150. NERY, C. G. C.; PIANETTI, G. A.; et al. Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 43, p. 413-419, 2007. DOI: 10.1590/S1516-93322007000300010.
151. SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S.; Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, p. 515-527, 2007. DOI: 10.1590/S1516-93322007000400004.
152. MARINA Y.; ETINGER, N. I. B.; et al., *candesartan cilexetil polymorphs*. US 2005/0250828A1, 2005.
153. MARSAC, P. J.; TONGLEI, L.; TAYLOR, L. S.; Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. *Pharmaceutical Research*, v. 26, p. 139-151, 2009.
154. PATIL, P. H.; BELGAMWAR, V. S.; et al. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 49, p. 571-578, 2013. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300019.
155. PAUDEL, A.; AMEEDUZZAFAR; AHMAD, F. J.; Stress Degradation Studies on Candesartan Cilexetil Bulk Drug And Development Of Validated Method By Uv Spectrophotometry In Marketed Tablet. *World Journal of Pharmaceutical Research*, v. 3, n. 3, p. 3975-3986, 2014.
156. MANDAPUDI, S.; VATIPELLI, M.; YARLAGADDA, S.; Improvement Of Solubility And Dissolution Rate Of Candesartan By Employing Solid Dispersion Technique Using Various Methods. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, v. 6, p. 193-206, 2016.
157. SERRA, C. H. R.; STTORPIRTIS, S.; Comparison of cephalexin dissolution profiles through kinetics and dissolution efficiency (ED%) studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. vol. 43, n. 1, p. 79-88, 2007. DOI: 10.1590/S1516-93322007000100010.
158. MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B.; Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*. v. 36, p. 1248-1255, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000800026.
159. PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V.; Characterization of hydrogen bonding: From van der Waals interactions to covalency. *Hydrogen Bonding—New Insights*. p. 1-50, 2006.
160. 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.
161. MARINHO, M. M.; CASTRO, R. R.; MARINHO, E. S.; Utilização Do Método Semi-Empírico Pm7 Para Caracterização Do Fármaco Atalureno: Homo, Lumo, Mesp. *Revista Expressão Católica*. n. 1, v. 1, p. 177-184, 2016.
162. 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.
163. ALCÁCER, L.; Introdução à química quântica computacional. *Energia*. v. 265, n. 268, p. 273, 2007.
164. CASTELLARI, C.; OTTANI, S.; Anti-Inflammatory Drugs. V.[Tris-(2-hydroxymethyl) methyl] ammonium 2-[(2, 6-Dichlorophenyl) amino] phenylacetate (TRISH. D). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 53, n. 4, p. 482-486, 1997. DOI: 10.1107/S0108270196013649.
165. 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, p. 2523-2534, 2009. DOI: 10.1007/s11095-009-9970-7.
166. MOINUDDIN, S. M.; RUAN, S.; HUANG, Y.; GAO, Q.; SHI, Q.; CAI, B.; CAI, T.; Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: Enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile. *International journal of pharmaceutics*. v. 532, n. 1, p. 393-400, 2017. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.020.
167. BUDA, V.; BAUL, B.; ANDOR, M.; et al. Solid-state stability and kinetics of degradation for candesartan—Pure compound and pharmaceutical formulation. *Pharmaceutics*. v. 12, n. 2, p. 86, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020086.
168. SILVERSTEIN, R. W.; BASSLER, G. C.; Spectrometric Identification of Organic Compounds. *Journal of Chemical Education*. n. 1, v. 1, p. 72–125. 2005.
169. AMER, A. M.; ALLAM, A. N.; ABDALLAH, O. Y.; Comparative pharmaceutical evaluation of candesartan and candesartan cilexetil: physicochemical properties, in vitro dissolution and ex vivo in vivo studies. *AAPS PharmSciTech*. v. 19, p. 661-667, 2018. DOI: 10.1208/s12249-017-0879-x.
170. CHI, Y.; et al. Three candesartan salts with enhanced oral bioavailability. *Crystal Growth & Design*. v. 15, n. 8, p. 3707-3714, 2015. DOI: 10.1021/acs.cgd.5b00297.
171. SCHROETTER, S.; BOUGEARD, D. The calculated and observed vibrational spectra of the ordered phase of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*. v. 91, n. 11, p. 1217-1221, 1987. DOI: 10.1002/bbpc.19870911125, 1987.
172. KANESAKA, I.; MIZUGUCHI, K.; Vibrational study of hydrogen bonds and structure of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *Journal of Raman spectroscopy*. v. 29,

- n. 9, p. 813-817, 1998. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4555(199809)29:9<813::AID-JRS307>3.0.CO;2-F.
173. EMMONS, E. D.; FALLAS, J. C.; KAMISSETTY, V. K.; et al. High-pressure Raman spectroscopy of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *The Journal of Physical Chemistry B*. v. 114, n. 17, p. 5649-5656, 2010. <https://doi.org/10.1021/jp9092892>.
174. OLIVEIRA E. J.; Dispersões sólidas de ácido ursólico para otimização do tratamento da doença de Chagas. 2012. Tese de Doutorado. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.
175. KANESAKA, I.; MIZUGUCHI, K.; Vibrational study of hydrogen bonds and structure of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *Journal of Raman spectroscopy*, v. 29, n. 9, p. 813-817, 1998. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4555(199809)29:9<813::AID-JRS307>3.0.CO;2-F.
176. MISHRA, S.; TANDON, P.; AYALA, A. P.; Study on the structure and vibrational spectra of efavirenz conformers using DFT: Comparison to experimental data. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 88, p. 116-123, 2012. DOI: 10.1016/j.saa.2011.12.010.
177. AZAD, M.; MORENO, J.; DAVÉ, R.; Stable and fast-dissolving amorphous drug composites preparation via impregnation of Neusilin® UFL2. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 107, n. 1, p. 170-182, 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.10.007.
178. CUI, P.; YIN, Q. X.; et al. Polymorphic crystallization and transformation of candesartan cilexetil. *Research in industrial and engineering chemistry*, vol. 39, p. 12910-12916, 2012. DOI: 10.1021/ie2024855.
179. DIPTI, S.; ZEESHAN, F.; et al. Tailoring the dissolution rate of candesartan through cocrystal formation. *Asian Journal of Pharmaceutics*. v. 12, n. 3, p. 196-203, 2018.
180. KAUR, R.; GRANT, D. J. W.; EAVES, T.; Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide II. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 69, n. 11, p. 1321-1326, 1980. DOI: 10.1002/jps.2600691122.
181. SAKE GOWDA, D. S.; FEDERLEIN, N.; RUDMAN, R.; Polymorphism of crystalline poly (hydroxymethyl) compounds. IV. The structures of crystalline and plastic 1, 1, 1-tris (hydroxymethyl) propane. *The Journal of Chemical Physics*. v. 77, n. 9, p. 4659-4665, 1982. DOI: 10.1063/1.444419.
182. ZHAI, M.; ZHANG, S.; SUI, J.; TIAN, F.; LAN, X. Z.; Solid–solid phase transition of tris (hydroxymethyl) aminomethane in nanopores of silica gel and porous glass for thermal energy storage. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. n. 2, v. 129, p. 957-964, 2017. DOI: 10.1007/s10973-017-6223-6.
183. BAIRD, JARED A.; VAN EERDENBRUGH, BERNARD; TAYLOR, LYNNE S.; A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from

undercooled melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 99, n. 9, p. 3787-3806, 2010. DOI: 10.1002/jps.22197.

184. BAIRD, J. A.; VAN E. B.; TAYLOR, L. S.; A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 99, n. 9, p. 3787-3806, 2010. DOI: 10.1002/jps.22197.

185. NEWMAN, A.; ENGERS, D.; BATES, S.; IVANISEVIC, I.; KELLY, R. C.; ZOGRAFI, G.; Characterization of amorphous API: polymer mixtures using X-ray powder diffraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 97, n. 11, p. 4840-4856, 2008. DOI: 10.1002/jps.21352.

186. PALERMO, R. N.; ANDERSON, C. A.; DRENNEN, J. K.; use of thermal, diffraction, and vibrational analytical methods to determine mechanisms of solid dispersion stability. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. v. 7, p. 2-12, 2012. DOI: 10.1007/s12247-012-9121-2.

187. MELO, K. J. C.; HENOSTROZA, M. A. B. et al. Rifampicin nanocrystals: Towards an innovative approach to treat tuberculosis. *Materials Science and Engineering: C*, v. 112, p. 110895, 2020. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110895.

188. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução RE Nº899, de 29/05/2003, Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. 2003.

189. SÁ, M. R.; SARRAGUÇA, J. M.; et al. Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 615, p. 121500, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500.

190. DARWHEKAR, G. N.; JAIN, D. K.; CHOUHAN, Jitendra. Biopharmaceutical classification of candesartan and candesartan cilexetil. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*, v. 2, p. 295-302, 2012.

APÊNDICE I

CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR) DAS MISTURAS FÍSICAS DE CAN-TRIS

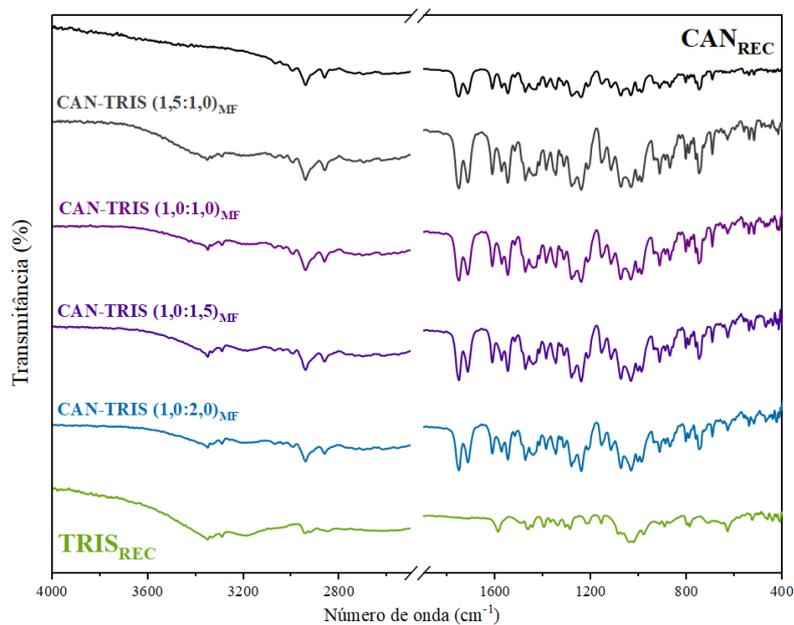


Figura I - Espectros FT-IR dos compostos de partida (CAN_{REC} e TRIS_{REC}) e das misturas físicas de CAN-TRIS (1,5:1,0)_{MF}, CAN-TRIS (1,0:1,0)_{MF}, (1,0:1,5)_{MF} e (1,0:2,0)_{MF}.

APÊNDICE II

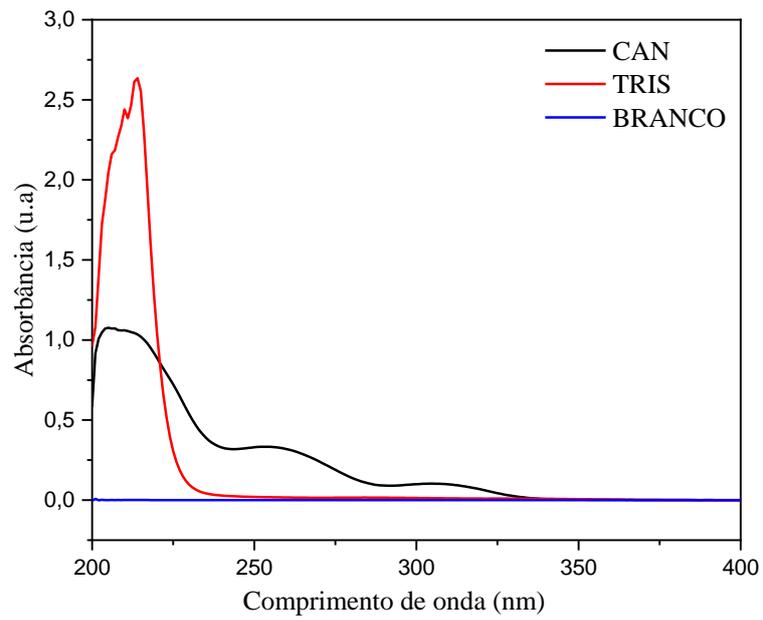


Figura II- Espectros UV-Vis do branco e dos compostos de partida na concentração do ponto 4 da curva analítica ($8,00 \times 10^{-3}$).