

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE IMPERATRIZ - CCIM
CURSO DE ENGENHARIA DE ALIMENTOS

ARIENE DE MORAIS ALVES

ESTUDO DA INTERAÇÃO DO COMPOSTO NUCLEOTÍDICO ADENINA COM
ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTAN

IMPERATRIZ – MA

2023

ARIENE DE MORAIS ALVES

ESTUDO DA INTERAÇÃO DO COMPOSTO NUCLEOTÍDICO ADENINA COM
ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTAN

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Engenharia de Alimentos da
Universidade Federal do Maranhão – UFMA,
como requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva
Ribeiro.

IMPERATRIZ – MA

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

De Moraes Alves, Ariene.

ESTUDO DA INTERAÇÃO DO COMPOSTO NUCLEOTÍDICO ADENINA
COM ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTAN / Ariene De Moraes Alves.
- 2023.5

34 p.

Orientador(a): Paulo Roberto Da Silva Ribeiro. Curso
de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal do
Maranhão, Imperatriz-Ma, 2023.

1. Adenina. 2. Dispersão Sólida. 3. Hipertensão. 4.
Olmesartana medoxomila. I. Da Silva Ribeiro, Paulo Roberto.
II. Título.

ARIENE DE MORAIS ALVES

ESTUDO DA INTERAÇÃO DO COMPOSTO NUCLEOTÍDICO ADENINA COM
ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTAN

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Engenharia de Alimentos da
Universidade Federal do Maranhão – UFMA,
como requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva
Ribeiro.

Aprovado em: 08/12/2023

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

(Orientador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage

(Avaliador Interno)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Anivaldo Pereira Duarte Junior

(Avaliador Externo)

Universidade CEUMA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado sabedoria e discernimento para conduzir este trabalho e por ser minha rocha e fortaleza em todos os momentos de dúvida e incerteza. Sua graça e misericórdia foram fundamentais para superar as dificuldades e perseverar em minha jornada.

À Universidade Federal do Maranhão, em especial ao curso de Engenharia de Alimentos, pela contribuição em minha capacitação e formação.

Aos meus pais e irmãos Edson, Maria Edileuza, Adriene, Drielly e Wesley, por serem minha base, por sempre me apoiarem e ensinarem o melhor da vida. Seu apoio incondicional, amor e incentivo foram essenciais para que eu pudesse superar os desafios e chegar até aqui.

As minhas irmãs de coração que conheci ao longo da minha vida, Vitória, Rayane, Evilly e Rafaela por todo amor, companheirismo e incentivo desde de sempre. Aos amigos que adquiri na Universidade, em especial Liandra, Maria Eduarda, Hadassa, Marcos, Larissa, Tiago, Ravena, Hudson, Abraão e Edson, por todo o cuidado e apoio nos momentos felizes e difíceis dessa trajetória.

Aos meus tios Antônio, Francisca, Elson e Maria Aparecida por sempre acreditarem em mim e estarem ao meu lado.

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela orientação, dedicação e compreensão durante meus anos de projeto. Seus conhecimentos fizeram uma grande diferença na minha vida acadêmica e no resultado final deste trabalho.

A todos do grupo de pesquisa NUPFARQ, em especial a Ayslla, Raychiman e Luis Henrique pelos seus ensinamentos e por sempre me ajudarem.

A todos os professores do Curso de Engenharia de Alimentos que contribuíram para a minha formação acadêmica.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS	11
2.1. Modelagem Molecular dos compostos de partida (OLM ADE)	11
2.2. Obtenção da dispersão sólida do OLM-ADE (3,5:1,0) via Evaporação Lenta de Solvente.....	12
2.3. Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP).....	13
2.4. Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	13
2.5. Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1. Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e ADE)	14
3.2. Obtenção da dispersão sólida do OLM-ADE (3,5:1,0) via Evaporação Lenta de Solvente (ELS)	16
3.3. Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP).....	17
3.4. Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	19
3.5. Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	21
4. CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24
ANEXO	26

ESTUDO DA INTERAÇÃO DO COMPOSTO NUCLEOTÍDICO ADENINA COM ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTAN

Ariene de Moraes Alves^a, Paulo Roberto da Silva Ribeiro^{a*}

^a Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ) - Curso de Engenharia de Alimentos (CEA), Centro de Ciências de Imperatriz (CCIM) - Universidade Federal do Maranhão (UFMA) - Imperatriz - MA - Brasil. E-mails: ariene.morais@discente.ufma.br, paulo.rsr@ufma.br

*Autor correspondente: Paulo Roberto da Silva Ribeiro, Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ) – Curso de Engenharia de Alimento (CEA), Centro de Ciências de Imperatriz (CCIM) - Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Av. da Universidade, s/n, Bairro Dom Felipe Gregory – Imperatriz – MA, CEP: 65915-060, Fone (99) 35296068 / (99) 98112-0886, e-mail: paulo.rsr@ufma.br. O experimento foi conduzido pelo primeiro autor na Universidade Federal do Maranhão.

RESUMO:

O Olmesartana medoxomila (OLM) é um fármaco anti-hipertensivo representante da classe dos bloqueadores seletivos dos receptores da angiotensina II (ARAI). Os nucleotídeos são compostos formados por uma base nitrogenada (púrica ou pirimídica), sendo que, uma das principais bases púricas é a adenina (ADE). A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) tem sido utilizada como alternativa para melhorar as propriedades físico-químicas desses compostos. Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a interação do composto nucleotídeo adenina com o anti-hipertensivo olmesartan visando a obtenção de uma nova dispersão sólida. Na metodologia realizou-se inicialmente o estudo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), utilizando o funcional ω B97X-D para a obtenção dos seus índices de reatividade, em seguida, foi realizada a caracterização das amostras empregando-se a técnica por Evaporação Lenta de Solvente (ELS) e Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA) e por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os resultados obtidos a partir do estudo DFT para os compostos de partida indicaram a provável ocorrência de interação a partir de ligações de hidrogênio. As análises por DRXP evidenciaram a ocorrência de interações intermoleculares entre o OLM e ADE. Pelas curvas de TG/DTG notou-se que as amostras investigadas evidenciaram boa estabilidade térmica. As curvas de DSC indicaram a ocorrência de interação física entre os compostos do sistema (OLM-ADE), resultando na formação de uma nova DSF, do tipo amorfa. Desta forma, o material obtido neste trabalho é promissor para a melhoria da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica do OLM no tratamento de doenças infecciosas, bem como para a redução dos seus efeitos colaterais, como melhor absorção, estabilidade do fármaco, protegendo-o contra degradação química ou física e promover menor irritação gastrointestinal.

Palavras-chave: Olmesartana medoxomila, Adenina, Dispersão Sólida, Hipertensão.

ABSTRACT:

The Olmesartan medoxomil (OLM) is an antihypertensive drug representative of the class of selective angiotensin II receptor blockers (ARBs). Nucleotides are compounds formed by a nitrogenous base (purine or pyrimidine), with adenine (ADE) being one of the main purine bases. The obtaining of drug solid dispersions (SDs) has been used as an alternative to improve the physicochemical properties of these compounds. Therefore, this study aimed to investigate the interaction between the nucleotide compound adenine and the antihypertensive olmesartan to obtain a new solid dispersion. The methodology initially involved the study of Density Functional Theory (DFT), using the ω B97X-D functional to obtain reactivity indices. Subsequently, sample characterization was performed using the Slow Solvent Evaporation (SSE) technique, Powder X-ray Diffraction (PXRD), Thermogravimetry, Simultaneous Differential Thermal Analysis and Thermogravimetric Analysis (TG/DTG-DTA), and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The results obtained from the DFT study for the starting compounds indicated the likely occurrence of interaction through hydrogen bonding. PXRD analyses revealed the occurrence of intermolecular interactions between OLM and ADE. TG/DTG curves indicated that the investigated samples showed good thermal stability. DSC curves indicated the occurrence of a physical interaction between the compounds in the system (OLM-ADE), resulting in the formation of a new amorphous SD. Thus, the material obtained in this work is promising for improving the bioavailability and therapeutic efficacy of OLM in the treatment of infectious diseases, as well as reducing its side effects, such as better drug absorption, stability, protection against chemical or physical degradation, and promoting less gastrointestinal irritation.

Keywords: Olmesartan medoxomil, Adenine, Solid Dispersion, Hypertension.

1. INTRODUÇÃO

A indicação de uma alimentação diversificada, baseada no consumo de frutas, legumes e verduras nos dias atuais vai além dos micronutrientes essenciais como as vitaminas e minerais que são encontrados nestes alimentos. Os compostos bioativos presentes nestes ganham cada vez mais destaque na literatura, por meio de seus promissores efeitos benéficos à saúde. Junto a isso a crescente atuação destes compostos na regulação da expressão gênica exercendo, portanto, influência no genoma humano, torna-se fundamental para o desenvolvimento de novas terapias nutricionais (Soares *et al.*, 2015).

Os compostos bioativos têm ação funcional capazes de proporcionar benefícios à saúde, a exemplo pode-se citar os isoprenoides, compostos fenólicos, ácidos graxos e aminoácidos essenciais, fibras, entre outros. Esses compostos exercem várias ações do ponto de vista biológico, tais como: atividade antioxidante, modulação de enzimas de detoxificação, estimulação do sistema imune, redução da agregação plaquetária, atividade antibacteriana e antiviral (Siro *et al.*, 2008).

Os nucleotídeos participam de vários processos bioquímicos que são essenciais para o funcionamento do organismo. Atuam como precursores dos ácidos desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA), fonte de energia (adenosina trifosfato e guanosina trifosfato), coenzimas (flavina adenina dinucleotídeo, nicotinamida adenina dinucleotídeo e coenzima A) e reguladores fisiológicos (AMPcíclico, GMPcíclico) (Rutz; Rossi; Gonçalves, 2007). O nucleotídeos tem compostos formados por uma base nitrogenada (púrica ou pirimídica), uma pentose (2desoxirribose para o DNA e ribose para o RNA) e um ou mais grupo fosfato. As principais bases púricas são a adenina e a guanina e as principais bases pirimídicas são a citosina, a timina e a uracila (Andrade, 2013).

A Adenina (ADE – Figura 1) é uma base nitrogenada da molécula do DNA, assim, faz parte do grupo de base púricas que são compostos heterocíclicos caracterizados por conter em sua estrutura um anel pirimidínico fundido ao anel imidazólico. A ADE pertence a classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), logo, possui alta permeabilidade membranar e baixa solubilidade em água (pH neutro); é ligeiramente solúvel em álcool, também se dissolve em ácidos minerais diluídos e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (Petersen, 2011). É caracterizado fisicamente como pó branco, sendo sua fórmula molecular $C_5H_5N_5$, massa molar igual a 135,13 g/mol, apresenta faixa de fusão de 360 °C e uma pKa de 3,70 (Pêçergo, 2018) (Lide, 2005). A ADE apresenta

duas forma polimórfica relatada na literatura, sendo elas a Forma I e II, no qual sua forma II é relatada como a mais estável, sendo assim, se dispõe da seguinte maneira $a = 8,419$, $b = 22,531$, $c = 12,7580$ e volume igual a $2420,0 \text{ \AA}^3$ (Stolar *et al.*, 2016).

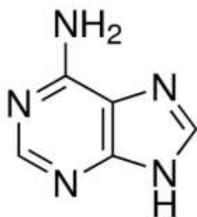


Figura 1 - Estrutura química da ADE (Pêcergo, 2018).

O Olmesartana medoxomila (OLM – Figura 2) é um fármaco anti-hipertensivo representante da classe dos bloqueadores seletivos dos receptores da angiotensina II (ARAI) (Gomes *et al.*, 2008). Esse fármaco é caracterizado fisicamente como pó ou cristal levemente amarelado, sendo sua fórmula molecular $C_{29}H_{30}N_6O_6$, massa molar igual a $558,59 \text{ g/mol}$ e faixa de fusão de $177,6 \text{ }^\circ\text{C}$. O OLM pertence à Classe II do (SCB), logo, apresenta alta permeabilidade membranar, sendo ele também insolúvel em água e tem biodisponibilidade oral de 26% devido à sua baixa hidrossolubilidade ($0,01057,75 \text{ mg/mL}$), é pouco solúvel em metanol, solúvel em soluções ácidas e alcalinas fracas, consiste em uma base fraca, apresentando um pK_a de 4,3 (Thakkar; Patel; Thakkar, 2011). O OLM apresenta apenas uma forma polimórfica relatada na literatura, sendo ela a Forma I, logo, se apresenta em sua forma monoclinico, grupo espacial grupo espacial P21/c, com parâmetro de rede $a = 16,3658 \text{ \AA}$, $b = 10,8998 \text{ \AA}$ e $c = 18,4689 \text{ \AA}$ e volume igual a $3196,31 \text{ \AA}^3$ (Betz *et al.*, 2013).

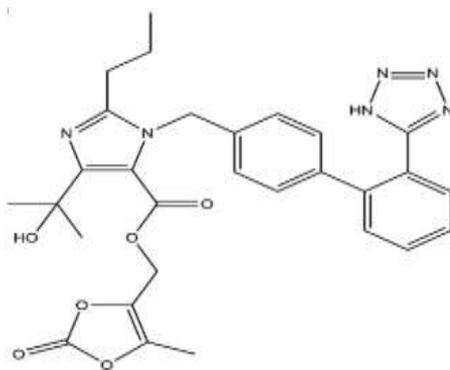


Figura 2 - Estrutura química do OLM (Murillo-Fernández *et al.*, 2022).

As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) consistem na dispersão de uma Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) em um carreador ou matriz no estado sólido, objetivando a melhoria da hidrossolubilidade e o aumento da taxa de dissolução de

fármacos pouco solúveis (Almeida, 2011). Elas também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão. Além disso, as DSFs apresentam características estruturais e químicas diferentes daquelas apresentadas pelo fármaco em sua forma cristalina, podendo causar mudanças na estabilidade térmica, no processamento e na absorção dos fármacos solúveis (Janssens *et al.*, 2008; Sethia *et al.*, 2003). Os fármacos amorfos apresentam uma taxa de solubilidade e dissolução significativamente maior do que o mesmo fármaco em seu estado cristalino (Dengale *et al.*, 2016).

Dessa forma, este trabalho teve como objetivo investigar a interação do composto nucleotídeo adenina com o anti-hipertensivo olmesartan visando a obtenção de uma nova dispersão sólida. Para tanto, neste estudo foi realizada a modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e ADE) por meio do estudo teórico empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Posteriormente, a DSF foi obtida pelo método de Evaporação Lenta de Solvente (ELS) e foi caracterizada por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), por Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTGDTA) e por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Modelagem Molecular dos compostos de partida (OLM e ADE)

Foi realizado o estudo teórico de cada uma das moléculas individualmente empregando-se a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). A primeira etapa (Etapa I) consistiu no desenho de cada molécula, utilizando o software de interface gráfica *ChemCraft*. O mesmo permitiu, por meio da representação tridimensional (3D) das moléculas a obtenção das coordenadas cartesianas necessárias para a criação dos arquivos de entrada (*input files*).

A Etapa II consistiu na criação dos arquivos de entrada (*input*), no qual foi inserido o funcional DFT ω B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) (Chai e Head-Gordon, 2008). Após a criação do arquivo *input*, os cálculos foram submetidos com *software Gaussian 16* (Frisch *et al.*, 2009), em *clusters* de computadores da *ComputeCanada*, para a realização da otimização de geometria de cada composto, confirmando a geometria otimizada como ponto de mínimo na curva de energia potencial, uma vez que todas as frequências vibracionais são positivas.

Na Etapa III foi realizada a análise dos resultados, utilizando novamente o software *ChemCraft*, onde foram analisados os arquivos de saída do cálculo computacional (*output files*) contendo os resultados teóricos calculados. Assim, foi possível obter para cada composto de partida a sua geometria otimizada, além dos índices globais de reatividade. Estes índices são calculados a partir dos valores de energia de *HOMO* (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*) e *LUMO* (do inglês, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), *Gap* (calculado a partir da diferença das energias do *HOMO* e do *LUMO*), dureza (η), potencial químico (μ) e maciez (S). Tais índices foram calculados tendo por base os valores de energia dos orbitais *HOMO* e *LUMO*, empregando as seguintes equações (Batista, 2016).

$$\eta = (\frac{1}{2}) \varepsilon(LUMO) - \varepsilon(HOMO) \quad (1)$$

$$\mu = (\frac{1}{2}) \varepsilon(HOMO) + \varepsilon(LUMO) \quad (2)$$

$$S = 1/\eta \quad (3)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (4)$$

2.2. Obtenção da dispersão sólida do OML-ADE via Evaporação Lenta de Solvente (ELS)

Os reagentes (fármaco e coformador) utilizados para obtenção do material foram da marca *Iberoquímica e Sigma Aldrich*, sendo utilizados o OLM (pureza $\geq 99,1\%$), ADE (pureza $\geq 99,0\%$) e o solvente Metanol (pureza $\geq 99,80\%$). O método via Evaporação Lenta de Solvente (ELS) foi utilizado para obtenção das misturas binárias OLM-ADE nas razões molares de 4,0:1,0; 3,5:1,0; 3,0:1,0; 2,5:1,0 e 2,0:1,0 (Tabela 1).

Assim, para a obtenção das misturas foi considerado no cálculo das massas a pureza de cada reagente, logo, essas massas de OLM e ADE foram pesadas o suficiente para se alcançar uma massa total de 100,00 mg, como observado na Tabela 1. As misturas obtidas, foram transferidas para um béquer de 50,0 mL, ao qual foram adicionados 25,0 mL de metanol para solubilização dos componentes, logo, a solução resultante de cada proporção, foi devidamente coberta com filme PVC, onde foram feitos 20 pequenos furos para auxiliar na evaporação do solvente. Em seguida, as soluções foram deixadas em repouso em uma estufa a $25,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$ por cinco dias, até a completa evaporação do solvente.

Os materiais resultantes foram submetidos ao processo de secagem em estufa com circulação forçada de ar $50,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$, durante 2 horas, para eliminar possíveis

resíduos de solvente. Posteriormente, os materiais foram coletados e encaminhados para caracterização por DRXP, TG/DTG-DTA e DSC.

Tabela 1 - Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador utilizado na investigação da obtenção da OLM-ADE

Proporção molar (OLM-ADE)	OLM (mg)	ADE (mg)
4,0:1,0	95,14	5,75
3,5:1,0	91,17	8,82
3,0:1,0	93,37	7,53
2,5:1,0	93,53	6,46
2,0:1,0	90,00	10,89

Fonte: Autoria própria (2023)

2.3. Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

Os compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e ADE_{REC}) e as suas misturas binárias (4,0:1,0; 3,5:1,0; 3,0:1,0; 2,5:1,0 e 2,0:1,0) foram caracterizados por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), onde os difratogramas foram obtidos em um equipamento da marca *PANalytical* modelo *Empyrean*, com radiação $Cu K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. Os padrões de difração foram coletados no intervalo de 5° a 45° , com varredura angular (2θ), utilizando um passo de $0,02^\circ$ e com o tempo de contagem de 2 segundos de aquisição por passo. Posteriormente, os resultados encontrados para os compostos de partida, foram comparados com os dados relatados no banco de dados cristalográfico em inglês *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) ConQuest, versão 1.19 (CSD System, 2016) utilizando o método de Rietveld.

2.4. Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA dos compostos recristalizados (OLM_{REC} e ADE_{REC}), da dispersão sólida OLM-ADE (3,5:1,0) e sua respectiva mistura física foram realizadas com ciclo único de aquecimento em um analisador térmico marca *Shimadzu Instruments* modelo *DTG-60*, com balança do tipo “top plan” com guia diferencial paralela. As análises foram realizadas em atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min, razão de aquecimento de $10^\circ C/min$ e intervalo de temperatura de 30 a $300^\circ C$. Foi utilizada massa de aproximadamente 5,0 mg acomodada em cadinho de α -alumina selado, sendo utilizado como referência um cadinho vazio de α -alumina.

2.5. Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Os compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e ADE_{REC}), suas misturas binárias (4,0:1,0; 3,5:1,0; 3,0:1,0; 2,5:1,0 e 2,0:1,0) e a mistura física do OLM-ADE (3,5:1,0) foram caracterizados por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), logo, as curvas das amostras analisadas foram obtidas em um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments* modelo *DSC-60*. Para tanto, ciclos únicos de aquecimentos foram realizados na faixa de temperatura de acordo com a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL min^{-1} e com taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$. Utilizou-se um cadinho de alumínio que estava hermeticamente selado. O equipamento DSC foi previamente calibrado para a temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do Índio metálico ($156,4^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 28,5 \text{ J.g}^{-1}$) com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados conforme procedimento e especificação do fabricante. Todas as medidas foram realizadas sob pressão atmosférica, utilizando-se massas de amostras na faixa de aproximadamente 2,00 mg.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e ADE)

A caracterização das moléculas químicas isoladas dos compostos de partida (OLM e ADE) ocorreu por meio do estudo teórico empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). As geometrias otimizadas com os seus momentos de dipolo foram obtidas para o OLM e ADE. A partir da modelagem molecular foram obtidas as geometrias otimizadas a partir dos cálculos realizados com o uso do método $\omega\text{B97X-D}$ em associação com o conjunto de funções 6-311++G(d,p), encontrando-se a geometria otimizada em cada caso. O vetor de momento dipolo está direcionado para a região com maior densidade eletrônica, em cada uma das geometrias otimizadas obtidas.

As estruturas do OLM e da ADE apresentaram valores de momento de dipolo de 9,31 D e 3,83 D (Debye), respectivamente. Este momento de dipolo está relacionado com a soma vetorial dos momentos relacionados com as ligações polares individuais, estando, portanto, relacionado também com a disposição espacial dos átomos e com a presença de elétrons não ligantes. Podemos concluir que esses materiais são substâncias orgânicas polares, por apresentarem momento de dipolo diferente de zero.

Desta forma, a Figura 3 apresenta as geometrias estabilizadas, além do vetor momento dipolo resultante de cada molécula.

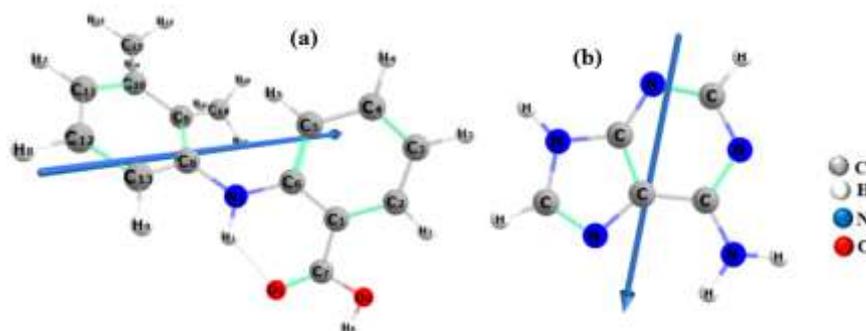


Figura 3 – Representação das geometrias otimizadas, cargas parciais e a orientação do vetor momento de dipolo para (a)OLM e (b)ADE.

Com o mapa de potencial eletrostático (MPE) é possível identificar com mais facilidade esses pontos de alta e de baixa densidade de elétrons em uma espécie química, onde essas regiões são representadas através de um gradiente de cores. Geralmente, a região em vermelho possui uma maior densidade de elétrons, enquanto as regiões em azul ou em um tom levemente esverdeado correspondem a regiões de baixa densidade eletrônica (Nataraj; Balachandran; Karthick, 2013).

Na Figura 4 são apresentados os MPEs dos compostos de partida, com superfície transparente. Através dele, podemos identificar os grupos funcionais que podem participar de interações intermoleculares, logo, no MPE do OLM na Figura 4 (a), foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo) apresentadas em vermelho, localizada em torno dos grupos funcionais éter, carbonila, carbonila do grupamento éster, hidroxila, carbonila do grupamento éster cíclico e anel tetrazólico. Para as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo) representadas em azul, apresentou estar situada em torno dos átomos de hidrogênio e carbono. Estes resultados apresentam as possíveis regiões de interação do OLM, nos mostrando os sítios de interação que podem sofrer ataques eletrofílicos/nucleofílicos, viabilizando interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio com o coformador.

Analisando as regiões da Figura 4 (b), notam-se as regiões que apresentam mais alta densidade eletrônica da ADE estão localizados nos nitrogênios do grupo amina, propondo que essa região seja forte doadora de prótons, e, que conseqüentemente participe de interações por ligações de hidrogênio com a molécula do OLM através dos grupos funcionais para formação das dispersões sólidas. Percebe-se que as regiões dessa molécula apresentam baixa densidade eletrônica principalmente nos hidrogênios ligado aos carbonos, logo sugere-se que estes podem interagir com as regiões de alta densidade eletrônica do OLM.

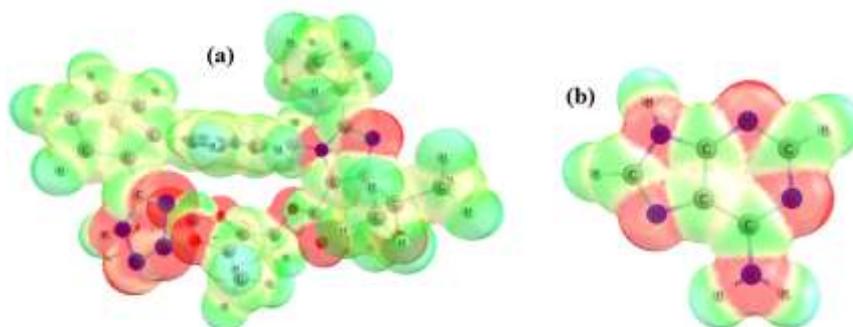


Figura 4 – Mapas de potencial eletrostático (MPE) dos compostos de partida (a) OLM e (b) ADE.

Além do MPE, a modelagem molecular empregada para as moléculas do OLM e ADE possibilitou determinar seus índices de reatividade. Diante disso, a Tabela 2 apresenta os valores de dureza (η), potencial químico (μ) e maciez (S) calculados para as moléculas do OLM e ADE conforme as equações 1 a 4.

Tabela 2 - Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida (OLM e ADE)

Composto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GHL (eV)	η (eV)	μ (eV)	S (eV ⁻¹)	χ (eV)	ω (eV)
OLM	-8,64	0,25	8,89	4,44	-4,19	0,22	4,19	1,97
ADE	-8,37	0,83	9,21	4,60	-3,76	0,21	3,76	1,53

Nota: HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = Orbital molecular desocupado de mais baixa energia; GHL = (LUMO – HOMO); η = dureza; μ = potencial químico; χ = índice de eletronegatividade; S = maciez; ω = Eletrofilicidade; valores em eV; ^avalor em Kcal mol⁻¹.

3.2. Obtenção da dispersão sólida do OLM-ADE (3,5:1,0) via Evaporação Lenta de Solvente (ELS)

Para a obtenção das novas dispersões sólidas foi utilizado o método de evaporação lenta do solvente (ELS). Nas Figuras de (a) á (g) apresentadas abaixo estão sendo exibidos os aspectos macroscópicos dos compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e ADE_{REC}) e das razões molares investigadas.

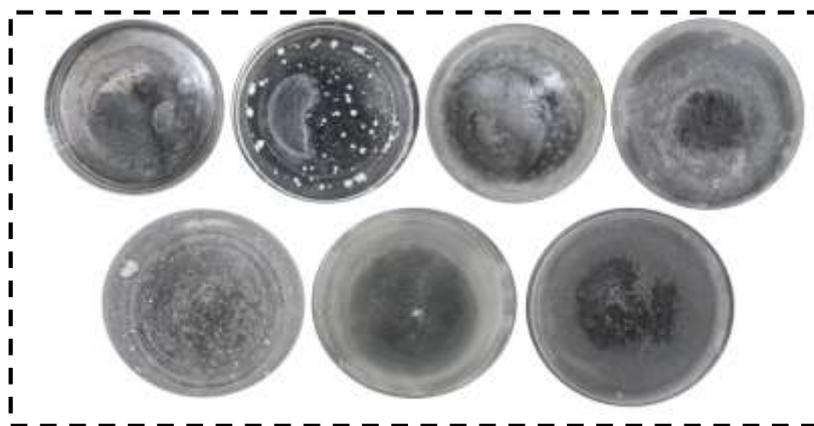


Figura 5 - Compostos de partida recristalizado (a) OLM_{REC} e (g) ADE_{REC} ; Aspecto macroscópico dos sistemas binários OLM-ADE nas proporções molares: (b) OLM-ADE (4,0:1,0), (c) OLM-ADE (3,5:1,0), (d) OLM-ADE (3,0:1,0), (e) OLM-ADE (2,5:1,0), (f) OLM-ADE (2,0:1,0).

Na Figura 5 os compostos de partida (a) OLM_{REC} apresentou um material transparente e (g) ADE_{REC} apresentou um material com pequenas bolinhas cristalinas. Já para as razões molares as imagens (b), (c) e (e), apresentam as misturas de OLM-ADE (4,0:1,0), (3,5:1,0) e (2,5:1,0) após sua completa evaporação, na qual foram observados os materiais que se apresentaram em um aspecto transparente com algumas ramificações brancas. Para as razões molares OLM-ADE 3,0:1,0 (d) e 2,0:1,0 (f), observou a formação de um material totalmente transparente, chegando a ser confundido com o próprio fundo do béquer, no qual, a solução foi deixada evaporar. O material, apesar de transparente, não apresentou viscosidade, gerando um pó branco após ser coletado.

3.3. Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A Figura 6 (a) apresenta os perfis de Difração de Raios X dos compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e ADE_{REC}) e das suas razões molares investigadas (OLM-ADE). Posteriormente, nas Figuras 6 (b) e (c) estão sendo mostrado os refinamentos dos compostos de partida obtidos pelo método de Rietveld, respectivamente. Dessa forma, foram obtidas misturas binárias (OLM:ADE) em diferentes proporções molares, cujos difratogramas são mostrados na Figura 6 (a).

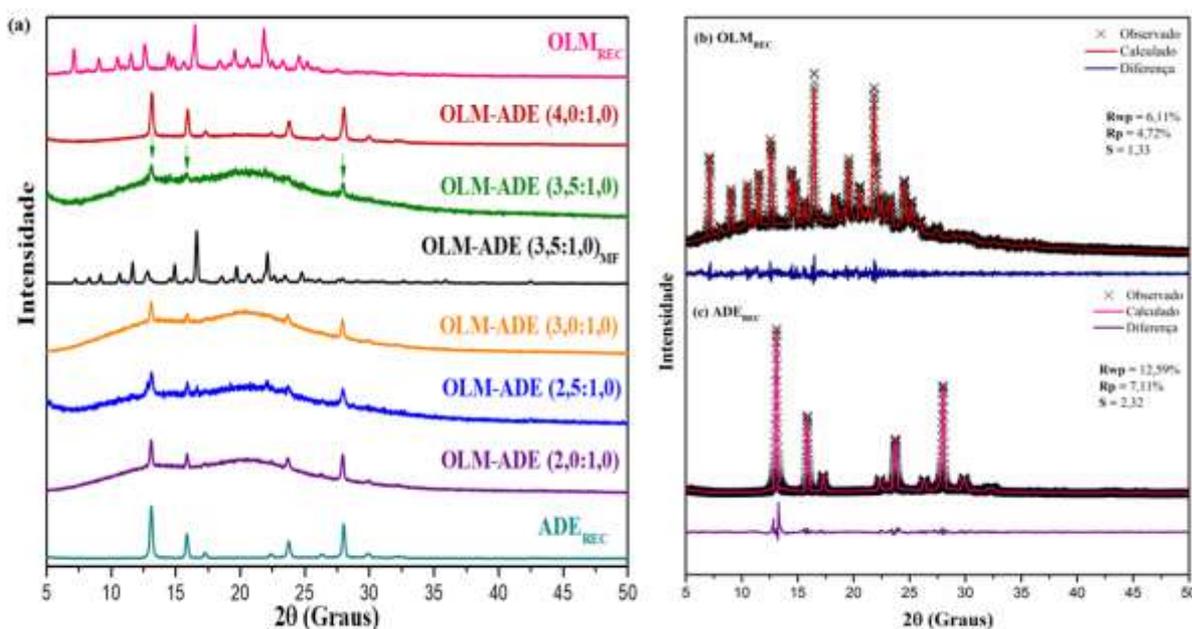


Figura 6 – (a) Difratogramas do OLM_{REC} , da ADE_{REC} e de suas misturas binárias OLM-ADE. Refinamentos de estruturas obtidos pelo método de Rietveld para o OLM_{REC} (b) e ADE_{REC} (c).

A partir dos resultados obtidos, observou-se que houve alterações polimórficas no perfil de difração do OLM_{REC} após passar pelo método de ELS, tendo ele apresentado uma mistura de fase cristalina (40,5%) e amorfa (59,5%) observadas por linhas de base ruidosa e deslocada no difratograma do fármaco recristalizado (Bajerski, 2010). A partir do refinamento para o padrão de difração do OLM_{REC} (Figuras 6 (b)) mostraram fatores de convergência satisfatórios ($R_{wp} = 6,11\%$, $R_p = 4,72\%$ e $S = 1,33$). Portanto, o resultado obtido no padrão de difração do OLM_{REC} permite afirmar que o fármaco se encontra na sua Forma I, no qual, se dispõe da seguinte maneira $a = 12,313$, $b = 21,210$ e $c = 10,850$ e volume igual a $2785,785 \text{ \AA}^3$ (Betz *et al.*, 2013).

O perfil de difração da ADE_{REC} (Figuras 6 (a)) apresentaram alterações polimórficas, sendo eles indicados pelo deslocamento de seus picos no seu difratograma. Para o seu refinamento (Figuras 6 (c)) também se obteve resultados satisfatórios para os fatores de convergência, comprovado pelo bom ajuste obtido, apresentando valores médios de $R_{wp} = 12,59\%$, $R_p = 7,11\%$ e $S = 2,32$. Assim, essa base se encontra na sua Forma II, no qual, se dispõe da seguinte maneira $a = 8,419$, $b = 22,531$, $c = 12,7580$ e volume igual a $2420,0 \text{ \AA}^3$ (Stolar *et al.*, 2016).

Os resultados obtidos por DRXP para as misturas binárias OLM-ADE (4,0:1,0; 3,0:1,0; 2,5:1,0 e 2,0:1,0) na (Figura 6 (a)), observou-se perfis de difração de característica amorfa, porém possui material cristalino nas amostras, cujos picos de difração são relativos a ADE, onde evidencia que esse composto está em excesso nessas razões molares. Enquanto, para a razão molar de 3,5:1,0 é possível perceber, uma quantidade maior de ausência de picos de difração e presença de halos, sendo assim, considerada a proporção molar ideal. Tais alterações se encontram indicados com setas. A partir da identificação da proporção molar ideal, foi realizado sua mistura física OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF}, logo, os seus padrões de difração foram equivalentes ao somatório dos perfis de difração dos compostos de partida, pois o simples contato físico não é suficiente para formação de um novo material, e sim, ao serem submetidos ao processo de ELS em meio de MeOH. Este resultado foi confirmado pelo refinamento na Figura 7 (b).

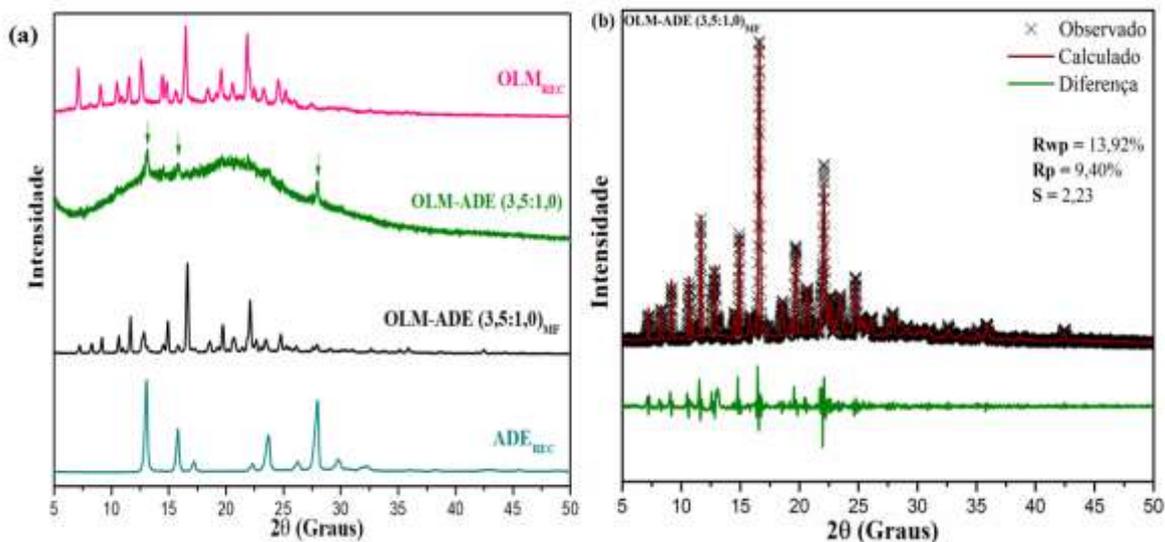


Figura 7 – (a) Difratomogramas do OLM_{REC}, do OLM-ADE (3,5:1,0), mistura física OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF}, ADE_{REC} e (b) Refinamento obtidos pelo método de Rietveld para mistura física OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF}.

3.4. Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

Neste estudo foi investigado o comportamento térmico dos compostos de partida (OLM_{REC} e ADE_{REC}), visando auxiliar na interpretação e previsão de eventos que ocorrem no amorfo OLM-ADE (3,5:1,0) e na sua mistura física OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF}. A Figura 8 apresenta as curvas TG/DTG-DTA de todas as amostras citadas e seus eventos térmicos estão resumidos na Tabela 3.

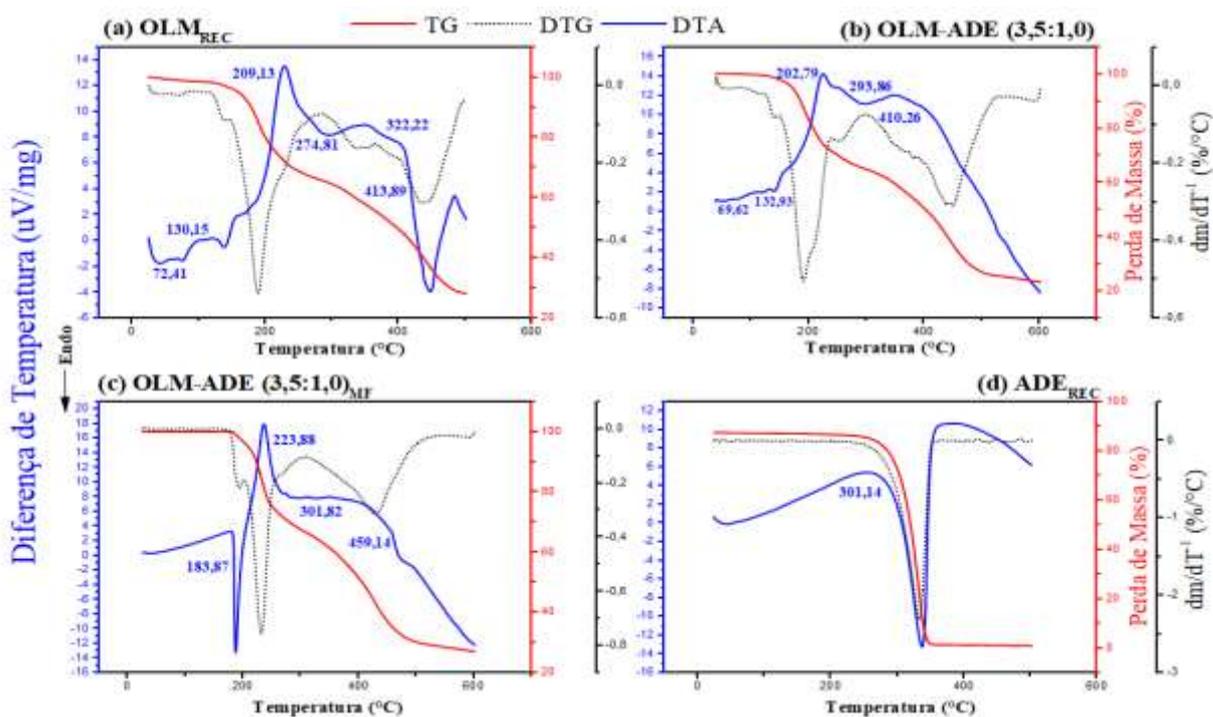


Figura 8 - Curvas TG/DTG-DTA dos compostos de partida (a) OLM_{REC}; (d) ADE_{REC}; (b) OLM-ADE (3,5:1,0) e (c) mistura física OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF}.

Na Figura 8 (a) o OLM_{REC} apresenta 5 eventos de perda de massa nas curvas TG/DTG, sendo a primeira referente a fusão antecipada (130,15 °C) da forma cristalina do OLM e as demais perdas de massa referente a decomposição do material observada na curva DTA. Além disso, observou-se a transição vítrea (72,41 °C) da forma amorfa do OLM. Para as curvas de TG/DTG do ADE_{REC} (Figura 8 (d)) ocorre uma única etapa de perda de massa referente à decomposição do fármaco, logo, obteve-se uma perda de massa de 93,8% em 272,51 °C (T_{onset}). Segundo a literatura, a adenina é uma base nitrogenada que possui moléculas maiores e menos estáveis, logo, se decompõem prontamente em temperaturas próximas de sua fusão, diante disso, na curva DTA da ADE_{REC} obteve-se um evento de fusão em 301,14°C e em seguida a sua decomposição (Abdelaziz *et al.*, 2019).

Na Figura 8 (b) apresenta o comportamento térmico do amorfo OLM-ADE (3,5:1,0). Ao analisar as curvas TG/DTG do OLM-ADE (3,5:1,0), nota-se quatro eventos térmicos relacionados a perda de massa, logo, o primeiro evento ocorre em 133,86°C, cuja perda de massa corresponde à antecipação da fusão do OLM e as demais perdas de massa são referente a decomposição do material. Além disso, observou-se também uma transição vítrea (69,62 °C) da forma amorfa do OLM como mostra na sua curva DTA.

Na Figura 8 (c) as curvas TG/DTG do OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF} mostraram quatro eventos de perda de massa. A primeira etapa de perda de massa corresponde a uma fusão do composto de partida OLM. Assim, as demais etapas corresponde a uma perda de massa simultâneas ao processo de decomposição dos compostos de partida. Na sua curva DTA apresentou-se um evento exotérmico e três eventos endotérmico, assim, o primeiro evento é característico de uma fusão em 183,87°C (T_{onset}). O segundo ocorre um evento exotérmico de decomposição em 223,88°C (T_{onset}), vindo em seguida, dois eventos endotérmicos que pode ser atribuído também a decomposição do material em 301,82°C e 459,14°C.

Tabela 3 - Eventos térmicos (Perda de massa) observados nas curvas TG/DTG-DTA dos composto de partida OLM_{REC} e ADE_{REC}, da dispersão sólida OLM-ADE (3,5:1,0) e sua mistura física OLM-ADE (3,5:1,0).

Amostras	Eventos observados	Intervalo (°C)			Δm		Calor (KJ.mo l-1)
		Onset	Pico	Endset	mg	%	
OLM _{REC}	Transição vítrea	72,41	76,57	90,54	----	----	-9,65
	Fusão	130,15	139,85	155,90	0,75	17,36	-105,45
	Decomposição	209,13	231,95	249,36	0,35	8,17	204,49
		274,81	298,00	322,95	0,35	8,17	95,04
		322,22	351,70	372,99	0,39	9,12	154,00
		413,89	448,82	471,35	0,71	16,44	-697,18
OLM-ADE (3,5:1,0)	Transição vítrea	69,62	97,24	93,91	----	----	-7,33
	Fusão	132,93	157,13	153,25	0,17	3,98	-58,41
	Decomposição	202,79	225,37	238,52	0,76	17,43	411,55
		293,86	297,25	340,11	0,24	5,53	-222,99
		410,26	361,07	525,47	0,73	16,81	336,46
OLM-ADE (3,5:1,0) _{MF}	Fusão	183,87	187,26	194,59	0,26	6,43	-317,28
	Decomposição	223,88	236,27	253,02	0,89	21,79	475,19
		301,82	278,37	456,46	0,41	10,01	527,22
		459,14	236,27	253,02	0,93	22,66	-100,15
ADE _{REC}	Fusão	301,14	337,14	347,86	3,40	93,80	-37,04

Fonte: Autoria própria (2023)

3.5. Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras também foram submetidas à caracterização térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura 9 apresenta as curvas de DSC obtidas para os compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e ADE_{REC}) e para as suas misturas binárias nas razões molares investigadas nesse estudo. A Tabela 4 apresenta os principais parâmetros termodinâmicos observados nestas curvas.

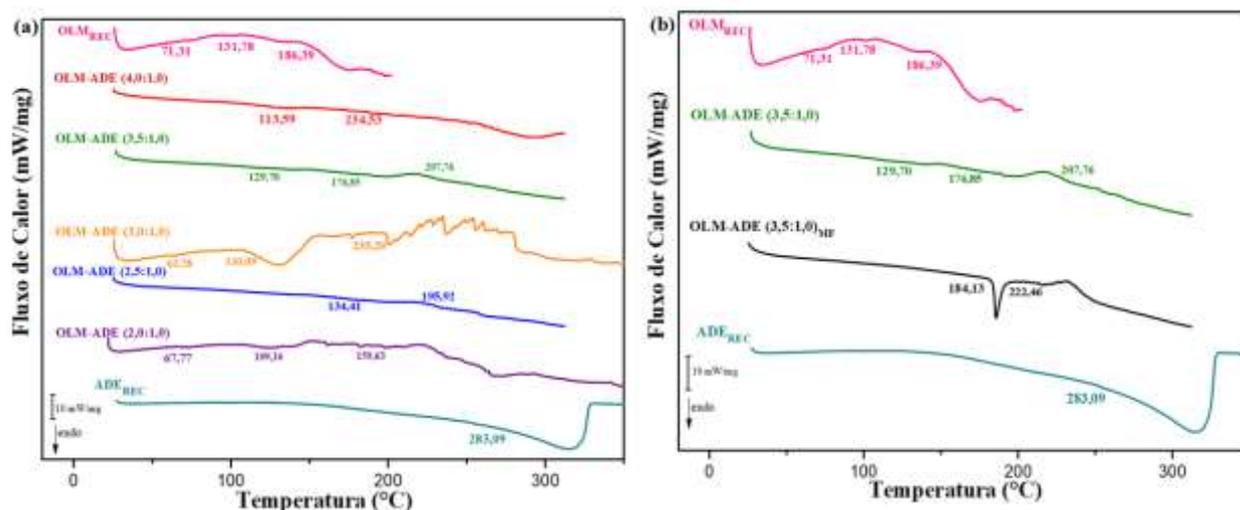


Figura 9- Curvas obtidas por DSC para os compostos de partida recristalizados (a) OLM_{REC}, ADE_{REC}, suas proporções molares investigadas e (b) a razão molar OLM-ADE (3,5:1,0) e sua mistura física OLM_{ADE} (3,5:1,0)_{MF}.

As curvas de DSC do OLM_{REC} apresentaram três eventos endotérmicos. O primeiro é referente a uma transição vítrea do material observada em 71,31 (T_{onset}), em seguida, uma fusão em 131,78 °C (T_{onset}) e decomposição do composto em 186,39 °C (T_{onset}). Como as curvas endotérmicas diminuíram significativamente no fármaco recristalizado, sua dissolução mais rápida é atribuída à redução da sua cristalinidade, diante disso, a inibição da cristalização é atribuída ao aprisionamento das moléculas do fármaco na matriz polimérica durante a evaporação do solvente como descrito por Balakrishnaiah, & Gupta (2016). Para a curva de DSC da ADE_{REC} foi possível observar um único evento endotérmico relativo à sua fusão observada em 283,09 °C (T_{onset}) como descrito por (Abdelaziz *et al.*, 2019).

A curva de DSC da mistura binária (Figura 9(b)) de OLM-ADE (3,5:1,0) apresentou três eventos endotérmicos, sendo o primeiro referente à uma antecipação da fusão deste material em 129,70 °C (T_{onset}); o segundo é uma antecipação de um evento de decomposição em 176,85 °C (T_{onset}) e o terceiro também é referente a uma decomposição em 207,76 °C (T_{onset}), eventos esses evidentes nas curvas dos compostos de partida. Dessa forma, houve interação física entre os compostos de partida, resultando na formação de uma nova DSF destes fármacos. Já para as curvas de DSC da mistura física do OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF} apresentou dois eventos endotérmicos, sendo o primeiro uma fusão em 184,13 °C (T_{onset}) e o segundo em 222,46 °C (T_{onset}) sua decomposição.

As curvas de DSC (Figura 9(a)) das demais razões molares de OLM-ADE também apresentaram curvas endotérmicas com início em torno de 60-120 °C (T_{onset}) que equivalem

à eventos relacionados a transição vítrea e uma antecipação de fusão. Entretanto, nestas razões molares a interação não ocorreu de forma estequiométrica, diante disso, as suas curvas de DSC mostraram excesso de ADE (razões molares de 4,1:1,0; 3:1;2,5:1,0 e de 2,0:1,0).

Tabela 4 – Principais parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC dos compostos de partida recristalizado (OLM_{REC} e ADE_{REC}) e para as suas razões molares investigadas nesse estudo.

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ/mol)
		TOnset	TPico	TEndset	
OLM_{REC}	Transição vítrea	71,31	80,28	80,08	-1,05
	Fusão	131,78	137,17	149,62	-7,51
	Decomposição	186,39	192,78	193,67	1,91
$OLM-ADE (4,0:1,0)$	Fusão	113,59	137,69	146,72	-62,29
	Decomposição	234,53	227,54	258,23	79,86
$OLM-ADE (3,5:1,0)$	Fusão	129,70	140,05	147,47	-9,60
	Decomposição	176,85	176,29	186,40	0,365
	Decomposição	207,76	215,88	228,55	75,04
$OLM-ADE (3,5:1,0)_{MF}$	Fusão	184,13	185,62	190,01	-195,37
	Decomposição	222,46	229,46	234,02	12,81
$OLM-ADE (3,0:1,0)$	Transição vítrea	61,28	64,57	69,78	-1,06
	Fusão	110,09	130,00	151,36	-118,52
	Decomposição	235,20	236,72	248,17	-17,26
$OLM-ADE (2,5:1,0)$	Fusão	134,41	131,56	143,57	-3,77
	Decomposição	195,92	191,66	257,71	232,66
$OLM-ADE (2,0:1,0)$	Transição vítrea	67,77	72,49	77,03	-1,50
	Fusão	109,16	125,23	132,00	-7,24
	Decomposição	159,63	161,29	162,29	0,52
ADE_{REC}	Fusão	283,09	315,38	327,30	-16,23

Fonte: Autoria própria (2023)

4. CONCLUSÃO

As dispersões sólidas de fármacos se tornaram uma grande estratégia para melhorar a hidrossolubilidade, a biodisponibilidade oral e a eficácia terapêutica de fármacos poucos hidrossolúveis. Diante disso, neste estudo, foi possível realizar a obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do tipo amorfa pelo sistema OLM-ADE, onde foi possível realizar a caracterização estrutural e térmicas destes materiais. O estudo computacional por DFT dos compostos de partida (OLM e ADE) para identificar os possíveis grupos funcionais que são propensos a interação intermolecular demonstrou que os compostos podem interagir a partir de ligações de hidrogênio.

Para os resultados de DRXP das misturas obtidas evidenciaram a natureza amorfa do novo material, visto que apresentaram uma ausência significativa de picos de difração e presença de halos. As curvas TG/DTG do amorfo OLM-ADE (3,5:1,0) mostraram que este material apresenta estabilidade térmica favorável. Para as curvas DTA e DSC desta dispersão sólida evidenciou eventos térmicos semelhantes ao dos seus compostos de partidas, logo, foi possível observar evento de transição vítrea, fusão e decomposição.

Assim, a realização deste estudo foi de suma importância, pois ele propiciou a obtenção de resultados que permitiram a preparação de novos materiais. Essa nova dispersão sólida obtida neste estudo apresenta ser uma alternativa altamente promissora para a melhoria de tratamentos de doenças como a hanseníase. Portanto, a contribuição para o aumento da solubilidade do OLM, favorecerá o seu aumento de biodisponibilidade e da eficácia terapêutica, bem como irá corroborar para a redução dos seus efeitos colaterais e da taxa de abandono da terapia medicamentosa desta doença.

REFERÊNCIAS

- Abdelaziz, A, Zaitsau, DZ H, Kuratieva, NV, Verevkin, SP, & Schick, C. (2019). Melting of nucleobases. Getting the cutting edge of “Walden's Rule”. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 21, n. 24, p. 12787-12797. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9CP00716D>.
- Almeida, H. E. P. P. J. (2011). Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno. v., n., p.
- Andrade, C. (2013). *Nucleotídeos na alimentação de leitões recém-desmamados*. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESALA/BC). (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Bajerski, L. (2010). Olmesartana medoxomila: validação de metodologia analítica, avaliação biofarmacêutica e análise polimórfica. (Doctoral dissertation, Universidade Federado do Rio Grande do Sul).
- Balakrishnaiah, M & Gupta, V. R. M. (2016). Aumento da solubilidade e taxa de dissolução do olmesartana medoxomila pela técnica de evaporação do solvente. *Der Pharmacia Lettre*, v. 7, pág. 94-104.
- Batista, V. H. S. C, Granato, A. C, & Angelotti, W. F. D. (2016). Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304.
- Betz, R; Hosten, E; Gerber, T; DayanandaA, A. S, Yathirajan, H. S, & Saji, T. (2013). Redetermination of the structure of olmesartan medoxomil,(5-methyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-(-[2-(2H-1, 2, 3, 4-tetrazol-5yl)-phenyl] phenylmethyl)-1H-imidazole-5-carboxylate, C₂₉H₃₀N₆O₆. *Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures*, v. 228, n. 1, p. 141-143. DOI: [org/10.1524/ncrs.2013.0073](https://doi.org/10.1524/ncrs.2013.0073).
- Chai, J, & Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 10, n. 44, p. 6615-6620. DOI: [DOI: org/10.1039/B810189B](https://doi.org/10.1039/B810189B).

- Dengale, SJ, Grohganz, H., Rades, T., & Löbmann, K. (2016). Recent advances in coamorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 100, p. 116-125. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.12.009.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Cioslowski, J. (2009). Uranyl Extraction by N, N-Dialkylamide Ligands Studied by Static and Dynamic DFT Simulations. In *Gaussian 09*. Gaussian Inc Wallingford.
- Gomes, M. A. M., Feitosa, A. D. D. M., Oigman, W., Ribeiro, J. M., Moriguchi, E. H., Saraiva, J. F. K., ... & Brandão, A. A. (2008). Tratamento da hipertensão arterial com olmesartana medoxomila em escalonamento. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 91, 185-193.
- Janssens, S., de Armas, H. N., D'Autry, W., Van Schepdael, A., & Van den Mooter, G. (2008). Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 69(3), 1114-1120. DOI: org/10.1016/j.ejpb.2008.02.007.
- Lide, D. R. (Ed.). (2005). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (86ª edição). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Murillo-Fernández, M. A., Montero-Zeledón, E., Abdala-Saiz, A., Vega-Baudrit, J. R., & Araya-Sibaja, A. M. (2022). Interaction and compatibility studies in the development of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide formulations under a real manufacturing process. *Pharmaceutics*, 14(2), 424.
- Nataraj, A., V. Balachandran, and T. Karthick (2013). Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*. 1031: p. 221-233.
- Ortiz, J. V., Cioslowski, J., & Fox, D. J. (2009). *Gaussian 09*, revision B. 01. Wallingford CT.
- Pêcego, I. G. (2018). *Synthesis of glibenclamide cocrystals through grinding methods* (Doctoral dissertation).
- Petersen, P. A. D. (2011). *Cálculos ab initio de interações entre Cd e bases nitrogenadas do DNA* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Rutz, F, Rossi, P, & X, Gonçalves, X, E. (2007). Nucleotídeos na Nutrição Animal. *Current Agricultural Science and Technology*, v. 13, n. 1, p.
- Sethia, S., & Squillante III, E. (2003). Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 20(2&3).DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i23.40.
- Siro, I., Kápolna, E., Kápolna, B., & Lugasi, A. (2008). Alimento funcional. Desenvolvimento de produto, marketing e aceitação do consumidor – Uma revisão. *Appetite*, 51 (3), 456-467. DOI: org/10.1016/j.appet.2008.05.060.
- Soares, E. D. R., Monteiro, E. B., Da Silva, R. C., Batista, A., Sobreira, F., Mattos, T., ... & Daleprane, J. B. (2015). Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. DOI: .org/10.12957/rhupe.2015.19942.
- Stolar, T., Lukin, S., Pozar, J., Rubcic, M., Day, GM, Biljan, I., ... & Halasz, I. (2016). Química do estado sólido e polimorfismo da nucleobase adenina. *Crescimento e Design de Cristal*, 16 (6), 3262-3270. DOI: org/10.1021/acs.cgd.6b00243.
- Thakkar, HP, Patel, BV e Thakkar, SP (2011). Desenvolvimento e caracterização de nanosuspensões de olmesartana medoxomila para aumento da biodisponibilidade. *Jornal de Farmácia e Ciências Bioaliadas*, 3 (3), 426. DOI: 10.4103/0975-7406.84459.

ANEXO

ANEXO 1 – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA FOOD CHEMISTRY

Article structure

Follow this order when typing manuscripts: Title, Authors, Affiliations, Abstract, Keywords, Main text (Introduction, Material and Methods, Results, Conclusion), Acknowledgements, Appendix, References, Figure Captions. The corresponding author should be identified with an asterisk and footnote. All other footnotes (except for table footnotes) should be identified with superscript Arabic numbers. The title of the paper should unambiguously reflect its contents.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.

- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in Highlights increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#). [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should not exceed 150 words.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section detailed literature survey or a summary of the results).

Hypotheses

Nearly all scientific papers benefit from inclusion of a statement of hypothesis. Such statements should be clear, concise, and declarative. The statement should describe the one or more key hypotheses that the work described in the manuscript was intended to confirm or refute. Inclusion of a hypothesis statement makes it simple to contrast the hypothesis with the most relevant previous literature and point out what

the authors feel is distinct about the current hypothesis (novelty). It also permits the authors to describe why they feel it would be important to prove the hypothesis correct (significance). The hypothesis shall be stated in the introductory section, and the conclusion section shall include your conclusion about whether the hypothesis was confirmed or refuted, as well as describing any new hypotheses generated by the work described. Here is an example of a famous, excellent hypothesis statement; declarative, concise, clear, and testable: "Equal volumes of gases, at the same temperature and pressure, contain equal numbers of molecules." Lorenzo Romano Amedeo Carlo Avogadro di Quareqa e di Carreto

(Avogadro), 1811

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis. citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before You can enrich your article by providing a list of chemical compounds studied in the article. The list of compounds will be used to extract relevant information from the NCBI PubChem Compound database and display it next to the online version of the article on ScienceDirect. You can include up to 10 names of chemical compounds in the article. For each compound, please provide the PubChem CID of the most relevant record as in the following example: Glutamic acid (PubChem CID:611). Please position the list of compounds immediately below the 'Keywords' section. It is strongly recommended to follow the exact text formatting as in the example below:

Chemical compounds studied in this article

Ethylene glycol (PubChem CID: 174); Plitidepsin (PubChem CID: 44152164);

Benzalkonium chloride (PubChem CID: 15865)

More information.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Statistics

Appropriate application of statistical analysis should be applied throughout the article.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI. Temperatures should be given in degrees Celsius. The unit 'billion' is ambiguous and should not be used.

Abbreviations for units should follow the suggestions of the British Standards publication BS 1991. The full stop should not be included in abbreviations, e.g. m (not m.), ppm (not p.p.m.); % and '/' should be used in preference to 'per cent' and 'per'. Where abbreviations are likely to cause ambiguity or might not be understood easily by an international readership, units should be spelled out in full.

Artwork

Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.

- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here. Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (orJPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (orJPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (orJPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (orJPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). Further information on the preparation of electronic artwork.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Reference style

Text: Citations in the text should follow the referencing style used by the American Psychological Association. You are referred to the Publication Manual of the American Psychological Association, Seventh Edition, ISBN 978-1-4338-3215-4, copies of which may be ordered online. List: references should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., & Lupton, R. A. (2010). The art of writing a scientific article. *Journal of Scientific Communications*, 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., & Lupton, R. A. (2018). The art of writing a scientific article. *Heliyon*, 19, Article e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

Strunk, W., Jr., & White, E. B. (2000). *The elements of style* (4th ed.). Longman (Chapter 4). Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G. R., & Adams, L. B. (2009). How to prepare an electronic version of your article. In B. S. Jones, & R. Z. Smith (Eds.), *Introduction to the electronic age* (pp. 281–304). E-Publishing Inc. Reference to a website:

Powertech Systems. (2015). *Lithium-ion vs lead-acid cost analysis*. Retrieved from.

Reference to a conference paper or poster presentation:

Engle, E.K., Cash, T.F., & Jarry, J.L. (2009, November). *The Body Image Behaviours Inventory-3: Development and validation of the Body Image Compulsive Actions and Body Image Avoidance Scales*. Poster session presentation at the meeting of the Association for Behavioural and Cognitive Therapies, New York, NY.

Reference to software:

Coon, E., Berndt, M., Jan, A., Svyatsky, D., Atchley, A., Kikinzon, E., Harp, D., Manzini, G., Shelef, E., Lipnikov, K., Garimella, R., Xu, C., Moulton, D., Karra, S., Painter, S., Jafarov, E., & Molins, S. (2020, March 25). *Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88)*. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

Journal abbreviations source Journal names should be abbreviated according to the List of Title Wo Word Abbreviations.