



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA- CCSST
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS



FRANCISCA CÉLIA DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COCRISTAL DE
GLICLAZIDA COM TROMETAMINA**

**IMPERATRIZ – MA
2016**

FRANCISCA CÉLIA DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COCRISTAL DE
GLICLAZIDA COM TROMETAMINA**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de Concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro
Co-Orientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos

**IMPERATRIZ
2016**

FRANCISCA CÉLIA DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COCRISTAL DE
GLICLAZIDA COM TROMETAMINA**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Aprovado em: ____/Novembro/ 2016.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Rafael Mendonça Almeida
PPGCM-UFMA/IFMA/ Imperatriz

Prof. Dr. José Fábio França Orlanda
Universidade Estadual do Maranhão – CESI-UEMA

*“Aos Profs. MSc. Emanuel Laurertam Tavares França
e Lídia Raquel Correia de Aquino,
pelo imenso incentivo dado a mim durante meu ingresso no PPGCM;

e a Silvério Ferreira da Silva Filho,
por sua humildade e dedicação em tudo que faz
e por partilhar conosco sua imensa sabedoria, com simplicidade e paciência”.*

*“Dono de toda ciência, sabedoria e poder;
Oh dá-me de beber da água da fonte da vida.
Antes que o ar já houvesse, Ele já era Deus.
Se revelou aos seus; do crente ao ateu
ninguém explica Deus.”*

(Clovis Pinho)

AGRADECIMENTOS

A Deus PAI, FILHO e ESPIRITO SANTO! Autor e Criador da vida, que com Seu Amor e misericórdia, me concedeu a dádiva da vida até aqui, permitindo a conclusão de mais essa conquista profissional. Por cuidar nos mínimos detalhes da minha família e me abençoar com a vida, presença, carinho e amizade de todos os amigos, professores, colegas e colaboradores, que conheci e/ou convivi durante essa capacitação profissional. Pela força e coragem renovada a cada dia.

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela confiança na minha capacidade e oportunidade para participar desta pesquisa; pela orientação concedida com dedicação e paciência admirável.

A todos os meus professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, pelas aulas e experiências compartilhadas, e por sempre se mostrarem disponíveis para ajudar e pelos quais tenho imensa admiração e respeito. Em especial aos professores Dr. Adenilson Oliveira dos Santos e Pedro Façanha Filho pela ajuda e orientação nas análises de DRX e Raman.

Ao Prof. Dr. Flávio Júnior Caires, pelos seus ensinamentos e motivação no período de estágio, o qual me supervisionou. E, ao Prof. Dr. Gilbert Bannach, por me permitir utilizar o Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG) da Faculdade de Ciências, na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) - *Campus* Bauru. E a todo o seu grupo, pelas análises térmicas DSC, DSC cíclico e DSC fotovisual realizadas; em especial à Caroline Gaglierre por sua ajuda e por me receber em sua casa durante o estágio, e a Rafael Alacron, Patrícia, Laura e Amanda por sua disposição e ajuda nas análises.

Ao Prof. Dr. Massao Ionashiro por permitir-me utilizar o Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG) do Instituto de Química na UNESP - *Campus* Araraquara, para as medidas de FTIR. Ao Prof. Dr. Aguinaldo Robinson de Souza, pela sua contribuição nos cálculos teóricos e por sua grande parceria.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma, por sua amizade e contribuição de forma direta e indiretamente durante o desenvolvimento deste trabalho. Em especial à Profa. Dra. Andréia Cardoso Pereira, Silvério F da Silva Filho, Marcus Lima e Diva B de Andrade, por me ajudar em todos os sentidos e momentos.

À Maria Nayane de Queiroz e Antônia Millena de Oliveira, as quais sempre me motivaram e por quem tenho imensa gratidão e amizade; e aos meus demais colegas de turma: Jheimison Ferreira, Diogo Ramon do Nascimento, Mayanny Gomes, Carlos Alberto e Rilleands Alves Soares, e ainda ao Adriano Bezerra, que sempre mantiveram a cumplicidade e parceria.

À minha família, pelo amor e apoio de todos os dias. Às minhas amigas Nayane Queiroz e Millena Lima pelo apoio, amor e amizade todos esses anos, por me acolherem em sua casa sempre que necessitei. Muito obrigada!

A CAPES, pela concessão da bolsa durante o mestrado, e à FAPEMA pelo apoio financeiro ao projeto de estágio de curta duração realizado na UNESP- *Campus* Bauru.

RESUMO

A gliclazida (GLZ) é um antidiabético oral utilizado para o controle da glicemia em pacientes portadores do *Diabetes Mellitus* Tipo II (DMII). A GLZ possui elevada permeabilidade membranar e baixa solubilidade aquosa, contribuindo para a redução da sua eficácia terapêutica. A síntese de cocristais de fármacos constitui uma forma de aumentar a sua hidrossolubilidade e a sua biodisponibilidade. Assim, este trabalho objetivou sintetizar e caracterizar um novo cocristal de GLZ, utilizando como coformador a trometamina (TRIS). Para tanto, foi realizado o estudo computacional utilizando o *software Gauss 09W*, visando estudar a conformação estrutural de energia das moléculas de GLZ e TRIS para a investigação das possíveis interações entre o fármaco e o coformador. Posteriormente, a síntese do cocristal de GLZ-TRIS na razão molar de 1:1, foi realizada por moagem líquido-assistida manual e por moagem líquido-assistida via moinho de bolas. Em seguida, o cocristal foi caracterizado por Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP), Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG-DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e DSC fotovisual. Além disso, a relação estequiométrica do cocristal foi obtida a partir da construção do diagrama de fases binário, utilizando a técnica de DSC. O estudo computacional mostrou os principais sítios de energia potencial para a GLZ e a TRIS, servindo como base para a predição dos possíveis grupos moleculares de interação entre as moléculas em estudo. Os resultados obtidos por DRXP mostraram a formação de uma nova fase cristalina (cocristal) para a mistura binária de GLZ com a TRIS. O diagrama de fases binário apresentou evidências da formação do cocristal de GLZ-TRIS na razão molar de 1:1. As análises de FTIR e Raman deste cocristal indicaram alterações significativas nos seus modos vibracionais, sendo possível inferir os principais sítios de interação por ligações de hidrogênio envolvidas na formação deste material. Os resultados do estudo termoanalítico obtidos por TG-DTA e por DSC mostraram que o cocristal apresentou propriedades térmicas diferentes dos seus compostos de partida, exibindo estabilidade intermediária a estes compostos. O TG-DTA indicou que o cocristal possui estabilidade até 150°C. No estudo por DSC o cocristal apresentou um ponto de fusão em 144°C, sendo confirmado pela análise de DSC fotovisual. Além disso, o DSC cíclico indicou uma transição de cristalização no segundo ciclo de aquecimento. Assim, conclui-se que ambas as metodologias de cocristalização utilizadas neste estudo resultaram na síntese de um novo cocristal de GLZ-TRIS (1:1). Estas metodologias apresentam-se mais vantajosas em relação a outras metodologias de cocristalização, pois elas requerem menor tempo de síntese e menor quantidade de solvente. Portanto, o cocristal sintetizado neste trabalho apresenta-se como uma nova forma sólida farmacêutica de GLZ muito promissora para a produção de medicamentos mais seguros e eficazes na terapia do DMII.

Palavras - chave: Caracterização Espectroscópica, Estudo Termoanalítico, Cocristal Gliclazida, Trometamina.

ABSTRACT

Gliclazide (GLZ) is an oral antidiabetic agent used for glycemic control in patients with Diabetes Mellitus Type II (DMII). The GLZ has high membrane permeability and low aqueous solubility, contributing to the reduction of its therapeutic effectiveness. The co-crystals drug synthesis is a form of increasing its water solubility and its bioavailability. This work aimed to synthesize and characterize a novel co-crystal of GLZ using as coformer tromethamine (TRIS). Therefore, it was carried out the computational study using the Gauss 09W software, aiming to study the structural conformation energy of GLZ and TRIS molecules for the investigation of possible interactions between API and coformer. Subsequently, the synthesis of co-crystal GLZ-TRIS (1:1) was performed by liquid-assisted manual grinding and liquid-assisted ball mill grinding process. Subsequently, the co-crystal was characterized by the Powder X-ray diffraction method (PXRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR), Raman Spectroscopy Thermogravimetry and Differential Thermal Analysis Simultaneous (TG-DTA), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and fotovisual DSC. Moreover, the stoichiometric ratio of co-crystal was obtained from the construction of the binary phase diagrams using the DSC technique. The computational study showed the major potential energy sites for GLZ and TRIS, serving as a basis for the prediction of possible groups of molecular interaction between the molecules under study. The results obtained by XRPD showed the formation of a new crystalline phase (co-crystal) for the binary mixture of GLZ with TRIS. The binary phase diagram showed the formation of the co-crystal GLZ-TRIS in the molar ratio 1:1. The FTIR and Raman analysis of this co-crystal indicated significant changes in their vibrational modes from which is possible to infer the main sites of interaction by hydrogen bonds involved in the formation of this material. The results of the thermoanalytical study obtained by TG-DTA and DSC showed that the co-crystal presented different thermal properties as compared to the starting compounds, exhibiting intermediate stability to these last compounds. The TG-DTA indicated that the co-crystal has stability until at 150.0 °C. In DSC study, the co-crystal presented a melting point at 144.0 °C, which was confirmed by analysis of fotovisual DSC. In addition, the cyclic DSC showed a crystallization cycle transition in the second heating cycle. Thus, it is concluded that both methods of cocrystallization used in this study yielded in the synthesis of new co-crystal GLZ-TRIS (1:1). These methods presented more advantageous over other methods of cocrystallization, because they require less time of synthesis and less amount of solvent. Therefore, the co-crystal synthesized in this work is presented as a very promising and new pharmaceutical solid form of GLZ for the production of safer and more effective drugs in DMII therapy.

Keywords: Spectroscopic characterization, Thermoanalytic study, Cocrystal, Gliclazide, Tromethamine.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTIFICOS

1. MELO, P. M.; SILVA, F. C.; RIBEIRO, P. R.S. **Desenvolvimento de Método Analítico Inédito para a Determinação do Teor de Carvedilol em Medicamentos.** *Anais da 67ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2015.
2. SILVA, L. A.; SILVA, F. C.; RIBEIRO, P. R.S.; ANDRADE, D. B. **Determinação Espectrofotométrica de Besilato de Anlodipina em Medicamentos utilizando O 1,2-Naftoquinona-4-Sulfônico, em meio micelar.** *Anais da 67ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2015.
3. SILVA, F. C.; SILVA FILHO, S. F.; SOUSA, M. L.; PEREIRA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S. **Estudo da interação do ácido *p*-aminobenzóico com a gliclazida por difratometria de Raios X e calorimetria exploratória diferencial.** *III Simpósio do NUPFARQ: A Atuação da Ciência na Promoção da Vida e No Estudo das Propriedades Óticas dos Materiais*, Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, Imperatriz, MA, 2015.
4. SILVA, F. C.; SILVA FILHO, S. F.; SOUSA, M. L.; PEREIRA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S. **Estudo termoanalítico e difratométrico da interação entre a gliclazida e a ureia.** *III Simpósio do NUPFARQ: A Atuação da Ciência na Promoção da Vida e No Estudo das Propriedades Óticas dos Materiais*, Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, Imperatriz, MA, 2015.
5. SILVA FILHO, S. F.; SILVA, F. C.; RIBEIRO, P. R. S. **Estudo termoanalítico e estrutural da interação entre glibenclamida e ureia.** *III Simpósio do NUPFARQ: A Atuação da Ciência na Promoção da Vida e No Estudo das Propriedades Óticas dos Materiais*, Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, Imperatriz, MA, 2015.
6. SOUSA, M. L.; SILVA, F. C.; SILVA FILHO, S. F.; PEREIRA, A. C.; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. **A new cocrystal of gliclazide with tromethamine: Preparation and characterization.** *XV Encontro Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (SBPMat)*, Universidade de Campinas, Campinas-SP, 2016.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação das formas sólidas possíveis para um API. -----	22
Figura 2 - Ilustração das diversas formas sólidas estruturais utilizadas para aumentar a solubilidade de um API.-----	23
Figura 3 - Etapas para a preparação de um cocrystal -----	25
Figura 4 - Exemplos de coformadores utilizados na síntese de cocrystal orgânicos bem sucedidos relatados na literatura. -----	28
Figura 5 - Esquema com os homosintões (I, II) e heterosintões (III, VI) que foram relevantes para os cocrystal estudados por Weyna <i>et al.</i> , (2009). -----	30
Figura 6 - Estrutura química da gliclazida-----	34
Figura 7 - Célula Unitária da GLZ-----	35
Figura 8 - Célula unitária da TRIS-----	38
Figura 9 - Esquema ilustrando os principais processos que levam à formação de cocrystal utilizando a técnica de LAG. -----	41
Figura 10 - Representação da difração de Raios X por dois planos paralelos de átomos (A–A' e B–B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} .-----	44
Figura 11 - A origem dos espectros Raman. Em (a) a radiação de uma fonte que é incidida na amostra produz espalhamento em todos os ângulos. A radiação incidente causa excitação (a) a um nível virtual j e subsequente remissão de um fóton de energia menor (esquerda) ou maior (direita). O espectro Raman (b) consiste de emissões de frequências mais baixas chamadas espalhamento <i>Stokes</i> , e de emissões de frequências mais altas, denominadas de <i>Anti-Stokes</i> . -----	50
Figura 12 - Curva DSC idealizada para uma amostra do tipo polímero-----	55
Figura 13 - Esquema com a síntese e as técnicas utilizadas na caracterização do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) via LAG em moinho de bolas.-----	58
Figura 14 - Estrutura tridimensional da GLZ enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d, p). -----	62
Figura 15 - (a) Estrutura da GLZ com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático. (b) Estrutura da GLZ com superfície em corte mostrando os átomos da molécula. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d, p). -----	63
Figura 16 - (a) e (b) Estruturas da TRIS com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da TRIS com	

superfície em corte mostrando os átomos da molécula. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d, p).-----64

Figura 17 - Difratomogramas da GLZ (A) e TRIS (B) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld e depois de submetidos à LAG com MeOH (GLZ pm e TRIS pm). --65

Figura 18 - Curvas DSC das substâncias GLZ e TRIS antes, e após submetidos à moagem assistida com MeOH (GLZ pm e TRIS pm) -----66

Figura 19 - Representação da molécula de GLZ e da TRIS com os possíveis grupos funcionais envolvidos na interação para a formação do cocrystal obtido neste estudo-----67

Figura 20 - Difratomogramas da GLZ, TRIS e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG manual (G-T 1:1M) e por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) -----68

Figura 21 – Espectros no infravermelho da GLZ, da TRIS e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs).-----69

Figura 22 - Espectros de Raman obtidos para as substâncias GLZ, TRIS, e para o cocrystal sintetizado por LAG manual (G-T 1:1M) e em moinho de bolas (G-T 1:1MQs) na região com número de onda entre 25 e 150 cm^{-1} .-----74

Figura 23 - Espectros de Raman obtidos para a GLZ, a TRIS e o cocrystal sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs) na região com número de onda entre 870 e 1.900 cm^{-1} . -----76

Figura 24 - Espectros de Raman obtidos para a GLZ, a TRIS e o cocrystal sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs) na região com número de onda entre 2.590 e 3.400 cm^{-1} . -----80

Figura 25 - Curvas TG/DTG-DTA obtidas para a TRIS (A), para o cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) (B) e para a GLZ (C)-----83

Figura 26 - Curvas de DSC obtidas para a GLZ, para o cocrystal GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG manual (G-T 1:1M) e LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) e para a TRIS -85

Figura 27 - Curvas DSC obtidas para os compostos de partida (GLZ e TRIS) e para as diferentes misturas binárias GLZ-TRIS sintetizadas por LAG manual (A) e por LAG via moinho de bolas (B) -----87

Figura 28 - (a) Diagrama de fases binário teórico e experimental para o cocrystal GLZ-TRIS, (b) diagrama de fases para o sistema isoniazida-ácido succínico (INH:AS) mostrando a forma “W” padrão de um cocrystal e (c) diagrama de fases para o sistema isoniazida-ácido succinâmico (INH:SNA) mostrando a forma “V” padrão característica de uma mistura eutética. Para (b) e (c) os pontos (temperaturas) *solidus* são mostrados como

círculos cheios e os pontos de *líquidus* como quadrados abertos. As Figuras 28(b) e (c) foram obtidas do estudo de Cherukuvada; Row (2014). -----90

Figura 29 – Imagens da GLZ em diferentes temperaturas obtidas por DSC fotovisual. ---91

Figura 30 – Imagens da TRIS em diferentes temperaturas obtidas por DSC fotovisual --92

Figura 31 - Imagens do cocristal GLZ-TRIS sintetizado por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) em diferentes temperaturas, obtidas por DSC fotovisual -----93

Figura 32 - Curvas DSC cíclicas da GLZ com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento-----94

Figura 33 - Curvas DSC cíclica da TRIS com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento-----96

Figura 34 - Curvas DSC cíclica do cocristal G-T 1:1MQs com as etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento -----98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação BCS de alguns fármacos que estão no mercado (listados em ordem alfabética em cada categoria). -----	26
Tabela 2 - Principais sintões supramoleculares envolvidos na formação de cocristais ----	31
Tabela 3 – Descrição das características distintivas das misturas eutéticas (eu) dos cocristais (cc). -----	33
Tabela 4 - Limites das regiões espectrais do infravermelho -----	48
Tabela 5 - Origem dos compostos (API, coformador e solvente) utilizados nesta pesquisa e informações do fornecedor.-----	56
Tabela 6 - Razões molares para a formação das diferentes misturas binárias de GLZ com TRIS -----	58
Tabela 7 - Principais bandas de absorção do espectro FTIR da GLZ utilizada neste trabalho e sua relação com aquelas relatadas em estudos publicados em periódicos científicos -----	70
Tabela 8 - Principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS utilizada neste trabalho e sua relação com aquelas relatadas em estudos publicados em periódicos científicos -----	71
Tabela 9 - Comparação entre os principais modos vibracionais IR ativos (cm^{-1}) da GLZ, TRIS e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1). -----	72
Tabela 10 - Identificação das principais frequências no espectro Raman da GLZ para a região espectral entre 870 e 1.900 cm^{-1} -----	77
Tabela 11 - Identificação de algumas frequências no espectro Raman da TRIS para a região espectral entre 870 e 1.900 cm^{-1} -----	77
Tabela 12 - Identificação das frequências no espectro Raman da GLZ para a região espectral entre 2.590 e 3.400 cm^{-1} -----	81
Tabela 13 - Eventos térmicos (perda de massa) observados nas curvas TG/DTG-DTA dos compostos de partida (GLZ e TRIS) e do cocrystal (G-T 1:1 MQs) -----	82
Tabela 14 - Parâmetros termodinâmicos (propriedades termoanalíticas) observados nas curvas DSC dos compostos de partida (GLZ e TRIS) e do cocrystal sintetizado por LAG manual (G-T 1:1M) e LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) -----	86
Tabela 15 - Temperaturas de fusão para as misturas binárias compostas por GLZ e TRIS submetidas aos procedimentos experimentais empregados para a síntese do cocrystal -----	88

Tabela 16 - Parâmetros utilizados no DSC cíclico de aquecimento das amostras GLZ, TRIS e cocrystal G-T 1:1MQs -----	94
Tabela 17 - Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica da GLZ utilizada neste trabalho -----	95
Tabela 18 - Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica da TRIS utilizada neste trabalho -----	97
Tabela 19 - Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica do cocrystal G-T 1:1 MQs -----	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

API	Do inglês <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> : insumos farmacêuticos ativos ou, apenas, princípio ativo (fármacos);
BCS	Do inglês <i>Biopharmaceutical Classification System</i> : Sistema de Classificação Biofarmacêutica
CAS	do inglês <i>Chemical Abstracts Service</i>
CSD	Do inglês <i>Cambridge Structural Database</i>
DMII	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DRXP	Difração de Raios X pelo método do pó
DSC	Do inglês <i>Differential Scanning Calorimetry</i> : Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Do inglês <i>Differential Thermal Analysis</i> : Análise Térmica Diferencial
DTG	Do inglês <i>Derivative Thermogravimetry</i> : Termogravimetria Derivada
FDA	Do inglês <i>US Food and Drug Administration</i> : Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos Americana
FTIR	Do inglês <i>Fourier Transform Infra Red.</i> : Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
GLZ	Gliclazida
GRAS	Do inglês <i>Generally Recognized As Safe</i> : Geralmente Reconhecido como Seguro; diz-se do composto ou molécula considerada segura para o consumo humano.
G-T 1:1X	Cocristal gliclazida-trometamina investigado, onde X é a metodologia aplicada para a síntese.
LATIG	Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito
LCM I	Laboratório de Caracterização de Materiais I
LDRX	Laboratório de Difração de Raios X
LAG	Do inglês <i>liquid-assisted grinding</i> : adotada para o método de moagem líquido-assistida
TRIS	Trometamina
TG	Termogravimetria

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XV
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Formas Sólidas de Fármacos	20
3.2 Cocristais	23
3.2.1 Seleção e escolha do API	25
3.2.2 Seleção do Coformador	27
3.2.3 Guia empírico e teórico	28
3.3 Diagrama de fases para investigação da formação de cocristais.....	32
3.3 Características gerais da Gliclazida (GLZ)	34
3.4 Características gerais da Trometamina (TRIS)	38
3.5 Técnicas de síntese de cocristais	39
3.5.1 Moagem mecanoquímica	40
3.6 Técnicas utilizadas para a caracterização de cocristais de fármacos.....	42
3.6.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).....	43
3.6.2 Espectroscopia de Infravermelho (IR)	47
3.6.3 Espectroscopia Raman	49
3.6.4 Análises térmicas	52

4. MATERIAIS E MÉTODOS	55
4.1 Reagentes.....	56
4.2 Procedimentos Experimentais	57
4.2.1 Análise conformacional utilizando o software Gaussian 09W	57
4.2.2 Síntese do cocristal de GLZ-TRIS (1:1)	57
4.2.3 Caracterização do cocristal de GLZ-TRIS (1:1)	59
4.2.4 Análises Térmicas	60
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
5.1 Análise conformacional da GLZ e da TRIS	62
5.2 Síntese do cocristal de GLZ com a TRIS- GLZ-TRIS (1:1) via LAG	64
5.2.1 Análise dos compostos de partida (GLZ e TRIS)	65
5.2.2 Cocristal de GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG	67
5.3 Caracterização Espectroscópica do cocristal de GLZ-TRIS (1:1)	67
5.3.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).....	67
5.3.2 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)..	69
5.3.3 Espectroscopia Raman	73
5.4 Caracterização térmica	82
5.4.1 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial (TG/DTG-DTA) simultânea.....	82
5.4.2 Caracterização Térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	85
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	99
REFERÊNCIAS	101

1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DMII) é uma das principais doenças crônicas que acomete a população mundial, podendo atingir cerca de 300 milhões de indivíduos (5,4% da população mundial) até o ano de 2025 (FRANCO, 2006; KING; AUBERT; HERMAN, 1998). Esta patologia origina-se a partir de um distúrbio na produção ou uso do hormônio insulina presente no organismo, causando hiperglicemia (altos níveis de glicose no sangue) (BRUTON; LAZO; PARKER, 2006; MILECH; OLIVEIRA, 2006). Seu tratamento farmacológico pode ser realizado pelo uso de insulina e/ou agentes hipoglicemiantes orais, tais como as sulfonilureias e as biguanidas, com o propósito de controlar o nível de glicose sanguínea (ASSUNÇÃO; SANTOS; COSTA, 2002).

Dentre os hipoglicemiantes orais, destaca-se a gliclazida (GLZ), um antidiabético pertencente à classe das sulfonilureias, que é amplamente utilizado em pacientes com DMII por apresentar melhores efeitos no tratamento de pacientes diabéticos (MOYANO *et al.*, 1997; SARKAR *et al.*, 2011). No entanto, a GLZ é um fármaco que possui baixa solubilidade em água, sendo este um fator limitante para sua biodisponibilidade durante a sua aplicação terapêutica (BRASIL, 2010; PALMER; BROGDEN, 1993).

Um fármaco, também denominado API (do inglês *active pharmaceutical ingredient*) com baixa hidrossolubilidade pode apresentar eficácia terapêutica limitada, haja vista que sua solubilidade em água influenciará na sua dissolução, no seu processo de absorção e, conseqüentemente, na sua biodisponibilidade (BUCKLEY *et al.*, 2013; ELDER; PATTERSON; HOLM, 2015). Neste sentido, o desenvolvimento de novas formas sólidas farmacêuticas, tais como os sais, hidratos, solvatos e cocrystalis, vem se destacando nos últimos anos, com o propósito inicial de auxiliar a indústria farmacêutica na produção de medicamentos mais eficazes, uma vez que, diversos APIs possuem baixa solubilidade aquosa (TAKAGI *et al.*, 2006; VISHWESHWAR *et al.*, 2006). Portanto, uma das estratégias mais utilizadas consiste na aplicação da engenharia de cristais através da síntese de cocrystalis de fármacos (DESIRAJU, 2007; 2010).

Os cocrystalis podem ser definidos como materiais multicomponentes constituídos a partir de duas ou mais espécies neutras, sólidos à temperatura ambiente; unidos na mesma rede cristalina por interações não covalentes (BASAVOJU; BOSTRÖM; VELAGA, 2006; HSU *et al.*, 2012; KAWABATA *et al.*, 2011). Estudos indicam que, na síntese de formas

farmacêuticas sólidas, os cocristais apresentam-se como uma ferramenta promissora para melhorar propriedades físico-químicas, tais como a solubilidade, a velocidade de dissolução e a biodisponibilidade. Isto sem alterar a identidade química do princípio ativo (AAKERÖY; GROMMET; DESPER, 2011; GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009; NANJWADE *et al.*, 2011; TRASK; JONES, 2005).

Diante deste contexto, a síntese de cocristais de GLZ apresenta-se como uma ferramenta potencialmente eficiente para aumentar sua solubilidade aquosa e contribuir para a melhoria da sua biodisponibilidade, eficácia terapêutica e da sua segurança. Vale ressaltar que, até o momento, foram relatados poucos estudos envolvendo a síntese de cocristais deste fármaco.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Esta pesquisa objetivou sintetizar e caracterizar um novo cocrystal de GLZ utilizando a Trometamina (TRIS) como coformador.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar um novo cocrystal de GLZ utilizando a TRIS como coformador através das metodologias de cocrystalização: moagem líquido-assistida manual e moagem líquido-assistida via moinho de bolas;
- Realizar a caracterização espectroscópica e estrutural do cocrystal de GLZ-TRIS, utilizando as técnicas de DRXP, FTIR e RAMAN;
- Realizar a caracterização térmica do cocrystal de GLZ-TRIS por DSC, DSC fotovisual e TG/DTG-DTA simultâneas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo apresenta generalidades sobre as formas sólidas farmacêuticas, incluindo o estado da arte da teoria sobre cocristais em alguns de seus aspectos mais importantes, abrangendo conceitos, sínteses e técnicas utilizadas para sua caracterização.

Abordam-se ainda neste tópico algumas características relacionadas ao API utilizado buscando justificar sua escolha para a cocristalização.

3.1 Formas Sólidas de Fármacos

Um fármaco ou API pode ser definido como: uma substância química ativa ou matéria-prima que tem propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, utilizada em benefício da pessoa na qual se administra (BRASIL, 2010). Além da atividade farmacológica, a eficácia terapêutica de um fármaco está relacionada com as suas propriedades físico-químicas, características estruturais (morfologia) e com o tamanho das partículas, sendo ainda dependente da forma sólida do princípio ativo (polimorfismo) (ALVES, 2012). Os fármacos podem ser administrados por via intramuscular, Subcutanea, Intravenosa ou Ingestão oral (BRUTON; LAZO; PARKER, 2006).

Dentre as vias de administração dos fármacos, a forma de dosagem considerada mais segura, conveniente e econômica é a via oral, por meio do uso de formulações sólidas; sendo este o principal estado físico apresentado para a maioria das formulações farmacêuticas comerciais (BRUTON; LAZO; PARKER, 2006; NAJAR; AZIM, 2014). Deste modo, os fármacos podem existir sob diversos tipos, no estado sólido, dentre os quais se destacam os polimorfos, sais, hidratos/solvatos e cocristais (MORISSETTE *et al.*, 2004; SEKHON, 2005). Cada forma sólida possui diferentes características estruturais e químicas, que podem influenciar o processamento, a estabilidade térmica e a absorção do medicamento final. Assim, a escolha do tipo da forma sólida adequada é um dos fatores determinantes para o desenvolvimento de uma nova formulação farmacêutica (DATTA; GRANT, 2004; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004; SHAN; ZAWOROTKO, 2008).

Os polimorfos são formas sólidas que possuem a capacidade de existir em duas ou mais formas (estrutura cristalina) no estado sólido (HALEBLIAN; MCCRONE, 1969; LU, J.; ROHANI, 2009). Os polimorfos de um fármaco apresentam diferentes propriedades físico-químicas, tais como solubilidade, densidade, ponto de fusão, entre outras (ALMARSSON; ZAWOROTKO, 2004). Contudo, estas propriedades podem causar alterações indesejáveis na eficácia e qualidade farmacológica do produto final (GIRON, 2002).

Nos solvatos, as formas sólidas dos fármacos apresentam moléculas do solvente de cristalização na estrutura cristalina, de forma estequiométrica ou não. Quando o solvente

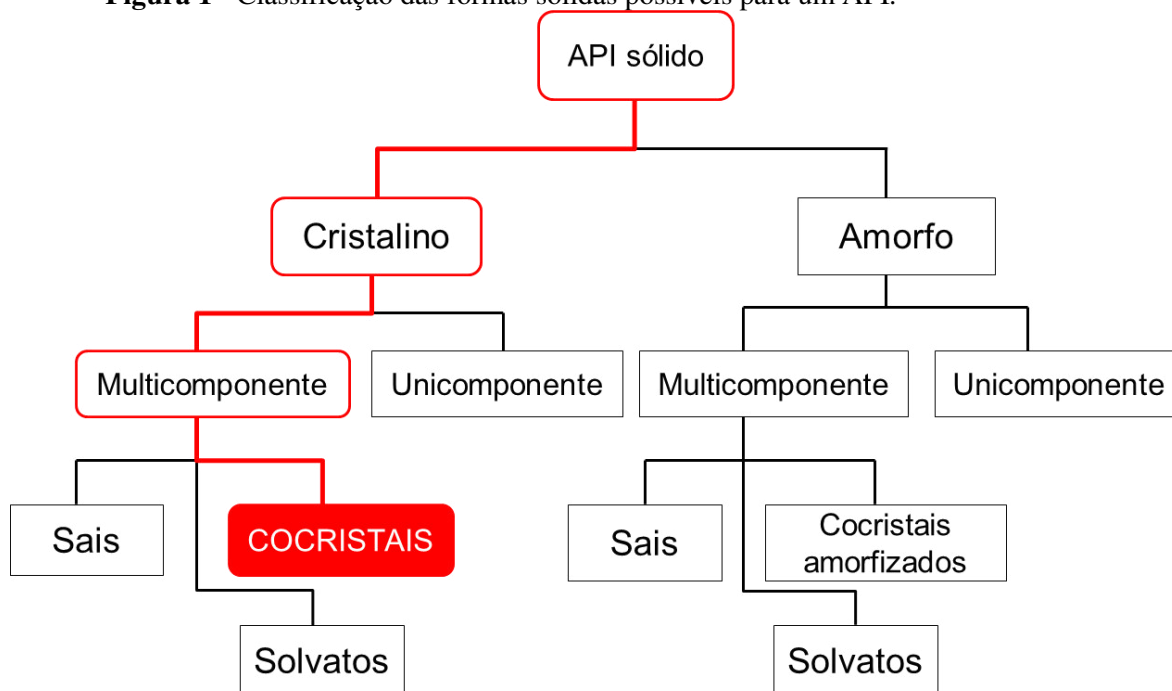
estrutural é a água, a forma sólida é denominada de **hidrato** (RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004; SHETH; GRANT, 2005). A maioria dos APIs tem facilidade para formar hidratos, pois a molécula de água tem a capacidade de atuar tanto com doadores, quanto com receptores de ligações de hidrogênio, interagindo de modo mais frequente com os cristais sólidos (RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Os sais são formas sólidas iônicas ou eletrovalentes, resultantes da substituição parcial ou da total dos hidrogênios ácidos de uma molécula por um metal ou um radical atuando como um metal, em uma razão estequiométrica (AAKERÖY; FASULO; DESPER, 2007; ELDER *et al.*, 2015). Cerca de 50% dos fármacos comerciais estão sob a forma de sais, pois estas formas, ao serem formuladas apresentam solubilidades superiores quando comparadas aos APIs originais, e que contribui para um aumento na biodisponibilidade do API alvo (EL-SABAWI; HAMDAN, 2014).

Os cocrystalis são formas sólidas obtidas a partir da cristalização de duas substâncias sólidas em condições ambientes: sendo um dos constituintes o API e o outro uma espécie neutra; unidos na rede cristalina por ligações não covalentes (AAKERÖY *et al.*, 2007; SEKHON, 2005; VISHWESHWAR *et al.*, 2006). Estas formas farmacêuticas são formuladas com o propósito de aprimorar as propriedades de estado sólido dos fármacos que apresentam baixa hidrossolubilidade (BABU; NANGIA, 2011).

Uma classificação recente para as diversas formas dos APIs no estado sólido foi proposta por Aitipamula *et al.*, (2012), na qual os autores diferenciam os sólidos como unicomponentes ou multicomponentes, de acordo com a presença de diferentes compostos que estão relacionados na formulação do produto final. Esta classificação está esquematizada na Figura 1.

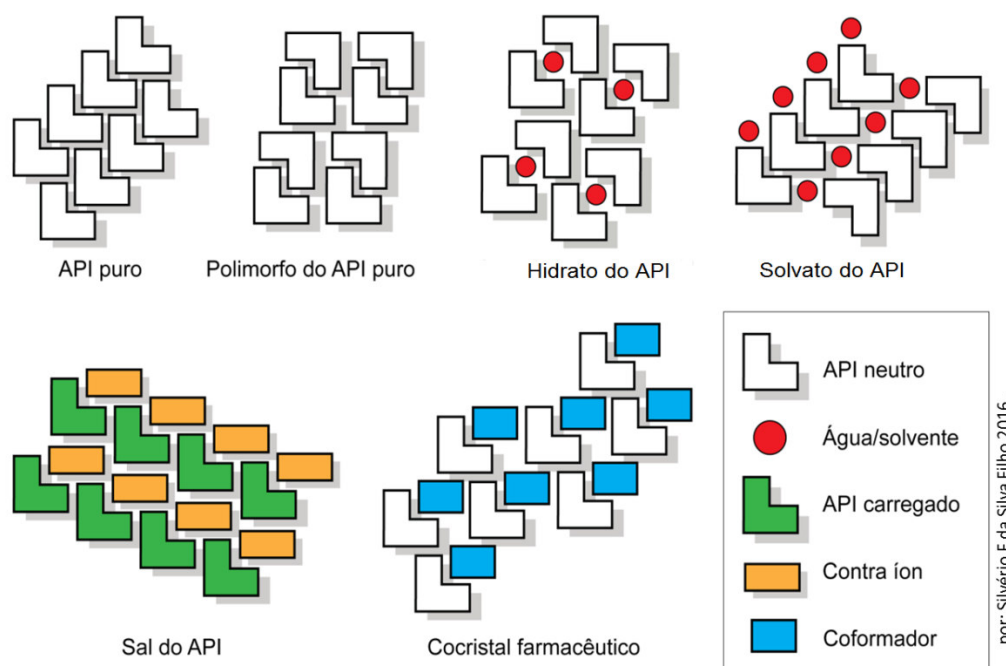
Figura 1 - Classificação das formas sólidas possíveis para um API.



Fonte: Aitipamula *et al.*, (2012).

A Figura 2 ilustra as diversas formas estruturais que podem ser utilizadas para aumentar a solubilidade de um API no estado sólido.

Figura 2 - Ilustração das diversas formas sólidas estruturais utilizadas para aumentar a solubilidade de um API.



Fonte: Adaptado de Shan; Zaworotko (2008).

Considerando que o arranjo das moléculas na estrutura cristalina determina diferentes propriedades físico-químicas para uma forma sólida, o controle efetivo na reprodutibilidade de processamento de um fármaco é primordial. Ele envolve ainda o controle de características como solubilidade, taxa de dissolução, ponto de fusão e absorção do API, que podem sofrer modificações durante esta etapa (DATTA; GRANT, 2004; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Deste modo, o desenvolvimento de uma nova formulação farmacêutica exige um minucioso entendimento dos fenômenos do estado sólido. E, diante disto as várias formas sólidas (polimorfos, sais, hidratos, solvatos, cocrystal etc.) têm sido extensivamente investigadas (ELDER *et al.*, 2015).

3.2 Cocrystalais

Os cocrystalais farmacêuticos são definidos como materiais cristalinos constituídos por duas ou mais espécies moleculares neutras que, quando isoladas, apresentam-se como substâncias sólidas em condições ambientes (25°C/1 atm) (BASAVOJU *et al.*, 2006; SEKHON, 2005; SHAN; ZAWOROTKO, 2008; VISHWESHWAR *et al.*, 2006). A

síntese de cocrystalis como novos materiais farmacêuticos tem sido utilizada com sucesso, visando promover a melhoria da biodisponibilidade de alguns APIs que possuem baixa solubilidade aquosa (BRITTAIN, 2012a;2012b; STEED, 2013).

O cocrystal é formado pelo API e pelo coformador. Eles encontram-se unidos por interações intermoleculares não covalentes (QIAO *et al.*, 2011; TRASK; MOTHERWELL; JONES, 2006). Neste caso, o API é a substância que exerce o principal efeito farmacológico, na qual se objetiva aperfeiçoar a biodisponibilidade, enquanto que o coformador deverá ser uma substância considerada segura para o consumo humano, podendo ser um produto nutricional ou farmacêutico (EL-GIZAWY *et al.*, 2015; SOWA; ŚLEPOKURA; MATCZAK-JON, 2014).

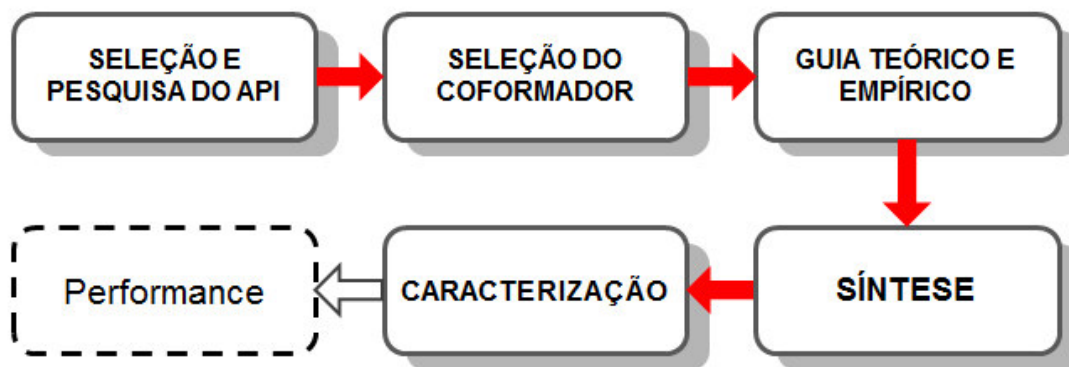
Os cocrystalis têm surgido como uma classe de materias de grandes potencialidades para a indústria e para a ciência farmacêutica, por possibilitar a produção de diferentes formas sólidas para um mesmo composto, resultando em sólidos cristalinos com propriedades clínicas vantajosas (CHILDS *et al.*, 2004; CHILDS; ZAWOROTKO, 2009; SEKHON, 2009; SHEN *et al.*, 2011). Este potencial pode ser verificado por meio do considerável aumento de publicações e depósitos de patentes de estruturas cristalinas no banco de dados da Cambridge - CSD, do inglês *Cambridge Structural Database* - (ALLEN, 2002; VISHWESHWAR *et al.*, 2005). Além disso, estes novos compostos apresentam-se como uma estratégia alternativa e promissora para melhorar as propriedades físico-químicas, tais como, a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de fármacos de administração oral, sem afetar a eficiência do princípio ativo (AAKERÖY *et al.*, 2011; GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009; NANJWADE *et al.*, 2011).

A formação dos cocrystalis ocorre principalmente por meio de interações intermoleculares, envolvendo grupos funcionais específicos que estão presentes tanto na molécula do API como na molécula do coformador (CHILDS; HARDCASTLE, 2007). Estas interações podem ser do tipo Van der Waals, interações do tipo π - π e, predominantemente, ligações de hidrogênio, que contribuem diretamente para a estruturação do cocrystal (NANJWADE *et al.*, 2011; RANJBAR; MORSALI; ZHU, 2007; THAKURIA *et al.*, 2013).

Neste contexto, a investigação ou triagem (“screening”) dos cocrystalis envolve a síntese e a caracterização, com a aplicação da engenharia de crystalis e da química supramolecular. Elas se baseiam no estudo das interações intermoleculares envolvendo grupos funcionais moleculares, sendo este processo composto por algumas etapas

(MIROSHNYK; MIRZA; SANDLER, 2009), conforme ilustrado na Figura 3 e, descritas posteriormente.

Figura 3 - Etapas para a preparação de um cocristal



Fonte: Miroshnyk; Mirza; Sandler (2009).

3.2.1 Seleção e escolha do API

A absorção de fármacos administrados oralmente está diretamente relacionada com sua solubilidade e permeabilidade, sendo estes os fatores determinantes para a etapa de biodisponibilidade das formulações farmacêuticas (BONAMICI, 2009). A biodisponibilidade pode ser definida como a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica, ou um percentual de aproveitamento de uma determinada substância pelo organismo (BRUTON; LAZO; PARKER, 2006); e, o seu estudo está baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês *Biopharmaceutical Classification System*) foi proposto, em 1995 por Amidon *et al.*, (1995) como instrumento essencial no estudo e predição da biodisponibilidade de formulações farmacêuticas a serem comercializadas (BENET, 2013; FALLER; ERTL, 2007). Tal sistema foi elaborado subdividindo os fármacos em quatro tipos de classes, conforme apresentado no Quadro 1, com base no grau de solubilidade aquosa e permeabilidade gastrointestinal do princípio ativo (AMIDON *et al.*, 1995), sendo aplicável tanto para fármacos de referência, quanto para genéricos ou similares.

Quadro 1 - Classificação de fármacos de acordo com o BCS

Classe	Solubilidade Aquosa	Permeabilidade gastrointestinal	Descrição
I	Alta	Alta	Compostos facilmente absorvidos pelo organismo
II	Baixa	Alta	Compostos com dissolução e absorção limitadas
III	Alta	Baixa	Permeabilidade membranar e absorção limitada
IV	Baixa	Baixa	Absorção oral limitada

Fonte: Amidon *et al.*, (1995).

A Tabela 1 relaciona exemplos de alguns fármacos comuns, listados de acordo com o BCS.

Tabela 1 - Classificação BCS de alguns fármacos que estão no mercado (listados em ordem alfabética em cada categoria).

Classe I – alta solubilidade, alta permeabilidade	Classe II – baixa solubilidade, alta permeabilidade
Cloridrato de metformina, Diltiazem, metoprolol, paracetamol, propranolol, sulfato de pseudoefedrina, teofilina, verapamil	Atovaquona, ácido mefenâmico, carbamazepina, cetoconazol, danazol, felodipina, glibenclâmida, griseofulvina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, troglitazona
Classe III – alta solubilidade, baixa permeabilidade	Classe IV – baixa solubilidade, baixa permeabilidade
Aciclovir, alendronato, atenolol, captopril, cimetidina, enalaprilato, neomicina, ranitidina.	Cefuroxima, ciclosporina, furosemida Hidroclorotiazida, itraconazol, tobramicina.

Fonte: Babu; Nangia (2011).

Estudos indicam que 40% dos APIs presentes nas formulações orais comercializadas são pouco solúveis em água ($<100 \mu\text{g mL}^{-1}$) e, destes, 30% são pertencentes à Classe II e 10% à Classe IV do BCS (TAKAGI *et al.*, 2006; THAYER, 2010). Além disto, 70% das substâncias candidatas a novos fármacos são pertencentes à Classe II e 20% à Classe IV do referido sistema, apresentando assim baixa solubilidade aquosa (KAWABATA *et al.*, 2011; THAYER, 2010).

Considerando que a baixa solubilidade aquosa contribui para a baixa biodisponibilidade de um fármaco, o desenvolvimento e produção de formulações envolvendo APIs com essas características podem apresentar algumas limitações, tais como a necessidade de usar maiores quantidades do princípio ativo ou maiores doses para atingir a eficácia desejada; podendo também fornecer informações inválidas sobre as propriedades *in vitro* do medicamento, comprometendo a segurança do produto final (KAWABATA *et al.*, 2011). Assim, consolidado nos últimos anos como ferramenta de auxílio na predição da biodisponibilidade de fármacos, o BCS tem sido empregado na produção e estudo de formas farmacêuticas (BENET, 2013; FALLER; ERTL, 2007; KU, 2008), principalmente em estudos sobre cocrystalis farmacêuticos (JUNG *et al.*, 2010; SHAN *et al.*, 2014).

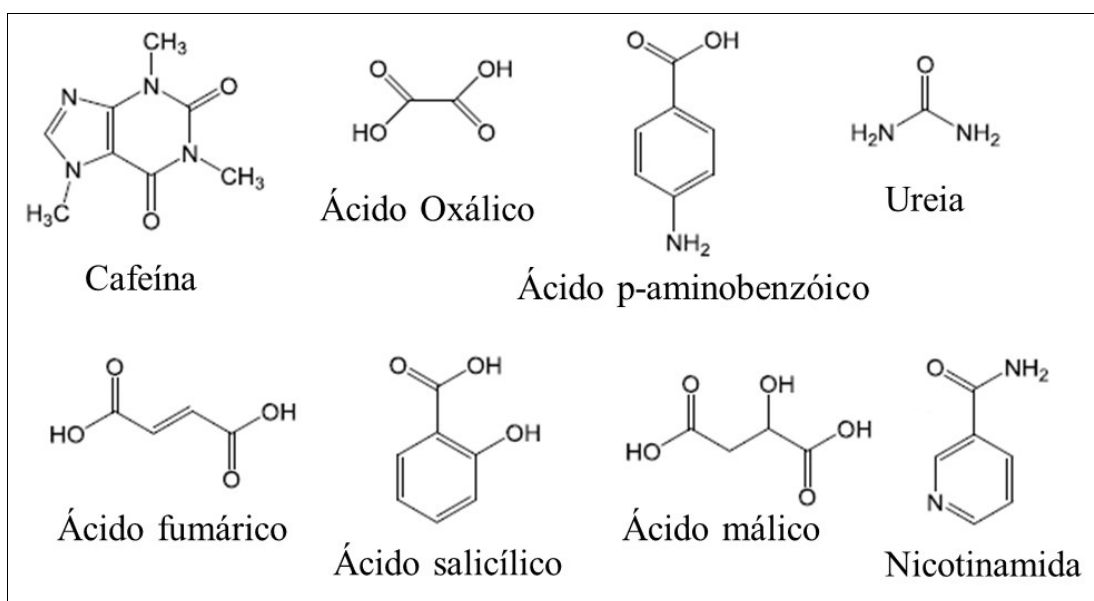
Neste contexto, a etapa de pesquisa e seleção do API durante o estudo dos cocrystalis tem sido realizada com base no BCS, visando o aumento da solubilidade, especialmente em fármacos das Classes II e IV deste sistema (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009; HICKEY *et al.*, 2007; SANPHUI; KUMAR; NANGIA, 2012). Além disso, esta etapa inclui ainda o estudo da estrutura molecular do API, identificando os possíveis grupos funcionais que poderão interagir adequadamente com os coformadores por meio de ligações de hidrogênio, Van der Waals ou interações do tipo π - π (QIAO *et al.*, 2011).

3.2.2 Seleção do Coformador

A segunda etapa da síntese de cocrystalis envolve a seleção de um coformador. Esta etapa constitui um passo determinante e desafiador no desenvolvimento desses materiais; haja vista que, o coformador deve ser uma substância farmacologicamente aceitável, geralmente considerada segura para consumo humano (GRAS, do inglês *Generally Recognized As Safe*), de modo que sua interação com o fármaco origine um composto como nova formulação, mas que mantem o princípio ativo (SHAN; ZAWOROTKO, 2008). O coformador deve ser um composto atóxico e sem efeitos secundários adversos e deve estar incluído na lista da agência FDA - *US Food and Drug Administration* - que compreende mais de 3.000 substâncias adequadas como aditivos alimentares (TRASK, 2007).

Para a seleção do coformador, este deve conter grupos funcionais complementares às interações moleculares com o API (CAIRA, 2007; LARA-OCHOA; ESPINOSA-PEREZ, 2007; THAKURIA *et al.*, 2013). Seguindo estes critérios diversas substâncias têm sido aplicadas como coformadores para a síntese de cocristais farmacêuticos, dentre elas, a Figura 4 apresenta algumas das principais substâncias utilizadas em cocristais orgânicos relatados na literatura.

Figura 4 - Exemplos de coformadores utilizados na síntese de cocristais orgânicos bem sucedidos relatados na literatura.



Fonte: Adaptado de Childs; Hardcastle (2007) e Goud *et al.*, (2012).

Deste modo, a escolha do coformador é realizada com base em partes da molécula, observando a presença dos grupos funcionais específicos, com vista à formação de interações com o API. Como resultado dessas interações, serão criadas as unidades estruturais básicas, constituintes da rede cristalina do cocristal (ou supermolécula) (DATTA; GRANT, 2004; DESIRAJU, 1995; QIAO *et al.*, 2011). Assim, estas unidades serão capazes de promover alterações positivas nas propriedades físico-químicas de seus compostos, tais como, o aumento na solubilidade aquosa do cocristal resultante (GOUD *et al.*, 2012).

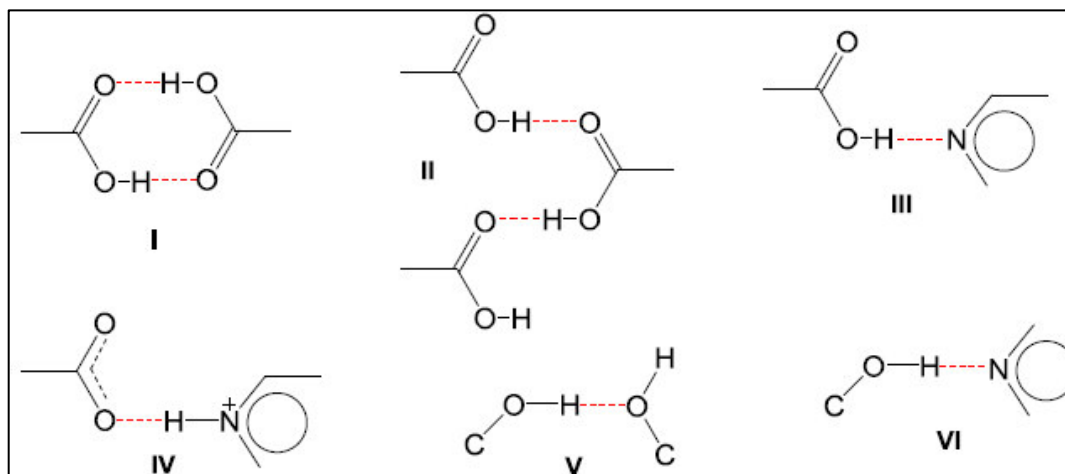
3.2.3 Guia empírico e teórico

A investigação das características estruturais moleculares e o reconhecimento dos padrões de interações entre o API e o coformador, constituem as etapas do planejamento racional de cocristais de fármacos. A engenharia de cristais apresenta-se como uma ferramenta primordial no estudo das propriedades e síntese de diversas formas sólidas (DESIRAJU, 2001; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Esta ciência visa desenvolver novos sólidos cristalinos de modo a controlar o *design* (empacotamento cristalino) das moléculas constituintes, através do estudo das interações intermoleculares envolvidas, promovendo a obtenção de cristais com propriedades funcionais desejáveis. Assim, o seu desenvolvimento tem sido determinante para sua aplicação na concepção de novos materiais farmacêuticos, em especial na síntese de novos cocristais de APIs com baixa solubilidade aquosa (BRITTAIN, 2012b; DATTA; GRANT, 2004; DESIRAJU, 2007; 2010). Neste sentido, a engenharia de cristais e a química supramolecular auxiliaram na construção dos cocristais, por meio do estudo empírico e teórico das interações, que predominarão na estrutura cristalina (BRITTAIN, 2012a; QIAO *et al.*, 2011).

Estas interações intermoleculares foram denominadas de *sintões supramoleculares* ou ligações não covalentes entre grupos funcionais - diferentes ou não - de compostos complementares (DESIRAJU, 1995; SHAN; ZAWOROTKO, 2008), se constituindo como padrões que se repetem entre as moléculas. Estes podem ser divididos em duas categorias: homosintões - quando as interações ocorrem entre compostos com um mesmo grupo funcional (ácido-ácido e amida-amida), e heterosintões - em que os grupos funcionais que interagem são de grupos funcionais diferentes, mas complementares. Isto possibilitando, durante a síntese da surpermolécula, a interação do API com o coformador (WEYNA *et al.*, 2009).

Weyna *et al.*, (2009) estudaram a formação de diferentes cocristais e relataram uma hierarquia de sintões supramoleculares, constatando que certos heterosintões são persistentes e particularmente adequados para a síntese de cocristais (Figura 5). Por exemplo, o heterosintão supramolecular III é favorecido em relação aos homosintões supramoleculares I ou II; enquanto que o VI é favorecido sobre o homosintão V.

Figura 5 - Esquema com os homosintões (I, II) e heterosintões (III, VI) que foram relevantes para os cocristais estudados por Weyna *et al.*, (2009).

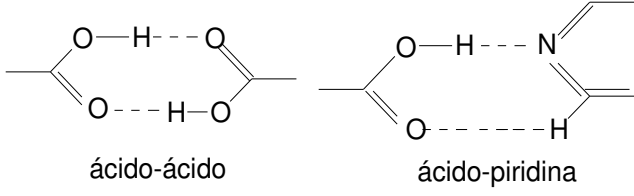
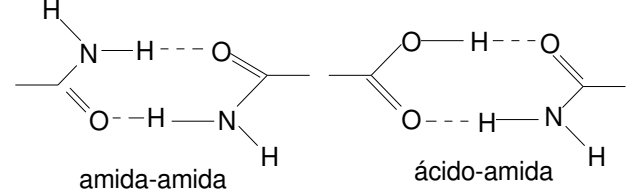
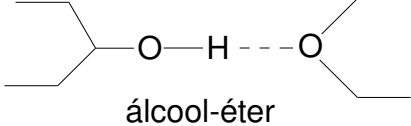


Fonte: Silva Filho (2016), adaptado de Weyna *et al.*, (2009).

Portanto, os principais grupos funcionais receptivos à formação de sintões são: os álcoois, os ácidos carboxílicos e as amidas, sendo estruturalmente ligados pelas ligações de hidrogênio. Estas ligações são as mais estudadas e compreendidas, correspondendo às interações atrativas entre um elemento mais eletronegativo e um hidrogênio com carga parcialmente positiva (MIROSHNYK *et al.*, 2009; QIAO *et al.*, 2011; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

Uma das principais ferramentas empregadas para auxiliar na investigação de coformadores consiste no banco de dados Cambridge Structural Database (CSD), que é útil para identificação das interações de hidrogênio mais estáveis entre estruturas cristalinas na formação dos sintões supramoleculares. A Tabela 2 exemplifica alguns sintões supramoleculares segundo a CSD, envolvidos na formação de cocristais, a partir dos principais grupos funcionais anteriormente citados.

Tabela 2- Principais sintões supramoleculares envolvidos na formação de cocristais

Classificação Química (exemplo de coformadores)	Sintões supramoleculares típicos usados na engenharia de cristais
<p><i>I. Ácidos carboxílicos</i> (p. ex: Acido acético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico)</p>	 <p>ácido-ácido ácido-piridina</p>
<p><i>II. Amidas</i> (Nicotinamida, ureia, sacarina)</p>	 <p>amida-amida ácido-amida</p>
<p><i>III. Álcoois</i> (Manitol, sorbitol)</p>	 <p>álcool-éter</p>

Fonte: Miroshnyk; Mirza; Sandler (2009).

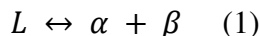
Assim os sintões supramoleculares contribuem para que os cocristais apresentem propriedades físico-químicas diferentes dos compostos iniciais, como resultado direto das interações ocorridas entre o API e o coformador (DATTA; GRANT, 2004; VISHWESHWAR *et al.*, 2006). Além disso, estas unidades possibilitam ainda a formação de inúmeros cocristais para um mesmo API, a partir da interação destes com diferentes coformadores.

Portanto, os cocristais constituem uma oportunidade significativa para diversificar o número de formas cristalinas de um API, resultando em formas farmacêuticas com melhores propriedades, tais como: solubilidade, estabilidade à hidratação e, conseqüentemente, aumento da biodisponibilidade (CAIRA, 2007; CHILDS *et al.*, 2004; MORISSETTE *et al.*, 2004). Estes novos fármacos apresentam também outras vantagens, como a de serem mais estáveis ao calor, quando comparados aos solvatos ou hidratos e atender a três critérios de patentabilidade, a saber: novidade, utilidade e atividade inventiva (SHAN; ZAWOROTKO, 2008; TRASK, 2007).

3.3 Diagrama de fases para investigação da formação de cocristais

Um composto eutético ou mistura eutética (ME) é uma mistura entre dois componentes que não são miscíveis no estado sólido, mas que são completamente miscíveis no estado líquido (CHOW *et al.*, 2008; RASTOGI; RASTOGI, 1969; SINGH; BAHADUR, 1975). Termodinamicamente, tais sistemas podem ser considerados como misturas físicas intimamente misturadas (CHOW *et al.*, 2008). Os eutéticos são um exemplo importante de uma mistura sólida de cristais (ao contrário dos cocristais, que são “cristais mistos”, em vez de uma “mistura cristalina”), que forma uma fase homogênea com composição específica, quando aquecida a uma determinada temperatura (ALLEN, 2015).

A fase homogênea formada no ponto em que as substâncias constituintes da ME tornam-se miscíveis é frequentemente identificada através de um diagrama de fases. Este ponto é caracterizado pela reação eutética (reação 1); onde ocorre uma transição isotérmica de uma fase líquida (L) em duas sólidas (α e β) durante a solidificação e reação inversa na fusão (CALLISTER; RETHWISCH, 2007; SHACKELFORD; ALEXANDER, 2000).



Os diagramas de fases binários são normalmente determinados por métodos termoanalíticos (LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002; WARRINGTON; CHARLESLEY, 1992). Em especial, a Análise Térmica Diferencial (DTA) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) demonstraram eficiência para determinar as transições de fase e, portanto, têm sido técnicas amplamente aplicadas como ferramentas analíticas no setor farmacêutico (CLAS; DALTON; HANCOCK, 1999; GIRON, 1998a;1998b;1999; LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002).

Durante a elaboração do diagrama de fases, geralmente, as misturas binárias são preparadas e as curvas DSC são obtidas dinamicamente utilizando-se uma taxa de aquecimento linear baixa. Os pontos de fusão das substâncias puras são determinados por meio da temperatura de início de fusão extrapolada (T_{onset}) (HEMMINGER; CAMMENGA, 1989; WATSON *et al.*, 1964). Para as misturas é necessária a identificação das temperaturas *sólidas* e *líquidas*. A temperatura *sólidas* indica o início do processo de fusão e representa a ocorrência da primeira gota de líquido, sendo caracterizada pela temperatura T_{onset} . A temperatura *líquidas* pode ser determinada a partir da temperatura de

máximo do último evento térmico (T_{pico}) (LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002; SINITI; JABRANE; LÉTOFFÉ, 1999).

Em um determinado sistema binário, a relação dos componentes na ME pode ser verificada a partir das curvas teóricas de fusão dos dois componentes, determinando assim, a curva da temperatura *liquidus* no diagrama de fases (JACQUES; COLLET; WILEN, 1981; LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002). Esse diagrama teórico é geralmente previsto utilizando-se uma expressão termodinâmica clássica do tipo de van't Hoff, a chamada equação de Schröder-Van Laars, Equação 1 (SCHRÖDER, 1893).

$$\ln x = \frac{\Delta H_0}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad [1]$$

onde; x é a fração molar de um componente na mistura, ΔH_0 e T_0 é o correspondente calor de fusão [J mol^{-1}] e temperatura de fusão [K] do composto puro, respectivamente, T é o ponto de fusão da mistura binária em x , e R a constante dos gases [$8,134 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$].

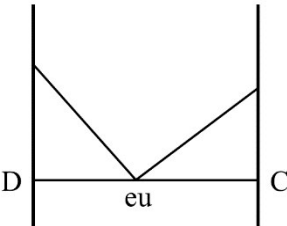
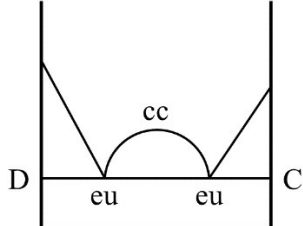
No entanto, segundo Giron (2002) para a construção do diagrama de fases teórico, a Equação 1 pode ser reorganizada na Equação 2, em função da temperatura de fusão da x -ésima fração molar de uma das substâncias investigadas (GIRON, 2002):

$$T_x = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \ln(x)}{\Delta_{fus}H} \right)^{-1} \quad [2]$$

Eutéticos e cocristais têm sido frequentemente discutidos em conjunto, no campo farmacêutico (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; LU; RODRÍGUEZ-HORNEDO; SURYANARAYANAN, 2008; STOLER; WARNER, 2015). Neste sentido, um diagrama de fases binário com no mínimo dois pontos eutéticos (Tabela 3) é considerado pré-requisito para dois precursores formarem um cocrystal (DAVIS *et al.*, 2004; PRASAD *et al.*, 2014); e, portanto, durante a investigação de um novo cocrystal a construção de um diagrama de fases torna-se uma etapa fundamental para confirmar a relação estequiométrica da interação formada entre API e coformador.

Tabela 3 – Descrição das características distintivas das misturas eutéticas (eu) dos cocristais (cc).

Características	Eutética	Cocrystal
Estado do material	Cristalino	Cristalino

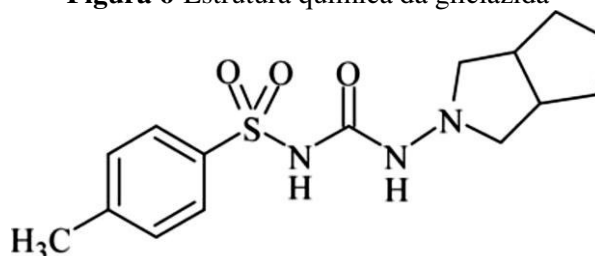
Número de fases	Múltiplas	Única
Estequiometria	Não definida	Bem definida
Uniformidade	Heterogênea	Heterogênea
Diagrama de fases		

Fonte: Lin *et al.*, (2014).

3.3 Características gerais da Gliclazida (GLZ)

Conhecida quimicamente como *1-Hexahidrociclopenta [c] pirrol-2(1H)-il-3-[(4-metilfenil) sulfonyl] ureia*, a Gliclazida – GLZ (C₁₅H₂₁N₃O₃S; CAS: 21187-98-4 – Figura 6) é um sólido cristalino branco praticamente insolúvel em água, com boa solubilidade lipídica, sendo classificada como um ácido fraco (pKa= 5,8). Esta substância possui uma massa molar de 323,41 g mol⁻¹ com ponto de fusão próximo a 172°C (BRITISH, 2009; WINTERS *et al.*, 1994).

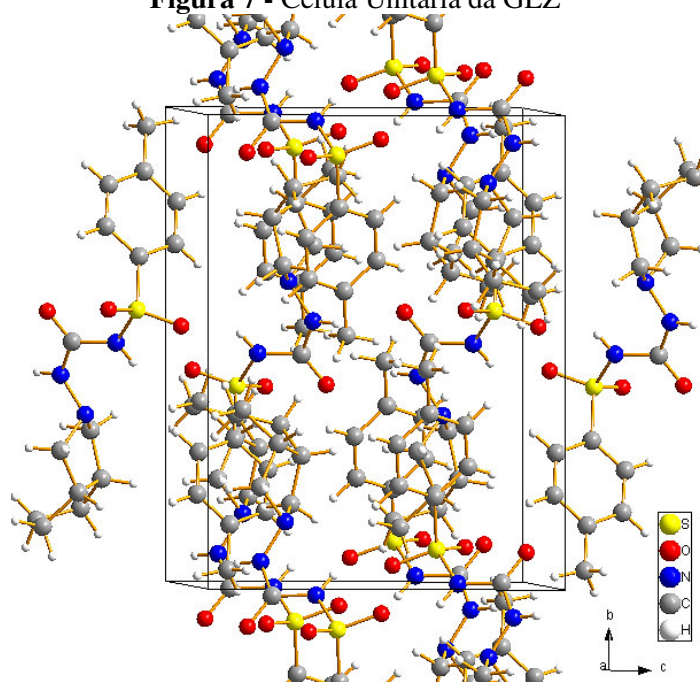
Figura 6-Estrutura química da gliclazida



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

À temperatura ambiente, a GLZ apresenta estrutura cristalina correspondente ao sistema monoclinico. Este sistema possui quatro moléculas por célula unitária e pertence ao grupo espacial P21/n de ausência sistemática, com parâmetros de rede $a = 10.8326(7)$ Å, $b = 14.3281(15)$ Å, $c = 10.976(3)$ Å, $\beta = 107.026(11)^\circ$ e $V=1628,93(4)$ Å³ e densidade de 1,319 g cm⁻³ (PARVEZ *et al.*, 1999). A célula unitária do cristal de GLZ é apresentada na Figura 7.

Figura 7 - Célula Unitária da GLZ



Fonte: CSD – código de referência SUVGUL (PARVEZ *et al.*, 1999).

O primeiro estudo da GLZ no estado sólido foi realizado por Winters *et al.*, (1994), no qual foram avaliados os aspectos térmicos, cristalográficos e espectroscópicos desta molécula. Os dados cristalográficos obtidos concordam com os dados registrados por Parvez *et al.*, (1999). Os estudos de Winters *et al.*, (1994) demonstraram que devido à rotação livre dos átomos de nitrogênio da porção da ureia, a GLZ pode existir em três conformações diferentes, a saber: conformação fechada, parcialmente estendida ou totalmente estendida; na qual a estrutura totalmente estendida constitui no estado de menor energia.

Nos estudos de Winters *et al.*, (1994) o espectro de massa da GLZ mostrou um íon a 323, correspondendo à massa molecular da substância; a qual apresentou temperatura de fusão única em 172°C sem degradação na análise por DSC, demonstrando ausência de impurezas. Durante o estudo por TG a molécula apresentou uma perda de massa menor que 1% antes da fusão, indicando ausência de água de cristalização ou formação de hidrato (WINTERS *et al.*, 1994). Outros estudos confirmaram que a temperatura de fusão para a GLZ está próxima da relatada nesta pesquisa, encontrando-se na faixa de 169 a 171°C (BISWAL *et al.*, 2008; MOYANO *et al.*, 1997; TALARI *et al.*, 2009).

Outra caracterização de grande relevância para a GLZ foi realizada recentemente por Karakaya *et al.*, (2015), na qual consistiu na determinação teórica e experimental do

espectro de infravermelho e Raman do cristal de GLZ, identificando os números de ondas dos principais modos vibracionais da molécula, tais como, o modo de estiramento $\nu(\text{NH})$ em 3371 cm^{-1} para o espectro IR, estiramento $\nu(\text{SO}_2)$ na faixa de 1277 a 1038 cm^{-1} (IR) e 1269 a 1041 cm^{-1} (Raman), respectivamente; e o modo de estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1709 cm^{-1} e 1678 cm^{-1} para o espectro IR e Raman, respectivamente.

Atualmente, foram obtidas três formas polimórficas para a GLZ a partir de sua cristalização em diferentes solventes e misturas de solventes, sendo caracterizados por XRD, DRXP, DSC e FTIR. Os solventes ou misturas incluíram etanol, metanol, clorofórmio, acetona e diclorometano. Os seus polimorfos apresentaram características significativamente diferentes com respeito à solubilidade e propriedades de fusão (KARPINSKI, 2006; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). O polimorfo I (obtido em etanol ou mistura de etanol/água) apresentou um sistema cristalino triclinico, e maior solubilidade em relação às demais formas; enquanto os polimorfos II (obtido em metanol, acetona ou mistura de metanol/acetona) e III (obtido em clorofórmio ou mistura de clorofórmio/diclorometano) exibiram sistema monoclinico, sendo a forma II mais estável termicamente com temperatura de fusão em $172,3^\circ\text{C}$ (RAJAMMA *et al.*, 2015). Deste modo, esta substancia tem sido utilizada pela indústria farmacêutica como um fármaco antidiabético.

A GLZ é um antidiabético oral pertencente à classe das sulfonilureias de segunda geração, utilizado em pacientes com DM Tipo II ou Diabetes *mellitus* não insulino-dependente - DMNID. Esta sulfonilureia atua através da estimulação das células β do pâncreas para liberar insulina, apresentando maior eficácia e segurança no controle glicêmico (VALERÓN; PABLOS-VELASCO, 2013). Além disso, a GLZ tem sido amplamente recomendada por apresentar bons efeitos no cuidado de pacientes diabéticos, tais como, o retardamento da progressão de retinopatia diabética, e atividade antioxidante (MOYANO *et al.*, 1997; PALMER; BROGDEN, 1993; SARKAR *et al.*, 2011; SIGNORINI *et al.*, 2002). Este fármaco é metabolizado principalmente no fígado e excretado junto com seus metabolitos na urina e fezes; e sua dose diária recomendada varia de 40 a 80 mg, não podendo exceder 320 mg (BRUTON; LAZO; PARKER, 2006; SARKAR *et al.*, 2011).

Este API é classificado como um fármaco de Classe II, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS), apresentando alta permeabilidade e baixa solubilidade (AMIDON *et al.*, 1995; SEEDHER; KANOJIA, 2008). Esta baixa

solubilidade aquosa (55 mg L^{-1}) e, conseqüentemente, menor velocidade de dissolução, tornam-se fatores limitantes que contribuem para a redução da biodisponibilidade deste antidiabético durante sua aplicação terapêutica (BRITISH, 2009; NHAN; VAN THANH, 2015; PALMER; BROGDEN, 1993). Neste contexto, surgiu a necessidade de melhorar a taxa de hidrossolubilidade deste fármaco, com o propósito de aperfeiçoar tais propriedades físico-químicas em formulações contendo este API e, deste modo, diversos estudos envolvendo a GLZ têm sido relatados (ALLABOUN; ALKHAMIS; WAFI'A, 2003; MOYANO *et al.*, 1997; SARKAR *et al.*, 2011), os quais podem ser exemplificados pelos artigos apresentados a seguir.

Ozkan *et al.*, (2000) estudaram um complexo de inclusão da GLZ com β -ciclodextrina a uma razão molar de 1,5:1, empregando os métodos de neutralização e recristalização. Os resultados obtidos para o estudo da taxa de dissolução mostraram que os complexos preparados por neutralização apresentaram um perfil de velocidade de dissolução melhor e mais rápido para o princípio ativo. Resultados semelhantes também foram alcançados por Moyano *et al.*, (1997;1998) que aplicaram as ciclodextrinas em seus trabalhos com a GLZ.

Varshosaz *et al.*, (2008) estudaram o aumento da taxa de dissolução da GLZ pela preparação *in situ* de partículas micronizadas, utilizando um método de mudança de solvente. O processo foi realizado empregando o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como agente de estabilização em meio aquoso. Neste estudo a eficiência de dissolução da GLZ na presença de HPMC foi aumentada em quatro vezes.

El-Sabawi; Hamdan (2014), utilizando um sal de sódio da GLZ, mostraram um aumento da sua taxa de solubilidade em até 235 vezes em relação à substância inicial, com grande potencial para elevação de sua biodisponibilidade.

Outros estudos objetivando melhorar a solubilidade ou taxa de dissolução da GLZ também foram realizados utilizando dispersões sólidas (BARZEGAR-JALALI *et al.*, 2010; PATIL; GAIKWAD, 2011), solubilização micelar (ALKHAMIS; ALLABOUN; AL-MOMANI, 2003; SEEDHER; KANOJIA, 2008), cocrístaís (CHADHA; RANI; GOYAL, 2016) entre outros (THENGE; MAHAJAN; ADHAO, 2013; PUTRA *et al.*, 2016).

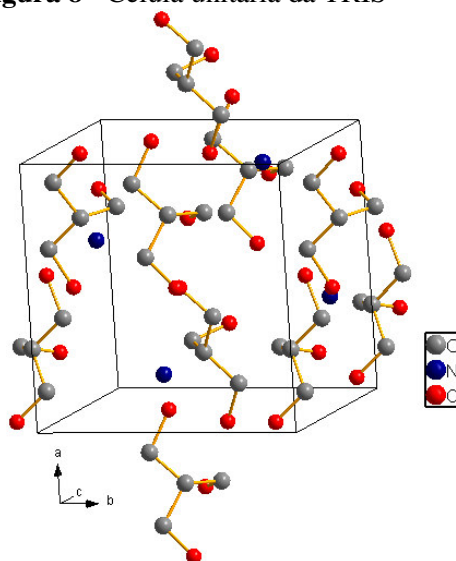
3.4 Características gerais da Trometamina (TRIS)

A trometamina (TRIS, CAS: 77-86-1) é uma substância amplamente utilizada em bioquímica e biologia molecular, como um componente de soluções tampão, tais como: em TAE (Tris-acetato-EDTA) e em TBE (Tris-borato-EDTA), especialmente para soluções de ácidos nucleicos (BATES; ROBINSON, 1973; SIRIEIX *et al.*, 1997). Desde sua primeira utilização, introduzida em 1946, esta molécula tem provado ter outras aplicações importantes, como na área da medicina e no armazenamento de energia térmica (GOMORI, 1946; SIRIEIX *et al.*, 1997).

Quimicamente, a TRIS corresponde ao *tris (hidroximetil) aminometano*, com massa molar de $121,14 \text{ g mol}^{-1}$ e fórmula molecular $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$. Este composto é um amino-álcool que se apresenta na forma de pó cristalino branco ou cristais incolores e possui elevada solubilidade em água (USP, 2008). A TRIS possui pK_a 8,1, implicando que a sua solução tampão tem uma faixa eficaz de pH entre 7,1 a 9,1, a qual coincide com o pH fisiológico típico do organismo humano (BATES; ROBINSON, 1973; ROY *et al.*, 1975).

À temperatura ambiente, a TRIS apresenta estrutura cristalina correspondente ao sistema ortorrômbico, sendo sua célula unitária representada na Figura 8. Este sistema possui quatro moléculas por célula unitária e pertence ao grupo espacial $Pn2_1a$ de ausência sistemática, com parâmetros de rede $a = 8.844 (1) \text{ \AA}$, $b = 7.794(1) \text{ \AA}$, $c = 8.795 (1) \text{ \AA}$, e densidade de $1,320 \text{ g cm}^{-3}$ (KENDI, 1982).

Figura 8 - Célula unitária da TRIS



Fonte: CSD – código de referência THXMAM01 (KENDI,1982).

A TRIS possui temperatura de fusão na faixa de 168 a 174 °C; sendo conhecida por existir em duas formas, com uma transição de fase sólido-sólido que ocorre próximo da temperatura de 134 °C, passando da fase cristalina ortorrômbica para a fase cúbica de corpo centrado (EILERMAN; RUDMAN, 1980). Nessa transição a molécula sofre uma grande variação de entalpia, permitindo que a TRIS seja utilizada como um material orgânico de armazenagem de energia térmica, tendo aplicações em sistemas de células solares (DIVI; CHELLAPPA; CHANDRA, 2006). Chien *et al.*, (2010) investigaram o comportamento espectroscópico da TRIS em função da temperatura por Difractometria de Raios X (DRX) e Raman, avaliando essas transições de fases. Além disso, avaliou-se ainda o espectro Raman deste material em função da pressão, sob temperatura ambiente.

A aplicação da TRIS como excipiente farmacêutico, tem se destacado nos últimos anos em virtude deste composto possibilitar a melhoria de diversas propriedades físico-químicas, tais como: aumento da velocidade de dissolução, alteração na permeabilidade membranar, aumento na estabilidade e, conseqüentemente, melhor biodisponibilidade em fármacos fracamente solúveis em água (EL-SAYED, 1998; GABR; BORG, 1999; GU; STRICKLEY, 1987; MCGLOUGHLIN; CORRIGAN, 1992). Assim, esta substância tem sido aplicada para a concepção de novas formas sólidas de fármacos, principalmente, sais (BHATTACHARYA *et al.*, 2012; MAGDA, 2005; MCGLOUGHLIN; CORRIGAN, 1992).

Recentemente, a TRIS foi usada como coformador para a síntese de cocristais de glibenclamida utilizando o método da evaporação lenta de solvente. Este trabalho foi publicado na patente "*Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use*", sobre o número de publicação US7803786, dos inventores Jennifer McMahon *et al.*, (2010), depositada pelos requerentes *Transform Pharmaceutical Inc e Univ South Florida*. Até o presente momento, este é o único relato de cocristais de fármacos, utilizando a TRIS como coformador.

3.5 Técnicas de síntese de cocristais

Diversos estudos envolvendo a síntese de cocristais têm sido desenvolvidos, evidenciando o grande interesse da indústria farmacêutica neste grupo de materiais (RANJBAR; MORSALI; ZHU, 2007; SEKHON, 2009). Os principais métodos para a

síntese dos cocristais empregam a cristalização assistida por solução (cocrystalização por evaporação do solvente ou cristalização em solução) (BÁTHORI *et al.*, 2011; CHIARELLA; DAVEY; PETERSON, 2007; RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006) e a moagem no estado sólido (moagem a seco e moagem assistida por solvente) (FÁBIÁN *et al.*, 2011; TRASK *et al.*, 2006). No entanto, outros métodos também são utilizados com o propósito de diminuir a geração de resíduos, aperfeiçoar a efetiva capacidade de triagem e aumentar o controle dos sistemas em desenvolvimento (RAUBER, 2013). Estes incluem a síntese de cocristais por meio da secagem por spray drying (ALHALAWEH *et al.*, 2010; ALHALAWEH *et al.*, 2013), lama (do inglês “Slurryng”) ou suspensão (KOJIMA *et al.*, 2010), adição de anti-solvente (HERRMANN *et al.*, 2009; OBER; MONTGOMERY; GUPTA, 2013), resfriamento com fluido supercrítico (PADRELA *et al.*, 2009), cocrystalização assistida por ultrassom (AHER *et al.*, 2010) e as técnicas de cristalização de alto desempenho com sistemas robotizados (ALMARSSON; ZAWOROTKO, 2004; MORISSETTE *et al.*, 2004). Nesta pesquisa, para a investigação dos cocristais utilizou-se como principal metodologia de síntese o método de moagem no estado sólido (mecanosíntese), no qual as principais características serão abordadas no tópico a seguir.

3.5.1 Moagem mecanoquímica

A moagem mecanoquímica (mecanosíntese) é um método usado para atuar no comportamento químico dos materiais quando estes são submetidos ao efeito de forças mecânicas. Este método favorece a redução e homogeneidade do tamanho das partículas, originando um aumento na reatividade covalente dos materiais, devido à força cinética; induzindo transformações estruturais e químicas (FRIŠČIĆ; JONES, 2009; MUNDHE, 2013).

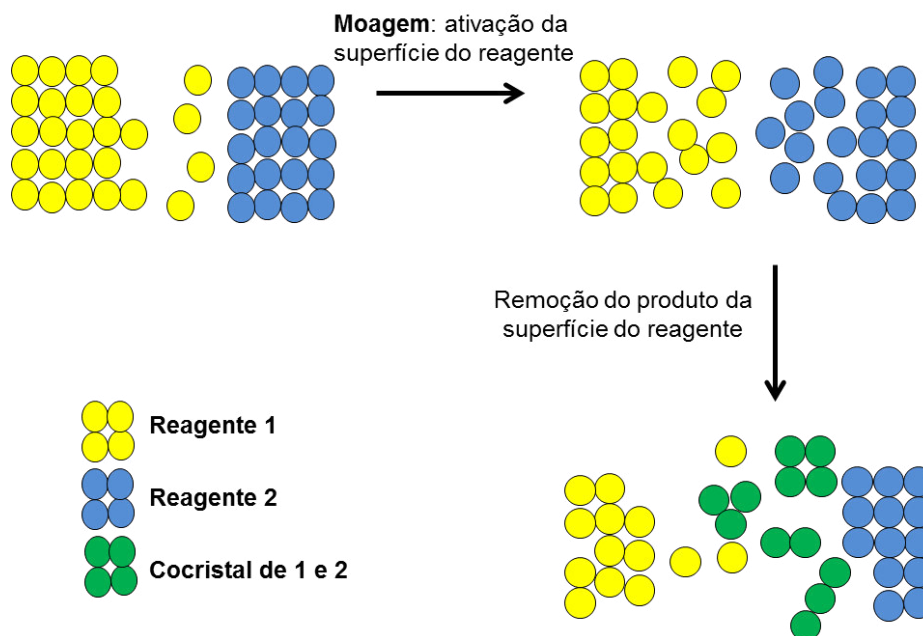
Na síntese de cocristais farmacêuticos, a mecanosíntese tem se mostrado como uma eficiente estratégia alternativa em comparação aos métodos de cocrystalização baseada em solução, por permitir maior seletividade e simplicidade durante a triagem das formas sólidas (ARENAS-GARCÍA *et al.*, 2010; FRIŠČIĆ; JONES, 2007; WEYNA *et al.*, 2009). O termo moagem é definido como o ato de mexer, pressionar ou esmagar materiais, manualmente com almofariz e pilão, ou mecanicamente em um moinho de esferas ou vibratório (FRIŠČIĆ *et al.*, 2009; TRASK *et al.*, 2006). Este processo pode ser realizado

de duas maneiras distintas: a moagem pura (a seco) ou a moagem assistida com solvente (moagem líquido-assistida).

O processo de moagem a seco (do inglês *Neat Grinding*) consiste na mistura estequiométrica dos constituintes do cocrystal por meio da moagem manual ou via moinho, sem a adição de nenhum tipo de solvente; em que a nova fase formada deve apresentar mobilidade melhorada com relação às formas cristalinas de origem (QIAO *et al.*, 2011; TRASK; JONES, 2005). O processo de moagem líquido-assistida (LAG - do inglês *liquid-assisted grinding*) também conhecida como moagem por gota de solvente (*solvent-drop grinding*) consiste na adição de uma pequena quantidade de solvente à mistura submetida à moagem, na qual o solvente atua como catalizador (FRIŠČIĆ; JONES, 2009; MYZ *et al.*, 2009).

A Figura 9 ilustra o possível mecanismo de reação entre as substâncias (API e coformador) quando são submetidas à moagem durante uma síntese de cocrystalização. Nesta etapa, a redução do tamanho das partículas pode promover uma maior área de contato superficial, contribuindo, portanto, para a ativação do processo de difusão dos materiais de modo mais efetivo (FRIŠČIĆ; JONES, 2009).

Figura 9 - Esquema ilustrando os principais processos que levam à formação de cocrystal utilizando a técnica de LAG.



Fonte: Friščić; Jones (2009).

Diversos estudos tem evidenciado a moagem assistida por solvente (LAG) como o método mecanoquímico mais eficiente no estudo de cocristais, sais e formas polimórficas de compostos farmacêuticos. Este processo apresenta como principais vantagens, maior rendimento e cristalinidade do produto final formado, além de favorecer a síntese de cocristais que não são possíveis por evaporação de solvente ou moagem a seco (RIBEIRO, 2010; TRASK *et al.*, 2006).

Childs; Hardcastle (2007) utilizaram a moagem líquido-assistida para sintetizar cocristais de piroxicam com 20 ácidos carboxílicos, em comparação com a cocrystalização por solução; e igualmente Basavoju; Bostrom; Velaga (2008) também sintetizaram cocristais de indometacina com sacarina por cocrystalização em solução, e por LAG; para ambos os estudos, o método de LAG apresentou melhor resultado, favorecendo um aumento da taxa de dissolução e estabilidade física dos cocristais finais (MUNDHE, 2013).

Bhandaru, Malothu; Akkinepally (2015) obtiveram com sucesso três cocristais (1:1) do anti-hipertensivo mesilato de eprosartan (EM) por meio da LAG em etanol, utilizando o ácido *p*-aminobenzóico (PABA), ácido succínico (SUC) e ácido salicílico (SAL) como coformadores. Todos apresentaram aumento da solubilidade em relação ao API puro, no qual o cocrystal EM-SUC exibiu maior solubilidade. Outros testes também mostraram que o método de cocrystalização empregado indicou aumento da biodisponibilidade do fármaco em estudo.

Mediante os exemplos descritos verificou-se que os métodos mecanoquímicos são atualmente aplicados na triagem de novas formas sólidas farmacêuticas, por apresentar simplicidade no remodelamento de sínteses e possibilitar a realização de processos visando à química verde, ou seja, reações sem solventes e sustentáveis (BRAGA; MAINI; GREPIONI, 2013; TRASK; MOTHERWELL; JONES, 2005; WEYNA *et al.*, 2009). Além disso, outros trabalhos utilizando este método foram relatados na literatura (CHADHA *et al.*, 2012; HARRISS *et al.*, 2013; LU; ROHANI, 2009).

3.6 Técnicas utilizadas para a caracterização de cocristais de fármacos

Durante a investigação de cocristais farmacêuticos a primeira etapa compreende a escolha do API e dos possíveis coformadores, que constituirão a nova formulação. Após, deverá ser aplicada a metodologia de síntese mais adequada. Posteriormente, será realizada

a etapa de caracterização do cocristal sintetizado que se constitui na avaliação das propriedades físico-químicas e/ou estruturais do novo material (MIROSHNYK *et al.*, 2009; MUNDHE, 2013).

Essa caracterização tem sido realizada pela aplicação de diferentes técnicas, em especial, as espectroscópicas e térmicas, das quais se destacam: Difração de Raios X pelo método do pó (PXRD do inglês *Powder X-Ray Diffraction*) (KARKI *et al.*, 2007), Difração de Raios X (SXRD do inglês *Single Crystal X-Ray Diffraction*) (SHAN; TODA; JONES, 2002), Espectroscopia no Infravermelho (IR, do inglês *Infrared Spectroscopy*) (SHETE *et al.*, 2015), Espectroscopia Raman (ELBAGERMA *et al.*, 2010), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) (ERVASTI; AALTONEN; KETOLAINEN, 2015), Termogravimetria (TG, do inglês *Thermogravimetry*) e Análise Térmica Diferencial (DTA, do inglês *Differential Thermal Analysis*) (BÁTHORI *et al.*, 2011; BRITAIN, 2012a), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (NMR do inglês *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*) (LÜDEKER; BRUNKLAUS, 2015) e Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM do inglês *Scanning Electron Microscopy*) (PADRELA *et al.*, 2009; QIAO *et al.*, 2011).

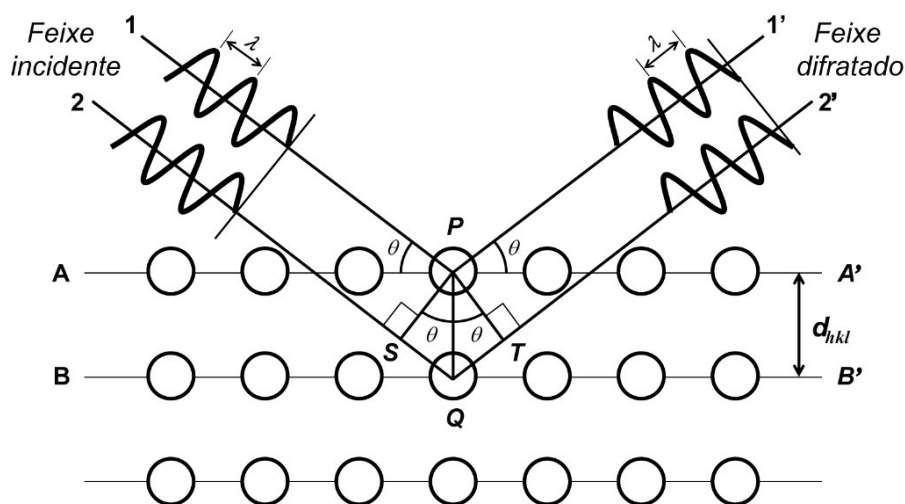
Neste trabalho, foram usadas as técnicas de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman, Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP) e as Análises Térmicas (DSC, TG/DTG-DTA) a fim de verificar a formação do cocristal de GLZ-TRIS. A seguir são apresentados alguns fundamentos relacionados a cada uma destas técnicas.

3.6.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)

Os Raios X são definidos como o tipo de radiação eletromagnética que pode ser produzida quando um feixe de elétrons de alta energia é acelerado e colide com um alvo metálico. Essa radiação apresenta comprimento de onda pequeno, com tamanhos de 0,1 a 100 Å ($1,0 \text{ \AA} = 10^{-8} \text{ cm}$), e se localizam entre a região dos raios γ (gama) e ultravioleta do espectro eletromagnético (CALLISTER; RETHWISCH, 2007; HOLLER *et al.*, 2009). Estes foram descobertos em 1895 pelo físico Wilhelm Conrad Rontgen, que ao trabalhar com tubos de raios catódicos, descobriu um novo tipo de radiação, a qual denominou de Raios X (PADILHA, 1997).

A difração de Raios X ocorre quando um feixe destes raios incide sobre um material sólido e sofre uma dispersão ou espalhamento em todas as direções, originada pelos elétrons associados a cada átomo que se encontra no caminho óptico do feixe (CALLISTER; RETHWISCH, 2007). O espalhamento ocorrerá de modo coerente ou incoerente, no qual a difração de Raios X e a possível identificação das substâncias em análise ocorrerão quando o espalhamento for coerente (PECHARSKY; ZAVALIJ, 2009). No entanto, para que este fenômeno possa ser observado no estudo de materiais sólidos, ele deve acontecer segundo critérios estabelecidos por William Henry Bragg, os quais estabelecem a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originam (BRAGG; BRAGG, 1913). A Figura 10 representa o estudo desenvolvido por Bragg para difração de Raios X em cristais sólidos.

Figura 10 - Representação da difração de Raios X por dois planos paralelos de átomos (A–A' e B–B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} .



Fonte: Callister e Rethwisch (2007).

Onde: As linhas horizontais (A – A' e B – B') representam planos de átomos paralelos, os quais possuem os mesmos índices de Miller h , k e l , separados por um espaçamento interplanar d_{hkl} . Um feixe de Raios X paralelo, monocromático e *coerente* (em fase), com comprimento de onda λ , incide (1 e 2) e difratam (1' e 2') sobre os dois planos (A–A' e B–B') segundo um ângulo θ (CALLISTER; RETHWISCH, 2007).

Willian Henry Bragg observou que para ocorrer a interferência construtiva (colisão elástica ou espalhamento coerente) da radiação espalhada, seria necessário que o

espalhamento obedecesse a condição expressa na Equação 3, que ficou conhecida como lei de Bragg (BRAGG; BRAGG, 1913):

$$2 d_{hkl} \cdot \text{sen } \theta = n\lambda \quad [3];$$

onde n representa a ordem de reflexão, podendo ser qualquer número inteiro (1,2,3,...) consistente com o fato de que $\text{sen } \theta$ não pode exceder a unidade. Assim, a diferença de caminho ótico (SQT) entre os feixes espalhados pelos planos A e B, deve ser igual ou da mesma ordem do comprimento de onda da radiação incidente ($n\lambda$). Consequentemente, tem-se uma expressão simples que associa o comprimento de onda dos Raios X e o espaçamento interatômico, ao ângulo do feixe difratado. Além disto, a magnitude da distancia entre os dois planos de átomos adjacentes e paralelos (ou seja, o espaçamento interplanar d_{hkl}) é uma função dos índices de Miller (h, k e l) e do(s) parâmetro(s) da rede cristalina (CALLISTER; RETHWISCH, 2007). A partir da aplicação dos estudos de Bragg, a difração de Raios X tornou-se uma técnica fundamental na investigação da estrutura cristalina dos materiais sólidos.

Portanto, a Difração de Raios X de monocristais (XRD, do inglês *X-Ray Diffraction*) é um método capaz de fornecer informações qualitativas e quantitativas sobre os compostos presentes em amostras sólidas; consistindo na técnica mais eficiente para a determinação de estruturas cristalinas de diferentes materiais (BRITAIN, 2009a; HOLLER *et al.*, 2009; NATTER *et al.*, 2000). Contudo, muitos compostos cristalinos nem sempre são obtidos na forma de monocristais (cocrystalos, polímeros, entre outros), e o recurso utilizado para seu estudo cristalográfico é a Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP). Neste método é obtido o padrão de difração de Raios X do pó da amostra policristalina, a fim de verificar a formação de novas formas cristalinas, de modo simples e rápido; além de apresentar confiabilidade nos resultados obtidos (CHILDS; HARDCASTLE, 2007; DHUMAL *et al.*, 2010; RAJE *et al.*, 2014). É uma das ferramentas que tem potencializado a aplicação desta técnica no estudo das formas cristalinas tem sido o método de Rietveld, descrito mais adiante.

Atualmente, a DRXP tem se tornado indispensável para a indústria farmacêutica em virtude de sua grande utilização para a investigação da síntese e/ou determinação da estrutura e composição de compostos farmacêuticos como: cocrystalos e polimorfos; haja vista que, estes materiais podem influenciar de forma significativa a eficiência de um medicamento (CASTRO *et al.*, 2011; SARDO *et al.*, 2015). Deste modo, esta técnica tem

sido uma ferramenta diferencial, utilizada na identificação e caracterização de diversos cocristais, tais como: cocristais de benzamida, sulfadimidina, metoxalona, ibuprofeno entre outros (BRITAIN, 2009b; CROKER *et al.*, 2012; GROSSJOHANN *et al.*, 2015; LIN; WU; LIN, 2014; LÜDEKER; BRUNKLAUS, 2015; SCHÖNBICHLER *et al.*, 2013; SOARES; CARNEIRO, 2013; SU *et al.*, 2015).

3.6.1.1 Método de Rietveld

O desenvolvimento dos recursos computacionais tem contribuído para que a DRXP seja aplicada no estudo de compostos farmacêuticos, principalmente por meio da utilização de técnicas de refinamento, tal como o método de Rietveld (SNELLINGS *et al.*, 2010; LUDEKER; BRUNKLAUS, 2015).

O método de Rietveld é um tratamento matemático utilizado para refinamento de estruturas cristalinas, desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969, baseado nas intensidades do perfil de difração de Raios X das substâncias. Esta técnica permite extrair uma grande quantidade de informações contidas nos difratograma de Raios X obtidos para os compostos policristalinos (RIETVELD, 1969).

A análise da estrutura pelo método de Rietveld é realizada geralmente utilizando três etapas: (1) a geração de um perfil de difração de Raios X calculado por um modelo teórico, (2) a comparação do padrão de DRXP obtido experimentalmente com o padrão calculado, e (3) a minimização do erro entre o difratograma experimental e o difratograma calculado, realizando o refinamento pelo método dos mínimos quadrados para os parâmetros selecionados. Assim, este método realiza um ajuste a cada passo do padrão de difração, refinando simultaneamente os parâmetros instrumentais, estruturais e os relacionados com as características físicas da amostra analisada (IYENGAR *et al.*, 2001).

O progresso do refinamento é monitorizado por uma série de índices de concordância, dentre os quais se destacam os denominados de fatores R. Destes, os fatores mais utilizados são o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade do ajuste S (chamado de *goodness of fit* - GOF). Sendo S a relação entre R_{wp} e R_{exp} (fator estatisticamente esperado), nos quais podem ser definidos pelas equações 4, 5 e 6 como (SNELLINGS *et al.*, 2010):

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum W_i |Y_{obs} - Y_{calc}|^2}{\sum W_i (Y_{obs})^2}} \quad [4];$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N-P}{\sum W_i(Y_{obs})^2}} \quad [5];$$

$$GOF (S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad [6];$$

Onde; W_i é o inverso da variância de cada respectiva observação ($= 1/Y_i$); Y_{obs} e Y_{calc} se referem aos padrões de intensidades observadas e calculadas respectivamente; N é o número de pontos experimentais e P é o número de parâmetros ajustados.

Durante o refinamento, o valor de R_{wp} pode variar na faixa de 10 - 20%. Para o índice de qualidade, quando os valores de S se aproximarem de 1,0 significa que o R_{wp} atingiu o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) para aqueles dados e tem-se um padrão DRXP completamente ajustado para a molécula em análise (McCUSKER *et al.*, 1999).

3.6.2 Espectroscopia de Infravermelho (IR)

O espectro de absorção molecular no infravermelho de um composto químico é considerado uma de suas propriedades físico-químicas mais características e, como consequência, a espectroscopia na região do infravermelho tem sido extensivamente aplicada para a identificação e caracterização de compostos químicos (PASQUINI, 2003; SMITH, 1998).

A espectroscopia no infravermelho (IR do inglês *infrared*) é uma das técnicas modernas mais aplicadas na determinação qualitativa e quantitativa de compostos orgânicos e bioquímicos de todos os tipos (LARKIN, 2011). Esta técnica está baseada no estudo das transições vibracionais moleculares que ocorrem quando uma espécie química absorve radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético (HOLLER *et al.*, 2009; NORMAN; LAWRENCE; STEPHEN, 1990).

A região do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho compreende a radiação com comprimentos de onda entre 0,78 a 1000 μm e números de onda entre 12.800 a 10 cm^{-1} . Esta região é normalmente subdividida em três regiões: IR próximo (NIR, do inglês *Near IR*), IR médio (MIR, do inglês *Mid IR*) e IR distante (FIR, do inglês *Far IR*), conforme detalhado na Tabela 4, sendo a região do infravermelho médio, 4000 a 400 cm^{-1} a mais utilizada para o estudo dos compostos orgânicos, tais como os APIs (HOLLER *et al.*, 2009; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

Tabela 4- Limites das regiões espectrais do infravermelho

Região	Comprimento de onda (λ), μm .	Numero de onda ($\bar{\nu}$), cm^{-1} .
Próximo-NIR	0,78 a 2,5	12800 a 4000
Médio-MIR	2,5 a 50	4000 a 200
Distante-FIR	50 a 1000	200 a 10

Fonte: Holler *et al.*, (2009).

Para absorver a radiação IR, é necessário que ocorra uma variação do momento de dipolo elétrico da molécula do composto, como consequência de seu movimento vibracional ou rotacional. Assim quando uma molécula vibra, ocorre uma oscilação regular no seu momento de dipolo, gerando um campo que pode interagir com o campo elétrico associado à radiação. Se a frequência da radiação for igual a uma frequência de vibração natural da molécula, ocorrerá a absorção da radiação, causando uma variação na amplitude de vibração molecular (HOLLER *et al.*, 2009). Portanto, ao passar através de um material, a radiação incidente será absorvida somente na frequência correspondente ao modo de vibração da molécula e, a intensidade da radiação transmitida será registrada em um gráfico, como função da frequência, originando as bandas de absorção do espectro do material em análise (ALMEIDA, 2014; SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR- do inglês *Fourier Transform Infra Red*) é uma função matemática que converte o domínio do tempo para o domínio da frequência. A FTIR utiliza-se do mesmo princípio da espectroscopia do IR, diferindo no domínio onde o espectro é mensurado (SMITH *et al.*, 2011). FTIR é uma técnica de análise que coleta o espectro mais rapidamente, pois ao invés de coletar os dados variando-se a frequência da radiação IR, esta (com todos os comprimentos de onda da faixa usada) é guiada através de um interferômetro (uma forma eficiente de fazer medições espectroscópicas com IR) (GRIFFITHS; HASETH, 2007; TAKAHASHI; POLITO, 1997).

Assim, a espectroscopia FTIR tem se destacado por apresentar rapidez, natureza não destrutiva, simplicidade na preparação de amostras, facilidade de uso e pouco ou nenhum consumo de solvente para a análise das amostras. Deste modo, esta se constitui em um instrumento extremamente relevante no desenvolvimento de novos materiais, por possibilitar a avaliação das alterações de ligações de hidrogênio intermoleculares em sólidos (ALVES, 2012; HOLLER *et al.*, 2009). Esta técnica contribui ainda para a

elucidação estrutural e identificação de compostos, sendo usada pela indústria e ciência farmacêutica para a caracterização do estado sólido de formulações farmacêuticas, tais como, polimorfos, solvatos e cocristais (BLANCO; PEGUERO, 2010; GIRON, 1995; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Alguns cocristais foram caracterizados por FTIR, tais como: mesilato de eprosartan (1:1) com PABA, com ácido succínico e com salicílico (BHANDARU *et al.*, 2015); *p*-tolueno-sulfonamida (1:1 e 3:2) com óxido de trifenilfosfina; Itraconazol (1:1) com diferentes aminoácidos (ácido aspártico, Glicina, prolina e serina) (SHETE *et al.*, 2015); furosemida com cafeína (1:1) (GOUD *et al.*, 2012) e meloxicam (1:1) com ácidos carboxílicos (maleico, fumárico e benzóico) (MYZ *et al.*, 2012).

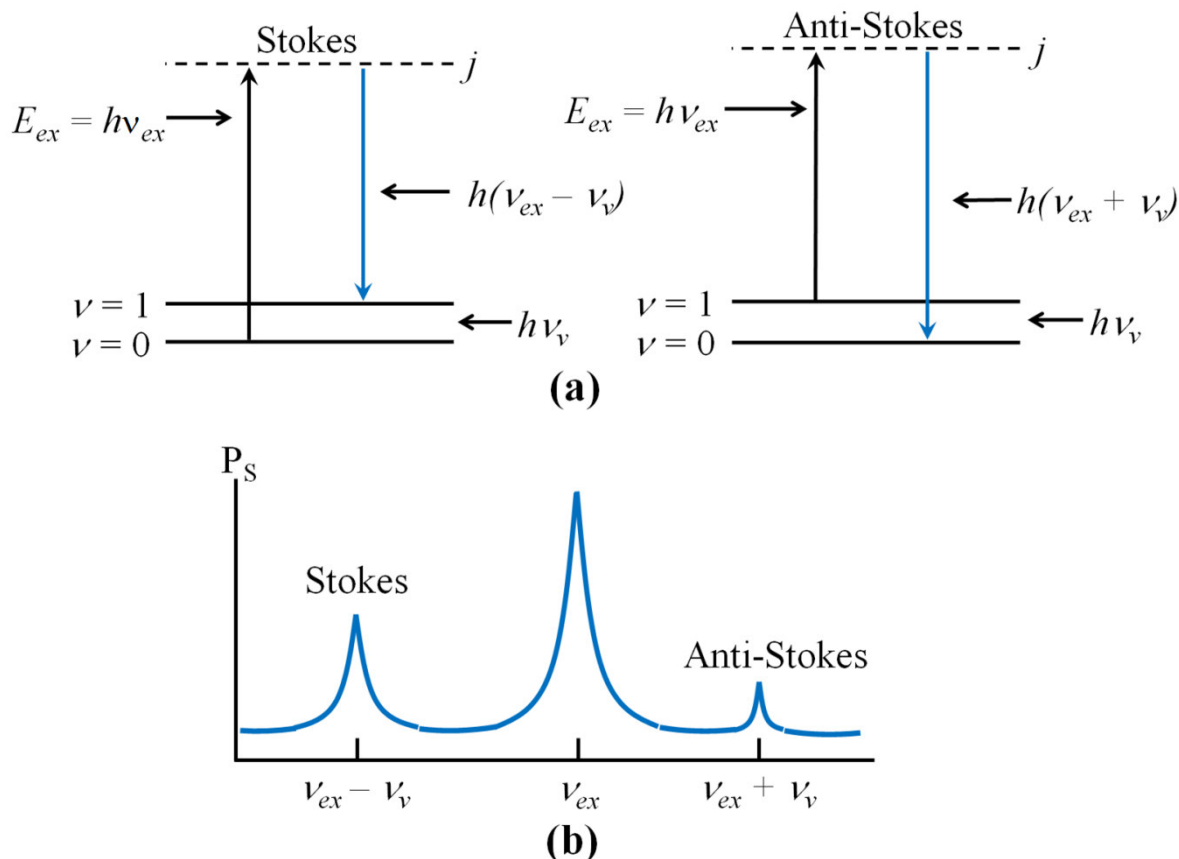
3.6.3 Espectroscopia Raman

Em 1928, o físico indiano Chandrasekhar Venkata Raman descobriu que o comprimento de onda visível de uma pequena fração da radiação espalhada por certas moléculas difere daquele da radiação incidente e, além disso, que esta mudança no comprimento de onda depende das estruturas químicas das moléculas responsáveis pelo espalhamento. Assim, este fenômeno ficou conhecido como efeito ou espectroscopia Raman (RUCHITA; AGRAWAL, 2011; HOLLER *et al.*, 2009).

A irradiação de uma molécula com luz monocromática pode originar dois tipos de espalhamento de luz: elástico e inelástico. No espalhamento elástico não ocorre nenhuma mudança de frequência do fóton ou em seu comprimento de onda e energia. Entretanto, no espalhamento inelástico há um deslocamento de frequência de fótons devido à excitação, em que tanto o fóton pode perder como ganhar certa quantidade de energia. Assim o espalhamento Raman é classificado como inelástico (RUCHITA; AGRAWAL, 2011).

Na espectroscopia Raman a amostra é irradiada com uma potente fonte de *laser* monocromático visível ou de IR-próximo, na qual os comprimentos de onda da radiação incidente devem ser bem distantes de uma banda de absorção da amostra. Durante este processo, o espectro da radiação espalhada é medido segundo um ângulo (geralmente 90°) com um espectrômetro adequado. A origem dos espectros Raman está esquematizada na Figura 11, onde a amostra é irradiada por um feixe de energia $h\nu_{ex}$, na qual se considera que a excitação envolverá um estado virtual de nível de energia j , indicado pela linha tracejada (HOLLER *et al.*, 2009).

Figura 11 - A origem dos espectros Raman. Em (a) a radiação de uma fonte que é incidida na amostra produz espalhamento em todos os ângulos. A radiação incidente causa excitação (a) a um nível virtual j e subsequente remissão de um fóton de energia menor (esquerda) ou maior (direita). O espectro Raman (b) consiste de emissões de frequências mais baixas chamadas espalhamento *Stokes*, e de emissões de frequências mais altas, denominadas de *Anti-Stokes*.



Fonte: Adaptado de Holler; Skoog; Crouch (2009).

Deste modo a molécula com nível fundamental ($\nu = 0$) pode absorver um fóton de energia $h\nu_{ex}$ e reemitir um fóton de energia $h(\nu_{ex} \pm \nu_v)$ como mostrado na Figura 11(a). Quando a radiação espalhada é de frequência menor que a radiação de excitação, ou seja, tem um fóton de energia $h(\nu_{ex} - \nu_v)$, ela é chamada de *espalhamento Stokes*. Por outro lado, a radiação espalhada de frequência maior do que a radiação incidente é chamada de *espalhamento Anti-Stokes*, e neste caso, o fóton absorve energia da molécula, ou seja, energia $h(\nu_{ex} + \nu_v)$, e esta adquire um estado excitado pelo fóton e depois retorna ao estado fundamental em um nível inferior àquele em que estava inicialmente. Contudo, quando a radiação espalhada apresenta a mesma frequência da fonte ($h\nu_{ex}$) esta é chamada de *espalhamento Rayleigh*. Pode-se observar que os deslocamentos de frequência da radiação espalhada inelasticamente: $(\nu_{ex} + \nu_v) - \nu_{ex} = \nu_v$ e $(\nu_{ex} - \nu_v) - \nu_{ex} = -\nu_v$ correspondem à

frequência vibracional, ν_v . O espectro Raman simplificado, correspondente às transições, é apresentado na Figura 11(b) (HOLLER *et al.*, 2009).

Assim, a diferença de energia entre a radiação incidente e a espalhada (Figura 11) corresponde à energia com que os átomos da molécula estão vibrando. Essa frequência de vibração permite obter informações em relação à estrutura, simetria, ambiente eletrônico e como os átomos estão ligados na molécula. Deste modo, a espectroscopia Raman utiliza a luz espalhada para fornecer informações sobre as vibrações moleculares, sendo considerada uma técnica complementar à espectroscopia no infravermelho (RUCHITA; AGRAWAL, 2011). No entanto, para que uma molécula apresente atividade Raman é necessário que ocorra uma variação na polarizabilidade (ou seja, distorção ou deformação na ligação entre os átomos) durante a vibração da molécula (HOLLER *et al.*, 2009).

A espectroscopia Raman tem sido aplicada amplamente para o estudo de sistemas orgânicos, inorgânicos e biológicos e, recentemente, está sendo utilizada com sucesso na análise e caracterização de produtos farmacêuticos no estado sólido (AYALA, 2007; MAH *et al.*, 2014). Tais aplicações incluem o estudo das interações entre as formas cristalinas e amorfas dos APIs e excipientes, bem como a detecção e identificação de medicamentos falsificados (HEINZ *et al.*, 2009; ELIASSON; MATOUSEK, 2007). Diante disto, a espectroscopia Raman tem se destacado como técnica sensível e confiável para a investigação da formação de cocristais, como demonstrado pelos estudos descritos abaixo.

Brittain (2009b) utilizando o espalhamento Raman para identificar a formação de cocristais de ácido benzóico com o benzoato de benzilamônio comprovou a eficiência desta técnica na caracterização do cocrystal obtido. Padrela *et al.*, (2009) utilizaram a Espectroscopia Raman com Transformada de Fourier para confirmar a síntese de cocristais de Indometacina com sacarina por cocrystalização pelo processo de fluido supercrítico e anti-solvente.

Elbagerma *et al.*, (2010) investigaram a formação de cocristais de ácido cítrico com paracetamol por espectroscopia Raman, utilizando esta técnica para determinar a natureza das interações ocorridas no produto final. Outros estudos aplicando a espectroscopia Raman na caracterização de cocristais farmacêuticos também foram relatados (BASAVOJU *et al.*, 2008; SANPHUI; KUMAR; NANGIA, 2012). Desta forma, esta técnica apresenta-se, particularmente útil na caracterização de cocristais e, portanto, será utilizada para investigar a natureza das interações existentes nos cocristais de GLZ com a TRIS no presente trabalho.

3.6.4 Análises térmicas

A definição de Análise Térmica foi inicialmente proposta como sendo “um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura” (MACKENZIE, 1984). No entanto, a *International Confederation of Thermal Analysis and Calorimetry* (ICTAC), atualmente define a Análise térmica (TA, do inglês *Thermal Analysis*), como o “estudo das relações entre uma propriedade da amostra e sua temperatura, enquanto a amostra é aquecida ou resfriada de maneira controlada” (LEVER *et al.*, 2014).

As principais técnicas termoanalíticas usadas são a Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA do inglês *Differential Thermal Analysis*) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Elas apresentam vantagens como: não requerem a utilização de matérias-primas de referência para determinações de pureza, reduzido tempo de análise e quantidade de amostra; fornecem informações com relação à variação de massa, estabilidade térmica, temperaturas de fusão/ebulição, calores de transição, calores específicos, diagramas de fases, cinética de reação, estudos de catalisadores, transições vítreas, entre outros (IONASHIRO, 2005; NICHOLS; FRAMPTON, 1998). Estas técnicas também têm sido as técnicas de rotina mais aplicadas na identificação e caracterização de diversos cocristais farmacêuticos (LU; ROHANI, 2009; RANJBAR; MORSALI; ZHU, 2007; SANPHUI; RAJPUT, 2014; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009). Deste modo, a seguir serão apresentadas algumas generalidades sobre elas.

3.6.4.1 Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

A análise termogravimétrica (TG, do Inglês *thermogravimétric*) é a técnica na qual a massa de uma substância é medida continuamente em função da temperatura (aquecimento ou resfriamento) ou do tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (DENARI; CAVALHEIRO, 2012; IONASHIRO; GIOLITO, 1980). O registro é a curva TG ou curva termogravimétrica, que permite obter informações referentes à estabilidade térmica da amostra, sobre a composição e estabilidade dos produtos intermediários e do resíduo formado. Além disso, muitas vezes, é

necessária a aplicação da termogravimetria derivada (DTG) para melhor compreensão dos eventos da curva TG. A DTG consiste em um arranjo matemático, no qual é obtida a derivada primeira da curva TG (dm/dT), ou seja, uma curva DTG, cuja área dos picos é proporcional à perda ou ganho de massa naquele evento térmico (HOLLER *et al.*, 2009; IONASHIRO, 2005).

O instrumento no qual a variação de massa da amostra (em geral, perda e raramente ganho) é registrada denomina-se termobalança; que apresentam elevada sensibilidade, reprodutibilidade e resposta rápida às variações, e atuam comercialmente na pesagem de massas entre 1,0 e 100 mg. Os principais constituintes das termobalanças são: balança registradora, forno, suporte de amostra e sensor de temperatura, programador da temperatura do forno, sistema registrador e controle da atmosfera do forno. Os fornos comumente são construídos para operar até temperaturas de 100-1200°C, sendo também disponibilizados, fornos que operam até 1600 ou 2400°C (HOLLER *et al.*, 2009; IONASHIRO, 2005).

As principais aplicações da TG são: estudo da decomposição térmica de substâncias e diversos tipos de materiais, estudo da velocidade de evaporação de líquidos e sublimação de sólidos e, estudo sobre corrosão de metais. A TG também é utilizada no setor farmacêutico para avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação (OLIVEIRA *et al.*, 2011; TSUTSUMI *et al.*, 2011).

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica que determina continuamente a diferença entre as temperaturas de uma amostra e de um material referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Essas medições de temperatura são diferenciais, onde registra-se a diferença entre a temperatura da referência T_r , e a da amostra T_a , ou seja, ($T_r - T_a = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear [$dT/dt = Cte$] (IONASHIRO, 2005; IONASHIRO; GIOLITO, 1980).

As curvas de DTA fornecem informações tanto de alterações físicas (tais como vaporização, absorção, fusão) como de reações químicas (como por exemplo, oxidação, polimerização, desidratação e decomposição), induzidas por variações de temperatura na amostra. Suas principais aplicações incluem: estudo e caracterização de polímeros; aplicação nas indústrias cerâmicas e metalúrgicas (no estudo da estabilidade térmica de produtos fabricados à temperaturas elevadas); e determinação do ponto de fusão ou decomposição de compostos orgânicos (HOLLER *et al.*, 2009; IONASHIRO, 2005).

Atualmente, existem no mercado equipamentos que realizam as medições de TG simultaneamente com as medições das curvas DTA (TG-DTA), tendo como principal objetivo obter maior resolução em temperaturas específicas, onde ocorrem pequenas e sucessivas variações de massa, na qual dificultam a observação ou interpretação das típicas curvas de TG por meio de sua simples visualização (IONASHIRO; GIOLITO, 1980; RAJE *et al.*, 2014).

3.6.4.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria exploratória diferencial (DSC- do inglês *Differential Scanning Calorimetry*) é a técnica mais frequentemente usada no estudo térmico das substâncias por apresentar simplicidade, tempo reduzido de análise e disponibilidade. Esta consiste em uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto estes são submetidos a uma programação de temperatura controlada; determinando assim, a entalpia de transições endotérmicas e exotérmicas (IONASHIRO, 2005; SPEYER, 1993).

De acordo com o método utilizado para se medir o fluxo de energia absorvido ou liberado pela amostra, os equipamentos de DSC são classificados em duas categorias: DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor (BANNACH *et al.*, 2011; HOLLER *et al.*, 2009). Quando o DSC é por fluxo de calor, o calor total dH/dT é dado pela equação 7:

$$\frac{dH}{dT} = C_p \frac{dT}{dt} + f(T, t) \quad [7]$$

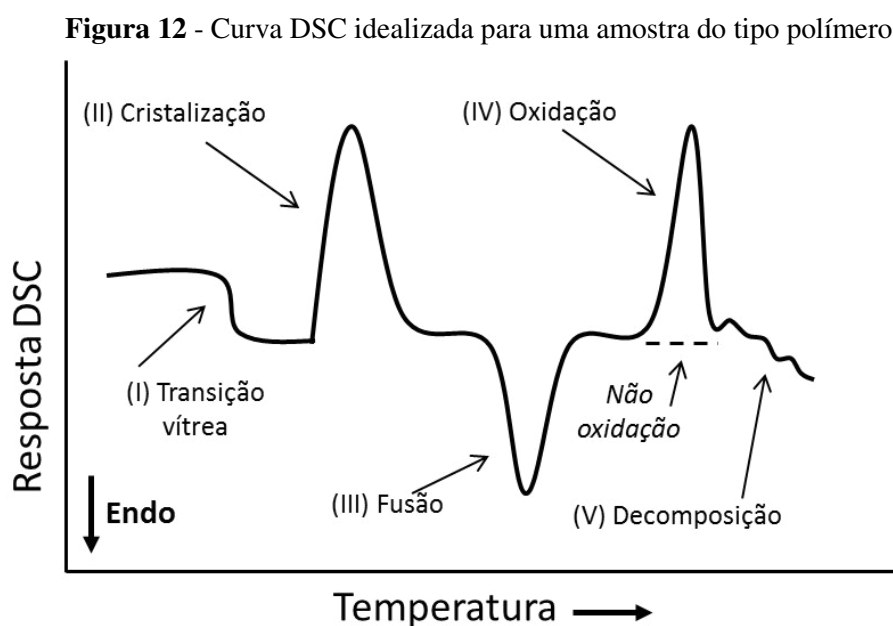
Onde:

H = é a entalpia ($J \cdot mol^{-1}$); C_p = a capacidade calorífica específica ($J K^{-1} mol^{-1}$), e;
 $f(T, t)$ = é a resposta cinética da amostra em $J mol^{-1}$.

Por meio desta técnica é possível estudar os efeitos relacionados às alterações físicas ou químicas (ebulição, fusão, oxidação, desidratação e decomposição) da amostra, capazes de causar variações de calor. Deste modo, as constantes termodinâmicas, tais como o calor libertado ou absorvido (calor latente) em uma transformação de fase, a determinação do grau de cristalização, e identificação da temperatura de transições de

segunda ordem (por exemplo, transição vítrea em polímeros) são os principais efeitos que podem ser determinado por DSC. No setor farmacêutico, a DSC é utilizada para determinação de pureza, identificação de pseudopolimorfismo e também de cocristais (BARRALL; DILLER, 1970; GIRON, DANIÈLE, 1999; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SPEYER, 1993).

Para a análise de dados das curvas de DSC, as temperaturas de transição estão representadas pelo início do pico ou temperaturas iniciais (T_{onset}) com variação da linha de base na forma de degrau e de processos cinéticos. Esta é a temperatura na qual a linha tangente à linha de base intercepta outra linha tangente à inclinação da transição; sendo este o ponto mais representativo do início da transformação em análise (HOLLER *et al.*, 2009; NASSU, 1994; SPEYER, 1993). A Figura 12 exhibe o modelo idealizado de uma curva DSC para uma amostra de polímero, sinalizadas com as principais transformações térmicas identificadas por esta técnica e também pela utilização da DTA.



Fonte: Adaptada de Nassu (1994).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste tópico são apresentados os reagentes utilizados, os detalhes sobre a síntese e os parâmetros adotados nas técnicas instrumentais que foram utilizadas para síntese e caracterização do cocrystal de GLZ-TRIS. Este cocrystal foi obtido e caracterizado por

Difração de Raios X pelo método do pó na Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais e Biocombustíveis (UPCMB), no Laboratório de Difração de Raios X do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM) da UFMA- *Campus* Imperatriz, a Caracterização por Espectroscopia Raman foi realizada no Laboratório de Caracterização de Materiais II, também localizado nesta unidade de pesquisa.

O estudo de análise conformacional para as moléculas de GLZ e TRIS foram realizados pelo Professor Dr. Aguinaldo Robinson de Souza, do Laboratório de Simulação Molecular da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), *Campus* de Bauru – SP. As amostras sintetizadas por moagem líquido-assistida via moinho de bolas, e a caracterização termoanalítica (TG-DTA, DSC e DSC fotovisual) foram realizadas no Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG) também desta unidade de pesquisa.

As análises de absorção FTIR do cocristal de GLZ-TRIS e das substâncias de partida (GLZ e TRIS) foram realizadas no LATIG da UNESP, *Campus* de Araraquara.

4.1 Reagentes

Os reagentes utilizados nesta pesquisa (API, coformador e solvente) estão resumidos na Tabela 5, onde se apresenta os principais dados informados pelo fornecedor. Para a seleção do coformador foi considerada as características de sua estrutura e seu reconhecimento como composto seguro, com capacidade de formar cocristal com a GLZ.

Tabela 5- Origem dos compostos (API, coformador e solvente) utilizados nesta pesquisa e informações do fornecedor.

Composto (abreviatura ^a)	Fabricante	M/g mol ⁻¹	T _{fusão} (°C) ^b	Pureza (%)
Gliclazida (GLZ)	Sigma–Aldrich	323,41	163-169	≥ 98,0
Tris-hidroximetil-aminometano (TRIS)	Sigma–Aldrich	121,14	168-172	≥ 99,0
Metanol (MeOH)	Sigma–Aldrich	32,04	-97,6	99,8

^a Quando as substâncias forem submetidas à moagem assistida serão representadas pela abreviação sugerida seguida de *pm* (pós-moagem), como exemplo, TRIS_{pm}.

^b Quando indicados dois valores separados por traço (-) referem-se a faixa de fusão.

Fonte: Próprio autor.

4.2 Procedimentos Experimentais

4.2.1 Análise conformacional utilizando o software Gaussian 09W

Gaussian 09W é o programa da série *Gaussian* de programas de estruturas eletrônicas, que tem como principal função prevê energias, estruturas moleculares, e frequências de vibração de sistemas moleculares, entre outras (KARAKAYA *et al.*, 2015). Nesta pesquisa foi explorado a sua capacidade de otimização de energias das estruturas de GLZ e TRIS, contribuindo assim para que fosse possível calcular o potencial eletrostático destas moléculas para as interpretações que se seguem.

Inicialmente, foi realizada uma análise conformacional das estruturas da GLZ e da TRIS e entre elas, selecionando-se a conformação energeticamente mais estável, a fim de obter o estado de menor energia destas moléculas. A modelagem molecular foi realizada por meio da Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) através do funcional híbrido B3LYP juntamente com um conjunto de funções 6-31G(d, p). Utilizando-se do mesmo funcional, cálculos para determinação dos parâmetros geométricos foram realizados para verificar se a estrutura otimizada estava no mínimo global.

4.2.2 Síntese do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1)

4.2.2.1 Síntese do cocrystal via LAG em moinho de bolas

A investigação da formação do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) foi realizada através do *screening* utilizando-se o método de moagem mecanoquímica assistida por solvente em moinho de bolas. Os parâmetros de moagem utilizados neste trabalho também foram utilizados por diversos autores para a síntese de cocristais (ÉVORA *et al.*, 2012; FRIŠČIĆ; JONES, 2007).

Para tanto, uma massa total (API + coformador) de cerca de aproximadamente 400 mg juntamente com 20 µL de MeOH foi moída durante 30 minutos a uma frequência de 20 Hz, em um jarro de aço inoxidável (volume total de 10 mL) e auxílio de uma esfera de aço inoxidável com 7 mm de diâmetro em um moinho vibratório modelo MM 400, marca RETSCH. Em todos os casos, após a moagem assistida, as amostras foram submetidas à secagem em estufa SPLabor, modelo SP-102, com circulação forçada de ar à 50 °C durante 8 h com o objetivo de eliminar possíveis resíduos do solvente utilizado,

sendo a amostra identificada pelo código G-T 1:1MQs. A Figura 13 apresenta um esquema com a síntese e as técnicas utilizadas na caracterização do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) via Moagem Mecanoquímica em moinho.

Assim como ocorre na cristalização em solvente, o processo de moagem pode alterar a forma polimórfica em que uma substância se apresenta; deste modo, realizou-se o processo de moagem para os compostos de partida (GLZ e TRIS) individualizados, nas mesmas condições usadas para a mistura binária destes compostos. A verificação da ocorrência de qualquer modificação foi preliminarmente avaliada através de suas estabilidades térmicas. Também foram preparadas outras misturas binárias de GLZ e TRIS em diferentes concentrações molares selecionadas de acordo com o diagrama de fase teórico do sistema. A variação de concentrações GLZ-TRIS foi realizada para as proporções de 1:3 a 3:1 (sendo que esta faixa apresenta boa representatividade em relação às composições dos componentes investigados), a fim de utilizá-las para comparação e posterior construção do diagrama de fases binário experimental. As concentrações em mol utilizadas em cada sistema GLZ-TRIS são apresentadas na Tabela 6.

Figura 13 - Esquema com a síntese e as técnicas utilizadas na caracterização do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) via LAG em moinho de bolas.

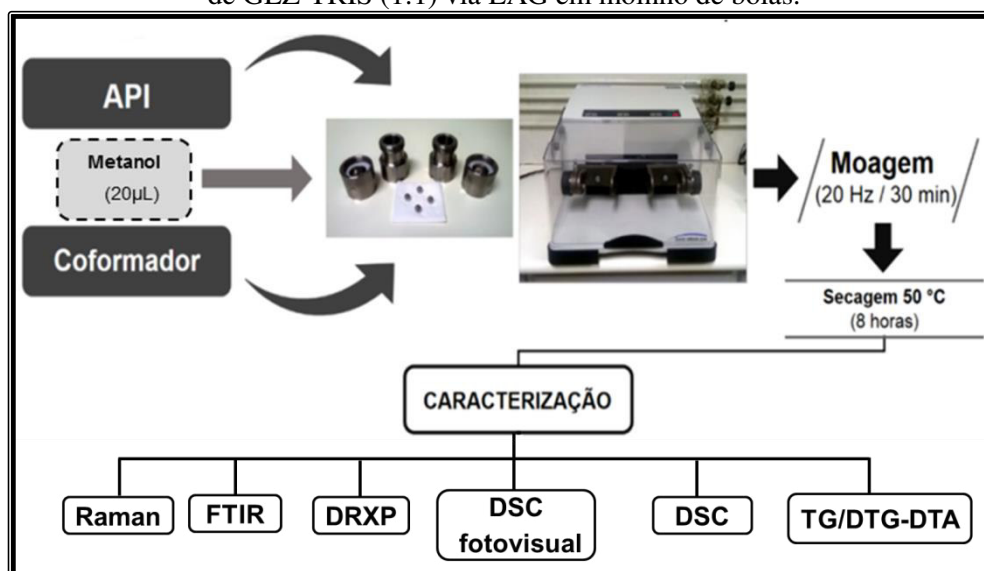


Tabela 6- Razões molares para a formação das diferentes misturas binárias de GLZ com TRIS

GLZ- TRIS (Razão molar)	GLZ (mmol; mg)	TRIS (mmol; mg)
3:1	1,121; 362,71	0,370; 44,84

3:2	1,009; 326,47	0,666; 80,72
2:1	1,062; 343,64	0,526; 63,73
1:1	0,918; 296,82	0,918; 111,18
1:2	0,721; 233,26	1,428; 173,03
1:3	0,594; 192,16	1,764; 213,77

Fonte: Próprio autor.

4.2.2.2 Síntese do cocrystal via LAG manual

A síntese do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) via LAG manual foi realizada a partir da metodologia adaptada de Goud *et al.*, (2012). Para tanto, foram adicionados em um almofariz de ágata 296,82 mg (0,918 mmol L⁻¹) de GLZ, 111,18 mg (0,918 mmol L⁻¹) de TRIS e vinte gotas ($\pm 100\mu\text{L}$) de MeOH. A mistura foi pulverizada vigorosamente por 10 min pelo processo de moagem manual líquido-assistida. A seguir o material foi submetido à secagem em estufa da marca *CQA Química*, modelo 400-3ND com circulação forçada de ar à 50°C durante 8 horas com o objetivo de eliminar resíduo de solvente, oriundo do processo anterior. Esta amostra foi coletada e identificada pelo código G-T 1:1M. Também foram preparadas misturas binárias com diferentes razões molares dos compostos de partida que foram selecionadas de acordo com o diagrama de fases teórico do sistema GLZ-TRIS, conforme apresentado na Tabela 6.

4.2.3 Caracterização do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1)

4.2.3.1 Caracterização por Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)

Utilizando-se da Difractometria de Raios X obtêm-se informações referentes à formação dos cocrystalis mediante a identificação de sua estrutura cristalina comparada aos compostos de partida. Deste modo, as amostras sintetizadas neste estudo e as substâncias de partida foram analisadas por meio da Difração de Raios X pelo método do pó, na qual os difratogramas foram obtidos em um equipamento Rigaku, modelo MiniFlex II, com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando com tensão de 40 kV e corrente de 30 mA, à

temperatura ambiente. Os padrões de difração foram coletados de 5° a 45° (2 θ), utilizando um passo de 0,02° e com tempo de contagem de 2,0 seg./passo.

Os valores dos picos cristalográficos foram obtidos a partir do software X'Pert HighScore Plus (versão 2.0, marca PANalytical). Posteriormente, os resultados encontrados para os compostos de partida (GLZ e TRIS) foram comparados com os dados relatados no banco de dados cristalográfico CCDC ConQuest, versão 5.36 da *Cambridge Structural Database System* (CSD System, 2014) utilizando o método de Rietveld.

4.2.3.2 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro com transformada de Fourier *Thermo Scientific*, modelo *Nicolet iS10 FT-IR*, com resolução de 4 cm⁻¹ e 32 varreduras, na região compreendida entre 4000-600 cm⁻¹, usando acessório para a técnica de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge). A análise dos dados obtidos, visualização e processamento foram realizados através do software *OMNIC 8.0 Thermo ScientificTM* (OMNIC, 2015).

4.2.3.3 Espectroscopia Raman

A obtenção dos espectros de espalhamento Raman foi realizada utilizando-se um espectrômetro triplo *Princeton Instruments*, modelo *Trivista 557*, operando na configuração subtrativa e equipado com detector CCD resfriado por termoeletricidade pelo efeito *Peltier*. Um laser de hélio-neônio operando na linha 632,8 nm foi utilizado como fonte de excitação. As fendas foram ajustadas a fim de se obter uma resolução espectral de 2 cm⁻¹. As amostras policristalinas (compostos de partida: GLZ e TRIS; e o cocrystal) foram colocadas em tubo de vidro para análise em uma geometria de espalhamento coletada em 90°.

4.2.4 Análises Térmicas

4.2.4.1 Estudo termoanalítico por Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas TG/DTG-DTA dos compostos de partida individuais (GLZ e TRIS) e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por moagem líquido-assistida foram obtidas simultaneamente em um analisador térmico Netzsch, modelo *Sta 449 F3 Júpiter*. Os ciclos únicos de aquecimento foram realizados de acordo com a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera dinâmica de Ar seco com vazão de 50 mL min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. Utilizou-se um suporte de amostra de α -alumina e massas de amostra entre 5 e 7 mg.

4.2.4.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC dos compostos de partida individuais (GLZ e TRIS) e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por moagem líquido-assistida foram obtidas em um analisador térmico *Mettler-Toledo*, modelo *DSC 1 Stare System*. Ciclos únicos de aquecimento foram realizados na faixa de temperatura de acordo com a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera dinâmica de ar seco e com vazão de 50 mL min⁻¹. Programou-se uma taxa de aquecimento de equilíbrio no valor de 10 °C min⁻¹. Utilizou-se como suporte de amostra um cadinho de alumínio com tampa prensada. Como referência, utilizou-se um cadinho similar, porém vazio.

O equipamento de DSC foi previamente calibrado para a temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do índio (156,4 °C; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5 \text{ J g}^{-1}$) metálico, 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 2 a 3 mg dos compostos de partida individuais (GLZ e TRIS) e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1). O módulo foi gerenciado pelo software *STARe Evaluation Software (versão 14.00)*, da Mettler Toledo).

4.2.4.3 DSC fotovisual

Nesta pesquisa, as curvas de DSC fotovisual dos compostos de partida individuais (GLZ e TRIS) e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) foram obtidas pelo analisador térmico *Mettler-Toledo* modelo *DSC 1 Stare System* com câmera digital *SC30* acoplada, que incorpora um sensor CMOS de 3,3 megapixels, subconjunto óptico mecânico Navitar 1-6232D com zoom de 6,5X. Utilizou-se como massa de amostra aproximadamente 1,0 mg,

razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera de ar seco com vazão de 50 mL min^{-1} , com intervalo de aquecimento de acordo com a estabilidade térmica de cada composto. Utilizou-se cadinho de α -alumina aberto, $30\text{ }\mu\text{L}$, para filmagem do processo de aquecimento. A coleta e gerenciamentos das imagens foram realizados através do software *Analysys docu v.5.2 da Olympus Soft Imaging Solutions GmbH*.

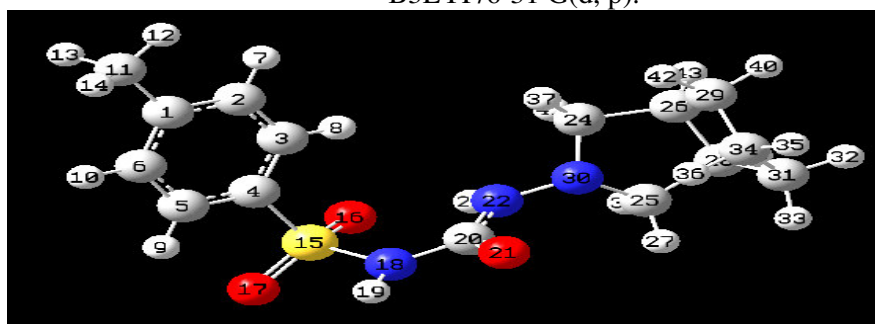
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este tópico apresenta os principais resultados alcançados durante o desenvolvimento desta pesquisa, nos quais serão abordados os aspectos relacionados á síntese e investigação do cocristal de GLZ com o coformador TRIS, bem como, o estudo da formação estrutural e estabilidade térmica deste, observados por meio das técnicas de DRXP, FTIR, Raman, TG-DTA/DTG e DSC utilizadas para a caracterização das amostras sintetizadas. Todos os gráficos apresentados neste tópico referentes aos dados das amostras foram editados com o auxílio do software *OriginPro* (versão 2015 marca OriginLab).

5.1 Análise conformacional da GLZ e da TRIS

Neste trabalho, as propriedades da GLZ e da TRIS foram modeladas a partir de suas estruturas químicas obtidas na literatura (PARVEZ *et al.*, 1999; KENDI, 1982) A Figura 14 apresenta a estrutura tridimensional da GLZ enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d, p) onde se obtém o estado de menor energia desta molécula.

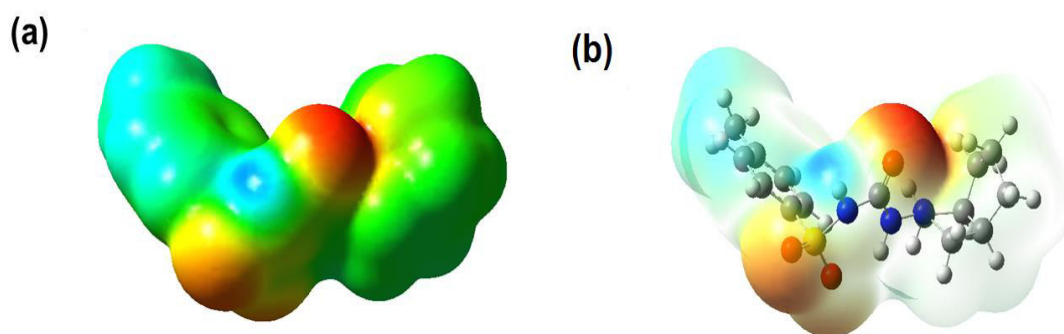
Figura 14 - Estrutura tridimensional da GLZ enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d, p).



Fonte: Próprio autor.

Na Figura 15 é apresentada a estrutura da GLZ com superfície sólida mostrando o seu potencial eletrostático, e na mesma posição com superfície em corte. Os resultados do mapa do potencial eletrostático (EPM, do inglês *Electrostatic Potential Maps*) são de grande relevância, por permitir realizar a investigação da possível região na qual ocorrerão as interações na formação do cocrystal, além de fornecer indícios do grau de atividade da estrutura, possibilitando o rastreamento de novas sínteses.

Figura 15 - (a) Estrutura da GLZ com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático. (b) Estrutura da GLZ com superfície em corte mostrando os átomos da molécula. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d, p).
 DFT/B3LYP/6-31G(d)

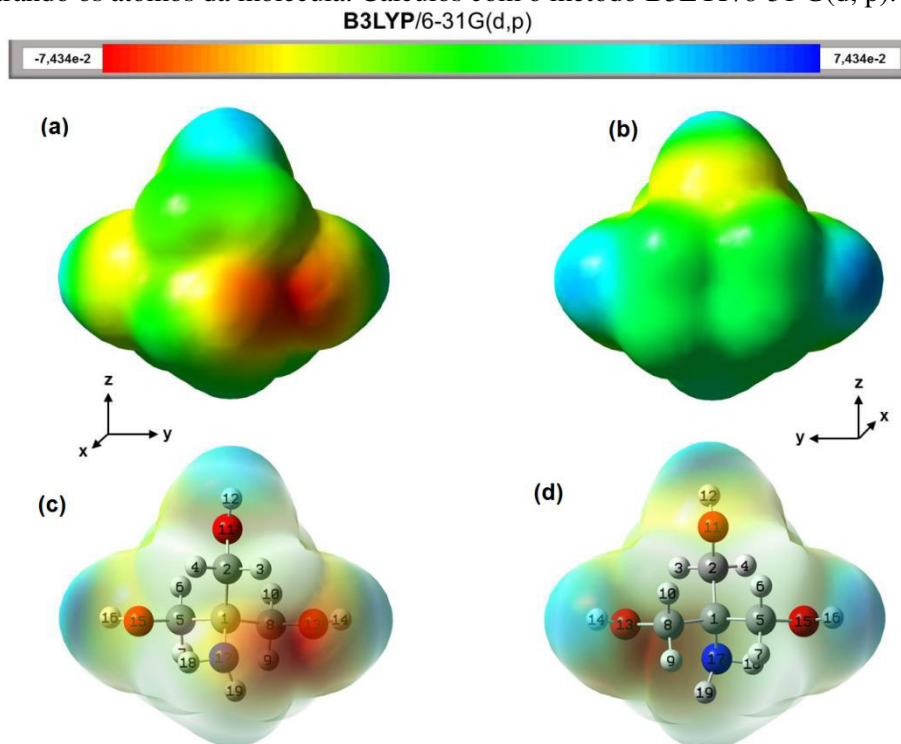


Fonte: Próprio autor.

O EPM obtido para a GLZ demonstrou que as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo), são mostradas em vermelho, enquanto que as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo), são mostradas em azul. Pode-se observar nessas estruturas que as regiões de mais alta densidade eletrônica estão localizadas junto aos dois oxigênios do grupo sulfonil, sugerindo que estes dois átomos de oxigênio sejam fortes receptores de hidrogênios e que podem participar das interações do tipo ligação de hidrogênio com a TRIS na formação do cocrystal. Na carbonila da ureia também são observadas densidades eletrônicas que podem induzir as interações. As regiões preenchidas pelo anel aromático e pelo nitrogênio da ureia mostram ter baixa densidade eletrônica, podendo vir a interagir com regiões de alta densidade eletrônica da TRIS na formação do cocrystal.

Na Figura 16 é apresentada a estrutura da TRIS com superfície sólida para a molécula mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes, e nas mesmas posições com superfície em corte.

Figura 16 - (a) e (b) Estruturas da TRIS com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da TRIS com superfície em corte mostrando os átomos da molécula. Cálculos com o método B3LYP/6-31G(d,p).



Fonte: Adaptado de Silva Filho (2016).

Pode-se observar nessas estruturas que as regiões de mais alta densidade eletrônica da TRIS estão localizadas entre o nitrogênio da amina e um dos oxigênios, sugerindo que essa região seja forte receptora de hidrogênios, podendo participar das interações do tipo ligação de hidrogênio com a GLZ na formação do cocrystal. Entretanto, a partir dos dados da Figura 16, observa-se que a maior parte do mapa eletrostático da TRIS, apresenta uma baixa densidade eletrônica, localizada principalmente próxima aos três hidrogênios ligados aos oxigênios, indicando que esta molécula poderá vir a interagir com regiões de alta densidade eletrônica da GLZ na formação do cocrystal.

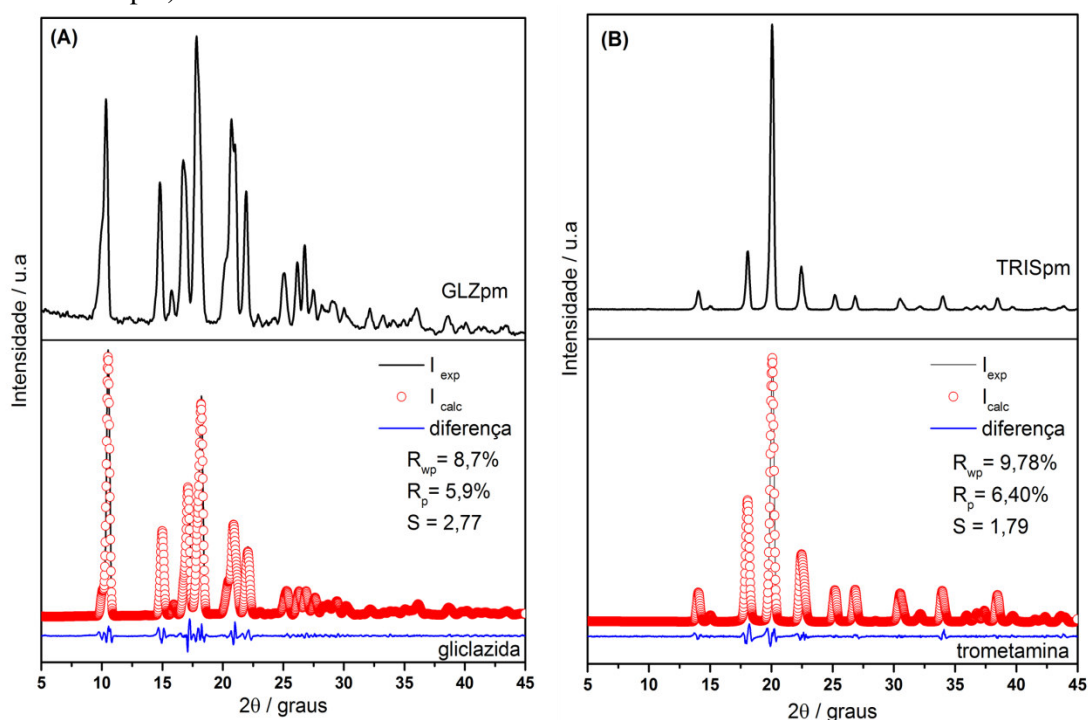
5.2 Síntese do cocrystal de GLZ com a TRIS - GLZ-TRIS (1:1) via LAG

Neste item são apresentados os resultados da síntese e da caracterização do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG manual (G-T 1:1M) e LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs).

5.2.1 Análise dos compostos de partida (GLZ e TRIS)

Inicialmente, foi realizada a análise do comportamento térmico e estrutural da GLZ e do coformador TRIS, antes e após serem submetidos à moagem assistida utilizando as técnicas de DSC e DRXP. Essa análise teve como objetivo investigar a ocorrência de alguma modificação nas características destes compostos pós-moagem assistida com MeOH, uma vez que, o processo de moagem pode originar formas polimórficas, e principalmente, causar alterações indesejáveis no API (BRAGA *et al.*, 2013; RAJAMMA *et al.*, 2015). Assim, a Figura 17 apresenta os difratogramas de Raios X da GLZ e da TRIS e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld, e pós-moagem (“pm”) assistida.

Figura 17 - Difratogramas da GLZ (A) e TRIS (B) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld e depois de submetidos à LAG com MeOH (GLZ pm e TRIS pm).



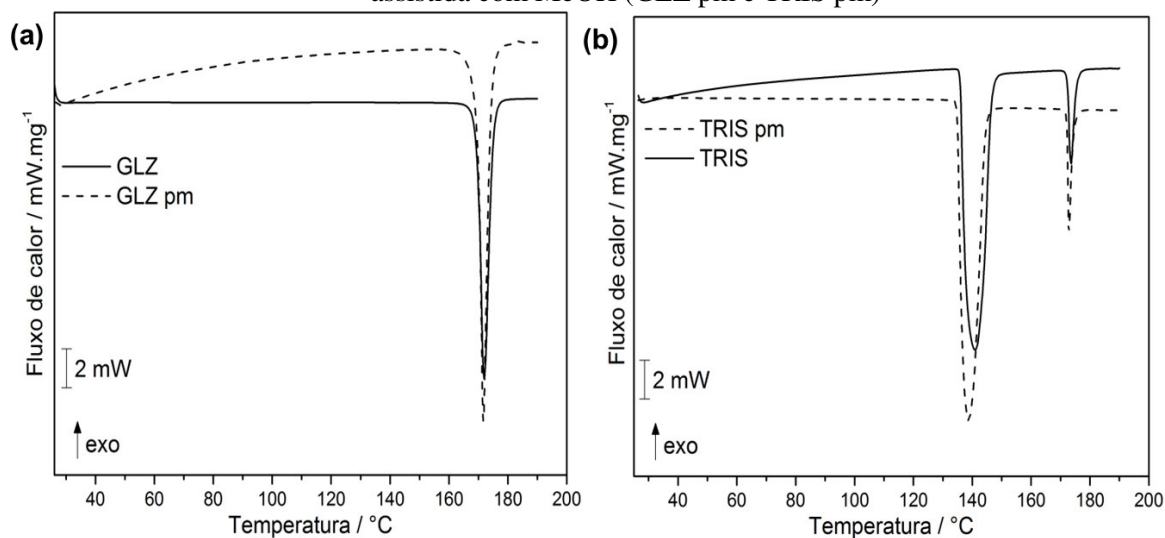
Fonte: Próprio autor.

Para as substâncias originais GLZ e TRIS (Difratogramas A e B inferior), as variáveis que avaliam a concordância entre as intensidades observadas (I_{exp}) e calculadas (I_{calc}) no método de Rietveld foram satisfatórias, pois apresentaram valores de R_{wp} : 8,7 e 9,8%, respectivamente; e de S : 2,8 e 1,8, respectivamente. Quando comparados com os padrões de difração das substâncias GLZ e TRIS, os difratogramas para GLZpm e TRISpm

permitem afirmar que após o processo de LAG em meio de MeOH não resultou na ocorrência de alterações estruturais nos cristais da GLZ e da TRIS, nas condições experimentais utilizadas neste estudo.

Como mostrado nas Figura 18 (a) e (b), verificou-se também que as curvas DSC dos compostos GLZpm e TRISpm não sofreram alterações significativas nos seus comportamentos térmicos quando comparados com aqueles observados para estes compostos antes de serem submetidos ao processo de LAG em MeOH, confirmando que estes não apresentaram polimorfismo. A ausência de sobreposição total das curvas para as substâncias pode está relacionada ao fato do processo de moagem ter alterado algumas características das amostras, tais como, tamanho de partícula e compactação (WEYNA *et al.*, 2009). Estas alterações pode favorecer o aumento da área superficial das partículas, contribuindo para uma diminuição da estabilidade térmica das substâncias estudadas (IONASHIRO, 2005) ou do possível cocristal.

Figura 18 - Curvas DSC das substâncias GLZ e TRIS antes, e após submetidos à moagem assistida com MeOH (GLZ pm e TRIS pm)



Fonte: Próprio autor.

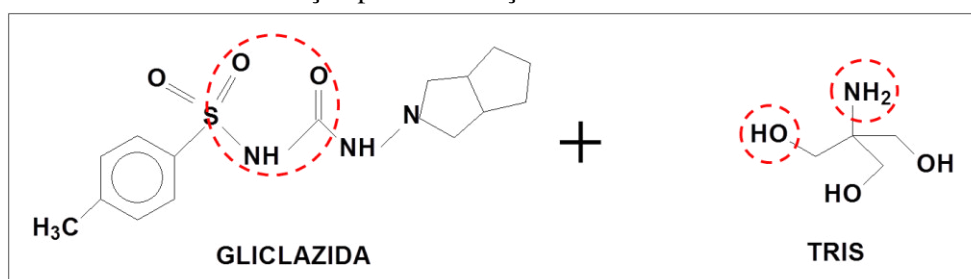
Deste modo, a partir das análises de DRXP e de DSC dos compostos de partida antes e depois do processo de LAG observou-se que esses compostos não sofreram alterações estruturais ou térmicas. Logo, eles são apropriados para realizar o estudo da síntese do cocristal por moagem líquido-assistida.

5.2.2 Cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG

Quando comparada a outros métodos de síntese de materiais no estado sólido, a moagem mecanoquímica líquido-assistida apresenta-se como uma técnica rápida e eficiente para o estudo de formas sólidas, tais como os cocristsais (TRASK *et al.*, 2006). Portanto, a utilização desta técnica na triagem de um novo cocrystal de GLZ com a TRIS proporcionou uma síntese rápida, haja vista que, foi possível a formação do material entre dez e trinta minutos e, com geração de pouco resíduo. Além disso, amostras com maior grau de cristalinidade foram obtidas no método de LAG, com a aplicação de pequenos volumes de solvente.

Na Figura 19 estão representadas as moléculas de GLZ e TRIS, bem como os possíveis grupos funcionais de interação entre estes compostos, (sulfonilureia na molécula de GLZ e os grupos hidroxila e amina da TRIS) - destaque em vermelho - já evidenciados pelos dados apresentados na análise conformacional.

Figura 19 - Representação da molécula de GLZ e da TRIS com os possíveis grupos funcionais envolvidos na interação para a formação do cocrystal obtido neste estudo



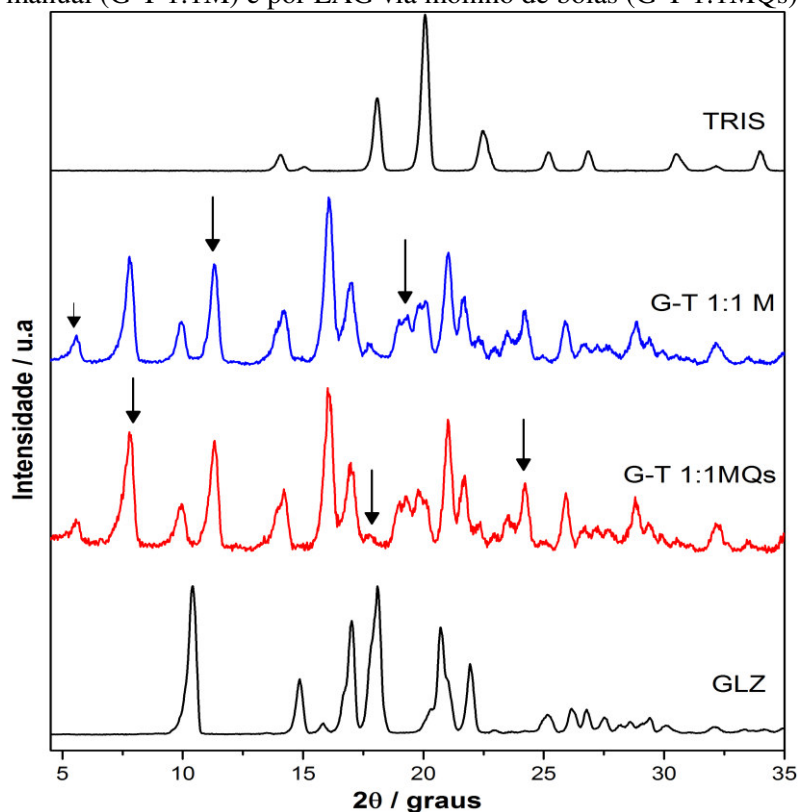
Fonte: Próprio autor.

5.3 Caracterização Espectroscópica do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1)

5.3.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)

A Figura 20 apresenta os difratogramas de Raios X da GLZ, da TRIS e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG manual (G-T 1:1M) e por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs).

Figura 20 - Difratogramas da GLZ, TRIS e do cocristal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG manual (G-T 1:1M) e por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs)



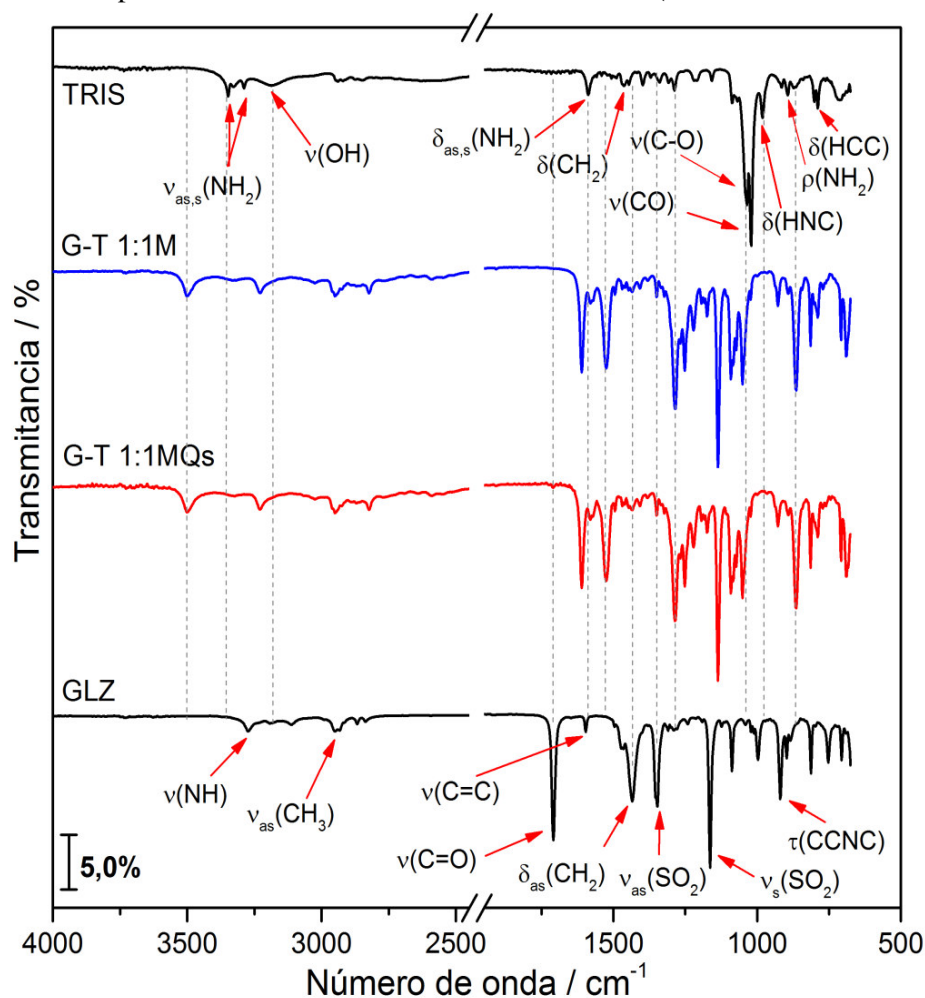
Fonte: Próprio autor.

A partir da comparação dos difratogramas de DRXP dos compostos de partida (GLZ e TRIS) com aqueles obtidos para o cocristal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado pelas metodologias empregadas neste estudo, observou-se que os padrões de difração deste material são similares entre si e que eles diferem significativamente dos padrões de difração dos compostos de partida. Assim, o G-T 1:1MQs e o G-T 1:1M apresentaram picos nos seus espectros que não são observados nos difratogramas da GLZ e da TRIS, principalmente entre 5° a 25° (2θ); com destaque para aqueles ocorridos em $5,6^\circ$, $7,8^\circ$, $11,4^\circ$ e $24,3^\circ$ (2θ). Em seguida, observou-se nos difratogramas do cocristal, a ausência de picos característicos de seus compostos formadores na região de 15 a 35° (2θ), tais como os picos em $15,0^\circ$, $18,2^\circ$ e $25,3^\circ$ (2θ) da GLZ e dos picos $15,0^\circ$, $18,0^\circ$, $20,4^\circ$, $22,0^\circ$, $25,0^\circ$ e $31,0^\circ$ (2θ) da TRIS. Dessa forma, conclui-se que há evidências da formação de um novo arranjo cristalino (cocristal de GLZ-TRIS) a partir da interação do API (GLZ) com o coformador (TRIS) por ambas as metodologias de cocristalização empregadas neste estudo.

5.3.2 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A fim de confirmar/avaliar a formação do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas, foi realizada a análise espectrométrica das substâncias iniciais e das amostras G-T 1:1M e G-T 1:1MQs, pela técnica de FTIR. A Figura 21 apresenta os espectros obtidos, no qual estão indicadas algumas das absorções características dos compostos de partida, e linhas verticais tracejadas mostrando as alterações no espectro do material GLZ-TRIS (1:1) em relação à GLZ ou TRIS.

Figura 21 – Espectros no infravermelho da GLZ, da TRIS e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs).



Fonte: Próprio autor.

Na região do infravermelho os principais modos vibracionais da GLZ, no seu estado sólido, foram relatados por Mohamed *et al.*, (2009), por Winters; York; Timmins,

(1997) e por Nery *et al.*, (2008). Estes modos envolvem os grupos carbonila e sulfonil, que exibem números de ondas entre 1800 e 1000 cm^{-1} , conforme observado no espectro da GLZ utilizada neste estudo. Foram observadas ainda absorções moleculares entre 900 e 650 cm^{-1} para este API, no seu estado sólido, tal como relatado por Karakaya *et al.*, (2015); nas quais de acordo com Silverstein; Webster; Kiemle (2007), ocorrem devido à presença do anel aromático da GLZ.

As principais bandas de absorção IR ativas para as moléculas da GLZ e TRIS utilizada neste trabalho e sua relação com aquelas relatadas em estudos publicados em periódicos científicos estão sumarizadas nas Tabela 7 e Tabela 8, respectivamente.

Tabela 7 - Principais bandas de absorção do espectro FTIR da GLZ utilizada neste trabalho e sua relação com aquelas relatadas em estudos publicados em periódicos científicos

Atribuições	GLZ ^a Número de onda/ cm^{-1}	GLZ ^b Número de onda/ cm^{-1}	Referência
v(NH) amino	3274	3273	Nhan; van Thanh (2015)
v _{as} (CH ₃)	2949	2949	Karakaya <i>et al.</i> , (2015)
v(C=O) da amida	1709	1709	
v(C=C)	1596	1597	
δ _{as} (CH ₂)	1436	1435	
v _{as} (SO ₂)	1349	1347	Özkan <i>et al.</i> , (2000)
v _s (SO ₂)	1162	1163	
v(CC)	920	919	Karakaya <i>et al.</i> , (2015)
τ(CCNC) pirrol			

^a Principais bandas de absorção observadas no espectro FTIR da GLZ conforme estudos realizados por Karakaya *et al.*, (2015); Nhan; van Thanh (2015) e Özkan *et al.*, (2000). ^b Principais bandas de absorção observadas no espectro FTIR da GLZ investigada neste trabalho. Notação dos modos vibracionais: v_{as}: estiramento antissimétrico; v_s: estiramento simétrico; δ: deformação/flexão angular no plano ou *scissoring*; τ – *twisting* – torção.

Fonte: Próprio autor.

Para o coformador TRIS no estado sólido, os principais modos vibracionais foram relatados por Schroetter; Bougeard (1987) estando relacionado à ligação C-O que exhibe duas bandas de absorção com picos em 1036 e 1023 cm^{-1} , respectivamente, conforme observado no espectro da TRIS obtido neste estudo. Absorções na região com números de ondas entre 3350 e 3280 cm^{-1} também foram observadas por Kanekawa *et al.*, (1998) para esta molécula e estão atribuídas aos modos de estiramentos antissimétrico e simétrico v_{as}, v_s(NH₂) do grupo amino. Igualmente, a banda de absorção com pico em 3189 cm^{-1} identificada neste estudo se relaciona ao modo de estiramento v(OH) conforme relatado por Emmons *et al.*, (2010) para a TRIS.

Tabela 8 - Principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS utilizada neste trabalho e sua relação com aquelas relatadas em estudos publicados em periódicos científicos

Atribuições	TRIS ^a Número de onda/cm ⁻¹	TRIS ^b Número de onda/ cm ⁻¹	Referência
ν_{as} (NH ₂)	3348	3348	Kanesaka; Mizuguchi (1998)
ν_s (NH ₂)	3294	3289	
ν (OH)	3194	3187	Emmons <i>et al.</i> , (2010)
$\delta_{as,s}$ (NH ₂)	1590	1588	
δ (CH ₂)	1464	1464	Schroetter; Bougeard (1987)
ν (CO)	1036	1035	
ν (CO)	1023	1021	
δ (HNC)	983	981	
δ (HCC)	895	893	
ν (CC)	804	801	

^a Principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS conforme estudos realizados por Kanesaka *et al* (1998); Emmons *et al.*, (2010) e Schroetter; Bougeard (1987). ^b Principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS investigada neste trabalho.

Fonte: Próprio autor.

A partir dos resultados obtidos por FTIR (Figura 21), foi possível verificar que os espectros das amostras G-T 1:1M e G-T 1:1MQs são similares entre si, e apresentaram diferenças espectrais significativas em relação aos seus compostos formadores (GLZ e TRIS), evidenciando a formação do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1). Estas diferenças podem ser observadas, principalmente, na região com números de onda inferiores a 1800 cm⁻¹ e encontram-se sumarizadas na Tabela 9.

A partir da comparação do espectro IR da GLZ com aquele obtido para o cocrystal GLZ-TRIS (1:1) - (G-T 1:1MQs e G-T 1:1M), observou-se que o modo vibracional atribuído ao estiramento da carbonila ν (C=O) presente na GLZ a 1709 cm⁻¹ encontra-se deslocado para 1610 cm⁻¹. Também ocorreu o deslocamento das bandas espectrais da GLZ em 1347 cm⁻¹ e 1163 cm⁻¹ (atribuídas às vibrações de estiramento assimétrico e simétrico $\nu_{as,s}$ (SO₂) do grupo sulfonil) para 1285 cm⁻¹ e 1136 cm⁻¹, respectivamente, no espectro do cocrystal. Alterações semelhantes também foram observadas por CHADHA; RANI; GOYAL (2016) para os grupos sulfonil e carbonila da molécula de GLZ, durante a formação de cocrystal deste princípio ativo com os ácidos Succínico e málico, no qual se verificou deslocamentos das bandas ν (SO₂) e ν (C=O) para menores números de ondas.

Tabela 9 - Comparação entre os principais modos vibracionais IR ativos (cm^{-1}) da GLZ, TRIS e do cocristal GLZ-TRIS (1:1).

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}		
	GLZ	Cocristal (G-T 1:1X)	TRIS
$\nu(\text{NH})$	3273	3230	-
$\nu_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	-		3348
$\nu(\text{OH})$	-	-	3289
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1709	1610	3187
$\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	-	1580	-
$\nu_{\text{as,s}}(\text{SO}_2)$	1347	1286	1588
$\nu(\text{CO})$	1163	1136	-
$\delta(\text{HNC})$	-	-	1035
		789	981
“Novas”	-	3500; 1525; 1252; 1221; 864	789
			-

Fonte: Próprio autor.

Ao relacionar o espectro de IR do cocristal sintetizado com aquele obtido para a TRIS também foram observadas diferenças significativas. Assim, verificou-se que as bandas de absorção deste coformador localizadas em 1035 e 1021 cm^{-1} , que são atribuídas ao estiramento da ligação formada em $\nu(\text{CO})$ (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987) estão ausentes no espectro de IR do cocristal GLZ-TRIS (1:1). Da mesma forma, o modo vibracional da TRIS com pico em 981 cm^{-1} , que é atribuído à deformação angular da ligação formada em $\delta(\text{HNC})$ (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987), não foi observado no espectro deste cocristal.

Além disso, no espectro de IR das amostras G-T 1:1M e G-T 1:1MQs constatou-se a presença de novas bandas de absorção com picos em 864, 1252, 1221, 1525 e 3500 cm^{-1} que não foram observadas nos espectros da GLZ ou da TRIS. A banda com pico em 864 cm^{-1} pode estar atribuída a modos de estiramento da porção aromática da GLZ, enquanto os picos em 1252 e 1221 cm^{-1} possivelmente está associado ao modo $\nu(\text{C-N})$ do grupo pirrol (cadeia cíclica) do fármaco. A banda de absorção apresentada no número de onda 1525 cm^{-1} pode ser atribuída ao modo de flexão $\delta(\text{NH})$ da porção uréia presente na GLZ, e que é característico de sulfonamidas. E a banda com pico em 3500 cm^{-1} evidencia a formação de ligações de hidrogênio com o envolvimento de grupamentos OH (SILVERTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

Portanto, estas alterações permitem inferir a formação de um composto com modos vibracionais específicos, sendo este o cocrystal em investigação. Ressalta-se que estes dados complementam os resultados obtidos na análise por DRXP, que também evidenciou a formação de um novo arranjo cristalino.

5.3.3 *Espectroscopia Raman*

A região compreendida entre os números de onda 400 e 4.000 cm^{-1} constitui o intervalo espectral mais utilizado na espectroscopia no infravermelho e espectroscopia Raman convencional. Nesta região é possível estudar os modos vibracionais intramoleculares característicos das vibrações que ocorrem nos compostos orgânicos e inorgânicos (HOLLER *et al.*, 2009). Entretanto, o espectro vibracional abaixo de 200 cm^{-1} (baixa frequência) apresenta os modos vibracionais que em geral são denominados de modos externos ou modos de rede, sendo atualmente uma região de importante relevância na identificação de novas estruturas cristalinas (LARKIN *et al.*, 2014).

Deste modo, o desenvolvimento de novas fontes de radiação tem permitido que a espectroscopia Raman, possa ser utilizada para realizar medidas na região de baixa frequência, principalmente para a caracterização de formulações farmacêuticas sólidas (AYALA, 2007; LARKIN *et al.*, 2014; HEINZ *et al.*, 2009).

A espectroscopia Raman foi utilizada por Karakaya *et al.*, (2015) para o estudo da molécula de GLZ no estado sólido, no qual foram determinadas as principais atribuições dos modos vibracionais ativos no espalhamento Raman dos grupos funcionais deste fármaco. Similarmente, trabalhos visando à caracterização da TRIS por espectroscopia Raman foram realizados por Schroetter; Bougeard (1987), sendo que este estudo auxiliou na interpretação dos dados obtidos na presente pesquisa. O espalhamento Raman também foi aplicado por Chien *et al.*, (2010) para investigação da estabilidade e das formas polimórficas da TRIS em função da variação de temperatura e de pressão.

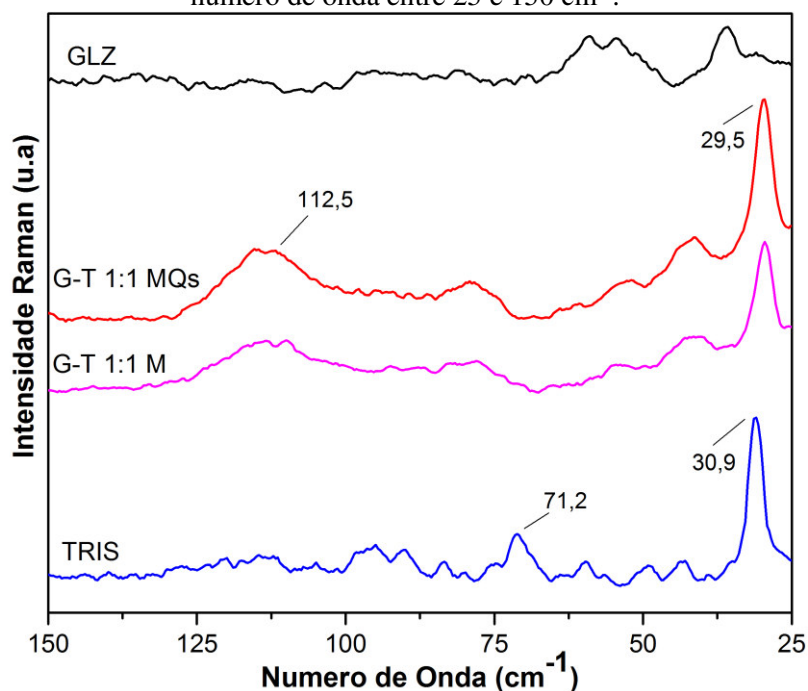
Neste sentido, a espectroscopia Raman foi aplicada para o estudo da GLZ, TRIS e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) na região de baixa e alta frequência com números de onda compreendidos entre 18 e 3500 cm^{-1} . Assim, a análise dos espectros Raman foi realizada mediante a comparação com aqueles espectros obtidos para os compostos formadores do cocrystal (GLZ e TRIS), onde mudanças observadas nas regiões espectrais do cocrystal

evidenciam a formação de um novo material. Para melhor compreensão dos resultados, os espectros obtidos foram divididos em três regiões, conforme descritos a seguir.

5.3.3.1 Região de 25 a 150 cm^{-1}

Os espectros de espalhamento Raman obtidos a partir da análise à temperatura ambiente ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) das substâncias iniciais (GLZ e TRIS), e do cocristal GLZ–TRIS (1:1) obtido por LAG manual e em moinho de bolas na região dos modos de rede, com número de onda entre 25 e 150 cm^{-1} são apresentados na Figura 22, na qual estão indicados os principais picos vibracionais que caracterizam cada um destes compostos. Nesta região de baixos números de onda puderam ser evidenciadas bandas em torno de 30 cm^{-1} , demonstrando a grande capacidade do equipamento de rejeitar o espalhamento Rayleigh.

Figura 22 - Espectros de Raman obtidos para as substâncias GLZ, TRIS, e para o cocristal sintetizado por LAG manual (G–T 1:1M) e em moinho de bolas (G–T 1:1MQs) na região com número de onda entre 25 e 150 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor.

O espectro Raman para a GLZ apresentou bandas típicas de moléculas aromáticas grandes em frequências inferiores a 200 cm^{-1} , resultantes das vibrações moleculares fundamentais em conjunto com as vibrações de rede.

Ao observar o espectro Raman da TRIS verificaram-se alguns modos normais de vibração, na qual as bandas com intensidades mais significativas estão localizadas em números de onda abaixo de 100 cm^{-1} . Nesta região os principais modos de rede da TRIS foram identificados no estudo realizado por Kanesaka e Migoguchi (1998) utilizando medidas de espalhamento Raman polarizado, sendo atribuídos aos modos libracionais (acima do número de onda de 150 cm^{-1}), libracional e translacionais devido à presença de fortes ligações de hidrogênio (entre os números de onda de 120 cm^{-1} e 100 cm^{-1}) e modo translacional fora de fase (para números de onda abaixo de 80 cm^{-1}).

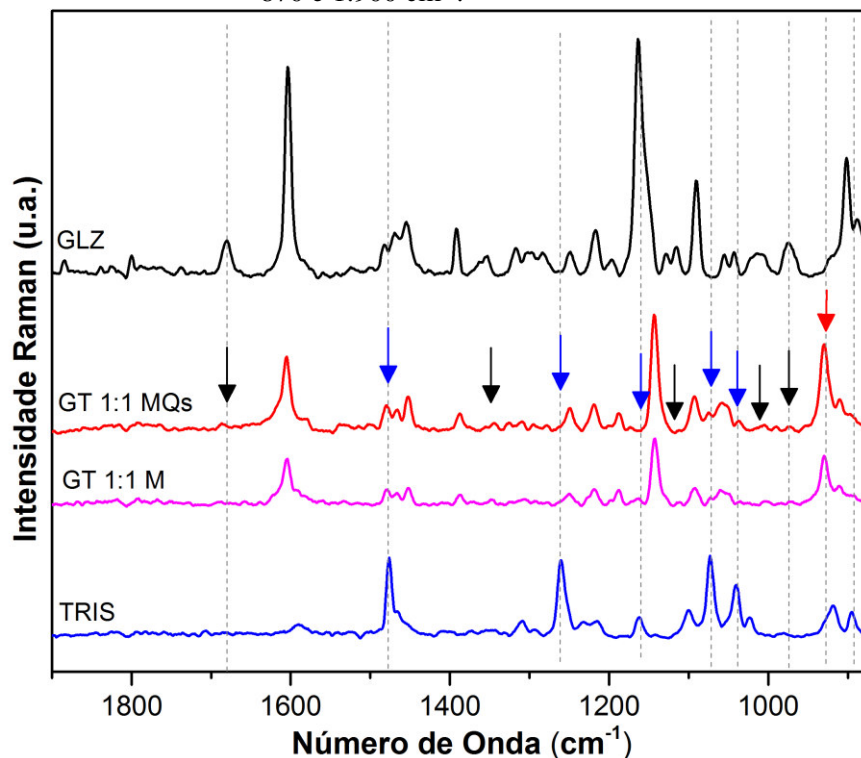
Para o cocrystal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado, os espectros Raman apresentaram diferenças significativas em relação aos espectros da GLZ e da TRIS, com a presença de modos de rede não observados para as substâncias de origem. Desta forma, o espectro do material evidencia a formação de uma nova estrutura cristalina para a amostra na região de 25 a 150 cm^{-1} . A maioria das bandas dessa região devem apresentar atribuições envolvendo as ligações de hidrogênio.

As novas ligações de hidrogênio formadas no cocrystal apresentam constantes de força diferentes daquelas apresentadas pelos constituintes de origem, deixando a nova estrutura com uma configuração diferente, onde o número de ligações de hidrogênio também exerce importância na formação do novo material. Portanto, os modos de rede relativos à vibração externa da molécula do cocrystal tornam-se importantes como auxílio na identificação desses materiais, sendo também relevantes para a caracterização de substâncias cristalinas, que apresentam polimorfos, como no caso dos compostos de partida (GLZ e TRIS) (LARKIN *et al.*, 2014). Mudanças nesta região espectral representam mudanças de fase estrutural do material.

5.3.3.2 Região de 870 a 1.900 cm^{-1}

A Figura 23 apresenta os espectros de Raman resultantes da análise das substâncias GLZ e TRIS, e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG manual e em moinho de bolas, compreendendo a região com número de onda entre 870 e 1.900 cm^{-1} .

Figura 23 - Espectros de Raman obtidos para a GLZ, a TRIS e o cocristal sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs) na região com número de onda entre 870 e 1.900 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor.

A partir do espectro Raman da GLZ observou-se a ocorrência de vários picos característicos desse antidiabético. As principais atribuições dos modos vibracionais deste API foram identificadas com base no trabalho realizado por Karakaya *et al.*, (2015) para a caracterização da GLZ no estado sólido utilizando a espectroscopia Raman. Dessa forma, a banda com pico em 1681 cm^{-1} está associada ao estiramento do grupo carbonila $\nu(\text{C}=\text{O})$; enquanto que o pico em 1602 cm^{-1} é característico do estiramento $\nu(\text{CC})$. A banda com pico em torno de 1390 cm^{-1} refere-se aos modos vibracionais de deformação $\delta(\text{HNC})$ e ao estiramento $\nu(\text{NC})$; para o pico apresentado em 1163 cm^{-1} , o modo de vibração relaciona-se ao estiramento simétrico $\nu_s(\text{SO}_2)$ conforme relatado por Nhan; Thanh (2015). Observou-se também que o pico em 1091 cm^{-1} pode estar associado aos diferentes modos internos tais como: deformação $\delta(\text{HCC})$ ou estiramentos $\nu(\text{CC})$, $\nu(\text{SO})$ e $\nu(\text{SC})$; enquanto o pico em 900 cm^{-1} está associado à torsão $\tau(\text{HCCC})$ e à deformação $\delta(\text{CCC})$ do grupo pirrol.

As principais bandas no espectro Raman na região com números de onda entre 870 e 1.900 cm^{-1} , para a molécula da GLZ obtidas experimentalmente neste trabalho e sua relação com os dados relatados em estudos realizados por Karakaya *et al.*, (2015) e Nhan; Thanh (2015) estão sumarizadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Identificação das principais frequências no espectro Raman da GLZ para a região espectral entre 870 e 1.900 cm^{-1}

Atribuições	GLZ ^a Número de onda / cm^{-1}	GLZ ^b Número de onda / cm^{-1}	Referência
$\nu(\text{C}=\text{O})$ da amida	1681	1678	Karakaya <i>et al.</i> , (2015)
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1602	1599	
$\delta(\text{HNC}); \nu(\text{NC})$	1390	1388	
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1354	1353 (IR)	Nhan; Thanh (2015)
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1163	1164 (IR)	
$\delta(\text{HCC})$	1090	1088	Karakaya <i>et al.</i> , (2015)
$\delta(\text{CCC}); \tau(\text{CCNC})$	900	899	

^a Principais bandas de absorção observadas no espectro Raman da GLZ investigada neste trabalho.

^b Principais bandas de absorção observadas no espectro Raman da GLZ conforme estudos realizados por Karakaya *et al.*, (2015) e Nhan;Thanh (2015).

Fonte: Próprio autor.

Para o espectro Raman da TRIS observou-se uma banda com pico largo e de baixa intensidade em 1589 cm^{-1} , que é atribuída à deformação do grupo amino $\delta(\text{NH}_2)$. O pico com alta intensidade presente em 1476 cm^{-1} é atribuído à deformação $\delta(\text{CH}_2)$, enquanto que as bandas em 1309 e 1260 cm^{-1} estão associadas aos modos de deformação $\delta(\text{OH})$ e estiramento $\nu(\text{CC})$, respectivamente. A banda com pico em 1162 cm^{-1} está atribuída ao modo de deformação $\delta(\text{HNC})$. Contudo, os picos presentes em 1073 , 1040 e 1022 cm^{-1} são referentes ao estiramento $\nu(\text{CO})$, enquanto que a banda em 894 cm^{-1} está associada à deformação $\delta(\text{HCC})$ (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987). A banda com pico em 917 cm^{-1} é característico do modo de deformação tipo *swing* $\rho(\text{NH}_2)$ (KHOMA *et al.*, 2014).

A Tabela 11 apresenta a relação dos principais picos no espectro Raman da TRIS experimental com os encontrados em trabalhos publicados em periódicos científicos.

Tabela 11 - Identificação de algumas frequências no espectro Raman da TRIS para a região espectral entre 870 e 1.900 cm^{-1}

Atribuições	TRIS ^a Número de onda/ cm^{-1}	TRIS ^b Número de onda/ cm^{-1}	Referência
$\delta(\text{NH}_2)$	1589	1587	Schroetter; Bougeard (1987)
$\delta(\text{CH}_2)$	1476	1474	
$\delta(\text{OH})$	1309	1306	
$\nu(\text{CC})$	1260	1259	
$\delta(\text{HNC})$	1162	1161	
$\nu(\text{CO})$	1073	1071	
$\nu(\text{CO})$	1040	1049	
$\nu(\text{CO})$	1022	1024	

$\delta(\text{HCC})$	894	896	Khoma <i>et al.</i> , (2014)
$\rho(\text{NH}_2)$	917	915	

^a Principais bandas de absorção observadas no espectro Raman da TRIS obtidas neste trabalho.

^b Principais bandas de absorção observadas no espectro Raman da TRIS em estudos realizados por Schroetter; Bougeard (1987) e Khoma *et al.*, (2014).

Fonte: Próprio autor.

O espectro Raman do cocrystal GLZ–TRIS (1:1) obtido por LAG manual e LAG em moinho de bolas apresentou diferenças significativas em relação aos espectros obtidos para a GLZ e a TRIS (setas em vermelho). As diferenças mais importantes estão indicadas no espectro do cocrystal por setas pretas (quando comparado ao espectro da GLZ) e por setas em azul (quando comparado ao espectro da TRIS). Assim, em comparação com o espectro da GLZ, na região de 870 a 1.900 cm^{-1} , as bandas espectrais do cocrystal com picos em 1451, 1388 e 1187 cm^{-1} apresentaram deslocamentos para menores números de onda (*redshift*) com mudanças de intensidade relativas. Tal fenômeno pode estar relacionado a uma diminuição de interação entre as moléculas de GLZ quando o novo material é formado. Observou-se que o pico da GLZ presente em 1163 cm^{-1} que é atribuído ao modo $\nu_s(\text{SO}_2)$, encontra-se deslocado para o número de onda 1143 cm^{-1} no espectro do cocrystal, mantendo uma banda com perfil e intensidade semelhante à do API. Entretanto, as bandas em 1606 e 930 cm^{-1} apresentaram deslocamentos para maiores números de onda (*blueshift*) sugerindo um aumento de interação das ligações C-C e CCCH na molécula da GLZ. No espectro do cocrystal verificou-se ainda a ausência de diversas bandas referentes aos modos vibracionais da GLZ (setas em preto), com destaque para os apresentados em 1680 e 1354 cm^{-1} , que são atribuídos aos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{O})$ e $\nu_{as}(\text{SO}_2)$, respectivamente. Ressalta-se que este comportamento evidencia estes grupos como sítios de interação da GLZ com a TRIS na formação do cocrystal, confirmando os resultados obtidos a partir da análise deste material por FTIR, como relatados no item 5.3.2.

Em relação ao espectro da TRIS verifica-se que o cocrystal sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs) não apresentou no seu espectro a presença das bandas em 1073, 1040, e 1022 cm^{-1} atribuídas ao estiramento $\nu(\text{CO})$ da molécula do coformador. Também não foi observada a contribuição das bandas do coformador com picos em 1476 e 1260 cm^{-1} que se encontram ausentes (ou possivelmente encobertas por modos vibracionais da molécula de GLZ) no espectro do

cocristal. Tais modificações também indicam a ligação C-O como sítio de interação da TRIS com a GLZ na estruturação do material sintetizado.

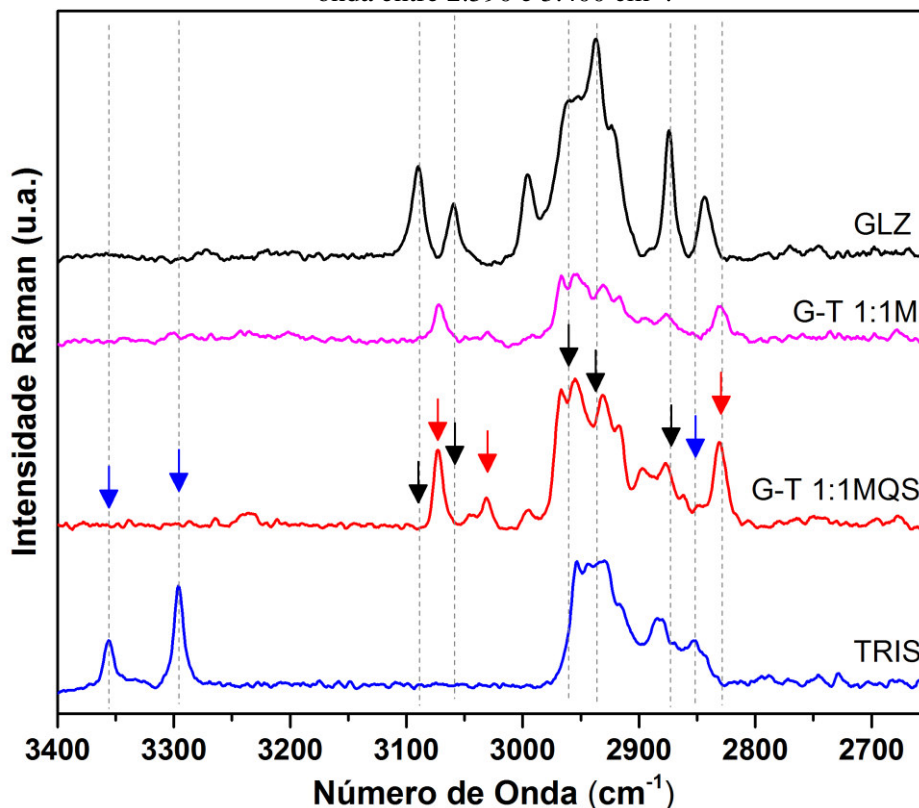
Os resultados descritos acima sugerem uma forte mudança no cocristal, quando comparado aos constituintes separadamente. Desde que nesta região as bandas são atribuídas a modos de vibração internos da molécula, tamanha mudança, quanto ao desaparecimento de modos, por exemplo, leva à conclusão de que a fase do cocristal se diferencia daquelas da GLZ e da TRIS. Pode-se inferir destes resultados que as interações intermoleculares, que dependem da natureza das unidades constituintes das moléculas, podem influenciar no posicionamento e/ou deformação das moléculas.

5.3.3.3 Região de 2.590 a 3.400 cm^{-1}

A Figura 24 apresenta os espectros de Raman resultantes da análise das substâncias GLZ e TRIS, e do cocristal GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG manual e em moinho de bolas, compreendendo a região com número de onda entre 2.590 e 3.400 cm^{-1} .

Para o espectro Raman da TRIS obtido neste estudo, observaram-se a existência das principais bandas que caracterizam este coformador, na qual apresentaram picos em números de ondas de 3356 e 3295 cm^{-1} que são atribuídas, respectivamente, aos modos de estiramento ν_{as} (NH_2) e ν_{s} (NH_2) do grupo amino, conforme relatado por Schroetter; Bougeard (1987). Em seguida, verificaram-se bandas largas e intensas na região entre os números de onda de 2951 e 2850 cm^{-1} que são associadas ao estiramento antissimétrico ν_{as} (CH_2) (EMMONS *et al.*, 2010). Ao comparar este espectro com o observado para o espectro Raman do cocristal GLZ-TRIS (1:1), nota-se que as bandas atribuídas ao grupo NH_2 não estão presentes no material (setas em azul na região com números de ondas entre 3400 e 3350 cm^{-1}), confirmando os resultados observados na análise deste material por FTIR para este grupamento. Desta forma, este comportamento indica este grupo funcional como um forte sítio de interação da TRIS com a GLZ na formação do cocristal. Do mesmo modo, observou-se no espectro do cocristal a ausência de bandas da TRIS atribuídas às ligações CH_2 com picos em 2850 cm^{-1} .

Figura 24 - Espectros de Raman obtidos para a GLZ, a TRIS e o cocristal sintetizado por LAG manual e em moinho de bolas (G-T 1:1M e G-T 1:1MQs) na região com número de onda entre 2.590 e 3.400 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor.

O espectro Raman da GLZ na região investigada apresentou bandas com intensidade Raman médias quando comparadas ao da TRIS, sendo estes modos vibracionais relacionados ao estiramento $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH})$ das ligações C-H, conforme relatado no trabalho realizado por Karakaya *et al.*, (2015). Destaca-se ainda que para a banda com pico em 2874 cm^{-1} não foi encontrada nenhuma atribuição. A Tabela 12 apresenta as bandas de espalhamento Raman experimental observada para a GLZ em comparação com aquelas relacionadas na literatura.

Na região de 2.800 a 3.400 cm^{-1} , o espectro Raman do cocristal GLZ–TRIS (1:1) obtido por LAG manual e LAG em moinho de bolas apresentou mudanças significativas em relação aos espectros obtidos para a GLZ e a TRIS. As diferenças mais importantes ocorreram em relação ao espectro da GLZ, na qual as bandas no espectro do cocristal (setas em vermelho) com picos em 3072 , 3030 e 2830 cm^{-1} apresentaram deslocamentos para menores números de onda, mantendo o mesmo perfil de intensidade observado no espectro da GLZ. Outras alterações em relação ao perfil de bandas e intensidades dos modos de $\nu(\text{CH})$ também foram identificadas (setas em preto) para o material sintetizado.

Essas alterações evidenciam uma diminuição de interação intramolecular entre as moléculas de GLZ e TRIS quando o novo material é formado, indicando que ocorreram interações intermoleculares entre os compostos de origem durante a formação do cocrystal.

É válido de nota que os desaparecimentos ou aparecimentos de bandas em uma região de modos internos denotam uma provável mudança na simetria dos sítios relacionados às unidades envolvidas em tais mudanças.

Tabela 12 - Identificação das frequências no espectro Raman da GLZ para a região espectral entre 2.590 e 3.400 cm^{-1}

Atribuições	GLZ ^a Número de onda/ cm^{-1}	GLZ ^b Número de onda/ cm^{-1}	Referência
$\nu_s(\text{CH})$	3089	3093	Karakaya <i>et al.</i> , (2015)
$\nu_{as,s}(\text{CH})$	3059	3064	
$\nu_{as,s}(\text{CH})$	2994	2999	
$\nu_{as}(\text{CH})$	2960	2957	
$\nu_s(\text{CH})$	2936	2940	
$\nu_s(\text{CH})$	2921	2920	
$\nu_s(\text{CH})$	2874	-	
$\nu_s(\text{CH})$	2843	2847	

^a Principais bandas de absorção observadas no espectro Raman da GLZ investigada neste trabalho.

^b Principais bandas de absorção observadas no espectro Raman da GLZ conforme estudos realizados por Karakaya *et al.*, (2015).

Fonte: Próprio autor.

Desta forma, a partir das análises por espectroscopia Raman para as substâncias de partida (GLZ e TRIS) e do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) foi possível verificar a formação do cocrystal. Além disso, foi possível confirmar que os principais grupos funcionais do API e coformador envolvidos na estruturação da rede cristalina deste material, provavelmente por meio de ligações de hidrogênio, são a sulfonamida (na GLZ) e grupos amino (na TRIS), o qual foi evidenciado também no estudo por FTIR.

Portanto, pelo estudo espectroscópico por FTIR e Raman do material GLZ-TRIS (1:1) sintetizado neste trabalho, pode-se confirmar a síntese de um novo cocrystal de GLZ obtido a partir da interação por ligações de hidrogênio deste API com o coformador TRIS. Em suma, esta confirmação deu-se em função das mudanças nos números de onda dos modos de vibração dos grupos carbonila e sulfonil pertencente à GLZ; e nas ligações CO e NH_2 relacionadas ao TRIS, além dos novos modos vibracionais ocorridos para o material. Também ocorreu o deslocamento das vibrações de estiramento de algumas ligações dos compostos de partida para valores de menor número de ondas, sendo este deslocamento

proporcional à intensidade da interação, com variação do perfil da banda espectral, conforme descrito por Ribeiro (2010) e Silvertein; Webster; Kiemle (2007). No entanto, ainda não foi possível determinar a estrutura cristalina do cocrystal GLZ-TRIS (1:1), estando esta etapa em fase de elaboração.

5.4 Caracterização térmica

5.4.1 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial (TG/DTG-DTA) simultânea

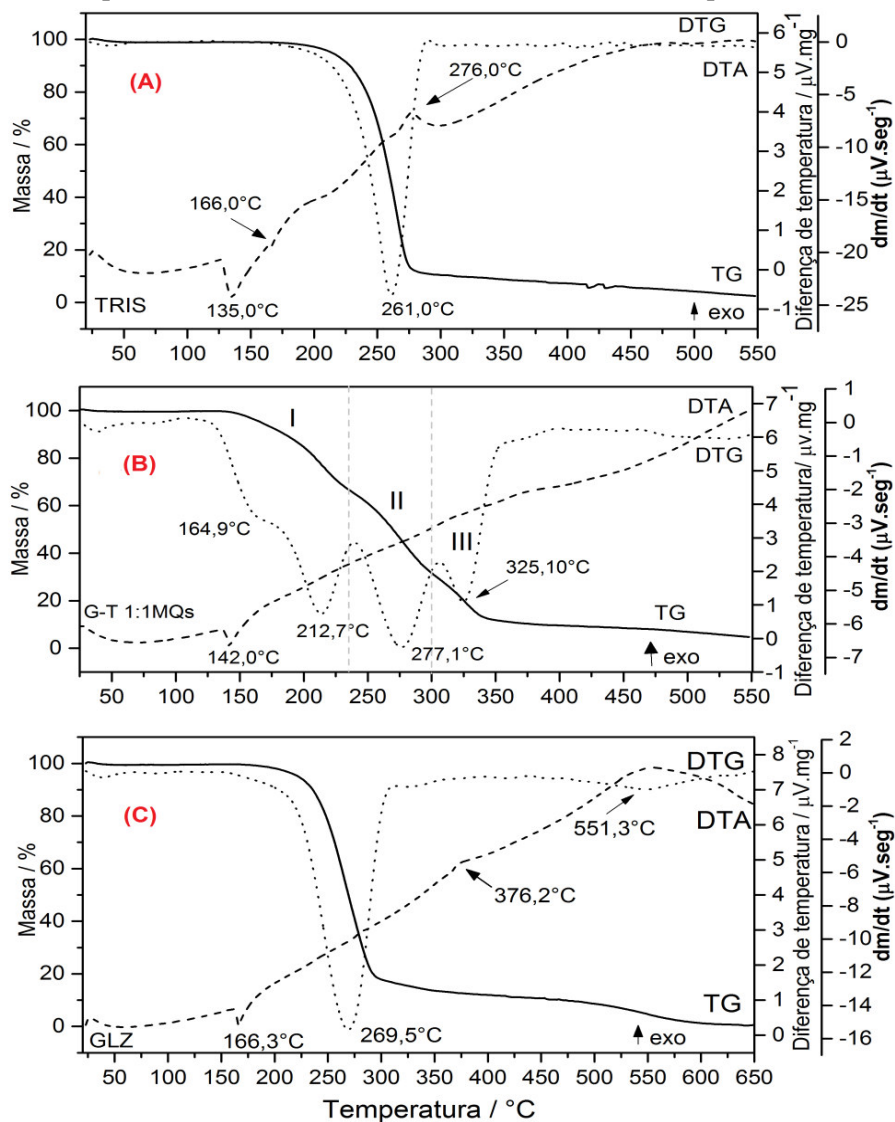
Foi realizada a caracterização térmica dos compostos de partida (GLZ e TRIS) e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) utilizando a Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e a Análise Térmica Diferencial simultânea (TG/DTG-DTA). A Figura 25 apresenta as curvas de TG/DTG-DTA para estes materiais analisados neste trabalho, cujos principais eventos térmicos (perda de massa) estão mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 - Eventos térmicos (perda de massa) observados nas curvas TG/DTG-DTA dos compostos de partida (GLZ e TRIS) e do cocrystal (G-T 1:1 MQs)

Amostra	Evento Térmico (perda de massa)	Faixa de Temperatura (°C)	Δm		Resíduo (%)
			mg	%	
GLZ	1°	175,2 – 292,1	4,2	80,2	10,6
	2°	455,3 – 614,6	0,5	9,2	
TRIS	1°	172,0 – 300,4	4,6	88,2	11,8
Cocrystal (G-T 1:1 MQs)	1°	150,2 – 200,2	1,1	21,0	7,6
	2°	200,5 – 238,7	0,6	11,8	
	3°	240,2 – 300,4	1,9	36,1	
	4°	302,5 – 375,0	1,08	21,4	

Fonte: Próprio autor.

Figura 25 - Curvas TG/DTG-DTA obtidas para a TRIS (A), para o cocristal de GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) (B) e para a GLZ (C)



Fonte: Próprio autor.

Nas curvas de TG/DTG-DTA obtidas a partir da análise da TRIS (Figura 25. A) observou-se que a degradação térmica deste coformador ocorreu em um único evento bem definido, iniciado próximo de 172,0 °C ($T_{\text{onset}} \approx 168,7$ °C) e com pico (curva DTG) em 261,0°C. Este evento mostrou uma perda de massa de 4,6 mg, equivalente a 88,2% da massa inicial (5,3 mg) com decomposição total do material após 300,0 °C. Na curva de DTA verifica-se um evento endotérmico com pico em 135,5°C; que está associado à transição de fase sólido-sólido da TRIS (α -*Ortorrômico* para γ -*Cúbico de corpo centrado*) (EILERMAN; RUDMAN, 1980). Em seguida, foi observado um segundo pico endotérmico em 166,2 °C, atribuído à fusão da TRIS; e um terceiro pico exotérmico em

276,6°C, referente à evaporação e decomposição por oxidação deste coformador como evidenciado na curva TG.

A partir das curvas de TG/DTG-DTA simultâneas da GLZ (Figura 25. C) observou-se que este API é termicamente estável até a temperatura de 175,0 °C. Assim, a sua principal variação de perda de massa ocorreu em um primeiro estágio após o evento térmico referente a sua fusão (mostrada na curva de DTA como um evento endotérmico com pico em 166,3 °C), exibindo ainda um segundo estágio de perda de massa. No primeiro evento de perda, iniciado próximo de 175,0 °C e com temperatura de pico na curva de DTG apresentado em 269,5 °C, a amostra apresentou uma perda de massa de 4,2 mg, equivalente a 80,2% da massa inicial (5,30 mg); apresentando um comportamento térmico semelhante ao observado por Moyano *et al.*, (1998). Enquanto que o segundo evento de perda de massa da GLZ analisada neste trabalho, iniciado em aproximadamente 455°C, com temperatura de pico na curva de DTG em 551,3°C pode estar relacionado com a atmosfera de ar (oxidante) utilizada neste estudo, resultando em processos de evaporação e degradação por oxidação da GLZ, como mostrado na curva de DTA.

Ao analisar a caracterização por TG/DTG-DTA do cocristal GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) verifica-se que os dados apresentados na Figura 25(B) mostram quatro eventos de perda de massa. Os dois primeiros eventos estão localizados na região I, no qual o primeiro evento ocorreu para a faixa de temperatura de 150,0 °C (T_{onset}) a 200,0 °C (T_{endset}) com uma perda de massa de 1,1 mg (equivalente a 21,0% da massa inicial de 5,2 mg). Enquanto que o segundo evento possui uma temperatura $T_{\text{onset}} = 200,0$ °C e $T_{\text{endset}} = 240,0$ °C com perda de massa de 0,6 mg (equivalente a 12,0% da massa inicial). As curvas DTG confirmam estes eventos apresentando picos de perda de massa nas temperaturas de 165 e 212,70 °C, respectivamente. O terceiro evento de perda de massa (II) iniciou-se em $T_{\text{onset}} = 240,0$ °C, seguindo até temperatura de 300,0 °C resultando em uma perda de massa de 1,9 mg, correspondente a 36,1% da massa inicial.

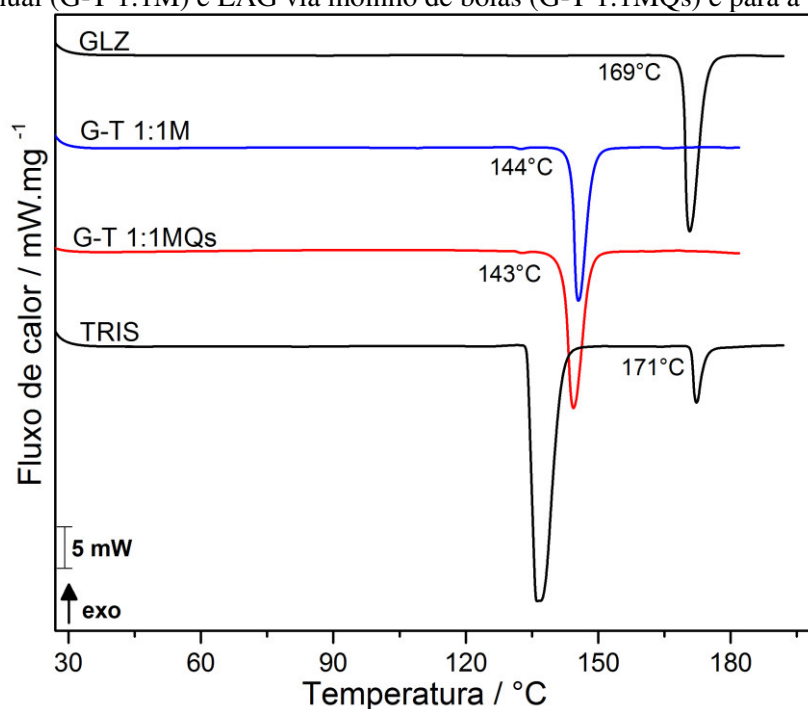
Este penúltimo evento pode ser mais bem observado na curva de DTG que apresentou um pico de perda de massa em 277,1°C. O quarto estágio de perda de massa ocorreu na temperatura $T_{\text{onset}} = 300,0$ °C, finalizando em 375,0 °C com uma perda de 1,1 mg, equivalente a 21% da massa inicial. Para este evento, a curva DTG apresentou um pico endotérmico em 325,1 °C. Analisando a curva DTA, observou-se a presença de um evento endotérmico com pico em 142,2°C que está relacionado com a fusão do cocristal

sintetizado neste estudo. Assim, a partir desta análise verifica-se que o cocrystal apresentou uma estabilidade inferior aos compostos de origem, indicando que este material poderá ser mais solúvel.

5.4.2 Caracterização Térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Foi realizada a caracterização térmica dos compostos de partida (GLZ e TRIS) e do cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG manual (G-T 1:1M) e LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) utilizando a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura 26 apresenta as curvas de DSC para estes materiais, onde estão indicadas as temperaturas onset das transições, cujos principais parâmetros termodinâmicos observados (propriedades termoanalíticas) estão sumarizados na Tabela 14.

Figura 26 - Curvas de DSC obtidas para a GLZ, para o cocrystal GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG manual (G-T 1:1M) e LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) e para a TRIS



Fonte: Próprio autor.

Tabela 14 - Parâmetros termodinâmicos (propriedades termoanalíticas) observados nas curvas DSC dos compostos de partida (GLZ e TRIS) e do cocristal sintetizado por LAG manual (G-T 1:1M) e LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs)

Amostra	Transições (Eventos endotérmicos)	Temperaturas (°C)			ΔH (J g ⁻¹)
		On set	Pico	End set	
GLZ	1 ^a	169,3	170,7	174,2	183,4
TRIS	1 ^a	134,0	136,0	141,3	452,2
	2 ^a	171,1	172,2	174,0	42,1
G-T 1:1 MQs	1 ^a	143,0	144,4	148,0	199,6
G-T 1:1 M	1 ^a	144,0	145,5	148,5	177,1

Fonte: Próprio autor.

Para os compostos de partida, a GLZ apresentou um evento endotérmico com $T_{\text{onset}} = 169$ °C, $\Delta H_{\text{fus}} = 183$ J g⁻¹ e pico em 171°C, sendo este evento característico do processo de fusão da substância, e está de acordo com o estudo realizado por Winters *et al.*, (1994). Para a TRIS ocorreram dois eventos endotérmicos, no qual o primeiro evento com $T_{\text{onset}} = 134$ °C e $\Delta H_{\text{s-s}} = 452$ J g⁻¹ corresponde à transição de fase sólido-sólido deste componente; seguida do evento com $T_{\text{onset}} = 171$ °C e temperatura de pico em 172°C, característico do seu processo de fusão conforme relatado por Chien *et al.*, (2010). O valor de ΔH foi medido pela integração da área do pico endotérmico e se refere ao calor latente de fusão (ΔH_{fus}) da substância, consistindo na energia necessária para elevar o estado de agitação molecular que leva o composto cristalino no estado sólido para o estado líquido (GIRON, 2012).

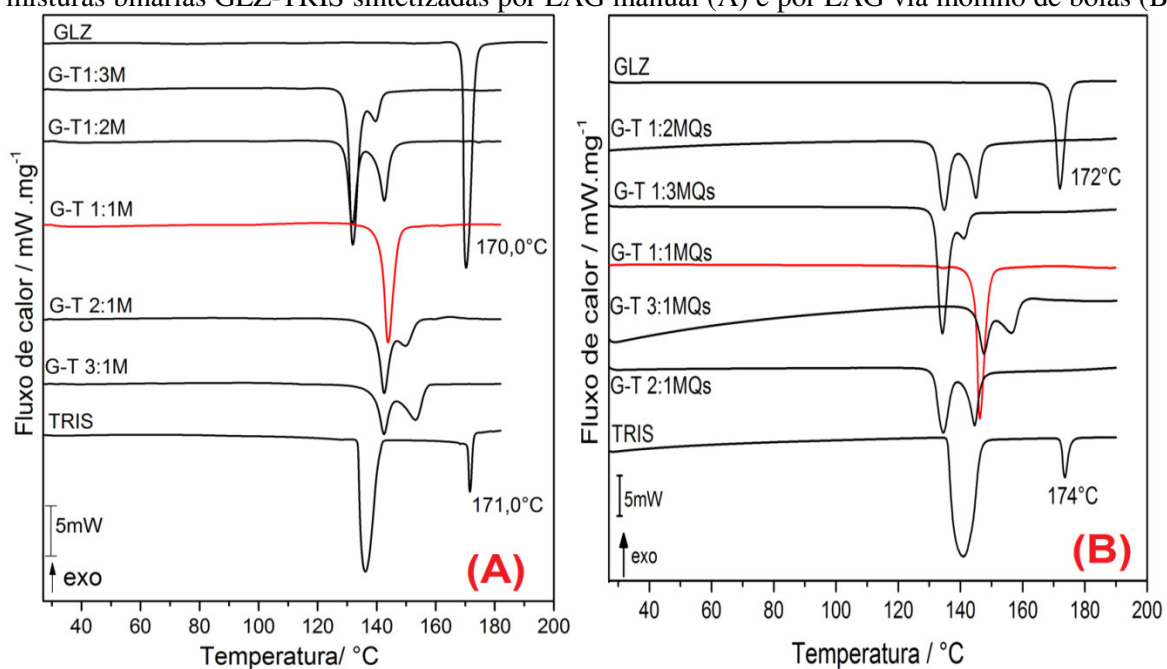
Observou-se a partir da comparação das curvas DSC dos compostos de partida (GLZ e TRIS) com aquelas obtidas para o cocristal GLZ-TRIS (1:1) sintetizado pelas metodologias empregadas neste estudo, que o material G-T 1:1M e G-T 1:1MQs apresentaram um único evento endotérmico correspondente à fusão destes. Esta transição de fase ocorreu entre as temperaturas de 143 e 146°C, sendo uma faixa de temperatura significativamente diferente daquelas observadas para os compostos de partida. Este ponto de fusão do cocristal ocorrido em temperaturas inferiores às temperaturas de fusão ocorridas para as substâncias iniciais mostra ser característico de um novo material. Deste modo, as características desta transição confirma termicamente a formação do cocristal de GLZ a partir de sua interação com o coformador TRIS, indicando que este material poderá apresentar aumento na solubilidade quando comparado ao API original, haja vista que uma

temperatura de fusão menor pode evidenciar a existência de forças de ligação fracas que contribuem para uma interação mais forte com moléculas de água.

5.4.2.1 Construção do diagrama de fases binário e caracterização das misturas por DSC

A fim de confirmar a estequiometria do cocrystal de GLZ-TRIS sintetizado neste trabalho por LAG manual (G-T 1:1M) e por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs), foram preparadas, conforme as metodologias utilizadas para a síntese do cocrystal, misturas binárias com diferentes razões molares dos compostos formadores. Estas misturas foram selecionadas de acordo com o diagrama de fases teórico do sistema GLZ-TRIS, conforme apresentado na Tabela 6. Assim, estas misturas foram analisadas por DSC e os resultados encontram-se na Figura 27; sendo os parâmetros térmicos e temperaturas de fusão para as composições molares investigadas apresentados na Tabela 15.

Figura 27 - Curvas DSC obtidas para os compostos de partida (GLZ e TRIS) e para as diferentes misturas binárias GLZ-TRIS sintetizadas por LAG manual (A) e por LAG via moinho de bolas (B)



Fonte: Próprio autor.

Tabela 15 - Temperaturas de fusão para as misturas binárias compostas por GLZ e TRIS submetidas aos procedimentos experimentais empregados para a síntese do cocrystal

Amostra	Transições (Eventos endotérmicos)	Temperaturas (°C)	
		On set	Pico
G-T 1:3 M	1 ^a	129,8	131,5
	2 ^a	136,7	138,5
G-T 1:2 M	1 ^a	129,7	131,4
	2 ^a	139,2	142,3
G-T 1:1 M	1^a	141,6	144,0
G-T 2:1 M	1 ^a	137,1	140,2
	2 ^a	146,6	150,3
G-T 3:1 M	1 ^a	137,2	140,3
	2 ^a	148,3	152,8
G-T 1:3 MQs	1 ^a	131,7	134,2
	2 ^a	139,1	141,3
G-T 1:2 MQs	1 ^a	132,0	134,7
	2 ^a	142,0	145,1
G-T 1:1 MQs	1^a	144,0	146,2
G-T 2:1 MQs	1 ^a	131,5	143,4
	2 ^a	141,6	144,5
G-T 3:1 MQs	1 ^a	145,0	147,6
	2 ^a	152,0	156,6

Fonte: Próprio autor.

Partindo-se de uma análise prévia das curvas de DSC de cada proporção molar das misturas binárias de GLZ e TRIS investigadas neste estudo e correlacionando com os dados sumarizados na Tabela 15, observou-se a ocorrência de um único pico endotérmico bem definido nas amostras com proporções equimolares G-T 1:1M e G-T 1:1MQs. Dessa forma, pode-se inferir que esta é a provável composição molar com a estequiometria mais favorável para a formação do cocrystal de GLZ com a TRIS. Enquanto que as curvas DSC das demais amostras apresentaram perfis típicos da formação de misturas, exibindo as temperaturas de *sólidus* e *líquidus* em eventos distintos.

Para confirmar a relação estequiométrica da formação deste cocrystal, com o auxílio da equação adaptada de Schröder-Van Laar (Equação 2 descrita no item 3.3) foram obtidos os dados (Quadro 2) necessários para a elaboração do diagrama de fases binário teórico-experimental para as misturas de GLZ com TRIS investigadas nesta pesquisa (Figura 28 (a)). Para fins de comparação, as Figuras 28 (b) e (c) mostram diagramas de fases binários

(experimentais) para um cocristal e uma mistura eutética, respectivamente, obtidos em estudos realizados por Cherukuvada; Row (2014).

Por meio desse diagrama foi avaliado o comportamento térmico a partir dos resultados dos pontos de fusão observados nas análises por DSC de cada mistura obtida de acordo com as referidas composições molares (Tabela 6). De acordo Cherukuvada; Row, (2014), avaliando-se o diagrama de fases binário teórico-experimental é possível estabelecer simultaneamente uma dada combinação para uma mistura eutética e excluir, ou não, a possibilidade de formação de cocristal (também numa razão estequiométrica diferente). Assim, a Figura 28 (a) mostra a composição teórica eutética para as misturas de GLZ-TRIS sendo indicada pelo cruzamento das linhas tracejada no diagrama. Dessa forma, é possível observar que a composição eutética teórica em termos de fração molar e de temperatura de fusão foi de 0,16 X_{GLZ} e 102°C, respectivamente, para o cocristal G-T 1:1MQs.

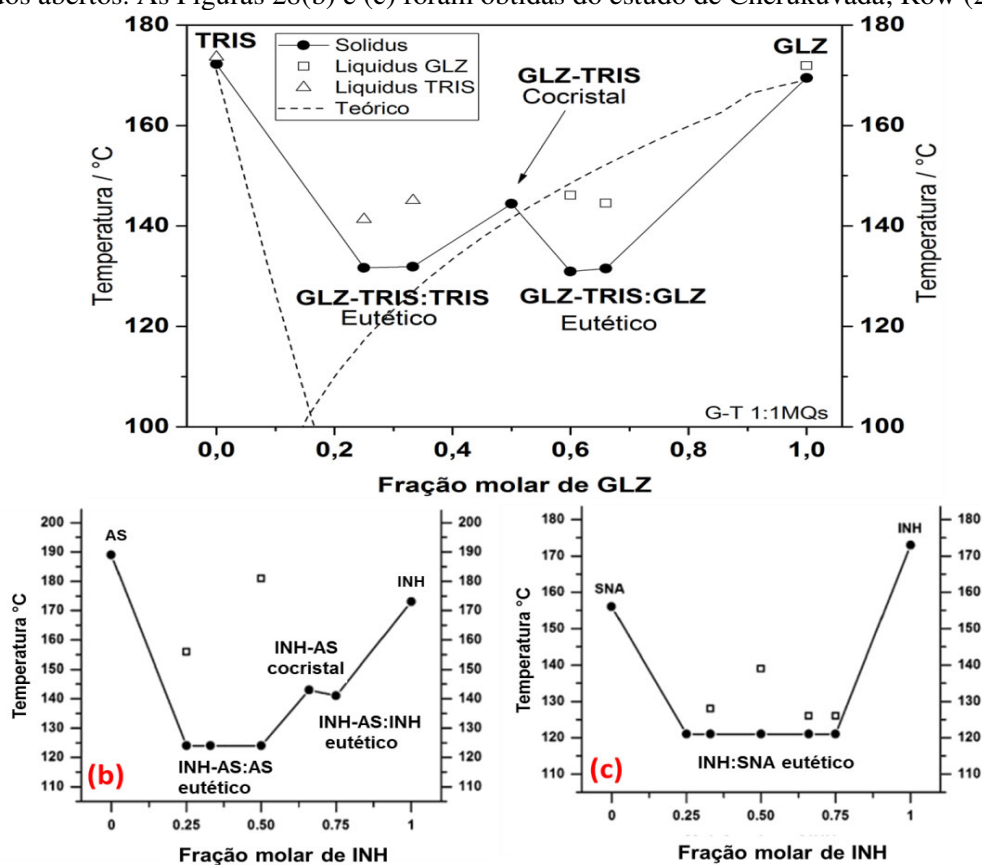
Verificou-se também que o cocristal de GLZ-TRIS (1:1) ou 0,5 X_{GLZ} , em termos de fração molar, apresentou temperatura $T_{onset} \approx 144$ °C para a metodologia LAG em moinho de bolas, que difere significativamente da composição eutética teórica e encontra-se em um patamar de fusão diferentes dos demais sistemas. Na prática, a interpretação de um diagrama de fases de um eutético assume a forma característica de um “V”, enquanto a ocorrência de um cocristal apresenta a forma característica de “W” (CHOW *et al.*, 2012; HABGOOD *et al.*, 2009). Portanto, é possível concluir que no sistema estudado houve a formação do cocristal na razão molar GLZ-TRIS 1:1, o qual pode ser comprovado ao comparar-se aos apresentados nas Figuras 28 (b) e (c).

Quadro 2 – Cálculos das temperaturas de fusão teóricas para cada fração molar x para as misturas binárias de GLZ e TRIS investigadas neste estudo

Equação Adaptada de Schröder-Van Laar	Vizinhança da GLZ		Vizinhança da TRIS		
	Composto puro A		Composto puro B		
$= \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \ln(x)}{\Delta_{fus}H} \right)^{-1}$ $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$	$\Delta H_{fus} = 44646,8 \text{ J mol}^{-1}$		$\Delta H_{fus} = 3524,38 \text{ J mol}^{-1}$		
	$T_{fus} = 442,63 \text{ K}$		$T_{fus} = 445,37 \text{ K}$		
	x_A	$T_x / ^\circ\text{C}$	x_A	$x_B = (1-x_A)$	$T_x / ^\circ\text{C}$
	1,0000	169,7	0,0000	1,000	172,2
	0,9550	167,8	0,0050	0,995	169,9
	0,9050	165,9	0,0850	0,915	134,2
	0,8550	163,8	0,1050	0,895	125,7
0,8050	161,7	0,1550	0,845	105,3	
0,7550	159,5	0,2050	0,795	85,7	

0,7050	157,1	0,2550	0,745	67,0
0,6550	154,6	0,3050	0,695	49,1
0,6050	151,9	0,3550	0,645	31,8
0,5550	149,0	0,4050	0,595	15,0
0,5050	145,9	0,4550	0,545	-1,2
0,4550	142,5	0,5050	0,495	-17,0
0,4050	138,8	0,5550	0,445	-32,5
0,3550	134,7	0,6050	0,395	-47,7
0,3050	130,0	0,6550	0,345	-62,9
0,2550	124,7	0,7050	0,295	-78,0
0,2050	118,3	0,7550	0,245	-93,4
0,1550	110,5	0,8050	0,195	-109,3
0,1050	100,1	0,8550	0,145	-126,1
0,0850	94,7	0,9050	0,095	-144,9
0,0050	34,9	0,9550	0,045	-168,5

Figura 28 - (a) Diagrama de fases binário teórico e experimental para o cocrystal GLZ-TRIS, (b) diagrama de fases para o sistema isoniazida-ácido succínico (INH:AS) mostrando a forma “W” padrão de um cocrystal e (c) diagrama de fases para o sistema isoniazida-ácido succínico (INH:SNA) mostrando a forma “V” padrão característica de uma mistura eutética. Para (b) e (c) os pontos (temperaturas) *solidus* são mostrados como círculos cheios e os pontos de *líquidus* como quadrados abertos. As Figuras 28(b) e (c) foram obtidas do estudo de Cherukuvada; Row (2014).



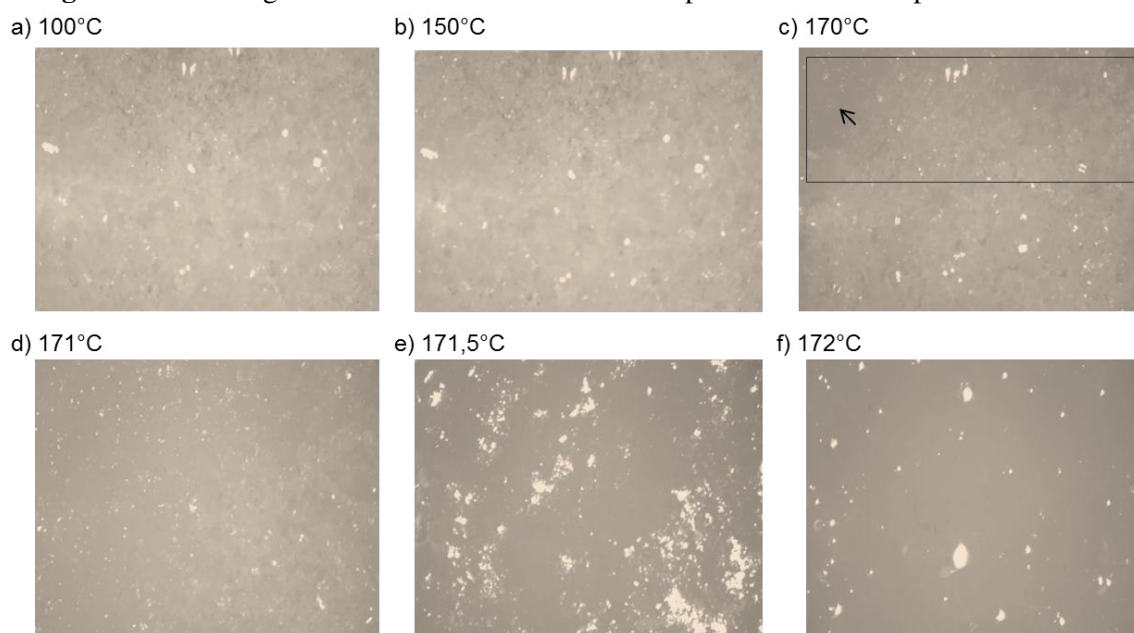
Fonte: Figura 28 (a) - Próprio autor.

5.4.2.2 DSC fotovisual

A programação das razões de aquecimento para captura das figuras através do DSC acoplado ao sistema fotovisual, foi feita com base nas curvas calorimétricas. Os eventos de transições de fases, ocorridos nas substâncias de partida, e no cocrystal sintetizado por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) foram todos comprovados por meio desta análise. A Figura 29 apresenta as imagens da análise por DSC fotovisual para a GLZ.

Observa-se que até a temperatura de 150 °C, a GLZ não apresenta nenhuma modificação em seu estado físico. Na temperatura de 170 °C nota-se as primeiras alterações no aspecto físico da amostra, indicando o início do processo de fusão para alguns cristais (destaque em vermelho). Em 171°C a amostra está quase completamente fundida, sendo esta a temperatura onde ocorre o nível mais alto do processo de transição, como exibido na imagem (e). A fusão completa da substância foi verificada visualmente na temperatura de 172,0°C, confirmando os dados obtidos nas curvas DSC.

Figura 29 – Imagens da GLZ em diferentes temperaturas obtidas por DSC fotovisual.

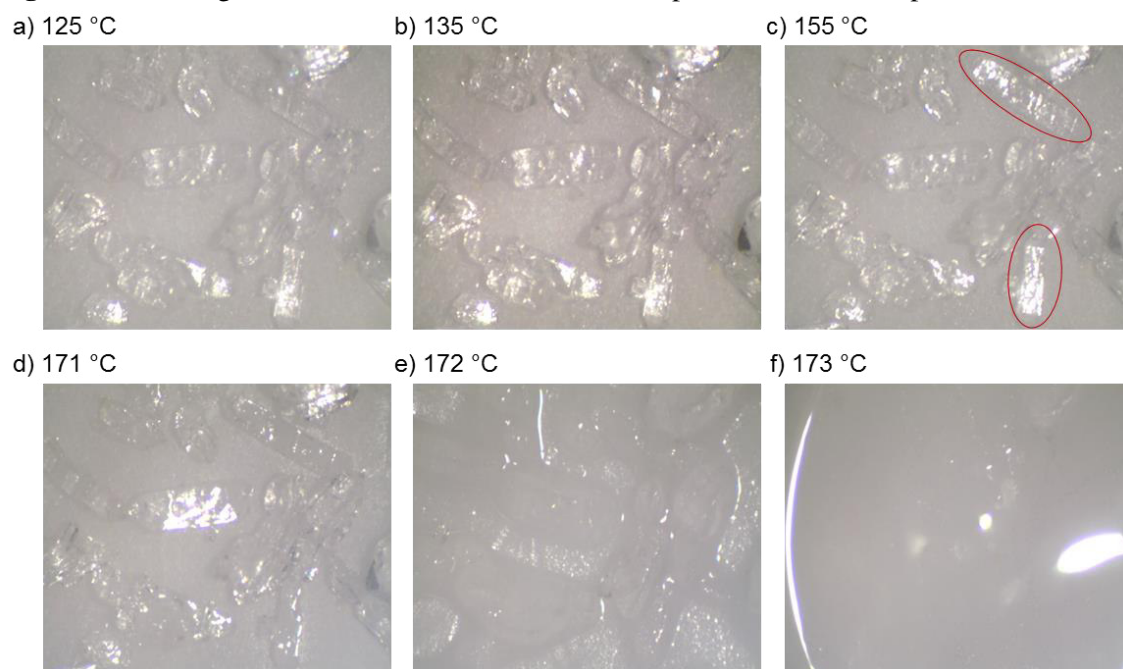


Fonte: Próprio autor.

A não exatidão nas temperaturas observadas para o DSC fotovisual, comparadas às obtidas nas curvas DSC, tanto para a GLZ como para os demais materiais analisados neste estudo podem estar relacionados a diversos fatores experimentais tais como a realização do tratamento térmico com o cadinho aberto (a fim de obter as imagens); e não afetam a

análise proposta. As imagens do DSC fotovisual para a TRIS estão apresentadas na Figura 30.

Figura 30– Imagens da TRIS em diferentes temperaturas obtidas por DSC fotovisual

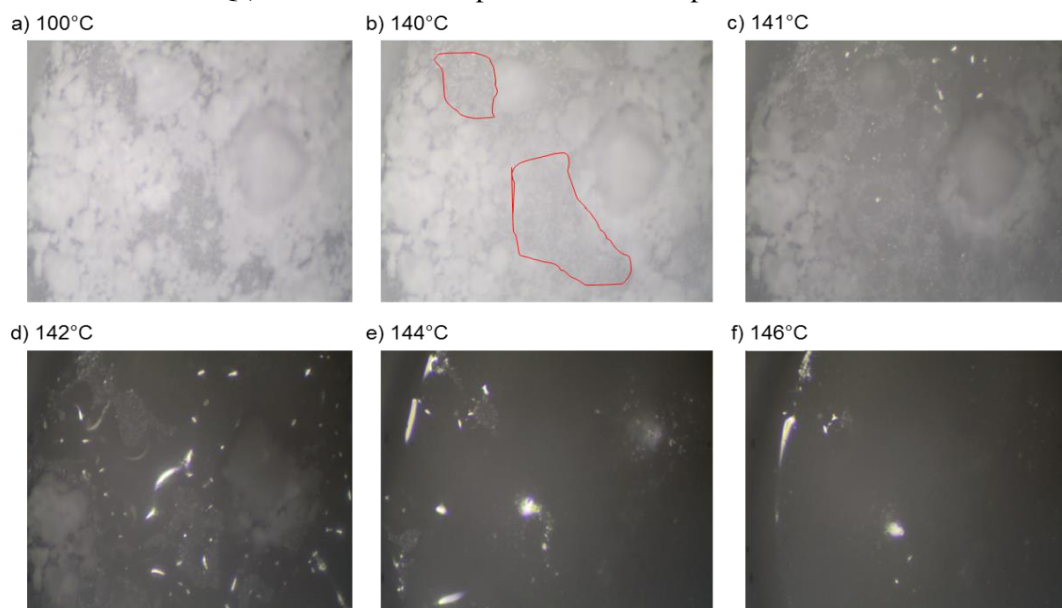


Fonte: Próprio autor.

Como observado nas curvas experimentais de DSC, e relatado no estudo de Chien *et al.*, (2010), este coformador apresenta um evento endotérmico com pico intenso próximo a temperatura $T_{onset} = 136 \text{ °C}$ e $\Delta H_{s-s} = 300 \text{ J g}^{-1}$ decorrente de uma transição de fase sólido-sólido, passando da fase cristalina (ortorrômbico) para uma fase cúbica de corpo centrado, de acordo com estudos realizados por Eilerman e Rudman (1980). Nas imagens do DSC fotovisual esse evento é confirmado ao se verificar que na temperatura de 155 °C o composto continua no estado sólido. Observando com mais atenção, nota-se que nessa temperatura, ocorre um brilho a mais, em alguns cristais (detalhe nos círculos), quando comparados com os da imagem na temperatura de 135 °C , sendo este brilho resultado de um imediato deslocamento de posição da amostra no momento em que a TRIS sofreu a transição. Na temperatura de 171 °C iniciou-se o processo de fusão da amostra, no qual resultou o aspecto parcialmente líquido ocorrido em 172 °C ; posteriormente, constatou-se visualmente a fusão completa da amostra em 173 °C .

A análise por DSC fotovisual para o cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) obtido por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) é apresentada na Figura 31.

Figura 31- Imagens do cocrystal GLZ-TRIS sintetizado por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) em diferentes temperaturas, obtidas por DSC fotovisual



Fonte: Próprio autor.

As imagens da Figura 31 evidenciam que somente a partir da temperatura de 140 °C, o cocrystal G-T 1:1 MQs começou a apresentar mudanças visualmente significativas, com um moderado preenchimento de espaços anteriormente “vazios”, presumindo o início do processo de fusão deste material. Observa-se que, logo em seguida a transição de fase é intensificada nas temperaturas de 142°C (onde se verifica a fase líquida para diversos cristais) até 144 °C. Na Figura 31(f), constata-se que o cocrystal está totalmente líquido em 146 °C, finalizando o processo de fusão.

5.4.2.3 DSC cíclico

Para se verificar a reversibilidade dos eventos térmicos, as amostras de GLZ e TRIS e o cocrystal sintetizado por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) foram analisados por DSC, sendo submetidos a uma programação cíclica de aquecimento-resfriamento-aquecimento. As amostras foram aquecidas em cadinho de alumínio hermeticamente fechado e os parâmetros utilizados encontram na Tabela 16.

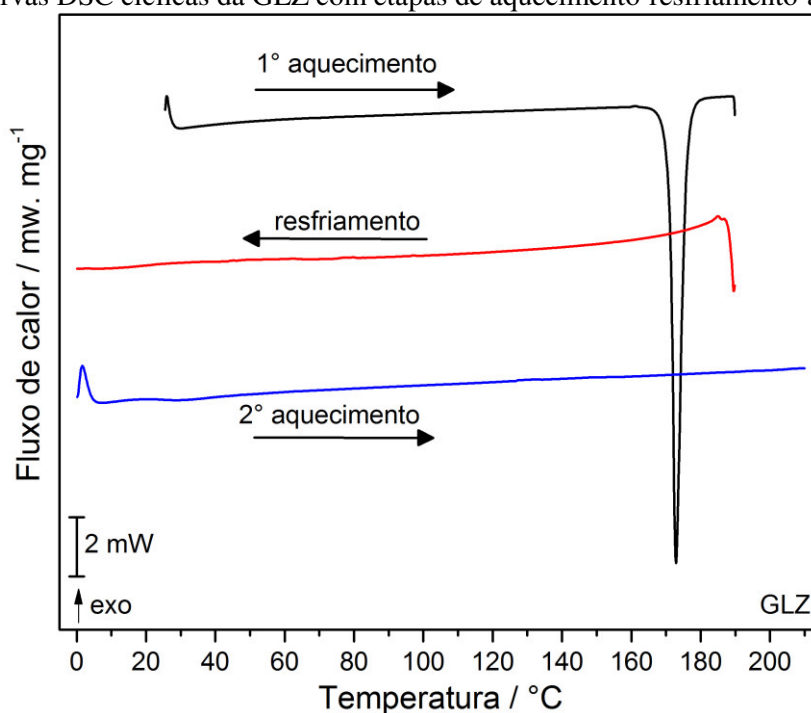
Tabela 16 - Parâmetros utilizados no DSC cíclico de aquecimento das amostras GLZ, TRIS e cocristal G-T 1:1MQs

Etapa	β ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$)	Intervalo de aquecimento ($^{\circ}\text{C}$)	Atmosfera	Fluxo de gás (mL min^{-1})
1° aquecimento	10	25-190	Ar	50
Resfriamento	-10	190-0	Ar	50
2° aquecimento	10	0-210 (GLZ) 0-190 (TRIS) 0-210 (cocristal)	Ar	50

Fonte: Próprio autor.

Na Figura 32 são apresentados os resultados obtidos para a GLZ destacando-se cada uma das etapas do ciclo, onde se pode observar nas curvas DSC cíclicas eventos bem definidos. Durante o primeiro aquecimento, um evento endotérmico com temperatura $T_{\text{onset}} = 171$ $^{\circ}\text{C}$ confirma o processo de fusão da GLZ, destacando-se que a agudez do pico observado sugere elevado grau de pureza e cristalinidade da amostra.

Figura 32- Curvas DSC cíclicas da GLZ com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento



Fonte: Próprio autor.

Durante o processo de resfriamento não foi observado nenhum evento exotérmico referente a uma possível recristalização da GLZ, indicando que o material assumiu totalmente a forma amorfa, podendo está associado ao processo de polimerização. Esse

evento pode ser comprovado na segunda curva de aquecimento do método, no qual se observa a ausência do evento endotérmico (característico da fusão dos cristais de GLZ) na última etapa do processo. A Tabela 17 apresenta os dados termodinâmicos obtidos nessa análise.

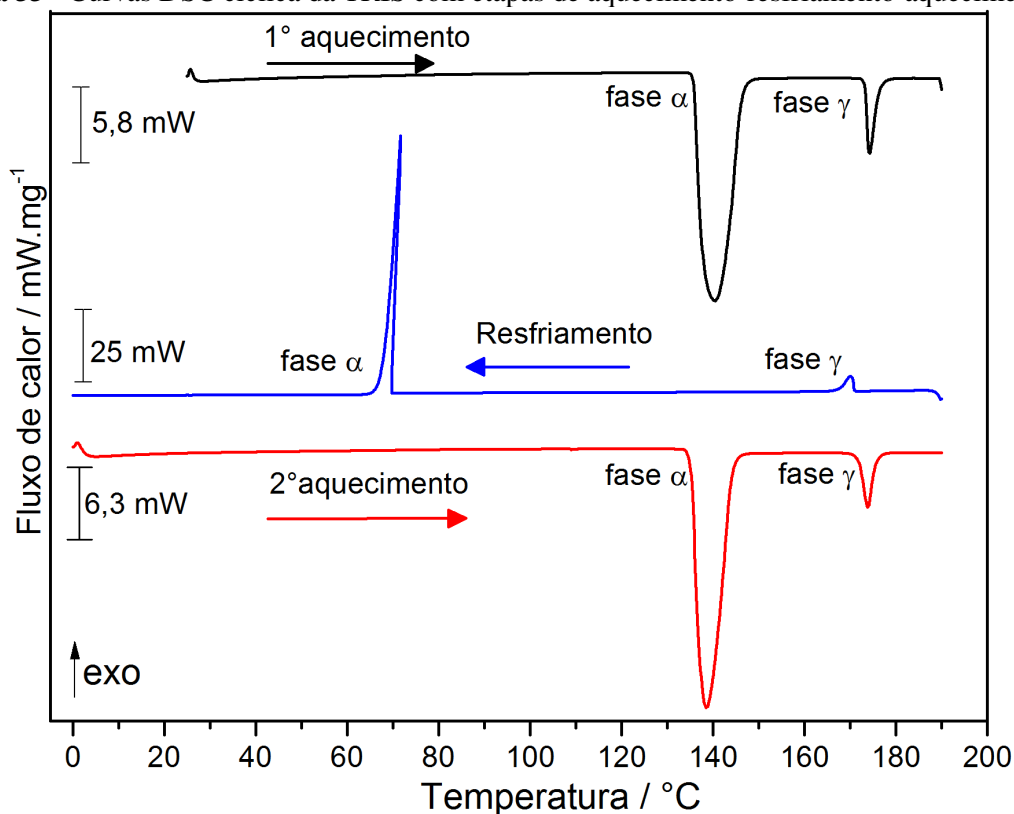
Tabela 17 - Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica da GLZ utilizada neste trabalho

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1º aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	171,0
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	173,0
		$T_{\text{endset}} / ^\circ\text{C}$	175,7
		$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	-131,4
Resfriamento	Polimerização	-	-
2º aquecimento	Polimerização	-	-

Fonte: Próprio autor.

As curvas DSC cíclica para a TRIS estão apresentadas na Figura 33. Durante o primeiro aquecimento, um evento endotérmico de grande intensidade pode ser observado na temperatura $T_{\text{onset}} = 136 ^\circ\text{C}$, seguido de um segundo evento endotérmico de menor intensidade em $T_{\text{onset}} = 173 ^\circ\text{C}$. Esses eventos são, respectivamente, atribuídos à transição de fase cristalina sólido-sólido e à fusão da TRIS, como já mencionados anteriormente.

Figura 33 - Curvas DSC cíclica da TRIS com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento



Fonte: Próprio autor.

A relação de estabilidade entre um par de polimorfos pode ser categorizada como *monotrópica* ou *enantiotrópica*, e o ponto e calor de fusão determinados por DSC, são fundamentais quando se tenta caracterizar materiais com essas propriedades (GIRON, 1995; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Esse comportamento da TRIS classifica-se como enantiotrópico, pois esses sistemas apresentam um polimorfo estável abaixo de uma temperatura de transição, no caso $T_{\text{onset}} = 136 \text{ } ^\circ\text{C}$, enquanto que outro polimorfo é estável acima da mesma. Além disso, observa-se que a transição cristalina se encontra abaixo do ponto de fusão da TRIS, sendo o sistema caracterizado pela reversibilidade entre as fases, como observado na curva de resfriamento.

Durante o resfriamento pode-se observar que a TRIS apresentou um perfil com as transições de fase sólidas facilmente observadas no primeiro aquecimento. O surgimento de um pico exotérmico de menor intensidade em $T_{\text{onset}} = 171 \text{ } ^\circ\text{C}$ é atribuído à etapa de cristalização da forma γ da TRIS. A energia nesse processo se refere ao rearranjo das moléculas da fase líquida, que perdem energia e se acomodam no estado sólido. Um segundo pico, exotérmico e agudo com $T_{\text{onset}} = 70 \text{ } ^\circ\text{C}$ é atribuído à transição de fase sólido-

sólido ($\gamma \rightarrow \alpha$) da TRIS, confirmando a reversibilidade do processo ocorrido no primeiro aquecimento.

Observa-se que durante o 2º aquecimento ocorre novamente um evento endotérmico intenso em temperatura $T_{onset} = 135 \text{ }^\circ\text{C}$ seguido de outro com menor intensidade em temperatura $T_{onset} = 172 \text{ }^\circ\text{C}$ relativos à transição cristalina e fusão respectivamente, indicando que a substância após a fusão e resfriamento recuperou suas propriedades iniciais. O fato dos valores de entalpia e temperaturas T_{onset} e T_{endset} da TRIS serem muito próximos no primeiro e no segundo aquecimento sugere um alto grau de cristalização. Os dados termodinâmicos obtidos nessa análise encontram-se na Tabela 18.

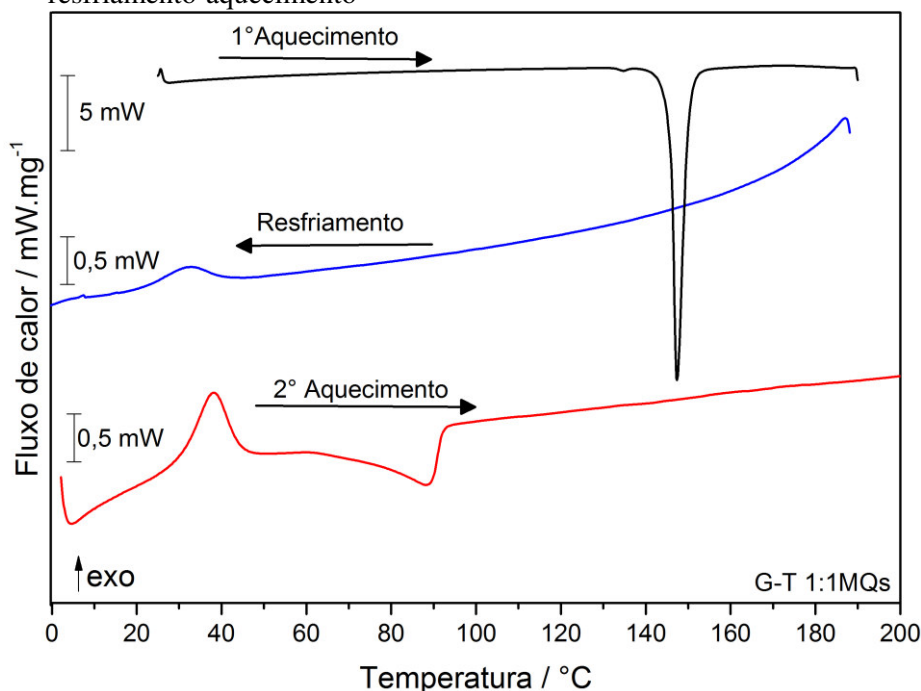
Tabela 18 - Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica da TRIS utilizada neste trabalho

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1º aquecimento	Transição cristalina ($\alpha \rightarrow \gamma$)	$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	135,7
		$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	140,5
		$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	146,2
		$\Delta H_{s-s} / \text{J g}^{-1}$	-302,1
Fusão		$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	173,1
		$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	174,2
		$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	176,4
		$\Delta H_{fusão} / \text{J g}^{-1}$	-28,6
Resfriamento	Cristalização (fase γ)	$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	171,1
		$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	170,1
		$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	167,6
		$\Delta H_{crist} / \text{J g}^{-1}$	26,7
Transição cristalina ($\gamma \rightarrow \alpha$)		$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	69,7
		$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	71,6
		$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	68,1
		$\Delta H_{crist} / \text{J g}^{-1}$	218,7
2º aquecimento	Transição cristalina ($\alpha \rightarrow \gamma$)	$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	135,1
		$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	138,5
		$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	144,2
		$\Delta H_{s-s} / \text{J g}^{-1}$	-295,8
Fusão		$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	171,7
		$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	173,8
		$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	175,7
		$\Delta H_{fusão} / \text{J g}^{-1}$	-27,6

Fonte: Próprio autor.

As curvas DSC cíclica para o cocrystal G-T 1:1MQs são apresentadas na Figura 34. Observa-se durante o primeiro aquecimento um evento endotérmico referente à fusão do cocrystal observado na temperatura $T_{onset} = 146,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Figura 34 - Curvas DSC cíclica do cocristal G-T 1:1MQs com as etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento



Fonte: Próprio autor.

No resfriamento do cocristal observa-se um evento exotérmico em $T_{onset} = 41,5^{\circ}\text{C}$, que pode estar associado à solidificação ou cristalização de parte da amostra. A elucidação das transformações que ocorrem após o evento de fusão nos cocristais ainda não está bem definida na literatura, mas é provável que após o processo de fusão, a rede cristalina da amostra seja alterada significativamente, contribuindo para a existência de novas características ou para o processo de decomposição da amostra.

A alteração na rede cristalina do cocristal G-T 1:1MQs após a transição de fusão pode ser verificada, a partir dos dados obtidos no segundo aquecimento do composto, onde se observa que não ocorreu a repetição do ponto de fusão do cocristal na temperatura pré-determinada, resultando, no entanto, na existência de dois eventos (exotérmico seguido de um endotérmico). Nesta etapa o surgimento do evento exotérmico com $T_{onset} = 30,0^{\circ}\text{C}$ pode estar associado ao evento de cristalização/solidificação exibido durante o resfriamento. Em seguida, a amostra apresentou largo evento endotérmico com $T_{onset} = 72,1^{\circ}\text{C}$, possivelmente associado à fusão do material. A Tabela 19 apresenta um resumo dos dados termodinâmicos observados para a curva DSC cíclica do cocristal.

Tabela 19 - Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica do cocrystal G-T 1:1 MQs

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1º aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	145,6
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	147,4
		$T_{\text{endset}} / ^\circ\text{C}$	150,1
		$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	-147,0
Resfriamento	Solidificação/cristalização	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	41,5
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	32,0
		$T_{\text{endset}} / ^\circ\text{C}$	21,2
		$\Delta H_{\text{crist}} / \text{J g}^{-1}$	5,4
2º aquecimento	Cristalização/solidificação	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	30,0
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	38,0
		$T_{\text{endset}} / ^\circ\text{C}$	44,8
		$\Delta H_{\text{crist}} / \text{J g}^{-1}$	18,1
	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	72,1
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	88,5
	$T_{\text{endset}} / ^\circ\text{C}$	92,0	
	$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	-16,0	

Fonte: Próprio autor.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Nesta pesquisa realizou-se a investigação da síntese de um novo cocrystal de GLZ com o coformador TRIS utilizando a técnica de moagem mecanoquímica. O novo cocrystal de GLZ com TRIS foi obtido com sucesso a partir da metodologia de moagem líquido-assistida por solvente via moinho de bolas e via LAG manual. O método por LAG via manual favoreceu a formação do cocrystal de forma simples, econômica e em menor tempo, enquanto o método por LAG em moinho de bolas permitiu a síntese do cocrystal com maior confiabilidade. Portanto, pode-se observar que esta técnica apresentou boas vantagens tanto em relação ao tempo de produção quanto na promoção da química verde, por utilizar pequenas quantidades de solvente em ambas às metodologias.

O cocrystal obtido por LAG via moinho de bolas (G-T 1:1MQs) foi caracterizado por DRXP, FTIR, Raman, TG/DTG-DTA, DSC, e DSC fotovisual. Os espectros de DRXP evidenciou um novo arranjo cristalino, confirmando a formação de uma nova fase. A partir da análise por FTIR e Raman observou-se que o grupo sulfonil e carbonila (pertencente à GLZ), e hidroxila (pertencente ao TRIS) são os grupos moleculares envolvidos na

interação do cocrystal GLZ-TRIS (1:1). As análises térmicas (TG/DTG-DTA e DSC) revelaram que o cocrystal apresentou boa estabilidade até 150°C. O cocrystal obtido por LAG manual (G-T 1:1M) também foi caracterizado por DRXP, DSC, FTIR e Raman apresentando características semelhantes ao sintetizado por LAG via moinho de bolas.

Por meio das curvas de DSC do cocrystal sintetizado foram construídos os diagramas de fases binários, a fim de obter-se uma melhor compreensão da formação do cocrystal na estequiometria estudada; nos quais se verificou pelo diagrama de fases binário teórico e experimental, que a razão molar de 1:1 foi a mais adequada para a formação deste novo material de interesse farmacêutico.

Como perspectivas futuras, pretende-se realizar os seguintes procedimentos com o cocrystal de GLZ-TRIS (1:1) obtido neste trabalho:

- Determinação dos parâmetros de rede da estrutura cristalina do cocrystal GLZ-TRIS (1:1);
- Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV);
- Realização do estudo de solubilidade;
- Utilização do cocrystal GLZ-TRIS (1:1) para produção de medicamentos; em colaboração com os professores Prof.Dr. João Lopes e Prof.Dr. João Pinto da Universidade de Lisboa, Portugal;
- Testes “*in vivo*” com os medicamentos produzidos; em colaboração com o professor Dr. Antônio da Universidade de Lisboa, Portugal;
- Síntese de novos cocrystalis de GLZ utilizando outros coformadores.

REFERÊNCIAS

AAKERÖY, C. B.; FASULO, M. E.; DESPER, J. Cocrystal or salt: does it really matter? **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 317-322, 2007.

AAKERÖY, C. B.; GROMMET, A. B.; DESPER, J. Co-crystal screening of diclofenac. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 601-614, 2011.

ABDELKADER, H.; ABDALLAH, O. Y.; SALEM, H. S. Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 3, p. E110-E117, 2007.

AHER, S.; DHUMAL, R.; MAHADIK, K.; PARADKAR, A.; YORK, P. Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: caffeine/maleic acid. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 5, p. 597-602, 2010.

AITIPAMULA, S.; BANERJEE, R.; BANSAL, A. K.; BIRADHA, K.; CHENEY, M. L.; CHOUDHURY, A. R.; DESIRAJU, G. R.; DIKUNDWAR, A. G.; DUBEY, R.; DUGGIRALA, N. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name? **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 5, p. 2147-2152, 2012.

ALHALAWEH, A.; GEORGE, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. 1: 1 and 2: 1 Urea-succinic acid cocrystals: structural diversity, solution chemistry, and thermodynamic stability. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 11, p. 4847-4855, 2010.

ALHALAWEH, A.; KAIALY, W.; BUCKTON, G.; GILL, H.; NOKHODCHI, A.; VELAGA, S. P. Theophylline cocrystals prepared by spray drying: physicochemical properties and aerosolization performance. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 1, p. 265-276, 2013.

ALKHAMIS, K. A.; ALLABOUN, H.; AL-MOMANI, W. Y. Study of the solubilization of gliclazide by aqueous micellar solutions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 4, p. 839-846, 2003.

ALLABOUN, H.; ALKHAMIS, K. A.; WAFI'A, Y. A. The application of the convective diffusion model and the film equilibrium model to surfactant-facilitated dissolution of gliclazide. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 4, p. 231-236, 2003.

ALLEN, F. The cambridge structural database: A quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B**, v. 58, n. 3 Part 1, p. 380-388, 2002.

ALLEN JR, L. V. **Introdução à Farmácia de Remington**. Artmed Editora, 2015.

ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? **Chemical Communications**, n. 17, p. 1889-1896, 2004.

ALMEIDA, E. G. F. D. **Propriedades vibracionais do ácido esteárico e palmítico**. 2014. 73f. Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais da Amazônia)- Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém.

ALVES, A. A. S. **Investigação de co-cristais de (R, S)-e (S)-Ibuprofeno**. 2012. 97 f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de Coimbra, Coimbra.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ARENAS-GARCÍA, J. I.; HERRERA-RUIZ, D.; MONDRAGÓN-VÁSQUEZ, K.; MORALES-ROJAS, H.; HÖPFL, H. Co-crystals of active pharmaceutical ingredients-acetazolamide. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 8, p. 3732-3742, 2010.

ASSUNÇÃO, M. C. F.; SANTOS, I. D. S. D.; COSTA, J. D. Avaliação do processo da atenção médica: adequação do tratamento de pacientes com diabetes mellitus, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 18, n. 1, p. 205-11, 2002.

AYALA, A. P. Polymorphism in drugs investigated by low wavenumber Raman scattering. **Vibrational Spectroscopy**, v. 45, n. 2, p. 112-116, 2007.

BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 2662-2679, 2011.

BANNACH, G.; PERPÉTUO, G. L.; CAVALHEIRO, É. T. G.; CAVALHEIRO, C. C. S.; ROCHA, R. R. Efeitos da história térmica nas propriedades do polímero pet: um experimento para ensino de análise térmica. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1825-1829, 2011.

BARRALL, E. M.; DILLER, R. D. Precision of purity determinations by differential scanning calorimetry. **Thermochimica Acta**, v. 1, n. 6, p. 509-520, 1970.

BARZEGAR-JALALI, M.; VALIZADEH, H.; SHADBAD, M. S.; ADIBKIA, K.; MOHAMMADI, G.; FARAHANI, A.; ARASH, Z.; NOKHODCHI, A. Cogrinding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide). **Powder Technology**, v. 197, n. 3, p. 150-158, 2010.

BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. **Crystal Growth & Design**, v. 6, n. 12, p. 2699-2708, 2006.

BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. Indomethacin-saccharin cocrystal: design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 3, p. 530-541, 2008.

BATES, R.; ROBINSON, R. Tris (hydroxymethyl) aminomethane. Useful secondary pH standard. **Analytical Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 420-420, 1973.

BÁTHORI, N. B.; LEMMERER, A.; VENTER, G. A.; BOURNE, S. A.; CAIRA, M. R. Pharmaceutical co-crystals with Isonicotinamide - vitamin B3, clofibrac acid, and diclofenac - and two isonicotinamide hydrates. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 1, p. 75-87, 2011.

BENET, L. Z. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 1, p. 34-42, 2013.

BHANDARU, J. S.; MALOTHU, N.; AKKINEPALLY, R. R. Characterization and Solubility Studies of Pharmaceutical Cocystals of Eprosartan Mesylate. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 3, p. 1173-1179, 2015.

BHATTACHARYA, A.; CHATTOPADHYAY, B.; CHAKRABORTY, S.; ROY, B. N.; SINGH, G. P.; GODBOLE, H. M.; RANANAWARE, U. B.; MUKHERJEE, A. K. Tris (hydroxymethyl) aminomethane salt of ramipril: Synthesis, structural characterization from X-ray powder diffraction and stability studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 70, p. 280-287, 2012.

BISWAL, S.; SAHOO, J.; MURTHY, P.; GIRADKAR, R.; AVARI, J. Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 2, p. 563-570, 2008.

BLAGDEN, N.; BERRY, D. J.; PARKIN, A.; JAVED, H.; IBRAHIM, A.; GAVAN, P. T.; DE MATOS, L. L.; SEATON, C. C. Current directions in co-crystal growth. **New journal of Chemistry**, v. 32, n. 10, p. 1659-1672, 2008.

BLANCO, M.; PEGUERO, A. Analysis of pharmaceuticals by NIR spectroscopy without a reference method. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 1127-1136, 2010.

BONAMICI, D. **Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisencões**. 2009. 170f (Mestrado em Fármaco e Medicamentos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BRAGA, D.; MAINI, L.; GREPIONI, F. Mechanochemical preparation of co-crystals. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 18, p. 7638-7648, 2013.

BRAGG, W.; BRAGG, W. The reflection of X-rays by crystals. Proceedings of the royal society of london. **Series A, containing papers of a mathematical and physical character**, p. 428-438, 1913.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira-monografias. **ANVISA e Fundação Oswaldo Cruz**, v. 2, n. 5ªed, p. 904, 2010.

BRITISH, P. British Pharmacopoeia. **British Pharmacopoeia Commission Office**, v. I e II, n. 6ªed, 2009.

BRITTAIN, H. G. Vibrational spectroscopic studies of cocrystals and salts. 1. The benzamide– benzoic acid system. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 5, p. 2492-2499, 2009a.

BRITTAIN, H. G. Vibrational spectroscopic studies of cocrystals and salts. 2. The benzylamine– benzoic acid system. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 8, p. 3497-3503, 2009b.

BRITTAIN, H. G. Cocrystal systems of pharmaceutical interest: 2010. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 2, p. 1046-1054, 2012a.

BRITTAIN, H. G. Cocrystal systems of pharmaceutical interest: 2011. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 11, p. 5823-5832, 2012b.

BRUTON, L.; LAZO, J.; PARKER, K. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. **Mac Graw Hill-Artmed**, v. 11, 2006.

BUCKLEY, S. T.; FRANK, K. J.; FRICKER, G.; BRANDL, M. Biopharmaceutical classification of poorly soluble drugs with respect to “enabling formulations”. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 8-16, 2013.

CAIRA, M. R. Sulfa drugs as model cocrystal formers. **Molecular pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 310-316, 2007.

CALLISTER, W. D.; RETHWISCH, D. G. **Materials science and engineering: an introduction**. Wiley New York, 2007.

CASTRO, R. A. E.; RIBEIRO, J. D.; MARIA, T. M.; RAMOS SILVA, M.; YUSTE-VIVAS, C.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Naproxen cocrystals with pyridinecarboxamide isomers. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 12, p. 5396-5404, 2011.

CHADHA, R.; SAINI, A.; ARORA, P.; CHANDA, S. Dharamvir singh jain. Cocrystal of efavirenz with selected cofomers: preparation and characterization. **International Journal Pharmacy Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 244-50, 2012.

CHADHA, R.; RANI, D.; GOYAL, P. Novel cocrystals of gliclazide: characterization and evaluation. **Crystal Engineering Communications**, v. 18, n. 13, p. 2275-2283, 2016.

CHERUKUVADA, S.; GURU ROW, T. N. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 8, p. 4187-4198, 2014.

CHIARELLA, R. A.; DAVEY, R. J.; PETERSON, M. L. Making co-crystals the utility of ternary phase diagrams. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1223-1226, 2007.

CHIEN, W.M.; KAMISSETTY, V. K.; FALLAS, J. C.; CH, D. X-Ray and Raman spectra studies on thermal energy storage materials -tris (hydroxymethyl) aminomethane. **International Centre for Diffraction Data**, p. 104-111, 2010.

CHILDS, S. L.; CHYALL, L. J.; DUNLAP, J. T.; SMOLENSKAYA, V. N.; STAHLY, B. C.; STAHLY, G. P. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 41, p. 13335-13342, 2004.

CHILDS, S. L.; HARDCASTLE, K. I. Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1291-1304, 2007.

CHILDS, S. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; REDDY, L. S.; JAYASANKAR, A.; MAHESHWARI, C.; MCCAUSLAND, L.; SHIPPLETT, R.; STAHLY, B. C. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. **Crystal Engineering Communications**, v. 10, n. 7, p. 856-864, 2008.

CHILDS, S. L.; ZAWOROTKO, M. J. The reemergence of cocrystals: the crystal clear writing is on the wall introduction to virtual special issue on pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 10, p. 4208-4211, 2009.

CHOW, K.; TONG, H. H.; LUM, S.; CHOW, A. H. Engineering of pharmaceutical materials: An industrial perspective. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 2855-2877, 2008.

CHOW, S. F.; CHEN, M.; SHI, L.; CHOW, A. H.; SUN, C. C. Simultaneously improving the mechanical properties, dissolution performance, and hygroscopicity of ibuprofen and flurbiprofen by cocrystallization with nicotinamide. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 7, p. 1854-1865, 2012.

CLAS, S.D.; DALTON, C. R.; HANCOCK, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 8, p. 311-320, 1999.

CROKER, D. M.; FOREMAN, M. E.; HOGAN, B. N.; MAGUIRE, N. M.; ELCOATE, C. J.; HODNETT, B. K.; MAGUIRE, A. R.; RASMUSON, Å. C.; LAWRENCE, S. E. Understanding the p-Toluenesulfonamide/Triphenylphosphine Oxide Crystal Chemistry: A New 1:1 Cocrystal and Ternary Phase Diagram. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 2, p. 869-875, 2012/02/01 2012.

DATTA, S.; GRANT, D. J. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 1, p. 42-57, 2004.

DAVIS, R. E.; LORIMER, K. A.; WILKOWSKI, M. A.; RIVERS, J. H.; WHEELER, K. A.; BOWERS, J. Studies of phase relationships in cocrystal systems. **Crystals in Supramolecular Chemistry**, v. 39, p. 41-61, 2004.

DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, E. Princípios e aplicações de análise térmica. **Material de Apoio-Curso Teórico/Prático**. Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos. São Carlos, 2012.

DESIRAJU, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: outlook and prospects. **Current Science-Bangalore-**, v. 81, n. 8, p. 1038-1042, 2001.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: a holistic view. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 44, p. 8342-8356, 2007.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A brief overview. **Journal of Chemical Sciences**, v. 122, n. 5, p. 667-675, 2010.

DHUMAL, R. S.; KELLY, A. L.; YORK, P.; COATES, P. D.; PARADKAR, A. Cocrystalization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 12, p. 2725-2733, 2010.

DIVI, S.; CHELLAPPA, R.; CHANDRA, D. Heat capacity measurement of organic thermal energy storage materials. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 38, n. 11, p. 1312-1326, 2006.

EILERMAN, D.; RUDMAN, R. Polymorphism of crystalline poly (hydroxymethyl) compounds. III. The structures of crystalline and plastic tris (hydroxymethyl) aminomethane. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5656-5666, 1980.

EL-GIZAWY, S. A.; OSMAN, M. A.; ARAFA, M. F.; EL MAGHRABY, G. M. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 773-778, 2015.

EL-SABAWI, D.; HAMDAN, I. I. Improvement of Dissolution Rate of Gliclazide Through Sodium Salt Formation. **Dissolution Technologies**, v. 21, n. 4, p. 49-55, 2014.

EL-SAYED, G. The role of tromethamine as a dissolution and bioavailability enhancer of oral glibenclamide. **STP Pharma Sciences**, v. 8, n. 3, p. 169-173, 1998.

ELBAGERMA, M.; EDWARDS, H.; MUNSHI, T.; HARGREAVES, M.; MATOUSEK, P.; SCOWEN, I. Characterization of new cocrystals by Raman spectroscopy, powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, and transmission Raman spectroscopy. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 5, p. 2360-2371, 2010.

ELDER, D. P.; PATTERSON, J. E.; HOLM, R. The solid-state continuum: a perspective on the interrelationships between different solid-state forms in drug substance and drug product. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 6, p. 757-772, 2015.

ELIASSON, C.; MATOUSEK, P. Noninvasive authentication of pharmaceutical products through packaging using spatially offset Raman spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 4, p. 1696-1701, 2007.

EMMONS, E. D.; FALLAS, J. C.; KAMISSETTY, V. K.; CHIEN, W.-M.; COVINGTON, A. M.; CHELLAPPA, R. S.; GRAMSCH, S. A.; HEMLEY, R. J.; CHANDRA, D. High-pressure Raman spectroscopy of Tris (hydroxymethyl) aminomethane. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 17, p. 5649-5656, 2010.

ERVASTI, T.; AALTONEN, J.; KETOLAINEN, J. Theophylline–nicotinamide cocrystal formation in physical mixture during storage. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 486, n. 1, p. 121-130, 2015.

ÉVORA, A. O.; CASTRO, R. A.; MARIA, T. M.; ROSADO, M. T.; SILVA, M. R.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Resolved structures of two picolinamide polymorphs. Investigation of the dimorphic system behaviour under conditions relevant to co-crystal synthesis. **Crystal Engineering Communications**, v. 14, n. 24, p. 8649-8657, 2012.

FÁBIÁN, L.; HAMILL, N.; ECCLES, K. S.; MOYNIHAN, H. A.; MAGUIRE, A. R.; MCCAUSLAND, L.; LAWRENCE, S. E. Cocrystals of fenamic acids with nicotinamide. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 8, p. 3522-3528, 2011.

FALLER, B.; ERTL, P. Computational approaches to determine drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 533-545, 2007.

FRANCO, L. J. Um Problema de Saúde Pública: Epidemiologia. **In: Diabetes Mellitus — Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar**. José Egídio Paulo de Oliveira, Adolpho Milech (eds) São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

FRIŠČIĆ, T.; CHILDS, S. L.; RIZVI, S. A.; JONES, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **Crystal Engineering Communications**, v. 11, n. 3, p. 418-426, 2009.

FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. Cocrystal architecture and properties: design and building of chiral and racemic structures by solid–solid reactions. **Faraday Discussions**, v. 136, p. 167-178, 2007.

FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 3, p. 1621-1637, 2009.

GABR, K.; BORG, T. Characterization of hydrochlorothiazide-trometamol mixtures: Formulation of fast release and soluble tablets. **Pharmazeutische Industrie**, v. 61, n. 3, p. 281-285, 1999.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals—part 1. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 5, p. 191-199, 1998a.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals—part 2. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 6, p. 262-268, 1998b.

GIRON, D. Thermal analysis, microcalorimetry and combined techniques for the study of pharmaceuticals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, n. 3, p. 1285-1304, 1999.

GIRON, D. Thermal analysis of drugs and drug products. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, v. 3, 2002.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods applied to pharmaceutical solid forms. **Physico chemical methods in drug discovery and development**, p. 385, 2012.

GOMORI, G. Buffers in the Range of pH 6.5 to 9.6. **Experimental Biology and Medicine**, v. 62, n. 1, p. 33-34, 1946.

GOOD, D. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. R. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009.

GOUD, N. R.; GANGAVARAM, S.; SURESH, K.; PAL, S.; MANJUNATHA, S. G.; NAMBIAR, S.; NANGIA, A. Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 2, p. 664-680, 2012.

GRIFFITHS, P. R.; DE HASETH, J. A. **Fourier transform infrared spectrometry**. John Wiley & Sons, 2007. ISBN 0470106298.

GROSSJOHANN, C.; SERRANO, D. R.; PALUCH, K. J.; O'CONNELL, P.; VELLA-ZARB, L.; MANESIOTIS, P.; MCCABE, T.; TAJBER, L.; CORRIGAN, O. I.; HEALY, A. M. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 4, p. 1385-1398, 4// 2015.

GU, L.; STRICKLEY, R. G. Preformulation salt selection. Physical property comparisons of the tris (hydroxymethyl) aminomethane (THAM) salts of four analgesic/antiinflammatory agents with the sodium salts and the free acids. **Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 3, p. 255-257, 1987.

HABGOOD, M.; DEIJ, M. A.; MAZUREK, J.; PRICE, S. L.; TER HORST, J. H. Carbamazepine co-crystallization with pyridine carboxamides: rationalization by complementary phase diagrams and crystal energy landscapes. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 2, p. 903-912, 2009.

HALEBLIAN, J.; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 8, p. 911-929, 1969.

HARRISS, B. I.; VELLA-ZARB, L.; WILSON, C.; EVANS, I. R. Furosemide cocrystals: Structures, hydrogen bonding, and implications for properties. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 2, p. 783-791, 2013.

HEMMINGER, W. F.; CAMMENGA, H. K. **Methoden der thermischen Analyse**. Springer Berlin, 1989.

HERRMANN, M.; FÖRTER-BARTH, U.; KRÖBER, H.; KEMPA, P. B.; JUEZ-LORENZO, M. D. M.; DOYLE, S. Co-crystallization and characterization of pharmaceutical ingredients. **Particle & Particle Systems Characterization**, v. 26, n. 3, p. 151-156, 2009.

HEINZ, A.; STRACHAN, C. J.; GORDON, K. C.; RADES, T. Analysis of solid-state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, n. 8, p. 971-988, 2009.

HICKEY, M. B.; PETERSON, M. L.; SCOPPETTUOLO, L. A.; MORRISSETTE, S. L.; VETTER, A.; GUZMÁN, H.; REMENAR, J. F.; ZHANG, Z.; TAWA, M. D.; HALEY, S. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 1, p. 112-119, 2007.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R.; PASQUINI, C. **Princípios de análise instrumental**. Bookman, 2009. ISBN 8577804607.

HSU, P.-C.; LIN, H.-L.; WANG, S.-L.; LIN, S.-Y. Solid-state thermal behavior and stability studies of theophylline–citric acid cocrystals prepared by neat cogrinding or thermal treatment. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 192, p. 238-245, 2012.

IONASHIRO, M.; **Giolito: Fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo, Giz, 2005.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

IYENGAR, S. S.; PHADNIS, N. V.; SURYANARAYANAN, R. Quantitative analyses of complex pharmaceutical mixtures by the Rietveld method. **Powder Diffraction**, v. 16, n. 01, p. 20-24, 2001.

JACQUES, J.; COLLET, A.; WILEN, S. H. **Enantiomers, racemates, and resolutions**. Wiley, 1981. ISBN 0471080586.

JONES, W.; MOTHERWELL, W. S.; TRASK, A. V. Pharmaceutical cocrystals: an emerging approach to physical property enhancement. **MRS Bulletin**, v. 31, n. 11, p. 875-879, 2006.

JUNG, M. S.; KIM, J. S.; KIM, M. S.; ALHALAWEH, A.; CHO, W.; HWANG, S. J.; VELAGA, S. P. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1560-1568, 2010.

KANESAKA, I.; MIZUGUCHI, K. Vibrational study of hydrogen bonds and structure of Tris (hydroxymethyl) aminomethane. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 29, n. 9, p. 813-817, 1998.

KARAKAYA, M.; KÜREKÇI, M.; ESKIYURT, B.; SERT, Y.; ÇIRAK, Ç. Experimental and computational study on molecular structure and vibrational analysis of an antihyperglycemic biomolecule: Gliclazide. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 137-146, 2015.

KARKI, S.; FÁBIÁN, L.; FRIŠCIC, T.; JONES, W. Powder X-ray diffraction as an emerging method to structurally characterize organic solids. **Organic Letters**, v. 9, n. 16, p. 3133-3136, 2007.

KARPINSKI, P. H. Polymorphism of active pharmaceutical ingredients. **Chemical Engineering & Technology**, v. 29, n. 2, p. 233-237, 2006.

KAWABATA, Y.; WADA, K.; NAKATANI, M.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1-10, 2011.

KENDI, E. Molecular and crystal structure of tris (hydroxymethyl) aminomethane. **Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials**, v. 160, n. 1-4, p. 139-144, 1982.

KING, H.; AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, v. 21, n. 9, p. 1414-1431, 1998.

KOJIMA, T.; TSUTSUMI, S.; YAMAMOTO, K.; IKEDA, Y.; MORIWAKI, T. High-throughput cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 399, n. 1–2, p. 52-59, 2010.

KU, M. S. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. **The Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 1, p. 208-212, 2008.

LARA-OCHOA, F.; ESPINOSA-PEREZ, G. Crystals and patents. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1213-1215, 2007.

LARKIN, P. J. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2011. ISBN 0123869846.

LARKIN, P. J.; DABROS, M.; SARFIELD, B.; CHAN, E.; CARRIERE, J. T.; SMITH, B. C. Polymorph characterization of active pharmaceutical ingredients (APIs) using low-frequency Raman spectroscopy. **Applied Spectroscopy**, v. 68, n. 7, p. 758-776, 2014.

LEVER, T.; HAINES, P.; ROUQUEROL, J.; CHARLESLEY, E. L.; VAN ECKEREN, P.; BURLETT, D. J. ICTAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014). **Pure and Applied Chemistry**, v. 86, n. 4, p. 545-553, 2014.

LIN, H.-L.; WU, T.-K.; LIN, S.-Y. Screening and characterization of cocrystal formation of metaxalone with short-chain dicarboxylic acids induced by solvent-assisted grinding approach. **Thermochimica Acta**, v. 575, p. 313-321, 2014.

LORENZ, H.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems. **Thermochimica Acta**, v. 382, n. 1, p. 129-142, 2002.

LU, E.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; SURYANARAYANAN, R. A rapid thermal method for cocrystal screening. **Crystal Engineering Communications**, v. 10, n. 6, p. 665-668, 2008.

LU, J.; ROHANI, S. Preparation and characterization of theophylline– nicotinamide cocrystal. **Organic Process Research & Development**, v. 13, n. 6, p. 1269-1275, 2009.

LÜDEKER, D.; BRUNKLAUS, G. NMR crystallography of ezetimibe co-crystals. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v. 65, p. 29-40, 2015.

MACKENZIE, R. De calore: Prelude to thermal analysis. **Thermochimica Acta**, v. 73, n. 3, p. 251-306, 1984.

MAGDA, A. Physicochemical characterisation of coprecipitates of Furesemide with Tromethamine. **Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, p. 1-8, 2005.

MAH, P. T.; LAAKSONEN, T.; RADES, T.; AALTONEN, J.; PELTONEN, L.; STRACHAN, C. J. Unravelling the relationship between degree of disorder and the dissolution behavior of milled glibenclamide. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, n. 1, p. 234-242, 2014.

MCCUSKER, L.; VON DREELE, R.; COX, D.; LOUER, D.; SCARDI, P. Rietveld refinement guidelines. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 1, p. 36-50, 1999.

MCGLOUGHLIN, R.; CORRIGAN, O. Dissolution characteristics of benzoic acid-TRIS mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 82, n. 1-2, p. 135-143, 1992.

MCMAHON, J.; PETERSON, M.; ZAWOROTKO, M. J.; SHATTOCK, T.; HICKEY, M. B. **Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use**: Google Patents 2010.

MILECH, A.; OLIVEIRA, J. E. P. **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2006.

MIROSHNYK, I.; MIRZA, S.; SANDLER, N. Pharmaceutical co-crystals-an opportunity for drug product enhancement. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 4, p. 333, 2009.

MOHAMED, G. G.; ABDALLAH, S. M.; NASSAR, M.; ZAYED, M. Metal complexes of gliclazide: Preparation, spectroscopic and thermal characterization. Biological potential

study of sulphonylurea gliclazide on the house fly, *Musca domestica* (Diptera–Muscidae). **Arabian Journal of Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 109-117, 2009.

MORISSETTE, S. L.; ALMARSSON, Ö.; PETERSON, M. L.; REMENAR, J. F.; READ, M. J.; LEMMO, A. V.; ELLIS, S.; CIMA, M. J.; GARDNER, C. R. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 275-300, 2004.

MOYANO, J. R.; ARIAS-BLANCO, M. J.; GINÉS, J. M.; GIORDANO, F. Solid-state characterization and dissolution characteristics of gliclazide- β -cyclodextrin inclusion complexes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 148, n. 2, p. 211-217, 1997.

MUNDHE, A. V. Cocrystallization: an alternative approach for solid modification. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 3, n. 4, p. 166-172, 2013.

MYZ, S.A; SHAKHTSHNEIDER, T.; TUMANOV, N.; BOLDYREVA, E. Preparation and studies of the co-crystals of meloxicam with carboxylic acids. **Russian Chemical Bulletin**, v. 61, n. 9, p. 1798-1809, 2012.

MYZ, S. A.; SHAKHTSHNEIDER, T. P.; FUCKE, K.; FEDOTOV, A. P.; BOLDYREVA, E. V.; BOLDYREV, V. V.; KULESHOVA, N. I. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by grinding. **Mendeleev Communications**, v. 19, n. 5, p. 272-274, 2009.

NAJAR, A. A.; AZIM, Y. Pharmaceutical co-crystals: A new paradigm of crystal engineering. **Journal of the Indian Institute of Science**, v. 94, n. 1, p. 45-68, 2014.

NANJWADE, V.; MANVI, F.; SHAMREZ, A.; NANJWADE, B.; MASTE, M. New Trends in the Co-crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, p. 1-5, 2011.

NASSU, R. T. **Estudo do comportamento termico de oleos e gorduras por calorimetria de varredura diferencial (DSC)**. 1994. 94f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos)- Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas –UNICAMP, Campinas.

NATTER, H.; SCHMELZER, M.; LÖFFLER, M.-S.; KRILL, C.; FITCH, A.; HEMPELMANN, R. Grain-growth kinetics of nanocrystalline iron studied in situ by synchrotron real-time X-ray diffraction. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 104, n. 11, p. 2467-2476, 2000.

NERY, C. G. C.; PIRES, M.; PIANETTI, G. A.; SOARES, C. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. **Brazilian journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 1, p. 61-73, 2008.

NICHOLS, G.; FRAMPTON, C. S. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, n. 6, p. 684 - 693, 1998.

NHAN, N. T.; VAN THANH, T. Improvement of Gliclazide Dissolution Rate Using In Situ Micronization Technique. **5th International Conference on Biomedical Engineering in Vietnam**, 2015. Springer. p.302-305.

NORMAN, B. C.; LAWRENCE, H.; STEPHEN, E. W. **Introduction to infrared and raman spectroscopy**. 3rd ed. Academic Press San Diego, 1990.

OBER, C. A.; MONTGOMERY, S. E.; GUPTA, R. B. Formation of itraconazole/L-malic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization. **Powder Technology**, v. 236, p. 122-131, 2013.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. D. L.; MUSSEL, W.; SOARES, C.; PIANETTI, G. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OMNIC. **Omic 8.0 Software**. Copyright © 1992-2008 **Thermo Fisher Scientific Inc.** 2015.

ÖZKAN, Y.; ATAY, T.; DİKMEN, N.; İŞİMER, A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Improvement of water solubility and in vitro dissolution rate of gliclazide by complexation with β -cyclodextrin1. **Pharmaceutica Acta Helveticae**, v. 74, n. 4, p. 365-370, 2000.

PADILHA, A. F. **Materiais de Engenharia**. Hemus, 1997. ISBN 8528904423.

PADRELA, L.; RODRIGUES, M. A.; VELAGA, S. P.; MATOS, H. A.; DE AZEVEDO, E. G. Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, n. 1, p. 9-17, 2009.

PALMER, K. J.; BROGDEN, R. N. Gliclazide. **Drugs**, v. 46, n. 1, p. 92-125, 1993.

PARVEZ, M.; ARAYNE, M. S.; ZAMAN, M. K.; SULTANA, N. Gliclazide. **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**, v. 55, n. 1, p. 74-75, 1999.

PASQUINI, C. Near infrared spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 2, p. 198-219, 2003.

PATIL, M. P.; GAIKWAD, N. J. Characterization of gliclazide-polyethylene glycol solid dispersion and its effect on dissolution. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, p. 161-166, 2011.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. **Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials**. Springer, 2009.

PRASAD, K. D.; CHERUKUVADA, S.; STEPHEN, L. D.; ROW, T. N. G. Effect of inductive effect on the formation of cocrystals and eutectics. **Crystal Engineering Communications**, v. 16, n. 42, p. 9930-9938, 2014.

PUTRA, O. D.; FURUISHI, T.; YONEMOCHI, E.; TERADA, K.; UEKUSA, H. Drug–Drug Multicomponent Crystals as an Effective Technique to Overcome Weaknesses in Parent Drugs. **Crystal Growth & Design**, v. 16, n. 7, p. 3577-3581, 2016.

QIAO, N.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; MALEK, N.; DAVIES, A.; TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1, p. 1-11, 2011.

RAJAMMA, A.; SATEESHA, S.; NARODE, M.; PRASHANTH, V.; KARTHIK, A. Preparation and crystallographic analysis of gliclazide polymorphs. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 77, n. 1, p. 34, 2015.

RAJE, N.; MANNA, S.; GHONGE, D. K.; ROY, S. B.; REDDY, A. V. R. Impurity characterization and thermal decomposition mechanism of ammonium diuranate during in-situ synthesis of U₃O₈ using simultaneous TG–DTA–FTIR and DRXP measurements. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 109, p. 21-28, 2014.

RANJBAR, Z. R.; MORSALI, A.; ZHU, L.-G. Spectroscopic, thermal and structural studies of cocrystal of 2, 2'-diamino-4, 4'-bis (1, 3-thiazole) with 4, 4'-bipyridine, 1, 2-bis (4-pyridyl) ethylene and 1, 3-bis (4-pyridyl) propane. **Journal of Molecular Structure**, v. 826, n. 1, p. 29-35, 2007.

RASTOGI, R.; RASTOGI, V. Mechanism of eutectic crystallization. II. **Journal of Crystal Growth**, v. 5, n. 5, p. 345-353, 1969.

RAUBER, G. S. **Cocristsais farmacêuticos de furosemida: obtenção, caracterização e estudos de estabilidade**. 2013. 235 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

RIBEIRO, J. D. B. **Investigação de cocristsais de (S)-naproxeno**. 2010. 105 f. Dissertação (Mestrado em Química)-Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra.

RIETVELD, H. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; NEHM, S. J.; SEEFELDT, K. F.; PAGAN-TORRES, Y.; FALKIEWICZ, C. J. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 362-367, 2006.

RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. R. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.

ROY, R. N.; SWENSSON, E. E.; LACROSS JR, G.; KRUEGER, C. W. Standard buffer of N, N-bis (2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid (Bes) for use in the physiological pH range 6.6 to 7.4. **Analytical Chemistry**, v. 47, n. 8, p. 1407-1410, 1975.

RUCHITA S D; AGRAWAL, Y. Raman spectroscopy: recent advancements, techniques and applications. **Vibrational Spectroscopy**, v. 57, n. 2, p. 163-176, 2011

SANPHUI, P.; BABU, N. J.; NANGIA, A. Temozolomide cocrystals with carboxamide cofomers. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 5, p. 2208-2219, 2013.

SANPHUI, P.; KUMAR, S. S.; NANGIA, A. Pharmaceutical cocrystals of niclosamide. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 9, p. 4588-4599, 2012.

SANPHUI, P.; RAJPUT, L. Tuning solubility and stability of hydrochlorothiazide co-crystals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 70, n. 1, p. 81-90, 2014.

SARDO, M.; SANTOS, S. M.; BABARYK, A. A.; LÓPEZ, C.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; CLARAMUNT, R. M.; MAFRA, L. Diazole-based powdered cocrystal featuring a helical hydrogen-bonded network: Structure determination from DRXP, solid-state NMR and computer modeling. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v. 65, p. 49-63, 2015.

SARKAR, A.; TIWARI, A.; BHASIN, P. S.; MITRA, M. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Gliclazide: A Review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science** v. 1, n. 9, p. 11-19, 2011.

SARRAGUÇA, M. C.; RIBEIRO, P. R.; SANTOS, A. O.; SILVA, M. C.; LOPES, J. A. A PAT approach for the on-line monitoring of pharmaceutical co-crystals formation with near infrared spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, n. 1, p. 478-484, 2014.

SCHÖNBICHLER, S.; BITTNER, L.; WEISS, A.; GRIESSER, U.; PALLUA, J.; HUCK, C. Comparison of NIR chemical imaging with conventional NIR, Raman and ATR-IR spectroscopy for quantification of furosemide crystal polymorphs in ternary powder mixtures. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 84, n. 3, p. 616-625, 2013.

SCHRÖDER, L. Über die Abhängigkeit der Löslichkeit eines festen Körpers von seiner Schmelztemperatur. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 11, p. 449-465, 1893.

SCHROETTER, S.; BOUGEARD, D. The calculated and observed vibrational spectra of the ordered phase of tris (hydroxymethyl) aminomethane. **Berichte der Bunsengesellschaft für Physikalische Chemie**, v. 91, n. 11, p. 1217-1221, 1987.

SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 6, p. 2950-2967, 2009.

SEEDHER, N.; KANOJIA, M. Micellar solubilization of some poorly soluble antidiabetic drugs: A technical note. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 2, p. 431-436, 2008.

SEKHON, B. S. Pharmaceutical co-crystals-an update. **International Bulletin of Drug Research**, v. 1, n. 2, p. 24-39, 2005.

SEKHON, B. S. Pharmaceutical co-crystals: a review. **ARS Pharmaceutica**, v. 50 n. 3, p. 99-117, 2009.

SHACKELFORD, J. F.; ALEXANDER, W. **CRC materials science and engineering handbook**. CRC press, 2000. ISBN 1420038400.

SHAN, N.; PERRY, M. L.; WEYNA, D. R.; ZAWOROTKO, M. J. Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 10, n. 9, p. 1255-1271, 2014.

SHAN, N.; TODA, F.; JONES, W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. **Chemical Communications**, n. 20, p. 2372-2373, 2002.

SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 9, p. 440-446, 2008.

SHEN, J. P.; DUAN, X. H.; LUO, Q. P.; ZHOU, Y.; BAO, Q.; MA, Y. J.; PEI, C. H. Preparation and characterization of a novel cocrystal explosive. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 5, p. 1759-1765, 2011.

SHETE, A.; MURTHY, S.; KORPALE, S.; YADAV, A.; SAJANE, S.; SAKHARE, S.; DOJAD, R. Cocrystals of itraconazole with amino acids: Screening, synthesis, solid state characterization, in vitro drug release and antifungal activity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 28, p. 46-55, 2015.

SHETH, A. R.; GRANT, D. J. Relationship between the structure and properties of pharmaceutical crystals. **Kona Powder and Particle Journal**, v. 23, n. 0, p. 36-48, 2005.

SIGNORINI, A. M.; FONDELLI, C.; RENZONI, E.; PUC CETTI, C.; GRAGNOLI, G.; GIORGI, G. Antioxidant effects of gliclazide, glibenclamide, and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Current Therapeutic Research**, v. 63, n. 7, p. 411-420, 2002.

SILVA, E. C.; PAOLA, M. V. R. V.; ROSÁRIO MATOS, J. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 3, 2007.

SILVA FILHO, S. F. D. **Síntese, caracterização e estudo do comportamento térmico do cocrystal de glibenclamida com trometamina**. 2016. 183 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) - Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. In: (Ed.). **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**: LTC, 2007.

SINGH, N.; BAHADUR, N. Chemistry of organic eutectics. I. **Journal of Crystal Growth**, v. 28, n. 2, p. 267-270, 1975.

SINITI, M.; JABRANE, S.; LÉTOFFÉ, J. Study of the respective binary phase diagrams of sorbitol with mannitol, maltitol and water. **Thermochemica Acta**, v. 325, n. 2, p. 171-180, 1999.

SIRIEIX, D.; DELAYANCE, S.; PARIS, M.; MASSONNET-CASTEL, S.; CARPENTIER, A.; BARON, J. F. Tris-hydroxymethyl aminomethane and sodium bicarbonate to buffer metabolic acidosis in an isolated heart model. **American Journal Of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 155, n. 3, p. 957-963, 1997.

SMITH, A. J.; KAVURU, P.; WOJTAS, L.; ZAWOROTKO, M. J.; SHYTLE, R. D. Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 8, n. 5, p. 1867-1876, 2011.

SMITH, B. C. **Infrared spectral interpretation: a systematic approach**. CRC press, 1998.

SNELLINGS, R.; MACHIELS, L.; MERTENS, G.; ELSEN, J. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. **Geologica Belgica**, v. 13, n. 3, p. 183-96, 2010.

SOARES, F. L.; CARNEIRO, R. L. Green synthesis of ibuprofen–nicotinamide cocrystals and in-line evaluation by Raman spectroscopy. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 4, p. 1510-1517, 2013.

SOWA, M.; ŚLEPOKURA, K.; MATCZAK-JON, E. Solid-state characterization and solubility of a genistein–caffeine cocrystal. **Journal of Molecular Structure**, v. 1076, p. 80-88, 2014.

SPEYER, R. **Thermal analysis of materials**. CRC Press, 1993. ISBN 0824789636.

STEED, J. W. The role of co-crystals in pharmaceutical design. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 3, p. 185-193, 2013.

STOLER, E.; WARNER, J. C. Non-covalent derivatives: Cocrystals and eutectics. **Molecules**, v. 20, n. 8, p. 14833-14848, 2015.

SU, H.; HE, H.; TIAN, Y.; ZHAO, N.; SUN, F.; ZHANG, X.; JIANG, Q.; ZHU, G. Syntheses and characterizations of two curcumin-based cocrystals. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 55, p. 92-95, 2015.

TAKAGI, T.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; YAMASHITA, S.; YU, L. X.; AMIDON, G. L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 631-643, 2006.

TAKAHASHI, M. F. K.; POLITO, W. L. Aplicações da espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier para especificação isomérica de polibutadienos hidroxilados utilizados na síntese de polímeros PU-propelentes. **Polímeros Ciência e Tecnologia**, v. 7, n. 1, p. 37-43, 1997.

TALARI, R.; NOKHODCHI, A.; MOSTAFAVI, S. A.; VARSHOSAZ, J. Dissolution enhancement of gliclazide using pH change approach in presence of twelve stabilizers with various physico-chemical properties. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 3, p. 250-265, 2009.

THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; LIPERT, M. P.; ROY, L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 101-125, 2013.

THAYER, A. M. Finding solutions. **Chemical & Engineering News**, v. 88, n. 22, p. 13-18, 2010.

THENGE, R.; MAHAJAN, N.; ADHAO, V. Preparation and Characterization of Spherical Agglomerates of Gliclazide. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 47, n. 2, p. 193, 2013.

TRASK, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 301-309, 2007.

TRASK, A. V.; JONES, W. Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach. In: (Ed.). **Organic Solid State Reactions**, v. 254, p. 41-70, 2005.

TRASK, A. V.; MOTHERWELL, W. S.; JONES, W. Pharmaceutical cocrystallization: engineering a remedy for caffeine hydration. **Crystal Growth & Design**, v. 5, n. 3, p. 1013-1021, 2005.

TRASK, A. V.; MOTHERWELL, W. S.; JONES, W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 320, n. 1, p. 114-123, 2006.

TSUTSUMI, S.; IIDA, M.; TADA, N.; KOJIMA, T.; IKEDA, Y.; MORIWAKI, T.; HIGASHI, K.; MORIBE, K.; YAMAMOTO, K. Characterization and evaluation of miconazole salts and cocrystals for improved physicochemical properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 421, n. 2, p. 230-236, 2011.

USP. **Pharmacopeia US. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37-NF 32)**, 2008.

VALERÓN, P. F.; PABLOS-VELASCO, P. L. Limitaciones de los fármacos dependientes de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Medicina Clínica**, v. 141, Supplement 2, p. 20-25, 2013.

VANGALA, V. R.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. Characterization, physicochemical and photo-stability of a co-crystal involving an antibiotic drug, nitrofurantoin, and 4-hydroxybenzoic acid. **Crystal Engineering Communications**, v. 13, n. 3, p. 759-762, 2011.

VARSHOSAZ, J.; TALARI, R.; MOSTAFAVI, S. A.; NOKHODCHI, A. Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method. **Powder Technology**, v. 187, n. 3, p. 222-230, 2008.

VISHWESHWAR, P.; MCMAHON, J. A.; BIS, J. A.; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical co-crystals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 3, p. 499-516, 2006.

VISHWESHWAR, P.; MCMAHON, J. A.; PETERSON, M. L.; HICKEY, M. B.; SHATTOCK, T. R.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients. **Chemical Communications**, n. 36, p. 4601-4603, 2005.

WARRINGTON, S.; CHARLESLEY, E. **Thermal analysis: techniques and applications**. Royal Society of Chemistry, 1992.

WATSON, E.; O'NEILL, M.; JUSTIN, J.; BRENNER, N. A Differential Scanning Calorimeter for quantitative differential thermal analysis. **Analytical Chemistry**, v. 36, n. 7, p. 1233-1238, 1964.

WEYNA, D. R.; SHATTOCK, T.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009.

WINTERS, C. S.; SHIELDS, L.; TIMMINS, P.; YORK, P. Solid-state properties and crystal structure of gliclazide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 3, p. 300-304, 1994.

WINTERS, C. S.; YORK, P.; TIMMINS, P. Solid state examination of a gliclazide: beta-cyclodextrin complex. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 209-214, 1997.

ZHANG, S.W.; HARASIMOWICZ, M. T.; DE VILLIERS, M. M.; YU, L. Cocrystals of nicotinamide and (R)-mandelic acid in many ratios with anomalous formation properties. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 50, p. 18981-18989, 2013.