

BRUNO EKAWA

Estudo termoanalítico e caracterização de coamorfos e complexos de lantanídeos com valsartana

Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Ermelinda da Silva Eusébio

Araraquara
2022

E36e	Ekawa, Bruno Estudo termoanalítico e caracterização de coamorfos e complexos de lantanídeos com valsartana / Bruno Ekawa. -- Araraquara, 2022 163 f. : il. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara Orientador: Flávio Junior Caires Coorientadora: Maria Ermelinda da Silva Eusébio 1. Agentes hipotensores. 2. Substâncias amorfas. 3. Metais de terras raras. 4. Análise térmica. 5. Cinética. I. Título.
------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: *Estudo termoanalítico e caracterização de coamorfos e complexos de lantanídeos com valsartana*

AUTOR: BRUNO EKAWA

ORIENTADOR: FLÁVIO JUNIOR CAIRES

COORDINADORA: MARIA ERMELINDA EUSÉBIO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. FLÁVIO JUNIOR CAIRES (Participação Virtual)
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP – Bauru



Prof. Dr. CLAUDIO TEODORO DE CARVALHO (Participação Virtual)
Química / Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologias - UFGD – Dourados



Prof. Dr. MÁRIO TÚLIO DOS SANTOS ROSADO (Participação Virtual)
Departamento de Química / Universidade de Coimbra - UC – Coimbra



Prof. Dr. CLOVIS AUGUSTO RIBEIRO (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP – Araraquara

Prof. Dr. ÉDER TADEU GOMES CAVALHEIRO (Participação Virtual)
Departamento de Química e Física Molecular / Instituto de Química - USP - São Carlos



Araraquara, 03 de março de 2022

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Bruno Ekawa

Nome em citações bibliográficas: EKAWA, B.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista
Avenida Prof. Francisco Degni, 55 – Jardim Quitandinha, Araraquara – SP, 14800-900, Brasil

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Pato Branco

Graduado em Química Industrial pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Pato Branco

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Licenciatura em Química – Programa Especial de Formação Pedagógica R2 – Faculdade Mozartium de São Paulo

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Estágio de Docência Supervisionada na Universidade Estadual Paulista nas disciplinas:
2019 – Química Ambiental II
2020 – Química Ambiental I e II

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

EKAWA, B., STANFORD, V. L., VYAZOVKIN, S. "Isoconversional kinetics of vaporization of nanoconfined liquids", Journal of Molecular Liquids, 2021.

FERNANDES, R. P., **EKAWA, B.**, FERREIRA, L. T., et al. "Classification of beer by thermogravimetric and chemometric techniques", Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2021.

EKAWA, B., CARVALHO, A. C. S., FERNANDES, R. P., et al. "Synthesis, thermoanalytical and spectroscopic studies of trivalent lanthanides (Eu-Ho) complexes with the valsartan ligand", *Thermochimica Acta*, 2020.

FERNANDES, R. P., DE CARVALHO, A. C. S., **EKAWA, B.**, et al. "Synthesis and characterization of meloxicam eutectics with mandelic acid and saccharin for enhanced solubility", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2020.

ALMEIDA, A. C., FERREIRA, P. O., TORQUETTI, C., **EKAWA, B.**, CARVALHO, A. C. S., SANTOS, E. C., CAIRES, F. J. Mechanochemical synthesis, characterization and thermal study of new cocrystals of ciprofloxacin with pyrazinoic acid and p-aminobenzoic acid, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2019.

DE SOUZA, A. S., **EKAWA, B.**, DE CARVALHO, C. T., TEIXEIRA, J. A., IONASHIRO, M., COLMAN, T. A. D. Synthesis, characterization and thermoanalytical study of aceclofenac of light lanthanides in the solid state (La, Ce, Pr and Nd). *Thermochimica Acta*, 2019.

DO NASCIMENTO, A. L. C. S., CARVALHO, A. C. S., **EKAWA, B.**, VALLIM, G. B., NASCIMENTO, L. C., MENDES, R. A., IONASHIRO, M., CAIRES, F. J. Solid-state compounds of ciprofloxacin: Thermal characterization and antimicrobial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* and *C. albicans*, *Brazilian Journal of Thermal Analysis*, 2019.

ZANGARO, G. A. C., CARVALHO, A. C. S., **EKAWA, B.**, DO NASCIMENTO, A. L. C. S., NUNES, W. D. G., FERNANDES, R. P., PARKES, G. M. B., ASHTON, G. P., IONASHIRO, M., CAIRES, F. J. Study of the thermal behavior in oxidative and pyrolysis conditions of some transition metals complexes with Lornoxicam as ligand using the techniques: TG-DSC, DSC, HSM and EGA (TG-FTIR and HSM-MS). *Thermochimica Acta*, 2019.

CARVALHO, A. C. S., ZANGARO, G. A. C., FERNANDES, R. P., **EKAWA, B.**, DO NASCIMENTO, A. L. C. S., SILVA, B. F., ASHTON, G. P., PARKES, G. M. B., IONASHIRO, M., CAIRES, F. J. Lornoxicam drug - a new study of thermal degradation under oxidative and pyrolysis conditions using the thermoanalytical techniques, DRX and LC-MS/MS. *Thermochimica Acta*, 2019.

NUNES, W. D. G., TEIXEIRA, J. A., DO NASCIMENTO, A. L. C. S., **EKAWA, B.**, IONASHIRO, M., CAIRES, F. J. Thermal analysis (TG-DSC, DSC-microscopy and EGA) and characterization of heavy trivalent lanthanides and yttrium isonicotinate. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2019.

EKAWA, B., NUNES, W. D. G. TEIXEIRA, J. A.; et al. New complexes of light lanthanides with the valsartan in the solid state: Thermal and spectroscopic studies. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2018.

NUNES, W. D. G. TEIXEIRA, J. A. **EKAWA, B.**; et al. Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) transition metals isonicotinate complexes: Thermal behavior in N₂ and air atmospheres and spectroscopic characterization. *Thermochimica Acta*, v. 666, 2018.

EKAWA, B. ZOREL Jr., H. E. Reciclagem de latas de alumínio e obtenção de óxido de alumínio. Sodebrás, 2016.

APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

EKAWA, B.; CASTRO, R.A.E.; EUSÉBIO, M.E.S.; CAIRES, F.J. Valsartan novel coamorphous systems: characterization and thermoanalytical study. 6th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 15th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 2021. Apresentação Oral.

EKAWA, B.; CASTRO, R.A.E.; EUSÉBIO, M.E.S.; CAIRES, F.J. Characterization and thermoanalytical study of novel valsartan coamorphous systems. Young Multis - Multiscale Phenomena in Condensed Matter - conference for young researchers, 2021. Apresentação Oral.

COSTA, G. P.; **EKAWA, B.;** FERREIRA, P. O.; CAIRES, F. J. Thermoanalytical study of Norfloxacin and Pyrazinoic Acid cocrystal. 6th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 15th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 2021.

EKAWA, B.; FERNANDES, R. P.; CARVALHO, A. C. S.; CAIRES, F. J. Lanthanide complexes with Valsartan: the influence of the metal center on the thermal decomposition of the ligand. 14^o Encontro Nacional de Química Física, 2021.

EKAWA, B.; FERNANDES, R. P.; NASCIMENTO, A. L. C. S.; CARVALHO, A. C. S.; ZANGARO, G. A. C.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J. Lanthanides complexes (Eu-Ho) with Valsartan: Thermal and spectroscopic studies. IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica (Symposium on Thermal Analysis), 2019.

EKAWA, B.; FERNANDES, R. P.; CARVALHO, A. C. S.; ZANGARO, G. A. C.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F.J. Síntese, caracterização e avaliação de eutéticos de meloxicam com ácido mandélico e sacarina. IX Congresso Farmacêutico da Unesp e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2019.

EKAWA, B.; FERNANDES, R. P.; NASCIMENTO, A. L. C. S.; CARVALHO, A. C. S.; ZANGARO, G. A. C.; CAIRES, F. J. Praseodymium complex with valsartan drug: Thermal and spectroscopic studies, XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2018.

FERNANDES, R. P.; **EKAWA, B.;** NASCIMENTO, A. L. C. S.; CARVALHO, A. C. S.; ZANGARO, G. A. C.; CAIRES, F. J. Synthesis and characterization of a cocrystal between meloxicam and malic acid, XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2018.

NASCIMENTO, A. L. C. S.; FERNANDES, R. P.; **EKAWA, B.;** CARVALHO, A. C. S.; ZANGARO, G. A. C.; CAIRES, F. J.; IONASHIRO, M. Thermal behavior, spectroscopic study and evolved gas analysis (EGA) of light trivalent lanthanide picolinate complexes, XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2018.

EKAWA, B.; REINERI, D.; ZOREL Jr., H. E. Característica Térmica de complexos de 8-hidroxiquinolina obtidos a partir de diferentes digestões de latas de alumínio, VII SiAT - Simpósio de Análise Térmica (Symposium on Thermal Analysis), 2015.

EKAWA, B.; REINERI, D.; ZOREL Jr., H. E. Síntese e comportamento térmico dos coprecipitados de cálcio e alumínio com 8-hidroxiquinolina, VII SiAT - Simpósio de Análise Térmica (Symposium on Thermal Analysis), 2015.

PARTICIPAÇÃO EM ENVENTOS CIENTÍFICOS

6th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 15th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 2021.

Young Multis - Multiscale Phenomena in Condensed Matter - conference for young researchers, 2021.

14º Encontro Nacional de Química Física, 2021.

IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019.

IX Congresso Farmacêutico da Unesp e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2019.

XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2018.

XXXVIII Escola de Verão em Química – UFSCar, 2018;

I Escola de Verão em Química – Unesp, 2018;

VIII Simpósio de Análise Térmica – PR – 2017;

VII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2015.

DEDICATÓRIA

Aos que não conseguiram,
por terem suas vidas ceifadas

Aos que não conseguiram,
por terem suas vidas limitadas

Aos que não conseguiram,
por terem seus sonhos arrancados

Aos que não conseguiram,
por não terem escolhas

Aos que não conseguiram,
Por só ter uma opção

Aos que não conseguiram,
Genialidades estancadas

Aos que não conseguiram,
Reitero a vontade que arde em chama
Reitero a vontade que nos clama
Reitero a chama que não se apaga

Pelos que não conseguiram,
Semeio o ímpeto da nova geração
Busco remover os entraves desta prisão

Pelos que não conseguiram,
Lutar não é uma opção,
Enfrento a tempestade de peito aberto,

Pelos que não conseguiram,
minha vontade não se rompe,
meu caminho não se corrompe,
e do meu peito irrompe

dedicação.

AGRADECIMENTOS

Longas e boas horas se passaram durante o doutorado, um início uma novidade, a continuação e o aperfeiçoamento, até atingir o fim e a possibilidade de novos caminhos. Durante essa trajetória tenho que agradecer imensamente todas as conversas, puxões de orelha, e palavras que me fizeram acordar em momentos de lentidão; aos momentos de discussão sobre ciência, política e ambiente profissional durante os cafés, territórios livre, churrascos e idas a bares e restaurantes que me deram uma maior base crítica para o meu perfil profissional e as minhas possibilidades de futuro; a todo suporte financeiro que a CAPES, FAPESP, CNPq e o IQ me deram durante esse processo que me abriu portas para conhecer muitas cidades/estados e países durante conferências e intercâmbios, além de melhorar a minha base teórica e os meus modos de relação interpessoal.

Assim, agradeço a todos que em algum momento participaram da minha trajetória mesmo que em curtos momentos, ao carinho e amizade oferecidos durante estes encontros, e também a humildade de todos que conheci e me viram como pessoa e não como doutorando, mesmo que estivessem na posição de técnicos ou professores.

Os técnicos do IQ sempre foram muito compreensíveis e eficazes com nosso grupo, assim agradeço ao Rogério, Afonso e Vanderlei. Aos técnicos do laboratório multiusuário, Naira e Alberto, pelo auxílio e suporte durante as análises. Ao José Eduardo por nos auxiliar durante muitas idas e vindas da parte financeira durante os protocolos necessários para FAPESP, intercâmbio, entre outros. A Seção Técnica de Pós-graduação, Wennia, Robson, Ana Paula, Maria Isabel, Célia e Cíntia, que sempre foram muito receptivos e eficazes em todas as demandas que tive até o final do doutorado. Ao pessoal da guarita onde trocamos muitas conversas durante os momentos de idas e vindas.

Aos técnicos das empresas durante os auxílios técnicos, cursos e conferências: Marcelo e William (*TA Instruments*) pela disponibilidade para tirar dúvidas sobre os equipamentos e o zelo em nos ensinar as partes técnicas dos equipamentos durante os auxílios técnicos e cursos; Sérgio pela disponibilidade de auxiliar remotamente com os problemas que o módulo de EGA deram; Nelson pela troca de informações durante auxílios técnicos e discussões sobre os problemas e especificidades dos componentes no equipamento; Mauro por nos auxiliar com a linha de gás e as demandas que tínhamos em relação a isso; e ao Francisco, pela possibilidade de participarmos no evento organizado pela Netzsch.

Aos parceiros, colegas e membros dos Grupos de Análise Térmica tenho muito a agradecer principalmente devido ao exemplo de profissionais e pessoas que todos vocês me deram.

Aos meus colegas de disciplinas muitos que mesmo por um curto período de tempo me ensinaram e me auxiliaram muito. Entre estes fiz amizades que me marcaram e sempre carregarei comigo: Nath, Gabriel e Ivan.

Aos meus colegas de laboratório que me ensinaram muito durante todos esses anos: me ensinaram a trabalhar em grupo, discutir, deram apoio e todos os eventos que deixarão muitas histórias para posteridade. Mais que colegas de laboratório, criei muitas amizades, então vocês guardam um pedaço especial na minha tese: Ana, Richard, Laura, André, Zé, Wilhan, Geórgia e Guilherme.

Aos nossos irmãos de laboratório em Bauru, agradeço a todas as discussões e trocas de informações que tivemos, aos momentos em congressos e churrascos, muitas histórias que guardarei comigo: Amanda, Aniele, Patrícia, Larissa, Giovanna, Éverton, Carol, Bruno e Rafael.

As minhas colegas durante o intercâmbio na UAB, Tori e Maria, por me auxiliarem e me ensinarem durante todo meu período de intercâmbio que mesmo conturbado pelo início da pandemia, ainda foram muito amigáveis comigo.

Aos meus colegas durante o intercâmbio na UC, João Baptista, João Santos, Joana, Ana, Inês, Giusi, Diogo, Pedro e Filipa. Agradeço por todo apoio dado, as conversas trocadas durante os cafés, almoços e saídas, me senti muito acolhido pelo grupo.

Ao meu supervisor, Sergey Vyazovkin, na UAB pelo exemplo de rigor teórico e capacidade de explicar teoricamente eventos termicamente estimulados.

Aos professores da UC que sempre discutiram cientificamente comigo: João Canotilho, Mario Túlio, Teresa e Ricardo. Agradeço o carinho, a humildade e as oportunidades me dadas para que eu pudesse experienciar a vida acadêmica da UC. Agradeço especialmente ao Ricardo pelas discussões, sugestões e acompanhamento durante todo o projeto desenvolvido na UC.

A minha co-orientadora, Maria Ermelinda, sempre muito cuidadosa, zelosa, criteriosa, e com um alto rigor teórico e com uma impecável relação interpessoal. Guardo um carinho especial quanto a forma de orientação exemplar dada durante o intercâmbio.

Ao Massao, sempre engraçado, sensível e cuidadoso quanto ao nosso rigor profissional, a nossa base teórica, e principalmente o espaço que nos sempre deu para que pudéssemos ser ouvidos independente da posição que ocupamos na universidade. Sempre pensarei no legado deixado pelo Massao e espero ser tão grande quanto você caso eu prossiga na academia.

Ao meu orientador, Flávio, que sempre me acompanhou e me fez acordar pra vida em momentos em que eu me demonstrava lento, ao zelo em pensar em nossos currículos e sempre dar um empurrão quando for necessário (prazos, artigos, proficiência, organização do laboratório, entre outros). Sempre acreditei na sinceridade dessas atitudes não como forma de pressão, mas sim como forma de extrair o máximo de nossa capacidade. Aprendi que pessoas e posições não são indissociáveis, a seriedade profissional deve andar em consonância com o respeito pessoal e devem ser exercidas em seus momentos específicos. Aprendi muito com você em termos profissionais e interpessoais (a minha flexibilidade e capacidade de aprender, me organizar); o respeito e abertura para que essas ideias floresçam são características que ganhei sob sua supervisão e isso tenho a agradecer muito. Aprendi que para além do que faço consigo fazer quaisquer atribuições que eu coloque empenho. Mais que um orientador vi em você um amigo e um exemplo.

Agradeço a todos os meus familiares por me apoiarem o possível, mesmo sabendo o quão conturbado é esse caminho que escolhi. Agradeço aos meus pais e meu irmão que mesmo longe, ainda me dão suporte e ficam felizes pelas minhas realizações.

Finalmente, agradeço minha esposa por ter me apoiado nas decisões mesmo que estas fizessem com que ficássemos distantes por muitos meses do nosso relacionamento: seis meses no EUA e quase um ano em Portugal. Sem a compreensão e o companheirismo não poderíamos suportar a distância e mesmo assim permanecermos tão próximos. Agradeço o carinho e o amor me dado durante todo esse período conturbado, mas que sempre significarão pra mim o seu companheirismo. Sem você essa tese não teria o empurrão final para que fosse finalizada.

Como resumo, eu agradeço a todos por terem me mostrado a sorte que tenho por ver a parte humana da acadêmica que para além de profissionais, professores, técnicos, mestrandos ou doutorandos, somos todos pessoas. Assim, sinto que me liguei a pessoas e não a posições. Meu imenso agradecimento a todos que contribuíram para quem sou hoje e com os resultados da minha tese.

EPÍGRAFE

“If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants”
(Isaac Newton)

“A flower you plant may not necessarily bloom; but the seed of a tree you happen to drop may grow into a forest.”
(Provérbio Chinês)

"Ser radical é agarrar as coisas pela raiz, e a raiz para o homem é o próprio homem."
(Karl Marx)

RESUMO

Técnicas termoanalíticas foram aplicadas como análise principal para a determinação das mudanças nas propriedades de sistemas multicomponentes (coamorfos) e complexos de lantanídeos com valsartana. As mudanças foram avaliadas em termos da principal propriedade caracterizável por Análise térmica para os sistemas: coamorfos e transição vítrea; complexos de lantanídeos e decomposição térmica. As mudanças na transição vítrea para os coamorfos forneceram mudanças na energia de ativação efetiva: maior energia de ativação necessária para o sistema de menor transição vítrea (Val-Bipy) e energia de ativação aproximadamente similares para a valsartana e o sistema Val-Tri. Nos complexos de lantanídeos trivalentes (La-Ho), a estabilidade térmica variou seguindo a deslocalização eletrônica da valsartana (força entre as ligações nos átomos constituintes) e as propriedades dos lantanídeos (basicidade e diferença entre os orbitais HOMO-LUMO), sendo que: (1) a menor basicidade dos lantanídeos fornece maior estabilidade ao complexo; e (2) maiores diferenças entre os orbitais HOMO-LUMO fornecem maior estabilidade térmica. Desta forma, pode-se demonstrar as capacidades da Análise Térmica para determinação e previsão de propriedades em diferentes sistemas (componentes orgânico-orgânico e inorgânico-orgânico) centrados nas mudanças de um componente principal: valsartana.

Palavras-chave: valsartana, coamorfos, complexos de lantanídeos, Análise Térmica, Cinética.

ABSTRACT

Thermal Analysis was applied as the main analysis to determine the changes in the properties of multicomponent systems (coamorphous) and lanthanide complexes with valsartan. The changes were evaluated in terms of the main propriety detected through Thermal Analysis for the systems: coamorphous and glass transition; lanthanide complexes and thermal decomposition. The changes in the coamorphous' glass transition provided changes in the effective activation energy: higher activation energy necessary for systems with lower glass transition temperature (Val-Bipy) and similar activation energies for valsartan and Val-Tri. In the complexes with trivalente lanthanides, the thermal stability changed following the charge delocalization of valsartan (strength of each atomic bond of valsartan) and lanthanide properties (basicity and the difference between the HOMO-LUMO orbitals). Higher basicity provides higher stabilities for the complexes and higher differences in the HOMO-LUMO orbitals provides higher thermal stability. Therefore, the capabilities of Thermal Analysis to determine and predict the properties of different systems (organic-organic and inorganic organic components) centered in the changes in a single main component: valsartan.

Keywords: valsartan, coamorphous, lanthanide complexes; Thermal Analysis, kinetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estrutural plana da valsartana	22
Figura 2 - <i>Full Interaction Map</i> da valsartana.....	23
Figura 3 - Transição vítrea: variação de volume e entalpia em função da temperatura, a pressão constante. Figura adaptada [48,49], onde T_m é a temperatura de fusão	25
Figura 4 - Diagrama TTT (<i>time-temperature-transformation</i>). Adaptado de Hilfiker & von Raumer [61].....	30
Figura 5 - Transição vítrea e capacidade calorífica extrapolada para o estado vítreo e líquido	39
Figura 6 - Intervalo de confiança.....	45
Figura 7 - Fórmula estrutural plana dos coformadores (trimetoprim, 4,4'-bipiridina e <i>L</i> -prolina)	62
Figura 8 - Valsartana cristalizada em etanol: <i>a</i> , curva DSC; <i>b</i> , Difratoograma de raios-X de pó; <i>c</i> e <i>d</i> , microscopia de luz polarizada.....	63
Figura 9 - Valsartana cristalizada em <i>n</i> -heptano:éter etílico (1:1 v/v): <i>a</i> , curva DSC; <i>b</i> , Difratoograma de raios-X de pó; <i>c</i> e <i>d</i> , microscopia de luz polarizada.....	64
Figura 10 - Curvas de solubilidade e de metaestabilidade da valsartana comercial e de valsartana cristalizada em diferentes solventes, etanol e <i>n</i> -heptano:éter etílico (1:1 V/V). Símbolos abertos e fechados indicam pontos coletados em dias diferentes.	65
Figura 11 – Difratoograma de raios-X de pó dos cristais da valsartana com hábito de fios obtidos por cristalização em acetonitrilo à temperatura ambiente. <i>a</i> , curva DSC da valsartana com hábito de placa e fios; <i>b</i> , Difratoograma de raios-X de pó da valsartana com hábito de placa e fios; <i>c</i> , curva DSC da valsartana com hábito de placa; <i>d</i> , Difratoograma de raios-X de pó da valsartana com hábito de placa; <i>e</i> e <i>f</i> , microscopia de luz polarizada	66
Figura 12 - Termomicroscopia dos cristais de valsartana com hábito de fios e placas a 59 e 110 °C.....	67
Figura 13 - Curva de solubilidade e metaestabilidade da 4,4'-bipiridina em acetonitrila	68
Figura 14 - Separação de fases em uma mistura de 163,85 mg de valsartana e 50,88 mg de nicotinamida em acetonitrila	69
Figura 15 - Espectros no infravermelho dos compostos puros (valsartana e 4,4'-bipiridina) e do sistema na proporção 1:1, obtido por mecanoquímica.	71

Figura 16 - Espectros de infravermelho com transformada de Fourier dos compostos puros (valsartana e trimetoprim) e do sistema na proporção 1:1, obtido por mecanoquímica.....	71
Figura 17 - Difratoograma de raios-X do pó das misturas de valsartana e <i>L</i> -prolina.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Equações baseadas na equação de Couchman-Karasz (adaptado de Pomposo <i>et al.</i> [69]).....	33
Tabela 2 - Equações com dois parâmetros ajustáveis [69].....	33
Tabela 3 - Modelo de reação na forma diferencial e integral [80,85]	39
Tabela 4 - Métodos isoconversionais com equações lineares	40
Tabela 5 - <i>Clear Point</i> das misturas de valsartana + 4,4'-bipiridina em acetonitrila, saturadas em ambos os componentes, em diferentes temperaturas, T_s	68
Tabela 6 - Previsão para a formação de coamorfos com valsartana.....	72

LISTA DE SÍMBOLOS

T_g – transição vítrea

τ – tempo de relaxação

ρ – fração de empacotamento

S_{excesso} – entropia de excesso

$S_{\text{conf.}}$ – entropia configuracional

$S_{\text{líquido}}$ – entropia do líquido

S_{cristal} – entropia do cristal

$\bar{W}(T)$ – probabilidade média de transição

$S_c(T_s)$ – entropia configuracional na temperatura em que há uma quebra na curva volume-temperatura

s_c^* – entropia configuracional crítica

z^* – tamanho crítico das zonas de relaxação cooperativa

$-\Delta\mu$ – variação do potencial químico

z – quantidade de moléculas presentes nas zonas cooperativas

k – constante Boltzmann

W_c – número de configurações

η – viscosidade

E – energia de ativação

R – constante ideal dos gases

$\Delta\log P$ – coeficiente de partição octanol/água

ΔH_{mix} – entalpia de mistura

AV, MW – massa molecular média

ΔH_{hb} – entalpia de excesso da ligação de hidrogênio

ΔTPSA – área superficial topológica polar média

$\Delta(\delta d)$ – parâmetro de Hansen para dispersão

$\Delta(\delta p)$ – parâmetro de Hansen para interação de dipolo-dipolo

$\Delta(\delta h)$ – parâmetro de Hansen para ligação de hidrogênio

ΣHBC_{self} – soma da diferença dos sítios aceptores e doadores de hidrogênio

x – fração mássica

ρ_i – densidade

$f(\alpha)$ – modelo de reação na forma derivada

$g(\alpha)$ – modelo de reação na forma integral

$k(T)$ – a razão do processo dependente da temperatura

$h(P)$ – razão do processo dependente da pressão

α – conversão

E_α – energia de ativação em conversões específicas

$\Phi(E_\alpha)$ – minimização da energia de ativação

T_s – temperatura de saturação

$\bar{\beta}$ – parâmetro nefelauxélico

$b^{1/2}$ – parâmetro de ligação

$\delta\%$ - porcentagem de covalência

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1. Valsartana.....	22
2.2. Coamorfos.....	23
2.2.1. Transição vítrea	24
2.2.2. Capacidade de formar amorfos.....	29
2.2.3. Miscibilidade e métodos de previsão da formação de coamorfos	31
2.2.4. Previsão da temperatura de transição vítrea de misturas	32
2.3. Complexos de lantanídeos	34
2.4. Cinética isoconversional de processos termicamente estimulados	35
2.4.1. Aquisição de dados	35
2.4.2. Métodos isoconversionais	36
2.4.2.1. Conversão e modelo de reação	38
2.4.2.2. Métodos diferenciais e integrais.....	40
2.4.2.3. Método isoconversional avançado e intervalo de confiança.....	42
2.4.3. Determinação do fator pré-exponencial e modelo de reação	45
3. Objetivos.....	59
3.1. Objetivos gerais.....	59
3.2. Objetivos específicos	59
Capítulo 1:	60
Prospecção de condições (coformadores e metodologias) para pesquisa de sistemas farmacêuticos multicomponente de valsartana	60
Capítulo 2:	75
Coamorfos de valsartana	75
Capítulo 3	95
Complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes (La-Sm)	95
Capítulo 4	128
Complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes (Eu-Ho).....	128
Discussão	160
Conclusão	162

1. INTRODUÇÃO

Valsartana (H₂Val) é um fármaco anti-hipertensivo que atua no receptor angiotensina II, para o qual múltiplas formas sólidas polimórficas e uma forma amorfa estão descritas na literatura [1–4]. A valsartana é classificada como Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS, do inglês *Biopharmaceutical Classification System*) devido à baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar [5].

A solubilidade aquosa da valsartana pode ser aumentada sintetizando sistemas multicomponente farmacêuticos, como o cocrystal *Entresto*® (valsartana:sacubitril) [6]. Uma outra abordagem, que tem vindo a ser explorada na literatura recente para aumentar a solubilidade de ativos farmacêuticos BCS classe II, é a formação de coamorfos, ou seja, sistemas multicomponente miscíveis, constituídos pelo ativo e por um composto de baixa massa molecular, em que todos os componentes estão no estado amorfo [7–10]. A vantagem dos coamorfos é a maior solubilidade se comparado às formas cristalinas, devido ao maior potencial químico na fase amorfa, mas também estabilidade cinética acrescida o que proporciona uma inibição da cristalização dos componentes, quando comparados com sistemas amorfos de um só componente. Recentemente, foram reportados alguns sistemas coamorfos de valsartana com cilnidipine, nilfidipina, amino ácidos e nicotinamida [11–14], porém o processo de desvitrificação (transição vítrea) destes coamorfos foi pouco estudado em termos da energia de ativação envolvida neste processo.

Para qualquer ativo farmacêutico, é também de todo o interesse alargar o âmbito da sua bioatividade ou incrementá-la. Neste contexto, a síntese de complexos com íons metálicos reveste-se de grande relevância. Complexos de metais apresentam um papel importante em aplicações farmacológicas, sendo uma estratégia útil para a mudança e melhoria da bioatividade, estando descritos casos dessa aplicação para os NSAIDS (Anti-inflamatórios não-esteroides) [15]. Consequentemente, há um grande interesse na pesquisa da química de complexos de metais com fármacos [16,17]. Como uma ampla variedade de fármacos pode ser ligado a centros metálicos e diversas geometrias podem ser obtidas para os complexos, estes complexos podem ser aplicados em diversas áreas como antibióticos, cosméticos, teranósticos, anticancerígenos, ou mesmo em outras funções [16,18].

Complexos de metais em que haja a possibilidade de ocorrência do efeito antena podem ser aplicados como materiais luminescentes [19,20]. Exemplos desta aplicação incluem complexos com lantanídeos, que apresentam orbitais *f* que possibilitam transições *f-f*. O európio pode ser utilizado para uma vasta região de emissão (do vermelho ao azul)

dependendo do ligante e da simetria do composto [21], ou o gadolínio e o neodímio que apresentam uma excitação/emissão na região do infravermelho próximo [17]. Exceções como o lantânio e o cério estão inclusas nesse grupo, já que o primeiro quando na forma de íon trivalente apresenta os orbitais totalmente ocupados, e o segundo tem um elétron, $4f^1$, pode apresentar a transição característica $4f-5d$ [22]. Porém, a aplicabilidade de complexos de lantanídeos não é restrita somente a materiais luminescentes, pois aplicações como teranósticos [17,23,24] e compostos catalíticos [25] também são encontradas na literatura.

Mais especificamente, em termos das características dos lantanídeos, importantes características relativas aos orbitais f (diferença entre os orbitais HOMO e LUMO) e a contração lantanídica devem ser considerados ao sintetizar e explicar o comportamento/estabilidade dos compostos que contêm estes metais. Na série lantanídica, a basicidade diminui com o aumento do número atômico, e consequentemente com a diminuição do raio iônico [26]. Outra propriedade que afeta a estabilidade dos complexos de lantanídeos, está diretamente relacionada com os orbitais f . Maior diferença entre os orbitais HOMO e LUMO possibilita maior estabilidade aos complexos, considerando o princípio de dureza absoluta de Pearson e Parr. Desta forma, o lantânio (que apresenta orbitais f vazios), o gadolínio (que apresenta orbitais f parcialmente ocupados) e o lutécio (que apresenta os orbitais f totalmente ocupados) [27], teoricamente podem apresentar maior estabilidade. As duas características descritas anteriormente podem afetar outra propriedade importante na estabilidade da molécula, esta propriedade é a força das ligações da molécula. Com a mudança na estrutura eletrônica e molecular ao se ligar o lantanídeo à um composto específico, a força das ligações pode ser alterada e consequentemente reações em locais específicos da molécula podem ser facilitadas [28–30].

Em termos de compostos inorgânicos utilizando a valsartana [31], os complexos de Cu^{2+} , Zn^{2+} e Cd^{2+} e os sais de Na^+ e K^+ são encontrados na literatura [31–33]. Os complexos de cobre foram aplicados como anti-hipertensivos e na inibição de proliferação celular [31], já os compostos de zinco e cádmio foram aplicados em estudos como antibacterianos e antifúngicos [32].

Considerando, a aplicabilidade de lantanídeos, a possibilidade de mudança das propriedades do ligante ocasionadas pela complexação, e o interesse pela síntese de complexos de lantanídeos para fins tecnológicos ou medicinais, a determinação da influência do metal central na decomposição térmica da valsartana pode servir de base para uma sugestão das propriedades que afetam a decomposição térmica do complexo. Além dos fatores mencionados anteriormente como aplicação final: complexação como modo de

modificar as propriedades farmacológicas da valsartana e a utilização das ligações conjugadas da valsartana como provável sítio para ocorrência do efeito antena (consequentemente a luminescência do complexo).

Desta forma, as modificações nas propriedades térmicas da valsartana foram definidas a partir das abordagens: síntese de coamorfos e síntese de complexos de lantanídeos trivalentes (La-Ho), exceto promécio. A abordagem de coamorfos visou a identificação das mudanças nas barreiras energéticas associadas a transição vítrea através da formação de interação intermoleculares (4,4'-bipiridina: ligação de hidrogênio; trimetoprim: ligação iônica). A abordagem da complexação com lantanídeos trivalentes visou determinar o efeito do metal central na decomposição térmica da valsartana através das temperaturas de decomposição e as características dos componentes do complexo (valsartana: força das ligações e deslocalização eletrônica; lantanídeos: diferença entre os orbitais HOMO-LUMO e a basicidade). Demonstrando assim, como diferentes abordagens para um composto central (valsartana) podem ser avaliadas por Análise Térmica (TG-DSC-EGA ou DSC) e os parâmetros associados às mudanças nas propriedades térmicas podem ser identificados.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1.Valsartana

Valsartana (Figura 1), N-(1-Oxophentyl)-N-[[20-(1H-tetrazole-5-yl)[1,10-biphenyl]-4-yl] methyl]-L-valine, apresenta solubilidade em água dependente do pH, sendo que maior solubilidade é encontrada em solventes como etanol e metanol [1,2]. Em água o pK_a do hidrogênio do anel tetrazol e do grupo carboxílico são 4,73 e 3,9 [1,34,35], respectivamente.

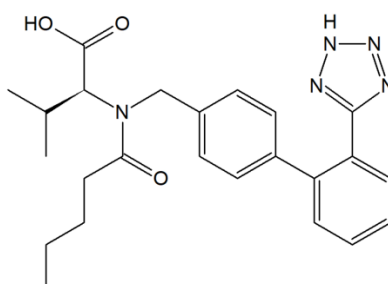


Figura 1 - Fórmula estrutural plana da valsartana

Na visão abrangente de polimorfismo proposta pela FDA [36], a qual engloba solvatos, a valsartana apresenta 13 polimorfos de acordo com a patente [US7105557], sendo que somente dois deles têm estrutura resolvida depositada na *The Cambridge*

Crystallographic Data Center (CCDC): um solvato com etanol (KIPLEC) e valsartana pura (KIPLIG).

A valsartana é comercializada no estado amorfo ou na forma de cocrystal com sacubitril. Guinet *et al.* [37] propõem que a valsartana comercial é composta por domínios com presença de material amorfo e nanocristais devido a presença de ordem a média distância relacionada a ordem de longa distância presente na fase cristalina estável (KIPLIG). Ao realizar a fusão da valsartana e posteriormente o refriamento (até a temperatura ambiente) observa-se o desaparecimento dos eventos de difração relacionados a organização a média distância.

O *Full Interaction Map* (FIM) fornece os sítios em que a molécula pode interagir com outras moléculas, demonstrando os sítios aceptores e doadores de elétrons ou onde há densidade eletrônica para que ocorra interação (por exemplo, interações π - π). O *Full Interaction Map* (FIM) gerado para a valsartana no *Mercury* (CCDC - The Cambridge Crystallographic Data Centre) utilizando a conformação da valsartana na fase cristalina estável (KIPLIG) é apresentado na Figura 2. Observa-se que os sítios em que pode haver interação são: hidrogênio do ácido carboxílico e do anel tetrazol, além dos pares de elétrons livres presentes na carbonila do ácido carboxílico e nos nitrogênios do anel tetrazol. A possibilidade de interação com o bifenilo também é observada e proposta para a interação entre o cocrystal de valsartana:sacubitril [38].

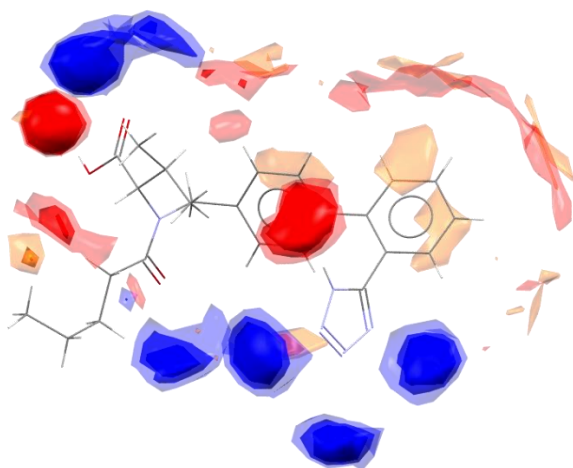


Figura 2 - *Full Interaction Map* da valsartana

Legenda: em azul, nitrogênio sem carga (NH); em vermelho, oxigênio da carbonila; em laranja, CH do anel aromático

2.2.Coamorfos

Coamorfos são uma das abordagens de síntese de sistemas multicomponente de ativos farmacêuticos (API, do inglês *Active Pharmaceutical Ingredient*), em que duas ou mais

compostos– API-API, API-coformador de baixo peso molecular – miscíveis, formam um amorfo. Coamorfos, termodinamicamente não estáveis como todas as fases amorfas, têm o potencial de serem estabilizadas cineticamente, por interações intermoleculares entre os componentes. Importante ressaltar: (1) não é necessário que ambos os compostos tenham capacidade de serem amorfizados quando puros, encontrando-se na literatura trabalhos que mencionam, por exemplo, o efeito antiplastificante da valsartana [12,39], ou seja, a capacidade da valsartana evitar a cristalização do coformador; (2) as interações entre os componentes podem ser diversas, há exemplos de sistemas em que não foram detectadas interações entre os componentes (tadalafil-rapaglinida [40]), sistemas com ligação de hidrogênio [12,41–43], ou mesmo a formação de sais [44].

Coamorfos são considerados como dispersões sólidas amorfas (ASD, do inglês *amorphous solid dispersion*), porém o termo é comumente utilizado para sistemas que contenham polímeros [44]. Coamorfos apresentam a vantagem dos amorfos, maior solubilidade devido ao maior potencial químico; das formas farmacêuticas multicomponente, maior solubilidade devido a interação com os coformadores específicos; e das dispersões sólidas amorfas, aumento da estabilidade do amorfo, i.e. menor higroscopicidade ou mobilidade devido a interação com os coformadores. Comparado com dispersões sólidas amorfas contendo polímeros, coamorfos têm ainda a vantagem de a fração de API ser maior. Este ponto está relacionado a fração mássica do API ser maior em coamorfos, i.e. ASDs podem utilizar polímeros com massa molar acima de 1000 g mol⁻¹ [45,46], já os coamorfos utilizam moléculas com menor massa molar [41].

As desvantagens dos coamorfos seguem as presentes em amorfos e dispersões sólidas amorfas: dependendo das relaxações α e β (Seção 2.2.1.) o(s) componente(s) podem cristalizar; caso o sistema absorva água, o efeito plastificante da água diminuirá a temperatura da transição vítrea diminuindo a estabilidade do sistema.

Para se compreender as características dos coamorfos é necessário a definição dos conceitos de: (1) transição vítrea; (2) capacidade de formar amorfos; (3) miscibilidade e métodos de previsão da formação de coamorfos; (4) previsão da temperatura de transição vítrea.

2.2.1. Transição vítrea

A transição vítrea (T_g) (Figura 3) ocorre em temperaturas abaixo da temperatura de fusão em ausência da cristalização do composto. No líquido super-resfriado com o prosseguimento

do resfriamento, a viscosidade aumenta e a capacidade de reorganização do sistema vai diminuindo até que se atinge a situação em que a escala de tempo do rearranjo molecular é muito superior à escala de tempo da observação experimental, o que corresponde a viscosidade da ordem de 10^{12} Pa s: considera-se que esta é a temperatura de transição vítrea [47–49].

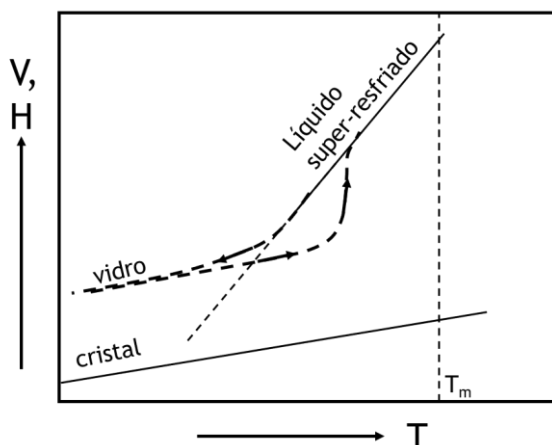


Figura 3 - Transição vítrea: variação de volume e entalpia em função da temperatura, a pressão constante. Figura adaptada [48,49], onde T_m é a temperatura de fusão

Cabe frisar o termo diminuto em relação a capacidade de reorganização do sistema, devido aos amorfos terem baixa mobilidade mesmo em temperaturas abaixo da T_g . A mobilidade é representada na forma de tempo de relaxação (τ). Para compreender este processo alguns conceitos e definições devem ser mencionados.

Amorfos podem ser representados e teorizados como esferas rígidas – um conjunto de esferas organizadas espacialmente sem deformação da circunferência da esfera – o empacotamento das esferas pode divergir do comportamento de um amorfo ideal. Ou seja, o empacotamento pode ser maior (sólidos cristalinos e com ordem a média distância) ou menor ($0,49 < \rho$ (fração de empacotamento) $< 0,63 \pm 0,05$) que um sólido amorfo ideal (empacotamento igual a $0,63 \pm 0,05$), normalmente o empacotamento de sólidos fica entre $0,49 < \rho < 0,74$. Assim, desvios da idealidade do sólido amorfo ideal são definidos como imperfeições e defeitos [50].

A presença de defeitos e imperfeições em relação ao sólido amorfo ideal acarreta a possibilidade de reorganização para atingir a idealidade do amorfo ou reorganização do sistema a fim de atingir a menor energia livre (i.e. cristalização). No caso de sistemas heterogêneos com diferentes átomos há diferenças nos raios das esferas rígidas e também interações que proporcionam um direcionamento preferencial na molécula a fim de a molécula se organizar com a menor tensão sobre a conformação molecular.

Os dois fatores mencionados (tensão devido a conformação molecular e a tendência a diminuição do volume livre) proporcionam os processos de relaxação em amorfos: relaxação α , β , δ , entre outras, como também a definição de processos de relaxação cooperativa (relaxação α) e não-cooperativa. Desta forma, a relaxação cooperativa é observada em calorimetria como um desvio da linha base com aumento da capacidade calorífica da amostra. A relaxação não-cooperativa ocorre em temperaturas abaixo da T_g , i.e. relaxação de Johari-Goldstein (relaxação β) ou *tumbling* (relaxação δ), sendo observada em calorimetria como um “pico” endotérmico dependendo da forma que o amorfo for obtido: razão de aquecimento, tamanho de partícula, largura do filme, entre outros fatores que deixam este evento mais evidente [51–53].

As relaxações não-cooperativas devem ser levadas em consideração ao analisar a estabilidade do amorfo, pois é uma das propriedades do amorfo que afetará a cristalização. Um exemplo disso é a cristalização de substância abaixo da T_g . Via de regra considera-se o amorfo de um API estável quando a T_g é no mínimo 50 °C maior que a temperatura ambiente[53]. Porém, dependendo da temperatura da relaxação β , é possível que o amorfo cristalice, já que a barreira energética para que esta relaxação ocorra é menor [53]. Desta forma, mesmo para coamorfos, a previsão de estabilidade deve ser considerada não somente em relação a T_g , mas também tendo em conta a temperatura da relaxação β [54].

A relaxação cooperativa, como mencionado anteriormente, está relacionada a diminuição da mobilidade, aumento da viscosidade e presença de entropia configuracional ($S_{\text{excesso}} \approx S_{\text{conf.}} \equiv S_{\text{líquido}} - S_{\text{cristal}}$) [55]. As bases teóricas fundamentais para interpretação desses processos são o paradoxo de Kauzmann, a proposição de Gibbs-DiMarzio para o paradoxo de Kauzmann, a teoria de Adam-Gibbs para o tamanho crítico das zonas de relaxação cooperativa. Estes conceitos são utilizados nas proposições de Vogel-Fulcher-Tammann (VFT), Williams-Landell-Ferry (WLF), ou mesmo nas proposições para se calcular a transição vítrea de misturas, por exemplo equação de Gordon-Taylor, Kwei, entre outras.

De forma sucinta é importante mencionar os conceitos presentes nas teorias mencionadas e as limitações na forma de condições de contorno inseridas nas teorias, por exemplo subsistemas independentes e equivalentes (sistemas com interações fracas entre a região cooperativa e o ambiente) (adaptado de Adam G, Gibbs J. 1965 [56]).

Kauzmann observou que a entropia do líquido diminuía com o resfriamento em direção à temperatura de transição vítrea. Ao extrapolar este valor, a entropia do líquido super-resfriado poderia ser menor que a do cristal. Desta forma, nomeou-se como a temperatura

de Kauzmann, a temperatura em que a reta extrapolada da entropia do líquido em função da temperatura encontra a representação para o cristal. Gibbs-DiMarzio propuseram a presença de uma transição de segunda ordem em uma temperatura T_2 em que a entropia configuracional desapareceria [56].

A teoria de Adam-Gibbs [56] une o conceito de probabilidade média de transição, $\bar{W}(T)$, (1), entropia configuracional, $S_c(T_s)$, (2), e a entropia configuracional crítica, s_c^* , (3) para obter o tamanho crítico, z^* , das zonas de relaxação cooperativa, (4), apresentando uma teoria cinética para a dependência da transição vítrea com a temperatura.

$$\bar{W}(T) = \sum_{z=z^*}^{\infty} A \left[\exp\left(\frac{-\Delta\mu}{kT}\right) \right]^z \quad (1)$$

onde, $-\Delta\mu$ é a variação do potencial químico durante o evento, z é a quantidade de moléculas presentes nas zonas cooperativas, A é o fator de frequência e k é a constante Boltzmann.

$$S_c(T_s) = \Delta C_p \ln\left(\frac{T_s}{T_2}\right) \quad (2)$$

onde, T_s é a temperatura em que há uma quebra na curva volume-temperatura e T_2 é a temperatura definida por Gibbs-DiMarzio onde há o desaparecimento da entropia configuracional.

$$s_c^* = k \ln\left(W_c^{z^*/N_A}\right) \quad (3)$$

onde, N_A é o número de Avogadro, k é a constante de Boltzmann, z^* é zona cooperativa crítica e W_c é número de configurações.

$$z^* = N_A \frac{S_c^*}{S_c} \quad (4)$$

As equações de Vogel-Fulcher-Tammann (VFT, Eq. (5) e (6) e Williams-Landel-Ferry (WLF, Eq. (7) correlacionam o tempo de relaxação (τ) e a viscosidade (η) (VFT) e a energia de ativação (E) (WLF) em função da temperatura. A equação de VFT é similar a equação de

WLF quando se aplica a equação (8). Normalmente líquidos frágeis – líquidos que desviam do comportamento de Arrhenius – costumam seguir as equações de VFT e WLF [57].

$$\tau = B \exp\left(\frac{A}{T - T_0}\right) \quad (5)$$

onde, τ é o tempo de relaxação, T_0 é a temperatura de Vogel, B é o fator pré-exponencial e A é uma constante.

$$\eta = \eta_0 \exp\left(\frac{BT_0}{T - T_0}\right) \quad (6)$$

onde, η é a viscosidade, T_0 é a temperatura de Vogel, B é uma constante e η_0 é a viscosidade determinada juntamente com os termos T_0 e B ao adequar a equação de VFT aos valores experimentais [58].

$$E = R \left[\frac{C_1 C_2 T^2}{(T - T_0)^2} \right] \quad (7)$$

onde E é a energia de ativação, R é a constante ideal dos gases, T_0 é a temperatura de Vogel, C_1 e C_2 são considerados termos “universais” sendo respectivamente 17,44 e 51,6 [56,57].

$$E = R \left(\frac{d \ln \tau}{dT^{-1}} \right) \quad (8)$$

Desta forma pode-se observar que a transição vítrea é um processo complexo dependente das interações do sistema (por exemplo orgânico, inorgânico ou compósito), sendo descrita em termos das aproximações que se faz para acomodar as teorias e equações (i.e. interação fraca com as imediações), podendo ocorrer assim maiores desvios quando aplica-se as equações mencionadas anteriormente. Outro aspecto presente durante a transição vítrea que pode afetar o quão adequado os modelos e equações são, em alguns casos, é a quebra entre a relação difusão-viscosidade em uma temperatura determinada temperatura de *crossover* (T_x), este aspecto é explicado melhor por Eyring podendo assim ser outro fator a ser contabilizado ao se descrever a transição vítrea [59].

O tratamento necessário para a determinação da energia de ativação da transição vítrea usando métodos calorimétricos é baseada na proposição de Moynihan [60]. Durante ciclos de aquecimento e resfriamento de mesma magnitude, temperatura de transição vítrea observada durante o resfriamento é menor que a temperatura transição vítrea observada no aquecimento [57,60]. Desta forma, segundo Moynihan [60] para analisar o processo de aquecimento e resfriamento aplicados é necessário que “a razão de resfriamento a uma magnitude $|\beta|$ a direção da mudança de temperatura seja revertida na mesma magnitude no reaquecimento” (adaptado de Moynihan *et al.* 1974).

Por fim, para analisar os processos que ocorrem em calorimetria é necessário que a amostra seja aquecida e resfriada em temperatura muito acima ou abaixo da T_g [60], para cálculos de cinética para transição vítrea Vyazovkin & Dranca 2005 sugerem uma temperatura de 40 °C acima e abaixo da temperatura de transição vítrea [53]. A finalidade é eliminar a história térmica da amostra (envelhecimento físico, processos específicos de resfriamento, entre outros).

2.2.2. Capacidade de formar amorfos

A formação de fase amorfa a partir do fundido e a estabilidade destas fases estão dependentes da cinética dos processos de nucleação e crescimento da fase cristalina. e consequentemente a capacidade de formar amorfos depende de fatores como: as condições de aquecimento e resfriamento necessárias para formar a fase amorfa, ou seja, as condições presentes no diagrama TTT (*time-temperature-transformation*) (Figura 4) [61].

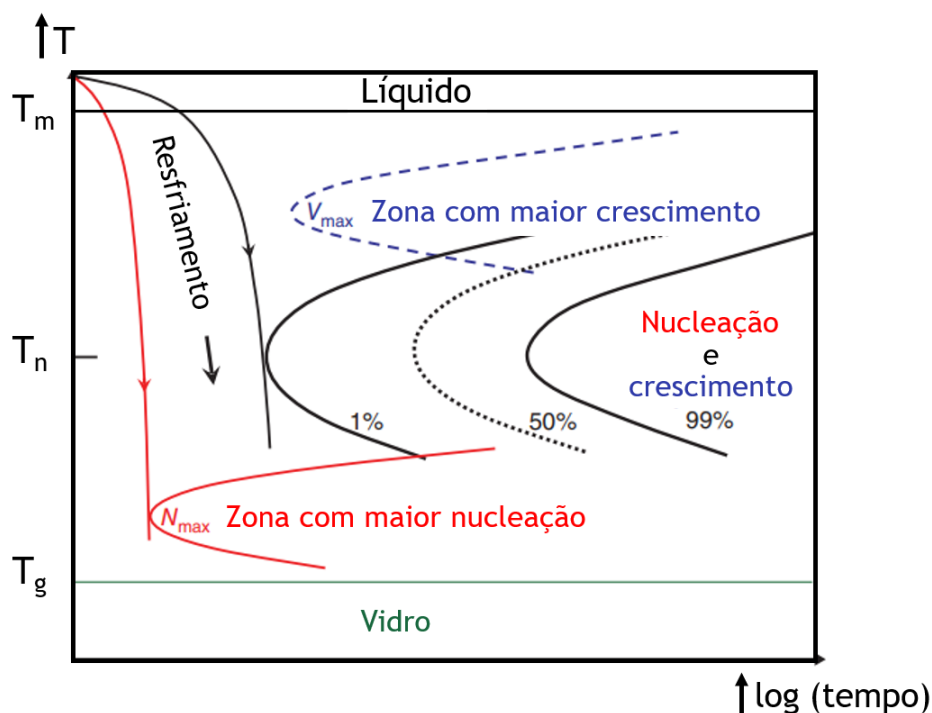


Figura 4 - Diagrama TTT (*time-temperature-transformation*). Adaptado de Hilfiker & von Raumer [61]

A construção do diagrama TTT é onerosa e as condições para o resfriamento do fundido podem ser da ordem de $1 \sim 10^3 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$ dependendo da substância analisada. Desta forma é possível determinar as condições para as proporções de fase amorfa e cristalina em condições específicas, como também a razão de resfriamento crítica para a formação da fase amorfa. Estão referidas na literatura formas empíricas para a determinação do diagrama TTT para a formação de amorfos [62].

Baird *et al.* [63] dividem os compostos quanto à estabilidade física dos amorfos que formam em diferentes classes:

- Classe I: cristalização durante o resfriamento do fundido antes de ocorrer a transição vítrea;
- Classe II: ausência de cristalização durante o resfriamento do fundido abaixo da temperatura de transição vítrea, porém é observada a cristalização durante o reaquecimento acima da T_g ;
- Classe III: ausência de cristalização durante o resfriamento do fundido ou reaquecimento acima da T_g ou abaixo da temperatura de fusão.

Além do resfriamento do fundido, outros métodos de formação de amorfos incluem moagem, *cryomilling*, evaporação rápida de soluções, *spray dryer*, *film casting*, entre outros. Assim, para casos em que a eficiência de amorfização seja insuficiente, por exemplo

amorfização parcial utilizando moinho de bolas, é possível utilizar outras abordagens em que a presença de material cristalino não afete as condições e estabilidade do produto final.

2.2.3. Miscibilidade e métodos de previsão da formação de coamorfos

A miscibilidade dos componentes de um coamorfo é importante para que seja formada uma única fase amorfa, e não amorfos dos diferentes componentes. Desta forma, os métodos de previsão da formação de coamorfos se baseiam em parâmetros que podem indicar a miscibilidade dos componentes ou fatores que afetam a interação entre os componentes do coamorfo.

Em termos de fatores que refletem a miscibilidade de dois componentes, Mizoguchi *et al.* 2019 utilizaram a diferença entre os coeficientes de partição octanol/água de cada composto ($\Delta \log P$) e a entalpia de mistura (ΔH_{mix}). O coeficiente de partição é utilizado para fármacos como medida da hidrofobicidade. A utilização da entalpia de mistura resulta da sua relação com a energia livre de Gibbs de mistura. A diminuição da energia livre de Gibbs favorece a formação da mistura e, uma vez que é esperado que a entropia de mistura seja positiva quando haja a mistura de líquidos (apesar de diminuir quando as interações são fortes) um valor negativo de ΔH_{mix} favorece o processo. Desta forma, de acordo com Mizoguchi *et al.*, quando ΔH_{mix} for negativa e $\Delta \log P$ for menor que 6 há a possibilidade de formação de coamorfos [64].

Já Chambers *et al.* 2021 utilizaram PLS-DA (*partial least square – discriminant analysis*) para determinar os fatores relacionados com capacidade de formação de coamorfos. O conjunto de fatores escolhido pelos autores vai desde entalpia de excesso da ligação de hidrogênio (ΔH_{hb}), massa molecular média (AV. MW), área superficial topológica polar média (ΔTPSA), até fatores comumente utilizados para previsão de interação e solubilidade de compostos como os parâmetros de Hansen para dispersão, interação de dipolo-dipolo, e ligação de hidrogênio ($\Delta(\delta d)$, $\Delta(\delta p)$, $\Delta(\delta h)$). Dentre os 36 fatores (entre eles, os fatores sugeridos por Mizoguchi *et al.* 2019) escolhidos pelos autores somente 7 fatores estão presentes na equação para a previsão de formação de coamorfos, sendo que coeficiente de partição proposto por Mizoguchi *et al.* 2019 não foi incluído no modelo final [65].

O modelo final fornece um denominado valor de previsão do coamorfo (*Predicted COAM value*), dado pela equação (10). Um resultado final próximo a um (1) é indício que é possível formar um coamorfo segundo o modelo proposto:

PredictedCOAMvalue

$$\begin{aligned}
&= (-0.123 \times \Delta H_{hb}) + (-0.136 \times \Delta H_{mix}) \\
&+ (-0.00350 \times \Sigma HBC_{self}) + (0.00297 \times AV.MW) \\
&+ (-0.00176 \times \Delta TPSA) + (0.0105 \times \Delta \mu) \\
&+ (-0.0441 \times \Delta(\delta h)) + (-0.204)
\end{aligned} \tag{9}$$

sendo ΣHBC_{self} a soma da diferença dos sítios aceptores e doadores de hidrogênio de ambos os componentes e $\Delta \mu$ a diferença do potencial pseudo químico dos componentes puros.

2.2.4. Previsão da temperatura de transição vítrea de misturas

Previsões da temperatura de transição vítrea de misturas têm sido efetuadas utilizando algumas considerações de aditividade que dão origem a diferentes equações (Tabela 1). Para o caso de misturas em que haja interações entre os compostos deve-se levar em consideração outros fatores como as expansões de virial de Kwei ou Schneider (Tabela 2), onde são adicionados fatores que contabilizam a interação entre os compostos presentes na mistura.

Jensen *et al.* 2016 propuseram outra abordagem para a previsão da temperatura de transição vítrea de misturas, onde a mistura nas proporções do eutético são as que apresentarão a maior temperatura de transição vítrea, as proporções abaixo e acima do eutético terão excesso do composto para além da proporção do eutético [66]. Em outro trabalho Kissi *et al.* demonstraram que a proporção do eutético coamorfizado é também a proporção que apresenta a maior estabilidade [67].

Desta forma, o desvio da transição vítrea de misturas em relação a equação de Gordon-Taylor fornece indícios de interação entre os componentes, sendo assim necessário aplicar equações com dois parâmetros ajustáveis (equações de Kwei ou Schneider), ou a formação de um padrão de mistura similar à misturas eutéticas, sendo assim necessário aplicar a modificação para coamorfos a partir de misturas eutéticas.

A equação de Couchman-Karas (10) [68] serve de base a outros modelos de previsão da temperatura de transição vítrea de misturas, como indicado na Tabela 1.

$$T_g \approx \frac{x_1 T_{g,1} + (1 - x_1)(\Delta C_{p,1}/\Delta C_{p,2})T_{g,2}}{x_1 + (1 - x_1)(\Delta C_{p,1}/\Delta C_{p,2})} \tag{10}$$

Pode-se observar na Tabela 1, que as constantes k estão relacionadas à capacidade calorífica dos componentes, além de a representação estar em termos de fração mássica

seguem as considerações de Couchman-Karasz quanto a entropia. Já na Tabela 2 utiliza-se a aproximação de Simha-Boyer ($k = \rho_1 T_{g,1} / \rho_2 T_{g,2}$) que considera a densidade e a temperatura de transição vítrea dos componentes.

Tabela 1 - Equações baseadas na equação de Couchman-Karasz (adaptado de Pomposo *et al.*[69])

Hipótese	Equação	Nome
$k = \Delta C_{p,1} / \Delta C_{p,2}$	$\ln T_g = \frac{\omega_1 \ln T_{g,1} + k \omega_2 \ln T_{g,2}}{\omega_1 + k \omega_2}$	Utracki
$\Delta C_{p,1} \approx \Delta C_{p,2}$	$\ln T_g = \omega_1 \ln T_{g,1} + \omega_2 \ln T_{g,2}$	Pochan <i>et al.</i>
$k = \Delta C_{p,1} / \Delta C_{p,2}$ Expansão log. $T_{g2} / T_{g1} \approx 1$	$T_g = \frac{\omega_1 T_{g,1} + k \omega_2 T_{g,2}}{\omega_1 + k \omega_2}$	Gordon-Taylor
$\Delta C_{p,1} \approx \Delta C_{p,2}$	$T_g = \omega_1 T_{g,1} + \omega_2 T_{g,2}$	Lei da aditividade
Expansão log. $\Delta C_{p,1} \approx \Delta C_{p,2}$	$\frac{1}{T_g} = \frac{\omega_1}{T_{g,1}} + \frac{\omega_2}{T_{g,2}}$	Fox

Legenda: ω corresponde a fração mássica dos componentes, onde o subscrito indica a fração do composto correspondente (componente 1 ou 2); os valores de k estão associados a equação de Couchman-Karasz, onde a constante é calculada em termos das variações da capacidade calorífica; T_g indica a transição vítrea, onde o subscrito indica o componente 1 ou 2. ΔC_p indica a variação da capacidade calorífica dos componentes (1 e 2) puros.

Tabela 2 - Equações com dois parâmetros ajustáveis [69]

Nome	Equação
Kwei	$T_g = \frac{\omega_1 T_{g,1} + k \omega_2 T_{g,2}}{\omega_1 + \omega_2} + q \omega_1 \omega_2$
Schneider	$\frac{(T_g - T_{g,1})}{(T_{g,2} - T_{g,1})} = (1 + K_1) \omega_{2c} - (K_1 + K_2) \omega_{2c}^2 + K_2 \omega_{2c}^3$ onde, $\omega_{2c} = \frac{k \omega_2}{(\omega_1 + k \omega_2)}$

Legenda: ω corresponde a fração mássica dos componentes, onde o subscrito indica a fração do composto correspondente (componente 1 ou 2); os valores de k estão associados a equação de Simha-Boyer, onde a constante é calculada pela equação $k = \rho_1 T_{g,1} / \rho_2 T_{g,2}$; T_g indica a transição vítrea, onde o subscrito indica o componente 1 ou 2.

2.3. Complexos de lantanídeos

Complexos inorgânicos apresentam diversas aplicações dependentes do centro metálico e das geometrias possíveis (por exemplo quadrado planar, octaédrico, trigonal planar, entre outras) além dos grupos pontuais do complexo e consequentemente os elementos de simetria (eixos de rotação, centro de inversão, entre outros). Complexos inorgânicos são utilizados para aplicações como tratamento de artrite reumatoide (Au), tratamento de tumores (Pt), propriedades anticâncer (complexos de Ag, Cu ou Au com fosfina) [70].

Os lantanídeos apresentam as mesmas vantagens dos demais metais de transição (diversidade de geometria e grupo pontual), mas apresentam algumas ressalvas quanto a sua aplicação na medicina: deve-se atentar para liberação de íons de lantanídeo devido a possibilidade de fixação de lantanídeos nos ossos [71]. Atualmente as aplicações de lantanídeos são para reduzir os níveis de fosfato em pacientes com doença renal no estágio final (carbonato de lantânio) e para ressonância magnética (gadolínio) [70].

A propriedade luminescente dos lantanídeos é amplamente explorada não somente para aplicações tecnológicas em dispositivos emissores de luz [72], detectores de umidade [73] e detectores de oxigênio [74] ou mesmo a propriedade triboluminescente [75], mas também para aplicações na medicina para além da aplicação dos complexos de gadolínio. Alguns exemplos de complexos de lantanídeos explorados para aplicação em medicina são:

- complexos de **neodímio** apresentam a vantagem de poderem ser excitados na região do infravermelho próximo [76] região que possui as vantagens de ter maior penetrabilidade, menor interferência de sistemas complexos, e menor dano aos tecidos [76,77];
- complexos de **európio ou gadolínio** podem ser utilizados em reações de foto dissociação para liberação controlada de cisplatina ou complexos de rutênio; produção de oxigênio singleto para o tratamento de câncer (**Eu, Tb e Gd**), entre outros [78].

A combinação de APIs e lantanídeos na forma de complexos é uma das abordagens como forma de possivelmente aumentar a capacidade inibitória dos APIs, i.e. complexos de lantânio e neodímio com sulindaco [79]. Porém as propriedades dos lantanídeos que afetam a decomposição térmica dos ligantes não foi descrita e sistematizada, mesmo com a grande quantidade de 5166 artigos (Scifinder®, palavras-chave: *lanthanides AND thermal decomposition*). Desta forma, há a necessidade de determinar os fatores que afetam a decomposição térmica e consequentemente a estabilidade térmica dos complexos de lantanídeo de forma sistemática para que os ligantes sejam sintetizados não somente em

termos das propriedades finais (luminescência ou atividade biológica), mas também com estabilidade condizente com a finalidade do produto.

2.4. Cinética isoconversional de processos termicamente estimulados

As condições e considerações teóricas para a obtenção de parâmetros cinéticos confiáveis perpassam primeiramente pelas condições e limitações dos dados utilizados para os cálculos, a seguir métodos para obtenção da energia de ativação efetiva, fator pré-exponencial, e o modelo da reação deve ser considerados em termos das limitações das considerações matemáticas. Desta forma, as subseções subsequentes focarão: (1) nas condições de análises, (2) nos métodos utilizados para o cálculo dos parâmetros cinéticos.

2.4.1. Aquisição de dados

A aquisição de dados em Análise Térmica apresenta a influência de processos relacionados à transferência de calor e massa. Desta forma, a capacidade calorífica da amostra, a quantidade da amostra e mesmo a forma da amostra afetarão o processo de transferência de calor. As consequências deste efeito é a presença de um gradiente de temperatura na amostra. O gradiente de temperatura tem efeitos variados dependendo da magnitude do gradiente, i.e. considerando um processo em duas etapas de decomposição sem contribuição significativa de *self-heating* ou *self-cooling* (processos muito exotérmicos ou endotérmicos).

Em Análise Térmica é comum padronizar a massa das amostras a fim de reduzir as diferenças presentes devido ao gradiente de temperatura. Porém, é recomendado que o processo observado seja independentemente da quantidade de amostra [80]. Desta forma, sugere-se que análises preliminares para que esse efeito seja minimizado sejam realizadas.

Ainda se considerando a transferência de calor e o gradiente de temperatura na amostra, os programas de temperatura não deve incorrer na presença de etapas diferentes em diferentes razões de aquecimento.

Em termos de transferência de massa e calor, dois efeitos podem estar presentes dependendo da quantidade de gás liberado durante o processo e a eficiência de retirada dos gases desprendidos durante o processo [57]. As consequências da ineficiência na retirada dos gases são: (1) a inibição do processo de decomposição, i.e. a presença de gás carbônico pode elevar a temperatura de decomposição do oxalato de cálcio; (2) a diferença na condutividade térmica entre o gás liberado e do gás de purga, i.e. a condutividade térmica do hélio a 300K é $115,7 \text{ mW m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ e a condutividade térmica do gás carbônico é $16,8 \text{ mW}$

$\text{m}^{-1} \text{K}^{-1}$ [NIST]. Desta forma, a quantidade de massa e a vazão do gás de purga devem ser mensuradas a fim de reduzir o efeito do gás liberado no processo analisado.

A calibração do equipamento deve ser realizada periodicamente e as diferenças de temperatura entre a amostra e a referência não devem ser superiores à $\pm 1^\circ\text{C}$ para que os erros na energia de ativação efetiva e fator pré-exponencial sejam menores que 5% [80].

Finalmente, o ICTAC recomenda de 3~5 razões de aquecimento para a realização dos cálculos. Na seção subsequente (Seção 2.4.2.3.) será demonstrado a relação entre o intervalo de confiança e a quantidade de razões de aquecimento utilizadas.

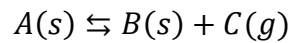
2.4.2. Métodos isoconversionais

Os métodos isoconversionais se baseiam na determinação da razão do processo, $d(\alpha)/dT$, e algumas considerações quanto a parâmetros dependendo das condições de análise. Desta forma, a equação que representa a razão do processo é representada pela Equação 11:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha)h(P) \quad (11)$$

Onde, α é a conversão, $k(T)$ é a razão do processo dependente da temperatura, $f(\alpha)$ é o modelo da reação, $h(P)$ é a razão do processo dependente da pressão.

Na maioria dos casos o termo $h(P)$ costuma ser ignorado, porém é possível incluir um fator de acomodação [81], i.e. $\alpha(p(C(g)), P_{eq}(T))$ a fim de determinar a magnitude do efeito da presença de um gás liberado durante a decomposição térmica descrita abaixo:



Desta forma, seguiremos os casos gerais e consideraremos a razão do processo ignorando o fator $h(P)$. Aplicando o logaritmo natural na Equação (11), obtém-se a Equação 12:

$$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right) = \ln(k(T)f(\alpha)) \quad (12)$$

A seguir aplica-se a propriedade dos logaritmos, neste caso para a multiplicação obtém-se (Equação 13):

$$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right) = \ln(k(T)) + \ln(f(\alpha)) \quad (13)$$

Finalmente é realizada a derivada da Equação 13 considerando conversões constantes (Equação 14), por isso o método é denominado isoconversional:

$$\left[\frac{\partial \ln \left(\frac{d\alpha}{dt} \right)}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} = \left[\frac{\partial \ln(k(T))}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} + \left[\frac{\partial \ln(f(\alpha))}{\partial T^{-1}} \right]_{\alpha} \quad (14)$$

Definindo $k(T)$ pela equação de Arrhenius (Equação 15) e considerando que em conversões constantes o modelo de reação também é uma constante. Assim, o primeiro termo da Equação 14 será igual a $-E/R$.

$$k(T) = A \exp \left(-\frac{E}{RT} \right) \quad (15)$$

Alguns adendos importantes devem ser colocados neste ponto, a utilização da equação de Arrhenius e não outras equações não-Arrhenius como sugerido por Šimon [82] limita os cálculos da razão do processo dependente da temperatura à uma dependência irreal para definir o processo observado. Por isso, é importante frisar o caráter dos processos termicamente estimulados: (1) em processos heterogêneos complexos, i.e. vaporização de um líquido confinados em nanoporos [83], a **combinação de processos** resulta em uma energia total dependente dos processos envolvidos (Equação 16) [84]; (2) a energia de ativação calculada não é a energia de ativação intrínseca, a energia de ativação deve ser definida e denominada como **energia de ativação efetiva ou aparente**; (3) os termos $k(T)$ e $f(\alpha)$ devem ser independentes, ou seja, a consideração da **etapa limitante** deve ser utilizada para que a separação dos dois termos seja possível.

$$E_{\alpha} = \frac{E_1 k_1(T) f_1(\alpha) + E_2 k_2(T) f_2(\alpha)}{k_1(T) f_1(\alpha) + k_2(T) f_2(\alpha)} \quad (16)$$

Vale ressaltar que reconhecer as limitações do método aplicado proporciona a aplicação crítica e a avaliação criteriosa dos processos que ocorrem e da relação com a energia de ativação efetiva obtida. Necessitando de observações adicionais e base teórica que fundamentem os resultados e as proposições. Desta forma, a capacidade do método pode ser utilizada efetivamente e a escolha de uma metodologia econômica e simples – onde não há a necessidade de adicionar maior complexidade ao modelo para explicar um efeito – pode ser suficiente.

Assim as próximas seções focarão nos cálculos necessários para obter as conversões (α) para processos de perda de massa, eventos endotérmicos ou exotérmicos, e transição vítrea; a relação da conversão com os modelos de reação na forma integral, $g(\alpha)$, ou diferencial, $f(\alpha)$; os métodos diferenciais (Friedman) e integrais (rígidas e flexíveis) serão definidas para

que a energia de ativação seja obtida; o efeito compensatório para a determinação do fator pré-exponencial; e por fim a obtenção do modelo de reação.

2.4.2.1. Conversão e modelo de reação

A conversão demonstra a fração de amostra transformada em relação ao processo completo, i.e. durante a desidratação de um composto $A \cdot nH_2O$ ao produto final A. Desta forma, para todos os eventos que ocorrem em Análise Térmica (TG, DSC ou DTA) é necessário calcular a proporção entre o estado da amostra em uma temperatura ou tempo determinado em relação ao processo completo. Pode-se determinar facilmente os cálculos necessários para tal, já que a relação é entre estado inicial, intermediário e final.

Em um processo de perda de massa, a amostra inicial (m_0) durante o processo de perda de massa a amostra apresenta uma massa intermediária (m), encerrando o evento com uma massa final (m_f). Desta forma, a conversão é a proporção de massa perdida em relação a perda de massa total (Equação 17).

$$\alpha = \frac{m_0 - m}{m_0 - m_f} \quad (17)$$

Em um evento endotérmico ou exotérmico, a totalidade do processo é representada pela área do evento, ou seja, a variação de entalpia para que o processo se complete (ΔH_{total}) em relação à variação de entalpia parcial (Equação 18).

$$\alpha = \frac{\Delta H}{\Delta H_{total}} \quad (18)$$

Por fim, na transição vítrea a amostra é convertida do estado vítreo (Φ_g) até o estado líquido (Φ_l), como na transição vítrea é uma mudança da capacidade calorífica do vidro até a capacidade calorífica do líquido (Figura 5). A equação necessária para calcular a conversão é a diferença de capacidade calorífica extrapolada entre os dois estados (vítreo e líquido) em relação a diferença da capacidade calorífica do vidro e o estado intermediário em cada temperatura (Equação 19).

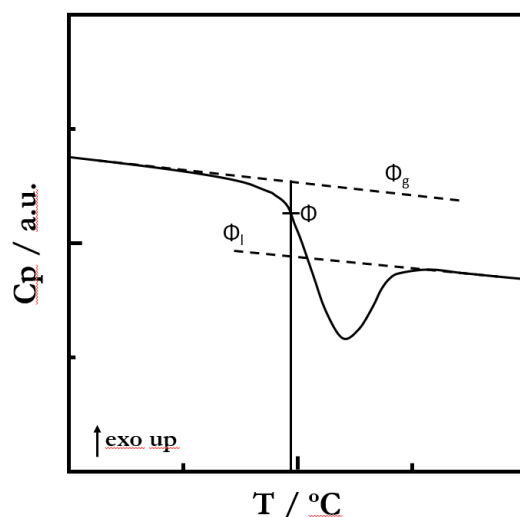


Figura 5 - Transição vítrea e capacidade calorífica extrapolada para o estado vítreo e líquido

$$\alpha = \frac{(\Phi - \Phi_g)|_T}{(\Phi_l - \Phi_g)|_T} \quad (19)$$

Durante a conversão, a velocidade da conversão dos processos pode ter um perfil acelerado, desacelerado ou sigmoidal. Os modelos de reação, i.e. contração de um cilindro, nucleação, crescimento ou difusão, tem um perfil representadas em sua forma integral ou diferencial na Tabela 3.

Tabela 3 - Modelo de reação na forma diferencial ($f(\alpha)$) e integral ($g(\alpha)$) [80,85]

Modelo da reação	Símbolo	$f(\alpha)$	$g(\alpha)$
Lei de Potência	P1	$4 \alpha^{3/4}$	$\alpha^{1/4}$
Lei de Potência	P2	$3 \alpha^{2/3}$	$\alpha^{1/3}$
Lei de Potência	P3	$2 \alpha^{1/2}$	$\alpha^{1/2}$
Lei de Potência	P4	$2/3 \alpha^{-1/2}$	$\alpha^{3/2}$
Difusão unidimensional	D1	$1/2 \alpha^{-1}$	α^2
Mampel (1ª ordem)	F1	$1-\alpha$	$-\ln(1-\alpha)$
Avrami-Erofeev	A4	$4(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{3/4}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/4}$
Avrami-Erofeev	A3	$3(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{2/3}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/3}$
Avrami-Erofeev	A2	$2(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$
Difusão tridimensional	D3	$3/2(1-\alpha)^{2/3}[1-(1-\alpha)^{1/3}]^{-1}$	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]^2$
Contração esférica	R3	$3(1-\alpha)^{2/3}$	$1-(1-\alpha)^{1/3}$
Contração cilíndrica	R2	$2(1-\alpha)^{1/2}$	$1-(1-\alpha)^{1/2}$
Difusão bidimensional	D2	$[- \ln(1-\alpha)]^{-1}$	$(1-\alpha)\ln(1-\alpha) + \alpha$
Segunda ordem	F2	$(1-\alpha)^2$	$(1-\alpha)^{-1} - 1$
Šesták-Berggren	SB	$\alpha^m(1-\alpha)^n[- \ln(1-\alpha)]^p$	$\int d\alpha / \alpha^m(1-\alpha)^n[- \ln(1-\alpha)]^p$

Se observarmos a equação de Šesták-Berggren, também denominada como equação logística, nota-se que esta equação é igual aos demais modelos dependendo dos valores de m , n , e p substituídos na equação. As equações são baseadas na geometria, condições, e suposições sobre o modo que os processos ocorrem, i.e., o modelo de Avrami-Erofeev apresenta uma forma mecanística de descrição do processo de decomposição térmica de um sólido considerando as limitações de ingestão e coalescência de núcleos próximos [86].

2.4.2.2. Métodos diferenciais e integrais

O método isoconversional diferencial de Friedman, o método isoconversional usando integrais rígidas (Flynn-Wall-Ozawa, Kissinger-Akahira-Sunose, e Starink), e o método isoconversional usando integrais flexíveis (Popescu-Ortega) fazem uso da determinação do coeficiente angular a conversões fixas e a relação do coeficiente angular com cada um dos métodos (Tabela 4).

Tabela 4 - Métodos isoconversionais com equações lineares

Método	Equação
Friedman	$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right)_{\alpha,i} = \ln[f(\alpha)A_\alpha] - \frac{E_\alpha}{RT_{\alpha,i}}$
Flynn-Wall-Ozawa (FWO)	$\ln\beta = -1.0518 \frac{E}{RT_{\alpha,i}} + Const$
Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)	$\ln\left(\frac{\beta}{T_{\alpha,i}^2}\right) = -\frac{E}{RT_{\alpha,i}} + Const$
Starink	$\ln\left(\frac{\beta}{T_{\alpha,i}^{1.92}}\right) = -1.008 \frac{E}{RT_{\alpha,i}} + Const$
Popescu-Ortega	$\ln\left(\frac{\beta_i}{T_{n,i} - T_{m,i}}\right) = -\frac{E}{RT_{\xi,i}} + Const$

É necessário enumerar as vantagens, desvantagens e limitações dos métodos citados anteriormente:

- O método de Friedman não necessita de aproximações matemáticas para ser calculado, portanto dos métodos lineares é o método com menores erros associados a questões matemáticas. Porém, devido ao caráter diferencial deste método, a derivada da conversão apresentará ruídos nos resultados da energia de ativação

efetiva, i.e. derivada da conversão obtida utilizando termogravimetria (TG). Já para dados que por si só já são diferenciais (DSC), os resultados obtidos são robustos;

- Os métodos que fazem uso de integrais rígidas são baseados em aproximações matemáticas da integral de $\exp(-E_a/RT)$. As aproximações matemáticas são realizadas através de expansão de séries considerando aproximações de primeira, segunda, enésima ordem. O erro associado a cada um dos métodos aumenta para diferentes valores de $y=E/RT_f$, desta forma o método de FWO que usa a expansão de Doyle tem um erro de 10% quando $25 < y < 55$. Sendo que o menor erro relativo a aproximação matemática é proporcionado pelas aproximações de Starink ou Senum-Yang [87];
- O método isoconversional de Popescu-Ortega faz uso da integral flexível, assim pequenas seções T_m a T_n são consideradas e um valor entre T_m e T_n (T_ξ) é utilizado para o cálculo de energia de ativação efetiva. Como neste método não há erros associados a aproximação matemática e este ser um método de fácil aplicação – regressão linear de uma reta e relação da energia de ativação com o coeficiente angular – recomenda-se a utilização deste método em contraponto aos demais.

É de suma importância frisar que historicamente as aproximações matemáticas foram necessárias devido às dificuldades de se utilizar aproximações de ordem maior que a quarta. No entanto, com a melhoria dos computadores, os cálculos numéricos deixaram de ser um impeditivo; caso os cálculos numéricos (minimização) sejam algo que iniba a utilização da aplicação de métodos isoconversionais com integral flexível e integrais não lineares (método de Vyazovkin), a aplicação do método de Popescu-Ortega não apresenta impeditivo algum se comparado com os demais métodos (FWO, KAS, Starink). Desta forma, é desnecessário que mais de um método seja aplicado para a determinação da energia de ativação efetiva seja calculada e comparada. Neste ponto é importante recorrer as palavras de Joseph H. Flynn em 1997, um dos contribuidores da base teórica acumulada para a formulação do método FWO, para que o termo desnecessário não soe excessivo.

“It is distressing to see publications, even at the present time, in which the authors give three or four values for E/R and $\ln A_0$, calculated by applying different approximate formulas for the temperature integral to the same sets of experimental data, and appear either satisfied with or apparently unconscious of the inconsistencies as they give no explanation for the differing values. That is, whether the differences are due to the approximate nature of the equations used for the temperature integral or due to incorrect assumptions as to the form of the conversion function $f(\alpha)$ or even of $k(T)$ itself. If such papers do not even make an effort to explain these contradictions, they should be rejected out of hand by editors and reviewers of journal articles.... Indeed, in this age

of vast computational capabilities, there is no valid reason not to use precise values for the temperature integral when calculating kinetics parameters.” [88]

O método atual para cálculos dos parâmetros $k(T)$ e $f(\alpha)$ que apresenta a maior demanda de algoritmos é a análise cinética não-paramétrica (NPK, do inglês *non-parametric kinetic analysis*), já que é necessário o uso de linguagem de programação (Matlab, e afins) para o cálculo da aproximação por tensores [89]. Porém, é um dos métodos que permite: (1) a separação das contribuições relativas ao modelo de reação, razão de reação dependente da temperatura e pressão; (2) a aplicação para separar diferentes contribuições, i.e. contribuição química e difusiva presente na hidratação de sais [90]. Vale ressaltar que algumas limitações mencionadas na seção sobre métodos isoconversionais ainda estão presentes nesse método.

Na seção seguinte trataremos do método isoconversional avançado sugerido por Vyazovkin, este método inicialmente pode parecer complicado – ao contrário do NPK que necessita o uso de vetores – este método pode ser aplicado no Excel e as integrais podem ser aproximadas pelo cálculo da área de trapézios.

2.4.2.3. Método isoconversional avançado e intervalo de confiança

Os métodos isoconversionais avançados são o método de Popescu-Ortega citado anteriormente, e o método de Vyazovkin. No método de Vyazovkin, as integrais (Equação 20) são calculadas considerando-se o somatório das relações entre as mesmas seções (mesmas conversões) dos programas de temperatura utilizados (Equação 21).

$$g(\alpha) = \frac{A_\alpha}{\beta_n} I(E_\alpha, T_{\alpha,n}) \quad (20)$$

$$\sum_i^n \sum_{j \neq i}^n \frac{I(E_\alpha, T_{\alpha,i}) \beta_j}{I(E_\alpha, T_{\alpha,j}) \beta_i} = n(n-1) \quad (21)$$

Pode-se considerar a integral em relação ao tempo, o que retiraria a necessidade de incluir programas lineares de temperatura (Equação 22).

$$\sum_i^n \sum_{j \neq i}^n \frac{J[E_\alpha, T_i(t)]}{J[E_\alpha, T_j(t)]} = n(n-1) = \Phi(E_\alpha) \quad (22)$$

É realizada uma minimização do valor do somatório para obter-se a energia de ativação efetiva. Vale ressaltar alguns pontos a fim de tornar mais clara a leitura das equações: (1) as relações entre i e j são comparações entre todas as razões de aquecimento exceto a mesma

razão de aquecimento; (2) não há diferença significativa entre a energia de ativação efetiva e consequentemente entre os diferentes programas de temperatura utilizados. Quando as razões são calculadas os valores serão muito próximo de um, sendo assim quando, quatro razões de aquecimento forem utilizadas, a resultante do somatório será igual a 12.

Em termos da integral $\int_a^b \exp - \frac{E_a}{RT(t)} dt$, a função é $\exp(-E_a/RT)$ então pode-se aplicar tanto a regra dos trapezoides (Equação 23) ou a regra de Simpson (Equação 24). Ambas são aproximações matemáticas para contabilizar a área abaixo da curva, T_n para a regra dos trapezoides e S_n para a regra de Simpson, desta forma para aumentar a acurácia dos cálculos segmentos menores podem ser contabilizados.

$$T_n = \frac{\Delta x}{2} [f_0 + 2f_1 + \dots + 2f_{n-1} + f_n] \quad (23)$$

$$S_n = \frac{\Delta x}{3} [f_0 + 4f_1 + 2f_2 + 4f_3 + 2f_4 + \dots + 4f_{n-1} + f_n] \quad (24)$$

Onde,

$$\Delta x = \frac{b - a}{n} \quad (25)$$

O limite superior e inferior da integral são o tempo inicial e final da faixa de tempo avaliada; a temperatura é uma função do tempo, então em um tempo x , a temperatura será diretamente o valor dado para o tempo x ; n é o número de subsegmentos utilizados para calcular a área total. Ou seja, na regra dos trapezoides a área total é o número de trapézios individuais calculados e os trapézios adjacentes contabilizam duas vezes a mesma altura necessária para calcular um trapézio.

Então, o método é reduzido à soma da razão das áreas de dois programas de temperatura distintos. Restando somente aplicar métodos que reduzam os valores de energia de ativação à um mínimo, então os programas de preferência podem ser utilizados para esse cálculo: o Excel contém o *Add-in "Solver"* com a opção de minimização; o Python contém o pacote *nLopt*; e os demais programas contem funções similares com algoritmos distintos para se determinar o mínimo.

Desta forma, demonstra-se que atualmente o método de Vyazovkin pode ser utilizado com os programas sem que haja a necessidade de recorrer a métodos com maior erro. Caso ainda haja alguma dificuldade quanto à organização dos dados e cálculos nestes programas, existem plataformas pagas que utilizam este método (Mettler-Toledo) ou mesmo

plataformas livres que utilizam este método (THINKS!, disponibilizado pelo Dr. Nikita V. Muravyev).

Intervalo de confiança

O intervalo de confiança pode ser obtido calculando-se a razão entre a variância mínima (Equação 26) – valor obtido pra o cálculo da energia de ativação efetiva – e a variância necessária para igualar ao valor-F (Equação 27 e 28) considerando $1-p$ (probabilidade de confiança) [91] e o número de pares necessários para o cálculos da variância menos um – um par é representado pela combinação β_1 (i.e. razão de aquecimento 1) e β_2 (i.e. razão de aquecimento 2) utilizada para calcular as integrais do somatório.

$$S^2(E_\alpha) = \frac{1}{n(n-1)} \sum_i^n \sum_{j \neq i}^n \left(\frac{J[E_\alpha, T_i(t)]}{J[E_\alpha, T_j(t)]} - 1 \right)^2 \quad (26)$$

$$\Psi(E_\alpha) = \frac{S^2(E_\alpha)}{S^2_{min}} \quad (27)$$

$$\Psi(E_\alpha) < F_{1-p, \frac{n(n-1)}{2}-1, \frac{n(n-1)}{2}-1} \quad (28)$$

Ou seja, o método de cálculo do intervalo de confiança para cálculos de cinética isoconversional proposto por Vyazovkin procede de forma similar aos cálculos realizados em análise de variância (i.e. ANOVA). Ou seja, no teste-F é realizada a divisão da maior variância pela menor variância, sendo que o valor da divisão deve ser menor que o valor de $F_{1-p, n-f}$. Desta forma, para os cálculos o valor de S^2_{min} é a variância associada ao valor mínimo obtido pela Equação 9 e o valor minimizado para $S^2(E_\alpha)$ tem como condição igualar a divisão a $F_{1-p, n-f}$.

Quando o parâmetro $\Psi(E_\alpha)$ é calculado, uma parábola é obtida como exemplificado na Figura 6. Dois pontos importantes devem ser frisados nesse exemplo: (1) a parábola é assimétrica, então o que é sugerido por Vyazovkin [91] é a utilização da média do menor e maior valor obtido pela minimização; (2) os intervalos de confiança para resultados obtidos com maior número de programas de temperatura apresenta intervalos de confiança menores – o valor de $F_{0,05,5,5} = 5,05$ e $F_{0,05,9,9} = 3,17$, ou seja, há uma diferença de 37% no valor de F e uma diferença de 26,5% no valor do intervalo de confiança ao utilizar quatro programas

de temperatura ($F_{0,05,5,5}$) ou cinco programas de temperatura ($F_{0,05,9,9}$) para este conjunto de dados.

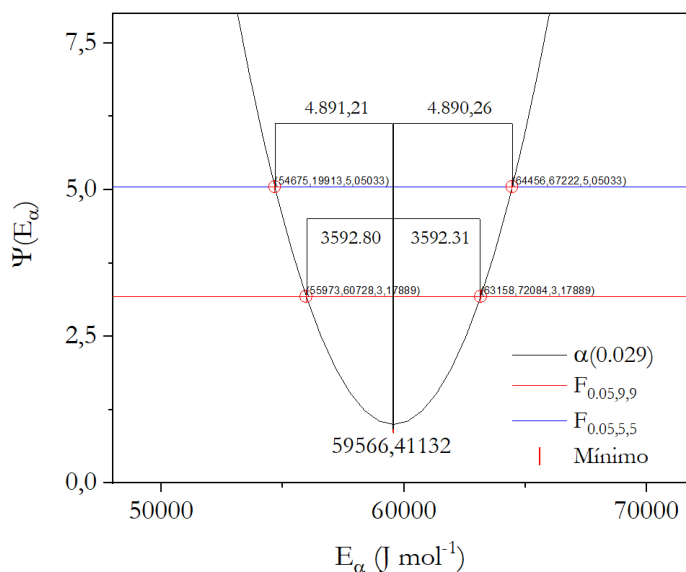


Figura 6 - Intervalo de confiança

2.4.3. Determinação do fator pré-exponencial e modelo de reação

Fator pré-exponencial

O efeito compensatório é utilizado para se calcular o fator pré-exponencial a partir dos valores de energia de ativação efetiva obtido pelo método isoconversional. O efeito compensatório (Equação 29) é definido como “... o comportamento em que o aumento em E_a (que irá diminuir a razão da reação em qualquer temperatura em específico) é parcialmente ou completamente compensada por um aumento em A ” (traduzido de Boris L’vov, 2007) [92].

$$\ln A = a + bE_\alpha \quad (29)$$

O método proposto por Sbirrazzuoli [85,93] para a determinação do fator pré-exponencial utiliza os modelos de reação (Tabela 3) em conversões de 0,2 a 0,8, plotando os valores obtidos para cada $\ln[g(\alpha)/T^{1,894661}]$ (eixo das ordenadas) e o inverso da temperatura (eixo das abscissas). Sbirrazzuoli [85] utilizou os modelos de reação que apresentaram o maior R^2 – F1, A2, A3 e A4 (Tabela 3) – para o conjunto de resultados. **Etapa 1** - É realizada uma regressão linear a cada uma das retas; **Etapa 2** - o coeficiente angular (b) e o intercepto (a) são aplicados a equação de Tang [94] (Equação 30) obtendo-se a reta $\ln A_i$ (eixo das ordenadas) e E_i (eixo das abscissas). As retas $\ln A_i$ e E_i são obtidas para todos os programas

de temperatura e replicatas. **Etapa 3** - uma nova regressão linear é aplicada as retas obtidas os valores de coeficiente angular (b) e intercepto (a) são obtidos. **Etapa 4** - é realizada a média dos coeficientes angulares (b) e interceptos (a) obtidos sendo estes os valores que serão utilizados na equação de efeito compensatório para encontrar o fator pré-exponencial do processo analisado.

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^{1,89466100}} \right] = \left[\ln \frac{AE}{\beta R} + 3,63504095 - 1,89466100 \ln E \right] - 1,00145033 \frac{E}{RT} \quad (30)$$

Ou seja, a Etapa 1 e 2 consistem em plotar a equação de Tang, onde $y = \ln[g(\alpha)/T^{1,894661}]$ e $x = 1/T$. Realizando regressões lineares às retas obtidas para cada modelo de reação, obtém-se o intercepto que corresponde ao primeiro termo da equação de Tang (Equação 31) e o coeficiente angular que corresponde ao segundo termo da Equação de Tang (Equação 32). As equações devem ser reorganizadas para encontrar-se os valores de $\ln A_i$ e E_i . É importante observar aqui a relação ainda existente entre $\ln A_i$ e E_i , ou seja, é necessário que os valores obtidos na Equação (32) sejam aplicados a Equação 31 para que o valor de $\ln A_i$ seja obtido.

$$a = \ln \frac{AE}{\beta R} + 3,63504095 - 1,89466100 \ln E \quad (31)$$

$$b = -1,00145033 \frac{E}{RT} \quad (32)$$

A Etapa 3 consiste em encontrar a equação que efetivamente explica o efeito compensatório (Equação 29) para cada um dos programas de aquecimento. Finalmente, a Etapa 4 consiste em encontrar a equação linear que explica o processo para quaisquer programas de temperatura.

Modelo de reação

Até o momento foram definidos os métodos para a determinação dos parâmetros cinéticos: E_a e A . Desta forma, a última etapa é a determinação do modelo de reação. Nesta etapa é necessário escolher a equação que apresenta a menor incerteza devido a aproximação matemática, i.e. Equação de terceira ordem de Senum-Yang [95] (Equação (33)), a fim de facilitar o método de cálculo de $g(\alpha)$.

$$g(\alpha) = \frac{AE}{R\beta} \left(\frac{\exp(-x)}{x} \cdot \frac{x^2 + 10x + 18}{x^3 + 12x^2 + 36x + 24} \right) \quad (33)$$

Onde,

$$x = \frac{E}{RT} \quad (34)$$

Desta forma, $g(\alpha)$ pode ser determinado comparando o formato dos resultados obtidos pela Equação (33) com os $g(\alpha)$ obtidos para cada um dos modelos de reação (Tabela 3).

Outros métodos para determinação do modelo de reação também são possíveis:

- utilização de *model-fitting* para calcular simultaneamente a energia de ativação efetiva e o modelo de reação. Neste deve-se colocar algumas ressalvas, o ICTAC [80] indica que o ideal é determinar a energia de ativação efetiva utilizando métodos isoconversionais que não dependem do modelo de reação para calcular a energia de ativação efetiva (*model-free*). O modelo selecionado pelo método *model-fitting* será então o que tenha o valor mais próximo do obtido pelo método *model-free*. Aqui cabe o trecho das recomendações do ICTAC [80]: “*The model-fitting method (...) yields as many kinetic triplets (E_i , A_i , and $f_i(\alpha)$ or $g_i(\alpha)$) as the number of the reaction models used*”.
- utilização dos *master plots* para comparação de $y(\alpha)$ ou $z(\alpha)$ x α para a determinação do modelo a partir da similaridade das curvas [96].

Referências

- [1] F. Ardiana, G. Indrayanto, Valsartan, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. 40 (2015) 431–493.
- [2] Y. Liu, J. Wang, X. Wang, Paobo, F. Pang, Solubility of valsartan in ethyl acetate + hexane binary mixtures from (278.15 to 313.15) K, Journal of Chemical and Engineering Data. 54 (2009) 1412–1414. <https://doi.org/10.1021/jc900159a>.
- [3] M. Skotnicki, D.C. Apperley, J.A. Aguilar, B. Milanowski, M. Pyda, P. Hodgkinson, Characterization of Two Distinct Amorphous Forms of Valsartan by Solid-State NMR, Molecular Pharmaceutics. 13 (2016) 211–222. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00646>.
- [4] M. Skotnicki, A. Gawel, P. Cebe, M. Pyda, Thermal behavior and phase identification of Valsartan by standard and temperature-modulated differential scanning

calorimetry, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39 (2013) 1508–1514. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.704379>.

[5] J.R. Wang, X. Wang, L. Lu, X. Mei, Highly crystalline forms of valsartan with superior physicochemical stability, *Crystal Growth and Design*. 13 (2013) 3261–3269. <https://doi.org/10.1021/cg400762w>.

[6] C. Hu, F. Zhang, H. Fan, Evaluation of Drug Dissolution Rate in Co-amorphous and Co-crystal Binary Drug Delivery Systems by Thermodynamic and Kinetic Methods, *AAPS PharmSciTech*. 22 (2021) 1–9. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01864-0>.

[7] M. Ruponen, K. Kettunen, M.S. Pires, R. Laitinen, pharmaceuticals Co-Amorphous Formulations of Furosemide with Arginine and P-Glycoprotein Inhibitor Drugs, (2021). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics1302>.

[8] A.M.A. Ali, A.A. Ali, I.A. Maghrabi, Clozapine-carboxylic acid plasticized co-amorphous dispersions: Preparation, characterization and solution stability evaluation, *Acta Pharmaceutica*. 65 (2015) 133–146. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0014>.

[9] J. Liu, H. Grohgan, K. Löbmann, T. Rades, N.J. Hempel, 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*. 13 (2021). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030389>.

[10] M. Su, Y. Xia, Y. Shen, W. Heng, Y. Wei, L. Zhang, Y. Gao, J. Zhang, S. Qian, A novel drug-drug coamorphous system without molecular interactions: Improve the physicochemical properties of tadalafil and repaglinide, *RSC Advances*. 10 (2019) 565–583. <https://doi.org/10.1039/c9ra07149k>.

[11] A. Lodagekar, R.B. Chavan, N. Chella, N.R. Shastri, Role of Valsartan as an Antiplasticizer in Development of Therapeutically Viable Drug-Drug Coamorphous System, *Crystal Growth and Design*. 18 (2018) 1944–1950. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00081>.

[12] M. Turek, E. Różycka-Sokołowska, M. Koprowski, B. Marciniak, P. Bałczewski, Role of Hydrogen Bonds in Formation of Co-amorphous Valsartan/Nicotinamide

Compositions of High Solubility and Durability with Anti-hypertension and Anti-COVID-19 Potential, *Molecular Pharmaceutics*. 18 (2021) 1970–1984. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01096>.

[13] A. Lodagekar, R.B. Chavan, M.K.C. Mannava, B. Yadav, N. Chella, A.K. Nangia, N.R. Shastri, Co amorphous valsartan nifedipine system: Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 139 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105048>.

[14] Y. Huang, Q. Zhang, J.R. Wang, K.L. Lin, X. Mei, Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan, *Pharmaceutical Development and Technology*. 22 (2017) 69–76. <https://doi.org/10.3109/10837450.2016.1163390>.

[15] L. Zapła, M. Kosińska, E. Woźnicka, Ł. Byczyński, W. Zapła, Synthesis, spectral and thermal study of La(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III) and Tb(III) complexes with mefenamic acid, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 124 (2016) 363–374. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-5120-0>.

[16] A.A. Warra, Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics – A Review, *J. Chem. Pharm. Res.* 3 (2011) 951–958.

[17] S.A. Cotton, J.M. Harrowfield, Lanthanides: Biological Activity and Medical Applications, in: *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2012. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2091>.

[18] N. Farrell, Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents, *Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*. 11 (1989) 809–840. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-7568-5>.

[19] T.C. de Oliveira, J.F. de Lima, M. V. Colaço, L.T. Jesus, R.O. Freire, L.F. Marques, Synthesis, characterization and spectroscopic studies of binuclear lanthanide complexes containing the anti-inflammatory drug Ibuprofen and CH₃-disubstituted bipyridine ligands: Influence of methyl group position in the photoluminescence, *Journal of Luminescence*. 194 (2018) 747–759. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2017.09.046>.

- [20] S. V. Eliseeva, V.S. Liasotkyi, I.P. Golovach, P.G. Doga, V.P. Antonovich, S. Petoud, S.B. Meshkova, Exploring the ability of the nalidixate to sensitize visible and near-infrared emitting lanthanide(III) cations, *Methods and Applications in Fluorescence*. 5 (2017). <https://doi.org/10.1088/2050-6120/5/1/014002>.
- [21] K. Binnemans, Lanthanide-based luminescent hybrid materials, *Chemical Reviews*. 109 (2009) 4283–4374. <https://doi.org/10.1021/cr8003983>.
- [22] J.A. Teixeira, A.B. Siqueira, Thermal and spectroscopic characterization, antioxidant evaluation and pyrolysis of losartan with some bivalent metals, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. 117 (2016) 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2015.12.023>.
- [23] A. Cârac, Biological and Biomedical Applications of the Lanthanides Compounds : a Mini Review, *Romanian Academy*. 19 (2017) 69–74.
- [24] R.D. Teo, J. Termini, H.B. Gray, Lanthanides: Applications in Cancer Diagnosis and Therapy, *Journal of Medicinal Chemistry*. 59 (2016) 6012–6024. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01975>.
- [25] A.G. Trambitas, D. Melcher, L. Hartenstein, P.W. Roesky, C. Daniliuc, P.G. Jones, M. Tamm, Bis(imidazolin-2-iminato) rare earth metal complexes: Synthesis, structural characterization, and catalytic application, *Inorganic Chemistry*. 51 (2012) 6753–6761. <https://doi.org/10.1021/ic300407u>.
- [26] B. Weaver, R.R. Shoun, Basicities of trivalent actinides and lanthanides and solubilities of their hydroxides, *OSTI*. 1 (1971). <https://doi.org/10.2172/4762991>.
- [27] S. Schinzel, M. Bindl, M. Visseaux, H. Chermette, Structural and electronic analysis of lanthanide complexes: Reactivity may not necessarily be independent of the identity of the lanthanide atom - A DFT study, *Journal of Physical Chemistry A*. 110 (2006) 11324–11331. <https://doi.org/10.1021/jp060876d>.
- [28] C. Wu, J. You, X. Wang, Thermal decomposition mechanism and kinetics of gemcitabine, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. 130 (2018) 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.01.019>.

- [29] J.Z. You, C.J. Wu, X.J. Wang, The thermal decomposition mechanism of irbesartan, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. 134 (2018) 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.05.014>.
- [30] J. zong You, C. jie Wu, X. jie Wang, The thermal decomposition mechanism and kinetics of tenoxicam, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. 134 (2018) 573–579. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.08.006>.
- [31] S.B. Etcheverry, A.L. Di Virgilio, O.R. Nascimento, P.A.M. Williams, Dinuclear copper(II) complexes with valsartan. Synthesis, characterization and cytotoxicity, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 107 (2012) 25–33. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.10.005>.
- [32] P.H. Modh, J.J. Vora, Synthesis, spectral, thermal, anti microbial and catalytic activity of Zn²⁺ and Cd²⁺ chelates with valsartan, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 5 (2014) 383–389.
- [33] M.M. Ibrahim, INVESTIGATION ON THERMAL STABILITY AND PURITY DETERMINATION OF TWO ANTIHYPERTENSIVE DRUGS, VALSARTAN AND LOSARTAN POTASSIUM, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 7 (2015).
- [34] G. Flesch, P. Müller, P. Lloyd, Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 52 (1997) 115–120. <https://doi.org/10.1007/s002280050259>.
- [35] E. Cagigal, L. González, R.M. Alonso, R.M. Jiménez, pKa determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 26 (2001) 477–486. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00413-7](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00413-7).
- [36] Fda, Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, 2007. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [37] Y. Guinet, L. Paccou, F. Danède, P. Derollez, A. Hédoux, Structural description of the marketed form of valsartan: A crystalline mesophase characterized by nanocrystals and

conformational disorder, *International Journal of Pharmaceutics*. 526 (2017) 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.067>.

[38] X.J. Liu, Y. Zhang, X.Z. Wang, Study on co-crystallization of lcz696 using in situ atr-ftir and imaging, *Crystals*. 10 (2020) 1–18. <https://doi.org/10.3390/cryst10100922>.

[39] A. Lodagekar, R.B. Chavan, N. Chella, N.R. Shastri, Role of Valsartan as an Antiplasticizer in Development of Therapeutically Viable Drug–Drug Coamorphous System, *Crystal Growth & Design*. 18 (2018) 1944–1950. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00081>.

[40] M. Su, Y. Xia, Y. Shen, W. Heng, Y. Wei, L. Zhang, Y. Gao, J. Zhang, S. Qian, A novel drug-drug coamorphous system without molecular interactions: Improve the physicochemical properties of tadalafil and repaglinide, *RSC Advances*. 10 (2019) 565–583. <https://doi.org/10.1039/c9ra07149k>.

[41] Q. Shi, S.M. Moinuddin, T. Cai, Advances in coamorphous drug delivery systems, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 9 (2019) 19–35. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.08.002>.

[42] S.J. Dengale, H. Grohgan, T. Rades, K. Löbmann, Recent advances in co-amorphous drug formulations, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 100 (2016) 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>.

[43] K.T. Jensen, F.H. Larsen, K. Löbmann, T. Rades, H. Grohgan, Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 107 (2016) 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.020>.

[44] A. Newman, G. Zografi, What Are the Important Factors That Influence API Crystallization in Miscible Amorphous API-Excipient Mixtures during Long-Term Storage in the Glassy State?, *Molecular Pharmaceutics*. (2021). <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00519>.

[45] K.K. Amponsah-Efah, P. Mistry, R. Eisenhart, R. Suryanarayanan, The Influence of the Strength of Drug-Polymer Interactions on the Dissolution of Amorphous Solid Dispersions, *Molecular Pharmaceutics*. 18 (2021) 174–186. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00790>.

- [46] Y. Ben Osman, T. Liavitskaya, S. Vyazovkin, Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions, *International Journal of Pharmaceutics*. 551 (2018) 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.020>.
- [47] J.W.P. Schmelzer, A.S. Abyzov, V.M. Fokin, C. Schick, E.D. Zanutto, Crystallization in glass-forming liquids: Effects of fragility and glass transition temperature, *Journal of Non-Crystalline Solids*. 428 (2015) 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2015.07.044>.
- [48] C.A. Angell, K.L. Ngai, G.B. McKenna, P.F. McMillan, S.W. Martin, Relaxation in glassforming liquids and amorphous solids, *Journal of Applied Physics*. 88 (2000) 3113–3157. <https://doi.org/10.1063/1.1286035>.
- [49] M.D. Ediger, C.A. Angell, S.R. Nagel, *Supercooled Liquids and Glasses*, 1996. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- [50] Z.H. Stachurski, *Fundamentals of Amorphous Solids*, n.d.
- [51] Q. Sun, D.M. Miskovic, M. Ferry, Film thickness effect on formation of ultrastable metallic glasses, *Materials Today Physics*. 18 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.mtphys.2021.100370>.
- [52] D. Cangialosi, A. Alegri'a, J. Colmenero, Cooling rate dependent glass transition in thin polymer films and in bulk, in: *Fast Scanning Calorimetry*, Springer International Publishing, 2016: pp. 403–431. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31329-0_13.
- [53] S. Vyazovkin, I. Dranca, Physical stability and relaxation of amorphous indomethacin, *Journal of Physical Chemistry B*. 109 (2005) 18637–18644. <https://doi.org/10.1021/jp052985i>.
- [54] E.O. Kissi, G. Kasten, K. Löbmann, T. Rades, H. Grohgan, The Role of Glass Transition Temperatures in Coamorphous Drug-Amino Acid Formulations, *Molecular Pharmaceutics*. 15 (2018) 4247–4256. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00650>.
- [55] L. Berthier, M. Ozawa, C. Scalliet, Configurational entropy of glass-forming liquids, *The Journal of Chemical Physics*. 150 (2019) 160902. <https://doi.org/10.1063/1.5091961>.

- [56] G. Adam, J.H. Gibbs, On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids, *The Journal of Chemical Physics*. 43 (1965) 139–146. <https://doi.org/10.1063/1.1696442>.
- [57] S. Vyazovkin, *Isoconversional kinetics of thermally stimulated processes*, Springer International Publishing, 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14175-6>.
- [58] J.C. Mauro, Y. Yue, A.J. Ellison, P.K. Gupta, D.C. Allan, Viscosity of glass-forming liquids, n.d. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0911705106.
- [59] F. Mallamace, C. Branca, C. Corsaro, N. Leone, J. Spooren, S.-H. Chen, H.E. Stanley, Transport properties of glass-forming liquids suggest that dynamic crossover temperature is as important as the glass transition temperature, *PNAS*. 107 (2010) 22457–22462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015340107/-/DCSupplemental>.
- [60] T. Moynihan, A.J. Easteal, J. Wilder, Glass Transition Temperature 2673 e of the Glass Transition Temperature on Heating and Cooling R, n.d.
- [61] R. Hilfiker, M. von Raumer, *Polymorphism in the pharmaceutical industry : solid form and drug development*, n.d.
- [62] Y.G. Maldonado, C.P. Barraza de la, S.A. Rodríguez A Humberto Castillejos E, B.G. Thomas, Estimation of Time-Temperature-Transformation Diagrams of Mold Powder Slags from Thermo-analysis of Non-Isothermal Crystallization, n.d.
- [63] J.A. Baird, B. van Eerdenbrugh, L.S. Taylor, A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99 (2010) 3787–3806. <https://doi.org/10.1002/jps.22197>.
- [64] R. Mizoguchi, H. Waraya, Y. Hirakura, Application of Co-Amorphous Technology for Improving the Physicochemical Properties of Amorphous Formulations, *Molecular Pharmaceutics*. 16 (2019) 2142–2152. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00105>.
- [65] L.I. Chambers, H. Grohgan, H. Palmelund, K. Löbmann, T. Rades, O.M. Musa, J.W. Steed, Predictive identification of co-formers in co-amorphous systems, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 157 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105636>.

- [66] K.T. Jensen, F.H. Larsen, K. Löbmann, T. Rades, H. Grohgan, Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 107 (2016) 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.020>.
- [67] E.O. Kissi, K. Khorami, T. Rades, Determination of stable co-amorphous drug–drug ratios from the eutectic behavior of crystalline physical mixtures, *Pharmaceutics*. 11 (2019). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120628>.
- [68] P.R. Couchman, F.E. Karasz, A Classical Thermodynamic Discussion of the Effect of Composition on Glass-Transition Temperatures, *Macromolecules*. 11 (1978) 117–119. <https://doi.org/10.1021/ma60061a021>.
- [69] J.A. Pomposo, I. Eguiazabal, E. Calahorra, M. Cort&zar, Glass transition behaviour and interactions in poly(p-vinyl phenol)/polymethacrylate blends, n.d.
- [70] R.K. Sodhi, Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective, *Cancer Therapy & Oncology International Journal*. 14 (2019). <https://doi.org/10.19080/ctoj.2019.14.555883>.
- [71] J.F. Cawthray, A.L. Creagh, C.A. Haynes, C. Orvig, Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides, *Inorganic Chemistry*. 54 (2015) 1440–1445. <https://doi.org/10.1021/ic502425e>.
- [72] R. Ilmi, M.S. Khan, Z. Li, L. Zhou, W.Y. Wong, F. Marken, P.R. Raithby, Utilization of Ternary Europium Complex for Organic Electroluminescent Devices and as a Sensitizer to Improve Electroluminescence of Red-Emitting Iridium Complex, *Inorganic Chemistry*. 58 (2019) 8316–8331. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b00303>.
- [73] A.C. Knall, M. Tscherner, N. Noormofidi, A. Pein, R. Saf, K. Mereiter, V. Ribitsch, F. Stelzer, C. Slugovc, Nonradiative deactivation of europium(iii) luminescence as a detection scheme for moisture, *Analyst*. 137 (2012) 563–566. <https://doi.org/10.1039/c1an15987a>.
- [74] B. Song, G. Wang, M. Tan, J. Yuan, A europium(III) complex as an efficient singlet oxygen luminescence probe, *Journal of the American Chemical Society*. 128 (2006) 13442–13450. <https://doi.org/10.1021/ja062990f>.

- [75] I. Nagorny, A. Mirochnik, A. Shishov, P. Zhikhareva, M. Babiy, R. Romashko, Terbium Complex Triboluminophore for Optical Sensorics, *Advanced Materials Research*. 1091 (2015) 31–34. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.1091.31>.
- [76] Z. Yu, W.K. Chan, T.T.Y. Tan, Neodymium-Sensitized Nanoconstructs for Near-Infrared Enabled Photomedicine, *Small*. 16 (2020). <https://doi.org/10.1002/sml.201905265>.
- [77] R. Xie, Y. Li, Z. Zhou, X. Pang, C. Wu, P. Yin, H. Li, A near-infrared excitation/emission fluorescent probe for imaging of endogenous cysteine in living cells and zebrafish, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 412 (2020) 5539–5550. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02812-4>.
- [78] G. Bao, Lanthanide complexes for drug delivery and therapeutics, *Journal of Luminescence*. 228 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2020.117622>.
- [79] R.B. Guerra, T.F. de Campos Fraga-Silva, J. Aguiar, P.B. Oshiro, B.B.C. Holanda, J. Venturini, G. Bannach, Lanthanum(III) and neodymium(III) complexes with anti-inflammatory drug sulindac: Synthesis, characterization, thermal investigation using coupled techniques TG-FTIR, and in vitro biological studies, *Inorganica Chimica Acta*. 503 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119408>.
- [80] S. Vyazovkin, A.K. Burnham, J.M. Criado, L. a. Pérez-Maqueda, C. Popescu, N. Sbirrazzuoli, ICTAC Kinetics Committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data, *Thermochimica Acta*. 520 (2011) 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2011.03.034>.
- [81] N. Koga, L. Favregeon, S. Kodani, Impact of atmospheric water vapor on the thermal decomposition of calcium hydroxide: A universal kinetic approach to a physico-geometrical consecutive reaction in solid-gas systems under different partial pressures of product gas, *Physical Chemistry Chemical Physics*. 21 (2019) 11615–11632. <https://doi.org/10.1039/c9cp01327j>.
- [82] P. Šimon, Considerations on the single-step kinetics approximation, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 82 (2005) 651–657. <https://doi.org/10.1007/s10973-005-0945-6>.

- [83] B. Ekawa, V.L. Stanford, S. Vyazovkin, Isoconversional kinetics of vaporization of nanoconfined liquids, *Journal of Molecular Liquids*. 327 (2021) 114824. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114824>.
- [84] S. Vyazovkin, A.K. Burnham, L. Faveregeon, N. Koga, E. Moukhina, L.A. Pérez-Maqueda, N. Sbirrazzuoli, ICTAC Kinetics Committee recommendations for analysis of multi-step kinetics, *Thermochimica Acta*. 689 (2020) 178597. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2020.178597>.
- [85] N. Sbirrazzuoli, Determination of pre-exponential factors and of the mathematical functions $f(\alpha)$ or $G(\alpha)$ that describe the reaction mechanism in a model-free way, *Thermochimica Acta*. 564 (2013) 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2013.04.015>.
- [86] A. Khawam, D.R. Flanagan, Solid-state kinetic models: Basics and mathematical fundamentals, *Journal of Physical Chemistry B*. 110 (2006) 17315–17328. <https://doi.org/10.1021/jp062746a>.
- [87] M.J. Starink, The determination of activation energy from linear heating rate experiments: A comparison of the accuracy of isoconversion methods, *Thermochimica Acta*. 404 (2003) 163–176. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(03\)00144-8](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(03)00144-8).
- [88] J.H. Flynn, The “temperature integral” - Its use and abuse, *Thermochimica Acta*. 300 (1997) 83–92. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(97\)00046-4](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(97)00046-4).
- [89] F. Birkelbach, M. Deutsch, S. Flegkas, F. Winter, A. Werner, NPK 2.0: Introducing tensor decompositions to the kinetic analysis of gas–solid reactions, *International Journal of Chemical Kinetics*. 51 (2019) 280–290. <https://doi.org/10.1002/kin.21251>.
- [90] L.C. Söğütöglu, F. Birkelbach, A. Werner, H. Fischer, H. Huinink, O. Adan, Hydration of salts as a two-step process: Water adsorption and hydrate formation, *Thermochimica Acta*. 695 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.tca.2020.178819>.
- [91] S. Vyazovkin, C.A. Wight, Estimating Realistic Confidence Intervals for the Activation Energy Determined from Thermoanalytical Measurements, *Analytical Chemistry*. 72 (2000) 3171–3175. <https://doi.org/10.1021/ac000210u>.
- [92] B. V L’vov, *Thermal Decomposition of Solids and Melts*, 2007.

- [93] N. Sbirrazzuoli, Determination of pre-exponential factor and reaction mechanism in a model-free way, *Thermochimica Acta*. 691 (2020) 178707. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2020.178707>.
- [94] W. Tang, Y. Liu, H. Zhang, C. Wang, New approximate formula for Arrhenius temperature integral, *Thermochimica Acta*. 408 (2003) 39–43. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(03\)00310-1](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(03)00310-1).
- [95] G.I. Senum, R.T. Yang, Rational approximations of the integral of the Arrhenius function, *Journal of Thermal Analysis*. 11 (1977) 445–447. <https://doi.org/10.1007/BF01903696>.
- [96] J. Málek, The kinetic analysis of non-isothermal data, *Thermochimica Acta*. 200 (1992) 257–269. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(92\)85118-F](https://doi.org/10.1016/0040-6031(92)85118-F).

3. Objetivos

3.1. Objetivos gerais

- Sintetizar coamorfos de valsartana;
- Sintetizar complexos de lantanídeos com valsartana.

3.2. Objetivos específicos

- Coamorfos:
 - Determinar as interações intermoleculares dos sistemas;
 - Elaborar o diagrama de transição vítrea das misturas;
 - Analisar a estabilidade dos coamorfos;
 - Determinar a relação entre interação intermolecular em coamorfos e energia de ativação da transição vítrea;
- Complexos de lantanídeos:
 - Estudar o comportamento térmico dos complexos em atmosfera oxidante e inerte;
 - Caracterizar os complexos com técnicas como FTIR, DRX e UV-Vis;
 - Determinar a influência do metal central (lantanídeos) no perfil de decomposição da valsartana.

Capítulo 1:

**Prospecção de condições (coformadores e metodologias)
para pesquisa de sistemas farmacêuticos
multicomponente de valsartana**

No estudo de formas sólidas multicomponente de Valsartana com coformadores selecionados, duas abordagens foram investigadas: cocristalização em solução e síntese de coamorfos.

Na investigação da viabilidade de formação de cocristais foi utilizada a metodologia proposta por ter Horst *et al.* [1]. Num primeiro passo desta abordagem buscou-se analisar a solubilidade dos compostos puros em acetonitrila. Após a determinação da solubilidade, misturas com a concentração de saturação dos compostos puros em temperaturas fixas foram realizadas. Por fim, a solubilidade destas misturas foi avaliada. Esta metodologia foi definida pelos seguintes critérios:

(1) o solvente utilizado (acetonitrila) foi escolhido a partir da pesquisa na literatura por solventes para cristalização da valsartana [2];

(2) foi utilizado um equipamento Crystal 16, da Technobis Crystallization Systems, para determinação das solubilidades seguindo metodologia da literatura [1];

(3) dois coformadores foram escolhidos para os testes, nicotinamida e 4,4'-bipiridina, que apresentam possibilidades de interação intermolecular com a valsartana por formação de heterossíntons distintos. A escolha do primeiro foi devida também a trabalhos já publicados que indicam a formação de coamorfos com ligação de hidrogênio com a nicotinamida [3], também publicada na patente CN108794418A, sob o nome de niacinamida (outra denominação para nicotinamida). Já o coformador, 4,4'-bipiridina, foi escolhido após testes utilizando síntese mecanoquímica e determinar se que houve interação através de ligação de hidrogênio entre a valsartana e o coformador.

Desta forma, buscou-se associar os sistemas escolhidos na forma de cocristais em contraponto a coamorfos encontrados na literatura e nos obtidos por síntese mecanoquímica.

Na segunda abordagem, síntese mecanoquímica de coamorfos, buscou-se encontrar novos coamorfos de valsartana com diferentes coformadores. Isto deve-se à capacidade antiplastificante da valsartana [4] a qual pode estabilizar outros compostos na fase amorfa, como observado em outros sistemas coamorfos da valsartana, por exemplo com aminoácidos [5]. Escolheram-se 3 coformadores, com diferentes possibilidades de interações intermoleculares com a valsartana: 4,4'-bipiridina, trimetoprim e *L*-prolina (Figura 7). A motivação para utilização destes coformadores é: (1) A 4,4'-bipiridina ($pK_a = 5,25$) é um composto modelo para síntese de sistemas farmacêuticos multicomponente e pode formar ligações de hidrogênio com a valsartana ($\Delta pK_a = 1,35$); (2) o trimethoprim ($pK_a = 7,12$) pode formar sais com a valsartana ($pK_a = 3,9$) devido a diferença de pK_a ($\Delta pK_a = 3,22$).

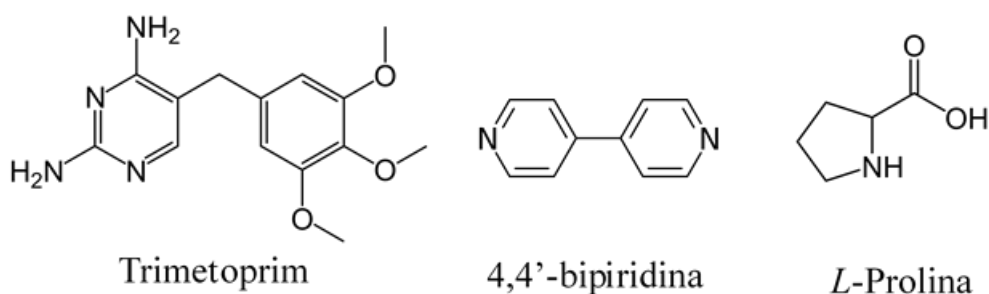


Figura 7 - Fórmula estrutural plana dos coformadores (trimetoprim, 4,4'-bipiridina e L-prolina)

1. Cristalização em solução

1.1. Valsartana

Como primeira etapa para compreensão do processo de cristalização da valsartana em acetonitrila, realizou-se a determinação da curva de solubilidade da valsartana utilizando-se o equipamento Crystal 16. O princípio da medida baseia-se na detecção da turbidez de uma solução ciclos de aquecimento e resfriamento, ou seja, durante o aquecimento de uma suspensão há a solubilização do composto, durante o resfriamento há a precipitação do composto. Desta forma quando, no processo de aquecimento, o meio se torna totalmente transparente (transmitância igual a 100%) é determinado o *Clear Point*, correspondendo a concentração analisada à solubilidade do composto a essa temperatura. Na etapa de resfriamento determina-se o *Cloud Point* quando é observada a turvação da solução. Esta temperatura indica o limite da zona metaestável para a concentração em análise. Nestes ensaios utilizou-se uma velocidade de varrimento de $[0,3] \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$, num intervalo de temperatura de -10 a 65 $^\circ\text{C}$.

Foram realizados ensaios com valsartana comercial, com valsartana cristalina obtida por cristalização em etanol e também com uma amostra obtida de *n*-heptano:éter etílico (1:1 V/V). Os difratogramas de raios-X do pó e as curvas de DSC das diferentes amostras são apresentados nas Figuras 8 e 9.

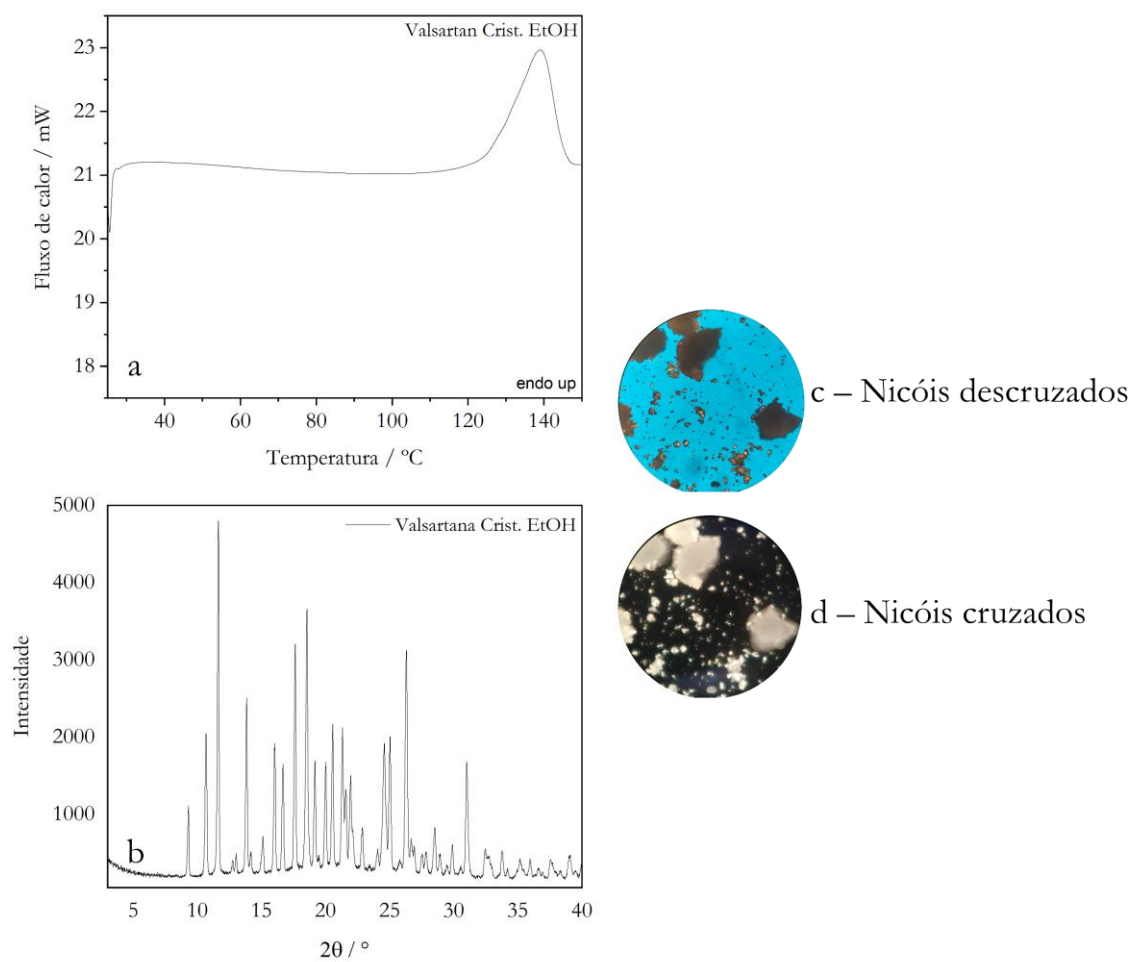


Figura 8 - Valsartana cristalizada em etanol: *a*, curva DSC; *b*, difratograma de raios-X de pó; *c* e *d*, microscopia ótica de luz polarizada

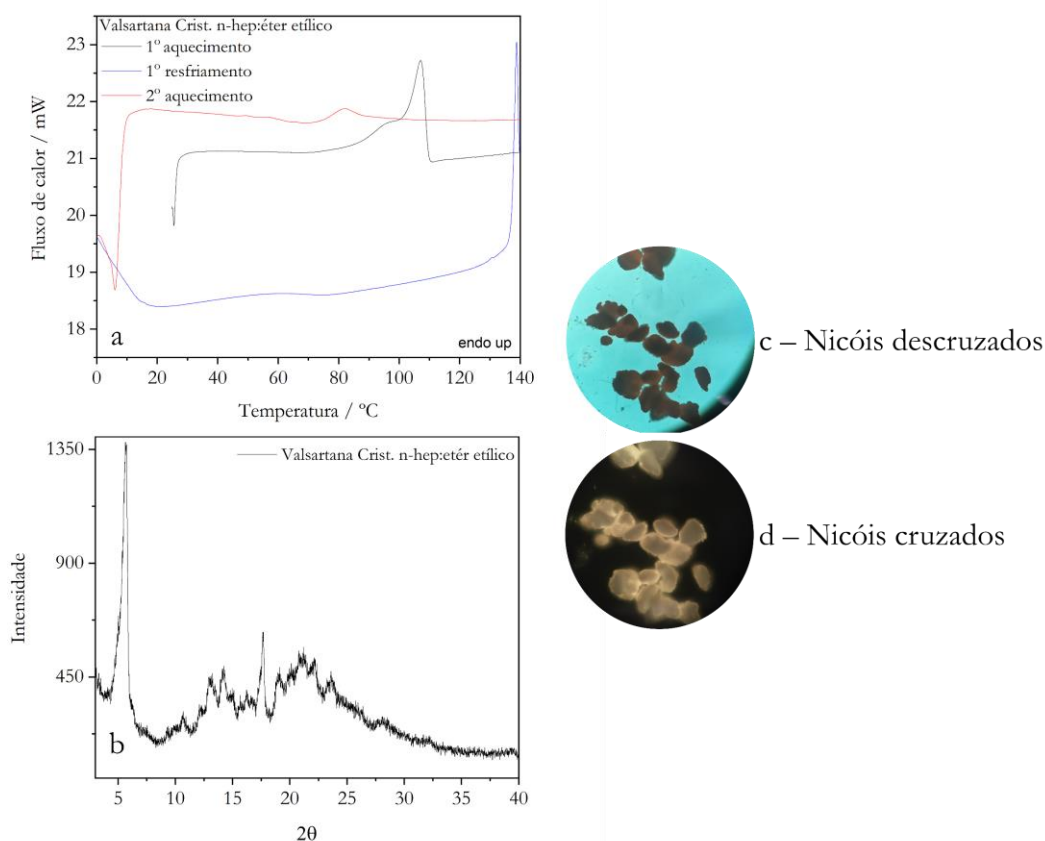
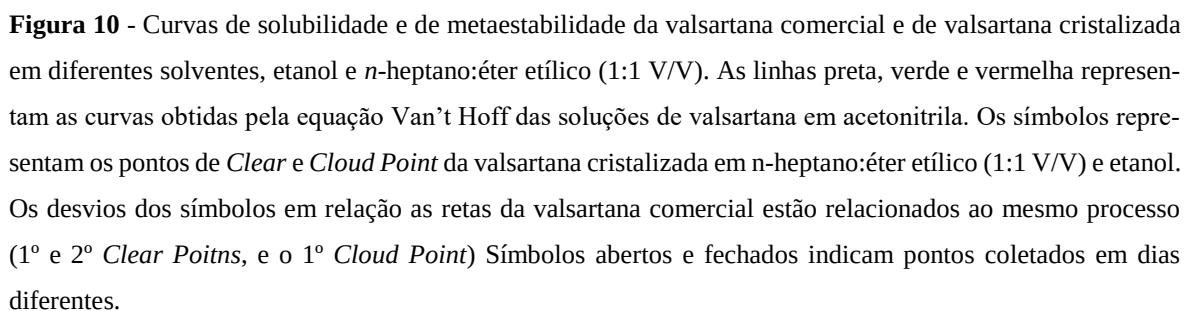


Figura 9 - Valsartana cristalizada em *n*-heptano:éter etílico (1:1 v/v): *a*, curva DSC; *b*, difratograma de raios-X de pó; *c* e *d*, microscopia ótica de luz polarizada

Assim, utilizando o Crystal 16 as curvas de solubilidade e metaestabilidade da valsartana foram obtidas (Figura 10). Pode-se observar que a solubilidade da valsartana comercial é similar, dentro do erro experimental, a encontrada para a valsartana cristalizada em etanol ou para valsartana cristalizada em *n*-heptano:éter etílico (1:1). A valsartana cristalizada em etanol (Figura 8) apresentou o mesmo padrão de difração da estrutura resolvida, publicada sob o CIF: KIPLIG. A valsartana cristalizada em *n*-heptano:éter etílico (1:1) (Figura 9) é um solvato com picos de difração pouco definidos. Comparando-se com os polimorfos da valsartana submetidos sob a patente US7105557, não foi possível determinar a similaridade do padrão de difração obtido com os treze padrões apresentados.

Durante os ciclos realizados no Crystal 16 para a determinação da curva de solubilidade da valsartana (Figura 10), a solubilidade do material precipitado no resfriamento é diferente do valor obtido para valsartana comercial, ou seja, um solvato de acetonitrila ou um novo polimorfo da valsartana é obtido durante o resfriamento. A análise

Zona Zona



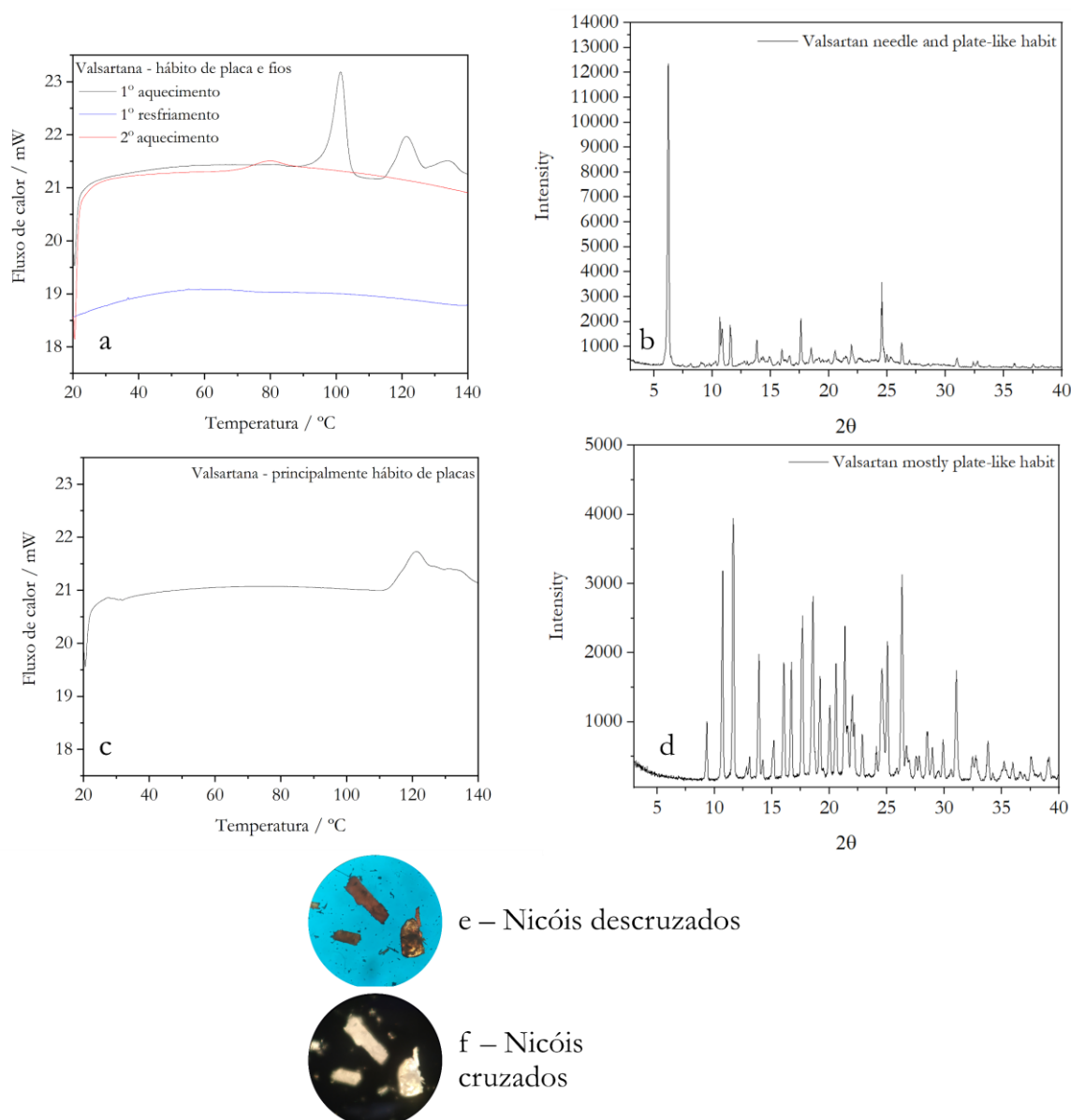


Figura 11 – Difratoograma de raios-X de pó dos cristais da valsartana com hábito de fios obtidos por cristalização em acetonitrilo à temperatura ambiente. *a*, curva DSC da valsartana com hábito de placa e fios; *b*, Difratoograma de raios-X de pó da valsartana com hábito de placa e fios; *c*, curva DSC da valsartana com hábito de placa; *d*, Difratoograma de raios-X de pó da valsartana com hábito de placa; *e* e *f*, microscopia ótica de luz polarizada

A separação dos dois polimorfos pode ser observada durante o aquecimento da amostra contendo os cristais com hábito de fios e placas na termomicroscopia. Desta forma, os cristais com hábito de fios presentes em 59 °C (Figura 12) fundem em aproximadamente 100 °C, permanecendo somente os cristais com hábito de placas (Figura 12).

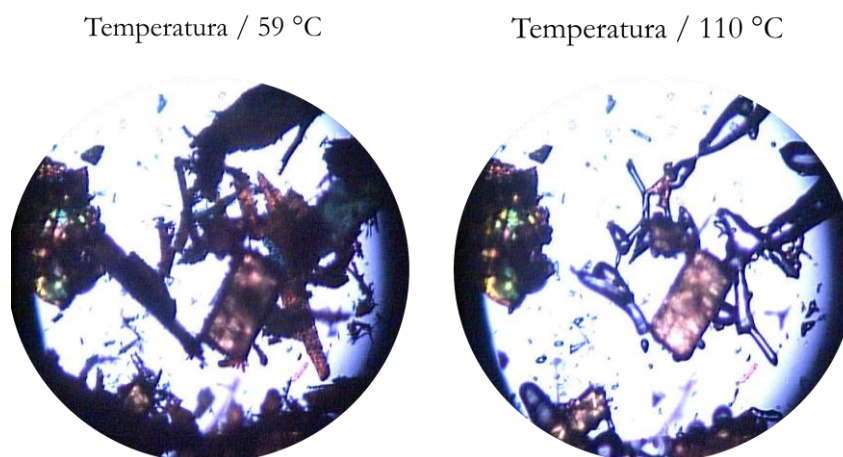


Figura 12 - Termomicroscopia dos cristais de valsartana com hábito de fios e placas a 59 e 110 °C

A presença dos polimorfos da valsartana durante o ciclo de aquecimento e resfriamento em acetonitrila distingue-se do observado na metodologia descrita para cristalização em solução de cocristais [6]. Assim, a presença de polimorfos com cinética de formação mais rápida pode afetar a formação dos cocristais como planejado pela metodologia aplicada.

1.2. Investigação de sistemas multicomponente de valsartana em acetonitrila

No caso da 4,4'-bipiridina, foram determinadas experimentalmente, pela metodologia descrita na seção anterior usando o equipamento Crystal 16, as curvas de solubilidade e metaestabilidade em acetonitrila, definidas pelas equações lineares obtidas para as concentrações analisadas (Figura 13). As concentrações escolhidas para preparação das misturas 4,4'-bipiridina + valsartana levaram em consideração a concentração de saturação na mesma temperatura. Segundo a metodologia proposta por ter Horst *et al.* [1], é identificada a formação de cocristais quando a temperatura de solubilização do precipitado formado durante o resfriamento é maior que a temperatura de saturação dos componentes iniciais.

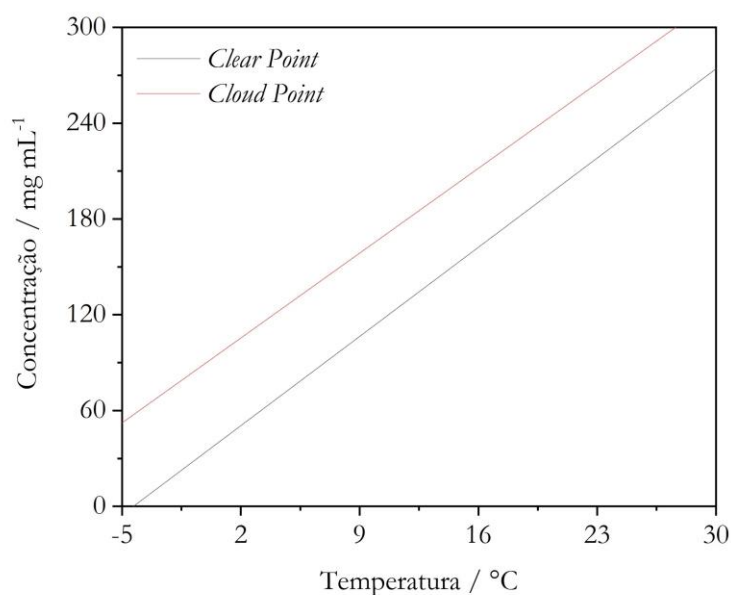


Figura 13 - Curva de solubilidade e metaestabilidade da 4,4'-bipiridina em acetonitrila

Desta forma, levando-se em conta os resultados apresentados nas Figuras 10 e 13 as concentrações em diferentes temperaturas foram selecionadas para determinar se há a possibilidade de cocristalização em solução, neste caso em acetonitrila. Houve a formação de um precipitado, porém a temperatura de solubilização (Tabela 5) foi menor que a esperada para um cocristal.

Tabela 5 - *Clear Point* das misturas de valsartana + 4,4'-bipiridina em acetonitrila, saturadas em ambos os componentes, em diferentes temperaturas, T_s .

Temperatura de saturação (T_s / °C)	<i>Clear Point</i> da mistura (°C)	Concentração de valsartana (mg mL ⁻¹)	Concentração de 4,4'-bipiridina (mg mL ⁻¹)
12,5	0,6	55,84	131,05
15,0	2,8	73,73	157,31
17,5	5	90,48	175,99
20,0	5,8	111,49	192,91

Como o esperado para um cocristal é que a temperatura de solubilização seja maior que a temperatura de saturação das misturas, i.e. uma solução a 20 °C deve ser saturada com 192,91 mg de 4,4'-bipiridina e 111,49 mg de valsartana em 1 mL de acetonitrila, então a temperatura de *Clear point* esperada do cocristal deve ser maior em 20 °C. Estes resultados

permitem concluir que não é esperado a formação de cocristais entre a valsartana e a 4,4'-bipiridina.

No caso das soluções valsartana + nicotinamida em acetonitrila houve a decomposição espinodal da solução, ou seja, durante o processo de resfriamento das soluções foi observado uma diminuição da transmitância da luz nas soluções, diminuição esta que atingiu 0% (não houve detecção do sinal do feixe de luz) seguido de aumento na transmitância das soluções durante o resfriamento. Confirmou-se a separação de fases retirando-se os frascos dos reatores em temperaturas próximas a -10 °C (Figura 14). Desta forma, para o sistema valsartana:nicotinamida em acetonitrila, as flutuações necessárias para cristalização não foram suficientemente rápidas propiciando a separação espinodal, separação entre uma fase rica em valsartana e nicotinamida e outra fase pobre valsartana e nicotinamida, ambas as quantidades não foram determinadas.

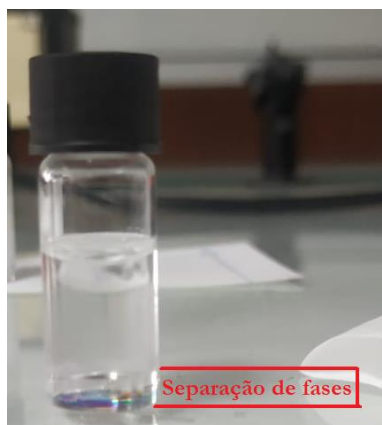


Figura 14 - Separação de fases em uma mistura de 163,85 mg de valsartana e 50,88 mg de nicotinamida em acetonitrila

Os resultados obtidos por esta metodologia permitiram retirar conclusões sobre a capacidade de formação de cocristais no caso do sistema valsartana + 4,4'-bipiridina e alertaram para dificuldades inerentes ao método. Deve-se ressaltar a influência que a escolha do solvente poderá ter na avaliação da capacidade de formação de cocristais e as dificuldades que podem advir da existência de polimorfismo dos compostos estudados.

2. Coamorfo de valsartana

A investigação da formação de cocristais foi também realizada por mecanoquímica. Realizou-se um *screening* utilizando como base a possibilidade de formação de cocristais sugerida pelo software COSMOquick [7,8] utilizando-se como um segundo critério moléculas que poderiam ter uma interação com a valsartana similar a presente no sistema valsartana:sacubitril (Entresto[®]), ou seja, π - π *stacking* ou interação com o ácido carboxílico

da valsartana. No caso do sacubitril a interação foi entre a amida do sacubitril e o ácido carboxílico da valsartana [9,10]. Desta forma, buscou-se compostos que pudessem realizar π - π *stacking* ou que sejam aceptores de ligação hidrogênio.

Os coformadores utilizados foram 4,4'-bipiridina, 1,2-bis(4-bipiridil)etano, 2,4-diaminopirimidina, pirazina, piperazina e trimetoprim. Foram testados outros coformadores que não eram similares no que diz respeito à interação presente no sistema valsartana:sacubitril, nomeadamente o pirogalol, a quercetina e a *L*-prolina. Os ensaios de mecanoquímica, sobre misturas equimolares, foram realizados com um moinho de bolas MM400 da Retsch, com vasos de aço de 10 mL e 2 esferas de aço de 7 mm, com frequência de 30 Hz por 30 minutos. A análise das misturas obtidas, por FTIR e XRPD, permitiu concluir que não se obtiveram cocristais em nenhum desses sistemas.

Dos coformadores testados os mais promissores para uma análise da influência das interações entre valsartana-coformador foram: (1) 4,4'-bipiridina - observou-se a formação de ligação de hidrogênio com a valsartana, que está na origem do aparecimento no espectro de infravermelho, das bandas com máximos em 1900 e 2400 cm^{-1} [11] (Figura 15); (2) trimetoprim - observou-se a ausência da banda referente ao estiramento do grupo carbonila do ácido carboxílico da valsartana e o aparecimento de bandas características deste grupo no íon carboxilato apontando para a formação de uma ligação iônica (Figura 16). Estes dois coformadores foram escolhidos para avaliar a formação e estabilidade de coamorfos com a valsartana. Estudou-se também o sistema binário valsartana+*L*-prolina, para o qual não foi possível identificar interações significativas.

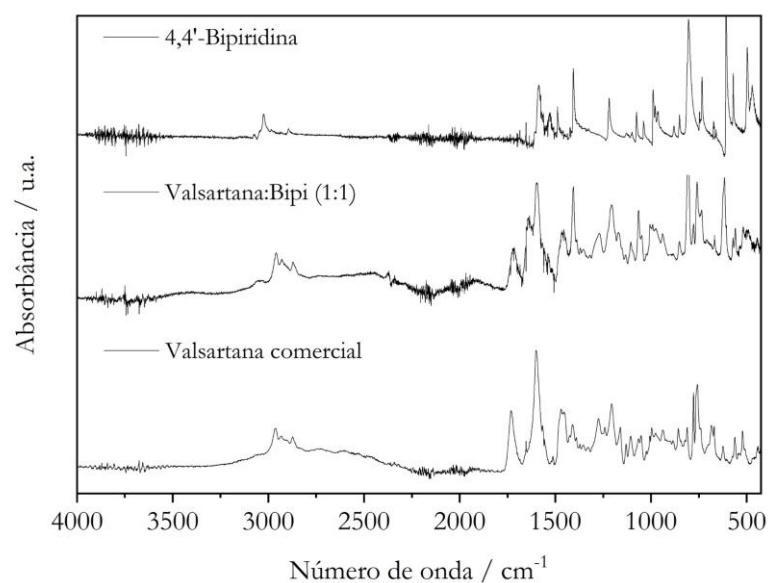


Figura 15 - Espectros no infravermelho dos compostos puros (valsartana e 4,4'-bipiridina) e do sistema na proporção 1:1, obtido por mecanoquímica.

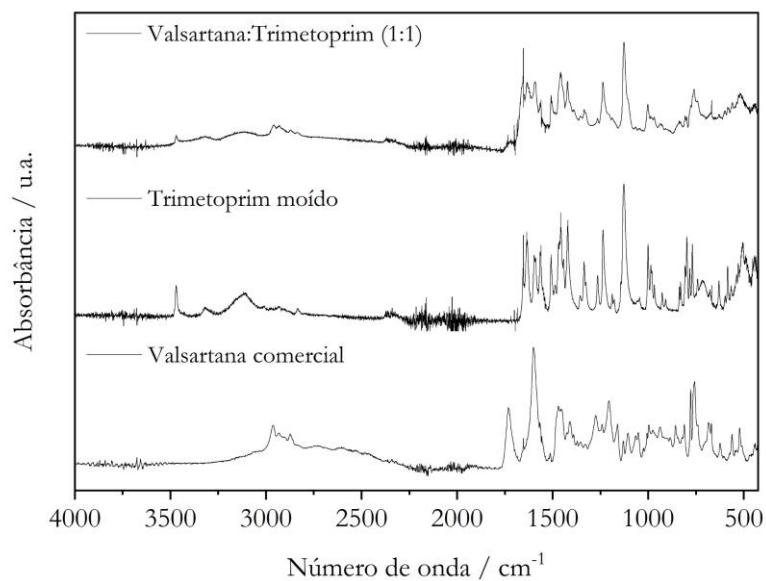


Figura 16 - Espectros no infravermelho com transformada de Fourier dos compostos puros (valsartana e trimetoprim) e do sistema na proporção 1:1, obtido por mecanoquímica.

Desta forma, estes três sistemas, com interações intermoleculares distintas foram testados para que seja determinado a influência das interações intermoleculares na formação de coamorfos. Para os três sistemas, as equações de previsão de Mizoguchi e Chambers

foram aplicadas (Tabela 6), sendo somente os resultados para os sistemas trimetoprim e 4,4'-bipiridina os que apresentaram os valores mais próximos do sugerido pelas previsões.

Tabela 6 - Previsão para a formação de coamorfos com valsartana

Coformador	Mizoguchi <i>et al.</i> 2019		Chambers <i>et al.</i> 2021
Trimetoprim	$\Delta \log P = 3,3$	$\Delta H_{mix} = -1,3$	COAM <i>value</i> = 0.67
4,4'-bipiridina	$\Delta \log P = 3,0$	$\Delta H_{mix} = -2,4$	COAM <i>value</i> = 0.53
L-Prolina	$\Delta \log P = 6,9$	$\Delta H_{mix} = -0,4$	COAM <i>value</i> = 0.08

Legenda: as cores indicam a adequação dos resultados em relação ao sugerido pelos autores, vermelho: maior que o valor sugerido por Mizoguchi e menor que o valor sugerido por Chambers; amarelo: valor intermediário ao sugerido por Chambers; verde: valor dentro das condições sugeridas por Mizoguchi e valor próximo ao sugerido por Chambers. Mizoguchi: $\Delta \log P \leq 6$ e ΔH_{mix} negativo; Chambers: COAM *value* próximo a um (1).

No que diz respeito ao sistema binário valsartana:L-prolina não foi possível, de fato, obter coamorfos, nas condições usadas neste trabalho, para qualquer das composições investigadas, como é visível nos difratogramas apresentados na Figura 17, em concordância com as previsões feitas pelas metodologias de Mizoguchi e Chambers. Ressalta-se que para este sistema os difratogramas das misturas apresentam sempre picos de difração característicos da L-prolina.

No caso dos sistemas valsartana:4,4'-bipiridina e valsartana:trimetoprim foram obtidos coamorfos, como previsto, que serão abordados no próximo capítulo.

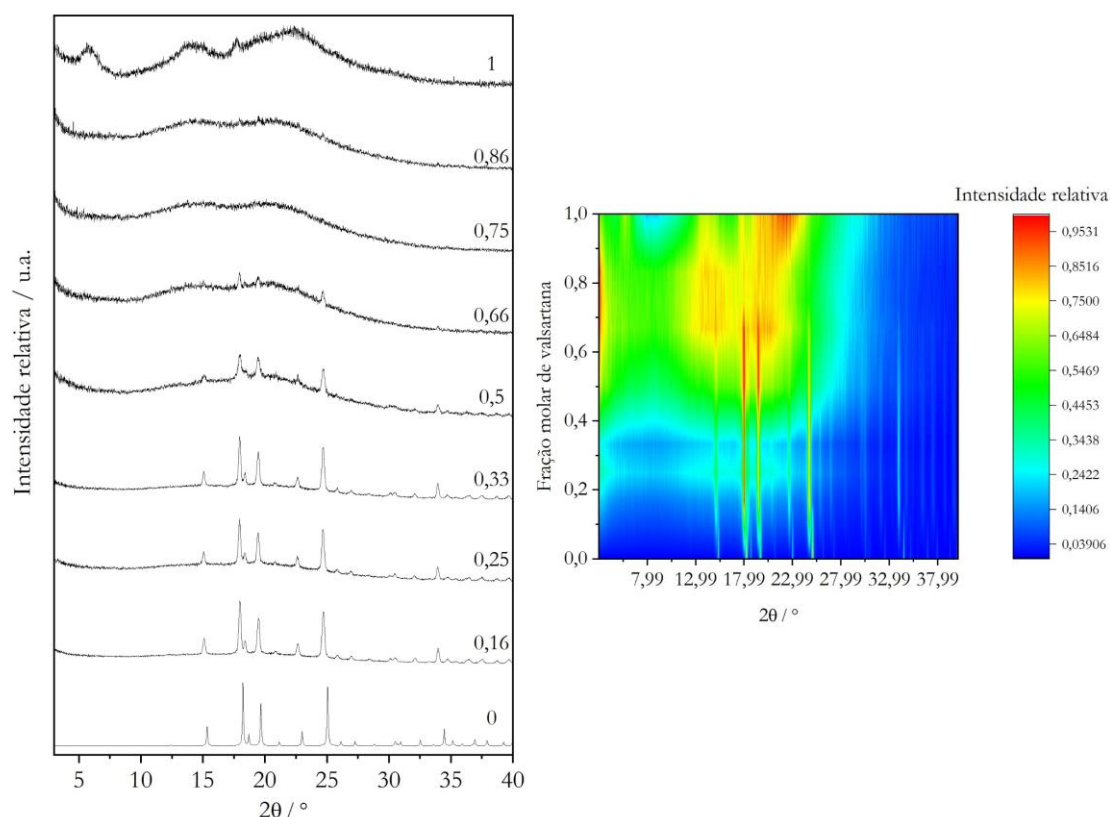


Figura 17 - Difratoograma de raios-X do pó das misturas de valsartana e *L*-prolina

Referências

- [1] J.H.T. Horst, M.A. Deij, P.W. Cains, Discovering new co-crystals, *Crystal Growth and Design*. 9 (2009) 1531–1537. <https://doi.org/10.1021/cg801200h>.
- [2] Y. Guinet, L. Paccou, F. Danède, P. Derollez, A. Hédoux, Structural description of the marketed form of valsartan: A crystalline mesophase characterized by nanocrystals and conformational disorder, *International Journal of Pharmaceutics*. 526 (2017) 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.067>.
- [3] M. Turek, E. Różycka-Sokołowska, M. Koprowski, B. Marciniak, P. Bałczewski, Role of Hydrogen Bonds in Formation of Co-amorphous Valsartan/Nicotinamide Compositions of High Solubility and Durability with Anti-hypertension and Anti-COVID-19 Potential, *Molecular Pharmaceutics*. 18 (2021) 1970–1984. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01096>.
- [4] A. Lodagekar, R.B. Chavan, N. Chella, N.R. Shastri, Role of Valsartan as an Antiplasticizer in Development of Therapeutically Viable Drug–Drug Coamorphous

System, Crystal Growth & Design. 18 (2018) 1944–1950. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00081>.

[5] Y. Huang, Q. Zhang, J.R. Wang, K.L. Lin, X. Mei, Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan, Pharmaceutical Development and Technology. 22 (2017) 69–76. <https://doi.org/10.3109/10837450.2016.1163390>.

[6] J.H.T. Horst, M.A. Deij, P.W. Cains, Discovering new co-crystals, Crystal Growth and Design. 9 (2009) 1531–1537. <https://doi.org/10.1021/cg801200h>.

[7] C. Loschen, A. Klamt, Solubility prediction, solvate and cocrystal screening as tools for rational crystal engineering, Journal of Pharmacy and Pharmacology. 67 (2015) 803–811. <https://doi.org/10.1111/jphp.12376>.

[8] Y.A. Abramov, C. Loschen, A. Klamt, Rational cofomer or solvent selection for pharmaceutical cocrystallization or desolvation, Journal of Pharmaceutical Sciences. 101 (2012) 3687–3697. <https://doi.org/10.1002/jps.23227>.

[9] C. Hu, F. Zhang, H. Fan, Evaluation of Drug Dissolution Rate in Co-amorphous and Co-crystal Binary Drug Delivery Systems by Thermodynamic and Kinetic Methods, AAPS PharmSciTech. 22 (2021) 1–9. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01864-0>.

[10] X.J. Liu, Y. Zhang, X.Z. Wang, Study on co-crystallization of lcz696 using in situ atr-ftir and imaging, Crystals. 10 (2020) 1–18. <https://doi.org/10.3390/cryst10100922>.

[11] A. Mukherjee, S. Tothadi, S. Chakraborty, S. Ganguly, G.R. Desiraju, Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study, CrystEngComm. 15 (2013) 4640–4654. <https://doi.org/10.1039/c3ce40286j>.

Capítulo 2:

Coamorfos de valsartana

Coamorphous systems of valsartan: Thermal Analysis contribution to evaluate intermolecular interactions effects on the relaxation

Bruno EKAWA^a, Ricardo António Esteves de CASTRO^{b,c}, Maria Ermelinda da Silva EUSÉBIO^{c,1}, Flávio Junior CAIRES^{a,d,1}

^a Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara, SP, Brazil

^b Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, P. 3000-548, Coimbra, Portugal

^c Coimbra Chemistry Center, Department of Chemistry, University of Coimbra, P. 3004-535, Coimbra, Portugal

^d Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, 17033-260 Bauru, SP, Brazil

Abstract

Coamorphous systems of valsartan with 4,4'-bipyridine and trimethoprim were evaluated in terms of stability, glass transition temperature of the mixtures with mole fraction of 0.16~0.86 of valsartan. The glass transition of the systems had a behavior outside the values predicted by the Gordon-Taylor equation, showing that Val-Bipy (hydrogen bonding between the components) had lower deviation and Val-Tri (ionic bonding between the components) had higher deviation. The lowest mole fraction, without apparent crystalline phase (2:1 Val-Bipy and 1:1 Val-Tri) and also the system was measured to be stable for up to one month and also did not crystallized during subsequent heating and cooling programs, were selected to evaluate the effective activation energy during the glass transition. Compared to pure valsartan the system with the lower glass transition temperature (Val-Bipy) presented the highest effective activation energy, and the system with the higher glass transition temperature (Val-Tri) presented an effective activation energy, except for conversions lower than 0.1.

Keywords: Valsartan; coamorphous; glass transition; isoconversional kinetics.

¹ Corresponding authors

E-mail address: quierme@ci.uc.pt (M. E. S. Eusébio)

Tel.: + 351 239 854450; fax: +351 239 827 703

E-mail address: caires.flavio@fc.unesp.br (F. J. Caires)

Tel.: +55 16 3301 9617; fax: +55 16 3322 7932.

1. Introduction

Valsartan, an antagonist of angiotensin II, is applied as an antihypertensive drug [1]. However, the drug has low aqueous solubility, being categorized as Class II in the Biopharmaceutical Classification System (BCS). Approaches to increase the solubility of valsartan have been made, culminating in the synthesis of the well-known cocrystal system of valsartan:sacubitril [2].

Nowadays, other approaches to increase the aqueous solubility of valsartan have been proposed, one of them being the formation of coamorphous systems [3–5]. Coamorphous systems are homogeneous non-crystalline phases made up of two or more low molecular weight components. They have the advantage of increased solubility, when compared to crystalline phases, due to a higher chemical potential of the components, showing a decrease in hygroscopicity, and higher physical stability when compared to a single component amorphous system, due to intermolecular interactions between the components [6–8]. Additionally, a higher drug loading capacity is possible when comparison is made with traditional amorphous solid dispersions that use polymers [9].

Methods of predicting the formation of coamorphous systems can be found in the literature [8,10], as well as approaches to predict the glass transition temperature as a function of composition [11–13] and of prediction of relaxation times [14]. A relationship between β -relaxation and physical stability was proposed [15]; However, to the best of our knowledge, the investigation of the activation energy of the α -relaxation by Differential Scanning Calorimetry have not been applied.

The activation energy determined by isoconversional kinetic methods can provide insights into a Vogel-Fulcher-Tammann (VFT) behavior of the system, allowing also to determine the fragility (m) of supercooled liquid [16–18].

In this work the formation of coamorphous binary systems of valsartan (Val) and the coformers 4,4'-bipyridine (Bipy) and trimethoprim (Tri) is investigated. These two compounds have different possibilities of intermolecular association with valsartan. The first one is a simple model coformer with a single type of hydrogen-bond acceptor group. Trimethoprim, a dihydrofolate reductase inhibitor, in addition to hydrogen bonding both as a donor and acceptor, may also give rise to salts with valsartan. For selected compositions of both systems the relationship between the results obtained from activation energies derived from the Advanced Isoconversional Method – Vyazovkin Method (VM) [19].

2. Experimental

2.1. Materials

Valsartan was acquired in a local drugstore (Bauru – SP – Brazil, lot 17C-B001-016992). The coformer used in the synthesis of the coamorphous systems were: trimethoprim (TCI and >98%), and 4,4'-bipyridine (Fluka and >99%).

The coamorphous systems were synthesized by neat mechanochemistry in a Retsch MM400 mill. Valsartan:4,4'-bipyridine were synthesized in 10 mL stainless steel jars with two 7 mm stainless steel spheres; the milling time was 30 min at 15 Hz. Valsartan:trimethoprim systems were synthesized in a 10 mL zirconia jar with 16 zirconia spheres (diameter 2 mm); the milling time was 30 min at 30 Hz. Mixtures with valsartan molar fractions of 0.16, 0.25, 0.33, 0.5, 0.66, 0.75, and 0.85 were investigated. Important to stress that the material of the jars and the frequency used in the experiments were chosen considering both the highest amorphization capability and the glass transition of the systems. Samples were kept in a dry environment after preparation (desiccator with P₂O₅).

2.2. Fourier-transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

Spectra were collected in Attenuated Total Reflection (ATR) mode, using a ThermoNicolet 380 Fourier transform infrared spectrometer, with a Smart Orbit Diamond ATR accessory. The FTIR spectra were recorded in the region between 4000-400 cm⁻¹, with 64 scans and a resolution of 2 cm⁻¹.

2.3. X-ray Powder Diffraction (XRPD)

X-ray powder diffractograms were obtained using a Rigaku MiniFlex 600 diffractometer, Cu K_α radiation ($\lambda = 1.541862 \text{ \AA}$) with a K_β radiation filter and a D/teX-Ultra high-speed detector. Silicon was used as external calibrant. Samples were placed in zero background holders that have a 4-mm-diameter × 100 μm deep depression in the middle. Spin was used to avoid preferential orientations.

2.4. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

A Pyris1 PerkinElmer calorimeter was used, with an intracooler unit at -25 °C (ethylene glycol–water 1:1 V/V cooling mixture), PerkinElmer 50 μL aluminum crucibles suitable for volatile substances. The analysis was performed with a 20 mL min⁻¹ nitrogen purge.

For the determination of the glass transition temperature as a function of composition, sample masses of about 2 mg were used. The temperature program includes a first heating run at 20 °C min⁻¹ until 120 °C (Valsartan:4,4'-bipyridine) or 140 °C

(Valsartan:Trimethoprim) with a hold of 10 min, followed by a cooling (until 20 °C)/ heating cycle at the same rate $|20| \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

For the isoconversional kinetics, the samples masses chosen were 15 mg to decrease the signal to noise ratio for reliable determination of the conversion. These masses were also used by other authors [16,17]. Heating and cooling rates of $\beta = |5|, |10|, |15|, |17.5|, \text{ and } |20| \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ were employed.

Glass transition temperatures, T_g , were determined as the onset of the step change in heat flow observed at the glass transition. All samples were measured in triplicate.

The temperature of the equipment was calibrated with certified reference materials (indium and phenyl salicylate) for each heating rate, and empty 50 μL aluminum crucibles were used for the baseline correction.

3. Results and Discussion

The results and discussion will be presented in the following order: (1) the coamorphous systems will be discussed in terms of thermal behavior (DSC), intermolecular interactions (FTIR), and presence of crystalline material in molar fractions (0.16~0.86); (2) after the preliminary definition of the systems, the glass transition temperature against molar fraction diagrams will be presented and discussed; (3) the systems chosen in the second step will be discussed in terms of the effective activation energy obtained by Advanced Isoconversional Method of Vyazovkin.

3.1. Coamorphous systems characterization

The DSC of the samples obtained after milling presented a small amount of adsorbed water, therefore tests made in closed crucibles and crucibles suitable for volatile substances resulted in glass transitions at different temperatures due to the plasticizing effect of water (Table S1, ESI). Therefore, the samples were kept in a desiccator with P_2O_5 to decrease the water content present in the samples. The samples analyzed in the following section had negligible amounts of adsorbed water.

The X-ray powder diffractograms obtained for valsartan:4,4'-bipyridine and for valsartan:trimethoprim mixtures are shown in Figures 1 and 2, respectively, and representative DSC curves shown in Figures 3 and 4. It is worth mentioning that, according to Mizoguchi *et al.* [20] and Chambers *at al.* [21] criteria, these binary systems are predicted to be potential coamorphous formers (Table S2, ESI).

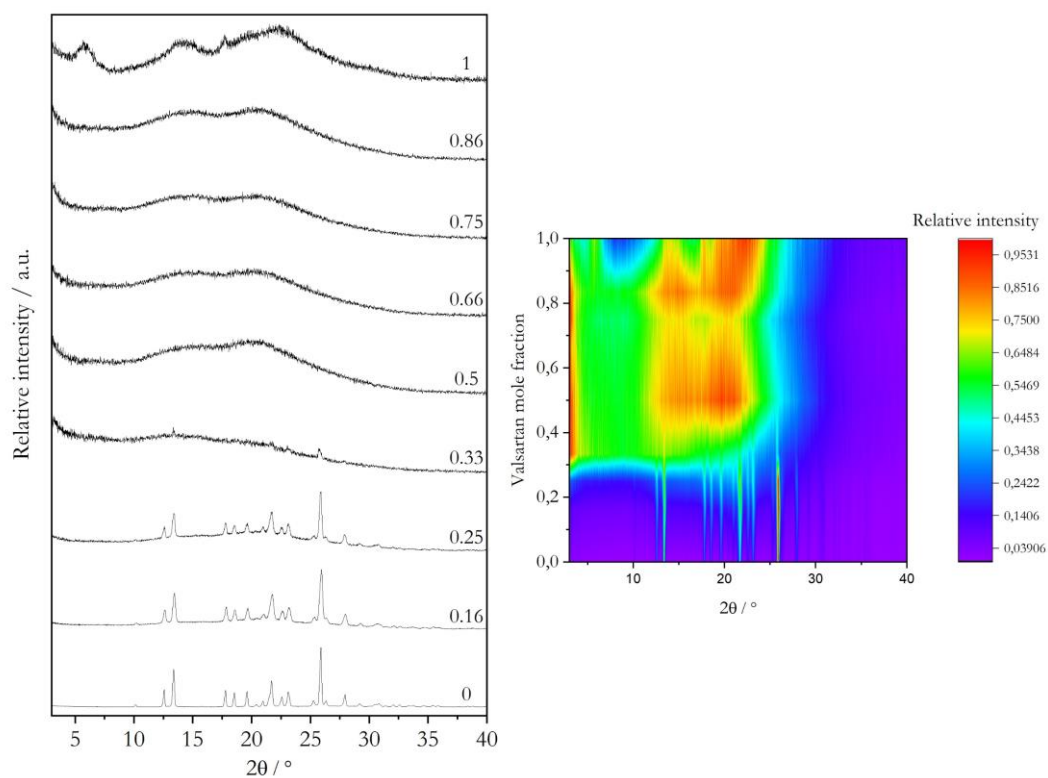


Figure 1 - XRPD of valsartan:4,4'-bipyridine system: the graphs are represented in terms of valsartan mole fraction

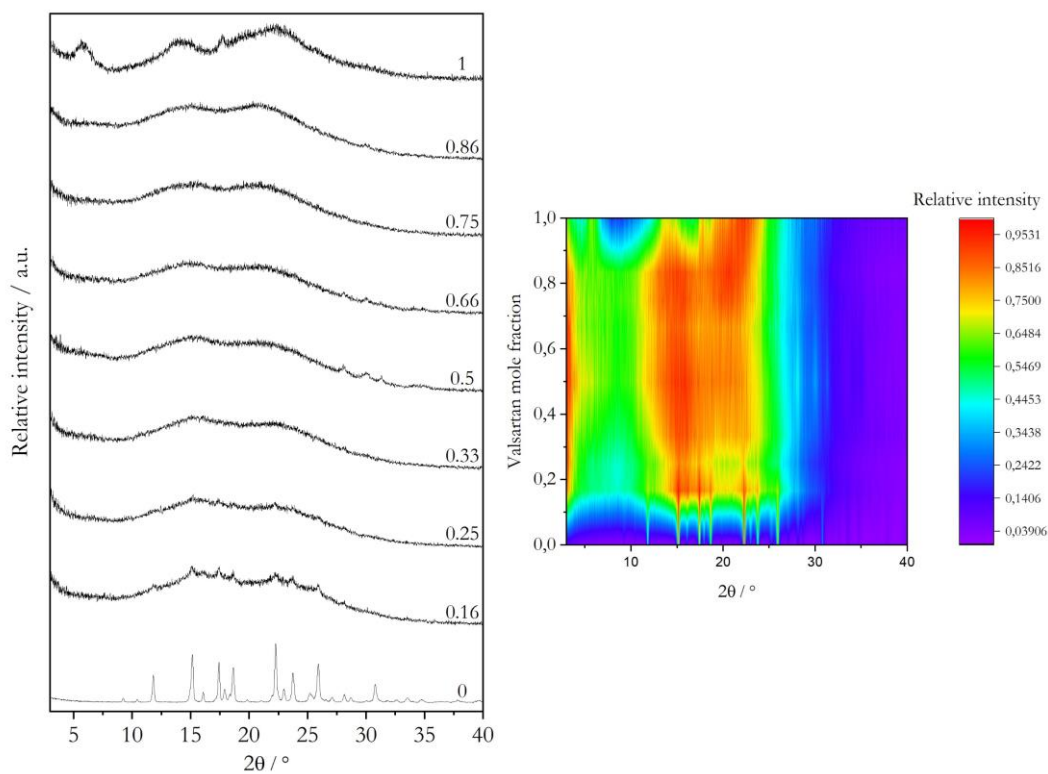


Figure 2 - XRPD of valsartan:trimethoprim system: the graphs are represented in terms of valsartan mole fraction

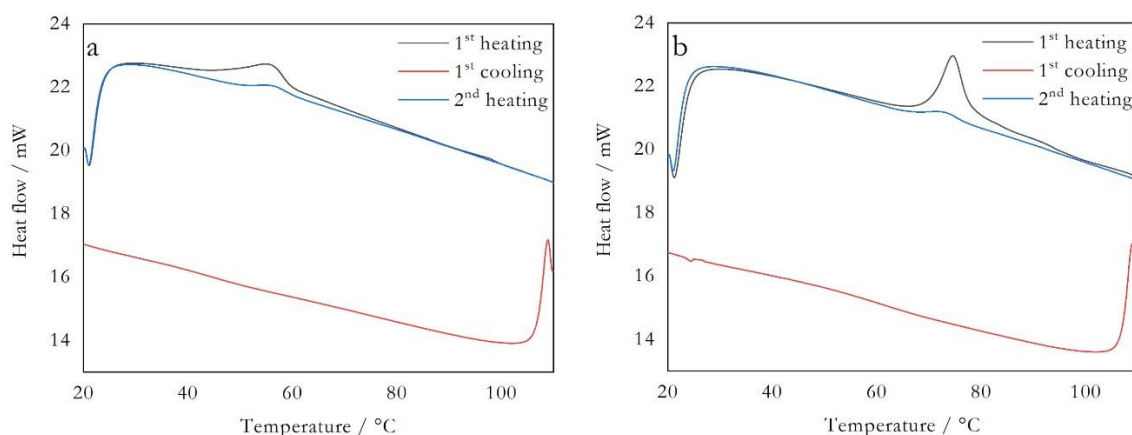


Figure 3 - DSC curve of valsartan:4,4'-bipyridine: a, 0.5; b, 0.66 mole fraction of valsartan

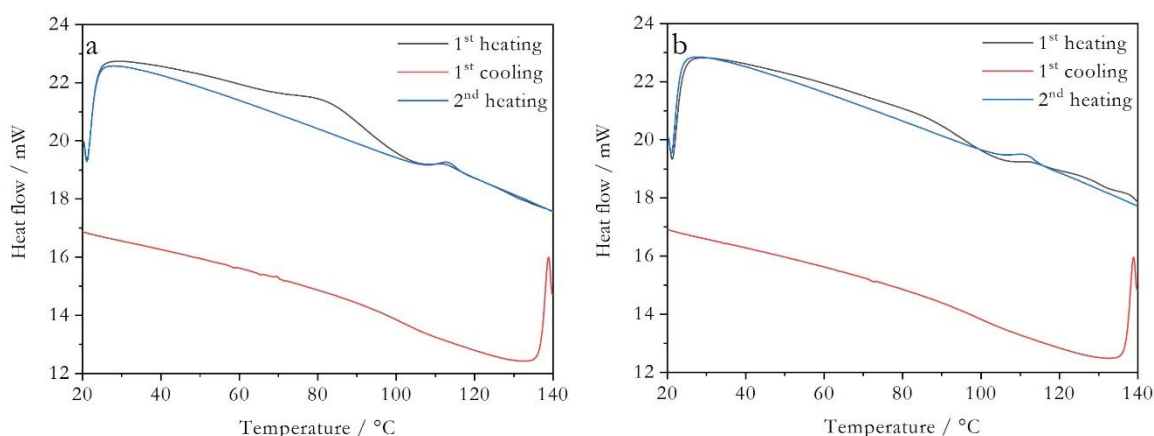


Figure 4 - DSC curve of Valsartan:4,4'-trimethoprim: a, 0.33; b, 0.5 mole fraction of valsartan

XRPD data confirm complete amorphization for valsartan compositions from 0.5 to 0.86 mole fraction in the valsartan:4,4'-bipyridine system, and 0.33 to 0.86, for valsartan:trimethoprim. A single glass transition event is observed in all DSC curves, as expected in a coamorphous system.

FTIR spectra of representative mixtures for each system are shown in Figures 5 and 6. The spectra allow characterization of the intermolecular interactions between valsartan and the cofomers in these coamorphous systems. Valsartan:trimethoprim system shows evidence of proton transfer from valsartan to trimethoprim, observed as the disappearance of the valsartan C=O carboxylic acid stretching band (1732 cm^{-1}) (Figure 5) and the appearance of the stretching bands ascribed to the symmetric and asymmetric bands of the carboxylate anion at 1506 and 1457 cm^{-1} , respectively. The pKa values of valsartan and trimethoprim are 3.9 [22–24] and 7.1 [25], respectively. A difference of base and acid pKa values higher than 3, as observed for this system, is prone to give rise to salts [26,27] which is also observed for

this system. As for valsartan:4,4'-bipyridine system, two broad bands related to hydrogen bonding between the nitrogen from the pyridine moiety and the carboxylic acid from valsartan appeared in the system: centered at 1920 and 2440 cm^{-1} (Figure 6) [28].

After a cycle of heating and cooling of the systems 50 °C above the glass transition, FTIR spectra were measured and no noticeable change were observed.

The FTIR spectrum of the samples before and after the temperature programs showed that the samples used as model systems for the evaluation of the effective activation energy presented: (1) different bonds, e.g. ionic (valsartan:trimethoprim) and hydrogen bonding (valsartan:4,4'-bipyridine); and (2) no significant changes in the FTIR spectrum, and therefore in the interaction between the molecules after the temperature program.

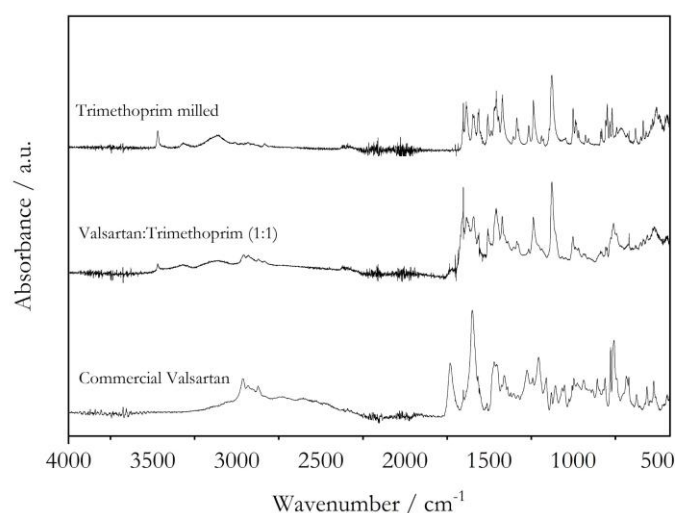


Figure 5 - Vibrational spectra of valsartan, trimethoprim and valsartan:trimethoprim (1:1) coamorphous mixture.

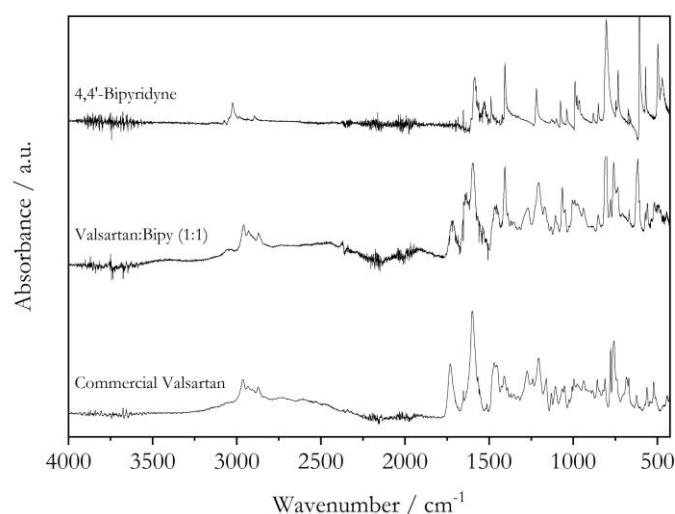


Figure 6 - Vibrational spectra of valsartan, 4,4'-bipyridine and valsartan: 4,4'-bipyridine (1:1) coamorphous mixture.

Knowing the interactions in the systems, the glass transition of the systems against the mole fraction of valsartan was compared to the glass transition predicted by the Gordon-Taylor equation [29], Eq. 1

$$T_g = \frac{\omega_1 T_{g,1} + k \omega_2 T_{g,2}}{\omega_1 + k \omega_2} \quad (35)$$

where T_g is the glass transition temperature of a mixture with weight fractions ω_1 and ω_2 of components 1 and 2, whose glass transition temperatures are $T_{g,1}$ and $T_{g,2}$, respectively. k is a parameter that can be estimated using the Simha-Boyer equation ($k = \rho_1 T_{g,1} / \rho_2 T_{g,2}$)

The Gordon-Taylor equation provides a better agreement with mixtures that present an additive behavior, i.e. solid dispersions with less energetic intermolecular interactions (van der Waals). However, behavior outside the Gordon-Taylor equation may provide insights into the interactions [11,12,18] or even, when the behavior is not too far from the predicted, appoint to a decrease or increase in the free volume.

An addendum should be placed at this point efforts to amorphize 4,4'-bipyridine and trimethoprim were made by cryo-milling – milling with stainless steel jars cooled in liquid nitrogen before and after 10 min of milling at 30 Hz to a total milling time of 30 min. However, the compounds could not be amorphized by this process. Therefore, the glass transitions for 4,4'-bipyridine and trimethoprim had to be predicted by “2/3 rule” and the linear relationship proposed by Baird [31], respectively. The melting temperatures of 4,4'-bipyridine and thrimethoprim, used in these calculations, are 111 °C and 195 °C, respectively, as determined in this work by DSC (Figure S1 and S2, ESI). The T_g values obtained for 4,4'-bipyridine and trimethoprim are -15.7 °C and 59.8 °C, respectively. For pure valsartan, the experimental glass transition temperature is 70.4 °C obtained in this work, however values of T_g between 65~78 °C can be found in the literature [32].

Although glass transition is dependent on the temperature program of both heating and cooling, and the density of the amorphous were estimated as 95% [33] of the crystalline ones [34,35], the values predicted could give insights on how the systems behave compared to the Gordon-Taylor equation.

The experimental glass transition temperatures as a function of composition are represented in Figure 7 (valsartan:trimethoprim) and 8 (valsartan:4,4'-bipyridine), showing that the systems do not follow the Gordon-Taylor equation. This is an expected behavior for system that are not additive, i.e. systems with charge transfer or hydrogen bonding [12]. The

deviation is particularly notorious for the valsartan:trimethoprim system, as expected for a salt [36].

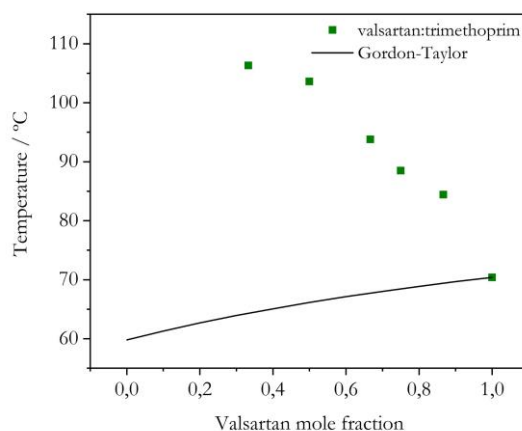


Figure 7 - Experimental glass transition temperature of valsartan:trimethoprim mixtures as a function of valsartan mole fraction; comparison with prediction by the Gordon-Taylor equation.

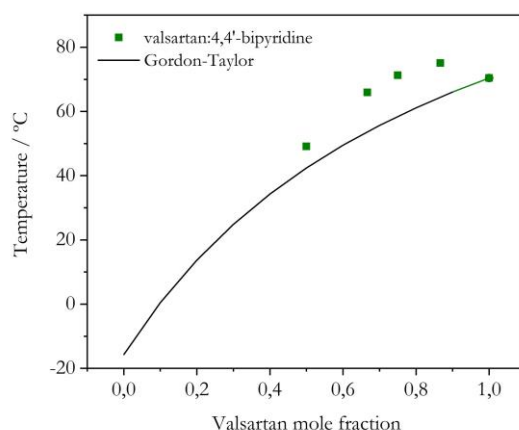


Figure 8 - Experimental glass transition temperature of valsartan:4,4'-bipyridine mixtures as a function of valsartan mole fraction; comparison with prediction by the Gordon-Taylor equation.

3.2. Physical stability of selected coamorphous mixtures

The mole fractions with expected stoichiometry with valsartan, (2:1) Val-Bipy and (1:1) Val-Tri, were selected for further investigation, namely to assess the physical stability in the conditions specified in section 2.1, and to evaluate the effective activation energy during the glass transition. These compositions correspond also to the expected stoichiometries for the valsartan:trimethoprim ionic interaction and for the $N_{\text{aromatic}} \cdots \text{HOOC}$ hydrogen bond interaction between valsartan and 4,4'-bipyridine, The X-ray powder diffractograms, collected after different periods of time, confirm the stability of these amorphous mixtures for a period of time at least up to one month.

3.3. Activation energy of glass transition for selected coamorphous mixtures

The activation energy of the processes occurring during the glass transition can be calculated by a combination of Moynihan approach to evaluate activation energy during glass transition – heating and cooling rates of the same magnitude – and the Advanced Isoconversional Method to evaluate the activation energy by calculating the conversion of the glass to supercooled liquid, α (Equation (36)) [37].

$$\alpha = \frac{(\Phi - \Phi_g)|_T}{(\Phi_l - \Phi_g)|_T} \quad (36)$$

where Φ is the heat flow value for the sample, Φ_g is the extrapolated heat flow of the glass, and Φ_l is the extrapolated heat flow of the supercooled liquid at a specific temperature. The activation energy can be calculated considering small sections of conversion and minimizing the summation in terms of the activation energy as shown in Equation (37).

$$\sum_i^n \sum_{j \neq i}^n \frac{J[E_\alpha, T_i(t)]}{J[E_\alpha, T_j(t)]} = n(n-1) = \Phi(E_\alpha) \quad (37)$$

Where, $J[E_\alpha, T_i(t)] = \int_a^b \exp - \frac{E_\alpha}{RT(t)} dt$ can be calculated using the trapezoidal rule.

This methodology was applied to the (2:1) Val-Bipy, (1:1) Val-Tri coamorphous mixtures and also to pure valsartan. The results obtained for pure valsartan (activation energy at glass transition = 309 kJ mol⁻¹ and dynamic fragility = 45) are in good agreement with those obtained by Diogo *et al.* (activation energy 328 kJ mol⁻¹ and dynamic fragility = 50) [38]. The effective activation energy of the systems (Figure 9) follows the pattern of glass transition: a decrease in the activation energy with increasing conversion. However, the energy barrier seems to be higher in the Val-Bipy system which has a lower glass transition temperature and an almost similar energy barrier for Val and Val-Tri system is determined.

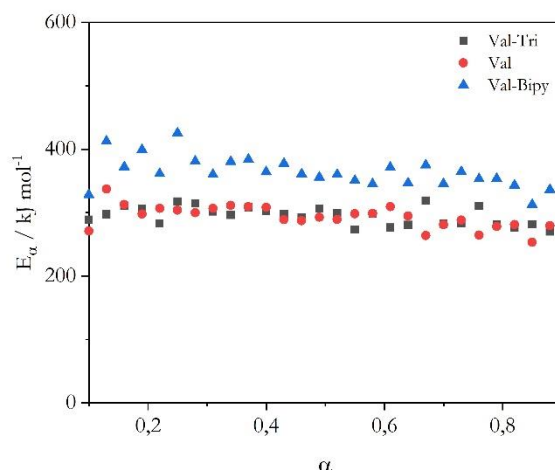


Figure 9 - Effective activation energy for the glass transition of valsartan, (2:1) Val-Bipy and (1:1) Val-Tri, coamorphous systems

The results give rise to some hypothesis about the properties of coamorphous systems: the viscosity and interactions in the coamorphous causes deviations in the viscosity of the matrix antiplasticizer compound; a lower viscosity will provide higher effective activation energy barrier, less overall interaction in the supercooled liquid and also a higher degree of free volume; higher interaction (i.e. ionic interaction) will provide an overall decrease in the effective activation energy barrier, as the rearrangement of ionic species have a tendency to be lower the energy barrier is also lower [39]. The (1:1) Val:Tri system had the same overall effective activation energy barrier compared to the pure component (valsartan).

4. Conclusion

Two coamorphous systems (Val-Bipy and Val-Tri) highly stable for the experimental conditions necessary to measure the effective activation energy of the glass transition were analyzed. The interaction between valsartan and 4,4'-bipyridine was by hydrogen bonding and the glass transition of the coamorphous systems with different mole fraction were lower than pure valsartan, but also deviated from the glass transition predicted by the Gordon-Taylor equation. The interaction between valsartan and trimethoprim were ionic interaction and the glass transition was many times higher than pure valsartan for some mole fraction (up to 100 °C for mole fraction of valsartan below 0.5). The effective activation energy of the mole fraction chosen 2:1 Val-Bipy system and 1:1 Val-Tri presented higher activation energy throughout the whole process (Val-Bipy) and almost similar (Val-Tri) throughout the whole process, except for conversion lower than 0.1. Therefore, probably a higher effective activation energy for the Val-Bipy system may be related to a higher viscosity due to a lower

glass transition temperature which requires more energy for the cooperative relaxation process.

5. Acknowledgements

The authors thank FAPESP (Proc. 2017/14936-9, 2018/12463-9 and 2018/24378-6), CNPq (Proc. 143246/2017-8), CAPES PrInt (Proc. 88887.582123/2020-00), and FCT (project UID/QUI/00313/2020) for financial support.

6. References

1. Wang L, Yan F. Trans and Cis Conformations of the Antihypertensive Drug Valsartan Respectively Lock the Inactive and Active-like States of Angiotensin II Type 1 Receptor: A Molecular Dynamics Study. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2018;58:2123–30.
2. Liu XJ, Zhang Y, Wang XZ. Study on co-crystallization of lcz696 using in situ atr-ftir and imaging. *Crystals*. 2020;10:1–18.
3. Lodagekar A, Chavan RB, Chella N, Shastri NR. Role of Valsartan as an Antiplasticizer in Development of Therapeutically Viable Drug-Drug Coamorphous System. *Crystal Growth and Design*. 2018;18:1944–50.
4. Turek M, Różycka-Sokołowska E, Koprowski M, Marciniak B, Bałczewski P. Role of Hydrogen Bonds in Formation of Co-amorphous Valsartan/Nicotinamide Compositions of High Solubility and Durability with Anti-hypertension and Anti-COVID-19 Potential. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18:1970–84.
5. Lodagekar A, Chavan RB, Mannava MKC, Yadav B, Chella N, Nangia AK, et al. Co amorphous valsartan nifedipine system: Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2019;139.
6. Shi Q, Moinuddin SM, Cai T. Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Elsevier B.V.; 2019;9:19–35.

7. Berry DJ, Steed JW. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2017;117:3–24.
8. Mizoguchi R, Waraya H, Hirakura Y. Application of Co-Amorphous Technology for Improving the Physicochemical Properties of Amorphous Formulations. *Molecular Pharmaceutics*. 2019;16:2142–52.
9. Shi Q, Moinuddin SM, Cai T. Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Chinese Academy of Medical Sciences; 2019;9:19–35.
10. Chambers LI, Grohgan H, Palmelund H, Löbmann K, Rades T, Musa OM, et al. Predictive identification of co-formers in co-amorphous systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;157.
11. Pomposo JA, Eguiazabal I, Calahorra E, Cortázar M. Glass transition behaviour and interactions in poly(p-vinyl phenol) polymethacrylate blends. *Polymer*. 1993;34:95–102.
12. Schneider HA. The Gordon-Taylor equation. Additivity and interaction in compatible polymer blends. *Die Makromolekulare Chemie*. 1988;189:1941–55.
13. Jensen KT, Larsen FH, Löbmann K, Rades T, Grohgan H. Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;107:32–9.
14. Phan AD, Knapik-Kowalczyk J, Paluch M, Hoang TX, Wakabayashi K. Theoretical model for the structural relaxation time in coamorphous drugs. *Molecular Pharmaceutics*. 2019;16:2992–8.
15. Kissi EO, Grohgan H, Löbmann K, Ruggiero MT, Zeitler JA, Rades T. Glass-Transition Temperature of the β -Relaxation as the Major Predictive Parameter for Recrystallization of Neat Amorphous Drugs. *Journal of Physical Chemistry B*. 2018;122:2803–8.
16. Dranca I, Bhattacharya S, Vyazovkin S, Suryanarayanan R. Implications of global and local mobility in amorphous sucrose and trehalose as determined by differential scanning calorimetry. *Pharmaceutical Research*. 2009;26:1064–72.

17. Vyazovkin S, Dranca I. Physical stability and relaxation of amorphous indomethacin. *Journal of Physical Chemistry B*. 2005;109:18637–44.
18. Vyazovkin S. *Isoconversional Kinetics of Thermally Stimulated Processes*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
19. Vyazovkin S. *Isoconversional kinetics of thermally stimulated processes. Isoconversional Kinetics of Thermally Stimulated Processes*. Springer International Publishing; 2015.
20. Mizoguchi R, Waraya H, Hirakura Y. Application of Co-Amorphous Technology for Improving the Physicochemical Properties of Amorphous Formulations. *Molecular Pharmaceutics*. American Chemical Society; 2019;16:2142–52.
21. Chambers LI, Grohgan H, Palmelund H, Löbmann K, Rades T, Musa OM, et al. Predictive identification of co-formers in co-amorphous systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2021;157.
22. Flesch G, Müller P, Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;52:115–20.
23. Cagigal E, González L, Alonso RM, Jiménez RM. pKa determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2001;26:477–86.
24. Ardiana F, Indrayanto G. Valsartan. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 2015;40:431–93.
25. Kennedy Neth NL, Carlin CM, Keen OS. Emerging investigator series: Transformation of common antibiotics during water disinfection with chlorine and formation of antibacterially active products. *Environmental Science: Water Research and Technology*. Royal Society of Chemistry; 2019;5:1222–33.
26. Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert MP, Roy L, Rodríguez-Hornedo N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2013. p. 101–25.

27. Cruz-Cabeza AJ. Acid-base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm*. Royal Society of Chemistry; 2012;14:6362–5.
28. Mukherjee A, Tothadi S, Chakraborty S, Ganguly S, Desiraju GR. Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study. *CrystEngComm*. 2013;15:4640–54.
29. Pomposo JA, Eguiazabal I, Calahorra E, Cort&zar M. Glass transition behaviour and interactions in poly(p-vinyl phenol)/polymethacrylate blends.
30. Kwei TK. Temperatures of polymer mixtures. *Journal of Polymer Science:Polymer Letter Edition*. 1984;22:307–13.
31. Baird JA, Van Eerdenbrugh B, Taylor LS. A Classification System to Assess the Crystallization Tendency of Organic Molecules from Undercooled Melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99:3787–806.
32. Moura Ramos JJ, Diogo HP. Thermal behavior and molecular mobility in the glassy state of three anti-hypertensive pharmaceutical ingredients. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry; 2017;7:10831–40.
33. Marsac PJ, Li T, Taylor LS. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. *Pharmaceutical Research*. 2009;26:139–51.
34. Koetzle TF, Williams GJB. The crystal and molecular structure of the antifolate drug trimethoprim (2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidine). A neutron diffraction study. *Journal of the American Chemical Society* [Internet]. 1976;98:2074–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00424a009>
35. Boag NM, Coward KM, Jones AC, Pemble ME, Thompson JR. 4,4'-Bipyridyl at 203K. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* [Internet]. 1999;55:672–4. Available from: <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0108270198016333>
36. Löbmann K, Laitinen R, Strachan C, Rades T, Grohgan H. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs - Part 2: Molecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2013;85:882–8.

37. Vyazovkin S, Dranca I. Physical stability and relaxation of amorphous indomethacin. *Journal of Physical Chemistry B*. 2005;109:18637–44.
38. Mauro JC, Yue Y, Ellison AJ, Gupta PK, Allan DC. Viscosity of glass-forming liquids [Internet]. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0911705106
39. Angell CA, Ngai KL, McKenna GB, McMillan PF, Martin SW. Relaxation in glassforming liquids and amorphous solids. *Journal of Applied Physics*. American Institute of Physics Inc.; 2000;88:3113–57.

Coamorphous systems of valsartan: Thermal Analysis contribution to
evaluate intermolecular interactions effects on the relaxation
Bruno EKAWA^a, Ricardo António Esteves de CASTRO^{b,c}, Maria Ermelinda da Silva
EUSÉBIO^{c,1}, Flávio Junior CAIRES^{a,d,2}

^a Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara, SP, Brazil

^b Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, P. 3000-548, Coimbra, Portugal

^c Coimbra Chemistry Center, Department of Chemistry, University of Coimbra, P. 3004-535, Coimbra,
Portugal

^d Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, 17033-260 Bauru, SP, Brazil

Supplementary material

Table S1 – Valsartan coamorphous systems glass transition on closed crucible

Valsartan mole fraction	Val-Tri / T _g (°C)	Val-Bipy / T _g (°C)
0.86	56.7	49.8
0.75	66.1	45.7
0.66	69.0	44.0
0.5	77.6	33.4
0.33	64.6	

² Corresponding authors

E-mail address: quierme@ci.uc.pt (M. E. S. Eusébio)

Tel.: + 351 239 854450; fax: +351 239 827 703

E-mail address: caires.flavio@fc.unesp.br (F. J. Caires)

Tel.: +55 16 3301 9617; fax: +55 16 3322 7932.

Table S2 – Valsartan coamorphous formation prediction

Coformer	Mizoguchi <i>et al.</i> 2019		Chambers <i>et al.</i> 2021
Trimethoprim	$\Delta \log P = 3,3$	$\Delta H_{mix} = -1,3$	COAM value = 0.67
4,4'-bipyridina	$\Delta \log P = 3,0$	$\Delta H_{mix} = -2,4$	COAM value = 0.53
L-Proline	$\Delta \log P = 6,9$	$\Delta H_{mix} = -0,4$	COAM value = 0.08

The colors show how adequate the results are following the procedures suggested by the authors. red: higher than the value suggested by Mizoguchi *et al.* or lower than the value suggested by Chambers *et al.*; yellow: an intermediate value than the suggested by Chambers *et al.*; green: values in agreement with the proposed by Mizoguchi *et al.* or a value close to the suggested by Chambers *et al.* Mizoguchi: $\Delta \log P \leq 6$ and ΔH_{mix} negative; Chambers: COAM value close to unity.

where, the parameters ΔH_{hb} , hydrogen bonding excesso enthalpy; AV. MW, average molecular weight; $\Delta TPSA$, average topological polar surface area; $\Delta(\delta d)$, $\Delta(\delta p)$, $\Delta(\delta h)$, Hansen parameter for dispersion, dipole-dipole interaction, hydrogen bonding; ΣHBC_{self} , sum of hydrogen acceptor and donor sites of each component; and $\Delta \mu$, the difference between the pseudo-chemical potential of the pure components. The parameters were obtained following the methodology suggested by Chambers *et al.* 2021, and the equation for the Predicted COAM Value:

PredictedCOAMvalue

$$\begin{aligned}
 &= (-0.123 \times \Delta H_{hb}) + (-0.136 \times \Delta H_{mix}) + (-0.00350 \times \Sigma HBC_{self}) \\
 &+ (0.00297 \times AV. MW) + (-0.00176 \times \Delta TPSA) + (0.0105 \times \Delta \mu) \\
 &+ (-0.0441 \times \Delta(\delta h)) + (-0.204)
 \end{aligned}$$

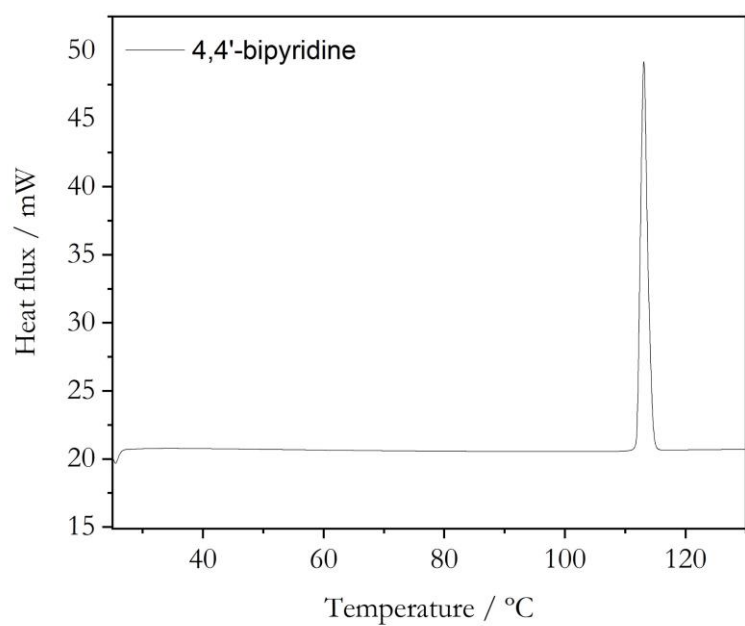


Figure S1 – DSC curve of pure 4,4'-bipyridine

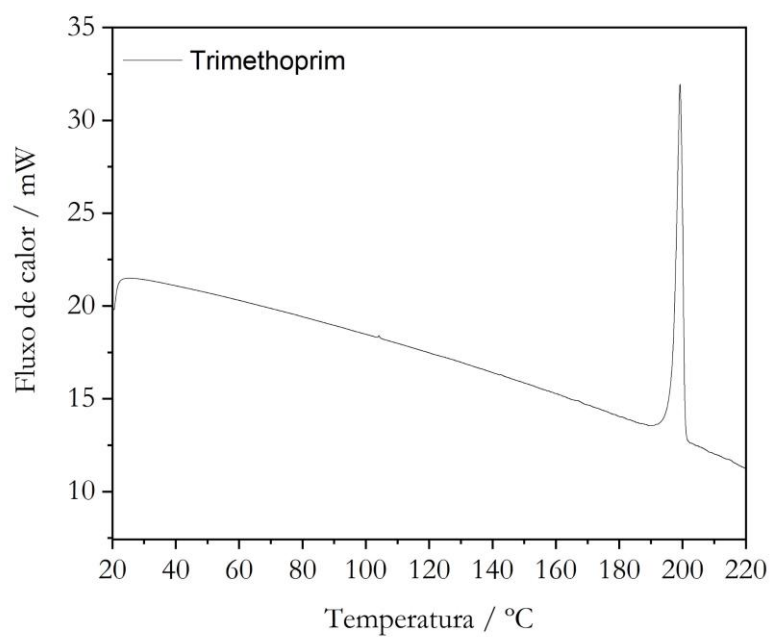


Figure S2 – DSC curve of pure trimethoprim

Capítulo 3

Complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes (La-Sm)

Publicado em Journal of Analytical and Applied Pyrolysis:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaap.2018.08.023>

New complexes of light lanthanides with the valsartan in the solid state:

Thermal and spectroscopic studies

Bruno Ekawa^a, Wilhan Donizete Gonçalves Nunes^a, José Augusto Teixeira^a, Marco

Aurélio Cebim^a, Elias Yuki Ionashiro^b, Flávio Junior Caires^{a,c3}

^aInstituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara, SP, Brazil

^bInstituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Goiânia, GO 74690-900, Brazil

^cFaculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, 17033-260 Bauru, SP, Brazil

Abstract

New lanthanides complexes with valsartan drug (H₂Val) with stoichiometry Ln₂(Val)₃·nH₂O (Ln = La, Ce, Pr, Nd and Sm) were obtained by reacting a solution of the lanthanide nitrate with a solution of valsartan sodium salt. The complexes were characterized by simultaneous thermogravimetry and differential scanning calorimetry (TG-DSC) in dry air and nitrogen atmospheres, Evolved gas analysis (EGA) by TG-DSC-FTIR, Elemental Analysis (EA), complexometry with EDTA, Fourier transform Infrared and Raman (FTIR and FT-Raman) spectroscopy, UV-Vis spectroscopy and Powder X-Ray Diffraction (PXRD). The thermal decomposition of the complexes differed in dry air atmosphere with four steps for Ce, five for La and Pr and six for Nd and Sm. In nitrogen atmosphere all the complexes had a similar behavior, with three mass loss steps up to 1000 °C, leading to the formation of a mixture of carbonized material and metal oxide. The main gaseous products released during the thermal decomposition of these compounds were nitrous oxide, carbon dioxide and carbon monoxide (in air atmosphere), ammonia, nitrous oxide, carbon dioxide, carbon monoxide, and an unsaturated ketone or a mixture of and unsaturated hydrocarbon and a ketone (in nitrogen atmosphere). The PXRD data suggest that the compounds are amorphous; the FTIR spectra suggests coordination of the ligand by the tetrazole ring, and by the carboxylate group as monodentate ligand; finally, the UV-Vis spectra of the Pr, Nd and Sm complexes provided information about the degree of covalence of each compound.

Keywords: Valsartan; light lanthanides; thermal analysis; evolved gas analysis.

³ Corresponding author.

Tel.: +55 16 3301 9617; fax: +55 16 3322 7932.

E-mail address: caires.flavio@fc.unesp.br (F. J. Caires)

1. Introduction

Valsartan (H_2Val), N-(1-Oxophentyl)-N-[[20-(1H-tetrazole-5-yl)[1,10-biphenyl]-4-yl] methyl]-L-valine (Figure 1), is an antihypertensive drug that acts on the type-II angiotensin receptor with multiple polymorphs and an amorphous form [1–4]. The solubility of this compound in water depends on the pH, being more soluble in solvents like ethanol and methanol [1,2]. In water the pK_a of the hydrogen from tetrazole ring and the carboxylic groups are 4.73 and 3.9 [1,5,6], respectively.

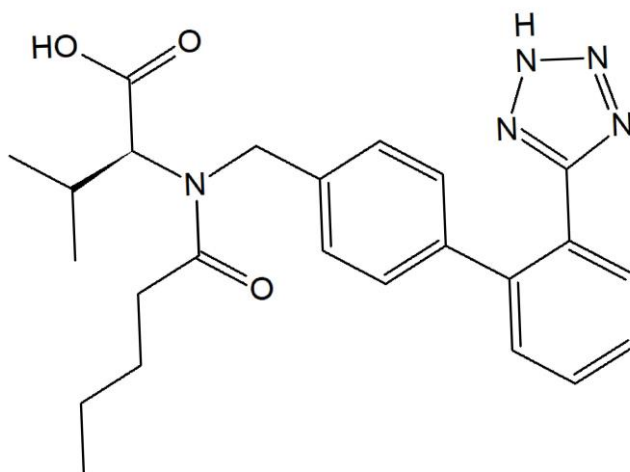


Figure 1 - Valsartan structural formula

Metal complexes play an important role in pharmacological applications being a useful tool to change or even improve the bioactivity, such as NSAIDs [7]. Consequently, there is a great interest in researching the chemistry of metal complexes with drugs or other ligands [8,9]. As a wide variety of drugs can be bound to metal centers, those metal complexes can be tested and potentially applied as anti-biotic drugs, cosmetics, theranostic, anti-cancer and many other functions [8,10].

Another interesting application of these type of compounds is as luminescent materials [11,12], as lanthanides have unfilled f -orbitals which enable f - f transitions, with europium having a range of luminescence which spawns from red to blue emissions depending on the ligand and the symmetry of the compound [13], or gadolinium and neodymium that have an excitation/emission in the near-infrared [9]. Exceptions are lanthanum and cerium, the first as a trivalent ion have filled orbitals, the second with one electron, $4f^1$, can presents the characteristic $4f$ - $5d$ transition [14]. However, the applicability

of lanthanide complexes isn't restricted to luminescent materials, being applied as theranostic [9,15,16] or catalytic compounds [17].

Many metal derivatives of tetrazoles were reported [18], one of those metal derivatives is losartan a molecule that pertains to the sartan group of compounds, which includes valsartan [19]. The complexes of Cu^{2+} , Zn^{+2} and Cd^{+2} and salts with Na^+ and K^+ with valsartan were reported [19–21]. Copper complexes were applied as antihypertensive and inhibitory effect on cellular proliferation [19], and antibacterial and anti-fungal studies were applied for zinc and cadmium complexes [20]. However, to the best of our knowledge, lanthanide complexes with valsartan were not described in literature so far. So, this paper aims to synthesize and characterize the valsartan complexes with light lanthanide ions by thermal analysis (TG-DSC) in dry air and nitrogen atmospheres, Differential Scanning Calorimetry (DSC), Evolved gas analysis (EGA), vibrational spectroscopy (FTIR and FT-Raman), UV-Vis Diffuse Reflectance Spectroscopy, Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Elemental Analysis (EA) and complexometry.

The knowledge of the physicochemical and structural properties of the new complexes formed is of great importance for future applications. The thermoanalytical and complementary techniques can be employed to determine characteristics of the materials such as polymorphism, thermal stability, hygroscopicity, transition and hydration enthalpies, stoichiometry, metal-ligand coordination sites and modes, and crystallinity [22–27].

2. Experimental

Valsartan was acquired in a local drugstore (Bauru – SP – Brazil, lot 17C-B001-016992). Aqueous 0.15 mol L^{-1} solution of valsartan sodium salt was prepared by treatment of an aqueous suspension of valsartan with 1 mol L^{-1} with sodium hydroxide solution ($\text{NaOH } 0.1 \text{ mol L}^{-1}$) up to pH 8.

Lanthanide nitrates 0.1 mol L^{-1} solutions were prepared from the corresponding metal oxides, except for Cerium, by treatment with hot concentrated nitric acid. The final solution pH was adjusted to 5.5 by adding diluted sodium hydroxide solution. Cerium(III) was used as its nitrate and 0.1 mol L^{-1} aqueous solution of this ions was prepared by direct weighing and dilution of the salt.

Solid-state compounds were obtained by adding with stirring 25.0 mL of the ligand solution to 25 mL of the respective metal ions solutions heated up to near ebullition. The solutions with the respective precipitates were maintained at room temperature, filtered through Whatman's n°40 filter paper, washed with distilled water, until elimination of nitrate

ions (qualitative test with diphenylamine/H₂SO₄ solution). The precipitate was then dried at 80 °C in a forced air oven for 12h and kept in a desiccator over anhydrous calcium chloride.

In the solid-state the content of lanthanide ions, hydration water and ligand were determined from TG curves. The metal ions were also determined by complexometric titration with standard EDTA solutions after calcination the compounds to the respective oxides and their dissolution in hydrochloric acid solution [14].

Carbon, hydrogen and nitrogen contents were determined by microanalytical procedures, with CHN Elemental Analyzer from Perkin Elmer, model 2400 and by stoichiometric calculations based on the mass losses of TG curves, since the thermal decomposition of the compounds lead to formation of residues with known stoichiometry (oxides).

Simultaneous thermogravimetry and differential scanning calorimetry (TG-DSC) curves were obtained in a TG-DSC STAR^e system from Mettler-Toledo. The analyses were performed in two different atmospheres (dry air and N₂) with flow rate of 50 mL min⁻¹. A heating rate of 10 °C min⁻¹ was adopted, with samples weighing about 10 mg, heated from 30 to 1000 °C. Alumina crucibles (70 µL) were used for recording the TG-DSC curves.

The DSC curves were obtained using a DSC Q10 from TA Instruments. The purge gas was dry air, flow rate of 50 ml min⁻¹. Heating rate of 20 °C min⁻¹ was adopted, with sample weighing about 2 mg. Aluminum crucible with perforated cover was used for recording the DSC curves.

The identification of the gaseous products evolved during the thermal decomposition, was carried out using a TG-DSC 1 Mettler-Toledo coupled to a FTIR spectrophotometer Nicolet with gas cell and DTGS KBr detector. The furnace and heated gas cell (250 °C) were coupled through a heated (225 °C) 120 cm stainless steel transfer line with diameter of 3.0 mm, purged with dry air or N₂ (50 mL min⁻¹). The FTIR spectra were recorded with 16 scans per spectrum at a resolution of 4 cm⁻¹. The identification of the gaseous products was based on the reference spectra available in the spectrometer's software (OMNIC 8.0) and literature data.

The X-Ray powder diffraction patterns were obtained by using a Siemens D-5000 X-Ray diffractometer, employing Cu K α radiation (λ = 1.541 Å and setting of 40 kV and 20 mA).

The attenuate total reflectance infrared spectra for valsartan, valsartan sodium salt and its lanthanide complexes were acquired on a Nicolet IS 10 FTIR spectrophotometer,

using ATR accessory with Ge window. The FTIR spectra were recorded in the region between 4000-650 cm^{-1} , with 64 scans and a resolution of 4 cm^{-1} .

The FT-Raman spectra were obtained in a Bruker Optics equipment, Vertex 70 with Raman II module, 1064 nm laser with 100 mW maximum power, with 256 scans from 3500-250 cm^{-1} . The UV-Vis spectra were obtained in a Perkin Elmer Lambda 1050 from 200-850 nm in integrating sphere diffuse reflectance mode and resolution of 2 cm^{-1} .

3. Results and Discussion

3.1. Thermal analysis of Valsartan Drug (H_2Val) and its sodium salt (Na_2Val)

3.1.1. Valsartan Drug (H_2Val)

The TG-DSC curves and EGA in dry air and N_2 atmosphere are shown in Figure 2. For both atmospheres these curves show mass loss in four steps and thermal stability up to 168 $^{\circ}\text{C}$. Moreover, these curves show that the thermal behavior is little influenced by the atmosphere used, at least until the third step of mass loss.

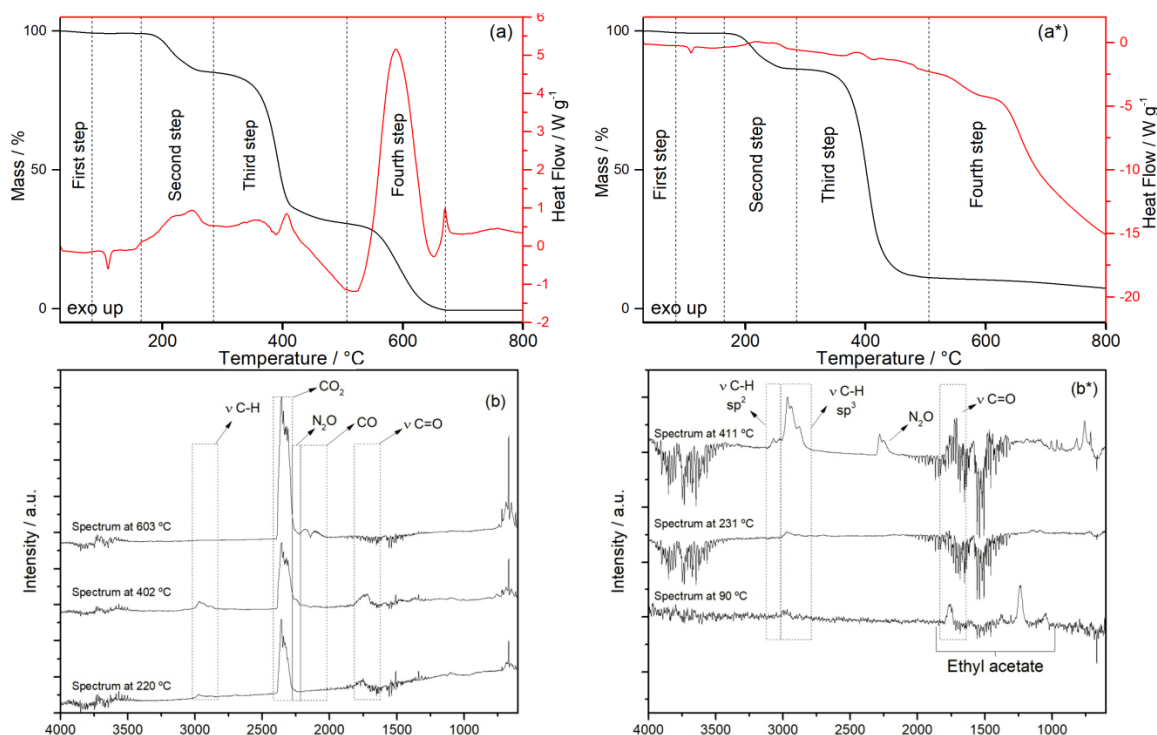


Figure 2 - TG-DSC curves of H_2Val in dry air (a) and nitrogen atmosphere (a*), and FTIR spectra of the evolved gaseous products at specific temperatures in dry air (b) and nitrogen atmosphere (b*)

The first mass loss step between 30 - 85 $^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 0.85\%$ (air) and 0.8% (N_2)), without thermal event on the DSC curve, is attributed to evaporation of residual ethyl acetate,

as shown by the spectra collected in this temperature range (Figure 2 *b**), in disagreement with the water loss previously reported [4].

The second step of mass loss between 165 - 285 °C is very similar in both atmospheres, corresponding to the small exothermic event in the DSC curve, is attributed to the beginning of the thermal decomposition of the compound, probably due to loss of the alkyl group (C₄H₉) of the amide ($\Delta m_{\text{Theor.}} = 13.01\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 14.20\%$ (air) and 12.85% (N₂)), in disagreement with the reported (C₅H₈O) [21]. The results of EGA also support this hypothesis, since in N₂ atmosphere only bands characteristic of the C–H stretching modes (ν C–H sp³) were observed in the IR spectra (Figure 2 *b**). In dry air atmosphere, only bands associated to the vibrational modes of CO₂ molecules were identified, probably because the released hydrocarbon is oxidized by the O₂.

The third step of mass loss between 285 - 505 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 54.17\%$ (air) and 74.85% (N₂)), corresponding to small endo and exothermic events in the DSC curve, suggests a complex thermal decomposition mechanism of the intermediate formed in the previous step, with release of nitrous oxide and compounds containing an unsaturated hydrocarbon, a saturated hydrocarbon, and a ketone compound; a mixture of those, and/or the release of an unsaturated ketone compound, since bands associated with the vibrational stretching modes of C–H sp³, C – H sp², C=O and N=O were identified in the spectra of the gaseous products (Figure 2 *b**).

The last step of mass loss between 505 - 670 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 30.7\%$ (air)) and 505 $\geq$ 800 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 3.9\%$ (N₂)), corresponding to a large exothermic peak in the DSC curve in air atmosphere and without thermal event in the DSC curve in N₂ atmosphere, is attributed to oxidation of carbonized material and/or gaseous products released and a slow pyrolysis process, respectively. The main gaseous products identified in this step were CO, CO₂, and N₂O (air); CO₂, CO, and N₂O (N₂).

The bands observed between 4000 - 3500 cm⁻¹ are related to background subtraction, and this signal is attributed to the water present in the atmosphere used. Thus, at higher temperatures, a negative signal is observed because the water concentration is higher in the background.

3.1.2. Valsartan Sodium salt (Na_2Val)

The TG-DSC curves in dry air and N_2 atmosphere are shown in Figure 3, *a* and *b*, respectively. These curves show mass losses in four steps in dry air and nitrogen atmosphere with mass loss occurring up to 800 °C. The first step of mass loss occurs between 30 - 145 °C, corresponding to a small endotherm in the DSC curve, is attributed to 4.5 H_2O ($\Delta m_{\text{Theor.}} = 8.35\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 8.5\%$ (air) or 7.85% (N_2)). The anhydrous compound is thermally stable up to 300 °C (air) or 310 °C (N_2). The second step of mass loss occurs between 300 - 490 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 47.40\%$ (air) or 62.70% (N_2)), corresponding to small consecutive endothermic and exothermic events in the DSC curve, which suggests a complex thermal decomposition mechanism of the compound. The last step of mass loss between 490 - 800 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 23.1\%$ (air) or 8.7% (N_2)), corresponding to a large exothermic event (air) or an endotherm (N_2) at the end of the step in the DSC curve, is attributed to the oxidation (air) and pyrolysis (N_2) of the carbonized material formed in the previous step.

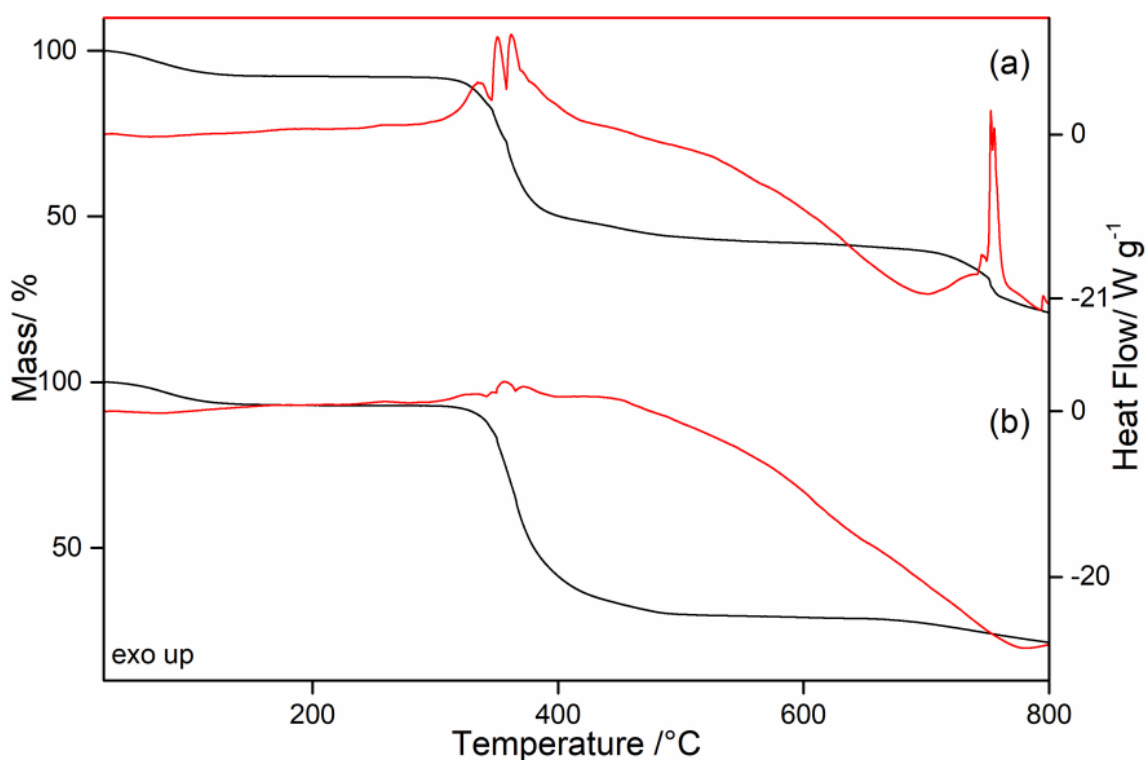


Figure 3 - Simultaneous TG-DSC curves of the compounds, black line: TG and red line: DSC, (a) Na_2Val in dry air and (b) Na_2Val in nitrogen atmosphere

3.2. Lanthanides complexes

3.2.1. Analytical results

The analytical and thermoanalytical (TG) data of the synthesized compounds are shown in Table 1. These results permitted to establish the stoichiometry of these compounds, which are in agreement with the general formula $\text{Ln}_2(\text{Val})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, where Ln represents the lighter trivalent lanthanides (La to Sm, except Pm), Val is valsartan dianion and $n = 5.0$ (Sm), 5.5 (La), 6.0 (Pr), 6.5 (Ce) and 7.0 (Nd). This stoichiometry is in agreement with other studies found in the literature [20], where the drug valsartan is in the form of dianion. The XRD shows that the compounds are amorphous (Figure S1). The DSC shows that even in higher heating rate ($20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$), the dehydration occurs as a slow process (Figure S2).

Table 1 - Analytical and thermoanalytical (TG) results for the Ln₂(Val)₃·nH₂O compounds

Compound	Metal oxide (%)			Val(lost) (%)		H ₂ O (%)		C (%)			N (%)			H (%)			Final Residue
	Calc.	EDTA	TG	Calc.	TG	Calc.	TG	Calc.	EA	TG	Calc.	EA	TG	Calc.	EA	TG	
La ₂ (Val) ₃ ·5.5H ₂ O	19.42	19.78	19.19	74.67	74.69	5.91	6.12	51.54	51.02	51.68	12.53	12.09	12.46	5.90	5.55	5.92	La ₂ O ₃
Ce ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	20.27	19.27	20.29	72.83	72.74	6.90	6.97	50.92	51.58	51.91	12.38	13.07	12.38	5.89	6.30	5.89	CeO ₂
Pr ₂ (Val) ₃ ·6H ₂ O	20.14	20.15	21.10	73.46	73.57	6.40	6.33	51.15	51.74	50.54	12.43	11.91	12.28	5.86	6.18	5.79	Pr ₆ O ₁₁
Nd ₂ (Val) ₃ ·7H ₂ O	19.62	19.81	19.35	73.03	73.45	7.35	7.20	50.41	50.79	50.58	12.25	12.97	12.29	5.89	5.58	5.91	Nd ₂ O ₃
Sm ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O	20.62	21.10	20.53	74.06	74.37	5.32	5.10	51.12	51.84	51.18	12.42	13.23	12.43	5.25	5.25	5.74	Sm ₂ O ₃

*TG in dynamic dry air atmosphere, Ln = lanthanide, Val = valsartan

3.2.2. Thermal analysis

3.2.2.1. TG-DSC in dry air atmosphere

Simultaneous TG-DSC curves of the synthesized compounds in dynamic dry air atmosphere are shown in Figure 4 *a-e*. These curves show mass losses in four (Ce), five (La, Pr) and six (Nd, Sm) steps, and thermal events corresponding to these losses or without thermal event (Table 2).

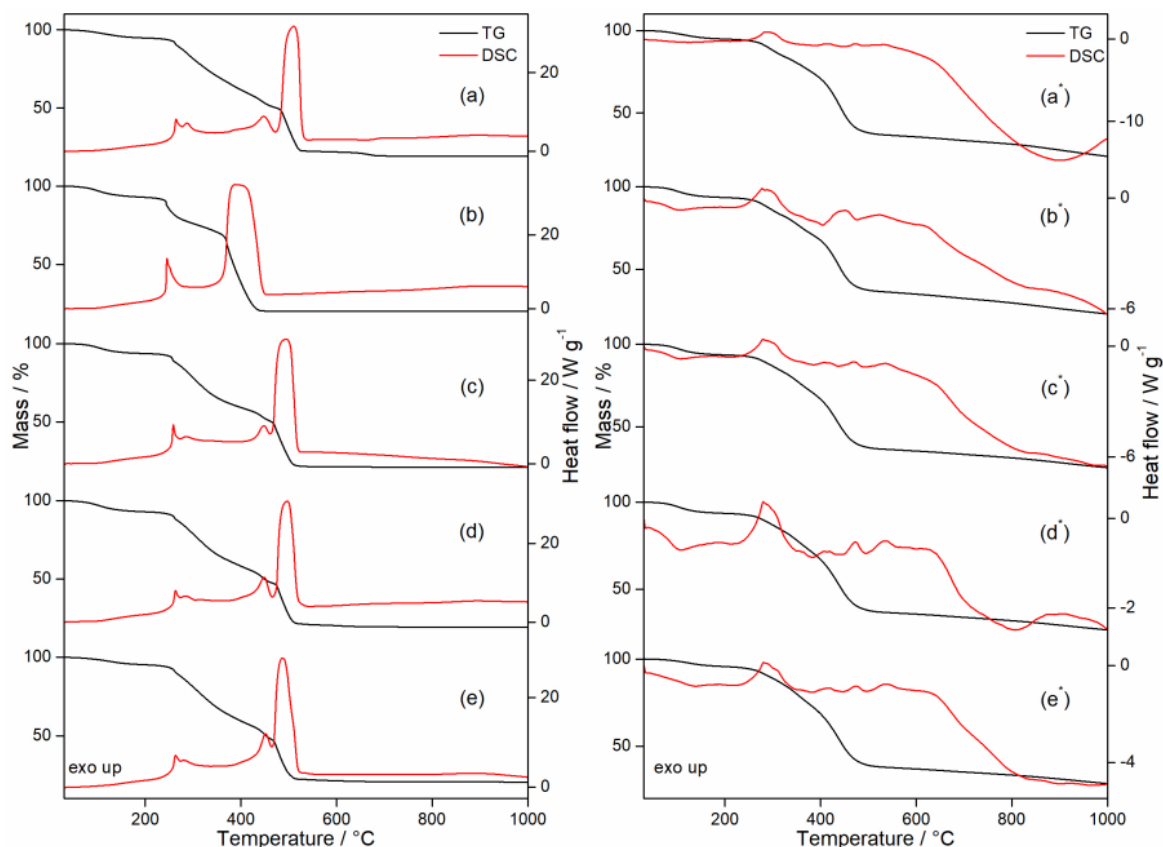


Figure 4 - Simultaneous TG-DSC curves of the compounds, black line: TG and red line: DSC, (a) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in air atmosphere; (a*) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (b*) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (c*) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (d*) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (e*) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in nitrogen atmosphere

Table 2 - Temperature ranges (θ), mass losses (Δm) and peak temperature (T_p) for each step of the TG/DSC curves in dry air atmosphere

Compounds		Steps					
		First	Second	Third	Fourth	Fifth	Sixth
$\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$	θ ($^{\circ}\text{C}$)	50-190	210-270	270-460	460-530	590-690	
	Δm (%)	6.12	4.47	38.16	28.82	3.24	-
	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	-	265 $\uparrow$	290 $\uparrow$; 450 $\uparrow$	510 $\uparrow$	670 $\downarrow$	
$\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$	θ ($^{\circ}\text{C}$)	50-180	200-250	250-360	360-450		
	Δm (%)	6.97	6.10	17.07	49.57	-	-
	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	100 $\downarrow$	245 $\uparrow$	-	400 $\uparrow$		
$\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	θ ($^{\circ}\text{C}$)	50-180	215-265	265-430	430-460	460-560	
	Δm (%)	6.33	4.84	32.66	4.84	30.23	-
	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	100 $\downarrow$	260 $\uparrow$	285 $\uparrow$	450 $\uparrow$	495 $\uparrow$	
$\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	θ ($^{\circ}\text{C}$)	50-190	215-265	265-425	425-460	460-520	520-660
	Δm (%)	7.20	4.51	32.83	6.98	26.26	2.87
	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	100 $\downarrow$	265 $\uparrow$	285 $\uparrow$	450 $\uparrow$	500 $\uparrow$	-
$\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	θ ($^{\circ}\text{C}$)	50-210	225-265	265-430	430-460	460-520	520-660
	Δm (%)	5.10	4.85	35.16	7.28	25.06	2.02
	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	-	265 $\uparrow$	285 $\uparrow$	450 $\uparrow$	490 $\uparrow$	-

$\downarrow$: endothermic peak; $\uparrow$: exothermic peak

The thermal stability of the anhydrous compounds (I) and the final temperature of thermal decomposition (II), as well as the dehydration temperature range (III) as shown by the TG-DSC curves depends on the nature of the metal ion, and they follow the order:

(I) $\text{Sm} > \text{Pr} = \text{Nd} > \text{La} > \text{Ce}$;

(II) $\text{La} > \text{Nd} = \text{Sm} > \text{Pr} > \text{Ce}$;

(III) $\text{Sm} > \text{La} = \text{Nd} > \text{Ce} = \text{Pr}$.

These curves also show that the compounds were obtained as hydrates and the dehydration of all the compounds occurs in a single and slow step. Three patterns of thermal behavior are observed for these compounds. Firstly, a close similarity is noted concerning the TG-DSC profiles of neodymium and samarium compounds (Figure 4 *d, e*). On the other hand, lanthanum, cerium and praseodymium displays TG-DSC profiles characteristic for each compound. Thus, the features of each compound are discussed based on their similar thermal profiles.

Lanthanum compound

The TG-DSC curves are shown in Figure 4 *a*. These curves show mass losses in five steps and thermal events corresponding to these losses or without thermal event. The first mass loss between 50 and 190 °C without thermal event is attributed to dehydration with loss of 5.5 H₂O ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 5.91\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 6.12\%$). No dehydration endothermic event is observed probably because the mass loss occurs so slowly that the heat absorbed is not sufficient to produce the thermal event [14]. The anhydrous compound is stable up to 210 °C, and above this temperature the thermal decomposition occurs in four consecutive steps, being the first three between 210-270 °C, 270-460 °C and 460-530 °C with mass losses of 4.47 %, 38.16% and 28.82%, corresponding to exothermic peaks at 265, 290, 450 and 510 °C attributed to oxidation of organic matter and/or of gaseous products evolved during the thermal decomposition with the formation of a carbonate derivative, which was confirmed by test with hydrochloric acid solution on the residue of the TG-DSC curves.

The last step that occurs between 590-690 °C with mass loss of 3.24%, corresponding to small and broad endothermic event around 670 °C, is attributed to the thermal decomposition of the carbonate derivative. The total mass loss up to 690 °C is in agreement with the formation of lanthanum (III) oxide, La₂O₃, as final residue ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 19.42\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 19.19\%$).

Cerium compound

The TG-DSC curves are shown in Figure 4 *b*. The first mass loss between 50-180 °C, corresponding to a small and broad endothermic event around 100 °C is attributed to dehydration with loss of 6.5 H₂O ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 6.90\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 6.97\%$). The anhydrous compound is stable up to 200 °C and above this temperature the thermal decomposition occurs in three consecutive steps between 200-250 °C, 250-360 °C and 360-450 °C, with mass losses of 6.10%, 17.07% and 49.57%, respectively. The exothermic peaks at 245 °C (small) and 400 °C (large), corresponding to the first and third mass losses are attributed to oxidation of organic matter and/or of gaseous products evolved during the thermal decomposition, followed by an oxidation reaction of Ce (III) to Ce (IV) in the last thermal event. No thermal event corresponding to the second mass loss is observed in the DSC curve, probably because endothermic and exothermic reactions must be occurring simultaneously and the net heat is not sufficient to produce a thermal event. The total mass loss up to 450

°C is in agreement with the formation of Cerium (IV) oxide, CeO₂ as final residue ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 20.27\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 20.29\%$).

Praseodymium compound

The TG-DSC curves are shown in Figure 4 c. These curves show mass losses in five steps and thermal event corresponding to these losses. The first mass loss between 50 and 180 °C, corresponding to a small and broad endothermic event, around 100 °C, is attributed to dehydration with loss of 6 H₂O ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 6.40\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 6.33\%$). The anhydrous compound is stable up to 215 °C and above this temperature the thermal decomposition occurs in four consecutive steps between 215-265 °C, 265-430 °C, 430-460 °C and 460-560 °C, with mass losses of 4.84%, 32.66%, 4.84% and 30.23%, corresponding to exothermic peaks at 260, 285, 450 and 495 °C, respectively, attributed to oxidation of organic matter and/or gaseous products evolved during the thermal decomposition, followed by the oxidation reaction of Pr(III) to Pr₆O₁₁ in the last step. The total mass loss up to 560 °C is in agreement with the formation of praseodymium oxide, Pr₆O₁₁, as final residue ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 20.14\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 21.10\%$).

Neodymium and Samarium compounds

The TG-DSC curves are shown in Figure 4 d, e. These curves show mass losses in six consecutive steps and thermal events corresponding to these losses or without thermal events. For these compounds the first mass loss between 50-190 °C (Nd) and 50-210 °C (Sm), corresponding to small and broad endothermic event around 100 °C (Nd) and without thermal event (Sm) is attributed to dehydration with loss of 7.0 and 5.0 H₂O respectively (Nd: $\Delta m_{\text{Calc.}} = 7.35\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 7.20\%$; Sm: $\Delta m_{\text{Calc.}} = 5.32\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 5.10\%$).

The anhydrous compounds are stable up to 215 °C (Nd) and 225 °C (Sm) and above these temperatures the thermal decomposition occurs in five consecutive steps. The first four steps between 215-265 °C, 265-425 °C, 425-460 °C and 460-520 °C (Nd); 225-265 °C, 265-430 °C, 430-460 °C and 460-520 °C (Sm), with losses of 4.51%, 32.83%, 6.98% and 26.26% (Nd); 4.85%, 35.16%, 7.28% and 25.06% (Sm), corresponding to exothermic peaks at 265, 285, 450 and 500 °C (Nd); 265, 285, 450 and 490 °C (Sm), are attributed to oxidation of organic matter and/or of gaseous products evolved during the thermal decomposition, with the formation of carbonaceous residue and a carbonate derivative, which were confirmed by test with hydrochloric acid solution on the residue of the TG-DSC curves.

The last step that occurs through a slow process, between 520-660 °C (Nd, Sm) with losses of 2.87% (Nd) and 2.02% (Sm), without thermal event are attributed to oxidation of carbonaceous residue and thermal decomposition of the carbonate derivative.

The total mass loss of these compounds up to 600 °C is in agreement with the formation of the respective oxides, Nd₂O₃ and Sm₂O₃, as final residue (Nd: $\Delta m_{\text{Calc.}} = 80.38\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 80.65\%$; Sm: $\Delta m_{\text{Calc.}} = 79.38\%$, $\Delta m_{\text{TG}} = 79.47\%$).

3.2.2.2. TG-DSC in nitrogen atmosphere

The TG-DSC curves in dynamic dry nitrogen atmosphere are shown in Figure 4 *a*-e**. These curves exhibit mass losses in three consecutive steps and thermal events corresponding to these losses or without thermal event. In all the compounds the mass loss is yet observed up to 1000 °C (Table 3).

Table 3 - Temperature ranges (θ), mass losses (Δm) and peak temperature (T_p) for each step of the TG/DSC curves in nitrogen atmosphere

Compounds		Steps		
		First	Second	Third
La ₂ (Val) ₃ ·5.5H ₂ O	θ (°C)	50-190	220-550	550-1000
	Δm (%)	5.86	57.67	12.69
	T_p (°C)	-	-	-
Ce ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	θ (°C)	50-170	210-530	530-1000
	Δm (%)	6.80	56.84	13.18
	T_p (°C)	100↓	-	-
Pr ₂ (Val) ₃ ·6H ₂ O	θ (°C)	50-190	220-530	530-1000
	Δm (%)	6.38	57.13	11.10
	T_p (°C)	110↓	-	-
Nd ₂ (Val) ₃ ·7H ₂ O	θ (°C)	50-200	220-535	535-1000
	Δm (%)	7.13	56.22	9.83
	T_p (°C)	110↓	-	-
Sm ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O	θ (°C)	50-195	215-530	530-1000
	Δm (%)	5.23	56.85	9.34
	T_p (°C)	140↓	-	-

↓: endothermic peak; ↑: exothermic peak.

The dehydration temperature range (I) and the thermal stability of the anhydrous compounds (II), as shown by the TG-DSC curves are not the same from that observed in dynamic dry air atmosphere and they follow the order:

(I) $\text{Nd} > \text{Sm} > \text{La} = \text{Pr} > \text{Ce}$;

(II) $\text{La} = \text{Pr} = \text{Nd} > \text{Sm} > \text{Ce}$.

A great similarity is observed concerning the TG-DSC profiles of these compounds, Figure 4 *a*-e**, thus the features of these compounds are discussed all together. The first mass loss between 50-190 °C (La), 50-170 °C (Ce), 50-190 °C (Pr), 50-200 °C (Nd) and 50-195 °C (Sm), corresponding to a broad endothermic event at 100 °C (Ce), 110 °C (Pr, Nd) and 140 °C (Sm) is attributed to dehydration with loss of 5.5 (5.86%), 6.5 (6.80%), 6.0 (6.38%), 7.0 (7.13%) and 5.0 (5.23%) H₂O, respectively. As in dynamic dry air atmosphere no endothermic event attributed to dehydration is observed in the lanthanum compound.

The anhydrous compounds are stable up to 220 °C (La, Pr, Nd), 210 °C (Ce) and 215 °C (Sm), and above these temperatures the thermal decomposition occurs in two consecutive steps. The first step observed between 220-550 °C (La), 210-530 °C (Ce), 220-530 °C (Pr), 220-535 °C (Nd) and 215-530 °C (Sm), with losses of 57.67%, 56.84%, 57.13%, 56.22% and 56.85%, respectively, corresponding to three endothermic events, are attributed to the thermal decomposition of these compounds.

In spite of the TG curves suggesting mass loss in a single step in the described temperature ranges, the DSC curves show that the thermal decomposition occurs in more steps and through a more complex pathway than that suggested by TG curves.

The last step where the mass loss occurs slowly and still being observed up to 1000 °C, with mass loss of 12.69% (La), 13.18% (Ce), 11.10% (Pr), 9.83% (Nd) and 9.34% (Sm), corresponding to an endotherm or indicium of endothermic event, is attributed to pyrolysis of the thermal decomposition products/carbonaceous residue.

The exothermic event at 300 °C (La) and exothermic peaks at 280 °C (Ce, Pr, Nd, Sm) in N₂ atmosphere and at 265 °C (La, Nd, Sm), 260 °C (Pr), 245 °C (Ce) in air atmosphere is attributed to intrinsic reaction of ligand during the thermal decomposition. The energy released was probably caused by reaction between the gaseous products evolved during the thermal decomposition, in agreement with the Teixeira [14], or due to the ligand decarboxylation reaction, being the last a more likely hypothesis due to the gases released in this step, as will be discussed in the next section.

3.2.2.3. Evolved gas analysis

The IR spectra of the gaseous products detected during the thermal decomposition of the praseodymium compound in dry air and nitrogen atmosphere, as representative of the synthesized compounds are shown in Figure 5.

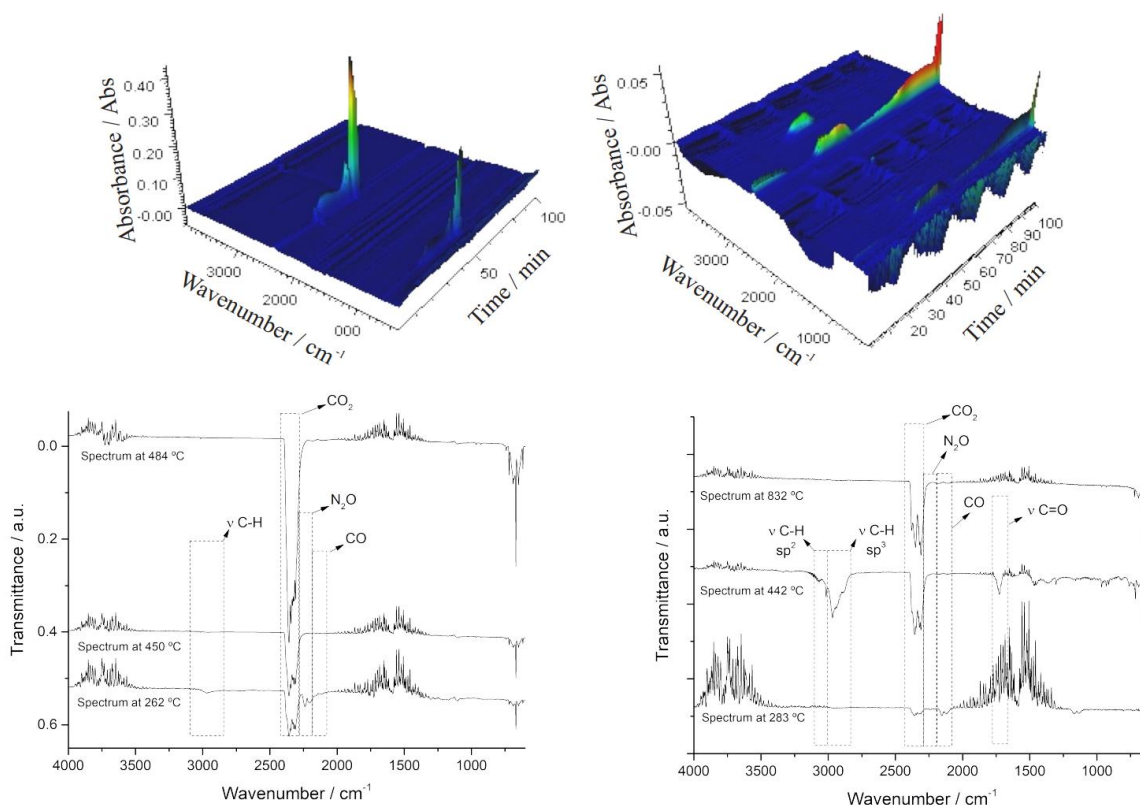


Figure 5 - 3D spectra of the evolved gases and FTIR Spectra in specific times in dry air atmosphere (left) and nitrogen atmosphere (right) for $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

In air atmosphere, the gaseous products released were CO, CO₂, N₂O, NH₃ and an aliphatic hydrocarbon compound ($\nu \text{ C-H sp}^3$). Some characteristic bands of higher intensity for each gaseous compound were selected, and the Profile curves were plotted along with the TG derivative curve (DTG) to facilitate the comparison with the mass loss steps. The monitored wavenumber for CO₂, CO and N₂O were 2355, 2238 and 2108 cm⁻¹, respectively (Figure 6). These curves show that the beginning of the decomposition of the anhydrous compound is related to the release of CO₂, CO, and N₂O. The release of CO₂ is present in all step of mass loss, probably due to oxidative processes. In the last step, the bands related to CO₂, CO and N₂O proceed with an increase in intensity, this is attributed to the oxidation of the carbonaceous residue.

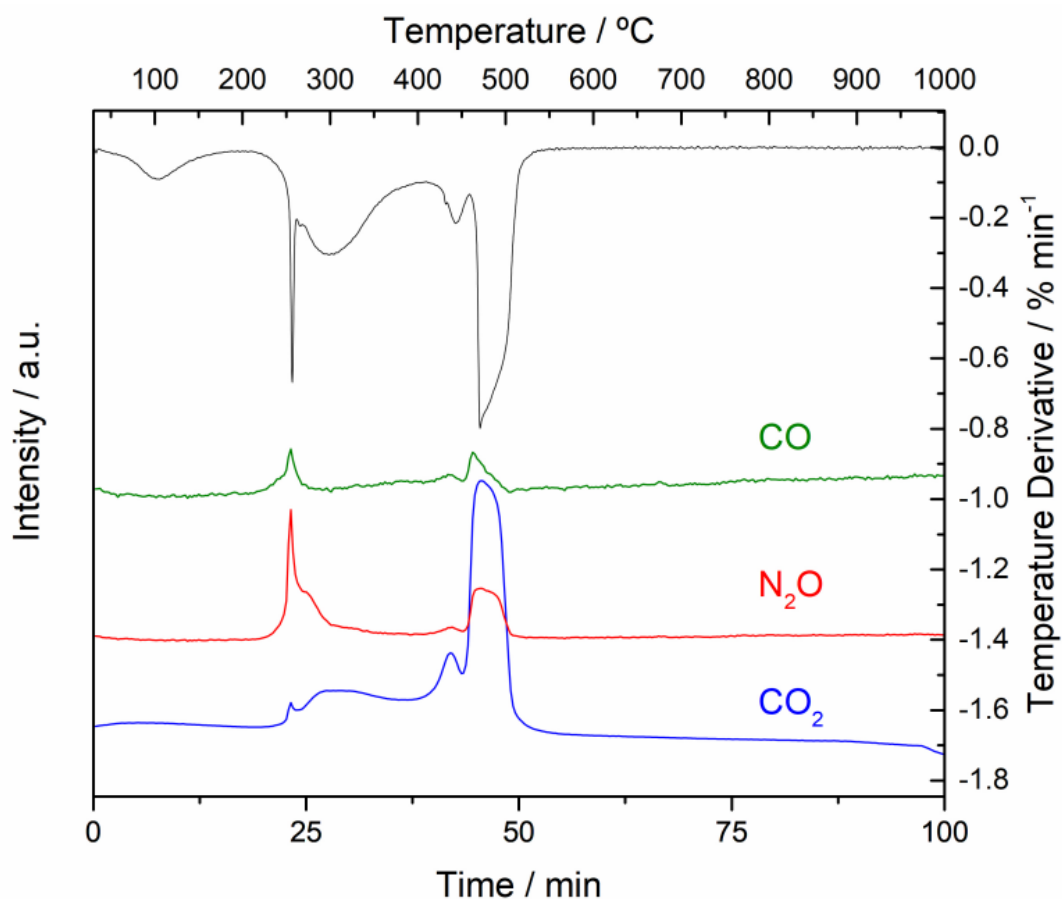


Figure 6 - DTG and profile of the main evolved gases in $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, dry air atmosphere

In nitrogen atmosphere, CO, CO₂, N₂O, NH₃ and a hydrocarbon (unsaturated ketone and saturated hydrocarbon) were identified for all compounds. The correlation between the DTG and the profile curves of the gases released (Figure 7) is observed at different temperatures/steps for each gas. Carbon monoxide is detected with higher intensity in the second step. Carbon dioxide, ν C-H sp³, and ammonia are observed with higher intensity in the third and fourth steps; as for the ν C-H sp² in the fourth step. Carbon monoxide and dioxide are released even in higher temperatures, near 1000 °C.

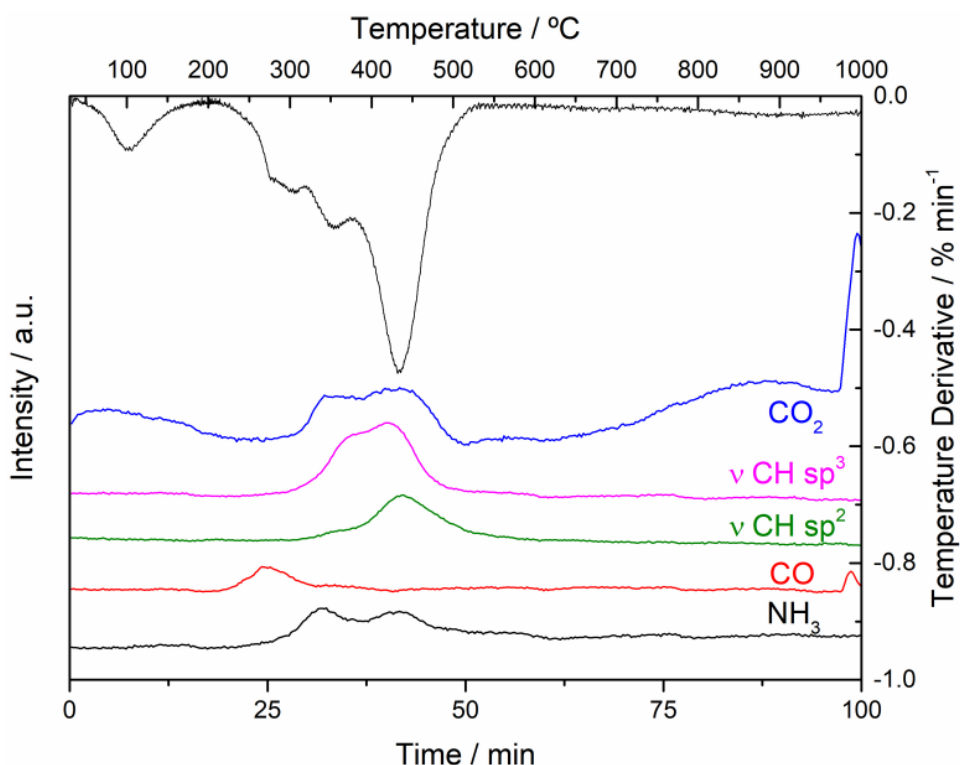


Figure 7 - DTG and profile of evolved gases in $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, nitrogen atmosphere

The spectra at 442 °C (Figure 5) also shows a $\nu \text{C}=\text{O}$ band at 1728 cm^{-1} and two bands between $3100\text{--}3000 \text{ cm}^{-1}$ related to $\nu \text{C-H sp}^2$. Those bands can indicate the release of saturated, unsaturated hydrocarbon, and ketone compounds; a mixture of those, and/or the release of an unsaturated ketone compound, like the evolved by valsartan drug at similar temperatures (Figure 2). The EGA 2D spectra (Figure S3) shows correlation between the $\text{C}=\text{O}$ and $\nu \text{C-H sp}^2$ bands in similar temperatures, suggesting the release of an unsaturated ketone.

These results suggest that the gases evolved by the thermal decomposition of the complexes proceed in a different pathway when compared to valsartan. In valsartan there are evidence that the decomposition occurs initially in the aliphatic portion of the molecule with release of C_4H_9 around 250 °C in air atmosphere. In the complexes, the presence of N_2O at similar temperatures suggest that the tetrazole ring is also decomposed at this step. At higher temperatures (410–450 °C) there is also the release of hydrocarbons for valsartan, while for the complexes only CO_2 is identified at this temperature range, suggesting that the gases released in the complexes' decomposition are less stable than the ones released by valsartan. The complexes' intermediates produced after 450 °C decomposes at lower temperatures than the valsartan ones, suggesting that not only they are less stable, but also

have a different constitution, as they release small amounts of NH_3 (two weak bands between $1000\text{-}900\text{ cm}^{-1}$).

Finally, comparing the gases evolved in nitrogen atmosphere the pyrolysis of the complexes involves the decarboxylation of the ligand from $220\text{-}322\text{ }^\circ\text{C}$, with the evolution of CO_2 and CO , and for valsartan in the same temperature range, the mechanism involves the breaking of the alkyl portion bonded to the amide group of the molecule. At higher temperatures ($322\text{-}450\text{ }^\circ\text{C}$), for both valsartan drug and its complexes, apparently the same gaseous products are released, according to the infrared absorption profile of the gases released. In higher temperatures an “unstable” part of both intermediates is evolved as an unsaturated ketone compound, with a carbonaceous residue remaining in the crucible.

3.3. Vibrational spectroscopy (FTIR an FT-Raman)

The FTIR and FT-Raman vibrational spectra are shown in Figure 8 and the main assignments are given in Table 4. The main coordination sites of the valsartan ligand are the carboxylate group and the tetrazole ring, as already reported in other studies [28], thus the bands analysis will be focused on the main vibrational modes referring to these groups.

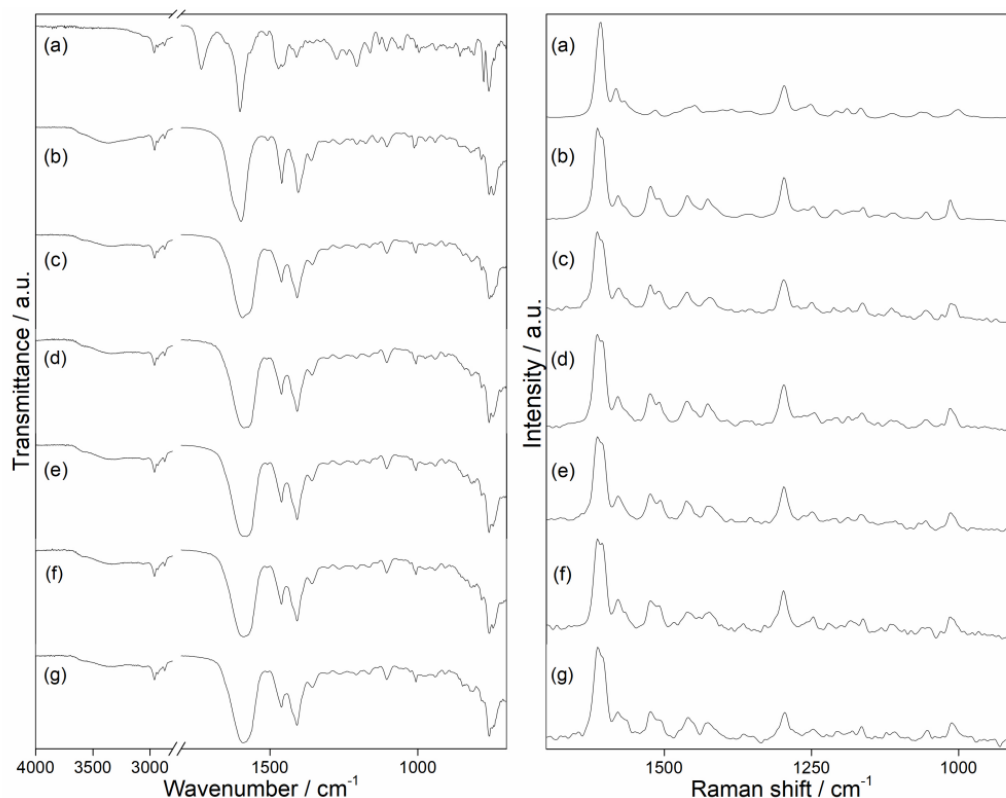


Figure 8 - Vibrational spectra, FTIR (left) and Raman (right), of: (a) H_2Val , (b) $\text{Na}_2(\text{Val})$, (c) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (f) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (g) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Table 4 - Assignment of bands of the infrared spectra of valsartan, sodium salt and lanthanide compounds

Assignment [19,28]		H ₂ Val	Na ₂ Val	La ₂ (Val) ₃ ·5.5H ₂ O	Ce ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	Pr ₂ (Val) ₃ ·6H ₂ O	Nd ₂ (Val) ₃ ·7H ₂ O	Sm ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O
ν C=O _{acid} + δ COH + ν C=O Amide I	IR	1732 _s	-	-	-	-	-	-
	Raman	1733 _w	-	-	-	-	-	-
ν C=C + ν_{as} COO ⁻ + C=O Amide I	IR		1629 _{sh}	1561 _{sh}	1562 _{sh}	1562 _{sh}	1562 _{sh}	1564 _{sh}
	Raman							
	IR	1600	1596 _s	1592 _s	1589 _s	1591 _s	1591 _s	1591 _s
	Raman	1607 _{vs}	1613 _{vs} ;1605 _{sh}	1613 _{vs} ;1605 _{sh}	1613 _{vs} ;1605 _{sh}	1613 _{vs} ;1607 _{sh}	1613 _{vs} ;1605 _{sh}	1613 _{vs} ;1605 _{sh}
δ_{ip} CCH _{arom} + scissor CH ₂ + ν C-C _{tz(-H)-biph}	IR	1512 _{vw}	1508 _{vw}	1508 _{vw}	1508 _{vw}	1512 _{vw}	1510 _{vw}	1508 _{vw}
	Raman	1515 _w	1523 _m ;1509 _{sh}	1522 _m ;1509 _{sh}	1524 _m ;1509 _{sh}	1523 _m ;1507 _{sh}	1523 _m ;1509 _{sh}	1523 _m ;1511 _{sh}
δ NNH + ν C-C _{tz-biph} + δ_{ip} CCH _{arom} + ν C=N Amide	IR	1458 _s	1459 _s	1459 _s	1459 _s	1460 _s	1460 _s	1461 _s
	Raman	1447 _m	1461 _m	1461 _m	1461 _m	1461 _m	1461 _m	1459 _m
δ COH + δ NNH + δ CCH _{ip} + scissor CH ₂ + ν C-C _{tz(-H)-biph}	IR	1427 _{vw}	1423 _{sh}	1423 _{sh}	1423 _{sh}	1423 _{sh}	1423 _{sh}	1423 _{sh}
	Raman	1421 _{vw}	1426 _m	1424 _m	1426 _m	1426 _m	1424 _m	1426 _m
ν_s COO ⁻	IR		1360 _m	1358 _m	1358 _m	1358 _m	1358 _m	1358 _m
	Raman	1360 _w	1364 _w	1366 _w	1362 _w	1366 _{vw}	1366 _w	1365 _w
δ NNH + ν NN	IR	1105 _m	1105 _m	1106 _m	1106 _m	1105 _m	1106 _m	1105 _m
	Raman	1112 _w	1112 _w	1113 _w	1114 _w	1108 _w	1115 _w	1108 _w
δ NNN + ν NN	IR	996 _m	1013 _m	1006 _m	1006 _m	1007 _m	1007 _m	1006 _m
	Raman	1000 _m	1013 _m ;1005 _{sh}	1013 _m ;1005 _{sh}	1013 _m ;1005 _{sh}	1013 _m ;1005 _{sh}	1013 _m ;1007 _{sh}	1011 _m
$\Delta(\nu_{as} \text{ COO}^- - \nu_s \text{ COO}^-)$			269	203	204	204	204	206

Abbreviations and symbols: ν , stretching; δ , bending; ip, in plane; tz, tetrazole; tz(-H), deprotonated tetrazole; biph, biphenyl; vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder

In both FT-Raman and FTIR spectra, the modes of vibration attributed to the tetrazole ring (δ NNN + ν NN) are shifted to regions of higher absorption frequencies in the metal compounds relative to valsartan and to lower frequencies with respect to the sodium salt, suggesting that this group must be participating in the coordination with the metal centers.

The bands associated to the asymmetric stretching vibration modes of the carboxylate group (ν_{as} COO⁻) and the C=C stretching of the aromatic rings (ν C=C) are superimposed on the FTIR spectra of the sodium salt and the metal complexes, thus a thorough analysis was required in region between 1750-1550 cm⁻¹. As the band around 1591 cm⁻¹ does not undergo any displacement when the drug is in salt form or is bound to the metal ions, this was attributed to the C = C vibration of the aromatic ring. So, the shoulder that appear in the FTIR spectra of the compounds can be analyzed by the deconvolution of the band in the region between 1750-1550 cm⁻¹, after deconvolution two bands are found, one around 1591 cm⁻¹ (ν C=C) and other in 1631 cm⁻¹ for the sodium salt and 1562 cm⁻¹ for the lanthanide complexes, attributed to ν_{as} COO⁻ of carboxylate group (Figure S4).

Thus, after the mathematical treatment, the bands attributed to the symmetric and asymmetric stretching vibration modes of the carboxylate were determined for all compounds. The overall difference between the ν_{sym} COO⁻ and ν_{as} COO⁻ frequency for the sodium salt and the lanthanide complexes are 123 cm⁻¹ and 54 cm⁻¹, respectively, suggesting that the carboxylate are coordinated to the lanthanides in a monodentate mode [29].

3.4. Electronic spectroscopy

The UV-Vis absorption spectra of the light lanthanide compounds, are shown in Figure 9. The bands of charge transfer ligand-metal and the ligand absorption (π - π^*) were observed in the region between 200-300 nm. All the compounds show bands related to intraconfigurational $4f$ - $4f$ transitions, except La(III) and Ce(III) (Table 5). As La(III) have a closed shell configurations and Ce(III) have a $4f^1$ configuration. Cerium compound show a transition $4f$ - $5d$ superimposed to the other bands, seem as a shoulder after 300 nm. In Pr(III), the band related to the transition $4f^2$ - $4f5d$ is not seem.

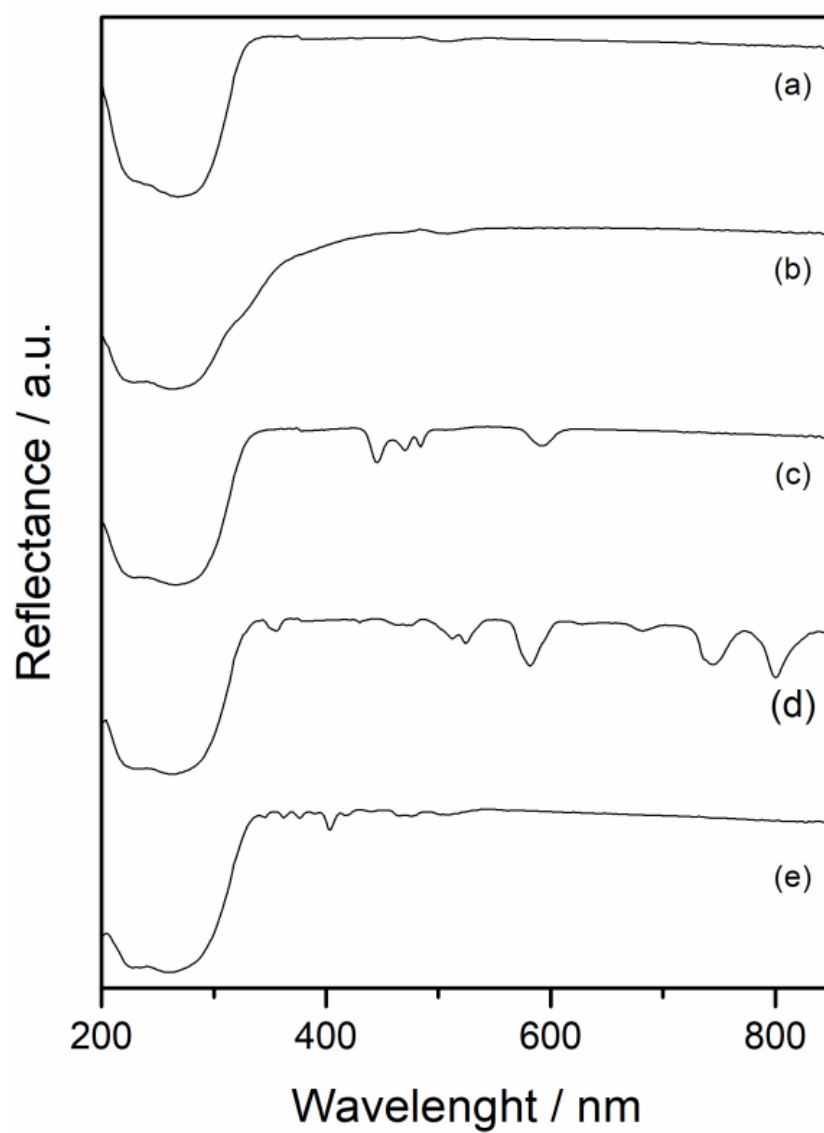


Figure 9 - Diffuse Reflectance of (a) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Table 5 - Absorption bands of the *f-f* transitions in UV-Vis region of the praseodymium, neodymium and samarium compounds

Complex	Wavenumber (cm ⁻¹)	Wavelength (nm)	Assignments [30]	Covalent Parameters
Pr ₂ (Val) ₃ ·6H ₂ O	22422	446	³ H ₄ → ³ P ₂	$\bar{\beta}$ = 0.9664
	21277	470	³ H ₄ → ³ P ₁ , ¹ I ₆	$\delta\%$ = 3.478
	20661	484	³ H ₄ → ³ P ₀	$b^{1/2}$ = 0.1296
	16892	592	³ H ₄ → ¹ D ₂	
Nd ₂ (Val) ₃ ·7H ₂ O	28090	356	⁴ I _{9/2} → ⁴ D _{5/2}	$\bar{\beta}$ = 0.9971
	23300	430	⁴ I _{9/2} → ² P _{1/2}	$\delta\%$ = 0.291
	21600	464	⁴ I _{9/2} → ⁴ G _{11/2}	$b^{1/2}$ = 0.0381
	21200	472	⁴ I _{9/2} → ² G _{9/2} , ² D _{3/2} , ² P _{3/2}	
	19500	512	⁴ I _{9/2} → ⁴ G _{9/2}	
	19100	524	⁴ I _{9/2} → ⁴ G _{7/2} *	
	17200	582	⁴ I _{9/2} → ⁴ G _{5/2} *, ² G _{7/2}	
	15900	628	⁴ I _{9/2} → ² H _{11/2}	
	14700	682	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{9/2}	
	13400	744	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{9/2} , ² S _{3/2}	
	12500	800	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{5/2} *, ² H _{9/2} *	
Sm ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O	29100	346	⁶ H _{5/2} → ⁴ H _{9/2}	$\bar{\beta}$ = 0.9978
	27600	362	⁶ H _{5/2} → ⁴ D _{3/2} + ⁴ D _{5/2}	$\delta\%$ = 0.225
	26600	376	⁶ H _{5/2} → ⁴ D _{1/2} + ⁴ P _{7/2}	$b^{1/2}$ = 0.0335
	25600	390	⁶ H _{5/2} → ⁴ L _{15/2}	
	24800	404	⁶ H _{5/2} → ⁶ L _{13/2} + ⁴ F _{7/2}	
	24000	416	⁶ H _{5/2} →(⁶ P+ ⁴ P) _{5/2}	
	22800	438	⁶ H _{5/2} → ⁴ G _{9/2} + ⁴ I _{15/2}	
	21500	466	⁶ H _{5/2} → ⁴ I _{13/2}	
	21000	476	⁶ H _{5/2} → ⁴ I _{11/2}	
	20400	490	⁶ H _{5/2} → ⁴ I _{9/2}	
	19900	502	⁶ H _{5/2} → ⁴ G _{7/2}	
	19600	510	⁶ H _{5/2} → ⁴ I _{15/2}	

As shown in the discussion of the FTIR spectra, the main bands attributed to the tetrazole ring ($\delta_{\text{NNN}+\nu_{\text{NN}}}$) and the carboxylate group ($\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$ and $\nu_{\text{sym}} \text{COO}^-$) were displaced in the spectra of the metal complexes, and this is in agreement with the values of the bonding parameters: $\bar{\beta}$ (nephelauxetic ratio), $b^{1/2}$ (bonding parameter) and $\delta\%$ (percentage covalency) (Table 5). The nephelauxetic ratio represents the shift of the bands' barycenter compared to the aqua-ion [30], a positive value of $b^{1/2}$ indicates covalence and the positive value of $\delta\%$ indicates a delocalization over the $4f$ orbitals [31–33]. Thus, the difference between the sodium salt and the lanthanide complexes are related to coordination mode and the type of bond between the metal center and the ligand, expected to be more ionic in the sodium salt and more covalent for the lanthanide complexes.

4. Conclusion

New thermoanalytical data for the valsartan drug, its sodium salt and new synthesized lanthanide-valsartan complexes were determined in air and nitrogen atmosphere. The main thermal decomposition gaseous products released were identified and a mechanism of the first thermal decomposition step of valsartan drug was proposed.

From the analytical and thermoanalytical data it was possible to establish the stoichiometry of the complexes, which has the following minimum formula $\text{Ln}_2(\text{Val})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, with different degrees of hydration, $n = 5.0$ (Sm), 5.5 (La), 6.0 (Pr), 6.5 (Ce) and 7.0 (Nd).

From the TG-DSC curves it was possible to determine the thermal stability, thermal decomposition steps, intermediates and residues formed, composition and degree of hydration for the compounds.

The main gaseous products found in the evolved gases during the thermal decomposition in dry air atmosphere were water, CO_2 , CO, N_2O , ammonia, and an aliphatic compound, and in nitrogen atmosphere were ammonia, nitrous oxide, carbon dioxide, carbon monoxide, and an unsaturated ketone or a mixture of and unsaturated hydrocarbon and a ketone.

The powder X-ray diffractograms showed that the compounds were obtained in the amorphous state.

From the spectroscopic data (FTIR and FT-Raman) it was possible to determine that the possible coordinating sites in the ligand are the carboxylate group and the tetrazole ring. In addition, the IR data suggest that the carboxylate group binds to the metal ions in a monodentate mode.

From the UV-Vis spectra were assigned the major electronic transitions and the analysis of the covalent parameters (nephelauxetic ratio, bonding parameter, and percentage covalency) showed that the bonds in the complexes are predominantly covalent.

5. Acknowledgments

The authors thank FAPESP (Proc. 2017/14936-9), CNPq (Proc. 421469/2016-1) and CAPES foundations (Brazil) for financial support.

6. References

- [1] F. Ardiana, G. Indrayanto, Valsartan, Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol. 40 (2015) 431–493.
- [2] Y. Liu, J. Wang, X. Wang, Paobo, F. Pang, Solubility of valsartan in ethyl acetate + hexane binary mixtures from (278.15 to 313.15) K, J. Chem. Eng. Data. 54 (2009) 1412–1414. doi:10.1021/je900159a.
- [3] M. Skotnicki, D.C. Apperley, J.A. Aguilar, B. Milanowski, M. Pyda, P. Hodgkinson, Characterization of Two Distinct Amorphous Forms of Valsartan by Solid-State NMR, Mol. Pharm. 13 (2016) 211–222. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00646.
- [4] M. Skotnicki, A. Gawel, P. Cebe, M. Pyda, Thermal behavior and phase identification of Valsartan by standard and temperature-modulated differential scanning calorimetry, Drug Dev. Ind. Pharm. 39 (2013) 1508–1514. doi:10.3109/03639045.2012.704379.
- [5] J. Ghim, S.H. Paik, D. Kim, J. Shin, Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of the Angiotensin II Receptor Antagonist Fimasartan in Healthy Subjects, J. Clin. Pharmacol. 56 (2016) 576–580. doi:10.1002/jcph.618.
- [6] E. Cagigal, L. González, R.M. Alonso, R.M. Jiménez, pKa determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry, J. Pharm. Biomed. Anal. 26 (2001) 477–486. doi:10.1016/S0731-7085(01)00413-7.
- [7] L. Zapała, M. Kosińska, E. Woźnicka, Ł. Byczyński, W. Zapała, Synthesis, spectral and thermal study of La(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III) and Tb(III) complexes with mefenamic acid, J. Therm. Anal. Calorim. 124 (2016) 363–374. doi:10.1007/s10973-015-5120-0.
- [8] A.A. Warra, Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics – A Review, J. Chem. Pharm. Res. 3 (2011) 951–958. www.jocpr.com.
- [9] S.A. Cotton, J. Harrowfield, S.A. Cotton, J.M. Harrowfield, Lanthanides : Biological Activity and Medical Applications Lanthanides in Living Systems, Rare Earth Elem. (2012). doi:10.1002/9781119951438.eibc2091.

- [10] N. Farrell, Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents, *Met. Complexes as Drugs Chemother. Agents*. 11 (1989) 809–840. doi:10.1007/978-94-011-7568-5.
- [11] T.C. de Oliveira, J.F. de Lima, M. V. Colaço, L.T. Jesus, R.O. Freire, L.F. Marques, Synthesis, characterization and spectroscopic studies of binuclear lanthanide complexes containing the anti-inflammatory drug Ibuprofen and CH₃-disubstituted bipyridine ligands: Influence of methyl group position in the photoluminescence, *J. Lumin.* 194 (2018) 747–759. doi:10.1016/j.jlumin.2017.09.046.
- [12] S. V. Eliseeva, V.S. Liasotkyi, I.P. Golovach, P.G. Doga, V.P. Antonovich, S. Petoud, S.B. Meshkova, Exploring the ability of the nalidixate to sensitize visible and near-infrared emitting lanthanide(III) cations, *Methods Appl. Fluoresc.* 5 (2017). doi:10.1088/2050-6120/5/1/014002.
- [13] K. Binnemans, Lanthanide-based luminescent hybrid materials, *Chem. Rev.* 109 (2009) 4283–4374. doi:10.1021/cr8003983.
- [14] J.A. Teixeira, A.B. Siqueira, Thermal and spectroscopic characterization, antioxidant evaluation and pyrolysis of losartan with some bivalent metals, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 117 (2016) 17–24. doi:10.1016/j.jaap.2015.12.023.
- [15] A. Cârâc, Biological and Biomedical Applications of the Lanthanides Compounds : a Mini Review, *Rom. Acad.* 19 (2017) 69–74.
- [16] R.D. Teo, J. Termini, H.B. Gray, Lanthanides: Applications in Cancer Diagnosis and Therapy, *J. Med. Chem.* 59 (2016) 6012–6024. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01975.
- [17] A.G. Trambitas, D. Melcher, L. Hartenstein, P.W. Roesky, C. Daniliuc, P.G. Jones, M. Tamm, Bis(imidazolin-2-iminato) rare earth metal complexes: Synthesis, structural characterization, and catalytic application, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 6753–6761. doi:10.1021/ic300407u.
- [18] P.N. Gaponik, S. V Voitekhovich, O.A. Ivashkevich, Metal derivatives of tetrazoles, *Russ. Chem. Rev.* 75 (2006) 507–539. doi:10.1070/RC2006v075n06ABEH003601.

- [19] S.B. Etcheverry, A.L. Di Virgilio, O.R. Nascimento, P.A.M. Williams, Dinuclear copper(II) complexes with valsartan. Synthesis, characterization and cytotoxicity, *J. Inorg. Biochem.* 107 (2012) 25–33. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.10.005.
- [20] P.H. Modh, J.J. Vora, Synthesis, spectral, thermal, anti microbial and catalytic activity of Zn²⁺ and Cd²⁺ chelates with valsartan, *Int. J. Pharma Bio Sci.* 5 (2014) 383–389.
- [21] M.M. Ibrahim, Investigation on thermal stability and purity determination of two antihypertensive drugs, valsartan and losartan potassium, *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 7 (2015).
- [22] D.A. Gálico, T.F.C. Fraga-Silva, J. Venturini, G. Bannach, Thermal, spectroscopic and in vitro biological studies of the lanthanum complex of naproxen, *Thermochim. Acta.* 644 (2016) 43–49. doi:10.1016/j.tca.2016.10.007.
- [23] L. Zapła, M. Kosińska, E. Woźnicka, Ł. Byczyński, W. Zapła, J. Kalemekiewicz, Preparation, spectral properties and thermal decomposition of new ternary complexes of La(III), Ce(III), Pr(III) and Nd(III) ions with N-phenylanthranilic acid and 1,10-phenanthroline, *Thermochim. Acta.* 659 (2018) 242–252. doi:10.1016/j.tca.2017.12.012.
- [24] C.T. Carvalho, G.F. Oliveira, J. Fernandes, A.B. Siqueira, E.Y. Ionashiro, M. Ionashiro, Rare-earth metal compounds with a novel ligand 2-methoxycinnamylidenepyruvate: A thermal and spectroscopic approach, *Thermochim. Acta.* 637 (2016) 17–23. doi:10.1016/j.tca.2016.05.008.
- [25] E. Horosanskaia, A. Seidel-Morgenstern, H. Lorenz, Investigation of drug polymorphism: Case of artemisinin, *Thermochim. Acta.* 578 (2014) 74–81. doi:10.1016/j.tca.2013.12.019.
- [26] L. Zapła, M. Kosińska, E. Woźnicka, Ł. Byczyński, W. Zapła, J. Kalemekiewicz, Spectroscopic study, thermal investigation and evolved gas analysis (EGA) during pyrolysis and oxidative decomposition of new binuclear complexes of La(III), Ce(III), Pr(III) and Nd(III) with N-phenylanthranilic acid, *J. Anal. Appl. Pyrolysis.* 123 (2017) 1–11. doi:10.1016/j.jaap.2017.01.010.
- [27] R. Risoluti, D. Piazzese, A. Napoli, S. Materazzi, Study of [2-(2'-pyridyl)imidazole] complexes to confirm two main characteristic thermoanalytical behaviors of transition metal

complexes based on imidazole derivatives, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 117 (2016) 82–87. doi:10.1016/j.jaap.2015.11.018.

[28] M.S. Islas, C.A. Franca, S.B. Etcheverry, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams, Computational study and spectroscopic investigations of antihypertensive drugs, *Vib. Spectrosc.* 62 (2012) 143–151. doi:10.1016/j.vibspec.2012.04.009.

[29] V. Zeleňák, Z. Vargová, K. Györyová, Correlation of infrared spectra of zinc(II) carboxylates with their structures, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 66 (2007) 262–272. doi:10.1016/j.saa.2006.02.050.

[30] W.T. Carnall, P.R. Fields, K. Rajnak, Electronic Energy Levels in the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. I. Pr^{3+} , Nd^{3+} , Pm^{3+} , Sm^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , and Tm^{3+} , *J. Chem. Phys.* 49 (1968) 4424–4442. doi:10.1063/1.1669893.

[31] M.C. Chavan, P. V Vaidya, N.R. Lokhande, S.D. Palsokar, M.N. Ghoshal, Bonding and energy parameters for some praseodymium (III) mixed ligand complexes, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2 (2011) 584–589.

[32] M.C. Chavan, P. V Vaidya, N.R. Lokhande, S.D. Palsokar, M.N. Ghoshal, Bonding and energy parameters for some praseodymium (III) mixed ligand complexes, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2 (2011) 584–589.

[33] S. Purohit, N. Bhojak, The absorption spectra of some lanthanide (III) ions, *Res. Rev. J. Chem.* (2013) 6–9.

New complexes of light lanthanides with the valsartan in the solid state: Thermal and spectroscopic studies

Bruno Ekawa^a, Wilhan Donizete Gonçalves Nunes^a, José Augusto Teixeira^a, Marco Aurélio Cebim^a, Elias Yuki Ionashiro^b, Flávio Junior Caires^{a,c,4}.

^aInstituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara, SP, Brazil

^bInstituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Goiânia, GO 74690-900, Brazil

^cFaculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, 17033-260 Bauru, SP, Brazil

Supplementary material

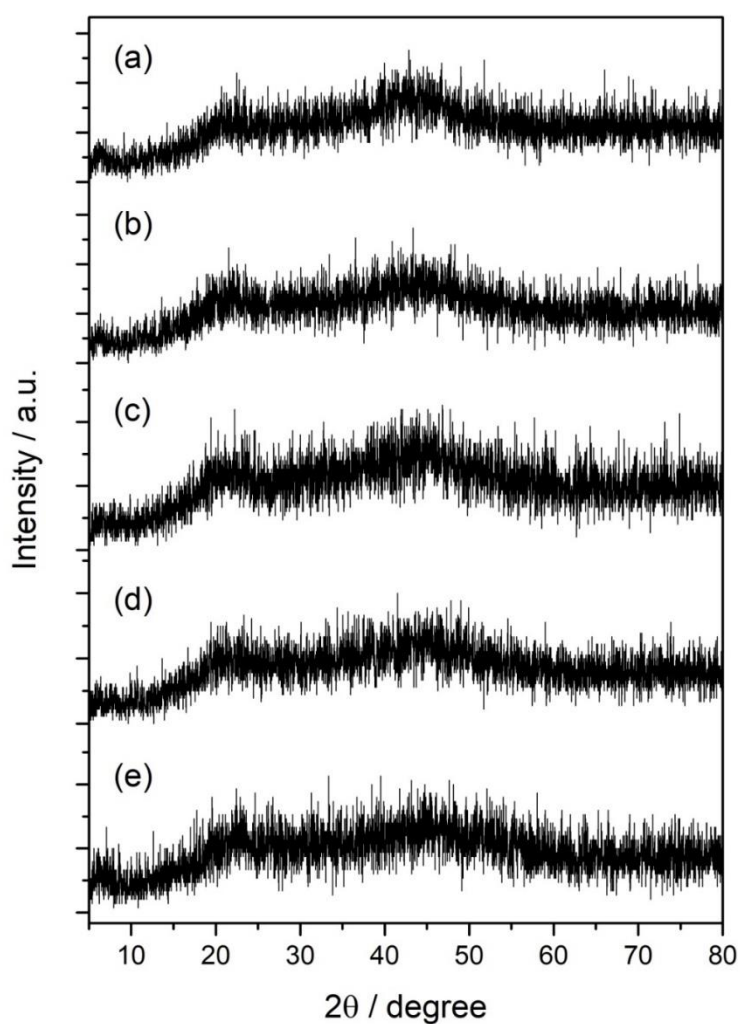


Figure S1 - X-ray powder diffraction pattern of the compounds: (a) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

⁴ Corresponding author.

Tel.: +55 16 3301 9617; fax: +55 16 3322 7932.

E-mail address: caires.flavio@fc.unesp.br (F. J. Caires)

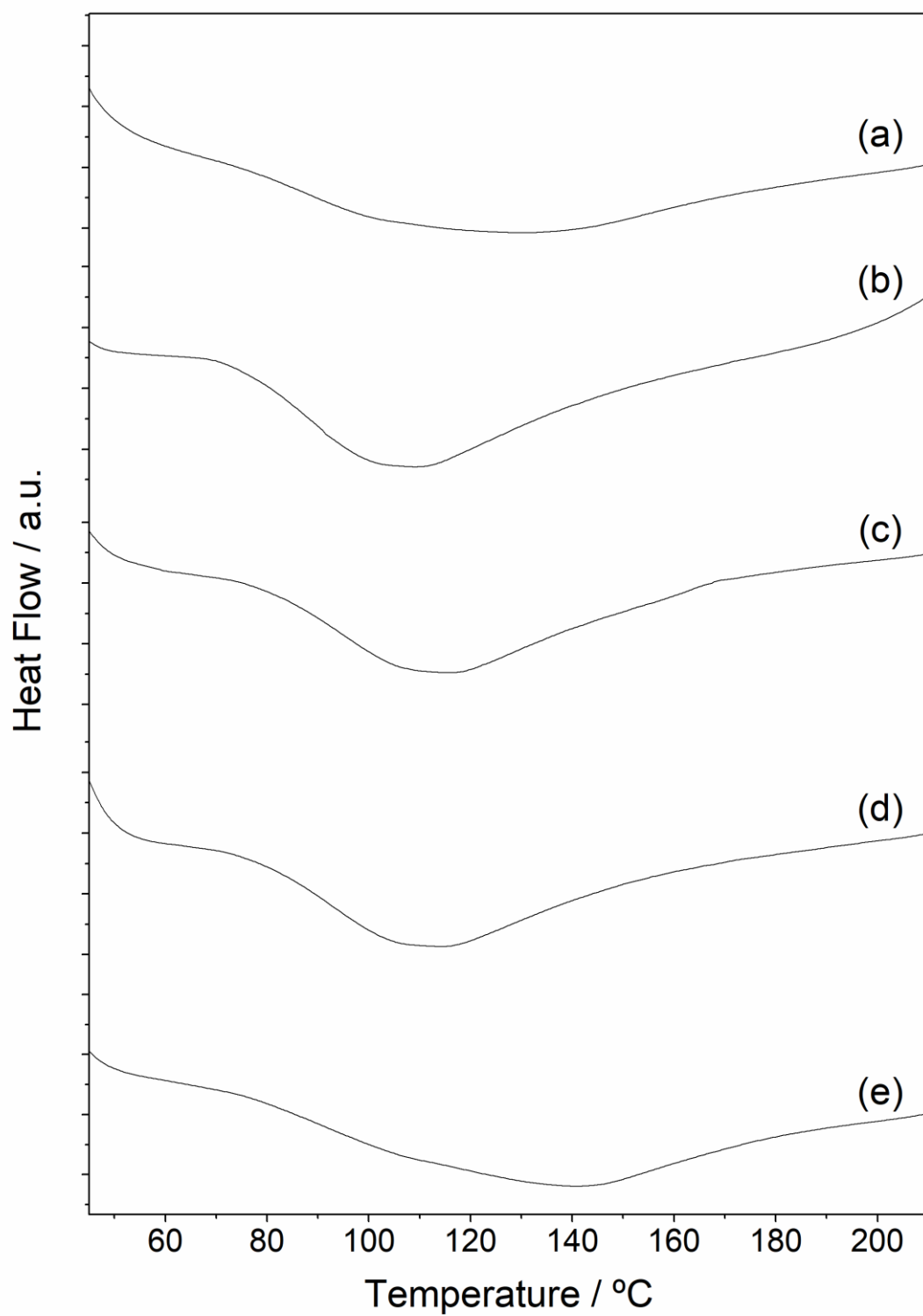


Figure S2 – DSC of the compounds: (a) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in dry air atmosphere

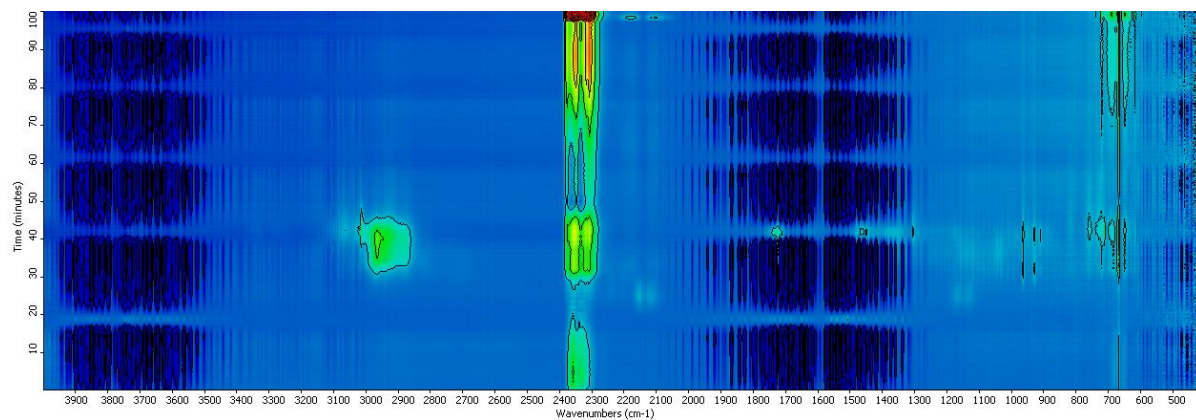


Figure S3 – EGA 2D spectra of $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in nitrogen atmosphere

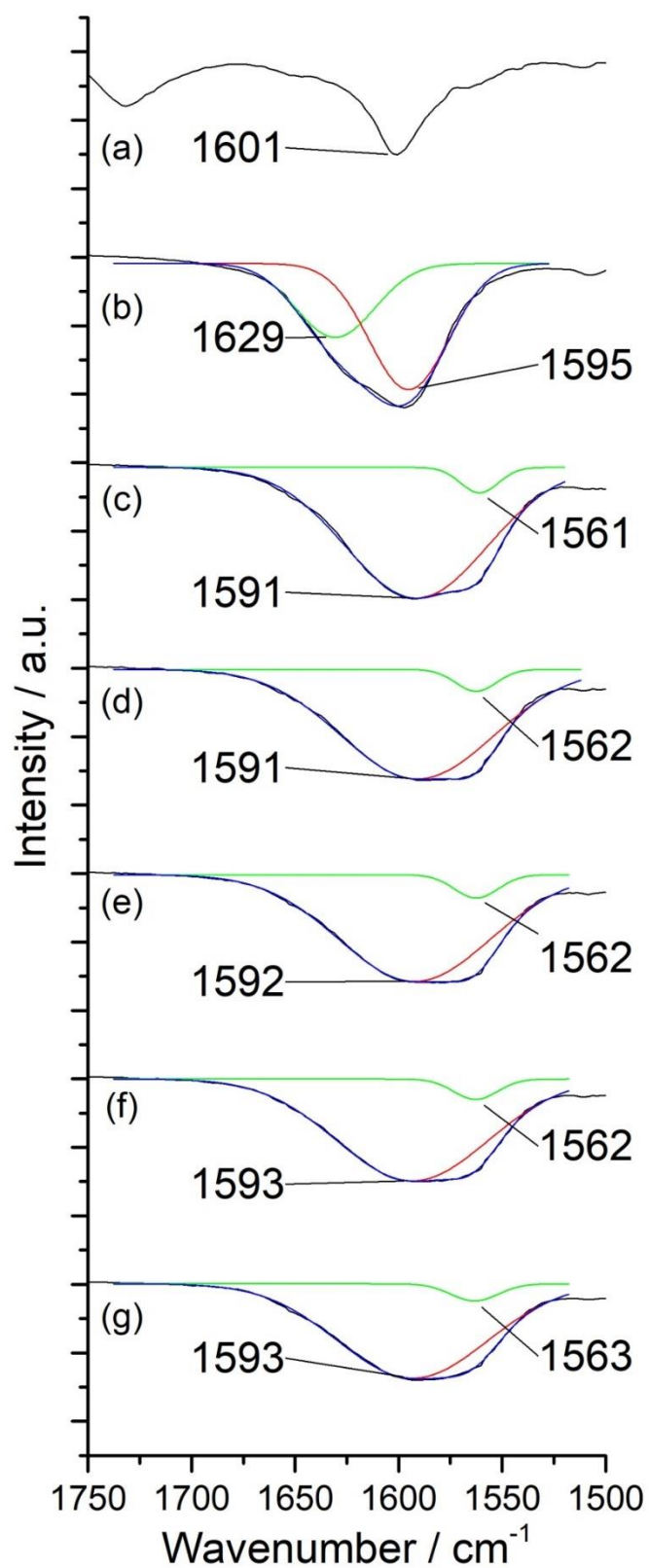


Figure S4 - Deconvolution of the C=O band in (a) H_2Val , (b) $\text{Na}_2(\text{Val})$, (c) $\text{La}_2(\text{Val})_3 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Ce}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Pr}_2(\text{Val})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (f) $\text{Nd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (g) $\text{Sm}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Capítulo 4

Complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes (Eu-Ho)

Publicado em *Thermochimica acta*:

<https://doi.org/10.1016/j.tca.2020.178532>

Synthesis, Thermoanalytical and spectroscopic studies of trivalent lanthanides (Eu-Ho) complexes with the valsartan ligand

Bruno Ekawa^a, Ana Carina Sobral Carvalho^a, Richard Perosa Fernandes^a, André Luiz Carneiro Soares do Nascimento^a, Flávio Junior Caires^{a,b5}

^aInstituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara, SP, Brazil

^bFaculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, 17033-260 Bauru, SP, Brazil

Abstract

Trivalent lanthanides (Eu-Ho) complexes with Valsartan ligand were characterized by analytical, thermoanalytical and spectroscopic techniques. The comparison of the thermal decomposition of the compounds were made by plotting a 2D contour map as a facilitator for the data visualization. The thermal behavior was discussed correlating three properties of the compounds: basicity and HOMO-LUMO orbitals of the lanthanides, and the strength of each bond in the molecule. The gaseous products released during the thermal decomposition were: $\text{NH}_3/\text{N}_2\text{H}_4$, CO_2 , CO , N_2O and an aliphatic compound in air atmosphere; $\text{NH}_3/\text{N}_2\text{H}_4$, CO_2 , CO , an unknown compound (two bands between $1200\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$), and an unsaturated ketone or a mixture of unsaturated hydrocarbon and a ketone in nitrogen atmosphere. The compounds presented an amorphous halo, except holmium; the ligand binds through the tetrazole ring and the carboxylate group binds the lanthanide in monodentate mode; finally, the degree of covalence of the Eu, Dy, and Ho complexes were determined.

Keywords: Lanthanides; Valsartan; thermal behavior; evolved gas analysis.

⁵ Corresponding author.

Tel.: +55 16 3301 9617; fax: +55 16 3322 7932.

E-mail address: caires.flavio@fc.unesp.br (F. J. Caires)

1. Introduction

The synthesis of metal complexes is one of the approaches used to improve or modify the characteristics of a specific drug [1]. Therefore, metal complexes are widely researched [2,3]. Due to the diversity of coordination number and molecular geometry a metal center can assume, the metal complexes' structure and applicability are likewise diverse, e.g. in anti-biotic drugs, cosmetics, theranostics and anti-cancer [2,4].

Lanthanides can be considered a particular set of metal centers with important applicability as luminescent materials [5,6]. The luminescence depends on the *f*-orbitals of a particular lanthanide and the effectiveness of the antennae effect [3,7]. The capability to absorb and emit differing wavelengths provides more applications than just luminescence, the use as theranostic [3,8,9] and catalysts are important examples [10].

Lanthanides display important characteristics specially related to the *f* orbitals and the lanthanide contraction. In the lanthanide series, the basicity decreases with increasing atomic number, and therefore with decreasing ionic radii [11]. The lanthanides' HOMO-LUMO orbitals are another property that affects the stability of a lanthanide complex, in which, the higher the difference between these orbitals the more stable the complexes, considering the maximum hardness principle of Pearson and Parr. Therefore, lanthanum (with an empty *f* orbital), gadolinium (with half-occupied *f* orbital), and lutetium (with completely occupied *f* orbital) are expected to have a higher stability. These properties may affect the strength of the bonds in a specific molecule, consequently a weaker bond strength may facilitate the reaction in a specific site of the molecule [12–14].

Hence, this work aims to synthesize and characterize the valsartan complexes with trivalent lanthanide ions (Eu-Ho). The Valsartan (H₂Val) (Figure 1) is an antihypertensive drug that acts on the type-II angiotensin receptor, valsartan presents pK_a of the hydrogen from tetrazole ring and the carboxylic groups, 4.73 and 3.9 [15–17], respectively. The characterization of the drug and the light-lanthanides (La-Sm, except Pm) were already reported [18], as this work is a sequel of the aforementioned study, this work will compare the properties present in the lanthanide series (La-Ho, except promethium) with the thermal decomposition of the lanthanide complexes with valsartan ligand. The characterization of the lanthanide complexes (Eu-Ho) was performed by thermal analysis (TG-DSC) in dry air and nitrogen atmospheres, Differential Scanning Calorimetry (DSC), Evolved gas analysis (EGA, by TG-FTIR), vibrational spectroscopy (FTIR and FT-Raman), UV-Vis Diffuse Reflectance Spectroscopy (DRS), Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Elemental Analysis (EA) and EDTA complexometry.

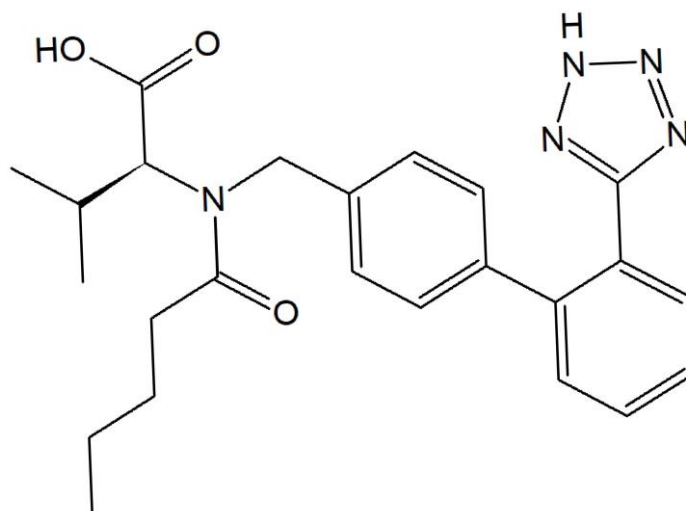


Figure 1 - Valsartan structural formula.

2. Experimental

2.1. Synthesis

Valsartan was acquired in a local drugstore (Bauru – SP – Brazil, lot 17C-B001-016992). The solution of valsartan sodium salt (0.15 mol L^{-1}) was prepared by adding a 1 mol L^{-1} sodium hydroxide solution to an aqueous suspension of valsartan until pH 8.

The lanthanide oxides (Sigma-Aldrich, 99.9%) were treated with nitric acid; the lanthanide nitrates were solubilized and the pH were adjusted to 5, the final concentration was 0.1 mol L^{-1} . A stoichiometric proportion of 25,0:25,0 mL lanthanide-Valsartan were mixed while the solution was continuously stirred. The solutions with the respective precipitates were filtered, washed with distilled water, until nitrate ions were not detected in the qualitative test with a diphenylamine/ H_2SO_4 solution. The precipitate was then dried at 80°C in a forced air oven (Tecnal, TE-394/I) for 12h and kept in a desiccator over anhydrous calcium chloride.

2.2. Experimental equipment and conditions

The lanthanide compounds were characterized with the following techniques:

Simultaneous thermogravimetry and differential scanning calorimetry (TG-DSC): Mettler-Toledo's TG-DSC STARE system. The analyses were performed in two different atmospheres (dry air and N_2) with flow rate of 50 mL min^{-1} . A heating rate of $10^\circ\text{C min}^{-1}$ was adopted, with samples weighing about 10 mg, heated from 30 to 800°C . Alumina crucibles ($70 \mu\text{L}$) were used to perform the TG-DSC curves. The mass losses and the mass of the residue were used to calculate the stoichiometry of the lanthanide complexes.

Evolved Gas Analysis (EGA): TG-DSC 1 Mettler-Toledo coupled to a FTIR spectrophotometer Nicolet with gas cell and DTGS ZnSe detector. The furnace and heated gas cell (250 °C) were coupled through a heated (225 °C) 120 cm stainless steel transfer line with diameter of 3.0 mm, purged with dry air or N₂ (50 mL min⁻¹). The FTIR spectra were recorded with 16 scans per spectrum at a resolution of 4 cm⁻¹. The identification of the gaseous products was based on the reference spectra available in the spectrometer's software (OMNIC 8.0) and literature data.

Powder X-Ray Diffraction: Siemens D-5000 X-Ray diffractometer, employing Cu K α radiation ($\lambda = 1.541 \text{ \AA}$ and setting of 40 kV and 20 mA).

Fourier-transform Infrared Spectroscopy (FTIR): Nicolet IS 10 FTIR spectrophotometer, using ATR accessory with Ge window. The FTIR spectra were recorded in the region between 4000-650 cm⁻¹, with 64 scans and a resolution of 4 cm⁻¹.

FT-Raman: Bruker Optics equipment, Vertex 70 with Raman II module, 1064 nm laser, maximum output power of 100 mW, with 256 scans from 3500-250 cm⁻¹.

Ultraviolet-Visible Spectroscopy (UV-Vis): Perkin Elmer Lambda 1050 from 200-850 nm, integrating sphere diffuse reflectance accessory and resolution of 2 cm⁻¹.

TG-DTG 2D contour map: To compare the thermal decomposition of the ligand in the same magnitude, in other words, to compare the thermal decomposition of the ligand without the lanthanide moiety in the anhydrous complex and oxide residues, the conversion of the anhydrous compounds to the respective lanthanide oxide was calculated. Equation (1) represents the conversion of the ligand. Important to note, is that in this equation the impurities (deviation between Δm_{calc} and Δm_{TG}) are included in the calculated conversion, therefore the lower the difference between Δm_{calc} and Δm_{TG} , the better the obtained values are to directly compare the compounds. A difference between the obtained and calculated mass loss lower than 0.5% for all the compounds satisfies the condition to qualitatively compare the decomposition of the ligands in the lanthanide complexes.

$$\alpha = \frac{\xi_{\text{anhydrous}} - \xi}{\xi_{\text{anhydrous}} - \xi_{\text{oxide}}} \quad (1)$$

Where ξ is the current mass, $\xi_{\text{anhydrous}}$ the mass of the anhydrous compounds, ξ_{oxide} the mass of the oxide residue, and α is the conversion of the ligand. This equation will hence be used to calculate and standardize the decomposition of the ligands, in order to plot the TG-DTG 2D contour map relation between the lanthanide compounds.

3. Results and Discussion

The lanthanide (Eu-Ho) complexes with valsartan were obtained with the stoichiometry $\text{Ln}_2(\text{Val})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, calculated with analytical and thermoanalytical data (Table 1). The compounds were amorphous, with the exception of holmium, in which a slight crystallinity was observed (Figure S1, Supplementary Material).

3.1. Thermal analysis

In terms of stability, and consequently the thermal behavior of a compound, three intrinsic properties are relevant: the lanthanides' ionic radii, and as an extension, their basicity; the difference between lanthanides' HOMO-LUMO orbitals; and the strength of each bond in the molecule. Basicity is related to the ionic radii of the lanthanide, so the higher the radius, the higher the basicity of the lanthanide. The difference between HOMO-LUMO orbitals provides information about the stability of the complexes, in which, the higher the gap between the lanthanides' HOMO-LUMO orbitals the more stable the complexes, considering the maximum hardness principle of Pearson and Parr [19]. Finally, the strength of each bond on the molecule, provides information about the susceptibility of a weaker bond to rupture [12–14]. Thus, these properties and the TG-DSC data were used to evaluate the influence of the lanthanides (La-Ho, except promethium) on the ligand decomposition.

Table 1. Analytical and thermoanalytical (TG*) results for the Ln₂(Val)₃·nH₂O compounds.

Compounds	Metal oxide/ %			Val (lost)/ %		H ₂ O/ %		C/ %			N/ %			H/ %			Final Residue
	Calc.	EDTA	TG	Calc.	TG	Calc.	TG	Calc.	EA	TG	Calc.	EA	TG	Calc.	EA	TG	
Eu₂(Val)₃·5H₂O	20.77	20.98	21.18	73.91	73.51	5.32	5.31	51.03	51.57	50.77	12.40	11.95	12.34	5.78	5.40	5.75	Eu ₂ O ₃
Gd₂(Val)₃·7H₂O	20.82	20.55	20.76	71.94	71.90	7.24	7.34	49.66	49.15	49.70	12.07	11.72	12.08	7.13	6.88	7.14	Gd ₂ O ₃
Tb₂(Val)₃·6.5H₂O	21.52	.2125	21.21	71.74	71.97	6.74	6.82	49.79	49.24	49.95	12.10	11.55	12.14	5.98	6.50	7.00	Tb ₄ O ₇
Dy₂(Val)₃·4H₂O	21.97	22.30	22.53	73.72	71.37	4.25	4.10	50.94	51.59	50.57	12.38	11.63	12.29	5.65	5.06	5.61	Dy ₂ O ₃
Ho₂(Val)₃·6.5H₂O	21.60	21.55	21.77	71.70	71.44	6.70	6.79	49.43	49.65	49.32	12.01	11.56	11.98	6.93	6.58	5.91	Ho ₂ O ₃

*TG in dynamic dry air atmosphere, Ln = lanthanide, Val = valsartan ligand.

3.1.1. TG-DSC in air atmosphere

Simultaneous TG-DSC curves of the synthesized compounds in dynamic dry air atmosphere are shown in Figure 2. The thermal decomposition of the compounds occurred in four consecutive steps of mass loss with or without thermal events corresponding to the step. All the compounds presented a great similarity; therefore, the thermal behavior will be discussed accordingly.

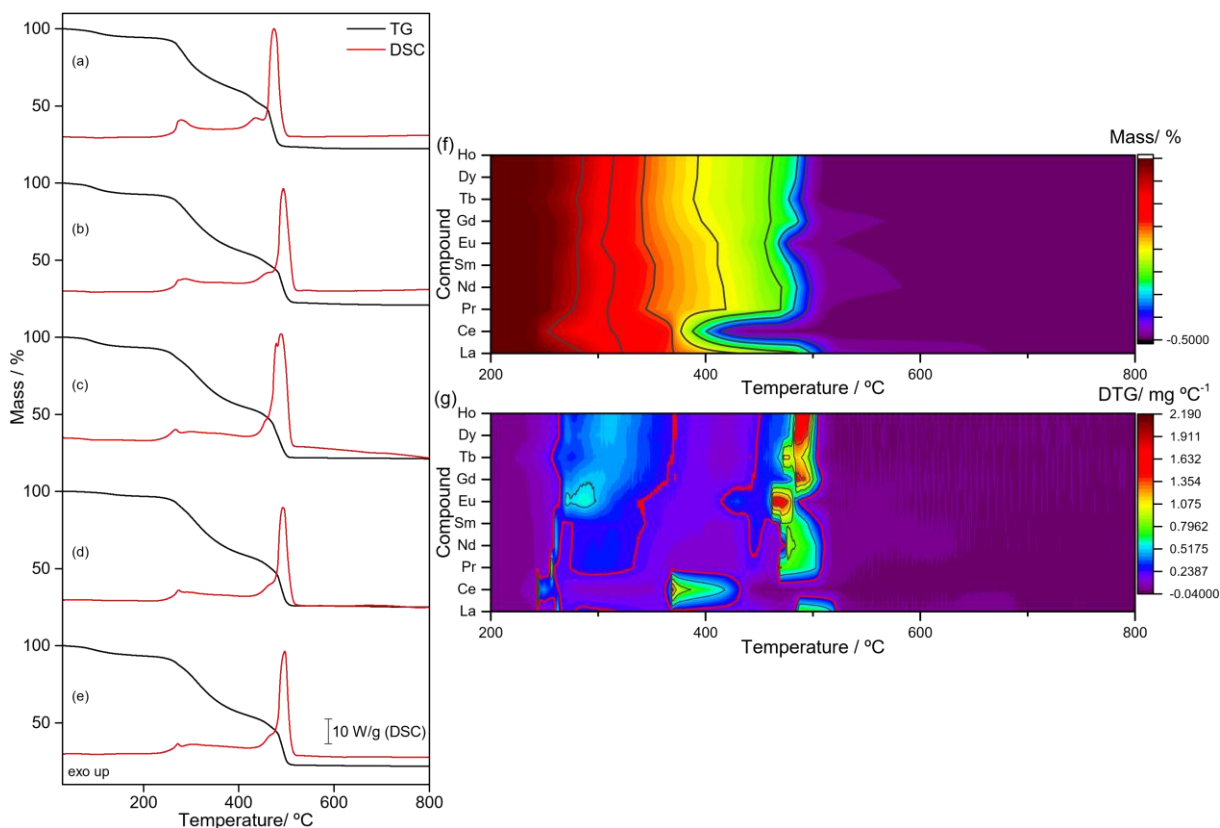


Figure 2 - Simultaneous TG-DSC curves of the compounds in air atmosphere (a) $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Gd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Tb}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Dy}_2(\text{Val})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Ho}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (f) TG 2D contour map of La-Ho compounds, (g) DTG 2D contour map of La-Ho compounds.

The thermal stability of the anhydrous compounds (I), the final thermal decomposition temperature (II), as well as the dehydration temperature range (III) shown by the TG-DSC curves are summarized in the following order:

- (I) Dy > Ho > Eu = Gd > Tb
- (II) Gd > Dy > Eu > Tb > Ho
- (III) Dy > Ho > Eu > Gd = Tb

For all the compounds the first mass loss was observed from 40 °C to 180 °C (Gb, Tb), 185 °C (Eu), 190 °C (Ho), and 195 °C (Dy) attributed to dehydration with loss of 5, 7, 6.5, 4, and 6.5 water molecules for Eu, Gd, Tb, Dy and Ho compounds (Δm_{calc} , Δm_{TG}) (5.32%, 5.31%),

(7.24%, 7.34%), (6.74%, 6.82%), (4.25%, 4.10%), and (6.70%, 6.79%), respectively. The dehydration endotherm occurred as a broad event with low intensity (Figure S2, Supplementary Material).

The thermal stability of the anhydrous compounds is about 200 °C (Eu, Gd, Tb), 210 °C (Ho) and 215 °C (Dy). Above these temperatures the thermal decomposition occurs in three consecutive steps. The first two steps were overlapped and the corresponding exothermic peaks were attributed to the oxidation of the organic matter and/or of the gaseous products evolved during the thermal decomposition. In the last step, the absence of an apparent thermal event in the DSC may be related to the reduced rate of mass loss and consequently an insufficient net heat. The temperature ranges, mass losses and peak temperature observed in each step of the TG and DSC curves are shown in Supplementary Material - Table S1.

3.1.1.1. 2D Contour map – air atmosphere

The 2D contour map (Figure 2f-g) was used to facilitate the visualization of disparities between the compounds and to correlate these differences with the lanthanides' basicity and HOMO-LUMO orbitals. To analyze the 2D graphs, a horizontal line is drawn at a specific compound, afterwards the compound is compared to ones next to it (up and down). Therefore, a simple comparison of the regions and temperatures of thermal decomposition can be made.

Figure 2f-g shows a lower temperature of thermal decomposition to the cerium compounds in the first step. Cerium is an exception, as the oxidation of cerium can accelerate the decomposition of the complex [20,21]. A sharp step of thermal decomposition (255-262 °C) was observed in the DTG of light-lanthanides (Figure 2g and [18]), this step can be evidenced and explained by the higher basicity of the light-lanthanides. Starting from europium, the sharp step of thermal decomposition was observed at higher temperatures and with less intensity. Compared to the light-lanthanides, the DTG peak of the europium compound was observed at higher temperature. The second step of thermal decomposition is more pronounced starting from europium, this step is evidenced by the cyan color (287 °C) in the 2D contour plots. Therefore, the first and second steps of thermal decomposition of the anhydrous compounds are directly related to the basicity of the lanthanides, and consequently the basicity have a higher influence in the bonds in the vicinity of the amide group (see section 3.1.3.).

The previous pattern is also influenced by the maximum hardness principle of Pearson and Parr. In this case, the results show that despite the differences between the thermal behavior of the anhydrous compounds, a slightly higher thermal stability were observed for the lanthanum and gadolinium compounds. The change in the pattern for the lanthanide complexes and

the differences between the lanthanides' HOMO-LUMO orbitals, corroborates with stability deviation found for the compounds.

As the initial compounds are known, the initial steps of thermal decomposition of the anhydrous compounds can be analyzed and compared effectively. In the case of the intermediates, a fundamented suggestion of the decomposition process is strenuous. However, the red color in the 2D contour plots evidences a higher rate of mass loss in the final step for the lanthanide compounds (Eu-Ho). This characteristic may be related to the free Gibbs energy of the respective lanthanide oxides [22] or oxycarbonates. The formation of the oxycarbonates in the compounds with La, Pr, Nd, Sm, Eu, and Gd are represented by the light purple color in the 2D contour plots.

Summarizing, the thermal behavior through the lanthanide series and their respective complexes is influenced by a complex set of properties, mostly by the lanthanides' physico-chemical properties.

3.1.2. TG-DSC in nitrogen atmosphere

The TG-DSC curves in dynamic dry nitrogen atmosphere are shown in Figure 3. These curves show mass losses in four consecutive steps (TG), with or without apparent thermal events in each step (DSC). A great similarity in the TG-DSC profiles of these compounds, were observed in nitrogen atmosphere.

The mass losses in the first step were 5.22% (Eu), 6.75% (Gd), 6.78% (Tb), 4.15% (Dy), and 6.75% (Ho) corresponding to a weak endothermic peak at 100 °C (Gd, Tb, Ho) and 130 °C (Dy) attributed to dehydration. The exothermic peak at 270 °C (Tb) and 280 °C (Eu, Gd, Dy, Ho) were attributed to the thermal decomposition of the anhydrous compound. The small and broad endothermic peaks at 365 °C, 450 °C, and 525 °C (Eu) or indicium of some endothermic events between 380 – 520 °C were attributed to the pyrolysis of the thermal degradation products. Despite the great similarity observed in the TG-DSC curves in respect to the thermal behavior, the total mass losses differed for the compounds. The mass losses are shown in Table S2 (Supplementary Material).

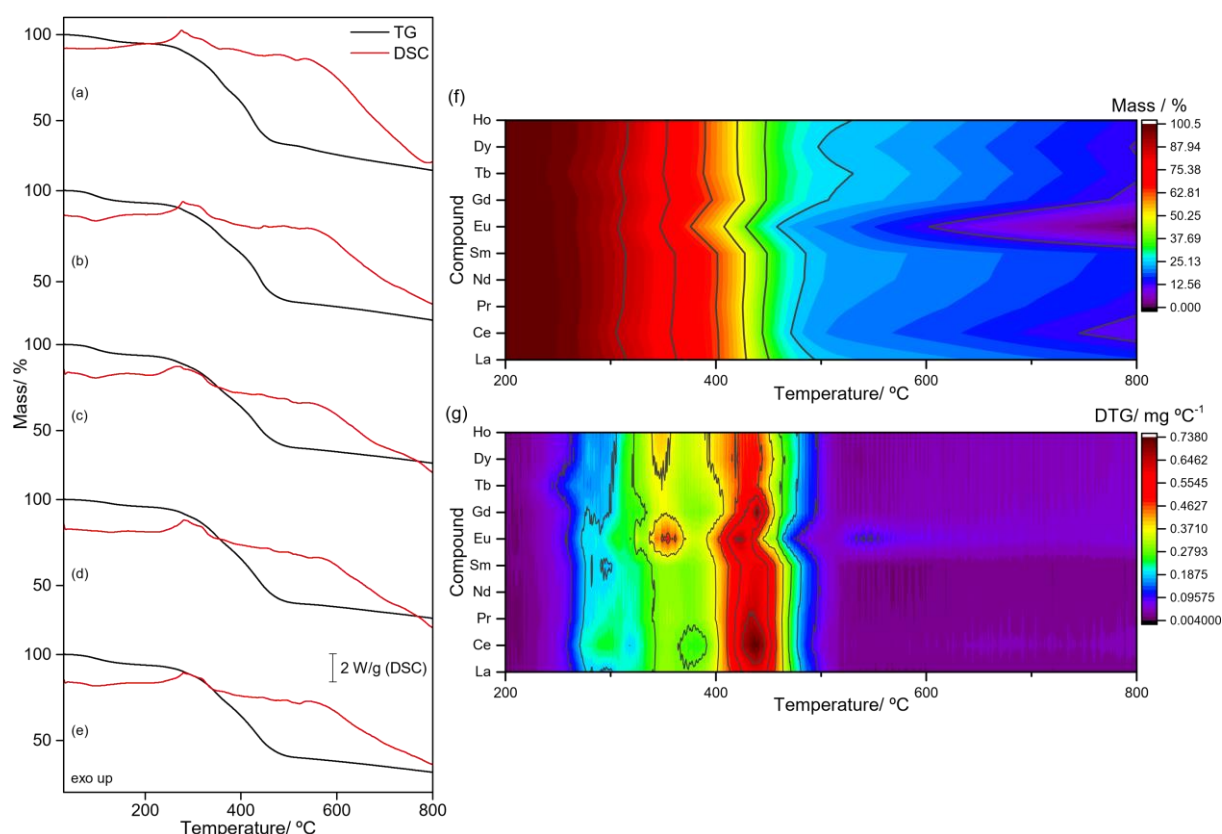


Figure 3 - Simultaneous TG-DSC curves of the compounds in nitrogen atmosphere (a*) $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (b*) $\text{Gd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (c*) $\text{Tb}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (d*) $\text{Dy}_2(\text{Val})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e*) $\text{Ho}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (f) TG 2D contour map of La-Ho compounds, (g) DTG 2D contour map of La-Ho compounds

3.1.2.1.2D Contour map – nitrogen atmosphere

Figure 3f-g shows the 2D contour plots for the thermal decomposition of the ligands in the lanthanide compounds. The theoretical conversion from the anhydrous compound to the respective oxide was used to calculate to which extent the ligand was decomposed in nitrogen atmosphere. Comparing the initial thermal decomposition of the anhydrous compounds in nitrogen atmosphere (inert atmosphere) with the observed in air atmosphere (oxidative atmosphere), it is evident that this sharp step is facilitated by an oxidative process.

The first step of thermal decomposition of the anhydrous compounds were more pronounced in the cerium compound, observed by the green color at 293 °C. This step was observed with lower intensity until gadolinium (cyan color), from dysprosium to holmium this step is observed with even lower intensities. The subsequent step started in lower temperatures in the europium compound (green color starting at 298 °C). Interestingly, after the step at 352 °C the majority of the DTG peaks started in lower temperatures for the europium compound. The ligand was completely decomposed in the europium compound forming europium oxide as the

residue. The patterns of thermal decomposition corroborate with the discussion provided in section 3.1.1., except for cerium, as in this case the oxidation of Ce(III) to Ce(IV) in the initial step of decomposition, was hindered.

3.1.3. Evolved gas analysis

During the thermal decomposition of the lanthanide compounds (Eu-Ho) with valsartan in dynamic air and nitrogen atmospheres, the gaseous products evolved were monitored by FTIR. In air atmosphere the thermal decomposition occurs with release of H₂O, CO, CO₂, N₂O, NH₃/N₂H₄, and an aliphatic compound. In N₂ atmosphere NH₃/N₂H₄, CO₂, CO, an unknown compound (two bands between 1200-1100 cm⁻¹), and an unsaturated ketone or a mixture of unsaturated hydrocarbon and a ketone, for further information, see Figure S3-S6 (Supplementary material). The difference in the gaseous products identified in both atmospheres may be related to the oxidation of the gaseous products when an air atmosphere is employed. The compounds released similar gases during the thermal decomposition, differing just in the temperature range. Therefore, the discussion will be made using the europium compound as a representative to discuss the gases evolved in air atmosphere.

Air atmosphere

Figure 4 shows the DTG and the Chemigrams of each gas evolved during the thermal decomposition of the europium compound. The thermal decomposition of the anhydrous compound releases N₂O and CO at 272 °C, followed by CO₂ and an organic compound (evidenced by the ν CH₃ sp³) at 287 °C, the peak of these gases was correlated with those observed in the DTG. The evolved gases can be produced from the following groups: the tetrazole group bound to the lanthanide or the amide group present in valsartan for the formation of N₂O; and the groups bound to the amide for the organic compound (ν CH₃ sp³).

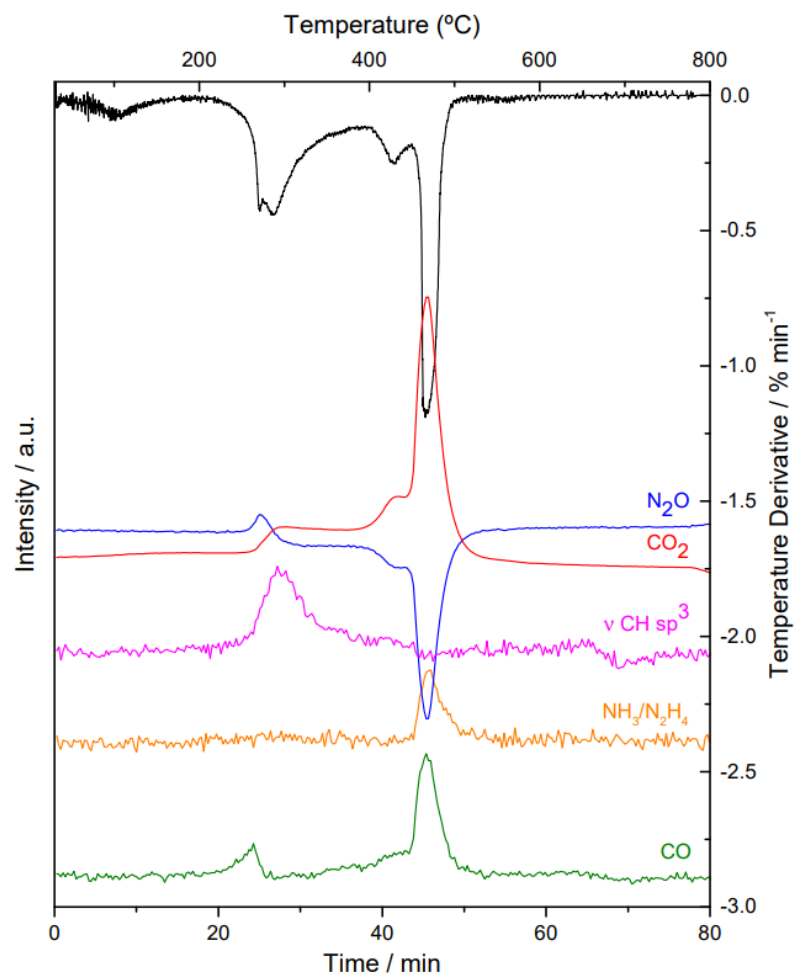


Figure 4 - DTG and profile of the main evolved gases in $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, dry air atmosphere

The FTIR of the intermediates obtained at 250, 275, 300, and 350 °C (Figure 5) provided evidences of the group involved in the first step of thermal decomposition. In these spectra, the bands related to the $\nu \text{C}=\text{O}$ were shifted to 1581 cm^{-1} , this shift can be related to a decrease in the electronegativity of the atoms in the vicinity of the amide group (the nitrogen heteroatom); the band at 1461 cm^{-1} decreases in intensity, suggesting that the contribution from a specific vibration lessens, presumably the $\nu \text{C}=\text{N}$ amide; other bands also decrease in intensity, however, these bands are related to contributions from different vibrations. The assignments of these bands were not conclusive; therefore, a substantial discussion could not be made. An interesting band observed in the thermal degradation products were the band at 2230 cm^{-1} ($\nu \text{C}\equiv\text{C}$).

Therefore, this set of analysis (EGA and FTIR of the thermal degradation products) provided information about the groups involved in the thermal decomposition of the lanthanides compounds (Eu-Ho). The results in this section corroborated with the results in section 3.1.1.

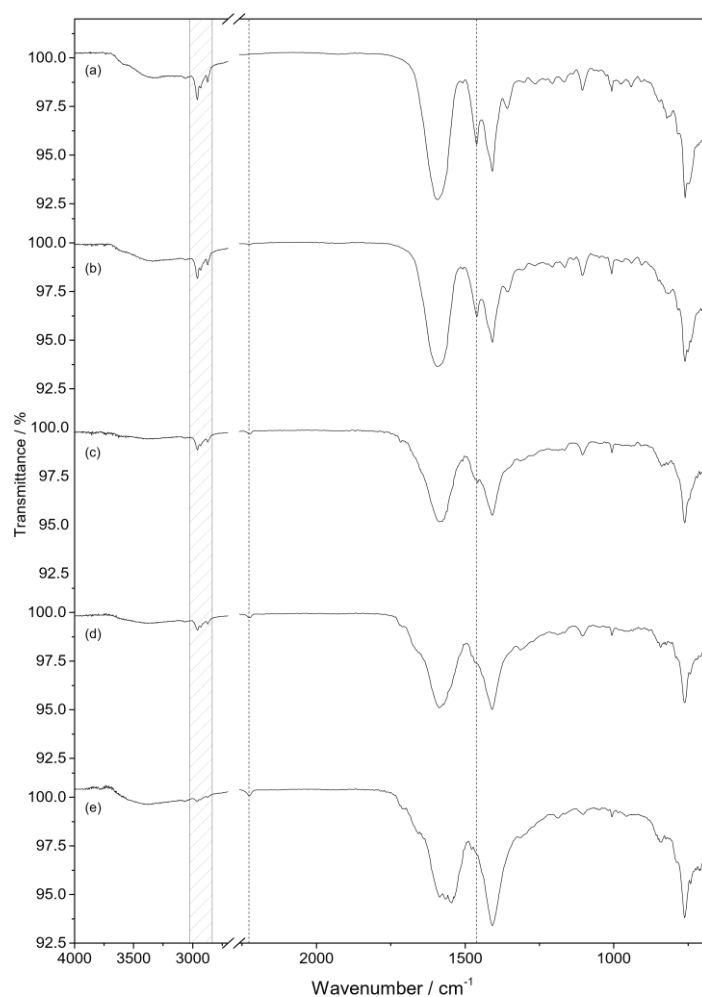


Figure 5 – FTIR spectra of $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (a) at room temperature, (b) heated at 250 °C, (c) heated at 275 °C, (d) heated at 300 °C and (e) heated at 350 °C.

3.2. Vibrational spectroscopy (FTIR and FT-Raman)

The FTIR and FT-Raman vibrational spectra (Figure S7-S8, Supplementary Material) were analyzed to assign the main bands in the compounds (Table 2). The main coordination sites of the valsartan ligand are the carboxylate group and the tetrazole ring, as already reported in other study [23], thus the bands analysis will be focused on these groups' main vibrational modes.

Similar to the results obtained for the light-lanthanides, the vibrational modes attributed to the tetrazole ring ($\delta \text{NNN} + \nu \text{NN}$) were shifted to regions of higher absorption frequencies in the metal compounds if compared to the precursor (valsartan). The analysis of the bands related to the asymmetric and symmetric vibration modes of the carboxylate group and the comparison of these bands with the values obtained for the valsartan sodium salt gave information about the coordination mode of the carboxylate group as monodentate [24].

Table 2. Assignment of bands of the infrared spectra of lanthanide compounds [21-22]

Assignment		Eu₂(Val)₃·5H₂O	Gd₂(Val)₃·7H₂O	Tb₂(Val)₃·6.5H₂O	Dy₂(Val)₃·4H₂O	Ho₂(Val)₃·6.5H₂O
v C=C + v_{as}COO⁻ +C=O	IR	1565 _{sh}	1565 _{sh}	1566 _{sh}	1562 _{sh}	1561 _{sh}
	Raman					
Amide I	IR	1601 _s	1599 _s	1603 _s	1597 _s	1599 _s
	Raman	1613 _{vs} ;1604 _{sh}	1613 _{vs} ;1606 _{sh}	1613 _{vs} ;1606 _{sh}	1612 _{vs} ;1606 _{sh}	1613 _{vs} ;1606 _{sh}
δ_{ip} CCH_{arom} + scissor CH₂	IR	1508 _{vw}	1510 _{vw}	1508 _{vw}	1510 _{vw}	1508 _{vw}
	Raman	1523 _m ;1509 _{sh}	1523 _m ;1509 _{sh}	1523 _m ;1509 _{sh}	1523 _m ;1509 _{sh}	1523 _m ;1509 _{sh}
+ v C-C_{tz(-H)-biph}	IR	1461 _s	1462 _s	1462 _s	1462 _s	1460 _s
	Raman	1461 _m	1461 _m	1461 _m	1459 _m	1461 _m
δ NNH + v C-C_{tz-biph} + δ_{ip}	IR	1408 _{sh}	1408 _{sh}	1408 _{sh}	1410 _{sh}	1410 _{sh}
	Raman	1426 _m	1426 _m	1426 _m	1424 _m	1426 _m
δ COH + δ NNH + δ	IR	1358 _m	1360 _m	1360 _m	1358 _m	1358 _m
	Raman	1367 _w	1361 _w	1361 _{vw}	1363 _w	1363 _w
CCH_{ip} + scissor CH₂ + v	IR	1105 _m	1105 _m	1105 _m	1105 _m	1105 _m
	Raman	1112 _w	1112 _w	1112 _w	1108 _w	1112 _w
C-C_{tz(-H)-biph}	IR	1007 _m	1007 _m	1007 _m	1007 _m	1007 _m
	Raman	1014 _m ;1006 _{sh}	1016 _m ;1006 _{sh}	1015 _m ;1006 _{sh}	1008 _m	1016 _m ;1006 _{sh}
Δ(v_{as} COO⁻ -v_s COO⁻)		207	205	206	204	203

Abbreviations and symbols: v, stretching; δ, bending; ip, in plane; tz, tetrazole; tz(-H), deprotonated tetrazole; biph, biphenyl; vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak; vw, very weak; sh, shoulder

3.3. Electronic spectroscopy

The UV-Vis absorption spectra of the lanthanide compounds (Eu-Ho), are shown in Figure S9 (Supplementary Material). The bands of ligand-metal charge transfer and the ligand absorption (π - π^*) were observed in the region between 200-300 nm. Europium, dysprosium and holmium compounds showed bands related to intraconfigurational $4f$ - $4f$ transitions (Table 3) [25–29].

The covalent parameters, $b^{1/2}$ (bonding parameter) and $\delta\%$ (percentage covalency) of the compounds were 0.0815, and 1.347 for Eu, 0.0324, and 0.2137 for Dy, and 0.0274, and 0.1464 for Ho, respectively. These values are in accordance with the assumptions made with the results present in the FTIR and FT-Raman section.

The parameter $b^{1/2}$ indicates the delocalization of the f orbitals, this delocalization provides a characteristic in which these orbitals overlaps with the neighboring atoms, even though the bonds involves predominantly the $5d$ and $6s$ orbitals in lanthanides [30].

Table 3. Absorption bands of the f - f transitions in UV-Vis region of the europium, dysprosium and holmium compounds

Compound	Wavenumber/ cm^{-1}	Wavelength/ nm	Assignments [25-29]	Covalent Parameters
Eu ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O	26697	375	$^7F_0 \rightarrow ^5G_6$	$\bar{\beta} = 0.9867$
	26190	382	$^7F_0 \rightarrow ^5G_2$	$\delta\% = 1.347$
	25333	395	$^7F_0 \rightarrow ^5L_6$	$b^{1/2} = 0.0815$
	24065	416	$^7F_1 \rightarrow ^5D_3$	
	21501	465	$^7F_0 \rightarrow ^5D_2$	
	21129	473	$^7F_1 \rightarrow ^5D_2$	
	19617	510	$^7F_0 \rightarrow ^5D_1$	
	18491	541	$^7F_1 \rightarrow ^5D_1$	
Dy ₂ (Val) ₃ ·4H ₂ O	28481	351	$^6H_{15/2} \rightarrow ^6P_{7/2}$	$\bar{\beta} = 0.9979$
	27363	365	$^6H_{15/2} \rightarrow ^6P_{5/2}$, ($^4P, ^4D$) _{3/2} , $^4M_{19/2}$	$\delta\% = 0.2137$
	26522	377	$^6H_{15/2} \rightarrow ^4K_{17/2}$	$b^{1/2} = 0.0324$
	25776	388	$^6H_{15/2} \rightarrow ^4I_{13/2}$	
	25121	398	$^6H_{15/2} \rightarrow ^4F_{9/2}$	
	23455	426	$^6H_{15/2} \rightarrow ^4G_{11/2}$	
	22146	452	$^6H_{15/2} \rightarrow ^4I_{15/2}$	
	21186	472	$^6H_{15/2} \rightarrow ^4F_{9/2}$	
	13192	758	$^6H_{15/2} \rightarrow ^6F_{3/2}$	
	12390	807	$^6H_{15/2} \rightarrow ^6F_{5/2}$	
Ho ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	27659	362	$^5I_8 \rightarrow ^8H_6$, ($^5G, ^3H$) ₅	$\bar{\beta} = 0.9985$
	25817	387	$^5I_8 \rightarrow ^5G_4$	$\delta\% = 0.1464$
	23894	419	$^5I_8 \rightarrow (^5G, ^3G)_5$	$b^{1/2} = 0.0274$
	22174	451	$^5I_8 \rightarrow ^5F_1$	
	21847	458	$^5I_8 \rightarrow ^5G_6$	
	21367	468	$^5I_8 \rightarrow ^3K_8$	
	21097	474	$^5I_8 \rightarrow ^5F_2$	
	20546	487	$^5I_8 \rightarrow ^5F_3$	
	18522	540	$^5I_8 \rightarrow ^5F_4, ^5S_2$	
	15549	643	$^5I_8 \rightarrow ^5F_5$	

4. Conclusion

The stoichiometry of the compounds was established by means of analytical and thermoanalytical data, the minimum formula found were $\text{Ln}_2(\text{Val})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, with different degrees of hydration, $n = 4.0$ (Dy), 5 (Eu), 6.5 (Tb, Ho) and 7.0 (Gd).

From the TG-DSC curves it was possible to determine the thermal stability, thermal decomposition steps, residues formed, composition and degree of hydration for the compounds. Further comparisons adopting 2D contour plots provided information about the pattern present in complexes of the lanthanide series (La-Ho, except promethium). The physico-chemical properties present in the lanthanide series (basicity and HOMO-LUMO orbitals) and the strength of each bond in the molecule substantiated the differences in the thermal behavior of the compounds. The basicity of the lanthanide affects the strength of the bonds in the vicinity of the amide group, and the lanthanides' HOMO-LUMO orbitals provided a slightly higher thermal stability to the lanthanum and gadolinium compounds.

The authors emphasize the applicability of 2D contour plots to facilitate the visualization of differences in thermoanalytical data, providing accessible observations about the distinction in the thermal behavior in a set of comparable data/compounds. These plots can be an alternative to other regular plots (stacked line graphs, and other types of line graphs), especially when the differences are ever so slightly visualized in line graphs.

The main gaseous products evolved during the thermal decomposition in dry air atmosphere were water, CO_2 , CO, N_2O , ammonia/hydrazine, and an aliphatic compound; in nitrogen atmosphere were ammonia/hydrazine, nitrous oxide, carbon dioxide, carbon monoxide, an unknown gas (two bands between $1200\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$), and an unsaturated ketone or a mixture of and unsaturated hydrocarbon and a ketone. The powder X-ray diffractograms showed that the compounds were obtained in the amorphous state.

From the spectroscopic data (FTIR and FT-Raman) it was possible to determine that the probable coordinating sites in the ligand are the carboxylate group and the tetrazole ring. In addition, the IR data suggests that the carboxylate group binds to the metal ions in a monodentate mode. From the UV-Vis spectra the major electronic transitions were assigned and the analysis of the covalent parameters (nephelauxetic ratio, bonding parameter, and percentage covalency) showed that the bonds in the complexes are predominantly covalent.

5. Acknowledgments

The authors thank FAPESP (Proc. n° 2013/09022-7, 2017/14936-9, 2018/12463-9 and 2018/24378-6), CNPq (Proc. n° 143246/2017-8 and 421469/2016-1), and CAPES (001), for financial support.

6. References

- [1] L. Zapła, M. Kosińska, E. Woźnicka, Ł. Byczyński, W. Zapła, Synthesis, spectral and thermal study of La(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III) and Tb(III) complexes with mefenamic acid, *J. Therm. Anal. Calorim.* 124 (2016) 363–374. doi:10.1007/s10973-015-5120-0.
- [2] A.A. Warra, Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics – A Review, *J. Chem. Pharm. Res.* 3 (2011) 951–958. www.jocpr.com.
- [3] S.A. Cotton, J.M. Harrowfield, Lanthanides: Biological Activity and Medical Applications, in: *Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2012. doi:10.1002/9781119951438.eibc2091.
- [4] N. Farrell, Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents, *Met. Complexes as Drugs Chemother. Agents.* 11 (1989) 809–840. doi:10.1007/978-94-011-7568-5.
- [5] T.C. de Oliveira, J.F. de Lima, M. V. Colaço, L.T. Jesus, R.O. Freire, L.F. Marques, Synthesis, characterization and spectroscopic studies of binuclear lanthanide complexes containing the anti-inflammatory drug Ibuprofen and CH₃-disubstituted bipyridine ligands: Influence of methyl group position in the photoluminescence, *J. Lumin.* 194 (2018) 747–759. doi:10.1016/j.jlumin.2017.09.046.
- [6] S. V. Eliseeva, V.S. Liasotkyi, I.P. Golovach, P.G. Doga, V.P. Antonovich, S. Petoud, S.B. Meshkova, Exploring the ability of the nalidixate to sensitize visible and near-infrared emitting lanthanide(III) cations, *Methods Appl. Fluoresc.* 5 (2017). doi:10.1088/2050-6120/5/1/014002.
- [7] K. Binnemans, Lanthanide-based luminescent hybrid materials, *Chem. Rev.* 109 (2009) 4283–4374. doi:10.1021/cr8003983.

- [8] A. Cârâc, Biological and Biomedical Applications of the Lanthanides Compounds : a Mini Review, *Rom. Acad.* 19 (2017) 69–74.
- [9] R.D. Teo, J. Termini, H.B. Gray, Lanthanides: Applications in Cancer Diagnosis and Therapy, *J. Med. Chem.* 59 (2016) 6012–6024. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01975.
- [10] A.G. Trambitas, D. Melcher, L. Hartenstein, P.W. Roesky, C. Daniliuc, P.G. Jones, M. Tamm, Bis(imidazolin-2-iminato) rare earth metal complexes: Synthesis, structural characterization, and catalytic application, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 6753–6761. doi:10.1021/ic300407u.
- [11] B. Weaver, R.R. Shoun, Basicities of trivalent actinides and lanthanides and solubilities of their hydroxides, *OSTI*. 1 (1971). doi:10.2172/4762991.
- [12] C. Wu, J. You, X. Wang, Thermal decomposition mechanism and kinetics of gemcitabine, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 130 (2018) 249–255. doi:10.1016/j.jaap.2018.01.019.
- [13] J.Z. You, C.J. Wu, X.J. Wang, The thermal decomposition mechanism of irbesartan, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 134 (2018) 93–101. doi:10.1016/j.jaap.2018.05.014.
- [14] J. zong You, C. jie Wu, X. jie Wang, The thermal decomposition mechanism and kinetics of tenoxicam, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 134 (2018) 573–579. doi:10.1016/j.jaap.2018.08.006.
- [15] G. Flesch, P. Müller, P. Lloyd, Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52 (1997) 115–120. doi:10.1007/s002280050259.
- [16] E. Cagigal, L. González, R.M. Alonso, R.M. Jiménez, pKa determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 26 (2001) 477–486. doi:10.1016/S0731-7085(01)00413-7.
- [17] F. Ardiana, G. Indrayanto, Valsartan, *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 40 (2015) 431–493.
- [18] B. Ekawa, W.D.G. Nunes, J.A. Teixeira, M.A. Cebim, E.Y. Ionashiro, F. Junior Caires, New complexes of light lanthanides with the valsartan in the solid state: Thermal and spectroscopic studies, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 135 (2018) 299–309. doi:10.1016/j.jaap.2018.08.023.

- [19] S. Schinzel, M. Bindl, M. Visseaux, H. Chermette, Structural and electronic analysis of lanthanide complexes: Reactivity may not necessarily be independent of the identity of the lanthanide atom - A DFT study, *J. Phys. Chem. A*. 110 (2006) 11324–11331. doi:10.1021/jp060876d.
- [20] D.J.C. Gomes, F.J. Caires, R.C. Silva, M. Ionashiro, Thermochimica Acta Synthesis , characterization , thermal and spectroscopic studies of solid glycolate of light trivalent lanthanides , except promethium, *Thermochim. Acta*. 587 (2014) 33–41. doi:10.1016/j.tca.2014.03.032.
- [21] F.X. Campos, T.A.D. Colman, A.B. Siqueira, D.A. Ga, M. Ionashiro, Synthesis , characterization and thermal behavior of solid state of some mefenamate of trivalent lanthanides (La , Ce , Pr and Nd), (2016) 91–103. doi:10.1007/s10973-015-4956-7.
- [22] R.J.M. Konings, O. Beneš, A. Kovács, D. Manara, D. Sedmidubský, L. Gorokhov, V.S. Iorish, V. Yungman, E. Shenyavskaya, E. Osina, The Thermodynamic Properties of the f-Elements and their Compounds: Part 2. The Lanthanide and Actinide Oxides, *J. Phys. Chem. Ref. Data*. 43 (2014). doi:10.1063/1.4825256.
- [23] M.S. Islas, C.A. Franca, S.B. Etcheverry, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams, Computational study and spectroscopic investigations of antihypertensive drugs, *Vib. Spectrosc.* 62 (2012) 143–151. doi:10.1016/j.vibspec.2012.04.009.
- [24] V. Zelenák, Z. Vargová, K. Györyová, Correlation of infrared spectra of zinc(II) carboxylates with their structures, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 66 (2007) 262–272. doi:10.1016/j.saa.2006.02.050.
- [25] N. Pawlak, G. Oczko, Optical properties of heavy lanthanide maleates in solution and crystal form, *Polyhedron*. 74 (2014) 31–38. doi:10.1016/j.poly.2014.02.038.
- [26] K. Selvaraj, C. Theivarasu, Thermal and spectroscopic studies of terbium (III) and dysprosium (III) complexes with piperidin-4-ones, 401 (2003) 187–197.
- [27] W.T. Carnall, P.R. Fields, K. Rajnak, Electronic energy levels of the trivalent lanthanide aquo ions. IV. Eu^{3+} , *J. Chem. Phys.* 49 (1968) 4424–4442. doi:10.1063/1.1669893.

- [28] W.T. Carnall, P.R. Fields, K. Rajnak, Electronic energy levels of the trivalent lanthanide aquo ions. II. Gd^{3+} , J. Chem. Phys. 49 (1968) 4443–4446. doi:10.1063/1.1669894.
- [29] W.T. Carnall, P.R. Fields, K. Rajnak, Electronic energy levels of the trivalent lanthanide aquo ions. III. Tb^{3+} , J. Chem. Phys. 49 (1968) 4447–4449. doi: 10.1063/1.1669895.
- [30] S.A.S. De Farias, M. V Lalic, J.B.L. Martins, Electronic and optical properties of BGO : Nd : The role of localized and delocalized f electrons, Chem. Phys. Lett. 578 (2013) 76–80. doi:10.1016/j.cplett.2013.04.049.

Synthesis, Thermoanalytical and spectroscopic studies of trivalent lanthanides (Eu-Ho) complexes with the valsartan ligand

Bruno Ekawa^a, Ana Carina Sobral Carvalho^a, Richard Perosa Fernandes^a, André Luiz Carneiro Soares do Nascimento^a, Flávio Junior Caires^{a,b6}

^aInstituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970 Araraquara, SP, Brazil

^bFaculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, 17033-260 Bauru, SP, Brazil

Supplementary material

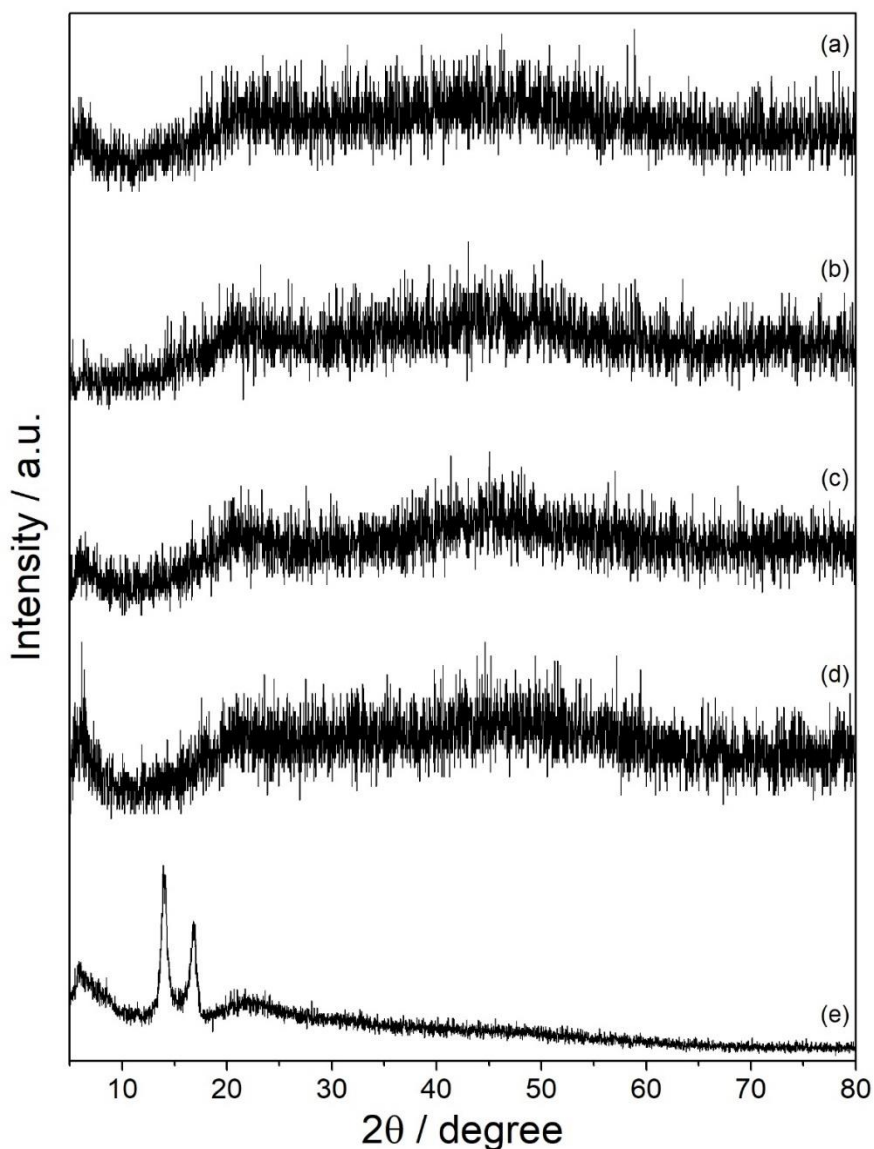


Figure S2 - X-ray powder diffraction pattern of the compounds: (a) $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Gd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Tb}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Dy}_2(\text{Val})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Ho}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$

⁶ Corresponding author.

Tel.: +55 16 3301 9617; fax: +55 16 3322 7932.

E-mail address: caires.flavio@fc.unesp.br (F. J. Caires)

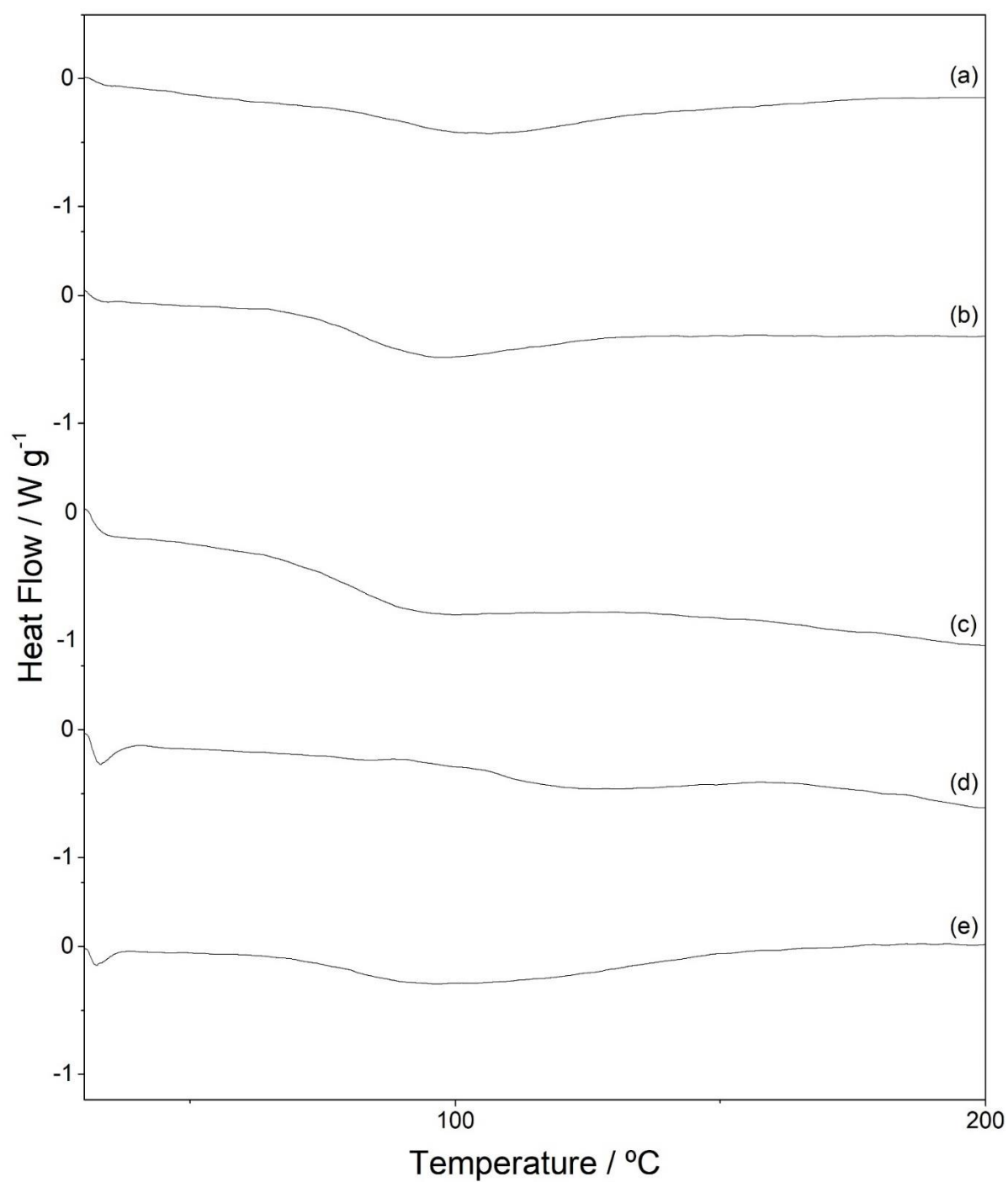


Figure S2 – Magnified DSC curves between 30-200 °C: (a) $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Gd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Tb}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Dy}_2(\text{Val})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Ho}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$

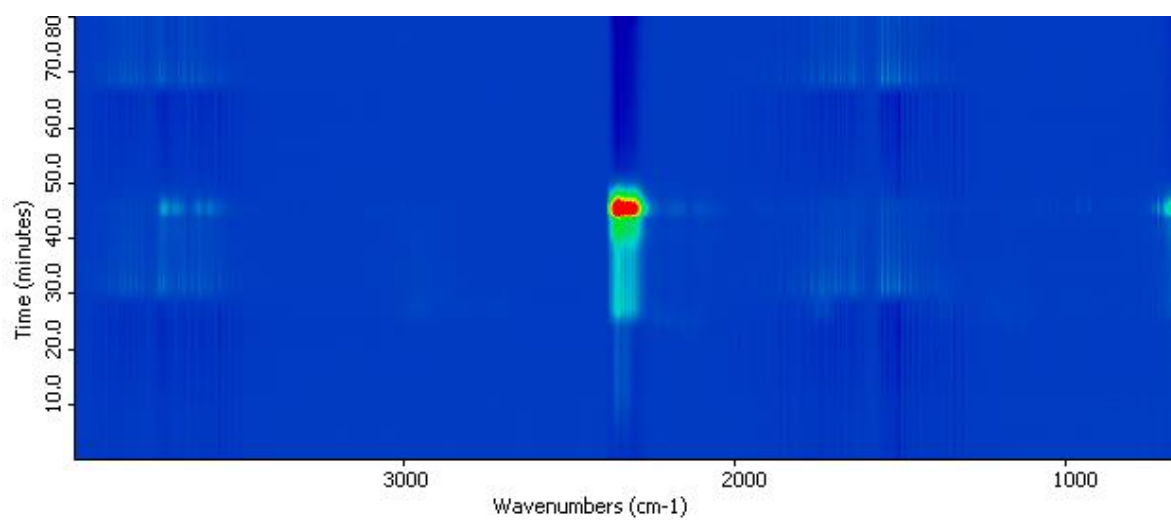


Figure S3 – EGA 2D spectra of $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in air atmosphere

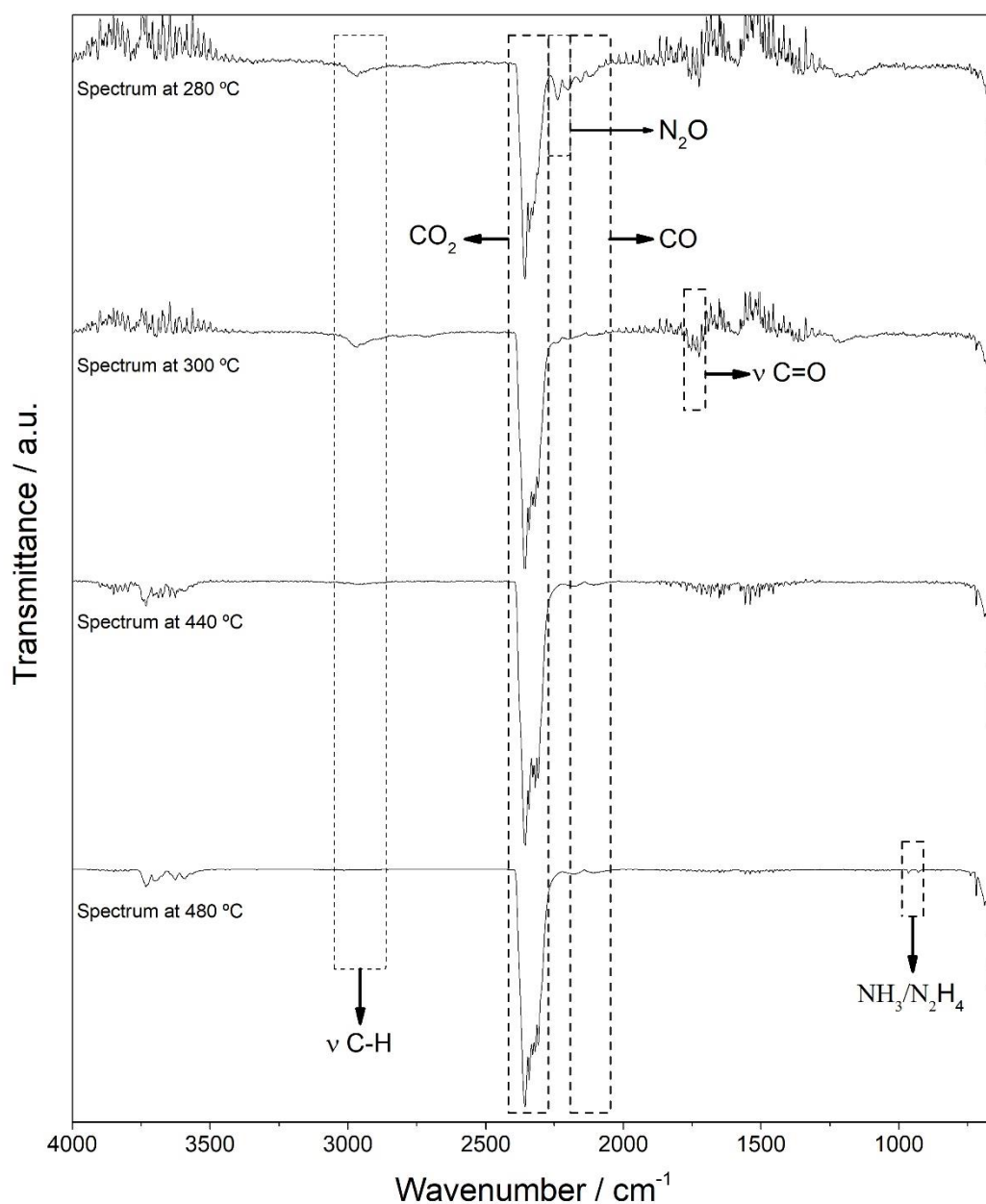


Figure S4 – Evolved gas analysis - FTIR spectra of $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in air atmosphere at specific temperatures

In Figure S3-4, the bands between the regions represents the following compounds and/or organic functions:

3000-2800 cm^{-1} : $\nu \text{CH sp}^3$

2400-2230 cm^{-1} : CO_2

2230-2150 cm^{-1} : N_2O

2150-2050 cm^{-1} : CO

1000-900 cm^{-1} : NH_3 or N_2H_4

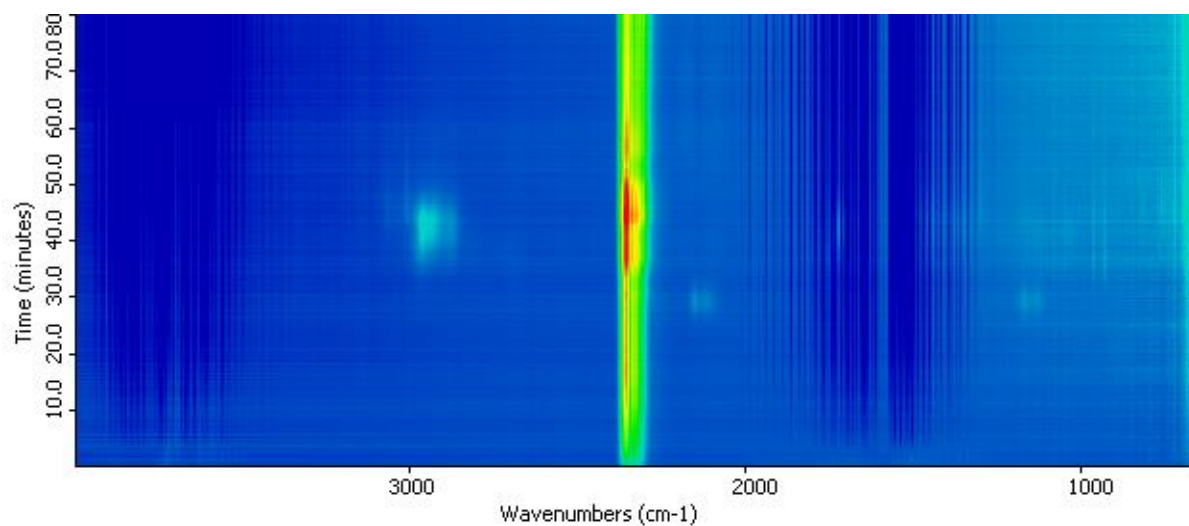


Figure S5 – EGA 2D spectra of $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in nitrogen atmosphere

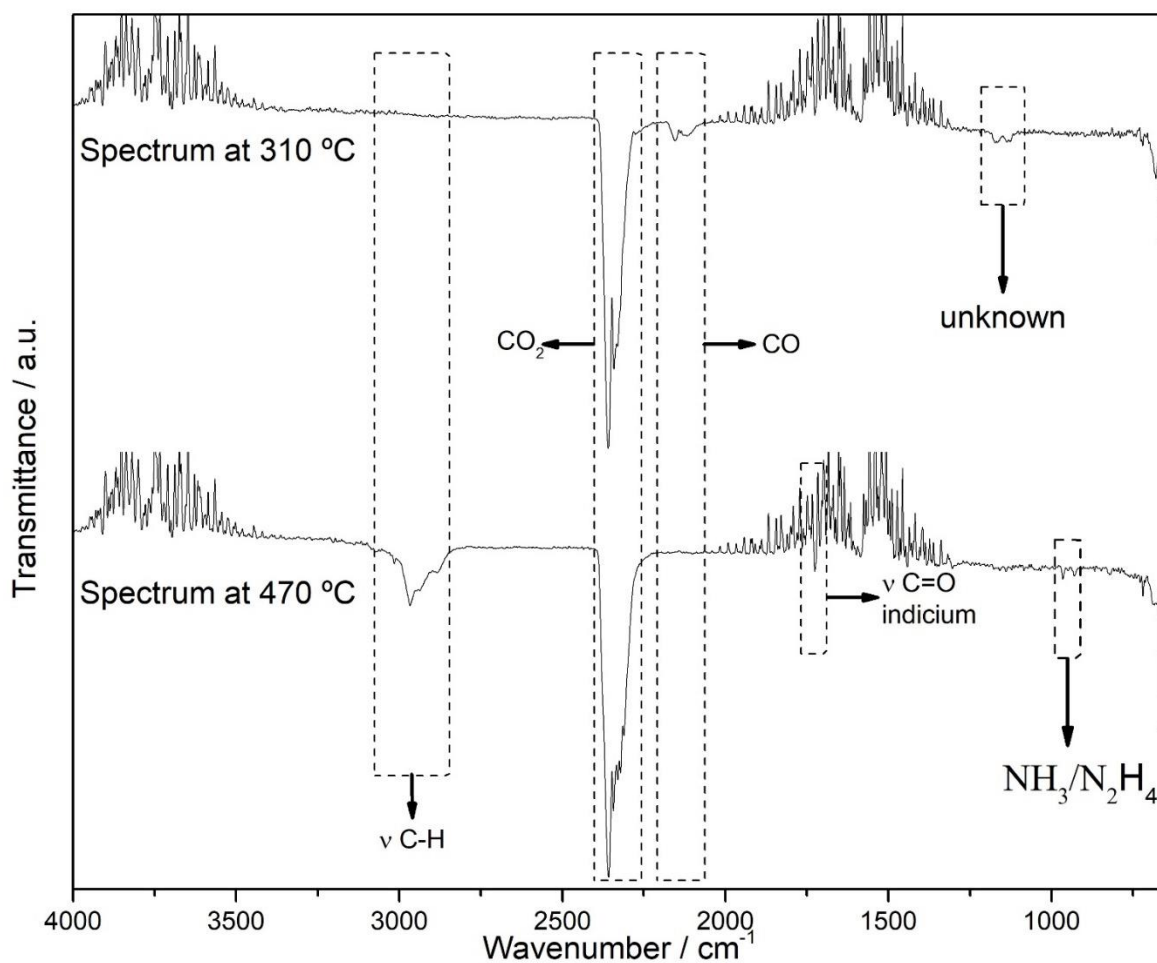


Figure S6 – Evolved gas analysis - FTIR spectra of $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in nitrogen atmosphere at specific temperatures

In Figure S5-6, the bands between the regions represents the following compounds and/or organic functions:

3100-3000 cm^{-1} : $\nu \text{ CH sp}^2$

3000-2800 cm^{-1} : $\nu \text{ CH sp}^3$

2400-2220 cm^{-1} : CO_2

2150-2050 cm^{-1} : CO

About 1600 cm^{-1} : $\nu \text{ C=O}$

1200-1100 cm^{-1} : this compound was not found in the database

1000-900 cm^{-1} : NH_3 or N_2H_4

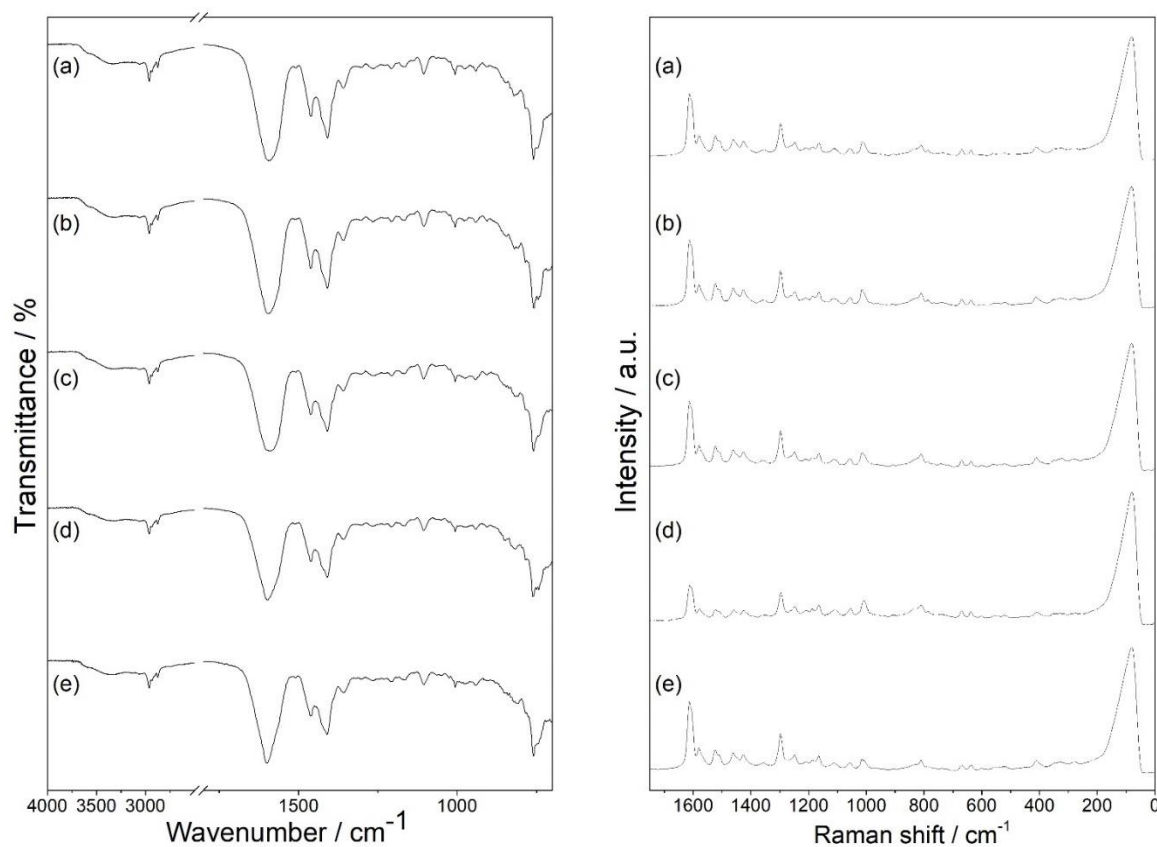


Figure S7 - Vibrational spectra, FTIR (left) and Raman (right), of: (a) $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Gd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Tb}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Dy}_2(\text{Val})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Ho}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$

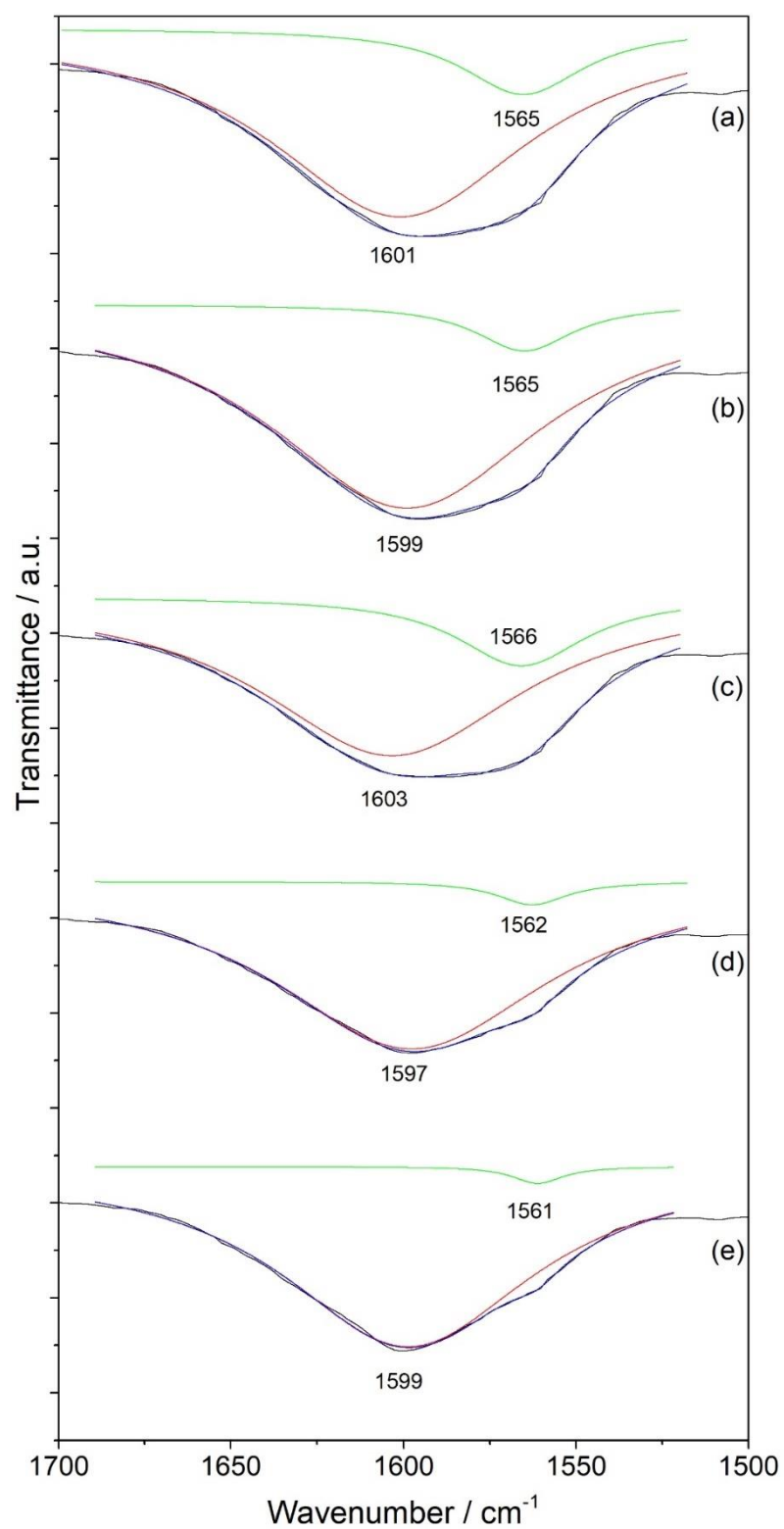


Figure S8 - Deconvolution of the C=O band in (a) $\text{Eu}_2(\text{Val})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (b) $\text{Gd}_2(\text{Val})_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, (c) $\text{Tb}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$, (d) $\text{Dy}_2(\text{Val})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $\text{Ho}_2(\text{Val})_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$

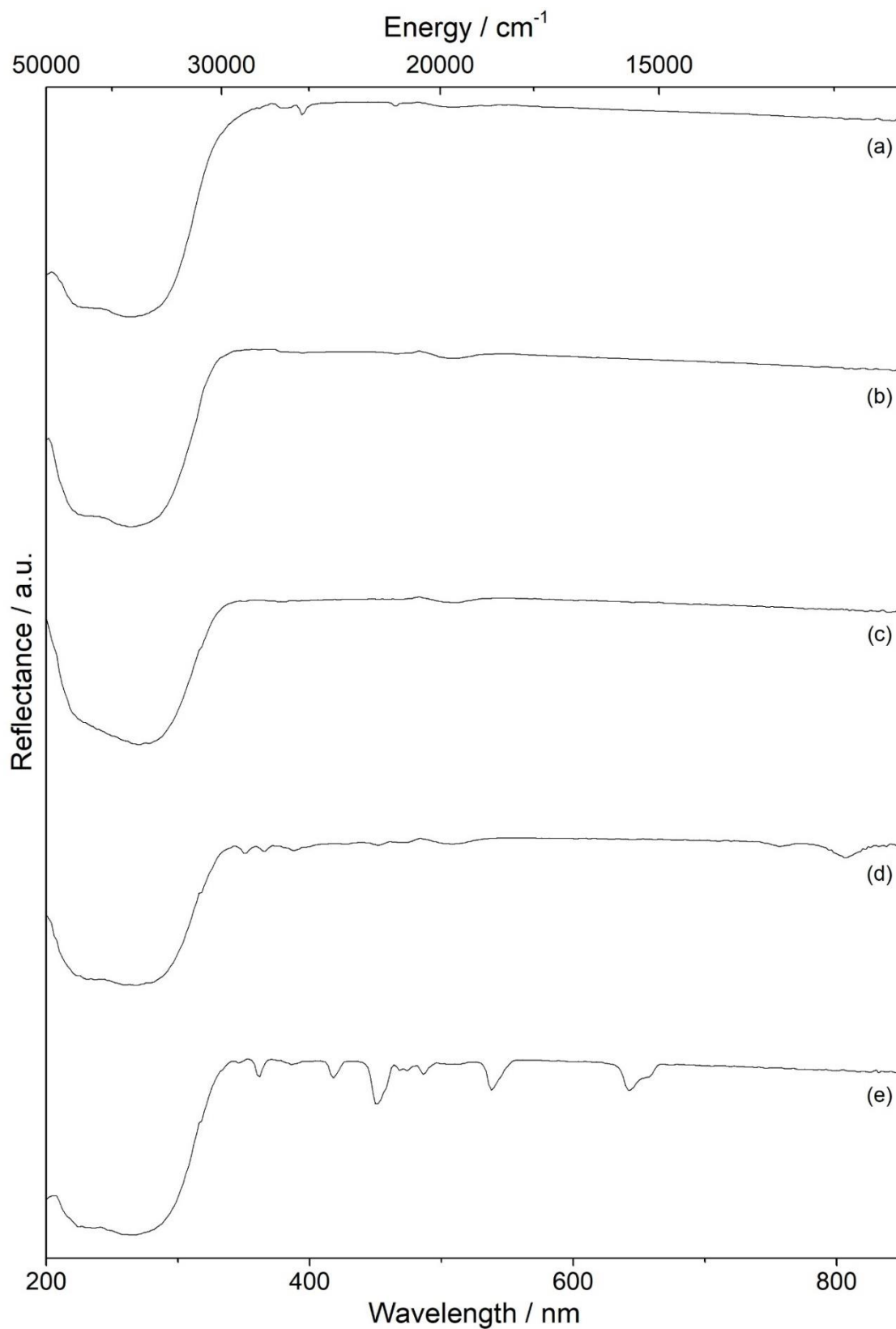


Figure S9 – Diffuse Reflectance UV-Vis absorption spectrum of (a) Eu₂(Val)₃·5H₂O, (b) Gd₂(Val)₃·7H₂O, (c) Tb₂(Val)₃·6.5H₂O, (d) Dy₂(Val)₃·4H₂O, (e) Ho₂(Val)₃·6.5H₂O

Table S1. Temperature ranges (θ), mass losses (Δm) and peak temperature (T_p) for each step of the TG-DSC curves in dry air atmosphere.

Compounds		Steps			
		First	Second	Third	Fourth
Eu ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	40-185	200-450	450-500	500-630
	$\Delta m/ \%$	5.31	45.38	31.31	1.82
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	290↑	490↑	-
Gd ₂ (Val) ₃ ·7H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	40-180	200-380	380-515	515-670
	$\Delta m/ \%$	7.34	33.73	36.39	1.78
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	280↑	490↑	-
Tb ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	40-180	200-365	365-510	510-620
	$\Delta m/ \%$	6.82	32.88	38.21	0.88
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	270↑	490↑	-
Dy ₂ (Val) ₃ ·4H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	40-195	215-380	380-510	510-660
	$\Delta m/ \%$	4.10	36.95	35.46	1.50
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	225↑	395↑	-
Ho ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	40-190	210-370	370-510	510-600
	$\Delta m/ \%$	6.79	32.31	38.51	0.62
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	270↑	495↑	-

↓: endothermic peak; ↑: exothermic peak

Table S2. Temperature ranges (θ), mass losses (Δm) and peak temperature (T_p) for each step of the TG-DSC curves in nitrogen atmosphere.

Compounds		Steps			
		First	Second	Third	Fourth
Eu ₂ (Val) ₃ ·5H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	50-180	200-380	380-520	520-800
	$\Delta m/ \%$	5.22	26.02	30.43	17.22
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	280↑	-	525↓
Gd ₂ (Val) ₃ ·7H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	50-180	200-380	380-520	520-800
	$\Delta m/ \%$	6.75	18.95	28.12	7.64
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	90↓	280↑	-	-
Tb ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	50-180	200-380	380-520	520-800
	$\Delta m/ \%$	6.78	22.42	25.58	8.01
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	95↓	270↑	-	-
Dy ₂ (Val) ₃ ·4H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	50-180	200-380	380-520	520-800
	$\Delta m/ \%$	4.15	25.98	26.31	8.44
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	130↓	280↑	-	-
Ho ₂ (Val) ₃ ·6.5H ₂ O	$\theta/ ^\circ\text{C}$	50-180	200-380	380-520	520-800
	$\Delta m/ \%$	6.75	18.95	28.12	7.64
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	90↓	280↑	-	-

↓: endothermic peak; ↑: exothermic peak.

Discussão

As modificações nas propriedades térmicas da valsartana ao sintetizar sistemas multicomponente, neste caso coamorfos, e complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes (La-Ho) forneceram informações sobre mudanças em duas características apresentada pela valsartana: modificações na transição vítrea (coamorfos) e na decomposição térmica (complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes).

Em termos das propriedades térmicas dos sistemas, ambas as modificações afetam a estabilidade da valsartana: modificações na transição vítrea com temperaturas 50 °C acima da temperatura e sem a presença de transições não-cooperativas nas condições experimentais para o sistema Val-Tri; complexação provê um aumento da estabilidade térmica em comparação a valsartana pura (pelo menos 40 °C para o complexo de lantanídeo menos estável), porém menor que a estabilidade térmica fornecida para o sal de sódio (aproximadamente 130 °C maior que a valsartana).

A abordagem de coamorfização proveu informações sobre a barreira energética necessária para a ocorrência dos processos não-cooperativos (relaxação α). O sistema Val-Bipy com a maior barreira energética apresentou também a menor temperatura vítrea, já o sistema Val-Tri e a valsartana apresentaram energia de ativação efetiva similar mesmo que inicialmente a barreira energética para a valsartana seja maior que o sistema Val-Tri para conversões menores que 0,1. É possível relacionar a maior energia ativação efetiva inicial da valsartana com maior energia para relaxações cooperativas. As mudanças nos processos que ocorrem durante a transição estão relacionadas a dois fatores: ligações intermoleculares (ligação de hidrogênio para o sistema Val:Bipy e ligação iônica para o sistema Val-Tri) e a massa molar dos coformadores (4,4'-bipiridina = 156,188 g mol⁻¹; trimetoprim = 290,32 g mol⁻¹). O primeiro fator (interações intermoleculares) causa um desvio em comparação com a equação de Gordon-Taylor, o segundo (massa molar) causa uma diminuição na temperatura de transição vítrea, fator presente e contabilizado na equação de Gordon-Taylor na constante K (varia em relação a densidade e temperatura de transição vítrea dos componentes) e fração mássica.

A abordagem de complexação com lantanídeos trivalentes (La-Ho) fornece um aumento na estabilidade térmica explicado pela mudança no deslocalização eletrônica da valsartana com a complexação. Ou seja, o centro metálico ou o sódio se ligam ao ácido carboxílico e o anel tetrazólico da valsartana, fornecendo modificações na deslocalização eletrônica conferindo maior força de ligações às ligações mais fracas da valsartana. Na decomposição térmica de

compostos orgânicos, um dos fatores é justamente a deslocalização eletrônica. Assim, a partir das temperaturas de decomposição térmica dos complexos observou-se que há uma tendência de modificação no perfil de deslocalização que vinculamos com a estabilidade térmica e as propriedades do centro metálico. Desta forma, as características dos lantanídeos que associamos com as mudanças na estabilidade térmica foram referentes aos orbitais HOMO-LUMO e a basicidade dos lantanídeos: maior diferença entre os orbitais HOMO-LUMO proporciona maior estabilidade aos complexos (i.e. lantânio [orbital $4f$ vazio], gadolínio [todos os orbitais f ocupados parcialmente] e lutécio [todos os orbitais $4f$ ocupados]); menor basicidade proporciona maior estabilidade aos complexos. Algumas exceções devem ser mencionadas para os padrões mencionados anteriormente, os lantanídeos que tem capacidade de oxidar totalmente (i.e. Ce) ou parcialmente (i.e. Pr, Tb) apresentarão um segundo desvio em relação a tendência mencionada.

Conclusão

A aplicação de diferentes interações intermoleculares forneceu informações sobre as modificações no perfil térmico da valsartana: valsartana e compostos orgânicos (4,4'-bipiridina: ligação de hidrogênio; trimetoprim: ligação iônica); e valsartana com sítios no grupo carboxílico e anel tetrazol ionizados e lantanídeos trivalentes.

Em coamorfos, as diferenças foram analisadas em relação as mudanças na transição vítrea dos sistemas e na determinação da energia de ativação efetiva do processo. A interação com a 4,4'-bipiridina forneceu uma menor temperatura de transição vítrea e uma maior barreira energética, sendo que a menor temperatura de transição vítrea está relacionada tanto com menores massa molecular e a transição vítrea da 4,4'-bipiridina além da contribuição da interação de hidrogênio. Já a interação com o trimethoprim forneceu uma maior temperatura de transição vítrea ao sistema devido a maior massa molecular e transição vítrea teórica do trimethoprim, sendo que houve um desvio maior em relação a equação de Gordon-Taylor devido a ligação iônica presente no sistema. As diferenças de energia de ativação efetiva dos sistemas podem ser relacionadas a maior energia necessária para a relaxação cooperativa do sistema com menor transição vítrea.

Em complexos de valsartana com lantanídeos trivalentes, as análises e conclusões foram centradas nas mudanças do perfil de decomposição térmica, determinação dos gases liberados durante a decomposição, e a sugestão dos fatores que podem afetar o perfil de decomposição térmica em complexos de lantanídeos: basicidade e diferença entre os orbitais HOMO-LUMO dos lantanídeos. Estes fatores afetam a deslocalização eletrônica do ligante (valsartana), conferindo assim maior estabilidade aos complexos em comparação a valsartana pura.

Desta forma, demonstrou-se por técnicas termoanalíticas diferentes abordagens para determinação das características e propriedades de sistemas multicomponente (coamorfos) e complexos de lantanídeos.

Perspectivas futuras

As perspectivas abertas em relação a coamorfos são:

- Relacionar a energia de ativação da transição vítrea com a viscosidade de diferentes sistemas a fim de sistematizar os fatores (viscosidade e interação intermolecular) relacionados ao aumento ou diminuição da energia de ativação efetiva;
- Relacionar a energia de ativação efetiva com a estabilização ou desestabilização dos sistemas, é esperado que uma maior barreira energética forneça menor possibilidade de que a mobilidade molecular proporcione a cristalização dos sistemas;

As perspectivas abertas em relação a complexos de lantanídeos são:

- Sistematizar o processo de decomposição de complexos de lantanídeos em termos da modificação da deslocalização eletrônica do ligante em relação as propriedades dos lantanídeos (e.g. diferença entre os orbitais HOMO-LUMO e a basicidade), utilizando cálculos computacionais e cinética em Análise Térmica.