

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a) o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/10/2023.

**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,
Coamorfos 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 Co-cristal, 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 cocristal (VAL-PA/ 15 Hz), todos promissores para futuros estudos de solubilidade e taxa de dissolução.

Palavras chave: Valsartana, Mistura Eutética, Cocristal, 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 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)).....35
- Tabela 2** – Dados termoanalíticos 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 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).....42
- 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).....50
- 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).....54
- 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 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 15 min 101 μ L), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído a 15 Hz por 30 min com 50 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 30 min 50 μ L), valsartana-N-metil-*D*-glucamina moído 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 moído a 15 Hz por 60 min com 106 μ L de etanol (VAL-NMDG 15 Hz/ 60 min 106 μ L), 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
<i>1.3.1 Ácido 2- picolínico</i>	21
<i>1.3.2 Picolinamida</i>	22
<i>1.3.3. Cafeína</i>	23
<i>1.3.4 N-metil-D-glucamina</i>	24
1.4 A síntese	25
<i>1.4.1 A escolha do solvente</i>	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
<i>3.2.1 Obtenção da valsartana cristalina</i>	29
<i>3.2.2 Síntese das formas sólidas</i>	29
<i>3.2.3 Análise termogravimétrica e análise térmica diferencial simultânea (TGA-DTA)</i>	30
<i>3.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	30
<i>3.2.5 Difratoograma de raios X em pó (DRXP)</i>	30
<i>3.2.6 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)</i>	30
<i>3.2.7 Diagrama de fases binário</i>	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
<i>4.2.1 Sistema valsartana-ácido 2-picolínico (VAL-PCA)</i>	40
<i>4.2.2 Sistema valsartana-picolinamida (VAL-PA)</i>	47
<i>4.2.3 Sistema valsartana-cafeína (VAL-CAF)</i>	51
<i>4.2.4 Sistema valsartana-N-metil-D-glucamina (VAL-NMDG)</i>	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 Walls – 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 coamorfo, 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. Coamorfo 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 coamorfo podem ser considerados sub-produtos da cocristalização (SATHISARAN; DALVI, 2018).

1.2 Um pouco sobre a valsartana

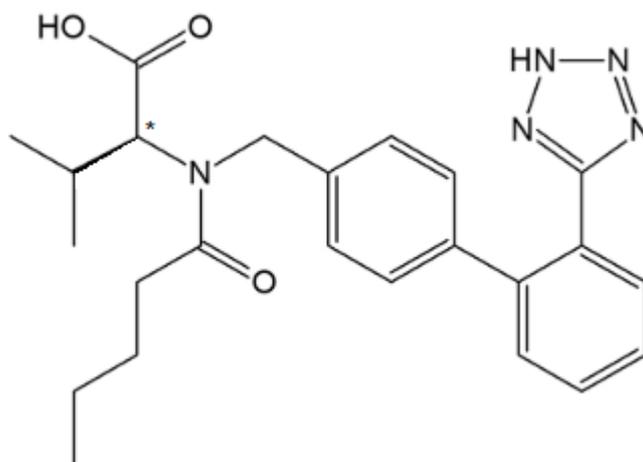
A valsartana é um princípio ativo que age bloqueando os receptores AT_1 da angiotensina II (BRAs). Tais compostos são amplamente utilizados no tratamento de doenças como hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética (HUSAIN *et al.*, 2011).

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).

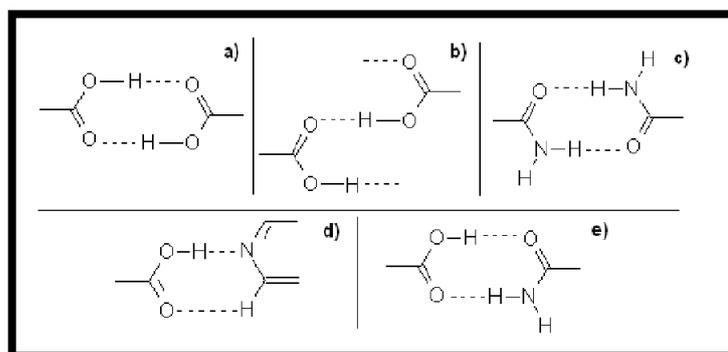
1.3. A escolha de coformadores e contra-íons

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.

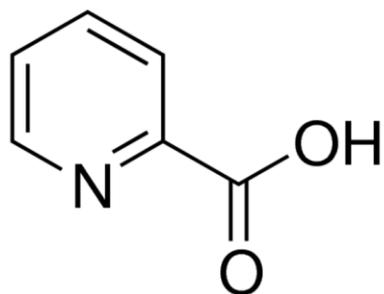
Uma outra abordagem no planejamento da síntese de formas sólidas multi-componentes é análise do ΔpK_a , sendo esta utilizado para avaliar a possibilidade de formação de cocristais ou sais. Valores de pK_a indicam a capacidade de um ácido liberar um próton (SATHISARAN; DALVI, 2018). Segundo o FDA, a formação 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.



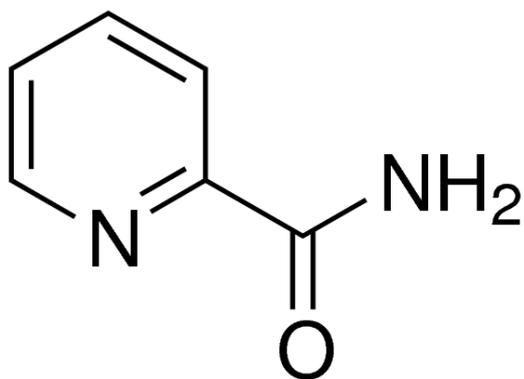
Fonte: SIGMA-aldrich. 2-picolinic acid, 2021.

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.



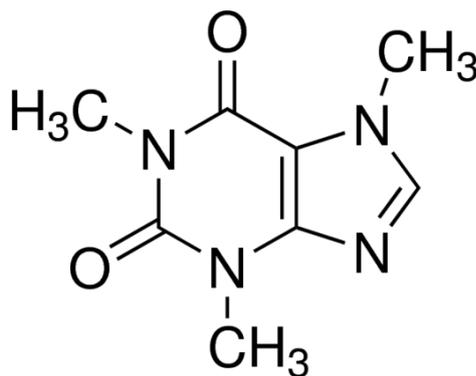
Fonte: SIGMA-aldrich. Picolinamide, 2021.

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.



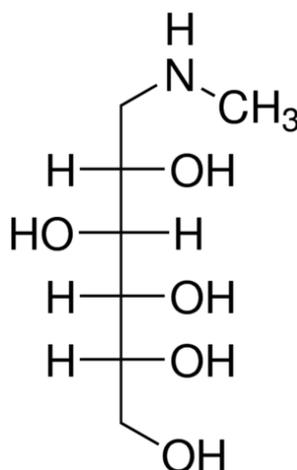
Fonte: SIGMA-aldrich. Caffeine, 2021.

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 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 cocristal 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 cocristal 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 ($8,134 \text{ J.K}^{-1}\text{mol}^{-1}$) (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).

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 cocristal de VAL-PA na fração molar de 0,5, e 2 coamorfo 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. **Olmestartana 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.

EPPLE, 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 metaxalonenwith short-chain dicarboxylic acids induced by solvent-assistedgrinding 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 Levetiracetamdiversidade Polimórfica E Discriminação Quiral Deanti-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 lighthtrivalent 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-1tat-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.; ALIMI, 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.

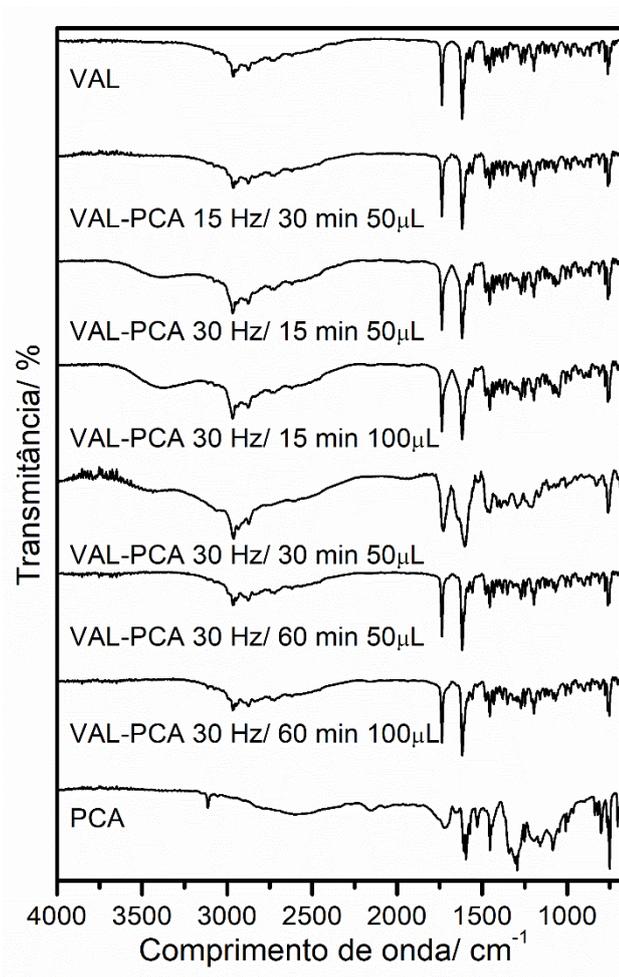
XU, W.; SUN, Y.; DU L.; CHISTYACHENKO, Y. S.; DUSHKIN, A. V.; SU, W. Investigations on solid dispersions of valsartan with alkalizing agents: Preparation, characterization and physicochemical properties. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 44, p. 399–405, 2018.

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.

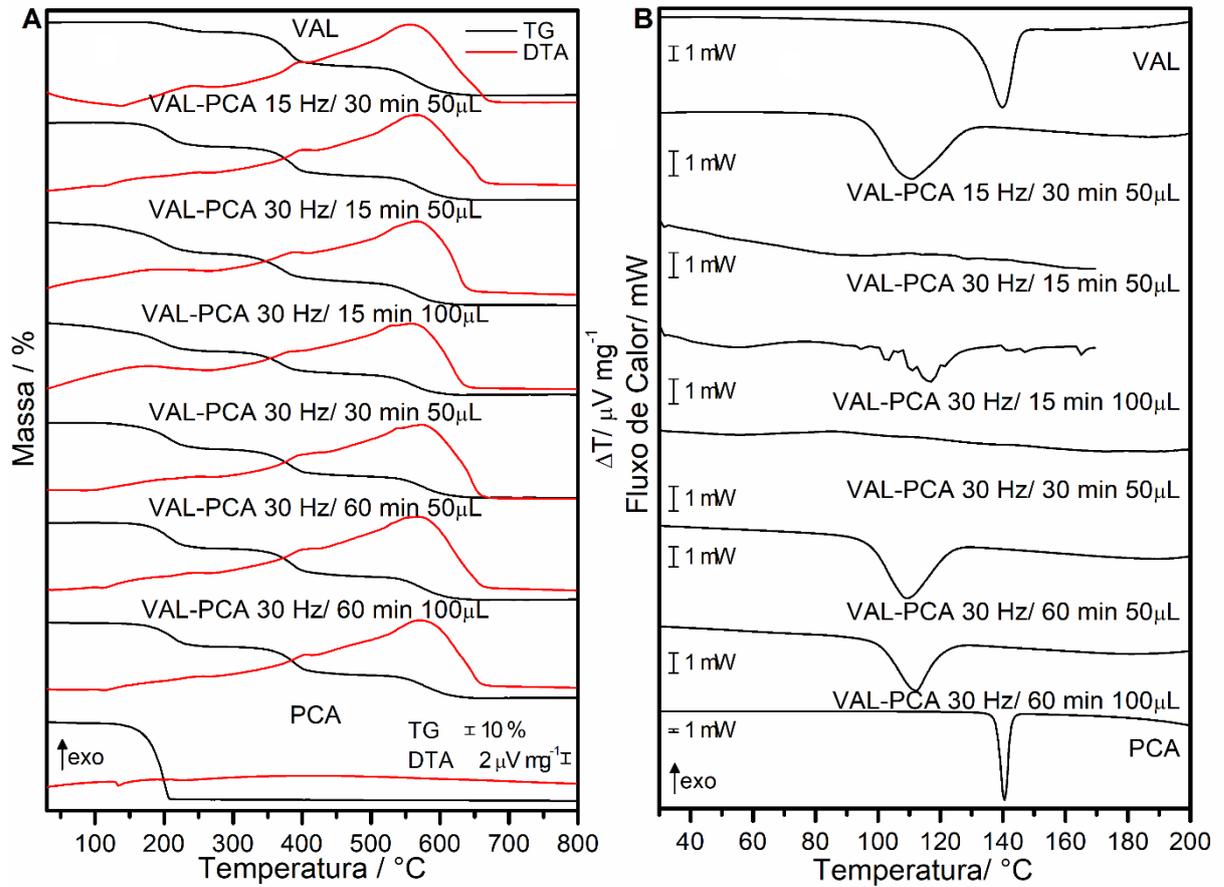
APÊNDICE A – FIGURAS ADICIONAIS

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.