

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 03/03/2023.

BRUNO EKAWA

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

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

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Ermelinda da Silva Eusébio

Araraquara
2022

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

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

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

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

AUTOR: BRUNO EKAWA

ORIENTADOR: FLÁVIO JUNIOR CAIRES

COORDINADORA: MARIA ERMELINDA EUSÉBIO

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



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



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



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



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

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



Araraquara, 03 de março de 2022

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Bruno Ekawa

Nome em citações bibliográficas: EKAWA, B.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

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

FORMAÇÃO ACADÊMICA

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

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

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

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

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

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

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPAÇÃO EM ENVENTOS CIENTÍFICOS

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

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

14º Encontro Nacional de Química Física, 2021.

IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019.

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

XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2018.

XXXVIII Escola de Verão em Química – UFSCar, 2018;

I Escola de Verão em Química – Unesp, 2018;

VIII Simpósio de Análise Térmica – PR – 2017;

VII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2015.

DEDICATÓRIA

Aos que não conseguiram,
por terem suas vidas ceifadas

Aos que não conseguiram,
por terem suas vidas limitadas

Aos que não conseguiram,
por terem seus sonhos arrancados

Aos que não conseguiram,
por não terem escolhas

Aos que não conseguiram,
Por só ter uma opção

Aos que não conseguiram,
Genialidades estancadas

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

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

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

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

dedicação.

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EPÍGRAFE

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

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

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

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

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

LISTA DE FIGURAS

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

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

LISTA DE TABELAS

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

LISTA DE SÍMBOLOS

T_g – transição vítrea

τ – tempo de relaxação

ρ – fração de empacotamento

S_{excesso} – entropia de excesso

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

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

S_{cristal} – entropia do cristal

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

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

s_c^* – entropia configuracional crítica

z^* – tamanho crítico das zonas de relaxação cooperativa

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

z – quantidade de moléculas presentes nas zonas cooperativas

k – constante Boltzmann

W_c – número de configurações

η – viscosidade

E – energia de ativação

R – constante ideal dos gases

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

ΔH_{mix} – entalpia de mistura

AV, MW – massa molecular média

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

ΔTPSA – área superficial topológica polar média

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

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

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

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

x – fração mássica

ρ_i – densidade

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

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

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

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

α – conversão

E_α – energia de ativação em conversões específicas

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

T_s – temperatura de saturação

$\bar{\beta}$ – parâmetro nefelauxélico

$b^{1/2}$ – parâmetro de ligação

$\delta\%$ - porcentagem de covalência

SUMÁRIO

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

1. INTRODUÇÃO

Valsartana (H_2Val) é um fármaco anti-hipertensivo que atua no receptor angiotensina II, para o qual múltiplas formas sólidas polimórficas e uma forma amorfa estão descritas na literatura [1–4]. A valsartana é classificada como Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS, do inglês *Biopharmaceutical Classification System*) devido à baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar [5].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

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

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

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

Referências

- 1] F. Ardiana, G. Indrayanto, Valsartan, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. 40 (2015) 431–493.
- [2] Y. Liu, J. Wang, X. Wang, Paobo, F. Pang, Solubility of valsartan in ethyl acetate + hexane binary mixtures from (278.15 to 313.15) K, Journal of Chemical and Engineering Data. 54 (2009) 1412–1414. <https://doi.org/10.1021/je900159a>.
- [3] M. Skotnicki, D.C. Apperley, J.A. Aguilar, B. Milanowski, M. Pyda, P. Hodgkinson, Characterization of Two Distinct Amorphous Forms of Valsartan by Solid-State NMR, Molecular Pharmaceutics. 13 (2016) 211–222. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00646>.
- [4] M. Skotnicki, A. Gaweł, P. Cebe, M. Pyda, Thermal behavior and phase identification of Valsartan by standard and temperature-modulated differential scanning

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

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

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

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

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

[9] J. Liu, H. Grohgan, K. Löbmann, T. Rades, N.J. Hempel, Co-amorphous drug formulations in numbers: Recent advances in co-amorphous drug formulations with focus on co-formability, molar ratio, preparation methods, physical stability, in vitro and in vivo performance, and new formulation strategies, *Pharmaceutics*. 13 (2021). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030389>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Acknowledgements

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

6. References

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

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

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

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

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

6. References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Acknowledgments

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

6. References

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

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

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

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