



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências de Imperatriz - CCIM

Programa Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM



LIANDRA DE LIMA ALMIRANTE

**PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE COAMORFOS DE OLMESARTAN
MEDOXOMILA PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS ANTI-HIPERTENSIVAS**

IMPERATRIZ - MA

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA

Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís –MA
Centro de Ciências de Imperatriz - CCIM



Programa Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM

LIANDRA DE LIMA ALMIRANTE

**PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE COAMORFOS DE OLMESARTAN
MEDOXOMILA PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS ANTI-HIPERTENSIVAS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciência dos Materiais
Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

IMPERATRIZ - MA

2025



Membros da comissão julgadora da defesa da dissertação de mestrado da aluna Liandra de Lima Almirante apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 28/11/2025.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof^a. Dr^a. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (PPGCM/UFMA) - Presidente e Orientador(a).
- Prof. Dr. Anivaldo Pereira Duarte Júnior (CEUMA) - Avaliador(a) externo.
- Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage – (PPGCM/UFMA) - Avaliador(a) interno.

OBS.: Ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se na coordenação do programa da unidade.

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

de Lima Almirante, Liandra.

Preparo e caracterização de coamorfos de olmesartan medoxomila para a produção de formulações farmacêuticas anti-hipertensivas / Liandra de Lima Almirante. - 2025.
137 f.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2025.

1. Coamorfos. 2. Olmesartan Medoxomila. 3. Citosina.
4. Hipertensão Arterial. I. da Silva Ribeiro, Paulo Roberto. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença constante em cada passo desta jornada, pela força, coragem, proteção e por nunca deixar que eu desistisse. À minha família, pelo apoio incondicional, incentivo, ajuda e compreensão, garantindo que nada me faltasse; em especial, à minha mãe, Antonia Raquel Ferreira de Lima, ao meu padrasto, Cláudio Durval Costa e ao meu irmão, Pedro Lizandro de Lima Almirante. As minhas melhores amigas Milena Moura, Ariene Moraes, Maria Eduarda Nunes, Hadassa Nobre e Evelyn Ravena por sempre acreditarem em mim, por me encorajarem nos momentos difíceis, por serem meu refúgio em todas as fases dessa caminhada.

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela oportunidade de fazer parte do Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ) como aluna de Iniciação Científica por 4 anos e posteriormente, como mestrandra do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Agradeço pela paciência, confiança e orientação que foi fundamental nessa jornada.

Aos colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ do Laboratório de Análise Térmica (LAT), Luis Henrique, Karla Gabriela e Ylana Maria; e aos integrantes do Laboratório de Modelagem Molecular (Labmmol), professor Dr. Mateus Ribeiro, Ayslla Campos e Anderson Pedrosa. Agradeço a todos pela parceria, troca de conhecimentos e constante colaboração.

Aos professores do PPGCM pela contribuição na minha formação e a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo apoio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

O olmesartan medoxomila (OLM) é um fármaco anti-hipertensivo classificado como Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), devido à sua baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. A citosina (CIT) é uma base nitrogenada presente no DNA e no RNA, classificada como Classe I no SCB, apresentando alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. O desenvolvimento de sistemas coamorfos, um tipo de dispersões sólidas de fármacos (DSFs), tem sido benéfico para melhorar propriedades físico-químicas, como a solubilidade aquosa. Esse estudo teve como objetivo obter novos sistemas coamorfos por meio da interação entre o OLM e a CIT. Inicialmente, a modelagem molecular foi realizada utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), empregando o funcional ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). O modelo contínuo polarizável de solvatação com a variante do formalismo de equações integrais (IEPCM) usando metanol como solvente, foi aplicado para obter as energias dos orbitais moleculares de fronteira, o que possibilitou o cálculo dos principais índices de reatividade química dos compostos. As amostras (misturas binárias OLM-CIT nas proporções molares 2,00:1,00; 1,75:1,00; 1,50:1,00; 1,25:1,00; 1,00:1,00 e 1,00:1,50) foram preparadas utilizando a técnica evaporação lenta do solvente (ELS). Posteriormente, as amostras foram caracterizadas por difração de Raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Em seguida, foram realizados ensaios de solubilidade aquosa e dissolução *in vitro*. O estudo DFT indicou os sítios predominantes envolvidos nas interações intermoleculares mais intensas entre o OLM e a CIT. As regiões eletrofilicas do OLM localizadas nos átomos de hidrogênio (H) dos grupamentos bifenila ($C_6H_4-C_6H_4$), propila (- $CH_2CH_2CH_3$), hidroxialquila (- CH_2OH), tetrazolil (- CHN_4) e éster (- $C(=O)-O-$), que podem interagir com as regiões nucleofílicas da CIT nos átomos de nitrogênios (N) dos grupamentos amina primária (- NH_2), secundária (- NH) e terciária; e no átomo de oxigênio (O) da carbonila (- $C=O$) do grupamento cetona. Os resultados de DRXP demonstraram a formação de materiais amorfos nas proporções molares de 1,75:1,00; 1,50:1,00 e 1,25:1,00, indicando a ocorrência de interações intermoleculares entre os compostos de partida e a formação de dispersões sólidas do tipo coamorfos. Os espectros de FT-IR desses sistemas coamorfos confirmaram a existência dessas interações envolvendo o C=O do grupamento éster, a ligação C-N do grupamento tetrazolil, as ligações C=C e C-H do grupamento bifenila no OLM e os grupamentos amina primária e secundária da CIT, conforme sugerido pelos resultados do estudo DFT. Esses materiais permaneceram estruturalmente estáveis por pelo menos 200 dias. As curvas TG/DTG dos coamorfos indicaram boa estabilidade térmica até 150,0 °C (T_{onset}). As curvas DTA e DSC não apresentaram evento de fusão, confirmando a natureza amorfa desses sistemas. Os ensaios de solubilidade aquosa demonstraram o aumento da solubilidade do OLM nos coamorfos de OLM-CIT (1,75:1,00), (1,50:1,00) e (1,25:1,00) de 33,4; 31,9 e 30,9 vezes, respectivamente. Os ensaios de dissolução *in vitro* mostraram que a eficiência de dissolução do OLM nos coamorfos foi 4,6 vezes (ED₃₀) e 2,8 vezes (ED₆₀) maior em comparação ao OLM_{BLC}. Portanto, os sistemas coamorfos obtidos neste estudo contribuíram significativamente para o aumento da biodisponibilidade do OLM e da sua eficácia terapêutica no tratamento medicamentoso da hipertensão arterial.

Palavras-chaves: Coamorfos, Olmesartan Medoxomila, Citosina, Hipertensão Arterial.

ABSTRACT

Olmesartan medoxomil (OLM) is an antihypertensive drug classified as a Class II compound in the Biopharmaceutics Classification System (BCS), due to its low aqueous solubility and high membrane permeability. Cytosine (CYT) is a nitrogenous base present in DNA and RNA, and it is classified as a BCS Class I compound, exhibiting high aqueous solubility and high membrane permeability. The development of coamorphous drug systems, a subtype of solid dispersion (SD), has been beneficial for improving physicochemical properties such as aqueous solubility. This study aimed to obtain novel coamorphous systems through the interaction between OLM and CYT. Initially, molecular modeling was conducted using Density Functional Theory (DFT), employing the ω B97X-D functional and the 6-311++G(d,p) basis set. The Polarizable Continuum Model with the Integral Equations Formalism variant (IEFPCM), using methanol as solvent, was applied to obtain the energies of frontier molecular orbitals, which enabled the calculation of the main chemical reactivity indices of the compounds. Samples (binary OLM–CYT mixtures in molar ratios of 2.00:1.00; 1.75:1.00; 1.50:1.00; 1.25:1.00; 1.00:1.00 and 1.00:1.50) were prepared using the slow solvent evaporation (SSE) technique. Subsequently, the samples were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), thermogravimetry, derivative thermogravimetry, and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA), and differential scanning calorimetry (DSC). Aqueous solubility assays and in vitro dissolution were also performed. The DFT study indicated the predominant sites involved in the most intense intermolecular interactions between OLM and CYT. The electrophilic regions of OLM were mainly associated with hydrogen (H) atoms from the biphenyl group ($C_6H_4-C_6H_4$), propyl group (- $CH_2CH_2CH_3$), hydroxyalkyl group (- CH_2OH), tetrazolyl group (- CHN_4), and ester group ($C(=O)-O$), which may interact with the nucleophilic regions of CYT located at the nitrogen (N) atoms of the primary (NH_2), secondary (NH), and tertiary amine groups, and the oxygen (O) atom of the ketone carbonyl ($C=O$) group. PXRD results demonstrated the formation of amorphous materials at molar ratios of 1.75:1.00, 1.50:1.00, and 1.25:1.00, indicating the occurrence of intermolecular interactions between the starting compounds and the generation of coamorphous solid dispersions. FT-IR spectra of these coamorphous systems confirmed the presence of these interactions involving the ester $C=O$, the C-N bond of the tetrazolyl group, the aromatic C=C and C-H groups of the biphenyl structure in OLM, and the primary and secondary amine groups in CYT, as suggested by the DFT findings. These materials remained structurally stable for at least 200 days. TG/DTG curves of the coamorphous samples indicated good thermal stability up to 150.0 °C (T_{onset}). DTA and DSC thermograms showed no melting events, confirming the amorphous nature of these systems. Aqueous solubility assays demonstrated enhanced solubility of OLM in the OLM–CYT coamorphous systems at ratios of 1.75:1.00, 1.50:1.00, and 1.25:1.00, with increases of 33.4, 31.9, and 30.9 fold, respectively. In vitro dissolution studies showed that OLM dissolution efficiency in the coamorphous systems was 4.6-fold (DE_{30}) and 2.8-fold (DE_{60}) higher compared to the crystalline OLM raw material. Therefore, the coamorphous systems obtained in this study significantly contributed to the enhancement of OLM bioavailability and its therapeutic effectiveness in the pharmacological treatment of arterial hypertension.

Keywords: Coamorphous, Olmesartan Medoxomil, Cytosine, Arterial Hypertension.