



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências de Imperatriz – CCIIm
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



KARLA GABRIELA MOTA DE OLIVEIRA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COAMORFOS DO ANTI-HIPERTENSIVO
OLMESARTANA MEDOXOMILA PARA A PRODUÇÃO DE NOVAS
FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

Imperatriz - MA

2025

KARLA GABRIELA MOTA DE OLIVEIRA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COAMORFOS DO ANTI-HIPERTENSIVO
OLMESARTANA MEDOXOMILA PARA A PRODUÇÃO DE NOVAS
FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação
em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão como
requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciência dos Materiais

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Imperatriz – MA

2025



Membros da comissão julgadora da defesa da dissertação de mestrado da aluna Karla Gabriela Mota de Oliveira apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 30/05/2025.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof^ª. Dr.^a. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (PPGCM/UFMA) - Presidente e Orientador.
- Prof. Dr. Ângelo Márcio Leite Denadai (UFJF) - Avaliador externo.
- Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (PPGCM/UFMA) - Avaliador interno.

OBS.: Ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se na coordenação do programa da unidade.

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

Mota de Oliveira, Karla Gabriela.

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COAMORFOS DO ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTANA MEDOXOMILA PARA A PRODUÇÃO DE NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS / Karla Gabriela Mota de Oliveira. - 2025.

104 p.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz - Ma, 2025.

1. Coamorfo. 2. Olmesartana Medoxomila. 3. Trometamina. I. da Silva Ribeiro, Paulo Roberto. II. Título.

“Não devemos jamais subestimar a estupidez humana. Tanto no nível pessoal quanto no coletivo, os humanos são propensos a se engajar em atividades autodestrutivas.”

Yuval Noah Harari, *21 lições para o século 21*

AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe, Charla Lima Mota, a quem agradeço profundamente pelo carinho, cuidado e paciência que me mantiveram firme ao longo da minha jornada acadêmica. Obrigada por acreditar tanto em mim mesmo quando nem eu acredito.

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela oportunidade de integrar o Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), inicialmente como sua orientanda de Iniciação Científica e, posteriormente, como sua orientanda no Curso de Mestrado. Obrigada por esse voto duplo de confiança no meu potencial como pesquisadora.

Aos demais professores do Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), Campus de Imperatriz (CCIM), da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pela contribuição em conhecimentos e experiências com a minha formação.

Ao doutorando Jailton Romão pelas análises de difração de raios X realizadas no laboratório de difração de raios X do PPGCM - UFMA.

Ao Laboratório de Análises Térmicas (LAT/NUPFARQ) pelas análises realizadas.

Ao Dr. Otávio Cândido pelas análises de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) realizadas no laboratório de espectroscopia ótica e fototérmica (LEOF) do PPGCM - UFMA.

Aos meus queridos amigos doutorandos Ayslla Moura, Anderson Pedrosa, Ylana Maria, Antônio Douglas e Diego Abreu pela força, apoio e amizade dentro e fora do ambiente acadêmico.

Ao meu queridíssimo noivo Luís Henrique Silva Queiroz por tudo o que temos vivido nos últimos anos, dignos de um conto de fadas de tão leves e cheios de amor. Não consigo expressar o quanto sou grata por ter você em minha vida.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.



RESUMO

A baixa solubilidade aquosa limita a absorção de fármacos administrados por via oral. As dispersões sólidas de fármacos (DSFs), tais como os coamorfos, representam uma alternativa para aumentar a hidrossolubilidade desses materiais. A olmesartana medoxomila (OLM) é um fármaco anti-hipertensivo de baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar, pertencendo à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o que limita sua absorção no organismo, levando à necessidade de administração de doses maiores do medicamento e à intensificação de seus efeitos adversos. A trometamina (TRIS) é um composto de alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar, pertencendo à Classe I do SCB, sendo utilizado como coformador na preparação de DSFs. Este estudo objetivou a obtenção e a caracterização de coamorfos da OLM utilizando a TRIS como coformador. Inicialmente, realizou-se a modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e TRIS) utilizando cálculos computacionais a partir da teoria do funcional da densidade (DFT). Para tanto, foram utilizados o funcional ω B97X-D, o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) e o método de solvatação *integral equation formalism of the polarizable continuum model* (IEFPCM). Os coamorfos de OLM-TRIS foram preparados por evaporação lenta do solvente (ELS). Posteriormente, eles foram caracterizados por difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA); e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Determinou-se ainda a solubilidade aquosa e o perfil de dissolução *in vitro* da OLM base livre cristalina (OLM_{BLC}), dos coamorfos e das MFs. O estudo DFT dos compostos de partida revelou que as regiões dos grupos funcionais imidazol, tetrazol e éster da OLM e dos grupos funcionais hidroxila e amina da TRIS como as mais propensas a participarem de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio. Os resultados obtidos por DRXP mostraram que as misturas binárias de OLM-TRIS formaram materiais amorfos nas razões molares de 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4, após terem sido submetidas à ELS. As análises de DRXP em função do tempo mostraram que os coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1), (1:2), (1:3) e (1:4) apresentaram estabilidade física do estado amorfo por pelo menos 392, 392, 269, 250 e 7 dias, respectivamente. Os espectros FT-IR dos coamorfos obtidos evidenciaram a ocorrência de ligações de hidrogênio entre os grupos funcionais éster da OLM e hidroxila e amina da TRIS, tal como sugerido pelo estudo DFT. As curvas de TG/DTG mostraram que os coamorfos nas razões molares estudadas apresentaram boa estabilidade térmica em até 115,9; 117,6; 121,9; 120,2 e 138,1 °C (T_{onset}), respectivamente. As curvas DTA e DSC desses materiais não mostraram eventos de fusão, confirmando a natureza amorfa desses materiais. Nas curvas de DSC dos coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1) e (1:2) foi possível observar os eventos relativos à transição vítrea (T_g) destes materiais em 65,7; 96,8 e 97,2 °C (T_{onset}). Os resultados dos ensaios de solubilidade mostraram que a OLM presente nos coamorfos apresentou hidrossolubilidade aumentada em pelo menos 61 vezes em relação à solubilidade da OLM_{BLC}. Os ensaios de dissolução *in vitro* da OLM presente nos coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1) e (1:2) mostraram que, nestes materiais, o fármaco apresentou valores de eficiência de dissolução (ED₃₀ e ED₆₀) pelo menos 4,4 e 2,7 vezes superiores aos da OLM_{BLC}. Assim, os materiais obtidos neste trabalho são muito promissores para a obtenção de formulações farmacêuticas mais eficazes no tratamento da hipertensão, tendo em vista que eles contribuíram de forma muito significativa para a melhoria da solubilidade e da taxa de dissolução da OLM.

Palavras-chave: Coamorfo, Olmesartana medoxomila, Trometamina.

ABSTRACT

The low aqueous solubility limits the absorption of orally administered drugs. Solid drug dispersions (SDDs), such as coamorphous systems, represent an alternative to increase the water solubility of these materials. Olmesartan medoxomil (OLM) is an antihypertensive drug with low aqueous solubility and high membrane permeability, belonging to Class II of the Biopharmaceutical Classification System (BCS), which limits its absorption in the body, leading to the need for higher doses of the drug and intensifying of its adverse effects. Tromethamine (TRIS) is a compound with high aqueous solubility and high membrane permeability, classified as Class I of the BCS, and is used as a coformer in the preparation of SDDs. This study aimed to obtain and characterize coamorphous of OLM using TRIS as a conformer. Initially, molecular modeling of the starting compounds (OLM and TRIS) was performed using computational calculations based on density functional theory (DFT). For this purpose, the ω B97X-D functional, the 6-311++G(d,p) basis set, and the integral equation formalism of the polarizable continuum model (IEFPCM) solvation method were used. The OLM-TRIS coamorphous systems were prepared by slow solvent evaporation (SSE). Subsequently, they were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD); Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR); simultaneous thermogravimetry, derivative thermogravimetry, and differential thermal analysis (TG/DTG-DTA); and differential scanning calorimetry (DSC). The aqueous solubility and *in vitro* dissolution profile of free crystalline base OLM (OLM_{FCB}), the coamorphous systems, and the physical mixtures (PMs) were also determined. The DFT study of the starting compounds revealed that the imidazole, tetrazole, and ester functional groups of OLM, and the hydroxyl and amine groups of TRIS, were the most likely to engage in intermolecular interactions via hydrogen bonding. PXRD results showed that the binary mixtures of OLM-TRIS formed amorphous materials at ratios of 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, and 1:4 after undergoing SSE. Time-dependent PRXD analysis demonstrated that the OLM-TRIS coamorphous systems (2:1), (1:1), (1:2), (1:3), and (1:4) maintained the coamorphous state for at least 392, 392, 269, 250, and 7 days, respectively. FT-IR spectra of the obtained coamorphous systems showed evidence of hydrogen bonding between the ester groups of OLM and the hydroxyl and amine groups of TRIS, as suggested by the DFT study. TG/DTG curves indicated that the coamorphous systems in the studied molar ratios exhibit good thermal stability up to 115.9; 117.6; 121.9; 120.2 and 138.1 °C (T_{onset}), respectively. DTA and DSC curves of these materials showed no melting events, confirming their amorphous nature. DSC curves of the OLM-TRIS coamorphous systems (2:1), (1:1), and (1:2) exhibited glass transition events (T_g) at 65.7, 96.8, and 97.2 °C (T_{onset}), respectively. Solubility assays showed that the OLM present in the coamorphous exhibited an increase in its aqueous solubility of at least 61-fold compared to OLM_{FCB}. *In vitro* dissolution tests of OLM in OLM-TRIS (2:1), (1:1) and (1:2) revealed that the drug exhibited dissolution efficiency values (DE₃₀ and DE₆₀) at least 4.4 and 2.7 times higher than those of OLM_{FCB}. Therefore, the materials obtained in this study are very promising for the development of more effective pharmaceutical formulations for the treatment of hypertension, as they significantly improved the solubility and dissolution rate of OLM.

Keywords: Co-amorphous, Olmesartan medoxomil, Tromethamine.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1. LIMA, Y. M. M.; **OLIVEIRA, K. G. M.**; QUEIROZ, L. H. S.; LIMA, A. D. S. G.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S. Inovação farmacêutica no tratamento da tuberculose obtenção e caracterização de misturas eutéticas de etionamida e cloridrato de etambutol. *Proceedings of the 4th ICAIC & 4th IMMSEM and 1st North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering*. São Luís: Even3, 2024.
2. **OLIVEIRA, K. G. M.**; BEZERRA, R. D. S.; MOURA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S. Estudos espectroscópico e térmico de uma nova dispersão sólida do tuberculostático cloridrato de Etambutol. *Proceedings of the 4th ICAIC & 4th IMMSEM and 1st North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering*. São Luís: Even3, 2024.
3. **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 anti-hipertensivo olmesartana medoxomila. *Proceedings of the 4th ICAIC & 4th IMMSEM and 1st North and Northeast International Meeting on Materials Science and Engineering*. São Luís: Even3, 2024.
4. **OLIVEIRA, K. G. M.**; QUEIROZ, L. H. S.; REIS, V. M.; MOURA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S. Obtenção e caracterização de coamorfos de olmesartana medoxomila com trometamina. 1º Workshop do Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais (WPPGCM). São Luís, 2024

PATENTES DEPOSITADAS

OLIVEIRA, K. G. M.; MOURA, A. C.; REIS, V. M.; RIBEIRO, P. R. S. COAMORFOS DE OLMESARTANA MEDOXOMILA PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS, 2024. Categoria: Produto. Instituição onde foi depositada: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. País: Brasil. Natureza: Patente de Invenção. Número do registro: BR10202400127. Data de depósito: 22/01/2024.

SIMPLÍCIO, J. L. F.; SOUZA JÚNIOR, M. V.; SILVA, D. S.; DOMINGOS, F. N. B.; **OLIVEIRA, K. G. M.**; SANTOS, A. O.; LIMA, A. J. S. Esponjas poliméricas incorporadas com óleo de andiroba e cristais de maleato e Cu(II), 2025. Categoria: Produto. Instituição onde foi depositada: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. País: Brasil. Natureza: Patente de Invenção. Número do registro: BR1020250012413. Data de depósito: 22/01/2025.

ARTIGOS PUBLICADOS

DUTRA, R. P.; de SOUSA, M. M. Jr.; MIGNONI, M. S. P. M.; **de OLIVEIRA, K. G. M.**; PEREIRA, E. B.; FIGUEREDO, A. S.; da COSTA, A. A. C.; DIAS, T. G.; VASCONCELOS, C. C.; SILVA, L. A.; *et al.* Brazilian Amazon Red Propolis: Leishmanicidal Activity and Chemical Composition of a New Variety of Red Propolis. *Metabolites*, v. 13, p. 1027, 2023. <https://doi.org/10.3390/metabo13091027>.

SANTOS, R. P.; BARROS, J. D. S.; PEREIRA, E. B.; **de OLIVEIRA, K. G. M.**; BRITO, G. S.; COSTA, F. F.; FIDELIS, Q. C.; REIS, A. S.; HOLANDA, C. A.; DUTRA, R. P. Brazilian amazon red propolis as a sustainable resource for the green synthesis of antibacterial silver nanoparticles. *Journal of Biotechnology*, v. 405, p. 263, 2025. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2025.05.018>.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática das estratégias comumente utilizadas para incrementar a solubilidade aquosa na descoberta e no desenvolvimento de fármacos pouco solúveis..	19
Figura 2– Representação esquemática dos diferentes tipos de dispersões sólidas de fármacos..	20
Figura 3- Representação dos padrões de difração de Raios X de sólidos cristalinos (vermelho) e sólidos amorfos (azul) e das diferenças teóricas de energia livre entre materiais cristalinos e amorfos.	21
Figura 4- Classificação de fármacos de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).	24
Figura 5 - Representação esquemática de interações intermoleculares entre os funcionais: a) ácido-ácido; b) ácido-piridina; c) amida-amida; d) ácido-amida.	25
Figura 6 - Estruturas químicas de alguns compostos utilizados como coformadores em dispersões sólidas de fármacos: (a) ácido oxálico; (b) cafeína; (c) citosina; (d) ácido salicílico; (e) ácido p-aminobenzóico; (f) adenina; (g) ácido málico; e (h) nicotinamida.	26
Figura 7- Estrutura química da olmesartana medoxomila (OLM).	27
Figura 8 - (a) Célula unitária da OLM na Forma I e (b) seu respectivo padrão de difração de raios X.	27
Figura 9 - Estrutura química da Trometamina (TRIS).	29
Figura 10- (a) Célula unitária da TRIS na Forma α e (b) seu respectivo padrão de difração de raios X.	29
Figura 11- Representação da difração de raios X por dois planos atômicos paralelos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} .	34
Figura 12 - representação dos tipos de vibração dos átomos nas moléculas.	37
Figura 13 - Curvas TG/DTG do oxalato de cálcio monoidratado	39
Figura 14 – Curvas TG/DTG-DTA simultâneas do aspartame	41
Figura 15- Representação de uma curva de DSC genérica com eventos térmicos comuns	42
Figura 16 - Representação dos aparatos descritos nas farmacopeias para a realização de testes de dissolução in vitro.	43
Figura 17– Representação das geometrias otimizadas e orientação do vetor momento de dipolo para (a) OLM e (b) TRIS em metanol pelo funcional ω B97X-D/6-311++G(d,p) e modelo de solvatação IEFPCM.	49
Figura 18 – Mapas de potenciais eletrostáticos com seus respectivos potenciais calculados para a (a) OLM e a (b) TRIS em metanol obtidos por meio do funcional ω B97X-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) com o modelo de solvatação IEFPCM.	50
Figura 19 - Representação dos orbitais HOMO e LUMO e do GHL entre os orbitais LUMO _{OLM} -HOMO _{TRIS} (à esquerda) e LUMO _{TRIS} -HOMO _{OLM} (à direita) obtidos por meio do funcional ω B97X-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) em metanol.	51
Figura 20 - Imagens digitais obtidas com câmera Canon (PowerShot HS) dos fundos de béqueres contendo os compostos de partida recristalizados (OLM _{REC} e TRIS _{REC}), e suas misturas binárias nas razões molares de 4:1 a 1:5.	53
Figura 21 - Difratogramas dos compostos de partida recristalizados (OLM _{REC} e TRIS _{REC}) e das misturas binárias de OLM-TRIS obtidas pelo método de evaporação lenta do solvente.	55
Figura 22 - (a) Perfis de difração dos compostos de partida não recristalizados e das misturas físicas de OLM-TRIS; (b) refinamentos de Rietveld das misturas físicas de OLM-TRIS.	56
Figura 23 - Estudo da estabilidade estrutural em função do tempo dos coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste estudo.	57

Figura 24 - Espectros de infravermelho da OLM _{REC} , TRIS _{REC} , dos coamorfos de OLM-TRIS e da mistura física de OLM-TRIS (1:1) _{MF}	58
Figura 25 - Curvas TG/DTG-DTA dos coamorfos de OLM-TRIS nas razões de (2:1) a (1:4) e da mistura física OLM-TRIS (1:1) _{MF}	61
Figura 26 - curvas de DSC dos compostos de partida e das misturas binárias de OLM-TRIS (2:1 a 1:4) em (a) e da mistura física na razão de (1:1) em (b).	63
Figura 27 - (a) Curva analítica da OLM _{BLC} obtida em três repetições nas concentrações de 2 a 20 µg.mL ⁻¹ utilizada para determinação de OLM _{BLC} e (b) Espectros médios de absorção molecular para cada um dos pontos (P) da curva analítica.....	67
Figura 28 – (a) Perfis de dissolução in vitro da OLM presente na OLM _{BLC} , nas misturas físicas de OLM-TRIS (2:1) _{MF} , (1:1) _{MF} e (1:2) _{MF} e nos coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1) e (1:2) obtidos até 270 min; (b) Destaque dos perfis de dissolução in vitro da OLM presente na OLM _{BLC} e nas misturas físicas de OLM-TRIS (2:1) _{MF} , (1:1) _{MF} e (1:2) _{MF} obtidos até 270 min	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reagentes e solvente utilizados na pesquisa e informações do fornecedor	44
Tabela 2 - Massas dos compostos de partida (OLM e TRIS) para a obtenção das misturas binárias nas razões molares investigadas neste estudo	46
Tabela 3 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos OLM e TRIS calculados a partir das energias do HOMO e LUMO.	52
Tabela 4 - Principais frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) da OLM _{REC} , dos coamorfos, da mistura física OLM-TRIS (1:1) _{MF} e da TRIS _{REC}	59
Tabela 5 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC dos compostos de partida, da mistura física de OLM-TRIS (1:1) _{MF} e das misturas binárias de OLM-TRIS nas razões molares de 2:1 a 1:4	63
Tabela 6 - Valores de transição vítrea (T_g) experimentais e teóricos para os coamorfos de OLM-TRIS	65
Tabela 7 - Valores de absorbância em 256 nm para cada ponto da curva analítica para quantificação de OLM solúvel em metanol.....	66
Tabela 8 - Estudo da solubilidade da OLM _{BLC} e da OLM presente nas misturas físicas (OLM-TRIS (2:1) _{MF} a (1:4) _{MF}) e nos coamorfos (OLM-TRIS (2:1) a (1:4)).	67
Tabela 9 - Concentrações da OLM dissolvida proveniente da OLM _{BLC} e dos coamorfos OLM-TRIS (2:1 a 1:2) em função do tempo de dissolução in vitro.....	69
Tabela 10 - Concentrações da OLM dissolvida proveniente das misturas físicas de OLM-TRIS (2:1 a 1:2) em função do tempo de dissolução in vitro.	70
Tabela 11 - Eficiência de dissolução porcentual a 30 e 60 minutos da OLM presente na OLM _{BLC} , nas misturas físicas de OLM-TRIS e nos coamorfos nas razões molares de 2:1 a 1:2.	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Dispersões sólidas da OLM relatadas na literatura.	28
Quadro 2 - Propriedades eletrônicas do tipo índice de reatividade e suas respectivas definições	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ARAI	Antagonista dos receptores da angiotensina II
BLC	Base livre cristalina
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
DFT	Do inglês <i>density functional theory</i> : teoria do funcional da densidade
DRXP	Difração de raios X pelo método do pó
DSC	Do inglês <i>differential Scanning Calorimetry</i> : calorimetria exploratória diferencial
DSF	Dispersão sólida de fármaco
DTA	Do inglês <i>differential thermal analysis</i> : análise térmica diferencial
DTG	Do inglês <i>derivative thermogravimetry</i> : termogravimetria derivativa
ELS	Evaporação lenta do solvente
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	Do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
FT-IR	Do inglês <i>Fourier transform infra red</i> : espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
GHL	Diferença entre as energias do HOMO e LUMO
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HOMO	Do inglês <i>highest occupied molecular orbital</i> : orbital molecular ocupado de mais alta energia
IEFPCM	Do inglês <i>integral equation formalism of the polarizable continuum model</i> : Formalismo de equações integrais para o modelo de contínuo polarizável
IFA	Insumo farmacêutico ativo
IR	Espectroscopia de infravermelho
LUMO	Do inglês <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> : orbital molecular desocupado de mais baixa energia
MPE	Mapa de potencial eletrostático
NREC	Não recristalizado
OLM	Olmesartana medoxomila
REC	Recristalizado
SCB	Do inglês <i>biopharmaceutical classification system</i> : sistema de classificação biofarmacêutica
SUS	Sistema único de saúde
TG	Termogravimetria
T _g	Temperatura de transição vítrea
T _{endset}	Temperatura de fim de evento térmico
T _{onset}	Temperatura de início de evento térmico
T _{peak}	Temperatura de pico de evento térmico
TRIS	Trometamina
USP	Do inglês <i>United States Pharmacopoeia</i> : farmacopeia dos Estados Unidos
UV-Vis	Ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivos específicos	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
3.1	Dispersões sólidas de Fármacos (DSFs).....	19
3.1.1	<i>Coamorfos</i>	22
3.2	Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do coformador	23
3.2.1	<i>Seleção do insumo farmacêutico ativo (IFA)</i>	23
3.2.2	<i>Seleção do coformador</i>	24
3.2.3	<i>Olmesartana medoxomila (OLM)</i>	26
3.2.4	<i>Trometamina (TRIS)</i>	28
3.3	Técnicas de obtenção de dispersões sólidas de fármacos.....	29
3.4	Estudo de modelagem molecular.....	30
3.5	Caracterização das dispersões sólidas de fármacos.....	33
3.5.1	<i>Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)</i>	33
3.5.2	<i>Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)</i>	36
3.5.3	<i>Análise térmica</i>	38
3.5.4	<i>Termogravimetria (TG)</i>	38
3.5.5	<i>Ensaio de solubilidade e do perfil de dissolução in vitro</i>	42
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
4.1	Reagentes e solvente.....	44
4.2	Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e TRIS) pela teoria do funcional da densidade (DFT)	44
4.3	Obtenção dos coamorfos de OLM-TRIS via evaporação lenta do solvente (ELS)..	45
4.4.1	<i>Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)</i>	46
4.4.3	<i>Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)</i>	47
4.4.5	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	47
4.4.6	<i>Ensaio de solubilidade aquosa</i>	48
4.4.7	<i>Ensaio de perfil de dissolução in vitro</i>	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1	Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e TRIS) por DFT.....	49
5.2	Obtenção das dispersões sólidas de OLM-TRIS via ELS	53
5.3	Caracterização dos coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste trabalho	53
5.3.1	<i>Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)</i>	53

5.3.3	<i>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)</i>	57
5.4	Caracterização dos coamorfos por análise térmica.....	60
5.4.1	<i>Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)</i>	60
5.4.2	<i>Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	62
5.5	Ensaio de solubilidade aquosa	66
5.6	Ensaio de perfil de dissolução <i>in vitro</i>	69
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	74
	REFERÊNCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

A ciência dos materiais é uma área interdisciplinar voltada ao estudo de suas propriedades, estrutura e comportamento, a fim de desenvolver novos materiais e aprimorar os já existentes por meio de procedimentos de sínteses e processamento. Os materiais podem ser classificados como: metais e ligas; vidros, cerâmicas e vitrocerâmicas; polímeros; materiais avançados e semicondutores; e compósitos^{1;2}. Dentre os compósitos, que são formados pela combinação de duas ou mais fases para aprimorar as suas propriedades, podem-se citar as dispersões sólidas de fármacos (DSFs)³.

Os fármacos, ou insumos farmacêuticos ativos (IFAs), são substâncias químicas utilizadas na formulação de medicamentos responsáveis por sua ação terapêutica⁴. A eficácia terapêutica de um fármaco depende de suas propriedades físico-químicas, especialmente da solubilidade aquosa. Os fármacos de baixa hidrossolubilidade administrados por via oral apresentam biodisponibilidade reduzida, devido à baixa dissolução e absorção no trato gastrointestinal⁵. Para superar essa dificuldade, são prescritas doses elevadas do medicamento para se alcançar o efeito terapêutico desejado, o que provoca a intensificação de efeitos adversos nos pacientes e, conseqüentemente, o abandono do tratamento^{6;7}.

As DSFs são compósitos farmacêuticos desenvolvidos com a finalidade de aumentar a hidrossolubilidade e as taxas de dissolução de fármacos com baixa solubilidade em água⁸. Para tanto, um IFA é disperso em um carreador ou matriz altamente hidrossolúvel no estado sólido, de modo que a estrutura cristalina do fármaco seja alterada a ponto de mudar sua velocidade de dissolução sem afetar sua funcionalidade^{9;10}. As DSFs podem ser do tipo mistura eutética, polimorfo, hidrato, solvato, sal, cocrystal ou coamorfo, que podem ser obtidas por diversos métodos, cuja escolha leva em consideração as características dos compostos de partida utilizados juntamente com aquelas desejadas para a forma farmacêutica final^{11;12}.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica que afeta um a cada três adultos no mundo, sendo caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias por período prolongado¹³. A HAS é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e causa cerca de 10,4 milhões de mortes por ano^{14;15}. No Brasil, a doença afeta mais de 30 milhões de pessoas, gerando um custo superior a 2 bilhões de reais pelo Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁶. O tratamento da doença inclui mudanças de hábitos de vida associadas à terapia medicamentosa. Esta terapia pode envolver o uso de um ou mais fármacos de diferentes classes terapêuticas, como bloqueadores do sistema renina-angiotensina-

aldosterona, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e antagonistas seletivos dos receptores da angiotensina II (ARAII) ¹⁷.

A olmesartana medoxomila (OLM) é um fármaco anti-hipertensivo da classe dos ARAII ¹⁸. A OLM é caracterizada fisicamente como um pó cristalino branco, sendo sua fórmula molecular $C_{29}H_{30}N_6O_6$, massa molar igual a 558,59 g.mol⁻¹ e com pKa de 4,30 ^{19; 20}. De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a OLM pertence à Classe II, apresentando baixa hidrossolubilidade (0,0105 mg.mL⁻¹) e alta permeabilidade membranar ²¹. Dessa maneira, são necessárias doses elevadas da OLM para se atingir a efetividade desejada contra a HAS, o que pode intensificar os efeitos colaterais nos pacientes e, consequentemente, o abandono do tratamento ²².

A trometamina (TRIS), ou 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol, com massa molar igual a 121,14 g.mol⁻¹ e pKa de 8,08, é um composto orgânico utilizado como agente alcalinizante e tamponante no tratamento de acidose metabólica e como adjuvante em formulações farmacêuticas ^{23; 24}. A TRIS pertencente à Classe I do SCB, apresentando, portanto, alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. Devido a essas características, a TRIS tem sido amplamente utilizada como coformador para a obtenção de novas DSFs, como coamorfos de clorpropamida ²⁵, de tolbutamida ²⁶ e de rifampicina ²⁷, além de cocristais de glibenclamida ²⁸, a fim de aumentar a solubilidade desses fármacos.

Até o momento, não foram relatados estudos envolvendo a obtenção de dispersões sólidas da OLM, fármaco amplamente utilizado no tratamento medicamentoso da HAS, utilizando a TRIS como coformador. Diante da relevância desta patologia para a saúde pública, este trabalho visou a obtenção de coamorfos de OLM e TRIS, a fim de favorecer o aumento da solubilidade aquosa e da taxa de dissolução deste fármaco, contribuindo para o incremento da sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica, bem como para a redução dos seus efeitos colaterais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar coamorfos do anti- hipertensivo olmesartana medoxomila (OLM) com a trometamina (TRIS) para a produção de novas formulações farmacêuticas.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar a modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e TRIS) utilizando o

funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p).

- Obter coamorfos da OLM utilizando a TRIS como coformador através do método de evaporação lenta de solvente (ELS);
- Caracterizar os compostos de partida, os coamorfos e suas misturas físicas por difração de raios X pelo método do pó (DRXP) e espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier (FT-IR);
- Caracterizar termicamente os compostos de partida, os coamorfos e suas respectivas misturas físicas por termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e por calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Verificar a estabilidade estrutural dos coamorfos obtidos por DRXP em função do tempo.
- Realizar ensaios de solubilidade e perfil de dissolução *in vitro* da OLM base livre cristalina (OLM_{BLC}) e da OLM presente nos coamorfos e nas suas respectivas misturas físicas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A eficiência terapêutica dos fármacos depende das suas propriedades físico-químicas, características morfológicas, tamanho de partícula e forma apresentadas ^{6; 7}. Para os fármacos administrados pela via oral, a solubilidade aquosa é uma das propriedades mais importantes para a regulação dos perfis farmacológicos e biofarmacêuticos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dessas substâncias no organismo ^{8; 29}.

A baixa solubilidade de fármacos pode reduzir a sua eficácia terapêutica, favorecendo a prescrição de doses maiores para se alcançar o efeito terapêutico desejado ^{12; 29}. No entanto, a ingestão de doses elevadas de fármacos aumenta as chances de ocorrência de efeitos adversos, levando ao aumento das taxas de abandono do tratamento medicamentoso ^{11; 30; 31}.

Vários parâmetros afetam a solubilidade dos fármacos, como o tamanho de partícula e os efeitos da ionização e das propriedades cristalinas ³². A presença de grupos apolares e as interações com a água afetam a solubilidade de moléculas orgânicas grande, de modo que sua solubilidade dependa da quantidade de moléculas de água que conseguem se organizar ao redor da molécula do soluto ^{33; 34}. A solubilidade de um composto a um determinado pH depende das suas formas ionizada e neutra, uma vez que há uma relação entre a solubilidade intrínseca do ácido ou base livre, seu pKa e o pH do meio ³⁵. Além disso, cada estrutura cristalina, ou polimórfica, de uma substância pode apresentar diferentes propriedades físico-químicas, como a energia livre de Gibbs de dissolução (menor no estado amorfo em relação ao cristalino) ^{36; 37}.

Diversos métodos são relatados na literatura como alternativas para incrementar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, como a redução do tamanho das partículas

³⁸; o uso de cossolventes ³⁹; a formação de complexos ⁴⁰; a obtenção de emulsões, micelas e lipossomos ⁴¹; o uso de carreadores poliméricos ⁴²; uso de agentes hidrotrópicos ⁴³; e a tecnologia de dispersão sólida ⁴⁴. A Figura 1 apresenta algumas dessas estratégias.

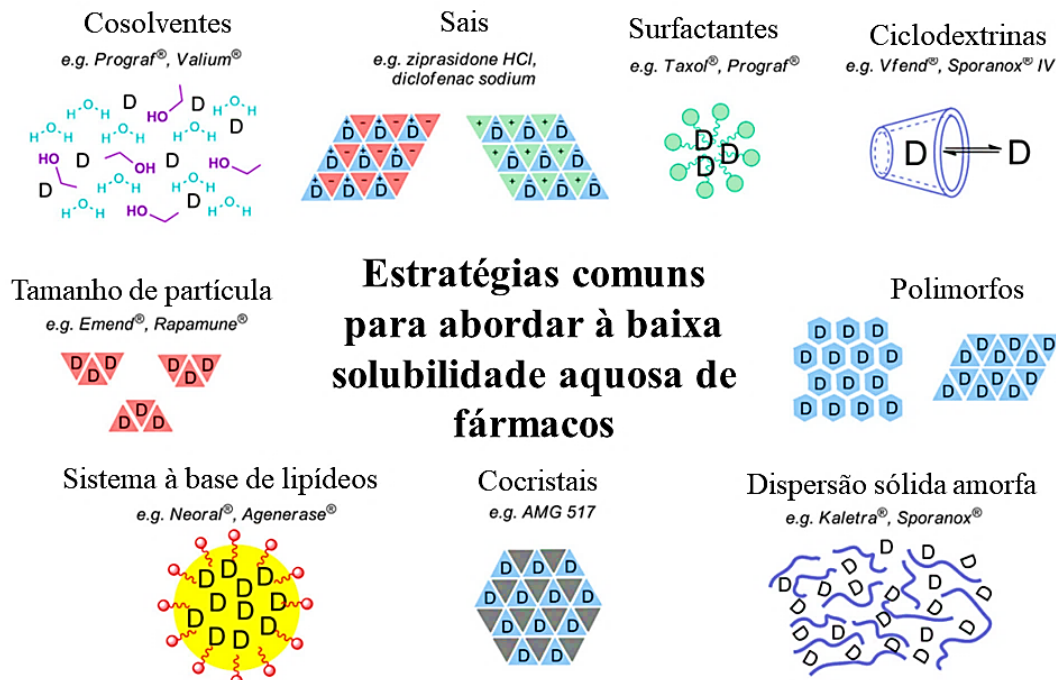


Figura 1- Representação esquemática das estratégias comumente utilizadas para incrementar a solubilidade aquosa na descoberta e no desenvolvimento de fármacos pouco solúveis. Adaptado de Willians et al. (2013) ⁴⁵.

3.1 Dispersões sólidas de Fármacos (DSFs)

Uma das formas de superar a baixa solubilidade de fármacos consiste no desenvolvimento de formas cristalinas multicomponentes, como as DSFs ⁴⁶. Essa tecnologia integra um importante ramo das ciências farmacêuticas em busca de alternativas para melhorar propriedades físico-químicas de drogas, como a solubilidade aquosa, as taxas de dissolução e a estabilidade térmica ⁴⁷.

Uma DSF é uma formulação sólida de dois ou mais componentes em que um IFA hidrofóbico é disperso em uma matriz hidrofílica sólida cristalina ou amorfa, de modo que o disperso seja intimamente envolvido pelo material hidrossolúvel a ponto de alterar a estrutura cristalina supramolecular e a energia de rede do sistema o suficiente para aumentar sua velocidade de dissolução ⁴⁸. Esses sistemas podem ser chamados de cristais misturados, uma vez que os dois componentes se cristalizam juntos em um sistema homogêneo unifásico ⁴⁹. As DSFs podem ser do tipo mistura eutética, polimorfo, hidrato, solvato, sal, cocrystal e coamorfo (Figura 2) ⁵⁰, e podem ser obtidas por diferentes métodos, desde a simples mistura física

(interação direta) entre os componentes, até métodos como a moagem mecanoquímica, a evaporação lenta de solvente e o *spray-drying* ⁵¹.

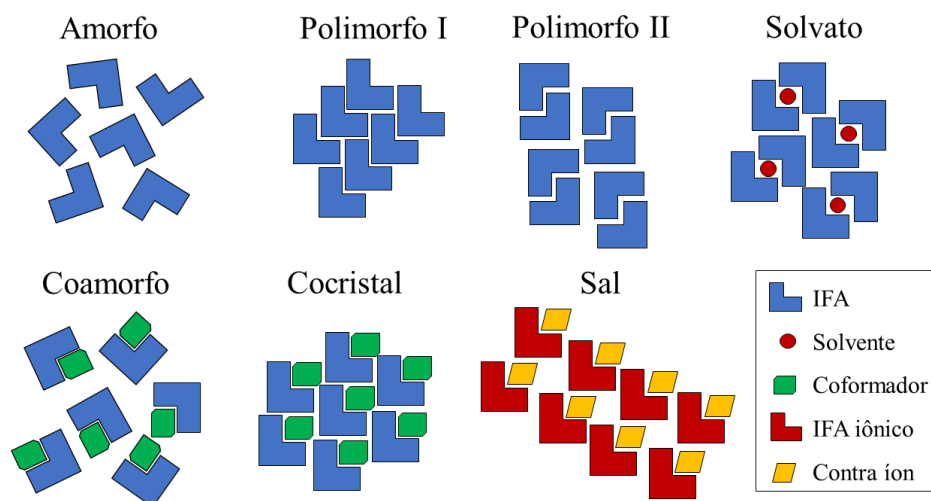


Figura 2– Representação esquemática dos diferentes tipos de dispersões sólidas de fármacos. Adaptado de Shan (2008) ⁵².

As misturas eutéticas são formadas pela combinação de um ou mais componentes imiscíveis no estado sólido e que sofrem transição do sistema heterogêneo sólido para um sistema homogêneo líquido a uma determinada temperatura (ponto eutético) ⁵³. O sistema pode ser formado por um IFA hidrofóbico em associação com um IFA mais hidrofílico ou um carreador inerte altamente hidrossolúvel ^{43; 54}. Ao contrário de outras DSFs, não há o estabelecimento evidente de interações intermoleculares entre os componentes da mistura eutética ^{55; 56}, de modo que o incremento da hidrossolubilidade do IFA ocorra pela formação de complexos solúveis ou de associações fracas com o coformador hidrossolúvel, consequentemente reduzindo a energia livre de solubilização do IFA ⁵⁷.

Os polimorfos são compostos sólidos cristalinos capazes de existir em duas ou mais formas cristalinas, onde cada forma apresenta propriedades físico-químicas, como ponto de fusão, densidade e solubilidade, variáveis entre si; polimorfos de fármacos podem possuir diferenças na qualidade e eficiência terapêutica ^{58; 59}. Os hidratos são compostos que possuem moléculas de água em sua estrutura cristalina, enquanto os solvatos apresentam moléculas de um solvente diferente da água. A presença de moléculas de solvente na estrutura cristalina do composto proporciona uma maior velocidade de dissolução, aspecto que diferencia os hidratos e solvatos de seus compostos anidros ^{48; 60}.

As dispersões do tipo sal são obtidas a partir da interação de um fármaco, protonado ou não, com seu contra-íon incorporado em sua estrutura cristalina, resultando em propriedades

físicas diferentes daquelas da forma livre do IFA. Os sais podem ser utilizados para melhorar a estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução de um IFA, sendo mais eficientes e seguros que os solvatos e hidratos ⁶¹. Por sua vez, os cocristais são compostos formados a partir de duas espécies neutras e cuja estrutura cristalina é homogênea e constituída por interações químicas não covalentes. Dessa maneira, são cristais de múltiplos componentes modificados por interação intermolecular, tais como ligação de hidrogênio, força de van der Waals, interações π - π e ligações de halogênio entre um IFA e um coformador ^{62; 63; 64}.

Quando não há ordenamento a longo alcance no arranjo supramolecular de um fármaco, este é denominado amorfo ^{65; 66}. O estado amorfo é caracterizado pela ausência de picos definidos de difração de Raios X comuns aos compostos sólidos na forma cristalina, como apresentado nos perfis de difração da Figura 3 ⁶⁷. A solubilização envolve as etapas de quebra de interações na estrutura do sólido (energia de rede em cristais ou de coesão em amorfos), a ocorrência de interações entre o soluto com o solvente e a formação da solução ³⁵. Em sólidos amorfos, a energia de coesão é menor, de modo que sua energia livre de Gibbs de solubilização ($\Delta G_{\text{solubilização}}$) também seja menor, o que confere a esses materiais uma boa solubilidade aquosa e melhores taxas de dissolução ^{36; 68}.

A principal desvantagem do uso de substâncias puramente amorfas e altamente solúveis é a sua instabilidade termodinâmica (mestaestabilidade), conferida pela baixa energia de coesão e pela baixa energia livre de Gibbs de cristalização ($\Delta G_{\text{cristalização}}$), que os fazem retornar espontaneamente à forma cristalina pouco solúvel (ver diagrama da Figura 3) ^{31; 69; 70}.

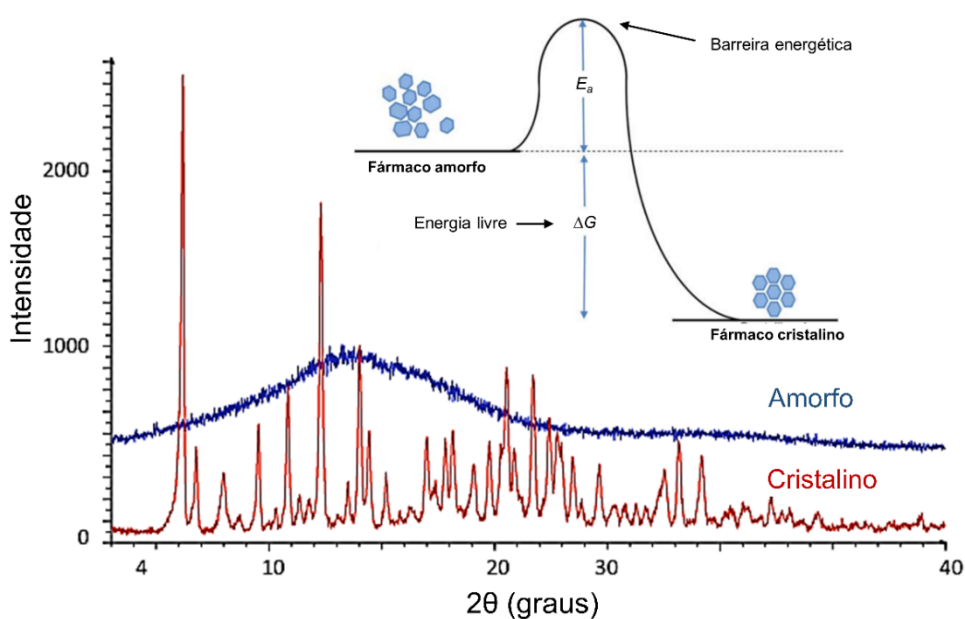


Figura 3- Representação dos padrões de difração de Raios X de sólidos cristalinos (vermelho) e sólidos amorfos (azul) e das diferenças teóricas de energia livre entre materiais cristalinos e amorfos ^{67; 71}.

Termicamente, os materiais amorfs não apresentam evento de fusão definido, e sim uma região de transição termodinâmica de segunda ordem, a transição vítrea (*glass transition*, T_g), em que o material, durante uma certa taxa de aquecimento, sofre um relaxamento em sua estrutura e passa do estado vítreo (sólido duro e quebradiço) para um estado líquido super-resfriado (viscoso) ^{68; 72}. O relaxamento da estrutura do material amorfo é caracterizado pela alteração da mobilidade molecular durante o aquecimento, de tal modo que no estado líquido super-resfriado, a maior mobilidade das moléculas favoreça a cristalização do material em uma forma termodinamicamente estável. No estado vítreo, as moléculas ainda exibem movimento, mesmo que a taxas muito baixas, o que pode ocasionar a cristalização do material mesmo em temperaturas abaixo da T_g . Assim, recomenda-se armazenar materiais amorfs a menos 50°C abaixo da T_g ^{73; 74; 75}.

Uma estratégia para melhorar a estabilidade desses compostos consiste na obtenção de coamorfs, que são dispersões resultantes da interação de um IFA amorfo com um carregador não-polimérico cristalino, podendo ser um sistema fármaco-fármaco ou fármaco-coformador, desde que um deles apresente baixo peso molecular ⁷⁰.

3.1.1 Coamorfs

Os coamorfs podem aumentar a estabilidade de fármacos amorfs, e são preparados a partir da interação de um IFA com compostos de baixo peso molecular ou matrizes poliméricas. Essa interação pode aumentar a temperatura de T_g do fármaco amorfo, aumentando a estabilidade termodinâmica do IFA ao diminuir a mobilidade molecular do sistema. Assim, a nucleação e o crescimento de cristais são inibidos, impedindo a recristalização do IFA amorfo durante o período de fabricação, armazenamento e comercialização ^{65; 76}.

Existem dois tipos de coamorfs farmacêuticos: os do tipo fármaco-fármaco e fármaco-coformador. O primeiro tipo corresponde à combinação de dois fármacos destinados às terapias multimedamentosas, em que ambos os fármacos se estabilizam mutuamente na forma amorfa, formando monodímeros, e podem potencializar a ação terapêutica um do outro ^{77; 78}. Os coamorfs do tipo fármaco-coformador se utilizam de compostos de baixo peso molecular para dispersar o fármaco pela formação de dímeros, assim, aumentando a estabilidade do IFA e sua taxa de dissolução. Esse tipo de dispersão sólida é preferível, por ser uma formulação considerada mais estável termodinamicamente do que aquelas formadas pela interação de dois ou mais fármacos ^{79; 80}.

A T_g do sistema amorfo multicomponente pode ser determinada experimentalmente por análise de DSC ou de forma teórica através das temperaturas de T_g dos componentes individuais, como descrito pelas equações de Gordon-Taylor e Couchman-Karas⁸¹:

$$Tg_{12} = \frac{w_1 Tg_1 + K w_2 Tg_2}{w_1 + K w_2} \quad (\text{Equação 1})$$

$$K = \frac{\rho_1 Tg_1}{\rho_2 Tg_2} \quad (\text{Equação 2})$$

em que Tg_{12} representa a T_g da mistura amorfa; Tg_1 e Tg_2 indicam as temperaturas de T_g dos componentes individuais; w_1 e w_2 são as frações em massa dos componentes individuais; K é uma constante e ρ_1 e ρ_2 representam as densidades individuais⁸¹.

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

3.2.1 Seleção do insumo farmacêutico ativo (IFA)

Algumas propriedades físico-químicas dos IFAs, como a sua biodisponibilidade no organismo, são fatores importantes para a garantia da eficácia terapêutica de um princípio ativo⁸². A biodisponibilidade depende da entrada desses compostos na corrente sanguínea, através do processo de absorção, e do perfil farmacocinético do material em função do tempo. Assim, a biodisponibilidade e a eficácia clínica de um fármaco dependem diretamente da sua hidrossolubilidade e permeabilidade membranar⁸³.

A partir disso, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), proposto em 1995 por Amidon e colaboradores⁸⁴, consolidou-se como ferramenta de auxílio na predição da absorção oral de fármacos. O SCB classifica fármacos em quatro classes com base em sua solubilidade e permeabilidade membranar *in vitro* para predizer sua biodisponibilidade esperada *in vivo*^{32;85}, como esquematizado na Figura 4. Essa ferramenta faz parte das diretrizes da Agência Europeia de Medicamento (EMA) e da *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (US-FDA) para avaliação da bioequivalência de medicamentos⁸⁶. Além disso, a indústria farmacêutica pode se basear nesse sistema para a produção e autorização de medicamentos devido às limitações técnicas e econômicas para a realização de ensaios de biodisponibilidade⁸⁷.

	Alta solubilidade	Baixa solubilidade
Alta permeabilidade	Classe I Captopril Propranolol	Classe II Glibenclamida Loratadina
Baixa permeabilidade	Classe III Aspirina Fluconazona	Classe IV Hidroclorotiazida Cetoprofeno

Figura 4- Classificação de fármacos de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) ⁷

Os fármacos pertencentes à Classe I são considerados anfifílicos, mas sua grande velocidade de dissolução limita a absorção *in vivo* (esvaziamento gástrico). Na Classe II se encontram os fármacos lipofílicos, em que a baixa hidrossolubilidade limita o fluxo do fármaco no processo de absorção. Por conta da alta solubilidade e baixa permeabilidade, os fármacos da Classe III são hidrofílicos, e apresentam como fator limitante da absorção o esvaziamento gástrico. Os fármacos da Classe IV possuem dissolução e absorção *in vivo* limitadas devido à baixa hidrossolubilidade e à baixa permeabilidade membranar ⁸⁸.

Cerca de 40% das formulações farmacêuticas administradas pela via oral apresentam baixa solubilidade aquosa ($<100 \mu\text{g.mL}^{-1}$), dentre os quais 30% são fármacos pertencentes à Classe II e 10% à Classe IV do SCB ^{6; 89}. Ademais, aproximadamente 70% e 20% das novas formulações que aguardam aprovação são de fármacos pertencentes à classe II e à classe IV, respectivamente ⁹⁰. Assim, novas dispersões sólidas têm sido desenvolvidas especialmente com fármacos pertencentes a essas classes a fim de aumentar sua solubilidade aquosa ^{29; 85}.

3.2.2 Seleção do coformador

Uma das etapas mais relevantes na síntese de novas dispersões sólidas consiste na seleção do coformador. Essa substância deve apresentar segurança para consumo humano, não interferir na ação terapêutica do fármaco ⁹¹, além de ser atóxica e isenta de efeitos adversos, constando na lista de substâncias adequadas da FDA, que contém mais de 3000 substâncias consideradas aditivos alimentares ^{92; 93}.

A escolha do coformador deve levar em consideração a presença de grupos funcionais complementares aos do IFA em questão, para garantir a ocorrência de interações intermoleculares entre esses compostos pela formação de síntons supramoleculares ^{94, 95}. Os síntons são responsáveis por promover modificações nas propriedades físico-químicas dos compostos envolvidos na interação, como o aumento da solubilidade aquosa ⁹⁶. Algumas interações entre os grupos funcionais complementares são apresentadas na Figura 5:

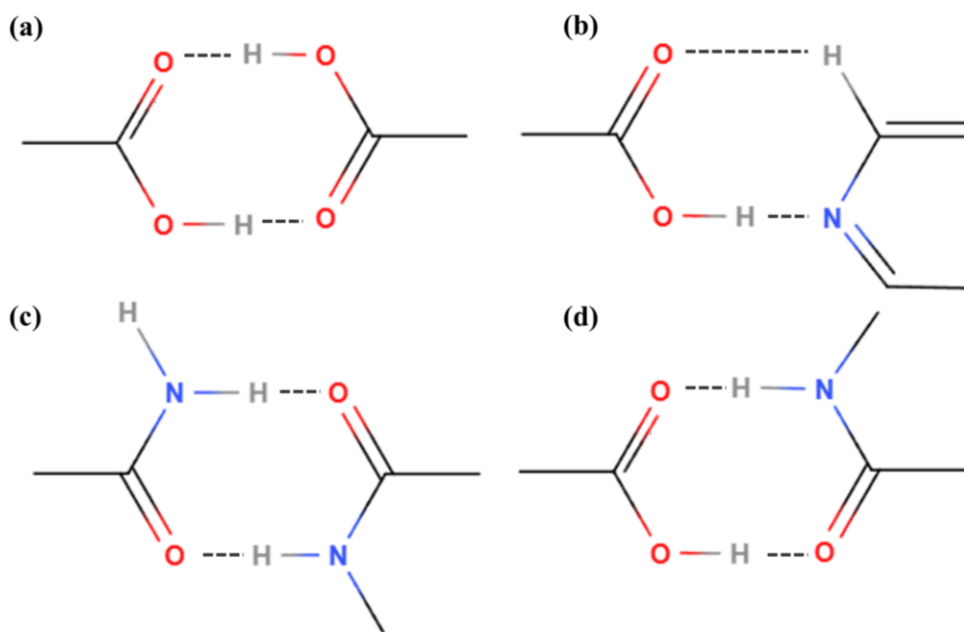


Figura 5 - Representação esquemática de interações intermoleculares entre os funcionais: a) ácido-ácido; b) ácido-piridina; c) amida-amida; d) ácido-amida ⁹⁷.

Quando as interações intermoleculares entre o IFA e o coformador ocorrem com um mesmo grupo funcional, os síntons são classificados como homosíntons, enquanto na interação entre grupos funcionais diferentes, porém complementares, tem-se um heterosínton ⁹⁸. Essas interações ocorrem preferencialmente entre um grupamento mais eletronegativo e outro com carga parcial positiva ^{97; 99}. A Figura 6 apresenta exemplos de substâncias já utilizadas como coformadores em dispersões sólidas de fármacos.

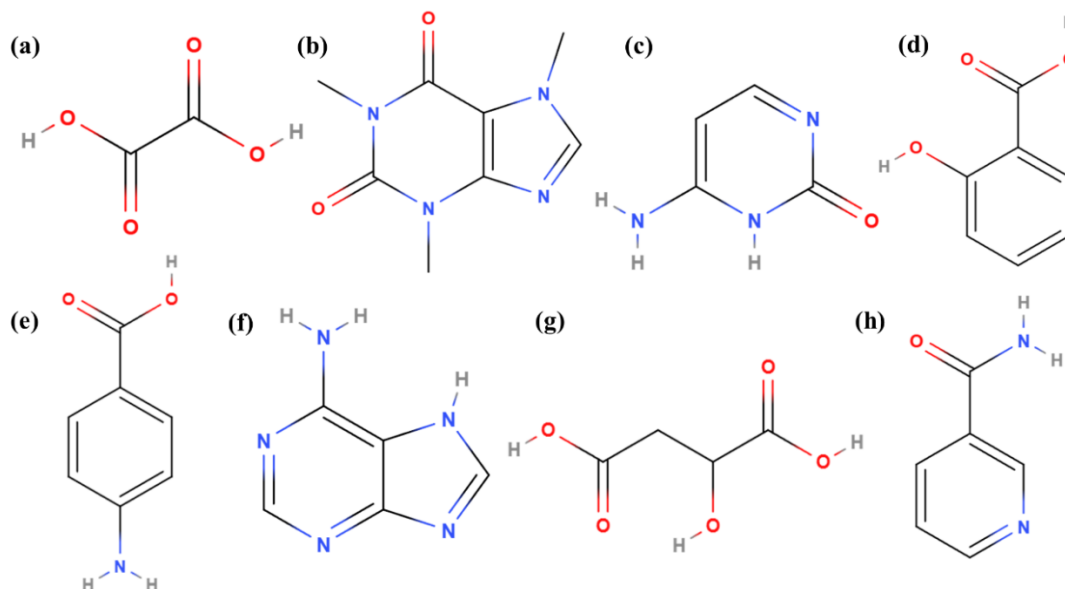


Figura 6 - Estruturas químicas de alguns compostos utilizados como coformadores em dispersões sólidas de fármacos: (a) ácido oxálico; (b) cafeína; (c) citosina; (d) ácido salicílico; (e) ácido p-aminobenzoico; (f) adenina; (g) ácido málico; e (h) nicotinamida ^{95; 96}.

3.2.3 Olmesartana medoxomila (OLM)

No presente estudo, o anti-hipertensivo olmesartana medoxomila (OLM), comercialmente conhecido como Benicar®, foi selecionado como IFA para a obtenção de uma nova DSF. A OLM (Figura 7) é caracterizada fisicamente como pó cristalino de cor branca, apresentando fórmula molecular $C_{29}H_{30}N_6O_6$, massa molar de $558,59 \text{ g.mol}^{-1}$ e pKa de 4,3 ¹⁹; ²⁰. O ponto de fusão desse composto ocorre em torno de 180°C ²⁰.

A OLM apresenta duas formas polimórficas relatadas na literatura, sendo uma amorfa e outra cristalina (Forma I) ²¹. A Forma I (código de célula unitária ZOGTAQ, *Cambridge Crystallographic Data Centre* - CCDC) apresenta sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P21/c, com parâmetros de rede: $a = 16,3658 \text{ \AA}$, $b = 10,8998 \text{ \AA}$, $c = 18,4689 \text{ \AA}$ e $V = 3196,31 \text{ \AA}^3$ ¹⁰⁰. A Figura 8 apresenta a célula unitária e o padrão de difração de raios X da Forma I da OLM relatados na literatura.

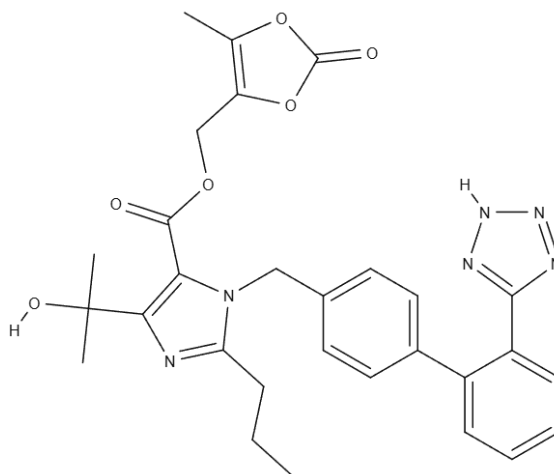


Figura 7- Estrutura química da olmesartana medoxomila (OLM) ²¹.

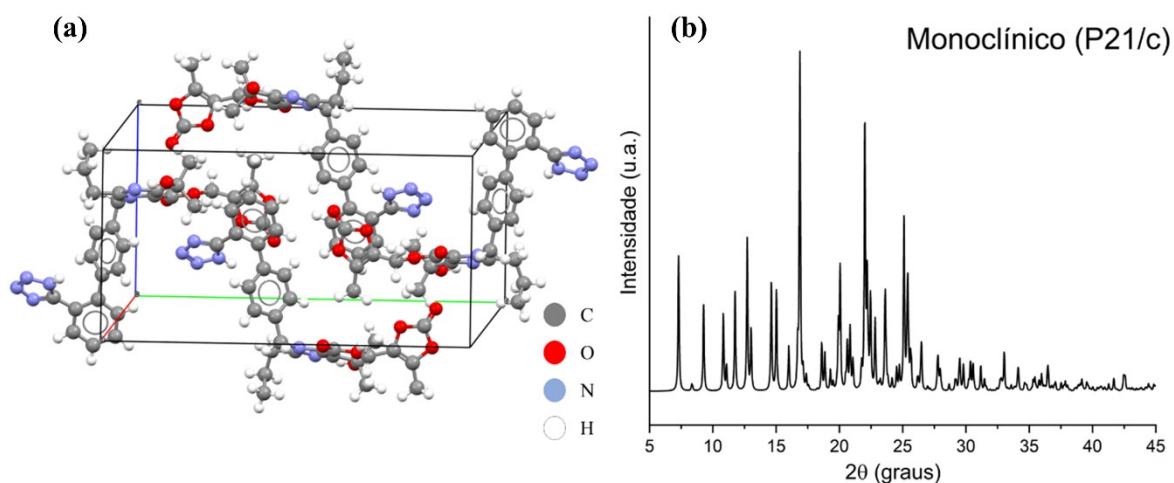


Figura 8 - (a) Célula unitária da OLM na Forma I e (b) seu respectivo padrão de difração de raios X ⁸¹.

Em função da sua solubilidade aquosa ($0,0105 \text{ mg.mL}^{-1}$), a OLM apresenta baixa biodisponibilidade oral (cerca de 26%) e sua absorção no trato gastrointestinal é incompleta, levando à ocorrência de efeitos adversos intensos, tais como desconforto estomacal, gastroenterites e náuseas ¹⁰¹. Assim, é de suma importância a busca por novas formas farmacêuticas que aprimorem as propriedades físico-químicas desse fármaco. Nesse sentido, foram realizados estudos para a obtenção de DSFs da OLM, conforme descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Dispersões sólidas da OLM relatadas na literatura.

Dispersão sólida	Matriz/coformador	Método de obtenção	Referência
Coamorfo	Kollidon VA-64 (polímeroanfílico)	Extrusão (fusão)	Jadhav <i>et al.</i> (2020) ²²
Coamorfo	Soluplus (carreador hidrofílico), glicol PEG-8000 e kolliphor F127	Extrusão (fusão)	Abbas e Swamy (2017) ¹⁰²
Coamorfo	Polaxamer 338	Liofilização	Surampalli <i>et al.</i> (2017) ¹⁰³
Coamorfo	Hidroxipropil-B-ciclodextrina e hidroxipropil metilcelulose	Moagem mecanoquímica	Zhang <i>et al.</i> (2022) ¹⁰¹
Cocristal	Hydrochlorotiazida	Evaporação de solvente	Abdelquader; Essa e El Maghraby (2019) ¹⁰⁴
Complexo ternário	N-metil-D-glucamina e hidroxipropil-B-ciclodextrina	Moagem mecanoquímica	Zhang <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁵

3.2.4 Trometamina (TRIS)

A trometamina (TRIS) é um excipiente farmacêutico geralmente considerado como seguro para o consumo e aprovado pela FDA. A TRIS possui alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar, pertencendo à classe I do SCB. Por conta das suas propriedades físico-químicas desejáveis, esse composto tem sido amplamente utilizado como coformador em dispersões sólidas de diferentes IFAs ²³.

A TRIS é conhecida quimicamente como tris(hidroximetil)-aminometano (Figura 9), com massa molar de 121,14 g.mol⁻¹ e fórmula molecular C₄H₁₁NO₃. Apresenta-se como um pó cristalino branco ou cristais incolores altamente solúveis em água. Esse composto tem pKa 8,1, o que favorece sua aplicação no tratamento de acidoses metabólicas e no ajuste do pH dos fluidos corporais ^{91; 106; 107}.

Esse composto existe em duas formas polimórficas de estrutura cristalina, conhecidas como Forma α e Forma γ . A Forma α (código de célula unitária THXMAM01, CCDC) é encontrada à temperatura ambiente e apresenta sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial Pn2₁a, com quatro moléculas por célula unitária e parâmetros de rede a = 8,8435 (10) Å, b = 8,7911 (10) Å, c = 7,7906 (10) Å e V = 605,67 Å³ ¹⁰⁷. A Figura 10 apresenta a célula unitária da TRIS com padrão de difração de Raios X da Forma α .

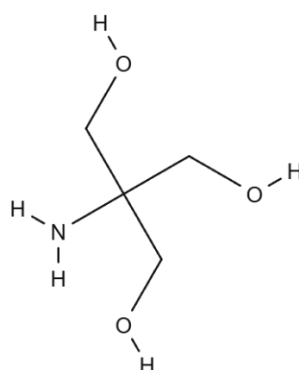


Figura 9 - Estrutura química da Trometamina (TRIS) ¹⁰⁸.

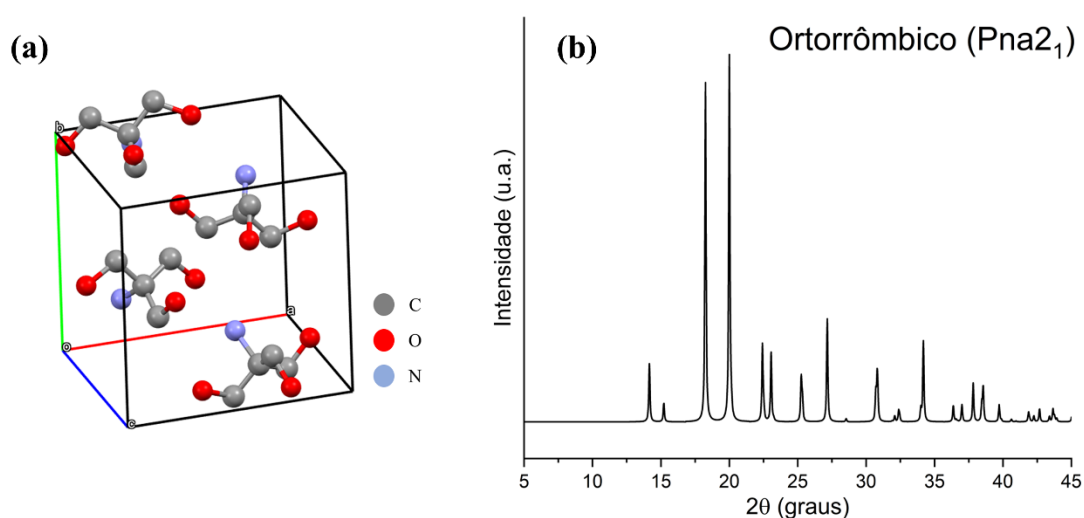


Figura 10- (a) Célula unitária da TRIS na Forma α e (b) seu respectivo padrão de difração de raios X.

A TRIS possui temperatura de fusão na faixa de 168-174°C, e apresenta transição de fase sólido-sólido da Forma α para a Forma γ em torno de 134°C, passando do sistema cristalino ortorrômbico para o cúbico de corpo centrado ¹⁰⁹. Quando utilizada como coformador em uma dispersão sólida, a TRIS pode interagir com o IFA de modo a aumentar sua hidrossolubilidade e aperfeiçoar as propriedades físico-químicas. Pode-se destacar seu uso como coformador na síntese de cocristais de gliclazida ¹¹⁰ e de glibenclamida ²⁸, de coamorfos de tolbutamida ²⁶, de clorpropamida ²⁵ e de rifampicina ²⁷.

3.3 Técnicas de obtenção de dispersões sólidas de fármacos

As dispersões sólidas de fármacos podem ser obtidas através de diversos métodos, como a cristalização por fusão, a extrusão ^{22; 111}, a moagem mecanoquímica ^{112; 113}, a técnica da secagem por pulverização (*spray-drying*) ¹¹⁴, do fluido supercrítico ¹² e da recristalização por evaporação lenta de solvente (ELS) ^{6; 27}. A técnica de obtenção escolhida deve favorecer a

dispersão molecular do IFA na matriz do coformador, influenciado o estado físico do sistema e a homogeneidade da mistura. As interações entre o IFA e o coformador ocorrem preferencialmente pelo estabelecimento de ligações não covalentes, de modo que a atividade biológica do IFA não seja afetada na dispersão sólida ¹¹⁵.

O método de evaporação lenta do solvente é uma técnica simples e amplamente empregada, que consiste na dissolução dos componentes em um solvente, ou em uma combinação de solventes nos quais ambos sejam solúveis. À medida que o solvente evapora, a solução torna-se saturada e o crescimento de cristais se inicia, possibilitando a ocorrência de interações entre o fármaco e o coformador para a formação de um novo material ⁴⁴. A ELS pode ser conduzida em temperaturas baixas ou próximas à temperatura ambiente, o que constitui uma condição ideal para evitar a degradação térmica do fármaco e do coformador ^{91; 116}.

Antes de utilizar essa técnica, é fundamental considerar algumas propriedades dos compostos de partida, como a estabilidade térmica, o ponto de fusão e a tendência à cristalização. Além disso, deve-se assegurar a total evaporação do solvente, uma vez que, em sua maioria, são utilizados solventes orgânicos tóxicos ¹¹⁷. Também se realiza a investigação de diferentes proporções molares dos componentes do sistema, a fim de estabelecer a relação estequiométrica adequada para a formação da dispersão sólida ¹¹⁵. Assim, parâmetros como a duração do processo, a temperatura de operação, a pressão aplicada e a eventual necessidade de agitação devem ser criteriosamente definidos, de modo a garantir a reprodutibilidade na obtenção do material ¹¹⁸.

3.4 Estudo de modelagem molecular

O estudo acerca das propriedades diversas das moléculas e dos planos de interação entre o fármaco e o coformador pode ser realizado através da modelagem molecular ¹¹⁹. Com base nos cálculos teóricos, pode-se estimar as energias de sistemas químicos, determinar as geometrias otimizadas de sistemas, obter espectros vibracionais, eletrônicos e nucleares, e interpretar resultados experimentais com maior segurança ^{120; 121}.

A química computacional abrange métodos baseados nas aproximações teóricas da mecânica clássica, como o método de dinâmica molecular, e aqueles baseados na mecânica quântica, como os métodos *ab initio*, semiempíricos e a teoria do funcional da densidade (*Density Functional Theory* – DFT) ¹²². Desse modo, a escolha do método adequado depende das propriedades a serem estudadas, além da precisão desejada e da capacidade computacional disponível.

Os métodos clássicos possuem limitações quando se precisa estudar transições eletrônicas e de formação ou quebra de ligações, uma vez que a estrutura eletrônica dos átomos não é considerada. Quando os elétrons precisam ser considerados, os métodos quântico-mecânicos são mais adequados, visto que consideram a estrutura molecular como um conjunto de núcleos e elétrons. No entanto, esses métodos necessitam de uma expressão matemática que considere a dualidade onda-partícula dos elétrons ¹²³. Assim, métodos quânticos foram desenvolvidos a partir de uma inspiração na equação de Schrödinger para calcular propriedades como a energia E , considerando o comportamento ondulatório.

A aproximação de Born-Oppenheimer propõe o tratamento dos movimentos nucleares e eletrônicos separadamente, além de fazer algumas simplificações no cálculo do operador Hamiltoniano (H), mas sem exatidão para sistemas multieletrônicos ¹²⁴. Para superar essa barreira, na aproximação pelo método Hartree-Fock (HF) a função de onda é um produto de funções de onda monoelétrônicas, em que cada elétron interage com o potencial médio resultante de outros elétrons e núcleos do sistema ¹²⁵.

$$H\Psi(R,r) = E\Psi(R,r) \quad (\text{Equação 3})$$

onde E representa a soma de operadores para a energia cinética e a energia potencial e $\Psi(R,r)$ representa a função de onda, que depende das coordenadas de todos os núcleos (R) e elétrons (r) ⁶⁵. Essa equação não apresenta solução exata para o cálculo de E para sistemas multieletrônicos, de modo que algumas aproximações sejam necessárias.

Os estudos realizados por Hohenberg e Kohn (1964) ¹²⁶ e por Kohn e Sham (1965) ¹²⁷ permitiram a formulação dos teoremas que fundamentam a teoria do funcional da densidade, modelo que considera a energia de um conjunto de elétrons como um funcional de uma única variável – a função de densidade eletrônica $\rho(r)$, definida por três coordenadas cartesianas que não se limitam ao número de elétrons ^{88; 121}. Dessa forma, a DFT se apresenta como uma alternativa aos métodos HF e pós-HF para aplicações no estudo de sistemas de médio e grande porte.

Para estudar a estrutura e as propriedades físico-químicas de sistemas que apresentam um ou mais átomos com muitos elétrons, o uso da DFT é considerado mais adequado. Assim, pode-se estudar as propriedades dos compostos de partida utilizados na obtenção de dispersões sólidas de fármacos ^{128; 129}.

A DFT se utiliza de funcionais que estão em constante desenvolvimento a partir da mecânica quântica. Entre esses, o modelo de funcional híbrido de Lee-Yang-Parr (B3LYP) é geralmente utilizado para calcular propriedades de sistemas com moléculas orgânicas. No

entanto, alguns dos seus funcionais de troca são imprecisos para o cálculo de interações a longa distância ^{121; 130}. Para esses casos, funcionais como o M06-2X, CAM-B3LYP, LC- ω PBE e ω B97x-D podem ser mais adequados, uma vez que descrevem melhor interações não covalentes para calcular a mobilidade de carga de grandes sistemas com elétrons π conjugados ⁹¹.

Por meio do estudo da DFT, pode-se estudar o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO), que são associados à tendência da molécula de interagir com receptores e com doadores de elétrons, respectivamente ¹²⁰. A partir dessas energias, pode-se obter diversas propriedades dos compostos de partida de um sistema, como os índices de reatividade *GHL* (diferença entre as energias do HOMO e LUMO), a energia de ionização (*EI*), a afinidade eletrônica (*AE*), a dureza (η), o potencial químico eletrônico (μ), a maciez (*S*), o índice de eletrofilicidade (ω) e o índice de eletronegatividade (χ) ¹³¹. Esses índices são calculados através das seguintes equações ¹³²:

$$GHL = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{Equação 4})$$

$$EI = -E_{HOMO} \quad (\text{Equação 5})$$

$$AE = -E_{LUMO} \quad (\text{Equação 6})$$

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

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

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

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

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (\text{Equação 11})$$

Os estudos DFT permitem, ainda, prever os possíveis sítios de interação entre um IFA pouco solúvel e um coformador utilizados na obtenção de novas dispersões sólidas. A ferramenta computacional do mapa de potencial eletrostático (MPE) indica a distribuição de cargas pelas regiões de uma molécula, revelando as regiões de alta densidade eletrônica, em que há átomos com carga parcial negativa δ^- , e de baixa densidade eletrônica, onde a carga parcial é positiva δ^+ ^{26; 120}. Assim, as regiões nucleofílicas com δ^- do fármaco podem apresentar maior probabilidade de interagir com as regiões eletrofílicas com δ^+ do coformador, e vice-versa.

3.5 Caracterização das dispersões sólidas de fármacos

Após a realização do estudo computacional dos compostos de partida e a obtenção de uma nova dispersão sólida, parte-se para a etapa de caracterização do material, a fim de investigar suas propriedades físico-químicas, estruturais e térmicas. A partir disso, pode-se comparar os resultados do fármaco isolado, do coformador, da mistura física entre esses e da dispersão sólida para avaliar os benefícios da obtenção dessa formulação ^{115; 133}.

Algumas das principais técnicas de caracterização utilizadas são: a termogravimetria (TG), para determinar eventos térmicos de perda de massa; a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a análise térmica diferencial, para a determinar as temperaturas de transições de primeira ordem, como a fusão, e de segunda ordem, como a transição vítrea; espectroscopia de infravermelho (IR), para identificar os modos vibracionais e o estabelecimento de interações intermoleculares; e a difração de raios X (DRX), para a determinação da cristalinidade e estabilidade cristalográfica de materiais ^{26; 134}. Além disso, podem-se realizar ensaios de solubilidade e de perfil de dissolução *in vitro*, a fim de investigar se a dispersão sólida promove o incremento da solubilidade aquosa e das taxas de dissolução do fármaco ²⁷.

3.5.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A técnica de difração de raios X (DRX) é utilizada para analisar a estrutura cristalina de materiais, como na determinação do grau de cristalinidade da amostra ou da forma polimórfica de um fármaco. Os raios X são uma forma de radiação eletromagnética com comprimento de onda pequeno, entre os raios γ e ultravioleta, produzida quando um feixe de elétrons de alta energia é acelerado e se choca com um alvo metálico. O fenômeno da difração ocorre quando um feixe de raios X incide sobre o material sólido e sofre uma dispersão ou espalhamento em diversas direções causada pelos elétrons de cada átomo disposto no caminho óptico do feixe ¹³⁵, como esquematizado na Figura 11. A detecção desse fenômeno fornece um padrão de difração formado por uma série de picos em diferentes ângulos de espalhamento que são próprios para cada substância.

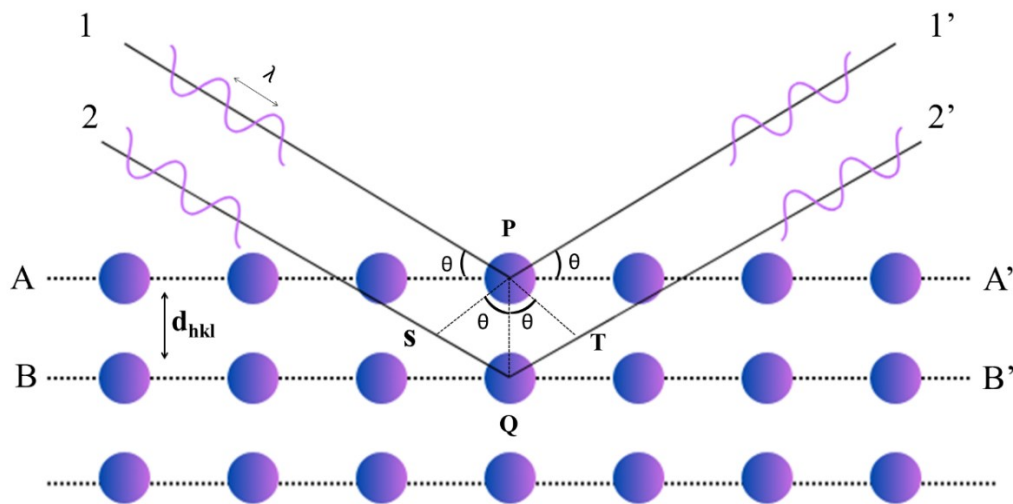


Figura 11- Representação da difração de raios X por dois planos atômicos paralelos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} ¹³⁵.

O espalhamento do feixe de raios X pode ocorrer de forma coerente ou incoerente, sendo a identificação do padrão de difração de uma substância possível quando o espalhamento for coerente ¹³⁶. Sobre isso, William Henry Bragg (1913) estabeleceu que, para que o fenômeno de difração seja observado no estudo de materiais sólidos, com a ocorrência de uma interferência construtiva da radiação espalhada, o espalhamento deve obedecer à condição expressa pela equação ¹³⁷:

$$n\lambda = 2 d_{hkl} \cdot \sin \theta \quad (\text{Equação 12})$$

onde n representa a ordem de reflexão; λ representa o comprimento de onda; d_{hkl} se refere a distância entre os planos reticulados da rede cristalina da amostra; e θ é o ângulo de incidência da radiação.

Assim, a Lei de Bragg sugere que a diferença de caminho ótico entre os dois feixes espalhados pelos diversos planos cristalográficos da amostra é igual ao comprimento de onda λ ou a um múltiplo dele. Nas direções em que essa relação não é verificada, a interferência entre as ondas espalhadas é destrutiva, e não se obtém uma intensidade de espalhamento significativa ¹³⁵. Para materiais amorfos, ou seja, com estrutura atômica não ordenada ou regular a longo alcance, de tal modo que os raios X incidentes no material sejam difratados de maneira destrutiva. Por sua vez, a difração originada por materiais cristalinos oferece alta precisão na determinação de estruturas cristalinas e permite o estudo de sistemas com uma ou mais fases, de modo que a contribuição de cada fase possa ser estudada ^{138; 139; 140}.

3.5.1.1 Método de Rietveld

O método Rietveld é uma abordagem matemática utilizada no refinamento de estruturas cristalinas, desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969. Ele se baseia na análise das intensidades do perfil de difração de Raios X das substâncias e permite extrair uma ampla gama de informações contidas nos difratogramas obtidos para materiais cristalinos ¹⁴¹.

A análise da estrutura pelo método de Rietveld passa por três etapas: (1) a geração de um perfil de difração de raios X calculado por um modelo teórico; (2) a comparação do difratograma experimental com o padrão calculado; e (3) a minimização do erro entre o difratograma experimental e o calculado, realizando-se o refinamento pelo método dos mínimos quadrados para ajustar os parâmetros selecionados ¹⁴². Dessa forma, o método ajusta progressivamente o padrão de difração, refinando simultaneamente os parâmetros relacionados ao instrumento, à estrutura e às características físicas da amostra analisada ¹⁴³.

Durante o refinamento, são monitorados vários índices de concordância, sendo os mais relevantes os denominados de fatores R. Os índices mais utilizados são o índice de perfil ponderado (Rwp) e o índice de qualidade do ajuste S. O S representa a relação entre Rwp e Rexp (o fator estatisticamente esperado), cujas definições são descritas pelas equações abaixo ¹⁴⁴.

$$Rwp = \sqrt{\frac{\sum wi|Yobs - Ycal|^2}{\sum wi(Yobs)^2}} \quad (\text{Equação 13})$$

$$Rexp = \sqrt{\frac{N - P}{\sum wi(Yobs)^2}} \quad (\text{Equação 14})$$

$$GOF(S) = \frac{Rwp}{Rexp} \quad (\text{Equação 15})$$

onde Wi é o inverso da variância de cada observação ($= 1/Yi$); $Yobs$ e $Ycalc$ se referem aos padrões de intensidades observadas e calculadas, respectivamente; N é o número de pontos experimentais e P é o número de parâmetros ajustados.

Durante o refinamento, espera-se que o valor de Rwp varie entre 10 e 20%. Para o índice de S, um valor que se aproxime de 1,0, representa que o Rwp atingiu o valor estatisticamente esperado (Rexp) para o difratograma experimental e que o padrão de DRX foi completamente ajustado ¹⁴².

3.5.2 Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

A espectroscopia de infravermelho (IR) estuda os efeitos das transições nos estados vibracionais e rotacionais moleculares decorrentes da absorção, por uma substância orgânica ou inorgânica, da radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético ^{145; 146}. A espectroscopia de IR envolve a interação ressonante entre os fótons da radiação incidente e os estados vibracionais dos átomos do material analisado, de modo que a energia do fóton absorvido ($h\nu$) seja igual à diferença de energia entre dois estados vibracionais diferentes E1 e E2, como descrito na equação 16:

$$h\nu = E2 - E1 \quad (\text{Equação 16})$$

O infravermelho se situa entre as regiões do visível e das micro-ondas no espectro eletromagnético (10 a 14.000 cm^{-1}), sendo ainda dividido em três outras regiões: o IR próximo (NIR, do inglês *Near Infrared*), que compreende de 14.000 a 4.000 cm^{-1} , o IR médio (MIR, ou *Mid Infrared*), de 4.000 a 400 cm^{-1} , e o IR distante (FIR, ou *Far Infrared*), compreendido entre 400 e 10 cm^{-1} . A região do MIR tem sido a mais utilizada para a análise de compostos orgânicos, como os fármacos ^{145; 147}. Ao interagir com o IR, parte da energia da radiação absorvida pelas moléculas orgânicas é convertida em energia de vibração, de modo que grupos funcionais originem bandas em frequências específicas e independente da estrutura geral da molécula, permitindo a identificação de informações estruturais do material analisado ^{147; 148}.

As vibrações nas moléculas podem ser classificadas como estiramentos (deformações axiais) e dobramentos (deformações angulares), como esquematizado na Figura 12.

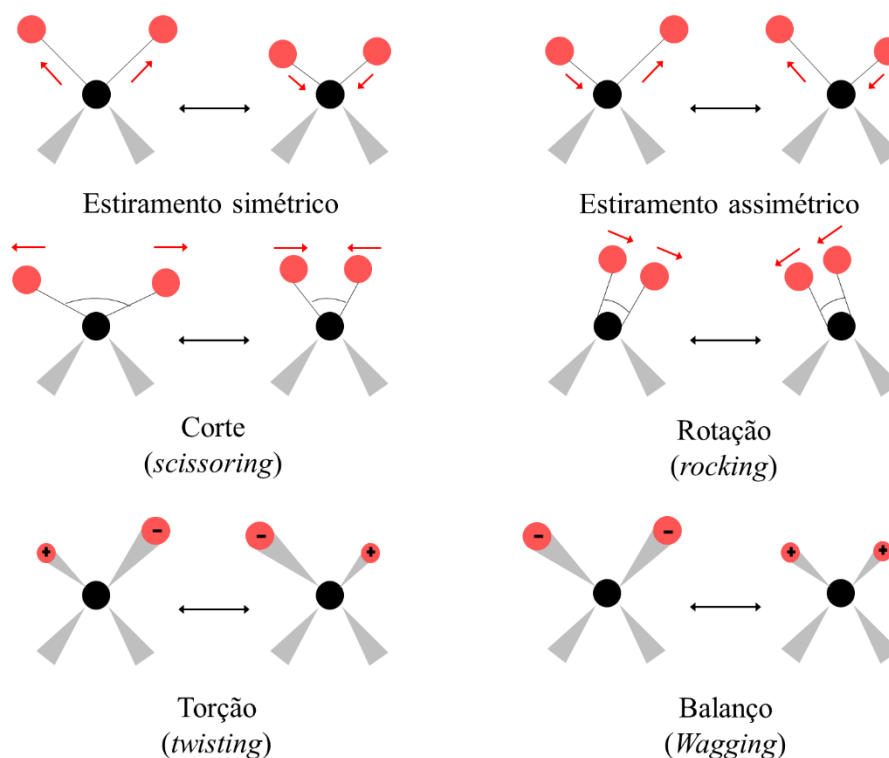


Figura 12 - representação dos tipos de vibração dos átomos nas moléculas ¹⁴⁵.

As vibrações de deformação axial ocorrem quando os átomos ligados a um átomo central realizam movimentos rítmicos ao longo do eixo de ligação, de modo a alongar e encurtar as distâncias interatômicas de maneira alternada; esse movimento pode ocorrer de forma simétrica ou assimétrica. Por sua vez, as deformações angulares são vibrações de ligações que possuem um átomo em comum ou grupo de átomos que ocorrem perpendicularmente ao eixo da ligação, alterando o ângulo de ligação em relação à molécula, mas sem alterar as posições relativas dos átomos ^{145; 149}.

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (*Fourier transform infrared* - FT-IR) é uma técnica baseada na aplicação da transformada de Fourier, uma função matemática que converte os dados do domínio do tempo para o domínio de frequência. Na FT-IR, um feixe de luz infravermelha é dividido em dois caminhos por um interferômetro, sendo recombinados em seguida para formar um padrão de interferência que é, então, analisado para obter um espectro de frequência do material analisado ^{150; 151}.

Dessa forma, a espectroscopia FT-IR consiste em um instrumento imprescindível para o estudo de diferentes tipos de materiais, especialmente por permitir a avaliação das modificações nas ligações de hidrogênio intermoleculares e a elucidação da estrutura e identificação da composição de sólidos, como na caracterização do estado sólido de formas farmacêuticas, como cocristais ^{151; 152} e coamorfos ^{27; 153; 154}.

3.5.3 *Análise térmica*

O aquecimento de um material pode ocasionar mudanças químicas e físicas em sua estrutura. As mudanças químicas ocorrem quando o calor fornecido ao material é superior à energia de ligação entre as moléculas que o constituem, provocando o seu rompimento. Por outro lado, as mudanças físicas são observadas quando o calor fornecido é inferior ao necessário para o rompimento das ligações químicas, de modo que ocorram processos de transformação física de fases, como a fusão, sublimação ou cristalização do material ¹⁵⁵. O estudo dessas transformações de fases se faz imprescindível para o conhecimento e caracterização de diferentes tipos de materiais.

Para tanto, diversas técnicas termoanalíticas podem ser utilizadas a fim de estudar as propriedades físicas dos materiais em função da variação de temperatura sob uma atmosfera específica ¹⁵⁶. Dentre as técnicas mais utilizadas, estão a termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC).

3.5.4 *Termogravimetria (TG)*

A termogravimetria (TG) é uma técnica termoanalítica em que a massa da amostra é medida em função da temperatura ou do tempo. Os equipamentos de TG consistem em uma termobalança de precisão situada em um forno com atmosfera controlada e que permite a pesagem da amostra de forma contínua sob um programa de variação de temperatura. A amostra pode ser aquecida em um fluxo de aquecimento constante, mantida a uma temperatura constante (medida isotérmica), ou ainda submetida a um programa de temperatura não linear. A escolha do tipo de programa de temperatura depende de quais informações se deseja obter da amostra. O tipo de atmosfera utilizada nas medidas de TG também deve ser considerado, podendo ser reativa, oxidativa ou inerte ¹⁵⁵.

Os resultados de uma medida de TG são apresentados como curvas, em que a massa, ou percentual de massa, são plotadas em função da temperatura e/ou tempo. As diferenças de massa ocorrem quando a amostra perde material ou reage com a atmosfera. Essas diferenças produzem degraus na curva TG e podem ser atribuídas a diferentes fenômenos, como a evaporação de constituintes voláteis, a desidratação, a decomposição oxidativa em ar ou oxigênio e a decomposição térmica em atmosfera inerte ¹⁵⁶. Esses dados podem fornecer informações sobre a estabilidade térmica da amostra, sua composição inicial e a formação de produtos intermediários da decomposição térmica ^{155; 157}.

Tendo em vista que alguns eventos de perda de massa podem ser sobrepostos na curva TG, utiliza-se a termogravimetria derivativa (do inglês, *differential termogravimetry*, DTG), um recurso matemático que consiste na obtenção da primeira derivada da curva TG em função da temperatura ou do tempo, resultando em uma curva termogravimétrica derivativa em que a área dos picos sob a curva é proporcional à perda de massa ocorrida no evento térmico analisado¹⁵⁸. Assim, a DTG oferece uma visualização aprimorada dos eventos térmicos observados na curva TG, incluindo as temperaturas de início e final dos eventos e a variação da massa (Δm) nesse intervalo, como na análise do comportamento térmico do oxalato de cálcio monohidratado esquematizado na Figura 13.

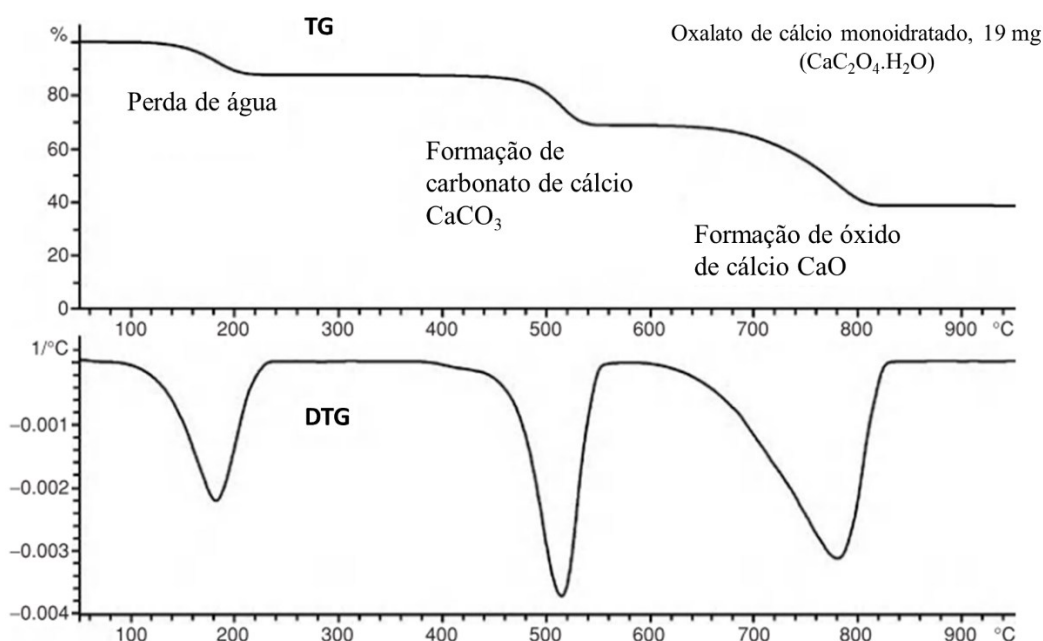


Figura 13 - Curvas TG/DTG do oxalato de cálcio monohidratado¹⁵⁵

A análise dos picos agudos da curva DTG fornece a taxa de variação de massa da amostra com maior exatidão e clareza em relação às temperaturas de início e final dos eventos térmicos de ganho ou perda de massa que são pouco distinguíveis na curva TG¹⁵⁷. Essa técnica tem sido aplicada para o estudo das propriedades térmicas de materiais dos mais diversos tipos, englobando até o estudo da estabilidade térmica de fármacos e da sua cinética de degradação para a avaliação do controle de qualidade e aprimoramento das formulações farmacêuticas^{159; 160; 161}.

Alguns fatores podem afetar o aspecto das curvas TG, como a razão de aquecimento e a atmosfera do forno, a geometria do suporte de amostra e do forno, o tamanho das partículas da amostra e a quantidade utilizada na medida, o calor de reação e a compactação¹⁵⁷.

3.5.4.1 *Análise térmica diferencial (DTA)*

A análise térmica diferencial (do inglês, *differential thermal analysis*, DTA) é uma técnica que determina constantemente a diferença de temperatura entre a amostra (T_A) e a referência (T_R) termicamente inerte em função da temperatura ou do tempo durante um programa de aquecimento ou resfriamento linear, de modo que as medidas sejam diferenciais ($T_R - T_A = \Delta T$). As curvas DTA fornecem informações de transformações físicas, como a fusão, a sublimação e as transições de fase sólido-sólido, e de fenômenos químicos, como a oxidação, a desidratação e a decomposição, provocadas pelas variações de temperatura na amostra. Essa técnica tem sido aplicada no estudo e caracterização de polímeros; no estudo da estabilidade térmica de produtos da indústria de cerâmicas e metalurgia fabricados a altas temperaturas; e na determinação das temperaturas de fusão e decomposição de compostos orgânicos ¹⁵⁷.

Os equipamentos mais modernos de TG realizam as medições das curvas de TG/DTG-DTA simultaneamente, possibilitando a obtenção de uma maior resolução dos eventos térmicos em temperaturas específicas, em que ocorrem pequenas e/ou sucessivas variações de massa que normalmente seriam difíceis de distinguir e interpretar a partir das curvas típicas de TG ¹⁵⁷.

Dentre as vantagens da obtenção da curva DTA, podem-se citar a sua capacidade de revelar a natureza energética dos eventos de perda de massa e de detectar eventos térmicos que não são acompanhados por alterações na massa, como a fusão, a cristalização e a transição vítrea. Fenômenos térmicos que envolvem perda de massa comum originam efeitos endotérmicos na curva DTA devido ao trabalho de expansão, enquanto a formação de gases combustíveis a uma temperatura suficientemente alta e com oxigênio suficiente resulta em efeito exotérmico ¹⁶². Esses efeitos são ilustrados nas curvas TG/DTG-DTA simultâneas do aspartame na Figura 14.

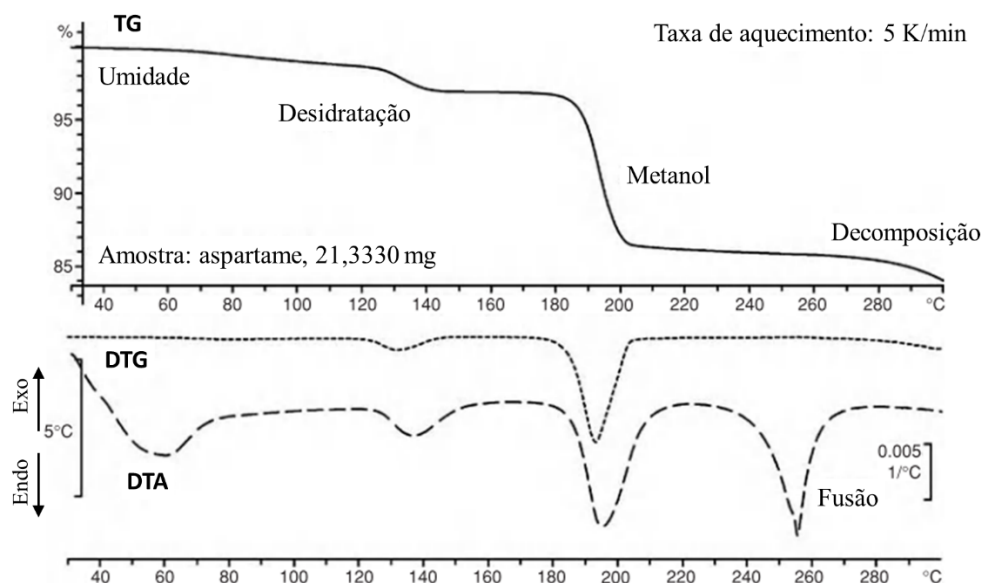


Figura 14 – Curvas TG/DTG-DTA simultâneas do aspartame ¹⁵⁵

3.5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (do inglês, *differential scanning calorimetry*, DSC) é uma técnica de análise térmica que monitora a diferença de energia fornecida à amostra em relação a uma referência termicamente inerte em função do tempo ou da temperatura durante um programa de aquecimento ou resfriamento a uma atmosfera específica e sob uma taxa de aquecimento controlada ¹⁵⁷.

Com a variação de temperatura do forno, observam-se efeitos de absorção de calor (eventos endotérmicos), como mudanças de estrutura cristalina, fusão, desidratação e decomposição, ou efeitos de liberação de calor (eventos exotérmicos), como cristalização, oxidação e algumas reações de decomposição ¹⁵⁹. A DSC também pode fornecer transições decorrentes da variação de entropia, ou transições de segunda ordem, como o evento de transição vítrea típico de materiais amorfos, como vidros e alguns polímeros ^{157; 160}.

As curvas de DSC apresentam semelhanças com as curvas de DTA, mas são plotadas como uma função do fluxo de calor pelo tempo ou temperatura. Parâmetros térmicos como a temperatura de início (T_{onset}), de final (T_{endset}) e de pico (T_{peak}) de eventos, além da variação de entalpia (ΔH) podem ser obtidos a partir das curvas ¹⁶³. Alguns eventos térmicos podem ser observados na curva de DSC genérica da Figura 15.

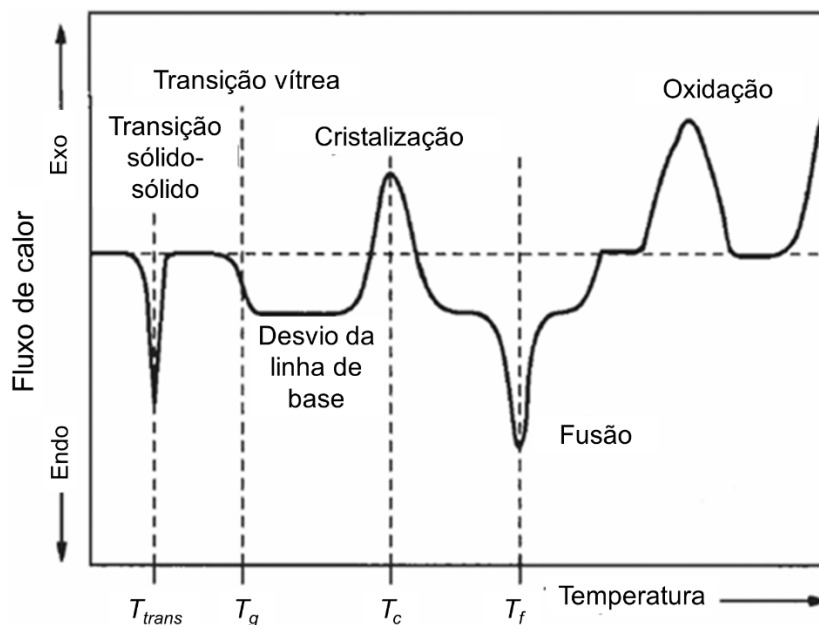


Figura 15- Representação de uma curva de DSC genérica com eventos térmicos comuns ¹⁶⁴

A DSC tem sido utilizada na caracterização e investigação de propriedades térmicas de diversos materiais, como polímeros, materiais inorgânicos e cerâmicos. Na indústria farmacêutica, essa técnica é aplicada na caracterização térmica, na determinação da pureza e na investigação de polimorfos de fármacos ^{160; 165}.

3.5.5 Ensaios de solubilidade e do perfil de dissolução *in vitro*

A solubilidade é uma propriedade física que consiste na capacidade de um material (soluto) se dissolver em outro (solvente) em uma solução saturada a uma temperatura fixa ¹⁶⁶. A solubilidade em água tem um impacto significativo na eficácia de um fármaco. Medicamentos administrados pela via oral e cuja solubilidade aquosa é baixa apresentam menor concentração de IFA na circulação sistêmica, o que afeta sua biodisponibilidade ^{6; 7}.

Diversos fatores podem afetar a solubilidade de um IFA, como o pKa do fármaco, polimorfismo, a forma farmacêutica, a presença de excipientes e o pH do meio. A influência desses fatores na biodisponibilidade do IFA é ainda maior para formulações sólidas, visto que essas dependem das etapas de desagregação, desintegração e dissolução para serem absorvidas pelo organismo ⁸⁷.

Para caracterizar o mecanismo de liberação do fármaco e estabelecer aproximações do comportamento *in vitro/in vivo*, são realizados testes de solubilidade aquosa e de perfil de dissolução *in vitro*. A realização desses ensaios pode ser feita em tampões, tal como o tampão fosfato (pH = 6,8) a $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ^{167, 168}.

Os ensaios de solubilidade aquosa podem ser realizados por meio do método *shake-flask*. Neste método a solubilidade é avaliada através da adição de uma quantidade suficiente de fármaco em um solvente pré-definido até atingir a saturação do meio, seguida da agitação de 50 a 75 rpm da mistura por tempo prolongado (em torno de 24 horas) até a obtenção do equilíbrio do sistema ⁸⁷. Após esse período, o conteúdo de fármaco solúvel nos frascos pode ser quantificado por técnicas analíticas, tal como a espectroscopia no ultravioleta/visível (UV-Vis) a partir de curvas analíticas ^{91; 169}.

Para a determinação do perfil de dissolução *in vitro* de fármacos, quatro métodos podem ser empregados: o método da cesta, o das pás, o dos cilindros alternantes e o método da célula de fluxo contínuo (Figura 16). No entanto, para formas farmacêuticas orais sólidas, recomenda-se o uso de um dos dois primeiros métodos ¹⁶⁷. Nesses procedimentos, uma quantidade suficiente do fármaco é dissolvida em 900 mL de um meio de dissolução com pH fisiológico (pH = 6,8), mantido a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, sob agitação constante - de 50 e 100 rpm no caso do método do cesto, e de 50 a 75 rpm no método da pá ^{170; 171}. Aliquotas da solução amostra são coletadas em intervalos regulares para quantificação do fármaco dissolvido e, em seguida, alíquotas equivalentes do meio de dissolução são repostas, de modo que o volume total do sistema experimental seja mantido constante ^{172; 173}.

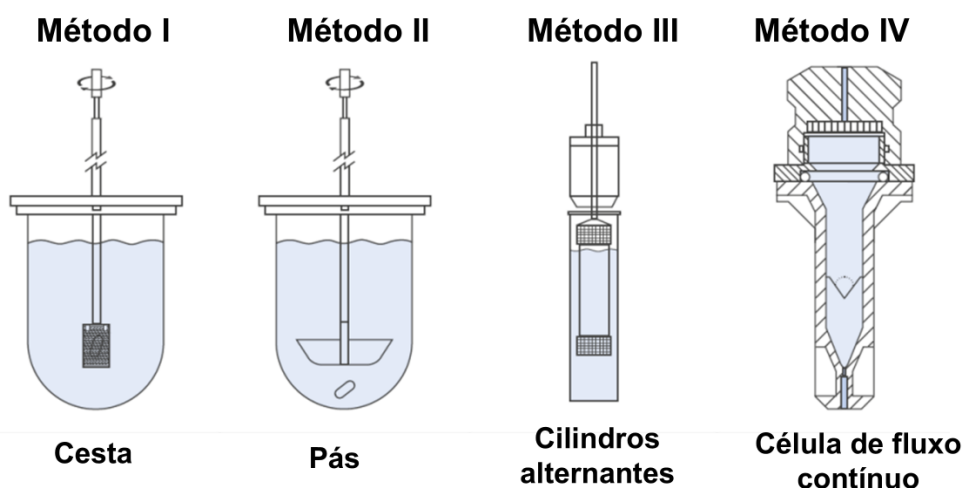


Figura 16 - Representação dos aparatos descritos nas farmacopeias para a realização de testes de dissolução *in vitro* ¹⁷⁴.

O teste de dissolução pode ser realizado sob duas condições: a condição de saturação (supersaturação) e a condição de não saturação, ou condição *sink*. Na condição de supersaturação, o meio de dissolução atinge rapidamente a concentração máxima do fármaco, o que pode limitar a sua taxa de dissolução devido à baixa solubilidade. Na condição *sink*,

recomendada pelas farmacopeias europeia e dos Estados Unidos, utiliza-se um volume de meio de dissolução pelo menos três vezes maior que o necessário para atingir a saturação do fármaco no teste ¹⁶⁹. Essa abordagem permite uma avaliação mais precisa da velocidade de liberação do fármaco ao evitar que a saturação do meio interfira no processo. Assim, a condição *sink* simula melhor o ambiente gastrointestinal e evita limitações relacionadas à solubilidade, sendo considerada mais adequada para testes de dissolução ¹⁶⁷.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e solvente

Os reagentes e o solvente utilizados neste trabalho se encontram listados na Tabela 1.

Tabela 1 – Reagentes e solvente utilizados na pesquisa e informações do fornecedor

Compostos	Fornecedor	MM (g/mol)	T (°C)	Pureza (%)
Olmesartana (OLM)	<i>Gamma</i>	558,59	180-182 ^a	99,10
Trometamina (TRIS)	<i>Sigma-Aldrich</i>	121,14	168-172 ^a	99,00
Metanol (MeOH)	<i>Sigma-Aldrich</i>	32,04	65 ^b	99,80

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

4.2 Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e TRIS) pela teoria do funcional da densidade (DFT)

As geometrias dos compostos de partida OLM e TRIS obtidas a partir da exploração dos dados cristalográficos de cada composto pelo programa Mercury 2024.1 a partir de suas células unitárias (ZOGTAQ e THXMAM01, CCDC) foram utilizadas como geometria inicial para os cálculos computacionais. Para a preparação dos arquivos de entrada, utilizou-se a matriz de coordenadas cartesianas de cada composto. Os cálculos da otimização de geometria e das frequências vibracionais foram realizados no programa *Gaussian16*, utilizando o funcional ω B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), com o método *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model* (IEFPCM) ¹⁷⁵. Cada geometria otimizada obtida foi confirmada como ponto de mínimo na superfície de energia potencial a partir de cálculos de frequências vibracionais ^{23,24}. Os cálculos foram processados no *cluster* de computadores da *Digital Research Alliance of Canada*. Os índices globais de reatividade foram

obtidos a partir das energias do HOMO e LUMO ²⁵, cujas propriedades eletrônicas e seu significado são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 2 - Propriedades eletrônicas do tipo índice de reatividade e suas respectivas definições

Propriedades ^a	Definição
E_{HOMO}	Energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia
E_{LUMO}	Energia do orbital molecular não-ocupado de mais baixa energia
GHL	Energia necessária para retirar um elétron de um estado para outro
EI	Energia de ionização
AE	Afinidade eletrônica
η	Dureza
S^b	Maciez
μ	Potencial químico
χ	Índice de eletronegatividade
ω	Eletrofilicidade

^a A unidade utilizada é elétron-Volt (eV); ^b em eV⁻¹.

Os valores dessas propriedades eletrônicas foram calculados de acordo com as equações 4 a 11 ¹⁷⁶. Os mapas quantitativos das energias de superfície dos compostos de partida foram obtidos por meio do software *Multifwn* a partir dos arquivos de entrada.

4.3 Obtenção dos coamorfos de OLM-TRIS via evaporação lenta do solvente (ELS)

A investigação de diferentes proporções molares da interação entre um IFA e um coformador permite conhecer a gama de dosagens possíveis para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas ¹⁷⁷. Assim, foram obtidas misturas binárias de OLM-TRIS (100 mg) nas proporções molares de 4:1 a 1:5, de acordo com a Tabela 2. Em seguida, essas misturas foram solubilizadas em 20 mL de metanol. As soluções obtidas foram cobertas com filme PVC contendo pequenos furos aleatórios e deixadas em repouso por 5 dias a 35°C ± 1°C em estufa (*Quimis*, modelo Q316M4) para a evaporação lenta do solvente (ELS). Posteriormente, as amostras foram secas em uma estufa com circulação forçada de ar (*Ethik Technology*, modelo 400 – 3ND), a 50°C ± 1°C, durante duas horas para remover possíveis resíduos do solvente.

Para fins de comparação e para a verificação da possível ocorrência de polimorfismo nos compostos de partida, esses compostos também foram submetidos à recristalização por ELS, sendo identificados como OLM_{REC} e TRIS_{REC}. Misturas físicas de OLM-TRIS também

foram obtidas nas mesmas proporções molares das dispersões sólidas para verificar a ocorrência de interações intermoleculares entre esses compostos pelo simples contato físico.

Todas as amostras foram armazenadas em dessecador a vácuo e caracterizadas por DRXP, FT-IR, TG/DTG-DTA e DSC.

Tabela 2 - Massas dos compostos de partida (OLM e TRIS) para a obtenção das misturas binárias nas razões molares investigadas neste estudo

Razões molares	OLM (mg)	TRIS (mg)
4:1	95,71	5,19
3:1	94,09	6,81
2:1	91,02	9,88
1:1	82,92	18,00
1:2	70,37	30,55
1:3	61,13	39,81
1:4	54,03	46,91
1:5	48,41	52,54

4.4 Caracterização dos compostos de partida e dos coamorfos de OLM-TRIS

4.4.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

Os compostos de partida não recristalizados (NREC), recristalizados (REC), os coamorfos e as misturas físicas foram analisados por DRXP. Para tanto, foi utilizado o difratômetro modelo *Empyrean*, da marca *PANalytical*, Laboratório de Difração de Raios X (LDRX), do CCIM/UFMA. As análises foram realizadas com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), utilizando geometria Bragg-Bretano (θ - θ), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. Os padrões de difração foram obtidos no intervalo de 5° a 45° , com varredura angular (2θ), passo de $0,02^\circ$ e tempo de contagem de 2 segundos de aquisição por passo. Os valores dos picos cristalográficos foram obtidos a partir do *software X'Pert HighScore Plus* (versão 2.0, marca *PANalytical*).

Para fins de comparação e identificação das fases cristalinas, os difratogramas dos compostos de partida e das misturas físicas foram analisados pelo método de refinamento de estruturas cristalinas de Rietveld, em que o padrão de difração dado na literatura para os compostos de partida foi ajustado até a obtenção da melhor concordância com os resultados experimentais. Os refinamentos foram realizados no programa GSAS com interface EXPGUI. O grau de cristalinidade da amostra de OLM_{REC} foi determinado pela razão entre a área integrada dos picos cristalinos e a área total do difratograma.

4.4.2 Avaliação da estabilidade estrutural dos coamorfos em função do tempo via DRXP

Cerca de 200 mg dos coamorfos foram colocadas em placas de petri abertas e acondicionadas em uma câmara de estabilidade mantida a 40 °C e 75% de umidade relativa por 395 dias. A estabilidade física dos coamorfos e a integridade das amostras foram avaliadas periodicamente em intervalos de uma semana por DRXP^{26; 27}.

4.4.3 Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de infravermelho da OLM_{REC}, da TRIS_{REC}, da mistura física de OLM-TRIS (1:1)_{MF} e dos coamorfos foram obtidos num espectrômetro da marca Bruker, modelo vertex 70v, no Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF), no CCIM/ UFMA. Para tanto, foram utilizadas 32 varreduras, em resolução espectral de 2 cm⁻¹ no intervalo de 400 a 4000 cm⁻¹, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr).

4.4.4 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA dos compostos de partida, dos coamorfos e das misturas físicas foram obtidas num analisador térmico da *Shimadzu Instruments*, modelo DTG-60, equipado com balança tipo *Top plan*, no Laboratório de Análise Térmica (LAT), no CCIM/UFMA. Para a realização das análises, foram pesados cerca de 5,00 mg de amostra em cadinho de α -alumina, com intervalo de temperatura de 25 a 900 °C e taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL.min⁻¹.

4.4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC dos compostos de partida, dos coamorfos e das misturas físicas foram obtidas em um analisador térmico *Shimadzu Instruments*, modelo DSC-60, no LAT, CCIM - UFMA, em ciclos únicos de aquecimento na faixa de temperatura adequada para a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL.min⁻¹ e taxa de aquecimento de 10°C.min⁻¹. O equipamento DSC foi previamente calibrado para a temperatura e energia, tendo como padrão o ponto e a entalpia de fusão do Índio metálico (156,4°C e $\Delta H_{fus} = 28,5 \text{ J.g}^{-1}$) com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados de acordo com o procedimento e as especificações do fabricante. Todas as medidas foram realizadas sob pressão atmosférica, utilizando-se cerca de 2,00 mg das amostras em cadinho de alumínio aberto e, como referência, um cadinho similar vazio.

Em função da presença de água nos coamorfos, para a determinação das temperaturas de transição vítrea (T_g) destes materiais, foram realizados ciclos de aquecimento, resfriamento e aquecimento, conforme relatado por Royall, Craig e Doherty (1998)¹⁷⁸. Para tanto, as

amostras foram aquecidas até 100,0 °C, resfriadas e novamente aquecidas até 200 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Os valores das T_gs experimentais da OLM e da TRIS foram de 66,1 °C (determinado experimentalmente) e 44,5 °C^{27; 107}, respectivamente. Eles foram usados para calcular a T_g teórica dos coamorfos de OLM-TRIS através das equações de Gordon-Taylor e de Couchman-Karas (Equações 1 e 2). A densidade da OLM amorfa (ρ_1) foi estimada a partir da densidade conhecida para sua forma cristalina através da equação abaixo¹⁷⁹:

$$\rho_{am,est} = 0,95\rho_{cryst} \quad (\text{Equação 17})$$

onde ρ_{cryst} representa a densidade da forma cristalina (1,33 g.cm⁻³ para a OLM e 1,34 g.cm⁻³ para a TRIS)^{100; 107}, enquanto $\rho_{am,est}$ corresponde à densidade estimada para a forma amorfa. Por meio do cálculo, a densidade estimada da OLM amorfa foi de 1,26 g.cm⁻³ e de 1,30 g.cm⁻³ para a TRIS.

4.4.6 Ensaio de solubilidade aquosa

A solubilidade da OLM_{BLC} e da OLM presente nas misturas físicas e nas dispersões sólidas foi determinada em solução tampão fosfato a 0,1 mol.L⁻¹ (pH = 6,80). Inicialmente, as soluções de OLM_{BLC} e das misturas físicas de OLM-TRIS foram preparadas utilizando o equivalente a 10,00 mg do fármaco em 2 mL de solução tampão em tubos de ensaio deixados em incubadora *shaker* (SPlabor, modelo SP 222) a 75 rpm a 37,0 ± 1,0°C por 24 horas. Posteriormente, as soluções foram filtradas e diluídas para análise em espectrofotômetro na região do UV-Vis (marca Shimadzu, modelo UV-1900). A determinação da solubilidade da OLM nas dispersões sólidas seguiu o mesmo procedimento, porém com o equivalente a 30,00 mg da OLM em 2 mL de solução tampão em tubos de ensaio. Para a determinação da OLM solúvel no meio, preparou-se uma curva analítica em três repetições (n = 3) com dez concentrações (de 2 a 20 µg.mL⁻¹)¹⁸⁰.

4.4.7 Ensaio de perfil de dissolução *in vitro*

A taxa de dissolução *in vitro* da OLM_{BLC} (mOLM = 20,00 mg), da OLM presente nas misturas físicas e nas dispersões sólidas foi determinada de acordo com a *sink conditions*¹⁶⁷, em que as massas foram dispostas em 300 mL de solução tampão fosfato a 0,1 mol.L⁻¹ (pH = 6,80), pré-aquecida em banho maria a 37 ± 1,0°C, utilizando agitador com rotação de 75 rpm (USP Apparatus 2). Em intervalos regulares de 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 e 270 minutos, foram retiradas alíquotas de 2,0 mL do meio de dissolução, com a adição

do mesmo volume de tampão para a manutenção constante do sistema ¹⁶⁹. As alíquotas foram adequadamente filtradas através de filtros de celulose de 45 µm (Kasvi, K18-2545PES), diluídas e analisadas em espectrofotômetro de UV-Vis (Shimadzu, UV-1900) em 256 nm. Cada teste de perfil de dissolução foi repetido três vezes, e a curva de calibração foi obtida segundo a metodologia do *item 4.4.6*.

As taxas de dissolução da OLM foram avaliadas em termos da eficiência de dissolução (ED), de acordo com a seguinte expressão ²⁷:

$$ED = \int_{t_1}^{t_2} y dt / y_{100} (t_2 - t_1) \quad (\text{Equação 18})$$

em que y representa a quantidade de material dissolvido, t_1 e t_2 indicam o intervalo de tempo, e y_{100} corresponde ao percentual de material dissolvido em sua dissolução máxima. Assim, estimou-se a ED nos intervalos de ED₃₀ ($t_1 = 0$ min e $t_2 = 30$ min) e a ED₆₀ ($t_1 = 0$ min e $t_2 = 60$ min).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e TRIS) por DFT

As propriedades eletrônicas dos compostos de partida foram calculadas com uso do funcional ω B97X-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). A Figura 17 apresenta as geometrias otimizadas com o vetor momento de dipolo calculado em cada caso.

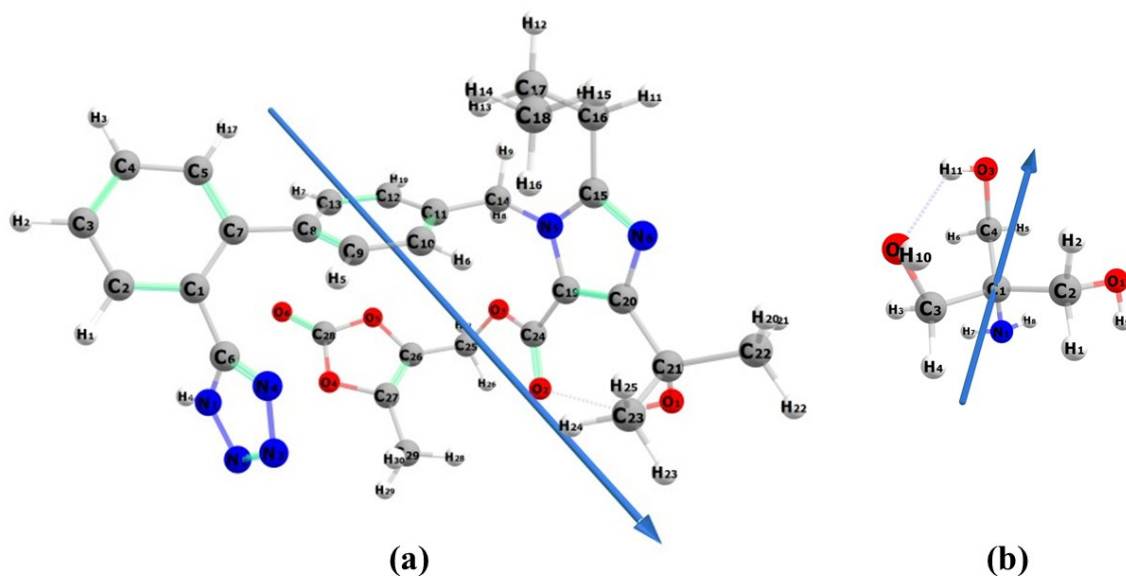


Figura 17– Representação das geometrias otimizadas e orientação do vetor momento de dipolo para (a) OLM e (b) TRIS em metanol pelo funcional ω B97X-D/6-311++G(d,p) e modelo de solvatação IEFPCM.

O vetor do momento de dipolo está direcionado para a região com maior densidade eletrônica, e os valores de momento de dipolo calculados para a OLM e TRIS em metanol são de 9,31 D e 3,95 D, respectivamente. Esse vetor ainda está relacionado com a polaridade das moléculas, fator responsável pela solubilidade dessas substâncias em água e em outros solventes. Desse modo, essas moléculas são consideradas polares (momento dipolo $\neq 0$)¹⁸¹.

Apesar de apresentar momento de dipolo maior que zero em metanol, a baixa hidrossolubilidade da OLM pode ser atribuída à presença de muitos átomos de carbono, que contribuem para o comportamento hidrofóbico desse fármaco. Por conta disso, mesmo as ligações de hidrogênio entre os grupos funcionais da OLM não conseguem compensar as ligações de hidrogênio água-água, que precisam ser rompidas para que ocorra a dissolução¹⁸².

O mapa de potencial eletrostático (MPE) fornece informações sobre a distribuição de cargas em uma molécula, destacando regiões que concentram uma alta densidade eletrônica (carga parcial negativa δ^-) e regiões com menor concentração de eletrônicas (carga parcial positiva δ^+), permitindo a compreensão das interações entre as moléculas. As regiões nucleofílicas e eletrofílicas apresentam potenciais eletrostáticos negativo, destacados em vermelho, e positivo (em azul ou levemente esverdeado), respectivamente^{183; 184}. A Figura 18 apresenta os MPEs com valores de potencial eletrostático calculados em elétron-volt (eV) destacados para as moléculas da OLM e da TRIS estudadas no solvente metanol.

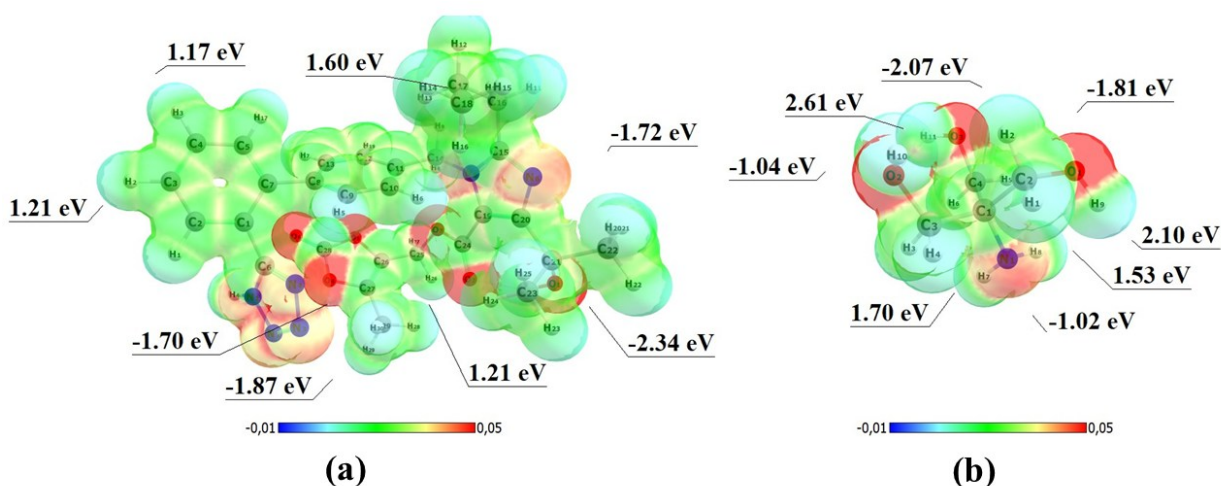


Figura 18 – Mapas de potenciais eletrostáticos com seus respectivos potenciais calculados para a (a) OLM e a (b) TRIS em metanol obtidos por meio do funcional ω B97X-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) com o modelo de solvatação IEFPCM.

A partir da análise dos MPEs apresentados na Figura 18, pode-se identificar alguns grupos funcionais que estariam envolvidos em interações intermoleculares mais intensas. As regiões nucleofílicas, em vermelho, estão localizadas em torno dos grupos funcionais tetrazol

(CHN₄), imidazol (C₃N₂) e éster (COO) na molécula da OLM, com potenciais eletrostáticos calculados de -1,87 eV, -1,72 eV e -2,43 eV, respectivamente, e nos grupos amina e álcool da TRIS, com potenciais de -1,02 e -2,07 eV. As regiões eletrofílicas, destacadas em azul, situam-se em torno dos átomos de hidrogênio dessas moléculas. Assim, esses resultados indicam os possíveis sítios envolvidos em forças intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio entre a OLM e a TRIS.

A Figura 19 apresenta os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO dos compostos de partida calculados a partir das geometrias otimizadas em metanol, assim como suas respectivas energias do $gap_{HOMO-LUMO}$ (*GHL*). O HOMO está relacionado com a capacidade de doar elétrons (energia de ionização) e o LUMO com a capacidade de receber elétrons (afinidade eletrônica). O *GHL* é a energia necessária para ocorrer a transição eletrônica do HOMO para o LUMO, sendo definido como a diferença de energia entre esses orbitais; quanto menor seu valor, menos energia é necessária para que ocorra uma transição eletrônica

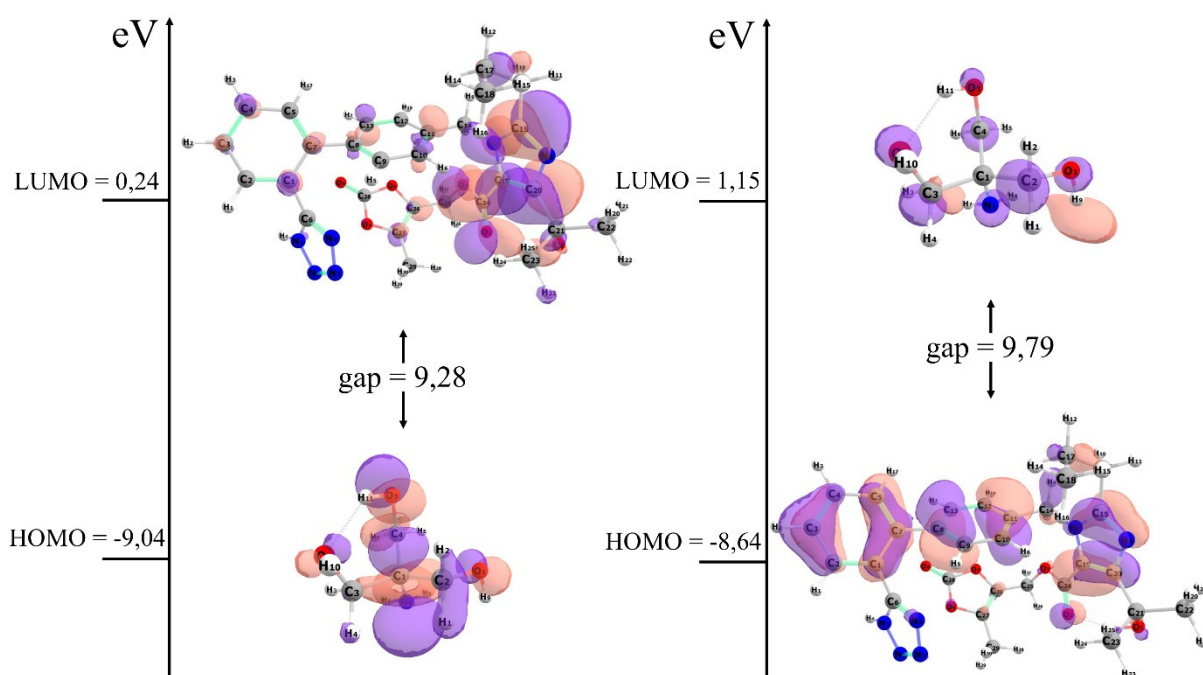


Figura 19 - Representação dos orbitais HOMO e LUMO e do *GHL* entre os orbitais LUMO_{OLM}-HOMO_{TRIS} (à esquerda) e LUMO_{TRIS}-HOMO_{OLM} (à direita) obtidos por meio do funcional ω B97X-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) em metanol.

A OLM apresenta energia de HOMO maior (-8,64 eV) em metanol quando comparada à TRIS (-9,04 eV), o que indica que essa molécula é eletronicamente menos estável em termos de doação de elétrons, uma vez que os elétrons mais fracamente ligados são fracamente atraídos pelo núcleo¹²³. Por meio da comparação entre as energias de *GHL* entre essas moléculas, pode-

se inferir que a interação mais provável ocorre entre o orbital LUMO da OLM com o HOMO da TRIS, cuja energia de *GHL* é menor.

A partir das energias do HOMO e LUMO e com base no estudo DFT, podem-se obter os parâmetros quânticos de reatividade química de afinidade eletrônica (*AE*), energia de ionização (*EI*), dureza (η), maciez (*S*), potencial químico (μ) e eletronegatividade (χ) desses compostos, que se encontram reunidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos OLM e TRIS calculados a partir das energias do HOMO e LUMO.

Molécula	HOMO*	LUMO*	<i>GHL</i> *	<i>EI</i> *	<i>AE</i> *	η *	<i>S</i> **	μ *	χ *	ω *
OLM	-8,64	0,24	8,88	8,64	-0,24	4,44	0,23	-4,20	4,20	1,99
TRIS	-9,04	1,15	10,19	9,04	-1,15	5,10	0,20	-3,95	3,95	1,53

*Valores em eV; ** Valores em eV⁻¹; *EI* = energia de ionização; *AE* = afinidade eletrônica; η = dureza; *S* = maciez; μ = potencial químico; χ = índice de eletronegatividade; ω = eletrofilicidade.

De acordo com os valores de *GHL* das moléculas da OLM e da TRIS, observa-se que a OLM necessita de menos energia (8,88 eV) para que ocorra a transição eletrônica, o que sugere uma maior reatividade química desse composto em relação à TRIS (10,19 eV)¹⁸⁵. A TRIS apresenta *EI* igual a 9,04 eV, indicando sua menor tendência a perder elétrons em relação à OLM (8,64 eV).

A afinidade eletrônica (*AE*) diz respeito à capacidade de uma molécula de ser aceptora de elétrons e formar um ânion estável. Ambos os compostos apresentam *AE* levemente negativa, o que sugere que essas moléculas liberam energia ao ganharem um elétron. A dureza (η) reflete a resistência das espécies químicas à deformação da nuvem eletrônica. Portanto, a TRIS é mais resistente (5,10 eV) e menos polarizável, enquanto a baixa dureza da OLM (4,44 eV) indica sua maior polarizabilidade.

A maciez (*S*) é um parâmetro ligado à reatividade química e calculado como o inverso da dureza, de modo que maiores valores de *S* indiquem uma maior reatividade¹⁸⁶. A TRIS apresenta um baixo valor de *S* (0,20 eV⁻¹), sendo uma molécula menos reativa que a OLM (0,23 eV⁻¹). A eletronegatividade global (χ) equivale ao negativo do potencial químico (μ), e está associada à tendência de uma molécula a atrair elétrons. A eletrofilicidade (ω) diz respeito à tendência de uma molécula a aceitar pares de elétrons, comportando-se como um eletrófilo¹²¹. O valor mais negativo de μ para a OLM (-4,20 eV) sugere uma maior distorção da nuvem eletrônica dessa molécula, especialmente devido a presença dos grupamentos éster. Quanto à eletronegatividade, a OLM apresenta uma maior tendência a atrair elétrons (χ = 4,20 eV) em relação à TRIS (χ = 3,95 eV), enquanto o valor de ω = 1,99 eV para a OLM indica a tendência

desse composto a atuar como um eletrófilo, enquanto a TRIS pode atuar como nucleófilo ($\omega = 1,53$ eV) em interações intermoleculares.

5.2 Obtenção das dispersões sólidas de OLM-TRIS via ELS

Para a recristalização dos compostos de partida, assim como a obtenção dos coamorfos de OLM e TRIS em diferentes proporções molares, utilizou-se o método da evaporação lenta do solvente (ELS). Na Figura 20, são apresentados os aspectos macroscópicos da OLM_{REC} e TRIS_{REC}, e das suas misturas binárias nas razões molares de 4:1 a 1:5 (fármaco:coformador).

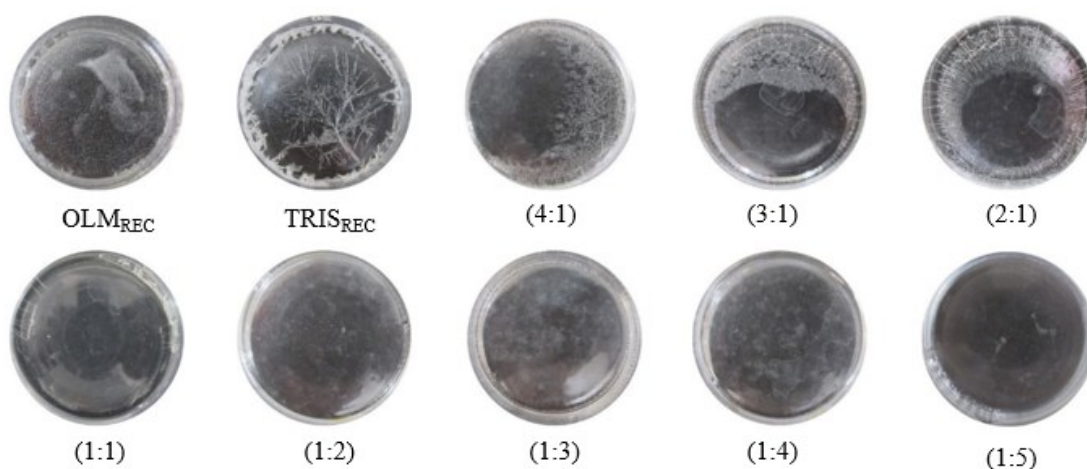


Figura 20 - Imagens digitais obtidas com câmera Canon (*PowerShot HS*) dos fundos de béqueres contendo os compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e TRIS_{REC}), e suas misturas binárias nas razões molares de 4:1 a 1:5.

Após a evaporação completa das amostras OLM-TRIS (4:1), (3:1), (2:1) e (1:1), observou-se a formação de materiais de aspecto transparente com algumas ramificações brancas. Para as razões molares OLM-TRIS (1:2), (1:3) e (1:4) verificou-se a formação de um material totalmente transparente, chegando a ser confundido com o próprio fundo do béquer onde a solução foi evaporada. Nas razões de 1:3 e 1:4, verificou-se a formação de material pegajoso, enquanto as demais razões molares resultaram em pós brancos após a coleta.

5.3 Caracterização dos coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste trabalho

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

A Figura I.1 dos apêndices apresenta os difratogramas da OLM_{NREC} e OLM_{REC} com seus respectivos refinamentos de estruturas cristalinas pelo método de Rietveld. A comparação do padrão de difração da OLM_{NREC} com o banco de dados cristalográficos (CCDC) indica que esse fármaco se encontra na Forma I (código ZOGTAQ), de sistema cristalino monoclinico,

grupo espacial P21/c e com os parâmetros de rede $a = 16,3658 \text{ \AA}$, $b = 10,8998 \text{ \AA}$, $c = 18,4689 \text{ \AA}$ e $V = 3196,31 \text{ \AA}^3$ ¹⁰⁰.

Ainda de acordo com a Figura I.1, a OLM_{REC} sofreu amorfização parcial após a recristalização por ELS. Assim, 51,5% deste composto apresentou-se na forma cristalina com reflexões em 7,10; 8,15; 9,04; 10,51; 10,92; 11,55; 12,59; 14,43; 14,84; 15,58; 16,47; 18,40; 19,14; 19,61; 20,55; 21,28; 21,86; 22,44; 23,28; 24,53; 25,16; 25,47; 25,99; 27,47; 28,94; 32,57; 35,02 e 35,77 °(2 θ). Esta fase cristalina encontra-se na Forma I (código de célula unitária ZOGTAQ), com estrutura monoclinica, grupo espacial P21/c, com parâmetros de rede: $a = 12,313$, $b = 21,210$ e $c = 10,850$ e $V = 2785,78 \text{ \AA}^3$. A concordância entre as intensidades observadas e calculadas para ambos os refinamentos de Rietveld foi satisfatória, e parâmetros estatísticos aceitáveis foram obtidos. Os índices de qualidade de ajuste R_p e R_{wp} se encontram abaixo de 20%, e com o índice S dentro do esperado para uma boa qualidade do ajuste.

A Figura I.2 dos apêndices apresenta os difratogramas da TRIS_{NREC} e TRIS_{REC} com seus respectivos refinamentos de estruturas cristalinas pelo método de Rietveld. Verificou-se que a TRIS_{REC} não sofreu polimorfismo pelo processo de recristalização, e apresentou reflexões a 14,15°; 15,12°; 16,33°; 18,16°; 20,15°; 22,49°; 22,73°; 24,26°; 25,31°; 26,95°; 30,60°; 30,90°; 32,28°; 34,04°; 36,06°; 36,90°; 37,49°; 38,54°; 39,80°; 41,58°; 42,48°; 43,95° (2 θ). Desse modo, a TRIS_{NREC} e a TRIS_{REC} se apresentam na Forma α (código de célula unitária THXMAM01), com sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial Pna2₁ e parâmetros de rede: $a = 8,8389 \text{ \AA}$, $b = 8,7552 \text{ \AA}$ e $c = 7,7708 \text{ \AA}$ e $V = 601,35 \text{ \AA}^3$ (TRIS_{NREC}) e $a = 8,8333 \text{ \AA}$, $b = 8,7689 \text{ \AA}$, $c = 7,7808 \text{ \AA}$ e $V = 602,69 \text{ \AA}^3$ (TRIS_{REC}) ¹⁰⁸. Parâmetros estatísticos aceitáveis foram obtidos nos refinamentos de Rietveld apresentados, cujos índices de qualidade de ajuste (R_{wp} e R_p) se encontraram abaixo de 20% e o S dentro do esperado para uma boa qualidade do ajuste.

As misturas binárias de OLM-TRIS em proporções molares de 4:1 a 1:5 foram analisadas por DRXP, e seus difratogramas são apresentados na Figura 21.

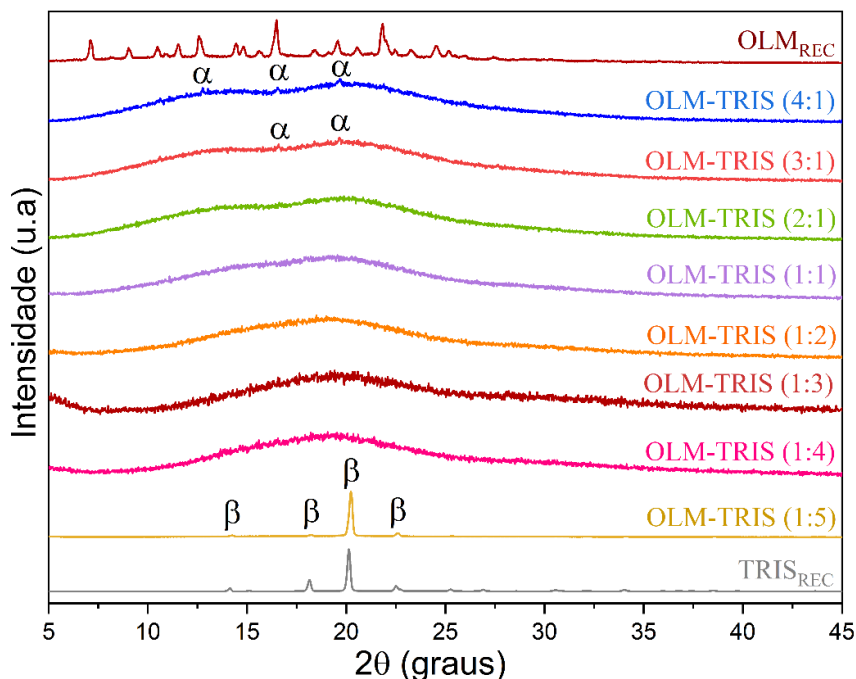


Figura 21 - Difratogramas dos compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e $TRIS_{REC}$) e das misturas binárias de OLM-TRIS obtidas pelo método de evaporação lenta do solvente.

A partir da comparação entre os padrões de difração das misturas binárias de OLM-TRIS obtidas neste estudo com os padrões de difração dos compostos de partida recristalizados, verificou-se que os perfis de difração das misturas binárias nas razões molares de 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4 apresentaram a completa ausência de picos de difração e a presença de halos, o que é característico de materiais amorfos. Desse modo, pode-se inferir que houve interação intermolecular entre a OLM e a TRIS, resultando na formação de DSFs do tipo coamorfo.

Os difratogramas das misturas binárias de OLM-TRIS (4:1) e (3:1) mostraram que estes materiais correspondem a mistura de fase amorfa (coamorfo) e cristalina, com predominância da primeira fase. O material cristalino corresponde ao excesso de OLM, cujos picos de difração foram identificados pela letra α e são mostrados nas posições $10,6^\circ$, $16,6^\circ$ e $19,7^\circ$ (2θ). O padrão de difração da mistura binária OLM-TRIS (1:5) mostrou que este material é predominantemente cristalino. A fase cristalina corresponde ao excesso de TRIS, cujos picos de difração encontram-se nas posições $14,3^\circ$, $18,2^\circ$, $20,3^\circ$, $22,6^\circ$, $25,4^\circ$, $26,9^\circ$, $30,8^\circ$, $32,2^\circ$, $34,2^\circ$, $38,6^\circ$, $39,8^\circ$ e $43,7^\circ$ (2θ) e são identificados pela letra β . Assim, nas razões de OLM-TRIS de 2:1 a 1:4 não foi evidenciada a presença do excesso dos compostos de partida isolados, configurando a obtenção unicamente dos coamorfos.

A Figura 22(a) apresenta os perfis de difração dos compostos de partida não recristalizados (OLM_{NREC} e $TRIS_{NREC}$) e das misturas físicas de OLM-TRIS nas mesmas razões molares dos coamorfos obtidos neste estudo.

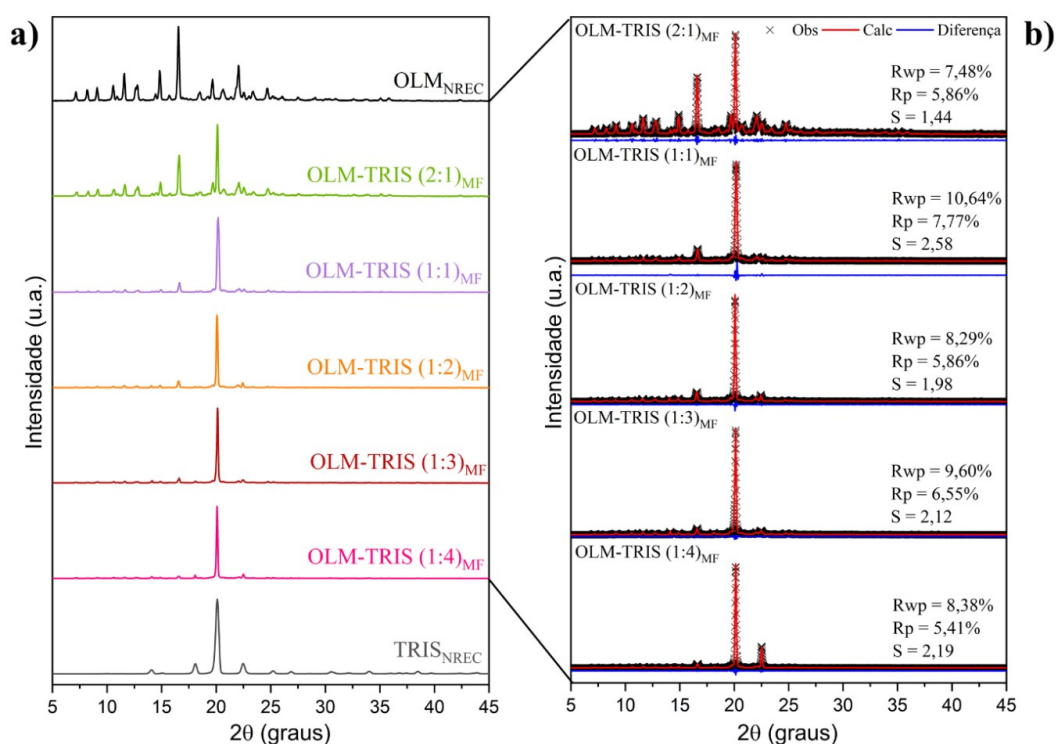


Figura 22 - (a) Perfis de difração dos compostos de partida não recristalizados e das misturas físicas de OLM-TRIS; (b) refinamentos de Rietveld das misturas físicas de OLM-TRIS.

Os difratogramas de todas as misturas físicas de OLM-TRIS são característicos de materiais cristalinos e os picos de difração observados encontraram correspondência nos picos de difração da OLM_{NREC} e da TRIS_{NREC}. Esta correspondência foi confirmada a partir do refinamento dos padrões de difração das misturas físicas pelo método de Rietveld (Figura 22(b)), cujos resultados foram satisfatórios para os fatores de convergência e qualidade de ajuste. Assim, não há evidências da ocorrência de interações intermoleculares entre a OLM e a TRIS pelo simples contato físico, o que reforça a necessidade da aplicação da ELS para a ocorrência dessas interações.

5.3.2 Estudo da estabilidade estrutural dos coamorfos de OLM-TRIS em função do tempo por DRXP

A fim de verificar sua estabilidade estrutural, os coamorfos de OLM-TRIS obtidos foram analisados por DRXP ao longo do tempo (Figura 23(a)-(e)). Os difratogramas mostrados nas Figuras 23(a) e (b) evidenciam que os coamorfos de OLM-TRIS (2:1) e (1:1) são estáveis por pelo menos 392 dias. Os coamorfos de OLM-TRIS (1:2) e (1:3), cujos perfis de difração encontram-se nas Figuras 23(c) e (d), apresentaram-se estáveis por pelo menos 269 e 250 dias, respectivamente. Os perfis de difração obtidos para o coamorfo de OLM-TRIS (1:4) (Figura 23(e)) mostraram que esse coamorfo apresentou-se estável por um período inferior a 7 dias,

apresentando picos de difração referentes à TRIS nas posições $14,3^\circ$, $18,3^\circ$, $20,3^\circ$, $22,6^\circ$ e $27,2^\circ$ (2θ), representados pelas setas.

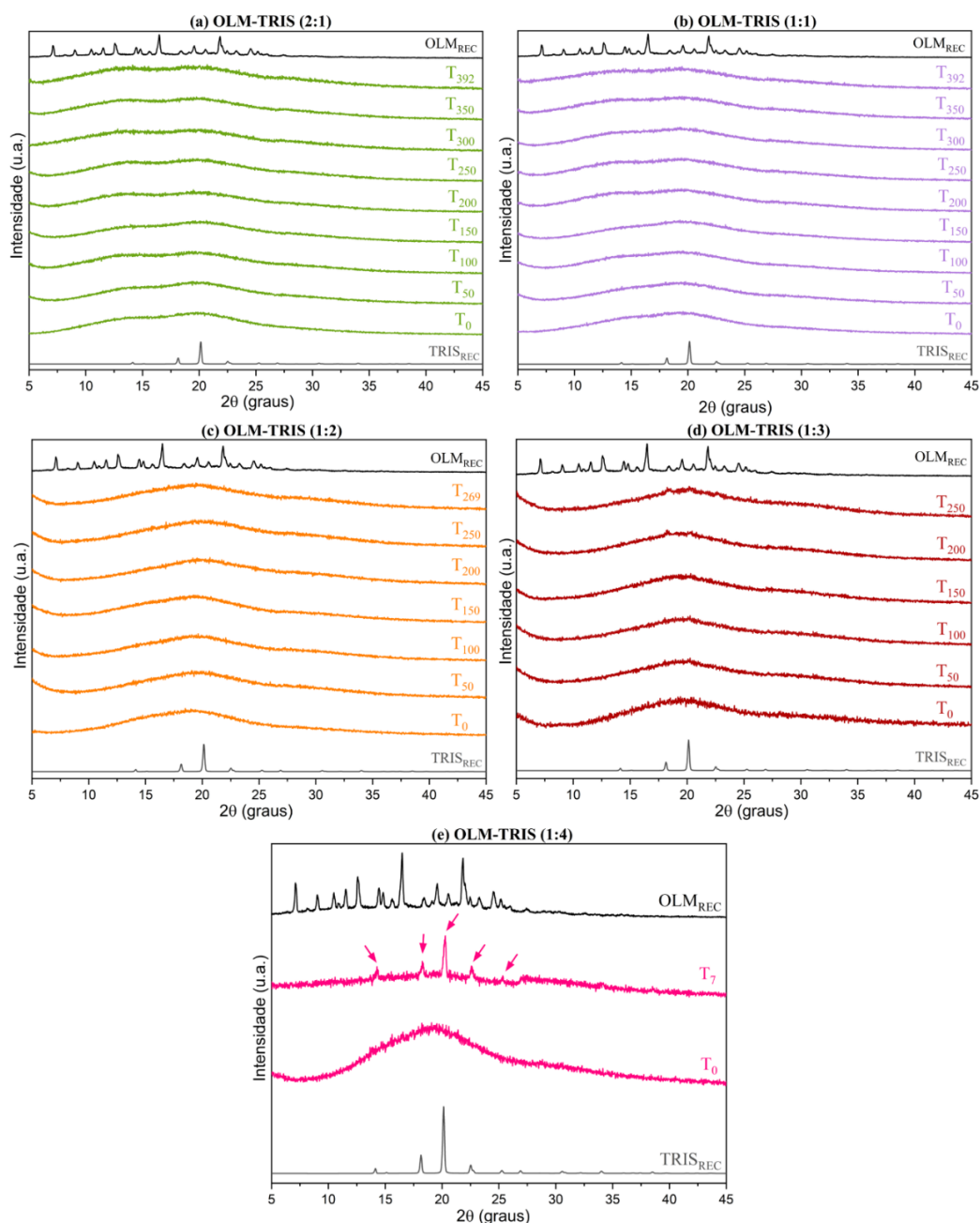


Figura 23 - Estudo da estabilidade estrutural em função do tempo dos coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste estudo.

5.3.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de FT-IR dos compostos de partida (OLM_{REC} e TRIS_{REC}), dos coamorfos de OLM-TRIS e da mistura física OLM-TRIS (1:1) são apresentados na Figura 24. A Tabela 4 mostra as principais modificações verificadas nos espectros vibracionais dos coamorfos em relação aos espectros dos compostos de partida e da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF}.

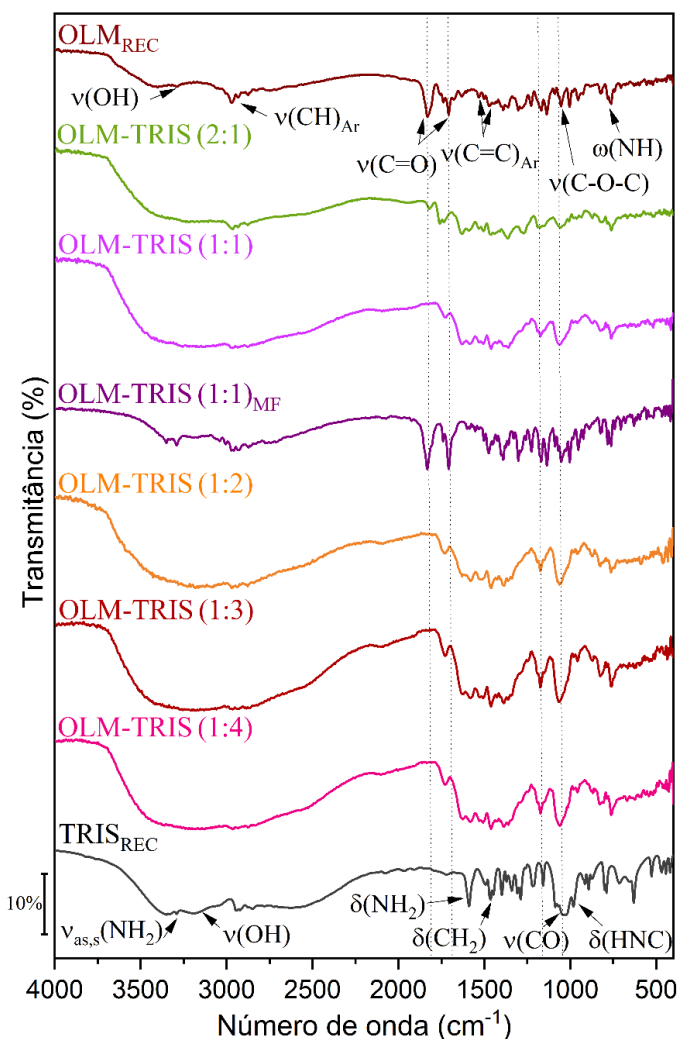


Figura 24 - Espectros de infravermelho da OLM_{REC} , $TRIS_{REC}$, dos coamorfos de OLM-TRIS e da mistura física de OLM-TRIS (1:1)_{MF}.

No espectro vibracional da OLM_{REC} , observam-se modos vibracionais característicos da Forma I da OLM, com vibrações de estiramento dos grupamentos hidroxila (OH) em 3291 cm^{-1} , de C-H aromático em 3038 cm^{-1} , do grupamento carbonila (C=O) em 1706 cm^{-1} e de C=C aromático em 1473 cm^{-1} . A banda em torno de 781 cm^{-1} corresponde à vibração de balanço de amina secundária (NH), enquanto as vibrações entre os números de onda de 1387 e 1326 cm^{-1} correspondem à torção do grupamento OH. Vibrações de estiramento das ligações CO e C-O-C aromáticas também foram identificadas entre 1304 e 1089 cm^{-1} e 1052 cm^{-1} , respectivamente 103; 104; 187; 188; 189.

O espectro de FT-IR da $TRIS_{REC}$ apresentou modos vibracionais característicos da forma α , identificada por DRXP. Foram observadas vibrações de estiramento assimétrico e simétrico $\nu_{as,s}$ de amina primária (NH_2) em 3346 e 3287 cm^{-1} , e estiramento do grupo OH em 3172 cm^{-1} . Também foram identificadas vibrações de torção dos grupos NH_2 e CH_2 em 3172 e 1585 cm^{-1} , respectivamente. Vibrações de estiramento de CO foram observados em 1039 e 1020

cm^{-1} , enquanto vibrações de torção dos grupamentos HCN e HCC e de balanço (*wagging*) de NH são verificadas em 980, 893 e 783 cm^{-1} , respectivamente^{27; 190; 191}.

Tabela 4- Principais frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) da OLM_{REC}, dos coamorfos, da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF} e da TRIS_{REC}.

Material	$\nu_{\text{as,s}}$ (NH ₂)	ν (C=O)	δ (NH ₂)	ν (N=N)	ν (C-O)	ν (C-O-C) _{ar}	δ (HNC)	δ (HCC)
OLM _{REC}	---	1831, 1706	---	1470	1300, 1228, 1168	1052	---	---
OLM-TRIS (2:1)	---	1818, 1739	1591	1463	1267, 1176	1058	981	871
OLM-TRIS (1:1)	---	1730	1585	1475	1247, 1174	1062	981	869
OLM-TRIS (1:1) _{MF}	3346, 3285	1836, 1708	1598, 1585	1475	1301, 1221, 1165	1054	997	889
OLM-TRIS (1:2)	---	1728	1587	1461	1174	1060	979	869
OLM-TRIS (1:3)	---	1733	1579	1465	1170	1066	951	874
OLM-TRIS (1:4)	---	1728	1583	1463	1175	1061	956	865
TRIS _{REC}	3346, 3285	---	1588	---	1288, 1220, 1059	---	981	893

O espectro de FT-IR da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF} não apresentou deslocamentos significativos ou alterações nas bandas espectrais em relação aos compostos de partida. Algumas bandas vibracionais da OLM se encontraram sobrepostas às bandas da TRIS, devido ao maior tamanho da molécula do fármaco, de modo que sua contribuição para as vibrações moleculares seja maior.

Como mostrado na Tabela 4, os espectros vibracionais dos coamorfos de OLM-TRIS nas razões molares de 2:1 a 1:4 apresentaram diferenças significativas em relação aos espectros dos compostos de partida e da mistura física OLM-TRIS (1:1), indicando a ocorrência de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio entre a OLM e a TRIS para a formação de uma nova dispersão sólida. Assim, nos espectros de FT-IR dos coamorfos, foi possível observar a ausência de vibrações relacionadas ao estiramento do grupo OH nas regiões de 3291 e 3172 cm^{-1} , e ao estiramento assimétrico e simétrico $\nu_{\text{as,s}}$ do grupo amino (NH₂) em 3346-3285 cm^{-1} . Além disso, os modos vibracionais característicos dos estiramentos de C=O, C-O, N=N e de C-O-C aromático sofreram deslocamentos e alargamentos nos espectros dos coamorfos, confirmando a ocorrência de interações intermoleculares entre o IFA e o coformador. Estas

interações foram observadas entre uma região de alta densidade eletrônica localizada na região nucleofílica da OLM (éster) e grupos doadores de prótons (OH e NH₂) da região eletrofílica da TRIS, como sugerido pelo estudo de DFT.

5.4 Caracterização dos coamorfos por análise térmica

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

O comportamento térmico dos compostos de partida OLM_{REC} e TRIS_{REC} e da mistura física de OLM-TRIS (1:1)_{MF} foi investigado a fim de auxiliar a interpretação dos eventos que ocorrem nos coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste estudo. Os parâmetros termodinâmicos obtidos para as amostras analisadas estão resumidos nas Tabelas III.1, III.2, III.3 e III.4 (Apêndice III). A Figura III.1 apresenta as curvas TG/DTG-DTA da OLM_{REC}.

As curvas TG/DTG da OLM_{REC} apresentaram cinco estágios de perda de massa. O primeiro estágio ocorreu entre 122,7 e 149,5 °C, sendo responsável por 1,8% de perda de massa. O segundo estágio ocorreu entre 150,9 e 283,3 °C, com perda de 30,2% da massa total, seguido da terceira etapa observada entre 293,9 – 371,4 °C, com perda de massa de 10,4% por decomposição. A quarta etapa ocorreu entre 404,8 e 495,5 °C, com uma perda de 20,5% da massa, seguido de uma última etapa a 527,6 – 601,8 °C, correspondente a perda de 4,8% de massa.

A curva DTA da OLM_{REC} apresentou cinco eventos. O primeiro evento ($\Delta H_{\text{transição}} = -2,04$ kJ/mol) foi observado em 72,5 °C (T_{onset}), que pode ser atribuído à temperatura de transição vítrea (T_g) da porção amorfa deste fármaco. O segundo evento endotérmico, com $\Delta H = -77,62$ kJ/mol, ocorreu em 131,4 °C (T_{onset}), sendo referente ao início da decomposição da OLM. O evento seguinte é exotérmico ($\Delta H = 1270,00$ kJ/mol) e ocorreu em 202,1 °C (T_{onset}), também referente à decomposição do fármaco. Os dois últimos eventos são endotérmicos e ocorreram em 415,0 e 486,9 °C (T_{onset}), com valores de $\Delta H = -1230,00$ e $-483,00$ kJ/mol, respectivamente.

A Figura III.2 apresenta as curvas de TG/DTG-DTA para a TRIS_{REC}, cujos parâmetros termodinâmicos são sumarizados nas Tabelas III.1 e III.2 (Apêndice III). As curvas TG/DTG da TRIS_{REC} apresentam apenas uma etapa de perda de massa bem definida com início em 152,7,6 °C, correspondente à decomposição do material, com perda de 99,7% da massa total da amostra. Por sua vez, a curva DTA dessa amostra apresentou três eventos endotérmicos, sendo o primeiro em 129,4 °C (T_{onset}) atribuído à transição de fase sólido-sólido do composto (forma $\alpha \rightarrow$ forma γ), com $\Delta H_{\text{transição}} = -241,0$ kJ/mol, o segundo em torno de 166,60 °C (T_{onset})

correspondente à fusão do material, com $\Delta H_{\text{fusão}} = -1,79 \text{ kJ/mol}$, e o terceiro evento decorrente da decomposição do material, com início em $190,60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (T_{onset}) e $\Delta H = -531,00 \text{ kJ/mol}$. Esses resultados se encontram de acordo com estudos que abordam o comportamento térmico da TRIS ^{26; 27; 28}.

As curvas de TG/DTG-DTA dos coamorfos de OLM-TRIS nas proporções de (2:1) a (1:4) e da mistura física na razão molar de (1:1) são apresentadas na Figura 25, e seus respectivos parâmetros térmicos são apresentados nas Tabelas III.3 e III.4 (Apêndice III).

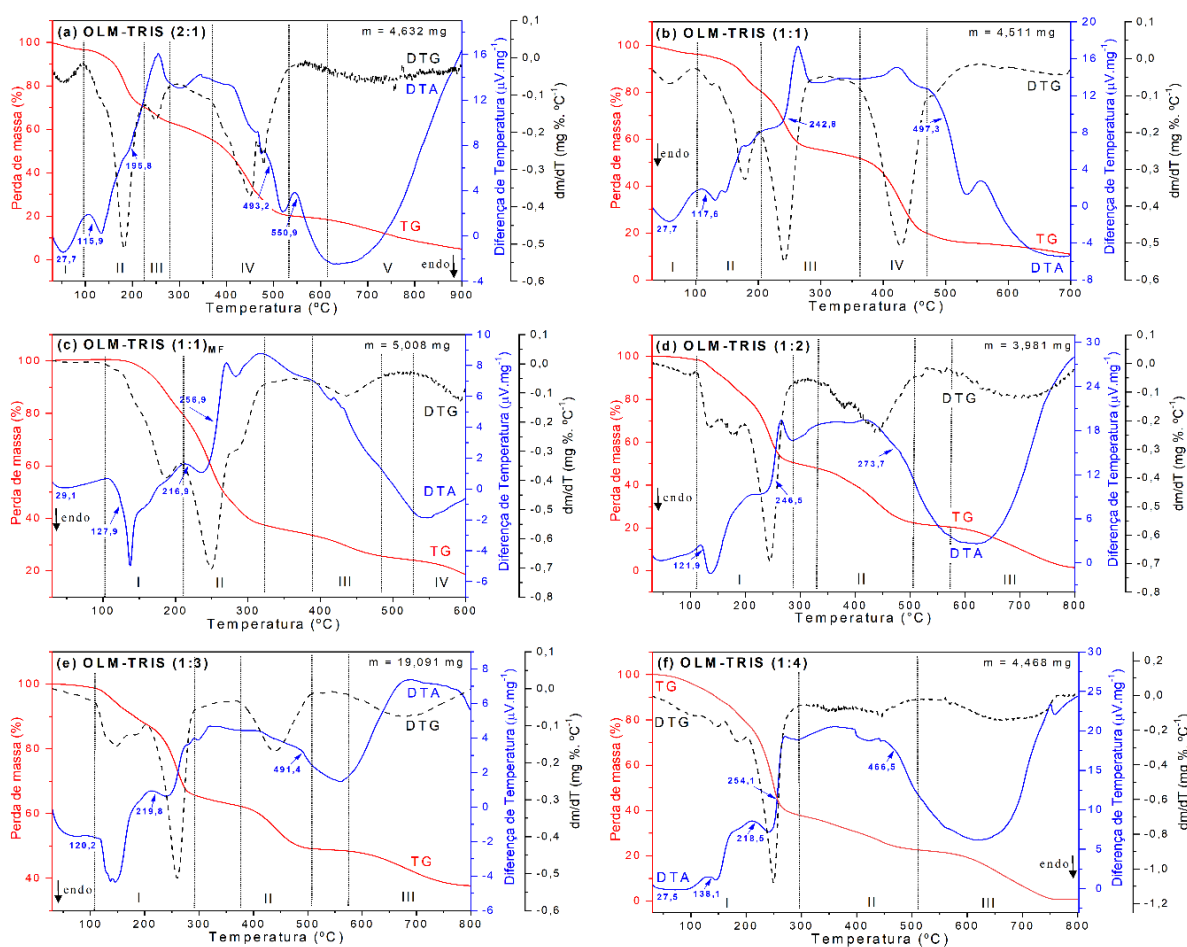


Figura 25 - Curvas TG/DTG-DTA dos coamorfos de OLM-TRIS nas razões de (2:1) a (1:4) e da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF}.

De acordo com as curvas TG/DTG e com os dados da Tabela III.3, o coamorfo OLM-TRIS (2:1) apresentou cinco estágios de perda de massa, sendo o primeiro referente à desidratação do material e localizado na região I da Figura 25(a), representando uma perda de massa de 3,2%. Os eventos das regiões II, III, IV e V correspondem à decomposição do material, com perda de massa total de 80,9%.

As curvas TG/DTG do coamorfo de OLM-TRIS (1:1) (Figura 25(b)) apresentou quatro estágios de perda de massa, com o primeiro relacionado com a desidratação (3,3% de perda) e

os demais referentes à decomposição, somando uma perda de 71,6%. Enquanto para os coamorfos de OLM-TRIS (1:2), (1:3) e (1:4) apresentaram três estágios de perdas de massa por decomposição, com perdas totais de 90,4, 56,9 e 97,7% de massa. A mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF} (Figura 25(c)) apresentou quatro estágios de decomposição semelhantes aos dos compostos de partida e com perda total de 90,4% de massa. Os eventos térmicos de desidratação e decomposição dos coamorfos foram confirmados por meio de um estudo do comportamento térmico do coamorfo OLM-TRIS (2:1) utilizando chapa aquecedora (Apêndice IV).

Segundo as curvas de DTA, observaram-se cinco eventos térmicos para o coamorfo OLM-TRIS (2:1), sendo o primeiro relacionado à desidratação do material a 27,7 °C (T_{onset}) com $\Delta H = -760,86$ kJ/mol, enquanto os demais eventos podem ser atribuídos à decomposição do material nas temperaturas de 115,9; 195,8; 493,2 e 550,9 °C (T_{onset}). Para o coamorfo OLM-TRIS (1:1), foram observados quatro eventos térmicos principais, sendo o primeiro também em 27,7 °C (T_{onset}), referente à desidratação do material, seguido de sucessivos eventos de decomposição em 117,6; 242,8 e 497,3 °C (T_{onset}). Nas razões de 1:2 e 1:3, ocorreram três eventos associados à decomposição do material, com inícios em 121,9; 246,5 e 473,7 °C (T_{onset}) e em 120,2; 219,8 e 491,4 °C (T_{onset}), respectivamente. O coamorfo OLM-TRIS (1:4) apresentou cinco eventos térmicos, sendo o primeiro referente à desidratação em 27,5 °C, e os demais associados à sucessivas perdas de massas em 138,1; 218,5; 254,1 e 466,5 °C (T_{onset}). Esses coamorfos apresentaram um evento exotérmico de perda de massa característico da OLM e que ocorre entre 242,8 e 256,9 °C. Por fim, a mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF} apresentou eventos típicos dos compostos de partida, como a transição de fase sólido-sólido da TRIS em 127,9 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{transição} = -684,23$ kJ/mol, seguido de eventos de decomposição em 216,9 e 256,9 °C (T_{onset}), com ΔH de -156,02 e 184,06 kJ/mol.

5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Os compostos de partida (OLM_{REC} e TRIS_{REC}), os coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste trabalho e a mistura física de OLM-TRIS (1:1)_{MF} foram submetidos à caracterização térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) (Figura 26). Os parâmetros termodinâmicos destas análises encontram-se sumarizados na Tabela 5. As curvas de DSC da OLM_{NREC} e OLM_{REC} são apresentadas na (Figura V.1 – Apêndice V), cujos parâmetros térmicos podem ser verificados na Tabela V.1.

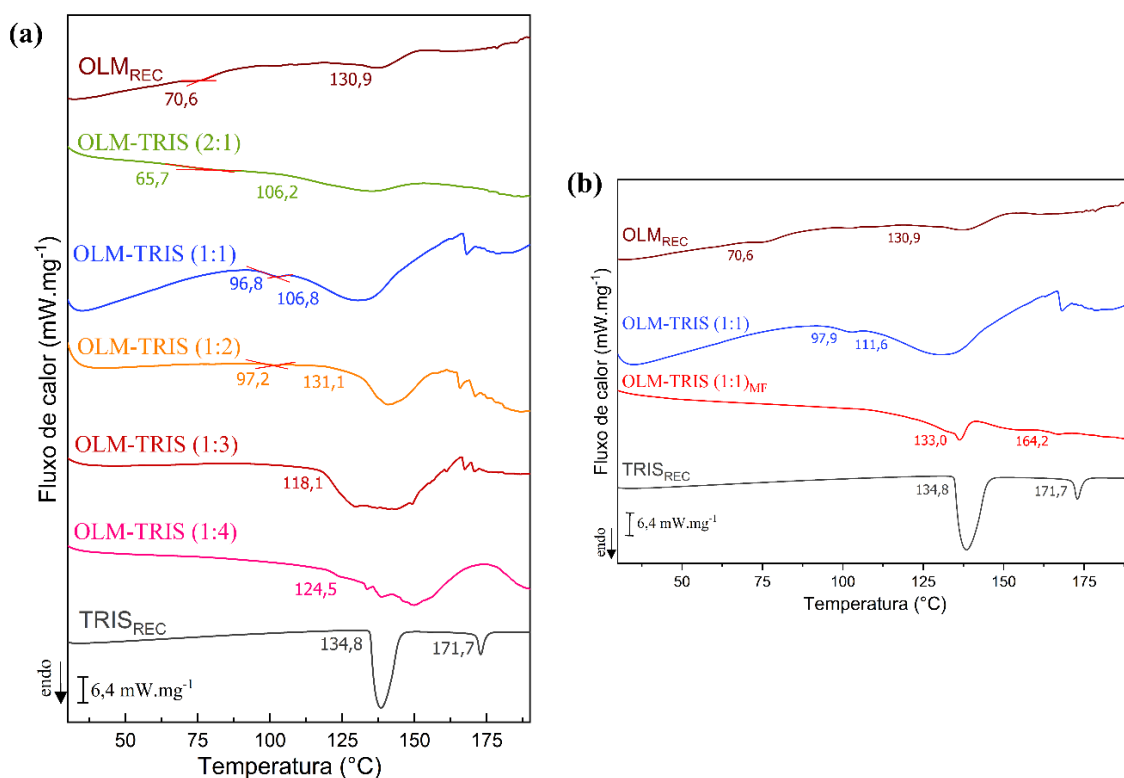


Figura 26 - curvas de DSC dos compostos de partida e das misturas binárias de OLM-TRIS (2:1 a 1:4) em (a) e da mistura física na razão de (1:1) em (b).

Tabela 5 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC dos compostos de partida, da mistura física de OLM-TRIS (1:1)_{MF} e das misturas binárias de OLM-TRIS nas razões molares de 2:1 a 1:4

Amostras	Eventos	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ/mol)
		T _(onset)	T _(pico)	T _(endset)	
OLM _{REC}	Transição vítrea	70,6	80,0	83,7	-2,77
	Decomposição	130,9	137,2	149,7	-7,10
OLM-TRIS (2:1)	Transição vítrea	65,7	87,7	84,9	-3,2
	Decomposição	110,3	135,4	147,1	-131,9
OLM-TRIS (1:1)	Transição vítrea	96,8	103,0	105,9	-0,9
	Decomposição	113,9	130,5	147,8	-48,0
OLM-TRIS (1:1) _{MF}	Transição de fase (sólido-sólido)	131,5	136,3	139,6	-96,7
	Decomposição	163,1	167,1	169,7	-4,8
		184,4	177,8	188,9	-1,6
OLM-TRIS (1:2)	Transição vítrea	97,2	102,7	108,4	-0,4
	Decomposição	131,1	140,8	154,7	-47,5
OLM-TRIS (1:3)	Decomposição	119,3	131,3	131,9	-729,9
		134,9	160,1	166,4	29,81
OLM-TRIS (1:4)	Decomposição	114,2	112,7	124,0	4,27
		132,4	149,9	157,7	-87,2
TRIS _{REC}	Transição de fase (sólido-sólido)	134,8	138,4	144,5	-53,48
	Fusão	171,1	172,9	144,5	-4,58

As curvas de DSC obtidas para a OLM_{NREC} e para a OLM_{REC} mostraram perfis diferentes. Como mostrado nos resultados de DRXP para estas amostras, estas curvas também revelaram que o processo de ELS resultou na amorfização parcial deste fármaco. Dessa forma, para a OLM_{NREC}, observou-se um evento endotérmico em 180,2 °C (T_{onset}) que é referente à fusão desse composto ²⁰. Na curva de DSC da OLM_{REC}, foram observados dois eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorreu em 70,6 °C (T_{onset}) e refere-se à transição vítrea (T_g) da porção amorfa desse fármaco. O segundo evento foi registrado em 130,9 °C (T_{onset}), referente à perda de massa por decomposição, como mostrado nas curvas TG/DTG dessa amostra (Figura IV.1 – Apêndice IV).

As curvas de DSC da TRIS_{NREC} e TRIS_{REC} com a identificação de seus eventos térmicos são apresentadas na Figura V.2 (Apêndice V). Estas curvas foram similares, confirmando que o processo de ELS não resultou na ocorrência de polimorfismo para este composto. Elas mostraram dois eventos endotérmicos. O primeiro evento refere-se à transição de fase sólido-sólido da TRIS da Forma α para a Forma γ iniciada em torno de 134,0 °C. A segunda endoterma está relacionada com a fusão da TRIS que foi observada em torno de 171,0 °C (T_{onset}) ^{26; 27}. Os parâmetros termodinâmicos das curvas de DSC desse coformador podem ser verificados na Tabela V.2 (Apêndice V).

A curva de DSC da mistura física de OLM-TRIS (1:1)_{MF} apresentou dois eventos endotérmicos característicos dos compostos de partida. O primeiro evento é referente à referida transição de fase sólido-sólido da TRIS em 133,0 °C (T_{onset}). O segundo evento está associado à fusão deste composto em 164,2 °C (T_{onset}). As curvas de DSC das misturas físicas de OLM-TRIS (2:1), (1:2), (1:3) e (1:4)_{MF} (Figura V.3 – Apêndice V) apresentaram dois eventos endotérmicos mais evidentes. O primeiro evento ocorreu entre 110 e 115,7 °C (T_{onset}), e pode ser assimilado ao evento de transição de fase sólido-sólido da TRIS. O segundo evento endotérmico ocorreu em 150,4; 148,2 e 152,4 °C (T_{onset}) nas razões de (1:2)_{MF}, (1:3)_{MF} e (1:4)_{MF}, respectivamente, e pode ser atribuído a um evento de fusão único e antecipado em relação aos eventos de fusão dos compostos de partida, o que caracteriza a formação de dispersões sólidas do tipo misturas eutéticas pela ocorrência de interações físicas fracas entre o IFA e o coformador ^{54; 192}.

As curvas de DSC dos coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1) e (1:2) apresentaram dois eventos endotérmicos. O primeiro evento é referente às temperaturas de transição vítrea (T_g) desses materiais em 65,7; 96,8 e 97,2 °C (T_{onset}), respectivamente. O segundo evento foi observado em 110,3, 113,9 e 131,1 °C (T_{onset}), respectivamente, correspondendo à perda de massa por decomposição como registrado nas curvas de TG/DTG-DTA dessas amostras. Nas

curvas de DSC dos coamorfos de OLM-TRIS (1:3) e (1:4) não foi possível observar a T_g desses materiais. Assim, estas curvas apresentaram apenas um evento endotérmico referente à perda de massa por decomposição desses materiais em 118,1 e 124,5 °C (T_{onset}), respectivamente, como também observado nas curvas TG/DTG-DTA dessas amostras.

A equação de Gordon-Taylor (Equação 1) fornece uma estimativa teórica da temperatura de T_g dispersões sólidas amorfas, permitindo prever se o coamorfo terá uma T_g suficientemente alta para evitar sua recristalização durante o armazenamento ^{36; 74}. A partir dessa equação, pode-se adequar a composição da mistura para otimizar suas propriedades e eleger processos adequados para a preparação do coamorfo em larga escala, como *spray drying* e a extrusão. Essa aproximação matemática assume uma miscibilidade ideal e ausência de interações específicas, de modo que desvios positivos da T_g experimental indiquem a ocorrência de interações moleculares fortes no material, enquanto desvios negativos sugerem a incompatibilidade molecular ou separação de fases ¹⁹³.

Assim, as temperaturas de T_g experimentais foram comparadas com os valores teóricos calculados a partir da equação de Gordon-Taylor (Equação 1). Para tanto, inicialmente, a OLM foi completamente amorfizada e denominada como OLM_{amorfa}, de acordo com o procedimento descrito no *item 4.3*. O padrão de difração deste material (Figura VI.1 – Apêndice VI) apresentou-se característico de material amorfo devido à ausência de picos à ausência de picos cristalográficos. A curva de DSC dessa amostra (Figura VI.2 do Apêndice VI) mostrou que a T_g ocorreu em 66,1 °C (T_{onset}), sendo este dado utilizado como T_{g1} na referida equação.

A TRIS foi amorfizada em estudo realizado por Bates e Robinson (1973) ¹⁰⁷ e apresentou uma T_g de 44,5 °C. Este valor foi utilizado na equação de Gordon-Taylor como T_{g2} . Os valores de densidade foram estimados a partir da densidade das células unitárias dos compostos de partida por meio da equação 17 ¹⁷⁹, como descrito no *item 4.4.5.*, sendo de 1,26 g.cm⁻³ para a OLM e 1,30 g.cm⁻³ para a TRIS. Os valores resultantes da aplicação desta equação se encontram na Tabela 5.

Tabela 6 - Valores de transição vítrea (T_g) experimentais e teóricos para os coamorfos de OLM-TRIS

Amostra	T_g experimental (°C)	T_g teórica (°C)	Diferença (°C) ^a
OLM-TRIS (2:1)	65,7	63,1	2,6
OLM-TRIS (1:1)	96,8	61,0	35,8
OLM-TRIS (1:2)	97,2	57,7	39,5

^a Diferença = T_g experimental – T_g teórica.

Ao comparar os valores das T_g s teóricas dos coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1) e (1:2) com aqueles obtidos para as suas T_g s experimentais, observou-se a ocorrência de desvios

positivos (diferença entre as T_{gs} teórica e experimental) em favor dos valores experimentais para todos estes materiais. Os maiores desvios observados para os coamorfos de OLM-TRIS (1:1) e (1:2) sugerem a existência de interações intermoleculares mais fortes entre os compostos de partida nesses materiais, favorecendo uma maior metaestabilidade, conforme apresentado nos resultados da investigação da estabilidade cristalográfica em função do tempo (*item 5.3.2*). Desvios positivos semelhantes também foram relatados na literatura para coamorfos que utilizam a TRIS como coformador, tais como coamorfos de tolbutamida ²⁶, de clorpropamida ²⁵, de rifampicina ²⁷ e de candesartana cilexetila ¹⁹⁴.

5.5 Ensaios de solubilidade aquosa

Ensaios de solubilidade aquosa foram realizados pelo método *shake-flask* em tampão fosfato (pH = 6,80) para a obtenção da hidrossolubilidade da OLM_{BLC} e da OLM presente nos coamorfos e nas misturas físicas de OLM-TRIS. A determinação da OLM solúvel foi realizada pelo método espectrofotométrico proposto por Patel *et al.* (2011)¹⁸⁰. Para tanto, obteve-se a curva analítica (n = 10) (Figura 27(a)) na faixa de concentração de 2 a 20 µg mL⁻¹ de OLM (Tabela 7). Os espectros de absorção molecular médios (n = 3) de cada ponto da curva (Figura 27(b)) foram obtidos entre 200 a 400 nm. Nesse intervalo, a TRIS (coformador) não apresentou absorção molecular, como evidenciado na Figura VI.1 (Apêndice VI).

Tabela 7- Valores de absorbância em 256 nm para cada ponto da curva analítica para quantificação de OLM solúvel em metanol

Pontos (P)	Concentração (µg.mL ⁻¹)	Absorbância (256 nm) ^a	CV (%) ^b
1	2	0,1044 ± 0,0029	2,8
2	4	0,2069 ± 0,0013	0,6
3	6	0,3150 ± 0,0058	1,9
4	8	0,4142 ± 0,0052	1,3
5	10	0,5095 ± 0,0098	1,9
6	12	0,5996 ± 0,0131	2,2
7	14	0,6933 ± 0,0082	1,2
8	16	0,7852 ± 0,0172	2,2
9	18	0,8930 ± 0,0149	1,7
10	20	1,0215 ± 0,0114	1,1

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

A curva analítica obedeceu a Lei de Lambert-Beer no intervalo de concentração utilizado ^{180; 195} e forneceu a equação da reta: $y = 0,05x + 0,00685$, apresentando um bom coeficiente de determinação ($R^2 = 0,9986$), de modo que o método utilizado apresentou uma boa

linearidade. O coeficiente de variação percentual foi calculado para cada ponto da curva analítica ($n = 3$), sendo inferior a 5,0%. A partir da equação da reta obtida, determinou-se o conteúdo de OLM ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) solúvel em meio solução tampão fosfato ($\text{pH} = 6,80$) presente nos coamorfos e nas misturas físicas.

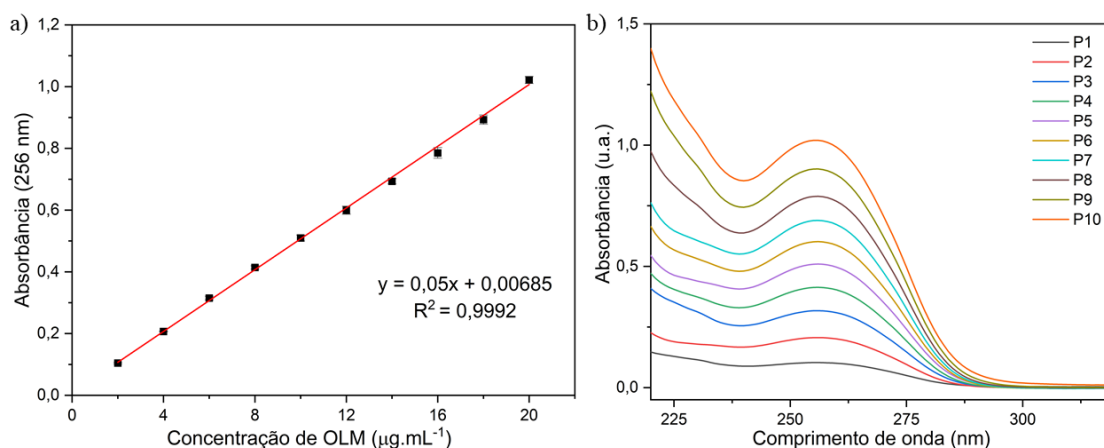


Figura 27 - (a) Curva analítica da OLM_{BLC} obtida em três repetições nas concentrações de 2 a 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ utilizada para determinação de OLM_{BLC} e (b) Espectros médios de absorção molecular para cada um dos pontos (P) da curva analítica.

Os valores obtidos do estudo de solubilidade aquosa da OLM presente nas amostras estudadas encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 - Estudo da solubilidade da OLM_{BLC} e da OLM presente nas misturas físicas (OLM-TRIS (2:1)_{MF} a (1:4)_{MF}) e nos coamorfos (OLM-TRIS (2:1) a (1:4)).

Amostra	Solubilidade da OLM (mg.mL^{-1}) ^a	CV (%) ^b	Incremento da solubilidade da OLM (vezes)
OLM _{BLC}	$0,279 \pm 0,002$	0,9	-----
OLM-TRIS (2:1)	$11,179 \pm 0,375$	3,4	40,2
OLM-TRIS (2:1) _{MF}	$0,793 \pm 0,019$	2,4	2,8
OLM-TRIS (1:1)	$14,426 \pm 0,568$	3,9	51,9
OLM-TRIS (1:1) _{MF}	$1,246 \pm 0,060$	4,8	4,5
OLM-TRIS (1:2)	$17,072 \pm 0,371$	2,2	61,4
OLM-TRIS (1:2) _{MF}	$3,514 \pm 0,151$	4,3	12,6
OLM-TRIS (1:3)	$15,068 \pm 0,422$	2,8	53,9
OLM-TRIS (1:3) _{MF}	$8,990 \pm 0,052$	0,6	32,2
OLM-TRIS (1:4)	$15,366 \pm 0,058$	0,4	55,0
OLM-TRIS (1:4) _{MF}	$10,392 \pm 0,282$	2,7	37,2

^a Concentração média $\pm$ desvio padrão ($n=3$); ^b coeficiente de variação percentual

Neste estudo, a solubilidade determinada para a OLM_{BLC} em solução tampão fosfato (pH 6,80) a 37,0 °C por 24 horas foi de $0,279 \pm 0,002 \text{ mg.mL}^{-1}$. Esse valor se encontra próximo ao relatado por Ahirrao *et al.* (2023)¹⁸⁹, que determinou a solubilidade da OLM em água destilada a 37 °C por 48 horas, encontrando um valor de $0,255 \text{ mg.mL}^{-1}$. Ainda, o valor obtido neste estudo foi superior ao de $0,194 \pm 0,32 \text{ mg.mL}^{-1}$ relatado por Sultana (2022)¹⁹⁶ em tampão fosfato (pH 6,80) a $37,0 \pm 0,5 \text{ °C}$ e 50 rpm por 72 horas pelo método *shake-flask*.

A solubilidade da OLM presente nos coamorfos de OLM-TRIS nas razões de 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4 foi, respectivamente, 40,2; 51,9; 61,4; 53,9 e 55,0 vezes maior que aquela apresentada pela OLM_{BLC}. Assim, as dispersões sólidas de OLM obtidas neste estudo favoreceram significativamente o aumento de hidrossolubilidade desse IFA. A maior solubilidade apresentada pelo coamorfo de OLM-TRIS (1:2) pode ser um indicativo da ocorrência de interações intermoleculares mais fortes, como sugerido pelo desvio positivo mais elevado da temperatura de T_g calculada pela equação de Gordon-Taylor em relação à experimental⁷⁸.

Ao analisar a concentração de OLM solúvel proveniente das misturas físicas de OLM-TRIS nas razões de 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4, verificou-se um incremento de solubilidade em equilíbrio de 2,8; 4,5; 12,6; 32,2 e 37,2 vezes em relação à OLM_{BLC}, respectivamente. Desse modo, pode-se inferir que mesmo o simples contato físico entre a OLM e a TRIS favoreceu o aumento da solubilidade do fármaco, possivelmente pela ocorrência de interações diretas fracas entre esses componentes com a formação de misturas eutéticas, como verificado nas curvas de DSC dessas amostras^{54; 192}. Ademais, nota-se que o incremento de solubilidade do fármaco nas misturas físicas foi maior de acordo com o aumento da quantidade de TRIS, mas não ultrapassou o incremento de solubilidade da OLM nos coamorfos em nenhuma das razões molares investigadas.

Na literatura, há relatos da obtenção de diferentes materiais com o intuito de melhorar a solubilidade e o perfil de dissolução da OLM^{38; 104; 197}. Ao estudar a solubilidade *in vitro* de sistemas poliméricos de OLM com derivados da β -ciclodextrina pelo método *shake-flask* em tampão fosfato a 0,1 M (pH 7,4) por 24 horas, Andor *et al.* (2024)¹⁹⁸ demonstraram que os sistemas de OLM com β -ciclodextrina randomicamente metilada (OLM/RM- β -CD) e com heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β -ciclodextrina (OLM/TM- β -CD) foram 1,78 e 1,07 vezes mais solúveis em relação ao fármaco isolado. Man *et al.* (2024) relataram um incremento de solubilidade de 1,83 vezes para um aduto supramolecular de OLM com heptakis(2,6-di-metil)-beta-ciclodextrina (DM β CD) nas mesmas condições experimentais.

5.6 Ensaios de perfil de dissolução *in vitro*

As concentrações de OLM dissolvida em condição *sink* (tampão fosfato, pH = 6,80) da OLM_{BLC} e dos coamorfos nas razões molares de 2:1 a 1:2 em função de cada intervalo de tempo de dissolução *in vitro* são apresentadas na Tabela 9. Esses valores se encontram representados nos perfis de dissolução *in vitro* na Figura 28.

Tabela 9 - Concentrações da OLM dissolvida proveniente da OLM_{BLC} e dos coamorfos OLM-TRIS (2:1 a 1:2) em função do tempo de dissolução *in vitro*.

Tempo (min)	OLM		(2:1)		(1:1)		(1:2)	
	$\mu\text{g.mL}^{-1}$ (a)	CV ^b	$\mu\text{g.mL}^{-1}$ (a)	CV ^b	$\mu\text{g.mL}^{-1}$ (a)	CV ^b	$\mu\text{g.mL}^{-1}$ (a)	CV ^b
5	1,73 $\pm$ 0,05	2,7	1076,84 $\pm$ 31,88	3,0	2453,74 $\pm$ 48,40	2,0	3901,55 $\pm$ 204,00	5,2
10	2,76 $\pm$ 0,04	1,4	1376,01 $\pm$ 35,11	2,6	2692,40 $\pm$ 157,17	5,8	4029,23 $\pm$ 117,83	2,9
15	3,90 $\pm$ 0,07	1,9	1419,79 $\pm$ 38,56	2,7	2566,61 $\pm$ 132,56	5,2	3723,79 $\pm$ 60,05	1,6
30	6,92 $\pm$ 0,14	2,1	1478,50 $\pm$ 19,34	1,3	2631,00 $\pm$ 71,93	2,7	3698,25 $\pm$ 181,78	4,9
60	11,12 $\pm$ 0,13	1,2	1507,68 $\pm$ 42,77	2,8	2567,20 $\pm$ 74,90	2,9	3701,28 $\pm$ 112,28	3,0
90	14,20 $\pm$ 0,21	1,5	1489,88 $\pm$ 55,77	3,7	2607,66 $\pm$ 10,52	0,4	3481,85 $\pm$ 94,45	2,7
120	17,08 $\pm$ 0,12	0,7	1551,02 $\pm$ 22,28	1,4	2586,36 $\pm$ 27,10	1,0	3494,29 $\pm$ 109,24	3,1
150	19,04 $\pm$ 0,28	1,4	1536,43 $\pm$ 79,95	5,2	2515,74 $\pm$ 38,60	1,5	3463,04 $\pm$ 22,12	0,6
180	20,93 $\pm$ 0,77	3,7	1467,77 $\pm$ 18,96	1,3	2514,54 $\pm$ 32,47	1,3	3444,22 $\pm$ 56,54	1,6
210	23,84 $\pm$ 0,21	0,9	1441,68 $\pm$ 49,73	3,4	2508,80 $\pm$ 6,26	0,2	3403,90 $\pm$ 107,84	3,2
240	24,55 $\pm$ 0,55	2,2	1462,02 $\pm$ 42,26	2,9	2456,61 $\pm$ 68,92	2,8	3347,11 $\pm$ 43,50	1,3
270	24,75 $\pm$ 0,73	3,0	1479,16 $\pm$ 33,51	2,3	2359,78 $\pm$ 40,45	1,7	3323,92 $\pm$ 53,34	1,6

^a Concentração média $\pm$ desvio padrão (n = 3); ^b coeficiente de variação percentual

As concentrações de OLM dissolvida em condição *sink* (tampão fosfato, pH = 6,80) proveniente das misturas físicas de OLM-TRIS nas razões molares de 2:1 a 1:2 em função de cada intervalo de tempo de dissolução *in vitro* são apresentadas na Tabela 10. Esses valores também se encontram representados nos perfis de dissolução *in vitro* na Figura 28.

Tabela 10 - Concentrações da OLM dissolvida proveniente das misturas físicas de OLM-TRIS (2:1 a 1:2) em função do tempo de dissolução *in vitro*.

Tempo (min)	(2:1) _{MF}		(1:1) _{MF}		(1:2) _{MF}	
	μg.mL ⁻¹ ^(a)	CV (%) ^b	μg.mL ⁻¹ ^(a)	CV (%) ^b	μg.mL ⁻¹ ^(a)	CV (%) ^b
5	10,16 ± 0,54	5,3	10,39 ± 0,14	1,4	43,08 ± 2,01	4,7
10	12,75 ± 0,45	3,5	15,86 ± 0,32	2,0	53,10 ± 2,96	5,6
15	17,66 ± 0,31	1,7	20,62 ± 0,79	3,8	64,57 ± 2,20	3,4
30	22,65 ± 0,45	2,0	29,01 ± 1,68	5,8	70,57 ± 2,37	3,4
60	29,55 ± 0,48	1,6	40,46 ± 1,49	3,7	81,41 ± 2,12	2,6
90	34,31 ± 0,67	1,9	45,87 ± 0,49	1,1	97,91 ± 2,34	2,4
120	38,03 ± 1,34	3,5	52,29 ± 1,25	2,4	100,43 ± 4,07	4,1
150	41,75 ± 1,09	2,6	56,34 ± 0,72	1,3	99,74 ± 3,27	3,3
180	45,33 ± 0,50	1,1	58,14 ± 0,63	1,1	106,22 ± 3,24	3,1
210	46,53 ± 0,47	1,0	63,50 ± 0,89	1,4	106,07 ± 6,05	5,7
240	51,92 ± 0,38	0,7	67,34 ± 0,31	0,5	107,12 ± 6,69	6,2
270	56,25 ± 2,38	4,2	68,03 ± 1,36	2,0	111,47 ± 3,64	3,3

^a Concentração média ± desvio padrão (n = 3); ^b coeficiente de variação percentual

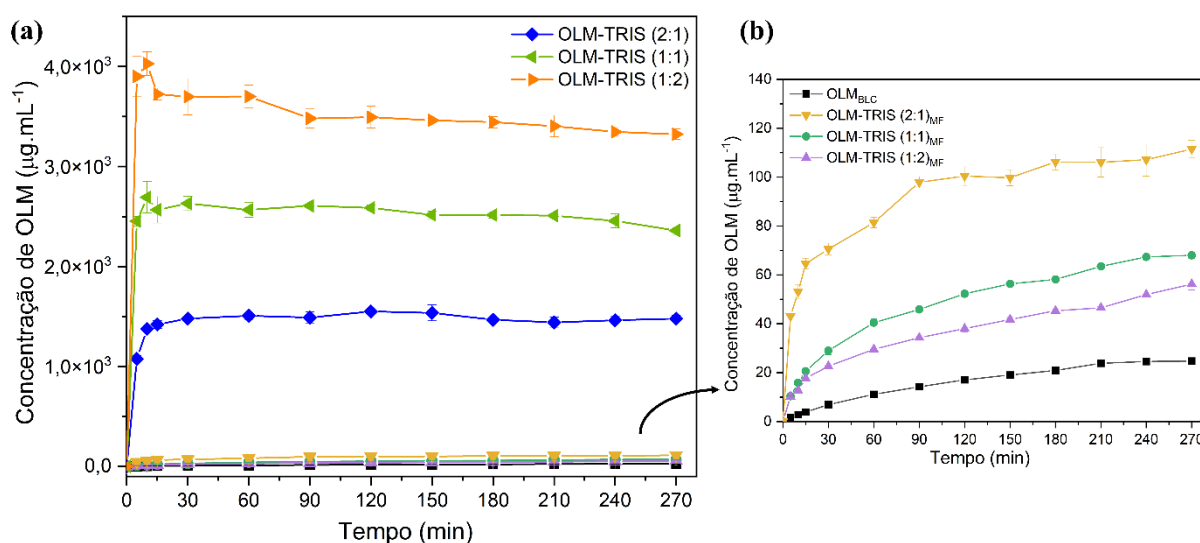


Figura 28 – (a) Perfis de dissolução *in vitro* da OLM presente na OLM_{BLC}, nas misturas físicas de OLM-TRIS (2:1)_{MF}, (1:1)_{MF} e (1:2)_{MF} e nos coamorfos de OLM-TRIS (2:1), (1:1) e (1:2) obtidos até 270 min; (b) Destaque dos perfis de dissolução *in vitro* da OLM presente na OLM_{BLC} e nas misturas físicas de OLM-TRIS (2:1)_{MF}, (1:1)_{MF} e (1:2)_{MF} obtidos até 270 min .

Os valores da eficiência de dissolução *in vitro* percentual em 30 e 60 minutos (ED₃₀ (%) e ED₆₀ (%)) da OLM_{BLC}, dos coamorfos e das misturas físicas analisados foram calculados a partir das curvas apresentadas na Figura 28. Estes valores se encontram na Tabela 11.

Tabela 11 - Eficiência de dissolução percentual a 30 e 60 minutos da OLM presente na OLM_{BLC}, nas misturas físicas de OLM-TRIS e nos coamorfos nas razões molares de 2:1 a 1:2.

Amostra	Eficiência de dissolução			
	ED ₃₀ (%) ^a	CV (%) ^b	ED ₆₀ (%) ^a	CV (%) ^b
OLM _{BLC}	2,5 ± 0,0	1,5	8,5 ± 0,2	2,1
OLM-TRIS (2:1)	9,5 ± 0,1	1,5	20,8 ± 0,2	1,1
OLM-TRIS (2:1) _{MF}	4,5 ± 0,1	1,6	12,1 ± 0,1	1,0
OLM-TRIS (1:1)	10,5 ± 0,3	3,0	22,0 ± 0,3	1,3
OLM-TRIS (1:1) _{MF}	4,1 ± 0,1	2,9	11,8 ± 0,3	2,7
OLM-TRIS (1:2)	11,1 ± 0,4	3,4	22,9 ± 0,8	3,6
OLM-TRIS (1:2) _{MF}	6,5 ± 0,1	2,2	15,5 ± 0,2	1,6

^a Valor médio ± desvio padrão (n=3); ^b coeficiente de variação percentual.

A partir desses resultados, verificou-se que a quantidade máxima de OLM_{BLC} dissolvida em 300 mL de solução tampão fosfato (pH 6,80) a 37°C foi de $24,747 \pm 0,73 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em 270 minutos, o equivalente a $37,1 \pm 1,1\%$ de OLM. A ED₃₀ obtida para a OLM_{BLC} foi de $2,5 \pm 0,0\%$, enquanto a ED₆₀ foi de $8,5 \pm 0,2$. Sisinthy *et al.* (2024)¹⁹⁷ verificaram uma dissolução máxima de 32% após 12 horas de teste em 900 mL de tampão fosfato (pH 6,80) a $37,0 \pm 0,5$ °C utilizando

a metodologia USP *Apparatus* II (50 rpm). Sulaiman e Rajab (2024) ¹⁹⁹ obtiveram um percentual de $14,5 \pm 3,4\%$ de OLM dissolvida após 60 minutos de teste em condição *sink*, com 500 mL de solução tampão fosfato (pH 6,80) a $37,0^\circ\text{C}$ e com agitação de 50 rpm, valor próximo ao encontrado neste trabalho sob condições semelhantes ($16,7 \pm 0,2\%$). Noshi, Dawoud e Ibrahim (2022) ²⁰⁰ obtiveram um percentual semelhante OLM dissolvida 19,30% em apenas 15 minutos sob condições diferentes: 250 mL de tampão fosfato (pH 6,80) a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ com 75 rpm.

Em relação aos perfis de dissolução dos coamorfos de OLM-TRIS apresentados na Figura 28, observou-se que um padrão de liberação bifásico, caracterizado por uma rápida liberação inicial do IFA nos primeiros minutos seguido de uma liberação em platô ¹⁹⁷. Esse comportamento pode ser atribuído a uma grande área de superfície com acúmulo de IFA nos coamorfos, enquanto o padrão de liberação em platô pode ser devido à difusão do fármaco do interior dessas dispersões sólidas ^{201; 202}. Além disso, houve um aumento expressivo da concentração de OLM dissolvida no meio de dissolução proveniente dos coamorfos analisados, assim como um aumento da sua eficiência de dissolução, como apresentado nas Tabelas 9 e 11, respectivamente.

A concentração máxima de OLM dissolvida proveniente da razão molar de 2:1 ($1551,023 \pm 22,275 \mu\text{g.mL}^{-1}$) foi atingida em 120 minutos, representando um total de $57,7 \pm 0,8\%$ de OLM dissolvida. Além disso, esse coamorfo apresentou ED₃₀ e ED₆₀ com valores de $9,5 \pm 0,1\%$ e $20,8 \pm 0,2\%$, o que representa um aumento de eficiência de 3,8 (ED₃₀) e 2,4 vezes (ED₆₀) em relação à OLM_{BLC}. A razão molar de 1:1 atingiu a concentração máxima de IFA dissolvido em apenas 10 minutos ($2692,400 \pm 157,174 \mu\text{g.mL}^{-1}$), com um total de $77,6 \pm 1,4\%$ de OLM liberada no meio de dissolução. A eficiência de dissolução desse material em 30 e 60 minutos de teste foi de $10,5 \pm 0,3\%$ e $22,0 \pm 0,3\%$, respectivamente, sendo 4,2 e 2,6 vezes superior à OLM_{BLC}. O coamorfo na razão molar de 1:2 também alcançou a concentração máxima de fármaco dissolvido em 10 minutos ($4029,23 \pm 117,83 \mu\text{g.mL}^{-1}$), correspondendo a $98,7 \pm 2,9\%$ de conteúdo de OLM liberada. Os valores de ED₃₀ e ED₆₀ para esse material foram de $11,1 \pm 0,4\%$ e $22,9 \pm 0,8\%$, ou seja, 4,4 e 2,7 vezes superior à OLM_{BLC}.

As misturas físicas de OLM-TRIS nas razões molares de 2:1, 1:1 e 1:2, que favoreceram o aumento de solubilidade em equilíbrio da OLM_{BLC} em 2,8, 4,5 e 12,6 vezes, respectivamente, também melhoraram o perfil de dissolução desse IFA, porém de forma menos expressiva quando comparadas aos coamorfos. A amostra OLM-TRIS (2:1)_{MF} atingiu a concentração máxima de IFA dissolvido em 270 minutos ($56,25 \pm 2,38 \mu\text{g.mL}^{-1}$), com um total de $29,6 \pm 1,3\%$ e valores de ED₃₀ e ED₆₀ de $4,5 \pm 0,1\%$ e $12,1 \pm 0,1\%$, representando uma melhoria de

1,8 e 1,4 vezes em relação à OLM_{BLC}. A razão molar (1:1)_{MF} também chegou a uma concentração máxima de fármaco dissolvido em 270 minutos ($68,03 \pm 1,36 \mu\text{g.mL}^{-1}$), correspondendo a $22,9 \pm 0,3\%$, com ED₃₀ e ED₆₀ de $4,1 \pm 0,1\%$ e $11,8 \pm 0,3\%$, valores 1,6 e 1,4 vezes maiores aos do IFA. Por fim, a razão molar (1:2)_{MF} apresentou a concentração máxima de IFA dissolvido em 270 min ($111,47 \pm 3,64 \mu\text{g.mL}^{-1}$), o equivalente a $13,3 \pm 0,4\%$ da massa total e valores de ED₃₀ e ED₆₀ de $6,5 \pm 0,1\%$ e $15,5 \pm 0,2\%$ (2,6 e 1,8 vezes superiores, respectivamente).

Assim, os resultados do estudo de solubilidade *in vitro* e do perfil de dissolução demonstraram uma melhora significativa da OLM nos coamorfos em relação ao fármaco na sua base livre cristalina (BLC) de acordo com o aumento da quantidade de TRIS no material. Esse comportamento pode ser explicado pela maior energia livre e molhabilidade das partículas do fármaco no estado amorfo, além da ocorrência de interações entre a OLM e a TRIS no estado sólido^{26; 65}.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, realizou-se a obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do tipo coamorfo a partir do anti-hipertensivo olmesartana medoxomila utilizando a trometamina (TRIS) como coformador por meio da evaporação lenta de solvente (metanol).

O estudo computacional dos compostos de partida (OLM e TRIS) permitiu a obtenção do mapa de potencial eletrostático (MPE) com as cargas superficiais, além das energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, assim como dos índices de reatividade. Este estudo demonstrou que os grupos funcionais tetrazol, imidazol e éster da OLM e os grupos funcionais hidroxila e amino da TRIS podem participar de interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio. Assim, partiu-se para a obtenção e caracterização dos coamorfos de OLM-TRIS por ELS.

Os resultados obtidos por DRXP revelaram a natureza amorfa das novas dispersões sólidas obtidas neste trabalho nas razões molares de 2:1 a 1:4, em que as razões 2:1 e 1:1 permaneceram estáveis por até 392 dias, seguidas das razões 1:2, 1:3 e 1:4, que se mantiveram estáveis por até 269, 250 e 7 dias, respectivamente. As análises por FT-IR indicaram que as interações intermoleculares ocorridas entre os compostos de partida se deram entre o grupamento éster da OLM e os grupamentos hidroxila e amino da TRIS, conforme observado no estudo por DFT.

As curvas TG/DTG dos coamorfos mostraram que esses materiais apresentam boa estabilidade térmica até 115,9 °C. As curvas DTA e DSC dessas dispersões sólidas não evidenciaram eventos térmicos referentes à fusão, o que confirma sua natureza amorfa, como observado nas análises deste material obtidas por DRXP. Além disso, foram identificados eventos referentes à T_g para os coamorfos nas razões 2:1, 1:1 e 1:2 em 65,7, 96,8 e 97,2 °C (T_{onset}), o que corrobora com a boa estabilidade física desses materiais. As curvas de DSC das misturas físicas de OLM-TRIS apresentaram um evento único de fusão antecipada em relação à fusão dos compostos de partida, o que pode indicar a formação de dispersões sólidas do tipo misturas eutéticas pelo simples contato entre o IFA e o coformador.

Por fim, os estudos de solubilidade *in vitro* revelaram que os coamorfos obtidos neste trabalho incrementaram a solubilidade aquosa da olmesartana medoxomila (0,279 mg.mL⁻¹) em mais de 61,4 vezes, tendo sido maior para a razão molar de (1:2). O incremento de solubilidade da OLM também foi favorecido em até 37,2 vezes pelo simples contato físico com a TRIS nas misturas físicas, o que corrobora com a formação de misturas eutéticas pela ocorrência de interações fracas entre o IFA e o coformador. Os coamorfos de OLM-TRIS nas razões de 2:1, 1:1 e 1:2 apresentaram valores de eficiência de dissolução ED₃₀ e ED₆₀ até 4,4 e 2,7 vezes superiores aos da OLM_{BLC} nos ensaios de perfil de dissolução *in vitro* realizados na condição *sink*, enquanto suas respectivas misturas físicas apresentaram valores mais próximos daqueles apresentados pelo IFA. Assim, a melhoria significativa da solubilidade e da eficiência de dissolução da OLM nos coamorfos pode contribuir com a maior eficácia do tratamento medicamentoso no combate à hipertensão arterial.

Devido ao caráter inovador do trabalho, realizou-se o pedido de depósito de patente dos coamorfos de OLM-TRIS nas razões de (2:1), (1:1), (1:2), (1:3) e (1:4), cujo número de processo é BR 10 2024 001275 5.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestões para trabalhos futuros, sugere-se realizar os seguintes procedimentos com os coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste trabalho:

- Avaliar a interação da OLM com TRIS por meio do estudo computacional utilizando a DFT;
- Investigar a estabilidade cristalográfica do material obtido neste estudo em diferentes condições de temperatura e umidade (estabilidade de prateleira);
- Realizar os ensaios de perfil de dissolução *in vitro* para os coamorfos e misturas físicas de OLM-TRIS nas razões de 1:3 e 1:4;

- Avaliação da equivalência e bioequivalência farmacêuticas, além de estudos de citotoxicidade dos coamorfos.

REFERÊNCIAS

- ¹ CALLISTER JR, W. D.; RETHWISCH, D. G. Callister's materials science and engineering. **John Wiley & Sons**, 2020.
- ² SMITH, W. F.; HASHEMI, J. Fundamentos de engenharia e ciência dos materiais. **Amgh Editora**, 2013.
- ³ LIEBERMAN, H.; RIEGER, M.; BANKER, G. S. Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems. **CRC Press**, 2020.
- ⁴ BANNIGAN, P. et al. Machine learning directed drug formulation development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 175, p. 113806, 2021. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.016.
- ⁵ BAEK, M.-J. et al. Bentonite as a water-insoluble amorphous solid dispersion matrix for enhancing oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 363, p. 525-535, 2023. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.09.051.
- ⁶ AINUROFIQ, A. et al. A Review on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water-Soluble Drugs. **Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 137-147, 2021. DOI: 10.4103/jrptps.JRPTPS_134_19.
- ⁷ XU, Z. et al. Recent advances in techniques for enhancing the solubility of hydrophobic drugs. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 95-113, 2022. DOI: 10.36721/PJPS.2022.35.1.REG.095-n2.1.
- ⁸ CID, A. G. et al. Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. **Therapeutic delivery**, v. 10, n. 6, p. 363-382, 2019. DOI: 10.4155/tde-2019-0007.
- ⁹ PAUDWAL, G. et al. Recent advances in solid dispersion technology for efficient delivery of poorly water-soluble drugs. **Current pharmaceutical design**, v. 25, n. 13, p. 1524-1535, 2019. DOI: 10.2174/1381612825666190618121553.
- ¹⁰ HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18-25, 2014. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001.
- ¹¹ SINGH, J.; WALIA, M.; HARIKUMAR, S. Solubility enhancement by solid dispersion method: a review. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 3, n. 5, p. 148-155, 2013. DOI: 10.22270/jddt.v3i5.632.
- ¹² TRAN, P.; PARK, J.-S. Application of supercritical fluid technology for solid dispersion to enhance solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs.

- International Journal of Pharmaceutics**, v. 610, p. 121247, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121247.
- 13 JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 33-34, p. 557, 2018. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0557.
 - 14 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on hypertension: The race against a silent killer. 2023..
 - 15 PAN, H. et al. Blood pressure, hypertension and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, p. 443-454, 2020. DOI: 10.1007/s10654-019-00593-4.
 - 16 BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021. DOI: 10.36660/abc.20201238.
 - 17 ZHOU, B. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 11, p. 785-802, 2021. DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8.
 - 18 BRUNNER, H. R. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. **Journal of Human Hypertension**, v. 16, n. 2, p. S13-S16, 2002. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001391
 - 19 AL-MAJED, A. A. et al. Olmesartan. In: (Ed.). **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**: Elsevier, v.42, 2017. p.241-286. DOI: 10.1016/bs.podrm.2017.02.005.
 - 20 BAJERSKI, L. et al. Solid-state characterization of olmesartan medoxomil polymorphic behavior. **Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, p. 1019-1022, 2011. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=552afb6fcc6669f789a3c810de8d5a6175a77542>. Acesso: 14 de setembro de 2023.
 - 21 QI, M. H. et al. Solution-mediated polymorphic transformation of amorphous form to Form I of olmesartan medoxomil in methanol-water mixture solvents. **Crystal Research and Technology**, v. 52, n. 4, p. 1700038, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/crat.201700038>.
 - 22 JADHAV, P. et al. Bioavailability enhancement of olmesartan medoxomil using hot-melt extrusion: In-silico, in-vitro, and in-vivo evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, p. 1-17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01780-3>.
 - 23 FITRIANI, L. et al. Improved solubility and dissolution rate of ketoprofen by the formation of multicomponent crystals with tromethamine. **Crystals**, v. 12, n. 2, p. 275, 2022. DOI: 10.3390/cryst12020275.

- 24 BENET, L. Z. et al. Effect of Buffer Constituents and Time on Drug Transfer Across In Vitro Rat Intestine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 2, p. 234-238, 1971. DOI: 10.1002/jps.2600600216.
- 25 VIEIRA JÚNIOR, T. F. Síntese e caracterização de um novo co-amorfo de clorpropamida com a trometamina. 2017.
- 26 SÁ, M. R. 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.
- 27 QUEIROZ, L. H. S. et al. Preparation and Characterization of a Rifampicin Coamorphous Material with Tromethamine Coformer: An Experimental–Theoretical Study. **Molecular Pharmaceutics**, 2024. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00947.
- 28 SILVA FILHO, S. F. et al. Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 6, p. 1597-1604, 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.029.
- 29 MEHTA, S. et al. Improving solubility of BCS class II drugs using solid dispersion: a review. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 4, n. 3, p. 7-13, 2014. DOI: 10.22270/jddt.v4i3.844.
- 30 DEVANE, J. Oral drug delivery technology: Addressing the solubility/permeability paradigm. **Pharmaceutical Technology**, v. 22, n. 11, p. 68-80, 1998.
- 31 DENGAL, S. J. et al. Recent advances in co-amorphous drug formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 116-125, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.009.
- 32 KUCHEKAR, A. B.; GAWADE, A.; BOLDHANE, S. Hydrotropic Solubilization: An Emerging Approach. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 11, n. 1-s, p. 200-206, 2021. DOI: <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i1-s.4724>.
- 33 RAN, Y. et al. Estimation of aqueous solubility of organic compounds by using the general solubility equation. **Chemosphere**, v. 48, n. 5, p. 487-509, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00118-2](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00118-2).
- 34 CHIOU, C. T.; KILE, D. E. Effects of polar and nonpolar groups on the solubility of organic compounds in soil organic matter. **Environmental Science & Technology**, v. 28, n. 6, p. 1139-1144, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1021/es00055a026>.
- 35 KERNS, E.; DI, L. Drug-Like Properties: Concept, Structure Design and Methods, From ADME to Toxicity Optimization. 2008.
- 36 HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, n. 1, p. 1-12, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1021/js9601896>.

- 37 YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 27-42, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00098-9).
- 38 CHAI, R. et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of Olmesartan Medoxomil microcrystals and nanocrystals: Preparation, characterization, and pharmacokinetic comparison in Beagle Dogs. **Current Drug Delivery**, v. 16, n. 6, p. 500-510, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567201816666190627143214>.
- 39 CÁRDENAS-TORRES, R. E. et al. Thermodynamic study and preferential solvation of sulfamerazine in acetonitrile+ methanol cosolvent mixtures at different temperatures. **Journal of Molecular Liquids**, v. 349, p. 118172, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118172>.
- 40 MAN, D. E. et al. Host–Guest Complexation of Olmesartan Medoxomil by Heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin: Compatibility Study with Excipients. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 12, p. 1557, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121557>.
- 41 EL-GENDY, M. A. et al. Olmesartan medoxomil-loaded mixed micelles: Preparation, characterization and in-vitro evaluation. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 90-94, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.04.001>.
- 42 KOJIMA, T. et al. Polymer-inducing chemical degradation of amorphous solid dispersions driven by drug-polymer interactions for physical stabilization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 647, p. 123504, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123504>.
- 43 ABDELKADER, H. et al. Eutectic, monotectic and immiscibility systems of nimesulide with water-soluble carriers: phase equilibria, solid-state characterisation and in-vivo/pharmacodynamic evaluation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 10, p. 1439-1450, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.12277>.
- 44 SABERI, A. et al. Development, recent advances, and updates in binary, ternary co-amorphous systems, and ternary solid dispersions. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 104746, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104746>.
- 45 WILLIAMS, H. D. et al. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. **Pharmacological Reviews**, v. 65, n. 1, p. 315-499, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.005660>.
- 46 LIU, J. et al. Co-amorphous drug formulations in numbers: Recent advances in co-amorphous drug formulations with focus on co-formability, molar ratio, preparation methods, physical stability, in vitro and in vivo performance, and new formulation strategies. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 389, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030389>.
- 47 DINIZ, L. F. et al. Reducing the hygroscopicity of the anti-tuberculosis drug (S, S)-ethambutol using multicomponent crystal forms. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 5, p. 2622-2630, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00144>.

- 48 HEALY, A. M. et al. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 25-46, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002>.
- 49 FLORENCE, A. T. Princípios Físico-Químicos em Farmácia Vol. 4. **Edusp**, 2003.
- 50 DE SALES, D. L. et al. Uma breve abordagem sobre as dispersões sólidas. **Semioses**, v. 12, n. 3, p. 72-92, 2018. DOI: 10.15202/1981996x.2018v12n3p72.
- 51 MACÊDO, I. D. S. V. D. Desenvolvimento de dispersões sólidas: Incremento da solubilidade da rutina. 2017..
- 52 SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 9, p. 440-446, 2008. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.03.004.
- 53 QUEIROZ, L. H. S. et al. Thermodynamic and Structural Characterization of a Mechanochemically Synthesized Pyrazinamide–Acetylsalicylic–Acid Eutectic Mixture. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 2, p. 211, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph18020211>.
- 54 BAZZO, G. C.; PEZZINI, B. R.; STULZER, H. K. Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 588, p. 119741, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119741>.
- 55 ASLAM, M. et al. Study the solubility of pharmaceutical ingredients and their eutectic mixtures: an in-depth density functional theory and molecular dynamics simulations approaches. **Journal of Molecular Liquids**, v. 397, p. 124070, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124070>.
- 56 HANEEF, J.; ALI, S.; CHADHA, R. Emerging multi-drug eutectics: opportunities and challenges. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, p. 1-17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-021-01939-6>.
- 57 CRAIG, D. Q. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 231, n. 2, p. 131-144, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00891-2).
- 58 LORENZ, H.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems. **Thermochimica Acta**, v. 382, n. 1-2, p. 129-142, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(01\)00746-8](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(01)00746-8).
- 59 DE ARAUJO, G. L. B. et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, 2012. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/305>. Acesso em: 13 de setembro de 2023

- 60 JIE, L. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 6, n. 9, p. 581-591, 2012. Disponível em: <http://www.academicjournals.org/AJPP/abstracts/abstracts/abstract%202012/8%20Mar/Lu.htm>. Acesso em: 20 de agosto de 2023.
- 61 SOUSA, M. L. et al. A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment. **Journal of Molecular Structure**, v. 1214, p. 128226, 2020.
- 62 GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009. DOI: 10.1021/cg801039j.
- 63 SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. Engineering cocrystals of poorly water-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 108, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030108>.
- 64 YADAV, B. K.; KHURSHEED, A.; SINGH, R. D. Cocrystals: A complete review on conventional and novel methods of its formation and its evaluation. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 12, n. 7, p. 68-74, 2019. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33648>.
- 65 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**, v. 10, n. 3, p. 98, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030098.
- 66 NEWMAN, A.; KNIPP, G.; ZOGRIFI, G. Assessing the performance of amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 4, p. 1355-1377, 2012. DOI: 10.1002/jps.23031.
- 67 SHAH, N. et al. Amorphous solid dispersions. **Theory and Practice; Springer: Berlin, Germany**, 2014. DOI: 10.1007/978-1-4939-1598-9.
- 68 CRAIG, D. Q. et al. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, n. 2, p. 179-207, 1999. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00338-X.
- 69 LÖBMANN, K. et al. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 1, p. 159-169, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.02.004>.
- 70 CHAVAN, R. B. et al. Co amorphous systems: A product development perspective. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, n. 1-2, p. 403-415, 2016. ISSN 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.043.
- 71 ZOGRIFI, G.; NEWMAN, A. Introduction to Amorphous Solid Dispersions. In: (Ed.). **Pharmaceutical Sciences Encyclopedia**, p.1-41, 2015.

- 72 JELIĆ, D. Thermal Stability of Amorphous Solid Dispersions. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 238, 2021. DOI: 10.3390/molecules26010238.
- 73 NEWMAN, A.; ZOGRAFI, G. What We Need to Know about Solid-State Isothermal Crystallization of Organic Molecules from the Amorphous State below the Glass Transition Temperature. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 6, p. 1761-1777, 2020. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00181.
- 74 HANCOCK, B. C.; SHAMBLIN, S. L.; ZOGRAFI, G. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. **Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 799-806, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1016292416526>.
- 75 SANDITOV, D. S.; OJOVAN, M. I. On relaxation nature of glass transition in amorphous materials. **Physica B: Condensed Matter**, v. 523, p. 96-113, 2017. DOI: 10.1016/j.physb.2017.08.025.
- 76 GOOD, D. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009. DOI: 10.1021/cg801039j.
- 77 CHIENG, N. et al. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 1, p. 47-54, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.06.022.
- 78 LAITINEN, R. et al. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65-79, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.066..
- 79 MOINUDDIN, S. M. et al. 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.
- 80 GAO, Y. et al. Coamorphous repaglinide–saccharin with enhanced dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 450, n. 1-2, p. 290-295, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.032.
- 81 MIYAZAKI, T. et al. Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, n. 1, p. 191-195, 2007. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.052.
- 82 FRANÇA, R. P. Preparação e análise estrutural de formas cristalinas dos fármacos glicosamina e tolbutamida. 2016.
- 83 CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. Farmacocinética: modelos e conceitos—uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 73-84, 2016. Disponível em:

<https://revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/571>.

- 84 AMIDON, G. L. et al. Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. DOI: 10.1023/A:1016212804288.
- 85 CHATURVEDI, S.; MISHRA, R. Insight into Delivery Approaches for Biopharmaceutics Classification System Class II and IV Drugs. **Drug Delivery Letters**, v. 10, n. 4, p. 255-277, 2020. DOI: 10.2174/2210303110999200712185109.
- 86 BONAMICI, D. Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisencões. **São Paulo**, 2009.
- 87 DEZANI, A. B. Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na classificação biofarmacêutica. 2010. Universidade de São Paulo
- 88 BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos. **Artmed Editora**, 2014.
- 89 TAKAGI, T. et al. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular pharmaceuticals**, v. 3, n. 6, p. 631-643, 2006. DOI: 10.1021/mp0600182.
- 90 KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1-10, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032.
- 91 QUEIROZ, L. H. S. OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO CO-AMORFO DE RIFAMPICINA UTILIZANDO A TROMETAMINA COMO COFORMADOR. 2020.
- 92 TRASK, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 301-309, 2007. DOI: 10.1021/mp070001z.
- 93 PATRIDGE, E. et al. An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 2, p. 204-207, 2016. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.01.009.
- 94 CAIRA, M. R. Sulfa drugs as model cocrystal formers. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 310-316, 2007. DOI: 10.1021/mp070003j.
- 95 NEWMAN, A.; REUTZEL-EDENS, S. M.; ZOGRAFI, G. Coamorphous Active Pharmaceutical Ingredient–Small Molecule Mixtures: Considerations in the Choice of Coformers for Enhancing Dissolution and Oral Bioavailability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 5-17, 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.09.024.

- 96 GOUD, N. R. et al. Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 2, p. 664-680, 2012. DOI: 10.1002/jps.22805.
- 97 MIROSHNYK, I.; MIRZA, S.; SANDLER, N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. **Expert opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 4, p. 333-341, 2009. DOI: 10.1517/17425240902828304.
- 98 WEYNA, D. R. et al. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009. DOI: 10.1021/cg800936d.
- 99 QIAO, N. et al. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1-2, p. 1-11, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037.
- 100 BETZ, R. et al. Redetermination of the structure of olmesartan medoxomil, (5-methyl-2-oxo-2H-1, 3-dioxol-4-yl)-methyl-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-(-[2-(2H-1, 2, 3, 4-tetrazol-5-yl)-phenyl] phenylmethyl)-1H-imidazole-5-carboxylate, C₂₉H₃₀N₆O₆. **Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures**, v. 228, n. 1, p. 141-143, 2013. DOI: 10.1524/ncrs.2013.0073.
- 101 ZHANG, Q. et al. Preparation of olmesartan medoxomil solid dispersion with sustained release performance by mechanochemical technology. **Drug Delivery and Translational Research**, p. 1-14, 2022. DOI: 10.1007/s13346-021-00959-w.
- 102 ABBAS, Z.; SWAMY, N. G. N. Physicochemical characterization of olmesartan medoxomil: polymer solid dispersions by hot melt extrusion for dissolution rate enhancement. **Egyptian Pharmaceutical Journal**, v. 16, n. 3, 2017. DOI: 10.4103/epj.epj_17_17.
- 103 SURAMPALLI, G. et al. *In vitro* and *in vivo* effects of morin on the intestinal absorption and pharmacokinetics of olmesartan medoxomil solid dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 5, p. 812-829, 2017. DOI: 10.1080/03639045.2016.1220569.
- 104 ABDELQUADER, M. M.; ESSA, E. A.; EL MAGHRABY, G. M. Inhibition of co-crystallization of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide for enhanced dissolution rate in their fixed dose combination. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, p. 1-12, 2019. DOI: 10.1208/s12249-018-1207-9.
- 105 ZHANG, Q. et al. Preparation, characterization, in vitro and in vivo studies of olmesartan medoxomil in a ternary solid dispersion with N-methyl-D-glucamine and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, p. 101546, 2020. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101546.
- 106 CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281-1302, 1971. DOI: 10.1002/jps.2600600902.

- 107 BATES, R. G.; ROBINSON, R. A. Tris (hydroxymethyl) aminomethane. Useful secondary pH standard. **Analytical Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 420-420, 1973. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac60324a021>.
- 108 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**, v. 72, n. 10, p. 5656-5666, 1980. DOI: 10.1063/1.438982.
- 109 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.
- 110 BRUNI, G. et al. Multicomponent crystals of gliclazide and tromethamine: preparation, physico-chemical, and pharmaceutical characterization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 2, p. 243-250, 2018. DOI: 10.1080/03639045.2017.1386208.
- 111 TIAN, Y. et al. The design and development of high drug loading amorphous solid dispersion for hot-melt extrusion platform. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 586, p. 119545, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119545.
- 112 FAN, W. et al. Application of the combination of ball-milling and hot-melt extrusion in the development of an amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug with high melting point. **RSC Advances**, v. 9, n. 39, p. 22263-22273, 2019. DOI: 10.1039/C9RA00810A.
- 113 DING, Z. et al. Enhanced oral bioavailability of celecoxib nanocrystalline solid dispersion based on wet media milling technique: formulation, optimization and in vitro/in vivo evaluation. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 328, 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070328.
- 114 LI, N. et al. Water-Induced Phase Separation of Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 10, p. 4004-4017, 2020. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00798.
- 115 BEZERRA, R. D. S. Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador. 2019.
- 116 DENGALÉ, S. J. et al. Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir–Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 57-64, 2014. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.05.015.
- 117 MUNDHE, A. V. Cocrystalization: an alternative approach for solid modification. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 3, n. 4, p. 166-172, 2013. DOI: 10.22270/jddt.v3i4.555.

- 118 HICKEY, M. B. et al. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 1, p. 112-119, 2007. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.12.016.
- 119 RODRIGUEZ-SPONG, B. et al. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.005.
- 120 PALERMO, G.; DE VIVO, M. Computational chemistry for drug discovery. **Encyclopedia of Nanotechnology**, p. 1-15, 2015. DOI: 10.1007/978-94-007-6178-0_100975-1.
- 121 JENSEN, F. Introduction to computational chemistry. **John wiley & sons**, 2017.
- 122 MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. **Química Nova**, v. 24, p. 676-682, 2001. DOI: 10.1590/S0100-40422001000500015.
- 123 RAMACHANDRAN, K.; DEEPA, G.; NAMBOORI, K. Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications. **Springer Science & Business Media**, 2008.
- 124 ACCORINTI, H. L.; GONZÁLEZ, J. C. M. Models and Idealizations in Quantum Chemistry: The Case of the Born-Oppenheimer Approximation. In: LOMBARDI, O.; MARTÍNEZ GONZÁLEZ, J. C., *et al* (Ed.). **Philosophical Perspectives in Quantum Chemistry**. Cham: Springer International Publishing, 2022. p.107-124. DOI: 10.1007/978-3-030-98373-4_5.
- 125 HELGAKER, T.; JORGENSEN, P.; OLSEN, J. Molecular electronic-structure theory. **John Wiley & Sons**, 2013.
- 126 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864-B871, 1964. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864.
- 127 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133.
- 128 MAROULIS, G.; HASKOPOULOS, A. Electric polarizability and hyperpolarizability of the copper tetramer (Cu₄) from ab initio and density functional theory calculations. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, v. 6, n. 2, p. 418-427, 2009. DOI: 10.1166/jctn.2009.1051.
- 129 LIAO, X. et al. Density functional theory for electrocatalysis. **Energy & Environmental Materials**, v. 5, n. 1, p. 157-185, 2022. DOI: 10.1002/eem2.12204.
- 130 HUZINAGA, S. Basis sets for molecular calculations. **Computer Physics Reports**, v. 2, n. 6, p. 281-339, 1985. DOI: 10.1016/0167-7977(85)90003-6.

- 131 DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Química Nova**, v. 24, p. 501-508, 2001. DOI: 10.1590/S0100-40422001000400011.
- 132 SILVA, A. P. D. Obtenção e caracterização de dispersões sólidas do Tuberculostático isoniazida. 2023.
- 133 PALANISAMY, M.; KHANAM, J. Solid dispersion of prednisolone: solid state characterization and improvement of dissolution profile. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 37, n. 4, p. 373-386, 2011. DOI: 10.3109/03639045.2010.513984.
- 134 ZHANG, F. et al. Preparation and Characterization of Furosemide Solid Dispersion with Enhanced Solubility and Bioavailability. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 1, p. 65, 2022. DOI: 10.1208/s12249-022-02208-w.
- 135 CALLISTER, W. D. Ciência E Engenharia de Materiais: Uma Introdução. 8. **LTC**, 2012.
- 136 PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Determination and Refinement of the Unit Cell. In: Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials. **Springer**, 2009. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0_14.
- 137 BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by crystals. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character**, v. 88, n. 605, p. 428-438, 1913. DOI: 10.1098/rspa.1913.0040.
- 138 YADAV, A. R.; MOHITE, S. K. Different techniques and characterization of polymorphism with their evaluation: A Review. **Asian Journal of Pharmacy and Technology**, v. 10, n. 3, p. 213-216, 2020. DOI: 10.5958/2231-5713.2020.00035.5.
- 139 CAIRA, M. R. Crystalline polymorphism of organic compounds. **Design of Organic Solids**, p. 163-208, 1998. DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5.
- 140 BATES, S. et al. Analysis of amorphous and nanocrystalline solids from their X-ray diffraction patterns. **Pharmaceutical Research**, v. 23, p. 2333-2349, 2006. DOI: 10.1007/s11095-006-9086-2.
- 141 RIETVELD, H. M. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Applied Crystallography**, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969. DOI: 10.1107/S0021889869006558.
- 142 MCCUSKER, L. et al. Rietveld refinement guidelines. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 1, p. 36-50, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889898009856>.
- 143 RUNCEVSKI, T.; BROWN, C. M. The Rietveld refinement method: Half of a century anniversary. **ACS Publications**. 21: 4821-4822 p. 2021. DOI: 10.1021/acs.cgd.1c00854.

- 144 SNELLINGS, R. et al. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. **Geologica Belgica**, 2010. Disponível em: <https://popups.uliege.be/1374-8505/index.php?id=2923&l=ri&lang=es>. Acesso em: 06 de dezembro de 2023.
- 145 SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. Principles of instrumental analysis. **Cengage Learning**, 2019.
- 146 STUART, B. Infrared spectroscopy. **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, 2000.
- 147 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. Identificação espectral de compostos orgânicos. 5ª edição. **Guanabara Koogan SA**, 1994.
- 148 NG, L. M.; SIMMONS, R. Infrared spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v. 71, n. 12, p. 343-350, 1999.
- 149 SOCRATES, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts. **John Wiley & Sons**, 2004.
- 150 GRIFFITHS, P. R. Fourier transform infrared spectrometry. **Science**, v. 222, n. 4621, p. 297-302, 1983.
- 151 SMITH, A. J. et al. Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 8, n. 5, p. 1867-1876, 2011. DOI: 10.1021/mp200209j.
- 152 MACHADO CRUZ, R. et al. Identification and pharmaceutical characterization of a new itraconazole terephthalic acid cocrystal. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 741, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080741.
- 153 SU, M. et al. A novel drug–drug coamorphous system without molecular interactions: improve the physicochemical properties of tadalafil and repaglinide. **RSC Advances**, v. 10, n. 1, p. 565-583, 2020. DOI: 10.1039/C9RA07149K.
- 154 FAEL, H.; DEMIREL, A. L. Indomethacin co-amorphous drug-drug systems with improved solubility, supersaturation, dissolution rate and physical stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 600, p. 120448, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120448.
- 155 BEVIS, J. et al. Principles and applications of thermal analysis. **Wiley Online Library**, 2008.
- 156 HAINES, P. Introduction to thermal methods. In: (Ed.). Thermal Methods of Analysis: Principles, Applications and Problems: **Springer**, 1995. p.1-21.
- 157 IONASHIRO, M. Princípios Básicos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial. **Araraquara, SP**, 2004.

- 158 MATOS, J. D. R.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. STORPIRTIS, S. et al. Biofarmacotécnica. **Guanabara Koogan**, p. 32-65, 2009.
- 159 MOTHE, C. G.; AZEVEDO, A. D. Análise térmica de materiais. **São Paulo: iEditora**, 2002.
- 160 SAUNDERS, M. Thermal Analysis of Pharmaceuticals. In: (Ed.). **Principles and Applications of Thermal Analysis**, 2008. p.286-329.
- 161 MAMEDE, L. C. et al. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 2, 2006. Disponível em: <http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/565>. Acesso em: 21 de janeiro de 2024.
- 162 WAGNER, M. Thermal analysis in practice: fundamental aspects. **Carl Hanser Verlag GmbH Co KG**, 2017.
- 163 HE, Y. DSC and DEA studies of underfill curing kinetics. **Thermochimica Acta**, v. 367, p. 101-106, 2001. DOI: 10.1016/S0040-6031(00)00654-7.
- 164 ABD-ELGHANY, M.; KLAPÖTKE, T. M. A review on differential scanning calorimetry technique and its importance in the field of energetic materials. **Physical Sciences Reviews**, v. 3, n. 4, 2018. DOI: 10.1515/psr-2017-0103.
- 165 GALLAGHER, P. K.; BROWN, M. E. Handbook of thermal analysis and calorimetry. 2003. Disponível em: <https://www.osti.gov/etdeweb/biblio/20426571>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2024.
- 166 SIKARRA, D. et al. Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview. **JMPAS**, v. 1, p. 1-22, 2012. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/30619060/1358188398www.jmpas.com.pdf>.
- 167 ZANARDI, I. et al. Apparent solubility and dissolution profile at non-sink conditions as predictive parameters for pharmaceutical Quality by Design. In: Institutional reforms, a necessity for EU integration, 2012. Disponível em: <https://hdl.handle.net/11365/32309>. Acesso em: 20 de janeiro de 2025.
- 168 GRAY, V. A. Dissolution testing in the pharmaceutical laboratory. **Analytical Testing for the Pharmaceutical GMP Laboratory**, p. 206-250, 2022. DOI: 10.1002/9781119680475.ch7.
- 169 BAJERSKI, L. et al. Development and Validation of a Discriminating In Vitro Dissolution Method for a Poorly Soluble Drug, Olmesartan Medoxomil: Comparison Between Commercial Tablets. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 2, p. 637-644, 2010. DOI: 10.1208/s12249-010-9421-0.
- 170 BROWN, C. K. et al. Dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharmaceutical Technology**, v. 28, p. 56-43, 2004. Disponível em:

https://www.academia.edu/download/61513049/Brown_200520191214-98844-ecvz9e.pdf. Acesso em: 11 de janeiro de 2025.

- 171 BOUDREAU, S. Acceptable Analytical Practice for Phase Dependent Method Validation. **Pharmaceutical Technology** v. 28, n. 11, p. 54-66, 2004.
- 172 COHEN, J. L. et al. The Development of USP Dissolution and Drug Release Standards. **Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 10, p. 983-987, 1990. DOI: 10.1023/A:1015922629207.
- 173 RASHED, S. S. et al. Comparative in vitro Dissolution Study of Clonazepam Tablets of Bangladesh by UV-Visible Spectrophotometry. **ACTA Pharmaceutica Scientia**, v. 59, n. 4, 2021. DOI: 10.23893/1307-2080.APS.05940.
- 174 BROWN, W. E. Compendial Requirements of Dissolution Testing—European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia. In: (Ed.). **Pharmaceutical Dissolution Testing: CRC Press**, 2005. p.87-98.
- 175 SÁ, 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**, p. 121500, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500.
- 176 BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. Comparação entre funcionais de densidade no estudo de propriedades eletrônicas de derivados da artemisinina. **Química Nova**, v. 39, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
- 177 LIW, J. J. et al. The effect of carrier-drug ratios on dissolution performances of poorly soluble drug in crystalline solid dispersion system. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, n. 1, p. 95-101, 2022. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.06.026.
- 178 ROYALL, P. G.; CRAIG, D. Q. M.; DOHERTY, C. Characterisation of the Glass Transition of an Amorphous Drug Using Modulated DSC. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 7, p. 1117-1121, 1998. DOI: 10.1023/A:1011902816175.
- 179 MARSAC, P. J.; LI, T.; 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. DOI: 10.1007/s11095-008-9721-1.
- 180 PATEL, J. et al. Development of the UV spectrophotometric method of Olmesartan medoxomil in bulk drug and pharmaceutical formulation and stress degradation studies. **Pharmaceutical Methods**, v. 2, n. 1, p. 36-41, 2011. DOI: 10.4103/2229-4708.81092.
- 181 NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular structure, vibrational spectra, first hyperpolarizability and HOMO–LUMO analysis of p-acetylbenzonitrile using quantum chemical calculation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1038, p. 134-144, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.01.054.

- 182 SERRA, C. H. D. R.; STORPIRTIS, S. Dissolution profile comparison of cephalexin by dissolution kinetic studies and dissolution efficiency (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 79-88, 2007. DOI: 10.1590/S1516-93322007000100010.
- 183 DE MORAIS FILHO, C. L.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S. Estudo Quântico das Propriedades Geométricas da coumarina anti-Hiv heraclenol: um estudo da teoria do funcional da densidade (DFT).
- 184 LAVOR, E. P. et al. Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs–excipient compatibility. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 2303-2309, 2014. DOI: 10.1007/s10973-013-3050-2.
- 185 DA SILVA, L. P. et al. ESTUDO DFT DO ALCALOIDE DICENTRINA: GAP, HOMO, LUMO, MESP E MULLIKEN.
- 186 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.
- 187 KHANDEKAR, A. et al. Solubility and dissolution rate enhancement of olmesartan medoxomil by solid dispersion and development of orally disintegrating tablets. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 683-705, 2014. Disponível em: https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1402736339.pdf. Acesso em: 16 de setembro de 2024.
- 188 GONZÁLEZ, R.; PEÑA, M. Á.; TORRADO, G. Formulation and Evaluation of Olmesartan Medoxomil Tablets. **Compounds**, v. 2, n. 4, p. 334-352, 2022. DOI: 10.3390/compounds2040028.
- 189 AHIRRAO, S. P. et al. Formulation and evaluation of Olmesartan Medoxomil nanosuspension. **Materials Today: Proceedings**, 2023. DOI: 10.1016/j.matpr.2023.06.260.
- 190 EMMONS, E. D. et al. High-pressure Raman spectroscopy of tris (hydroxymethyl) aminomethane. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 17, p. 5649-5656, 2010. DOI: 10.1021/jp9092892.
- 191 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%3C813::AID-JRS307%3E3.0.CO;2-F.
- 192 VALENTI, S. et al. Eutectic mixture formation and relaxation dynamics of coamorphous mixtures of two benzodiazepine drugs. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 196, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010196.
- 193 GORDON, M.; TAYLOR, J. S. Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. I. Non-crystalline copolymers. **Journal of Applied Chemistry**, v. 2, n. 9, p. 493-500, 1952. DOI: 10.1002/jctb.5010020901.

- 194 MOURA, A. C. Obtenção e caracterização de co-amorfos do candesartan cilexetila para a produção de medicamentos anti-hipertensivos. 2024.
- 195 SHAKEEL, F. et al. Measurement and Correlation of Solubility of Olmesartan Medoxomil in Six Green Solvents at 295.15–330.15 K. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 7, p. 2846-2849, 2014. DOI: 10.1021/ie404373n .
- 196 SULTANA, A. et al. A Novel Approach to Enhance Solubility of Olmesartan Medoxomil by Liquisolid Compact Technique. 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/363690922_A_Novel_Approach_to_Enhance_Solubility_of_Olmesartan_Medoxomil_by_Liquisolid_Compact_Technique?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6ImhvbWUiLCJwYWdlIjoic2VhcmNoIiwicG9zaXRpb24iOiJwYWdlSGVhZGVyIn19. Acesso em: 16 de setembro de 2024.
- 197 SISINTHY, S. P. C., SIEW EN; MAJEED, SHAHNAZ; RANI, NUR NAJIHAH IZZATI MAT. Formulation and in-vitro evaluation of electrospun microfibers for enhanced solubility of Olmesartan medoxomil. Issue: 4, 2024. 197-203 DOI: 10.7324/JAPS.2024.160614..
- 198 ANDOR, M. et al. Host–Guest Interaction Study of Olmesartan Medoxomil with β -Cyclodextrin Derivatives. **Molecules**, v. 29, n. 10, p. 2209, 2024. DOI: 10.3390/molecules29102209.
- 199 SULAIMAN, H. T.; RAJAB, N. A. Preparation and Characterization of Olmesartan Medoxomil-Loaded Polymeric Mixed Micelle Nanocarrier. **Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 33, n. 4SI, p. 89-100, 2024. DOI: 10.31351/vol33iss(4SI)pp89-100.
- 200 NOSHI, S. H.; DAWOUD, M. H.; IBRAHIM, M. S. A quality by design approach for the optimization of olmesartan medoxomil-orodispersible lyophilisates: in vitro/in vivo evaluation. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 12, n. 6, p. 172-185, 2022. DOI: 10.7324/JAPS.2022.120617.
- 201 PAYAB, S. et al. Preparation and physicochemical characterization of the azithromycin-Eudragit RS100 nanobeads and nanofibers using electrospinning method. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 24, n. 6, p. 585-590, 2014. DOI: 10.1016/S1773-2247(14)50123-2.
- 202 GARJANI, A. et al. Morphological and physicochemical evaluation of the propranolol HCl–Eudragit® RS100 electrosprayed nanoformulations. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. 4, p. 749-756, 2018. DOI: 10.1080/21691401.2017.1337027.

APÊNDICE I

CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE PARTIDA (OLM E TRIS) POR DRXP

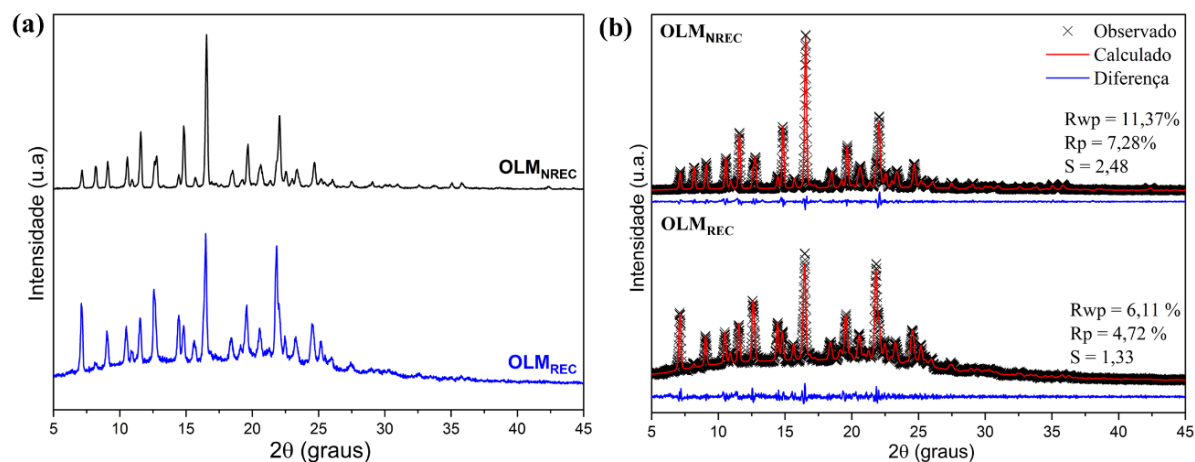


Figura I.1 - Padrões de difração de raios X da OLM_{NREC} e OLM_{REC} em (a), e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b).

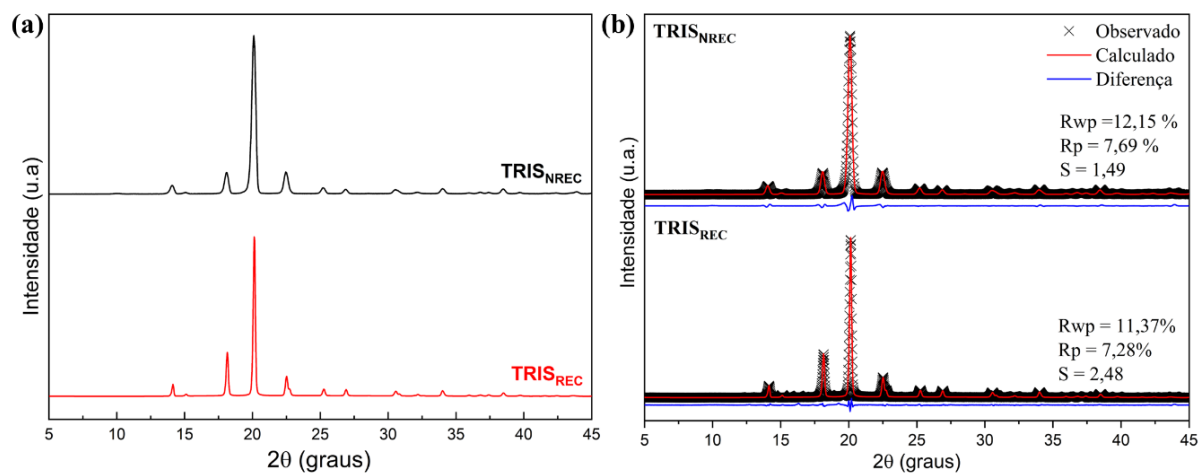


Figura I.2 - (a) Difrátogramas obtidos por DRXP para a $TRIS_{NREC}$ e $TRIS_{REC}$ e (b) seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a $TRIS_{NREC}$ e $TRIS_{REC}$.

APÊNDICE II

CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS POR FT-IR

Tabela II.1- Frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) da OLM_{REC}, dos coamorfos, da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF} e da TRIS_{REC}.

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})							
	OLM _{REC} ^{103; 187; 188}	(2:1)	(1:1)	(1:1) _{MF}	(1:2)	(1:3)	(1:4)	TRIS _{REC} ^{27; 190; 191}
$\nu(\text{OH})$	3291	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	-	-	-	3346, 3285	-	-	-	3346, 3285
$\nu(\text{OH})$	-	-	-	-	-	-	-	3172
$\nu(\text{CH})_{\text{aromático}}$	2967, 2929	2967, 2927,	2967	2967, 2934,	2961	2964, 2937	2966	-
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1831, 1706	1818, 1739	1730	1836, 1708	1728	1733	1728	-
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1676	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{NH}_2)$	-	1591	1585	1598, 1585	1587	1579	1583	1588
$\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{aromático}} + \nu(\text{N}=\text{N})$	1533, 1470	1533, 1463	1531, 1458	1529, 1475	1531, 1461	1531, 1465	1531, 1463	-
$\delta(\text{CH}_2)$	-	-	-	1448	-	-	-	1447
$\delta(\text{OH})$	1391, 1361	1363	1359	1389, 1359	1388	1390	1390, 1361	-
$\nu(\text{C}-\text{O})$	1300, 1228, 1168, 1135, 1089	1267, 1176	1247, 1174	1301, 1221, 1165, 1133, 1087	1174	1170	1175	1288, 1220, 1059
$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})_{\text{aromático}}$	1052	1058	1062	1054	1060	1066	1061	-
$\delta(\text{HNC})$	-	981	981	997	979	951	956	981
$\delta(\text{HCC})$	-	871	869	889	869	874	865	893
$\omega(\text{NH})$	785-758	759	761	782, 759	761	760	760	788

APÊNDICE III

CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS POR TG/DTG-DTA

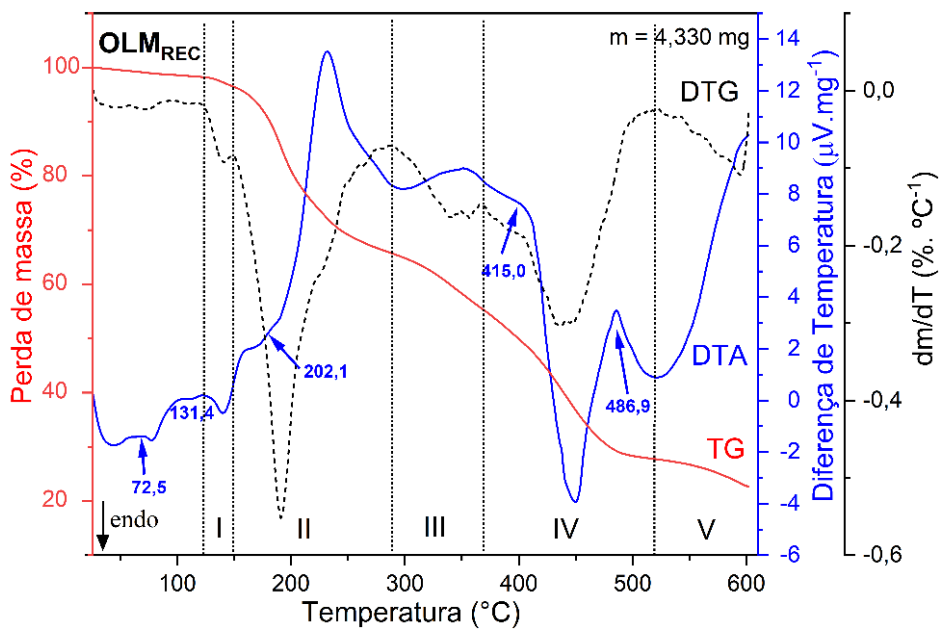


Figura III.1 - Curvas TG/DTG-DTA da olmesartana medoxomila recristalizada (OLM_{REC}).

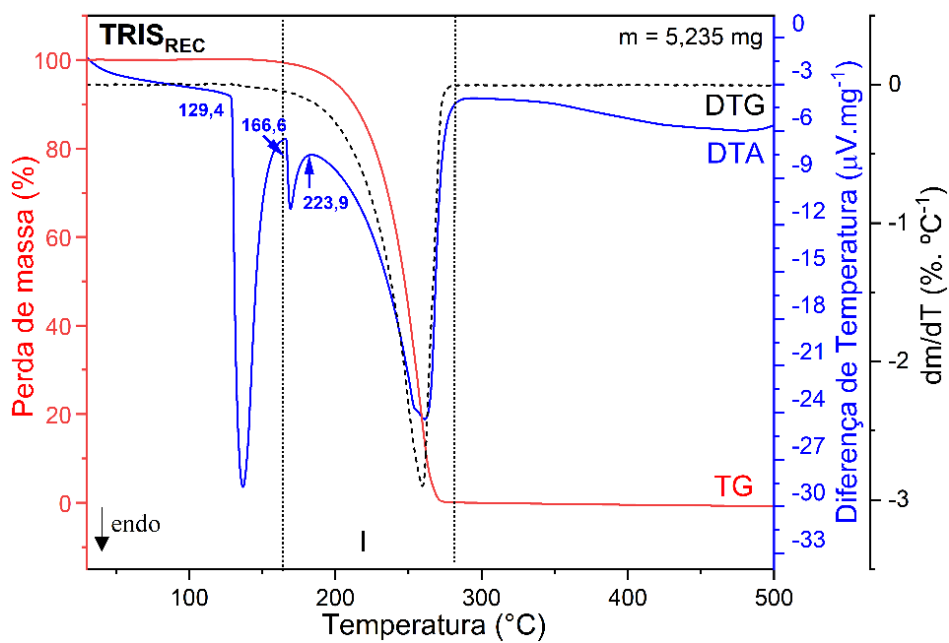


Figura III.2 – Curvas TG/DTG-DTA da trometamina recristalizada (TRIS_{REC}).

Tabela III.1 - Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG dos compostos de partida (OLM e TRIS).

Amostra	Eventos	Faixa de temperatura (°C)	Δm		Resíduo (%)
			mg	(%)	
OLM _{REC}	I	122,7 – 149,5	0,1	1,8	32,3
	II	150,9 – 283,3	1,3	30,2	
	III	293,9 – 371,4	0,4	10,4	
	IV	404,8 – 495,5	0,9	20,5	
	V	527,6 – 601,8	0,2	4,8	
TRIS _{REC}	I	152,7 – 280,4	5,2	99,7	0,3

Tabela III.2 - Eventos térmicos observados na curva DTA dos compostos de partida (OLM e TRIS).

Amostra	Eventos	Temperatura (°C)			ΔH (kJ/mol)
		Tonset	Tpeak	Tendset	
OLM _{REC}	Transição vítrea	72,5	77,6	87,0	-2,04
	Decomposição	131,4	139,8	154,1	-77,62
		202,1	232,0	258,7	1270
		415,0	449,8	466,0	-1230
		486,9	520,0	559,5	-483,00
TRIS _{REC}	Transição de fase	129,4	136,8	149,2	-241,00
	Fusão	166,6	169,4	175,0	-1,79
	Decomposição	223,9	261,2	272,4	-531,00

Tabela III.3 - Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG para os coamorfos de OLM-TRIS nas razões de (2:1) a (1:4) e da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF}.

Amostra	Eventos	Faixa de temperatura (°C)	Δm		Resíduo (%)
			mg	(%)	
OLM-TRIS (2:1)	I	27,3 – 95,9	0,1	3,2	15,9
	II	102,5 – 223,1	1,2	26,1	
	III	229,2 – 278,1	0,3	6,4	
	IV	366,4 – 530,4	1,6	35,1	
	V	617,2 – 895,7	0,6	13,3	
OLM-TRIS (1:1)	I	27,7 – 93,4	0,1	3,3	25,1
	II	101,6 – 202,3	0,7	15,5	
	III	203,9 – 280,1	1,1	23,9	
	IV	363,0 – 473,4	1,4	32,2	
OLM-TRIS (1:1) _{MF}	I	103,4 – 208,4	1,0	20,4	23,7
	II	209,4 – 322,4	2,1	42,4	
	III	386,6 – 484,4	0,4	8,1	
	IV	529,2 – 600,3	0,3	5,4	
OLM-TRIS (1:2)	I	109,7 – 285,4	1,9	45,8	9,6
	II	330,4 – 508,3	1,0	25,6	
	III	567,2 – 797,6	0,8	19,0	
OLM-TRIS(1:3)	I	107,0 – 291,8	6,3	33,0	43,1
	II	373,3 – 505,6	2,5	13,2	
	III	573,3 – 799,6	2,0	10,7	
OLM-TRIS (1:4)	I	29,7 – 297,0	2,8	62,2	2,3
	II	314,1 -512,9	0,4	14,3	
	III	536,6 – 769,6	1,6	21,2	

Tabela III.4 - Eventos térmicos observados na curva DTA dos coamorfos de OLM-TRIS e da mistura física OLM-TRIS (1:1)_{MF}.

Amostra	Eventos	Temperatura (°C)			ΔH (kJ/mol)
		<i>Tonset</i>	<i>Tpeak</i>	<i>Tendset</i>	
OLM-TRIS (2:1)	Desidratação	27,7	51,3	94,6	-760,86
	Decomposição	115,9	133,4	164,9	-859,30
		195,8	254,6	272,6	2061,14
		493,2	519,2	539,4	-714,66
		550,9	636,4	818,5	-18474,87
OLM-TRIS (1:1)	Desidratação	27,7	56,5	90,8	-434,59
	Decomposição	117,6	130,9	138,5	-58,25
		242,8	264,3	278,5	498,58
		497,3	533,7	549,9	-499,05
OLM-TRIS (1:1) _{MF}	Desidratação	29,1	47,1	102,9	-86,66
	Transição de fase	127,9	137,9	147,7	-684,23
	Decomposição	216,9	235,6	253,6	-156,02
		256,9	270,0	279,1	184,06
OLM-TRIS (1:2)	Decomposição	121,9	137,1	162,6	-759,40
		246,5	265,4	276,8	505,23
		473,7	621,4	742,9	-18907,45
OLM-TRIS (1:3)	Decomposição	120,2	145,2	170,5	-726,20
		219,8	239,5	266,2	-263,80
		491,4	561,7	647,8	-1950,84
OLM-TRIS (1:4)	Desidratação	27,5	71,9	123,7	-586,12
	Decomposição	138,1	144,8	165,2	-232,42
		218,5	241,4	251,8	-204,53
		254,1	271,0	286,6	954,32
		466,5	624,0	729,9	-18619,6

APÊNDICE IV

ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DO COAMORFO OLM-TRIS (2:1) EM CHAPA AQUECEDORA

A fim de auxiliar na interpretação dos eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA dos coamorfos de OLM-TRIS, realizou-se um experimento de bancada com chapa aquecedora, em que cerca de 80 mg da amostra OLM-TRIS (2:1) foram aquecidos até 210 °C em béquer de 25 mL devidamente fechado com vidro de relógio, como apresentado na Figura IV.1. As mudanças visuais referentes aos eventos térmicos de desidratação e decomposição foram registradas e reunidas na Figura IV.2.

80 mg da amostra em béquer
de 25 mL com vidro de relógio



Registro de mudanças
visuais na amostra



Agitador magnético com aquecimento IKA RCT
basic (30 – 210 °C, 10 °C/min, 0 rpm)

Figura IV.1 - Aparato utilizado para o estudo do comportamento térmico do coamorfo de OLM-TRIS (2:1) em agitador magnético com aquecimento.

De acordo com os registros da Figura IV.2, a amostra apresentou desidratação entre 40 °C e 130 °C, em que se observou um aspecto molhado no material antes da sua decomposição, que teve início entre 110 e 140 °C. A partir disso, o material decompôs gradualmente, apresentando aspecto inicialmente amarelado. A decomposição do material foi mais visível a

partir de 200 °C. Esses resultados corroboram com aqueles verificados nas curvas TG/DTG-DTA.

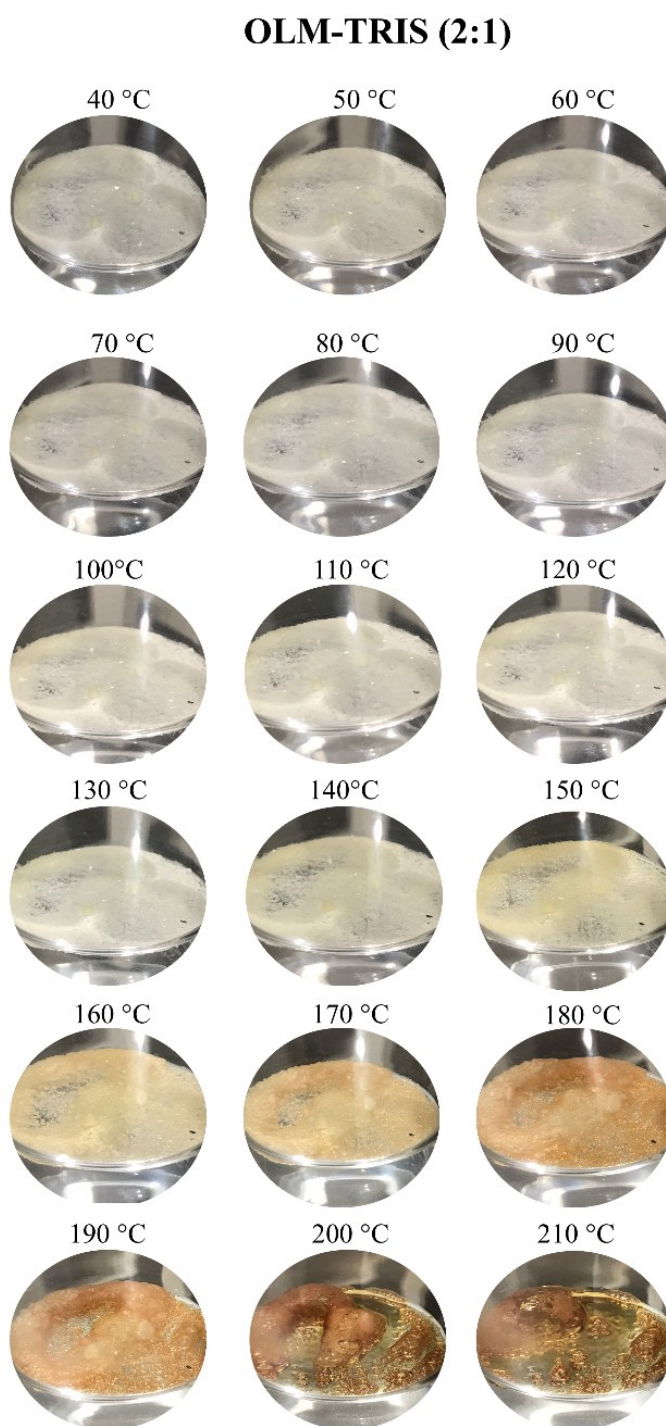


Figura IV.2 - Registros tomados do comportamento térmico do coamorfo OLM-TRIS (2:1) durante o aquecimento até 210 °C.

APÊNDICE V

ANÁLISES DE DSC DOS COMPOSTOS DE PARTIDA E DAS MISTURAS FÍSICAS DE OLM-TRIS

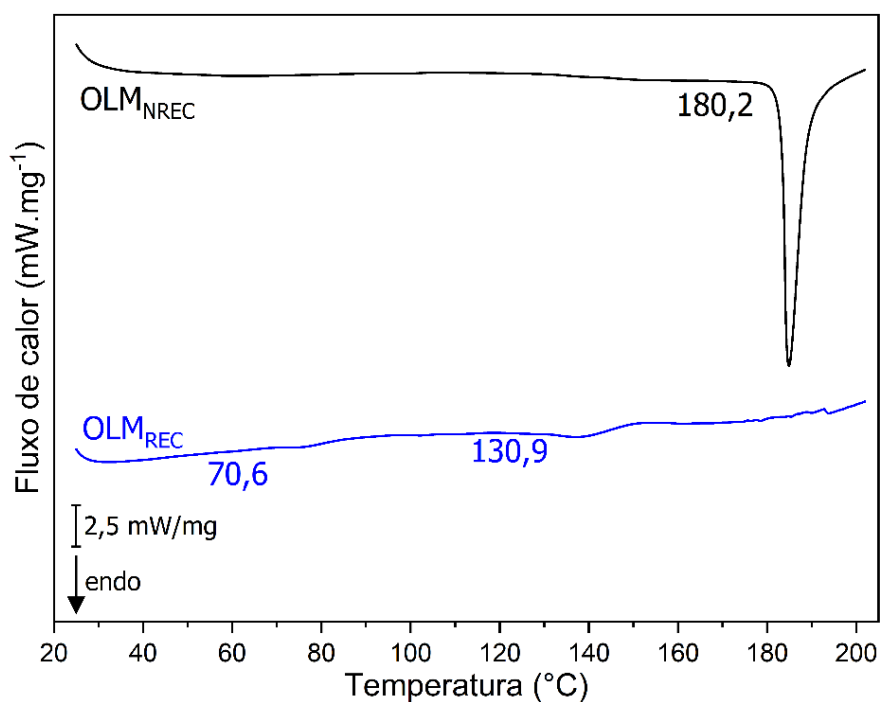


Figura V.1 - Curvas de DSC da OLM_{NREC} e recristalizada (OLM_{REC}).

Tabela V.1 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas DSC do OLM_{NREC} e OLM_{REC} .

Amostras	Eventos	Temperatura ($^{\circ}C$)			ΔH (kJ/mol)
		T_{onset}	T_{peak}	T_{endset}	
OLM_{NREC}	Fusão	180,2	184,9	188,9	-106
OLM_{REC}	Transição vítrea	70,6	80,0	83,7	-2,77
	Decomposição	130,9	137,2	149,7	-7,10

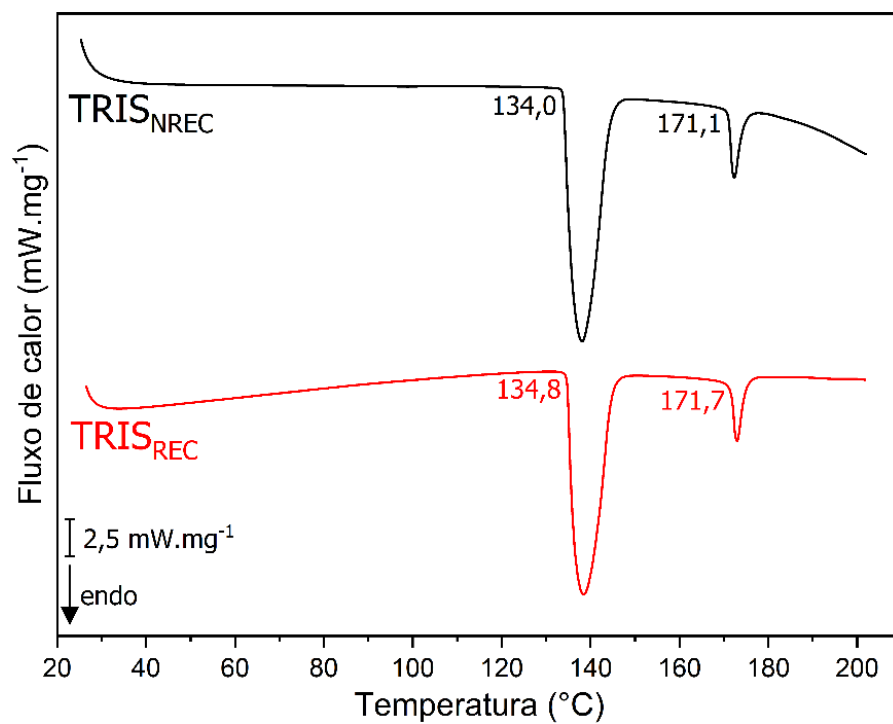


Figura V.2 - Curvas de DSC da $TRIS_{NREC}$ e da $TRIS_{REC}$.

Tabela V.2 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas DSC da $TRIS_{NREC}$ e $TRIS_{REC}$.

Amostras	Eventos	Temperatura ($^{\circ}C$)			ΔH (kJ/mol)
		T_{onset}	T_{pico}	T_{endset}	
$TRIS_{NREC}$	Transição de fase	134,0	138,1	144,2	-54,5
	Fusão	171,1	172,3	174,3	-4,8
$TRIS_{REC}$	Transição de fase	134,8	138,4	144,6	-45,8
	Fusão	171,7	173,0	175,1	-4,3

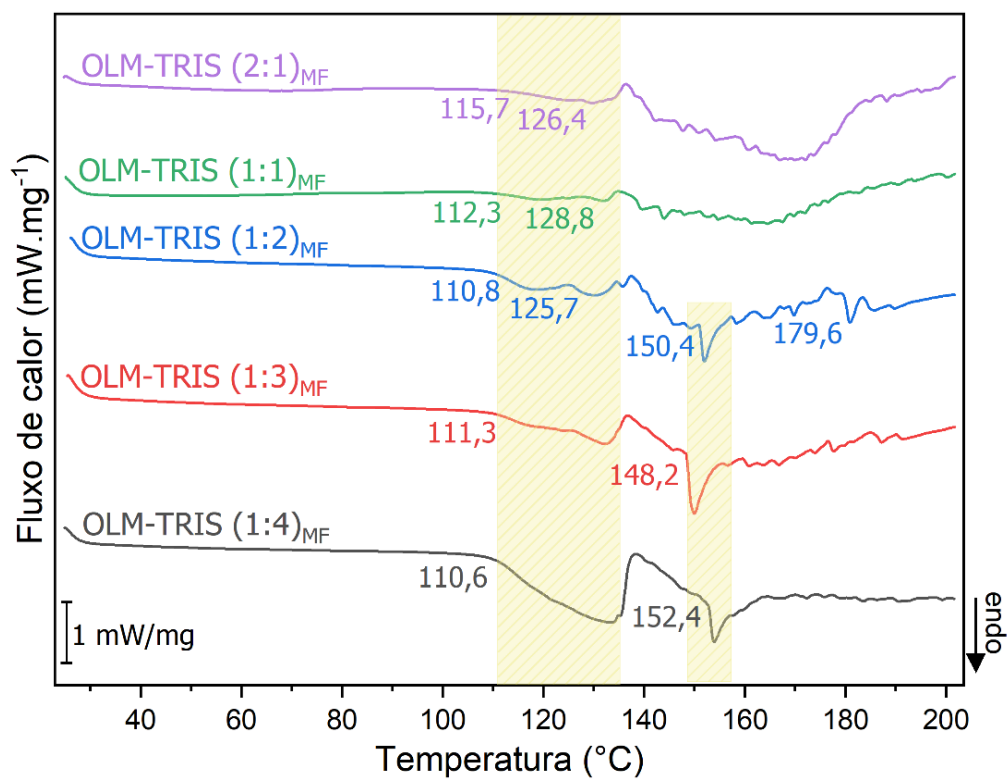


Figura V.3 - Curvas de DSC das misturas físicas de OLM-TRIS nas razões de 2:1 a 1:4.

APÊNDICE VI

ESTUDO DE AMORFIZAÇÃO TOTAL DA OLM A 40°C

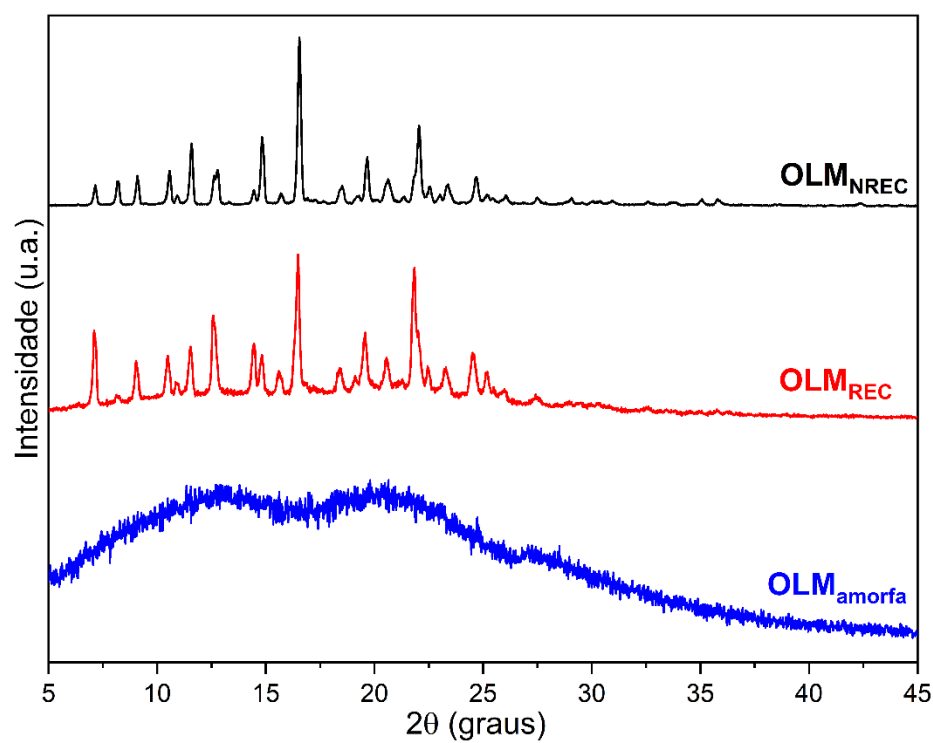


Figura VI.1- Difratogramas da OLM_{NREC} , OLM recristalizada por ELS a 35 °C (OLM_{REC}) e OLM recristalizada a 40°C OLM_{amorfa} .

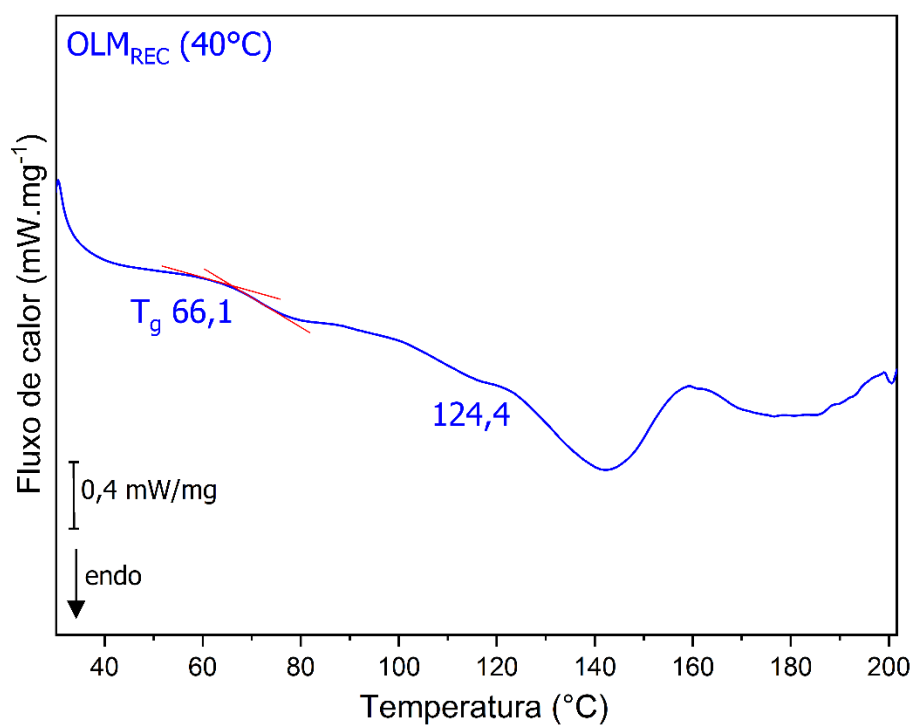


Figura VI.2 - Curva de DSC da OLM_{amorfa} para a determinação da T_g experimental do fármaco.

APÊNDICE VII

ESPECTROS DE ABSORÇÃO DO FÁRMACO E COFORMADOR POR UV-Vis

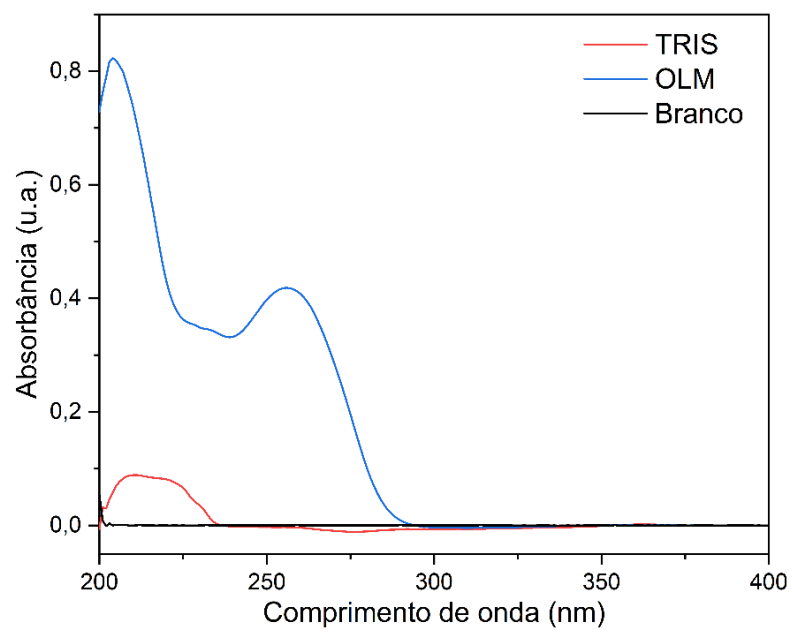


Figura VII.1 - Espectros de absorção molecular da OLM e da TRIS