



CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E ESTUDO TÉRMICO DE UMA NOVA DISPERSÃO SÓLIDA DO CANDESARTAN CILEXETILA

SPECTROSCOPICAL CHARACTERIZATION AND THERMAL STUDY OF A NEW SOLID DISPERSION OF CANDESARTAN CILEXETIL

Evelyn Ravena R. Damasceno^{1*}; Ayslla C. Moura¹; e Mateus R. Lage^{1,2}; Paulo Roberto da S. Ribeiro¹

1 – Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ) - Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), Centro de Ciências de Imperatriz (CCIM) - Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Imperatriz – MA – Brasil.

2 - Coordenação do Curso de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, 65800-000 Balsas, MA, Brasil.

evelyn.ravena@discente.ufma.br

RESUMO

O candesartan cilexetil (CAN) é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão. Ele pertence à Classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, apresentando baixa hidrossolubilidade, contribuindo para a redução da sua biodisponibilidade. Os co-amorfos são dispersões sólidas de fármacos (DSFs) e são muito atrativos para melhorar a solubilidade em água de fármacos. Este estudo objetivou a caracterização do co-amorfo de CAN utilizando a Trometamina (TRIS) como coformador. Realizou-se a modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS) baseada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Posteriormente, foi utilizado o método da evaporação lenta do solvente (ELS) para a obtenção do co-amorfo de CAN-TRIS (1,5:1,0). Depois, este material foi caracterizado por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia Raman e termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA). O estudo DFT mostrou a presença de regiões nucleofílicas (oxigênio e nitrogênio) no CAN e na TRIS destacando a possibilidade de interações entre estas regiões. O difratograma do CAN-TRIS (1,5:1,0) formou um material amorfo, pois mostrou-se com aspecto de halo e ausência de picos de difração, indicando a ocorrência de interação intermolecular entre o CAN e a TRIS. O espectro Raman mostrou diferenças nas bandas vibracionais em relação ao CAN e TRIS, corroborando com o DFT. A curva DTA do co-amorfo CAN-TRIS (1,5:1,0) mostrou que a transição vítrea (T_g) ocorreu em 87 °C e ela não apresentou evento de fusão, confirmando a natureza amorfa. A curva TG deste co-amorfo mostrou que ele se apresentou termicamente estável em até 165,7°C (T_{onset}). Assim, o material obtido neste estudo é muito promissor para a produção de medicamentos anti-hipertensivos mais eficazes, pois materiais amorfos tendem a ser mais hidrossolúveis que materiais cristalinos.

Palavras-chave: Candesartan cilexetila. Trometamina. Dispersões sólidas. Co-amorfos. Hipertensão.

ABSTRACT

Candesartan cilexetil (CAN) is a drug used to treat hypertension. It belongs to Class II of the biopharmaceutical classification system, presenting low water solubility, contributing to the reduction of its bioavailability. Co-amorphous are solid drug dispersions (SDDs) and are very attractive for improving the water solubility of drugs. This study aimed to characterize the co-amorphous CAN using Tromethamine (TRIS) as a coformer. Molecular modeling of the starting compounds (CAN and TRIS) was carried out based on Density Functional Theory (DFT). Subsequently, the slow solvent evaporation method (ELS) was used to obtain the co-amorphous CAN-TRIS (1.5:1.0). Afterwards, this material was characterized by X-ray diffraction using the powder method (XRDP), Raman spectroscopy and thermogravimetry, derivative thermogravimetry and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA). The DFT study showed the presence of nucleophilic regions (oxygen and nitrogen) in CAN and TRIS, highlighting the possibility of interactions between these regions. The diffractogram of CAN-TRIS (1.5:1.0) formed an amorphous material, as it had a halo appearance and the absence of diffraction peaks, indicating the occurrence of intermolecular interaction between CAN and TRIS. The Raman spectrum showed differences in the vibrational bands in relation to CAN and TRIS, corroborating the DFT. The DTA curve of the co-amorphous CAN-TRIS (1.5:1.0) showed that the glass transition (T_g) occurred at 87 °C and it did not present a melting event, confirming the amorphous nature. The TG curve of this co-amorph showed that it was thermally stable up to 165.7°C (Tonset). Thus, the material obtained in this study is very promising for the production of more effective antihypertensive medications, as amorphous materials tend to be more water-soluble than crystalline materials.

Keywords: *Candesartan cilexetil. Tromethamine. Solid dispersions. Co-amorphous. Hypertension.*

INTRODUÇÃO

A ciência e engenharia de materiais (CEM) é um campo interdisciplinar que estuda e manipula a composição e a estrutura de materiais em diferentes escalas, a fim de controlar as propriedades dos materiais por meio da síntese e do processamento. Os materiais são classificados em cinco categorias como: metais e ligas; cerâmicas, vidros e vitrocerâmicos; polímeros; semicondutores e materiais compósitos. As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) fazem parte da categoria de materiais compósitos [1].

As DSFs foram originalmente usadas para melhorar as propriedades de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, dispersando-os em conformadores solúveis em água [2]. O principal objetivo é obter um sistema no qual sua estrutura cristalina seja alterada a ponto de se obter sistemas capazes de mudar sua velocidade de dissolução [3]. Com isso, esse método se mostrou promissor no aumento de solubilidade, molhabilidade e finalmente a biodisponibilidade. Existem diversos tipos de DSF, como materiais amorfs e co-amorfs [4].

A formação de co-amorfs é uma abordagem promissora para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, que pertencem à classe II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Além disso, eles tendem a ser mais solúveis em relação aos materiais cristalinos [5]. Segundo este sistema, o candesartan cilexetila (CAN) pertence à Classe II, pois possui baixa solubilidade e alta permeabilidade membranar. Ele é utilizado no controle da hipertensão arterial sistêmica. No entanto, por ter baixa solubilidade ocorre algumas limitações em

relação a sua aplicação terapêutica, contribuindo para o aumento dos efeitos colaterais durante seu uso, como tontura, tosse e hipercalcemia [6, 7].

Neste trabalho o co-amorfo de CAN-TRIS na razão molar de 1,5:1,0 foi obtido por evaporação lenta do solvente (ELS) e caracterizado por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia Raman e termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA). Dessa forma, pode-se promover o aprimoramento das propriedades químicas e físicas do CAN, resultando no aumento da sua solubilidade e, por conseguinte, na ampliação de sua eficácia terapêutica. Essas melhorias, por sua vez, podem desempenhar um papel crucial na redução dos efeitos colaterais durante o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes e Solvente

Tabela 1 - Compostos utilizados na pesquisa e informações do fornecedor.

Compostos	Fornecedor	MM (g/mol)	T (°C)	Pureza (%)
Candesartan Cilexetila (CAN)	<i>Henan H. Pharmaceutical</i>	610,66	160-175 ^a	99,28
Trometamina (TRIS)	<i>Sigma-Aldrich</i>	121,14	168-172 ^a	99,00
Metanol (MeOH)	<i>Sigma-Aldrich</i>	32,04	65 ^b	99,80

Nota: (a) faixa de temperatura de fusão, (b) temperatura de ebulição.

Equipamentos

- Balança analítica, marca Shimadzu, modelo AUW220D; Estufa Microbiologia, marca Quimis, modelo Q316M4; Estufa para esterilização e secagem com circulação forçada de ar, marca SPLABOR, modelo SP 102; Difratometro de Raios X, marca PANanalytical, modelo Empyrean; Espectrômetro Triplo, marca HORIBA Jobin-Yvon e modelo T64000; Analisador térmico da Shimadzu Instruments modelo DTG-60;

Procedimentos Experimentais

Modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS)

As estruturas químicas dos compostos de partida foram obtidas utilizando o software *ChemCraft* em uma visualização tridimensional (3D), gerando as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes para geração de arquivos de entrada para os cálculos computacionais. Os cálculos de otimização de geometria foram realizados empregando-se a teoria do funcional da densidade (DFT), fazendo uso do funcional ω B97X-D com conjunto de funções de base 6-31G(d,p) com modelo contínuo polarizável de solvatação IEFPCM (do inglês *Polarizable Continuum Model*), como implementado no software *Gaussian16*. Para confirmação da otimização de geometria foi obtido um sistema com mínimo de energia na curva de energia potencial para cada composto com todas as frequências positivas. Os cálculos foram processados no cluster de computadores da *ComputeCanada*.

Caracterização dos compostos de partida (CAN e TRIS)

As amostras foram caracterizadas por DRXP, RAMAN e TG/DTG-DTA. Assim, os difratogramas foram obtidos em um equipamento da marca PANanalytical, modelo

Empyrean, utilizando geometria de reflexão Bragg-Brentano (θ - θ) e radiação Cu K α (λ = 1,5418 Å), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. As medidas foram realizadas utilizando um detector PIXcel3D, com passo de 0,02°, tempo por passo de 2 segundos e varredura angular (2 θ) de 5° a 45°.

Os espectros de espalhamento Raman foram obtidos utilizando Espectrômetro Triplo, marca HORIBA Jobin-Yvon e modelo T64000, equipado com detector CCD (Dispositivo Sensível a Carga) e resfriado a ar. A fonte de excitação utilizada foi um laser verde operando na linha de 532 nm, com resolução espectral de 2 cm⁻¹. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente (25±1 °C) na região compreendida entre 70 e 1800 cm⁻¹. Para visualização da amostra foi utilizado microscópio de marca Olympus, modelo BX41, com câmera de vídeo acoplada.

As curvas de TG/DTG-DTA das amostras foram obtidas simultaneamente utilizando um analisador térmico da Shimadzu Instruments modelo DTG-60, equipado com balança do tipo “Top plan” 49 no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA Campus Imperatriz – Unidade Avançada. As análises foram realizadas com massas das amostras entre 4,00 e 5,50 mg em cadinho de α -alumina e intervalo de temperatura de 25 a 500 °C com taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹.

Obtenção e caracterização do co-amorfo de CAN-TRIS (1,5:1,0)

Para a obtenção do co-amorfos de CAN-TRIS (1,5:1,0) foram pesadas as massas de CAN (88,88 mg) e TRIS (11,87 mg). Em seguida, estas massas foram dissolvidas em 20,00 mL de metanol (MeOH) em um béquer de 50,00 mL e coberto com filme PVC transparente onde foram feitos pequenos furos aleatórios. Posteriormente, foi colocado a 35,0 ±1,0 °C em estufa microbiológica até a evaporação completa do solvente (cerca de cinco dias). A seguir o material obtido foi seco em uma estufa com circulação forçada de ar a 50,0 ±1,0 °C durante 2 horas e devidamente armazenado em frasco tipo *ependorf* e colocado em dessecador. Por fim, o material obtido foi caracterizado por DRXP, por espectroscopia RAMAN e por TG/DTG-DTA utilizando os mesmos parâmetros analíticos utilizados para a caracterização dos compostos de partida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Modelagem molecular dos compostos de partida (CAN e TRIS)

A Figura 1 (A) e (B) apresenta as estruturas dos compostos de partida (CAN e TRIS) que se encontram no seu estado fundamental de menor energia. O vetor de momento dipolar está direcionado para a região com maior densidade eletrônica. As estruturas do CAN e da TRIS apresentaram valores de momento de dipolo de 4,72 D e 3,38 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. Com o mapa de potencial eletrostático (MPE) é possível identificar com mais facilidade os pontos de alta e 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 [8]. Na Figura 1 também são apresentados os MPEs dos compostos de partida, com superfície transparente. Através dele, podemos identificar os grupos funcionais que podem participar de interações intermoleculares. A partir da análise das regiões mostradas no MPE do CAN imagens (C) e (D), foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial

eletrostático negativo) apresentadas em vermelho, localizadas em torno dos grupos funcionais éter, éster, carbonilas e o grupo tetrazol, como também, os grupamentos amina. Para a TRIS ((c) e (d)) essas regiões ficaram em torno dos oxigênios das hidroxilas e no nitrogênio do grupo amina. E as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo) representadas em azul, ficaram situadas em torno dos átomos de hidrogênio e carbono em ambas as moléculas. Estes resultados apresentam as possíveis regiões de interação do CAN, nos mostrando os sítios de interação que podem sofrer ataques eletrofílicos/nucleofílicos, viabilizando interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio com o coformador TRIS.

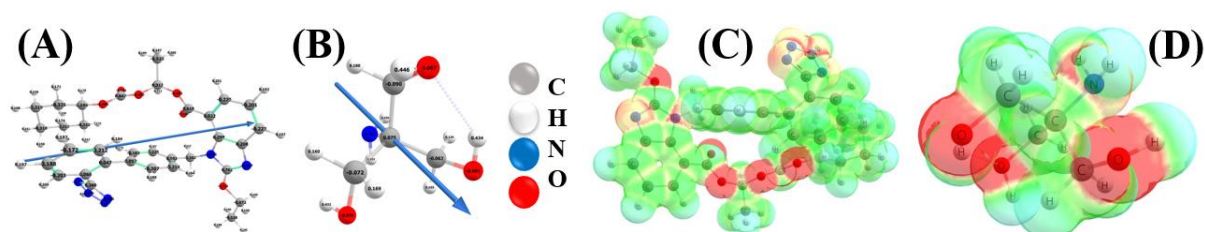


Figura 1 - Geometria otimizada completa do (A) CAN e (B) TRIS mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo e cargas atômicas parciais, (cargas de Mulliken) utilizando o método ω B97X-D/6-31G(d,p) no solvente MeOH; Mapas de potencial eletrostático do CAN (C) e (D) TRIS.

Difração de raios x pelo método do pó (DRXP)

Na Figura 2, em relação aos compostos de partida, o padrão de difração do CAN, confirma que o mesmo se encontra na Forma I, sendo a forma mais estável e utilizada em medicamentos no Brasil. Isso foi confirmado através do refinamento pelo método de Rietveld (Figura 2 (A)), comprovado pelo bom ajuste obtido [9, 10]. Para a TRIS, observou-se que o coformador se encontra na forma α , indicados como principais picos aqueles que se aparecem em 14,17; 18,23; 20,01; 22,41 e 25,30 (2θ), também, foi confirmado através do refinamento pelo método de Rietveld (Figura 2 (B)) [11]. Para a mistura binária de CAN-TRIS (1,5:1,0), observou-se que ocorreu a formação de material completamente amorfo, pois, é possível perceber, a ausência de picos de difração e a presença de halos [12]. A partir da comparação dos padrões de difração dos compostos de partida com o co-amorfo, fica evidente a diferença entre os padrões de DRXP. A mistura física de CAN-TRIS (1,5:1,0) mostrou que não há evidência de interação entre os compostos pelo simples contato físico, visto que, o difratograma apresentou a somatória dos compostos individuais. Assim, indica que é necessário utilizar o método de ELS para que ocorra a interação entre eles formando o co-amorfo.

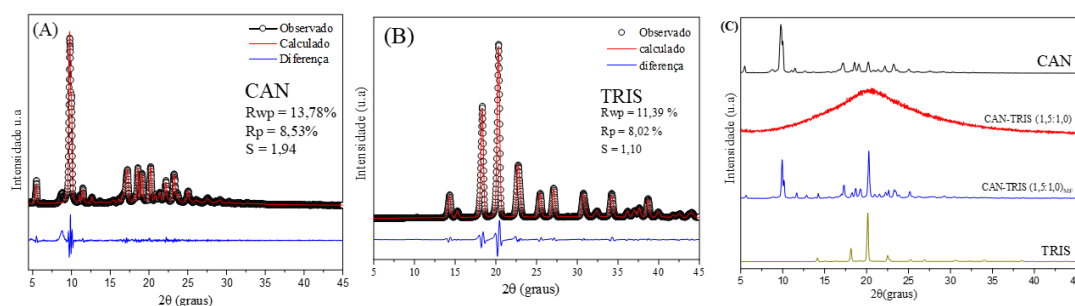


Figura 2 – Difratogramas do CAN, das misturas binárias CAN-TRIS, Mistura física (1,0:1,0) e TRIS recristalizados pelo método de evaporação lenta de solvente.

Espectroscopia Raman

Tendo em vista a formação de material amorfo, indicando a interação entre os compostos de partida por ELS, os materiais foram caracterizados por espectroscopia Raman.

A Figura 3 apresenta os espectros obtidos para o CAN, TRIS e o Co-amorfo de CAN-TRIS (1,5:1,0) nas regiões com número de onda entre 90 cm^{-1} e 200 cm^{-1} (Figura 3 (A)) e 200 cm^{-1} e 1800 cm^{-1} (Figura 3 (B)). As bandas apresentadas nestes espectros para os compostos de partida (CAN e TRIS) estão de acordo com a literatura [13, 14]. O espectro do co-amorfo de CAN-TRIS (1,5:1,0) apresentou diferenças significativas em relação aos espectros obtidos para o CAN e a TRIS. Na região da Figura 3 (B), em relação ao CAN_{REC} , percebeu-se o alargamento da banda referente ao éster assimétrico $\nu(\text{C-O-C})$ e da carbonila $\nu(\text{C=O})$, deslocamentos das bandas atribuídas as vibrações do $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{N=N})$ aromático e $\nu(\text{C-N})$. Comparando com a TRIS_{REC} , foi possível observar que a maioria das bandas vibracionais estavam ausentes nesta região, visto que, o CAN_{REC} tem uma estrutura molecular maior, contribuindo para as vibrações moleculares. Com isso, o espectro Raman corrobora com os resultados do estudo DFT, uma vez que, houve diferenças em bandas em que os oxigênios e nitrogênios dessas moléculas estão presentes, indicando a interação por ligações de hidrogênio [15].

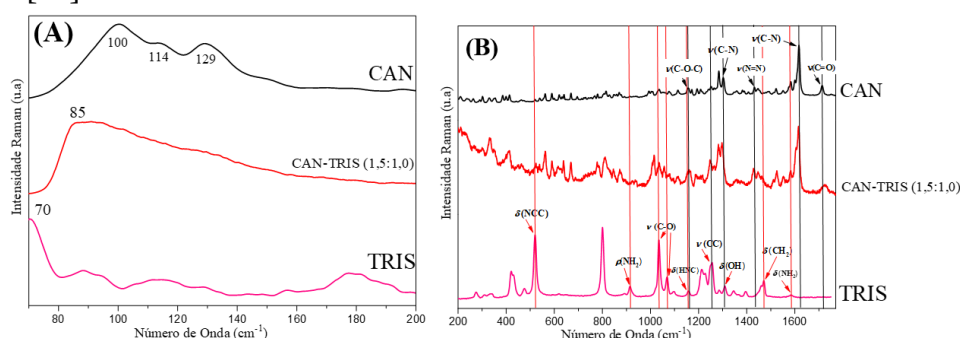


Figura 3 – Espectros de Raman obtidos para o CAN, TRIS e Co-amorfos de CAN-TRIS nas regiões com número de onda entre 90 cm^{-1} e 200 cm^{-1} (A) e 200 cm^{-1} e 1800 cm^{-1}

TG/DTG-DTA

O comportamento térmico dos compostos de partida, co-amorfo de CAN-TRIS e mistura física na mesma razão molar que o co-amorfo foram investigados por TG/DTG-DTA apresentados na Figura 4. Nos gráficos são indicadas as temperaturas de ocorrência (T_{onset}) para cada evento observado.

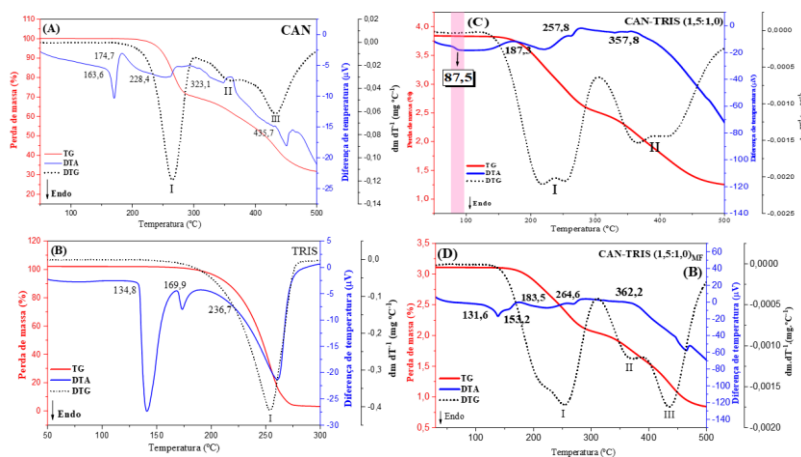


Figura 4 - Curvas TG/DTG-DTA do CAN (A), TRIS (B), co-amorfo CAN-TRIS (1,5:1,0) (C) e CAN-TRIS (1,5:1,0)MF (D).

Os eventos térmicos apresentados pelas curvas TG-DTA para os compostos CAN e TRIS (Figura 5 ((A) e (B))) mostraram-se similares aos relatados na literatura [9-11]. No entanto, para a razão molar de CAN-TRIS 1,5:1,0 foi evidenciado a ausência do evento de fusão, sendo uma característica de materiais amorfos, corroborando com os resultados de

DRXP e Raman. Como também, apresentou evento de transição vítrea (T_g) (evento termodinâmico associado ao relaxamento da estrutura do material amorfo, que vai depender da taxa de aquecimento [12]) ocorrendo em torno de 87°C. Além disso, materiais que possuem temperaturas altas de T_g são importantes pois conseguem reduzir consideravelmente a movimentação das moléculas do sistema que poderiam levar a recristalização do fármaco, e, com isso, serem mais estáveis, como também, proporciona a formação de interações intermoleculares [16]. Através da curva TG, foi possível observar que esse coamorfo apresentou uma boa estabilidade térmica em até 165,7°C. A mistura física apresentou eventos térmicos que se referem aos compostos individuais, indicando que não há interação entre os compostos apenas pelo contato físico, corroborando com o resultado de DRXP.

CONCLUSÕES

Dessa forma, neste trabalho foi possível obter um co-amorfo de CAN-TRIS na razão de (1,5:1,0). Os resultados das análises por DRXP mostraram a ausência de picos de difração, confirmando a interação intermolecular do CAN com a TRIS, corroborando com os resultados do estudo DFT. O espectro Raman da DSF mostrou diferenças em relação aos compostos de partida, indicando os grupos funcionais que estão participando da interação intermolecular por ligação de hidrogênio. A curva DTA não apresentou evento de fusão, confirmando a natureza amorfa deste material. O evento de transição vítrea (T_g) de CAN-TRIS (1,5:1,0) ocorreu em torno de 87°C, indicando ter boa estabilidade física. Também na curva TG ele mostrou ter uma boa estabilidade térmica em até 165,7 °C. Diante disso, esses materiais obtidos contribuirão para o aumento da hidrossolubilidade do fármaco CAN, corroborando para a redução dos efeitos colaterais durante o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. ASKELAND, D.R.; WRIGHT W.J.; *Ciência e engenharia dos materiais*. 2023: Cengage Learning.
2. GIRI, T.K.; KUMAR, K.; ALEXANDRE, A.; AJAZUDDIN; BADWAIK, H.; TRIPATHI, D. K. T.; v. 50, n. 2, p. 147-159. 2012. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2012.07.002.
3. RIEKES, M.K.; Nimodipino: Do Polimorfismo À Obtenção De Dispersões Sólidas Amorfadas Destinadas Ao Tratamento Da Hipertensão Arterial. 2013. 100p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia.
4. HALADKAR, M.N.N.; KABADE, M.R.A.; GAVHANE, Y.N.; v. 8, n. 2, p. 720-729, 2023. DOI: 10.35629/7781-0802720729
5. REY, S.I.C., *Amorfização e co-amorfização como estratégias de incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis em água (BCS - classe II)*. 2017. Dissertação (mestrado) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia.
6. CAMPOS, D. P.; SILVA-BARCELLOS, N. M.; LIMA, R. R.; SAVEDRA, R. M. L.; SIQUEIRA, M. F.; YOSHIDA, M. I.; DA NOVA MUSSEL, W.; DE SOUZA, J.; v. 19, p. 3019-3028, 2018. DOI: 10.1208/s12249-018-1129-6.
7. OKUR, M. E.; KARANTAS, I. D.; OKUR, N. U.; SIAFAKA, P. I.; n. 23, v. 44, p. 6795-6814, 2017. DOI: 10.2174/1381612823666170927123454.
8. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T.; v. 1031, p. 221-233, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.09.047.
9. FERNÁNDEZ, D.; VEGA, D.; ELLENA, J. A.; n. 2, v. 61, p. o309-o312, 2005. DOI: 10.1107/s1600536805000097.
10. MATSUNAGA, H.; EGUCHI, T.; NISHIJIMA, K.; ENOMOTO, T.; SASAOKI, K.; NAKAMURA, NOBUO.; n. 2, v. 47, p. 182-189, 1999. DOI: 10.1248/cpb.47.182.
11. CASTELLARI, C.; OTTANI, S.; p. 482-486, 1997. DOI: 10.1107/S0108270196013649.
12. BEZZERRA, R. D. S.; *Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador*. 2019. 94 p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Maranhão – UFMA/PPGCM.
13. CUI, P.; YIN, Q. X.; GUO, Y.; GONG, J.; v. 39, pág. 12910-12916, 2012. DOI: 10.1021/ie2024855.
14. KHOMA, R. E.; GEL'MBOL'DT, V.O.; SHISHKIN, O. V.; BAUMER, V. N.; ENNAN, A. A.; Russian Journal of Inorganic Chemistry, v. 59, p. 1, p. 1-6. 2014.
15. AZAD, M.; MORENO, J.; DAVÉ, R.; v. 107, n. 1, p. 170-182. 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.10.007.
16. BAIRD, J.A., VAN EERDENBRUGH, B.; TAYLOR L. S.; v. 99, n. 9, p. 3787-806, 2010. DOI: 10.1002/jps.22197.