

LAURA TEÓFILO FERREIRA

Sistemas farmacêuticos multicomponentes: sais e sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES) dos insumos farmacêuticos ativos genfibrozila, cetoprofeno e candesartana

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

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires

Coorientador: Prof. Dr. Massao Ionashiro

Araraquara
2024

F383s Ferreira, Laura Teófilo

 Sistemas farmacêuticos multicomponentes: sais e sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES) dos insumos farmacêuticos ativos genfibrozila, cetoprofeno e candesartana / Laura Teófilo Ferreira. -- Araraquara, 2024

 122 f. : il.

 Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara

 Orientador: Flávio Junior Caires

 Coorientador: Massao Ionashiro

 1. Análise térmica. 2. Sais. 3. Agentes hipotensores. 4. Espectroscopia por transformada de Fourier. 5. Solubilidade. I. Título.

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

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa tem potencial de colaborar para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas dos insumos farmacêuticos ativos candesartana, cetoprofeno e gemfibrozila. Podendo gerar impactos econômicos e sociais, visto que insumos farmacêuticos ativos com melhores propriedades físico-químicas possibilitam o desenvolvimento de formulações com dosagens mais baixas e conseqüentemente menos efeitos colaterais.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research has the potential to contribute to the development of new pharmaceutical forms of the active pharmaceutical ingredient's candesartan, ketoprofen and gemfibrozil. It can generate economic and social impacts, since active pharmaceutical ingredients with better physicochemical properties enable the development of formulations with lower dosages and consequently fewer side effects.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Sistemas farmacêuticos multicomponentes: sais e sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES) dos insumos farmacêuticos ativos genfibrozila, cetoprofeno e candesartana"

AUTORA: LAURA TEÓFILO FERREIRA

ORIENTADOR: FLAVIO JUNIOR CAIRES

COORIENTADOR: MASSAO IONASHIRO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Química, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES (Participação Virtual)
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - Unesp - Bauru



Documento assinado digitalmente

FLAVIO JUNIOR CAIRES

Data: 02/05/2024 16:58:59-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. RICARDO ANTÔNIO ESTEVES DE CASTRO (Participação Virtual)
Faculdade de Farmácia / Universidade de Coimbra

Prof. Dr. RONALDO SPEZIA NUNES (Participação Virtual)
Departamento de Química e Energia / Faculdade de Engenharia e Ciências de Guaratingueta - UNESP - Guaratingueta

Prof. Dr. EMANUEL CARLOS RODRIGUES (Participação Virtual)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo - IFSP - Barretos

Prof. Dr. EVERTON CARVALHO DOS SANTOS (Participação Virtual)
Instituto de Química / Unesp/Câmpus de Araraquara

Araraquara, 19 de abril de 2024

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Laura Teófilo Ferreira

Nome em citações bibliográficas: Ferreira, L. T.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp. Instituto de Química de Araraquara. Departamento de Química analítica, Físico-química e Inorgânica – Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito - LATIG. Rua Professor Francisco Degni, 55. CEP: 14800-060. Araraquara/SP - Brasil.

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

Doutorado em Química: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp, Câmpus Araraquara. Período: agosto 2019 – fevereiro 2024. Título da tese: Sistemas farmacêuticos multicomponentes: sais e sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES) dos insumos farmacêuticos ativos genfibrozila, cetoprofeno e candesartana. Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires, Coorientador: Massao Ionashiro.

Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Bauru. Período: março 2017 - fevereiro de 2019. Título da dissertação: Estudo da formação de cocristais, misturas físicas e eutéticos por síntese mecanoquímica dos princípios ativos de curcumina e de norfloxacino com alguns coformadores. Orientador: Prof. Adj. Gilbert Bannach.

Graduação em Química. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, Faculdade de ciência, Campus Bauru. Período: fevereiro 2012 - março 2017. Título do trabalho de conclusão de curso: Síntese mecanoquímica do cocrystal de ácido salicílico com ácido nicotínico. Orientador: Prof. Adj. Gilbert Bannach.

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- Raios-X: uma importante ferramenta de caracterização em ciência dos materiais. (Carga horária: 90 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2021.
- Métodos Cromatográficos de Análise: Aplicações analíticas em amostras ambientais e biológicas. (Carga horária: 180 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2020.
- Processos Biotecnológicos Aplicados no Reaproveitamento de Resíduos. (Carga horária: 180 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2020.
- Aplicações em Quimiometria - Módulo I (Estatística Básica) (Carga horária: 60 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2019.
- Aplicações em Quimiometria - Módulo II (Modelos Multivariados). (Carga horária: 60 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2019.
- Segurança Química em Laboratórios. (Carga horária: 30 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2019.
- Curso “Docência no ensino superior: fundamentos e práticas pedagógicas”, oferecido na modalidade a distância pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), por meio do Instituto de Educação e Pesquisa em Práticas Pedagógicas - IEP³, (Carga horária: 30 horas) – 2019.
- Treinamento em Análise Térmica – Calorimetria Exploratória Diferencial e Analisador Termogravimétrico (DSC e TGA), ministrado pelo especialista em aplicações Sr. William Capelupi, pela TA Instruments, Barueri-SP, (Carga horária: 24 horas) – 2019.
- Análise Térmica (Carga horária: 180 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2018.
- Materiais na Sociedade (Carga horária: 90 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2017.
- Cristalografia (Carga horária: 180 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2017.

- Química de Materiais. (Carga horária: 270 horas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2017.

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

- Estágio supervisionado de docência: **Docente** responsável pela disciplina de Laboratório de Química Geral 1. Departamento de química, Faculdade de ciências - Unesp Bauru. 27/05/2022 até 16/09/2022.
- Estágio supervisionado de docência: **Docente** responsável pela disciplina de Laboratório de Química Geral 2. Departamento de química, Faculdade de ciências - Unesp Bauru. 21/09/2022 até 24/02/2023.
- **Estágio-docência:** Disciplina de Química Ambiental I. Departamento de química, Faculdade de ciências - Unesp Bauru (29/09/2020 - 05/02/2021).
- **Estágio-docência:** Disciplina de Química Analítica Quantitativa. Departamento de química, Faculdade de ciências - Unesp Bauru (05/04/2021 - 21/08/2021).
- XXXII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, realizado nos dias 20, 21 e 22 de outubro e 24 e 25 de novembro de 2020, na qualidade de **Avaliadora** dos trabalhos apresentados.
- **Membro da Comissão Organizadora** do VII Simpósio de Análise Térmica – SiAT na Universidade Estadual Paulista “Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil – 2019. Carga horária 90 horas. 2015.

MENÇÃO HONROSA

- Menção Honrosa de 1º lugar do trabalho apresentado no III Simpósio de Química Medicinal – “Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, IBILCE-UNESP, 2018.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

1. **Laura Teófilo Ferreira**, Helena Mannocho-Russo, Guilherme Isquibola, Richard Perosa Fernandes, Aniele de Moura, Vanderlan da Silva Bolzani, Flávio Junior

Caires. Thermal and degradation study of candesartan under pyrolysis and oxidizing conditions. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**. V. 173, 106058, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2023.106058>.

2. Daniel B. Fumis, Maria L.D.C Silveira, Caroline Gaglieri, **Laura Teófilo Ferreira**, Rodrigo F.C. Marques, Aroldo G. Magdalena. The Effect of EDTA Functionalization on Fe₃O₄ Thermal Behavior. **Materials Research**, v. 25, 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5373-MR-2022-0312>.
3. Richard Perosa Fernandes, Bruno Ekawa, **Laura Teófilo Ferreira**, Ana Carina Sobral Carvalho, Rafael Teixeira Freire, Flávio Junio Caires. Classification of beer by thermogravimetric and chemometric techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 147, p. 3063-3069, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10973-021-10729-y>.
4. Aniele de Moura, Caroline Gaglieri, Rafael Turra Alarcon, **Laura Teófilo Ferreira**, Rafael Vecchi, Mariana Liessa Rovis Sanches, Rodrigo Cardoso de Oliveira, James Venturini, Luiz Carlos da Silva-Filho, Flávio Junior Caires. A New Curcuminoids-Coumarin Derivative: Mechanochemical Synthesis, Characterization and Evaluation of Its In Vitro Cytotoxicity and Antimicrobial Properties. **ChemistrySelect**, v. 6, n. 41, p. 11352-11361, 2021. <https://doi.org/10.1002/slct.202103359>.
5. Renata Leia Demario Vieira, Caroline Gaglieri, Cristina Soltovski de Oliveira, **Laura Teófilo Ferreira**, Egon Schnitzler, Gilbert Bannach Effect of the milling process on the thermal behavior and crystallinity of buckwheat starch. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 144, n. 3, p. 689-697, 2021.
6. Glauco Lini Perpétuo, Gilberto Orivaldo Chierice, **Laura Teófilo Ferreira**, Thais Fernanda De Campos Fraga-Silva, James Venturini, Maria Sueli Parreira de Arruda, Gilbert Bannach, Ricardo A. E. Castro. A combined approach using differential scanning calorimetry with polarized light thermomicroscopy in the investigation of ketoprofen and nicotinamide cocrystal. *Thermochimica Acta (Print)*, v. 651, p. 1/2017-10, 2017.
7. **Laura Teófilo Ferreira**, Bruno Barreto Da Cunha Holanda, Rafael Turra Alarcon, Gilbert Bannach. Estudo Térmico, Caracterização Espectroscópica e Difração de Raio X do Cocrystal de Ácido Salicílico com Ácido Nicotínico Obtido por Síntese Mecanoquímica. *Brazilian Journal Of Thermal Analysis*, v. 6, p. 7-11, 2017.

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos

Resumos publicados em anais de eventos científicos

- **Ferreira, L.T.**; Almeida, A.C.; Ferreira, P.O.; Caires, F.J Binary diagrams of therapeutic deep eutectic solvents based on ketoprofen and terpenoids 16th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 2023. Faculty of Science - University of Porto - Portugal
- Ferreira, P.O.; Baptista, J.A.; Almeida, A.C.; Costa, G. de P.; **Ferreira, L.T.**; Eusebio, M. E. S.; Caires, F.J.; Castro, R. A. E. Menthol-valsartan low transition temperature mixtures (LTTMs): a thermoanalytical study. Conferência “Multiscale Phenomena in Condensed Matter — Multis” 2022 – Online.
- Ferreira, P.O.; Baptista, J.A.; Almeida, A.C.; Costa, G. de P.; **Ferreira, L.T.**; Eusebio, M. E. S.; Caires, F.J.; Castro, R. A. E. Valsartan-Catechol Deep Eutectic System: A thermoanalytical study. 8th EuChemS Chemistry Congress, 2022, Lisbon – Portugal.

Trabalhos completos publicados em anais de eventos científicos

- Junuir, M.M dos S.; Ulson, J.A.C.; Castro B.A.; Ardila-Rey, J.A.; CAMPOS, F. S.; FERNANDO; **FERREIRA, L.T.** Analysis of Piezoelectric Sensors in Adulteration of Bovine Milk Using the Chromatic Technique. 5th International Electronic Conference on Sensors and Applications, 2018, Sciforum.net. Proceedings of 5th International Electronic Conference on Sensors and Applications, 2019. p. 5728. DOI: <https://doi.org/10.3390/ecsa-5-05728>
- MOURA, A.; Alarcon, R. T.; GAGLIERI, C.; FERREIRA, L.T.; OLIVEIRA, A. R.; HOLANDA, B. B. C.; Ferreira, P. O.; BANNACH, GILBERT; Caires, F. J. Estudo da interação de excipientes com maleato de enalapril por meio de análise térmica e espectroscopia de absorção no infravermelho. In: VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa. Livro de Resumos, 2017.

Resumos expandidos publicados em anais de eventos científicos

- MOURA, A.; **FERREIRA, L. T.**; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J. Estudo da obtenção de duas formas polimórficas de uma base de schiff curcuminica. X Simpósio de Análise Térmica, 2023, Campo Grande – Mato Grosso do Sul.
- **FERREIRA, L. T.**; GAGLIERI, C.; Alarcon, R. T.; Caires, F. J.; BANNACH, GILBERT. Caracterização térmica, espectroscópica e estudo cinético não isotermal do butóxido de zircônio (IV). In: VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa - Paraná. Livro de Resumos, 2017.

- **FERREIRA, L. T.**; Alarcon, R. T.; BANNACH, GILBERT. Caracterização do ácido salicílico após processo de moagem e identificação de formação de complexo deste ácido com íons Fe^{3+} , obtidos não intencionalmente. In: VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa - Paraná. Livro de Resumos, 2017.
- CARDOSO, N.; **FERREIRA, L. T.**; Alarcon, R. T.; BANNACH, G. Triagem de cocrystalis utilizando cetoprofeno e ácido succínico, por meio de síntese mecanoquímica. In: VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa - Paraná. Livro de Resumos, 2017.
- DINHANI, L. L.; MOURA, A.; **FERREIRA, L. T.**; SILVA-FILHO, L. C.; Legendre, A. O. ; Caires, F. J. . Síntese, caracterização espectroscópica e estudo térmico de uma nova base de Schiff derivada do 2-amino-4-nitrofenol. In: VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa - Paraná. Livro de Resumos, 2017

Apresentação de trabalhos

- **FERREIRA, L. T.**; FERREIRA, P.O.; ALMEIDA, A.C.; PORTO, M.V.; CAIRES, F.J. Síntese e caracterização de co-amorfo fármaco-fármaco formado por candesartana e carvedilol. 35º Congresso Latinoamericano de Química e 61º Congresso Brasileiro de Química. Rio de Janeiro – RJ, 2022.
- **FERREIRA, L.T.**; FERREIRA, P.O.; ALMEIDA, A.C.; COSTA, G.P.; CAIRES, F.J. Sistemas eutéticos profundos terapêuticos baseados em cetoprofeno e mentol. 60º Congresso Brasileiro de Química, on-line, 2021.
- **FERREIRA, L. T.**; BANNACH, G. Síntese mecanoquímica do cocrystal de Norfloxacino com ácido salicílico e caracterização por DRX, TG-DTA e DSC. III Simpósio de Química Medicinal “Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos”, São José do Rio Preto – SP, 2018
- **FERREIRA, L. T.**; Alarcon, R. T.; BANNACH, G. Estudo sobre a fusão da Riboflavina, e sua interação com o antibiótico Norfloxacino na formação de cocrystal pelo método mecanoquímico, caracterizado por TG-DTA, DSC, DRX e MIR. VIII Congresso Farmaceutico da UNESP e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Araraquara – SP, 2018.
- **FERREIRA, L. T.**; Alarcon, R. T.; BANNACH, G. Processo de moagem e identificação de formação caracterização do ácido salicílico após de complexo deste ácido com íons Fe^{3+} , obtidos não intencionalmente. VII Simpósio de Análise Térmica SiAT. Ponta Grossa – PR, 2017.

- **FERREIRA, L. T.**; CAIRES, F. J.; BANNACH, G. Síntese e caracterização do cocristal de norfloxacino com riboflavina. Trabalho apresentado na 1ª Fase do XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, Bauru - SP, 2016.
- **FERREIRA, L. T.**; CAIRES, F. J.; BANNACH, G. Síntese e caracterização do cocristal de norfloxacino com riboflavina. Trabalho apresentado na forma Oral, no 2ª Fase do XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, Bauru - SP, 2016.
- **FERREIRA, L. T.**; Alarcon, R. T.; BANNACH, G. . Caracterização por DRX e FTIR do cocristal de ácido nicotínico com ácido salicílico obtido por síntese mecanoquímica. 18º Encontro Nacional de Química Analítica, Florianópolis – Santa Catarina, 2016.
- **FERREIRA, L. T.**; BANNACH, G.; Caires, F. J.; PERPETUO, G. L. Mechanochemical synthesis, characterization and study of the thermal behavior of the co-crystal norfloxacin with riboflavin. XIV Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (SBPMat), Rio de Janeiro – RJ, 2015.
- **FERREIRA, L. T.**; PERPETUO, G. L.; BANNACH, G. Estudo do comportamento térmico do cocristal de cetoprofeno com ácido salicílico obtido pelo método mecanoquímico. VII Simpósio de Análise Térmica SiAT, Bauru – SP, 2015.
- **FERREIRA, L. T.**; BANNACH, G.; PERPETUO, G.L.; ALARCON, R.T.; GUERRA, R.B. Síntese mecanoquímica, caracterização e estudo do comportamento térmico do cocristal de (s)-cetoprofeno com ácido salicílico. Trabalho apresentado na forma de Painel no IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria (CBRATEC), Serra Negra - SP, 2014.
- **FERREIRA, L. T.**; BANNACH, G. PERPETUO, G. L. Síntese e caracterização dos co-cristais sólidos de (S)-cetoprofeno com ácido salicílico. Trabalho apresentado na 1ª Fase do XXVI Congresso de Iniciação Científica da Unesp, Bauru - SP, 2014.

Demais produções técnicas

- **PATENTE:** FERNANDES, R.P.; FREIRE, R.; EKAWA, B.; **FERREIRA, L.T.** Caires, F.J., Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202002032, título: "Método de análise e identificação de marcas de cervejas por meio de técnicas de termogravimetria e quimiometria", 2020, Brasil. Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 02/10/2020.

PARTICIPAÇÃO EM BANCAS

- BANNACH, G.; FERREIRA, L.T.; GAGLIERI, C. Participação em banca de Victória Rocha Arriola Carneiro. Brainfarma. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
- RINALDO, D.; CAIRES, M. S. B.; FERREIRA, L.T. Participação em banca de Otávio Aguiar de Souza. Desenvolvimento do Método Analítico para Fingerprinting Metabólico das Folhas de Alcachofra por CLAE-DAD com Aplicação dos Princípios da Química Analítica Verde. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- 35º Congresso Latinoamericano de Química e 61º Congresso Brasileiro de Química de 14 a 18 de novembro de 2022.
- 60º Congresso Brasileiro de Química, de 16 a 19 de novembro, on-line, 2021.
- VIII Simpósio de Análise Térmica SiAT. 13 a 5 de agosto, Ponta Grossa - PR, 2017.
- VII Simpósio de Análise Térmica - SiAT. 19 a 21 de julho, Bauru – SP, 2015.
- XIV Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (SBPMat). 27 setembro a 1º outubro. Rio de Janeiro – RJ, 2015.
- IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria - CBRATEC. 9 a 12 de novembro, Serra Negra – SP, 2014.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Luiz e Márcia, minha avó Emília, meus irmãos Isabela, Alexandre, Elisa e Júlia e ao meu marido Raul pelo amor, apoio e incentivo.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Flávio Junior Caires e meu coorientador Massao Ionashiro pela confiança depositada em mim, por participar ativamente na minha pesquisa e apoiar minhas ideias ao longo do doutorado.

Agradeço aos colegas e amigos dos laboratórios que trabalhei durante minha trajetória na pós-graduação, em especial a Aniele de Moura, Caroline Gaglieri, Patrícia Osório Ferreira, Amanda Cosmo de Almeida, Guilherme Isquibola, Richard Perosa Fernandes, Ana Carina Sobral Carvalho e Bruno Ekawa pela amizade e pelo auxílio nas interpretações de dados e desenvolvimento deste trabalho.

Pelas análises de difração de raios-X agradeço ao Professor Doutor Fenelon Martinho Lima Pontes, Departamento de Química/POSMAT, UNESP-Bauru (CEPID - CDMF - Processo FAPESP n° 2013/07296-2).

Pelas análises e interpretação dos dados da cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-HRMS) agradeço a pós-doutoranda Helena Mannocho-Russo e a professora Vanderlan da Silva Bolzani do Departamento de Bioquímica e Química Orgânica, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Processo 18/24378-6), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Processos 422893/2021-8 e 317282/2021-2) e a Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Processo 024/2012 Pro-equipamentos), pelos auxílios concedidos ao laboratório

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Mesmo após a comercialização de um medicamento, o insumo farmacêutico ativo que o compõe continua sendo alvo de pesquisas visando melhorar suas propriedades físico-químicas, principalmente sua solubilidade, sendo a obtenção de sistemas farmacêuticos multicomponentes uma alternativa promissora para este propósito. Este trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de novos sistemas farmacêuticos multicomponentes dos insumos farmacêuticos ativos candesartana, cetoprofeno e genfibrozila. Foi realizada a caracterização do insumo farmacêutico ativo candesartana, com foco em seu comportamento térmico, mostrando pela primeira vez na literatura que o fármaco funde seguido de degradação, e apresenta compostos diméricos entre os produtos de degradação. Foram sintetizados três sistemas multicomponentes de candesartana, sendo os sistemas formados por candesartana e ácido 4-aminossalicílico e candesartana e ácido 4-aminobenzóico obtidos por sínteses em solução, e o sistema formado por candesartana e trometamina obtido por síntese mecanoquímica. Seis sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES) dos insumos farmacêuticos ativos cetoprofeno e genfibrozila com os coformadores mentol, timol e pirazina foram sintetizados a partir da agitação e aquecimento das misturas. Os reagentes e os produtos das sínteses foram caracterizados por difração de raios X do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise dos gases liberados (EGA), além de ensaios de solubilidade e de liberação. Os THEDES proporcionaram melhorias nas propriedades físico-químicas dos princípios ativos, principalmente em sua solubilidade e em seu perfil de liberação.

Palavras-chave: candesartana; cetoprofeno; genfibrozila; THEDES; solubilidade

ABSTRACT

Even after the commercialization of a medicine, the active pharmaceutical ingredient that composes it continues to be the target of research, in order to improve its physicochemical properties, especially its solubility, the obtaining of multicomponent pharmaceutical systems is a promising alternative for this purpose. This work aimed to synthesize and characterize new multicomponent pharmaceutical systems of the active pharmaceutical ingredients candesartan, ketoprofen and gemfibrozil. The characterization of the active pharmaceutical ingredient candesartan was carried out, focusing on its thermal behavior, showing for the first time in the literature that the drug melts followed by degradation, and presents dimeric compounds among the degradation products. Three multicomponent candesartan systems were synthesized, with the systems formed by candesartan and 4-aminosilicylic acid and candesartan and 4-aminobenzoic acid obtained by solution synthesis, and the system formed by candesartan and tromethamine obtained by mechanochemical synthesis. Six therapeutic deep eutectic systems (THEDES) of the active pharmaceutical ingredients ketoprofen and gemfibrozil with the coformers menthol, thymol and pyrazine were synthesized by stirring and heating the mixtures. The reagents and products of the syntheses were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), simultaneous thermogravimetry and differential thermal analysis (TG-DTA), differential scanning calorimetry (DSC), analysis of released gases (EGA), in addition to solubility and release tests. THEDES provided improvements in the physical-chemical properties of active ingredients, mainly in their solubility and release profile.

Keywords: candesartan; ketoprofen; gemfibrozil; THEDES; solubility

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de formas de apresentação de sistemas farmacêuticos multicomponentes. Fonte: Autora.....	26
Figura 2. Principais sais aprovados pela ANVISA no período de 2020 a 2024. Fonte: Autora.....	27
Figura 3. Linha do tempo: dos líquidos iônicos aos sistemas eutéticos profundos terapêuticos. Fonte: Autora.	29
Figura 4. Comparação entre o diagrama ESL de uma mistura eutética ideal (linha preta) e uma mistura eutética profunda (linha azul). Fonte: Adaptado de [42].	29
Figura 5. Publicações por ano “Deep Eutectic Solvents” (SciFinder®). Fonte: Elaborado pela autora com dados obtidos na base de dados SciFinder.	30
Figura 6. Fórmula estrutural da candesartana. Fonte: Autora.	32
Figura 7. Fórmula estrutural da genfibrozila. Fonte: Autora.....	33
Figura 8. Fórmula estrutural do cetoprofeno. Fonte: Autora.	34
Figura 9. Curvas TG/DTG-DTA de candesartana obtidas em condições de pirólise (a) e oxidante (b).	46
Figura 10. Curvas DSC de candesartana obtidas nas razões de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ (a) e 35 °C min ⁻¹ (b). Os quadrados tracejados vermelhos destacam as transições de fase em cada razão de aquecimento. (repetir a curva em razão de aquecimento bem baixa).....	49
Figura 11. Curvas DSC da candesartana nos ciclos de aquecimento e resfriamento de 25°C a 135°C obtidas na razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	49
Figura 12. Imagens de DSC-fotovisual obtidas da candesartana. As análises foram realizadas utilizando cadinho de α-alumina sem tampa, massa de amostra de 2,5 mg, β de 10 °C min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ₂ , com vazão de 50 mL min ⁻¹	50
Figura 13. Espectros de FTIR e difratogramas de DRXP da candesartana (linha tracejada preta), candesartana aquecida a 125 °C (linha azul) e candesartana aquecida a 185 °C (linha vermelha).....	51
Figura 14. Curvas de Gram-Schmidt e espectros de FTIR dos produtos gasosos liberados durante a decomposição da candesartana sob condições de pirólise (a) e condições oxidantes (b).....	54

Figura 15. Cromatogramas de pico de base (BPCs) obtidos por análise UHPLC-HRMS de (a) candesartana, (b) candesartana decomposta até 185 °C e (c) candesartana decomposta até 285 °C. As análises foram realizadas no modo de ionização negativa. Os picos marcados com um asterisco (T_R 9,17 min) indicam uma impureza presente na análise em branco. (perguntar pra Helena, corrida em Branco)	56
Figura 16. Estruturas dos produtos de decomposição da candesartana propostos quando decompostos até 185 °C e 285 °C. As análises foram realizadas em modo de ionização negativa, e as estruturas estão numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 7). Estas são estruturas propostas baseadas em padrões de fragmentação MS/MS.....	57
Figura 17. Principais fragmentos e propostas de clivagens de ligações observadas para os produtos observados na decomposição da candesartana. (a) Clivagem do grupo etil, descarboxilação e perda do substituinte no nitrogênio (topo); abertura do anel do benzimidazol (parte inferior). (b) Descarboxilação (parte superior) e clivagem da ligação formada na dimerização (parte inferior). (c) Clivagem da ligação formada na dimerização e perda de um grupo etoxi e de um grupo NH_2 . (d) Descarboxilação e clivagem da ligação formada na dimerização no grupo tetrazol. (e) Clivagem da ligação formada na dimerização e do grupo etoxi.	58
Figura 18. Difrátogramas de raios-X (a) e espectros de infravermelho (b) dos precursores e do sistema CAN:PABA.	62
Figura 19. Curvas TG (a) e DSC (b) dos precursores e do sistema CAN:PABA.	64
Figura 20. Difrátogramas de raios-X (a) e espectros de infravermelho (b) dos precursores e do sistema CAN:PASA.	66
Figura 21. Curvas TG (a) e DSC (b) dos precursores e do sistema CAN:PASA	67
Figura 22. Espectros de infravermelho dos precursores e do sal CAN:TRO ($x_{CAN}=0,50$).	68
Figura 23. Curvas TG dos precursores e do sistema CAN:TRO ($x_{CAN} = 0,50$) (a) e DSC do sistema CAN:TRO em diferentes frações molares de candesartana (b).	69
Figura 24. Diagramas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas multicomponentes estudados.....	72
Figura 25. Curvas TG do cetoprofeno, coformadores e seus respectivos sistemas multicomponentes líquidos a temperatura ambiente (a) e genfibrozila, coformadores e seus respectivos sistemas multicomponentes líquidos a temperatura ambiente (b). ..	73

Figura 26. Curvas DSC dos precursores do cetoprofeno e dos sistemas multicomponentes CET:MENT ($x_{\text{CET}} = 0,20$), CET:TIMO ($x_{\text{CET}} = 0,20$) e CET:PIRA ($x_{\text{CET}} = 0,25$) (a) e da genfibrozila e dos sistemas multicomponentes GEM:MENT ($x_{\text{GEN}} = 0,20$), GEM:TIMO ($x_{\text{GEN}} = 0,14$) e GEM:PIRA ($x_{\text{GEN}} = 0,50$) (b), mostrando os eventos de cristalização (★), fusão (▲) e transição vítrea/entalpia de relaxação (•) dos sistemas.	75
Figura 27. Espectros infravermelho do cetoprofeno e dos sistemas multicomponentes CET:MENT, CET:TIMO e CET:PIRA (todos $x_{\text{CET}} = 0,30$) (a) e da genfibrozila e dos sistemas multicomponentes GEM:MENT, GEM:TIMO ($x_{\text{GEN}} = 0,30$) e GEM:PIRA ($x_{\text{GEN}} = 0,50$) (b).....	77
Figura 28. Solubilidade de equilíbrio dos IFAs cetoprofeno (a) e genfibrozila (b), e seus respectivos sistemas multicomponentes.	78
Figura 29. Perfil de liberação cumulativa dos IFAs cetoprofeno (a) e genfibrozila (b), e seus respectivos sistemas multicomponentes.....	79
Figura 30. Curvas analíticas utilizadas para quantificação de cetoprofeno (a) e genfibrozila (b).....	93
Figura 31. Espectro de absorção no UV dos insumos farmacêuticos ativos e dos coformadores utilizados nos THEDES.	94
Figura 32. Curvas de Ringbom para a genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 (a) e em tampão fosfato (pH 7,4) (b).....	97
Figura 33. Curva analítica da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 (a) e em tampão fosfato (pH 7,4) (b).....	98
Figura 34. Espectros obtidos para o Composto 1, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	105
Figura 35. Espectros obtidos para o Composto 2, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	106
Figura 36. Espectros obtidos para o Composto 3, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até	

185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	107
Figura 37. Espectros obtidos para o Composto 4, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	108
Figura 38. Espectros obtidos para o Composto 5, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	109
Figura 39. Espectros obtidos para o Composto 6, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	110
Figura 40. Espectros obtidos para o Composto 7, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	111
Figura 41. Espectros obtidos para o Composto 8, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	112
Figura 42. Espectros obtidos para o Composto 9, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	113
Figura 43. Espectros obtidos para o Composto 10, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	114
Figura 44. Espectros obtidos para o Composto 11, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	115

Figura 45. Espectros obtidos para o Composto 12, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	116
Figura 46. Espectros obtidos para o Composto 13, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	117
Figura 47. Espectros obtidos para o Composto 14, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	118
Figura 48. Espectros obtidos para o Composto 15, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).	119
Figura 49. Curvas TG/DTG-DTA dos sistemas CAN:PABA (a) e CAN:PASA (b).....	120
Figura 50. Curvas TG/DTG-DTA do sistema CAN:TRO ($x_{CAN} = 0,50$).....	121
Figura 51. Curvas TG/DTG-DTA da coformador pirazina.....	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Faixa de temperatura (θ), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DSC da candesartana.	47
Tabela 2. Atribuição das principais bandas observadas no espectro de infravermelho da candesartana.....	52
Tabela 3. Atribuição das principais bandas observadas no espectro de infravermelho em 460 °C, e possíveis produtos gasosos liberados.	55
Tabela 4. Resultados obtidos para a seletividade do cetoprofeno ($8 \mu\text{g mL}^{-1}$).	95
Tabela 5. Valores obtidos para construção da curva de Ringbom da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).	96
Tabela 6. Valores de absorvância determinados para a curva analítica da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH7,4).	97
Tabela 7. Resultados da análise de variância (ANOVA) em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80.	99
Tabela 8. Resultados da análise de variância (ANOVA) em tampão fosfato (pH 7,4).	100
Tabela 9. Valores obtidos para determinação do precisão do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH7,4).	100
Tabela 10. Valores obtidos para determinação da exatidão do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).	101
Tabela 11. Valores obtidos para determinação da robustez do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).	102
Tabela 12. Compostos de degradação térmica propostos de decomposição para candesartana até 185 e 285 °C. Numeração dos picos conforme Figura 15, tempo de retenção (TR), fórmula molecular, adutos [M–H] experimentais e propostos, erro (em ppm) e fragmentos MS/MS.....	103

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	24
1.1 Insumos farmacêuticos ativos	24
1.2. Desafios e possibilidades	25
1.1 Candesartana	31
1.2 Genfibrozila	33
1.3 Cetoprofeno.....	33
2. OBJETIVOS	35
2.1 Objetivos gerais	35
2.2 Objetivos específicos	35
3. MATERIAIS E METODOLOGIA	35
3.1 Síntese dos sais de candesartana	36
3.2 Síntese dos THEDES	37
3.3 Difração de raios X do pó (DRXP)	37
3.4 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	37
3.5 Termogravimetria e Calorimetria exploratória diferencial simultâneas (TG-DSC)	37
3.6 Calorimetria exploratória diferencial acoplada a câmera (DSC-fotovisual)	38
3.7 Análise dos gases liberados (EGA)	38
3.8 Espectrometria de massa de alta resolução por cromatografia líquida de ultra- eficiência (UHPLC-HRMS)	39
3.9 Diagramas de fases de equilíbrio sólido-líquido.....	40
3.10 Ensaio de solubilidade	40
3.11 Ensaio de liberação.....	41
3.12 Método de quantificação por UV-vis	42
3.12.1 Preparo da solução tampão e da solução de ácido clorídrico	42
3.12.2 Preparo da solução estoque.....	42

3.12.3 Determinação do comprimento de onda de máxima absorção	43
3.13 Validação analítica	43
3.13.1 Seletividade	43
3.13.2 Faixa linear	44
3.13.3 Linearidade	44
3.13.4 Precisão	44
3.13.5 Exatidão	44
3.13.6 Limites de detecção e quantificação	45
3.13.7 Robustez	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1 Caracterização da candesartana	46
4.1.1 Caracterização térmica, espectroscópica e de difração de raios X do pó ...	46
4.1.2 EGA por TG-FTIR sob condições de pirólise e de oxidação	53
4.1.3 Análises de espectrometria de massa de alta resolução	55
4.2 Caracterização dos sistemas de candesartana	61
4.2.1 Sistema candesartana : ácido 4-aminobenzóicoico (CAN:PABA)	61
4.2.2 Sistema candesartana : ácido 4-aminossalicílico (CAN:PASA)	65
4.2.3 Sistema candesartana : trometamina (CAN:TRO)	68
4.3 Caracterização dos THEDES – Cetoprofeno e Genfibrozila	70
4.3.1 Ensaio de solubilidade e perfil de liberação	78
5. CONCLUSÃO	80
REFERÊNCIAS	81
APÊNDICE A – Curvas analíticas utilizadas para quantificação de cetoprofeno (a) e genfibrozila (b)	93
APÊNDICE B – Validação analítica	94
APÊNDICE C – Compostos de degradação térmica propostos de decomposição para candesartana até 185 e 285 °C	103

APÊNDICE D – Espectros obtidos para as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. Da Figura 32 à Figura 46.....	105
APÊNDICE E – Curvas TG/DTG-DTA do sistema CAN:PABA (a) e CAN:PASA (b).	120
APÊNDICE F - Curvas TG/DTG-DTA do sistema CAN:TRO na fração molar 0,50. .	121
APÊNDICE G - Curvas TG/DTG-DTA da coformador pirazina.	122

1. INTRODUÇÃO

1.1 Insumos farmacêuticos ativos

Conhecer as propriedades físico-químicas dos componentes de uma formulação, principalmente do insumo farmacêutico ativo (IFA), é de extrema importância pois afetam diretamente o processamento, a distribuição e o desempenho do medicamento [1–3].

A caracterização físico-química de um IFA e de sua formulação são etapas essenciais no desenvolvimento de um medicamento, uma vez que fatores como a estabilidade física e química de seus componentes são avaliados de diferentes formas [4–6]. Na indústria farmacêutica, técnicas termoanalíticas, como a termogravimetria - análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análises de gases liberados (EGA) compõem algumas das técnicas mais importantes utilizadas para o estudo do comportamento térmico e avaliação da composição química de compostos orgânicos e inorgânicos [7,8], pois fornecem informações sobre estabilidade térmica, etapas de decomposição e oxidação, temperatura de fusão, sublimação, transições de fase sólido-sólido, transições vítreas, estequiometria, impurezas, águas de hidratação e cristalização, perda de voláteis, formação de solvatos, entre outros [5,9–11]. A caracterização térmica detalhada de um IFA pode garantir a estabilidade, segurança e eficácia da substância durante o processamento, armazenagem e administração do medicamento [10,12,13].

Em muitos casos as técnicas termoanalíticas são necessárias para avaliação da estabilidade termodinâmica do IFA, pois as formas termodinamicamente estáveis apresentam temperatura de fusão elevada e são preferíveis para aplicações farmacêuticas. Além disso, é necessário compreender a relação termodinâmica entre as diferentes formas polimórficas de um IFA, pois é um fator que afeta diretamente a segurança e eficácia de um medicamento [5].

O Norvir® é um exemplo de medicamento que, em 1998, sofreu com a retirada de lotes do mercado devido a transição polimórfica de seu IFA (ritonavir) da forma I para a forma II, essa última, anteriormente desconhecida, apresentava baixa taxa de dissolução e biodisponibilidade reduzida [14].

Devido a uma falha no controle de impurezas na indústria farmacêutica, no ano de 2018 foi identificada a presença de N-nitrosaminas, uma substância

potencialmente carcinogênica, em medicamentos utilizados no tratamento de diabetes e hipertensão [15]. As impurezas em questão eram formadas na síntese dos IFA e poderiam ter sido identificadas se uma caracterização cuidadosa fosse realizada sempre que houvesse alterações nas rotas de síntese.

Outro ponto importante sobre a caracterização de IFAs é a identificação de produtos de degradação, com objetivo de antecipar possíveis substâncias nocivas [16]. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da resolução da diretoria colegiada (RDC) 53/2015 estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação, visando garantir a segurança dos medicamentos [17–19]. O estudo de degradação forçada é um processo que visa causar deliberadamente a degradação de um IFA ou medicamento, expondo a amostra a condições de estresse mais severas do que aquelas encontradas no ambiente normal [13,20].

1.2. Desafios e possibilidades

Desenvolver um novo medicamento é um processo que envolve altos custos e longos prazos, e ainda assim 40% das novas substâncias químicas com potencial de aplicações farmacêuticas falham devido às propriedades biofarmacêuticas não adequadas [21]. Portanto, mesmo após a comercialização, muitos IFAs continuam sendo estudados com o objetivo de desenvolver novas formulações, aprimorar as propriedades físico-químicas e identificar possíveis produtos nocivos que não tenham sido identificados previamente [21,22].

Os sistemas farmacêuticos multicomponentes são utilizados como estratégia para alterar as propriedades físico-químicas dos IFAs, tais como a solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade termodinâmica, sem a criação de novas ligações covalentes [2,23]. Os sais (compostos iônicos), co-amorfos (misturas amorfas com interações não covalentes) e eutéticos (mistura que em determinada proporção apresenta ponto de fusão mais baixo que os compostos de partida) (**Figura 1**) são exemplos de sistemas farmacêuticos multicomponentes utilizados com a finalidade de desenvolver IFAs com propriedades promissoras para novas formulações [23–27].

A prospecção de sais é uma estratégia amplamente utilizada pela indústria farmacêutica para melhorar as propriedades físico-químicas dos IFAs, estima-se que 50% dos medicamentos comercializados atualmente são vendidos na forma de sais, e esse sucesso pode ser atribuído a rotas de sínteses simples, reproduzíveis e escalonáveis, assim como a boa estabilidade, baixa toxicidade e fácil processamento. Os sais farmacêuticos são formados por ligações iônicas entre um IFA aniônico, catiônico ou zwitteriônico e um contra-íon orgânico ou inorgânico, onde esse contra-íon é comumente chamado de coformador [28,29].

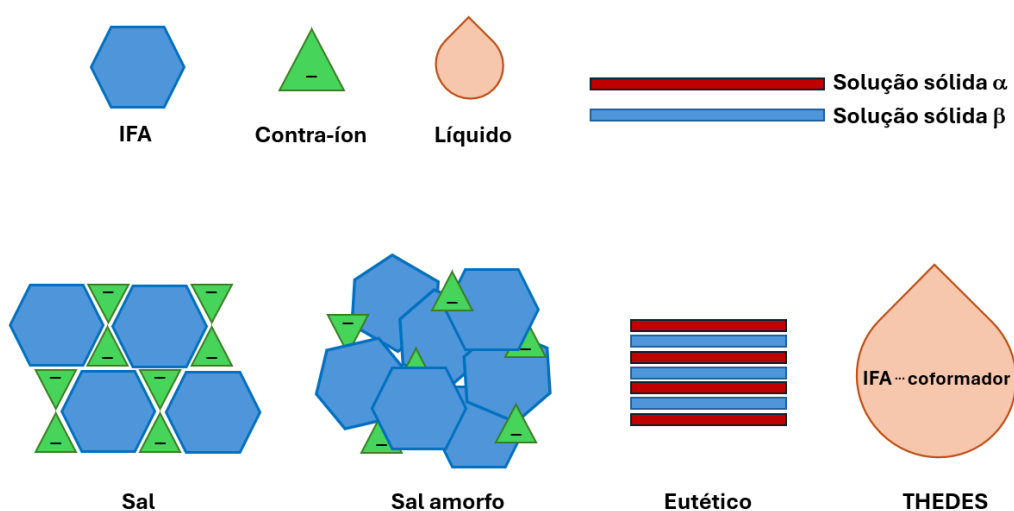


Figura 1. Exemplos de formas de apresentação de sistemas farmacêuticos multicomponentes. Fonte: Autora

Os sais são normalmente classificados de acordo com seu contra-íon, por exemplo, os cloridratos são sais onde o ânion é cloreto, enquanto os sais sódicos e potássicos são sais onde os cátions são sódio e potássio, respectivamente. Outra classificação são os sais em que os contra-íons são moléculas orgânicas, como, por exemplo, os acetatos (CH_3COO^-), mesilatos (CH_3SO_3^-) e fosfatos (PO_4^{3+}). De 2020 a 2024, a ANVISA aprovou um total de 330 medicamentos, incluindo novos medicamentos e novas formulações de medicamentos já comercializados, dentre eles 131 podem ser classificados como sais [30]. Na **Figura 2** observam-se os contra-íons mais comuns desses 131 sais.

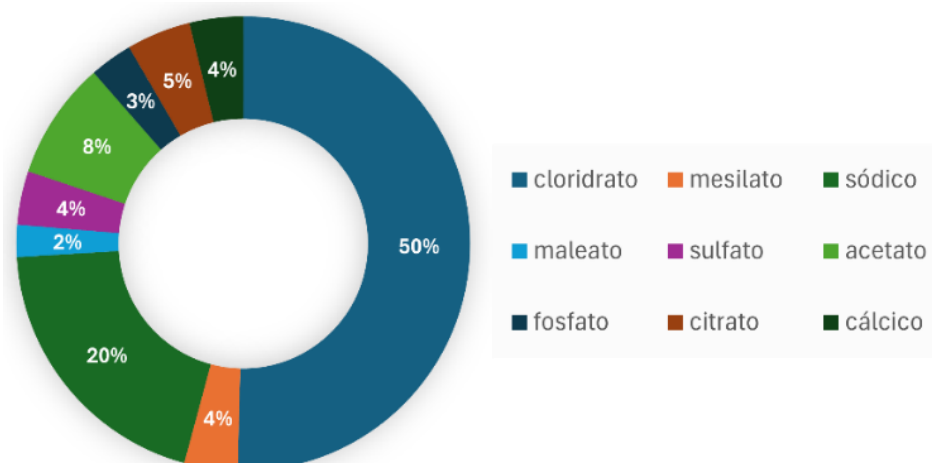


Figura 2. Principais sais aprovados pela ANVISA no período de 2020 a 2024. Fonte: Autora.

Os contra-íons orgânicos apresentam vantagem em relação aos inorgânicos, devido à menor toxicidade e maior solubilidade aquosa, sendo os ácidos carboxílicos e sulfônicos os mais comumente aplicados. Portanto, em certos casos, o uso de contra-íons orgânicos é preferível, por exemplo, a pentazocina (cloridrato versus lactato) e o glasdegib (cloridrato versus maleato) [31]. Wang e colaboradores demonstraram melhora na solubilidade e aumento da estabilidade térmica do fitoterápico matrine, um anti-inflamatório utilizado no tratamento de doenças crônicas cardiovasculares e inflamatórias pélvicas [32], a partir da formação de um sal com o contra-íon ácido 2,5-dihidroxibenzóico, possibilitando a diminuição da dosagem do medicamento e, conseqüentemente, a inibição de efeitos colaterais relacionados a hepatotoxicidade e neurotoxicidade [33].

Na última década vem crescendo interesse pelos co-amorfos, os quais podem ser caracterizados como sistemas amorfos monofásicos homogêneos, onde as interações iônicas (sais amorfos), ligações de hidrogênio e interações π - π , por exemplo, promovem a estabilização física da fase amorfa, tornando os sistemas amorfos alternativas promissoras para o aumento da solubilidade aquosa do IFA [34–36]. Essa estratégia supera os desafios em relação à estabilidade termodinâmica da fase amorfa (quando o IFA tende a recristalizar na fase cristalina ao longo do tempo) devido à formação de ligações iônicas ou interações intermoleculares formadas entre o IFA e o coformador, associada aos benefícios das energias de rede elevadas que

promovem solubilidade aparente e taxa de dissolução elevadas, quando comparadas à fase cristalina [34,37].

Löbmann e colaboradores apresentaram a utilização de aminoácido como uma boa alternativa de coformadores para a formação de sistemas co-amorfos dos IFA carbamazepina e indometacina, neste trabalho os autores investigaram as interações entre os IFAs e coformadores e mostraram a formação de ligações de hidrogênio e interações π - π [36]. Em outro trabalho os autores apresentaram a síntese de um co-amorfo fármaco-fármaco entre indometacina e naproxeno, dois anti-inflamatórios não esteroides, onde foi avaliada a estabilidade física, assim como a dissolução intrínseca do sistema co-amorfo e foi observado boa estabilidade física e um aumento significativo na dissolução na proporção molar 1:1 [38].

Apesar do predomínio das formas farmacêuticas sólidas no mercado, inúmeras estratégias vêm sendo reportadas na literatura científica como alternativa a esses produtos, criando possibilidades de formulações e aplicações. Dentre eles, pode-se citar os sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES, do inglês "*therapeutic deep eutectic systems*"). Na **Figura 3** é apresentada uma linha do tempo, dos líquidos iônicos (LI) aos sistemas eutéticos profundos terapêuticos.

Na tentativa de obter solventes que pudessem superar a sensibilidade a umidade e que apresentassem rotas de sínteses mais rápidas e menos complexas que os líquidos iônicos, Abbott e colaboradores sintetizaram, em 2001, uma série de sistemas formados por sais quaternários de amônio e sais de metais, um dos quais apresentou temperatura de fusão de apenas 23 °C [39,40]. Em 2003 os mesmos autores publicam um trabalho onde foi sintetizada uma variedade de misturas eutéticas formadas por ureia e sais quaternário de amônio, as quais eram líquidas à temperatura ambiente, nesse trabalho pela primeira vez eles nomearam esses sistemas como solventes eutéticos profundo (DES, do inglês "*deep eutectic solvent*"), no entanto, nesse momento, os DES ainda eram considerados como uma classe de LI [41]. Apenas em 2004 os DES foram apontados como uma alternativa para líquidos iônicos e não apenas como uma classe de LI [39].

Em 2011 Choi e colaboradores apresentam o termo solventes eutéticos profundos naturais (NADES, do inglês "*natural deep eutectic solvents*"), o quais são DES formados por metabólitos, como ácidos orgânicos, aminoácidos e açúcares, como por exemplo o mel, uma mistura eutética de açúcares [39]. Por fim, em 2015

Aroso e colaboradores apresentaram uma nova categoria e a nomearam como sistemas eutéticos profundos terapêuticos (THEDES), a qual pertencem os DES que contém um ou mais IFAs como um dos componentes da mistura [39,45].

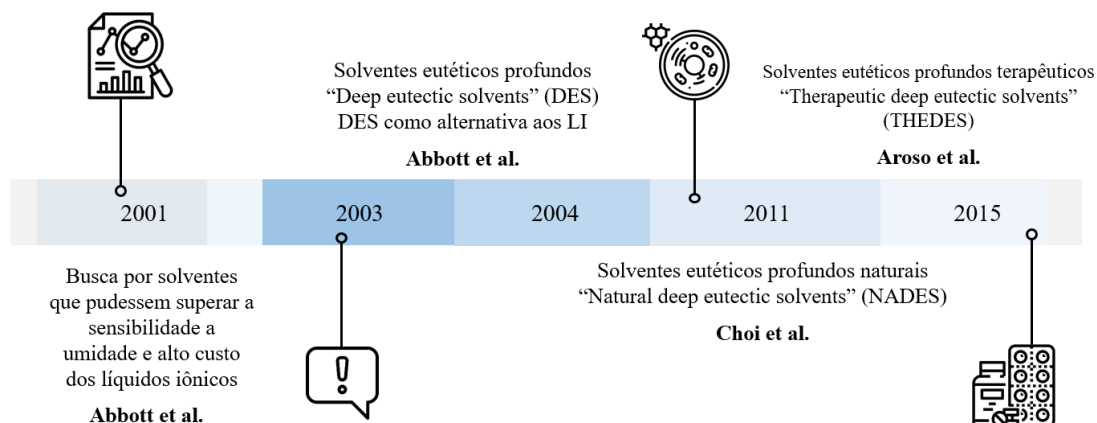


Figura 3. Linha do tempo: dos líquidos iônicos aos sistemas eutéticos profundos terapêuticos. Fonte: Autora.

O diagrama de fases de equilíbrio sólido-líquido (ESL) mostra a temperatura de fusão em função da composição da mistura e auxilia no entendimento do termo “profundo” dos solventes eutéticos profundos, como consequência das interações entre os componentes ocorre um desvio acentuado em relação à mistura eutética ideal (ΔT_2), resultando em misturas com baixo ponto de fusão [42], como apresentado na **Figura 4**, onde $T_f B$ é a temperatura de fusão do composto B, $T_f A$ é a temperatura de fusão do composto A e T_E é a temperatura do ponto eutético.

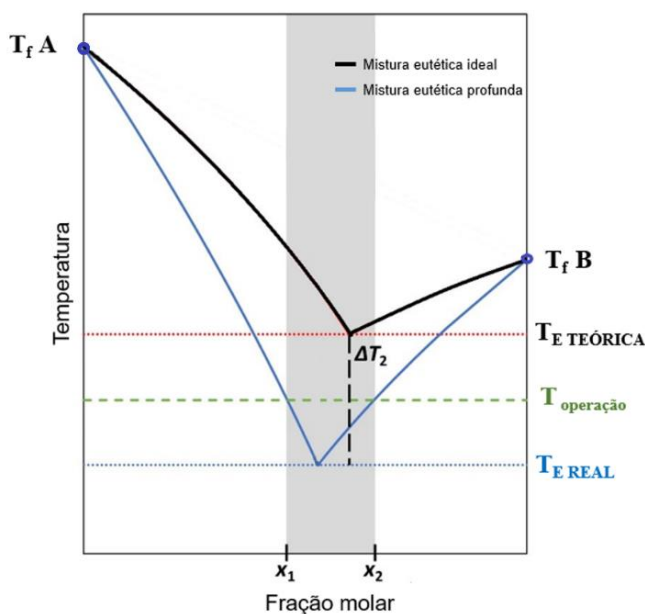


Figura 4. Comparação entre o diagrama ESL de uma mistura eutética ideal (linha preta) e uma mistura eutética profunda (linha azul). Fonte: Adaptado de [42].

No entanto, a composição na qual o sistema é líquido não se limita apenas a fração molar do ponto eutético, mas sim a uma região (área cinza na **Figura 4**) onde a mistura é líquida a temperatura ambiente e permite que seja adotada a composição que confira propriedades adequadas para a aplicação desejada [42–44]. Portanto, conhecer as propriedades de fusão dos compostos puros e o diagrama de fases ESL do sistema é fundamental.

Buscando pelo termo “*deep eutectic solvents*”, na base de dados SciFinder®, foi observado um discreto interesse por esses compostos até aproximadamente o ano de 2010, no entanto, a partir desse momento, impulsionado pelas propostas de novas aplicações para os DES, o interesse da comunidade científica aumentou significativamente, chegando a quase 2.900 publicações no ano de 2023, conforme apresentado na **Figura 5**.

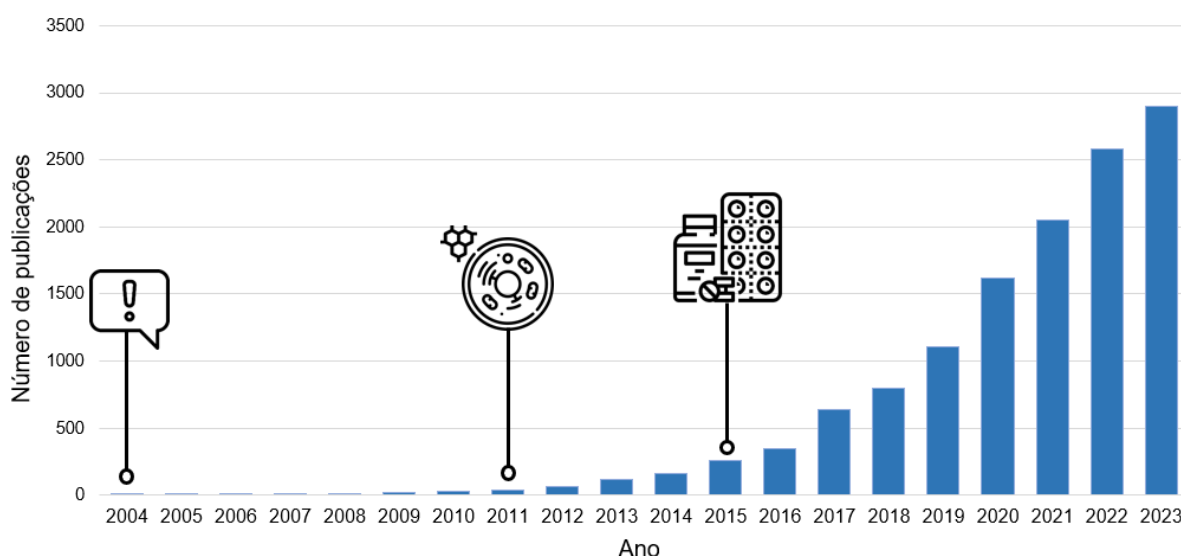


Figura 5. Publicações por ano “Deep Eutectic Solvents” (SciFinder®). Fonte: Elaborado pela autora com dados obtidos na base de dados SciFinder.

Os THEDES podem ser definidos como sistemas multicomponentes líquidos à temperatura ambiente, onde ao menos um dos compostos da mistura é um IFA. Como todos os DES, as interações formadas entre os componentes do sistema resultam em uma depressão do ponto eutético, com desvio negativo da idealidade em relação a uma mistura líquida ideal, onde o grau de depressão está associado à força da rede de ligação entre os componentes do sistema [39,43,46]. Na maioria das vezes são utilizados como componentes da mistura, um doador de ligação de hidrogênio e um

acceptor de ligação de hidrogênio, no entanto, outros tipos de interações podem estar presentes, por exemplo, forças de Van der Waals, ligações de halogênio e interações hidrofóbicas [21,47]. Na área farmacêutica os THEDES são opções interessantes pois têm potencial de aumentar a solubilidade, taxa de dissolução, além de uma ampla faixa de concentrações e a possibilidade de serem administrado por uso tópico ou via oral [43].

Santos e colaboradores sintetizaram um THEDES do IFA etambutol, um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose, com o coformador L-arginina, e demonstraram o aumento da solubilidade e permeabilidade, além de baixa citotoxicidade do IFA no sistema eutético [48]. Em outro trabalho do mesmo grupo, Duarte e colaboradores investigaram a formação de THEDES entre os IFA ibuprofeno e ácido fenilacético com o mentol como coformador, os autores demonstraram aumento da solubilidade e permeabilidade, demonstrando que a metodologia é simples e eficiente na melhora da biodisponibilidade de IFA [49].

Pereira e colaboradores estudaram a síntese de THEDES de anti-inflamatórios não esteroides com terpenos que apresentam propriedades anticancerígenas (safranal, mentol e linalol). Os autores demonstraram que os sistemas sintetizados apresentam atividade terapêutica promissora contra células de câncer colorretal, além do aumento da solubilidade e permeabilidade dos IFA utilizados [50].

1.1 Candesartana

Um dos fatores de risco mais sérios e frequentes para a mortalidade humana atualmente é a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), uma doença crônica caracterizada como o aumento da pressão arterial [51], a qual afeta órgãos como coração, cérebro e rim, e é a principal causa de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doenças renais [52]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 1,28 bilhões de adultos em todo o mundo vivem com HAS, e que este número tende a crescer 60% até o ano de 2025 [53,54].

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) são uma classe de medicamentos utilizados no tratamento de HAS, os quais agem inibindo diretamente a ligação da angiotensina II (o principal hormônio efetor no sistema renina-angiotensina-aldosterona), proporcionando uma estratégia farmacológica efetiva no controle da hipertensão, doenças cardiovasculares e doenças renais [55]. Um

exemplo de fármaco BRA II é a candesartana (**Figura 6**), o qual tem sido objeto de pesquisas devido a sua aplicação farmacêutica e baixa biodisponibilidade oral (menos de 5%), portanto, diversos projetos visam melhorar suas propriedades físico-químicas, principalmente sua solubilidade aquosa [56–58].

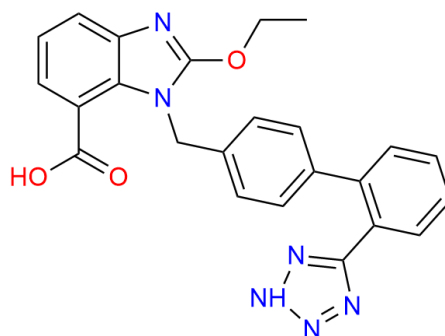


Figura 6. Fórmula estrutural da candesartana. Fonte: Autora.

Um dos compostos desenvolvidos visando alterações das propriedades físico-químicas da candesartana foi o pró-fármaco candesartana cilexetila (formado a partir da esterificação do grupo carboxílico), que é rápida e completamente convertido pela hidrólise do éster para formar a candesartana durante a absorção no trato gastrointestinal. Porém, mesmo com sua conversão química no pró-fármaco, a biodisponibilidade permaneceu insatisfatória (40%) devido à sua baixa solubilidade aquosa [59,60].

Vatmanidou e colaboradores desenvolveram uma formulação em gel para administração transdérmica de candesartana, contendo o IFA e o contra-íon trietanolamina. Onde a transferência de carga foi comprovada por ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas, e foi demonstrado o aumento da permeação cutânea *in vitro*, com um fluxo aumentado em cerca de duzentas vezes em relação a formulação controle [56]. Chi e colaboradores sintetizaram três sais de candesartana por meio de moagens assistida por solvente, utilizando amônia, propano-1,3-diamina e etilenodiamina como contra-íons. Os autores demonstraram que os sais apresentaram aumento na solubilidade, na taxa de dissolução e de até três vezes na biodisponibilidade oral do IFA.

1.2 Genfibrozila

Os fibratos, ou derivados do ácido fíbrico, são uma classe de medicamentos hipolipemiantes, que reduzem os níveis de lipídios no sangue, utilizados nos tratamentos de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, as quais podem aumentar o risco de doenças cardíacas e outros problemas de saúde. [61]. A genfibrozila (**Figura 7**), um ácido carboxílico anfipático da classe dos fibratos, no entanto apresenta baixa solubilidade e conseqüentemente baixa biodisponibilidade [62,63].

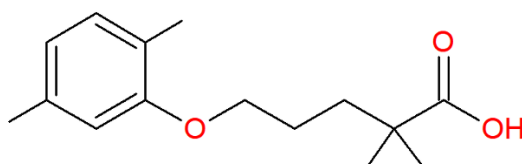


Figura 7. Fórmula estrutural da genfibrozila. Fonte: Autora.

Diferentes estratégias são abordadas na literatura visando o estudo e melhora de propriedades físico-química da genfibrozila. David e colaboradores estudaram as interações entre o IFA e os coformadores terc-butilamina, 2-amino-2-metilpropan-1-ol, 2-amino-2-metil-propan-1,3-diol e trometamina, os autores caracterizaram os produtos obtidos como sais e avaliaram a estrutura cristalina e a resistência mecânica dos sistemas obtidos, importante propriedades na processabilidade de medicamentos na forma sólida[62].

Hussain e colaboradores investigaram dispersões sólidas de genfibrozila utilizando sílicas mesoporosas, os autores demonstraram a mudança de fase do IFA, de cristalina para amorfa, nos poros das diferentes sílicas utilizadas, e aumento na taxa de dissolução da genfibrozila nas formulações estudadas[63].

Devido às potenciais aplicações farmacêuticas e baixa biodisponibilidade da genfibrozila uma variedade de trabalhos na literatura busca melhorar sua solubilidade [62–65], portanto, o IFA foi considerado para síntese de THEDES nessa tese.

1.3 Cetoprofeno

Processos inflamatórios podem ser causados de diferentes formas, por exemplo, infecções, estresse oxidativo e isquemia, e quando não resolvidos podem ser gatilho para inúmeras outras patologias, por exemplo asma, câncer, doença inflamatória intestinal, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença

neurodegenerativa [66,67]. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os medicamentos vendidos sem receita médica mais populares em todo o mundo, tal fato se deve as suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias [68].

O cetoprofeno (**Figura 8**) é um dos AINEs mais comumente utilizados para diminuir inflamações e no controle de dores leves a moderadas [69], no entanto apresenta baixa solubilidade aquosa [70], conseqüentemente diversos trabalhos na literatura buscam alternativas para contornar esse problema [71–74].

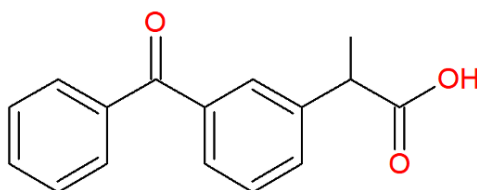


Figura 8. Fórmula estrutural do cetoprofeno. Fonte: Autora.

Umerska e colaboradores sintetizaram misturas eutéticas de cetoprofeno com os anestésicos lidocaína, mepivacaína e bupivacaína por síntese mecanoquímica e estudaram as interações formadas. Os autores demonstraram que os componentes da mistura interagem predominantemente por ligações de hidrogênio, no entanto, também foi identificada a presença de íons carboxilato [72]. Apesar de pontuarem o potencial de aplicação do sistema eutético, os autores não apresentam ensaios de solubilidade, dissolução ou liberação do IFA no THEDES.

Estratégias de cocristalização utilizando cetoprofeno são bastante comuns na literatura [70,75,76]. Devi e colaboradores utilizaram ácido fumárico como coformador para o IFA, e avaliaram as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas *in vitro* e *in vivo*, a solubilidade e a taxa de dissolução do cocristal, obtido por moagem assistida por solvente, concluindo que a cocristalização promoveu uma resposta farmacológica rápida, assim como aumento na solubilidade, em comparação com o IFA isolado [76].

Apesar das potenciais aplicações farmacêuticas e da baixa biodisponibilidade do cetoprofeno não foram encontrados THEDES desse IFA reportados na literatura, principalmente em relação aos diagramas de fase ESL e liberação. Portanto, o IFA foi considerado para síntese de THEDES nessa tese.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Realizar um detalhado estudo termoanalítico do insumo farmacêutico ativo candesartana e sintetizar e caracterizar os sais e sistemas eutéticos profundos terapêuticos dos insumos farmacêuticos ativos candesartana, cetoprofeno e genfibrozila.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a candesartana por técnicas de DRX do pó, FTIR, TG-DTA, DSC e EGA.
- Estudar a fusão da candesartana em diferentes razões de aquecimento e identificar os produtos de decomposição desse IFA por UHPLC-HRMS.
- Sintetizar sais e sistemas eutéticos profundos terapêuticos dos IFAs candesartana, genfibrozila e cetoprofeno e caracterizar os sistemas multicomponentes sintetizados por diferentes técnicas.
- Avaliar o potencial de aplicação de THEDES, dos IFAs cetoprofeno e genfibrozila, pela realização de ensaios de solubilidade e perfil de liberação.

3. MATERIAIS E METODOLOGIA

Fármacos e coformadores: o reagente candesartana (pureza $\geq 98\%$) foi comprado da Shaanxi Iknow Biotechnology (Shaanxi, China), os reagentes genfibrozila (pureza $\geq 98\%$), cetoprofeno (pureza $\geq 98\%$), ácido 4-aminobenzóico (pureza $\geq 99\%$), ácido 4-aminossalicílico (pureza $\geq 99\%$), trometamina (pureza $\geq 99\%$), mentol (pureza $\geq 99\%$), timol (pureza $\geq 99\%$) e pirazina (pureza $\geq 99\%$) foram comprados da Sigma-Adrich (EUA).

Foram utilizados os reagentes hidróxido de sódio (Vetec, pureza $\geq 99\%$), Tween® 80 USP (Synth, pureza $\geq 99\%$), laurilsulfato de sódio (Vetec, pureza $\geq 99\%$), fosfato de potássio monobásico (Synth, pureza $\geq 98\%$), fosfato de potássio dibásico

(Synth, pureza $\geq 98\%$), ácido clorídrico (Sigma-Adrich, 37%) e etanol (Sigma-Adrich, pureza $\geq 99,5\%$).

3.1 Síntese dos sais de candesartana

Os sistemas candesartana:ácido 4-aminobenzóico (CAN:PABA) e candesartana:ácido 4-aminossalicílico (CAN:PASA) foram sintetizados na proporção molar 1:1 pelo método proposto por Liu e colaboradores [77] para a síntese do composto LCZ696, um cocristal iônico de valsartana e sacubitril. Quantidades equimolares de IFA e coformador foram adicionadas em um frasco de vidro de 8 mL, seguida da adição de 5 mL de etanol, resultando em uma suspensão. Sob agitação magnética (350 rpm) 60 μL de uma solução de hidróxido de sódio (6,89 mmol) foi gotejada lentamente à suspensão, obtendo-se uma solução límpida, a qual foi mantida em temperatura ambiente (25 °C) e sob agitação (350 rpm) por 3 horas. As soluções foram mantidas em frascos abertos para a evaporação do solvente, obtendo-se um pó branco (CAN:PASA) e um pó amarelo claro (CAN:PABA). As amostras foram armazenadas em frascos abertos dentro do dessecador e protegidas da luz.

O sistema candesartana:trometamina (CAN:TRO) foi sintetizado em diferentes frações molares (0,30; 0,40; 0,50; 0,60) pela técnica mecanoquímica de moagem assistida por líquido (LAG, do inglês *Liquid-assisted grinding*). As sínteses foram realizadas em moinho de bolas Retsch, modelo MM 400, com jarros de aço inoxidável de 10 mL e uma esfera de aço inoxidável de 10 mm de diâmetro, utilizando 90 μL de etanol, em uma frequência de 30 Hz, durante 30 minutos. O volume de solvente foi determinado pela equação apresentada por Friščić e colaboradores, equação (1) [78]:

$$\eta = \frac{V (\mu\text{L})}{m (\text{mg})} \quad (1)$$

Onde η é a proporção entre o volume de solvente utilizado na síntese (V) e a massa total de amostra (m) (IFA + coformador). Adotou-se $\eta = 0,3 \mu\text{L mg}^{-1}$, pois foi o menor valor de η a resultar em um produto homogêneo. Após a moagem obteve-se um líquido incolor de alta viscosidade. A amostra foi armazenada em um frasco fechado e mantida em um dessecador contendo sílica e protegidas da luz.

3.2 Síntese dos THEDES

Os THEDES cetoprofeno:mentol, cetoprofeno:timol, cetoprofeno:pirazina, genfibrozila:mentol, genfibrozila:timol e genfibrozila:pirazina foram sintetizados, nas fração molares entre 0,05 e 0,90, por aquecimento e agitação no equipamento Thermo Shaker, KASVI (Paraná, Brasil), modelo K80-200. O IFA e coformador foram precisamente pesados em tubo de ensaio nas proporções molares estudadas, a mistura foi mantida sob agitação constante a 600 rpm e temperatura de 50 °C. As amostras que se tornaram completamente líquidas em poucos minutos ainda foram mantidas sob aquecimento e agitação por 1 hora. Algumas proporções molares, mesmo após 6 horas, permaneceram como sólidos brancos (pó) ou pastas, portanto, após esse período as sínteses foram finalizadas. As amostras foram armazenadas em dessecador e protegidas da luz.

3.3 Difração de raios X do pó (DRXP)

Os difratogramas de raios X foram obtidos no difratômetro Rigaku (Japão), modelo MiniFlex 600, utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 15 mA, $\text{Cu } \kappa\alpha$, $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. As amostras foram colocadas em suporte de vidro e expostas à radiação ($5^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$).

3.4 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros no infravermelho foram obtidos no espectrômetro Thermo Scientific (USA) modelo Nicolet iS10, utilizando a método de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio, no intervalo de a $4000\text{-}675 \text{ cm}^{-1}$, resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras por espectro.

3.5 Termogravimetria e Calorimetria exploratória diferencial simultâneas (TG-DSC)

As curvas TG-DSC foram obtidas no equipamento da Mettler-Toledo (Suíça), modelo TG/DSC 1, utilizando massa de amostras de 10 mg, razão de aquecimento (β) de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar seco ou nitrogênio (N_2 , 99,9%) com vazão de 50 ml min^{-1} , cadinho de α -alumina de $70 \text{ }\mu\text{L}$, em diferentes intervalos de temperatura, a

dependem da amostra estudada. Para a amostra de candesartana esta análise foi realizada em triplicata.

3.6 Calorimetria exploratória diferencial acoplada a câmera (DSC-fotovisual)

As curvas DSC (aquecimentos acima da temperatura ambiente) e as imagens do DSC - fotovisual foram obtidas no equipamento da Mettler-Toledo, modelo DSC 1 Star^e System, acoplado a uma câmera digital SC 30, a qual incorpora um sensor CMOS de 3,3 megapixel, subconjunto óptico mecânico Navitar 1-6232D com zoom de 6,5X. Utilizando massa de amostras de 2,5 mg, β de 10 °C min⁻¹, em atmosfera de ar seco com vazão de 50 mL min⁻¹, em cadinho de alumínio de 40 μ L com tampa sem furo (para obtenção das curvas de DSC), e cadinho de α -alumina de 30 μ L sem tampa (para amostras que foram filmados).

As curvas DSC em temperaturas subambiente foram obtidas no equipamento da TA Instruments (EUA), modelo DSC Q10, acoplado com acessório de resfriamento. As medidas foram realizadas utilizando massa de amostras de 2,5 mg, β de 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de alumínio de 40 μ L com tampa sem furo.

3.7 Análise dos gases liberados (EGA)

Os produtos gasosos liberados foram analisados utilizando o analisador termogravimétrico da Mettler-Toledo, modelo TG-DSC 1, acoplado ao espectrofotômetro de FTIR da Thermo Scientific, modelo iS10, com célula de gás e detector DTGS KBr. O forno do TG-DSC e célula de gás (aquecido a 250 °C) foram acoplados através de uma linha de transferência aquecida (225 °C) de aço inoxidável de 120 cm de comprimento e 3,0 mm de diâmetro. Para as análises de EGA as curvas TG-DSC foram obtidas nas mesmas condições reportadas na seção 3.5. Os espectros de FTIR foram registrados com 16 varreduras por espectro com uma resolução de 4 cm⁻¹. O software do espectrômetro (OMNIC 8.0) e dados da literatura foram utilizados para identificar os produtos gasosos.

3.8 Espectrometria de massa de alta resolução por cromatografia líquida de ultra-eficiência (UHPLC-HRMS)

Os produtos de degradação pirolítica da candesartana foram determinados a partir de uma amostra aquecida a 185 °C e outra a 285 °C em um TG-DTA (Mettler-Toledo (Suíça), modelo TG/DSC), utilizando as mesmas condições de análise descritas na seção 3.5. O material remanescente no cadinho foi coletado e analisados em um sistema Waters Acquity UPLC H-Class equipado com bomba quaternária, sistema de desgaseificação, amostrador automático, forno de coluna, detector PDA e um espectrômetro de massas Xevo G2-XS QToF (Waters, EUA) equipado com uma fonte ionização por electrospray (ESI). As amostras foram solubilizadas em acetonitrila:H₂O (1:1, v/v) na concentração de 1 mg mL⁻¹, centrifugadas por 5 min a 4500 g, e os sobrenadantes foram analisados. Candesartana foi injetada na concentração de 200 µg mL⁻¹, enquanto as amostras aquecidas até 185 °C e 285 °C foram analisadas na concentração de 1 mg mL⁻¹. As amostras foram analisadas utilizando uma coluna Acquity UPLC HSS T3 (High Strength Silica C18, 1,8 µm, 100 mm × 2,1 mm) a 40 °C, vazão foi ajustada em 0,5 mL min⁻¹ e o volume de injeção de 0,2 µL. A fase móvel consistiu em H₂O (A) e acetonitrila (B), ambos acidificados com 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e foi empregado um gradiente linear de 5% a 100% de solvente orgânico em 15 min. A faixa de detecção do detector de arranjo de fotodiodos (PDA) foi de 200 a 400 nm, e os espectros de massa foram adquiridos nos modos positivo e negativo, separadamente. A faixa de massa foi definida para 50-1200 Da usando o modo de aquisição dependente de dados (DDA) para obter dados de MS e MS/MS. Os parâmetros utilizados para aquisição de dados foram os seguintes: tensão capilar de 2,5 kV, vazão de cone e gás de dessolvatação de 50 e 800 L h⁻¹, respectivamente, temperatura da fonte de 120 °C e temperatura de dessolvatação de 500 °C com cone de amostragem e deslocamento da fonte em 40 V e 80 V, respectivamente. Uma energia de colisão de rampa (CE) foi empregada para fragmentação MS/MS: uma CE baixa de 6 a 9 eV e uma CE alta de 60 a 80 eV. Os dados adquiridos foram processados através do software MassLynx® 4.1.

3.9 Diagramas de fases de equilíbrio sólido-líquido

Os diagramas de equilíbrio sólido-líquido (ESL) foram construídos para estudar os sistemas eutéticos. A equação de Schroeder-van Laar, equação (2), foi aplicada para descrever a linha *liquidus* de cada um dos componentes da mistura (comportamento ideal) e compará-la com os resultados experimentais [42,79].

$$T_x = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \cdot \ln(x)}{\Delta H_{fus}} \right)^{-1} \quad (2)$$

Onde, T_x é a temperatura de fusão da mistura em fração molar x , R constante dos gases ideais, T_{fus} é a temperatura de fusão do componente puro e ΔH_{fus} é a entalpia de fusão.

Sistemas com diferentes frações molares foram sintetizados para estudar o comportamento experimental das misturas eutéticas a partir dos dados obtidos das curvas DSC, obtidas como descrito no item 3.6. As amostras que se apresentaram líquidas após a síntese foram submetidas a rampas de resfriamento de 25 °C a -70 °C, seguido de aquecimento de -70°C até a temperatura de estabilidade térmica de cada sistema, enquanto as amostras que se apresentaram pastosas ou sólidas foi adotado apenas um rampa de aquecimento de 25 °C até a temperatura de estabilidade térmica de cada sistema.

3.10 Ensaios de solubilidade

A solubilidade de equilíbrio dos IFAs e dos THEDES foram obtidos pelo método Shake-flask [80]. Cada amostra foi adicionada em excesso em tubo de ensaio contendo 5 mL de solução tampão fosfato (pH 7,4). As amostras foram mantidas sob agitação (150 rpm) e temperatura (37 ± 1 °C) constantes por 72 horas em uma incubadora shaker Marconi (Brasil), modelo MA 420. Em seguida os sobrenadantes foram coletados e filtrados em microfiltros de membrana PTFE de 13 mm de diâmetro e com poros de 0,2 µm, diluídas quando necessário, e analisadas no espectrofotômetro UV-VIS Shimadzu, modelo UV 1800, utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm. A quantificação foi realizada pela curva de calibração

de cada IFA (APÊNDICE A), onde os valores de absorvância foram plotados em relação a diversas concentrações conhecidas dos IFAs.

Foi desenvolvido e validado um método analítico por UV-vis para a quantificação do IFA genfibrozila, em meio ácido (HCl pH 1,2) e alcalino (tampão fosfato pH 7,4) (APÊNDICE B). A quantificação do IFA cetoprofeno em meio ácido (pH 1,2) foi realizada a partir do método desenvolvido e validado por Prezotti [81], e em meio alcalino (pH 7,4) a partir do método desenvolvido e validado por Syamdini e colaboradores [82].

3.11 Ensaio de liberação

Os ensaios de liberação dos IFAs e dos THEDES foram realizados em triplicata pelo método de membrana de diálise (MD) [83,84]. Cada amostra (10 mg de IFA ou massa equivalente de IFA presente nos sistemas) foi adicionada em um tubo celulose regenerada com limite de peso molecular de 14 kDA, ambas as pontas do tubo foram hermeticamente fechadas e posteriormente o sistema foi adicionado em cuba de volume reduzido contendo 100 mL do meio de liberação (ácido clorídrico pH 1,2). O ensaio foi conduzido sob agitação (50 rpm) e temperatura (37 ± 1 °C) constantes, por 2 horas no equipamento SR8PLUS Dissolution Test Station (Hanson Research, EUA), utilizando aparato USP 2 (pás). Alíquotas de 2 mL foram retiradas nos seguintes períodos: 5, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos e, para manter o volume constante, um volume equivalente de meio foi adicionado, restituindo o volume inicial. O mesmo procedimento foi adotado utilizando tampão fosfato pH 7,4 como meio de liberação, no entanto, neste caso, o ensaio teve duração de 4 horas e as alíquotas foram coletadas em 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos. As amostras coletadas foram filtradas em microfiltros de membrana PTFE de 13 mm de diâmetro e com poros de 0,2 µm, e a quantificação foi realizada em espectrofotômetro UV-VIS Agilent Technologies (EUA) modelo Cary 60, utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm. A quantificação foi realizada pela curva de calibração de cada IFA. A quantificação dos IFAs genfibrozila e cetoprofeno foram realizadas conforme descrito no item 3.10 Ensaio de solubilidade.

3.12 Método de quantificação por UV-vis

Foram desenvolvidas e validadas metodologias para quantificação de genfibrozila em dois meios: HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e tampão fosfato de pH 7,4 (Apêndices A e B). Foi utilizado o espectrofotômetro UV-VIS Shimadzu, modelo UV 1800, e cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm.

3.12.1 Preparo da solução tampão e da solução de ácido clorídrico

O tampão fosfato (0,05 M) de pH 7,4 foi preparado pesando 2,67 g de fosfato de potássio monobásico anidro e 5,29 g de fosfato de potássio bibásico anidro. Os reagentes foram previamente solubilizados em água destilada e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 1 litro, em seguida o balão foi avolumado com água destilada e o pH foi ajustado para 7,4, em pHmetro HANNA modelo HI2221, com adição de quantidade suficiente de uma solução de hidróxido de sódio concentrada.

A solução de ácido clorídrico (1N) com 0,75% de Tween® 80 de pH 1,2 foi preparada coletando 8,60 mL de ácido clorídrico 37%, o qual foi adicionado a um becker com 100 mL de água destilada e posteriormente transferido quantitativamente para um balão volumétrico de 1 litro, em seguida 7,50 g de Tween® 80 foi completamente solubilizado em 200 mL de água destilada e adicionado ao mesmo balão. Por fim o balão foi avolumado com água destilada e o pH foi ajustado para 1,2, em pHmetro HANNA modelo HI2221, com adição de quantidade suficiente de uma solução de hidróxido de sódio concentrada.

3.12.2 Preparo da solução estoque

A solução padrão de genfibrozila ($500 \mu\text{g mL}^{-1}$) foi preparada solubilizando 25,25 mg do IFA em uma mistura 1:1 (V:V) de etanol e meio (solução HCl pH 1,2 com 0,75% de Tween® 80 ou tampão fosfato pH 7,4) em um balão volumétrico de 50 mL, e em seguida a solução foi sonicada por 10 minutos, em banho ultrassônico.

3.12.3 Determinação do comprimento de onda de máxima absorção

O comprimento de onda de máxima absorção na região do ultravioleta foi determinada a partir da solução estoque de genfibrozila ($500 \mu\text{g mL}^{-1}$) diluída na concentração do ponto médio da curva de calibração de cada meio, ou seja, $70 \mu\text{g mL}^{-1}$ em HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e $80 \mu\text{g mL}^{-1}$ de tampão fosfato pH 7,4. As soluções foram submetidas a uma varredura entre 200 e 400 nm com o objetivo de verificar o comprimento de onda no qual o IFA apresenta seu pico de máxima absorção.

3.13 Validação analítica

Os métodos de quantificação da genfibrozila por UV-vis utilizados nos ensaios de solubilidade e liberação, foram validados seguindo critérios da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 166/2017 ANVISA [17], a qual dispõe sobre a validação de métodos analíticos, e orientações da *Association of Official Analytical Chemists International* (AOAC) [85]. Portanto, os parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) e robustez foram determinados como descrito nos tópicos a seguir, e os resultados são apresentados no APÊNDICE B.

A seletividade foi a única figura de validação analisada na quantificação do cetoprofeno, visto que mesmo utilizando métodos previamente validados por outros autores existe a necessidade de se comprovar a seletividade do método frente aos coformadores deste trabalho.

A solução estoque de genfibrozila e todas as suas diluições preparadas foram analisadas em triplicata no comprimento de onda de 276 nm.

3.13.1 Seletividade

A seletividade foi avaliada tanto para os métodos de quantificação da genfibrozila quanto do cetoprofeno, realizando a comparação dos espectros de UV-vis dos IFAs com o dos espectros dos coformadores, obtidos das amostras nas concentrações do ponto médio da curva de calibração.

3.13.2 Faixa linear

A faixa linear do método foi determinada pela curva de Ringbom, a qual foi construída a partir de soluções de genfibrozila em concentrações de $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ a $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, preparadas a partir de diluições da solução estoque no meio estudado.

3.13.3 Linearidade

A linearidade do método foi determinada através da construção das curvas analíticas da genfibrozila nos diferentes meios, e dos testes estatísticos de Cochran e análise de variância (ANOVA), realizados com um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), no Excel® (Microsoft 365, versão 2402).

Em meio alcalino (pH 7,4) foram preparadas soluções com concentrações de $40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $60 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e $120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, enquanto em meio ácido (pH 1,2) foram preparadas soluções com concentrações de $15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $30 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $70 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $90 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $110 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e $130 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, em triplicatas, de maneira independente a partir de diluições das soluções estoque de $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Os critérios de aceitação foram: coeficiente de correlação acima de 0,990, coeficiente angular significativamente diferente de zero e dados homocedásticos.

3.13.4 Precisão

A repetibilidade foi avaliada a partir de seis determinações no ponto médio, a partir de diluições da solução estoque de $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, repetindo o ensaio em períodos diferentes do mesmo dia. A precisão intermediária e interanalistas foram avaliadas da mesma forma que a repetibilidade, no entanto, os ensaios foram repetidos em dias distintos e com analistas diferentes, respectivamente. O critério de aceitação foi do desvio padrão relativo (DPR) de, no máximo, 1,3%, seguindo orientações da AOAC [85].

3.13.5 Exatidão

A exatidão foi avaliada em três níveis de concentração, baixa ($40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), média ($80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) e alta ($120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), contemplando o intervalo linear do método analítico, em triplicata e preparadas de maneira independente a partir de diluições da solução estoque de $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Foram avaliadas três soluções estoques diferentes. Os

critérios de aceitação foram da recuperação entre 98 e 102%, equação (3) e DPR de, no máximo, 1,3%, seguindo orientações da AOAC [85].

$$\text{recuperação \%} = \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100 \quad (3)$$

3.13.6 Limites de detecção e quantificação

A determinação dos limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) foram realizadas por meio de parâmetros da curva de calibração, segundo as equações 4 e 5 [17]:

$$LD = \frac{3,3}{IC} \cdot \sigma \quad (4)$$

$$LQ = \frac{10}{IC} \cdot \sigma \quad (5)$$

Onde σ é o desvio padrão da interceptação com o eixo y de três curvas de calibração e IC é o coeficiente angular da curva analítica.

3.13.7 Robustez

Para determinação da capacidade dessa metodologia resistir a pequenas e deliberadas variações das condições analíticas foram avaliadas a variação de pH, comprimento de onda e preparo de amostra nas condições apresentadas no Quadro 1. O critério de aceitação foi do desvio padrão relativo (DPR) de, no máximo, 1,3%.

Quadro 1. Variações adotadas para avaliação do robustez da metodologia. Fonte: Autora

	Meio ácido	Meio alcalino
Preparo de amostra (sonicação)	20 minutos e 5 minutos	20 minutos e 5 minutos
Comprimento de onda	276 nm e 274 nm	276 nm e 274 nm
pH	1,2 e 1,4	7,4 e 7,6

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização da candesartana

4.1.1 Caracterização térmica, espectroscópica e de difração de raios X do pó

As curvas TG/DTG-DTA da candesartana em condições de pirólise e de oxidação são mostradas na **Figura 9**. Essas curvas apresentam seis e cinco etapas de perda de massa, respectivamente. As faixas de temperatura, perdas de massa e temperaturas de pico dos principais eventos térmicos de cada curva estão apresentadas na **Tabela 1**.

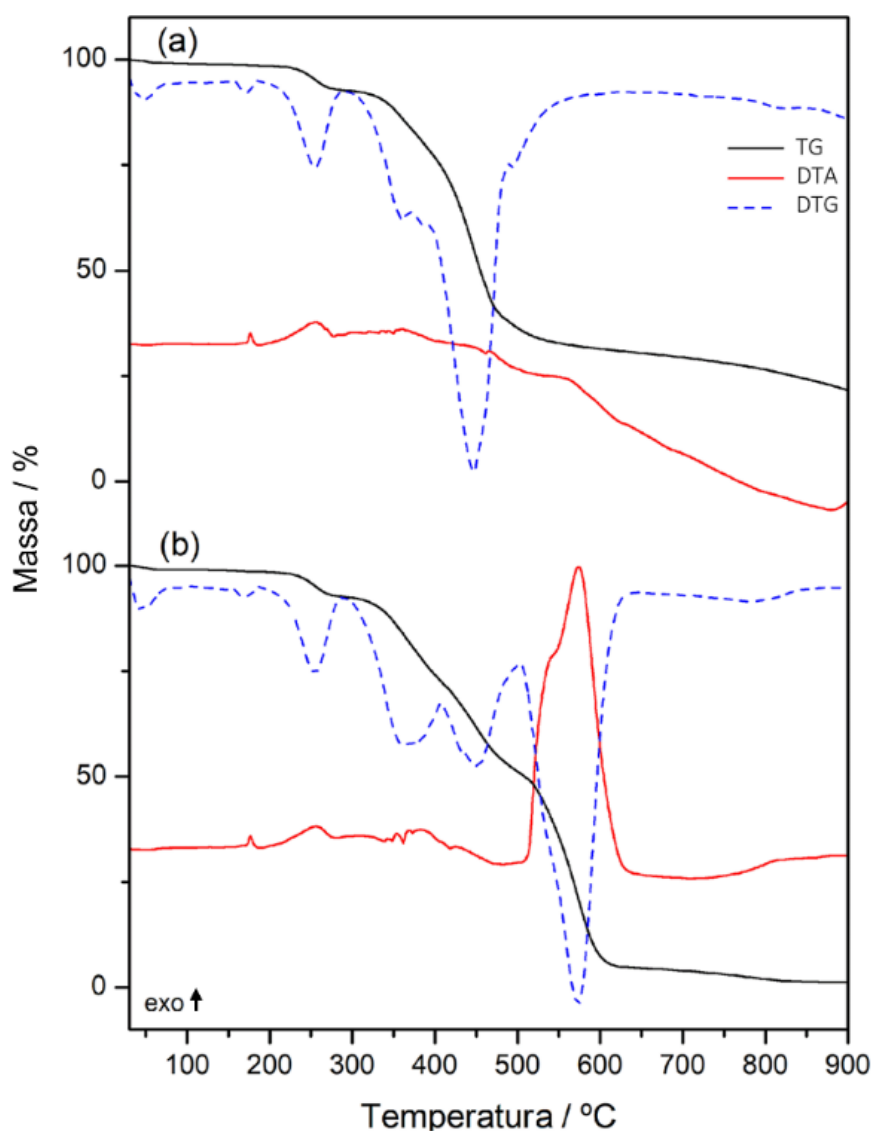


Figura 9. Curvas TG/DTG-DTA de candesartana obtidas em condições de pirólise (a) e oxidante (b).

Tabela 1. Faixa de temperatura (θ), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DSC da candesartana.

Atmosfera		1ª etapa de perda de massa	2ª etapa de perda de massa	3ª etapa de perda de massa	Últimas etapas (4ª, 5ª e 6ª etapas)	Massa residual (%)
nitrogênio	θ (°C)	35-78	175-183	200-285	285-800	23,0 ± 0,6
	Δm (%)	0,7 ± 0,2	0,30 ± 0,01	6,01 ± 0,05	70,2 ± 0,5	
	T_p (°C)	-	176↑	255*	-	
ar	θ (°C)	35-75	175-184	200-285	285-800	1,1 ± 0,5
	Δm (%)	0,7 ± 0,2	0,31 ± 0,01	6,02 ± 0,04	91,9 ± 0,3	
	T_p (°C)	-	176↑	257*	578↑	

↓ pico endotérmico; ↑ pico exotérmico; * exoterma

As curvas TG/DTG-DTA mostram que a candesartana em condição de pirólise é estável até 175 °C. A primeira etapa de perda de massa ocorre até 78 °C ($\Delta m_1 = 0,7 \pm 0,2\%$), sem nenhum evento térmico visível na curva DTA, é atribuída à perda de água fracamente ligada (água adsorvida). A segunda etapa de perda de massa entre 175-183 °C ($\Delta m_2 = 0,30 \pm 0,01\%$), correspondente ao evento exotérmico em 176 °C na curva DTA, está associada à decomposição térmica parcial do fármaco, como será elucidado pelas análises de UHPLC-HRMS. A terceira etapa de perda de massa entre 200-285 °C ($\Delta m_3 = 6,01 \pm 0,05\%$), correspondente ao pico exotérmico em 257 °C na curva DTA, é atribuída à degradação térmica parcial do fármaco. Além disso, os valores de perda de massa sugerem que nesta fase há perda do grupo etila ($\Delta m_{teórico} = 6,60\%$), o que será melhor compreendido pelas análises de UHPLC-HRMS. A quarta etapa, correspondente aos pequenos eventos exotérmicos na curva DTA, é atribuída à decomposição térmica do composto formado na etapa anterior. Não foi observado nenhum pico endotérmico relacionado com a fusão da candesartana.

As curvas TG/DTG-DTA da candesartana na condição oxidante apresentam comportamento térmico semelhante à condição de pirólise até 360 °C, sugerindo que até esta temperatura a condição utilizada tem apenas ligeira influência nos processos térmicos envolvidos. Em temperaturas acima de 360°C, a diferença entre as duas condições é mais pronunciada. Na última etapa de perda de massa da curva TG, observa-se um pico exotérmico em 578 °C na curva DTA sob condições oxidantes, evento atribuído à oxidação do material carbonizado. Da mesma forma que foi

observado na condição de pirólise, não foi observado pico endotérmico relacionado à fusão da candesartana em condição oxidante.

As curvas DSC da candesartana obtidas sob condição de pirólise e nas razões de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e $35\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ são mostradas na **Figura 10**. Um pequeno evento endotérmico é observado em $118\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, $T_{\text{onset}} = 114\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 0,10 \pm 0,01\text{ kJ mol}^{-1}$) e em $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\beta = 35\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, $T_{\text{onset}} = 128\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 0,10 \pm 0,01\text{ kJ mol}^{-1}$), temperaturas nas quais o composto é termicamente estável, sugerindo que está associado a uma transição de fase cristalina. No entanto, as curvas DSC para o ciclo aquecimento-resfriamento-aquecimento (**Figura 11**) mostram que este evento térmico não é observado no resfriamento e nem no segundo aquecimento, e, além disso, as imagens obtidas a $118\text{ }^{\circ}\text{C}$ por DSC-fotovisual (**Figura 12**) não apresentam eventos relacionados a fusão, sugerindo que está associado a uma transição de fase cristalina. As transições de fase cristalina associadas a eventos endotérmicos são reversíveis, sugerindo que, por questões cinéticas, nenhum evento exotérmico ou endotérmico foi observado durante o ciclo de aquecimento e resfriamento [86].

O evento exotérmico a $178\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, $T_{\text{onset}} = 176\text{ }^{\circ}\text{C}$, e $\Delta H = -14,78 \pm 0,02\text{ kJ mol}^{-1}$) e $189\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\beta = 35\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, $T_{\text{onset}} = 184\text{ }^{\circ}\text{C}$) está associada à segunda etapa de perda de massa observada na curva TG (**Figura 9**), correspondendo à degradação térmica parcial do fármaco. Porém, somente na curva DSC obtida na razão de aquecimento de $35\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ é possível observar um evento endotérmico a $189\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{onset}} = 184\text{ }^{\circ}\text{C}$), o qual foi atribuído à fusão do fármaco seguida de decomposição, como foi confirmado pelas imagens obtidas por DSC-fotovisual (**Figura 12**).

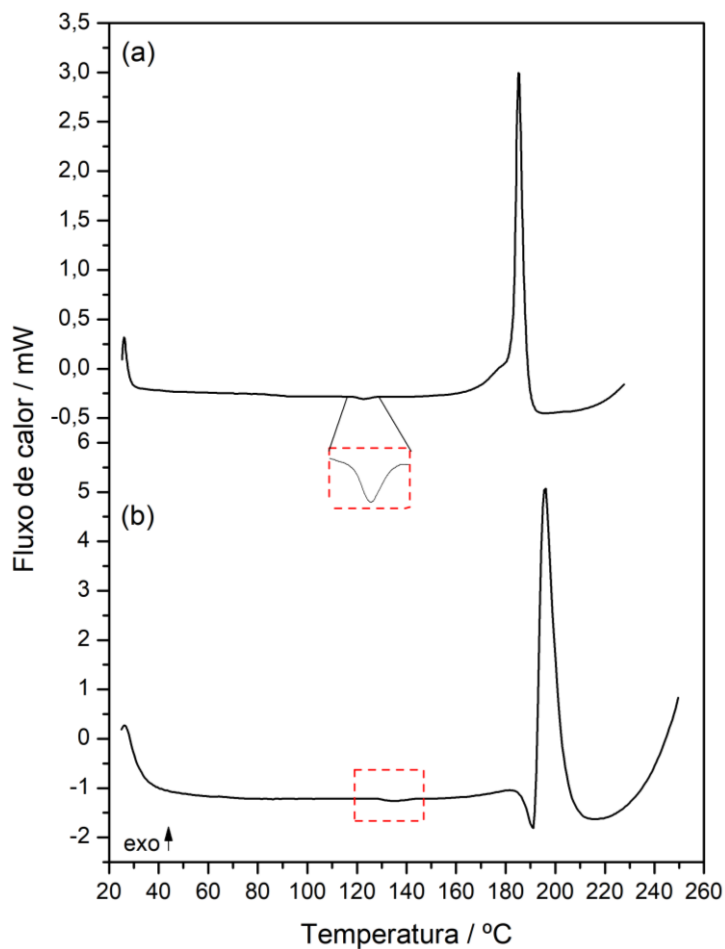


Figura 10. Curvas DSC de candesartana obtidas nas razões de aquecimento de 10 °C min^{-1} (a) e 35 °C min^{-1} (b). Os quadrados tracejados vermelhos destacam as transições de fase em cada razão de aquecimento. (repetir a curva em razão de aquecimento bem baixa)

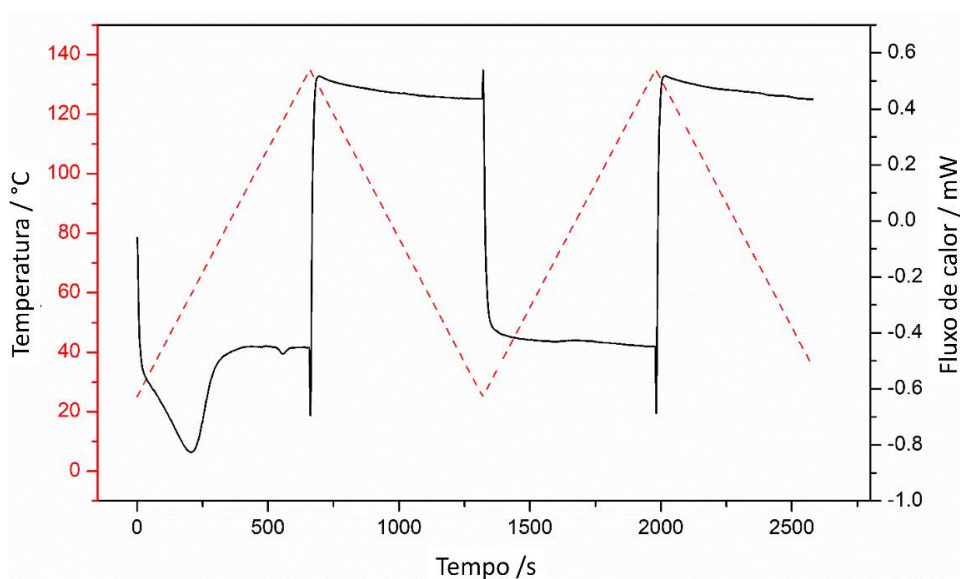


Figura 11. Curvas DSC da candesartana nos ciclos de aquecimento e resfriamento de 25 °C a 135 °C obtidas na razão de aquecimento de 10 °C min^{-1} .

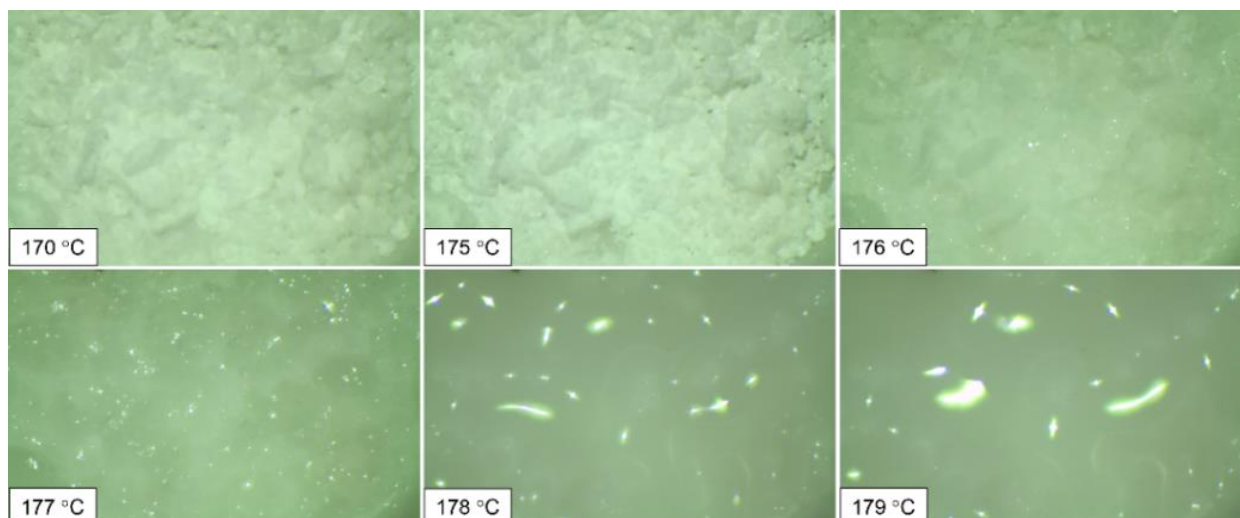


Figura 12. Imagens de DSC-fotovisual obtidas da candesartana. As análises foram realizadas utilizando cadinho de α -alumina sem tampa, massa de amostra de 2,5 mg, β de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 , com vazão de 50 mL min^{-1} .

Para investigar melhor o comportamento térmico da candesartana, amostras do IFA foram aquecidas até $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $185\text{ }^{\circ}\text{C}$, temperaturas referentes aos eventos endotérmicos e exotérmicos, respectivamente, sob condição de pirólise (ambos observados na **Figura 10**). Os espectros de FTIR e os dados de DRXP da candesartana e candesartana após aquecimento são mostrados na **Figura 13**.

A **Figura 13 (a)** mostra os espectros de FTIR e os difratogramas de DRXP da candesartana, e a **Tabela 2** apresenta as atribuições de bandas observadas no espectro de FTIR. O espectro de FTIR da candesartana mostrou uma banda larga em 3424 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao estiramento O-H da água fracamente adsorvida, enquanto a banda larga entre 3300 e 2300 cm^{-1} é atribuída às vibrações de estiramento O-H do grupo carboxílico.

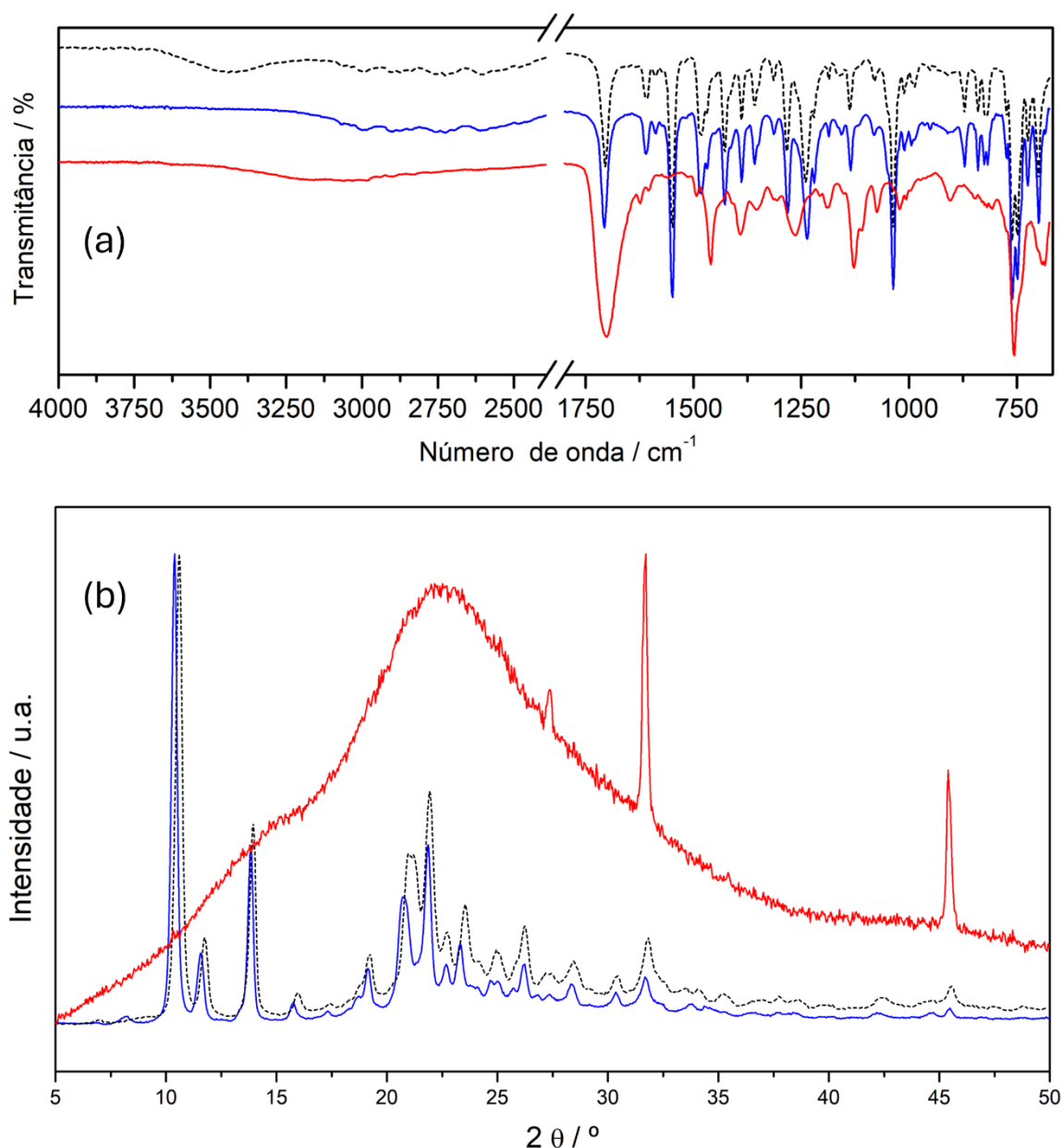


Figura 13. Espectros de FTIR e difratogramas de DRXP da candesartana (linha tracejada preta), candesartana aquecida a 125 °C (linha azul) e candesartana aquecida a 185 °C (linha vermelha).

A banda intensa em 1704 cm^{-1} é atribuída a vibrações de estiramento C=O do ácido carboxílico [87], e a banda fraca em 1610 cm^{-1} é atribuída ao estiramento C=N do anel benzimidazol. A banda intensa em 1549 cm^{-1} e a banda de intensidade média em 1480 cm^{-1} são atribuídas à deformação angular do NNH no plano e à deformação angular do NNH no anel tetrazol, respectivamente. Além disso, a banda de intensidade média em 1427 cm^{-1} é atribuída à deformação angular do COH no plano, e a banda

de intensidade fraca em 1388 cm^{-1} é atribuída ao estiramento CN do anel benzimidazol [87].

Tabela 2. Atribuição das principais bandas observadas no espectro de infravermelho da candesartana.

Atribuição	Número de onda (cm^{-1})
ν O-H	3300-2300
ν C=O	1704
ν C=C + ν C=N _{Bz}	1610
δ_p NNH _{tz}	1549
δ NNH _{tz}	1480
δ_p COH	1427
ν C=N _{Bz}	1388

Bz, benzimidazol; tz, tetrazol; p, plano

O espectro de FTIR da candesartana aquecida até $125\text{ }^\circ\text{C}$ não apresenta a banda atribuída às moléculas de água adsorvidas, mas apresenta o mesmo padrão de difração da amostra original (não aquecida), confirmando que a água está apenas adsorvida no material. Adicionalmente, os padrões de DRXP confirmam que o evento endotérmico a $118\text{ }^\circ\text{C}$ na curva de DSC é uma transição de fase cristalina reversível, porém, por razões cinéticas, não foi possível observar o evento exotérmico na curva de resfriamento DSC associado à transição de fase.

O espectro de FTIR da candesartana após ser aquecida até $185\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 5 (a), linha vermelha) não mostra as bandas em 1610 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} (vibrações de deformação angular NN, NH e NNH), 871 cm^{-1} (estiramento etil CCH) e 1550 cm^{-1} (deformação angular no plano NNH do anel tetrazol) [87]. Esses resultados são consistentes com os observados nas curvas TG, uma vez que a segunda etapa de perda de massa na curva TG está entre $175\text{ }^\circ\text{C}$ e $184\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 9 e Tabela 1), este espectro apresenta a amostra após a estabilidade térmica, com bandas características dos possíveis produtos de degradação, formados nesse intervalo de temperatura.

Uma pesquisa cuidadosa na literatura e no Cambridge Structural Database (CSD) [88] mostrou que não há dados publicados sobre a estrutura cristalina da candesartana até o momento. Os principais picos de difração observados no padrão de difração da candesartana (Figura 13 (b)) são $10,40^\circ$; $11,59^\circ$; $13,84^\circ$; $15,76^\circ$; $17,32^\circ$; $19,16^\circ$; $20,72^\circ$; $21,88^\circ$; $22,68^\circ$; $23,32^\circ$; $24,68^\circ$; $25,00^\circ$; $26,24^\circ$; $28,36^\circ$; $30,36^\circ$;

31,68° e 45,48°, com padrão de difração semelhante aos dados relatados por Chi e colaboradores [60].

O DRXP da amostra aquecida até 185 °C apresenta uma fase predominantemente amorfa, caracterizada pelo aparecimento de um halo de difração e pelo desaparecimento da maioria dos picos de difração presentes no padrão de difração da amostra não aquecida. Estes resultados mostram que a partir de 185 °C o fármaco sofre degradação térmica, entretanto, a amorfização pode ser proveniente da fusão e vitrificação do composto durante o resfriamento, não sendo necessariamente causada pelo início da degradação térmica.

4.1.2 EGA por TG-FTIR sob condições de pirólise e de oxidação

Os dados de EGA são apresentados na **Figura 14**. As curvas de Gram-Schmidt (GS) mostram dois picos sob condição de pirólise e pelo menos três picos sob condição oxidante, correspondendo às etapas com maiores perdas de massa na curva TG e, conseqüentemente, maior liberação de produtos gasosos. O primeiro pico na condição de pirólise é semelhante ao primeiro pico na condição oxidante em relação a faixa de temperatura, intensidade e temperatura de pico, sugerindo que a quantidade e a natureza dos produtos gasosos liberados são semelhantes e que a condição tem pouca influência na mecanismo de degradação térmica do fármaco nesta faixa de temperatura, como já observado nas curvas TG/DTG-DTA. Além disso, os espectros de FTIR coletados até 360 °C (primeiro e segundo picos na curva GS), sob ambas as condições de análise, mostram que os mesmos produtos gasosos estão sendo liberados, sendo eles CO₂ e CH₃CH₂N=C=O (isocianato de etila).

A partir de 360 °C, as curvas GS obtidas sob condições de pirólise e oxidação tornam-se consideravelmente diferentes, sugerindo uma forte influência das condições de análise no mecanismo de degradação térmica, como também será observado nos espectros de FTIR coletados.

Na condição de pirólise (**Figura 14 (a)**), o espectro obtido em 460 °C está relacionado ao pico intenso na curva GS e a última etapa de perda de massa na curva TG/DTG. Nessa temperatura, observa-se a liberação de N₂O e NH₃. Além disso, são observados estiramentos C=O e C-H [87,89]. A atribuição dos números de onda dos grupos funcionais identificados e seus possíveis produtos gasosos correspondentes liberados [89] em 460 °C são apresentados na **Tabela 3**. No

espectro em 540 °C, referente ao final do segundo pico na curva GS, observa-se a liberação de NH_3 , indicando a predominância de processos pirolíticos.

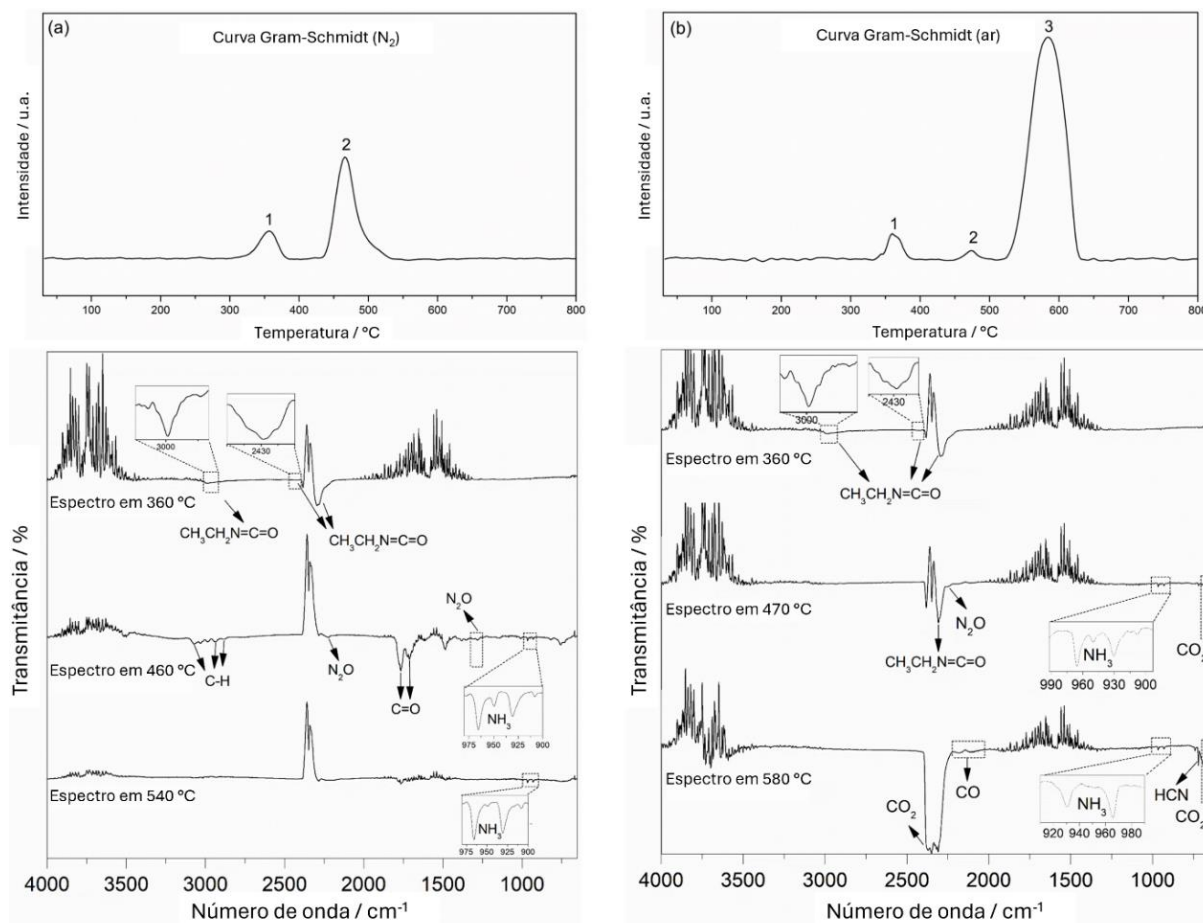


Figura 14. Curvas de Gram-Schmidt e espectros de FTIR dos produtos gasosos liberados durante a decomposição da candesartana sob condições de pirólise (a) e condições oxidantes (b).

Em 470 °C, sob condição oxidante (**Figura 14 (b)**), observa-se o segundo pico da curva GS, com liberação dos produtos gasosos $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ (isocianato de etila), N_2O , NH_3 e CO_2 . O último e mais intenso pico em 580 °C está associado à etapa final de perda de massa nas curvas TG/DTG, e observa-se a liberação dos produtos gasosos CO_2 , CO , NH_3 e HCN .

Os produtos de decomposição térmica resultantes da pirólise da candesartana, nas temperaturas de 185 °C e 285 °C, foram analisados por UHPLC-HRMS para observar os possíveis compostos de decomposição formados durante o processo. Essas temperaturas foram selecionadas para análise por serem a primeira e a

segunda etapas de decomposição térmica observadas nas curvas TG-DTA (**Figura 9 (a)**).

Tabela 3. Atribuição das principais bandas observadas no espectro de infravermelho em 460 °C, e possíveis produtos gasosos liberados.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Possíveis produtos liberados
3075	C-H estiramento	Estiramento C-H terminal (vinílico), Hidrocarboneto
2937	C-H estiramento	Estiramento assimétrico C-H de metileno, Hidrocarboneto
2887	C-H estiramento	Hidrocarboneto
1765	C=O	Ácidos carboxílicos, Cetonas, Aldeídos, Ésteres
1711		

4.1.3 Análises de espectrometria de massa de alta resolução

Os cromatogramas do pico base (modo de ionização negativa) obtidos para candesartana e seus produtos de degradação térmica são apresentados na **Figura 15**, e as informações de HRMS e MS/MS para cada pico podem ser encontradas na **Tabela 12** (APÊNDICE C). As estruturas propostas formadas durante o processo de decomposição são mostradas na **Figura 16**, e todos os espectros obtidos podem ser encontrados no APÊNDICE D (**Figuras 34 a 48**). É possível observar que a candesartana padrão (5) apresentou um padrão de fragmentação consistente com a literatura [90], com fragmentos principais em m/z 309 e m/z 133. Esses fragmentos indicam a abertura do anel benzimidazol e a descarboxilação e perda da porção fenila do benzimidazol, respectivamente (**Figura 17 (a)**). Além disso, um composto minoritário (1) também estava presente no padrão analisado, com o íon em m/z 411,1210 [M-H]⁻ indicando a perda do grupo etil da candesartana (C₂₂H₁₅N₆O₃, Δ 1,0 ppm), que é um dos produtos de decomposição comuns da candesartana [91].

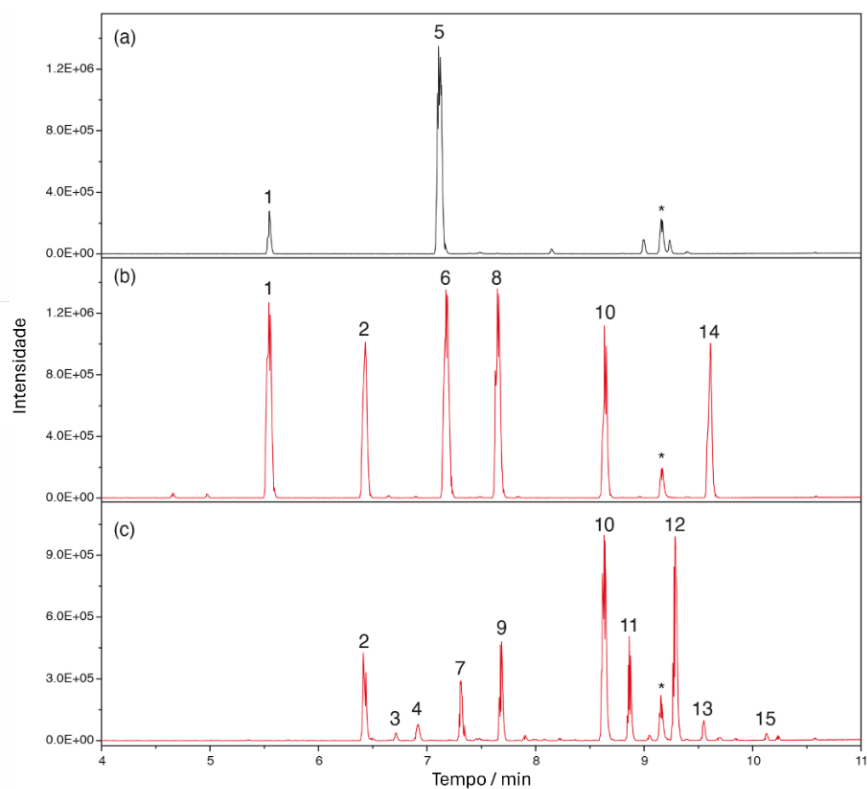


Figura 15. Cromatogramas de pico de base (BPCs) obtidos por análise UHPLC-HRMS de (a) candesartana, (b) candesartana decomposta até 185 °C e (c) candesartana decomposta até 285 °C. As análises foram realizadas no modo de ionização negativa. Os picos marcados com um asterisco (T_R 9,17 min) indicam uma impureza presente na análise em branco. (perguntar pra Helena, corrida em Branco)

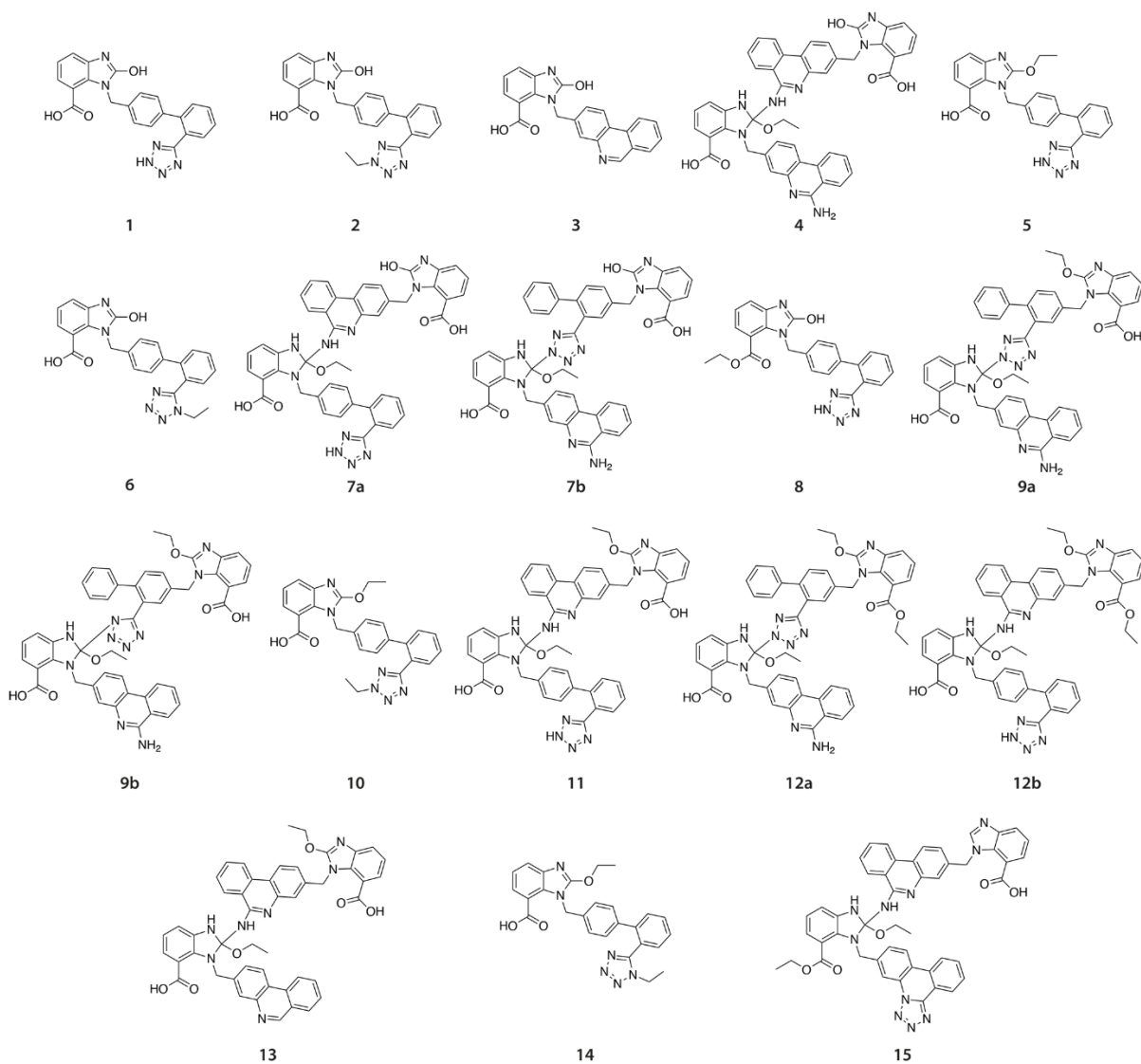


Figura 16. Estruturas dos produtos de decomposição da candesartana propostos quando decompostos até 185 °C e 285 °C. As análises foram realizadas em modo de ionização negativa, e as estruturas estão numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 7). Estas são estruturas propostas baseadas em padrões de fragmentação MS/MS.

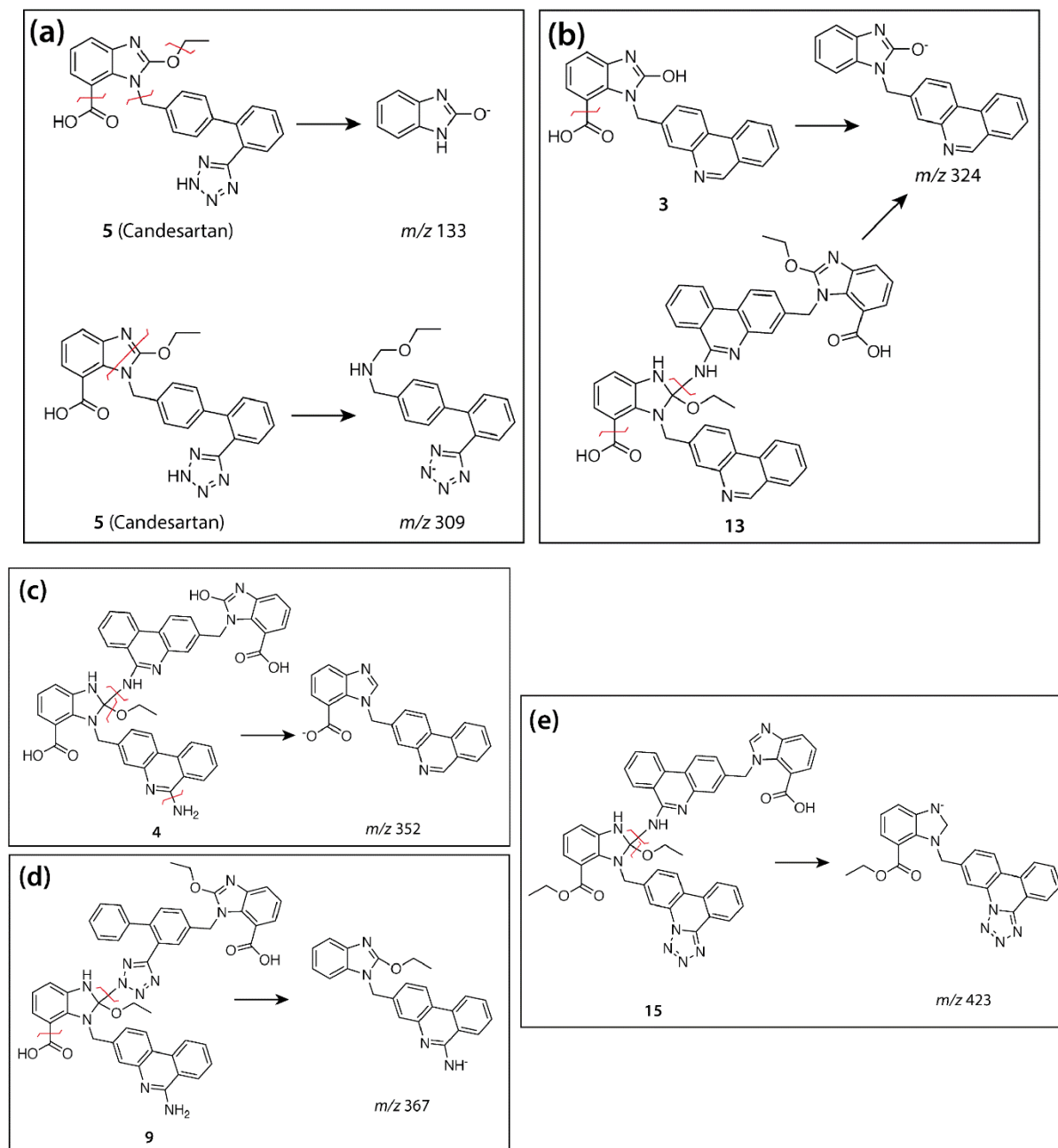


Figura 17. Principais fragmentos e propostas de clivagens de ligações observadas para os produtos observados na decomposição da candesartana. (a) Clivagem do grupo etil, descarboxilação e perda do substituinte no nitrogênio (topo); abertura do anel do benzimidazol (parte inferior). (b) Descarboxilação (parte superior) e clivagem da ligação formada na dimerização (parte inferior). (c) Clivagem da ligação formada na dimerização e perda de um grupo etoxi e de um grupo NH_2 . (d) Descarboxilação e clivagem da ligação formada na dimerização no grupo tetrazol. (e) Clivagem da ligação formada na dimerização e do grupo etoxi.

A amostra de candesartana decomposta até 185 °C resultou em seis produtos de decomposição, com o composto **1** apresentando maior abundância que o padrão. Formaram-se três outros compostos (**2**, **6** e **8**), que eram isômeros da candesartana ($C_{24}H_{19}N_6O_3$, $\Delta 1,8, 2,3, 4,1$ ppm, respectivamente). Esses compostos apresentaram os mesmos fragmentos principais da candesartana, indicando que o grupo etil pode estar ligado aos átomos de nitrogênio do tetrazol, ou mesmo ao grupo carboxila, que foram relatados anteriormente como produtos de decomposição da candesartana em outras condições [91–93]. É importante ressaltar que, a partir da análise atual, não é possível determinar de forma inequívoca a qual porção da molécula o grupo etil está ligado nos produtos de decomposição propostos. Este substituinte pode estar ligado ao grupo hidroxila, carboxila ou mesmo ao grupo tetrazol. Além disso, considerando que o grupo tetrazol pode sofrer tautomerização [94], o grupo etil também pode estar ligado a diferentes átomos de nitrogênio deste mesmo grupo após a troca de prótons. Os compostos **10** e **14** apresentaram a fórmula molecular $C_{26}H_{23}N_6O_3$ ($\Delta 0,2$ e $1,7$ ppm, respectivamente), o que é consistente com a adição de outro grupo etil a um átomo de nitrogênio do grupo tetrazol ou ao ácido carboxílico [91].

Os compostos **2–4**, **7**, **9–13** e **15** foram formados quando a candesartana foi decomposta até 285 °C. O Composto **3** foi observado como uma molécula desprotonada em m/z 368,1036 $[M-H]^-$, o que concorda com a fórmula molecular $C_{22}H_{14}N_3O_3$ ($\Delta 0,3$ ppm). Isto é consistente com a perda do grupo etil, juntamente com a perda de uma azida do grupo tetrazol [95], e posterior ciclização para formar uma porção tricíclica. O principal fragmento MS/MS em m/z 324 é compatível com a perda de CO_2 (**Figura 17 (b)**). Por outro lado, os compostos **4**, **7**, **9**, **11–13** e **15** apresentaram fórmulas moleculares e fragmentos consistentes com diferentes produtos de dimerização da candesartana. A presença do fragmento m/z 133 para todos os produtos de decomposição indica que o grupo benzimidazol é retido após aquecimento. A dimerização de outras sartanas, como a losartana, já foi relatada na literatura [96,97] inclusive no estresse térmico. No entanto, até o momento, a dimerização da candesartana não havia sido relatada.

Trabalhos anteriores indicam que a dimerização da losartana é formada pelo ataque do grupo tetrazol ao benzimidazol através de uma substituição nucleofílica SN_2 . Os dados aqui apresentados indicam que os produtos de dimerização observados para os produtos de decomposição térmica da candesartana são

consistentes com a adição do grupo tetrazol à porção benzimidazol. O Composto **4** apresentou o íon desprotonado em m/z 795,2684 $[M-H]^-$ ($C_{46}H_{35}N_8O_6$, Δ 0,5 ppm), o que é consistente com a perda de N_2 do grupo tetrazol de duas moléculas de candesartana, seguida de outra ciclização e adição ao grupo benzimidazol, bem como a perda do grupo etil de uma porção do dímero. O fragmento MS/MS em m/z 352 pode ser atribuído à clivagem da ligação dimérica, com eliminação adicional do grupo etoxi e perda de outro átomo de nitrogênio do grupo tetrazol anterior (**Figura 17 (c)**). Por outro lado, o composto **7** apresentou uma molécula desprotonada em m/z 823,2741 $[M-H]^-$ ($C_{46}H_{35}N_{10}O_6$, Δ 3,0 ppm), indicando que uma das moléculas de candesartana reteve o grupo tetrazol intacto, enquanto a outra liberou N_2 , com ciclização adicional (semelhante ao composto **4**) e perda de um grupo etil. Para esta molécula (**7a** e **7b**, **Figura 16**), existem duas possibilidades de dimerização: pode ocorrer no tetrazol ou mesmo no grupo modificado. O fragmento observado em m/z 367 corrobora a clivagem da ligação dimérica, com posterior descarboxilação, o que está de acordo com ambas as propostas (**Figura 17 (d)**).

Semelhante ao composto **7**, a fórmula molecular obtida para os compostos **9** e **11** ($C_{48}H_{39}N_{10}O_6$, Δ 1,3 e 2,0 ppm, respectivamente) também está de acordo com a retenção de um grupo tetrazol, enquanto o outro eliminou N_2 . A presença dos isômeros **9** e **11** indica que a dimerização pode ocorrer com diferentes possibilidades (**9a**, **9b** e **11**). Para os compostos **9** e **11**, entretanto, nenhum grupo etil foi perdido no processo térmico. A molécula desprotonada em m/z 879,3378 $[M-H]^-$ (composto **12**) foi consistente com a fórmula molecular $C_{50}H_{43}N_{10}O_6$ (Δ 1,3 ppm), com processo de dimerização semelhante ao mencionado acima, com um total de três grupos etil. Um fragmento em m/z 367 foi observado para os compostos **9**, **11** e **12**, resultante da clivagem da ligação dimérica com perda adicional de CO_2 (**Figura 17 (d)**).

A fórmula molecular calculada do composto **13** (m/z 808,2886 $[M-H]^-$) foi consistente com $C_{48}H_{38}N_7O_6$ (Δ 0,2 ppm), o que pode ser atribuído à perda de N_2 de uma molécula de candesartana e à perda de uma azida de outra molécula de candesartana, ambas com ciclização adicional para formar porções tricíclicas. O fragmento MS/MS em m/z 324 estava de acordo com a clivagem da ligação dimérica e perda do CO_2 e do grupo etil. Por fim, o composto **15** apresentou fórmula molecular calculada $C_{48}H_{37}N_{10}O_5$ (m/z 833,2955 $[M-H]^-$, Δ 0,8 ppm), o que é consistente com a perda de N_2 do grupo tetrazol e a retenção deste grupo em outra molécula de

candesartana com posterior ciclização para formar uma porção tricíclica, além da perda de um grupo etoxi e presença de dois grupos etil. A formação de uma porção tricíclica com o grupo tetrazol já foi relatada na literatura como um dos produtos comuns de decomposição da candesartana [92]. O fragmento MS/MS em m/z 423 é consistente com a clivagem da ligação dimérica, com perda adicional de um grupo etoxi (**Figura 17 (e)**).

4.2 Caracterização dos sistemas de candesartana

4.2.1 Sistema candesartana : ácido 4-aminobenzóico (CAN:PABA)

Na **Figura 18** são apresentados os difratogramas de raios X do pó e espectros de infravermelho dos precursores candesartana (CAN) e ácido 4-aminobenzóico (PABA), e do sistema CAN:PABA na proporção molar 1:1.

Observa-se nos difratogramas da **Figura 18 (a)** que os precursores candesartana e ácido 4-aminobenzóico apresentam um padrão de difração característico de materiais cristalinos, com uma linha de base e picos bem definidos. Os principais picos de difração observados no padrão de difração da candesartana foram apresentados no tópico “4.1 Caracterização da candesartana”. O ácido 4-aminobenzóico apresenta os principais picos de difração em $9,52^\circ$, $13,92^\circ$, $14,8^\circ$, $15,32^\circ$, $21,92^\circ$ e $35,88^\circ$, forma γ , em acordo ao reportado na literatura [98]. No entanto, o difratograma do sistema CAN:PABA apresenta um halo na linha de base, característico de material amorfo [99], assim como alguns picos de difração em ângulos diferentes dos observados nos difratograma dos precursores, sendo eles em $5,44^\circ$, $17,24^\circ$, $19,96^\circ$, $30,24^\circ$, $31,72^\circ$ e $45,48^\circ$, caracterizando uma nova fase cristalina. Portanto o sistema CAN:PABA apresenta uma mistura de fases, sendo parte amorfo e parte cristalino.

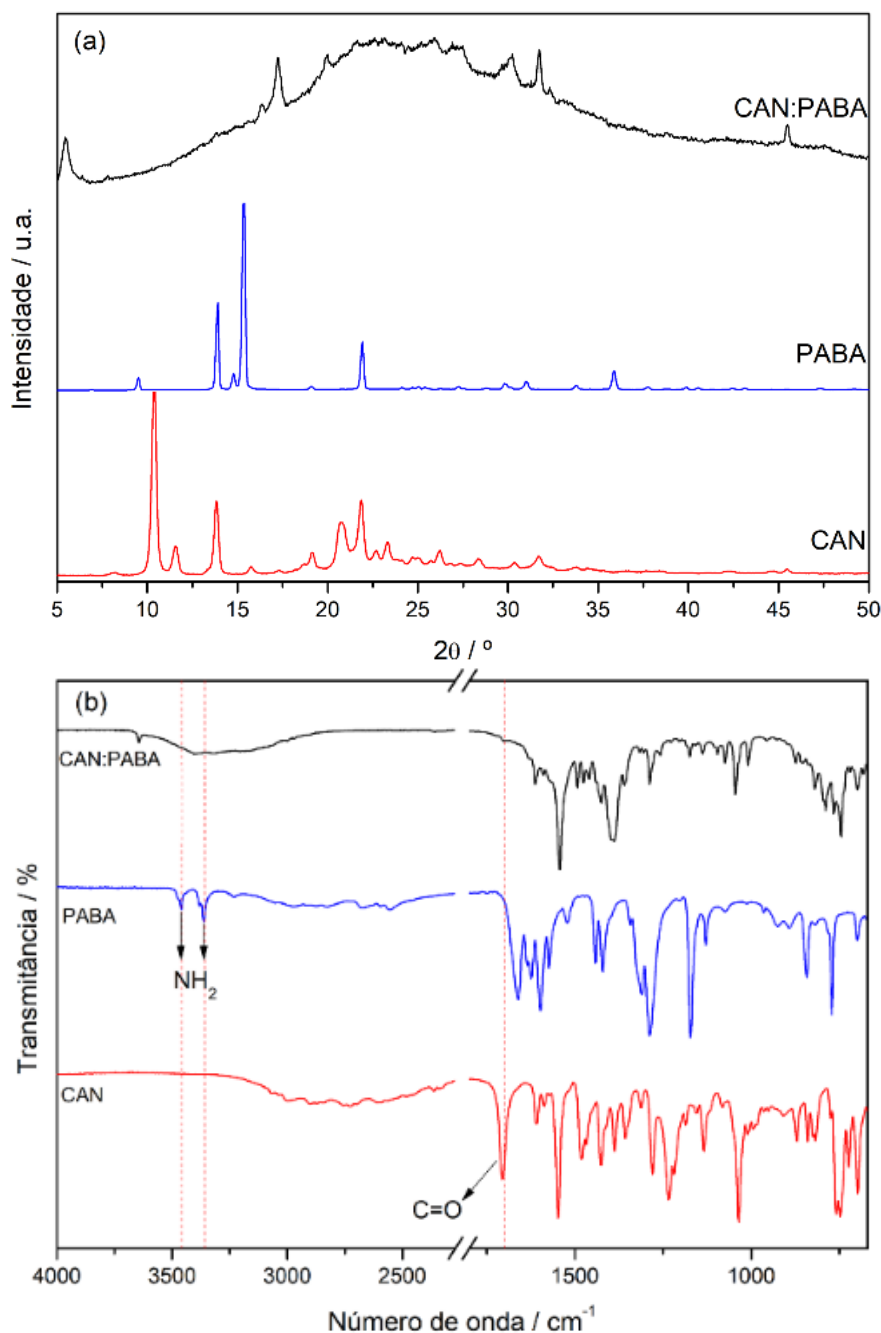


Figura 18. Difratogramas de raios-X (a) e espectros de infravermelho (b) dos precursores e do sistema CAN:PABA.

Nos espectros de FTIR, **Figura 18 (b)**, observa-se que a candesartana apresenta a banda referente ao estiramento C=O do ácido carboxílico em 1704 cm^{-1} , assim como as bandas em 1549 cm^{-1} e 1480 cm^{-1} atribuídas a deformação angular do NNH no plano e à deformação angular do NNH no anel tetrazol, respectivamente (como discutido anteriormente), no entanto no espectro do sistema CAN:PABA a banda referente ao C=O da candesartana não é observada, e as bandas do grupo

NNH se encontram deslocados para 1542 cm^{-1} e 1474 cm^{-1} . No espectro do ácido 4-aminobenzóico é observada uma banda em 1661 cm^{-1} referente ao C=O do ácido carboxílico e duas bandas em 3494 e 3383 cm^{-1} associadas aos estiramento N-H da amina primária [100], no entanto tais bandas não são observadas no espectro do sistema CAN:PABA.

O desaparecimento da banda associada ao estiramento C=O do ácido carboxílico é frequentemente associado a formação de sais [60]. As bandas em 1613 cm^{-1} e 1389 cm^{-1} são muitas vezes associadas aos estiramento assimétrico e simétrico do íon carboxilato [87], as quais aparecem no espectro do sistema CAN:PABA.

Portanto, devido a ausência das bandas C=O do ácido carboxílico da candesartana e do ácido 4-aminobenzóico, ausência do grupo N-H da amina primária do ácido 4-aminobenzóico, e deslocamentos das bandas do NNH no anel tetrazol da candesartana, assim como pela presença das bandas referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do íon carboxilato, observa-se que há indícios da formação de um sal [60,87]. No entanto, na síntese do sistema foi utilizado hidróxido de sódio, conseqüentemente os íons sódio podem fazer parte das interações observadas nos espectros de FTIR, existindo a possibilidade de terem sido formados os sistemas Na-CAN + Na-PABA, Na-CAN:PABA e $\text{Na}_2\text{CAN:PABA}$, os quais foram nomeados de forma geral como sistema CAN:PABA [101].

Na **Figura 19** são apresentadas as curvas TG e DSC do sistema CAN:PABA e dos precursores. As curvas TG/DTG do sal, **Figura 19 (a)**, mostram duas etapas de perda de massa até $300\text{ }^\circ\text{C}$, a primeira atribuída a desidratação do composto e a segunda ao início da decomposição térmica. Observa-se que inicialmente ocorre uma perda de massa significativa até $160\text{ }^\circ\text{C}$, atribuída a perda de $3\text{ H}_2\text{O}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 7,8\%$) e em seguida ocorre lenta perda de massa até $300\text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 3,6\%$), atribuída ao início da decomposição térmica do sal. Apesar da amostra aparentar decompor apenas a partir de $300\text{ }^\circ\text{C}$, observa-se perda de massa de $3,8\%$ entre $185\text{ }^\circ\text{C}$ e $300\text{ }^\circ\text{C}$ (temperaturas determinadas utilizando variações observadas na curva DTG como parâmetro, APÊNDICE E), portanto nota-se que a estabilidade térmica do sal é de $185\text{ }^\circ\text{C}$.

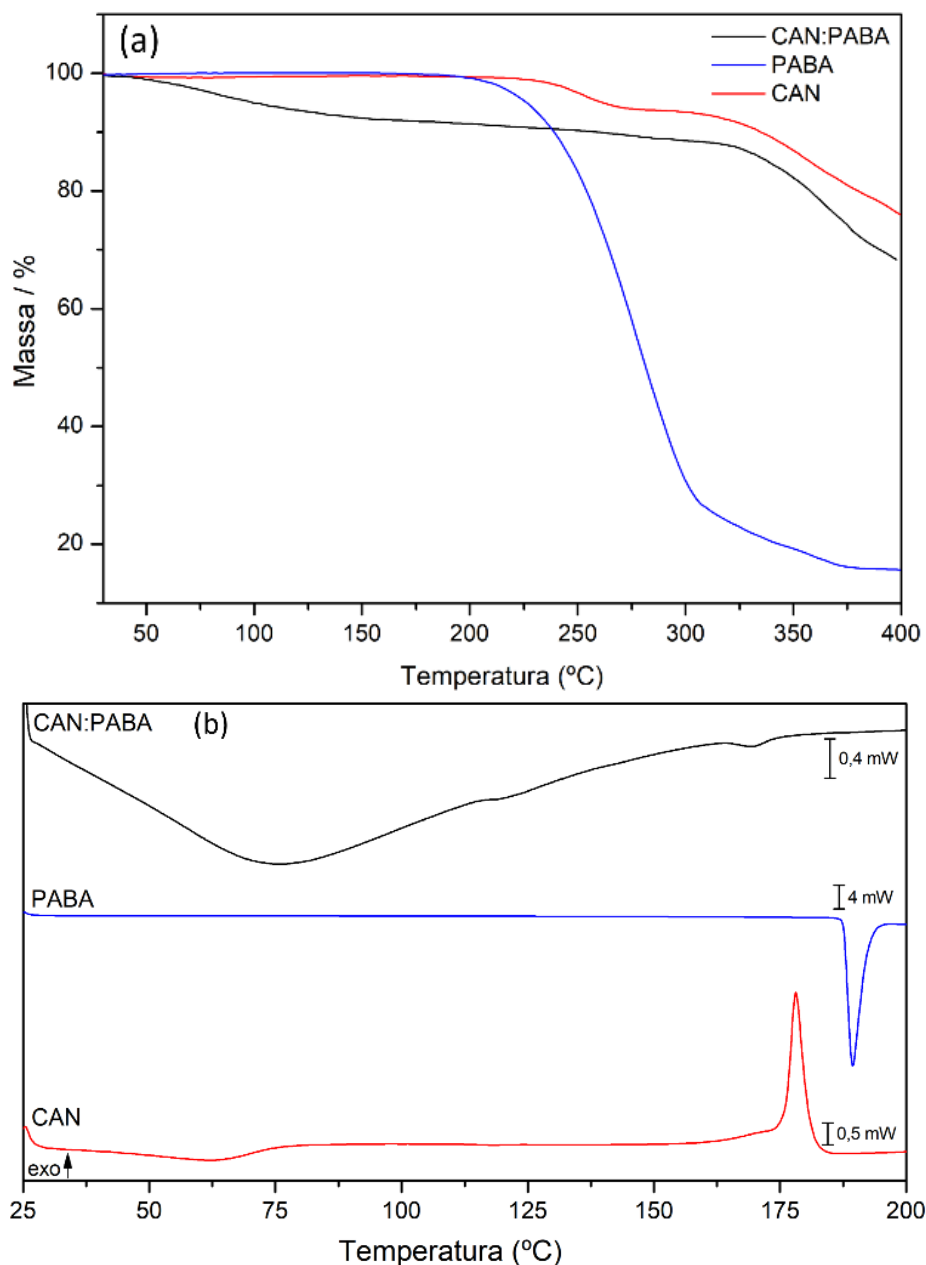


Figura 19. Curvas TG (a) e DSC (b) dos precursores e do sistema CAN:PABA.

Na curva DSC do sal CAN:PABA, **Figura 19 (b)**, observa-se um evento endotérmico, referente a evaporação de água, seguido de outro evento endotérmico, de menor intensidade, em 170 °C ($T_{\text{onset}} = 164$ °C e $\Delta H = 0,48$ kJ mol⁻¹), este segundo evento pode ser atribuído a fusão da porção cristalina do sal. O evento exotérmico referente a decomposição da candesartana em 175 °C e o evento endotérmico referente a fusão do ácido 4-aminobenzóico em 189 °C não são observados na curva DSC do sal, indicando que não há excesso de precursores que não reagiram na amostra.

4.2.2 Sistema candesartana : ácido 4-aminossalícílico (CAN:PASA)

Na **Figura 20** são apresentados os difratogramas de DRXP e os espectros de FTIR dos precursores candesartana (CAN) e ácido 4-aminossalícílico (PASA), e do sistema CAN:PASA na proporção molar 1:1.

Observa-se nos difratogramas da **Figura 20 (a)** que o ácido 4-aminossalícílico apresenta um padrão de difração característico de material cristalino, com uma linha de base e picos bem definidos e com os principais picos de difração em 7,36°, 12,68°, 13,16°, 14,60°, 17,00°, 25,96°, 26,76°, 27,8° e 29,20°, em acordo ao reportado na literatura [102,103]. No entanto, o difratograma do sistema CAN:PASA apresenta picos de difração em ângulos diferentes dos observados nos precursores, sendo eles em 7,16°, 7,72°, 11,96°, 12,88°, 13,72°, 16,28°, 17,36°, 17,88°, 18,36°, 20,12°, 22,60°, 24,08°, 25,88°, 27,48°, 28,72° e 33,12°, e apresenta um halo na linha de base, característico de material amorfo [99]. Portanto o sistema CAN:PABA apresenta uma mistura de fases, amorfa e cristalina, sendo predominantemente cristalino.

Observa-se na **Figura 20 (b)** a banda referente ao estiramento C=O do ácido carboxílico da candesartana em 1704 cm⁻¹ (conforme discutido anteriormente). No espectro de FTIR do ácido 4-aminossalícílico são observadas duas bandas em 3494 e 3383 cm⁻¹, as quais estão associadas aos estiramentos simétrico e assimétrico N-H da amina primária, enquanto o estiramento C=O do ácido carboxílico aparece em 1614 cm⁻¹ [103].

Nos espectros de FTIR do sistema CAN:PASA a banda associada ao estiramento C=O do ácido carboxílico em 1704 cm⁻¹ da candesartana e as duas bandas em 3494 e 3386 cm⁻¹ associadas aos estiramentos simétrico e assimétrico N-H da amina primária do ácido 4-aminossalícílico não estão presentes, porém observa-se as bandas em 1614 cm⁻¹ e 1387 cm⁻¹, associadas aos estiramento assimétrico e simétrico do íon carboxilato [87] e a banda em 1542 cm⁻¹ referente ao íon NH₃⁺ [104]. Portanto, pela ausência das bandas C=O do ácido carboxílico da candesartana e N-H da amina primária da ácido 4-aminossalícílico, observa-se que há indícios de transferência de prótons e formação de sal, porém, assim como no caso anterior, na síntese do sistema foi utilizado hidróxido de sódio, conseqüentemente os íons sódio podem fazer parte das interações observadas nos espectros de FTIR, portanto, existe a possibilidade de terem sido formados os sistemas, Na-CAN + Na-PASA, Na-

CAN:PASA e Na₂CAN:PASA, os quais foram nomeados de forma geral como sistemas CAN:PABA [60,87,105].

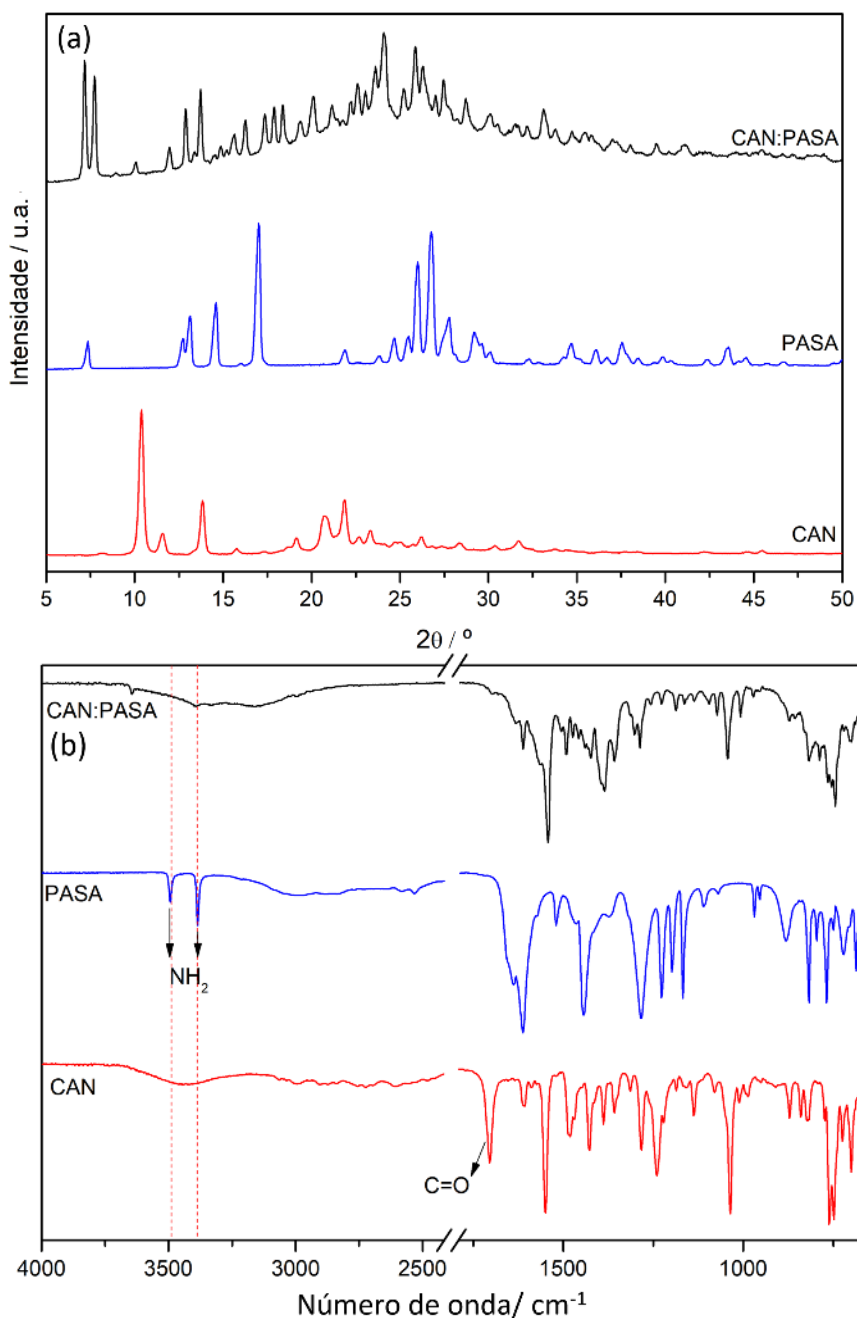


Figura 20. Difratomogramas de raios-X (a) e espectros de infravermelho (b) dos precursores e do sistema CAN:PASA.

Na **Figura 21** são apresentadas as curvas TG e DSC do sal CAN:PASA e dos precursores. Na curva TG do sal, **Figura 21 (a)**, observa-se que inicialmente ocorre perda de água de 1,8%, seguida da decomposição térmica da amostra em 119 °C

(temperaturas determinadas utilizando variações observadas na curva DTG como parâmetro, APÊNDICE E), temperatura mais baixa que o IFA (175°C) e o coformador (143 °C).

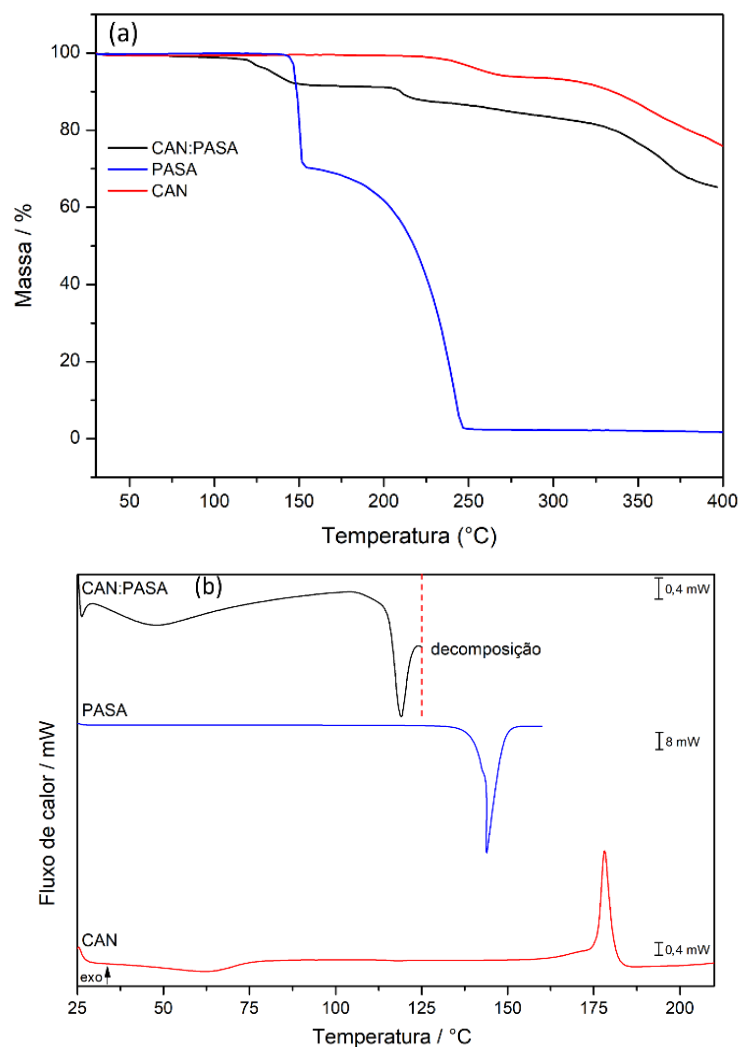


Figura 21. Curvas TG (a) e DSC (b) dos precursores e do sistema CAN:PASA

Na curva DSC do sal CAN:PASA, **Figura 21 (b)**, observa-se um evento endotérmico, referente a evaporação de água, seguido de outro evento endotérmico em 118 °C ($T_{\text{onset}} = 115$ °C), este segundo evento pode ser atribuído a fusão da porção cristalina do sal. O evento exotérmico referente a decomposição da candesartana em 175 °C e o evento endotérmico referente a fusão do ácido 4-aminobenzóico em 189 °C não são observados visto que a amostra se decompõe em temperatura inferior a esses eventos.

4.2.3 Sistema candesartana : trometamina (CAN:TRO)

A mistura entre candesartana e trometamina (TRO) resultou em uma amostra líquida com alta viscosidade, portanto devido a natureza amorfa da amostra não foi realizada medida de difração de raios X para esse sistema.

No espectro de FTIR da trometamina, **Figura 22**, são observadas duas bandas em 3447 e 3288 cm^{-1} , as quais estão associadas aos estiramentos simétrico e assimétrico N-H da amina primária, enquanto a deformação angular N-H aparece em 1587 cm^{-1} , também são observados os estiramentos C-O e C-C em duas bandas intensas em 1035 e 1020 cm^{-1} , respectivamente, e o estiramento O-H em 3184 cm^{-1} [106].

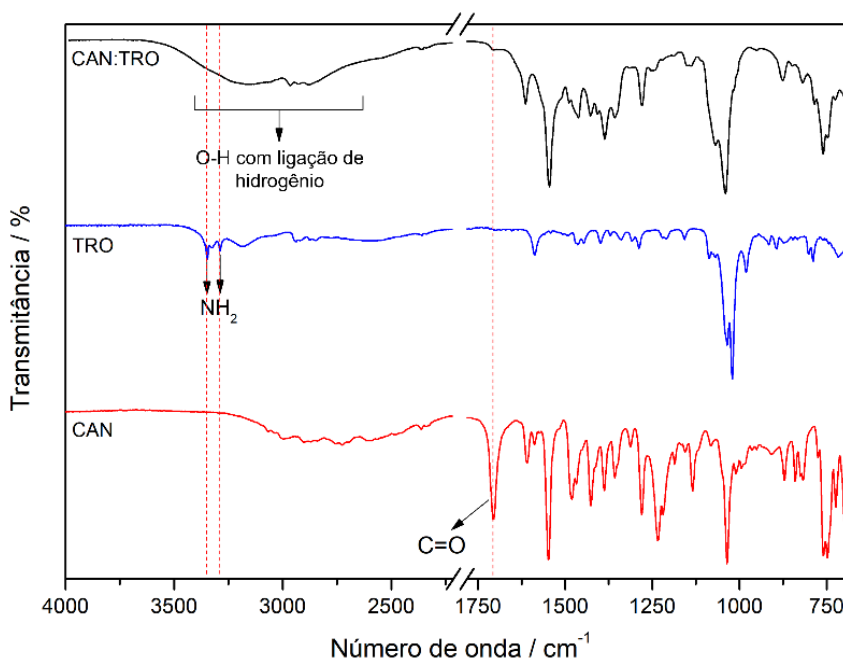


Figura 22. Espectros de infravermelho dos precursores e do sal CAN:TRO ($x_{\text{CAN}}=0,50$).

No espectros de FTIR do sistema CAN:TRO, **Figura 22**, estiramento C=O do ácido carboxílico em 1704 cm^{-1} da candesartana e as duas bandas em 3447 e 3288 cm^{-1} associadas aos estiramento N-H da amina primária da trometamina [107] não estão presentes, porém é observada a banda em 1544 cm^{-1} referente à carga no grupo amina $-\text{NH}_3^+$ [104]. As bandas em 1613 cm^{-1} e 1386 cm^{-1} que são associadas aos estiramento assimétrico e simétrico do íon carboxilato [87] e são observadas no espectro do sistema CAN:TRO. Portanto, pela ausência das bandas C=O do ácido carboxílico da candesartana e N-H da amina primaria da trometamina, assim como pela presença dos estiramento assimétrico e simétrico do íon carboxilato, observa-se

que há indícios que houve transferência de prótons e formação de um sal entre IFA e coformador [60,87,107].

Pela presença da banda larga entre 3400 e 3300 cm^{-1} , característica de ligações de hidrogênio [87], não se descarta a presença de ligações de hidrogênio. Visto que o sistema se encontra líquido, com mais mobilidade e graus de liberdade em relação a um sólido, é possível a ocorrência de mais de um tipo de interação.

Na **Figura 23** são apresentadas as curvas TG e DSC do sal CAN:TRO e dos precursores. Observa-se na curva TG que o sal apresenta estabilidade térmica de 88°C (temperatura determinada utilizando variações observadas na curva DTG como parâmetro, APÊNDICE F), temperatura mais baixa que o IFA (175°C) e o coformador (191 °C).

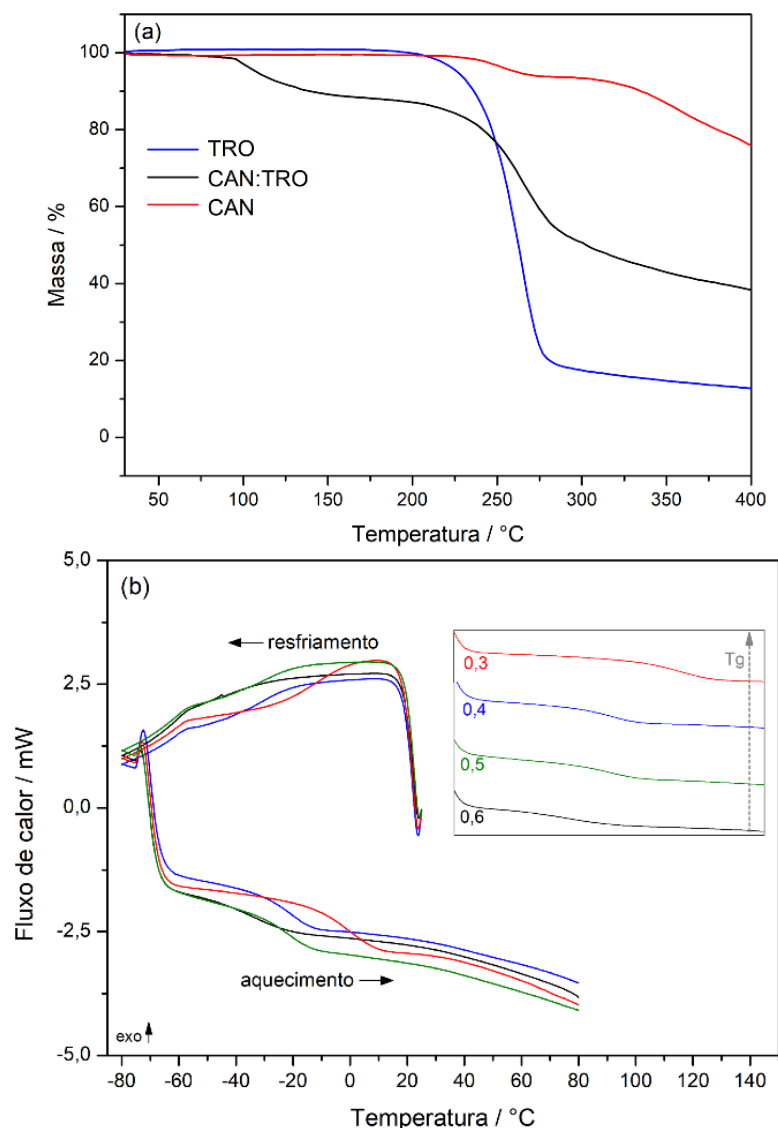


Figura 23. Curvas TG dos precursores e do sistema CAN:TRO ($x_{\text{CAN}} = 0,50$) (a) e DSC do sistema CAN:TRO em diferentes frações molares de candesartana (b).

Nas curvas DSC do sistema CAN:TRO em diferentes frações molares de candesartana (x_{CAN}), **Figura 23 (b)**, não é observado nenhum evento que possa ser associado a cristalização da amostra durante o processo de resfriamento ou aquecimento. Na etapa de aquecimento observa-se transições vítreas em todas as proporções, sendo elas em -34 °C ($x_{CAN} = 0,60$), -21 °C ($x_{CAN} = 0,50$), -20 °C ($x_{CAN} = 0,40$) e -1 °C ($x_{CAN} = 0,30$), portanto, quanto menor a fração molar de candesartana mais alta a temperatura de transição vítrea encontrada.

Para sistemas amorfos multicomponentes a temperatura de transição vítrea pode ser utilizada com um indicador para descrever o estado físico da mistura e miscibilidade dos componentes. Abaixo da temperatura de transição vítrea (T_g) o material se encontra no estado vítreo (cineticamente congelado) e acima da T_g os materiais se encontram em um estado “rubbery” (maior mobilidade molecular). Em relação a miscibilidade, sistemas multicomponentes com apenas uma T_g representam miscibilidade dos componentes, enquanto para sistemas com duas T_g 's indicam baixa miscibilidade e separação de fases [108]. Portanto, o sistema CAN:TRO pode ser considerado um sistema com boa miscibilidade dos componentes, porém devido à baixa T_g , nas proporções estudadas, deve-se atentar a estabilidade física da mistura em futuras aplicações.

4.3 Caracterização dos THEDES – Cetoprofeno e Genfibrozila

Os mecanismos que regem a formação de interações nos THEDES ainda não são totalmente compreendidos, portanto, a triagem é a forma mais comum de obtenção desses sistemas. As sínteses de sistemas farmacêuticos multicomponentes à base de cetoprofeno (CET) e genfibrozila (GEN) com coformadores mentol (MENT), timol (TIMO) e pirazina (PIRA) foram realizadas nas frações molares de 0,05 a 0,95, conforme apresentadas nos diagramas ESL.

Os diagramas ESL dos THEDES estudados são mostrados na **Figura 24**, onde a região em cinza representa as frações molares nas quais o sistema é líquido a temperatura ambiente (25 °C), e a linha vermelha representa o comportamento ideal, calculado pela equação de Schroeder-van Laar, comparada com os resultados

experimentais, com eventos de cristalização (★), fusão (▲) e transição vítrea/entalpia de relaxação (•) dos sistemas.

O sistema CET:MENT apresenta um comportamento esperado, ou seja, segue o comportamento de mistura líquida ideal (linha vermelha), da proporção 0,90 à proporção 0,40, no entanto abaixo de 0,40 observa-se o profundo desvio da idealidade, mais precisamente entre 0,10 e 0,35. As proporções entre 0,10 e 0,20 apresentam fusão abaixo da temperatura teórica, e são líquidos à temperatura ambiente, enquanto proporções entre 0,25 e 0,35 apresentam apenas eventos de transição vítrea. Um comportamento semelhante é observado no diagrama do sistema CET:TIMO, onde o sistema apresenta desvio da idealidade da proporção 0,12 a proporção 0,40, no entanto não apresenta cristalização ou fusão, apenas eventos de transições vítreas. O sistema CET:PIRA apresenta desvios da idealidade entre as proporções 0,20 e 0,44, onde as frações molares 0,20 e 0,40 apresentam cristalização e fusão, a fração molar 0,25 apresenta transição vítrea, cristalização e fusão e a fração molar 0,33 apresenta apenas transição vítrea. É importante ressaltar que as amostras que se encontram na faixa cinza são líquidas e cristalizam devido ao tratamento térmico de resfriamento até $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de aquecimento.

O sistema GEN:MENT segue o comportamento de mistura líquida ideal (linha vermelha), da proporção 0,90 à proporção 0,45, no entanto a partir de 0,40 observa-se o profundo desvio da idealidade, mais precisamente entre 0,14 e 0,40. A proporção entre 0,20 apresenta fusão abaixo da temperatura teórica, e é líquida à temperatura ambiente, enquanto proporções entre 0,25 e 0,40 apresentam apenas eventos de transição vítrea. Um comportamento semelhante é observado no diagrama do sistema GEN:TIMO, onde o sistema apresenta desvio da idealidade da proporção 0,14 à proporção 0,50, no entanto eventos de cristalização e fusão são observados apenas na proporção 0,14, enquanto eventos de transições vítreas são observados nas frações molares de 0,14 a 0,50. O sistema GEN:PIRA apresenta desvios da idealidade da fração molar 0,05 até 0,25, e entre 0,44 e 0,60, onde as frações molares entre 0,25 e 0,65 apresentam cristalização e fusão. As frações molares entre 0,44 e 0,60 apresentam transição vítrea, além de cristalização e fusão.

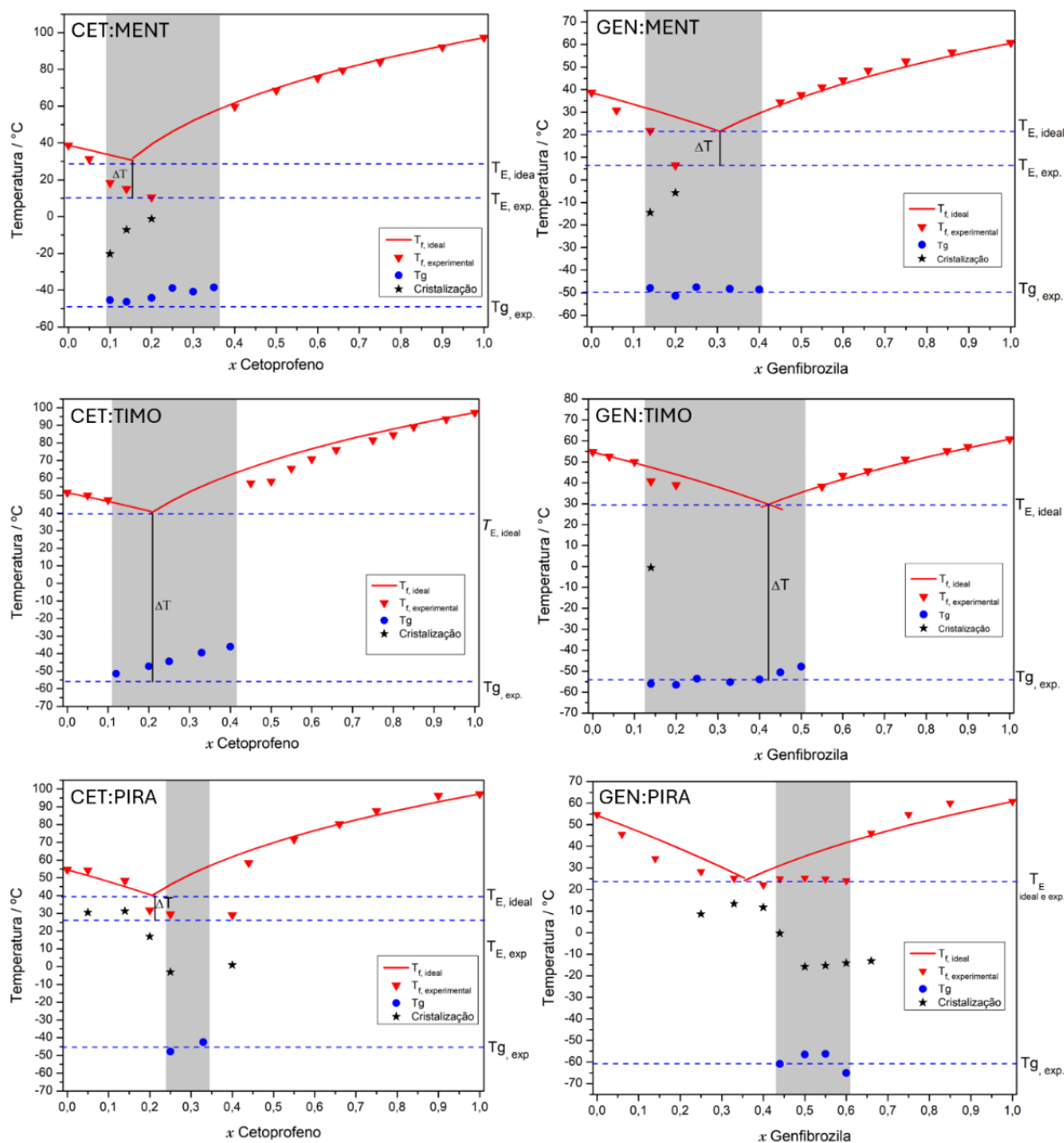


Figura 24. Diagramas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas multicomponentes estudados.

Poucos trabalhos na literatura investigam a estabilidade térmica dos THEDES [43], e conforme apontado por Francisco e colaboradores a estabilidade térmica dos precursores não garante estabilidade térmica para os sistemas [109]. A estabilidade térmica é uma propriedade importante no estudo de insumos farmacêuticos, pois a temperatura de processamento e armazenamento deve ser sempre inferior à estabilidade térmica dos produtos obtidos, garantindo a estabilidade física e química da amostra, bem como a segurança e eficácia do IFA. A **Figura 25** mostra as curvas TG para os precursores e os sistemas estudados.

A curva TG do cetoprofeno mostra que o IFA é termicamente estável até 230 °C e sofre decomposição térmica em uma etapa de perda de massa entre 230 e 500 °C [110]. A curva TG da genfibrozila mostra que ela é termicamente estável até 170 °C e sofre decomposição térmica em uma única etapa de perda de massa entre 170 e 350 °C [64]. O coformador timol apresenta estabilidade térmica de 100 °C [111] e sofre decomposição térmica em uma única etapa de perda de massa entre 100 °C e 195 °C, enquanto o mentol apresenta evaporação em 110 °C [112], com perda de massa de 100% de 110 °C a 190 °C.

A pirazina sublima em temperatura ambiente, e com o aumento da temperatura funde em 57°C, apresentando um evento endotérmico na DTA e pico nesta temperatura, e em seguida evapora apresentando um evento endotérmico na DTA e pico em 107°C, a amostra mostrou perda de massa de 100% entre 30 °C e 129 °C. Os eventos estão de acordo com o encontrado na literatura [113,114]. As curvas TG/DTG-DTA são apresentadas no APÊNDICE G.

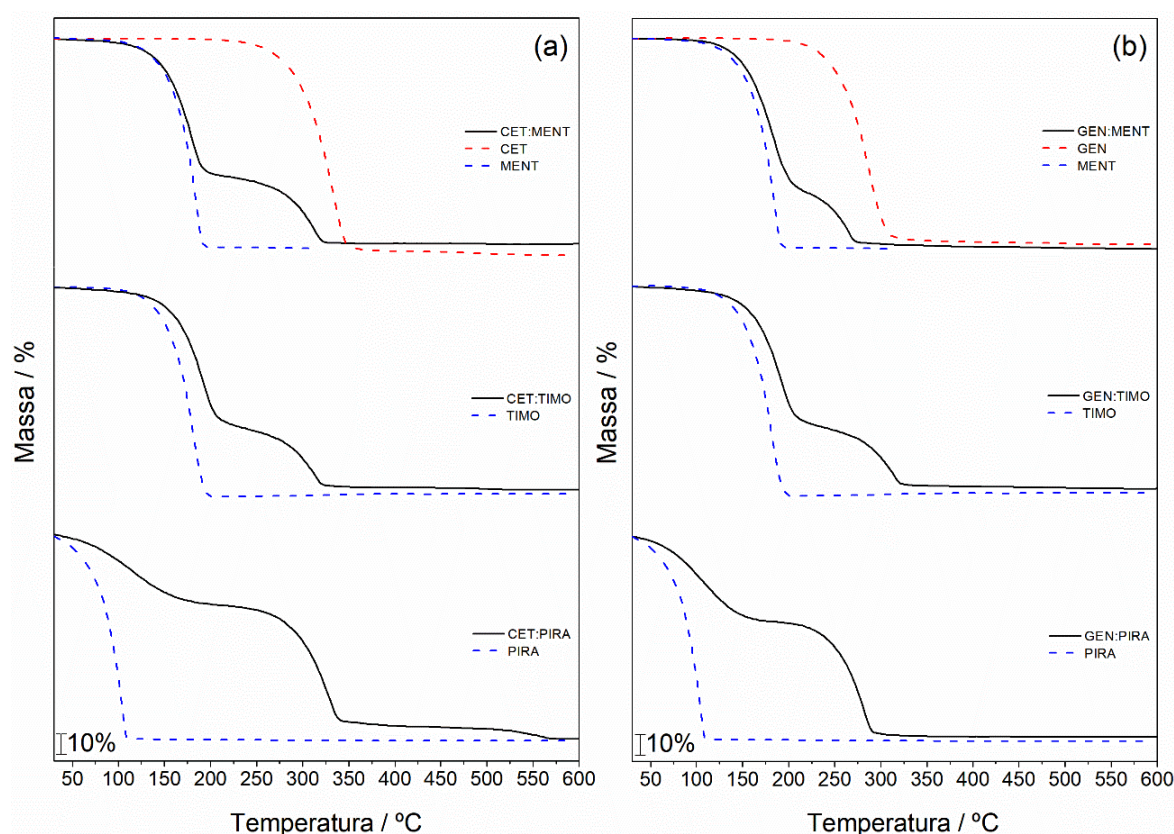


Figura 25. Curvas TG do cetoprofeno, coformadores e seus respectivos sistemas multicomponentes líquidos a temperatura ambiente (a) e genfibrozila, coformadores e seus respectivos sistemas multicomponentes líquidos a temperatura ambiente (b).

As curvas TG para todos os THEDES sintetizados mostram que eles apresentam estabilidade térmica inferior ou muito próximo à dos coformadores, componente da mistura com menor estabilidade térmica. Além disso, os THEDES apresentam duas etapas de perda de massa, a primeira associada a perda de coformador e a segunda a decomposição térmica do composto do fármaco, componente com maior estabilidade térmica.

O sistema CET:MENT ($x_{\text{CET}} = 0,33$) apresenta duas etapas de perda de massa consecutivas, a primeira com início em 91 °C e $\Delta m = 66,71\%$, e a segunda com início em 220°C e $\Delta m = 33,29\%$. O sistema GEN:MENT ($x_{\text{GEN}} = 0,33$) apresenta duas etapas de perda de massa consecutivas, a primeira com início em 90 °C e $\Delta m = 74,43\%$, a segunda com início em 221°C e $\Delta m = 25,57\%$. O sistema CET:TIMO ($x_{\text{CET}} = 0,33$) apresenta duas etapas de perda de massa consecutivas, a primeira com início em 105 °C e $\Delta m = 65,74\%$, a segunda com início em 222°C e $\Delta m = 34,26\%$. O sistema GEN:TIMO ($x_{\text{GEN}} = 0,33$) apresenta duas etapas de perda de massa consecutivas, a primeira com início em 95 °C e $\Delta m = 73,46\%$, a segunda com início em 223°C e $\Delta m = 26,54\%$. Portanto, como apontam Francisco e colaboradores, a alta estabilidade térmica dos precursores não garante alta estabilidade térmica para os sistemas [109], visto que os IFAs decompõem a partir de 170°C e 230 °C e os coformadores por volta de 100 °C.

O sistema CET:PIRA ($x_{\text{CET}} = 0,33$) apresenta perda de massa a partir de 30 °C, associada a evaporação da pirazina ($\Delta m = 35,40\%$), seguida de decomposição do CET em 225 °C ($\Delta m = 57,70\%$) e uma terceira perda de massa entre 225 e 590°C ($\Delta m = 6,90\%$), e o sistema GEN:PIRA ($x_{\text{GEN}} = 0,50$) apresenta perda de massa a partir de 30 °C, associada a evaporação da pirazina ($\Delta m = 43,06\%$), seguida de decomposição da GEN em 170 °C ($\Delta m = 56,94\%$), as menores estabilidades térmicas dentre os sistemas estudados pode ser explicada pelas fracas interações entre o IFA e a pirazina na formação de THEDES, visto que nos sistemas CET:PIRA e GEN:PIRA predominam interações π (fracas), ao contrário dos outros sistemas que interagem por ligações de hidrogênio (fortes) [115].

A **Figura 26** mostra as curvas DSC dos THEDES em proporções molares selecionadas (líquidas à temperatura ambiente). Todas as proporções mostradas na Figura 26 apresentam fusão em temperaturas mais baixas que os precursores, o

sistema CET:MENT funde em 10,5 °C, o sistema CET:PIRA funde em 44,8 °C, o sistema GEN:MENT funde em 6,9 °C, o sistema GEN:TIMO funde em 44,8 °C, o sistema GEN:PIRA funde em 42,5 °C, caracterizando-as como eutéticas.

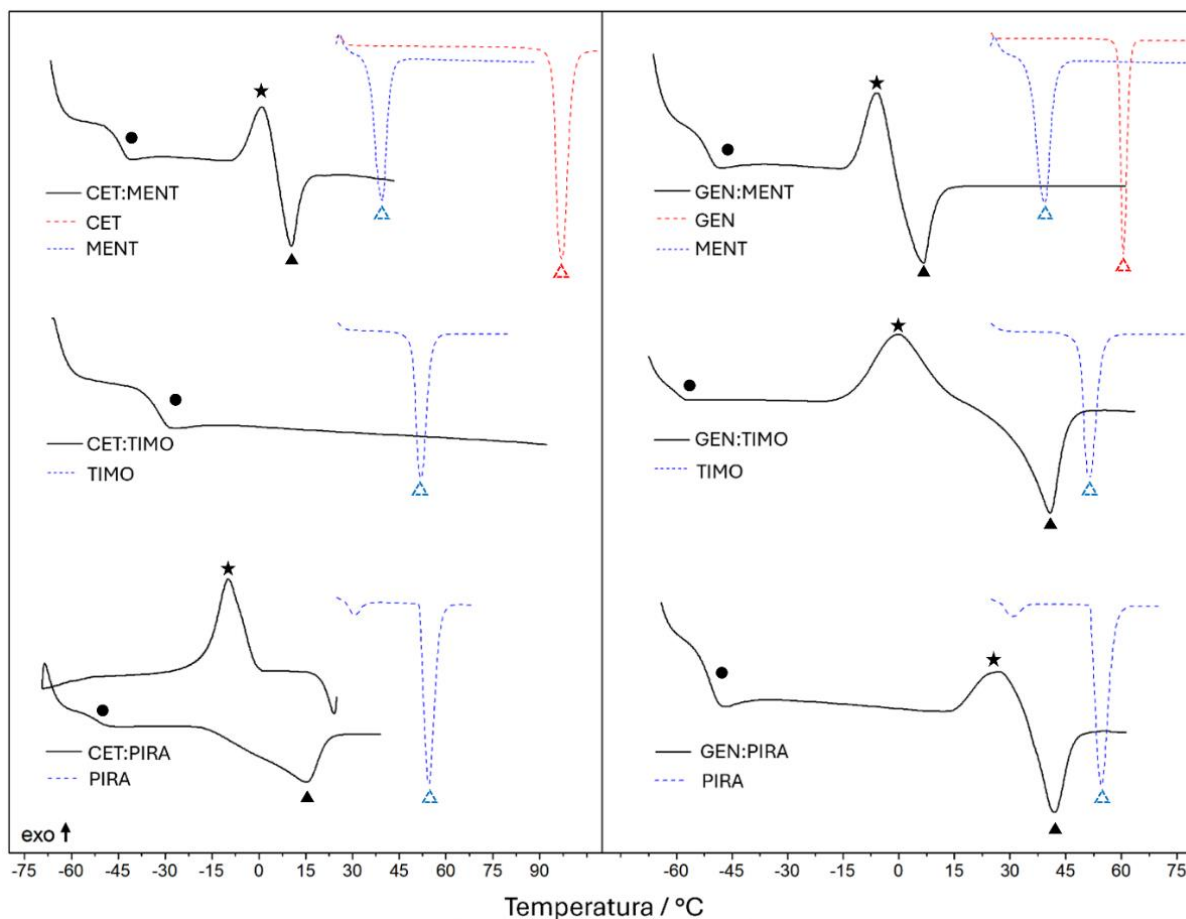


Figura 26. Curvas DSC dos precursores do cetoprofeno e dos sistemas multicomponentes CET:MENT ($x_{\text{CET}} = 0,20$), CET:TIMO ($x_{\text{CET}} = 0,20$) e CET:PIRA ($x_{\text{CET}} = 0,25$) (a) e da genfibrozila e dos sistemas multicomponentes GEN:MENT ($x_{\text{GEN}} = 0,20$), GEN:TIMO ($x_{\text{GEN}} = 0,14$) e GEN:PIRA ($x_{\text{GEN}} = 0,50$) (b), mostrando os eventos de cristalização (★), fusão (▲) e transição vítrea/entalpia de relaxação (•) dos sistemas.

No entanto o sistema CET:TIMO não apresenta fusão em nenhuma das proporções estudadas, assim, não pode ser definido como eutético pela definição clássica desses materiais, neste caso o sistema multicomponente poderia ser definido como uma mistura de baixa temperatura de transição (LTTM, do inglês “*low transition temperature mixture*”). Os sistemas LTTM são nomeados desta forma pois apresentam apenas eventos de transição vítrea [109,116], o qual é observado no sistema CET:TIMO em -33 °C. O sistema CET:PIRA ($x_{\text{CAN}} = 0,25$) é a única mistura líquida que apresenta cristalização durante o processo de resfriamento.

A cristalização a frio é um processo dependente da difusão, e ocorre quando o processo de resfriamento leva a um estado super-resfriado sem cristalização, portanto, no aquecimento subsequente, após a transição vítrea, o material metaestável exibe um evento exotérmico associado a cristalização [117–120].

Os espectros FTIR dos percussores e dos sistemas estudados, em proporções molares em que os sistemas são líquidos à temperatura ambiente são apresentados na **Figura 27**.

No espectro de FTIR do cetoprofeno observam-se bandas referentes aos estiramentos C=O dos grupos carboxílico e cetona em 1694 cm^{-1} e 1654 cm^{-1} , respectivamente, assim como a banda associada a deformação angular O-H em 1420 cm^{-1} . As bandas referentes aos estiramentos O-H de mentol e timol são observados em 3275 cm^{-1} e 3173 cm^{-1} , respectivamente. No sistema CET:MENT bandas referentes aos estiramentos C=O são observados em 1709 cm^{-1} e 1662 cm^{-1} , e no sistema CET:TIMO em 1708 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} . Além disso, a banda associada ao estiramento O-H nos sistemas CET:MENT, CET:TIMO são observados em 3332 cm^{-1} e 3186 cm^{-1} , respectivamente. Portanto, observa-se que esses sistemas interagem por ligações de hidrogênio entre os grupos C=O e O-H.

As bandas associadas a deformação angular O-H da genfibrozila é observada em 1402 cm^{-1} , e ao estiramento C=O é observada em 1704 cm^{-1} , ambos atribuídos ao grupo ácido carboxílico. As bandas referentes aos estiramentos C=O são observadas para o sistema GEN:MENT em 1699 cm^{-1} , e para o sistema GEN:TIMO em 1698 cm^{-1} . Além disso, as bandas referentes ao estiramento O-H nos sistemas GEN:MENT, GEN:TIMO são observadas em 3333 cm^{-1} e 3395 cm^{-1} , respectivamente. Indicando que esses sistemas também interagem por ligações de hidrogênio entre os grupos C=O e O-H.

A pirazina pode atuar tanto como doador de ligações de hidrogênio, como resultado do aumento da acidez do hidrogênio envolvido, quanto como aceitador de ligação de hidrogênio, a partir de pares de elétrons não ligados deslocalizados dos átomos de nitrogênio [115]. No entanto, os espectros CET:PIRA e GEN:PIRA não apresentam a banda ampla em $3400\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$ relacionada a formação de ligações de hidrogênio, portanto, outros tipos de interações propiciam a formação desses sistemas.

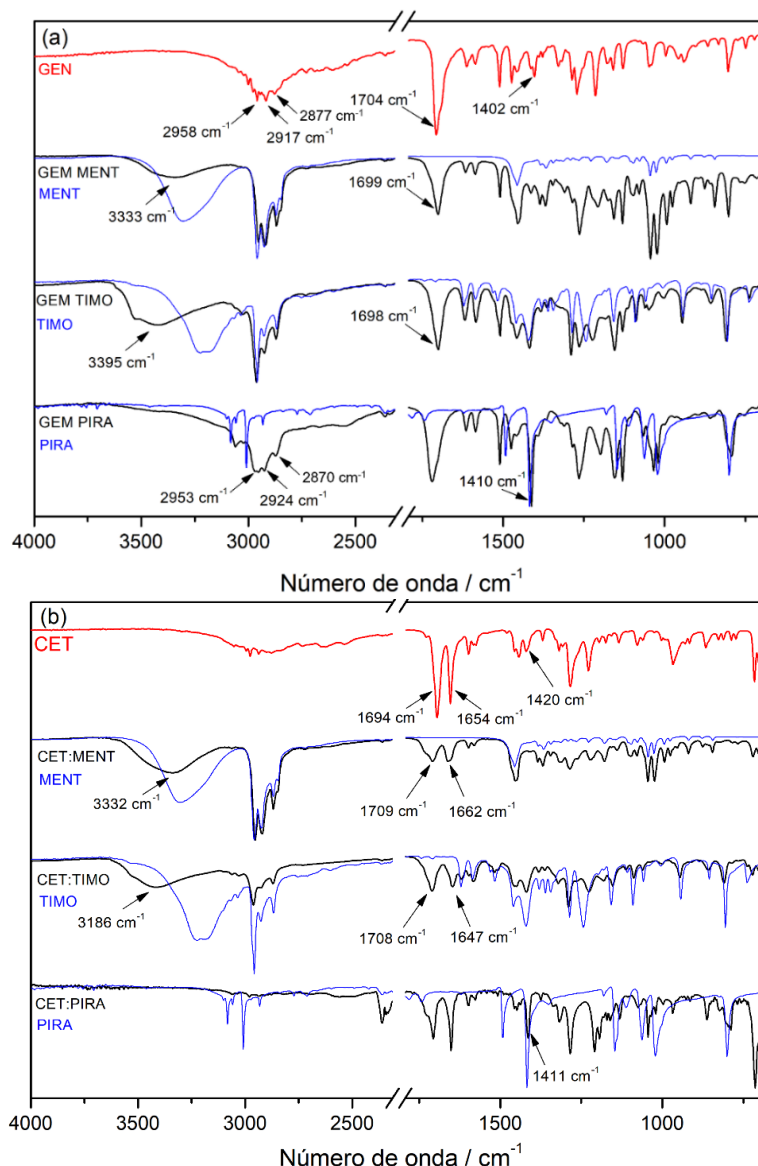


Figura 27. Espectros infravermelho do cetoprofeno e dos sistemas multicomponentes CET:MENT, CET:TIMO e CET:PIRA (todos $\chi_{\text{CET}} = 0,30$) (a) e da genfibrozila e dos sistemas multicomponentes GEM:MENT, GEM:TIMO ($\chi_{\text{GEN}} = 0,30$) e GEM:PIRA ($\chi_{\text{GEN}} = 0,50$) (b).

As bandas associadas ao estiramentos C-H do cetoprofeno são observadas em 3053 cm^{-1} , 2996 cm^{-1} e 2976 cm^{-1} e as bandas referentes ao estiramento C-H da genfibrozila são observadas em 2977 cm^{-1} , 2958 cm^{-1} , 2917 cm^{-1} e 2876 cm^{-1} , enquanto as bandas associadas aos estiramentos C-H da pirazina são observadas em 3081 cm^{-1} e 3058 cm^{-1} [121]. O sistema CET:PIRA mostra deslocamento das bandas O-H_{ácido} para 1415 cm^{-1} , porém as bandas C-H do cetoprofeno não apresentam deslocamento. O sistema GEN:PIRA mostra deslocamento da banda O-H_{ácido} 1410 cm^{-1} e das bandas C-H da genfibrozila são deslocadas para 2970 cm^{-1} ,

2953 cm^{-1} , 2924 cm^{-1} e 2873 cm^{-1} . As bandas C–H da pirazina mostram deslocamento em ambos os sistemas para valores de 3000 cm^{-1} a 2800 cm^{-1} . Portanto, observa-se a possibilidade de interações O–H/ π _{pirazina} e C–H_{pirazina}/ π presentes nos sistemas CET:PIRA e GEN:PIRA, na formação dos THEDES.

4.3.1 Ensaios de solubilidade e perfil de liberação

Na **Figura 28** são apresentados os resultados de solubilidade de equilíbrio dos IFAs cetoprofeno e genfibrozila, e seus respectivos sistemas multicomponentes.

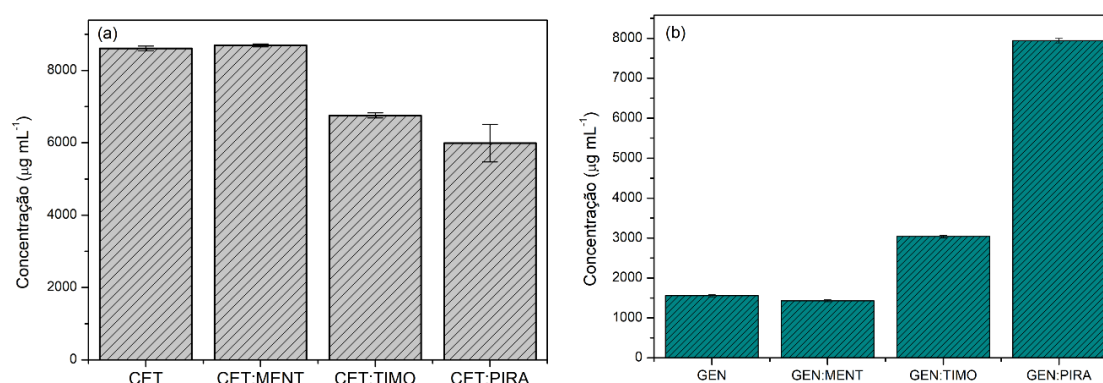


Figura 28. Solubilidade de equilíbrio dos IFAs cetoprofeno (a) e genfibrozila (b), e seus respectivos sistemas multicomponentes.

O cetoprofeno apresentou solubilidade de 8605 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e os sistemas CET:MENT, CET:TIMO e CET:PIRA apresentaram solubilidade de 8692 $\mu\text{g mL}^{-1}$, 6890 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 5990 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Portanto, o sistema CET:MENT apresentou-se com a solubilidade estatisticamente igual ao cetoprofeno, enquanto os sistemas CET:TIMO e CET:PIRA apresentaram redução da solubilidade em comparação com o IFA (sólido cristalino).

A genfibrozila apresentou solubilidade de 1586 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e os sistemas GEN:MENT, GEN:TIMO e GEN:PIRA apresentaram solubilidade de 1459 $\mu\text{g mL}^{-1}$, 3100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 7943 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Portanto, neste caso os sistemas GEN:TIMO e GEN:PIRA apresentaram significativa melhora na solubilidade, de 1,9 e 5 vezes a solubilidade do IFA, respectivamente, enquanto o sistema GEN:MENT apresentou uma ligeira diminuição quando comparado com a genfibrozila pura (sólido cristalino).

Os perfis de liberação dos IFAs e dos THEDES são apresentados na **Figura 29**. O ensaio foi realizado em meio ácido (HCl pH 1,2), durante 120 minutos, e meio alcalino (tampão fosfato pH 7,4) durante 240 min, simulando o pH e o tempo de trânsito dos sistemas estomacal e intestinal.

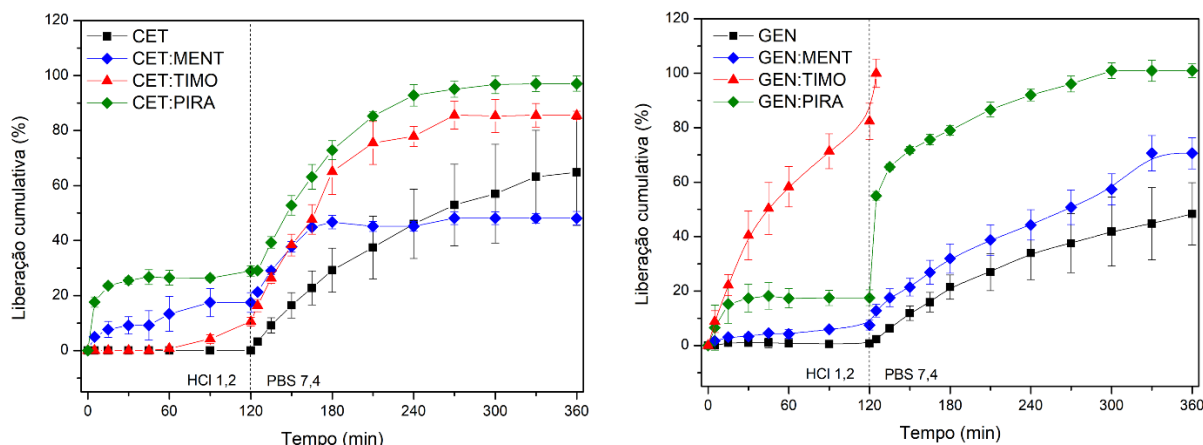


Figura 29. Perfil de liberação cumulativa dos IFAs cetoprofeno (a) e genfibrozila (b), e seus respectivos sistemas multicomponentes.

O cetoprofeno mostrou uma liberação cumulativa máxima de 64% após 360 minutos, enquanto os THEDES CET:MENT, CET:TIMO e CET:PIRA apresentaram 48%, 85% e 97%, respectivamente. Apesar da diminuição da solubilidade dos sistemas CET:TIMO, CET:PIRA, apresentada pelos ensaios de solubilidade, o perfil de liberação mostrou um comportamento diferente, com porcentagens de liberação cumulativa maiores que o IFA puro, essa divergência pode ser devido a precipitação do IFA durante as 72 horas do ensaio de solubilidade, o que pode não ocorrer nas 6 horas dos ensaios de liberação. Quando comparado com o perfil de liberação do cetoprofeno (sólido cristalino) o sistema CET:MENT apresentou maior liberação do IFA em 180 minutos, com liberação máxima de 48% neste intervalo de tempo, enquanto o IFA demorou aproximadamente 240 minutos para atingir a mesma concentração. Portanto os THEDES sintetizados não apenas apresentam maior liberação do IFA como também apresentam liberação mais rápida.

A genfibrozila mostrou uma liberação cumulativa máxima de 48% após 360 minutos, sendo liberada apenas em meio alcalino, enquanto os THEDES GEN:MENT e GEN:PIRA apresentaram 70% e 100% de liberação, respectivamente. O sistema GEN:TIMO apresentou uma rápida liberação, atingindo, 100% em 125 minutos. Todos

os sistemas apresentaram maior percentual de liberação, em comparação com o IFA puro, desde os primeiros minutos de ensaio. Neste caso os perfis de liberação foram coerentes com os resultados encontrados para o estudo de solubilidade do IFA e dos sistemas. Sistemas com tempo de liberação reduzidos podem ser uma alternativa interessante para medicamentos que necessitam de ação rápida.

5. CONCLUSÃO

A candesartana foi caracterizada por técnicas de DRX, FTIR, EGA, TG-DTA e DSC em atmosfera oxidante e pirolítica, e seus produtos de decomposição térmica foram identificados por UHPLC-HRMS. Os resultados mostraram que a degradação térmica da candesartana resulta no predomínio de produtos diméricos, os quais são formados a partir de reações de adição. A fusão do IFA foi determinada na razão de aquecimento de $35\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ com temperatura de pico de $189\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Foram obtidos três sistemas multicomponentes de candesartana. O sistema entre candesartana e ácido 4-aminobenzóico (1:1) resultou em um produto predominantemente amorfo, enquanto para o sistema candesartana e ácido 4-aminossalicílico (1:1) obteve-se uma amostra predominantemente cristalina. Ambos mostraram a formação de ligações iônicas, com os espectros de infravermelho apresentando bandas associadas ao íon carboxilato e íon amônio, com a possível presença de sódio participando das ligações. O sistema entre candesartana e trometamina (avaliado nas frações molares de 0,30 a 0,60) resultou em uma amostra completamente líquida, as curvas de DSC mostraram que em cada fração molar ocorre apenas um evento de transição vítrea, indicando boa miscibilidade entre os componentes, e os espectros de infravermelho indicaram que o sistema é formado por ligações de hidrogênio e ligações iônicas, com a presença de bandas associadas ao íon carboxilato e íon amônio. Apresentando possibilidade de novas formulações para esse IFA.

Os THEDES sintetizados a partir dos IFAs cetoprofeno e genfibrozila com mentol e timol foram formados a partir de ligações de hidrogênio entre os grupos ácido carboxílico dos IFA e os grupos O–H dos coformadores, enquanto com o coformador pirazina foram formadas interações π dos tipos O–H_{ácido}/ π _{pirazina} e C–H_{pirazina}/ π _{IFA}. Os sistemas GEN:TIMO e GEN:PIRA apresentaram solubilidade de 1,9 e 5 vezes maiores que o IFA, respectivamente.

Os perfis de liberação cumulativa dos THEDES apresentaram resultados particularmente interessantes para os sistemas CET:TIMO, CET:PIRA com elevados percentuais de liberação cumulativo (85% e 97%, respectivamente) em comparação com cetoprofeno (64%). Os sistemas GEN:MENT, GEN:TIMO e GEN:PIRA mostraram liberação cumulativa máxima de 70%, 100% e 100%, respectivamente, valores consideravelmente maiores que o IFA (48%). Mostrando o alto potencial de aplicação dos THEDES em novas formulações farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

- [1] COUILLAUD, B. M. et al. State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: from Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. **ChemMedChem**, v. 14, n. 1, 2019. DOI <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800612>.
- [2] Multicomponent crystalline solid forms of aripiprazole produced via hot melt extrusion techniques: An exploratory study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** v. 63, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102529>.
- [3] KARIMI-JAFARI, M. et al. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 10, 2018. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933>.
- [4] GOH, C. F.; LANE, M. E. Advanced structural characterisation of pharmaceuticals using nano-thermal analysis (nano-TA). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 180, 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114077>.
- [5] KAWAKAMI, K. Pharmaceutical Applications of Thermal Analysis. In: VYAZOVKIN, S.; KOGA, N.; SCHICK, C. **Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2. ed. Elsevier Science B.V., 2018. v. 6, Cap. 15. p. 613–641. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64062-8.00009-7>.
- [6] WORZAKOWSKA, M.; SZTANKE, M.; SZTANKE, K. Decomposition mechanism of annelated triazinones bearing the para-nitrophenyl group. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 149, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2020.104856>.
- [7] YOU, J. Z.; WU, C. J.; WANG, X. J. The thermal decomposition mechanism of irbesartan. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 134, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.05.014>.
- [8] ZAPAŁA, L. et al. Study of the thermal behavior, evolved gas analysis and temperature diffraction patterns of new light lanthanide complexes with niflumic acid. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 169, 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2022.105794>.
- [9] HADJITTOFIS, E. et al. Influences of Crystal Anisotropy in Pharmaceutical Process Development. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 5, 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2374-9>.

- [10] GIRON, D. Applications of Thermal Analysis and Coupled Techniques in Pharmaceutical Industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, 2002. DOI <https://doi.org/10.1023/A:1016015113795>.
- [11] DO NASCIMENTO, A. L. C. S. et al. Thermal behavior, spectroscopic study and evolved gas analysis (EGA) during pyrolysis of picolinic acid, sodium picolinate and its light trivalent lanthanide complexes in solid state. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 119, 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2016.01.010>.
- [12] STAUFFER, F. et al. Raw material variability of an active pharmaceutical ingredient and its relevance for processability in secondary continuous pharmaceutical manufacturing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 127, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.017>.
- [13] XIAO, K. Degradation Chemistry and Product Development. *In*: XIAO, K. **Analytical Scientists in Pharmaceutical Product Development**. 1 ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2020. Cap. 5. p. 151–191. DOI <https://doi.org/10.1002/9781119547785.ch5>.
- [14] SHI, Q. et al. Recent advances in drug polymorphs: Aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 611, 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121320>.
- [15] AGLIO, T. DE C. et al. N-NITROSAMINAS EM MEDICAMENTOS: UM PROBLEMA ATUAL, UMA REALIDADE ANTIGA. **Química Nova**, v. 45, 2022. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170894>.
- [16] BONCIARELLI, S. et al. MassChemSite for In-Depth Forced Degradation Analysis of PARP Inhibitors Olaparib, Rucaparib, and Niraparib. **ACS Omega**, v. 8, n. 7, 2023. DOI <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07815>.
- [17] Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Consulta a registro de medicamentos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>>. Acesso em: 31 jan. 2024.
- [18] GONÇALVES NUNES, W. D. et al. Thermal characterization and compounds identification of commercial Stevia rebaudiana Bertoni sweeteners and thermal degradation products at high temperatures by TG–DSC, IR and LC–MS/MS. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 146, n. 3, 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10104-3>.
- [19] CARVALHO, A. C. S. et al. Lornoxicam drug—A new study of thermal degradation under oxidative and pyrolysis conditions using the thermoanalytical techniques, DRX and LC-MS/MS. **Thermochimica Acta**, v. 680, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tca.2019.178353>.
- [20] FARIAS, F. F. et al. Forced degradation studies to identify organic impurities in pharmaceuticals: a Brazilian perspective. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 42, 2021. DOI <https://doi.org/10.4322/2179-443X.0729>.
- [21] CHAKRABORTY, S.; CHORMALE, J. H.; BANSAL, A. K. Deep eutectic systems: An overview of fundamental aspects, current understanding and drug delivery

- applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 610, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121203>.
- [22] FERREIRA, F. G. et al. FÁRMACOS: DO DESENVOLVIMENTO À RETIRADA DO MERCADO. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, 2009. DOI <https://doi.org/10.5216/ref.v6i1.5857>.
- [23] BERRY, D. J.; STEED, J. W. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.003>.
- [24] CHATURVEDI, K. et al. Contribution of Crystal Lattice Energy on the Dissolution Behavior of Eutectic Solid Dispersions. **ACS Omega**, v. 5, n. 17, 2020. DOI <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03886>.
- [25] BERGE, S. M.; BIGHLEY, L. D.; MONKHOUSE, D. C. Pharmaceutical Salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, n. 1, 1977. DOI <https://doi.org/10.1002/jps.2600660104>.
- [26] YU, M. et al. Versatile Solid Modifications of Multicomponent Pharmaceutical Salts: Novel Metformin–Rhein Salts Based on Advantage Complementary Strategy Design. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041196>.
- [27] SAIKIA, B.; SEIDEL-MORGENSTERN, A.; LORENZ, H. Multicomponent Materials to Improve Solubility: Eutectics of Drug Aminoglutethimide. **Crystals**, v. 12, n. 1, 2022. <https://doi.org/10.3390/cryst12010040>.
- [28] BHARATE, S. S. Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 2, 2021a. DOI <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.016>.
- [29] CERREIA VIOGLIO, P.; CHIEROTTI, M. R.; GOBETTO, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Engineering of pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advances and Challenges. v. 117, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.001>.
- [30] Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Consulta a registro de medicamentos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>>. Acesso em: 31 jan. 2024.
- [31] BHARATE, S. S. Carboxylic Acid Counterions in FDA-Approved Pharmaceutical Salts. **Pharmaceutical Research**, v. 38, n. 8, 2021b. DOI <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03080-2>.
- [32] SUN, X.-Y. et al. Research Advances on Matrine. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, 2022. DOI <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.867318>.
- [33] WANG, Y. et al. Improvement of the Thermal Stability and Aqueous Solubility of Three Matrine Salts Assembled by the Similar Structure Salt Formers. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 1, 2024. DOI <https://doi.org/10.3390/ph17010094>.

- [34] LIU, J. et al. Co-Amorphous Drug Formulations in Numbers: Recent Advances in Co-Amorphous Drug Formulations with Focus on Co-Formability, Molar Ratio, Preparation Methods, Physical Stability, In Vitro and In Vivo Performance, and New Formulation Strategies. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 389, 15 mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030389>.
- [35] LÖBMANN, K. et al. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs – Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, Part B, p. 873–881, 1 nov. 2013a. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.014>.
- [36] LÖBMANN, K. et al. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs – Part 2: Molecular interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, Part B, p. 882–888, 1 nov. 2013b. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.026>.
- [37] SKRDLA, P. J.; FLOYD, P. D.; DELL'ORCO, P. C. Predicting the solubility enhancement of amorphous drugs and related phenomena using basic thermodynamic principles and semi-empirical kinetic models. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 567, p. 118465, 15 ago. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118465>.
- [38] LÖBMANN, K. et al. Coamorphous Drug Systems: Enhanced Physical Stability and Dissolution Rate of Indomethacin and Naproxen. **Molecular Pharmaceutics**, v. 8, n. 5, p. 1919–1928, 3 out. 2011. <https://doi.org/10.1021/mp2002973>.
- [39] SANTOS, F.; DUARTE, A. R. C. Therapeutic Deep Eutectic Systems for the Enhancement of Drug Bioavailability. Em: FOURMENTIN, S.; COSTA GOMES, M.; LICHTFOUSE, E. (Eds.). **Deep Eutectic Solvents for Medicine, Gas Solubilization and Extraction of Natural Substances**. Environmental Chemistry for a Sustainable World. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 103–129. DOI https://doi.org/10.1007/978-3-030-53069-3_3.
- [40] ABBOTT, A. P. et al. Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. **Chemical Communications**, n. 19, p. 2010–2011, 15 out. 2001. DOI <https://doi.org/10.1039/B106357J>.
- [41] ABBOTT, A. P. et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. **Chemical Communications**, n. 1, p. 70–71, 1 jan. 2003. DOI <https://doi.org/10.1039/B210714G>.
- [42] HANSEN, B. B. et al. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 3, p. 1232–1285, 10 fev. 2021. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00385>.
- [43] MARTINS, M. A. R.; PINHO, S. P.; COUTINHO, J. A. P. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. **Journal of Solution Chemistry**, v. 48, n. 7, p. 962–982, 1 jul. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s10953-018-0793-1>.

- [44] KOVÁCS, A. et al. Modeling the Physicochemical Properties of Natural Deep Eutectic Solvents. **ChemSusChem**, v. 13, n. 15, p. 3789–3804, 7 maio. 2020. DOI <https://doi.org/10.1002/cssc.202000286>.
- [45] AROSO, I. M. et al. Dissolution enhancement of active pharmaceutical ingredients by therapeutic deep eutectic systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 98, p. 57–66, 1 jan. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.11.002>.
- [46] ABDELQUADER, M. M. et al. Therapeutic deep eutectic solvents: A comprehensive review of their thermodynamics, microstructure and drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 186, p. 85–104, 1 maio 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.03.002>.
- [47] RAHMAN, M. S. et al. Formulation, structure, and applications of therapeutic and amino acid-based deep eutectic solvents: An overview. **Journal of Molecular Liquids**, v. 321, p. 114745, 1 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114745>.
- [48] SANTOS, F.; P. S. LEITÃO, M. I.; C. DUARTE, A. R. Properties of Therapeutic Deep Eutectic Solvents of L-Arginine and Ethambutol for Tuberculosis Treatment. **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 55, jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules24010055>.
- [49] DUARTE, A. R. C. et al. A comparison between pure active pharmaceutical ingredients and therapeutic deep eutectic solvents: Solubility and permeability studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 114, p. 296–304, 1 maio. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.003>.
- [50] PEREIRA, J. et al. Selective terpene based therapeutic deep eutectic systems against colorectal cancer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 175, p. 13–26, 1 jun. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.04.008>.
- [51] MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature reviews. Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 5 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
- [52] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Você sabe o que é hipertensão?** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-me-exercitar/noticias/2022/voce-sabe-o-que-e-hipertensao>> Acesso em: 15 jan. 2024.
- [53] KRITSI, E. et al. Exploring new scaffolds for angiotensin II receptor antagonism. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 18, p. 4444–4451, 15 set. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.07.047>.
- [54] KEARNEY, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**. v. 365, n. 9455, p. 217–223, 15 jan. 2005. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).

- [55] ZAIKEN, K.; CHENG, J. W. M. Azilsartan medoxomil: A new angiotensin receptor blocker. **Clinical Therapeutics**, v. 33, n. 11, p. 1577–1589, nov. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.10.007>.
- [56] VATMANIDOU, M. A. et al. Effect of triethanolamine as counter ion on the transdermal permeation of candesartan. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 67, p. 102869, 1 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102869>.
- [57] MARTINEZ, V. R. et al. Effect of the structural modification of Candesartan with Zinc on hypertension and left ventricular hypertrophy. **European Journal of Pharmacology**, v. 946, p. 175654, 5 maio 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175654>.
- [58] R.R. Thenge et al., 2021. A cocrystal composition of candesartan with enhanced oral bioavailability, Patent No. 202121005204. Indian Patent Office. Publication date 12/02/2021.
- [59] GURUNATH, S.; NANJWADE, B. K.; PATILA, P. A. Enhanced solubility and intestinal absorption of candesartan cilexetil solid dispersions using everted rat intestinal sacs. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 3, p. 246–257, 1 jul. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.03.006>.
- [60] CHI, Y. et al. Three Candesartan Salts with Enhanced Oral Bioavailability. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 8, p. 3707–3714, 5 ago. 2015. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00297>.
- [61] CARRION, A. F.; LINDOR, K. D.; LEVY, C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. **Liver International**, v. 41, n. 6, p. 1335–1343, 1 mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1111/liv.14871>.
- [62] DAVID, S. E. et al. Comparative physical, mechanical and crystallographic properties of a series of gemfibrozil salts. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1519–1525, 1 nov. 2010. DOI <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01025.x>.
- [63] HUSSAIN, T. et al. Microwave processed solid dispersions for enhanced dissolution of gemfibrozil using non-ordered mesoporous silica. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 520, p. 428–435, 5 maio 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.007>.
- [64] HOLANDA, B. B. C. et al. Thermal studies, degradation kinetic, equilibrium solubility, DFT, MIR, and XRPD analyses of a new cocrystal of gemfibrozil and isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 136, n. 5, p. 2049–2062, 1 jun. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s10973-018-7873-8>.
- [65] KALAM, M. A. et al. Solubility measurement, Hansen solubility parameters and solution thermodynamics of gemfibrozil in different pharmaceutically used solvents. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 8, p. 1258–1264, 3 ago. 2019. DOI <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1594884>.

- [66] GOH, Y. X. et al. Genistein: A Review on its Anti-Inflammatory Properties. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 820969, 24 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820969>.
- [67] ALVES, L. P. et al. A review on developments and prospects of anti-inflammatory in microemulsions. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, p. 102008, 1 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102008>.
- [68] BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114147, 1 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
- [69] ATZENI, Fabiola et al. Comparison of efficacy of ketoprofen and ibuprofen in treating pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Pain and Therapy**, v. 10, p. 577-588, 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00250-3>.
- [70] FITRIANI, L. et al. Improved Solubility and Dissolution Rate of Ketoprofen by the Formation of Multicomponent Crystals with Tromethamine. **Crystals**, v. 12, n. 2, p. 275, fev. 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/cryst12020275>.
- [71] DE OLIVEIRA JUNIOR, H. et al. A New Crystalline Ketoprofen Sodium Salt: Solid-State Characterization, Solubility, and Stability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, n. 6, p. 1674–1681, 1 jun. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.11.011>.
- [72] UMERSKA, A. et al. Anticrystal Engineering of Ketoprofen and Ester Local Anesthetics: Ionic Liquids or Deep Eutectic Mixtures? **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 368, abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040368>.
- [73] BROWNE, E.; WORKU, Z. A.; HEALY, A. M. Physicochemical Properties of Polyvinyl Polymers and Their Influence on Ketoprofen Amorphous Solid Dispersion Performance: A Polymer Selection Case Study. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 433, 8 maio. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050433>.
- [74] KHAN, J. et al. Enhanced dissolution rate of Ketoprofen by fabricating into smart nanocrystals. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 6(Supplementary), p. 2899–2904, nov. 2019.
- [75] BHATIA, M. et al. Development of ketoprofen-p-aminobenzoic acid co-crystal: formulation, characterization, optimization, and evaluation. **Medicinal Chemistry Research**, v. 30, n. 11, p. 2090–2102, 1 nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02794-7>.
- [76] DEVI, S. et al. Ketoprofen–FA Co-crystal: In Vitro and In Vivo Investigation for the Solubility Enhancement of Drug by Design of Expert. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 4, p. 101, 29 mar. 2022. DOI <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02253-5>.
- [77] LIU, X. J.; ZHANG, Y.; WANG, X. Z. Study on Co-Crystallization of LCZ696 Using In Situ ATR-FTIR and Imaging. **Crystals**, v. 10, n. 10, p. 922, 12 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/cryst10100922>.

- [78] FRISCIC, T. et al. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, v. 11, n. 3, p. 388–403, 19 dez. 2009. DOI <https://doi.org/10.1039/b810822f>.
- [79] KOLLAU, L. J. B. M. et al. Design of Nonideal Eutectic Mixtures Based on Correlations with Molecular Properties. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 124, n. 25, p. 5209–5219, 25 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.0c01680>.
- [80] VESELI, A.; ŽAKELJ, S.; KRISTL, A. A review of methods for solubility determination in biopharmaceutical drug characterization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 11, p. 1717–1724, 2 nov. 2019. DOI <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1665062>.
- [81] BONI, F. I. **Microesferas de goma gelana reticulada para liberação controlada de fármacos**. 2014. Trabalho de conclusão de curso (Farmacêutica - Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2019. <http://repositorio.unesp.br/handle/11449/124293>
- [82] SYAMDINI, C. F. S.; MUTHIAH, I. K.; AINUROFIQ, A. Validation of UV spectrophotometric method for ketoprofen multicomponent crystals with malic acid and tartaric acid. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 2190, n. 1, p. 012034, 1 mar. 2022. DOI <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2190/1/012034>.
- [83] MORENO-BAUTISTA, G.; TAM, K. C. Evaluation of dialysis membrane process for quantifying the in vitro drug-release from colloidal drug carriers. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 389, n. 1, p. 299–303, 20 set. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.07.032>.
- [84] KIM, Y. et al. Recent Progress in Drug Release Testing Methods of Biopolymeric Particulate System. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, p. 1313, 23 ago. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081313>.
- [85] AOAC INTERNATIONAL. **Guidelines for Standard Method Performance Requirements**. Disponível em: <<https://www.aoac.org/resources/guidelines-for-standard-method-performance-requirements/>>. Acesso em: 8 jan. 2024.
- [86] ZHANG, G. G. Z. et al. Crystallization and Transitions of Sulfamerazine Polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 4, p. 1089–1100, 1 abr. 2002. DOI <https://doi.org/10.1002/jps.10100>.
- [87] PAVIA, D. et al. **Introduction to Spectroscopy**. 5 ed. Bellingham, Washington: Cengage Learning, 2010. 784 p.
- [88] ALLEN, Frank H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 58, n. 3, p. 380-388, 2002. DOI <https://doi.org/10.1107/S0108768102003890>.
- [89] LI, J. et al. Investigation on the co-pyrolysis of agricultural waste and high-density polyethylene using TG-FTIR and artificial neural network modelling. **Process**

- Safety and Environmental Protection**, v. 160, p. 341–353, 1 abr. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.02.033>.
- [90] BHARATHI, D. V. et al. LC–MS/MS method for simultaneous estimation of candesartan and hydrochlorothiazide in human plasma and its use in clinical pharmacokinetics. **Bioanalysis**, v. 4, n. 10, p. 1195–1204, jun. 2012. DOI <https://doi.org/10.4155/bio.12.83>.
- [91] MEHTA, S. et al. LC and LC–MS/TOF studies on stress degradation behaviour of candesartan cilexetil. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 52, n. 3, p. 345–354, 8 jul. 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.05.006>.
- [92] GOLUBOVIĆ, J. B. et al. Quantitative structure retention relationship modeling in liquid chromatography method for separation of candesartan cilexetil and its degradation products. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 140, p. 92–101, 15 jan. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2014.11.005>.
- [93] PHECHKRAJANG, C. M.; QUYNH, P. T. N.; SUNTORNSUK, L. Forced Degradation Studies of Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide Using a Validated Stability-Indicating HPLC-UV Method. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 51, n. 5, p. 416–424, 12 set. 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1625-0>.
- [94] KISELEV, V. G.; CHEBLAKOV, P. B.; GRITSAN, N. P. Tautomerism and Thermal Decomposition of Tetrazole: High-Level ab Initio Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 9, p. 1743–1753, 10 mar. 2011. DOI <https://doi.org/10.1021/jp112374t>.
- [95] DUCHAMP, E.; SIMARD, B. D.; HANESSIAN, S. Reductive Fragmentation of Tetrazoles: Mechanistic Insights and Applications toward the Stereocontrolled Synthesis of 2,6-Polysubstituted Morpholines. **Organic Letters**, v. 21, n. 17, p. 6593–6596, 6 set. 2019. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01842>.
- [96] HERTZOG, D. L. et al. Development and validation of a stability-indicating HPLC method for the simultaneous determination of Losartan potassium, hydrochlorothiazide, and their degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, n. 3, p. 747–760, 15 out. 2002. DOI [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00385-0](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00385-0).
- [97] MUSZALSKA, I. et al. Analysis of Sartans: A Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 1, p. 2–28, jan. 2014. DOI <https://doi.org/10.1002/jps.23760>.
- [98] CRUZ-CABEZA, A. J. et al. Polymorphism in p-aminobenzoic acid. **CrystEngComm**, v. 21, n. 13, p. 2034–2042, 25 mar. 2019. DOI <https://doi.org/10.1039/C8CE01890A>.
- [99] KATO, K.; ITO, K.; HOSHINO, T. Anisotropic Amorphous X-ray Diffraction Attributed to the Orientation of Cyclodextrin. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 11, n. 15, p. 6201–6205, 6 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c01987>.

- [100] LI, Y. et al. Fabrication of intercalated p-aminobenzoic acid into Zn-Ti layered double hydroxide and its application as UV absorbent. **Chinese Chemical Letters**, v. 27, n. 9, p. 1495–1499, 1 set. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2016.04.006>.
- [101] TEIXEIRA, J. A. et al. Thermal and spectroscopic study to investigate p-aminobenzoic acid, sodium p-aminobenzoate and its compounds with some lighter trivalent lanthanides. **Thermochimica Acta**, v. 624, p. 59–68, 20 jan. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tca.2015.11.023>.
- [102] GROSSJOHANN, C. et al. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 4, p. 1385–1398, abr. 2015. DOI <https://doi.org/10.1002/jps.24345>.
- [103] SAIFULLAH, B. et al. Sustained release formulation of an anti-tuberculosis drug based on para-amino salicylic acid-zinc layered hydroxide nanocomposite. **Chemistry Central Journal**, v. 7, n. 1, p. 72, 20 abr. 2013. DOI <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-72>.
- [104] WU, J.-K. et al. Development of high-performance polyelectrolyte-complex-nanoparticle-based pervaporation membranes via convenient tailoring of charged groups. **Journal of Materials Science**, v. 55, n. 26, p. 12607–12620, 1 set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s10853-020-04898-8>.
- [105] TAŞ, M.; ÇAMUR, S.; KILIÇ, Y. The synthesis and characterization of copper(II)–p-aminosalicylate complexes with diamine ligands. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 103, n. 3, p. 995–1000, 1 mar. 2011. DOI <https://doi.org/10.1007/s10973-010-1128-7>.
- [106] FILHO, S. F. S. et al. Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 6, p. 1597–1604, 1 jun. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.029>.
- [107] BOOKWALA, M. et al. Preparation of a crystalline salt of indomethacin and tromethamine by hot melt extrusion technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 131, p. 109–119, 1 out. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.08.001>.
- [108] QI, S. Thermal Analysis of Pharmaceuticals. Em: MÜLLERTZ, A.; PERRIE, Y.; RADES, T. (Eds.). **Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences**. Advances in Delivery Science and Technology. New York, NY: Springer, 2016. p. 363–387. DOI https://doi.org/10.1007/978-1-4939-4029-5_11.
- [109] FRANCISCO, M.; VAN DEN BRUINHORST, A.; KROON, M. C. Low-Transition-Temperature Mixtures (LTTMs): A New Generation of Designer Solvents. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 11, p. 3074–3085, 10 fev. 2013. DOI <https://doi.org/10.1002/anie.201207548>.
- [110] TIȚA, D.; FULIAȘ, A.; TIȚA, B. Thermal stability of ketoprofen—active substance and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 501–508, 1 ago. 2011. DOI <https://doi.org/10.1007/s10973-010-1187-9>.

- [111] COMETA, S. et al. A green approach to develop zeolite-thymol antimicrobial composites: analytical characterization and antimicrobial activity evaluation. **Heliyon**, v. 8, n. 5, p. e09551, 1 maio. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09551>.
- [112] PHAECHAMUD, T.; TUNTARAWONGSA, S.; CHAROENSUKSAI, P. Evaporation Behavior and Characterization of Eutectic Solvent and Ibuprofen Eutectic Solution. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 5, p. 1213–1220, 1 out. 2016. DOI <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0459-x>.
- [113] PHAECHAMUD, T.; TUNTARAWONGSA, S.; CHAROENSUKSAI, P. Evaporation Behavior and Characterization of Eutectic Solvent and Ibuprofen Eutectic Solution. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 5, p. 1213–1220, 1 out. 2016. DOI <https://doi.org/10.1021/je010085z>.
- [114] LIPKIND, D.; CHICKOS, J. S. An examination of the vaporization enthalpies and vapor pressures of pyrazine, pyrimidine, pyridazine, and 1,3,5-triazine. **Structural Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 49–58, 1 fev. 2009. DOI <https://doi.org/10.1007/s11224-008-9389-5>.
- [115] JUHÁS, M.; ZITKO, J. Molecular Interactions of Pyrazine-Based Compounds to Proteins. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 17, p. 8901–8916, 10 set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02021>.
- [116] YIIN, C. L. et al. Characterization of natural low transition temperature mixtures (LTTMs): Green solvents for biomass delignification. **Bioresource Technology**, Pretreatment of Biomass. v. 199, p. 258–264, 1 jan. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2015.07.103>.
- [117] ISHINO, K. et al. Cold Crystallization and the Molecular Structure of Imidazolium-Based Ionic Liquid Crystals with a p-Nitroazobenzene Moiety. **ACS Omega**, v. 6, n. 48, p. 32869–32878, 22 nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04866>.
- [118] KIVELÄ, H. et al. Effect of Water on a Hydrophobic Deep Eutectic Solvent. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 126, n. 2, p. 513–527, 20 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c08170>.
- [119] LAN, X. et al. Thermal properties and cold crystallization kinetics of deep eutectic solvents confined in nanopores. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 23, n. 25, p. 13785–13788, 1 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1039/D1CP01876K>.
- [120] L. HALL, C. et al. Metastable crystalline phase formation in deep eutectic systems revealed by simultaneous synchrotron XRD and DSC. **Chemical Communications**, v. 56, n. 73, p. 10726–10729, 6 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1039/D0CC04696E>.
- [121] LEMUS-SANTANA, A. A. et al. Synthesis and characterization of T[Ni(CN)₄]₂pyz with T=Fe, Ni; pyz=pyrazine: Formation of T–pyz–Ni bridges. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 184, n. 8, p. 2124–2130, 1 ago. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2011.06.011>.

- [122] CERDÀ, V.; PHANSI, P.; FERREIRA, S. From mono- to multicomponent methods in UV-VIS spectrophotometric and fluorimetric quantitative analysis – A review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 157, p. 116772, 1 dez. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116772>.
- [123] BLANCO, M. et al. Diode-array detectors in flow-injection analysis Mixture resolution by multi-wavelength analysis. **Talanta**, v. 34, n. 12, p. 987–993, 1 dez. 1987. DOI [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(87\)80146-7](https://doi.org/10.1016/0039-9140(87)80146-7).
- [124] SONG, G.-J.; WANG, Q.-W.; YU, S.-W. Cramer's rule for a system of quaternion matrix equations with applications. **Applied Mathematics and Computation**, v. 336, p. 490–499, 1 nov. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.amc.2018.04.056>.
- [125] 'T LAM, R. U. E. Scrutiny of variance results for outliers: Cochran's test optimized. **Analytica Chimica Acta**, v. 659, n. 1, p. 68–84, 5 fev. 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.11.032>.

APÊNDICE A – Curvas analíticas utilizadas para quantificação de cetoprofeno (a) e genfibrozila (b).

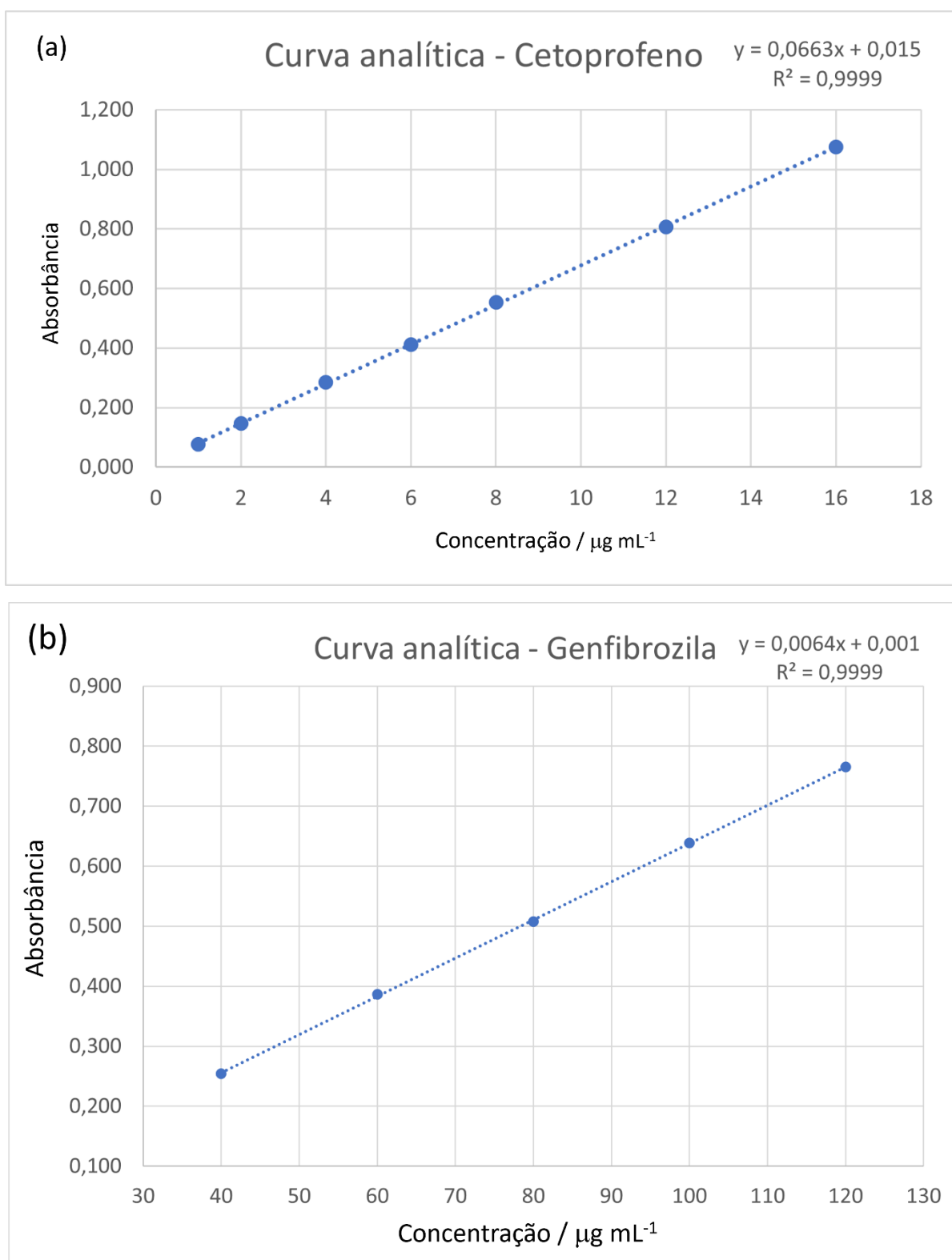


Figura 30. Curvas analíticas utilizadas para quantificação de cetoprofeno (a) e genfibrozila (b)

APÊNDICE B – Validação analítica

Visto que o cetoprofeno foi quantificado por métodos previamente validados na literatura [81,82], a única figura de validação realizada para este IFA foi a seletividade, a fim de avaliar possíveis interferências dos coformadores na quantificação desse fármaco. Na **Figura 49** são apresentados os espectros de absorção no UV dos IFAs genfibrozila ($70 \mu\text{g mL}^{-1}$) e cetoprofeno ($8 \mu\text{g mL}^{-1}$), e dos coformadores mentol, timol e pirazina. O cetoprofeno apresentou um máximo de absorção no comprimento de onda de 262 nm e a genfibrozila de 276 nm.

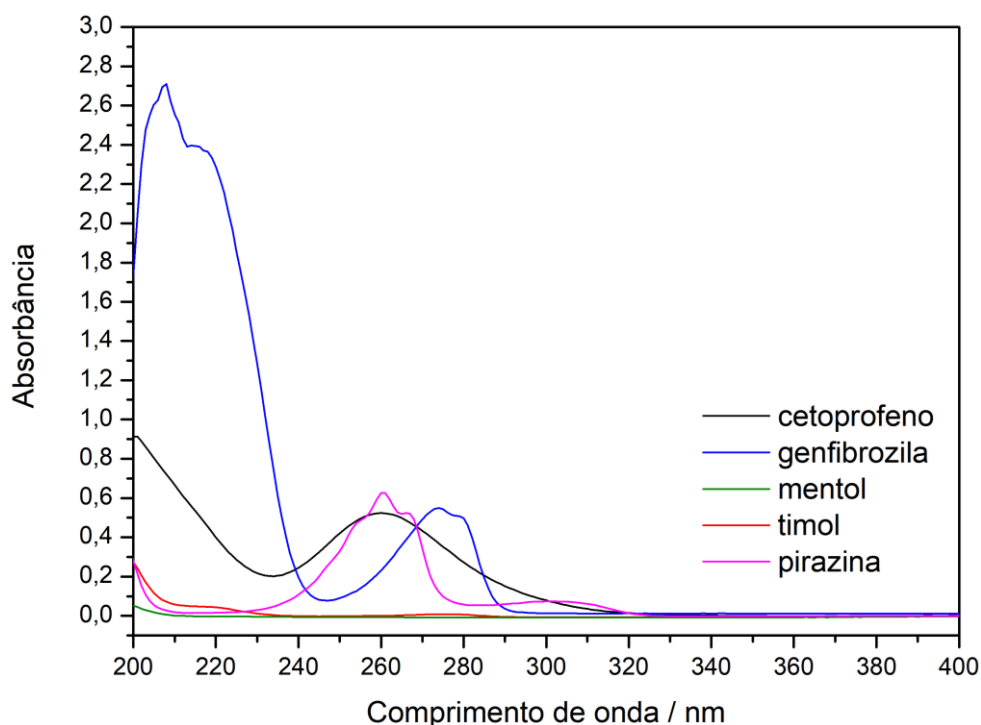


Figura 31. Espectro de absorção no UV dos insumos farmacêuticos ativos e dos coformadores utilizados nos THEDES.

Os coformadores mentol e timol não apresentaram absorção significativa na região do UV, portanto não interferem na quantificação dos IFAs, no entanto a pirazina apresenta uma banda com o máximo de absorção no comprimento de onda de 261 nm, portanto interfere na quantificação dos IFAs (cetoprofeno 262 nm e genfibrozila 276 nm). Portanto, para superar a interferência da pirazina na quantificação do IFA foi

necessária a utilização de artifícios matemáticos para a deconvolução dos sinais espectrofotométricos.

A lei de Lambert-Beer pode ser considerada aditiva se não houver interação entre as espécies, ou seja, a absorvância global será resultante da soma de todas as absorvâncias na mistura [122,123]. Quando duas espécies estão na solução de interesse a lei de Lambert-Beer resulta em dois sistemas lineares com duas incógnitas e serem determinadas (a concentração de cada espécie) [122], podendo ser solucionada por um sistema de matrizes pela regra de Cramer [124], conforme apresentado nas **equações 7 e 8**.

$$A^{\lambda_1} = \varepsilon_1^{\lambda_1} b C_1 + \varepsilon_2^{\lambda_1} b C_2 \quad (7)$$

$$A^{\lambda_2} = \varepsilon_1^{\lambda_2} b C_1 + \varepsilon_2^{\lambda_2} b C_2 \quad (8)$$

Onde A^{λ_i} corresponde as leituras de absorvância da mistura nos comprimentos de onda de cada espécie química (λ_i), $\varepsilon_i^{\lambda_i}$ é a absorvância molar, b é o caminho óptico, C é a concentração a ser determinada e os sobrescritos correspondem aos compostos 1 e 2 (IFA e pirazina). Os valores de absorvância molar (ε) foram determinados pelos coeficientes angulares das curvas analíticas de cada composto em seu respectivo comprimento de onda. Resultando em uma matriz 2x2 e uma matriz 1x1, onde multiplicou-se o inverso da matriz 2x2 pela matriz 1x1. Os resultados obtidos são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 4. Resultados obtidos para a seletividade do cetoprofeno (8 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

λ	ε cetoprofeno	ε pirazina	A mistura	Concentração	Recuperação
262	(0,0664	0,0732	(0,7920	7,81*	98
261		0,0768		0,8086	
262	(0,0664	0,0732	(0,7785	7,71*	96
261		0,0768		0,7947	
262	(0,0664	0,0732	(0,7528	7,54*	94
261		0,0768		0,7682	

* Concentração do IFA

A faixa linear do método foi determinada a partir das curvas de Ringbom da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4), as quais são apresentadas na **Figura 50 (a) e (b)**, respectivamente.

As curvas foram construídas pela determinação da transmitância de diversas concentrações de genfibrozila, e os resultados são apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 5. Valores obtidos para construção da curva de Ringbom da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).

HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80			Tampão fosfato (pH 7,4)		
[ins] µg mL ⁻¹	Log concentração	100 - T%	[ins] µg mL ⁻¹	Log da concentração	100 - T%
0,5	-0,3010	0,294	1	0,0000	2,874
1	0,0000	2,228	2	0,3010	4,411
1,5	0,1761	2,438	4	0,6021	10,087
2	0,3010	2,462	8	0,9031	16,085
3	0,4771	3,941	12	1,0792	18,151
4	0,6021	6,359	14	1,1461	19,811
5	0,6990	8,287	16	1,2041	23,550
6	0,7782	9,828	20	1,3010	27,595
8	0,9031	12,668	24	1,3802	31,783
10	1,0000	15,602	32	1,5051	38,837
12,5	1,0969	19,202	40	1,6021	46,140
15	1,1761	21,295	48	1,6812	52,004
20	1,3010	27,765	56	1,7482	56,938
25	1,3979	33,208	64	1,8062	61,854
30	1,4771	39,280	72	1,8573	65,925
35	1,5441	43,529	80	1,9031	69,977
40	1,6021	48,773	88	1,9445	72,634
45	1,6532	52,541	96	1,9823	76,281
50	1,6990	56,827	104	2,0170	78,368
55	1,7404	60,430	112	2,0492	81,181
60	1,7782	63,548	120	2,0792	82,766
70	1,8451	68,451	140	2,1461	87,099
80	1,9031	73,168	160	2,2041	89,964
90	1,9542	77,463	200	2,3010	94,841
100	2,0000	80,875	250	2,3979	97,456
120	2,0792	86,059	300	2,4771	98,679
130	2,1139	0,9332	350	2,5441	99,321
150	2,1761	91,344	400	2,6021	99,576
200	2,3010	96,095			
250	2,3979	98,019			
350	2,5441	99,295			
500	2,6990	99,636			
130	2,1139	0,9332			

[ins], concentração de insumo farmacêutico ativo.

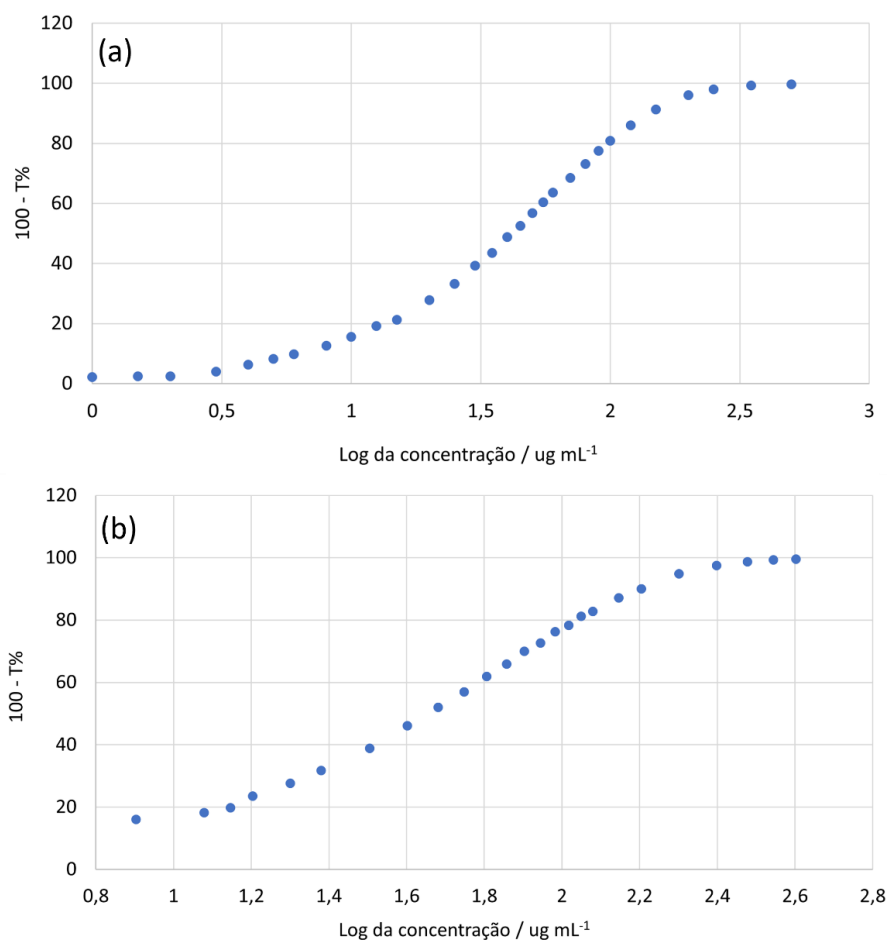


Figura 32. Curvas de Ringbom para a genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 (a) e em tampão fosfato (pH 7,4) (b).

A partir das curvas de Ringbom foram determinadas as faixas lineares de cada método, ou seja, as concentrações de trabalho para as quais o IFA possui linearidade, sendo adotadas as concentrações entre $15 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $130 \mu\text{g mL}^{-1}$ em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80, e entre $40 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $120 \mu\text{g mL}^{-1}$ em tampão fosfato (pH 7,4).

Para avaliar a capacidade do método analítico de apresentar resultados diretamente proporcionais a concentração do IFA nas amostras, dentro de um intervalo definido, foi realizada a verificação da linearidade do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4), os resultados obtidos são apresentados na **Tabela 7** e na **Figura 51**.

Tabela 6. Valores de absorvância determinados para a curva analítica da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH7,4).

Curva analítica – Linearidade em solução de HCl (pH 1,2)						
[ins] $\mu\text{g mL}^{-1}$	Absorbância			Média	DP	DPR %
	n1	n2	n3			
15	0,107	0,110	0,108	0,108	0,001	1,2
30	0,218	0,218	0,217	0,218	0,001	0,4
50	0,362	0,368	0,364	0,365	0,003	0,9
70	0,509	0,512	0,509	0,510	0,002	0,3
90	0,642	0,657	0,657	0,652	0,008	1,3
110	0,786	0,797	0,792	0,792	0,005	0,6
130	0,933	0,937	0,933	0,934	0,002	0,3

Curva analítica – Linearidade em tampão fosfato (pH7,4)						
[ins] $\mu\text{g mL}^{-1}$	Absorbância			Média	DP	DPR %
	n1	n2	n3			
40	0,249	0,254	0,255	0,253	0,003	1,2
60	0,390	0,387	0,383	0,384	0,003	0,9
80	0,504	0,509	0,504	0,506	0,003	0,5
100	0,635	0,644	0,638	0,639	0,005	0,7
120	0,759	0,774	0,763	0,765	0,008	1,0

[ins], concentração de insumo farmacêutico ativo.

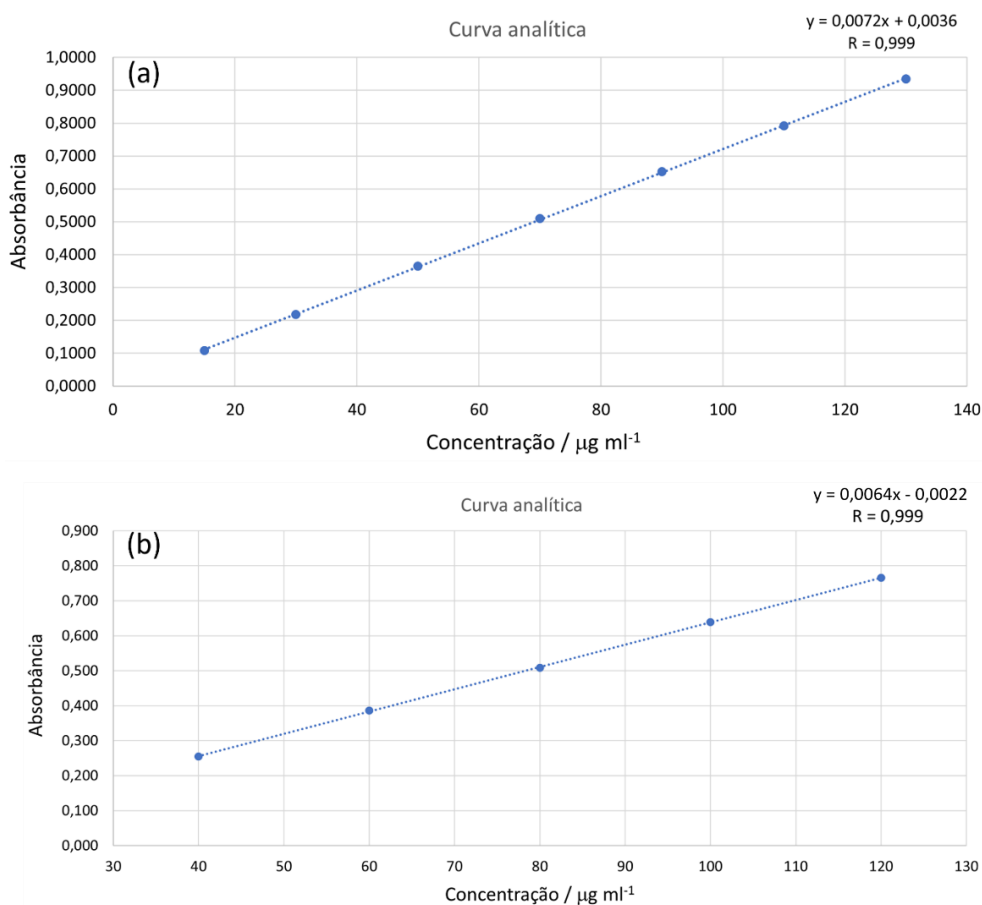


Figura 33. Curva analítica da genfibrozila em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 (a) e em tampão fosfato (pH 7,4) (b).

Para o método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80, a partir da regressão linear obteve-se a curva analítica com a função $y = 0,0072x + 0,0036$, em que y é a absorbância medida em 276 nm e x é a concentração do IFA ($\mu\text{g mL}^{-1}$), onde o coeficiente de correlação linear (R) foi de 0,999, indicando a linearidade do método.

Para o método em solução tampão (pH 7,4), a partir da regressão linear obteve-se a curva analítica com a função $y = 0,0064x - 0,0022$, em que y é a absorbância medida em 276 nm e x é a concentração do IFA ($\mu\text{g mL}^{-1}$), onde o coeficiente de correlação linear (R) foi de 0,999, indicando a linearidade do método.

Em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80, a partir do teste de Cochran encontrou-se o valor do $C_{\text{calculado}}$ de 0,337, e considerando um $\alpha = 0,05$ (nível de significância) encontrou-se o C_{tabelado} de 0,561 [125]. Em tampão fosfato (pH7,4), o teste apresentou $C_{\text{calculado}}$ de 0,519 e C_{tabelado} de 0,616. Portanto como o $C_{\text{calculado}} < C_{\text{tabelado}}$, aceita-se a hipótese nula, ou seja, a variância dos erros é constante e os dados são considerados homocedásticos em ambos os valores de pH estudados.

Realizando a análise de variância (ANOVA), em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80, conforme apresentado na **Tabela 8**, obteve-se o $F_{\text{calculado}} \geq F_{\text{crítico}}$ assumindo que y varia em função x , conseqüentemente o método é considerado linear. A partir dos valores encontrados para os coeficientes angular e linear, considerando as margens superior e inferior com 95% de confiança, conclui-se que o coeficiente linear é estatisticamente igual a zero e o coeficiente angular é estatisticamente diferente de zero, obedecendo os critérios de aceitação estabelecidos. As mesmas considerações são aplicáveis para os resultados obtidos em tampão fosfato (pH7,4), conforme observado na **Tabela 9**.

Tabela 7. Resultados da análise de variância (ANOVA) em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80.

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	1,6494	1,6494	70993,71	$2,076 \cdot 10^{-35}$
Resíduo	19	0,0004	$2,32 \cdot 10^{-5}$		
Total	20	1,6498			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>
Interseção	0,003555	0,00217	1,172	0,2556	-0,00200	0,00711
Variável X 1	0,007194	$2,70 \cdot 10^{-5}$	266,446	$2,08 \cdot 10^{-35}$	0,00714	0,00725

Tabela 8. Resultados da análise de variância (ANOVA) em tampão fosfato (pH 7,4).

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	0,4900	0,48996	18292,02	7,42478E-22
Resíduo	13	0,0003	2,68E-05		
Total	14	0,4903			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>
Interseção	-0,002247	0,00401	-0,311	0,761	-0,00991	0,00741
Variável X 1	0,006390	4,72.10 ⁻⁵	135,248	7,42.10 ⁻²²	0,00629	0,00649

A precisão do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4) foi avaliada pela precisão intradia, interdia e interanalista, e os resultados são apresentados na **Tabela 10**. Observa-se que, para os três casos avaliados e nas duas condições de pH estudadas, o DPR está dentro do limite de aceitação estipulado de, no máximo, 1,3 % [85], portanto o método se mostrou preciso nas condições estudadas.

Tabela 9. Valores obtidos para determinação da precisão do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).

Precisão em solução de HCl (pH 1,2)										
	[ins] µg mL ⁻¹	Absorbância						Média	DP	DPR %
Precisão intradia										
Dia 1	70	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,5190	0,5102	0,004	0,8
Dia 1	70	0,5084	0,5125	0,5065	0,5075	0,5059	0,5073			
Precisão interdia										
Dia 1	70	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,5190	0,5107	0,004	0,8
Dia 2	70	0,5055	0,5085	0,514	0,5107	0,5097	0,5054			
Precisão interanalista										
A	70	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,5190	0,5164	0,006	1,16
B	70	0,5140	0,5200	0,5152	0,5259	0,5253	0,5212			
Precisão em tampão fosfato (pH 7,4)										
	[ins] µg mL ⁻¹	Absorbância						Média	DP	DPR %
Precisão intradia										
Dia 1	80	0,5182	0,5163	0,5122	0,5186	0,5197	0,5230	0,5129	0,007	1,3
Dia 1	80	0,5033	0,5082	0,5016	0,5159	0,5105	0,5076			
Precisão interdia										
Dia 1	80	0,5033	0,5082	0,5016	0,5159	0,5105	0,5076	0,5064	0,005	0,9
Dia 2	80	0,4993	0,5105	0,5067	0,5035	0,5072	0,5030			
Precisão interanalista										
A	80	0,5140	0,5209	0,5116	0,5119	0,5145	0,5108	0,5160	0,0041	0,8
B	80	0,5182	0,5163	0,5122	0,5186	0,5197	0,5230			

[ins], concentração de insumo farmacêutico ativo.

A exatidão foi avaliada, em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4), pelos valores de recuperação, ou seja, a comparação entre a concentração teórica e a concentração experimental (calculada pela equação da reta) em três níveis de concentração, conforme apresentado na **Tabela 11**. Os critérios de exatidão tanto em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 quanto em tampão fosfato (pH 7,4) foram obedecidos, visto que nos três níveis de concentração avaliados a recuperação percentual encontra-se entre 98 e 102% e o DPR abaixo de 1,3%, portanto considera-se que o método apresenta a exatidão necessária para quantificação do IFA.

Tabela 10. Valores obtidos para determinação da exatidão do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).

Exatidão em solução de HCl (pH 1,2)									
Solução	[ins] µg mL ⁻¹	Absorbância			Média	DP	DPR %	Concentração calculada µg mL ⁻¹	Recuperação %
1	30	0,219	0,218	0,218	0,218	0,000	0,210	30	99
	70	0,510	0,504	0,514	0,509	0,005	1,022	70	100
	110	0,790	0,785	0,785	0,787	0,003	0,372	109	99
2	30	0,217	0,217	0,221	0,218	0,002	0,927	30	99
	70	0,510	0,516	0,510	0,512	0,004	0,716	71	101
	110	0,799	0,793	0,798	0,797	0,004	0,446	110	100
3	30	0,216	0,216	0,219	0,217	0,002	0,784	30	99
	70	0,513	0,507	0,508	0,509	0,003	0,632	70	100
	110	0,798	0,791	0,786	0,792	0,006	0,784	109	99
Exatidão em tampão fosfato (pH 7,4)									
Solução	[ins] µg mL ⁻¹	Absorbância			Média	DP	DPR %	Concentração calculada µg mL ⁻¹	Recuperação
1	40	0,265	0,260	0,263	0,263	0,003	0,981	41	102
	80	0,518	0,516	0,512	0,516	0,003	0,596	80	100
	120	0,773	0,771	0,777	0,774	0,003	0,403	121	100
2	40	0,257	0,253	0,254	0,255	0,002	0,805	39	99
	80	0,503	0,508	0,502	0,504	0,003	0,683	78	98
	120	0,762	0,765	0,764	0,763	0,002	0,208	119	99
3	40	0,257	0,257	0,258	0,257	0,001	0,222	40	100
	80	0,503	0,503	0,507	0,504	0,002	0,400	78	98
	120	0,767	0,760	0,766	0,764	0,004	0,537	119	99

Os limites de detecção e quantificação foram calculados pelas equações 4 e 5, apresentadas no subtópico 3.13.6 do tópico 3. Materiais e metodologias. Em solução

de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 o limite de detecção encontrado foi de 1,3154 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e o limite de quantificação de 3,9861 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Em tampão fosfato (pH 7,4) o limite de detecção encontrado foi de 0,9848 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e o limite de quantificação de 2,9840 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Portanto o método tem capacidade de detectar e quantificar baixas concentrações de IFA nas condições estudadas.

A robustez do método foi avaliada a partir de pequenas alterações, conforme apresentado na **Tabela 12**. Em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 o método respondeu dentro do critério de aceitação (DPR de no máximo 1,3%) para variações no preparo de amostra, variações de pH e alteração de marca do solvente, portanto o método mostra-se robusto nessas condições, porém não responde adequadamente a variações no comprimento de onda (λ).

Em tampão fosfato (pH 7,4) o método respondeu dentro do critério de aceitação (DPR de no máximo 1,3%) para variações no preparo de amostra, variações de pH e alteração de marca do solvente, mostrando-se robusto nessas condições.

Tabela 11. Valores obtidos para determinação da robustez do método em solução de HCl 1N (pH 1,2) com 0,75% de Tween® 80 e em tampão fosfato (pH 7,4).

Robustez em solução de HCl (pH 1,2)									
Sonicação	Absorbância						Média	DP	DPR %
20 min	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,519	0,5075	0,007	1,3
5 min	0,5040	0,4972	0,5069	0,5072	0,4994	0,5003			
pH	Absorbância						Média	DP	DPR %
1,2	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,519	0,5090	0,006	1,1
1,4	0,4968	0,5100	0,5086	0,5078	0,5027	0,5079			
Etanol	Absorbância						Média	DP	DPR %
Sigma	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,519	0,5123	0,005	0,9
Êxodo	0,5123	0,5138	0,5136	0,5076	0,5206	0,5048			
λ	Absorbância						Média	DP	DPR %
276	0,5098	0,5162	0,5099	0,5084	0,5114	0,519	0,4961	0,017	3,5
274	0,4789	0,4771	0,4802	0,4847	0,4809	0,4771			
Robustez em tampão fosfato (pH 7,4)									
Sonicação	Absorbância						Média	DP	DPR %
20 min	0,5182	0,5163	0,5122	0,5186	0,5197	0,5230	0,5151	0,005	1,0
5 min	0,5099	0,5074	0,5111	0,5107	0,5206	0,5132			
pH	Absorbância						Média	DP	DPR %
7,4	0,5182	0,5163	0,5122	0,5186	0,5197	0,5230	0,5172	0,003	0,6
7,6	0,5153	0,5155	0,5168	0,5156	0,5150	0,5207			
λ	Absorbância						Média	DP	DPR %
276	0,5182	0,5163	0,5122	0,5186	0,5197	0,5230	0,5215	0,005	1,0
274	0,5187	0,5232	0,5273	0,5233	0,5268	0,5310			

APÊNDICE C – Compostos de degradação térmica propostos de decomposição para candesartana até 185 e 285 °C.

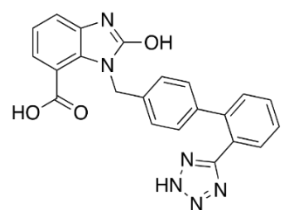
Tabela 12. Compostos de degradação térmica propostos de decomposição para candesartana até 185 e 285 °C. Numeração dos picos conforme Figura 15, tempo de retenção (TR), fórmula molecular, adutos [M–H]⁻ experimentais e propostos, erro (em ppm) e fragmentos MS/MS

Temperatura	Pico	T _R (min)	Fórmula Molecular	[M–H] ⁻ experimental	[M–H] ⁻ calculado	Erro (ppm)	MS/MS fragmentos (% abundância)
Temperatura ambiente	1	5,55	C ₂₂ H ₁₅ N ₆ O ₃	411,1210	411,1206	1,0	324,1149 (4), 311,1170 (3), 293,1117 (2), 133,0381 (12), 132,0321 (100)
	5	7,11	C ₂₄ H ₁₉ N ₆ O ₃	439,1521	439,1519	0,5	324,1170 (7), 309,1028 (100), 293,1086 (20), 133,0395 (25), 132,0328 (37)
185 °C	1	5,54	C ₂₂ H ₁₅ N ₆ O ₃	411,1212	411,1206	1,5	324,1151 (4), 311,1219 (2), 293,1095 (3), 133,0391 (15), 132,0326 (100)
	2	6,43	C ₂₄ H ₁₉ N ₆ O ₃	439,1527	439,1519	1,8	395,1665 (55), 367,1581 (41), 339,1636 (100), 338,1193 (81), 324,1139 (44), 309,1127 (71), 145,0401 (21), 133,0409 (72), 117,0462 (67)
	6	7,17	C ₂₄ H ₁₉ N ₆ O ₃	439,1529	439,1519	2,3	324,1140 (8), 310,1108 (63), 281,1101 (7), 132,0323 (100)
	8	7,65	C ₂₄ H ₁₉ N ₆ O ₃	439,1537	439,1519	4,1	324,1152 (7), 310,1115 (33), 281,1132 (4), 132,0326 (100)
	10	8,64	C ₂₆ H ₂₃ N ₆ O ₃	467,1833	467,1832	0,2	352,1476 (19), 338,1409 (49), 233,0928 (37), 205,0626 (48), 161,0710 (100), 132,0331 (30)
	14	9,61	C ₂₆ H ₂₃ N ₆ O ₃	467,1840	467,1832	1,7	396,1400 (16), 382,1321 (63), 309,1047 (22), 204,0541 (100), 160,0276 (23), 132,0332 (44)
285 °C	2	6,41	C ₂₄ H ₁₉ N ₆ O ₃	439,1530	439,1519	2,5	395,1627 (52), 367,1596 (32), 339,1612 (99), 338,1188 (100), 324,1176 (23), 309,1133 (76), 145,0391 (19), 133,0416 (77), 117,0462 (60)
	3	6,71	C ₂₂ H ₁₄ N ₃ O ₃	368,1036	368,1035	0,3	324,1140 (100), 306,1044 (29), 281,1056 (7), 132,0323 (9), 117,0459 (17)

4	6,92	C ₄₆ H ₃₅ N ₈ O ₆	795,2684	795,2680	0,5	795,2758 (64), 517,1676 (27), 352,1116 (80), 340,1097 (100), 204,0780 (38), 177,0303 (39), 133,0403 (83)
7	7,31	C ₄₆ H ₃₅ N ₁₀ O ₆	823,2741	823,2766	3,0	751,2883 (12), 709,2432 (10), 545,1920 (8), 517,1753 (16), 408,1504 (32), 367,1568 (39), 340,1110 (69), 173,0226 (24), 132,0323 (100)
9	7,69	C ₄₈ H ₃₉ N ₁₀ O ₆	851.3065	851.3054	1.3	807,3260 (5), 779,3265 (4), 736,2515 (3), 438,1912 (16), 395,1606 (23), 367,1578 (84), 339,1228 (35), 324,1164 (33), 310,1174 (13), 232,1132 (11), 204,0786 (16), 133,0409 (100), 117,0458 (13)
10	8,63	C ₂₆ H ₂₃ N ₆ O ₃	467.1835	467.1832	0.6	467,1900 (13), 439,1794 (14), 396,1344 (13), 365,1435 (9), 233,0939 (72), 205,0616 (100), 177,0308 (13), 160,0255 (15), 132,0323 (58)
11	8,86	C ₄₈ H ₃₉ N ₁₀ O ₆	851.3071	851.3054	2.0	779,3082 (8), 527,1960 (8), 392,1528 (65), 367,1519 (39), 340,1080 (21), 324,1156 (17), 310,1095 (21), 299,1194 (13), 205,0611 (46), 186,0683 (17), 177,0297 (20), 158,0349 (21), 133,0397 (100), 117,0464 (3)
12	9,29	C ₅₀ H ₄₃ N ₁₀ O ₆	879.3378	879.3367	1.3	412,1309 (11), 395,1662 (55), 382,1317 (24), 367,1563 (99), 339,1254 (22), 324,1171 (23), 309,1042 (10), 232,1080 (10), 205,0619 (86), 177,0300 (30), 161,0719 (15), 133,0394 (100), 117,0468 (13)
13	9,55	C ₄₈ H ₃₈ N ₇ O ₆	808.2886	808.2884	0.2	324,1144 (100), 205,0623 (14), 132,0320 (5)
15	10,13	C ₄₈ H ₃₇ N ₁₀ O ₅	833.2955	833.2948	0.8	761,3144 (20), 739,5662 (19), 575,2378 (19), 527,1811 (48), 500,1540 (27), 454,1239 (26), 423,8856 (37), 392,1377 (53), 366,1111 (20), 336,1051 (19), 311,1736 (18), 276,8937 (17), 190,9234 (24), 186,0661 (44), 158,0348 (100), 132,0316 (19), 117,0478 (17)

APÊNDICE D – Espectros obtidos para as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. Da Figura 32 à Figura 46.

Compound 1

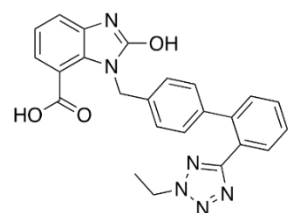


Chemical Formula: $C_{22}H_{16}N_6O_3$
Exact Mass: 412.13



Figura 34. Espectros obtidos para o Composto 1, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 2



Chemical Formula: $C_{24}H_{20}N_6O_3$
Exact Mass: 440.16

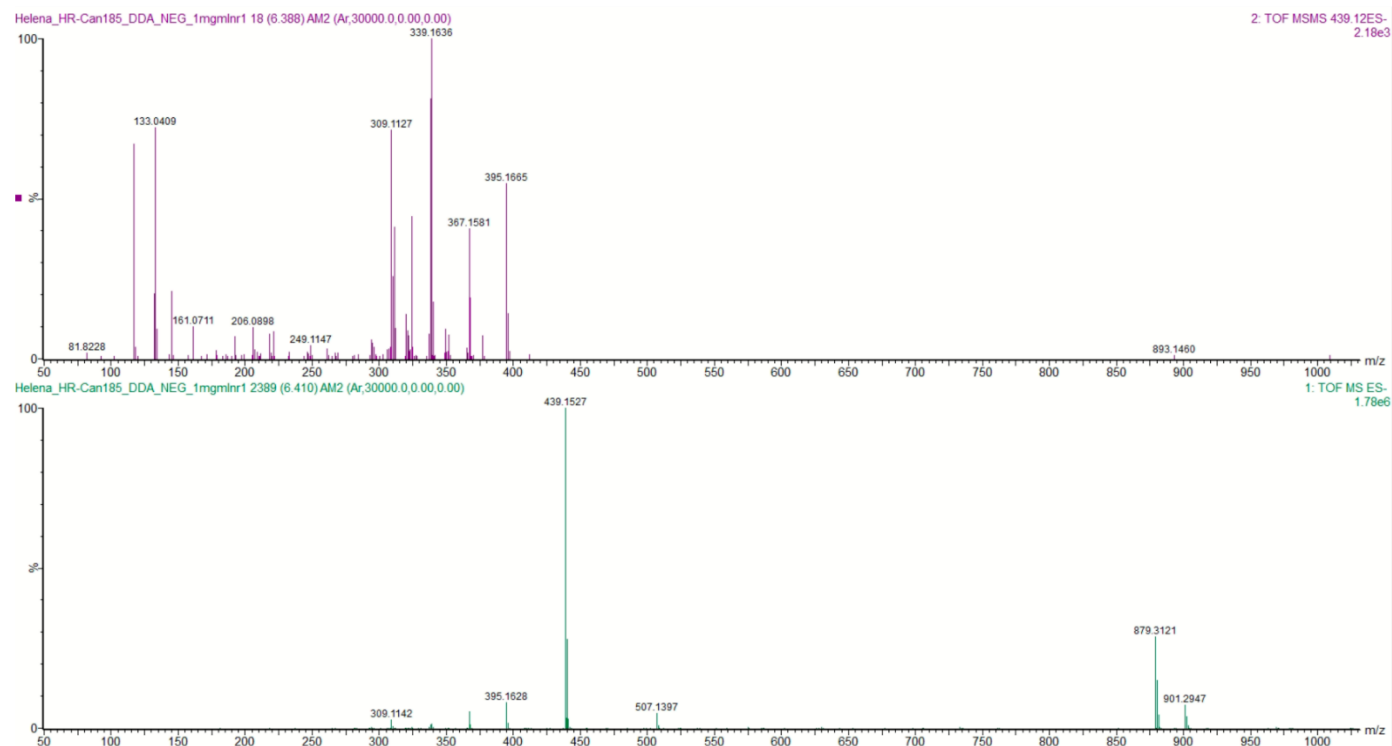
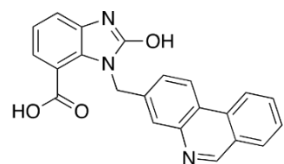


Figura 35. Espectros obtidos para o Composto 2, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 3



Chemical Formula: $C_{22}H_{15}N_3O_3$
Exact Mass: 369.11

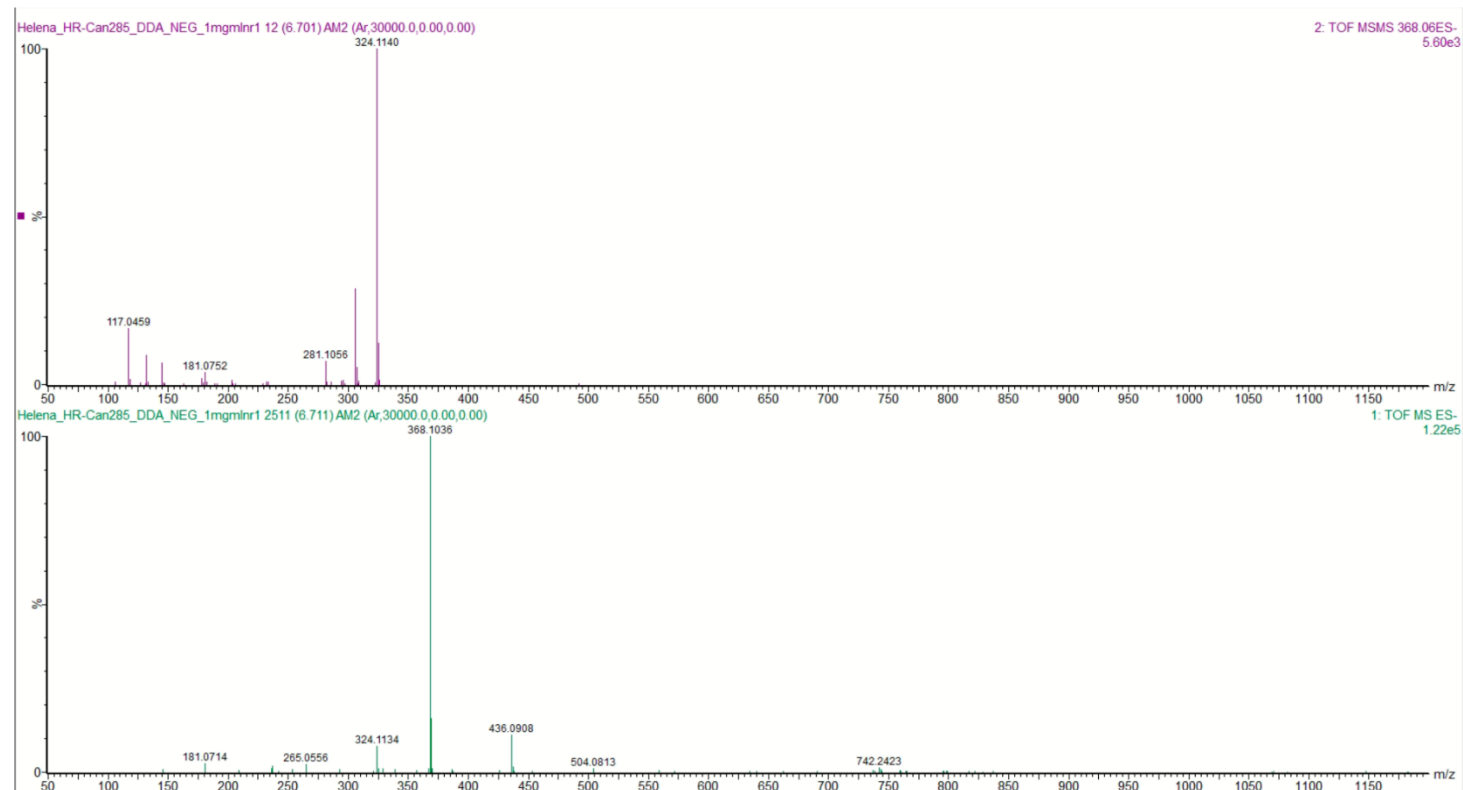
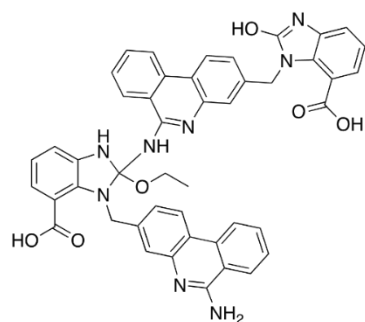


Figura 36. Espectros obtidos para o Composto 3, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 4



Chemical Formula: $C_{46}H_{36}N_8O_6$
Exact Mass: 796.28

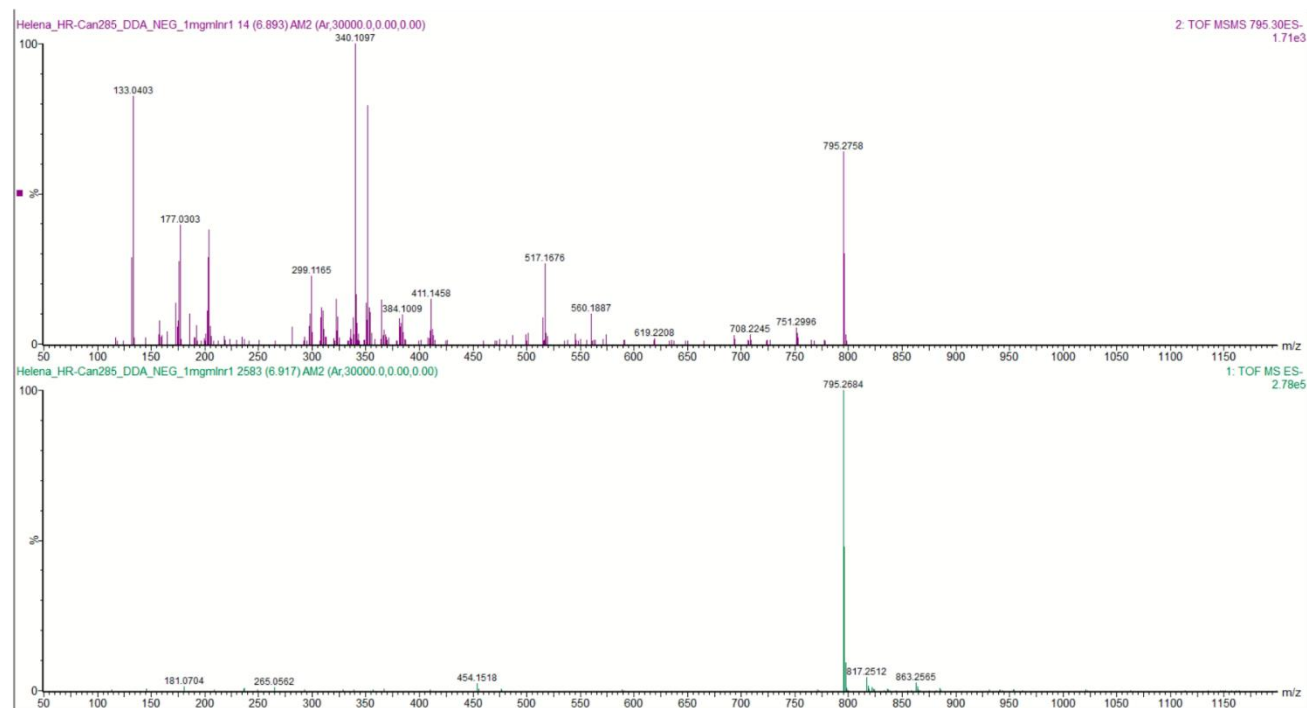
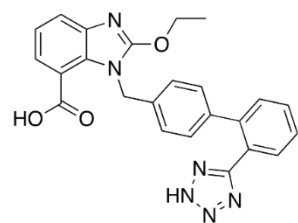


Figura 37. Espectros obtidos para o Composto 4, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 5



Chemical Formula: $C_{24}H_{20}N_6O_3$
Exact Mass: 440.16

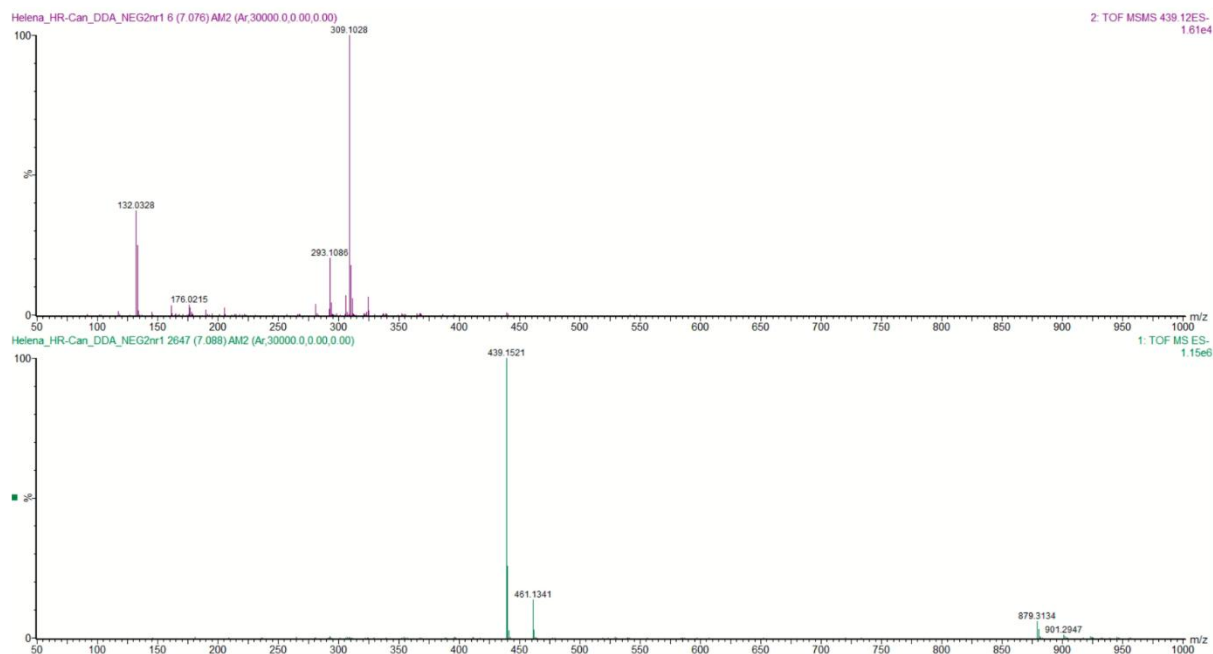
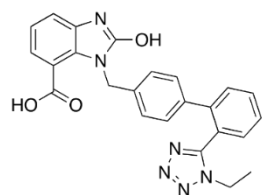


Figura 38. Espectros obtidos para o Composto 5, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 6



Chemical Formula: $C_{24}H_{20}N_6O_3$
Exact Mass: 440.16

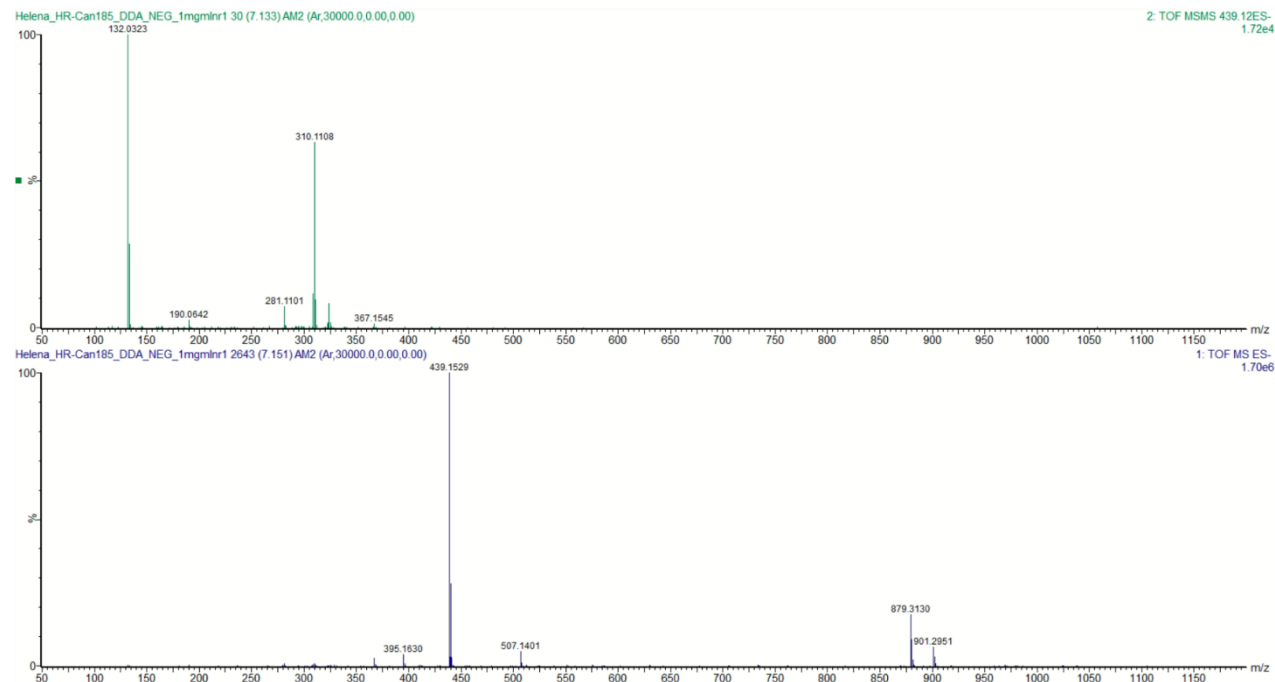
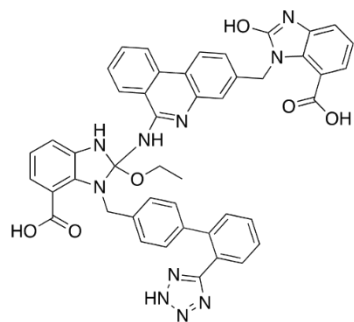


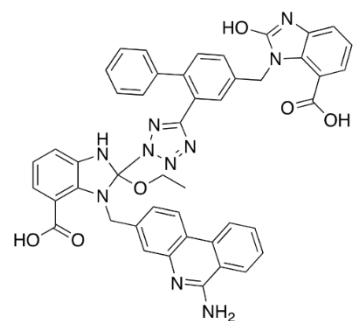
Figura 39. Espectros obtidos para o Composto 6, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 7



Chemical Formula: $C_{46}H_{36}N_{10}O_6$
Exact Mass: 824.28

or



Chemical Formula: $C_{46}H_{36}N_{10}O_6$
Exact Mass: 824.28

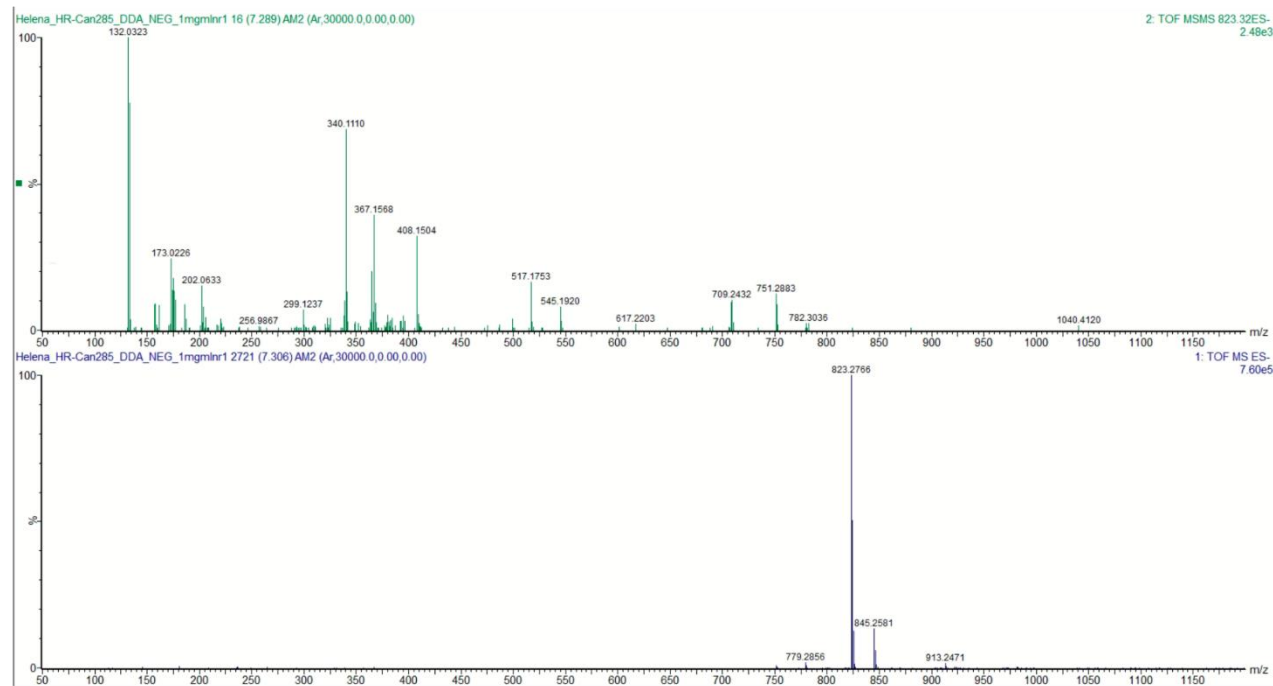
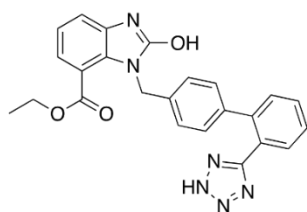


Figura 40. Espectros obtidos para o Composto 7, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 8



Chemical Formula: C₂₄H₂₀N₆O₃
Exact Mass: 440.16

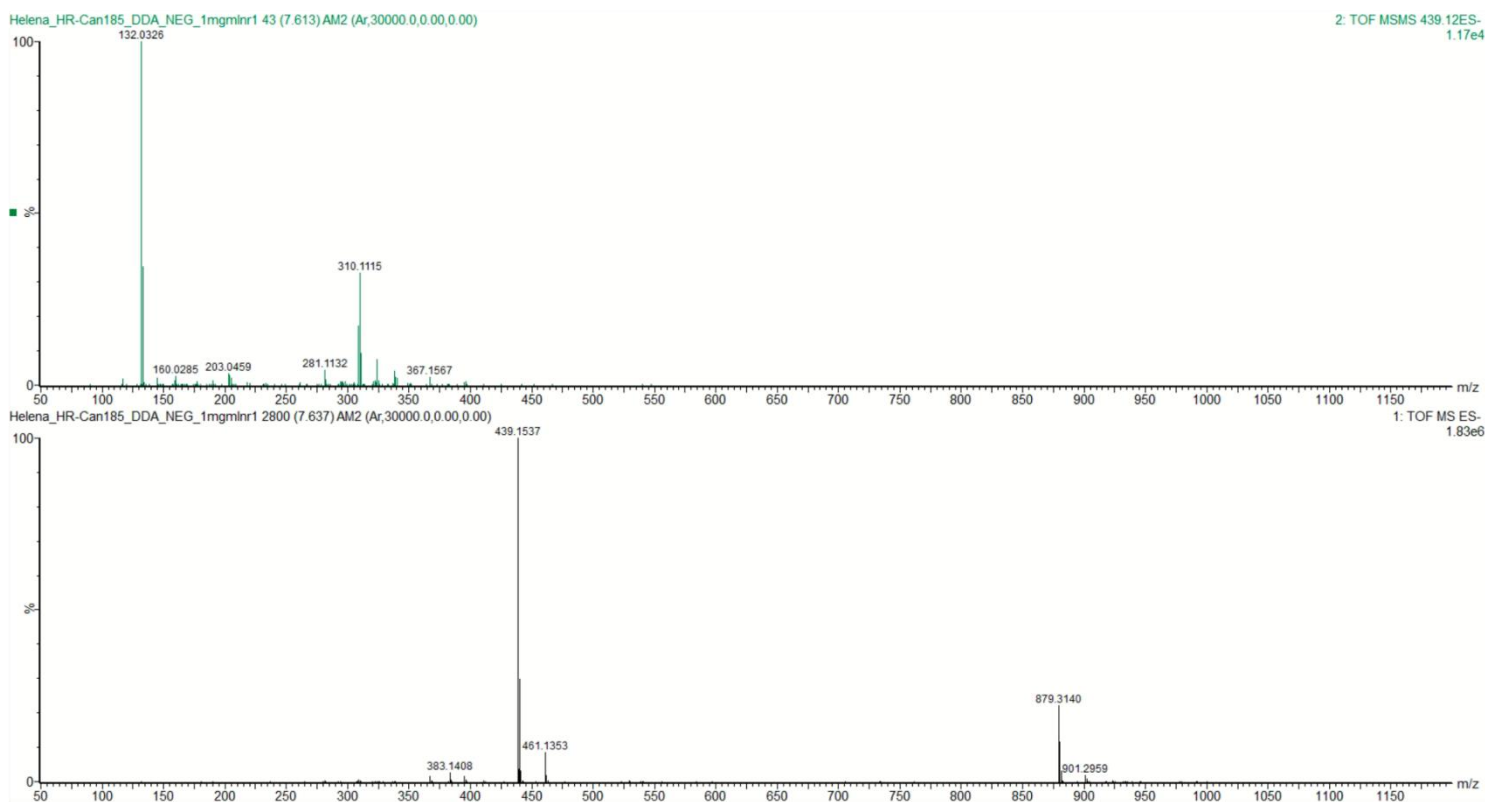
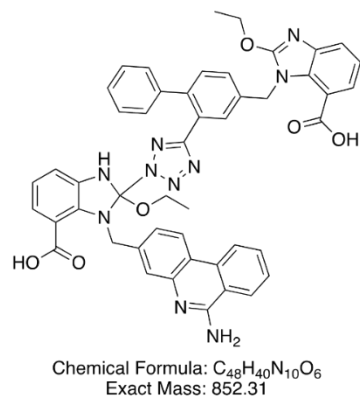


Figura 41. Espectros obtidos para o Composto 8, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 9



or

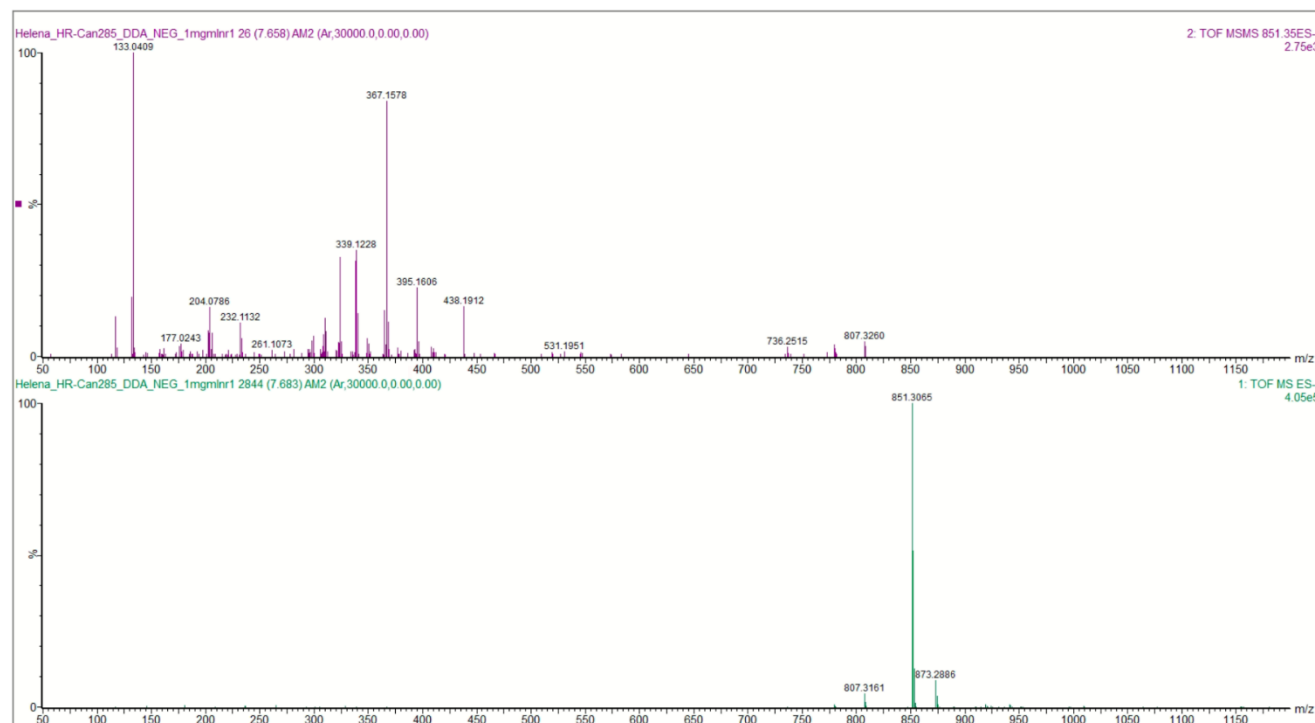
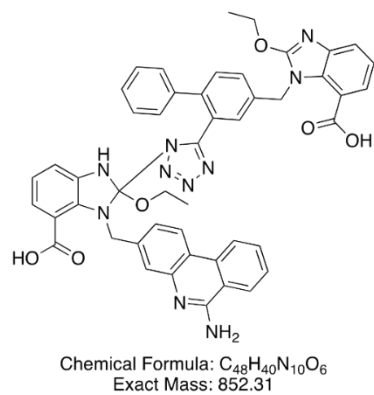
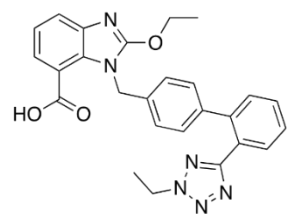


Figura 42. Espectros obtidos para o Composto 9, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 10



Chemical Formula: C₂₆H₂₄N₆O₃
Exact Mass: 468.19

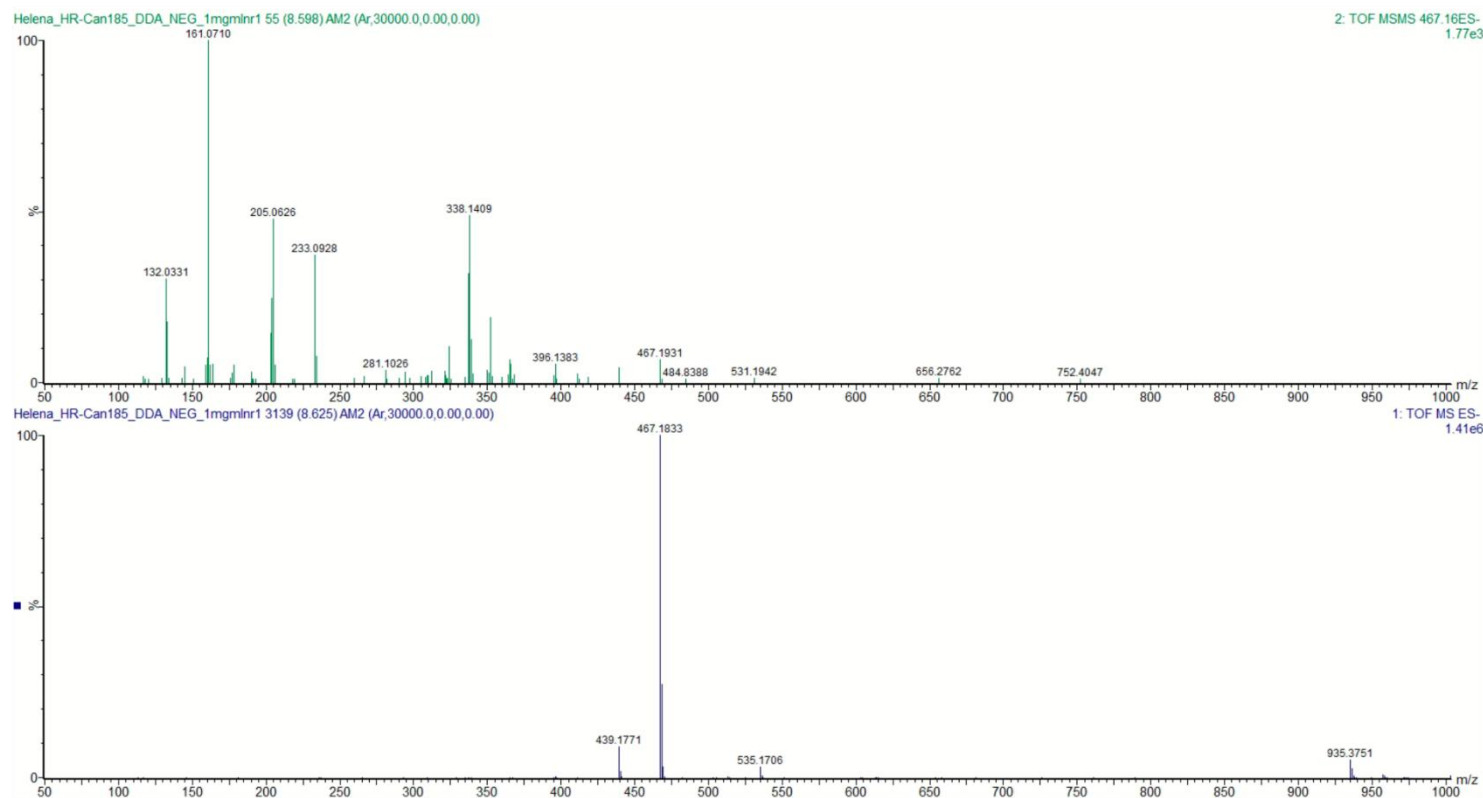


Figura 43. Espectros obtidos para o Composto 10, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 11

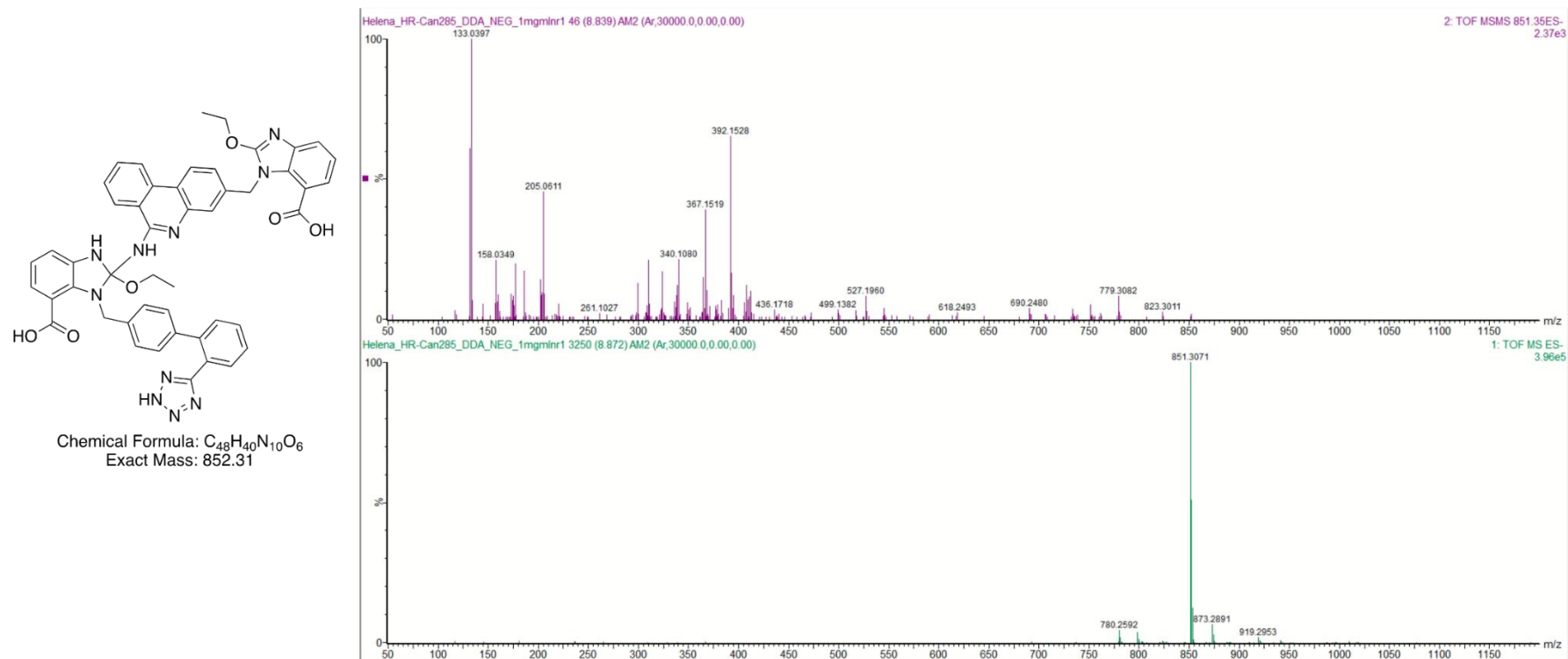
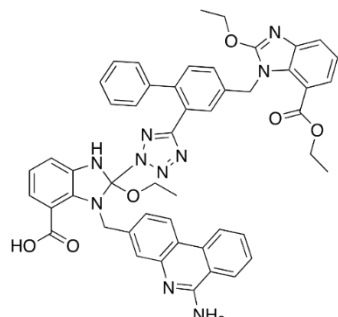
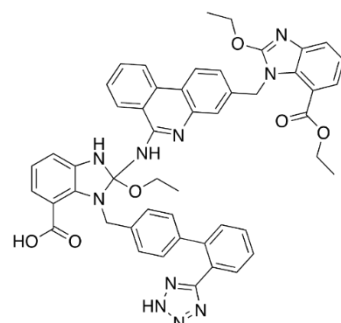


Figura 44. Espectros obtidos para o Composto 11, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 12



Chemical Formula: $C_{50}H_{44}N_{10}O_6$
Exact Mass: 880.34



Chemical Formula: $C_{50}H_{44}N_{10}O_6$
Exact Mass: 880.34

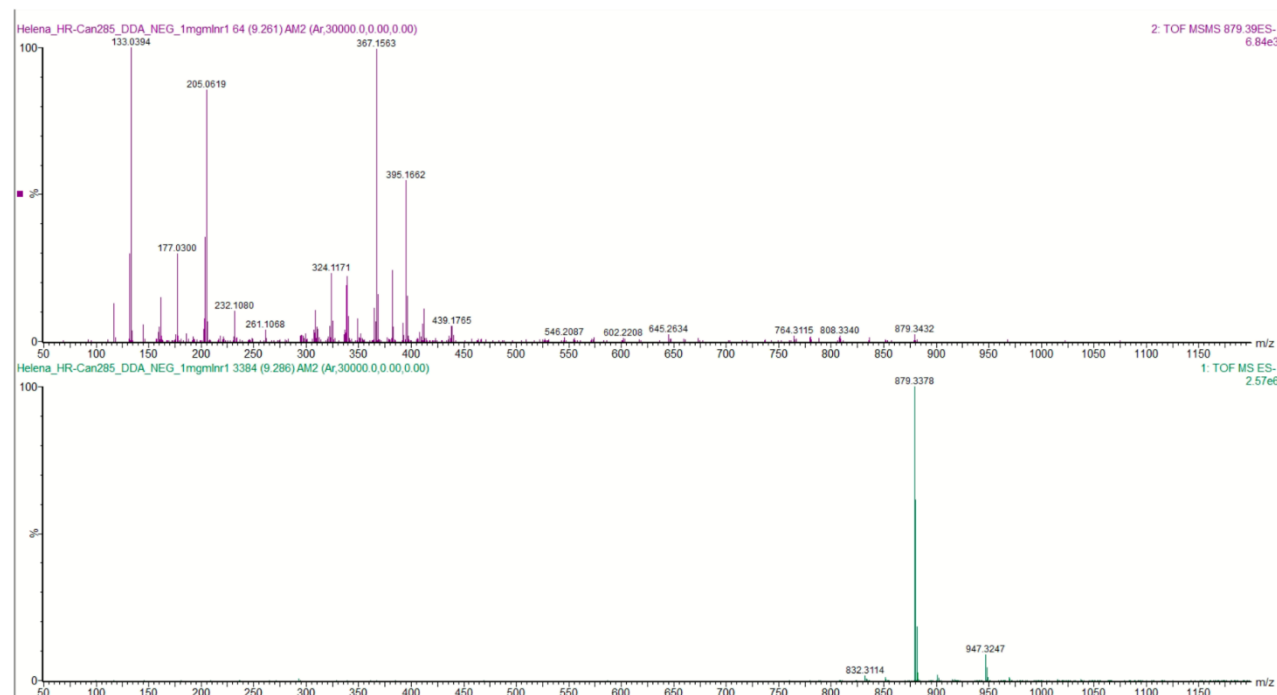


Figura 45. Espectros obtidos para o Composto 12, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 13

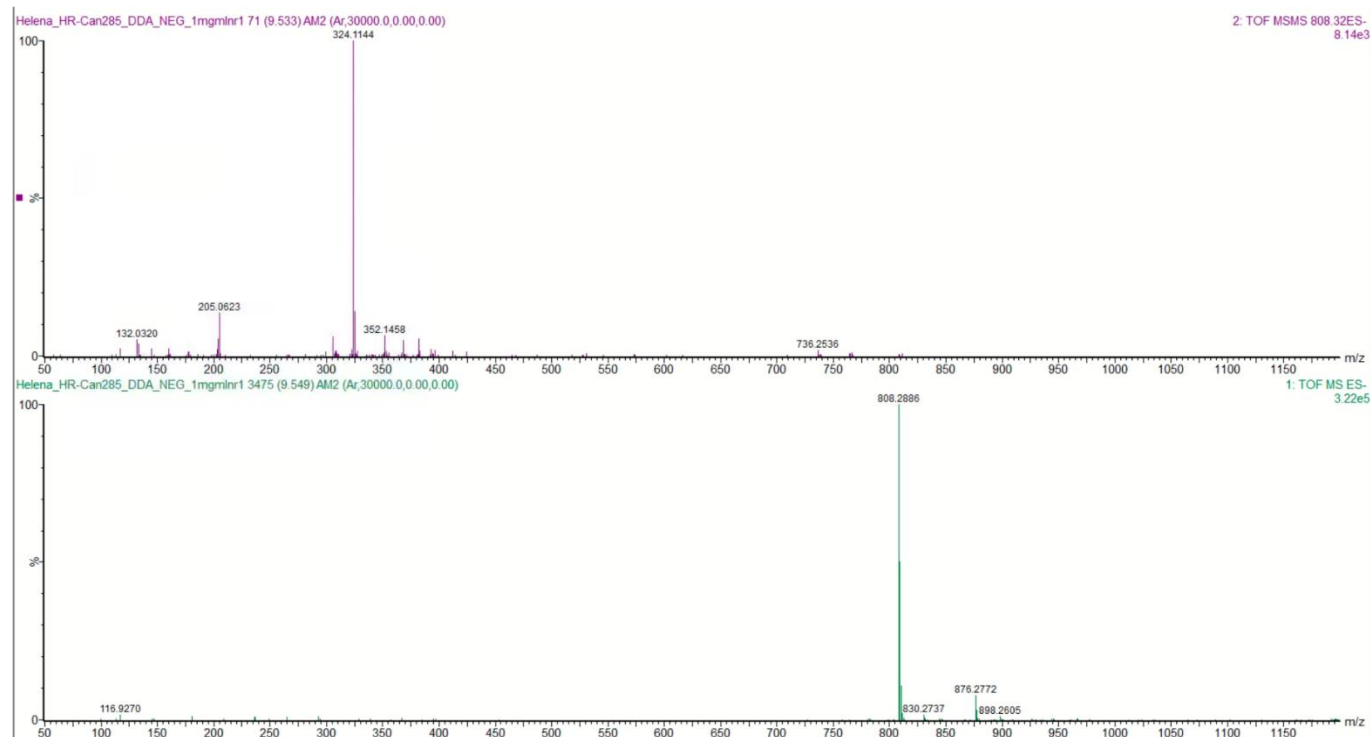
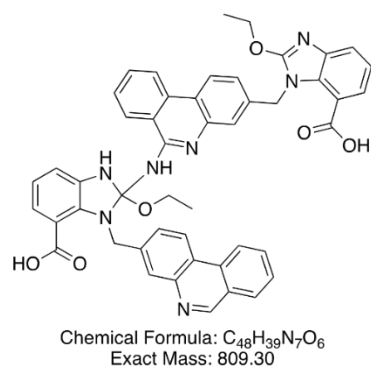
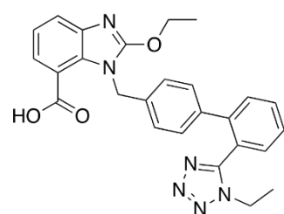


Figura 46. Espectros obtidos para o Composto 13, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 14



Chemical Formula: C₂₆H₂₄N₆O₃
Exact Mass: 468.19

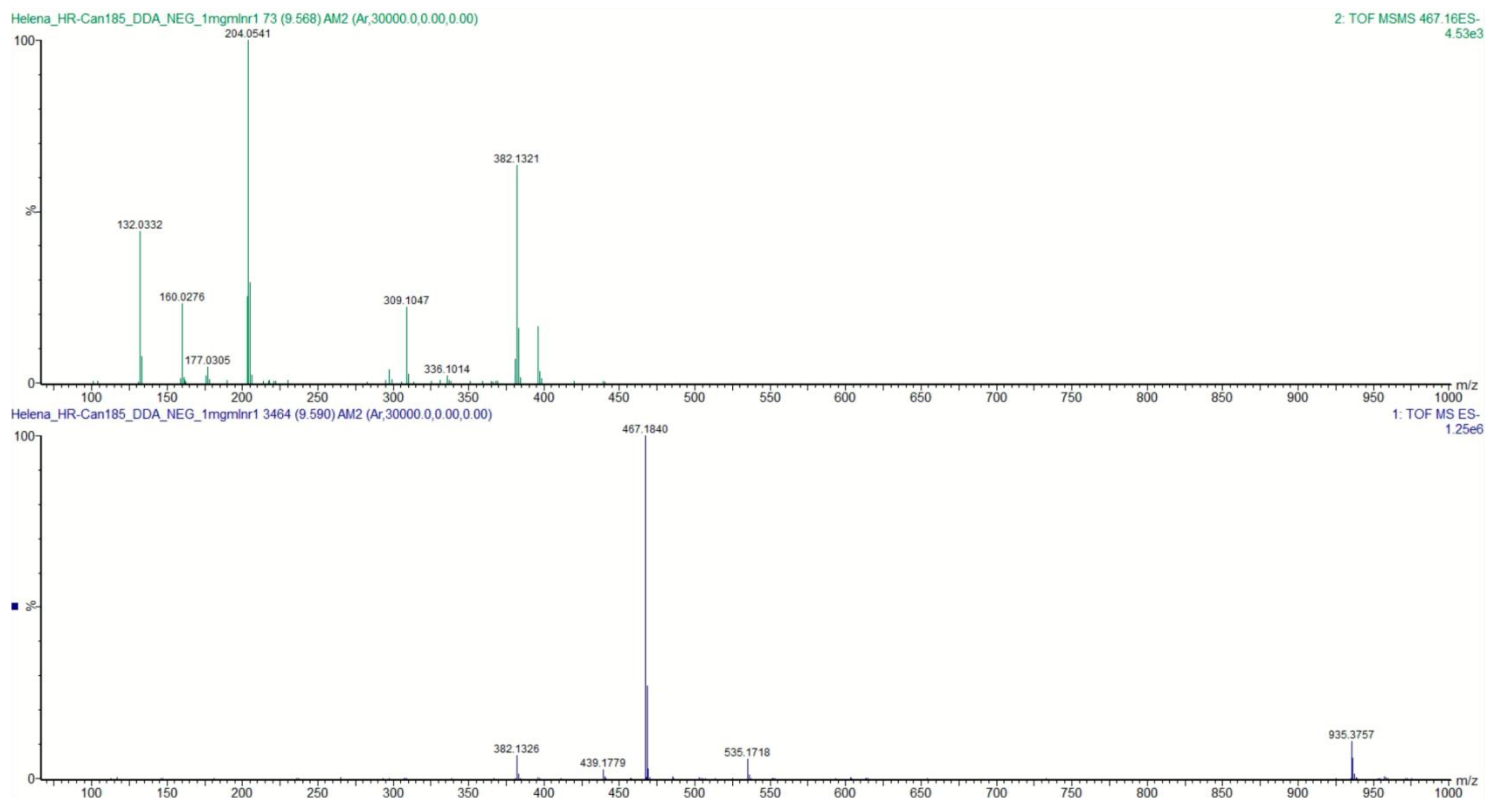


Figura 47. Espectros obtidos para o Composto 14, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

Compound 15

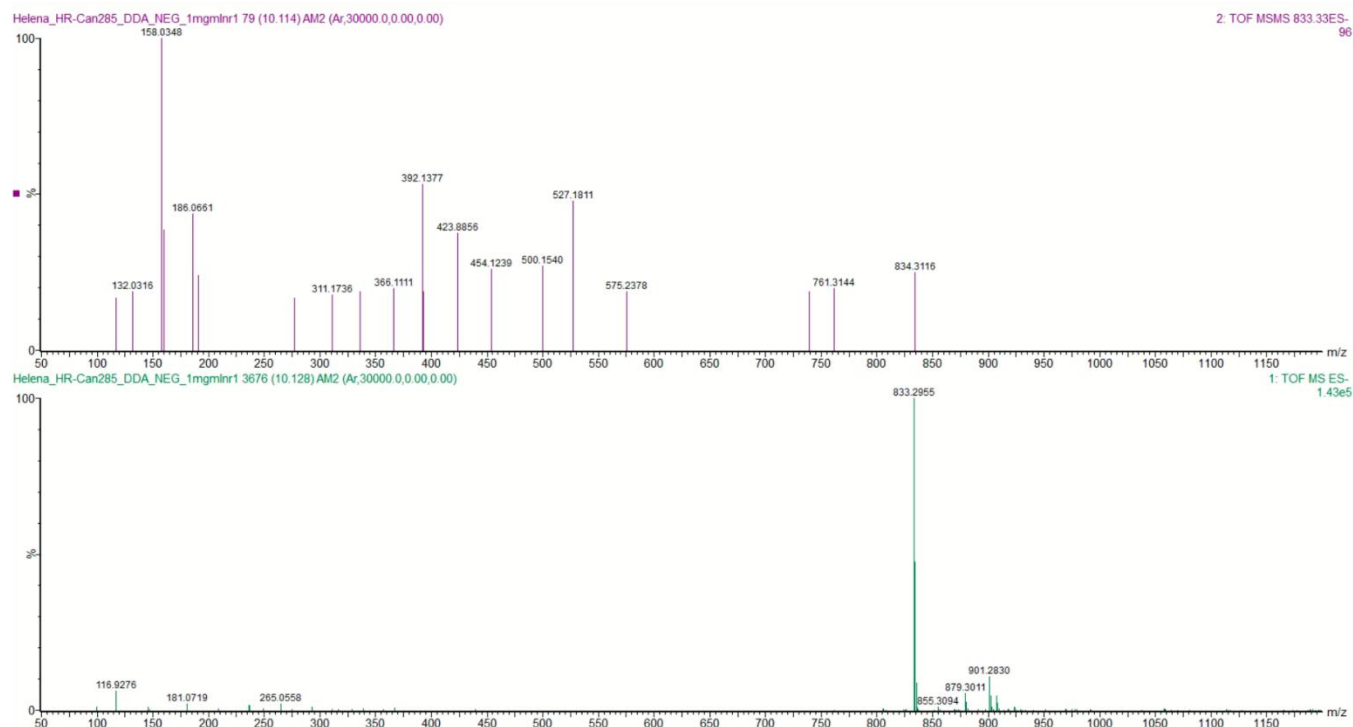
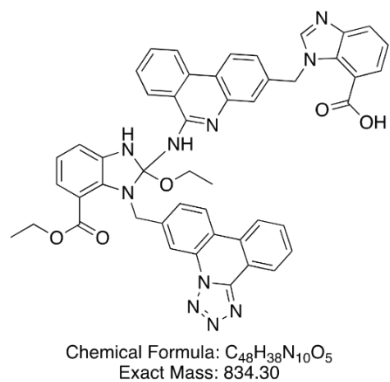
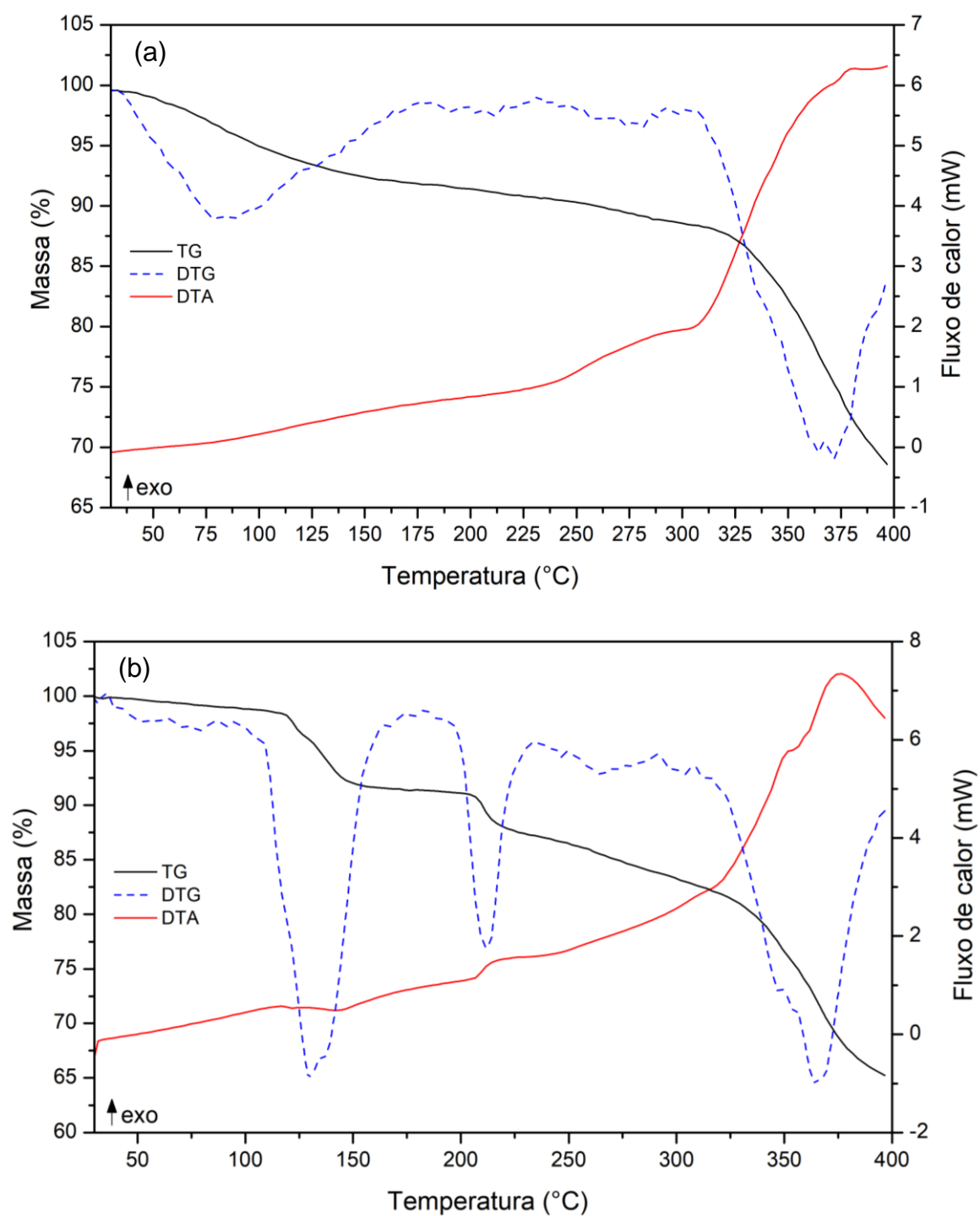
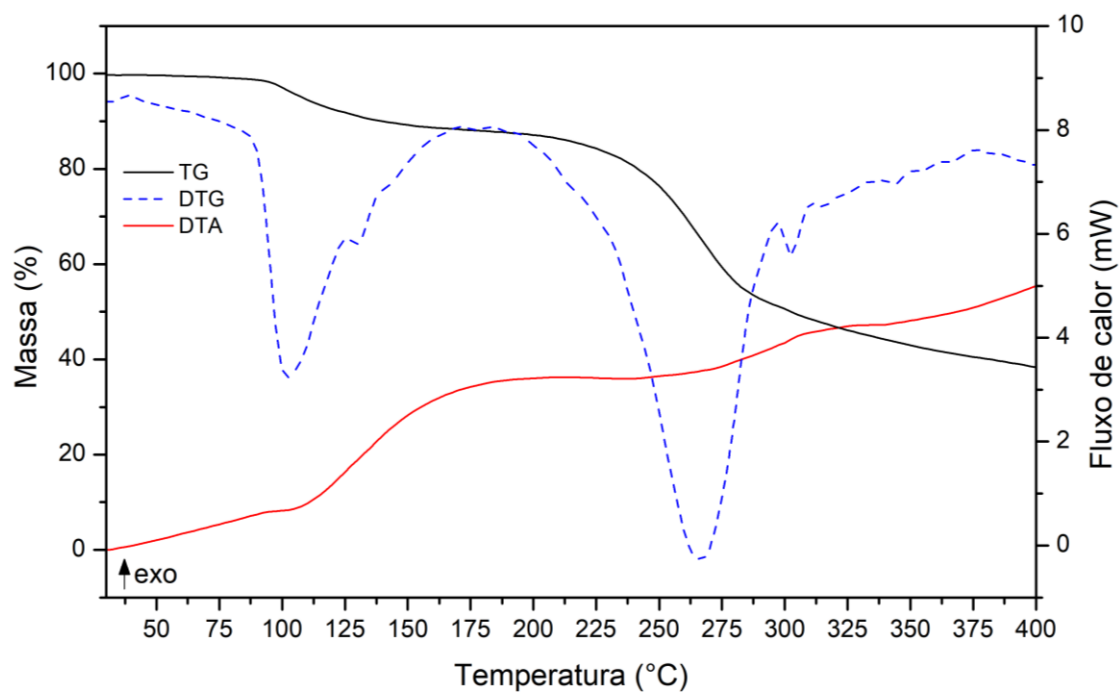
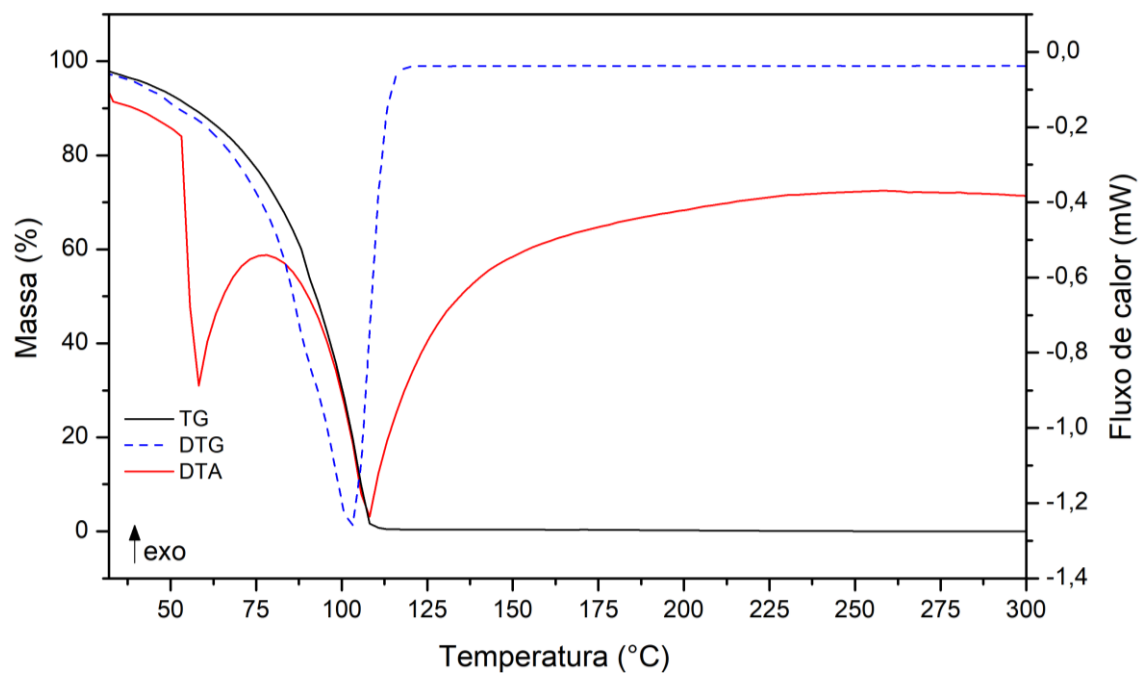


Figura 48. Espectros obtidos para o Composto 15, referentes as estruturas propostas formadas pelos produtos de decomposição da candesartana, quando decomposta até 185°C e 285°C. As estruturas são numeradas de acordo com os tempos de retenção obtidos (Figura 15).

APÊNDICE E – Curvas TG/DTG-DTA do sistema CAN:PABA (a) e CAN:PASA (b).**Figura 49.** Curvas TG/DTG-DTA dos sistemas CAN:PABA (a) e CAN:PASA (b).

APÊNDICE F - Curvas TG/DTG-DTA do sistema CAN:TRO na fração molar 0,50.**Figura 50.** Curvas TG/DTG-DTA do sistema CAN:TRO ($x_{\text{CAN}} = 0,50$).

APÊNDICE G - Curvas TG/DTG-DTA da coformador pirazina.**Figura 51.** Curvas TG/DTG-DTA da coformador pirazina.