



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

Carolina Torquetti

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DE COCRISTAL,
COAMORFOS E MISTURAS EUTÉTICAS DE VALSARTANA**

Bauru

2021

CAROLINA TORQUETTI

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DE COCRISTAL,
COAMORFOS E MISTURAS EUTÉTICAS DE VALSARTANA**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestra à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Química dos Materiais, sob a orientação do Prof. Dr. Flávio Junior Caires e coorientação do Dr. Éverton Carvalho dos Santos

BAURU

2021

Torquetti, Carolina
Torquetti, Carolina
Síntese mecanoquímica e caracterização de Cocrystal,
Coamorfo e Misturas Eutéticas de Valsartana /
Carolina Torquetti, 2021
69 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires
Coorientador: Dr. Éverton Carvalho dos Santos

Dissertação (Mestrado)- Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2021

1. 1. Valsartana. 2. Mistura Eutética. 3.
Cocrystal. 4. Coamorfo. 5. Análise Térmica. I.
Universidade Estadual Paulista. Faculdade de
Arquitetura, Artes e Comunicação. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de CAROLINA TORQUETTI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 26 dias do mês de outubro do ano de 2021, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE Mestrado de CAROLINA TORQUETTI, intitulada "*Síntese mecanoquímica e caracterização de Cocrystal, Coamorfos e Misturas Eutéticas de Valsartana*". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FLÁVIO JUNIOR CAIRES (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências UNESP Bauru, Dr. RICHARD PEROSA FERNANDES (Participação Virtual) do(a) Secretaria da Educação do Estado de São Paulo, Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / UNESP/Câmpus de Bauru. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. FLÁVIO JUNIOR CAIRES

AGRADECIMENTOS

Assim como todo trabalho requer esforços extras para que o resultado obtido seja o melhor possível, esse não foi diferente. Crises de ansiedade, pandemia, equipamentos em manutenção e agravamento da crise financeira da ciência fazem parte de cada palavra escrita. Mas não só as dificuldades fazem parte. Diversas pessoas e apoios estão presentes. E hoje, por meio deste, venho agradecer a todos que em meio essas turbulências ajudaram esse trabalho acontecer.

Primeiramente, faço parte de uma maioria, uma maioria que tem fé e esperanças. Essas duas fizeram com que a caminhada fosse mais suportável e leve. Obrigada Deus por estar ao meu lado.

Minha família, em especial meu “namorado” Lucas, meus pais Clarice e Luiz, minha irmã-amiga Renata, que durante toda a pós-graduação cuidaram de mim, mesmo que de longe, me incentivaram e aguentaram firme e forte todas as crises e longas conversas. A vocês, meu muito obrigada, pelo ombro/colo, abraços e principalmente me ouvir. Vocês são tão importantes para mim que não tenho palavras para descrever.

Agradeço também ao meu orientador, Flávio, por se manter ao meu lado esse tempo todo e ajudou, muitas vezes como ouvinte e conselheiro. Você foi um espelho. Obrigada por não desistir de mim e por toda paciência nesses mais de 6 anos.

Meu coorientador e amiguinho, Éverton, que pegou essa tarefa de me coorientar, foi a companhia no turno noturno no laboratório, ouviu, aconselhou e traduziu meus textos sem clareza mental. Muito obrigada por ter aceito o convite e por todas as risadas.

Aos meus companheiros de laboratório, principalmente a Amanda e Patrícia, por muitas vezes terem segurado a minha mão e me empurrado para frente, quando eu estava caindo ou perdida só de corpo presente. Sem vocês eu ainda estaria lá e esse trabalho não teria saído. Muito obrigada mesmo. E ao professor Fenelon por toda ajuda prestada nas análises e dúvidas esclarecidas.

Agradeço a POSMAT, em especial ao Luiz, por toda ajuda e orientações prestadas. E a FAPESP, CAPES e CNPq pelo incentivo financeiro e financiamento da pesquisa e por proporcionar não apenas o tão popular “pagar meus boletos”, mas também meu tratamento mental contra ansiedade, que pasmem, não é barato.

Posso não saber como expressar em palavras o quão grata sou a todos vocês, mas fica esse registro, pois foram e são muito importantes nessa jornada.

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese e caracterização de novas formas sólidas farmacêuticas de valsartana com alguns coformadores (ácido 2-picolínico, picolinamida, cafeína e N-metil-D-glucamina) visando a melhora na solubilidade desse fármaco. Após estudo dos precursores, foi realizada a síntese mecanoquímica, que consistiu na moagem do fármaco juntamente com os coformadores em um moinho de bolas, assistida por solvente etanol, na proporção de 1:1. As formas sólidas multicomponentes sintetizadas foram caracterizadas através de análise termogravimétrica e análise térmica diferencial simultâneas (TGA-DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difratometria de raios X pelo método em pó (DRXP) e espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV). Também foi realizado o estudo através do diagrama de fases binário (frações molares de 0, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 e 1) e estudo de variação do tempo de moagem e quantidade de solvente, quando necessário. Foram obtidas 2 misturas eutéticas (VAL-CAF/15 Hz e VAL-PCA/ 15 Hz), 2 coamorfo (VAL-PCA/ 30 Hz e VAL-NMDG/ 15Hz) e 1 cocrystal (VAL-PA/ 15 Hz), todos promissores para futuros estudos de solubilidade e taxa de dissolução.

Palavras chave: Valsartana, Mistura Eutética, Cocrystal, Coamorfo, Análise Térmica.

ABSTRACT

The present work presents the synthesis and characterization of new solid pharmaceutical forms of valsartan with some coformers (2-picolinic acid, picolinamide, caffeine and N-methyl-*D*-glucamine) to increase the improvement in the solubility of this drug. After studying the precursors, a synthesis was performed, which consisted of grinding the drug together with the coformers in a ball mill (mechanochemical method), assisted by ethanol, in a ratio of 1:1. The solid forms synthesized were studied through simultaneous thermogravimetric and differential thermal analysis (TGA-DTA), differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffraction (PXRD) and vibrational spectroscopy in the infrared region (IV). The study was also carried out through the binary phase diagram (molar fractions of 0, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 and 1) and a study of variation of grinding time and amount of solvent, when necessary. Two eutectic mixtures (VAL-CAF and VAL-PCA 15 Hz), 2 coamorphous (VAL-PCA 30 Hz and VAL-NMDG) and 1 cocrystal (VAL-PA) were displaced, all enabled for future studies of solubility and dissolution rate.

Keywords: Valsartan, Eutectic mixtures, Cocrystal, Coamorphous, Thermal Analysis.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Fórmula estrutural da valsartana com sinalização de carbono quiral (*).	19
Figura 2 – Representação esquemática de alguns dos possíveis síntons supramoleculares.	20
Figura 3 – Fórmula estrutural do ácido 2-picolínico.	22
Figura 4 – Fórmula estrutural da picolinamida.	22
Figura 5 – Fórmula estrutural da cafeína.	23
Figura 6 – Fórmula estrutural da N-Metil-D-Glucamina.	24
Figura 7 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana amorfa (VAL a), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana na fase amorfa moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL a/ 15Hz), valsartana amorfa moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL a/ 15Hz (EtOH)), valsartana amorfa moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL a/ 30Hz) e valsartana amorfa moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL a/ 30Hz (EtOH)).	32
Figura 8 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana amorfa (VAL a), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana na fase amorfa moída em 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL a/ 15Hz), valsartana amorfa moída em 15 Hz por 30 min com etanol (VAL a/ 15Hz (EtOH)), valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL a/ 30Hz) e valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min com etanol (VAL a/ 30Hz (EtOH)).	34
Figura 9 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana amorfa (VAL a), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 15Hz), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 15Hz (EtOH)), valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 30Hz) e valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 30Hz (EtOH)).	36
Figura 10 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana amorfa (VAL a), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 15Hz), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 15Hz (EtOH)), valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 30Hz) e valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 30Hz	

(EtOH)).....	37
Figura 11 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL) e ácido 2-picolínico (PCA).....	40
Figura 12 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL) e ácido 2-picolínico (PCA).....	41
Figura 13 – IV da valsartana recristalizada (VAL), da valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 µL) e e ácido 2-picolínico (PCA).....	44
Figura 14 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 µL) e ácido 2-picolínico (PCA).....	45
Figura 15 – Diagrama de fases binário do sistema VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 µL.....	47
Figura 16 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-picolinamida moída a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL) e picolinamida (PA).....	48
Figura 17 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-picolinamida moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL) e picolinamida (PA).....	49
Figura 18 – Diagrama de fases binário do sistema VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL.....	51

Figura 19 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-cafeína moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL) e cafeína (CAF).....	52
Figura 20 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-cafeína moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL) e cafeína (CAF).....	53
Figura 21 – Diagrama de fases binário do sistema VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL.....	55
Figura 22 – DRXP (A) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 µL) e N-metil- <i>D</i> -glucamina (NMDG) e IV (B) dessa e valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moídas a 15 Hz por 15 min com 51 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moídas a 15 Hz por 15 min com 101 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moídas a 15 Hz por 60 min com 54 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moídas a 15 Hz por 60 min com 106 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 µL).....	56
Figura 23 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL) valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 51 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 101 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moído a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 54 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 µL), valsartana-N-metil- <i>D</i> -glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 106 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 µL), N-Metil- <i>D</i> -Glucamina (NMDG).....	57

Lista de Tabelas

- Tabela 1** – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana amorfa (VAL a), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana na fase amorfa moída em 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL a/ 15Hz), valsartana amorfa moída em 15 Hz por 30 min com etanol (VAL a/ 15Hz (EtOH)), valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL a/ 30Hz) e valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min com etanol (VAL a/ 30Hz (EtOH)).....35
- Tabela 2** – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana amorfa (VAL a), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 15Hz), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 15Hz (EtOH)), valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 30Hz) e valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 30Hz (EtOH)).....38
- Tabela 3** – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 µL) e ácido 2-picolínico (PCA).....42
- Tabela 4** – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-picolinamida moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL) e picolinamida (PA).....50
- Tabela 5** – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-cafeína moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL) e cafeína (CAF).....54
- Tabela 6** – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-N-metil-D-glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 51 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL), valsartana-N-metil-D-glucamina moído a 15

Hz por 15 min com 101 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 54 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 106 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 µL), N-metil-*D*-glucamina (NMDG).....58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Formas sólidas farmacêuticas	16
1.2 Um pouco sobre a valsartana	18
1.3 A escolha de coformadores e contra-íons	20
1.3.1 Ácido 2- picolínico	21
1.3.2 Picolinamida	22
1.3.3. Cafeína	23
1.3.4 N-metil-D-glucamina	24
1.4 A síntese	25
1.4.1 A escolha do solvente	26
1.5 Caracterização	27
1.6 Diagramas de fases binário	28
2 OBJETIVOS	28
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	29
3.1 Materiais	29
3.2 Métodos	29
3.2.1 Obtenção da valsartana cristalina	29
3.2.2 Síntese das formas sólidas	29
3.2.3 Análise termogravimétrica e análise térmica diferencial simultânea (TGA-DTA)	30
3.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	30
3.2.5 Difratoograma de raios X em pó (DRXP)	30
3.2.6 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)	30
3.2.7 Diagrama de fases binário	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 Análise do efeito do solvente e frequência na moagem da Valsartana	31
4.2 Estudos dos sistemas sintetizados	39
4.2.1 Sistema valsartana-ácido 2-picolínico (VAL-PCA)	40
4.2.2 Sistema valsartana-picolinamida (VAL-PA)	47
4.2.3 Sistema valsartana-cafeína (VAL-CAF)	51
4.2.4 Sistema valsartana-N-metil-D-glucamina (VAL-NMDG)	55

5 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
APÊNDICE A – FIGURAS ADICIONAIS.....	68

1 INTRODUÇÃO

A farmacologia, no início do século XIX, sofreu uma revolução com o desenvolvimento da química orgânica, levando à introdução de substâncias sintéticas análogas ao seu composto-protótipo – composto farmacologicamente ativo original. Já na segunda metade do século XX, houve o aumento da compreensão da química dos estados patológicos, das estruturas e processos biológicos, proporcionando uma visão mais clara sobre a distribuição dos fármacos pelo corpo, assim como de seu transporte por membranas, modo de ação e metabolismo (KATZUNG, 2005; THOMAS, 2012).

Atualmente, a farmacologia classifica o desenvolvimento de um novo fármaco em fases farmacológicas: farmacêutica, farmacodinâmica e farmacocinética. A fase farmacêutica está relacionada ao fármaco: (1) a forma de dosagem, que pode ser líquida, sólida ou semilíquida e (2) via de administração, que pode ser de rota parenteral (evitam o trato gastrointestinal) ou enteral (absorvidas no trato gastrointestinal). Como exemplos, na primeira temos injeções musculares, subcutâneas e intravenosas, além de sprays nasais e inaladores. Já na segunda, temos os fármacos administrados via oral, retal e sublingual. Ambas também estão relacionadas ao uso de excipientes, uma vez que esses podem alterar as propriedades físico-químicas e proporcionar diferentes funções na rota e forma de dosagem (THOMAS, 2012).

A fase farmacodinâmica está relacionada à relação entre fármaco e seu alvo, ou seja, toda a ação do fármaco no organismo. Nessa fase, é estudado o local de ação que o fármaco irá inibir ou estimular o processo biológico e como esse fármaco irá interagir com o ele, sendo que essa interação a responsável por essas mudança e potência da resposta terapêutica. A interação pode ser reversível – resultado de interações como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals – e irreversível – resultado de ligações covalentes (KATZUNG, 2005; THOMAS, 2012).

Já a fase farmacocinética, é fase que estuda os parâmetros do fármaco desde sua administração até seu local de ação. Ela inclui a Absorção, a Distribuição, o Metabolismo e a Eliminação (ADME) do fármaco, sofrendo influências de muitos fatores, como a solubilidade e taxa de dissolução, sendo esse um primeiro um fator muito importante na absorção, distribuição e eliminação de um fármaco. Tal importância dá-se ao fato de que a água ser o principal constituinte de toda a matéria viva, atuando como solvente inerte em numerosas reações biológicas, influenciando diretamente na atividade metabólica. Ainda, para que o organismo de um ser vivo normalmente, pelo menos 65 % de cada célula deve ser composta por água. Dessa forma, tanto a solubilidade, quanto a ionização de fármacos, juntamente com o equilíbrio entre os grupos polares (hidrofílico) e apolares (hidrofóbicos), influenciam na

facilidade de absorção através das membranas celulares, assim como no seu transporte desde a administração até o local de ação (THOMAS, 2012).

Ainda, é documentado que mais de 92 % dos fármacos listados na Farmacopeia dos Estados Unidos e mais de 40 % dos fármacos recém-descobertos apresentam baixa solubilidade aquosa (BRAHMANKAR; JAISWAL, 2009; LAKSHMI, *et al.*, 2012; LÓPEZ, 2015). Isso resulta em uma absorção inadequada e variável desses fármacos (DUBIN, 2006; HAUSS, 2007), assim como, na dificuldade para que atinjam a concentração máxima na circulação sistêmica necessária à resposta farmacológica (BRAHMANKAR; JAISWAL, 2009).

Uma das principais vias de administração de um fármaco é a via oral, na qual, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutics Classification System - BCS*) os principais fatores que a afetam são a solubilidade em água e permeabilidade (RANG *et al.*, 2007, LÓPEZ, 2015). Dessa forma, um objetivo importante no aprimoramento de fármacos é aumentar sua solubilidade e a taxa de dissolução, sem que a sua estrutura química seja alterada e ela permaneça estável (LÓPEZ, 2015).

Nesse contexto, iniciando o aprofundamento do tema, esse trabalho apresenta a síntese (Seção 1.4) e caracterização (Seção 1.5 e 1.6) de novas formas sólidas farmacêuticas (Seção 1.1) da valsartana (Seção 1.2), com alguns coformadores (Seção 1.3).

1.1 Formas sólidas farmacêuticas multicomponente

Dentre os tipos de formas sólidas, existem aquelas que são constituídas por um único componente ou mais de um componente (multicomponente). De modo geral, formas sólidas de único componente ocorrem por alterações em sua estrutura intermolecular, por exemplo polimorfos, que apresentam estrutura cristalina diferenciadas entre si, ou amorfos, que não apresentam ordenamento estrutural a longo alcance (SATHISARAN; DALVI, 2018).

As formas sólidas multicomponentes ocorrem a partir da associação de dois ou mais compostos diferentes, sendo um deles, pelo menos, de interesse farmacêutico. Tais formas multicomponentes são classificadas de acordo com as suas interações intermoleculares e organização estrutural, podendo ocorrer na forma de cocristais, sais, solvatos/hidratos, polimorfos de cocristais, coamorfos e soluções sólidas contínuas ou descontínuas/eutéticas. (SATHISARAN; DALVI, 2018). As propriedades físico-químicas de um dado API (do inglês, *Active Pharmaceutical Ingredients*) podem variar consideravelmente em cada uma dessas formas sólidas. Sendo assim, uma abordagem amplamente adotada para alterar as propriedades físico-químicas de fármacos que são utilizados no estado sólido é a sua transformação em uma

forma sólida que apresente propriedades mais adequadas à sua aplicação (GALEGO, 2014, VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017).

O método mais tradicional utilizado para melhorar a solubilidade fármacos é o de formação de sais, sendo também a forma de mais da metade dos fármacos comercializados. (SATHISARAN; DALVI, 2018). De acordo com a IUPAC, sais são compostos químicos constituídos pela união de cátions e ânions (CHERUKUVADA, ROW, 2014). Nesse contexto, formados devido à ligação de hidrogênio intermolecular ocasionada pela transferência de prótons entre grupos funcionais ionizáveis. Se tratando de API e coformadores, a formação de um sal ocorre quando o API ou coformador é ionizável e há a transferência de próton de um ácido para uma base, formando um composto iônico (SATHISARAN; DALVI, 2018).

Outra forma sólida amplamente utilizada na indústria farmacêutica são os solvatos. Aproximadamente 30% dos compostos da Farmacopeia Europeia pertencem a essa forma sólida. Entretanto, alguns cuidados devem ser tomados em sua síntese para que seu uso seja apropriado devido à toxicidade de muitos solventes, exceto hidratos e ocasionalmente etanoatos. Os solvatos/hidratos podem ser definidos como compostos sólidos que possuem moléculas de solvente em sua estrutura cristalina (AAKEROY *et al.*, 2007, ÉVORA, 2015).

Cocristais farmacêuticos são materiais cristalinos compostos por duas ou mais moléculas diferentes em uma relação estequiométrica definida. Quando juntas, essas moléculas são unidas por interações intermoleculares reversíveis, como ligação de hidrogênio e as forças de Van der Waals, de modo a constituírem uma rede cristalina (LARA-OSHOA; ESPINOSA-PÉREZ, 2007, VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017, US, 2018).

Outra forma sólida multicomponente são os eutéticos ou misturas eutéticas, que podem ser vistos como um conglomerado de soluções-sólidas, que não tem estrutura cristalina contínua (CHERUKUVADA; NANGIA, 2014, CHERUKUVADA, GURU ROW, 2014). Do ponto de vista da termodinâmica, misturas eutéticas são aquelas que possuem o menor ponto de fusão possível em relação a seus precursores. Eles podem ser formados por uma molécula de API e pelo menos uma outra molécula, então chamada de coformador. Coformadores são compostos que apresentam possíveis sítios de interação com o API, devendo ser seguros e não causar nenhum dano ao organismo. Uma prática comum é o uso de coformadores que fazem parte dos GRAS (*Generally Recognized as Safe*), ou seja, a lista de compostos reconhecidos como sendo seguros (GENERALLY, 2021).

Em uma mistura eutética, quando dois sólidos são moídos juntos, a formação da solução-sólida pode ocorrer devido ao calor gerado durante a moagem. Um ponto quente pode

surgir e ser suficiente para induzir a fusão local dos reagentes sólidos envolvidos e a estabilidade da solução-sólida formada fica por conta das forças de adesão e coesão (TELLA *et al.*, 2017, SATHISARAN; DALVI, 2018). Dessa forma, a ligação entre moléculas diferentes ocorre por meio da força de adesão não-covalente, uma vez que essa é responsável pela ligação das moléculas do líquido à superfície do sólido quando estes estão em contato direto. Já a ligação entre moléculas com estruturas semelhantes se dá pela força de coesão, que é responsável pela ligação e união entre as moléculas do líquido, como, por exemplo, em duas gotas de coformador líquido. Comparando essas duas forças, em uma mistura eutética, a força de adesão é mais fraca do que a força de coesão (SATHISARAN; DALVI, 2018).

Por fim, um outro grupo de interesse farmacêutico é dos sólidos coamorfos, que são muito utilizados para aumentar a biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos visando a melhora na solubilidade aquosa de um API. São estabilizados por interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e ligações π - π , entre as moléculas do API com o coformador, sendo este último geralmente de massa molecular baixo. Coamorfos apresentam características físico-químicas temperatura de transição vítrea (T_g) entre as temperaturas de transição vítrea de seus precursores, além de poderem ocorrer sem uma estequiometria bem definida e ter estabilidade térmica inferior à de seus precursores. Ademais, segundo a literatura, misturas eutéticas e coamorfos podem ser considerados sub-produtos da cocrystalização (SATHISARAN; DALVI, 2018).

1.2 Um pouco sobre a valsartana

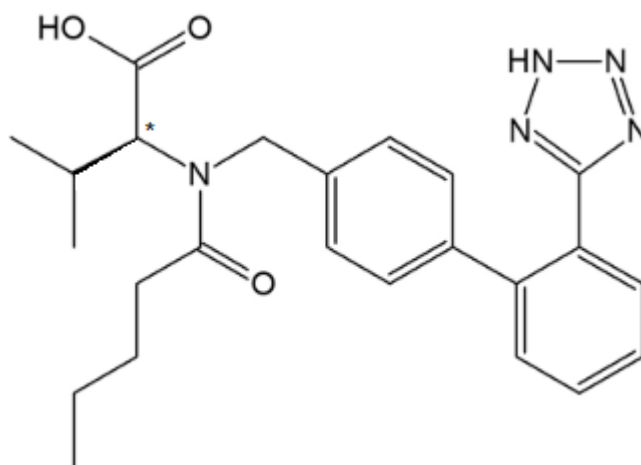
A valsartana é um princípio ativo que age bloqueando os receptores AT_1 da angiotensina II (BRAs). Tais compostos são amplamente utilizados no tratamento de doenças como hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética (HUSAIN *et al.*, 2011).

Os primeiros compostos análogos à angiotensina II foram desenvolvidos em 1970, porém não tiveram aceitação clínica por serem apenas por via intravenosa e possuírem atividade antagonista parcial (CARVALHO *et al.*, 2005). Já os primeiros relatos de derivados imidazólicos não peptídicos com propriedades antagonistas à angiotensina II ocorreu em 1982. Tais compostos apresentaram resultados terapêuticos iniciais negativos, ocasionando o encerramento de seu processo de desenvolvimento. Contudo, eles formaram a base para o desenvolvimento da losartana, o primeiro da classe dos BRA (precisamente os sartanas), que são compostos tetrazólicos não peptídico. Atualmente já foram introduzidos no mercado, além

da losartana, a irbesartana, candesartana cilexetila, olmesartana, tasosartana, valsartana, eprosartana e telmisartana (SILVA, 1999, BAJERSKI, 2010), sendo a losartana e valsartana os primeiros a serem comercializados (KATZUNG, 2005).

Aprovada em 1996 pelo FDA, a valsartana (Figura 1) é o ácido 3-metil-2-[pentanoil-[[4-[2-(2H-etrazoil-5-il)fenil]fenil]metil]amino]-butanóico, de fórmula molecular $C_{24}H_{29}N_5O_3$, e de massa molar de 435,519 g/mol (SAYDAM; TAKKA, 2007, SIDDIQUI *et al.*, 2011, CHOWDARY; SHANKAR; KUMAR, 2014; SRI, *et al.*, 2015, EKAWA, *et al.*, 2018). Inicialmente foi desenvolvida pela Novartis e comercializada como Diovan® faturando em 2010, em todo o mundo, US \$ 6 bilhões em vendas, sendo classificado como o medicamento mais vendido no planeta (KAITIN; HEALY, 2000, SIDDIQUI *et al.*, 2011). Pode ser utilizado no tratamento de hipertensão, a hipertensão sistólica isolada, a hipertrofia ventricular esquerda e a nefropatia diabética, além do tratamento alternativo para insuficiência cardíaca, disfunção sistólica, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana (VAKA; PARTHIBAN, 2017).

Figura 1 – Fórmula estrutural da valsartana com sinalização de carbono quiral (*).



Fonte: Adaptado de Ekawa, B. *et al.*, 2018, p. 300.

De forma geral, a classe dos BRA apresenta baixa biodisponibilidade oral (< 50 %), com exceção o irbesartan (70 %) (CARVALHO *et al.*, 2005, BAJERSKI, 2010). Com uma biodisponibilidade oral de 23 %, a valsartana é rapidamente absorvida após a administração oral, sendo relatada como de pouco a moderadamente solúvel em água e solúvel em etanol, metanol e acetonitrila (DIXIT; RAJPUT; PATEL, 2010, SIDDIQUI *et al.*, 2011). Por apresentar solubilidade em água baixa à moderada, a valsartana é classificada como classe II no BCS (CHOWDARY; SHANKAR; KUMAR, 2014). As concentrações plasmáticas máximas

são atingidas em 2-4 h após uma dose oral, ligando-se a proteínas plasmáticas em 94-97 % com tempo de meia-vida de eliminação relatada na faixa de 6 a 9 horas, sendo ligeiramente metabolizada em um único metabólito (M1) chamado valeril 4-hidroxi valsartan, um metabólito que não apresenta atividade farmacológica, e eliminada principalmente inalterada na bÍlis (<80 %) e na urina (20 %) (SAYDAM; TAKKA, 2007, DIXIT; RAJPUT; PATEL, 2010, SIDDIQUI *et al.*, 2011, VAKA; PARTHIBAN, 2017).

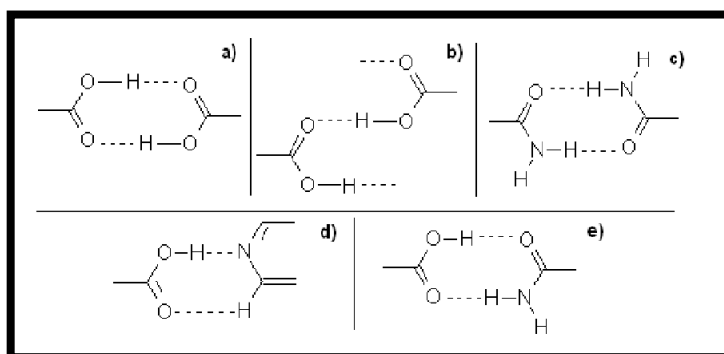
1.3. A escolha de coformadores e contra-íons

A síntese de formas sólidas multicomponentes depende da escolha adequada dos coformadores e/ou contra-íons, que devem se adequar a alguns critérios de seleção. Primeiramente, devem ser escolhidas moléculas que sejam geralmente reconhecidas como seguras (GRAS) pelo FDA, isto é, uma substância inofensiva, podendo ser uma molécula farmacologicamente ativa ou não (VIGLIO; CHIEROTTI; GOBERTO, 2017, ROBERTS; HAIGHTON, 2016, ÉVORA, 2015).

Em seguida, são escolhidas moléculas de massa molecular inferior em relação à massa molecular do API, uma vez que tais moléculas podem difundir-se na rede cristalina do API e facilitar a geração de diferentes formas sólidas (SATHISARAN; DALVI, 2018).

Frequentemente, com base na engenharia de cristais, a escolha do coformador é baseada na análise de possíveis síntons supramoleculares a serem formados entre as moléculas envolvidas (ÉVORA, 2015). De acordo com os grupos funcionais envolvidos, esses síntons supramoleculares são divididos em heterosíntons (Figura 2d e 2e), formados por grupos funcionais diferentes, e homosíntons (Figura 2a, 2b e 2c), formados por grupos funcionais iguais, como representado na Figura 2 (FORTE, 2010, ÉVORA, 2015, SATHISARAN; DALVI, 2018).

Figura 2 – Representação esquemática de alguns dos possíveis síntons supramoleculares



Fonte: Adaptado de Forte, 2010, p.16.

Essa abordagem sugere que determinados grupos funcionais na estrutura do coformador beneficia a formação de uma nova forma sólida, quando complementar aos grupos funcionais do API. Tais grupos podem ser classificados por ordem decrescente de probabilidade de formação (ÉVORA, 2015), sendo: heterosíntons ácido-N_{aromático} > homosíntons ácido-ácido > heterosíntons ácido-amida > homosíntons amida-amida.

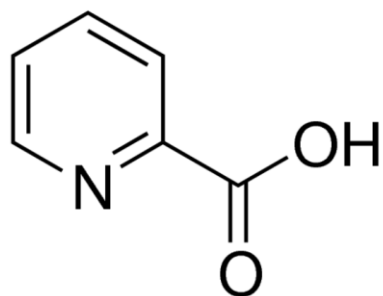
Uma outra abordagem no planejamento da síntese de formas sólidas multi-componentes é análise do ΔpK_a , sendo esta utilizado para avaliar a possibilidade de formação de cocristais ou sais. Valores de pK_a indicam a capacidade de um ácido liberar um próton (SATHISARAN; DALVI, 2018). Segundo o FDA, a formação de cocrystal pode ocorrer se $\Delta pK_a = pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido}) < 1$, e a formação de sal para $\Delta pK_a > 1$. Já a Agência Europeia de Medicamentos – EMA, indica os limites habituais encontrados na literatura, sendo inconclusiva a formação de sal e cocrystal em valores de ΔpK_a entre 0 e 3 (ÉVORA, 2015). Assim, para EMA valores negativos de ΔpK_a é esperada a formação de um cocrystal, enquanto que acima de 3, de um sal (SATHISARAN; DALVI, 2018).

Dessa forma, levando em conta essas considerações, os coformadores utilizados nesse trabalho foram o ácido 2-picolínico (Seção 1.3.1), picolinamida (Seção 1.3.2), cafeína (Seção 1.3.3) e N-metil-D-glucamina (Seção 1.3.4), respectivamente.

1.3.1 Ácido 2- picolínico

Usualmente conhecido como ácido 2-picolínico (PCA), o ácido piridina 2-carboxílico, de massa molar igual a 123,11 g mol⁻¹, é um composto derivado da piridina que apresenta em seu anel um grupo ácido carboxílico na posição 2, como representado na Figura 3. De origem natural formado como produto da degradação do triptofano, o ácido 2-picolínico é considerado um fármaco barato e seguro com atividade quelante para íons metálicos (TOMIOKA; SHIMIZU; TATANO, 2007, CAI, *et al.*, 2006, NASCIMENTO *et al.*, 2016). O interesse pelo ácido 2-picolínico também se dá devido à capacidade do grupo o-carboxílico formar anéis de 5 membros intramoleculares de O-H...N, sendo empregado em diversas aplicações farmacológicas, como antiviral, antimicrobiano, inibidor de HIV-1, entre outras (TOMIOKA; SHIMIZU; TATANO, 2007, FERNANDEZ-POL; KLOS; HAMILTON, 2001, RAMAUTAR *et al.*, 2012, NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Figura 3 – Fórmula estrutural do ácido 2-picolínico.



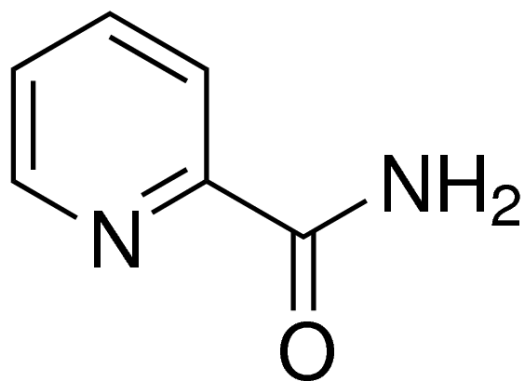
Fonte: SIGMA-aldrich. 2-picolinic acid, 2021.

O PCA foi escolhido como um dos coformadores desse trabalho, pois, teoricamente, apresenta a possibilidade de formação de homosíntons e heterosíntons com a valsartana, massa molar inferior a ela e é classificado como seguro.

1.3.2 Picolinamida

A picolinamida (PA) (Figura 4) ou 2-piridina-carboxamida (massa molar = 122,12 g mol⁻¹) é um isômero bioativo da piridinacarboxamida, presente em muitos processos biológico importantes, como produção de energia, síntese de colesterol esteróides e ácidos graxos, transdução de sinal e manutenção do genoma, inibição da poli (ADP-ribose) sintetase, dentre outros. Além disso, possui uso terapêutico no tratamento e prevenção de diabetes, osteoartrite, câncer, entre outros (BORBA *et al.*, 2009). Com 2 polimorfos conhecidos desde a década de 60: (1) a picolinamida comercial (ou polimorfo II) contém uma molécula de picolinamida na célula unitária e (2) o polimorfo I cristaliza com duas moléculas em uma célula monoclinica (SKORUPSKA; JEZIORNA; POTRZEBOWSKI, 2016).

Figura 4 – Fórmula estrutural da picolinamida.



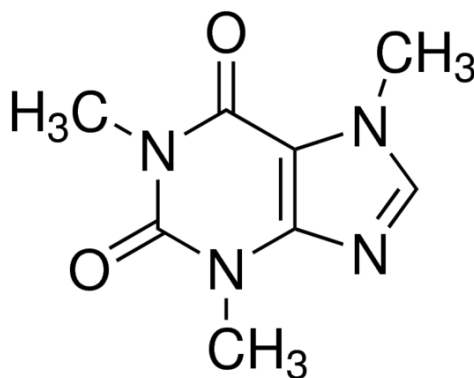
Fonte: SIGMA-aldrich. Picolinamide, 2021.

A PA apresenta a possibilidade de formação de heterosíntons com a valsartana, massa molar inferior a ela e é classificado como seguro, sendo escolhida, assim, como um coformador.

1.3.3. Cafeína

A cafeína (CAF) (Figura 5), também conhecida como 1,3,7-trimetilxantina e 1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6 (3H, 7H)-diona, massa molar igual a $194,19 \text{ g mol}^{-1}$, é um alcalóide da classe das metilxantinas encontrada naturalmente em mais de 60 espécies de plantas, como café, cacau e feijão e em ampla variedade de alimentos e bebidas, como chá, refrigerante, chocolate e bebidas energéticas. Também pode ser encontrada em medicamentos controlados, como analgésicos, anti-histamínicos, pílulas dietéticas e estimulantes da atividade psicofísica, entre outros. Atualmente, a cafeína é considerada a substância psicológica coestimulante e analéptico mais popular, estando presente em 75% das bebidas não alcoólicas consumidas. Isso se dá ao fato de atuar como um estimulante do sistema nervoso central em humanos para manter o estado de alerta. Além disso, a cafeína possui grande relevância farmacêutica, sendo usada principalmente como estimulante cardíaco, cerebral e respiratório e como diurético, que alternativamente também potencializa a ação de certos analgésicos usados para tosse, resfriado e dor de cabeça (AO *et al.*, 2015; EBRAHIMZADEH *et al.*, 2021; BACHMANN, *et al.* 2021; CASTILLO, *et al.*, 2021).

Figura 5 – Fórmula estrutural da cafeína.



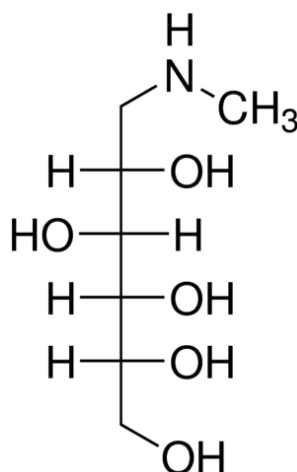
Fonte: SIGMA-aldrich. Caffeine, 2021.

Por apresentar possível de formação de heterosíntons com a valsartana, massa molar inferior a ela e ser classificada como segura, a CAF, foi escolhida como um dos coformadores nesse trabalho.

1.3.4 N-Metil-D-Glucamina

A N-metil-D-glucamina (NMDG), também conhecida como 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol e meglumina (Figura 6), massa molar igual a $195,21 \text{ g mol}^{-1}$, é formada por uma amina secundária e uma porção de sorbitol. Recentemente, Zaini *et al.* (2019) utilizou tal molécula na síntese de um cocrystal com ácido mefenâmico. E Zhang *et al.* (2020), também a utilizou com hidroxipropil- β -ciclodextrina, para a obtenção de uma dispersão sólida ternária de olmesatan medoxomil.

Figura 6 – Fórmula estrutural da N-Metil-D-Glucamina.



Fonte: SIGMA-aldrich. N-Methyl-D-glucamine.

Características como, possível formação de heterosíntons com a valsartana, massa molar inferior a ela e ser classificada como segura, proporcionaram a NMDG ser escolhida como um dos coformadores nesse trabalho.

1.4 A Síntese

A síntese de novas formas sólidas farmacêuticas ocorre, geralmente, por métodos em solução ou em estado sólido. Os métodos em solução abrangem a evaporação à temperatura ambiente, resfriamento rápido e resfriamento lento da solução saturada a quente. Esses métodos consistem em misturas de quantidade equimolares do API e coformador (ou contra-íon) em um

solvente adequado, de modo que as novas formas sólidas são obtidas através da evaporação do mesmo (SEKHON, 2009, FUCKE *et al.*, 2012, LÓPEZ, 2015). Além desses, podem ser encontradas na literatura outras estratégias de sínteses baseadas em solvente, como síntese assistida por ultrassom, conversão de pasta ou transformação de fases mediada por solvente e geração de cocristais a partir de umidade (SATHISARAN; DALVI, 2018).

Considerado um novo campo da química verde, no método mecanoquímico reações no estado sólido podem ser realizadas na ausência (*neat grinding*, NG) ou na presença de pequenas quantidades de solvente (*liquid assisted grinding*, LAG) a fim de mediar a transformação dessa mistura. Trata-se de uma abordagem atrativa, simples, ecológica e altamente reprodutiva (BLAGDEN *et al.*, 2007; WEYNA *et al.*, 2009; SHAN *et al.*, 2002; LIN; WU; LIN, 2014; FRIŠČIĆ *et al.*, 2009).

1.4.1 A escolha do solvente

Após selecionar os coformadores e contra-íons, para a síntese mecanoquímica assistida por solvente, a escolha do solvente pode ocorrer a partir dos princípios da química verde (ÉVORA, 2015), buscando solventes menos tóxicos ou perigosos, tanto para o meio ambiente como para a saúde, como álcoois e ésteres (SATHISARAN; DALVI, 2018).

A GSK (*Glaxo Smith Kline*) publicou em 1999 o primeiro SSG (*Solvent Selection Guide*), que foi aprimorado com o passar dos anos. Ganhou da Pfizer um código de cores inspirados em semáforos para ‘preferido’, ‘utilizável’ e ‘indesejável’, da Sanofi um sistema de pontuação, e novas categorias da própria GSK (SHELDON, 2019). Assim, o *Solvent Selection Guide* 2010 da GSK, apresentada por Henderson *et al.* (2011), possui uma série de solventes com possível utilização na síntese de uma nova forma sólida. Dessa forma, o solvente utilizado nas moagens mecanoquímicas assistidas por solvente neste trabalho foi escolhido de acordo com a classificação em impacto ambiental na produção/utilização/descarte e saúde e sinalização verde.

Mesmo ainda não sendo claro o papel do solvente no processo nas sínteses de estado sólido realizadas por moagem assistida por solvente (LAG), ele proporciona um aumento na velocidade de formação das formas sólidas multi-componentes, assim como maior rendimento. Portanto, o solvente pode atuar como catalisador de reação, facilitando a difusão molecular ou ainda como um “template” na formação de rede cristalina, quando for o caso (ÉVORA, 2015).

Em 2009, Friščić e colaboradores estudaram o efeito do volume de solvente na síntese mecanoquímica de 4 cocristais farmacêuticos formados por teofilina ou Cafeína como API e

ácido L-málico ou L-tartárico como coformadores. Nesse estudo, foram obtidos cocristais nas moagens assistidas por solvente cuja razão volume de solvente/ massa da amostra era de 0,25 mL mg⁻¹. Por outro lado, em moagem sem a utilização de solvente, foi observada apenas a formação do cocrystal de teofilina e ácido L-málico.

Com base nessas informações, no presente trabalho decidiu-se utilizar como solvente o etanol na razão de 0,25 mL mg⁻¹ durante as moagens mecanoquímicas assistidas por solvente. Por esses motivos mencionados, o etanol foi o solvente escolhido para o desenvolvimento desse trabalho.

1.5 Caracterização

A caracterização de novas formas sólidas farmacêuticas pode ser realizada através de técnicas físicas isoladas ou em combinação entre si, sendo técnicas cristalográficas, incluindo DRX de pó e de monocristal, espectroscópicas (vibracional e magnética), microscópicas e análise térmica (análise termogravimétrica, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial) as mais utilizadas (VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017). No caso específico do presente trabalho, foram utilizadas a análise térmica, o DRX em pó (DRXP) e a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV).

A análise térmica fornece informações sobre fusão, cristalização, sublimação, decomposição, evaporação, estabilidade térmica, e permite a detecção e quantificação de componentes voláteis, como solvente residual e subprodutos gasosos, sendo útil para estabelecer condições de fabricação e armazenamento, além de caracterizar diversas formas sólidas, como misturas eutéticas, coamorfos, sais, cocristais, solvatos e hidratos (GIRON, 2002; VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017).

Dentre as técnicas termoanalíticas, a Análise Termogravimétrica (TGA) ou Termogravimetria (TG), uma técnica em que a massa da amostra é medida em função da temperatura (IONASHIRO, CAIRES, GOMES, 2014), pode ser utilizada para determinar a estabilidade térmica e o comportamento térmico tanto de API, coformadores e contra-íons isolados, como das possíveis novas formas sólidas, assim como sugerir a formação de cocristais, eutéticos e solvatos.

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica na qual a diferença na razão do fluxo de calor entre a amostra e uma referência é medida em função da temperatura (IONASHIRO, CAIRES, GOMES, 2014). Tal técnica permite a verificação de quaisquer eventos térmicos, sejam eles endotérmicos ou exotérmicos, que gerem diferenças de fluxo de

calor entre a amostra e a referência, como por exemplo transições de fase. Desse modo, o ponto de fusão dos API, coformadores e contra-íons escolhidos podem ser pré-avaliados e comparados com os das formas sólidas farmacêuticas sintetizadas. O aparecimento de um pico de fusão na curva DSC em temperatura diferente daquelas obtidas para precursores isolados, poderá ser um indício de que os compostos interagiram, existindo a possibilidade de ter sido formado uma nova forma sólida do API (LU; RODRIGUEZ-HORNEDO; SURYANARAYANAN, 2008).

Ainda na análise térmica, a análise térmica diferencial (DTA), observa-se a diferença de temperatura entre a amostra e uma referência (IONASHIRO, CAIRES, GOMES, 2014), permitindo a verificação de eventos térmicos associados a transições de fase cristalina, fusão, amorfizações e decomposições.

A difratometria de raios X em pó (DRXP) baseia-se no espalhamento elástico de raios X pelo material. Essa técnica requer uma preparação mínima da amostra, não é destrutiva e combina especificidade, sensibilidade a mudanças no ambiente químico dos átomos individuais, com um alto grau de precisão, tornando-se uma das ferramentas mais úteis para a caracterização qualitativa de materiais na indústria farmacêutica (THERMO, 2001). Quando utilizada na caracterização de formas sólidas a comparação do difratograma dos precursores isolados com os difratogramas das amostras sintetizadas poderá indicar a formação de uma nova forma sólida, uma vez que possibilita a verificação do estabelecimento (ou não) de novos planos cristalinos.

Já a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) é uma técnica bastante utilizada devido à fácil manipulação, preservação da amostra (técnica não-destrutiva), apresentar alta reprodutibilidade, sensibilidade e seletividade, oferecendo diversas informações sobre modificações relacionadas às interações intra e intermoleculares (RAVIKUMAR; GADDAMANUGU; SOLOMON, 2013; VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017). Essa técnica baseia-se na absorção (ou transmissão) de ondas eletromagnéticas na região do infravermelho pela amostra. Tal absorção (ou transmissão) está relacionada às energias das ligações químicas existentes no material, tornando o IV uma técnica muito útil no que diz respeito a avaliar a integridade de ligações pré-existentes, bem como a formação de novas interações. Sendo assim, o IV pode ser utilizado para a identificação de estruturas químicas com base em grupos funcionais e para análises de ligação de hidrogênio com base em frequências de estiramento e vibrações características, fornecendo uma espécie de impressão

digital característica das moléculas que compõem a amostra (KOJIMA *et al.*, 2010; VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017).

1.6 Diagramas de fases binário

A investigação de uma nova forma sólida farmacêutica é enriquecida com a construção do diagrama de fases binário, conhecido também como diagrama de equilíbrio ou de constituição, do API e coformador (MACHADO, 2015).

Dada a sua natureza, normalmente a construção do diagrama de fases binário é feito a partir da análise no DSC de misturas binárias preparadas em diversas frações molares. A linha *solidus* é determinada a partir da temperatura de fusão extrapolada (T_{onset}) do primeiro evento térmico (aquele que ocorre em menor temperatura) associado à fusão do material que está sendo analisado. Por sua vez, a linha *liquidus* é definida a partir da temperatura de fusão do último evento térmico (aquele que ocorrer em maior temperatura) associado à essa transição de fase (T_{pico}) (LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002, MACHADO, 2015, SATHISARAN; DALVI, 2018).

Teoricamente o diagrama de fases binário pode geralmente ser previsto pela expressão termodinâmica clássica do tipo de Van't Hoff (equação 1.0) de Schröder-Van Laar, em que x é a fração molar de um dos componentes da mistura, ΔH_0 e T_0 são os valores correspondentes ao calor de fusão ($J\ mol^{-1}$) e a temperatura de fusão (K) do composto puro, respectivamente, T é o ponto de fusão da mistura binária em x e R a constante dos gases ($8,134\ J.K^{-1}mol^{-1}$) (LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002).

$$\ln x = \frac{\Delta H_0}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad \text{Equação 1.0}$$

Na prática, os diagramas de fase binários fornecem um tipo de informação visual rápida das possíveis formas sólidas que são formados em dadas razões molares. Diagramas cujas linhas (principalmente *liquidus*) apresentam forma de “V” são características de misturas eutéticas, enquanto que “W” estão associadas à cocristais. Já características de coamorfos não podem ser observadas nos diagramas de fases binário (SATHISARAN; DALVI, 2018).

2 OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivos a obtenção de novas formas sólidas farmacêuticas para o API valsartana através da síntese mecanoquímica com os coformadores: ácido 2-picolínico, picolinamida, cafeína e N-metil-*D*-glucamina. Além disso, a caracterização das propriedades térmicas, espectroscópicas e estruturais desses novos sistemas.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Materiais

A valsartana foi adquirida em uma farmácia local (Bauru - SP - Brasil, lote 17C-B001-016992) e os coformadores cafeína (CAF, $\geq 99\%$), ácido 2-picolínico (PCA, 99,0%), picolinamida (PA, 98%) e N-metil-D-glucamina (NMDG, $\geq 99\%$) foram comprados da Sigma-Aldrich.

3.2 Métodos

3.2.1 Obtenção da valsartana cristalina

A valsartana é comercializada na sua forma amorfa, por isso, antes de iniciar a síntese mecanoquímica dos sólidos multicomponentes foi realizada a recristalização do fármaco. Portanto, seguiu-se o procedimento descrito na patente EP1926705B3 (SONI *et al.*, 2010) com algumas modificações, no qual 2 g de VAL e 1 mL de etanol foram colocados em um pesa filtro de 50 mL e mantidos sob agitação magnética por 72 horas. Após esse período, o pesa filtro foi destampado e mantido em repouso até a evaporação lenta e completa do etanol, que durou aproximadamente duas semanas. O material foi recolhido, mantido em estufa de circulação de ar forçada, a 50 °C por 24 horas, para eliminação de possível solvente residual e, por fim, armazenado em dessecador contendo cloreto de cálcio.

3.2.2 Síntese das formas sólidas

A síntese foi realizada pelo método mecanoquímico no moinho de bolas vibratório MM 400 da Retsch, utilizando jarros de aço inoxidável de 10 mL contendo uma esfera de aço inoxidável de 7 mm, frequência de 15 Hz ou 30 Hz por 30 min. Antes da adição de solvente, as misturas foram homogeneizadas por 5 min com frequência de 15 Hz. As misturas dos reagentes, na razão estequiométrica de 1:1 e cuja massa total foi de aproximadamente 0,2 g, foram moídas utilizando etanol como solvente facilitador da reação em uma proporção de 0,25 $\mu\text{L mg}^{-1}$ de amostra. Ademais, especificamente para o estudo termoanalítico dos coamorfos, além dos parâmetros já mencionados, também foram realizados ensaios com a quantidade de solvente para uma proporção de 0,50 $\mu\text{L mg}^{-1}$ de amostra, e com tempos de moagem de 15 e 60 minutos, a fim de avaliar o efeito desses parâmetros na síntese dos compostos.

3.2.3 Análise termogravimétrica e análise térmica diferencial simultânea (TGA-DTA)

As curvas termoanalíticas de análise termogravimétrica e análise térmica diferencial simultâneas (TGA-DTA) foram obtidas no equipamento da Netzsch, modelo STA 449 F3 Jupiter, em cadinho de α -alumina (70 μ L), massa de amostra em torno de 5 mg, razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera controlada de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1} e intervalo de temperatura de 30-800 $^{\circ}\text{C}$.

3.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram obtidas no equipamento da Mettler Toledo, modelo DSC 1 STARE System. As condições utilizadas foram: razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, massa de amostra da ordem de 2,5 mg em cadinho de alumínio de 40 μ L com tampa perfurada, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1} e o intervalo de aquecimento definido a partir da estabilidade térmica de cada composto.

3.2.5 Difractograma de raios X em pó (DRXP)

Os difratogramas de raios X em pó (DRXP) foram obtidos a partir da radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) no intervalo $5^{\circ} \leq 2\theta \leq 50^{\circ}$ em um difratômetro da RIGAKU, modelo MiniFlex. Nesse equipamento, a radiação é gerada a partir de um tubo de cobre, que foi submetido a uma tensão de 40 kV e corrente de 15 mA. As amostras foram montadas em suporte de vidro próprio do equipamento e as medidas foram conduzidas em temperatura ambiente.

3.2.6 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro Nicolet iS10, da Thermo Scientific, pelo método de refletância total atenuada, na faixa de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} , 32 varreduras por espectro, resolução de 4 cm^{-1} , utilizando-se um cristal de germânio como suporte.

3.2.7 Diagrama de fase binário

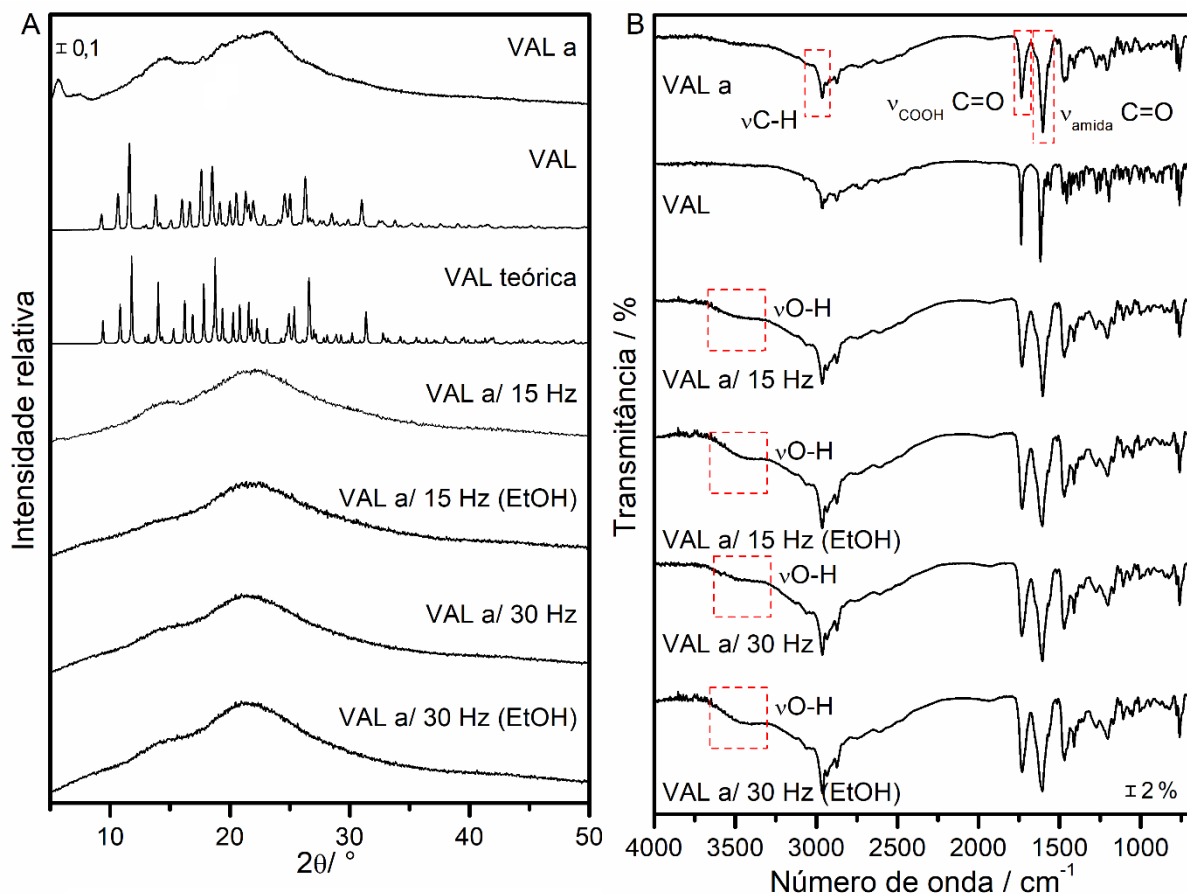
Os diagramas de fases binários experimentais e teóricos foram construídos a partir das temperaturas T_{onset} e T_{pico} , que foram obtidas das curvas DSC das frações molares 0, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 e 1,0 em relação a VAL. O diagrama de fases binário teórico foi obtido através da equação de Schröder-Van Laar.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise do efeito do solvente e frequência na moagem da valsartana

Segundo Ardiana, Suciati e Indrayanto (2015) a valsartana possui 12 polimorfos diferentes e uma forma amorfa. A fim de verificar a fase sólida e a qualidade da valsartana comercializada (**VAL a**), foram feitas análises de DRXP e de IV, e em seguida da sua forma recristalizada (**VAL**). Os resultados desses experimentos foram comparados com dados de DRXP e IV disponíveis na literatura (**VAL** teórica), como apresentado na Figura 9. Além disso, também foram realizados experimentos para verificar o efeito da moagem em diferentes frequências e na presença e ausência de solvente. Nesse caso, a valsartana na fase amorfa foi moída por 30 min nas frequências de 15 Hz e 30 Hz, em ambos os casos, tanto sem adição de solvente (**VAL a**/ 15Hz e **VAL a**/ 30Hz, respectivamente), como com adição de etanol (**VAL a**/ 15Hz (EtOH) e **VAL a**/ 30Hz (EtOH), respectivamente). Os resultados dessas análises estão expostos na Figura 7.

Figura 7 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana amorfa (**VAL a**), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana na fase amorfa moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (**VAL a/ 15Hz**), valsartana amorfa moída a 15 Hz por 30 min com etanol (**VAL a/ 15Hz (EtOH)**), valsartana amorfa moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (**VAL a/ 30Hz**) e valsartana amorfa moída a 30 Hz por 30 min com etanol (**VAL a/ 30Hz (EtOH)**).



Fonte: Própria autora.

Os DRXP, apresentados na Figura 7 A, mostram que a recristalização da **VAL a** foi bem sucedida, dado o grau de cristalinidade apresentado no difratograma da VAL. Ainda, a partir de uma análise comparativa com os resultados reportados por Wang *et. al.* (2013), a VAL recristalizou como sendo o polimorfo E (VAL teórica). Além disso, esses resultados demonstram que as variações na quantidade de solvente e frequência de moagem não foram capazes de alterar a condição inicial da **VAL a**.

Para os experimentos de espectroscopia, as principais bandas no espectro de IV na **VAL a**, Figura 7 B, são observadas em 2960 cm^{-1} , atribuída às vibrações de estiramento C-H ($\nu_{\text{C-H}}$ sp^3), e as bandas em 1734 cm^{-1} e 1618 cm^{-1} , atribuídas às vibrações de estiramento C=O dos

grupos carboxila ($\nu_{\text{COOH}} \text{ C=O}$) e amida ($\nu_{\text{amida}} \text{ C=O}$), respectivamente. Como esperado, a VAL apresenta exatamente as mesmas bandas da **VAL a**, porém um pouco mais bem definidas.

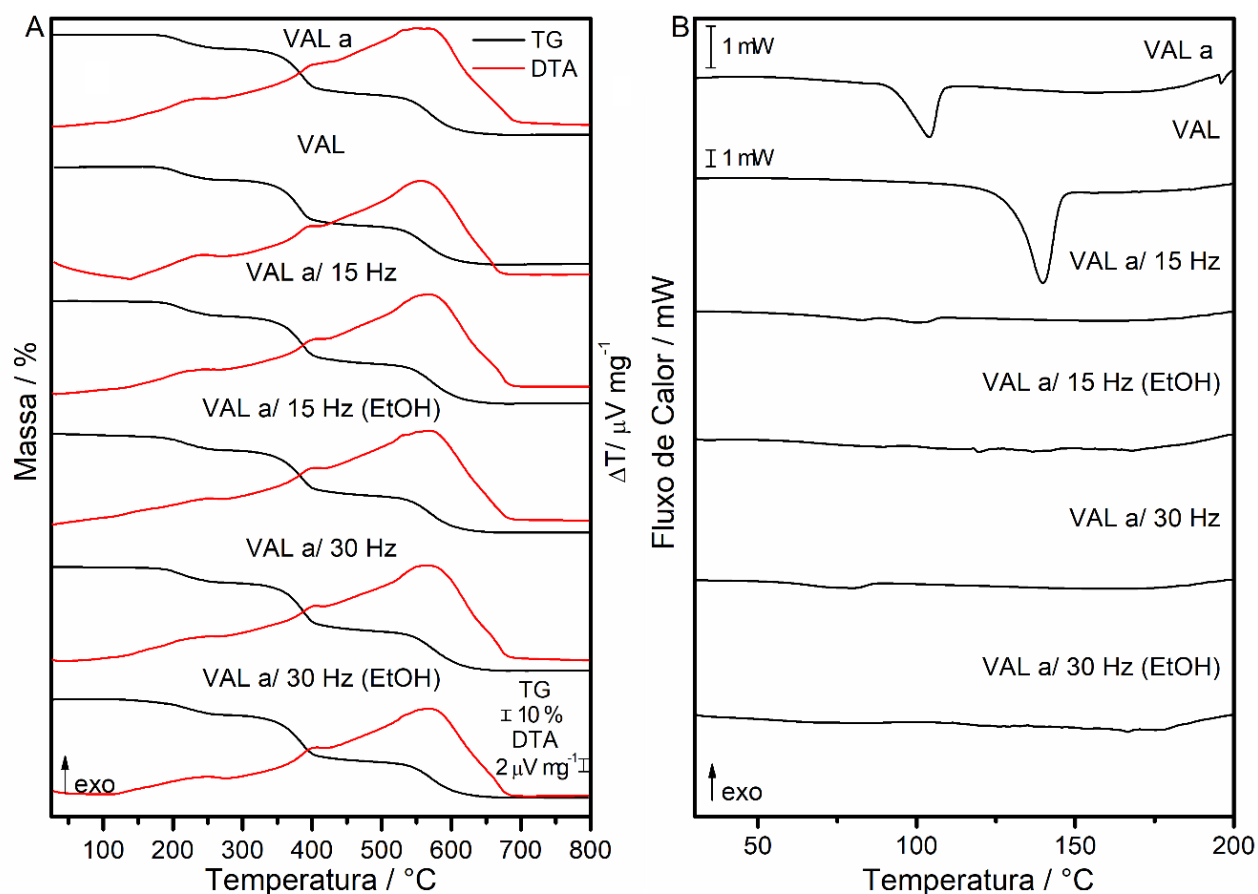
As bandas referentes às vibrações de estiramento C=O dos grupos carboxila e amida apresentaram alargamento quando a **VAL a** é moída, o que pode ocorrer devido a sobreposição de bandas das moléculas, devido à falta de organização no sistema da análise. A presença de água adsorvida durante a análise causa presença de banda referente ao estiramento O-H próximo a 3500 cm^{-1} . Porém tais análises não indicam alterações significativas na **VAL a**. Dessa forma, o processo de moagem, independente da frequência ou quantidade de solvente utilizada, não alteraram a estrutura molecular da **VAL a**.

As curvas TG-DTA da VAL e as DSC apresentam 3 perdas de massa associadas a evento endotérmico (Figura 8). Sendo estável até 170°C , o pico endotérmico em 105°C na curva DTA e 104°C na curva DSC, não associado a perda de massa na curva TG, pode ser atribuído à fusão da **VAL a**. Os eventos exotérmicos presentes na curva DTA, estão associados à 3 perdas de massa na curva TG, podendo assim ser atribuídos à degradação térmica da amostra.

Quando recristalizada a VAL mantém sua estabilidade térmica, além de também manter as 3 perdas de massa características e eventos endotérmicos e exotérmicos na curva TG-DTA, assim como já reportado por Ekawa *et al.* (2018). Entretanto, o pico endotérmico associado à fusão passa a ocorrer em 137°C na curva DTA e 140°C na curva DSC. Tais resultados estão de acordo com o que foi reportado na literatura por Wang *et al.* (2013) para a forma polimórfica E.

A Tabela 1 apresenta alguns dos principais eventos verificados a partir da análise térmica. Nela podemos observar que as diferentes quantidades de solvente e frequências de moagem resultaram, em alguns casos, em pequenas variações, nos picos endotérmicos e exotérmicos em relação a **VAL a**.

Figura 8 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana amorfa (**VAL a**), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana na fase amorfa moída em 15 Hz por 30 min sem solvente (**VAL a/ 15Hz**), valsartana amorfa moída em 15 Hz por 30 min com etanol (**VAL a/ 15Hz (EtOH)**), valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min sem solvente (**VAL a/ 30Hz**) e valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min com etanol (**VAL a/ 30Hz (EtOH)**).



Fonte: Própria autora.

Tabela 1 – Dados termoanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana amorfa (**VAL a**), valsartana recristalizada (**VAL**), valsartana teórica (**VAL teórica**), valsartana na fase amorfa moída em 15 Hz por 30 min sem solvente (**VAL a/ 15Hz**), valsartana amorfa moída em 15 Hz por 30 min com etanol (**VAL a/ 15Hz (EtOH)**), valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min sem solvente (**VAL a/ 30Hz**) e valsartana amorfa moída em 30 Hz por 30 min com etanol (**VAL a/ 30Hz (EtOH)**).

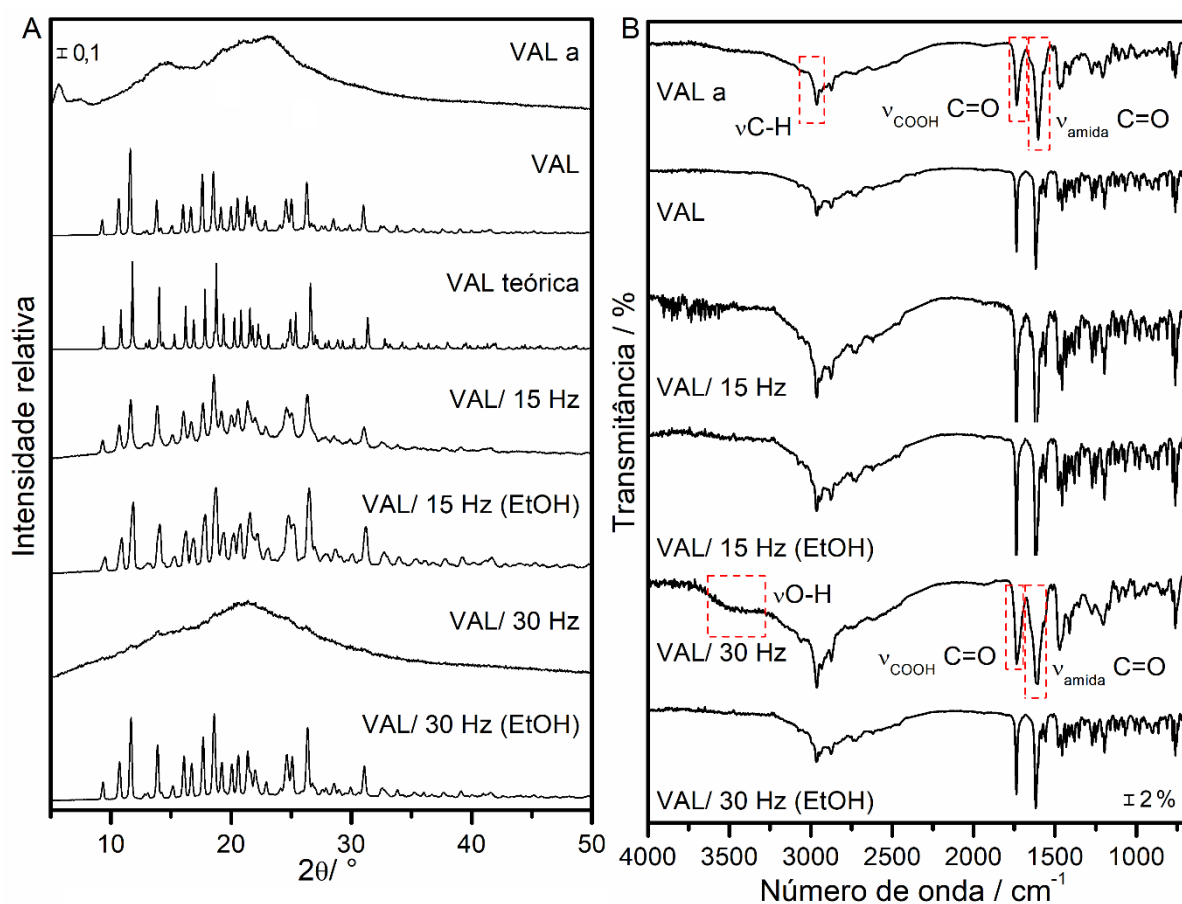
Amostras	TG-DTA					DSC
		Evento Térmico ^a	1ª perda de massa	2ª perda de massa	3ª perda de massa	A
VAL a	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 406	406 – 675	-
	$\Delta m/ \%$	-	12,71	39,49	45,87	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	105↓	230↑	398↑	551↑	104↓
VAL	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 406	406 – 675	-
	$\Delta m/ \%$	-	12,80	39,38	45,90	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	137↓	241↑	391↑	553↑	140↓
VAL a/ 15 Hz	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 406	406 – 672	-
	$\Delta m/ \%$	-	13,81	40,55	43,23	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	108↓	240↑	403↑	567↑	-
VAL a/ 15 Hz (EtOH)	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 406	406 – 667	-
	$\Delta m/ \%$	-	13,74	40,24	45,85	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	250↑	401↑	551↑	-
VAL a/ 30 Hz	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	168 - 266	265 – 406	406 – 672	-
	$\Delta m/ \%$	-	14,03	40,99	45,45	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	253↑	403↑	565↑	-
VAL a/ 30 Hz (EtOH)	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	130 - 265	265 – 406	406 – 672	-
	$\Delta m/ \%$	-	14,94	42,59	40,15	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	118↓	249↑	402↑	565↑	-

Δ : Intervalo de Temperatura; Δm : Perda de Massa; T_p : Temperatura do pico; ↑: pico exotérmico; ↓: pico endotérmico; ^a: Processo físico; A: Fusão.

Fonte: Própria autora.

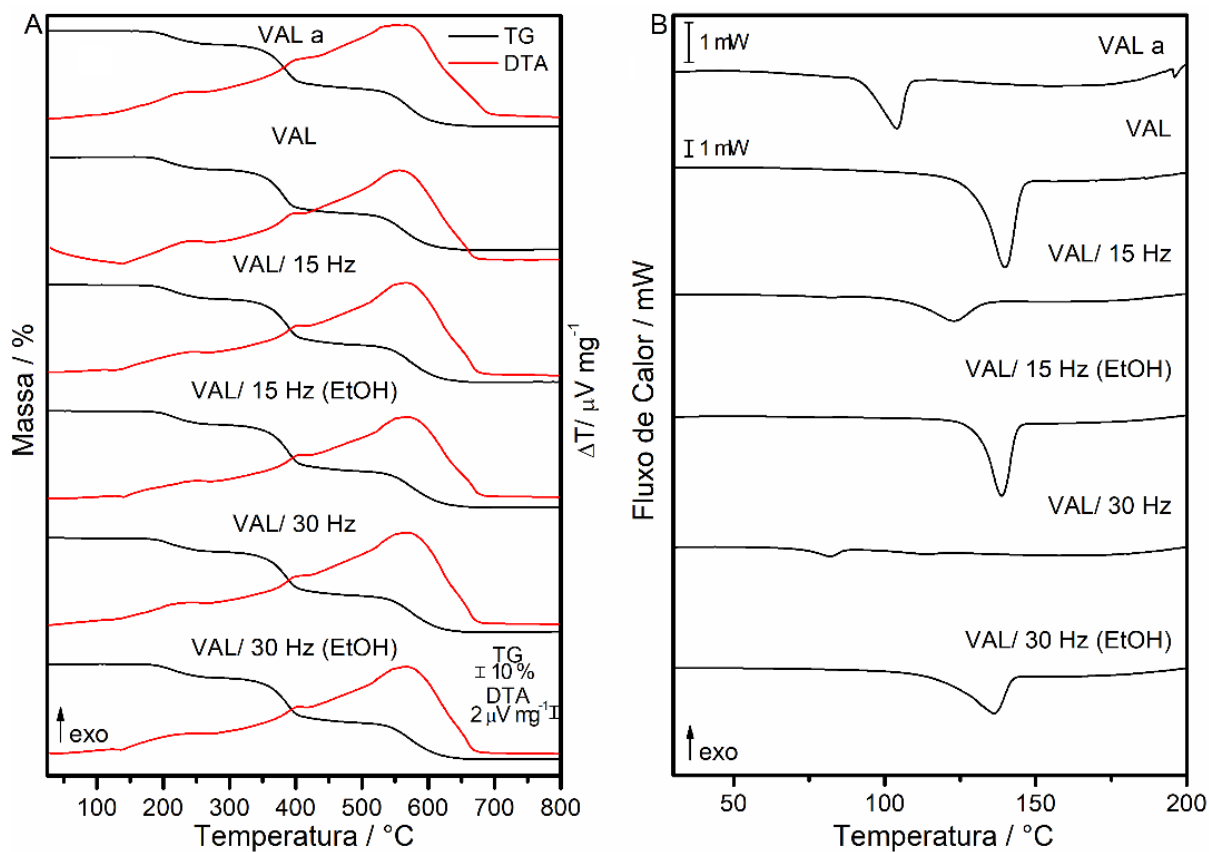
Também foi avaliado o efeito da quantidade de solvente e frequência de moagem na VAL e medidos o DRXP e o IV (Figura 9) e análise térmica (Figura 10 e Tabela 2). Portanto, a VAL foi moída por 30 min nas frequências de 15 Hz e 30 Hz, em ambos os casos, tanto na ausência de solvente (VAL/ 15Hz e VAL/ 30Hz, respectivamente), como assistida por etanol (VAL/ 15Hz (EtOH) e VAL/ 30Hz (EtOH), respectivamente).

Figura 9 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana amorfa (**VAL a**), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 15Hz), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 15Hz (EtOH)), valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 30Hz) e valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 30Hz (EtOH)).



Fonte: Própria autora.

Figura 10 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana amorfa (**VAL a**), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 15Hz), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 15Hz (EtOH)), valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 30Hz) e valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 30Hz (EtOH)).



Fonte: Própria autora.

Tabela 2 – Dados termooanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana amorfa (**VAL a**), valsartana recristalizada (VAL), valsartana teórica (VAL teórica), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 15Hz), valsartana recristalizada moída a 15 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 15Hz (EtOH)), valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min sem solvente (VAL/ 30Hz) e valsartana recristalizada moída a 30 Hz por 30 min com etanol (VAL/ 30Hz (EtOH)).

Amostras	TG-DTA					DSC	
		Evento Térmico ^a	1ª perda de massa	2ª perda de massa	3ª perda de massa	A	B
VAL a	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 406	406 – 675	-	-
	$\Delta m/ \%$	-	12,71	39,49	45,87	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	105↓	230↑	398↑	551↑	-	104↓
VAL	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 406	406 – 675	-	-
	$\Delta m/ \%$	-	12,80	39,38	45,90	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	137↓	241↑	391↑	553↑	-	140↓
VAL/ 15 Hz	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 411	411 – 664	-	-
	$\Delta m/ \%$	-	13,35	41,57	44,65	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	128↓	245↑	403↑	569↑	-	123↓
VAL/ 15 Hz (EtOH)	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 262	262 – 417	417 – 665	-	-
	$\Delta m/ \%$	-	13,10	42,92	42,43	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	140↓	245↑	403↑	569↑	-	139↓
VAL/ 30 Hz	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 263	263 – 421	406 – 668	-	-
	$\Delta m/ \%$	-	13,03	41,73	43,27	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	-	237↑	403↑	569↑	66-88↓	-
VAL/ 30 Hz (EtOH)	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	170 - 265	265 – 413	413 – 798	-	-
	$\Delta m/ \%$	-	14,94	42,59	40,15	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	138↓	245↑	403↑	569↑	-	136↓

Δ : Intervalo de Temperatura; Δm : Perda de Massa; T_p : Temperatura do pico; ↑: pico exotérmico; ↓: pico endotérmico; ^a: Processo físico; A: Transição Vítrea; B: Fusão.

Fonte: Própria autora.

Os DRXP, apresentados na Figura 9 A, mostram alterações na estrutura cristalina da VAL quando moída em diferentes frequências na ausência de EtOH. Enquanto que a VAL/ 15 Hz apresenta um princípio de amorfização, a VAL/ 30 Hz foi completamente amorfizada, ficando essa parecida com a **VAL a**.

Por sua vez, as medidas de IV, apresentados na Figura 9 B, demonstram que as bandas referentes às vibrações de estiramento C=O dos grupos carboxila e amida apresentaram alargamento quando a VAL é moída, o que pode ocorrer devido a sobreposição de bandas das moléculas. A presença de água adsorvida durante a análise causa presença de banda referente ao estiramento O-H próximo a 3500 cm^{-1} em VAL/ 30 Hz. Porém tais análises indicam que o processo de moagem, independente da frequência ou quantidade de solvente utilizada, não

alterou significativamente as bandas da VAL. Mais uma vez, isso demonstra que a síntese mecanoquímica, nas condições testadas, não é capaz de comprometer a estrutura molecular desse fármaco.

Nas amostras moídas com EtOH não houveram alterações significativas em relação à VAL, tanto no DRXP, quanto no IV.

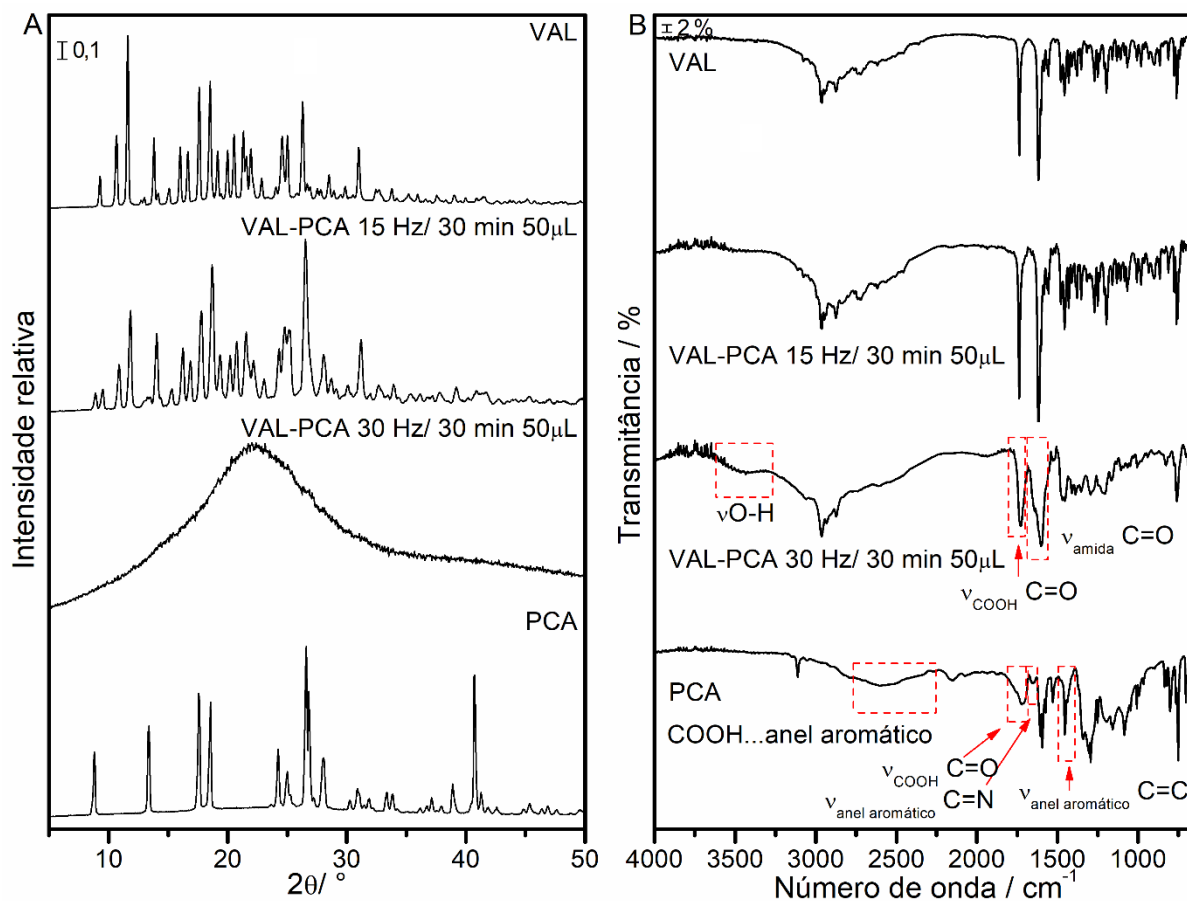
Mesmo quando moída variando a quantidade de solvente e frequência, a VAL mantém sua estabilidade térmica com 3 perdas de massa características e os eventos endotérmicos e exotérmicos na curva TG-DTA (Figura 10 A). Entretanto, o pico endotérmico associado à fusão sofre algumas variações. Devido ao princípio de amorfização, a VAL/ 15 Hz apresentou diminuição da temperatura do pico endotérmico para 128 °C na curva DTA e 123 °C na curva DSC (Figura 10 B). Isso sugere, juntamente com o DRXP, que a VAL/ 15 Hz apresenta uma mistura de **VAL a** e VAL, uma vez que a temperatura de fusão passou a ser intermediária a elas. Já no caso da VAL/ 30 Hz o pico endotérmico não pode ser observado, entretanto um novo evento endotérmico pode ser observado na curva DSC entre 66-88 °C, não associado à perda de massa na curva TG. Segundo relatos de Skotnicki *et al.* (2016) esse evento pode ser atribuído à transição vítrea da **VAL a**.

4.2 Estudos dos sistemas sintetizados

4.2.1 Sistema valsartana-ácido 2-picolínico (VAL-PCA)

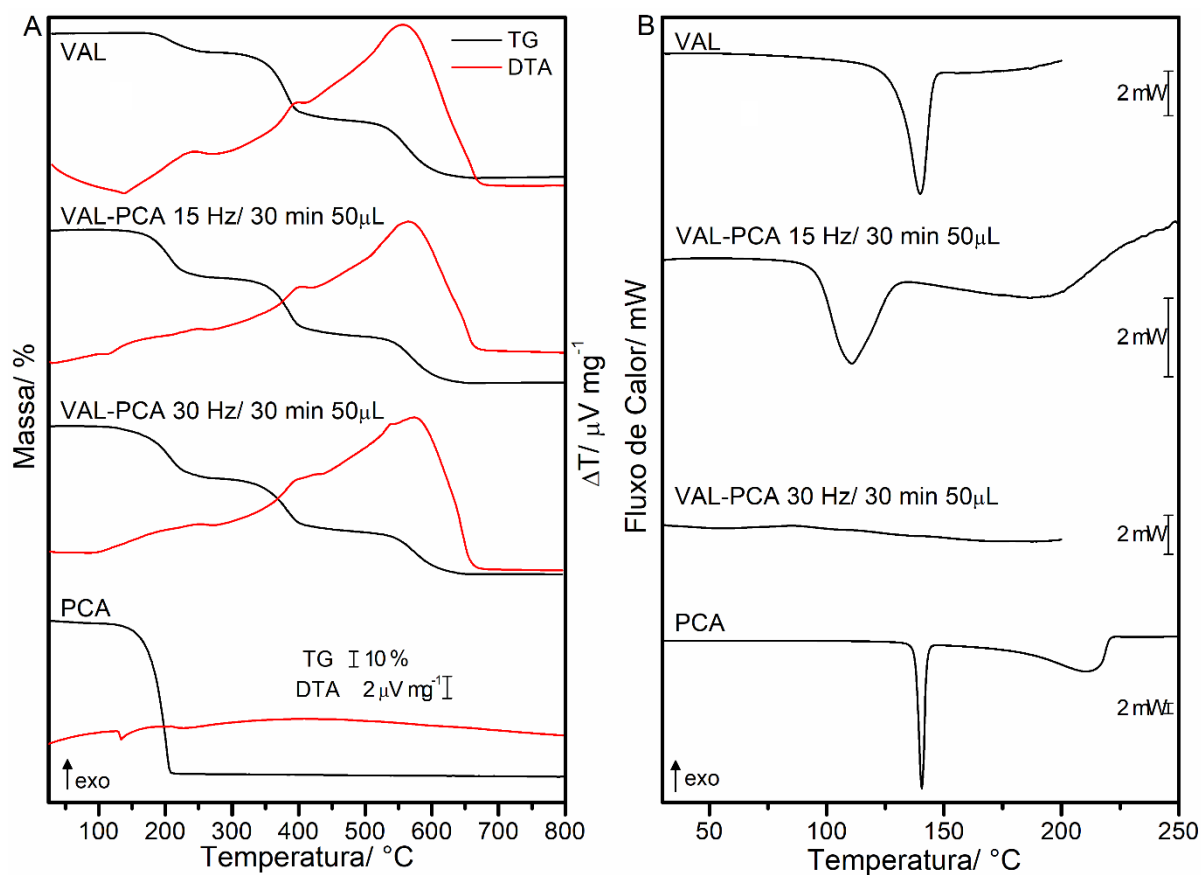
Na busca de uma nova forma sólida farmacêutica, a VAL foi moída com o coformador PCA inicialmente na proporção de 1:1 na frequência de 30 Hz durante 30 min e utilizando 50 µL de EtOH (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL). As amostras sintetizadas foram então caracterizadas por DRXP, IV (Figura 11) e análise térmica (Figura 12 e Tabela 3).

Figura 11 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 15 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μ L), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μ L) e ácido 2-picolínico (PCA).



Fonte: Própria autora.

Figura 12 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 15 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μ L), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μ L) e ácido 2-picolínico (PCA).



Fonte: Própria autora.

Tabela 3 – Dados termoanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 50 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 100 µL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 µL) e ácido 2-picolínico (PCA).

Amostras	TG-DTA					DSC	
		Evento Térmico ^a	1ª perda de massa	2ª perda de massa	3ª perda de massa	4ª perda de massa	A B
VAL	Δ/ °C	-	170 – 265	265 – 406	406 – 675	-	- -
	Δm/ %	-	12,80	39,38	45,90	-	- -
	Tp/ °C	137↓	241↑	391↑	553↑	-	- 140↓
VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 µL	Δ/ °C	-	146 – 259	259 – 410	410 – 672	-	- -
	Δm/ %	-	29,99	34,04	36,18	-	- -
	Tp/ °C	115↓	250↑	401↑	565↑	-	- 110↓
VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 µL	Δ/ °C	-	30 – 96	96 – 259	259 – 401	401 – 644	- -
	Δm/ %	-	2,33	35,25	30,02	33,45	- -
	Tp/ °C	-	-	194↑	386↑	566↑	93↓ -
VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 µL	Δ/ °C	-	30 – 132	132 – 264	264 – 401	401 – 643	- -
	Δm/ %	-	9,72	29,00	27,65	33,20	- -
	Tp/ °C	-	-	176↑	380↑	560↑	55↓ 116↓
VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 µL	Δ/ °C	-	104 – 268	268 – 420	420 – 662	-	- -
	Δm/ %	-	34,42	32,05	31,33	-	- -
	Tp/ °C	99↓	252↑	396↑	572↑	-	- -
VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 50 µL	Δ/ °C		148 – 261	261 – 414	414 – 654	-	
	Δm/ %		32,41	31,73	35,58	-	
	Tp/ °C	112↓	236↑	408↑	568↑	-	109↓ 109↓
VAL-PCA 30 Hz/ 60	Δ/ °C		150 – 260	260 – 418	418 – 671	-	
	Δm/ %		30,28	32,97	34,55	-	

min 100 μL	Tp/ °C	114↓	242↑	404↑	571↑	-	112↓	112↓
	Δ/ °C	-	120 – 235	-	-	-	-	-
PCA	Δm/ %	-	98,79	-	-	-	-	-
	Tp/ °C	-	135↓	-	-	-	-	140↓

Δ: Intervalo de Temperatura; Δm: Perda de Massa; Tp: Temperatura do pico; ↑: pico exotérmico; ↓: pico endotérmico; ^a: Processo físico; A: Eliminação de EtOH; B: Fusão.

Fonte: Própria autora.

As principais bandas no espectro de IV em PCA, Figura 11 B, são observadas em 1439 cm⁻¹ atribuída às vibrações C=C do anel aromático ($v_{\text{anel aromático C=C}}$), 1650 cm⁻¹ atribuída às vibrações C=N do anel aromático e ($v_{\text{anel aromático C=N}}$) e 1712 cm⁻¹ atribuída às vibrações C=O do grupo carboxila ($v_{\text{COOH C=O}}$). Além disso, assim como relatado por Tella *et al.* (2017), também pode ser observada a banda larga entre 2607 e 2152 cm⁻¹ referente à existência de ligações de hidrogênio intermoleculares entre COOH...anel aromático, que pode desaparecer quando novas interações intermoleculares são formadas (TORQUETTI *et al.*, 2021).

Nas curvas TG-DTA do PCA, Figura 12 A, pode ser observado uma única etapa de perda de massa. O pico endotérmico em 135 °C (DTA) e 140 °C (DSC) está associado à fusão do composto (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

O DRXP, apresentado na Figura 11 A, mostra que VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μL possui estrutura amorfa. O espectro de IV, apresentado na Figura 13 B, mostra características similares ao da VAL, com alargamento das bandas C=O dos grupos carboxila e amida, o que pode ocorrer devido a sobreposição de bandas das moléculas. Também ocorre o desaparecimento da banda larga entre 2607 e 2152 cm⁻¹ referente à existência de ligações de hidrogênio intermoleculares entre COOH...anel aromático de PCA. Ainda pode ser observada a presença de EtOH residual causa presença de banda referente ao estiramento O-H próximo a 3500 cm⁻¹.

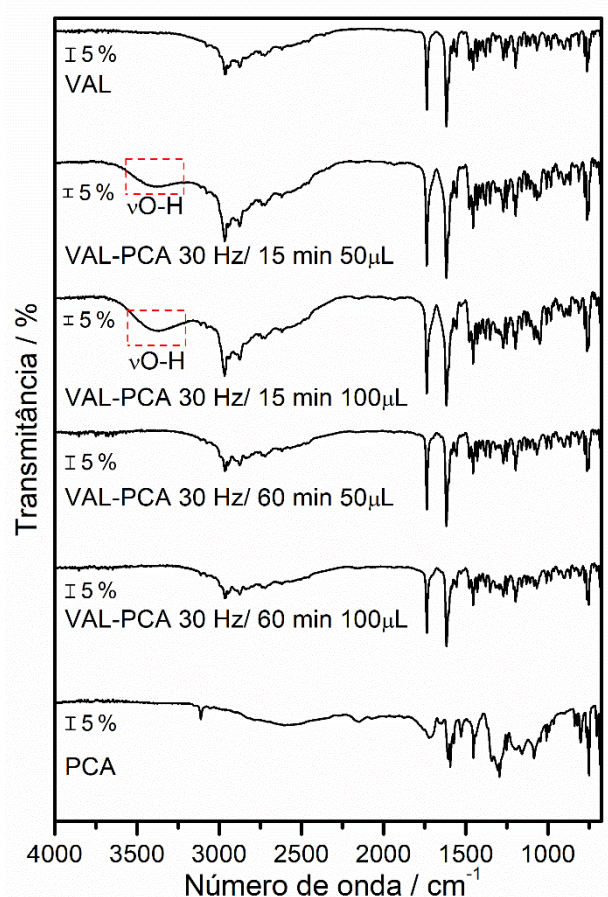
Já o sistema VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μL apresenta, assim como a VAL, 3 perdas de massa na curva TG associada à eventos exotérmicos na curva DTA (Figura 12 A), sendo sua estabilidade térmica (104 °C) inferior à da VAL (170 °C) e do PCA (120 °C). Seu ponto de fusão na curva DTA foi em 99 °C, porém o mesmo não pode ser identificado na curva DSC (Figura 12 B). Nas 3 etapas de perda de massa, os eventos exotérmicos associadas na curva DTA foram atribuídos à decomposição térmica do sistema.

Ao unir todas as características estudadas de VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μL, podemos concluir que, por apresentar estrutura amorfa no DRXP e seu perfil térmico apresentar ausência

de ponto de fusão e estabilidade térmica inferior aos seus precursores, essa amostra pode ser identificado como um coamorfo.

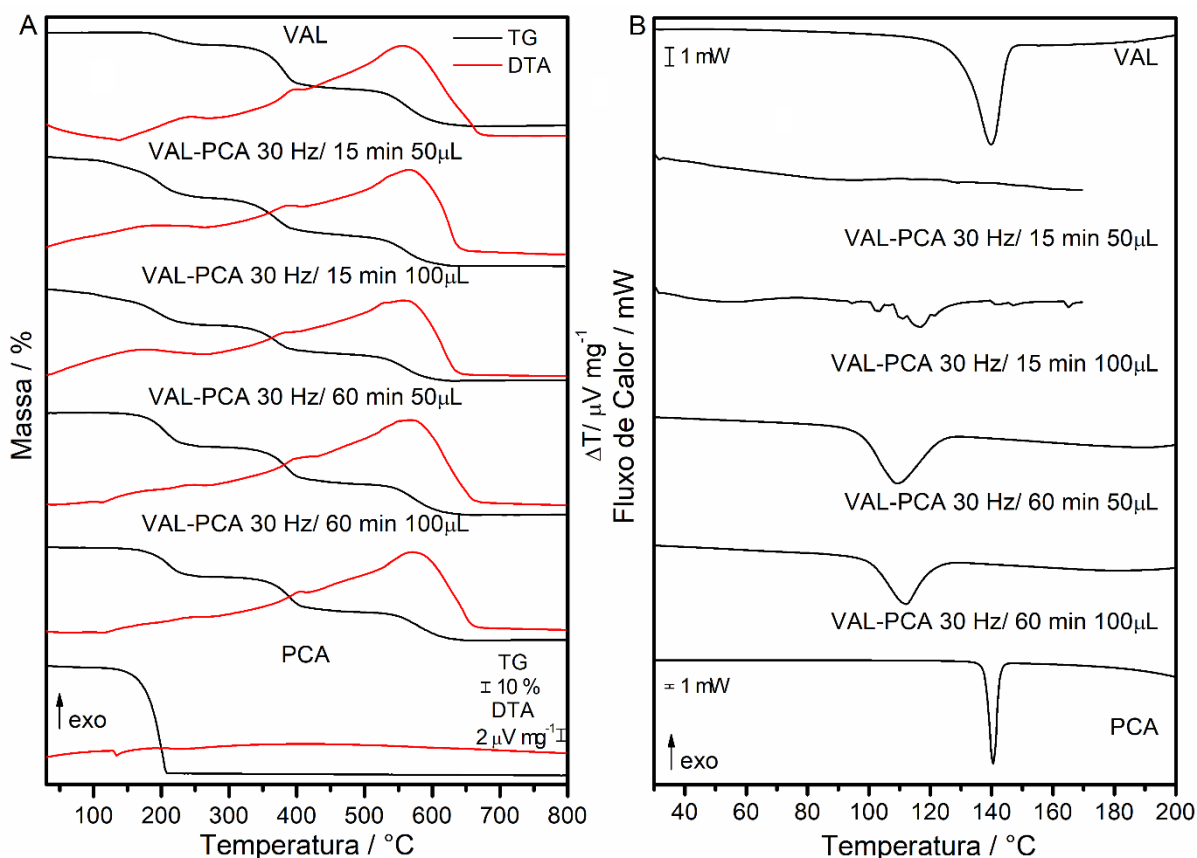
Para estudo do coamorfo foram realizadas moagens do sistema VAL-PCA variando a quantidade de solvente e tempo de moagem. Os resultados dos experimentos realizados nessas condições podem ser observados nas Figuras 13 e 14, na Tabela 3 e no Apêndice A.

Figura 13 – IV da valsartana recristalizada (VAL), da valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 50 μ L de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 μ L), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 100 μ L de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 μ L), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 50 μ L de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μ L), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 100 μ L de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 μ L) e e ácido 2-picolínico (PCA).



Fonte: Própria autora.

Figura 14 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 50 μL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 μL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 15 min com 100 μL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 μL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 50 μL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μL), valsartana-ácido 2-picolínico moídos a 30 Hz por 60 min com 100 μL de etanol (VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 μL) e ácido 2-picolínico (PCA).



Fonte: Própria autora.

Assim, os espectros de IV (Figura 13) da VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 μL , VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 100 μL , VAL-PCA 30 Hz/ 30 min 50 μL , VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 50 μL e VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 100 μL apresentaram uma proximidade muito grande ao espectro de IV da VAL. Porém, em VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 μL , próximo a 3500 cm^{-1} , ocorre o aparecimento de banda referente ao estiramento O-H. Esse ocorrido pode ser atribuído ao EtOH residual durante a análise.

Já na análise térmica (Figura 14), não houveram alterações significativas nas curvas TG de todo o sistema em relação ao VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μL . As curvas DTA e DSC apresentaram ponto de fusão em VAL-PCA 30 Hz/ 60 min 50 μL e VAL-PCA 30 Hz/ 60 min

100 μL próximo a VAL-PCA 30 Hz/ 15 min 50 μL . Tal ocorrido sugere que houve o aumento da cristalinidade (formando uma estrutura cristalina contínua) da amostra conforme aumenta o tempo de moagem, uma vez que a VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μL apresenta em seu DRXP estrutura cristalina contínua (Figura 11 A).

O sistema VAL-PCA, como já mencionado, também foi moído na proporção de 1:1, frequência de 15 Hz durante 30 min e utilizando 50 μL de EtOH (VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μL). As amostras sintetizadas foram então caracterizadas por DRXP, IV (Figura 11) e análise térmica (Figura 12 e Tabela 3).

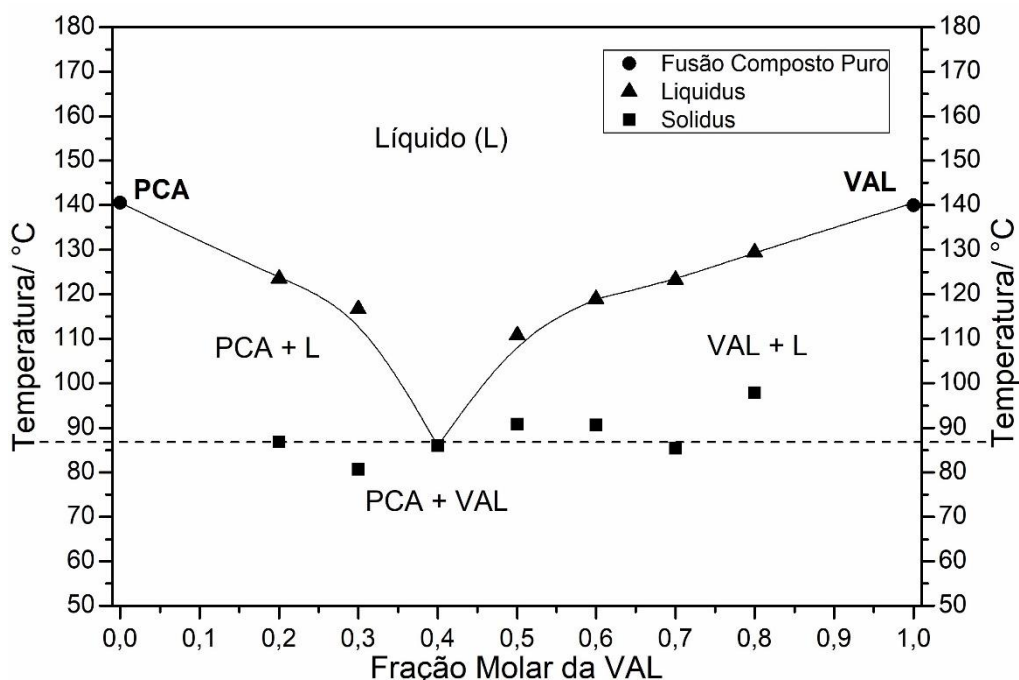
Tanto o DRXP, presente na Figura 11 A, quanto o IV, presente na Figura 11 B, da VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μL , equivale apenas à soma dos precursores isolados. Isso indica que tal sistema pode ser simplesmente uma mistura física ou uma mistura eutética, uma vez a estrutura cristalina de misturas eutéticas sofre apenas inclusão de um componente no outro de forma intersticial ou substitucional. Como resultado, as interações coesivas e a estrutura cristalina na forma sólida eutética geralmente não são significativamente alteradas, o que resulta em padrões de difração e espectroscópicos equivalentes à soma dos padrões dos materiais de origem (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014b).

Assim como a VAL, VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μL (Figura 12) apresenta 3 perdas de massa na curva TG, associadas à eventos exotérmicos na curva DTA, e sua estabilidade térmica (146 °C) é intermédia em relação à da VAL (170 °C) e do PCA (120 °C). Seu ponto de fusão foi observado na curva DTA em 115 °C e na DSC em 110 °C, que também são temperaturas de fusão inferiores quando comparadas com a VAL e o PCA (ambos em 140 °C na curva DSC). Nas 3 etapas de perda de massa, os eventos exotérmicos na curva DTA, foram atribuídos à decomposição térmica do sistema.

Ao unir todas as características estudadas de VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μL , podemos concluir que, por apresentar estrutura cristalina contínua no DRXP somatória aos precursores e seu perfil térmico apresentar ponto de fusão inferior aos seus precursores, essa amostra é uma mistura eutética.

A fim de melhorar a caracterização do sistema VAL-PCA nas condições de síntese que geram a mistura eutética (frequência de moagem de 15 Hz por 30 min usando 50 μL de etanol), foi construído seu diagrama de fases binário, presente na Figura 15. Tal diagrama apresentou o formato de “V”, característico de misturas eutéticas, indicando que na proporção molar de 0,4 de VAL-PCA ocorre a mistura eutética pura.

Figura 15 – Diagrama de fases binário do sistema VAL-PCA 15 Hz/ 30 min 50 μ L.

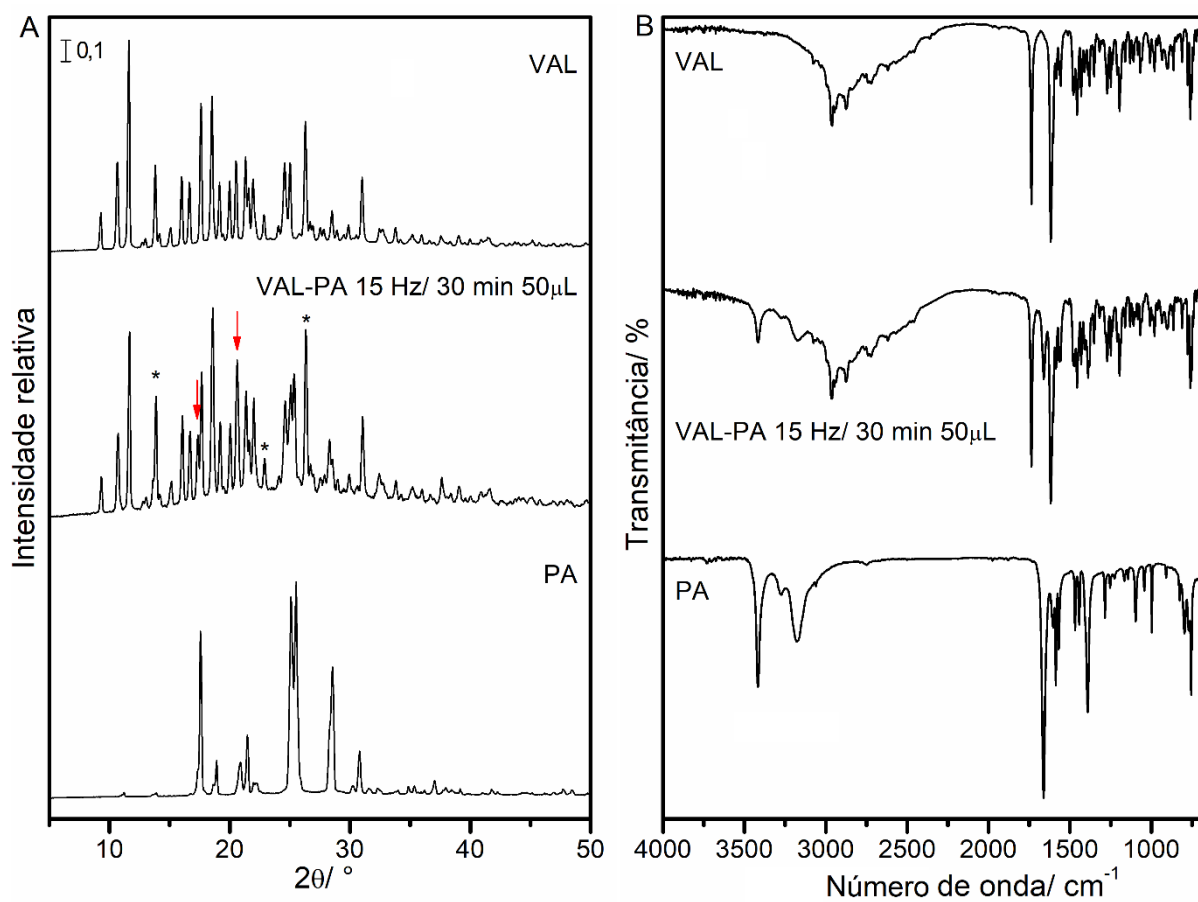


Fonte: Própria autora.

4.2.2 Sistema valsartana-picolinamida (VAL-PA)

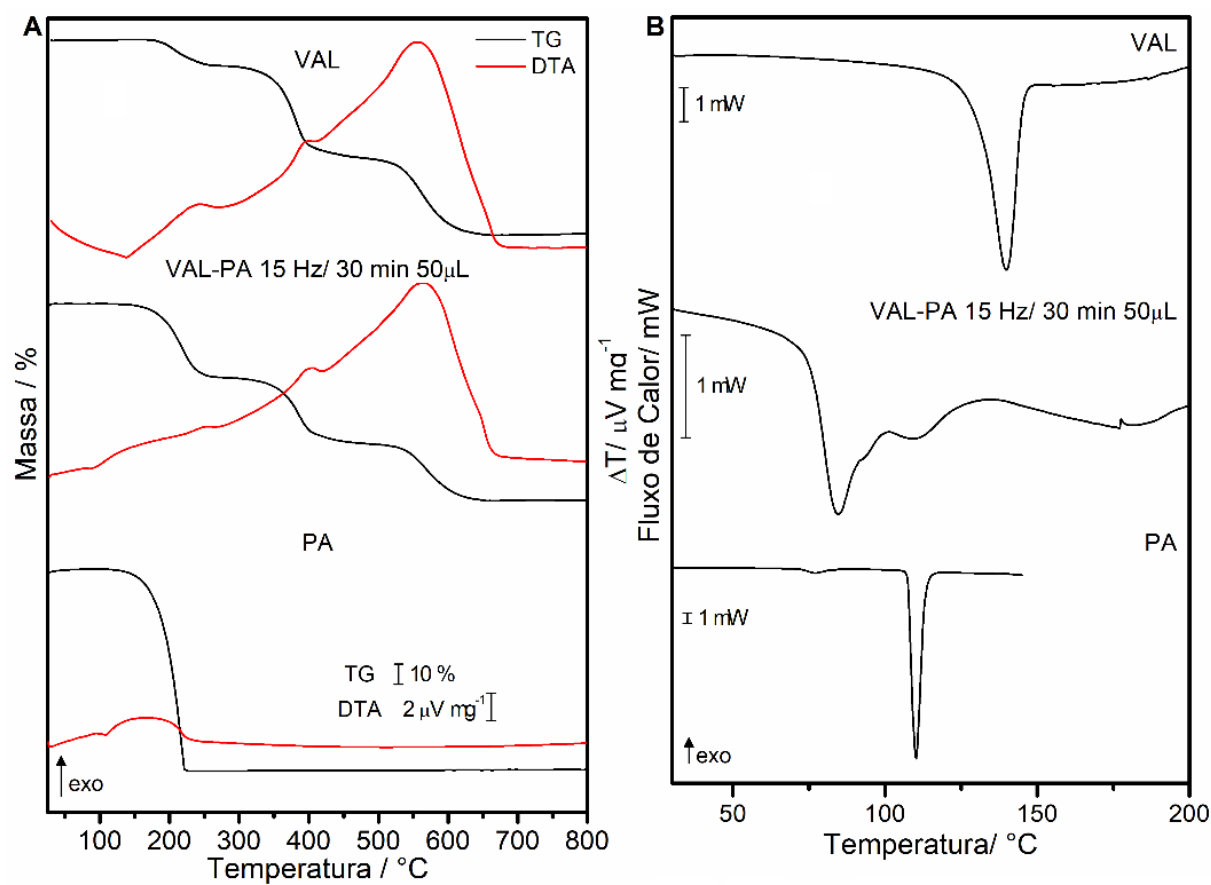
Outro sistema analisado foi da VAL foi com PA como coformador. Inicialmente as amostras foram preparadas na proporção de 1:1 em 50 μ L de EtOH e moídas na frequência de 15 Hz durante 30 min (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μ L). Assim como no sistema anterior, as amostras sintetizadas foram caracterizadas por meio do DRXP e IV (Figura 16), além de análise térmica (Figura 17 e Tabela 3).

Figura 16 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-picolinamida moída a 15 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μ L) e picolinamida (PA).



Fonte: Própria autora.

Figura 17 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-picolinamida moídas a 15 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μ L) e picolinamida (PA).



Fonte: Própria autora.

Tabela 4 – Dados termoanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-picolinamida moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL) e picolinamida (PA).

Amostras	TG-DTA					DSC		
		Evento Térmico ^a	1ª perda de massa	2ª perda de massa	3ª perda de massa	A	B	C
VAL	Δ/ °C	-	170 – 265	265 – 406	406 – 675	-	-	-
	Δm/ %	-	12,80	39,38	45,90	-	-	-
	Tp/ °C	137↓	241↑	391↑	553↑	-	140	-
VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μL	Δ/ °C	-	139 – 270	270 – 434	434 – 681	-	-	-
	Δm/ %	-	36,69	31,40	30,92	-	-	-
	Tp/ °C	90↓	250↑	403↑	564↑	-	85↓, 95↓	-
PA	Δ/ °C	-	120 – 228	-	-	-	-	-
	Δm/ %	-	98,98	-	-	-	-	-
	Tp/ °C	108↓	-	-	-	77↓	-	110↓

Δ: Intervalo de Temperatura; Δm: Perda de Massa; Tp: Temperatura do pico; ↑: pico exotérmico; ↓: pico endotérmico; ^a: Processo físico; A: Transição de Fase Cristalina; B: Fusão; C: Fusão de PA.

Fonte: Própria autora.

O espectro de IV de PA (Figura 16 B), assim como relatado por Évora *et al.* (2012), pode ser identificado como polimorfo II por apresentar vibrações de estiramento assimétrico NH₂ (ν_{as} NH₂) em 3417 cm⁻¹, vibrações de estiramento simétrico NH₂ (ν_s NH₂) em 3274 e 3176 cm⁻¹ e ter vibrações de estiramento em C=O da amida (ν_{amida} C=O) em 1661 cm⁻¹.

Na curva DSC da PA (Figura 17 B) pode ser observado um pequeno evento endotérmico em 77 °C e um evento agudo em 110 °C, associados a uma transição de fase cristalina e à fusão do composto, respectivamente (ÉVORA *et al.*, 2012). Na curva TG-DTA da PA (Figura 17 A) pode ser observado uma única etapa de perda de massa e estabilidade térmica de 120 °C, com fusão do composto em 108 °C.

Na Figura 16 pode ser observado que o DRXP do sistema VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL, apresenta deslocamentos de picos de difração, sendo os principais em 13,88°, 22,88° e 26,32° (indicados com *) e o aparecimento de picos em 17,36° e 20,60° (indicados com seta). Já no espectro de IV, pode ser observado uma somatória em relação aos precursores isolados.

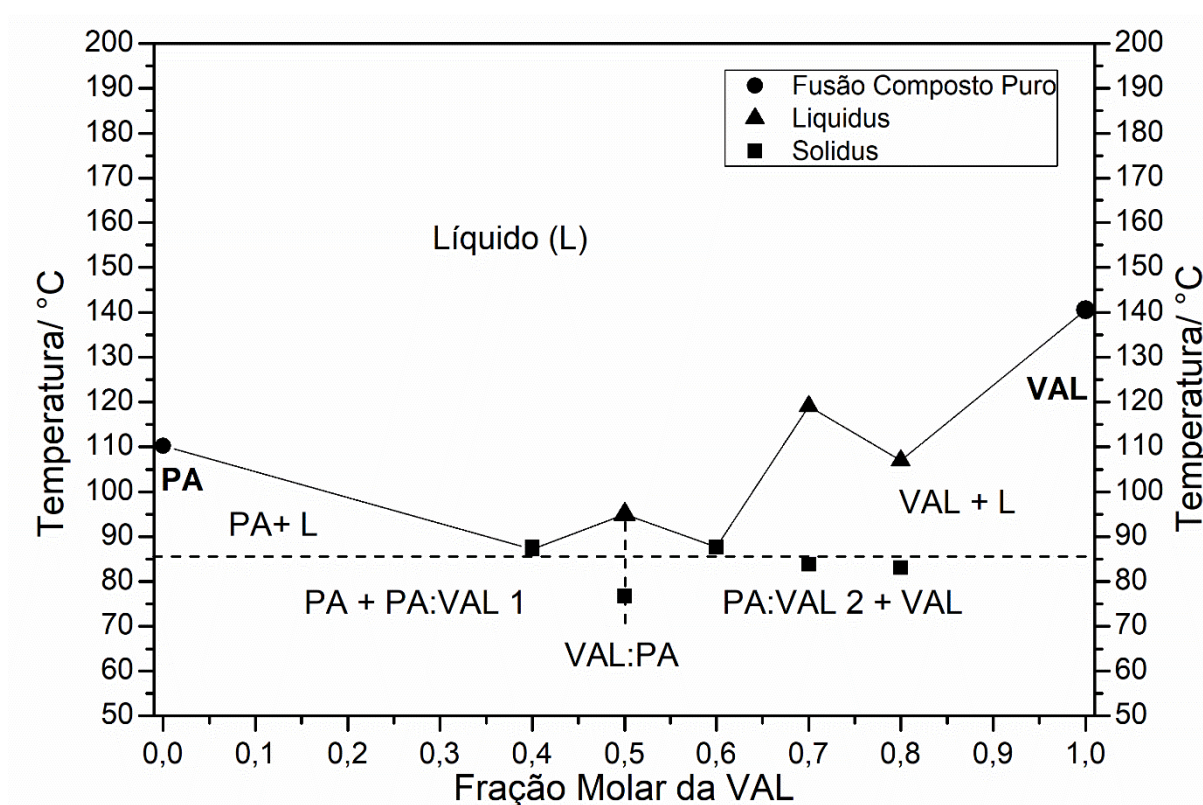
Por sua vez, assim como a VAL, o sistema VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 µL apresenta 3 perdas de massa na curva TG (Figura 16 A), associadas à eventos exotérmicos na curva DTA, com estabilidade térmica (139 °C) intermediária à da VAL (170 °C) e da PA (120 °C). Por fim, o pico endotérmico em 85 °C com um ombro em 95 °C na curva DSC (Figura 16 B) e em 90

°C na DTA (Figura 16 A), que não está associado à perdas de massa na curva TG, pode ser atribuído à fusão do eutético, seguida da fusão do cocrystal.

Por apresentar diferentes difratograma, espectro de IV e perfil térmico de seus precursores isolados, o sistema VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μ L pode ser identificado como um cocrystal.

Dessa forma, a fim de entender melhor o a VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μ L, foi construído o diagrama de fases binário do sistema VAL-PA sintetizado a 15 Hz por 30 min e utilizando 50 μ L de EtOH como solvente (Figura 18). Tal diagrama apresentou ausência de picos endotérmicos até 200 °C nas frações molares 0,2 e 0,3 e formato de “W” característico de cocristsais, indicando que na proporção molar de 0,5 de VAL-PA o sistema é majoritariamente um cocrystal.

Figura 18 – Diagrama de fases binário do sistema VAL-PA 15 Hz/ 30 min 50 μ L.



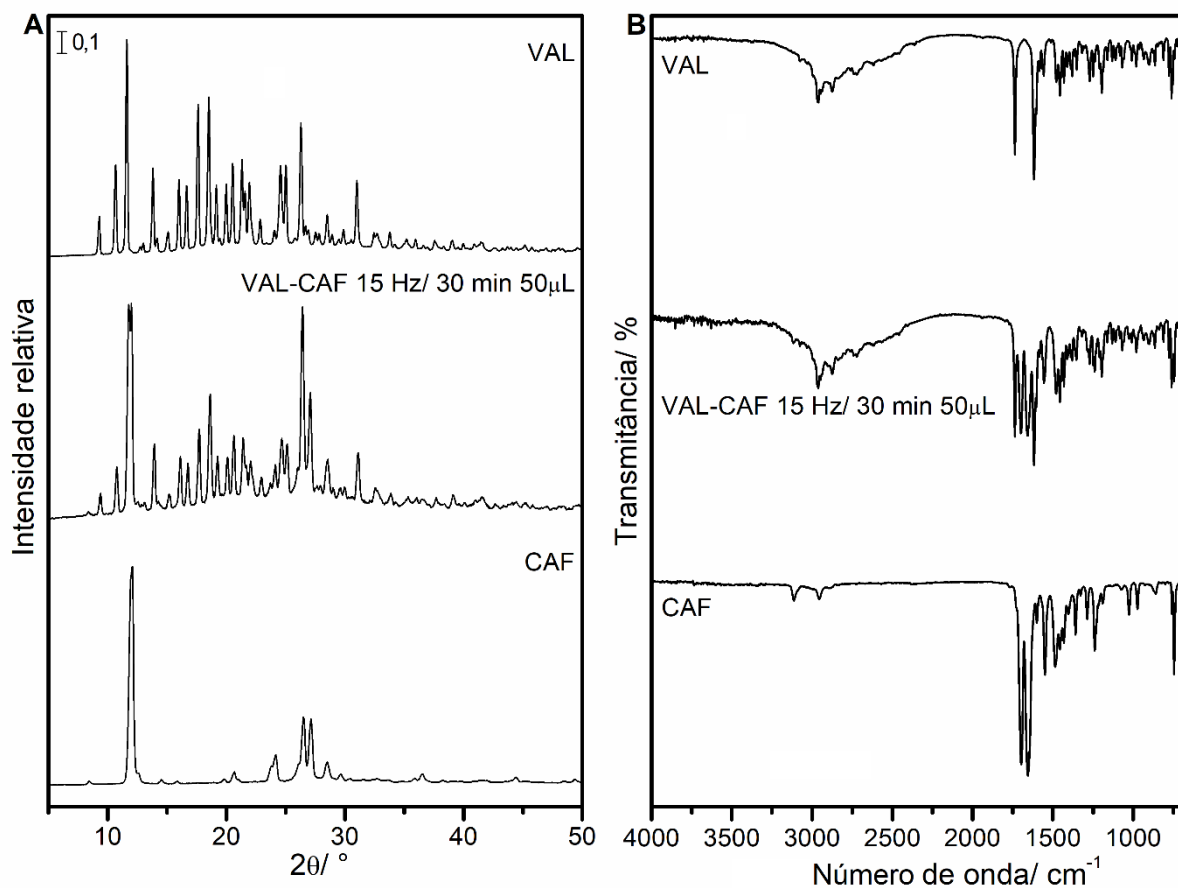
Fonte: Própria autora.

4.2.3 Sistema valsartana-caféina (VAL-CAF)

Para o sistema VAL-CAF, a VAL foi moída com o coformador CAF na proporção de 1:1 em 50 μ L de EtOH na frequência de 15 Hz durante 30 min (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50

μL). Assim como nos demais sistemas, as amostras foram caracterizadas por meio do DRXP e IV (Figura 19) e análise térmica (Figura 20 e Tabela 5).

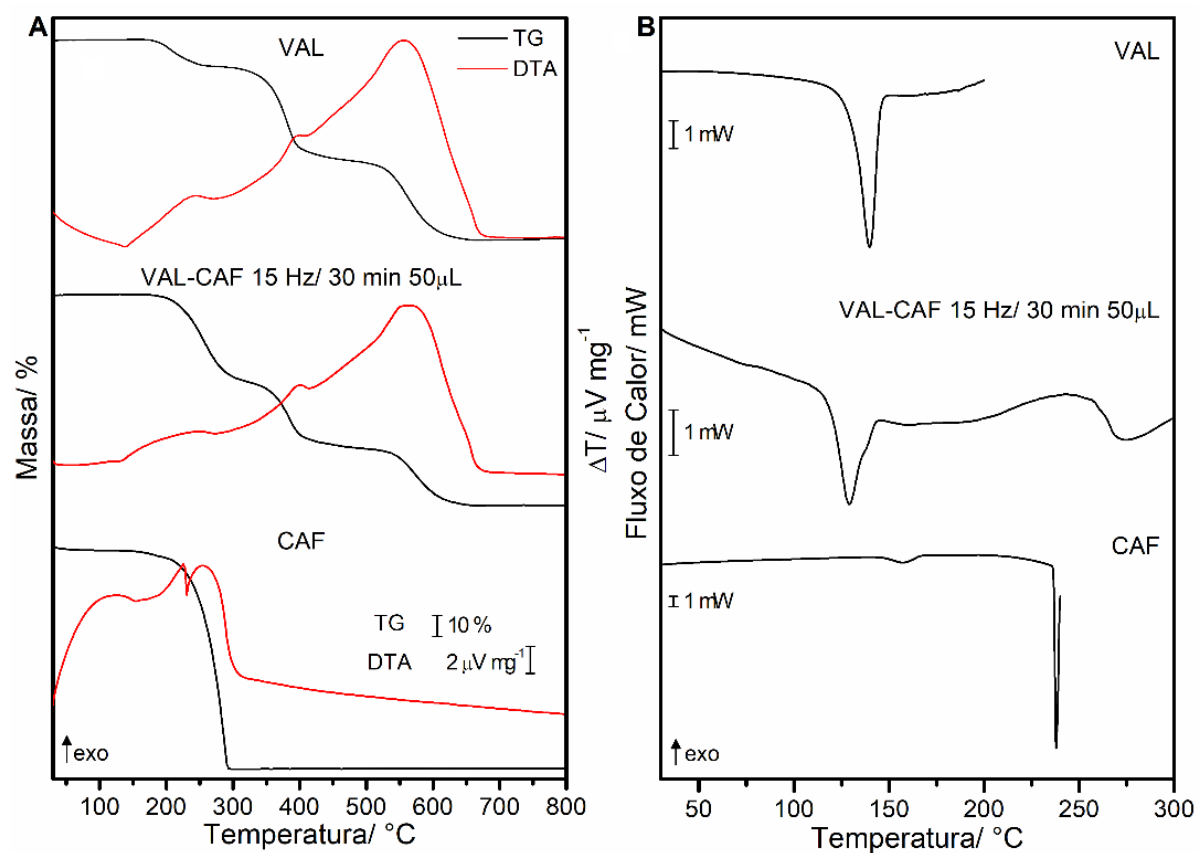
Figura 19 – DRXP (A) e IV (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-cafeína moídas a 15 Hz por 30 min com 50 μL de etanol (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 μL) e cafeína (CAF).



Fonte: Própria autora.

Figura 20 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-cafeína moídas a

15 Hz por 30 min com 50 μL de etanol (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 μL) e cafeína (CAF).



Fonte: Própria autora.

Tabela 5 – Dados termoanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada

(VAL), valsartana-cafeína moídas a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL) e cafeína (CAF).

Amostras	TG-DTA			DSC				
		Evento Térmico ^a	1ª perda de massa	2ª perda de massa	3ª perda de massa	A	B	C
VAL	Δ/ °C	-	170 – 265	265 – 406	406 – 675	-	-	-
	Δm/ %	-	12,80	39,38	45,90	-	-	-
	Tp/ °C	137↓	241↑	391↑	553↑	-	140↓	-
VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL	Δ/ °C	-	170 – 321	270 – 434	434 – 680	-	-	-
	Δm/ %	-	41,61	30,11	28,81	-	-	-
	Tp/ °C	132↓	251↑	400↑	563↑	-	129↓	273↓
CAF	Δ/ °C	-	171 – 300	-	-	-	-	-
	Δm/ %	-	100,93	-	-	-	-	-
	Tp/ °C	155↓	230↓	-	-	158↓	238↓	-

Δ: Intervalo de Temperatura; Δm: Perda de Massa; Tp: Temperatura do pico; ↑: pico exotérmico; ↓: pico endotérmico; ^a: Processo físico; A: Transição de Fase Cristalina; B: Fusão; C: Decomposição térmica.

Fonte: Própria autora.

Assim como em Keerthanan *et al.* (2020) a CAF apresenta em seu espectro de IV (Figura 19 B) vibração de estiramento =C-H sp² em 3113, 34 cm⁻¹ e estiramento C=O em 1697,23 e 1655,32 cm⁻¹.

Já nas curvas TG-DTA da CAF, Figura 20 A, uma única etapa de perda de massa pode ser atribuída à sublimação parcial e evaporação do composto. Sua estabilidade térmica é de 171 °C. Por sua vez, o pequeno pico endotérmico em 158 °C na curva DSC está associado a uma transição de fase da forma cristalina α para a forma β e o pico endotérmico em 230 °C (DTA) e 238 °C (DSC) está associado à fusão do composto (EPPLÉ *et al.*, 1995).

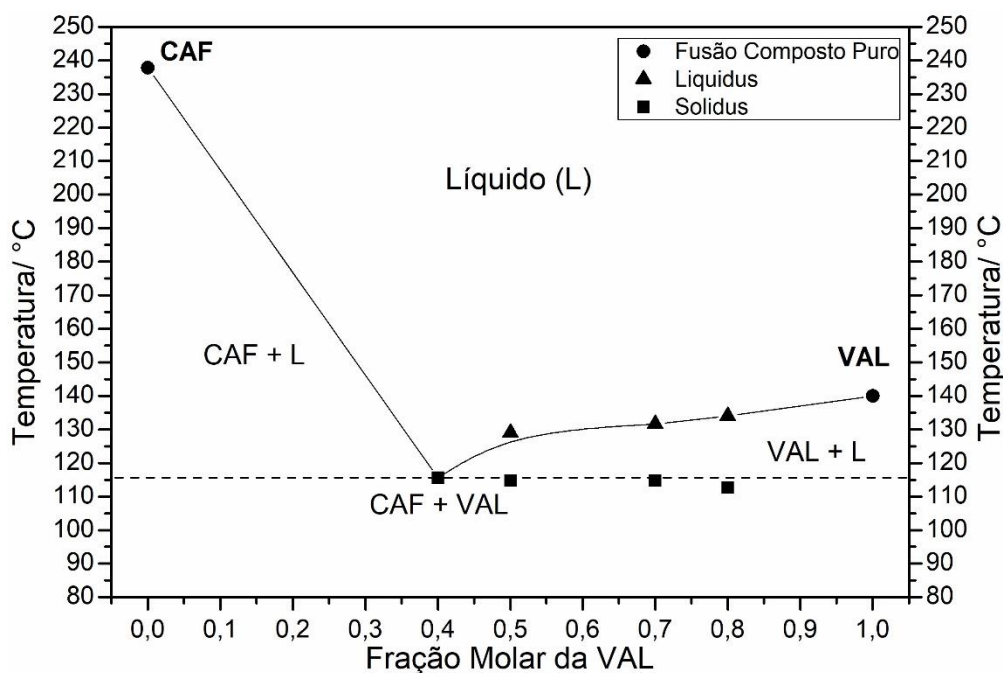
Na Figura 19 podemos observar que tanto o DRXP do sistema VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL, quanto o seu espectro de IV, equivalem à sobreposição dos resultados dessas mesmas técnicas para o caso de seus precursores isolados.

Já a VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 µL, assim como a VAL, apresentou 3 perdas de massa na curva TG (Figura 20 A). Essas perdas de massa estão associada à eventos exotérmicos na curva DTA. Os picos endotérmicos em 132 °C na curva DTA (Figura 20 A) e 129 °C na curva DSC (Figura 20 B), que não estão associados à perdas de massa na curva TG, podem ser atribuídos à fusão do sistema. Já os demais picos exotérmicos na curva DTA e endotérmico na curva DSC podem ser atribuídos à decomposição térmica do sistema, uma vez que ocorrem em meio à perdas de massa na curva TG.

Ao unir todas as características estudadas de VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 μ L, podemos concluir que, por apresentar estrutura cristalina contínua no DRXP somatório e espectros de IV também somatório aos precursores e seu perfil térmico apresentar ponto de fusão inferior aos seus precursores, essa amostra é uma mistura eutética.

Dessa forma, para verificar se de fato é possível obter uma mistura eutética com o sistema VAL-CAF, foi construído seu diagrama de fases binário, em uma frequência de moagem de 15 Hz por 30 min usando 50 μ L de EtOH, presente na Figura 21. Tal diagrama apresentou ausência de picos endotérmicos até 200 °C nas frações molares 0,2, 0,3 e 0,6 e formato de “V”, indicando que a proporção molar de 0,4 de VAL-CAF é da mistura eutética.

Figura 21 – Diagrama de fases binário do sistema VAL-CAF 15 Hz/ 30 min 50 μ L.

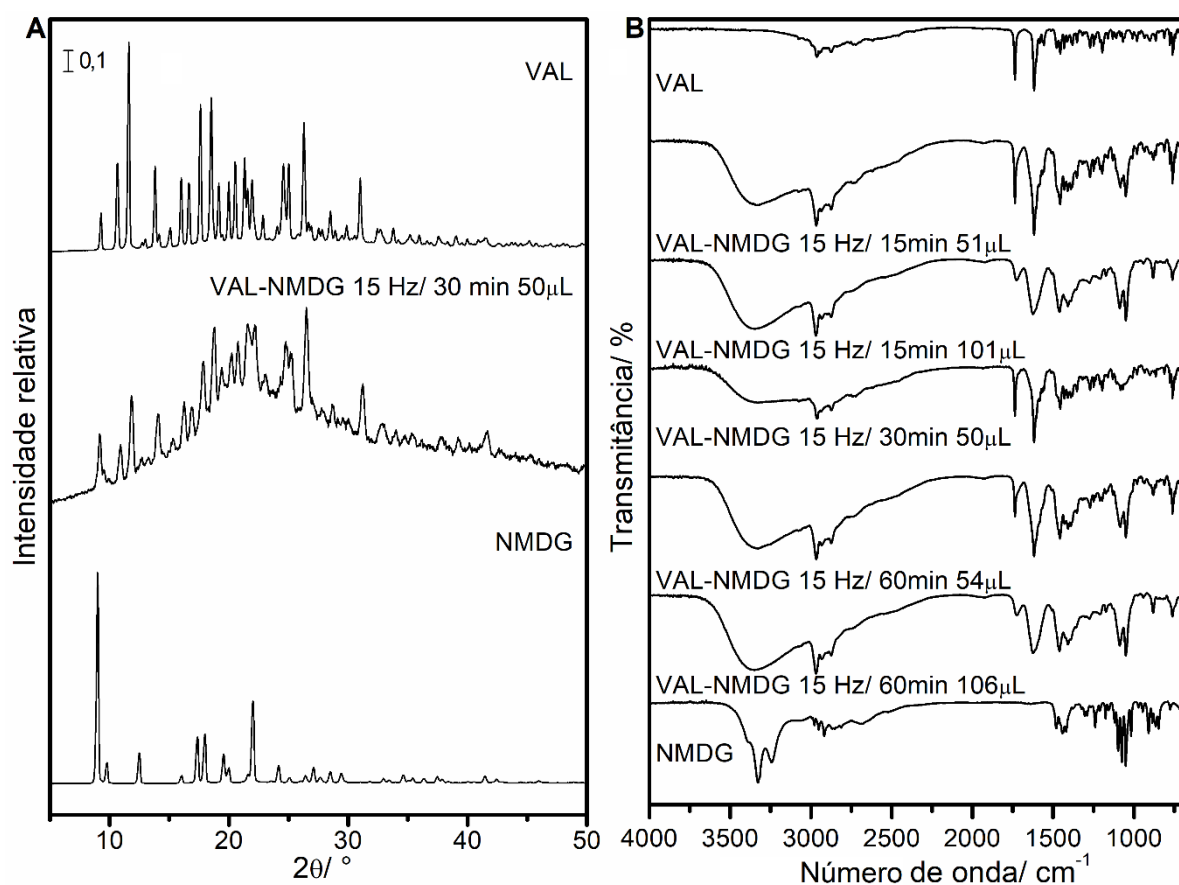


Fonte: Própria autora.

4.2.4 Sistema valsartana-*N*-metil-*D*-glucamina (VAL-NMDG)

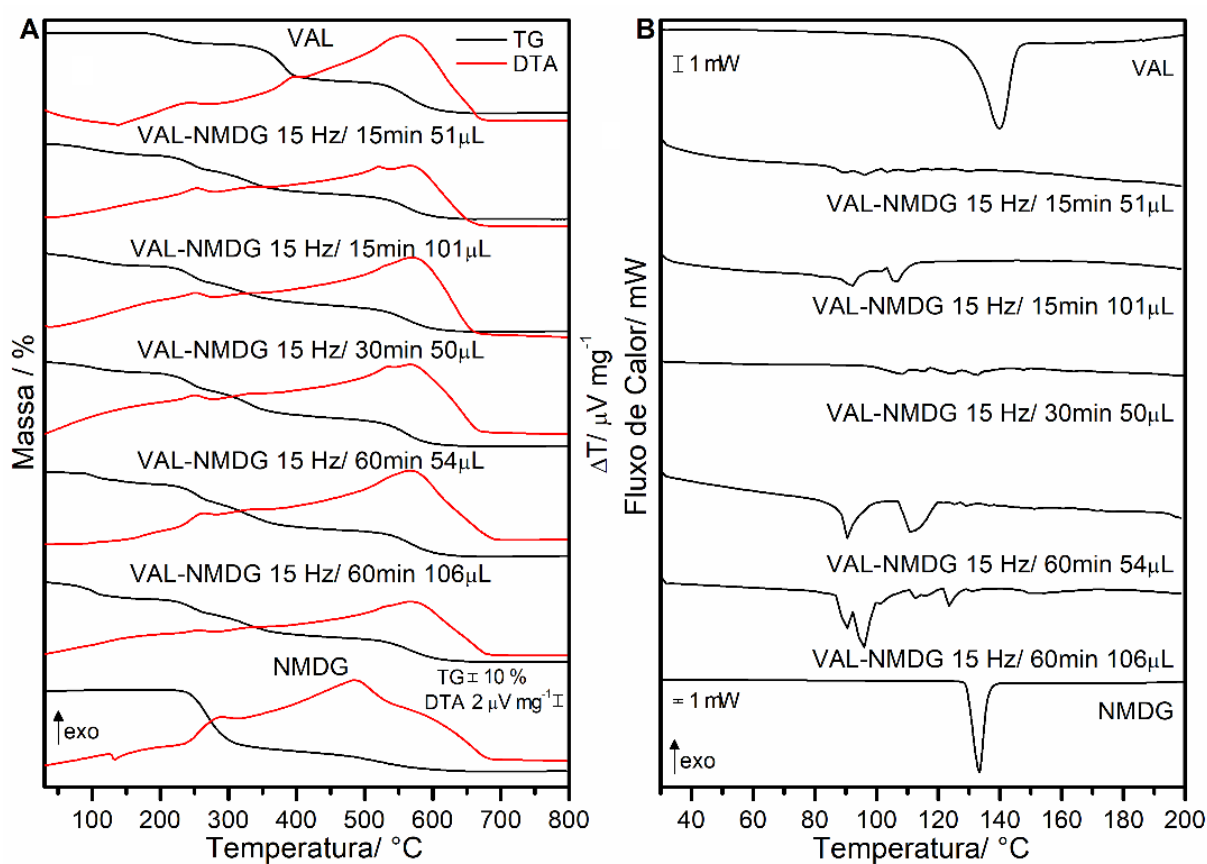
No sistema VAL-NMDG, a VAL foi moída com o coformador NMDG inicialmente na proporção de 1:1 e 50 μ L de EtOH em uma frequência de 15 Hz durante 30 min (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μ L). As amostras obtidas foram caracterizadas por meio de DRXP, IV (Figura 22) e análise térmica (Figura 23 e Tabela 6).

Figura 22 – DRXP (A) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moídas a 15 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μ L) e N-metil-*D*-glucamina (NMDG) e IV (B) dessa e valsartana-N-metil-*D*-glucamina moídas a 15 Hz por 15 min com 51 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 μ L), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moídas a 15 Hz por 15 min com 101 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 μ L), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moídas a 15 Hz por 60 min com 54 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 μ L), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moídas a 15 Hz por 60 min com 106 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 μ L).



Fonte: Própria autora.

Figura 23 – TG-DTA (A) e DSC (B) da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 51 μL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 μL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 101 μL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 μL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 30 min com 50 μL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 54 μL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 μL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 106 μL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 μL), N-metil-*D*-glucamina (NMDG).



Fonte: Própria autora.

Tabela 6 – Dados termoanalíticos obtidos das curvas TG-DTA e DSC da valsartana recristalizada (VAL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 51 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 15 min com 101 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 30 min com 50 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 54 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 µL), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 60 min com 106 µL de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 µL), N-metil-*D*-glucamina (NMDG).

Amostras	TG-DTA						DSC	
		Evento Térmico ^a	1ª perda de massa	2ª perda de massa	3ª perda de massa	4ª perda de massa	A	B
VAL	Δ/ °C	-	170 – 265	265 – 406	406 – 675	-	-	-
	Δm/ %	-	12,80	39,38	45,90	-	-	-
	Tp/ °C	137↓	241↑	391↑	553↑	-	-	140↓
VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL	Δ/ °C	-	41 – 186	186 – 265	265 – 422	422 – 675	-	-
	Δm/ %	-	15,81	18,97	29,83	34,98	-	-
	Tp/ °C	-	-	254↑	337↑	520↑, 568↑	-	-
VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 µL	Δ/ °C	-	48 – 190	190 – 277	265 – 410	410 – 666	-	-
	Δm/ %	-	14,48	22,50	24,39	35,04	-	-
	Tp/ °C	-	-	252↑	326↑	570↑	92↓, 106↓	-
VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 µL	Δ/ °C	-	36 – 184	184 – 270	265 – 380	380 – 669	-	-
	Δm/ %	-	12,86	20,45	27,78	39,01	-	-
	Tp/ °C	-	-	250↑	335↑	533↑, 566↑	-	-
VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 µL	Δ/ °C	-	76 – 200	200 – 279	279 – 400	380 – 701	-	-
	Δm/ %	-	13,44	23,24	29,05	35,21	-	-
	Tp/ °C	-	102↓	262↑	336↑	567↑	90↓, 110↓	-
VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 µL	Δ/ °C	-	36 – 187	187 – 271	271 – 382	382 – 690	-	-
	Δm/ %	-	12,86	22,05	25,83	38,91	-	-
	Tp/ °C	-	106↓	255↑	330↑	569↑	90↓, 95↓, 112↓	123↓

	$\Delta/ ^\circ\text{C}$	-	222 – 325	325 – 678	-	-	-	-
NMDG	$\Delta m/ \%$	-	67,97	32,80	-	-	-	-
	$T_p/ ^\circ\text{C}$	132↓	289↑	486↑	-	-	-	133↓

Δ : Intervalo de Temperatura; Δm : Perda de Massa; T_p : Temperatura do pico; ↑: pico exotérmico; ↓: pico endotérmico; ^a: Processo físico; A: Eliminação de Etanol; B: Fusão.

Fonte: Própria autora.

Dentre as bandas características de NMDG, podemos observar no seu espectro de IV (Figura 22 B) a presença de estiramento N-H de amina secundária em $3327,24\text{ cm}^{-1}$ e deformação angular N-H de amina em 1500 cm^{-1} com harmônica em $324,28\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA *et al.*, 2010).

As curvas TG-DTA do NMDG apresenta duas etapas de perda de massa (Figura 23 A). O pico endotérmico em $132\text{ }^\circ\text{C}$ (DTA) e $133\text{ }^\circ\text{C}$ (DSC), sem perda de massa na curva TG, pode ser atribuído à fusão do composto (ZAINI *et al.*, 2019). Já os picos exotérmicos em $289\text{ }^\circ\text{C}$ e $486\text{ }^\circ\text{C}$, associados às etapas de perda de massa na curva TG, podem ser atribuídos à sua decomposição térmica.

Na Figura 22 são apresentados os resultados obtidos por meio do DRXP e do IV. No DRXP, o sistema VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μL apresenta um halo de amorfização, além do deslocamento de picos de Bragg em relação aos seus precursores. Na literatura é possível encontrar um sistema utilizando os mesmos precursores em Xu *et al.* (2018), porém com diferenças no DRXP. O sistema VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μL possui maior número de picos na proporção que a proporção 1:1 mol e 5:1, assim como a VAL (precursor de partida) foi utilizada em sua forma amorfa (VAL a).

Já o espectro de IV apresenta, na Figura 22 B, mudança na banda em $1617,94\text{ cm}^{-1}$, atribuída às vibrações de estiramento C=O da amida ($\nu_{\text{amida C=O}}$) da VAL e o aparecimento de uma única banda próxima a 3300 cm^{-1} , atribuída ao estiramento N-H da amina ($\nu_{\text{amina N-H}}$) da NMDG. Tais mudanças evidenciam o estabelecimento de interações intermoleculares entre o fármaco e o coformador, sugerindo a formação de um coamorfo (SHI; MOINUDDIN; CAI, 2019).

O sistema VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μL possui estabilidade térmica ($184\text{ }^\circ\text{C}$) intermediária à estabilidade da VAL ($170\text{ }^\circ\text{C}$) e do NMDG ($222\text{ }^\circ\text{C}$). Além disso, ele apresenta 4 perdas de massa na curva TG, associadas à eventos exotérmicos na curva DTA. A primeira perda na massa na curva TG ($36 - 184\text{ }^\circ\text{C}$) não apresenta picos distintos correspondente à fase cristalina nas curvas DTA e DSC. Em concordância com seu DRXP, pode ser atribuído a amorfização da amostra. Os demais picos exotérmicos na curva DTA em $250\text{ }^\circ\text{C}$, $335\text{ }^\circ\text{C}$ e 566

°C com um ombro em 533 °C, podem ser associados às 3 etapas de perda de massa remanescentes na curva TG, podendo ser atribuídos à decomposição térmica do sistema.

Por não apresentar fusão no DTA e DSC e halo de amorfização no DRXP e mudanças indicativas de interação entre os precursores no IV, esse sistema pode ser identificado um coamorfo.

Buscando compreender um pouco melhor esse coamorfo, foram realizadas moagens do sistema VAL-NMDG avaliando a quantidade de solvente em 0,25 e 0,50 µL de EtOH/massa total de amostra e tempo de moagem em 15 e 60 min. A caracterização dessas moagens foi realizada por meio de IV (Figura 22) e análise térmica (Figura 23 e Tabela 6).

Nos espectros de IV de VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL, VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 µL, VAL-NMDG 15Hz/ 30 min 50 µL, VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 54 µL e VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 106 µL, são observadas as mesmas alterações na banda atribuída às vibrações de estiramento C=O da amida ($\nu_{\text{amida C=O}}$) que foram verificadas no caso da VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL.

Além disso, na análise térmica todos os sistemas apresentam 4 etapas de perda de massa, sendo que tanto a VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 51 µL, quanto o VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 µL, não apresentam evento na curva DSC até 200 °C e até cerca de 250 °C na curva DTA. Já os demais eventos dizem respeito à eliminação de EtOH, com exceção da VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 µL, que ainda apresenta um pico endotérmico em 123 °C, valor esse muito próximo a fusão do NMDG (133 °C). A partir desses resultados, concluímos que o sistema VAL-NMDG nas condições estudadas possui diversos coamorfos, não sendo capaz de gerar uma nova forma cristalina ordenada.

5 CONCLUSÃO

Nesse trabalho, o método mecanoquímico se mostrou eficaz na síntese de novas formas sólidas farmacêuticas da Valsartana. Amostras foram preparadas usando como coformadores o ácido 2-picolínico, Picolinamida, Cafeína e N-Metil-D-Glucamina e, posteriormente, caracterizadas por meio de DRXP, IV e análise térmica.

Por meio dessas análises, verificamos a síntese de 2 misturas eutéticas de VAL-PCA na fração molar de 0,4 e VAL-CAF na fração molar de 0,5; 1 cocrystal de VAL-PA na fração molar de 0,5, e 2 coamorfos de VAL-PCA e VAL-NMDG. No estudo do coamorfo de VAL-PCA variando a quantidade solvente e tempo de moagem, foi possível observar o aumento da organização estrutural do sólido conforme aumentava-se a quantidade de EtOH e tempo de

moagem no moinho mecanoquímico. Já no estudo do coamorfo VAL-NMDG, nas condições estudadas, não foi possível observar esse aumento da organização estrutural do sólido.

Esses resultados representam um avanço na química medicinal da Valsartana, o que proporciona o aprofundamento no estudo de tais novas formas sólidas farmacêuticas a fim de melhorar a solubilidade aquosa desse fármaco. Para que esse fim seja avaliado, testes de solubilidade padronizados devem ser realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAKEROY, C. B.; FASULO, M.; SCHULTHEISS, N.; DESPER, J.; MOORE, C. Structural Competition between Hydrogen Bond & Halogen Bridge. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 45, p. 13772–13773, 2007.
- AO, Y.; SUN, Z.; HU, S.; ZUO, N.; LI, B.; YANG, S.; XIA, L.; WU, Y.; WANG, L.; HE, Z.; WANG, H. Low functional programming of renal AT₂R mediates the developmental origin of glomerulosclerosis in adult offspring induced by prenatal caffeine exposure. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 287, p. 128–138, 2015.
- ARDIANA, F.; SUCIATI; INDRAYANTO, G. Valsartan. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, v. 40, p. 431-493, 2015.
- BACHMANN, S. A. L.; CALVETE, T.; FÉRIS, L. A. Caffeine removal from aqueous media by adsorption: An overview of adsorbents evolution and the kinetic, equilibrium and thermodynamic studies. **Science of the Total Environment**, v. 767, n. 144229, 2021.
- BAJERSKI, L. **Olmesartana Medoxomila: Validação De Metodologia Analítica, Avaliação Biofarmacêutica E Análise Polimórfica**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2010.
- BLAGDEN, N. de MATAS, M. GAVAN, P. T.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 617–630, 2007.
- BORBA, A.; LAIRION, F; DISALVO, A.; FAUSTO, R. Interaction of nicotinamide and picolinamide with phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine membranes: A combined approach using dipole potential measurements and quantum chemical calculations. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1788, p. 2553–2562, 2009.
- BRAHMANKAR, D; JAISWAL, S. **Biopharmaceutics and Pharmacokinetics: a treatise**. 2. Ed. New Delhi, India: Vallabh Prakashan, 2009.
- CAI, S.; Sato, K.; Shimizu, T.; Yamabe, S.; Hiraki, M.; Sano, C.; Tomioka, H. Antimicrobial activity of picolinic acid against extracellular and intracellular Mycobacterium avium complex and its combined activity with clarithromycin, rifampicin and fluoroquinolones. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, p. 85–93, 2006.

CARVALHO, M. H.C; COLAÇO, A. L.; da SILVA, L. B. B.; SALGADO, M. C. O. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12 (2), p. 97-102, 2005.

CASTILLO, N. E. T; SIERRA, J. S. O.; OYERVIDES-UMÑOZ, M. A.; SOSA-HERNANDEZ, J. E.; IQBAL, H. M. N.; PARRA-SALDÍVAR, R.; MELCHOR-MARTÍNEZ, E. M. Exploring the potential of coffee husk as caffeine bio-adsorbent – A mini-review. **Case Studies in Chemical and Environmental Engineering**, v. 3, n. 100070, 2021.

CASTRO, R. A. E. RIBEIRO, J. D. B.; MARIA, T. M. R.; SILVA, M. R.; YUSTE-VIVAS, C.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Naproxen Cocrystals with Pyridinecarboxamide Isomers. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 12, 2011.

CHERUKUVADA, S.; GURU ROW, T. N. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 8, p. 4187–4198, 2014.

CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. **Chemical Communications**, v. 50, n. 8, p. 906–923, 2014.

CHOWDARY, K. P. R.; SHANKAR, K. R.; KUMAR, P. S. Optimization Of Valsartan Tablet Formulation By 23 Factorial Design. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 9, p. 605-614, 2014.

DIXIT, A. R.; RAJPUT, S. J.; PATEL, S. G. Preparation and Bioavailability Assessment of SMEDDS Containing Valsartan. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 1, p. 314-321, 2010.

EBRAHIMZADEH, G.; NODEHI, R. N.; ALIMOHAMMADI, M.; KAHKAH, M. R. R.; MAHVI, A. H. Monitoring of caffeine concentration in infused tea, human urine, domestic wastewater and different water resources in southeast of Iran- caffeine an alternative indicator for contamination of human origin. **Journal of Environmental Management**, v. 283, 2021.

EKAWA, B.; NUNES, W. D. G.; TEIXEIRA, J. A.; CEBIM, M. A.; IONASHIRO, E. Y.; CAIRES, F. J. New complexes of light lanthanides with the valsartan in the solid state: Thermal and spectroscopic studies. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 135, p. 299–309, 2018.

EPPLÉ, M.; CAMMENGA, H. K.; SARGE, S. M.; DIEDRICH, R.; BALEK, V. The phase transformation of caffeine: Investigation by dynamic X-ray diffraction and emanation thermal analysis. **Thermochimica Acta**, v. 250, n. 1, p. 29–39, 1995.

ÉVORA E ÉVORA, A. O. L. **Investigação de novas formas sólidas de diflunisal e de lamotrigina**. Uma abordagem termodinâmica. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

ÉVORA, A. O. L.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ROSADO, M. T. S.; SILVA, M. R.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Resolved structures of two picolinamide polymorphs. Investigation of the dimorphic system behaviour under conditions relevant to co-crystal synthesis. **CrystEngComm**, v. 14, p. 8649–8657, 2012.

FERNANDEZ-POL, J. A.; KLOS, D. J.; HAMILTON, P. D. Antiviral, cytotoxic and apoptotic activities of picolinic acid on human immunodeficiency virus-1 and human herpes simplex virus-2 infected cells. **Anticancer Research**, v. 21, p. 3773–3776, 2001.

FORTE, C. A. D. **Estudos de formação de co-cristais com o Diflunisal e isómeros de piridina-carboxamida**. [s.l.] Universidade de Coimbra, 2010.

FRIŠČIĆ, T. et al. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, v. 11, p. 418–426, 2009.

FUCKE, K.; MYZ, S. A.; SHAKHTSHNEIDER, T. P.; BOLDYREVA, E. V.; GRIESSER, U. J. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam. **New Journal of Chemistry**, v. 36, p. 1969–1977, 2012.

GALEGO, F. I. F. **Contributo para o design de formas farmacêuticas: polimorfismo e co-cristais do flavonóide luteolina**. [s.l.] Universidade de Coimbra, 2014.

GENERALLY Recognized as Safe (GRAS) – FDA. Disponível em:
<<https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>>.
Acesso em: 01 set. 2021.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335–357, 2002.

HENDERSON, R. K.; JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C.; CONSTABLE, D. J.; ALSTON, S. R., INGLIS, G. G., FISHER, G.; SHERWOOD, J.; BINKS, S. P.; CURZONS, A. D. Expanding GSK's solvent selection guide - Embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. **Green Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 854–862, 2011.

HUSAIN, A.; AZIM, M. S.; MITRA, M.; BHASIN, P. S. A Review on Candesartan: Pharmacological and Pharmaceutical Profile. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 10, p. 12–17, 2011.

IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J.; GOMES, D. J. C. **GIOLITO** : fundamentos da termogravimetria , análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: GIZ, 2014.

KAITIN, K. I.; HEALY, E. M. The New Drug Approvals Of 1996, 1997, And 1998: Drug Development Trends In The User Fee Era. **Drug Information Journal**, v. 34, p. 1–14, 2000.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia: básica & clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KEERTHANAN, S.; BHATNAGAR, A.; MAHATANTILA, K.; JAYASINGHE, C.; OK, Y. S.; VITHANAGE, M. Engineered tea-waste biochar for the removal of caffeine, a model compound in pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), from aqueous media. **Environmental Technology & Innovation**, v. 19, 2020.

KOJIMA, T. TSUTSUMI, S.; YAMAMOTO, K.; IKEDA, Y.; MORIWAKI, T. High-throughput cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate. **International journal of pharmaceutics**, v. 399, p. 52–59, 2010.

LAKSHMI, A. P.; KUMAR, M. A.; KRISHNA, M. V.; VIJETHA, K. A.; ASHWINI, G. Formulation development of irbesartan (poorly water-soluble drug) immediate release tablets. **International research journal of pharmacy**, v. 3, n. 2, p.117-120, 2012.

LARA-OCHOA, F.; ESPINOSA-PEREZ, G. Crystals and patents. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1213-1215, 2007.

LIN, H; WU, T; LIN, S. Screening and characterization of cocrystal formation of metaxalone with short-chain dicarboxylic acids induced by solvent-assisted grinding approach. **Thermochim Acta**, v. 575, p. 313-321, 2014.

LÓPEZ, K. A. Uso de cocristales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos: Using cocrystals to improve the solubility and dissolution rate of drugs. **Revista Pensamiento Actual**, v. 15, n. 25, p. 207-215, 2015.

LORENZ, H; SEIDEL-MORGENSTERN, A. Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems. **Thermochimica Acta**, v. 382, n. 1, p. 129-142, 2002.

LU, E.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; SURYANARAYANAN, R. A rapid thermal method for cocrystal screening. **CrystEngComm**, v. 10, n. 6, 2008.

MACHADO, S. **Estudo Sobre O Levetiracetam diversidade Polimórfica E Discriminação Quiral De anti-Inflamatórios Não-Esteróides Por Co-Cristalização**. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

NASCIMENTO, A. L. C. S. TEIXEIRA, J. A.; NUNES, W. D. G.; CAMPOS, F. X.; TREU-FILHO, O.; CAIRES, F. J.; IONASHIRO, M. 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, p. 242–250, 2016.

PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**, Ed. Cengage Learning. 2010.

POLOWCZYK, I.; URBANO, B. F.; RIVAS, B. L.; BRYJAK, M.; KABAY, N. Equilibrium and kinetic study of chromium sorption on resins with quaternary ammonium and N-methyl-D-glucamine groups. **Chemical Engineering Journal**, v. 284, p. 395–404, 2016.

RAMAUTAR, A.; MABANDLA, M.; BLACKBURN, J.; DANIELS, W. M. Inhibition of HIV-1 tat-induced transactivation and apoptosis by the divalent metal chelators, fusaric acid and picolinic acid-Implications for HIV-1 dementia. *Neuroscience research*, v. 74, p. 59–66, 2012.

RANG, R.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RAVIKUMAR, N.; GADDAMANUGU, G.; SOLOMON, K. A. Structural, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman) and theoretical studies of the 1: 1 cocrystal of isoniazid with p-coumaric acid. **Journal of Molecular Structure**, v. 1033, p. 272–279, 2013.

ROBERTS, A.; HAIGHTON, L. A hard look at FDA's review of GRAS notices, **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 79, p. 124–S128, 2016.

SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. **Pharmaceutics**, 10, p. 1-74, 2018.

SAYDAM, M.; TAKKA, S. Bioavailability File: Valsartan. **FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 4, p. 185-196, 2007.

SEKHON, B. S. Pharmaceutical co-crystals, a review. **Ars Pharmaceutica**, v. 50, n.3, p. 99-117, 2009.

SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 9-10, p. 440-446, 2008.

SHELDON, R. A. The greening of solvents: Towards sustainable organic synthesis. **Green and Sustainable Chemistry**, v. 18, p. 13–19, 2019.

SHI, Q.; MOINUDDIN, S. M.; CAI, T. Advances in coamorphous drug delivery systems. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 19–35, 2019.

SIDDIQUI, N. et al. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 01, n. 04, p. 12-19, 2011.

SIGMA-aldrich. 2-Picolinic Acid. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/content/dam/sigmaaldrich/structure0/190/mfcd00006293.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00006293-medium.png>. Acesso em: 01 set. 2021.

SIGMA-aldrich. Caffeine. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/structure9/194/mfcd00005758.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00005758-large.png>. Acesso em: 01 set. 2021.

SIGMA-aldrich. N-Methyl-D-glucamine. Disponível em: <
https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/structure0/111/mfcd00004707.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00004707-large.png. Acesso em: 01 set. 2021.

SIGMA-aldrich. Picolinamide. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/content/dam/sigmaaldrich/structure4/096/mfcd00023483.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00023483-medium.png>. Acesso em: 01 set. 2021.

SILVA, P. M. Perfil farmacológico e clínico dos Antagonistas da Angiotensina II. O porquê do seu desenvolvimento. **Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa**, v. 4, n.4, p. 7-24, 1999.

SKORUPSKA, E.; JEZIORNA, A.; POTRZEBOWSKI, M. J. Thermal Solvent-Free Method of Loading of Pharmaceutical Cocrystals into the Pores of Silica Particles: A Case of Naproxen/Picolinamide Cocrystal. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 120, p. 13169–13180, 2016.

SKOTNICKI, M.; APPERLEY, D. C.; AGUILAR, J. A.; MILANOWSKI, B.; PYDA, M.; HODGKINSON, P. Characterization of two distinct amorphous forms of valsartan by solid-state NMR. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 1, p. 211–222, 2016.

SONI, R. R.; VASOYA, S. J.; GHOTIKAR, R. C.; PANDEY, A. K.; SHAH, H. R. **PROCESS FOR PREPARING VALSARTAN**. Depositante: Alembic Limited Vadodara. Procurador: Watson, Robert James. EP 1 926 705 B3. Depósito: 04 junho 2008. Concessão: 15 set. 2010.

SRI, B. U.; MUZIB, Y. I.; BHIKSHAPATHI, D. V. R. N.; SRAVANI, R. Enhancement Of Solubility And Oral Bioavailability Of Poorly Soluble Drug Valsartan By Novel Solid Self Emulsifying Drug Delivery System. **International Journal of Drug Delivery**, v. 7, p. 13-26, 2015.

TELLA, A. C.; OLADIPO, A. C.; ADEYEMI, O. G.; OLUWAFEMI, O. S.; OGUNTOYE, S. O.; ALIM, L. O.; AJAYI, J. T. Sylvestre K. Degni. Solid state synthesis, spectroscopic and X-ray studies of metal complexes of 2-picolinic acid and vapochromic behavior of [Co(Pic)₂(H₂O)₂]₂H₂O. **Solid State Sciences**, v. 68, p. 1-9, 2017.

THERMO Nicolet Corporation. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectroscopy. 2001. Disponível em: <<http://mmrc.caltech.edu/FTIR/Literature/FTIRintro.pdf>>. Acesso em 22 nov. 2021.

THOMAS, G. **Química Medicinal**: uma introdução. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

TING, T. M.; NASEF, M. M.; ARAVINDAN, D.; ROSSLAN, I. F. N.; RUSLAN, N. Selective removal of boron from industrial wastewater containing high concentration of ammonia by radiation grafted fibrous adsorbent in fixed bed column. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 104993, 2021.

TOLEDO, L.; RIVAS, B. L.; URBANO, B. F.; SÁNCHEZ, J. Novel N-methyl-D-glucamine-based water-soluble polymer and its potential application in the removal of arsenic. **Separation and Purification Technology**, v. 103, p. 1–7, 2013.

TOMIOKA, H.; SHIMIZU, T.; TATANO, Y. Effects of picolinic acid on the antimicrobial functions of host macrophages against Mycobacterium avium complex. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, p. 460–464, 2007.

TORQUETTI, C., FERREIRA, P.O., DE ALMEIDA, A.C.; FERNANDES, R. P.; CAIRES, F. J. Thermal study and characterization of new cocrystals of ciprofloxacin with picolinic acid. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10479-3>.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al. Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals: Guidance for industry. **Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Silver Spring, US**, 2018.

VAKA, S.; PARTHIBAN, P. New Method Development and Validation for the Simultaneous Estimation of Sacubitril and Valsartan in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms. **International Journal of Research**, v. 4, n. 01, p. 17-24, 2017.

VIOGLIO, P. C.; CHIEROTTI, M. R.; GOBETTO, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 86-110, 2017.

WANG, J. R., WANG, X., LU, L., MEI, X. Highly crystalline forms of valsartan with superior physicochemical stability. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 7, p. 3261-3269, 2013.

WEYNA, D. R. et al. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, 2009.

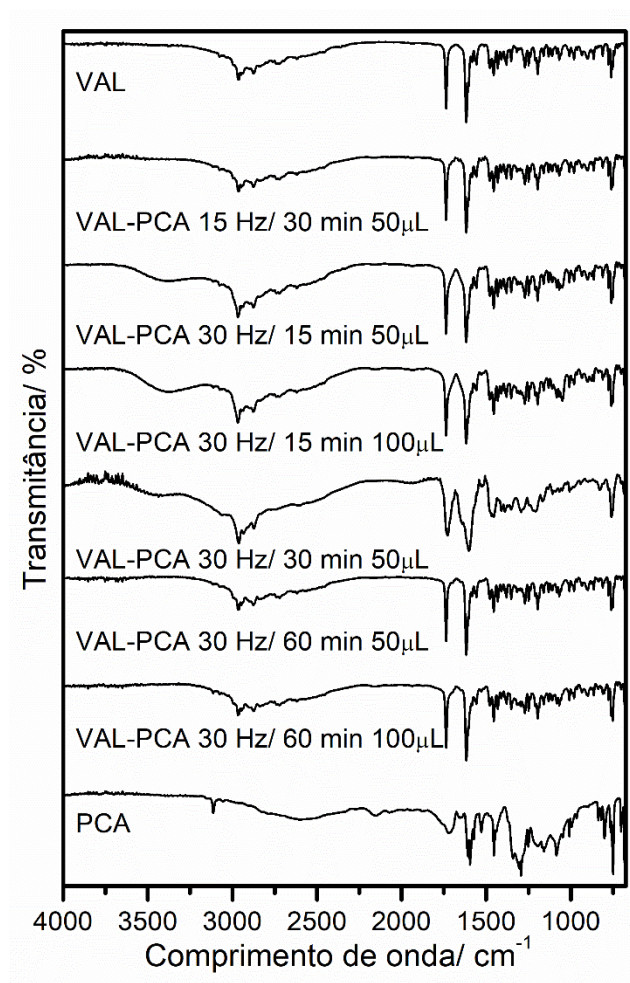
XU, W.; SUN, Y.; DU L.; CHISTYACHENKO, Y. S.; DUSHKIN, A. V.; SU, W. Investigations on solid dispersions of valsartan with alkalizing agents: Preparation, characterization and physicochemical properties. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 44, p. 399–405, 2018.

ZAINI, E.; FITRIANI, L.; SARI, R. Y.; ROSAINI, H.; HORIKAWA, A.; UEKUSA, H. Multicomponent Crystal of Mefenamic Acid and N-Methyl-D-Glucamine: Crystal Structures and Dissolution Study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, p. 2341-2348, 2019.

ZHANG, Q.; REN, W.; DUSHKIN, A. V.; SU, W. Preparation, characterization, in vitro and in vivo studies of olmesartan medoxomil in a ternary solid dispersion with N-methyl-D-glucamine and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Journal of Drug Delivery Science and Technolog**, v. 56, part A, 101546, 2020.

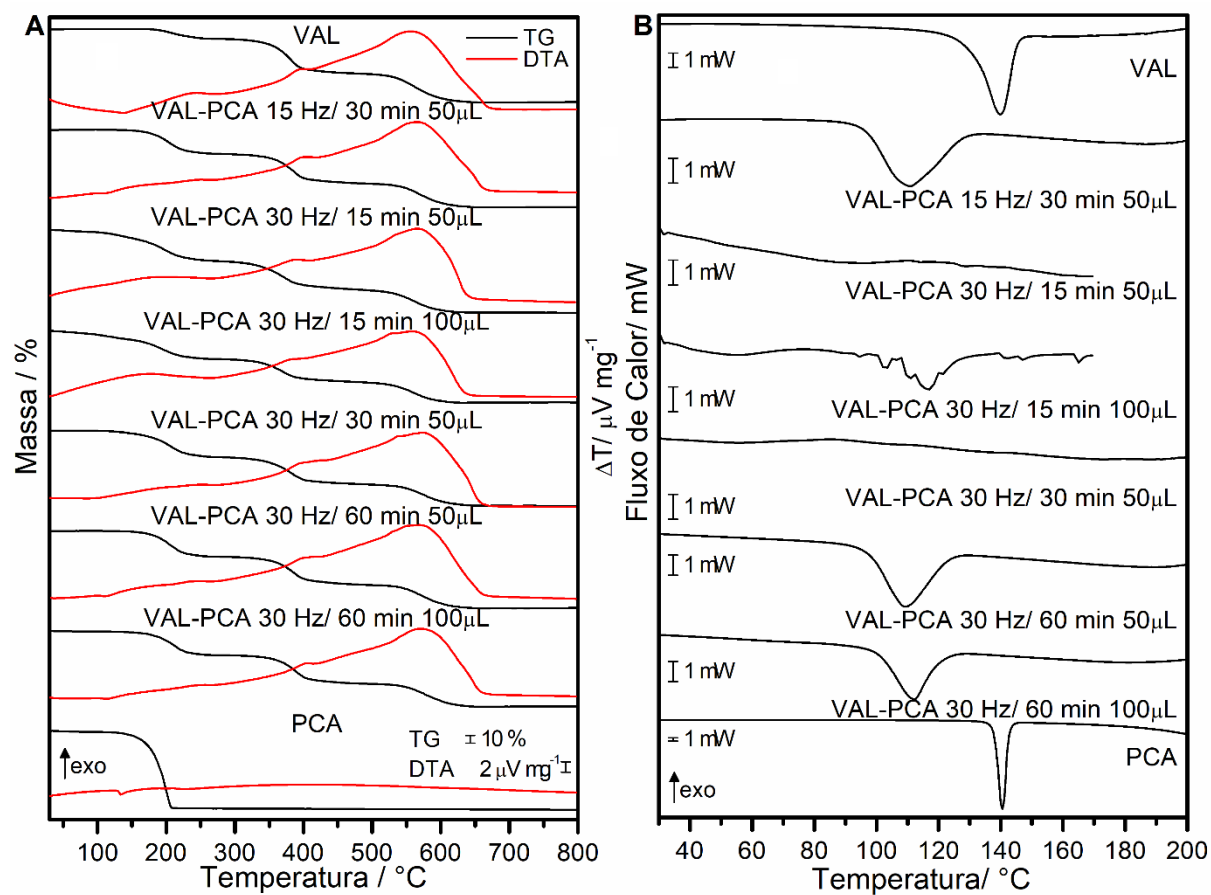
APÊNDICE A – FIGURAS ADICIONAIS

Figura A1 – IV completo do estudo do coamorfo do sistema VAL-PCA



Fonte: Própria Autora

Figura A2 – TG-DTA (A) e DSC (B) completo do estudo do coamorfo do sistema VAL-PCA



Fonte: Própria autora.