

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

EVELYN RAVENA RODRIGUES DAMASCENO

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE
OLMESARTAN MEDOXOMILA COM A CAFEÍNA PARA A PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

IMPERATRIZ – MA

2025

EVELYN RAVENA RODRIGUES DAMASCENO

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE
OLMESARTAN MEDOXOMILA COM A CAFEÍNA PARA A PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

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

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

IMPERATRIZ – MA

2025

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

Rodrigues Damasceno, Evelyn Ravena.

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE
OLMESARTAN MEDOXOMILA COM A CAFEÍNA PARA A PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS / Evelyn Ravena Rodrigues
Damasceno. - 2025.

37 p.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal
do Maranhão, Imperatriz, 2025.

1. Hipertensão. 2. Olmesartan Medoxomila. 3.
Cafeína. 4. Dispersão Sólida. I. da Silva Ribeiro, Paulo
Roberto. II. Título.

EVELYN RAVENA RODRIGUES DAMASCENO

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE
OLMESARTAN MEDOXOMILA COM A CAFEÍNA PARA A PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

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

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

Aprovado em: 26/02/2025

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (Avaliador Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz

Prof. Ms. Luis Henrique Silva Queiroz (Avaliador Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, minha rocha e fortaleza, por me sustentar em cada passo desta jornada. Sua graça infinita me guiou nos momentos de incerteza, e seu amor me trouxe força quando as dificuldades eram maiores. Sem sua luz iluminando meu caminho, eu não teria chegado até aqui. Entrego a Ele cada conquista, cada aprendizado e cada milagre concedido a mim que me trouxe a este momento. Obrigada, Senhor, por nunca soltar a minha mão e sempre me esperar voltar por seus braços onde é minha força de vencer todos os dias.

Meus sinceros agradecimentos aos meus pais, Antônia Ilda Damasceno e José Rodrigues do Carmo, que são meu maior exemplo de amor, coragem e dedicação. Vocês sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu duvidava, e eu ensinei que a persistência e o amor são os caminhos para vencer. À minha irmã Ellen Priscila, minha amiga de todas as horas que sempre me deu os melhores conselhos, e às minhas avós Francisca Alves e Teresa Maria, por todo carinho e suporte, que me confortaram e deram forças em cada fase de caminhada.

Aos meus amigos, aqueles que a vida me apresentou ao longo do caminho: Eduardo Kuhnen, Thamires Galeno, Jenniffer Tamara, João Paulo Salustriano, Gabriel Holanda e Tiago Shagas. Vocês são meus amigos que torna a vida mais leve. Aos amigos que conquistei na UFMA, em especial Marcos Silva, Liandra Lima, Hadassa Nobre, Ariene Moraes, Maria Eduarda, e Iranilda Nunes, por todo apoio e companheirismo ao longo da jornada acadêmica.

A Universidade Federal do Maranhão (UFMA), em especial no curso de Engenharia de Alimentos, que me proporcionou tantas experiências e aprendizagens. Agradeço a todos os professores que, com dedicação e paciência, desenvolveram para minha formação. Um agradecimento especial ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela orientação atenta, conselhos valiosos e incentivo constante. Sua dedicação fez uma grande diferença no meu crescimento acadêmico e na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS	10
2.1 Materiais	10
2.2 Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e CAF) através da teoria do funcional da densidade (DFT).....	10
2.3 Obtenção do coamorfo de OLM-CAF (3:1) via evaporação lenta do solvente (ELS)....	12
2.4 Caracterização por difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)	13
2.5 Caracterização por termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA).....	13
2.6 Caracterização por calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1 Modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e CAF) através da teoria do funcional da densidade (DFT).....	14
3.2 Obtenção do coamorfo de OLM-CAF (3:1) via evaporação lenta do solvente (ELS)....	17
3.3 Caracterização por difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)	18
3.4 Caracterização por termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA).....	21
3.5 Caracterização por calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	27
4. CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS	32

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE OLMESARTAN MEDOXOMILA COM A CAFEÍNA PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

Evelyn Ravena Rodrigues Damasceno^a, Paulo Roberto da Silva Ribeiro^{a*}

^aNúcleo 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: evelyn.ravena@discente.ufma.br, paulo.rsr@ufma.br

RESUMO: O olmesartan medoxomila (OLM) é um fármaco muito utilizado no tratamento da hipertensão arterial (HA). Ele apresenta baixa hidrossolubilidade e uma alta permeabilidade membranar, pertencendo à Classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB). Tais características contribuem para a redução da sua biodisponibilidade e da sua eficácia terapêutica. A cafeína (CAF) é um alcaloide pertencente à Classe I do SCB, devido à sua alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) é uma alternativa para melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos, promovendo, por exemplo, o aumento da solubilidade aquosa. Este trabalho objetivou a obtenção de um coamorfo de OLM utilizando a CAF como coformador, via evaporação lenta do solvente (ELS). Primeiramente, foi realizada a modelagem molecular dos compostos de partida (OLM e CAF) baseada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), utilizando o funcional ω B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p); empregando o modelo de solvatação IEFPCM considerando o metanol (MeOH) como solvente. Assim, foi possível calcular a energia de HOMO, energia de LUMO, *gap* HOMO-LUMO (GHL), índices de reatividade e obter o mapa de potencial eletrostático dos compostos de partida. As misturas binárias de OLM-CAF nas razões molares de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 e 1:3 foram submetidas à ELS; em seguida, elas foram caracterizadas por difratometria de Raios X pelo método pó (DRXP); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados de DFT sugerem que há possibilidade de interação intermolecular entre as regiões eletrofílicas do OLM (presença de átomos de carbono no grupo éster e nos anéis tetrazol e imidazol) e as regiões nucleofílicas da CAF (oxigênio presente nas carbonilas e nitrogênio presente no anel heterocíclico). Os índices de reatividade mostraram boa estabilidade química entre o OLM e a CAF. Os resultados de DRXP, indicaram a formação de uma DSF do tipo coamorfo na razão molar 3:1. As curvas de TG/DTG desse material mostraram que ele apresenta uma boa estabilidade térmica em até 211,5 °C (T_{onset}). As curvas de DTA e DSC deste coamorfo não mostraram eventos referentes à fusão deste material, confirmando a sua natureza amorfa. Assim, o material obtido neste trabalho é muito promissor para o aumento da hidrossolubilidade do OLM. Além disso, ele irá contribuir para a melhoria da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica deste fármaco no tratamento da hipertensão arterial, bem como para a redução dos seus efeitos colaterais.

Palavras-chave: Hipertensão. Olmesartan Medoxomila. Cafeína. Dispersão sólida.

ABSTRACT: Olmesartan medoxomil (OLM) is a widely used drug for the treatment of hypertension (HT). It has low water solubility and high membrane permeability, belonging to Class II of the Biopharmaceutical Classification System (BCS). These characteristics contribute to its reduced bioavailability and therapeutic efficacy. Caffeine (CAF) is an alkaloid classified as Class I in the BCS due to its high aqueous solubility and high membrane permeability. The preparation of drug solid dispersions (DSFs) is an alternative to improve the physicochemical properties of drugs, promoting, for example, an increase in aqueous solubility. This study aimed to obtain an OLM coamorph using CAF as a coformer via slow solvent evaporation (SSE). First, the molecular modeling of the starting compounds (OLM and CAF) was performed based on Density Functional Theory (DFT), using the ω B97X-D functional with the 6-311++G(d,p) basis set and employing the IEFPCM solvation model, considering methanol (MeOH) as the solvent. This approach allowed for the calculation of the HOMO energy, LUMO energy, HOMO-LUMO gap (HLG), reactivity indices, and the electrostatic potential map of the starting compounds. Binary mixtures of OLM-CAF at molar ratios of 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, and 1:3 were subjected to SSE and subsequently characterized by X-ray powder diffraction (XRPD); thermogravimetry, derivative thermogravimetry, and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA); and differential scanning calorimetry (DSC). The DFT results suggest the possibility of intermolecular interactions between the electrophilic regions of OLM (carbon atoms in the ester group and tetrazole and imidazole rings) and the nucleophilic regions of CAF (oxygen in the carbonyl groups and nitrogen in the heterocyclic ring). The reactivity indices indicated good chemical stability between OLM and CAF. The XRPD results confirmed the formation of a coamorphous DSF at a 3:1 molar ratio. The TG/DTG curves of this material demonstrated good thermal stability up to 211.5 °C (Tonset). The DTA and DSC curves of this coamorph did not show any melting events, confirming its amorphous nature. Therefore, the material obtained in this study is highly promising for enhancing the aqueous solubility of OLM. Additionally, it will contribute to improving the bioavailability and therapeutic efficacy of this drug in hypertension treatment, as well as reducing its side effects.

Keywords: Hypertension. Olmesartan Medoxomil. Caffeine. Solid dispersion.