

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

SILVÉRIO FERREIRA DA SILVA FILHO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DO COMPORTAMENTO
TÉRMICO DO COCRISTAL DE GLIBENCLAMIDA COM
TROMETAMINA**

**IMPERATRIZ – MA
2016**

SILVÉRIO FERREIRA DA SILVA FILHO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DO COMPORTAMENTO
TÉRMICO DO COCRISTAL DE GLIBENCLAMIDA COM
TROMETAMINA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial 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 – MA
2016**

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

Silva Filho, Silvério Ferreira da.

Síntese, caracterização e estudo do comportamento térmico do cocrystal de glibenclamida com trometamina / Silvério Ferreira da Silva Filho. - 2016.
183 f.

Coorientador(a): Adenilson Oliveira dos Santos.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccsst, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz - MA, 2016.

1. Análise térmica. 2. Cocrystal. 3. Espectroscopia.
4. Glibenclamida. 5. Trometamina. I. Ribeiro, Paulo Roberto da Silva. II. Santos, Adenilson Oliveira dos.
III. Título.

SILVÉRIO FERREIRA DA SILVA FILHO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DO COMPORTAMENTO
TÉRMICO DO COCRISTAL DE GLIBENCLAMIDA COM
TROMETAMINA**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Aprovado em: _____ / Julho / 2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (Orientador)
PPGCM / UFMA

Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho
PPGCM / UFMA

Prof. Dr. Gilbert Bannach
POSMAT / UNESP – Bauru – SP

*“À Prof. Dra. Andréia Cardoso Pereira,
por sua grandeza de espírito,
amizade e orientação;*

*e à Francisca Célia da Silva,
por sua amizade e confiança, por partilhar comigo sua imensa sabedoria”*

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) *Campus* Imperatriz, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Silva Ribeiro pela oportunidade de participar desta pesquisa e pela orientação dada nas discussões deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos pela confiança e por sempre estar disponível para as discussões que resultaram em muito aprendizado, por todo o apoio dado diante das incertezas e pela sua enorme contribuição ao PPGCM e a este trabalho, assim como pelas análises realizadas no Laboratório de Difração de Raios X.

Ao Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho, o qual me orientou no crescimento dos primeiros cocristais GLB–TRIS (1:1) em meio as suas aulas de Introdução ao Crescimento de Cristais. Agradeço por sua bondade, companheirismo e pelas análises no Laboratório de Espectroscopia Raman.

A todos os meus demais professores, pelas aulas e experiências compartilhadas; particularmente agradeço ao Prof. Dr. Cleber Cândido da Silva e à Profa. Dra. Franciana Pedrochi, que sempre se mostraram disponíveis para ajudar e pelos quais tenho imensa admiração e respeito.

Ao Prof. Dr. Gilbert Bannach, pelos seus ensinamentos e motivação no período de estágio o qual me supervisionou, por me permitir utilizar o Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Faculdade de Ciências (FC), *Campus* de Bauru e todo seu grupo, pelas análises térmicas DSC, DSC cíclico e DSC fotovisual realizadas.

Ao Prof. Dr. Massao Ionashiro por permitir utilizar Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG) na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Instituto de Química, no *Campus* de Araraquara, pelas medidas de FTIR.

Ao Dr. Jorge Miguel Gonçalves Sarraguça, à Dra. Mafalda Cruz Sarraguça e ao Dr. João A. Lopes pelas análises e discussões de espectroscopia NIR realizadas no Laboratório de Química Aplicada, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Ao Prof. Dr. Aguinaldo Robinson de Souza pela sua contribuição nos cálculos teóricos de otimização; ao Dr. Glauco Lini Perpétuo por me ensinar a fazer os diagramas binários de fases, ao Prof. Dr. Flávio Júnior Caires, ao Prof. Dr. Marcos Vinícius de Almeida e ao Rafael Turra Alarcon, por serem companheiros e fornecerem todo o apoio necessário durante o estágio da FAPEMA que fiz na FC/UNESP, *Campus* de Bauru.

Ao Me. Emanuel Lauretam Tavares França, por sua amizade e por me receber em sua casa no início deste mestrado e a Ma. Lídia Raquel Correia de Aquino, por estar disponível quando precisei e por compartilhar seu conhecimento de forma verdadeira.

Ao Adriano Bezerra Pereira, o qual foi fundamental para as repetidas análises de difração raios X. Ao Luciano dos Santos Moraes, o qual sempre me motivou e pelo qual tenho imensa gratidão; aos meus demais colegas de turma: Ana Regina de Queiroz Silva, Johnny Clécio Feitosa Sousa, Delcicleide Costa dos Reis, Pedro Alves Fontes Neto, Ricardo de Sousa Ferreira Junior, Rilleands Alves Soares e Thays Silva Baldez, que sempre mantiveram a cumplicidade e parceria.

Aos meus amigos de laboratório, que em algum momento contribuíram para esta pesquisa: Alana Câmara Guimarães, Andreza Leite Dias, Antônia Mayara Brilhante de Sousa, Diva Brito de Andrade, Kamila Rodrigues Abreu, Marcus Lima Sousa, Ronária Moura Santos, Rubem Dalton do Monte Dantas e Patrícia Maria da Silva Lima.

À Prof. Dra. Andréia Cardoso Pereira e à Francisca Célia da Silva, minhas maiores inspirações, meu profundo agradecimento por tudo que fizeram por mim.

À Nayara da Silva Cruz, minha companheira, por permanecer ao meu lado e partilhar comigo essa etapa tão importante de nossas vidas.

À minha mãe Izabel Helena de Araújo Dias da Silva, por ter me dado o dom da vida e a possibilidade de escolher meu próprio caminho.

À CAPES, pela concessão da bolsa durante o mestrado, bem como à FAPEMA, ao CNPq e ao FINEP pelo apoio financeiro para a aquisição de reagentes, solventes, equipamentos e auxílio financeiro para a realização estágio de curta duração na FC/UNESP, *Campus* de Bauru.

*“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas.
Isso é perfeitamente aceitável,
elas são a abertura para achar as que estão certas”.*

(Carl Sagan)

RESUMO

A glibenclamida (GLB) é uma sulfonilureia usada como antidiabético oral indicado para o controle da glicemia em pacientes portadores do *diabetes mellitus* tipo 2. A GLB pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), pois possui elevada permeabilidade membranar, baixa solubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade. Os cocristais de fármacos apresentam-se como alternativa para a melhoria da sua biodisponibilidade e aumento da sua eficácia terapêutica. Este estudo objetivou a síntese, caracterização e estudo termoanalítico de cocristais de GLB utilizando como coformador a trometamina (TRIS). Para tanto, os cocristais de GLB com a TRIS foram sintetizados por dois diferentes métodos: evaporação lenta de solvente e moagem assistida por solvente (mecanoquímica). Posteriormente, esses cocristais foram caracterizados por difração de raios X pelo método do pó (PXRD), espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR), espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR), espectroscopia Raman, termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), DSC cíclico e DSC fotovisual. Também foram realizados estudos conformacionais da interação da GLB com o TRIS para a investigação dos sítios de ligação entre esses compostos na formação do cocristal. Além disso foi realizada a construção dos diagramas de fases binários do sistema GLB–TRIS. Os estudos conformacionais mostraram que os principais sítios de ligação na GLB foram nos oxigênios da sulfonamida e no grupamento carbonila da amida enquanto na TRIS são o nitrogênio da amina e um dos oxigênios. A partir dos resultados obtidos de PXRD verificou-se a formação dos cocristais mediante a obtenção de uma nova estrutura cristalina. Os resultados de FTIR também indicaram a formação de um novo material e foi possível sugerir alguns sítios de ligação e correlacioná-los com os resultados dos estudos conformacionais. Os resultados obtidos nas espectroscopias NIR e Raman sustentaram os obtidos no FTIR, permitindo afirmar novamente da formação dos cocristais. Em seguida, as curvas TG/DTA indicaram a estabilidade dos cocristais e as curvas DSC indicaram um pico definido e único desse composto. Realizou-se ainda a caracterização por DSC fotovisual, comprovando os eventos obtidos nas curvas DSC e por fim as curvas DSC cíclico mostraram a relação de estabilidade dos cocristais categorizada como irreversível após o evento de fusão. Portanto, a partir dos resultados obtidos observou-se que a GLB interage com a TRIS, resultando na formação de cocristais na razão molar de 1:1 por evaporação lenta de solvente e por moagem assistida por solvente. Esta última metodologia apresentou-se mais vantajosa para a síntese destes cocristais, pois ela requer menor tempo e menor quantidade de solvente. Assim, este estudo evidenciou a formação de cocristais entre GLB e TRIS (1:1) por ambas as metodologias utilizadas e foi possível sugerir os principais grupos funcionais envolvidos na formação mediante cálculo teórico (análise computacional) e experimentalmente por FTIR, NIR e Raman. Portanto, os resultados obtidos neste trabalho foram de suma importância para a síntese e a caracterização espectroscópica e térmica de cocristais de GLB–TRIS e poderão subsidiar estudos visando a síntese de cocristais de outras sulfonilureias e a produção de formulações farmacêuticas antidiabéticas mais eficazes para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2.

Palavras chave: Cocristal, glibenclamida, trometamina, espectroscopia e análise térmica.

ABSTRACT

Glibenclamide (GLB) is a sulphonylurea used as oral antidiabetic indicated for the control of blood glucose in patients of diabetes mellitus type 2. It belongs to the class II of the Biopharmaceutics Classification System (BCS), because it has high membrane permeability, low aqueous solubility and low bioavailability. The cocrystals drugs are presented as an alternative for improving bioavailability and increased its therapeutic effectiveness. This study aimed to the synthesis, characterization and study of thermoanalytical cocrystals of GLB using as cofomers tromethamine (TRIS). Therefore, the cocrystals of GLB with TRIS were synthesized by slow evaporation of solvent and grinding assisted solvent (mechanochemical). Thereafter, the cocrystals were characterized by X-ray diffraction by the powder method (PXRD) absorption spectroscopy in the infrared Fourier transform spectroscopy (FTIR) absorption spectroscopy in the near infrared region (NIR), Raman spectroscopy, thermogravimetry and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTA), differential scanning calorimetry (DSC), DSC cyclic and DSC photovisual. They were also performed conformational studies of the interaction of GLB with the TRIS for the investigation of the binding sites of these compounds in the formation of the co-crystal. Furthermore was performed diagrams the construction of the binary phases of GLB-TRIS system. Conformational studies showed that the major binding sites in the GLB were sulfonamide carbonyl oxygens and the amide grouping while in TRIS are from one of amine nitrogen and oxygen atoms. From the PXRD results verified the formation of cocrystals by obtaining a new crystalline structure. The FTIR results indicate the formation of a new material and it was possible to suggest some binding sites and correlates them with the results of conformational studies. The results obtained in the NIR and Raman spectroscopy supported those obtained in FTIR, allowing affirm again the formation of cocrystals. Then, TG/DTA curves indicated the stability of cocrystals and DSC curves indicated a single defined peak, and that compound. We conducted further characterization by DSC photovisual, proving the event obtained in the DSC curves and finally the cyclic DSC curves showed the relative stability of cocrystals categorized as irreversible after the fusion event. Therefore, from the results we obtained it was observed that interacts with the GLB e TRIS, resulting in the formation of cocrystals molar ratio of 1: 1 by slow solvent evaporation and solvent assisted by milling. The methodology presented is most advantageous for the synthesis of cocrystals, as it requires less time and fewer solvent. This study showed the formation of cocrystals between GLB and TRIS (1:1) for both methodologies used and it was possible to suggest the main functional groups involved in training through theoretical calculation (computer analysis) and experimentally by FTIR, NIR and Raman. Therefore, the results obtained in this study were critical to the synthesis and spectroscopic and thermal characterization of cocrystals of GLB-TRIS and may subsidize studies to cocrystals synthesis of other sulfonylureas and the production of more effective antidiabetic pharmaceutical formulations for the treatment of diabetes mellitus type 2.

Keywords: Cocrystal, glibenclamide, tromethamine, spectroscopy and thermal analysis.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

1. DIAS, A. L.; SILVA FILHO, S. F.; RIBEIRO, P. R. S.; PEREIRA, A. C. **Estudo da interação do ácido *p*-aminobenzóico com a glibenclamida por difratometria de pó por raios X e calorimetria exploratória diferencial.** *Anais da 67ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2015.
2. 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* de Imperatriz, Imperatriz, MA, 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* de 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* de Imperatriz, Imperatriz, MA, 2015.
5. ABREU, K. R.; SILVA FILHO, S. F.; RIBEIRO, P. R. S. **Investigação da ocorrência de interação entre a glibenclamida e a cafeína, utilizando a análise térmica e a difração de raios X.** *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* de Imperatriz, Imperatriz, MA, 2015.
6. SANTOS, R. M.; SILVA FILHO, S. F.; RIBEIRO, P. R. S. **Síntese e caracterização de cocristais de glibenclamida utilizando o ácido cítrico como coformador.** *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* de Imperatriz, Imperatriz, MA, 2015.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema com a variedade de formas cristalinas individuais que são possíveis para um API	29
Figura 2 – Classificação dos sólidos cristalinos.....	29
Figura 3 – Estruturas químicas da quinona, hidroquinona e quinidrona.....	31
Figura 4 – Estruturas químicas do cocrystal quinidrona propostas por: (a) Jackson e Oenslager (1895), (b) Willstatter e Piccard (1908) e (c) Posner (1904)	31
Figura 5 – Etapas para a preparação de um cocrystal	33
Figura 6 – Principais coformadores relatados no banco de dados da CSD: (a) nicotinamida, (b) ácido nicotínico, (c) ácido salicílico, (d) ácido oxálico, (e) ácido benzóico, (f) ácido málico, (g) alantoína, (h) ácido p-aminobenzico, (i) ácido succínico, (j) ácido maleico, (k) ácido fumárico, (l) ácido cítrico, (m) ureia, (n) cafeína, (o) teofilina e (p) sacarina.....	37
Figura 7 – Representação de alguns sintões supramoleculares	39
Figura 8 – Esquema com os homosintões (I, II) e heterosintões (III, VI) que foram mais relevantes para os cocrystal estudados por Weyna et al. (2009).....	40
Figura 9 – Diagrama de fases binário típico de um sistema eutético	43
Figura 10 – Diagramas de fases ternário com dois componentes com solubilidades semelhantes (1) ou diferentes (2)	49
Figura 11 – Fotografias de cocrystal de FS com piridinas capturadas usando uma câmera D5200 da Nikon: (a) Cocrystal FS-4BPY forma II, (b) cocrystal FS-4BPY forma III, (c) cocrystal FS-2BPY e (d) cocrystal FS-4AP.....	50
Figura 12 – Esquema ilustrando os principais processos que levam à formação de cocrystal utilizando a técnica de moagem	51
Figura 13 – Fotografias do (a) monocristal do cocrystal de acetaminofeno:2,4-dicarboxílico piridina, (b) acetaminofeno, (c) 2,4-dicarboxílico piridina e (d) pó do cocrystal de acetaminofeno:2,4-dicarboxílico piridina	53
Figura 14 – Espectro da radiação eletromagnética.....	54
Figura 15 – Representação da difração de raios X por dois planos paralelos de átomos (A–A' e B–B') separados por uma distância interplanar d_{hkl}	58
Figura 16 – Tipos de vibrações moleculares. Note que + indica movimento da página em direção ao leitor e – indica movimento do leitor em direção à página	62
Figura 17 – Regiões espectrais de alguns grupos funcionais característicos	63
Figura 18 – 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.....65

Figura 19 – Esquema de uma curva DSC hipotética que mostra alguns tipos de transições típicas. São indicados seis eventos térmicos, ampliação da faixa de temperatura do evento (2) e a terminologia empregada.72

Figura 20 – Estrutura química da glibenclamida75

Figura 21 – Célula unitária da glibenclamida77

Figura 22 – Estrutura química da trometamina.....78

Figura 23 – Célula unitária da trometamina.....79

Figura 24 – Representação esquemática sumarizada da metodologia de síntese do cocristal de GLB–TRIS (1:1)81

Figura 25 – Representação esquemática da síntese e caracterização dos possíveis cocristais de GLB (API) com os coformadores selecionados82

Figura 26 – **(a)** Moinho de bolas vibratório modelo MM 400, marca Retsch e **(b)** Jarros e esferas de aço inoxidável utilizados na obtenção das misturas dos diferentes sistemas estudados83

Figura 27 - **(a)** Difratorômetro de raios X modelo Miniflex e marca Rigaku II (visão geral) e **(b)** Visão em detalhe da parte interna mostrando o porta amostra de silício (com amostra) inserido no local de análise (centro).....84

Figura 28 – Espectrômetro com transformada de Fourier (FTIR), modelo Nicolet iS10 FT-IR da marca Thermo Scientific85

Figura 29 – Espectrômetro FTIR e FTNIR modelo FTLA2000 da marca ABB86

Figura 30 - **(a)** Espectrômetro Raman da marca Princeton Instruments, modelo Trivista 557 (visão geral) e **(b)** Visão em detalhe da parte interna mostrando a amostra (dentro de um frasco de vidro) inserida no local de análise (centro).....86

Figura 31 – **(a)** Analisador termogravimétrico modelo DTG-60 (visão geral) da marca Shimadzu Instruments, e **(b)** Detalhe da parte interna do equipamento mostrando os dois suporte onde são colocados o cadinho de referência (esquerda) e o da amostra (direita).....87

Figura 32 – **(a)** Calorímetro modelo DSC 1 Stare System (visão geral) da marca Mettler-Toledo e **(b)** Detalhe da parte interna mostrando os cadinhos de alumínio (esquerda: amostra; direita: referência) com tampa prensada posicionados no local de análise e **(c)** parte interna (visto em “b”) coberta com a proteção para o início da análise88

Figura 33 – **(a)** Câmera digital SC30 acoplada ao analisador térmico da Mettler-Toledo e **(b)** detalhe do esquema montado sobre o termopar para a obtenção das imagens90

Figura 34 – Gráfico de otimização da GLB e estrutura tridimensional derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p).....92

- Figura 35** – (a) e (b) Estruturas da GLB com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da GLB com a superfície do EMP semi-transparente. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p)96
- Figura 36** – Gráfico de otimização da TRIS e estrutura tridimensional derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p).....97
- Figura 37** – (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 a superfície do EMP semi-transparente. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p)99
- Figura 38** – (a) Cocristais GLB–TRIS (1:1), depositados no fundo de um béquer, obtidos pelo método da evaporação lenta de solvente, ou cristalização por solução e (b) em destaque, o aglomerado de hábito cristalino acicular foi coletado e a região ampliada.101
- Figura 39** – Difratomogramas experimentais de PXRD dos compostos formadores dos cocristais (GLB e TRIS), onde foram analisados individualmente sem passar pelo processo de recristalização por evaporação lenta de solvente (ELS) ou moagem assistida por solvente (MAS) e passando por estes processos (GLB_{ELS}/TRIS_{ELS} e GLB_{MAS}/TRIS_{MAS}), respectivamente, e da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}103
- Figura 40** – Difratomogramas experimentais de PXRD da GLB, da TRIS e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS})104
- Figura 41** – Espectros experimentais FTIR da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS}). Nos espectros dos compostos formadores foram assinalados alguns dos picos de absorção e apresentadas as suas respectivas atribuições. Algumas linhas verticais tracejadas facilitam a observação de algumas alterações no espectro do cocrystal.106
- Figura 42** – Espectros NIR pré-processados com variação padrão normal (SNV) da GLB, da TRIS, da GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal resultante da cristalização em solução de MeOH. (I) Região ampliada dos espectros NIR entre 10.000 e 9.000 cm⁻¹ e (II) entre 6.900 e 6.000 cm⁻¹110
- Figura 43** – Os espectros de Raman obtidos na região de 320 e 18 cm⁻¹ a partir da análise individual da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS}). Para a GLB, a TRIS e o cocrystal estão indicados os principais picos vibracionais que caracterizam cada um destes compostos.....114
- Figura 44** – Espectros de Raman obtidos na região de 1.350 a 780 cm⁻¹ obtidos a partir da análise individual da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS})115
- Figura 45** – Espectros de Raman obtidos na região de 3.400 a 2.800 cm⁻¹ obtidos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal GLB–TRIS (1:1) resultante da cristalização em solução de MeOH.....118
- Figura 46** – Estruturas químicas da (a) GLB e (b) TRIS, mostrando os principais grupamentos orgânicos onde foram observadas modificações no espectro FTIR após a formação do cocrystal. Os

- círculos tracejados em vermelho representam as alterações mais visíveis, incluindo ausência/deslocamento das mesmas no cocrystal; (c) sugestão dos possíveis sintões formados no cocrystal com base nos resultados obtidos nos espectros experimentais de FTIR.....122
- Figura 47** – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas da GLB utilizada neste estudo124
- Figura 48** – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas da TRIS utilizada neste estudo126
- Figura 49** – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} utilizada neste estudo126
- Figura 50** – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas do cocrystal GLB–TRIS (1:1) obtido por evaporação lenta de solvente128
- Figura 51** – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas da amostra do cocrystal de GLB–TRIS (1:1) obtido por moagem assistida por solvente.....129
- Figura 52** – Curvas DSC obtidas para a GLB, TRIS, mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS})131
- Figura 53** – Curva DSC cíclica da GLB com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento133
- Figura 54** – Curva do DSC cíclica da TRIS com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento135
- Figura 55** – Curva DSC da mistura física equimolar GLB e TRIS com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento.....137
- Figura 56** – Curvas DSC cíclicas do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento.....139
- Figura 57** – Curva DSC do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento.....141
- Figura 58** – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise da GLB utilizada neste estudo mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada ao DSC (ampliação 6,5X)142
- Figura 59** – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise da TRIS utilizada neste estudo mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada ao DSC (ampliação 6,5X).....143
- Figura 60** – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} utilizada neste estudo mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada ao DSC (ampliação 6,5X).....144
- Figura 61** – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada ao DSC (ampliação 6,5X).....144
- Figura 62** – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada ao DSC (ampliação 6,5X).....145

- Figura 63** – Curvas DSC do sistema GLB–TRIS em diferentes composições molares e seus formadores puros.....146
- Figura 64** – Diagrama de fases binário teórico e experimental para o sistema GLB–TRIS148
- Figura 65** – Difratoogramas experimentais de PXRD dos sistemas GLB–TRIS em diferentes composições molares e seus formadores.....149

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados de um levantamento da CSD ^a relativos à ocorrência de polimorfismo e formação de hidratos/solvatos em compostos orgânicos versus cocristais	33
Tabela 2 – Comparação da BCS dos fármacos comercializados com os novos fármacos em desenvolvimento "candidatos"	35
Tabela 3 – Relação das interações covalentes e não-covalentes (intermoleculares), suas energias de ligação, espécies unidas e produtos formados.....	41
Tabela 4 – Descrição das características distintivas entre as misturas eutéticas (eu) e os cocristais (cc)	44
Tabela 5 – Relação entre os parâmetros da rede cristalina e figuras mostrando as geometrias das células unitárias para os sete sistemas cristalinos	56
Tabela 6 – Relações entre o espaçamento interplanar (d), os parâmetros de reticulado (a, b, c), os ângulos entre planos (α , β , γ) e os planos (h, k, l)	59
Tabela 7 – Limites das regiões espectrais do infravermelho.....	62
Tabela 8 – Propriedades físicas medidas e técnicas relacionadas em análise térmica	68
Tabela 9 – Reagentes (fármacos, coformadores e solventes) utilizados nesta pesquisa	81
Tabela 10 – Proporções molares de API e coformador utilizados nos ensaios do sistema GLB-TRIS	83
Tabela 11 – Parâmetros utilizados no ciclo de aquecimento das amostras	89
Tabela 12 – Dados teóricos da estrutura 3D da glibenclamida no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP).....	93
Tabela 13 – Dados teóricos da estrutura 3D da trometamina no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP).....	98
Tabela 14 – Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da GLB	107
Tabela 15 – Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da TRIS puro	108
Tabela 16 – Frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) da GLB, TRIS, mistura física equimolar GLB-TRIS _{MF} e do cocrystal GLB-TRIS (1:1).....	109
Tabela 17 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman da GLB para a região espectral entre 1.350 a 780 cm^{-1}	116
Tabela 18 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman da TRIS para a região espectral entre 780 a 1.350 cm^{-1}	117
Tabela 19 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman da GLB pura para a região espectral entre 3.400 a 2.800 cm^{-1}	119
Tabela 20 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman do TRIS pura para a região espectral entre 3.400 a 2.800 cm^{-1}	119
Tabela 21 – Análise da faixas de temperatura, perdas de massa e temperaturas de pico observados para cada etapa das curvas TG-DTA dos compostos	130
Tabela 22 – Características térmicas observadas nas amostras pelas curvas DSC.....	132

Tabela 23 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica da GLB utilizada neste trabalho	135
Tabela 24 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclico da TRIS	136
Tabela 25 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclico da mistura física equimolar GLB–TRIS _{MF}	138
Tabela 26 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas do DSC cíclico do cocristal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente.....	140
Tabela 27 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclico do cocristal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente.....	141

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação dos fármacos de acordo com o BCS	34
Quadro 2 – Classificação BCS de alguns fármacos que estão no mercado	35
Quadro 3 – Cálculos das temperaturas de fusão teóricas para cada fração molar x dos compostos formadores.....	147

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRATEC	Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria
API	do inglês <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> : insumos farmacêuticos ativos ou, apenas, princípio ativo (fármacos)
ATR	do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i> : reflectância total atenuada
BCS	do inglês <i>Biopharmaceutical Classification System</i> : Sistema de Classificação Biofarmacêutica
CADD	do inglês <i>Computer-Assisted Drug Design</i> : Planejamento de fármacos auxiliado por computador
CAS	do inglês <i>Chemical Abstracts Service</i> :
CSD	do inglês <i>Cambridge Structural Database</i> : Banco de Dados Estruturais da Cambridge
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DRX	do inglês <i>X-Ray Diffraction</i> : Difração de Raios X
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 Medicamentos Americana
FIR	do inglês <i>Far IR</i> : Infravermelho Distante
FTIR	do inglês <i>Fourier Transform Infra Red</i> : Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de <i>Fourier</i>
GLB	Glibenclamida
GLB-TRIS_{MF}	Simbologia adotada para a mistura física equimolar de GLB com TRIS
GLB-TRIS (1:1)	Simbologia adotada para os cocrystalos de GLB com TRIS na razão molar 1:1 mols
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
ICTAC	do inglês <i>International Confederation of Thermal Analysis and Calorimetry</i> : Confederação Internacional de Análise Térmica
IR	do inglês <i>InfraRed Spectroscopy</i> : Espectroscopia no infravermelho
IUPAC	do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> : União

	Internacional de Química Pura e Aplicada
LAG	do inglês <i>Liquid Assisted Grinding</i> : Moagem assistida por solvente
LER	Laboratório de Espectroscopia Raman
LATIG	Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito
LCM I	Laboratório de Caracterização de Materiais I
LDRX	Laboratório de Difração de Raios X
ME	Mistura eutética
MeOH	Metanol
MIR	do inglês <i>Mid IR</i> : Infravermelho Médio
MM	Modelagem molecular
NIR	do inglês <i>Near IR</i> : Infravermelho Próximo
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais
PVC	Policloreto de vinila
PXRD	do inglês <i>Powder X-Ray Diffraction</i> : Difração de raios X pelo método do pó
SEM	do inglês <i>Scanning Electron Microscopy</i> : Microscopia Eletrônica de Varredura
SSNMR	do inglês <i>Solid State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy</i> : Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido
SXRD	do inglês <i>single X-ray diffraction</i> : Difração de raios X de monocristais
TA	do inglês <i>Thermal Analysis</i> : Análise térmica
THz	do inglês <i>Terahertz</i> : Espectroscopia de Terahertz
THz-TDS	do inglês <i>Terahertz Time-Domain-Spectroscopy</i> : Espectroscopia Terahertz no Domínio do Tempo
TG	do inglês <i>Thermogravimetry</i> : Termogravimetria
TNT	2,4,6-trinitrotolueno
TNB	3,5-trinitrobenzeno
TRIS	Trometamina
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UPCMB	Unidade de Preparação e Caracterização de Materiais e Biocombustíveis

SUMÁRIO

RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS	XI
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XVI
LISTA DE QUADROS	XVIII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XIX
1 INTRODUÇÃO	24
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo geral.....	26
2.2 Objetivos específicos	26
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
3.1 Formas sólidas de fármacos	27
3.1.1 Cocristais.....	30
3.1.1.1 Seleção e pesquisa do API.....	34
3.1.1.2 Seleção do coformador	36
3.2 Guia empírico e teórico.....	38
3.2.1 Diagrama de fases binário para identificação de eutéticos e cocristais	42
3.2.2 Estudo computacional	45
3.2.2.1 Softwares e métodos utilizados para o estudo computacional.....	46
3.3 Métodos de síntese de cocristais	47
3.3.1 Métodos assistidos por solução	48
3.3.2 Mecanoquímica	50
3.4 Técnicas utilizadas para a caracterização de cocristais.....	52
3.4.1 Técnicas espectroscópicas.....	54
3.4.1.1 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD).....	54
3.4.1.2 Espectroscopia do infravermelho (IR).....	60
3.4.1.3 Espectroscopia Raman.....	64
3.4.2 Técnicas termoanalíticas	66
3.4.2.1 Termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA).....	69
3.4.2.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	70
3.5 Características gerais do API glibenclamida (GLB) e do coformador trometamina (TRIS).....	75
3.5.1 A glibenclamida (GLB).....	75

3.5.2 A trometamina (TRIS)	77
4 MATERIAIS E MÉTODOS	80
4.1 Reagentes	81
4.2 Procedimentos experimentais	81
4.2.1 Síntese dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por evaporação lenta de solvente.....	81
4.2.2 Síntese dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por moagem assistida por solvente.....	82
4.2.3 Caracterização dos cocristais de GLB–TRIS (1:1)	83
4.2.3.1 Estudo computacional.....	83
4.2.3.2 Difração de raios X pelo método do pó (PXDR).....	84
4.2.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	84
4.2.3.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR).....	85
4.2.3.5 Espectroscopia Raman.....	86
4.2.3.6 Análises térmicas	87
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	91
5.1 Estudo computacional.....	91
5.1.1 Cálculo teórico da otimização estrutural e do mapa potencial eletrostático (EPM) da GLB e da TRIS	91
5.2 Discussão da síntese dos cocristais	100
5.2.1 Cocristais GLB–TRIS (1:1) obtidos por evaporação lenta de solvente	100
5.2.2 Cocristais GLB–TRIS (1:1) obtidos por moagem assistida por solvente	101
5.3 Caracterização espectroscópica.....	102
5.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD)	102
5.3.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	105
5.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR)	110
5.3.4 Espectroscopia Raman	111
5.3.4.1 Região de 320 a 18 cm ⁻¹	113
5.3.4.2 Região de 1.350 a 780 cm ⁻¹	115
5.3.4.3 Região de 3.400 a 2.800 cm ⁻¹	118
5.3.5 Estratégias de “design” preliminar para os cocristais GLB–TRIS (1:1).....	120
5.4 Caracterização térmica.....	122
5.4.1 Termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA/DTG).....	123
5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	130
5.4.3 DSC com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento.....	133
5.4.4 DSC fotovisual.....	142
5.4.5 Investigação da proporção molar dos compostos formadores do cocrystal GLB–TRIS.....	145

6 CONCLUSÃO	150
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	152
REFERÊNCIAS	153

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos são substâncias que possuem atividade biológica com finalidade terapêutica (DATTA; GRANT, 2004). A eficácia terapêutica dos fármacos está relacionada com as propriedades físico-químicas do ingrediente sólido ativo (API, do inglês *Active Pharmaceutical Ingredient*), também conhecido como insumo farmacêutico ativo ou princípio ativo (AITIPAMULA *et al.*, 2012). A estabilidade físico-química e a processabilidade estão relacionadas diretamente com as características estruturais do hábito cristalino (morfologia), do tamanho de partícula e da forma sólida do API (polimorfismo) (SNIDER; ADDICKS; OWENS, 2004).

Em geral, os fármacos são moléculas orgânicas que têm aplicações terapêuticas, sendo a via oral a maneira mais cômoda de administrá-los na forma de comprimidos, drágeas ou cápsulas (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004; SASTRY; NYSHADHAM; FIX, 2000; VAN DE WATERBEEMD *et al.*, 2001). Os API's, de acordo com sua composição e natureza químicas, podem se apresentar em diferentes formas sólidas, as mais comuns englobam os polimorfos, hidratos e solvatos, sais, e cocrystalais (ELDER; HOLM; DIEGO, 2013; XIE *et al.*, 2008).

Um cocrystal pode ser definido como um composto cristalino obtido a partir de duas ou mais espécies neutras unidas mediante ligações não covalentes (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009; SHAN; ZAWOROTKO, 2008). A síntese de cocrystalais representa uma via potencial para melhorar propriedades físico-químicas de fármacos como: solubilidade, estabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade (NANJWADE *et al.*, 2011). Além disso, os cocrystalais satisfazem os três critérios de patenteabilidade: a novidade, a utilidade e a atividade inventiva. Assim, eles são de grande interesse, pois são novas formas sólidas farmacêuticas e é de suma importância que suas propriedades físico-químicas sejam conhecidas e estudadas, tornando-se elementos essenciais no processo de desenvolvimento de novos fármacos.

Dessa forma, é de grande relevância a síntese e a caracterização de cocrystalais de fármacos e, atualmente, constituem um grupo de substâncias que tem apresentado desenvolvimento no ramo dos produtos farmacêuticos sólidos. Esta importância pode ser verificada, por exemplo, pelo considerável aumento de publicações e depósitos de patentes de estruturas cristalinas no banco de dados da Cambridge (CSD, do inglês *Cambridge Structural Database*) (AITIPAMULA; CHOW; TAN, 2010).

Amidon *et al.* (1995) desenvolveram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês *Biopharmaceutical Classification System*) que subdivide os fármacos nas Classes I, II, III e IV, baseando-se nas propriedades fundamentais que governam a absorção, tendo por base sua solubilidade e permeabilidade, com qualificações relacionados com pH e dissolução. Estudos visando o desenvolvimento e a descoberta de novos fármacos foram realizados com base no BCS (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005). Estes trabalhos têm ganhado destaque nos últimos anos, tendo como objetivos, principalmente, melhorar as propriedades físico-químicas e o desempenho terapêutico de diversos medicamentos que possuem ação limitada em função, por exemplo, da sua baixa solubilidade em água (TAKAGI *et al.*, 2006; WU; BENET, 2005; YAZDANIAN *et al.*, 2004).

A glibenclamida (GLB) é um antidiabético oral utilizado no tratamento do *diabetes mellitus* não insulino-dependente que é classificado como classe II segundo o BCS (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 2005). Dessa forma, a GLB é praticamente insolúvel em água o que representa considerável influência no perfil dissolução e, conseqüentemente, na sua biodisponibilidade, dificultando a atuação do medicamento (AL-AJMI, 2011; BRAYFIELD, 2014; CHALK *et al.*, 1986).

Neste sentido, este trabalho investiga a síntese de cocrystalis de GLB com trometamina (TRIS) por duas diferentes metodologias: evaporação lenta de solvente e moagem assistida por solvente (mecanoquímica). A caracterização estrutural dos cocrystalis foi realizada por difração de raios X pelo método do pó (PXRD), por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR), espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR) e por espectroscopia Raman. Em seguida, realizou-se um estudo termoanalítico dos cocrystalis com termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), DSC cíclico e DSC fotovisual.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo objetivou investigar a síntese de cocristais de GLB com TRIS, bem como realizar a caracterização estrutural e o estudo do comportamento térmico desses cocristais.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar o cálculo teórico de otimização e do mapa de potencial eletrostático da GLB e da TRIS por teoria do funcional da densidade, visando identificar os sítios de interação fármaco-coformador e posterior correlação com os resultados obtidos por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de *Fourier*.
- Sintetizar cocristais de GLB com TRIS por evaporação lenta de solvente e por moagem assistida por solvente.
- Caracterizar estruturalmente o estado sólido dos cocristais sintetizados por difração de raios X pelo método do pó (PXRD), por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR), espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR) e por espectroscopia Raman.
- Estudar o comportamento térmico dos cocristais de GLB com TRIS por termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC cíclico/fotovisual).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O estado sólido é, termodinamicamente, o estado mais estável da matéria. Assim, na indústria farmacêutica, este estado é a opção mais atraente para as formulações dos APIs e excipientes para formar comprimidos, cápsulas e drágeas. Estas formas farmacêuticas apresentam melhor aceitação pelo paciente, conveniência, confiabilidade da dose veiculada e estabilidade (AALTONEN *et al.*, 2009; DATTA; GRANT, 2004). As ferramentas disponíveis para o estudo da forma sólida têm evoluído durante a última década de modo que se pode explorar as formas sólidas computacionalmente, executar milhares de cristalizações experimentais com tecnologias de síntese de alto rendimento miniaturizado e identificar novas fases sólidas rapidamente (AALTONEN *et al.*, 2009).

Dessa forma, este item apresenta generalidades sobre as formas sólidas farmacêuticas, incluindo o estado da arte da teoria sobre cocristais em alguns de seus aspectos mais importantes, abrangendo história, síntese e técnicas utilizadas para sua caracterização. Além disso, serão apresentados alguns aspectos referentes ao API utilizado, buscando justificar sua escolha para a cocrystalização e as perspectivas futuras sobre os resultados.

3.1 Formas sólidas de fármacos

No estado sólido, as substâncias podem ser cristalinas ou amorfas ou mesmo uma combinação de ambas. As cristalinas são aquelas nas quais as espécies estão dispostas segundo uma ordem definida que se repete indefinidamente ao longo de toda a partícula. Em resumo, as substâncias amorfas são conceitualmente o inverso das cristalinas (VIPPAGUNTA; BRITAIN; GRANT, 2001). Para os fármacos cristalinos, existe uma diversidade de formas sólidas classificadas em termos estruturais, merecendo destaque: polimorfos, sais, hidratos, solvatos e cocristais. Escolher a melhor forma cristalina de um fármaco é um passo essencial no desenvolvimento de um medicamento pois esta forma sólida pode influenciar na sua performance (GRANT, 1999; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

O termo **polimorfo** é originário do grego e significa “*muitas formas*” (*poli*, muitas e *morphos*, formas), em cristalografia, é a capacidade de um sólido cristalizar em (no mínimo) duas formas (arranjos) diferentes e/ou conformações moleculares dentro da rede cristalina (CRUZ-CABEZA; BERNSTEIN, 2013; HALEBLIAN; MCCRONE, 1969). Os diferentes arranjos são responsáveis por diferentes propriedades físico-químicas entre diferentes polimorfos sendo que, na indústria farmacêutica, a eficácia terapêutica dos APIs está

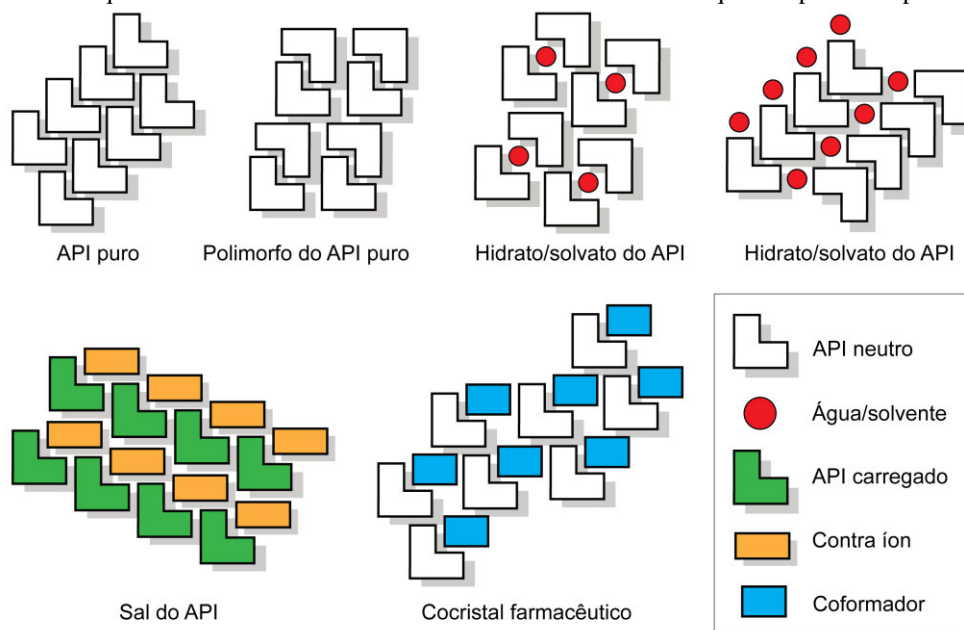
diretamente relacionada com as características estruturais da forma sólida (BORKA; HALEBLIAN, 1990).

Um **hidrato** é um composto químico que contém moléculas de água na estrutura cristalina que podem, ou não, estar numa proporção estequiométrica; se as moléculas contidas no composto químico, como solvente, não forem a água, o termo designa-se genericamente por **solvato** (BERNSTEIN, 2005). A diferença de solvente estrutural, faz com que solvatos e hidratos possuam solubilidades e velocidades de dissolução que diferem ao apresentado pela forma anidra. Tais diferenças podem influenciar a formulação, processamento e estabilidade dos fármacos como a condição de armazenamento, por exemplo (ARAUJO *et al.*, 2012; DATTA; GRANT, 2004; KHANKARI; GRANT, 1995; LU, J., 2012; SHETH; GRANT, 2005).

Os **sais** são definidos como sólidos iônicos ou eletrovalentes e resultam da substituição de parte ou da totalidade dos hidrogênios ácidos de uma molécula ou um radical atuando como um metal, numa proporção estequiométrica (BLACK *et al.*, 2007). Estima-se que metade dos fármacos que estão disponíveis no mercado estejam na forma de sais pois são mais solúveis visto que, estando nessa forma, os compostos sólidos solucionam em parte o problema da solubilidade, melhorando o desempenho biofarmacêutico (SAAL; BECKER, 2013). Geralmente, os sais comparados aos hidratos, possuem melhor biodisponibilidade, visto que esta é diretamente ligada a solubilidade e comparados aos solvatos, considera-se os sais biologicamente mais seguros (AAKERÖY; FASULO; DESPER, 2007; ELDER *et al.*, 2013; SERAJUDDIN, 2007).

O conceito de cocrystal está relacionado com alguns componentes essenciais que facilitam sua compreensão: **(1)** um princípio farmacologicamente ativo (princípio ativo ou fármaco) interagindo, por ligações não covalentes, reversíveis, com um coformador neutro; **(2)** um coformador que pode ou não ser farmacologicamente ativo e **(3)** pelo menos uma propriedade físico-química mensurável (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009). A Figura 1 apresenta um esquema com a variedade de formas cristalinas individuais que são possíveis para um API no estado sólido.

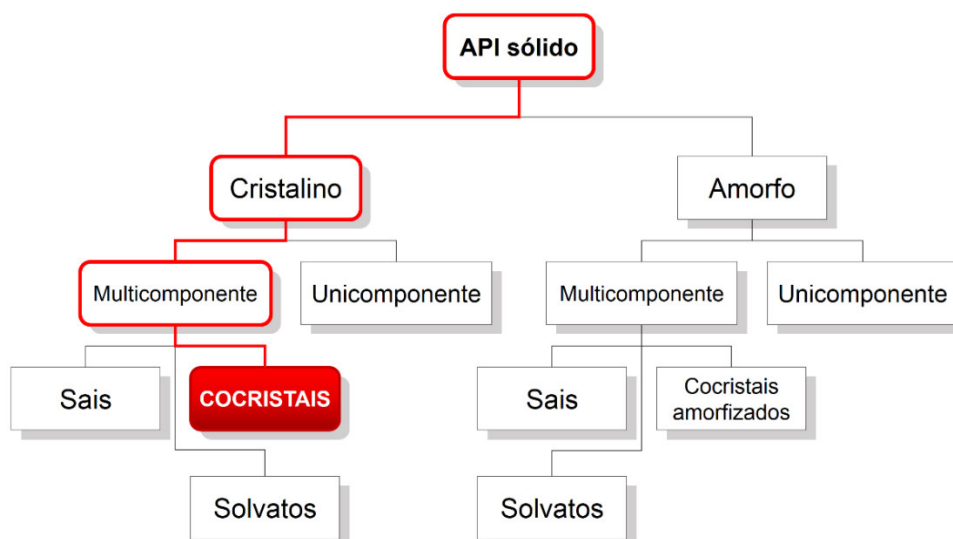
Figura 1 – Esquema com a variedade de formas cristalinas individuais que são possíveis para um API



Fonte: Adaptado de Shan e Zaworotko (2008).

Os APIs sólidos também podem ser classificados como multicomponentes ou unicomponentes de acordo com a presença de diferentes espécies que são relacionadas no sistema cristalino, como pode ser observado na Figura 2.

Figura 2 – Classificação dos sólidos cristalinos



Fonte: Adaptado de Aitipamula *et al.* (2012).

O controle da reprodutibilidade e da síntese de formas farmacêuticas sólidas é de grande importância, pois refere-se ao controle das diferentes propriedades, tais como, solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, ponto de fusão e estabilidade (LEE, E.

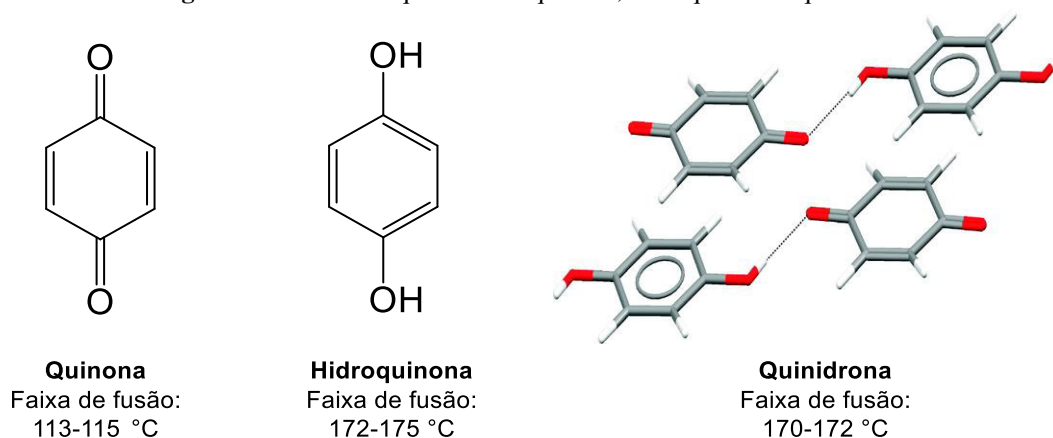
H., 2014; LI; KIANG; JONA, 2009). Com isso, o desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica exige uma profunda compreensão dos fenômenos do estado sólido, e as várias formas sólidas (polimorfos, sais, hidratos, solvatos, cocrystalais, etc.) precisam ser cuidadosamente investigadas (AALTONEN *et al.*, 2009).

3.1.1 Cocrystalais

Estudos visando o desenvolvimento de novos fármacos têm ganhado destaque nos últimos anos. Estes estudos também têm visado melhorar as suas propriedades físico-químicas e o desempenho terapêutico de diversos fármacos que possuem ação limitada, em função da baixa solubilidade em água, por exemplo (ALSENZ; KANSY, 2007; ELDER *et al.*, 2013; GANESH *et al.*, 2015; LIN; WU; LIN, 2014). Neste sentido, a síntese de cocrystalais de fármacos tem sido muito atrativa, pois representa uma via potencial para melhorar propriedades físico-químicas de fármacos, tais como: solubilidade, estabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade (CHILDS *et al.*, 2008; GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009; JAYASANKAR; GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2007; NANJWADE *et al.*, 2011; NEHM; RODRÍGUEZ-SPONG; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2006; SEEFELDT *et al.*, 2007; THAKURIA *et al.*, 2013; TRASK, ANDREW V.; JONES, 2005).

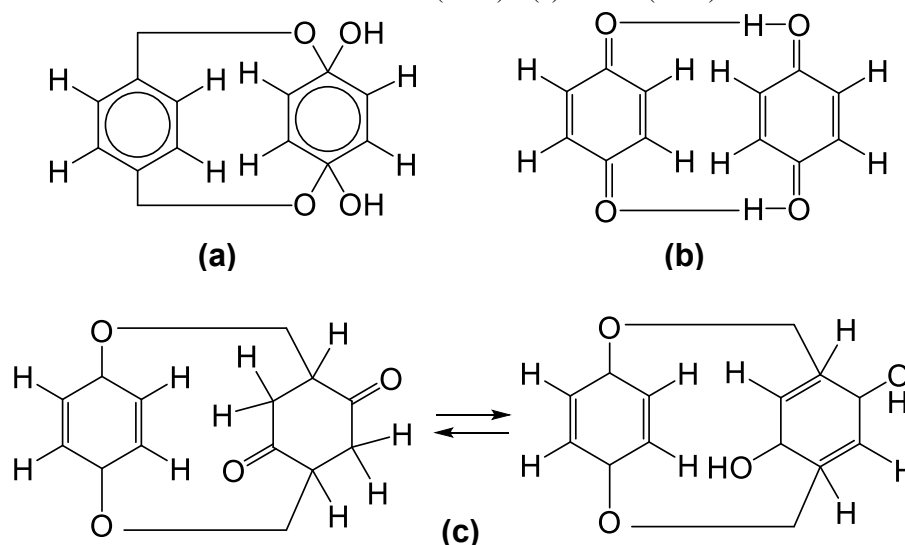
Um cocrystal pode ser definido como um arranjo cristalino construído a partir de diferentes moléculas, podendo ser um API e um coformador (VISHWESHWAR *et al.*, 2006), que, isolados, são sólidos em condições ambientais (25 °C e 1 atm). Eles são mantidos unidos por ligações não covalentes (SEEFELDT *et al.*, 2007), geralmente ligações de hidrogênio (LHs) (ETTER, 1991; ETTER; FRANKENBACH, 1989), formando uma única estrutura cristalina com padrões cristalográficos diferentes dos compostos de partida (HERRMANN *et al.*, 2009).

O primeiro relato sobre cocrystalais foi feito em 1844 pelo químico alemão Friedrich Wöhler (WÖHLER, 1844). Em seus estudos, Wöhler constatou que a mistura de soluções de quinona “amarela” e hidroquinona “incolor” (também conhecido como quinol), uma substância cristalina era formada, que ele chamou de “hidroquinona verde”. Este material foi descrito como um dos materiais mais finos conhecidos em química orgânica, semelhante a murexida. Baseando-se em seus comportamentos químicos e análises elementares, concluiu que a quinidrona era composta de uma mistura na razão molar de 1:1 mols de seus formadores, conforme a Figura 3 (LING; BAKER, 1893; REGEIMBAL *et al.*, 2003; STAHLY, 2009).

Figura 3 – Estruturas químicas da quinona, hidroquinona e quinidrona

Fonte: Adaptado de Stahly (2009).

A caracterização destes cocristais foi realizada por difração de raios X. Os raios X foram descobertos por Röntgen em 1895, e foram utilizados para resolver a primeira estrutura cristalina, de cloreto de sódio, apenas em 1914 (BRAGG, W. L., 1913b). Somente em 1923, ocorreu a primeira publicação da estrutura de uma molécula orgânica: a hexametilenotetramina (DICKINSON; RAYMOND, 1923). Portanto, os químicos não tinham certeza dos tipos de ligações químicas intermoleculares que uniam as substâncias na formação do cocrystal de quinidrona e especulava-se sobre ligações covalentes, iônica, ou interação dipolo-dipolo (JACKSON; OENSLAGER, 1895; POSNER, 1904; WILLSTÄTTER; PICCARD, 1908). Algumas das estruturas propostas são mostradas na Figura 4.

Figura 4 – Estruturas químicas do cocrystal quinidrona propostas por: (a) Jackson e Oenslager (1895), (b) Willstatter e Piccard (1908) e (c) Posner (1904)

Fonte: Adaptado de Stahly (2009).

Somente em 1958 a verdadeira estrutura cristalina monoclinica da quinidrona foi publicada. Nesse cocristal as moléculas de quinona e hidroquinona foram encontradas em cadeias em ziguezague mantidas unidas por LHs. As moléculas planares estavam empilhadas paralelamente sugerindo interações do tipo π , o que foi associado como responsável pela elevada densidade dos cristais assim com pela sua nova cor em comparação aos compostos formadores (MATSUDA; OSAKI; NITTA, 1958).

Os cocristais foram inicialmente descritos como “compostos” moleculares orgânicos (ANDERSON, 1937) e, com o surgimento de informações estruturais, passou-se a utilizar o termo “complexos”, principalmente no contexto de reconhecimento molecular entre bases nucleicas (HOOGSTEEN, 1959;1963). Variações desses termos, “compostos” e “complexos”, são frequentemente utilizados para se referirem aos cocristais (STAHLY, 2009). O termo “cristal misto” foi utilizado por Kitaigorodsky, no prefácio de seu livro em 1986, para se referir a cristais compostos por moléculas diferentes e também para sólidos que são uma mistura de cristais com diferentes estruturas (KITAIGORODSKY, 1984). O termo cocristal farmacêutico foi introduzido no vocabulário da investigação farmacêutica por Almarsson e Zaworotko (ALMARSSON; ZAWOROTKO, 2004). Apesar desta aplicação ser relativamente recente, a síntese de cocristais se estabeleceu rapidamente como uma forma utilizada para modificar as propriedades de estado sólido dos APIs (FRIŠČIĆ; JONES, 2010).

Muitos cocristais descobertos no final de 1800 e início de 1900 foram relatados no livro *Organische Molekulverbindungen*, publicado por Paul Pfeiffer em 1922 (PFEIFFER, 1922). Este livro separou os cocristais em duas categorias; aqueles formados de componentes inorgânicos-orgânicos e aqueles constituídos por componentes orgânicos. Ao longo dos anos 90 os cocristais continuaram a ser descobertos, o avanço no conhecimento das interações intemoleculares e seus efeitos sobre a estrutura cristalina permitiu uma maior compreensão do comportamento dos cocristais, surgindo a possibilidade no sucesso do remodelamento estrutural (ETTER; FRANKENBACH, 1989).

Atualmente, os cocristais constituem o grupo de substâncias de maior desenvolvimento de farmacêuticos sólidos. O grande interesse neste grupo pode ser verificado, por exemplo, pelo considerável aumento de publicações e depósitos de patentes de estruturas cristalinas no banco de dados da Cambridge (CSD, do inglês *Cambridge Structural Database*) (AITIPAMULA *et al.*, 2010; ALLEN, F., 2002; NANJWADE *et al.*, 2011; VISHWESHWAR *et al.*, 2006; VISHWESHWAR *et al.*, 2005). A Tabela 1 mostra um levantamento das diferentes formas no universo das estruturas cristalinas orgânicas, numa pesquisa realizada até maio de 2009.

Tabela 1 – Dados de um levantamento da CSD^a relativos à ocorrência de polimorfismo e formação de hidratos/solvatos em compostos orgânicos versus cocristais

	Número de ocorrências	%
Cocristais	3624	100 ^b
Polimorfismo de cocristais	44	1,2
Cocrystal hidratado	451	12,4
Cocrystal solvatado	394	10,9
Estruturas orgânicas (excluindo cocristais)	135997	100 ^b
Polimorfos	2035	1,5
Hidratos	6835	5,0
Solvatos	12539	9,2

^aRecolhimento de dados efetuada em maio 2009 num total de 156196 estruturas cristalinas orgânicas. Estruturas contendo dois ou mais compostos excluindo os solventes foram consideradas cocristais. ^bAs percentagens foram calculadas separadamente com base em 135997 e 3624 ocorrências, respectivamente. **Fonte:** Adaptado de Aitipamula, Chow e Tan (2010).

Entre os dados importantes que podem ser observados nas estatísticas da CSD, destaca-se que a percentagem de 1,5% obtida para polimorfos em compostos orgânicos é próxima da percentagem de 1,2% obtida para polimorfismo de cocristais. Tal fato indica que os cocristais possuem uma tendência muito semelhante ao APIs para formar polimorfismo.

O processo de síntese e caracterização de um cocrystal farmacêutico envolve várias etapas (MIROSHNYK; MIRZA; SANDLER, 2009), como ilustrado na Figura 5.



Fonte: Adaptado de Miroshnyk, Mirza e Sandler (2009).

A escolha do fármaco que, geralmente, é indicada em função de sua baixa solubilidade aquosa e da sua baixa biodisponibilidade é o primeiro passo. Nesta etapa estuda-se sua estrutura e busca-se relacioná-la com os grupos funcionais que tenham a tendência de poder formar as interações intermoleculares adequadas com o coformador, tais como LHs, ligações de van der Waals ou interações do tipo π - π (QIAO *et al.*, 2011).

3.1.1.1 Seleção e pesquisa do API

A biodisponibilidade pode ser definida como a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica, ou um percentual de aproveitamento pelo organismo de determinada substância (HARDMAN *et al.*, 2005). Para os fármacos que são administrados por via oral, a biodisponibilidade é influenciada por diversos fatores, os principais deles são solubilidade e permeabilidade do princípio ativo. Estas duas propriedades constituem a base do BCS que é parte integrante das diretrizes da Agência Reguladora de Medicamentos Americana (FDA, do inglês *US Food and Drug Administration*) (AMIDON *et al.*, 1995). O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês *Biopharmaceutical Classification System*) corresponde a um dos grandes avanços na área da Biofarmacocinética, criado por Amidon *et al.* em 1995, baseia-se nas propriedades fundamentais que dominam a absorção dos fármacos, consideravelmente permeabilidade e solubilidade.

Consolidado nos últimos anos como ferramenta de auxílio na predição da biodisponibilidade de fármacos, o BCS tem sido empregado no desenvolvimento e estudo de formas farmacêuticas (BENET, 2013; BRADER *et al.*, 2002; FALLER; ERTL, 2007; KASIM *et al.*, 2004; KU, 2008; LÖBENBERG; AMIDON, 2000; SONG; ZHANG; LIU, 2004). Ele também tem sido utilizado em estudos sobre cocristais farmacêuticos (JUNG *et al.*, 2010; SHAN *et al.*, 2014; WEYNA *et al.*, 2009). Conforme o Quadro 1, o BCS subdivide os fármacos em quatro classes, tendo por base a sua permeabilidade membranar e solubilidade aquosa (AMIDON *et al.*, 1995; BCS, 2015; IDKAIDEK, 2014; KAWABATA *et al.*, 2011; LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Quadro 1 – Classificação dos fármacos de acordo com o BCS

CLASSE I	CLASSE II
Alta solubilidade Alta permeabilidade	Baixa solubilidade Alta permeabilidade
CLASSE III	CLASSE IV
Alta solubilidade Baixa permeabilidade	Baixa solubilidade Baixa permeabilidade

Fonte: Adaptado de Amidon *et al.* (1995).

Como a biodisponibilidade é uma função da solubilidade, a baixa biodisponibilidade oral é uma característica de muitos fármacos em desenvolvimento (SERAJUDDIN, 2007; VAN DE WATERBEEMD *et al.*, 2001). Conforme a Tabela 2, pode-se observar que cerca de 40% das formas farmacêuticas orais de liberação imediata são categorizadas como

praticamente insolúveis ($<100 \mu\text{g mL}^{-1}$), destes, 30% são pertencentes a classe II e 10% a classe IV.

Tabela 2 – Comparação da BCS dos fármacos comercializados com os novos fármacos em desenvolvimento "candidatos"

Fármacos comercializados		Fármacos candidatos	
BCS I	35 %	BCS I	5 %
BCS II	30 %	BCS II	70 %
BCS III	25 %	BCS III	5 %
BCS IV	10 %	BCS IV	20 %

Fonte: Adaptado de Thayer (2010).

Conforme observado na Tabela 2, dentre os fármacos em desenvolvimento pré-clínico e clínico (fármacos candidatos), cerca de 90% possuem baixas propriedades biofarmacêuticas. Dentre eles, 70% são pertencentes a classe II e 20% a classe IV do BCS, apresentando as características (principalmente baixa solubilidade) já nomeadas (THAYER, 2010). Desta forma, as perspectivas da engenharia de cristais, tais como na síntese de cocrystal, obtendo propriedades físico-químicas melhoradas, tornam-se pertinentes. Alguns exemplos comuns de fármacos estão listados no Quadro 2, de acordo com a BCS.

Quadro 2 – Classificação BCS de alguns fármacos que estão no mercado

Classe I – alta solubilidade, alta permeabilidade	Classe II – baixa solubilidade, alta permeabilidade
diltiazem, cloridrato de metformina, metoprolol, paracetamol, propranolol, sulfato de pseudoefedrina, teofilina, verapamil	atovaquona, carbamazepina, danazol, felodipina, glibenclamida, griseofulvina, cetoconazol, ácido mefenâmico, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, troglitazone
Classe III – alta solubilidade, baixa permeabilidade	Classe IV – baixa solubilidade, baixa permeabilidade
aciclovir, alendronato, atenolol, captopril, cimetidina, enalaprilato, neomicina, ranitidina	cefuroxima, clorotiazina, ciclosporina, furosemida, itraconazol, tobramicina

Fonte: Adaptado de Babu e Nangia (2011).

Dentre os fármacos listados no Quadro 2, particularmente aqueles pertencentes às classes II e IV, diversos estudos foram relatados envolvendo a síntese e caracterização de cocrystal. Cocrystal de furosemida (classe IV), por exemplo, foram obtidos com vários coformadores. Estas formas apresentaram considerável melhoria na solubilidade em conjunto com a estabilidade química (GOUD *et al.*, 2012). Talvez os cocrystal de fármacos mais bem

sucedidos relatados sejam os cocristais de carbamazepina (classe II). Eles apresentam uma alta razão solubilidade do cocrystal/solubilidade do API e, como vantagem adicional, eles também apresentaram considerável aumento na estabilidade física e química (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009; RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Observou-se que a razão de solubilidade do cocrystal/solubilidade do API de cocristais de carbamazepina-ácido glutárico e carbamazepina-nicotinamida foram de 112 e 157, respectivamente (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009).

Brader *et al.* (2002) obtiveram com a cocrystalização da insulina vantagens terapêuticas importantes, preservando a integridade farmacêutica da estrutura microcristalina e a atividade farmacológica original do API, incluindo a capacidade de adaptar o perfil de liberação por meio da manipulação de sua matriz de formulação. Neste estudo foi verificado que os cocristais mantiveram a glicemia de 24 horas de um modo mais uniforme do que a forma de apresentação convencional.

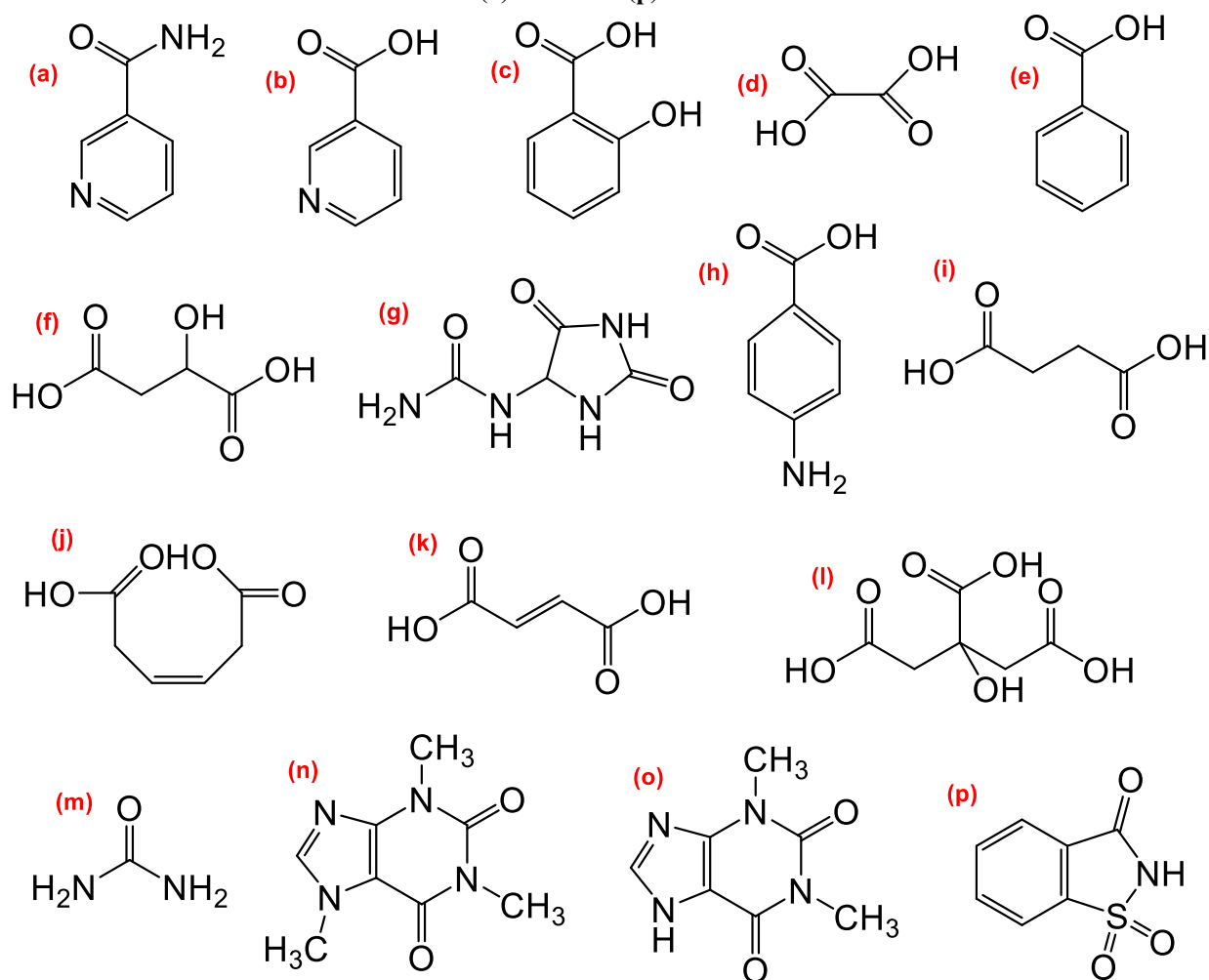
Portanto, o aumento da solubilidade e, conseqüentemente a biodisponibilidade, incluindo outras potenciais melhorias tais como as citadas neste tópico, particularmente em fármacos da classe II e IV do BCS incentiva o estudo dos cocristais, sendo uma possível alternativa vantajosa para o ramo farmacêutico.

3.1.1.2 Seleção do coformador

Para a síntese do cocrystal deve-se selecionar um coformador. Este composto deve ser uma molécula considerada segura para o consumo humano (GRAS, do inglês *Generally Recognized As Safe*) de modo que sua interação com o fármaco produza uma nova fase sólida, sem, contudo, alterar as propriedades farmacológicas do API (KOROTKOVA; KRATOCHVÍL, 2014; SHAN; ZAWOROTKO, 2008). Rigorosamente, o coformador deve ser um composto atóxico e sem efeitos secundários adversos, que deve estar incluído na lista do FDA que compreende mais de 3000 substâncias adequadas como aditivos alimentares e farmacêuticos (TRASK, ANDREW V, 2007).

Além disso, o coformador deve possuir grupos funcionais complementares às interações atrativas com o API, contribuindo para a estruturação do cocrystal mediante LHs e também por interações do tipo π - π e ligações de van der Waals (LARA-OCHOA; ESPINOSA-PEREZ, 2007; SHATTOCK *et al.*, 2008; THAKURIA *et al.*, 2013). A Figura 6 destaca os principais coformadores utilizados na síntese de cocristais orgânicos bem sucedidos relatados no banco de dados da CSD.

Figura 6 – Principais coformadores relacionados no banco de dados da CSD: (a) nicotinamida, (b) ácido nicotínico, (c) ácido salicílico, (d) ácido oxálico, (e) ácido benzóico, (f) ácido málico, (g) alantoína, (h) ácido *p*-aminobenzico, (i) ácido succínico, (j) ácido maleico, (k) ácido fumárico, (l) ácido cítrico, (m) ureia, (n) cafeína, (o) teofilina e (p) sacarina



Fonte: Adaptado de Fabián (2009).

A seleção do coformador é o maior desafio no desenvolvimento de um cocristal, pois além de ser biocompatível com o organismo ele deve ser complementar com o API, de modo que promova a melhoria das propriedades físico-químicas dos fármacos (CAIRA, 2007; CHENEY *et al.*, 2007; SHAN; ZAWOROTKO, 2008). A maior desvantagem na escolha de um coformador, no entanto, é que não é uma abordagem quantitativa, e embora a formação da nova fase cristalina possa ser favorável e presumida, a própria forma pode não ser capaz de embalar-se em uma estrutura cristalina. Além disso, a abordagem não considera fatores como concorrência entre os diferentes grupos funcionais presentes no API ou no coformador nem a densidade estérica do doador ou aceitador (THAKURIA *et al.*, 2013). Isso faz com que boa parte dos cocristais sintetizados seja obtida por tentativa e erro (FRIŠČIĆ; JONES, 2010).

A seleção de coformadores com base na forma e na complementariedade da polaridade obteve um aumento na taxa de sucesso na formação de cocrystalis em pesquisas recentes (FABIAN, 2009; FAYOS, 2009). Abordagens computacionais foram utilizadas para prever os resultados de uma reação de cocrystalização (AAKERÖY, 1997; ISSA *et al.*, 2008; MOHAMED; TOCHER; PRICE, 2011; MUSUMECI *et al.*, 2011) e desenvolvidos métodos para prever resultados de sínteses (GALEK *et al.*, 2007). Mais recentemente, Abramov *et al.* (2012) consideraram que a influência da termodinâmica do fluido de fase podem ser utilizados para o rastreo preciso e eficiente de coformadores para a cocrystalização de API's (ABRAMOV; LOSCHEN; KLAMT, 2012).

A seleção de um coformador apropriado é feita, geralmente, com base em fragmentos da molécula, representando seus grupos funcionais específicos com vista o estabelecimento das interações intermoleculares entre API e coformador (MEANWELL, 2008). Essas interações intermoleculares complementares, entendidas como padrões de interações não-covalentes que se repetem entre as moléculas e contribuem para a estruturação do cocrystal recebem a designação de sintões supramoleculares (DESIRAJU, 1995;1996); as LHs representam e caracterizam os sintões claramente e são os mais estudados e compreendidos atualmente, racionalizando a formação e o modo de agregação supramolecular e também corresponde às interações atrativas entre um elemento mais eletronegativo e um hidrogênio com carga parcialmente positiva (KAVURU *et al.*, 2010; LARA-OCHOA; ESPINOSA-PEREZ, 2007; MEANWELL, 2008; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009; THAKURIA *et al.*, 2013).

3.2 Guia empírico e teórico

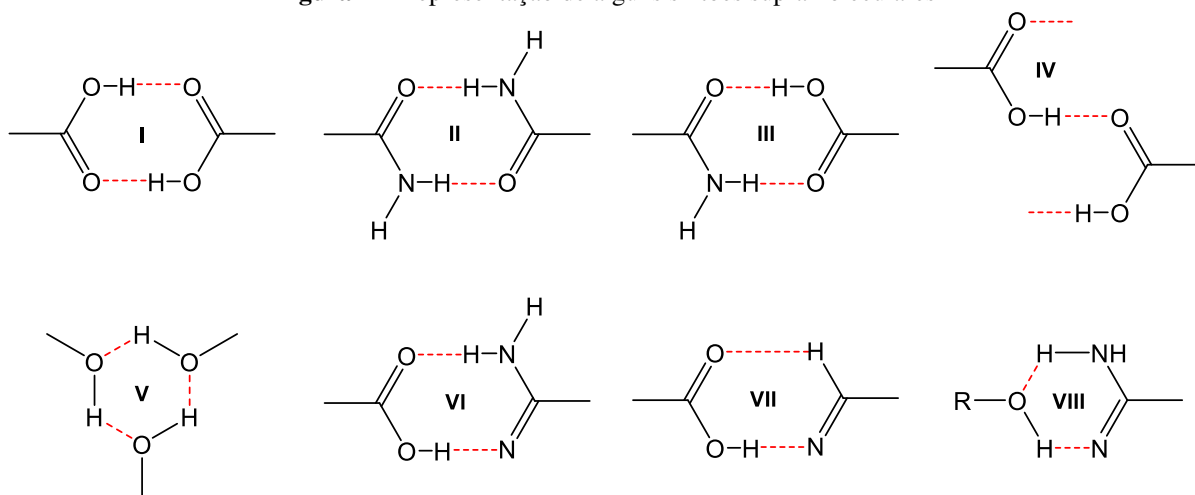
Um cristal de um composto orgânico e um cocrystal farmacêutico são considerados como uma supermolécula final. A sua montagem é regida por fatores químicos e geométricos, a partir de moléculas individuais (API e coformador), sendo o exemplo perfeito de reconhecimento molecular de estado sólido (DESIRAJU, 1995). Está implícito na descrição supramolecular de uma estrutura cristalina o fato de que moléculas de um cristal são mantidas unidas por interações não-covalentes. A necessidade de abordagens racionais para estruturas de estado sólido é de fundamental importância e a prática tem levado ao surgimento de engenharia de cristal, que procura compreender as interações intermoleculares e os fenômenos de reconhecimento no contexto da estrutura cristalina (DESIRAJU, 2001a;2007;2010).

A formação de cocristais pode reduzir a tendência de um API em formar hidratos ou solvatos, em grande parte, uma função da forma de LH realizada. Por causa da baixa pressão de vapor dos sólidos utilizados como parceiros, cocristais são tipicamente mais estáveis do que os solvatos, que podem degradar-se por evaporação do solvente existente na estrutura cristalina; alterando a disposição dentro de uma estrutura. Os cocristais podem aumentar a estabilidade química no estado sólido, em particular para os compostos sujeitos a reações fotoquímicas, tal como foi relatado para cocristais de carbamazepina (MEANWELL, 2008).

Sob o ponto de vista das interações intermoleculares, as estruturas cristalinas, incluindo cocristais, podem ser observadas como blocos de construção, do inglês *building blocks*, unidos por sintões supramoleculares (AAKERÖY; BEATTY; HELFRICH, 2001; AAKERÖY; CHAMPNESS; JANIAC, 2010; AAKERÖY; DESPER; HELFRICH, 2004; AAKERÖY; SEDDON, 1993; BRAGA; BRAMMER; CHAMPNESS, 2005; METRANGOLO *et al.*, 2008). Os sintões supramoleculares, definidos como unidades estruturais constituintes da estrutura cristalina (supermolécula) são baseados nas interações intermoleculares e tiveram sua definição introduzida por Corey em 1967 no contexto de reações químicas orgânicas (BLAGDEN *et al.*, 2007).

A Figura 7 mostra a interação de alguns dos sintões supramoleculares envolvidos na formação dos cocristais.

Figura 7 – Representação de alguns sintões supramoleculares

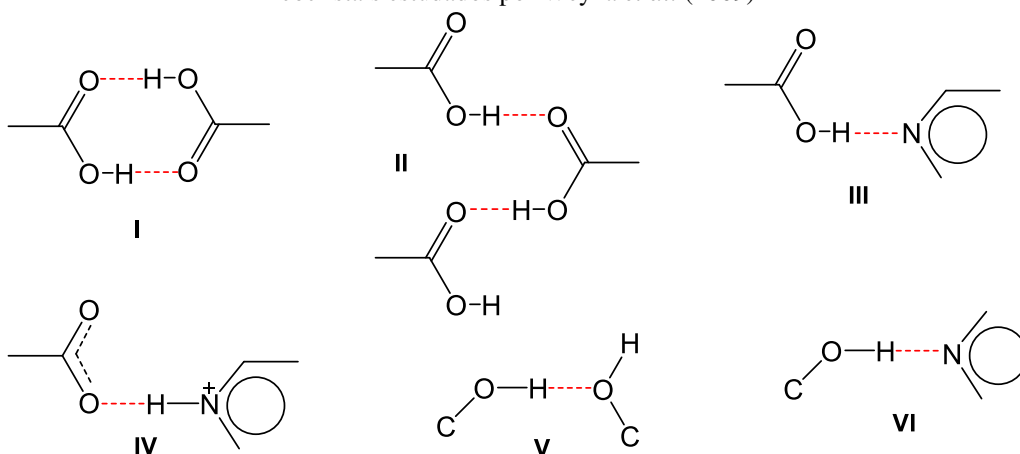


I e II: Homosintões exibidos pelos ácidos carboxílicos e amidas dímeros, **III:** heterosintona, exibidas por dímeros de ácido-amida, **IV:** cadeias formadas a partir de ácidos carboxílicos, **V:** anel de ligação de hidrogênio intramolecular, formado a partir de membros em detrimento de ligações de hidrogênios intermoleculares (Regras ligação de hidrogênio), **VI:** sintões com fortes interações N-H...O e O-H...N, **VII:** sintões menos favorecida com um fraco C-H...O e uma forte ligação de hidrogênio N...H-O, **VIII:** sintões fracos, observado em cocristais com dióis. **Fonte:** Adaptado de Blagden *et al.* (2007).

Estes podem ser divididos em duas categorias: homosintões (I e II), quando as interações ocorrem entre compostos de um mesmo grupo funcional (ácido-ácido e amida-amida) e heterosintões (III), em que os grupos funcionais que interagem são de grupos funcionais diferentes, mas complementares, possibilitando a interação entre eles (WEYNA *et al.*, 2009).

Weyna *et al.* (2009) em estudo sobre a síntese de cocristais, relataram uma hierarquia de sintões supramoleculares e constataram que certos heterosintões são persistentes e particularmente prevalecem na síntese de cocristais (Figura 8). Por exemplo, o heterosinton supramolecular III é favorecido em relação aos homosintões supramoleculares I ou II; VI é favorecido sobre homosinton V.

Figura 8 – Esquema com os homosintões (I, II) e heterosintões (III, VI) que foram mais relevantes para os cocristais estudados por Weyna *et al.* (2009)



Como já discutido, há vários tipos de interações intermoleculares: interações π - π , interações de van der Waals e, nomeadamente, LHs (DESIRAJU; STEINER, 2001), podem ser estabelecidas na síntese de um cocrystal. Em compostos orgânicos que contêm grupos aromáticos podem ocorrer, por exemplo, as interações do tipo π - π , causadas por sobreposição intermolecular de orbitais p em sistemas conjugados π , sendo tanto mais fortes quanto maior for o número de elétrons π (FRONTERA *et al.*, 2011). Esses tipos de interações são fracamente notadas em cocristais farmacêuticos, sendo relatadas com destaque por Zhang *et al.* (2013) num promissor cocrystal de benzotrifuroxano (componente explosivo de alta intensidade energética) que, devido à alta sensibilidade é fortemente restringido. Nesse contexto, os cocristais foram obtidos, utilizando-se como coformadores o 2,4,6-trinitrotolueno (TNT) e 3,5-trinitrobenzeno (TNB). Eles apresentaram um considerável aumento na

estabilidade sem reduzir a intensidade energética do benzotrifuroxano (ZHANG, H. *et al.*, 2013).

Nas interações de van der Waals estão englobadas as forças de london ou dipolo-instantâneo, dipolo-induzido, as interações dipolo permanente-dipolo induzido e dipolo permanente-dipolo permanente. Este tipo de interação foi relatada por Surov *et al.* (2014) em cocristais dos API's diflunisal e diclofenaco com o coformador teofilina (SUROV *et al.*, 2014).

As LHs são interações moleculares com forte caráter direcional que ocorrem entre um átomo de hidrogênio e átomos fortemente eletronegativos (N, O, F), servindo como um elo entre os átomos com os quais interage, o que a faz um elemento fundamental da estrutura e reatividade química (DESIRAJU, 1996; JEFFREY; JEFFREY, 1997; PERRIN; NIELSON, 1997; SHOKRI *et al.*, 2012; STEINER, 1997;2002). Este tipo de ligação é a chave para a compreensão da estrutura e propriedades da água, proteínas, blocos de construção do DNA (PAPAEFSTATHIOU; MACGILLIVRAY, 2001; PERRIN; NIELSON, 1997; TAYLOR; JACOBSEN, 2006), e notadamente, a principal interação intermolecular presente entre os componentes de um cocristal (AAKERÖY *et al.*, 2001; AAKERÖY; FASULO; SCHULTHEISS; *et al.*, 2007; AAKERÖY; FASULO; DESPER, 2007; SHATTOCK *et al.*, 2008; SOWA; SLEPOKURA; MATCZAK-JON, 2012; SOWA; ŚLEPOKURA; MATCZAK-JON, 2013a;2013b;2014a;2014b; STEED, JONATHAN W., 2013; TRASK, ANDREW V.; JONES, 2005; VISHWESHWAR *et al.*, 2006). A Tabela 3 apresenta uma relação das interações (covalentes e não-covalentes: intermoleculares) com suas energias de ligação, espécies unidas e produtos formados.

Tabela 3 – Relação das interações covalentes e não-covalentes (intermoleculares), suas energias de ligação, espécies unidas e produtos formados

Tipo de interação	Energia de ligação (kj mol⁻¹)	Espécies unidas	Produtos
Covalente	200-400	Átomos	Moléculas
Ligação de hidrogênio	4-120		
Dipolo-dípolo	5-50		
Interações do tipo pi	< 50	Moléculas	Supermoléculas
Van der Waals	< 5		

Fonte: Adaptado de Steed e Atwood (2013).

A complexidade das LHs relacionadas com as características químicas, polarização, a transferência de carga e o fenômeno de dispersão/repulsão, reforça a importância da relação entre os padrões de LH observados na estrutura cristalina do material (AMANN; BOEYENS; GANS, 2013; BLAGDEN *et al.*, 2007; DESIRAJU, 2002; DESIRAJU; STEINER, 2001; JEFFREY; JEFFREY, 1997; KOCH; HOLTHAUSEN; HOLTHAUSEN, 2001; SCHATMAN, 2009; STEED, JONATHAN W; ATWOOD, 2013). Estudos sobre as LHs foram os pilares do desenvolvimento dos cocristsais durante o final da década de 1980. Esses estudos começaram com Margaret C. Etter, química americana, que se demonstrou-se visionária ao investigar e descrever as LHs em cocristsais, relacionando ainda sua relação com pK_a , impedimento estérico, propriedades da reação e o *ranking* da capacidade aceptora e doadora de prótons em diferentes grupos funcionais (ETTER, 1990;1991; ETTER; BAURES, 1988; ETTER; FRANKENBACH, 1989; ETTER; MACDONALD; BERNSTEIN, 1990; ETTER; URBANCZYK-LIPKOWSKA; *et al.*, 1990).

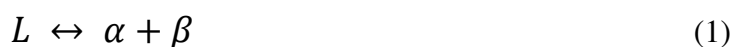
Os cocristsais também podem ser designados como pertencentes a uma classe de materiais denominados derivados não covalentes, que são substâncias formadas através da incorporação de uma ou mais moléculas coformadoras na matriz de uma molécula principal por meio de ligações não covalentes (STOLER; WARNER, 2015). Estas ligações podem incluir forças iônicas, van der Waals, LHs, interações lipofílicas-lipofílicas e interações do tipo π - π (SEEFELDT *et al.*, 2007; STOLER; WARNER, 2015; WEYNA *et al.*, 2009). É comum, nos ensaios realizados objetivando a síntese de cocristsais, não ocorrer a formação do material desejado e, em alguns casos, destaca-se a formação de um outro material classificado como derivado não-covalente denominados compostos eutéticos. Assim como os cocristsais, os eutéticos possuem propriedades exclusivas em sua matriz supramolecular e são amplamente estudados objetivando a síntese e melhorias de novos fármacos, incluindo fatores críticos de desempenho do produto, tais como solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade (ALSENZ; KANSY, 2007; BABU; NANGIA, 2011; CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; ELDER *et al.*, 2013; GANESH *et al.*, 2015; LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

3.2.1 Diagrama de fases binário para identificação de eutéticos e cocristsais

Um composto eutético, sistema 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, tanto no que diz respeito à temperatura e à razão molar (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; CHOW, K. *et al.*, 2008; RASTOGI; RASTOGI,

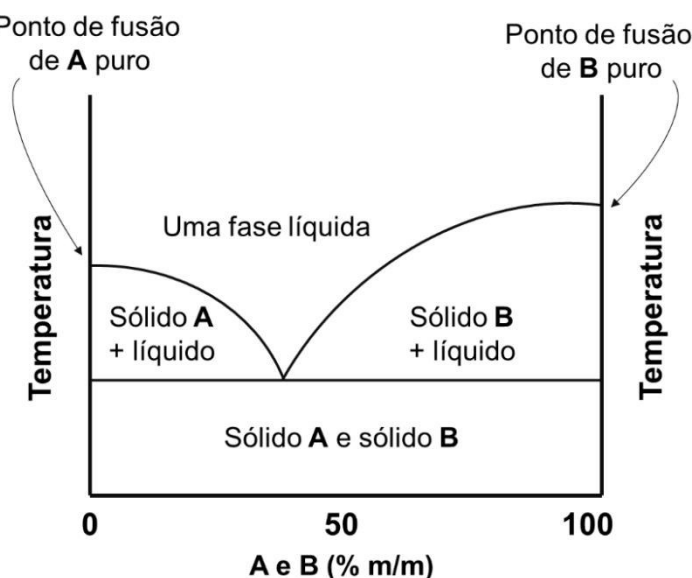
1969; SINGH; BAHADUR, 1975). Termodinamicamente, tais compostos podem ser considerados como uma mistura física intimamente combinadas (CHOW, K. *et al.*, 2008). Os eutéticos são um exemplo importante de uma mistura sólida de cristais, ao contrário dos cocrystalis, que são “cristais mistos”, em vez de uma “mistura cristalina” (ALLEN, L., 2015). Uma das principais características de uma ME consiste no ponto de fusão ser inferior ao ponto de fusão de cada um dos componentes separadamente (JAIN, H.; KHOMANE; BANSAL, 2014; JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009; LEUNER; DRESSMAN, 2000). Essa redução da estabilidade térmica é resultado do aumento da área de superfície dos componentes e está intimamente ligada ao aumento da taxa de dissolução de alguns fármacos fracamente solúveis em água (JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009).

A fase homogênea formada no ponto em que os compostos formadores da ME tornam-se miscíveis é frequentemente reconhecida através de um diagrama de fases e caracterizados pela reação eutética (Equação 1). Esta reação consiste na decomposição isotérmica de uma fase líquida (L) em duas sólidas (α e β) durante a solidificação e reação inversa na fusão (CALLISTER; RETHWISCH, 2007; SHACKELFORD, 2008).



A Figura 9 mostra um diagrama de fases típico de uma composição eutética.

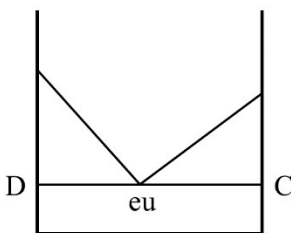
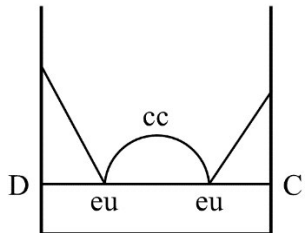
Figura 9 – Diagrama de fases binário típico de um sistema eutético



Fonte: Adaptado de Vippagunta (2007).

Eutéticos e cocristais, no ramo farmacêutico, têm sido frequentemente discutidos em conjunto (CHADWICK; DAVEY; CROSS, 2007; CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; LU, E.; RODRÍGUEZ-HORNEDO; SURYANARAYANAN, 2008; STOLER; WARNER, 2015). A partir da análise dos trabalhos relatados nesse campo, o diagrama binário de fases contendo pelo menos dois pontos eutéticos (Tabela 4) é tido como pré-requisito para dois precursores formar um cocrystal (CHAPMAN; FRONABARGER, 1998; DAVIS *et al.*, 2004; GOOD, 2010; KLIMOVA; LEITNER, 2012; PRASAD *et al.*, 2014).

Tabela 4 – Descrição das características distintivas entre as misturas eutéticas (eu) e os cocristais (cc)

Características	Eutético	Cocrystal
Estado do material	Cristalino	Cristalino
Número de fases	Múltiplas	Única
Estequiometria	Não definida	Bem definida
Uniformidade	Heterogênea	Heterogênea
Diagrama de fases		

Fonte: Adaptado de Li *et al.* (2014).

Os diagramas de fases binário termodinâmicos, produzidos a partir de dados calorimétricos, são a base para a compreensão de curvas calorimétricas de diversas formulações, tais como eutéticos, soluções sólidas, eutéticos com soluções sólidas parciais e de formação de compostos com fusão congruente ou incongruente, como os cocristais (GIRON, 2002b). Os diagramas de fase binários são normalmente determinados por métodos termoanalíticos (HEMMINGER; CAMMENGA, 1989; LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002; WARRINGTON; CHARLESLEY, 1992). Particularmente, a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são utilizadas para determinar as transições de fase e, conseqüentemente, estas técnicas são amplamente aplicadas como ferramentas analíticas para desenvolvimento farmacêutico (CLAS; DALTON; HANCOCK, 1999; GIRON, 1998a;1998b;1999;2002b; LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002). A determinação dos diagramas de fases por meio das curvas DSC teve sua aplicabilidade e sua eficiência confirmadas. Ela inclui trabalhos publicados com foco em processos de cristalização (LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002).

Para a construção do diagrama de fases, em geral, as misturas binárias são preparadas em diferentes razões molares e as curvas DSC são obtidas dinamicamente utilizando-se uma razão de aquecimento linear baixa. Os pontos de fusão de substâncias puras são determinados a partir da temperatura de início de fusão extrapolada (T_{onset}) (HEMMINGER; CAMMENGA, 1989; SARIG; FUCHS, 1989; WATSON *et al.*, 1964). Para misturas é necessária a identificação das temperaturas *solidus* e *liquidus*. A temperatura *solidus* indica o início do processo de fusão e representa o aparecimento da primeira gota de líquido, podendo ser caracterizada pela temperatura T_{onset} ; a temperatura *liquidus* pode ser determinada a partir da temperatura do máximo do último pico (T_{pico}) (LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002; SINIITI; JABRANE; LÉTOFFÉ, 1999).

Para um determinado sistema binário, a relação dos compostos na mistura eutética pode ser estimada a partir das curvas teóricas de fusão dos dois compostos, podendo assim determinar a curva da temperatura *liquidus* no diagrama de fases (JACQUES; COLLET; WILEN, 1981; LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002). Esse diagrama é geralmente previsto utilizando-se uma expressão termodinâmica clássica (Equação 2) do tipo de van't Hoff, a chamada equação de Schröder-van Laars (SCHRÖDER, 1893).

$$\ln x = \frac{\Delta H_0}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad (2)$$

Onde x é a fração molar de um componente na mistura, ΔH_0 e T_0 são os correspondentes 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 [$8,134 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$].

3.2.2 *Estudo computacional*

A modelagem molecular (MM) é uma importante ferramenta de planejamento racional envolvendo a compreensão da interação ao nível molecular de uma substância com seu receptor, sob os pontos de vista *quali* e quantitativo, mediante estudo computacional. Esse método, de forma simplificada, pode ser considerado como um conjunto de técnicas computadorizadas baseadas em métodos de química teórica e/ou dados experimentais (COHEN, 1996; MORGON; COUTINHO, 2007). De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC, do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*) a MM consiste na investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo

uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias (SANT'ANNA, 2002).

A MM, no sentido de planejamento de fármacos auxiliado por computador (CADD do inglês *Computer-Assisted Drug Design*), auxilia na investigação das interações químicas de um ligante com o seu receptor e na exploração dos fatores estruturais relacionados ao efeito biológico (CARVALHO *et al.*, 2003). Essa metodologia tem sido bem sucedida em estudos para prever a formação de cocristais (HABGOOD *et al.*, 2013; LEMMERER; ESTERHUYSEN; BERNSTEIN, 2010; TILBORG *et al.*, 2011). No entanto, deve-se ressaltar que a aplicação de metodologias computacionais é desafiadora quando aplicada a estudos de cocristais relativamente a cristais, pois um número bem maior de graus de liberdades (ou parâmetros) é adicionado em sistemas multicomponentes. Com o objetivo de simplificar os estudos computacionais, tem sido proposta uma metodologia de três fases (RAI, 2012):

1. Gerar um panorama com a minimização da energia de rede do cocrystal como uma molécula rígida, realizada através de um potencial átomo-átomo isotrópico.
2. Refinar a estrutura cristalina prevista utilizando um modelo eletrostático mais realista.
3. Selecionar os graus flexíveis de liberdade do API e do coformador por otimização de suas interações intermoleculares, seguido de refinamento celular para uma seleção de estruturas prováveis.

3.2.2.1 Softwares e métodos utilizados para o estudo computacional

3.2.2.1.1 Gaussian 09W e GaussView 5.0

Gaussian 09W é o programa da série *Gaussian* de programas de estruturas eletrônicas, que tem como principal função prevê energias, estruturas moleculares, frequências de vibração de sistemas moleculares, juntamente com inúmeras propriedades moleculares derivadas dos tipos computacionais básicos. O *Gaussian 09W* é um software de referência em termos de métodos *ab initio*, sendo seu criador John Pople ganhador do Prêmio Nobel por sua contribuição na química da modelagem molecular (FRISCH; FRISCH; TRUCKS, 2003).

O *GaussView 5.0* é a interface gráfica do *Gaussian*, imprescindível tanto para facilitar a importação das moléculas a serem processadas no *Gaussian* como para visualizar os resultados. Essa interface também permite a construção das moléculas de interesse,

configuração das ligações e visualização destas, bem como a geração de dados de entrada das espécies em estudo para o programa de cálculos – *Gaussian 09W*. Além disso, inclui um avançado modelador molecular, que pode ser usado para a construção e exame das três dimensões moleculares (FRISCH *et al.*, 2003).

A função de Becke triparametrizada com a correção do termo de correlação pela função Lee-Yang-Parr, o funcional (B3LYP, abreviação de *Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr*) é comumente referido como funcional híbrido dependente da densidade eletrônica. Este funcional inclui uma mistura do termo de troca Hartree-Fock com troca correlação DFT e consiste em utilizar o modelo da DFT integrado a fórmula de Axel Becke, que contém três parâmetros e termos desenvolvidos por C. Lee, Weitao Yang e Robert R. Parr (LEE, C.; YANG; PARR, 1988), utilizando funções de base gaussianas divididas em duas regiões, uma para as camadas internas e outra para as camadas de valência (camadas mais energéticas da molécula), e com tais funções incluindo efeitos de polarização. Proposto por Stephens *et al.* em 1994, é um dos mais utilizados em estudos de cocristais e tem gerado bons resultados (BOYINENI; JAYANTY; PALLEPOGU, 2013; ESHTIAGH-HOSSEINI *et al.*, 2011; SANDER *et al.*, 2010; TIMOFEEVA *et al.*, 2003). Por esta razão optou-se pela aplicação do método híbrido B3LYP nesta pesquisa.

3.3 Métodos de síntese de cocristais

Cocristais farmacêuticos têm rapidamente emergido como uma nova e vantajosa classe de API's sólidos. Muitos trabalhos têm se concentrado em explorar a engenharia de cristal e estratégias de sínteses que facilitem a formação de cocristais de API's e coformadores de cocrystal (QIAO *et al.*, 2011).

A formação de cocristais foi descrita na literatura por diversas metodologias, dentre elas: metodologias assistidas por solução (cocrystalização por evaporação do solvente ou cristalização por solução) (BASAVOJU; BOSTRÖM; VELAGA, 2006; BASAVOJU; BOSTRÖM; VELAGA, 2008; CHIARELLA; DAVEY; PETERSON, 2007; CHILDS *et al.*, 2008; RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006) e mecanoquímicas (moagem mecânica ou mecanossíntese) (BOLDYREV, VLADIMIR V., 2006; BOLDYREV, V. V.; TKÁČOVÁ, 2000; CHIKHALIA *et al.*, 2006; CHOW, E. H.; STROBRIDGE; FRIŠČIĆ, 2010; DELORI; FRIŠČIĆ; JONES, 2012; FRIŠČIĆ, 2010;2012; JAMES *et al.*, 2012; SHAN; TODA; JONES, 2002) são as técnicas mais comumente utilizadas. Outras metodologias de síntese incluem: método da lama (do inglês *slurry*) ou método da suspensão (KOJIMA *et al.*,

2010; TAKATA *et al.*, 2008), assistida por *ultrasson* (AHER *et al.*, 2010; YAN *et al.*, 2013), adição de anti-solvente (NEUROHR *et al.*, 2013; OBER; GUPTA, 2012; OBER; MONTGOMERY; GUPTA, 2013), resfriamento com fluidos supercríticos (PADRELA *et al.*, 2014; PADRELA *et al.*, 2010), secagem por *spray* (ALHALAWEH *et al.*, 2013; ALHALAWEH; VELAGA, 2010), e as técnicas de cristalização de alto desempenho com sistemas robotizados (ALMARSSON; ZAWOROTKO, 2004; MORISSETTE *et al.*, 2004). Neste trabalho utilizaram-se os métodos assistidos por solução e mecanoquímico.

3.3.1 Métodos assistidos por solução

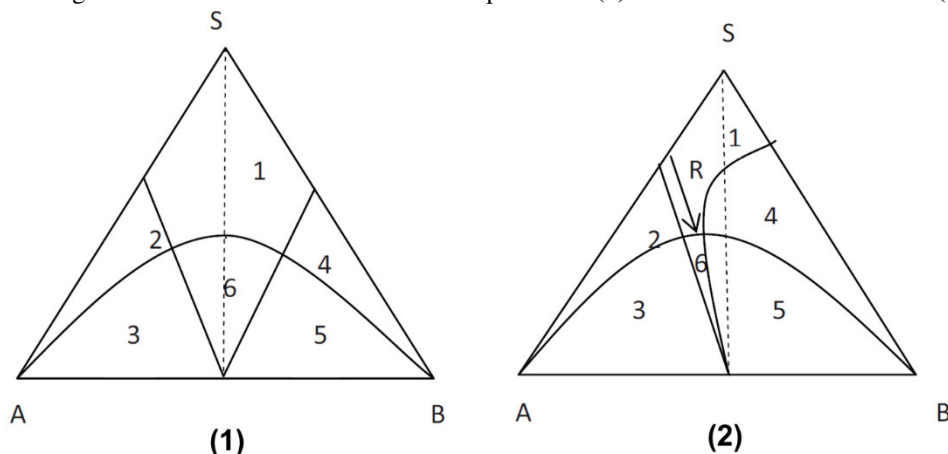
Os métodos assistidos por solução são os mais utilizados. Eles são de grande importância devido à maior parte dos cocrystalizados ser monocristais que se qualificam para a difração de raios X e por poderem ser preparados por estes métodos (CHIARELLA *et al.*, 2007; QIAO *et al.*, 2011). Os métodos de solução incluem, principalmente, os métodos de cocrystalização por evaporação do solvente (realizados em quantidades equivalentes de componentes) e cristalização por solução (realizados em quantidades não equivalentes de componentes) (LU, J., 2012; QIAO *et al.*, 2011; SANPHUI; BABU; NANGIA, 2013; SANPHUI; RAJPUT, 2014; SPRINGUEL *et al.*, 2011; TRASK, ANDREW V; MOTHERWELL; JONES, 2005; WEYNA *et al.*, 2009).

Diversos fatores influem na formação de um cocrystal, tais como a composição da mistura, a temperatura, o tempo de evaporação da solução, a solubilidade dos componentes da mistura e a quantidade de reagentes adicionada. Dessa forma, a obtenção de cocrystalizados por cristalização, em diversos solventes, envolve o conhecimento do diagrama de fases estabelecido entre o API, o coformador e o solvente, caso contrário pode ocorrer a cristalização simultânea dos componentes separadamente (CHILDS *et al.*, 2008). Através do diagrama de fases ternário pode-se observar composição total das fases sólidas e líquidas em equilíbrio.

Como mostrado no Esquema (1) (Figura 10), o método de cocrystalização por evaporação do solvente envolve a mistura em solução de quantidades equimolares de API (A) e coformador (B) em um solvente volátil (S) adequado que possa solubilizar todos os cristais presentes. Ao evaporar o solvente, um ambiente de supersaturação é alcançado e qualquer alteração no sistema pode resultar na nucleação dos cocrystalizados (CHILDS; HARDCASTLE, 2007; TRASK, ANDREW V; MOTHERWELL; JONES, 2006). Este método é o mais simples e o mais utilizado (CHIARELLA *et al.*, 2007). Ele tem sido muito utilizado com

sucesso em sínteses de cocristais (AAKERÖY *et al.*, 2003; BASAVOJU *et al.*, 2008; BIS *et al.*, 2007; FLEISCHMAN *et al.*, 2003; KAVURU *et al.*, 2010; QIAO *et al.*, 2013; RAHMAN *et al.*, 2011; WEYNA *et al.*, 2009).

Figura 10 – Diagramas de fases ternário com dois componentes: (1) solubilidades semelhantes e (2) diferentes



Região: (1): solução; (2): A + solvente; (3): A + cocrystal; (4): B + solvente; (5): B + cocrystal; (6): cocrystal. Caminho R indica a evolução da composição da solução como um resultado da adição de reagente B em soluções para perto da saturação com B. **Fonte:** Adaptado de Qiao *et al.* (2011).

Se os componentes do cocrystal possuem solubilidades diferentes, de modo que o solvente utilizado não possa solubilizar todos os cristais presentes, a aplicação do método de cocrystalização por evaporação de solução pode resultar na formação de monocristais. Entretanto, devido aos diferentes estados de supersaturação, existe a possibilidade de cristalização de um único reagente, enquanto que o outro encontra-se em solução ou uma mistura de reagente e cocrystal (RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006), caracterizando duas ou mais fases nos difratogramas de raios X. A reação de cristalização (cocrystalização) tem sido adotada para resolver este tipo de problema (QIAO *et al.*, 2011; QIAO *et al.*, 2013; SHEIKH *et al.*, 2009).

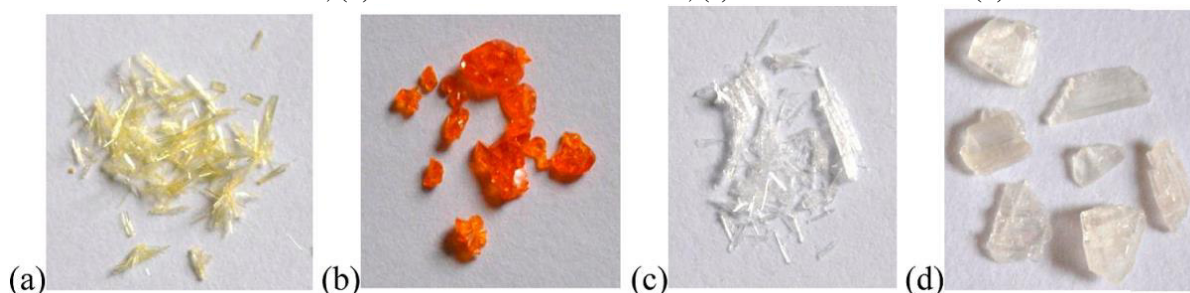
Uma das estratégias mais utilizadas na reação de cristalização relatada por Blagden *et al.* (2008) consiste na adição do reagente B em um sistema supersaturado com o reagente A, tonando a solução supersaturada em relação ao cocrystal AB. Deslocando-se o equilíbrio, inicia-se o processo de cristalização ao longo do percurso R, conforme o Esquema (2) da Figura 10 (BLAGDEN *et al.*, 2008).

Os métodos de cocrystalização por evaporação lenta e por reação de cristalização foram comparados utilizando-se como modelo o sistema carbamazepina-nicotinamida proposto por Rodríguez-Hornedo *et al.* (2006). A espectroscopia Raman foi utilizada para monitorar *in situ* a cristalização; observou-se que, utilizando o método de evaporação lenta,

onde adições equimolares dos reagentes foram adicionadas em etanol, o cocrystal foi formado em aproximadamente três horas. Por outro lado, utilizando uma solução praticamente saturada de nicotinamida, ocorreu a formação do cocrystal em aproximadamente três minutos (RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006).

Antes da síntese de cocrystalis por métodos assistidos por solução, na forma de monocristais, em geral são feitos ensaios por moagem a fim de descobrir a estequiometria da reação. Posteriormente, deve-se investigar um método de evaporação capaz de gerar o cocrystal. Sangtani *et al.* (2015) utilizaram deste procedimento e conseguiram sintetizar cocrystalis do API furosemida (FS) com os coformadores 4,4-bipiridina (4BPY), 2,2-bipiridina (2BPY) e 4-aminopiridina (4AP). Neste estudo, também descobriram uma segunda forma polimórfica para o cocrystal FS-4BPY, que se formou após um a dois dias do início da síntese (SANGTANI *et al.*, 2015). As imagens desses cocrystalis são mostradas na Figura 11.

Figura 11 – Fotografias de cocrystalis de FS com piridinas capturadas usando uma câmera D5200 da Nikon: (a) Cocrystal FS-4BPY forma II, (b) cocrystal FS-4BPY forma III, (c) cocrystalis FS-2BPY e (d) cocrystalis FS-4AP

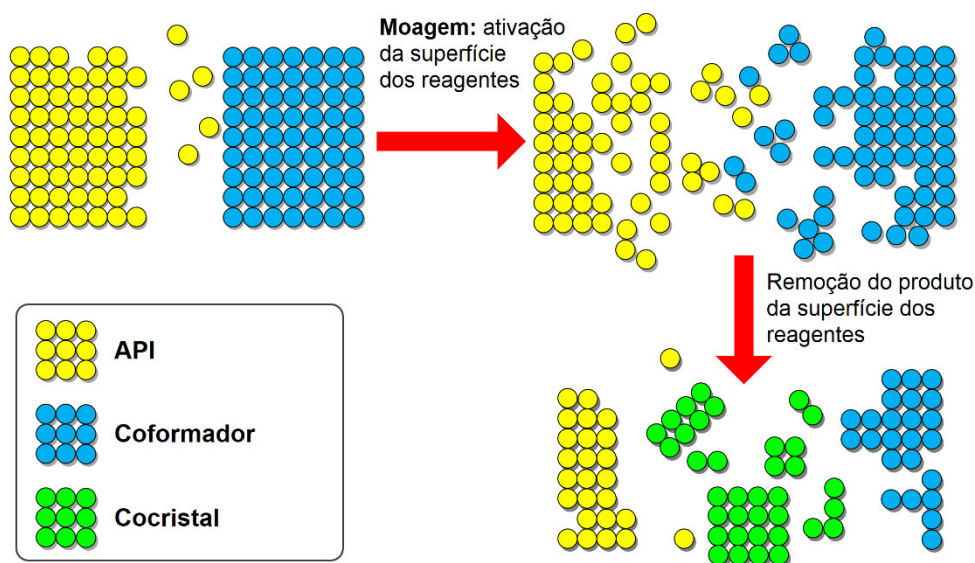


Fonte: Adaptado de Sangtani *et al.* (2015).

3.3.2 Mecanoquímica

Atualmente, a mecanoquímica é um método de síntese que baseia-se no efeito de forças mecânicas e consiste em uma das técnicas de maior visibilidade. Essa técnica de síntese corresponde ao ato de mexer, pressionar e esmagar materiais mecanicamente recorrendo a um moinho de bolas ou facas (BOLDYREV, VLADIMIR V., 2006; BOLDYREV, V. V.; TKÁČOVÁ, 2000; FRIŠČIĆ *et al.*, 2009; KAUPP, 2009; KURODA *et al.*, 2009; SWINBURNE; STEED, 2009). Um esquema simplificado do mecanismo da possível reação entre as substâncias (API e coformador) quando são submetidas à moagem para formar o cocrystal é apresentado na Figura 12. Pode-se verificar pela ilustração que a moagem ativa a superfície de reação, provocando tensão e defeitos na superfície dos reagentes, possibilitando o aumento da difusão em suas superfícies e resultando em novas superfícies de reação quando da remoção dos cocrystalis.

Figura 12 – Esquema ilustrando os principais processos que levam à formação de cocrystal utilizando a técnica de moagem



Fonte: Adaptado de Friščić e Jones (2009).

Geralmente, esse método de síntese é classificado em duas formas, que dependem, basicamente, do tipo de moagem envolvido: a moagem a seco e a moagem assistida (LAG, do inglês *Liquid Assisted Grinding*). Diversos cocrystalis têm sido sintetizados por estes métodos (ALSHAHATEET, 2010; BRAGA; MAINI; GREPIONI, 2013; CINCIC; FRIŠČIĆ; JONES, 2008; FRIŠČIĆ *et al.*, 2009; FRIŠČIĆ; JONES, 2010; KARKI *et al.*, 2010; KARKI; FRIŠČIĆ; JONES, 2009; KURODA *et al.*, 2009; MAHESHWARI *et al.*, 2009; NGUYEN *et al.*, 2007; SURESH *et al.*, 2015; SWINBURNE; STEED, 2009). A LAG tem sido preferida, pois permite a obtenção de insumos de alta cristalinidade, apresentando direcionamento da fase sólida produzida, além de rapidez e bom rendimento. Esta superioridade em eficiência é explicada na literatura por efeitos cinéticos de incremento da taxa de reação na presença de líquido (SHAN *et al.*, 2002).

A mecanoquímica caracteriza-se por ser uma técnica que permite o aumento da homogeneidade, a redução do tamanho da partícula e também fornece energia cinética que induz transformações estruturais e químicas (FRIŠČIĆ *et al.*, 2009). Além disso, ela é uma técnica vantajosa, pois facilita o remodelamento dos sintões e não requer o uso de grandes (ou nenhuma) quantidades de solvente, sendo ambientalmente mais amigável (WEYNA *et al.*, 2009). O cocrystal de quinidrona, foi inicialmente preparado pelo método de cristalização em solução por Wöhler em 1844 (WÖHLER, 1844) e, posteriormente, também foi sintetizado por moagem de sólido em 1893 (LING; BAKER, 1893).

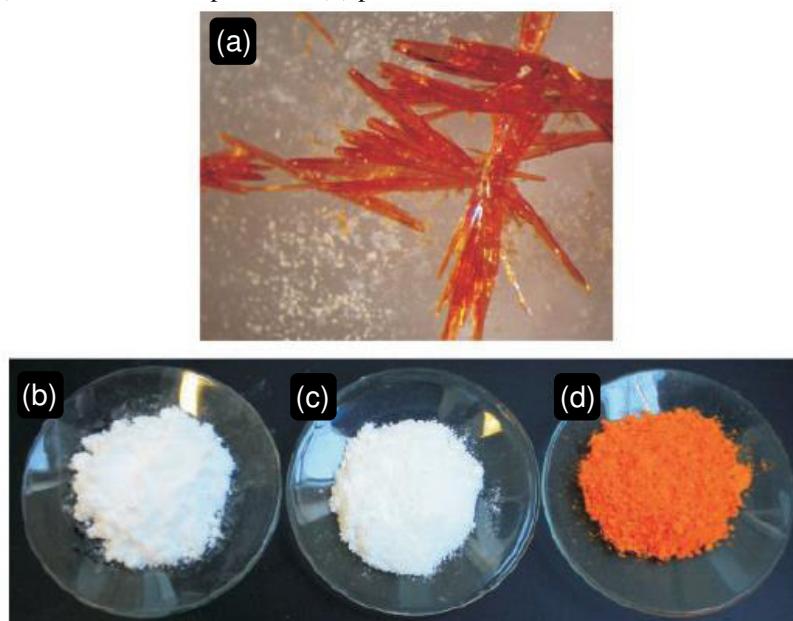
O interesse pela moagem para obtenção de cocristais pode ser visto a partir dos resultados dos estudos de Margaret C. Etter realizados na década de 80 (ETTER, 1990;1991; ETTER; BAURES, 1988; ETTER; FRANKENBACH, 1989; ETTER; MACDONALD; *et al.*, 1990; ETTER; URBANCZYK-LIPKOWSKA; *et al.*, 1990). Estudos utilizaram-se da moagem para a síntese de cocristais que não foram possíveis de serem obtidos por cristalização por solução (FRIŠČIĆ *et al.*, 2009). Cocristais de teobromina com o ácido malônico ou tricloroacético foram obtidos por moagem assistida, cuja obtenção não ocorreu por cristalização por evaporação de solvente (KARKI; FÁBIÁN; *et al.*, 2007).

A mecanoquímica provavelmente será a técnica mais utilizada para a síntese de cocristais por ser mais vantajosa em função do menor custo, possibilidades de sínteses mais abrangentes e por não requerer o uso de grandes quantidades de solventes, resultando em benefícios ambientais (WALSH; LI; DE PARRODI, 2007). Como exemplo, 85% dos produtos químicos utilizados na indústria farmacêutica são solventes e mesmo as taxas de recuperação/reciclagem entre 50-80% não são suficientes para evitar o desperdício ou inserção dos resíduos no meio ambiente (JAMES *et al.*, 2012). Por isso, cada vez mais essas técnicas são estudadas e nos últimos anos destaca-se o desenvolvimento de novas tecnologias de moagem, bem como melhorias significativas aos métodos existentes (NAKACH *et al.*, 2004), mas necessitam de um melhor entendimento de forma a atender aos novos requisitos técnicos e econômicos.

3.4 Técnicas utilizadas para a caracterização de cocristais

Em alguns casos, a formação de cocrystal é prontamente observada a partir das propriedades físicas resultantes do novo material. Como exemplo, a formação de um cocrystal de acetaminofeno (pó cristalino branco) e 2,4-dicarboxílico piridina (pó cristalino branco) foi imediatamente percebida diante da formação de um composto de cor vermelha, como pode ser visto na Figura 13 (SANDER *et al.*, 2010). Em outros casos, a formação do cocrystal pode ser deduzida a partir da aplicação de um conjunto de técnicas convencionalmente utilizadas para caracterizar sólidos cristalinos moleculares.

Figura 13 – Fotografias do (a) monocristal do cocrystal de acetaminofeno:2,4-dicarboxílico piridina, (b) acetaminofeno, (c) 2,4-dicarboxílico piridina e (d) pó do cocrystal de acetaminofeno:2,4-dicarboxílico piridina



Fonte: Adaptado de Sander *et al.* (2010).

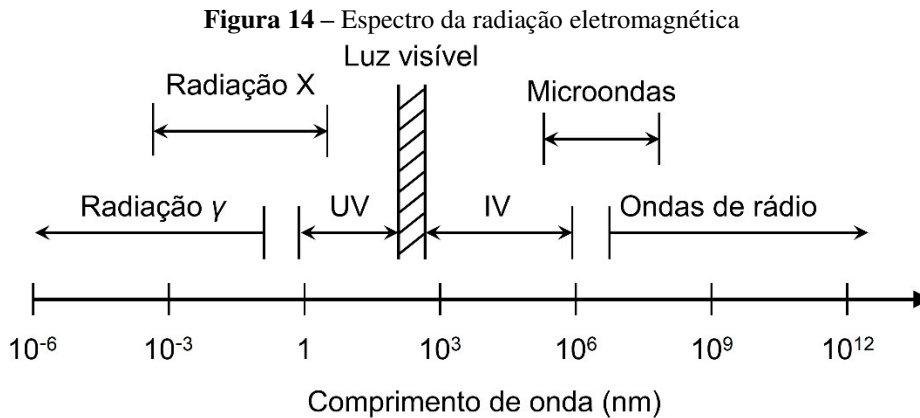
Diversas técnicas de caracterização têm sido utilizadas nos estudos das propriedades físico-químicas básicas dos cocrystal, dentre elas: difração de raios X pelo método do pó (PXRD, do inglês *Powder X-Ray Diffraction*) (HALASZ *et al.*, 2013; KARKI; FÁBIÁN; *et al.*, 2007), difração de raios X de monocristais (SXRD, do inglês *Single Crystal X-Ray Diffraction*) (OHBA; HOSOMI; ITO, 2001; SHAN *et al.*, 2002), espectroscopia no infravermelho (IR, do inglês *Infra Red Spectroscopy*) (ALLESØ *et al.*, 2008; KELLY *et al.*, 2012), espectroscopia Raman (ALLESØ *et al.*, 2008; ELBAGERMA; EDWARDS; MUNSHI; HARGREAVES; *et al.*, 2010), calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*), termogravimetria (TG, do inglês *Thermogravimetry*) e análise térmica diferencial (DTA, do inglês *Differential Thermal Analysis*) (CAIRA; NASSIMBENI; WILDERVANCK, 1995; PORTER III; ELIE; MATZGER, 2008; SHIRAKI *et al.*, 2008; TAKATA *et al.*, 2008), espectroscopia de ressonância magnética nuclear do estado sólido (SSNMR, do inglês *Solid State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*) (STEVENS; BYARD; SCHROEDER, 2010; VOGT *et al.*, 2008), microscopia eletrônica de varredura (SEM, do inglês *Scanning Electron Microscopy*) (EDDLESTON; BITHELL; JONES, 2010; SUN; LAUHER; GOROFF, 2006) e espectroscopia de terahertz (DELANEY; KORTER, 2015; PARROTT *et al.*, 2009).

Em seguida, são apresentados os conceitos principais das técnicas utilizadas neste trabalho, onde se optou por dividi-las em duas classes: espectroscópicas e termoanalíticas. É

importante frisar que nenhuma técnica, individualmente, é suficiente para caracterizar completamente as propriedades de um cocristal. A integração das várias técnicas de caracterização poderá ajudar a elucidar com melhor compreensão a caracterização das amostras ao analisar materiais cocristalinos (QIAO *et al.*, 2011).

3.4.1 Técnicas espectroscópicas

O termo espectroscopia é a designação para toda técnica de levantamento de dados físico-químicos através da transmissão, absorção ou reflexão da energia radiante incidente em uma amostra. Para tanto, os métodos espectroscópicos de análise baseiam-se na medida da quantidade de radiação produzida ou absorvida pelas moléculas ou pelas espécies atômicas em determinados comprimentos de onda (SETTLE, 1997). As regiões no espectro eletromagnético que têm sido mais empregadas incluem os raios gama, os raios X, ultravioleta (UV), visível, infravermelha (IV), micro-ondas e radiofrequência (RF) (SKOOG *et al.*, 2006). A Figura 14 mostra uma representação do espectro eletromagnético com as principais regiões utilizadas nas técnicas espectroscópicas.



Fonte: Adaptado de Shackelford (2008).

Em seguida, serão apresentadas as generalidades das técnicas espectroscópicas utilizadas neste trabalho: difração de raios X, espectroscopia do infravermelho e espectroscopia Raman.

3.4.1.1 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD)

Os raios X são constituídos por radiação eletromagnéticas com comprimentos de onda curto, produzida pela desaceleração de elétrons de alta energia ou pela transição

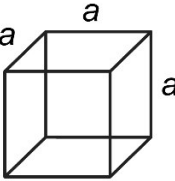
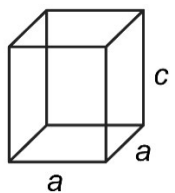
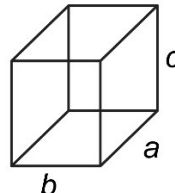
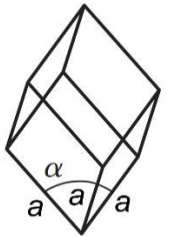
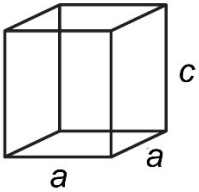
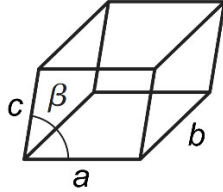
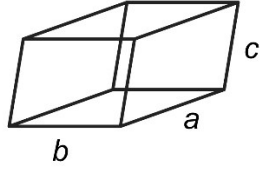
eletrônica de elétrons dos orbitais internos dos átomos. O intervalo de comprimento de onda dos raios X varia de cerca de 10^{-5} Å a 100 Å. Porém, a espectroscopia convencional de raios X geralmente fica restrita à região de 0,1 Å a 25 Å, aproximadamente (BECKHOFF *et al.*, 2007).

Para fins analíticos, os raios X podem ser produzidos de quatro formas: (1) pelo bombardeamento de um alvo metálico com um feixe de elétrons de alta energia, (2) pela exposição de uma substância a um feixe primário de raios X para gerar um feixe secundário de fluorescência de raios X, (3) pelo uso de uma fonte radioativa cujo processo de decaimento resulta na emissão de raios X, e (4) a partir de uma fonte de radiação síncronon (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009). Na forma (1), a mais comum de produção de raios X, partículas carregadas são aceleradas (por exemplo, elétrons acelerados a 30 kV) e colidem contra um alvo metálico (CULLITY, B. D.; STOCK, 2001). A forma (4) é tida como a mais sofisticada destas, produzida em aceleradores *síncronon*, onde elétrons são acelerados a grandes velocidades, próximas à da luz, por campos magnéticos e, ao serem desacelerados, produzem raios X em vários comprimentos de onda (STOUPIN, 2014).

A difração de raios X de monocristais (XRD, do inglês *X-Ray Diffraction*) em estudos de cocrystalais utiliza-se o termo SXRD com o mesmo sentido de XRD. Ela é a técnica considerada definitiva na determinação da estrutura cristalina pela possibilidade de avaliação direta do empacotamento e conformação das moléculas, bem como pela elucidação das interações moleculares (BATES, S. *et al.*, 2006; CALLISTER; RETHWISCH, 2007; KLUG; LEROY, 1974; KRAWITZ, 2001).

Para que ocorra o fenômeno da difração são necessárias relações de simetria e ordem nos sólidos analisados. Nos cristais, a ordem dos átomos nos sólidos cristalinos indica que pequenos grupos de átomos formam um padrão repetitivo. Portanto, ao descrever as estruturas cristalinas, é conveniente subdividir a estrutura em pequenas unidades que se repetem, chamadas células unitárias. Nesse sentido, a célula unitária é a unidade básica, ou bloco construtivo, da estrutura cristalina e define a estrutura cristalina por meio da sua geometria e das posições dos átomos no seu interior. Além disso, as células unitárias podem ser agrupadas em 7 sete sistemas cristalinos: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, tetragonal, hexagonal, trigonal e cúbico (CALLISTER; RETHWISCH, 2007; SHACKELFORD, 2008). As relações para os parâmetros de rede e a representação das células unitárias para cada um desses sistemas estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Relação entre os parâmetros da rede cristalina e figuras mostrando as geometrias das células unitárias para os sete sistemas cristalinos

Sistema	Comprimento axiais e ângulos ^a	Geometria da célula unitária
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	
Tetragonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	
Romboédrico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	
Hexagonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	
Monoclínico	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$	
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	

^aOs parâmetros de rede a , b e c são os tamanhos das arestas da célula unitária. Os parâmetros de rede α , β e γ são os ângulos entre os eixos adjacentes da célula unitária, onde α é o ângulo visto ao longo do eixo a (ou seja, o ângulo entre os eixos b e c). O símbolo de desigualdade (\neq) significa que a igualdade não é exigida. A igualdade acidental ocorre ocasionalmente em algumas estruturas. **Fonte:** Adaptado de Shackelford (2008).

Entretanto, nem todos os compostos cristalinos são monocristais, por exemplo, alguns cocristais. Para estes compostos utiliza-se a PXRD onde se obtém os espectros de difração de raios X dos policristais do API e do coformador e se compara com aquele obtido do cocristal em busca de identificar novas fases cristalinas (BÁTHORI *et al.*, 2011; BRITAIN, 2000; BUČAR *et al.*, 2009; ELBAGERMA; EDWARDS; MUNSHI; SCOWEN, 2010; ELBAGERMA *et al.*, 2011; FERREIRA *et al.*, 2010; SARRAGUÇA *et al.*, 2014; STEED, JONATHAN W., 2013).

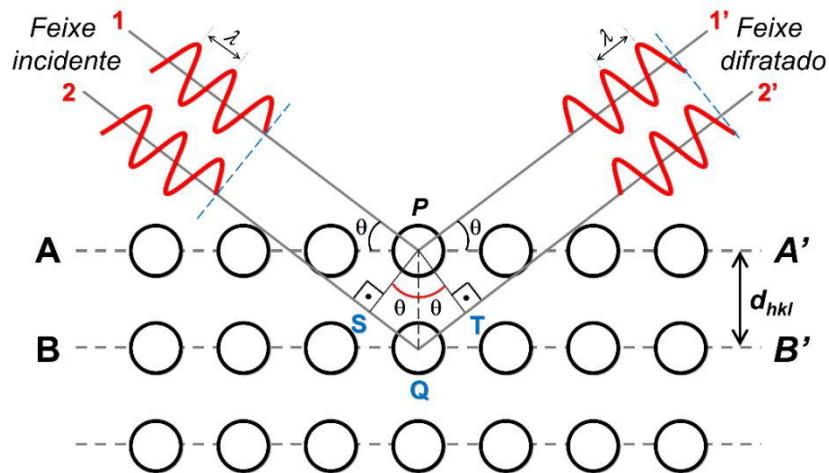
A PXRD é uma técnica de incidência de radiação em materiais cristalinos em pó, ou policristalinos, que se baseia na detecção das difrações do feixe de fótons incididos sobre a amostra, que fornece um padrão de difração na forma de uma série de picos detectados em ângulos de espalhamento característicos e específicos para cada substância (HALEBLIAN; MCCRONE, 1969; YU; REUTZEL; STEPHENSON, 1998). Ela é a principal técnica que permite a identificação das estruturas e das fases cristalinas para determinado composto. Atualmente, em conjunto com as técnicas de análise térmica, a PXRD destaca-se em estudos relacionados a compostos farmacêuticos, principalmente na identificação de polimorfos, caracterização, análise da composição e cristalinidade de fármacos (ALBERS *et al.*, 2002; BRITAIN, 2000; CHIENG *et al.*, 2009; DONG; BOYD, 2011; FERREIRA *et al.*, 2010; HALEBLIAN; MCCRONE, 1969; HAWARE *et al.*, 2011; STOUPIN, 2014).

A difração é o fenômeno que ocorre ao se incidir um feixe de raios X em um cristal. Esse fenômeno é resultante da interação entre o feixe de raios X incidente e os elétrons dos átomos componentes do material, produzindo um determinado espalhamento, que pode ser *coerente* ou *incoerente*. No espalhamento *coerente*, a onda espalhada adquire direção definida, mesma fase e energia em relação a onda incidente, representando uma colisão elástica. Já no espalhamento *incoerente* a onda espalhada não adquire direção definida, nem mantém mesma fase e energia, representando uma colisão inelástica, onde a diferença entre a onda incidente e a onda espalhada traduz-se em ganho de temperatura (vibração do átomo). Quando o espalhamento, portanto, for elástico, é possível a identificação e descrição precisa das substâncias cristalinas (CALLISTER; RETHWISCH, 2007; CULLITY, B.; STOCK, 1978; PECHARSKY; ZAVALIJ, 2009; WOOLFSON; HAI-FU, 2005).

Por volta de 1912, o físico alemão Max Von Laue foi o primeiro a utilizar cristais como rede de difração tridimensional para os raios X, feito que lhe rendeu o prêmio nobel em 1914. William Henry Bragg, em 1913, estabeleceu a relação entre o ângulo de difração e a

distância entre os planos que a originam (BRAGG, W.; BRAGG, 1913; BRAGG, W. L., 1913a). A Figura 15 ilustra o fenômeno relatado por Bragg:

Figura 15 – 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: Adaptado de Callister e Rethwisch (2010).

As linhas horizontais (A-A' e B-B') representam os planos de átomos paralelos, os quais possuem os mesmos índices de Miller h , k e l , separados por um espaçamento interplanar d_{hkl} . Os feixes de raios X paralelos, monocromáticos e *coerentes* (em fase), com comprimento de onda λ , estão incidindo (1 e 2) e difratando (1' e 2') sobre esses dois planos segundo um ângulo θ (CALLISTER; RETHWISCH, 2007).

Bragg observou que para que haja uma interferência construtiva das ondas espalhadas é necessário que fosse obedecida a condição expressa pela Equação 3. Assim, surge a lei de Bragg, escrita como:

$$2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \quad (3)$$

nesta equação n representa a ordem de reflexão, que pode ser qualquer número inteiro (1,2,3,...) consistente com o fato de que $\sin\theta$ não pode exceder a unidade. Por conseguinte, tem-se uma expressão simples que relaciona o comprimento de onda dos raios X com o espaçamento interatômico ao ângulo do feixe difratado. Dessa forma, a lei de Bragg implica, quando ela é satisfeita, que a diferença de caminho óptico entre os feixes espalhados pelos diversos planos cristalográficos é igual ao comprimento de onda λ ou a um múltiplo dele. Nas direções tais que essa relação não se verifica ($2d_{hkl} \sin\theta \neq n\lambda$), a interferência entre as ondas

espalhadas é destrutiva e não se observa intensidade de espalhamento significativa (BRITAIN, 2000; CALLISTER; RETHWISCH, 2007).

A magnitude da distância entre dois planos de átomos adjacentes e paralelos, ou seja, o espaçamento interplanar d_{hkl} é uma função dos índices de Miller (h, k, l) assim como dos parâmetros de rede (CALLISTER; RETHWISCH, 2007; SHACKELFORD, 2008). A Tabela 6 apresenta as relações entre o espaçamento interplanar (d), os parâmetros de reticulado (a, b e c), os ângulos entre planos (α, β, γ) e os planos ($h, k, e l$) para os sete sistemas cristalinos possíveis.

Tabela 6 – Relações entre o espaçamento interplanar (d), os parâmetros de reticulado (a, b, c), os ângulos entre planos (α, β, γ) e os planos (h, k, l)

Sistema	Relação
Cúbico	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a^2}$
Tetragonal	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2}$
Hexagonal	$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \left(\frac{h^2 + hk + k^2}{a^2} \right) + \frac{l^2}{c^2}$
Romboédrico	$\frac{1}{d^2} = \frac{(h^2 + k^2 + l^2) \operatorname{sen}^2 \alpha + 2(hk + kl + hl)(\cos^2 \alpha - \cos^2 \alpha)}{a^2(1 - 3\cos^2 \alpha + 2\cos^3 \alpha)}$
Ortorrômbico	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2}$
Monoclínico	$\frac{1}{d^2} = \frac{1}{\operatorname{sen}^2 \beta} \left(\frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2 \operatorname{sen}^2 \beta}{b^2} + \frac{l^2}{c^2} - \frac{2hl \cos \beta}{ac} \right) + \frac{l^2}{c^2}$
Triclínico	$\frac{1}{d^2} = \frac{1}{V^2} (S_{11}h^2 + S_{22}k^2 + S_{33}l^2 + 2S_{12}hk + 2S_{23}kl + 2S_{13}hl)$ <p>Onde:</p> $S_{11} = b^2 c^2 \operatorname{sen}^2 \alpha$ $S_{22} = a^2 c^2 \operatorname{sen}^2 \beta$ $S_{33} = a^2 b^2 \operatorname{sen} \gamma$ $S_{12} = abc^2 (\cos \alpha \cos \beta - \cos \gamma)$ $S_{23} = a^2 bc (\cos \beta \cos \gamma - \cos \alpha)$ $S_{13} = ab^2 c (\cos \gamma \cos \alpha - \cos \beta)$

Fonte: Adaptado de Cullity e Stock (2001).

A técnica de XRD ocorre, portanto, quando a lei de Bragg é satisfeita. Para o caso de alguns compostos, principalmente devido à grande dificuldade e até mesmo impossibilidade na obtenção de monocristais, a técnica de PXRD tem-se mostrado como uma excelente alternativa, sendo já consagrada na caracterização de diversos fármacos, tais como na descoberta e desenvolvimento dos cocristais (DINNEBIER; BILLINGE, 2008; DONG; BOYD, 2011; HALASZ *et al.*, 2013; KARKI; FRIŠČIC; *et al.*, 2007; LIN *et al.*, 2014; NATTER *et al.*, 2000; PFEIFFER, 1922; WEI *et al.*, 2008; WELZEL *et al.*, 2005).

3.4.1.2 Espectroscopia do infravermelho (IR)

Espectroscopia de IR consiste na absorção da radiação eletromagnética na região do infravermelho, resultando em mudanças na energia vibracional das moléculas (FIFIELD; KEALEY, 1995). No universo das modernas técnicas instrumentais atualmente utilizadas, a IR é uma das mais importantes, sendo já bem estabelecida, servindo tanto para a realização de trabalhos de rotina (controle de qualidade de medicamentos) quanto para a elucidação de estruturas moleculares razoavelmente complexas (STUART, 2005).

A espectroscopia IR envolve, essencialmente, a interação ressonante entre fótons na região correspondente e os auto-estados vibracionais da molécula, sendo que a energia do fóton absorvido ($h\nu$) deve ser igual à diferença de energia entre dois particulares auto-estados, ou seja, conforme Equação 4:

$$h\nu = E_2 - E_1 \quad (4)$$

É uma aproximação quase universal da espectroscopia vibracional o modelo do oscilador harmônico, situação na qual o tratamento quântico impõe que as transições permitidas em princípio, envolvem níveis de energia vibracionais separados por $\Delta v = \pm 1$. Deve-se considerar, entretanto, que em uma molécula poliatômica genérica contendo n átomos e, portanto, $3n-6$ graus de liberdade vibracionais, nem todos os modos normais de vibração darão origem a transições vibracionais no espectro IR. Este fato ocorre devido à existência de uma regra de seleção específica que impõe como condição para a atividade de qualquer modo vibracional no IR, que o mesmo cause a variação do momento de dipolo elétrico da molécula. Assim, há a possibilidade do seu acoplamento com o campo elétrico da

radiação eletromagnética (LARKIN, 2011; NORMAN; LAWRENCE; STEPHEN, 1990; SETTLE, 1997; SMITH, B. C., 1998), ou seja, conforme a Equação 5, devemos ter:

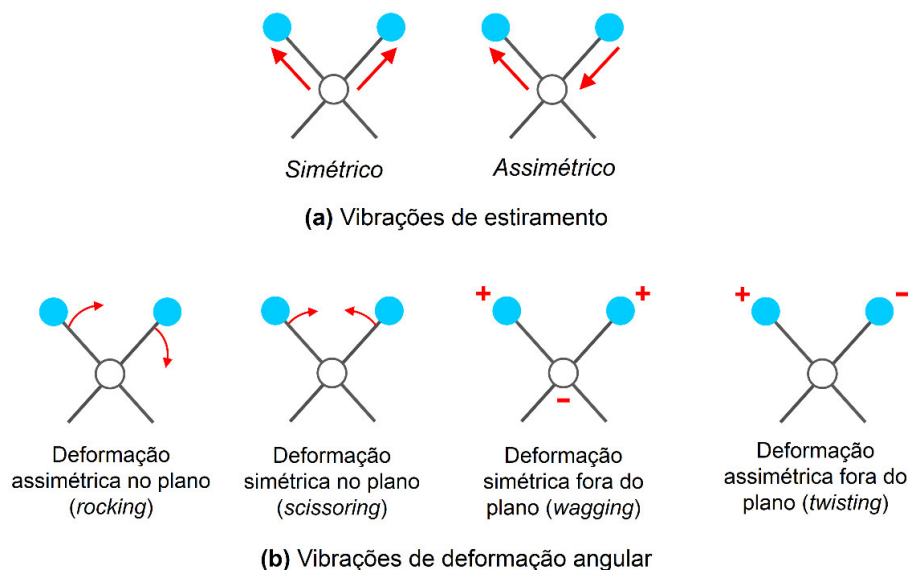
$$\left(\frac{\partial\mu}{\partial Q_i}\right)_0 \neq 0 \quad (5)$$

onde Q_i é a coordenada normal associada ao i -ésimo modo normal da molécula.

Dessa forma, justifica-se a razão pela qual grupamentos moleculares tais como OH, C=O, C=N entre outros, dão origem em geral a bandas intensas de absorção no espectro IR, pois esses grupos apresentam ligações covalentes bastante polarizadas. Essas ligações polarizadas, durante a transição vibracional (envolvendo estiramento ou deformação de ligações), são as responsáveis por dar origem a valores apreciáveis de $\partial\mu/\partial Q_i$, cujo quadrado é diretamente proporcional à intensidade da correspondente banda de absorção IR (NORMAN *et al.*, 1990; SETTLE, 1997).

As posições relativas dos átomos em uma molécula não são fixas, mas oscilam continuamente como consequência de vibrações e rotações de diferentes tipos que ocorrem nas ligações da molécula. Essas vibrações podem ser classificadas nas categorias de estiramento e de deformação. Uma vibração de estiramento envolve uma variação contínua na distância interatômica ao longo do eixo da ligação entre dois átomos. Já as vibrações de deformação são caracterizadas por uma variação no ângulo entre duas ligações e são de quatro tipos: deformação simétrica no plano (*scissoring*, em inglês), deformação assimétrica no plano (*rocking*, em inglês), deformação simétrica fora do plano (*wagging*, em inglês) e deformação assimétrica fora do plano (*twisting*, em inglês) (HOLLER *et al.*, 2009). A Figura 16 apresenta os principais tipos de vibrações moleculares.

Figura 16 – Tipos de vibrações moleculares. Note que + indica movimento da página em direção ao leitor e - indica movimento do leitor em direção à página



Fonte: Adaptado de Holler *et al.* (2009).

A região do espectro eletromagnético que corresponde à região do IR compreende a faixa de, aproximadamente, $12,800$ a 10 cm^{-1} (780 nm a 100.000 nm) e pode ser dividida em três regiões: infravermelho distante (FIR, do inglês *Far IR*), infravermelho médio (MIR, do inglês *Mid IR*), e infravermelho próximo (NIR, do inglês *Near IR*), como mostrado na Tabela 7 (HOLLER *et al.*, 2009; SKOOG *et al.*, 2001).

Tabela 7 – Limites das regiões espectrais do infravermelho

Região	Região (cm^{-1})	Região (nm)	Região de frequência (Hz)
NIR	12.800 a 4.000	780 a 2500	$3,8 \times 10^{14}$ a $1,2 \times 10^{14}$
MIR	4.000 a 200	2.500 a 5.000	$1,2 \times 10^{14}$ a $6,0 \times 10^{12}$
FIR	200 a 10	5.000 a 10.0000	$6,0 \times 10^{12}$ a $3,0 \times 10^{11}$

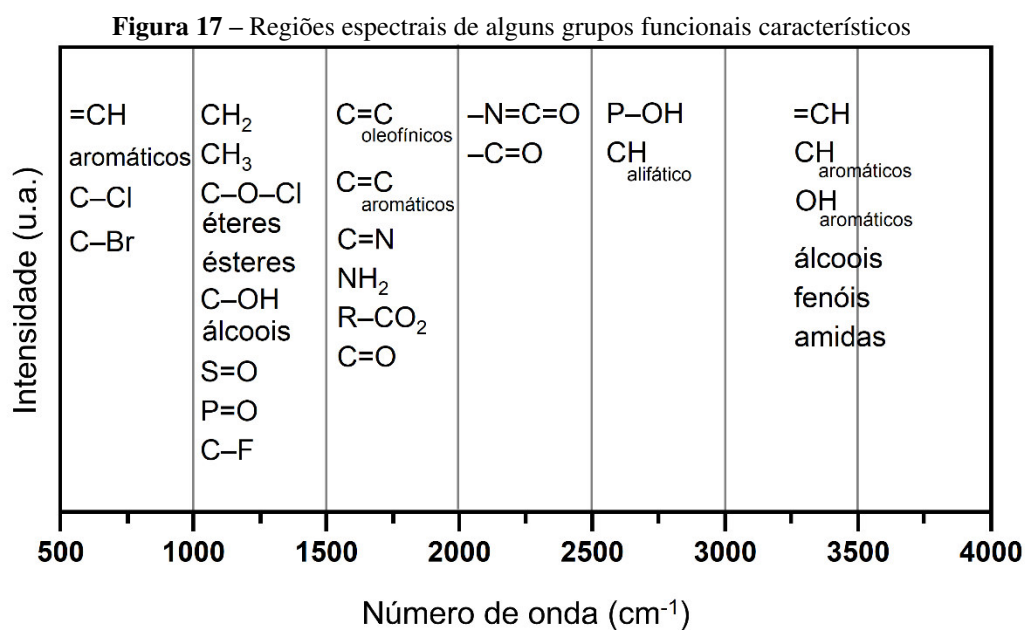
Fonte: Adaptado de Holler *et al.* (2009).

A rotação das moléculas e os espectros de vibração molecular são estudados nas espectroscopias FIR e MIR, enquanto na NIR estudam-se os harmônicos das vibrações moleculares. No NIR as vibrações moleculares que resultam em transições harmônicas (*overtones*, em inglês) são responsáveis pela absorção nesta região (BURNS; CIURCZAK, 2007).

As frequências vibracionais obtidas dependem de três fatores: as massas atômicas da amostra, os arranjos geométricos moleculares e as forças entre estes enlaces químicos. Dessa

forma, a identificação e a caracterização de amostras podem ser resolvidas utilizando-se a metodologia empírica, pois as vibrações dos grupos funcionais são mecanicamente independentes das outras partes que compõem a molécula. Assim, estas vibrações apresentam-se nas mesmas frequências ou com deslocamentos significativamente pequenos e com perfis espectrais facilmente identificáveis (FERRARO, 2003; LARKIN, 2011; LONG, 2002).

Na caracterização de materiais, as análises por frequências são utilizadas para determinar a presença ou ausência de grupos funcionais em uma determinada molécula ajudando assim na elucidação da estrutura molecular (LARKIN, 2011). De fato, as frequências vibracionais dos grupos funcionais de cada substância podem ser encontradas em diferentes regiões espectrais. A Figura 17 apresenta as regiões onde se encontram alguns grupos funcionais característicos importantes para a caracterização de materiais.



Fonte: Adaptada de Larkin (2011).

A espectroscopia de absorção na região do 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, B. C., 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 radiação IR (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; DE HASETH, 2007; SMITH, B. C., 2011; TAKAHASHI; POLITO, 1997).

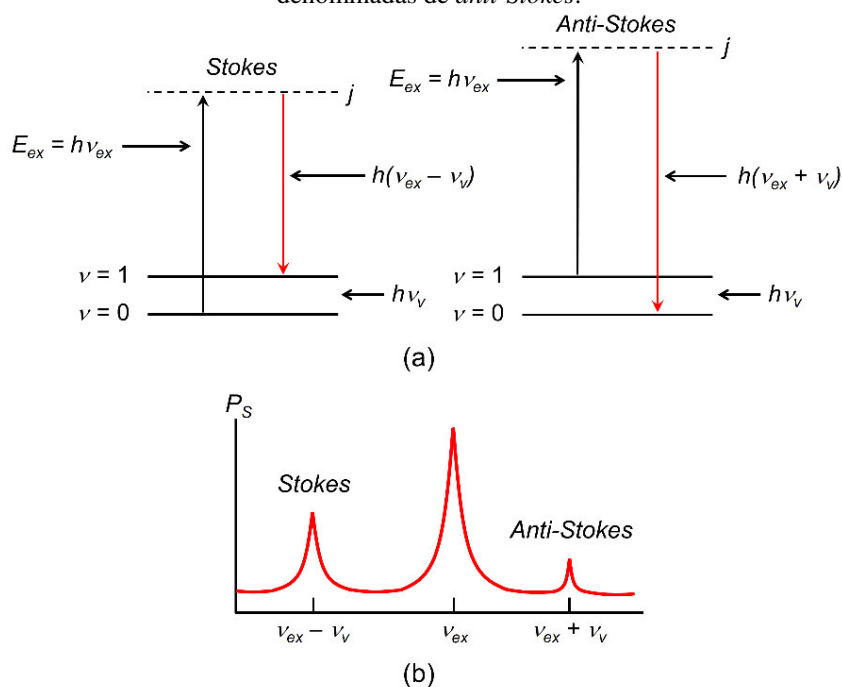
3.4.1.3 Espectroscopia Raman

Em 1928, o físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman descobriu que o comprimento de onda visível de uma pequena fração da radiação espalhada por certas moléculas difere daquele incidente e, além disso, que os deslocamentos em comprimento de onda dependem das estruturas químicas das moléculas responsáveis pelo espalhamento (HOLLER *et al.*, 2009). A exploração sistemática desse fenômeno rendeu a Raman o prêmio Nobel de física de 1931.

Os espectros Raman são adquiridos irradiando-se a amostra com uma potente fonte de *laser* de radiação monocromática visível ou IR-próximo e, durante a irradiação, o espectro da radiação espalhada é medido em algum ângulo (frequentemente 90°) com um espectrômetro apropriado (BARBILLAT *et al.*, 1999). A origem dos espectros Raman está esquematizada na Figura 18, onde a amostra é irradiada por um feixe monocromático de energia $h\nu_{\text{ex}}$.

Considerando que o comprimento de onda de excitação é bem distante de uma banda de absorção, pode-se considerar que a excitação envolve um estado virtual de nível de energia j , indicado pela linha tracejada. Uma molécula com nível fundamental ($\nu = 0$) pode absorver um fóton de energia $h\nu_{\text{ex}}$ reemitir um fóton de energia $h(\nu_{\text{ex}} - \nu_{\text{v}})$, como mostrado no lado esquerdo da Figura 18(a). Quando a radiação espalhada é de frequência menor que a radiação de excitação, ela é chamada de *espalhamento Stokes*. Por outro lado, a radiação espalhada de frequência maior do que a radiação da fonte de radiação é chamada de *espalhamento anti-Stokes*. O espalhamento elástico também ocorre com emissão de um fóton de mesma energia que o fóton de excitação, $h\nu_{\text{ex}}$. A radiação espalhada de mesma frequência da fonte é chamada de *espalhamento Rayleigh*. Pode-se observar que o deslocamentos de frequência da radiação espalhada inelásticamente: $(\nu_{\text{ex}} + \nu_{\text{v}}) - \nu_{\text{ex}} = \nu_{\text{v}}$ e $(\nu_{\text{ex}} - \nu_{\text{v}}) - \nu_{\text{ex}} = -\nu_{\text{v}}$ correspondem à frequência vibracional, ν_{v} . O espectro Raman simplificado, correspondente às transições mostradas, é dado na Figura 18(b) (HOLLER *et al.*, 2009; NORMAN *et al.*, 1990).

Figura 18 – 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, Skook e Crouch (2009).

Por conseguinte, os espectros Raman relacionam a intensidade do sinal obtido com as frequências energéticas onde acontece cada vibração molecular. A intensidade do sinal Raman depende, portanto, da intensidade da radiação incidente e do tipo de amostras a serem analisadas. Por outro lado, as frequências vibracionais obtidas dependem de três fatores: as massas atômicas da amostra, os arranjos geométricos moleculares e as forças entre estes enlaces químicos. Dessa forma, a identificação e a caracterização de amostras podem ser resolvidas utilizando-se a metodologia empírica, pois as vibrações dos grupos funcionais são mecanicamente independentes das outras partes que compõem a molécula, apresentando-se estas vibrações nas mesmas frequências ou com deslocamentos significativamente pequenos e com perfis espectrais identificáveis (FERRARO, 2003; LARKIN, 2011; LONG, 2002).

Durante os últimos 20 anos, a utilização de espectroscopia Raman no estudo de compostos farmacêuticos tem aumentado exponencialmente. Ela é bem estabelecida como uma ferramenta de caracterização de APIs no estado sólido. Uma análise detalhada da literatura neste domínio revela que o maior interesse em espalhamento Raman neste campo começou no início de 1990, coincidindo com o lançamento da primeira técnica por transformada de *Fourier* (FT) em um espectrômetro Raman. Por outro lado, espectrômetros dispersivos também se beneficiaram com o advento da instrumentação moderna, que reduziu

drasticamente o custo do equipamento que permite o uso desta técnica para aplicações de análise de rotina. Hoje em dia, a espectroscopia Raman é uma das principais técnicas para o estudo de polimorfismo em produtos farmacêuticos (AYALA *et al.*, 2012).

Diversos trabalhos de cocristais têm utilizado a espectroscopia Raman como uma das técnicas de caracterização. Elbagerma *et al.* (2010) investigaram por espectroscopia Raman a formação de cocristais de ácido salicílico e comprovaram a eficácia desta técnica para este fim. Além disso, ela foi capaz de distinguir seletivamente os polimorfos de determinado API. Cocristais de carbamazepina com nicotinamida foram caracterizados utilizando-se esta técnica em estudo realizado por Seefeldt *et al.* (2007). Neste trabalho os autores identificaram a mobilidade molecular dos grupos funcionais como meio de estudar a formação dos cocristais. A fase cristalina de cocristais de indometacina com sacarina foi caracterizada por diversas técnicas, entre as quais se destacou a espectroscopia Raman (BASAVOJU *et al.*, 2008). A espectroscopia Raman é, portanto, particularmente útil na caracterização de cocristais e nesta pesquisa será utilizada para investigar a natureza das interações existentes nos cocristais de GLB com TRIS.

3.4.2 *Técnicas termoanalíticas*

O estudo dos efeitos causados pelo calor sobre os materiais tem uma longa história. A civilização começou com o poder do homem sobre o fogo, que foi utilizado para produzir objetos de uso geral; os metais foram obtidos a partir de minérios por meio de fogo, metais que foram utilizados para produzir ferramentas. Não é de admirar, reconhecendo este significado do fogo, que os mitos antigos descrevem a aquisição de fogo como um milagre; homens, por assim dizer, roubavam o fogo dos deuses (SZABADVÁRY; BUZÁGH-GERE, 1979). Na tentativa de produção de cerâmicas e extração de metais (8000 a.C.) e fabricação de vidros (3400 a.C.) o homem primitivo já tinha ciência da importância do calor; nas discussões filosóficas sobre os quatro elementos: fogo, ar, terra e água, os alquimistas desenvolveram ensaios com metais (1500 d.C), acompanhados já por uma breve incursão no universo da termometria e calorimetria (FLYNN, 1992; MACKENZIE, 1970;1984; ŠESTÁK, 2013; ŠESTÁK; HUBÍK; MAREŠ, 2011; ŠESTÁK; MACKENZIE, 2001).

A análise térmica consiste de um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida, enquanto a amostra é submetida a uma programação de temperatura (MACKENZIE, 1984). Atualmente, ela é compreendida como um conjunto de técnicas que permitem determinar as características térmicas de

materiais puros ou misturas, avaliando as propriedades físicas da amostra em função da temperatura e do tempo, durante um programa controlado de temperatura (BROWN; GALLAGHER, 2011; HAINES, 2012). Todavia, a *International Confederation of Thermal Analysis and Calorimetry* (ICTAC) aprovou uma nova definição de análise térmica: “Análise térmica (TA, do inglês *Thermal Analysis*) é 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 técnicas termoanalíticas têm sido essenciais nos estudos da cinética e do mecanismo de reação das substâncias. Elas fornecem informações muitas vezes ausentes em métodos convencionais e por possuírem também grande aplicabilidade não só pela sua capacidade em caracterizar quantitativamente e qualitativamente uma grande variedade de materiais, entre os quais novos compostos químicos, plásticos, cerâmicas, ligas metálicas, materiais de construção, minerais e alimentos (ALTAY; GUNASEKARAN, 2006; BANNACH *et al.*, 2011; FLYNN, 1992; FORD; TIMMINS, 1989; ŠESTÁK, 2013).

Métodos de análise térmica proporcionam medições extremamente sensíveis de troca de calor, fornecendo informações exclusivas relativas aos dados termodinâmicos dos sistemas estudados, que podem ser aplicados em larga escala no âmbito do desenvolvimento farmacêutico (GIRON, 1998a;1998b). No campo farmacêutico, muitos trabalhos têm sido publicados, onde os resultados obtidos relacionam-se diretamente com a qualidade final de um produto farmacêutico, seja quanto à eficácia clínica do medicamento ou à estabilidade do mesmo ao longo do prazo de validade (CHENG *et al.*, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2011; OLIVEIRA; YOSHIDA; SILVA, 2014; SILVA *et al.*, 2009).

Para que uma técnica térmica seja considerada termoanalítica ela deve atender a três critérios (BROWN; GALLAGHER, 2011; HAINES, 2012; WENDLANDT, 1974):

- Medir uma propriedade física;
- Expressar a medida, diretamente ou indiretamente, em função da temperatura;
- Realizar a medida sob o controle de temperatura.

A Tabela 8 mostra um conjunto de técnicas termoanalíticas que são classificadas de acordo com a propriedade física acompanhada.

Tabela 8 – Propriedades físicas medidas e técnicas relacionadas em análise térmica

Propriedade Física	Técnicas Relacionadas	Abreviatura Utilizada
Massa	Termogravimetria	TG
	Determinação de mudança de massa isobárica	–
	Detecção de gás envolvido	EGD
	Análise de gás envolvido	EGA
	Análise térmica de emanção	–
	Análise termoparticulada	–
Temperatura	Determinação por curva de aquecimento ^a	–
Entalpia	Análise térmica diferencial	DTA
	Calorimetria exploratória diferencial ^b	DSC
Dimensões	Termodilatometria	–
Características mecânicas	Análise termomecânica	TMA
	Termomecanometria dinâmica	–
Características acústicas	Termosonimetria	–
	Termoacoustimetria	–
Características ópticas	Termoptometria	–
Características elétricas	Termoeletrometria	–
Características magnéticas	Termomagnetometria	–

^aQuando o programa de temperatura está em modo de resfriamento, isto se torna a determinação da curva de resfriamento. ^bA confusão que tem surgido sobre este termo parece melhor resolvida, separando dois modos (DSC por compensação de potência e DSC por fluxo de calor). **Fonte:** Adaptado de Bannach *et al.* (2011).

Através destas técnicas podem-se obter informações como variação de massa, estabilidade térmica, pureza, ponto de fusão, ponto de ebulição, calores de transição, calores específicos, diagramas de fase, cinética da reação, estudos de catalisadores, transições vítreas entre outras (BROWN; GALLAGHER, 2011; CAVALHEIRO *et al.*, 1995; GORDON, 1963; IONASHIRO, MASSAO, 2005; IONASHIRO, M; GIOLITO, 1980; MENCZEL; PRIME, 2014; SKOOG; WEST, 1980; WENDLANDT, 1974;1984). Na indústria farmacêutica, quando combinadas, estas técnicas são bastante utilizadas para caracterização, em aplicações como estudo do polimorfismo, avaliação da estabilidade, formas de armazenamento, identificação de estruturas cristalinas e para determinação da pureza. São técnicas práticas, pois além de não envolver a utilização de matérias-primas de referência para determinações de pureza, são vantajosas quando se trata do tempo de análise e do preparo das amostras (FORD; TIMMINS, 1989; MATHKAR *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SARIG; FUCHS, 1989; WENDLANDT, 1974). Atualmente, elas são técnicas de rotina em

caracterização de cocrystal farmacêuticos (QIAO *et al.*, 2011; SANPHUI; RAJPUT, 2014; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009; YAMASHITA *et al.*, 2013; ZHANG; LIN; LIN, 2012).

Dentre as técnicas termoanalíticas, a termogravimetria (TG, do inglês *Thermogravimetry*), análise térmica diferencial (DTA, do inglês *Differential Thermal Analysis*) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*), são as mais utilizadas nos estudos, nesta ordem (GIOLITO, 1988). A nomenclatura e as abreviaturas seguem o padrão sugerido por Ionashiro e Giolito para a língua portuguesa, segundo recomendação da Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria – ABRATEC (IONASHIRO, M; GIOLITO, 1980). Diversos estudos de caracterização de cocrystal têm utilizado estas técnicas (BÁN; BOMBICZ; MADARÁSZ, 2009; LU, J.; ROHANI, 2009; SHIRAKI *et al.*, 2008; SOWA *et al.*, 2013b;2014b; STANTON *et al.*, 2009; TAKATA *et al.*, 2008; VARIANKAVAL *et al.*, 2006; WANG; YE; MEI, 2014). Os subitens seguintes apresentam as generalidades dessas técnicas.

3.4.2.1 Termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA)

A TG é a técnica na qual a massa de uma substância é medida em função da temperatura (aquecimento ou resfriamento), enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. O registro é a curva termogravimétrica, através da qual é possível obter conclusões quanto à estequiometria, estabilidade térmica da amostra, composição e estabilidade de compostos intermediários, bem como da composição do produto final (BROWN; GALLAGHER, 2011; IONASHIRO, MASSAO, 2005; WENDLANDT, 1974). A TG também é utilizada para estudos de avaliação do nível crítico de umidade, como, por exemplo, na determinação estabilidade de formas anidras e hidratadas em diferentes condições de umidade relativa (BYRN; PFEIFFER; STOWELL, 1999). Ela também possui grande potencial na caracterização, na diferenciação e na detecção de traços de pseudo-polimorfos em uma amostra (GIRON, 1995).

O equipamento utilizado na TG é a termobalança, um tipo de balança que permite a pesagem contínua de uma amostra na medida em que ela é aquecida ou resfriada. Comercialmente são disponíveis diversos tipos de termobalanças capazes de proporcionar informações quantitativas sobre amostras que vão desde 1 mg até 100 mg. Entretanto, as mais comuns admitem intervalos de massas de 1 mg a 20 mg (SKOOG *et al.*, 2001). Os componentes fundamentais das termobalanças modernas são: balança registradora, forno, suporte de amostra e sensor de temperatura, programador da temperatura do forno, sistema

registrador e controle da atmosfera do forno. Em geral os fornos são construídos para operar até temperaturas de 100°C a 1200°C, sendo também disponíveis, fornos que podem ser utilizados até 1600°C ou mesmo 2400°C (BROWN; GALLAGHER, 2011; IONASHIRO, MASSAO, 2005; WENDLANDT, 1974).

É preferível em algumas análises a utilização da termogravimetria derivada (DTG, do inglês *Derivative Thermogravimetry*). A DTG trata-se de um recurso matemático que fornece a primeira derivada da curva TG em função do tempo ou da temperatura, registrando a curva termogravimétrica derivada ou curva DTG, cuja área dos picos sob a curva é proporcional à perda de massa naquele evento térmico (IONASHIRO, MASSAO, 2005; WENDLANDT, 1974).

A DTA é a técnica térmica na qual se acompanha a variação de temperatura (ΔT) da amostra em relação a um material de referência (termicamente estável). As medições de temperatura nas curvas DTA são diferenciais, pois se registra 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, MASSAO, 2005). Existem, atualmente, no mercado equipamentos que executam as medições de TG simultaneamente com as medições das curvas DTA (TG/DTA), tendo como principal função prover maior resolução a temperatura específicas, onde as variações de massa são muito pequenas e sucessivas deixando a visualização das curvas apenas pelo gráfico de massa por temperatura típico de TG difícil de ser interpretado ou mesmo observado (HAINES, 2012; IONASHIRO, M; GIOLITO, 1980; MATHOT; BENOIST; BERGHMANS, 1994).

3.4.2.2 *Calorimetria exploratória diferencial (DSC)*

Uma das propriedades características dos cristais é o ponto de fusão, definido como a temperatura na qual a rede cristalina é desestruturada, fazendo com que as moléculas ganhem, a partir do aquecimento, energia suficiente para vencer as forças de atração que mantêm o cristal coeso. Nesse sentido, o ponto de fusão designa a temperatura em que um sólido cristalino é transformado em um líquido. No ponto de fusão, a energia livre de transição é igual a zero e a expressão termodinâmica para ponto de fusão é dada pela Equação 6.

$$T_{\text{fusão}} = \frac{\Delta H_{\text{fusão}}}{\Delta S_{\text{fusão}}} \quad (6)$$

em que $T_{\text{fusão}} =$ ponto de fusão (K), $\Delta H_{\text{fusão}} =$ entalpia de fusão (kJ mol^{-1}), $\Delta S_{\text{fusão}} =$ entropia de fusão ($\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$) (JAIN, A.; YALKOWSKY, 2006). Dessa forma, os cristais, cujas moléculas mantêm-se unidas por forças fracas (como as forças de van der Waals), tem pontos de fusão baixos, enquanto que os cristais com estruturas mantidas por forças de atração mais fortes (como as LHs), têm elevados pontos de fusão (DESIRAJU, 2001b;2002; ETTER; REUTZEL, 1991).

A DSC é a técnica termoanalítica mais adequada para a caracterização dos pontos de fusão dos cristais. Ela é uma técnica em que as diferenças de fluxo de calor na amostra e na referência são medidas como função da temperatura da amostra enquanto as duas são submetidas a um programa de temperatura controlada, razão de aquecimento (β), determinando a entalpia (ΔH) envolvida em transições endotérmicas ou exotérmicas (HOLLER *et al.*, 2009). Através da DSC podem-se acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como: transições de fase (fusão ebulição, sublimação, congelamento, inversões de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição e de óxido-redução; capazes de causar variações de calor (BERNAL *et al.*, 2002; IONASHIRO, MASSAO, 2005).

Watson *et al.* (1964) foram os primeiros a utilizar o termo “*Differential Scanning Calorimetry*” para descrever a técnica instrumental desenvolvida em 1963 pela Perkin Elmer Corporation. Conforme o modo pelo qual se mede o calor absorvido ou liberado a partir da amostra, os equipamentos DSC são classificados em dois tipos: DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor. No DSC com compensação de potência, a amostra e o material de referência são aquecidas em compartimentos separados, de modo a manter ambos em condições rigorosamente isotérmicas e submetidos à igual variação de potência de entrada no forno. No DSC por fluxo de calor, utiliza-se um disco condutor para distribuir o calor gerado por um único sistema aquecedor, tanto para a amostra, quanto para a referência, ao passo que os termopares individuais medem a temperatura da amostra e da referência (BROWN; GALLAGHER, 2011; WATSON *et al.*, 1964; WENDLANDT, 1974). Fundamentalmente, a análise calorimétrica é baseada na Equação 7:

$$\frac{dq}{dt} = - \sum_{i=1}^n \Delta H_i \frac{dn_i}{dt} \quad (7)$$

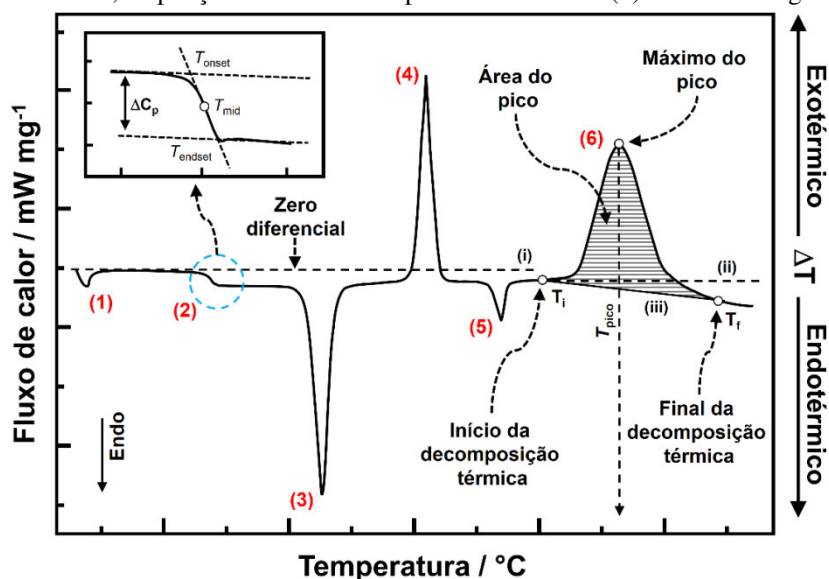
em que dq/dt é o sinal de potência obtido (normalmente em mW); ΔH_i é a mudança de entalpia durante o experimento e dn_i/dt é a razão da derivada do número de experimentos e derivada do tempo do experimento.

Em geral os efeitos endotérmicos e exotérmicos podem ser associados a determinados eventos térmicos. Efeitos endotérmicos são produzidos por transições de fase, desidratações, reduções e certas reações de decomposição, enquanto que cristalizações, oxidações, algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos. Pode-se ainda estudar através dessas técnicas, transições que envolvem variações de entropia (transições de segunda ordem), das quais, as mais comuns são transições vítreas que certos polímeros podem sofrer (IONASHIRO, MASSAO, 2005).

A DSC fornece informações úteis para avaliação do comportamento de fármacos, tais como: formação do cristal, polimorfismo, temperatura de fusão, sublimação, desidratação, evaporação e pureza (BRITAIN *et al.*, 1991; BROWN; GALLAGHER, 2011; GIRON, 1995;2002a; MACHADO; MATOS, 2004; MENCZEL; PRIME, 2014; SUITCHMEZIAN; JEB; NÄTHER, 2006; SUITCHMEZIAN; JESS; NÄTHER, 2007), assim como é a técnica mais utilizada para a identificação de cocristais (QIAO *et al.*, 2011).

A Figura 19 ilustra uma curva DSC hipotética indicando numericamente seis eventos térmicos e a terminologia empregada normalmente. O aspecto artificial da curva refere-se ao fato de que dificilmente todos os eventos representados ocorram em uma mesma amostra.

Figura 19 – Esquema de uma curva DSC hipotética que mostra alguns tipos de transições típicas. São indicados seis eventos térmicos, ampliação da faixa de temperatura do evento (2) e a terminologia empregada.



Fonte: Adaptado de Araújo *et al.* (2009) e Skoog *et al.* (2001).

O evento (1) é referente ao início do aquecimento e não está associado a nenhum evento térmico na amostra. Em geral, esses desvio de linha de base, em relação ao zero diferencial, ocorre devido a diferença de capacidade calorífica entre a amostra e a referência e sua intensidade varia dependendo da razão de aquecimento empregada e das condições da célula (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009). Esse evento é comumente observado na maioria das células de DSC e são atribuídos ao período de estabilização do sistema à custa da potência enviada para aquecer o forno. O evento (2) ilustra uma tênue mudança de linha de base no sentido endotérmico sem formação de pico característico de uma transição de fase de segunda ordem ou *pseudo*-segunda, denominada também de transição vítrea (T_g). Este tipo de transição representa a passagem do estado vítreo (mais ordenado) para o estado de “borracha” (mais flexível e menos ordenado) e envolve fundamentalmente variações de entropia; tal evento ocorre em função do aumento da energia rotacional, o qual proporciona flexibilidade e propriedades elastoméricas a materiais poliméricos, sendo também um evento característico de substâncias amorfas (ARAÚJO; MERCURI; MATOS, 2009; GIRON, 2002a;2002b;2012; IONASHIRO, MASSAO, 2005; JENNINGS, 1999).

O pico endotérmico indicado pelo evento (3) é atribuído ao aparente processo de fusão da amostra. O próximo evento, o de número (4) corresponde a um pico exotérmico abaixo da temperatura de decomposição, que pode se decorrente da cristalização de um material (polímero) termoplástico ou cura de resina termorrígida (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009). Acrescenta-se que quando o evento (3) for associado a um processo de desidratação, o evento (4) pode corresponder a uma transição cristalina. Entretanto, ressalta-se que para a precisa interpretação a curva DSC deve ser comparada às curvas TG/DTG, onde se verifica por definitivo se o evento térmico indicado na curva DSC está ou não associado à perda de massa. O evento (5), endotérmico, é característico da transição cristalina (pico estreito) ou então pode estar associado ao início do processo de decomposição térmica iniciado com absorção de energia para que ocorram rompimentos de ligações químicas e volatilização do composto químico formado. Por último, o evento (6) é típico de processos oxidativos ou de processos térmicos associados a várias etapas de decomposição térmica e devem estar em correspondências com as perdas de massa observadas nas curvas TG/DTG. Esses eventos ocorrem simultânea e favoravelmente com liberação de calor (ARAÚJO *et al.*, 2009; GIRON, 1995).

O sinal medido ΔT (diferença de temperatura entre a amostra e a referência), em condição de fluxo de calor de estado estacionário, é proporcional à diferença nos fluxos de

calor, $\Delta\phi$, entre a amostra, ϕ_A , e referência, ϕ_R , e é representada pela Equação 8 (BERNAL *et al.*, 2002):

$$\Delta\phi = \phi_A - \phi_R = -k \Delta T \quad (8)$$

Dessa forma, um processo endotérmico na amostra, cria um $\Delta T > 0$ e $\Delta\phi < 0$, ou seja, o calor flui do disco para a amostra. O recíproco ocorre para um processo exotérmico. A constante “k” é determinada pela calibração, utilizando-se padrões relacionados a uma constante física conhecida, geralmente, a entalpia de fusão.

Embora forneçam informações semelhantes, as curvas DSC e DTA possuem vantagens e desvantagens uma em relação à outra. As curvas DSC, comparadas às curvas DTA, possuem a vantagem de que durante o aquecimento pode medir quantitativamente a variação de entalpia que ocorre nas transformações da amostra. Entretanto, no DSC, o intervalo de temperatura no qual a técnica é adequada é relativamente baixo, no máximo até 750 °C, sendo que ao utilizar o cadinho de alumínio a temperatura máxima de trabalho permitida é de 600 °C.

Já as curvas DTA, apesar de não fornecerem dados quantitativos sobre os processos exo ou endotérmicos como a DSC, possuem como vantagem a possibilidade de ser utilizada em temperaturas bem mais altas (2.400 °C). Elas também são utilizadas para correlacionar diretamente eventos térmicos em aparelhos que fazem medidas TG/DTA simultaneamente. Em comum, as curvas DSC e DTA também são afetadas pelas condições de obtenção. Fatores, como razão de aquecimento, atmosfera, fluxo de gás e granulometria da amostra são apenas alguns que influenciam no aspecto da curva.

3.4.2.2.1 DSC fotovisual

O sistema de DSC fotovisual é uma técnica termoanalítica que, como o nome indica, consiste na análise térmica e visual simultâneas de determinado material. Essa técnica combina a microscopia por imagem com os dados do DSC. Recentemente, foi introduzida na análise de medicamentos, permitindo a visualização de processos entálpicos em tempo real (LACHMAN *et al.*, 2001). Está técnica é primeiramente utilizada para confirmar transições de fases e ponto de fusão ocorridos em curvas calorimétricas. Dessa forma, muitos pesquisadores a tem utilizado com esta função e para investigar, mediante comparações com padrões, o comportamento térmico entre fármacos e seus excipientes (COSTA *et al.*, 2002;

MACEDO; DO NASCIMENTO; VERAS, 2002; MEDEIROS; DE MEDEIROS; MACÊDO, 2002; SOUZA *et al.*, 2003).

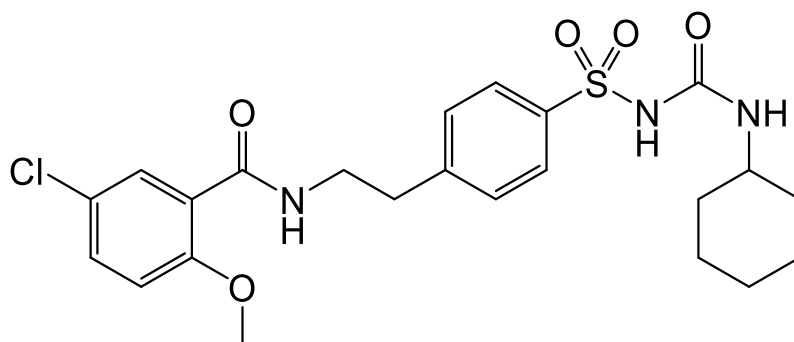
3.5 Características gerais do API glibenclamida (GLB) e do coformador trometamina (TRIS)

3.5.1 A glibenclamida (GLB)

A GLB (CAS: 10238-21-8, Figura 20) foi o API utilizado neste trabalho. Ela também é conhecida como gliburida, glibenclamídio, glibenzciclâmica (O'NEIL *et al.*, 2001) e foi desenvolvida pelo estudo cooperativo da Boehringer Mannheim e Hoechst em 1966. Ela age como um antidiabético oral e é indicado para o controle da glicemia em pacientes portadores do *diabetes mellitus* Tipo 2 (HARDMAN *et al.*, 2005). Quimicamente a GLB corresponde ao 5-cloro-N-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-metoxibenzamida e apresenta-se como um pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro (BRITISH, 2009). Possui massa molar de 494,01 g mol⁻¹ e forma molecular C₂₃H₂₈ClN₃O₅S (MERCK-INDEX, 2016).

A GLB pertence à segunda geração de fármacos do grupo das sulfonilureias. Ela atua terapêuticamente através do bloqueio dos canais do potássio nas células β pancreáticas, estimulando a liberação de insulina (RANG *et al.*, 2012; REMKO, 2009) e age como hipoglicemiante. A GLB é comercializada sob a forma de comprimidos, sendo atualmente um dos fármacos mais utilizados da classe das sulfonilureias em diversos países (BAPTISTA; VOLPATO, 2007; HARDMAN *et al.*, 2005; MATSUI *et al.*, 2001; SINHA; UBAIDULLA; NAYAK, 2015).

Figura 20 – Estrutura química da glibenclamida



Fonte: Adaptado de Merck Index (2016).

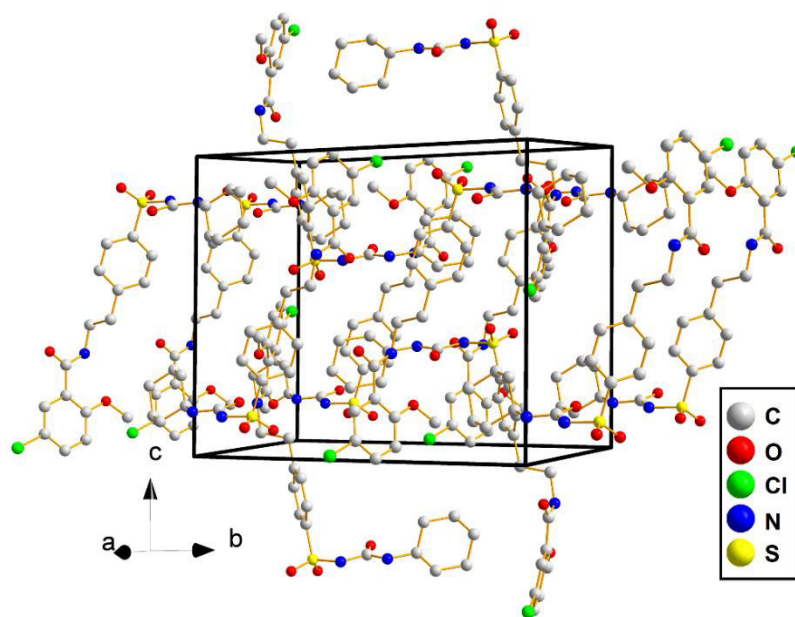
A GLB possui pKa 5,3, característico de um ácido fraco e coeficiente de partição óleo/água (Log P) 3,53 (EL-MASSIK *et al.*, 1996). A solubilidade da GLB é diretamente dependente do pH. A GLB exibe solubilidade muito fraca a 37 °C em meios aquosos ácidos e neutros (<0,004 mg mL⁻¹). Em valores de pH maiores que 7, a solubilidade deste fármaco é ligeiramente aumentada para 0,02 mg mL⁻¹ (BRAYFIELD, 2014; DHILLON; GOYAL; SHARMA, 2014). Sua baixa solubilidade em água reduz a sua dissolução, diminui a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, reduz a sua eficácia terapêutica e dificulta a sua atuação clínica no tratamento do *diabetes mellitus* (AL-AJMI, 2011; ARNQVIST; KARLBERG; MELANDER, 1982; BCS, 2015; BORCHERT; MULLER; PFEIFER, 1976; CHALK *et al.*, 1986; MATSUI *et al.*, 2001; NERY *et al.*, 2008). Dessa forma, é de grande importância a síntese de novas formas sólidas da GLB que apresentem maior hidrossolubilidade, tais como os cocristais.

A cristalização da GLB pode dar origem a formas polimórficas e pseudopolimórficas, conforme o solvente utilizado, as quais são significativamente diferentes com respeito à solubilidade e propriedades de fusão (BLUME; ALI; SIEWERT, 1993; HASSAN, M. *et al.*, 1996; HASSAN, M. A.; NAJIB; SULEIMAN, 1991; SULEIMAN; NAJIB, 1989).

À temperatura ambiente, a GLB apresenta estrutura cristalina equivalente ao sistema monoclinico. Este sistema possui quatro moléculas por célula unitária e pertencente ao grupo espacial P2₁/n de ausência sistemática, com parâmetros de rede a = 9,414(6) Å, b = 17,591(4) Å, c = 14,410(4) Å, β = 93,43 (3)° e V=2382,07(122) Å³ e densidade de 1,38 g cm⁻³ (BYRN *et al.*, 1986). A célula unitária do cristal de GLB é apresentada na Figura 21.

Oficialmente são descritos dois polimorfos para a GLB. A forma mais estável apresenta faixa de fusão entre 169 a 174 °C (BRITISH, 2009). Um polimorfo da GLB, com maior ponto de fusão (218 °C) e menor solubilidade em fluidos gástricos e intestinais simulados, foi obtido a partir da tentativa de elucidção da transição vítrea pelo aquecimento, resfriamento e reaquecimento (PANAGOPOULOU-KAPLANI; MALAMATARIS, 2000). Estudos sobre a relação da estabilidade termodinâmica relativa entre polimorfos da GLB, em sistemas enantiotrópicos obtidos a partir da cristalização de sua forma I e IV em diferentes solventes sugerem a existências de outras formas polimórficas da GLB que não foram descritos na literatura (RODRIGUEZ *et al.*, 2004).

Figura 21 – Célula unitária da glibenclamida



Fonte: CSD – código de referência DUNXAL.

A baixa biodisponibilidade da GLB está associada à sua baixa solubilidade em água (GHOSH *et al.*, 1998; HASSAN, M. *et al.*, 1996; NERY *et al.*, 2008). Neste sentido, esforços têm sido feitos na tentativa de aumentar a solubilidade e melhorar a biodisponibilidade da GLB, utilizando-se de recursos técnicos como a micronização, a dispersão molecular, a incorporação de surfactantes, a complexação de inclusão em ciclodextrina e a transformação da fase sólida em formas polimorfas ou amorfas (GHOSH *et al.*, 1998; HASSAN, M. A. *et al.*, 1991; MAH *et al.*, 2013; SULEIMAN; NAJIB, 1989).

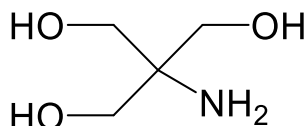
Cocristais de GLB foram sintetizados utilizando a trometamina (TRIS) como coformador pelo método da evaporação lenta de solvente em meio de metanol. Posteriormente, eles foram caracterizados por DSC, TG e PXRD. Este trabalho foi publicado na patente "*Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use*", número de publicação US7803786, dos inventores Jennifer McMahon *et al.*, depositada em 16 de junho de 2005 pelos requerentes *Transform Pharmaceutical Inc e Univ South Florida* (MCMAHON *et al.*, 2010). Até o momento, este é o único trabalho que relata a síntese de cocristais de GLB encontrado na literatura.

3.5.2 A trometamina (TRIS)

Neste trabalho, a TRIS (CAS: 77-86-1, Figura 22) foi utilizada como coformador para a síntese de cocristais de GLB. Ela é uma substância amplamente utilizada em bioquímica e biologia molecular, como um componente de soluções tampão, tais como em

TAE (Tris-acetato-EDTA) e de TBE (Tris-borato-EDTA), especialmente para soluções de ácidos nucleicos (BATES, R.; ROBINSON, 1973; SIRIEIX *et al.*, 1997; SWIM, 1961). Desde sua primeira utilização por Gomori em 1946 (GOMORI, 1946), esta substância tem apresentado outras aplicações importantes na área da medicina e no armazenamento de energia térmica (MAHLER, 1961; SIRIEIX *et al.*, 1997).

Figura 22 – Estrutura química da trometamina

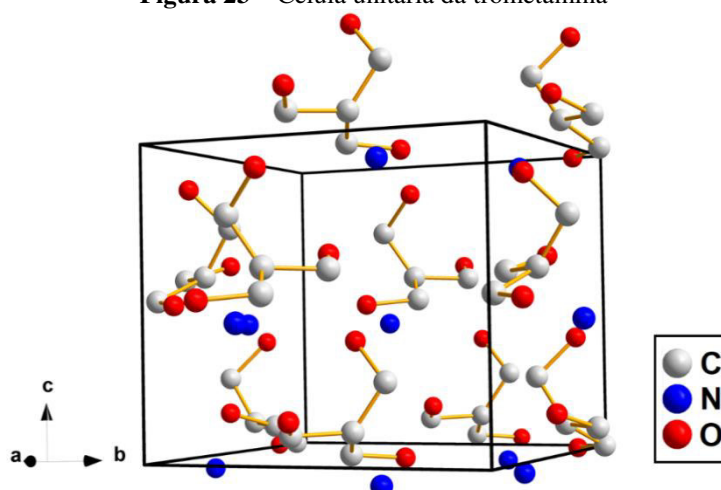


Fonte: Adaptado de Merck Index (2016).

Quimicamente, a TRIS corresponde ao tris(hidroxiometil)aminometano, com massa molar de $121,14 \text{ g mol}^{-1}$ e forma molecular $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (MERCK-INDEX, 2016). Ela é um amino-álcool que se apresenta na forma de pó cristalino branco, quase branco ou cristais incolores. A TRIS pertencente à classe I do BCS e que possui elevada solubilidade em água (USP, 2008). A TRIS possui pK_a 8,06, o que implica que ela pode ser utilizada em solução tampão com uma gama eficaz de pH de 7,06 a 9,06; que coincide com o pH fisiológico do organismo humano (BATES, R.; ROBINSON, 1973; ROY *et al.*, 1975).

A TRIS possui faixa de fusão de 168 a 174 °C. Ela pode ser encontrada em duas formas, pois esta substância possui uma transição de fase sólido-sólido que ocorre em 134,3 °C, passando da fase cristalina (ortorrômbica) para uma fase de “plástico” (cúbica de corpo centrado) (EILERMAN; RUDMAN, 1980). Nessa transição esta molécula sofre uma grande variação de entalpia, fazendo com que a TRIS seja utilizada como um material de armazenagem de energia térmica orgânica e com aplicações em sistemas de células solares (DIVI; CHELLAPPA; CHANDRA, 2006).

A fase cristalina da TRIS, à temperatura ambiente, apresenta-se no sistema ortorrômbico e com quatro moléculas por célula unitária. Este sistema pertence ao grupo espacial $Pn2_1a$, com parâmetros de rede $a = 8,807(6) \text{ \AA}$, $b = 8,872(7) \text{ \AA}$, $c = 7,709(4) \text{ \AA}$, $a/b = 0,9927$, $b/c = 1,1509$, $c/a = 0,8753$, $V = 602,35(83) \text{ \AA}^3$ e densidade de $1,38 \text{ g cm}^{-3}$ (EILERMAN; RUDMAN, 1980). A estrutura da TRIS é formada por camadas perpendiculares ao eixo- c com LHs fortes e fracas entre as camadas. Os grupos amina estão orientados ao longo do eixo- c e estão envolvidos apenas fracamente na LH (KANESAKA; MIZUGUCHI, 1998). A célula unitária do cristal de TRIS é apresentada na Figura 23.

Figura 23 – Célula unitária da trometamina

Fonte: CSD – código de referência THXMAM01.

A TRIS foi utilizado como potencial coformador na tentativa de obtenção de cocristais a fim de melhorar as propriedades físico-químicas do fármaco indometacina. Neste estudo, o autor não conseguiu sintetizar os cocristais objetivados, pois obteve um sal formado por essas duas substâncias (KOJIMA *et al.*, 2010). Karki *et al.* (2010) utilizaram a síntese por via mecanoquímica para cocrystalizar o fármaco antimalárico artemisinina com o TRIS como coformador.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentados os reagentes, solventes e equipamentos utilizados para a síntese de cocristais de GLB-TRIS (1:1) e as metodologias empregadas nesta etapa. Além disso, são apresentados os equipamentos e as técnicas utilizadas para a caracterização destes cocristais.

- a. Difração de raios X pelo método do pó: Laboratório de Difração de Raios X (LDR)/UPCMB/PPGCM/CCSST/UFMA;
- b. Espalhamento Raman: Laboratório de Espectroscopia Raman (LER)/UPCMB/PPGCM/CCSST/UFMA;
- c. Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR)/ Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG), Instituto de Química (IQ), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), *Campus* Araraquara – SP.
- d. Espectroscopia na região do infravermelho próximo (NIR)/Laboratório de Química Aplicada (LQA)/FC/Universidade do Porto;
- e. Termogravimetria e análise térmica diferencial simultânea (TG/DTA): LAT/UPCMB/PPGCM/CCSST/UFMA;
- f. Calorimetria exploratória diferencial (DSC): LATIG/IQ/POSMAT/UNESP *campus* Bauru.

Os cocristais GLB–TRIS (1:1) sintetizados via moagem assistida por solvente foram obtidos no Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG), Faculdade de Ciências (FC), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), *Campus* de Bauru – SP. Em seguida, a caracterização destes cocristais foi realizada a partir das seguintes técnicas e seus respectivos locais de análise:

- a. Difração de raios X pelo método do pó: LDR/UPCMB/PPGCM/CCSST/UFMA;
- b. Espalhamento Raman: LER/UPCMB/PPGCM/CCSST/UFMA;
- c. Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR): LATIG/IQ/UNESP *Campus* Araraquara;
- d. Termogravimetria e análise térmica diferencial simultânea (TG/DTA): LAT/UPCMB/PPGCM/CCSST/UFMA;
- e. DSC ciclo e DSC fotovisual: LATIG/FC/UNESP/*Campus* Bauru – SP.

4.1 Reagentes

Todos os reagentes e solventes utilizados neste estudo foram de grau analítico PA (alto grau de pureza), conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9 – Reagentes (fármacos, coformadores e solventes) utilizados nesta pesquisa

Composto	Abreviatura	Fornecedor	M (g mol ⁻¹)	$T_{\text{fusão}}$ (°C)	Pureza (%)
Glibenclamida	GLB	<i>Pharmanostra</i>	494,00	169-174	≥ 99,9
Trometamina	TRIS	<i>Sigma–Aldrich</i>	121,14	168-174	≥ 99,8
Metanol	MeOH	<i>Sigma–Aldrich</i>	32,04	-97,6	99,81

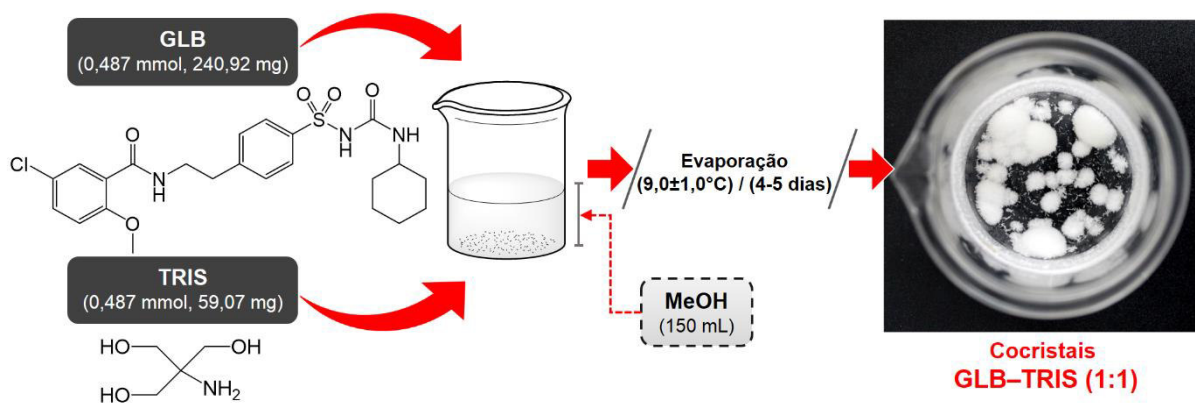
^a Quando indicados dois valores separados por traço (-) referem-se à faixa de fusão.

4.2 Procedimentos experimentais

4.2.1 Síntese dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por evaporação lenta de solvente

Nesta etapa foi realizada a síntese dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por evaporação lenta de solvente, conforme esquema sumarizado apresentado na Figura 24.

Figura 24 – Representação esquemática sumarizada da metodologia de síntese do cocristal de GLB–TRIS (1:1)



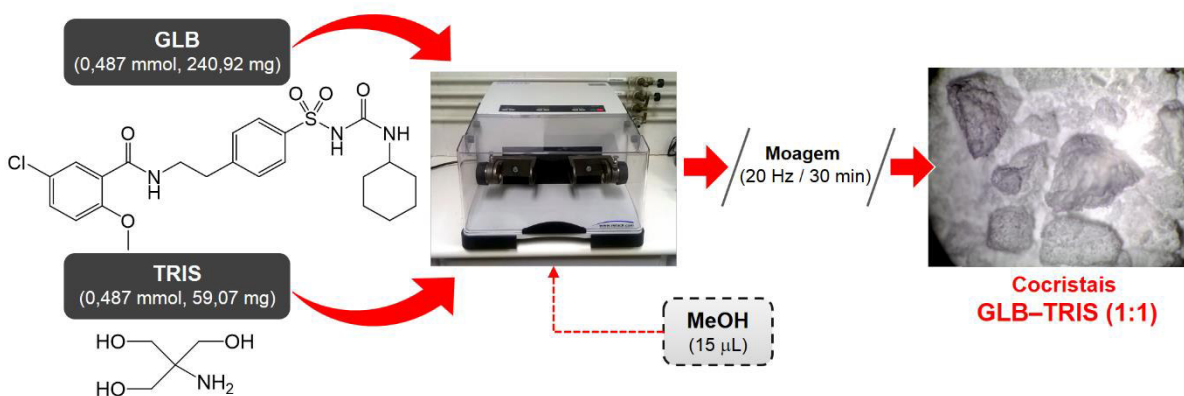
Para tanto, foram pesados 240,92 (0,487 mmol) de GLB e 59,07 mg (0,487 mmol) de TRIS em um béquer e dissolvidos em 150 mL de metanol. Em seguida, a solução foi filtrada em papel de filtro quantitativo Whatman n° 42 para um béquer que, posteriormente, foi coberto com filme PVC transparente e esticável onde foram feitos pequenos furos aleatórios. Esta solução foi colocada em repouso a 9,0±1,0 °C até a evaporação completa do solvente (4–5 dias). Os cocristais obtidos foram coletados e submetidos à secagem em estufa a 50 °C por oito horas. Os compostos de partida individuais (GLB e TRIS) também foram submetidos a

este processo para fins de comparação dos resultados obtidos na etapa de caracterização dos cocristais.

4.2.2 Síntese dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por moagem assistida por solvente

Também foi realizada a síntese dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por moagem assistida por solvente e a construção do diagrama binário de fases teórico-experimental a partir das misturas binárias com diferentes razões molares, conforme esquema sumarizado apresentado na Figura 25.

Figura 25 – Representação esquemática da síntese e caracterização dos possíveis cocristais de GLB (API) com os coformadores selecionados



Nesta etapa utilizou-se um moinho vibratório modelo MM 400, da marca *Retsch* (Figura 26a). Para tanto, em um jarro de aço inoxidável (Figura 26b) foi adicionada uma massa total da mistura de aproximadamente 300 mg de GLB e TRIS, conforme Tabela 10. Em seguida, foram adicionados 15 µL de MeOH e realizada a moagem por 30 minutos a uma frequência de 20 Hz, com auxílio de 2 esferas de aço inoxidável com 7 mm de diâmetro cada. Posteriormente, as amostras foram submetidas à secagem em estufa a 50 °C durante 8h. Os compostos de partida individuais (GLB e TRIS) também foram submetidos a este processo para fins de comparação dos resultados obtidos na etapa de caracterização dos cocristais.

Figura 26 – (a) Moinho de bolas vibratório modelo MM 400, marca Retsch e (b) Jarros e esferas de aço inoxidável utilizados na obtenção das misturas dos diferentes sistemas estudados

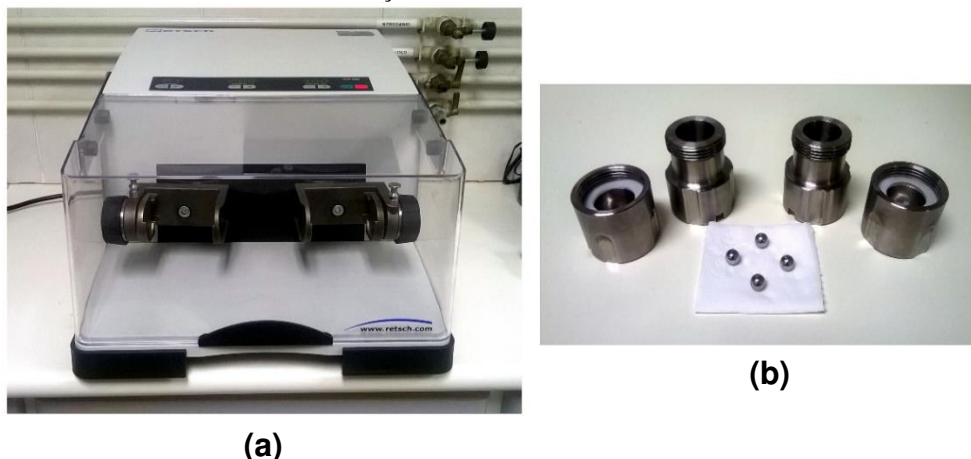


Tabela 10 – Proporções molares de API e coformador utilizados nos ensaios do sistema GLB-TRIS

GLB-TRIS (razão molar)	GLB (mmol; mg)	TRIS (mmol; mg)
3:1	0,561; 277,33	0,187; 22,66
2:1	0,541; 267,23	0,270; 32,76
1:1	0,487; 240,92	0,487; 59,07
1:2	0,407; 201,28	0,814; 98,71
1:3	0,349; 172,84	1,049; 127,15

4.2.3 Caracterização dos cocristais de GLB-TRIS (1:1)

4.2.3.1 Estudo computacional

Para a realização deste estudo foi utilizado o software de referência *Gaussian 09W* juntamente com o *GaussView 5.0*, a interface gráfica do *Gaussian*. Inicialmente, foi realizada uma análise conformacional individual das estruturas dos compostos de partida (GLB e TRIS) e, entre elas, selecionou-se a conformação energeticamente mais estável de cada composto, a fim de obter-se o estado de menor energia destas moléculas. A molécula selecionada foi desenhada e realizaram-se os cálculos teóricos de otimização estrutural. Em seguida foi calculado o mapa do potencial eletrostático (EPM, do inglês *Eletrostatic Potential Maps*) destas moléculas para as interpretações que se seguem. 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.

4.2.3.2 Difração de raios X pelo método do pó (PXDR)

As informações referentes à formação dos cocristais, mediante a identificação de sua estrutura cristalina comparada aos compostos de partida (GLB e TRIS) e com a mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}, foram obtidas por PXRD. Para isso, utilizando-se almofariz e pistilo de ágata, uma amostra dos cocristais foi reduzida a pó e colocada em lâmina específica. As medidas foram obtidas em um difratômetro de raios X da marca *Rigaku*, modelo *Miniflex II* (Figura 27), empregando radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando com tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. Os padrões de difração foram coletados no intervalo de 2° a 45° (2 θ), utilizando um passo angular de 0,02° e com tempo de contagem de 2 segundos de aquisição por passo.

Figura 27 - (a) Difratômetro de raios X modelo *Miniflex* e marca *Rigaku II* (visão geral) e **(b)** Visão em detalhe da parte interna mostrando o porta amostra de silício (com amostra) inserido no local de análise (centro)



(a)



(b)

4.2.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho das amostras (compostos de partida: GLB e TRIS, mistura física equimolar destes e seus cocristais) foram obtidos no espectrofotômetro com transformada de *Fourier* da marca *Thermo Scientific*, modelo *Nicolet iS10 FT-IR* (Figura 28) 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 coleta e análise dos dados obtidos, visualização e processamento

foi realizada através do software *OMNIC 8.0.342 Thermo Scientific™* (OMNIC, 2015) equipado com 46 diferentes bibliotecas de espectros para a análise dos dados obtidos.

Figura 28 – Espectrômetro com transformada de *Fourier* (FTIR), modelo *Nicolet iS10 FT-IR* da marca *Thermo Scientific*



4.2.3.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR)

As análises NIR das amostras (compostos de partida: GLB e TRIS, mistura física equimolar destes e seus cocristais) foram obtidas em um Espectrômetro de Infravermelho Próximo com Transformada de Fourier (FTNIR) modelo FTLA2000 e marca ABB. Este espectrofotômetro é equipado com um detector de índio-gálio-arsênio (InGaAs) e acessório de amostra de pó modelo ACC101 e marca ABB, que possui uma janela de 2 cm de diâmetro permitindo medidas de refletância difusa em uma área de 0,28 cm² de iluminação. Os espectros foram adquiridos com uma resolução de 8 cm⁻¹ como uma média de 64 espectros, obtidos no intervalo de números de onda entre 10.000 cm⁻¹ e 4.000 cm⁻¹. O instrumento foi controlado através do software Grams LT versão 7.0.

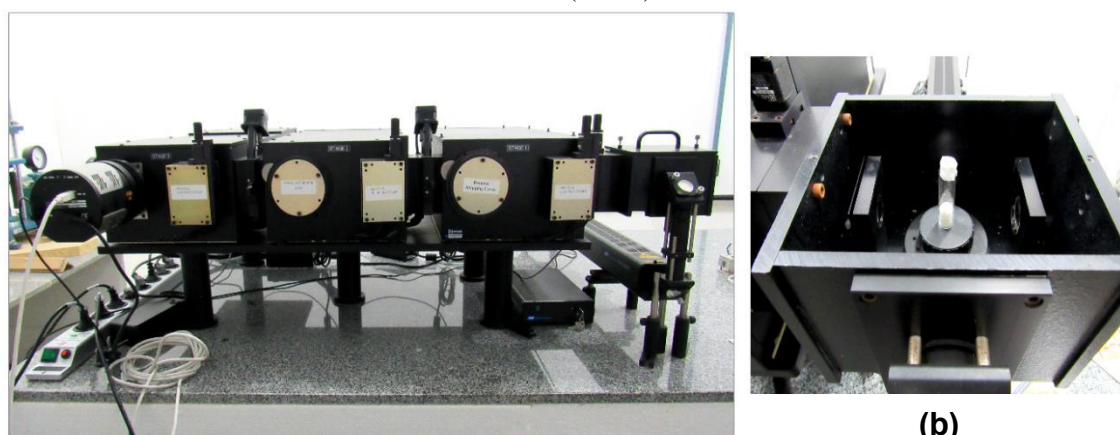
Figura 29 – Espectrômetro FTIR e FTNIR modelo FTLA2000 da marca ABB



4.2.3.5 Espectroscopia Raman

A obtenção dos espectros Raman à temperatura ambiente foi realizada utilizando-se um espectrômetro triplo da marca *Princeton Instruments*, modelo *Trivista 557* (Figura 30), operando na configuração subtrativa e equipado com detector CCD (dispositivo sensível à carga) resfriado por termoeletricidade pelo efeito *Peltier*. Este espectrômetro utiliza como fonte de excitação um laser de íons hélio-neônio operando na linha 632,8 nm. As fendas foram ajustadas a fim de se obter uma resolução espectral de 2 cm^{-1} . As amostras policristalinas (compostos de partida: GLB e TRIS, mistura física equimolar destes e seus cocristais) foram colocadas em tubo de vidro para análise em uma geometria de espalhamento coletada em 90° .

Figura 30 - (a) Espectrômetro Raman da marca *Princeton Instruments*, modelo *Trivista 557* (visão geral) e (b) Visão em detalhe da parte interna mostrando a amostra (dentro de um frasco de vidro) inserida no local de análise (centro)



(a)

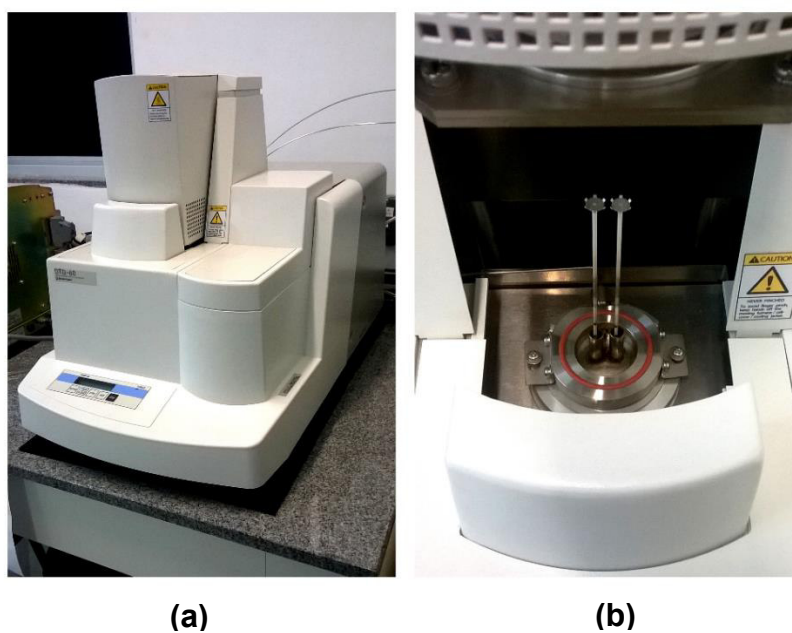
(b)

4.2.3.6 Análises térmicas

4.2.3.6.1 Termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA)

Os cocristais GLB–TRIS (1:1), assim como os compostos formadores (GLB e TRIS) e a mistura física equimolar destes foram analisados simultaneamente em um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments* e modelo *DTG-60* (Figura 31), com balança do tipo “*Top plan*” de guia diferencial paralela. Foram realizados ciclos únicos de aquecimento de acordo com a estabilidade térmica e 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 3 e 5 mg.

Figura 31 – (a) Analisador termogravimétrico modelo DTG-60 (visão geral) da marca *Shimadzu Instruments*, e (b) Detalhe da parte interna do equipamento mostrando os dois suporte onde são colocados o cadinho de referência (esquerda) e o da amostra (direita)

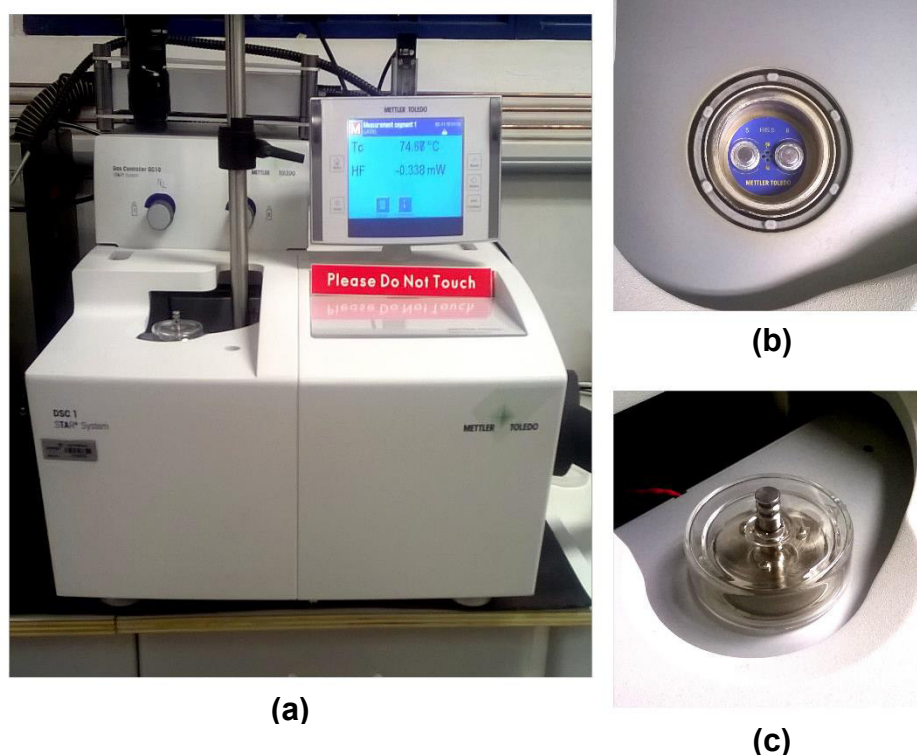


A interpretação das inflexões nas perdas de massas e das diferenças de temperatura (curvas TG-DTA) foram determinadas pelo software *TA 60* versão 2.1 da *Copyright (C) Shimadzu Scientific Instruments*. A comunicação do analisador com o software foi realizada pelo módulo de comunicação *TA-60WS*, fornecendo funções avançadas de aquisição, análise e relatórios que asseguram confortáveis medições simultâneas.

4.2.3.6.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC das amostras (compostos de partida: GLB e TRIS, mistura física equimolar destes e seus cocristais) foram obtidas em um calorímetro da marca *Mettler-Toledo*, modelo *DSC 1 Star System* (Figura 32). Para tanto, foram realizados ciclos únicos de aquecimento 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 baixa razão de aquecimento ou próximas da situação de equilíbrio no valor de 2 °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. O módulo foi gerenciado pelo software *STAR^e Evaluation Software version 14.00*.

Figura 32 – (a) Calorímetro modelo *DSC 1 Star System* (visão geral) da marca *Mettler-Toledo* e (b) Detalhe da parte interna mostrando os cadinhos de alumínio (esquerda: amostra; direita: referência) com tampa prensada posicionados no local de análise e (c) parte interna (visto em “b”) coberta com a proteção para o início da análise



As curvas de DSC cíclicas foram obtidas no analisador apresentado na Figura 32 com a ajuda de um refrigerador de imersão “cooler” da marca *Incuber*, modelo TC45, com

capacidade de operar controles de temperatura na faixa de -45 a 100 °C e capaz de regular a temperatura com uma precisão de 0,5 K.

Para se verificar a reversibilidade dos eventos térmicos, as amostras (compostos de partida: GLB e TRIS, mistura física equimolar destes e seus cocristais) foram analisadas por DSC. Assim, elas foram submetidas a uma programação de aquecimento-resfriamento-aquecimento, considerando que, segundo os dados obtidos nas respectivas curvas TG, elas apresentavam-se estáveis no intervalo de temperatura utilizado neste estudo. As curvas DSC cíclicas foram obtidas no analisador térmico da marca *Mettler-Toledo*, modelo DSC 1 *Stare System*. As amostras foram aquecidas em cadinho de alumínio hermeticamente fechado e os parâmetros utilizados encontram-se na Tabela 11. Considerando que para todas as amostras foi observado nas curvas TG que a perda de massa ocorre quase que imediatamente após a fusão (e em alguns casos, simultaneamente) o primeiro aquecimento foi programado ligeiramente acima da fusão das substâncias mas, entretanto, abaixo da temperatura T_{onset} das curvas TG.

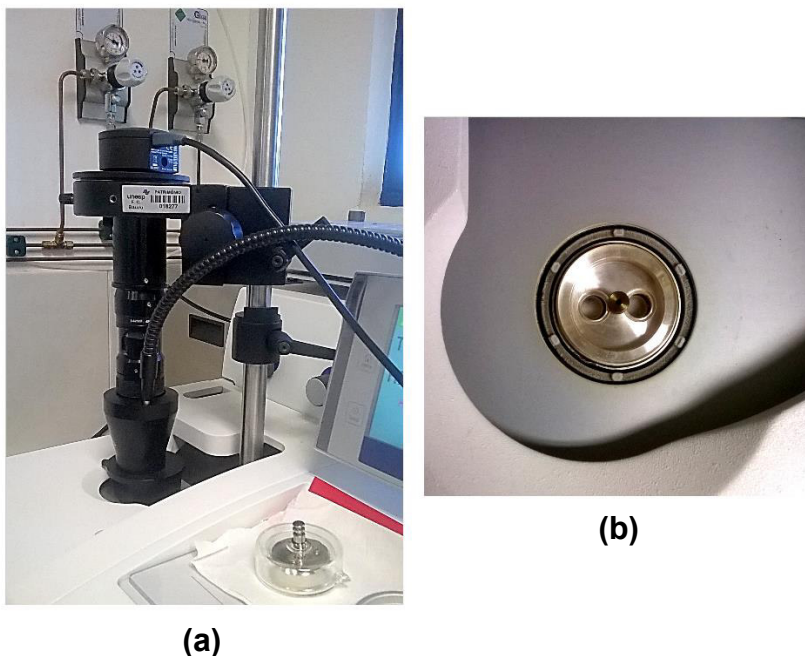
Tabela 11 – Parâmetros utilizados no ciclo de aquecimento das amostras

Etapa	β (°C min⁻¹)	Intervalo de aquecimento (°C)	Atmosfera	Vazão de gás
1° aquecimento	10 °C min ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> • 25 – 190 (GLB) • 25 – 180 (TRIS) • 25 – 180 (Mistura física) • 25 – 170 (Cocrystal) 	Ar	50 mL min ⁻¹
Resfriamento	- 10 °C min ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> • 190 – 0 (GLB) • 180 – 0 (TRIS) • 180 – 0 (Mistura física) • 170 – 0 (Cocrystal) 	Ar	50 mL min ⁻¹
2° aquecimento	10 °C min ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> • 0 - 230 (GLB); • 0 - 190 (TRIS); • 0 - 215 (Mistura física) • 0 - 215 (Cocrystal); 	Ar	50 mL min ⁻¹

As curvas de DSC fotovisual foram obtidas com câmera digital SC30 acoplada (Figura 33), que incorpora um sensor CMOS de 3,3 megapixel, sub-conjunto óptico mecânico Navitar 1-6232D com zoom de 6,5X. Utilizou-se como massa de amostra aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 10 °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 μ l e massa de amostra de aproximadamente 10

mg para filmagem do processo de aquecimento. A coleta e gerenciamentos das imagens foi realizada através do software *Analisis docu v.5.2* da *Olimpus Soft Imaging Solutions GmbH*.

Figura 33 – (a) Câmera digital SC30 acoplada ao analisador térmico da Mettler-Toledo e (b) detalhe do esquema montado sobre o termopar para a obtenção das imagens



4.2.3.6.3 *Pureza*

A pureza de um composto cristalino pode ser calculada a partir da entalpia e temperatura de fusão, utilizando a expressão termodinâmica clássica de van't Hoff (BARRALL; DILLER, 1970; THOMPSON, 2000), resumida na Equação 9:

$$T_f = T_0 - X \times \left(\frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \right) \quad (9)$$

em que T_f representa a temperatura de fusão das impurezas no processo de fusão, T_0 o ponto de fusão do maior componente expresso em Kelvin (K), R a constante dos gases ($8,3143 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), X a concentração molar das impurezas na fase líquida e ΔH_f o calor de J mol^{-1} . Por meio desse cálculo, foi determinada a pureza dos compostos de partida (GLB e TRIS) utilizados na síntese dos sistema, também se utilizando o software *STAR^e Evaluation Software version 14.00*.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo será apresentado inicialmente o estudo computacional da GLB e da TRIS individualmente pelo método B3LYP/6-31G (d,p), onde será investigada suas conformações mais estáveis e serão indicados os possíveis sítios de interação na formação dos cocristais (mapa de potencial eletrostático). Em seguida são apresentados e discutidos os resultados obtidos no desenvolvimento desta pesquisa, compreendendo os aspectos referentes às sínteses e às caracterizações de cocristais GLB–TRIS (1:1) e a investigação das misturas binárias destes compostos com diferentes razões molares, bem como o estudo termoanalítico destes cocristais.

5.1 Estudo computacional

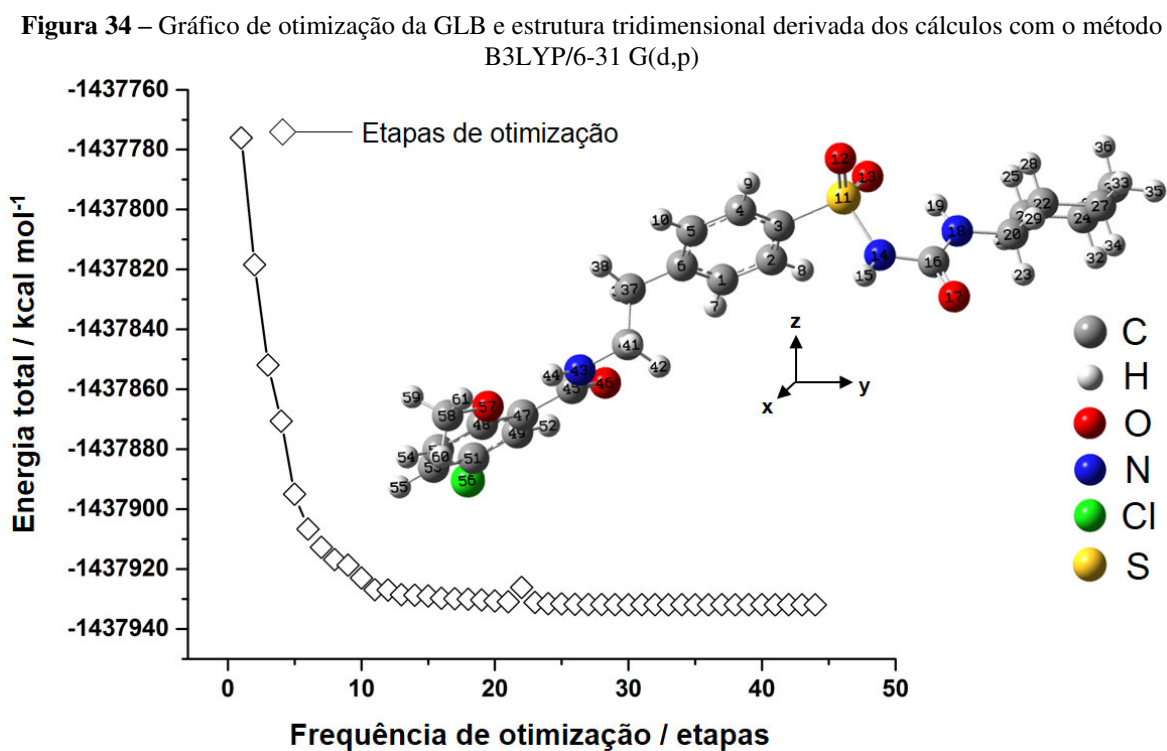
5.1.1 *Cálculo teórico da otimização estrutural e do mapa potencial eletrostático (EPM) da GLB e da TRIS*

Neste trabalho, a MM foi associada ao estudo dos cocristais como um método de pesquisa que possibilita estudos avançados na investigação das possíveis interações entre API e coformador. Particularmente, realizou-se o cálculo teórico de otimização estrutural e do mapa potencial eletrostático da GLB e da TRIS a fim de investigar possíveis sítios que podem estar associados às interações que unem esses compostos na formação do cocrystal. Ressalta-se porém, que prever as propriedades moleculares quantitativamente ou tendências qualitativas dessas propriedades e explicar a natureza da ligação química, são os principais objetivos da química quântica (MORGON; COUTINHO, 2007), que se baseia na teoria do físico austríaco Erwin Schrödinger, e que envolve fundamentação e equações complexas que estão além desta pesquisa.

A confiabilidade dos estudos em modelos teóricos está diretamente relacionada à qualidade das estruturas que são usadas para simular seu comportamento, o que irá refletir na precisão das propriedades desejadas. Ressalta-se que é intuitivo admitir que cada molécula possua um valor de energia distinto em função das diversas interações intra e intermoleculares decorrentes de sua geometria e do meio. Isso justifica a busca por sua energia mínima o que, em estudos de cocristais, pode ser útil ao mostrar quais são realmente os sítios que estão disponíveis para as interações.

Dessa forma, as propriedades da GLB e da TRIS foram modeladas a partir de suas estruturas químicas obtidas na literatura. A Figura 34 apresenta o gráfico de otimização da

GLB e a estrutura tridimensional enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p) onde se obtém o estado de menor energia desta molécula. Para a estrutura de energia mínima total da GLB foram executados 44 etapas para obter-se a otimização total da molécula (energia na última etapa de otimização: $-1437931,89 \text{ kcal mol}^{-1}$).



A Tabela 12 apresenta os dados teóricos da estrutura tridimensional obtida para a otimização da GLB mostrada na Figura 34.

Tabela 12 – Dados teóricos da estrutura 3D da glibenclamida no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)

Átomo	Símbolo	NA	NB	NC	Ligação / Å	Ângulo / graus	Diedro / graus	X / Å	Y / Å	Z / Å
1	C							0.1360994	-0.1548943	-0.7976899
2	C	1			13.965.987			-12.602.374	-0.1435557	-0.7731342
3	C	2	1		13.925.528	1.176.916.779		-19.190.820	-13.667.890	-0.8670875
4	C	3	2	1	13.898.625	1.235.761.150	-10.140.337	-12.632.727	-25.846.005	-10.033.485
5	C	4	3	2	13.993.609	1.176.906.316	11.330.008	0.1358846	-25.710.824	-10.230.220
6	C	5	4	3	14.056.281	1.210.219.398	-0.5621050	0.8501908	-13.648.310	-0.9204818
7	H	1	2	3	10.856.456	1.197.102.444	1.798.268.700	0.6830567	0.7804165	-0.7294407
8	H	2	1	6	10.835.704	1.212.914.805	-1.796.116.923	-18.140.659	0.7836289	-0.6852288
9	H	4	3	2	10.840.039	1.201.056.506	-1.785.965.287	-18.334.639	-35.020.169	-10.944.182
10	H	5	4	3	10.855.037	1.193.302.313	-1.799.005.888	0.6752273	-35.070.305	-11.299.284
11	S	3	2	1	18.649.568	1.189.925.292	-1.791.416.504	-37.838.645	-13.918.286	-0.8622759
12	O	11	3	2	16.346.124	1.079.434.019	1.784.212.026	-42.670.679	-29.448.017	-10.258.196
13	O	11	3	2	16.463.588	1.113.701.332	466.059.842	-44.016.526	-0.2624487	-18.885.976
14	N	11	3	2	18.242.097	1.000.285.224	-637.357.781	-41.061.362	-0.7302120	0.8068992
15	H	14	11	3	10.169.396	1.127.215.766	-541.961.839	-36.252.451	-12.515.559	15.356.726
16	C	14	11	3	14.279.787	1.266.164.222	1.567.954.657	-52.994.450	-0.0838440	12.511.352
17	O	16	14	11	12.510.800	1.171.694.192	1.588.970.764	-55.110.126	-0.0596563	24.839.592
18	N	16	14	11	13.517.471	1.166.467.795	-230.717.721	-60.739.054	0.4808163	0.2979352
19	H	18	16	14	10.194.970	1.189.335.257	-11.716.189	-57.697.349	0.4377303	-0.6741749
20	C	18	16	14	14.728.144	1.213.571.254	1.789.485.343	-73.387.983	11.544.011	0.6378052
21	C	20	18	16	15.404.302	1.096.178.887	1.533.088.900	-76.545.772	22.269.417	-0.4218484
22	C	20	18	16	15.452.119	1.116.181.403	-830.597.440	-85.016.166	0.1461347	0.7753991
23	H	20	18	16	10.973.390	1.068.797.553	351.515.019	-71.891.713	16.417.692	16.095.238
24	C	21	20	18	15.421.981	1.111.421.033	1.792.887.093	-89.838.767	29.435.217	-0.1090373
25	H	21	20	18	11.011.753	1.090.059.594	587.402.887	-77.240.363	17.455.044	-14.097.657
26	H	21	20	18	10.972.491	1.096.839.623	-581.927.051	-68.306.563	29.497.769	-0.4730271

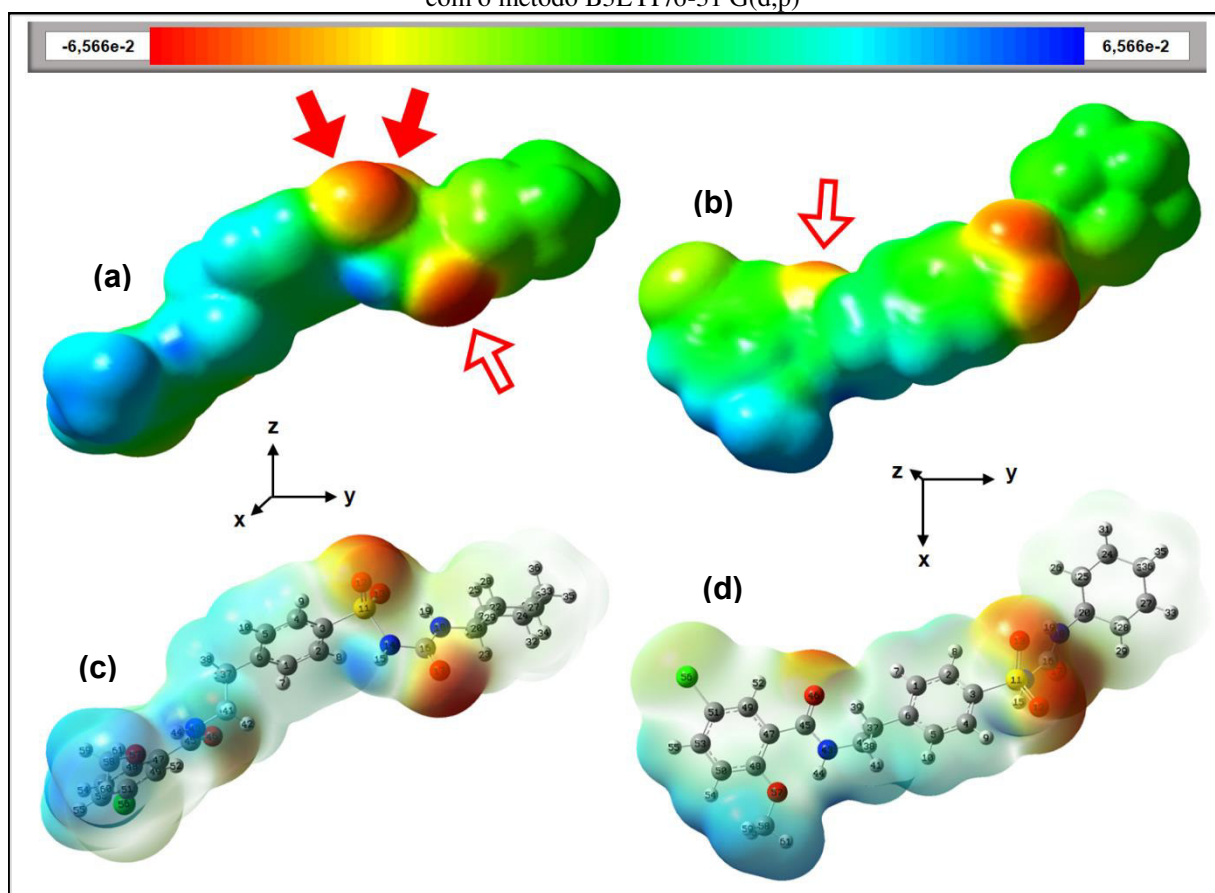
27	C	22	20	18	15.414.903	1.111.786.751	-1.785.000.186	-98.273.389	0.8651123	10.943.406
28	H	22	20	18	10.998.214	1.086.189.427	-574.826.844	-85.962.117	-0.4116221	-0.1677692
29	H	22	20	18	10.960.573	1.090.423.927	591.764.040	-82.555.323	-0.5786617	15.599.082
30	C	27	22	20	15.420.461	1.113.790.510	554.766.391	-101.491.715	19.442.295	0.0408530
31	H	24	21	20	10.973.706	1.096.937.380	-1.777.245.916	-92.056.856	36.726.154	-0.8986229
32	H	24	21	20	11.004.427	1.091.456.366	658.247.694	-88.746.847	35.151.030	0.8249574
33	H	27	22	20	10.973.217	1.099.068.906	1.780.762.814	-106.438.227	0.1343862	11.535.739
34	H	27	22	20	11.006.279	1.092.631.497	-653.154.743	-97.552.838	13.364.188	20.863.386
35	H	30	27	22	10.977.510	1.103.103.693	-1.772.681.506	-110.700.014	24.774.723	0.3106336
36	H	30	27	22	11.005.115	1.092.096.894	657.294.364	-103.366.103	14.589.852	-0.9289564
37	C	6	5	4	15.123.181	1.212.959.939	1.784.899.886	23.623.325	-13.459.760	-0.9071386
38	H	37	6	5	10.959.899	1.105.249.962	202.143.823	27.619.749	-22.727.953	-13.343.220
39	H	37	6	5	10.948.367	1.098.695.478	1.390.830.595	27.294.406	-0.5117972	-15.138.055
40	C	37	6	5	15.535.779	1.119.078.949	-1.018.616.650	29.270.400	-11.564.587	0.5277108
41	H	40	37	6	10.945.603	1.103.773.457	668.004.589	26.996.601	-20.310.151	11.453.770
42	H	40	37	6	10.948.779	1.088.556.989	-518.410.396	24.501.622	-0.2823939	0.9830743
43	N	40	37	6	14.600.539	1.125.764.736	-1.720.846.617	43.725.943	-0.9514940	0.5386389
44	H	43	40	37	10.123.294	1.213.256.796	-1.036.107.131	50.072.006	-16.924.414	0.8089767
45	C	43	40	37	13.627.774	1.204.086.797	768.450.093	49.007.798	0.2556010	0.1906390
46	O	45	43	40	12.610.343	1.211.935.991	-10.201.822	41.620.437	12.135.497	-0.1654658
47	C	45	43	40	15.039.518	1.185.353.533	1.789.594.711	63.940.915	0.4273646	0.2395122
48	C	47	45	43	14.151.441	1.265.821.103	-0.2676934	73.433.619	-0.5498522	0.6223512
49	C	47	45	43	14.040.234	1.151.490.606	1.798.144.062	68.613.312	16.967.308	-0.1368893
50	C	48	47	45	14.010.224	1.204.826.549	-1.798.905.700	87.117.902	-0.2494078	0.6232492
51	C	49	47	45	13.871.564	1.205.270.576	1.798.956.432	82.196.557	19.780.062	-0.1304318
52	H	49	47	45	10.827.502	1.173.891.389	-0.0136477	61.227.687	24.337.512	-0.4261544
53	C	51	49	47	13.914.293	1.214.256.612	0.0208583	91.569.707	10.207.583	0.2453240
54	H	50	48	47	10.820.213	1.207.758.320	1.799.908.497	94.416.732	-0.9929058	0.9152281
55	H	53	51	49	10.830.297	1.206.988.107	1.799.884.261	102.147.915	12.530.690	0.2458779

56	Cl	51	49	47	18.241.588	1.194.359.690	-1.799.966.219	87.939.239	36.372.849	-0.6249678
57	O	48	47	45	13.972.765	1.176.827.986	0.1283871	68.650.151	-18.090.868	0.9936926
58	C	57	48	47	14.566.849	1.197.191.547	-1.789.904.094	78.016.059	-28.414.005	14.168.437
59	H	58	57	48	10.947.312	1.108.948.993	-621.245.723	84.931.071	-30.967.290	0.6074799
60	H	58	57	48	10.947.072	1.108.372.397	605.746.145	83.592.264	-25.217.320	23.029.901
61	H	58	57	48	10.889.395	1.050.805.374	1.792.200.170	71.822.606	-37.033.962	16.600.806

Atomo N° + NA = ligação; Atomo N° + NB = ângulo; Atomo N° + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coordenadas cartesianas

Na Figura 35, são apresentadas a estrutura da GLB com superfície sólida para a molécula mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. Os resultados do mapa do potencial eletrostático (EPM, do inglês *Electrostatic Potential Maps*) são de suma importância, pois se inicia a investigação de quais regiões da molécula poderão ocorrer as interações na formação do cocrystal. Além disso, ele fornece indícios quanto ao grau de reatividade da molécula, possibilitando o rastreamento de novas sínteses.

Figura 35 – (a) e (b) Estruturas da GLB com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da GLB com a superfície do EMP semi-transparente. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p)

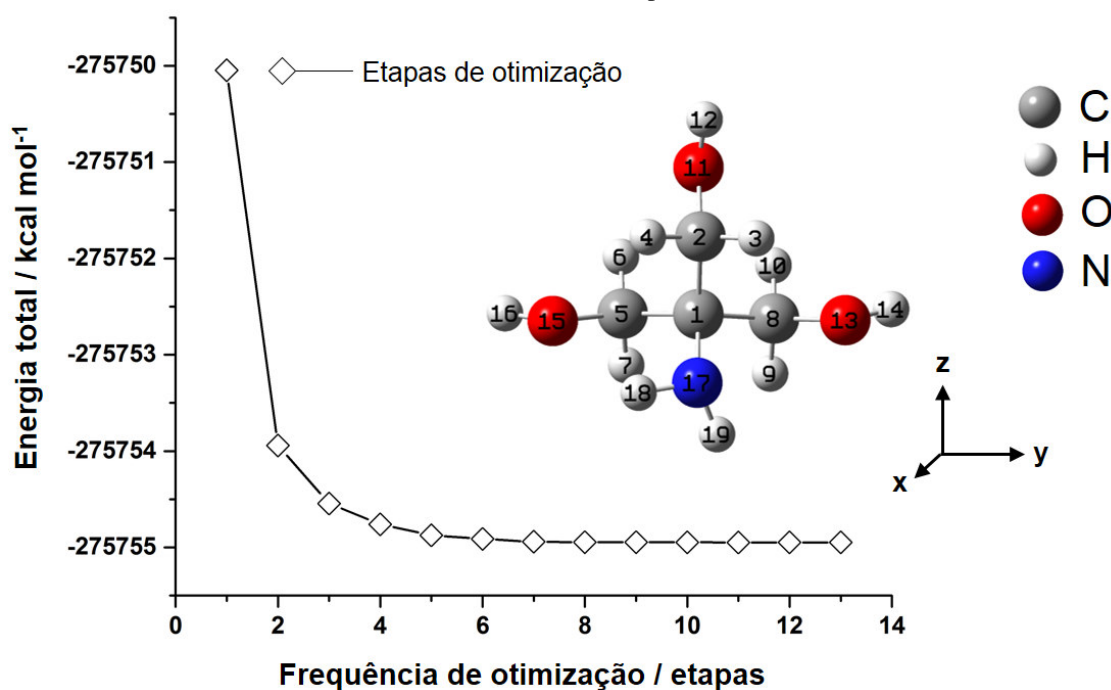


O EPM mostrado para a GLB demonstra que as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo), são mostradas em vermelho, enquanto que as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo), são apresentadas na cor azul. A partir destes resultados, pode-se observar na estrutura deste fármaco que as regiões de mais alta densidade eletrônica estão localizadas junto aos dois oxigênios da sulfonamida (indicados por setas preenchidas com a cor vermelha). Assim, sugere-se que estes dois átomos de oxigênio sejam fortes receptores de hidrogênios e que podem participar das interações do tipo LH com a TRIS na formação do cocrystal. Nas carbonilas (setas contornadas com a cor vermelhadas) presentes na

amida e na ureia também são observadas densidades eletrônicas que podem induzir as interações. As regiões preenchidas pelos anéis aromáticos e pelas amidas mostram ter baixa densidade eletrônica, podendo vir a interagir com regiões com alta densidade eletrônica da TRIS na formação do cocrystal.

O gráfico de otimização da TRIS e a estrutura tridimensional enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31G (d,p) são apresentados na Figura 36, onde se obtém o estado de menor energia desta molécula. Observa-se que para esta estrutura de energia mínima total foram executados apenas 13 etapas para obter-se a otimização estrutural da molécula (energia na última etapa de otimização: $-275754,95 \text{ kcal mol}^{-1}$), o que indica que esta substância é estruturalmente mais estável que a GLB.

Figura 36 – Gráfico de otimização da TRIS e estrutura tridimensional derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p)



Em seguida, a Tabela 13 apresenta os dados teóricos da estrutura tridimensional obtida para a otimização da TRIS mostrada na Figura 36.

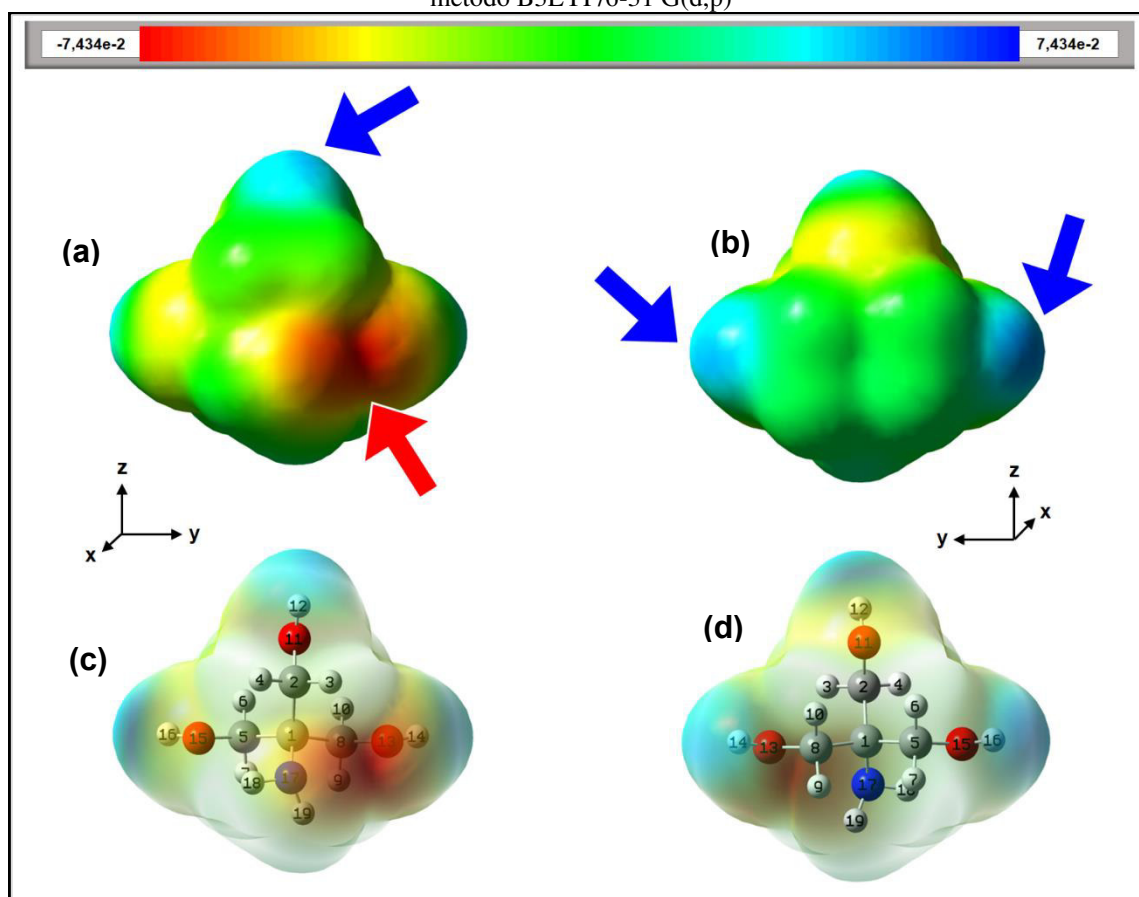
Tabela 13 – Dados teóricos da estrutura 3D da trometamina no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)

Átomo	Símbolo	NA	NB	NC	Ligação / Å	Ângulo / graus	Diedro / graus	X / Å	Y / Å	Z / Å
1	C							-0.0033726	-0.2918150	0.0644321
2	C	1			15.377.254			0.0492147	10.439.202	0.8244621
3	H	2	1		10.950.929	1.075.447.726		0.9600125	10.421.450	14.324.693
4	H	2	1	3	10.984.304	1.084.822.192	-1.177.186.534	-0.8235582	11.010.563	14.889.559
5	C	1	2	3	15.431.491	1.100.917.483	-1.775.352.477	-12.372.505	-0.3265663	-0.8616601
6	H	5	1	2	10.971.947	1.097.675.125	532.163.846	-12.430.443	0.5617714	-15.056.001
7	H	5	1	2	11.027.820	1.092.988.227	1.723.076.253	-11.888.748	-12.247.147	-14.997.177
8	C	1	2	5	15.344.017	1.101.115.156	1.188.526.508	12.473.996	-0.4508862	-0.8100128
9	H	8	1	2	11.043.609	1.087.760.859	-1.781.405.064	11.711.276	-13.995.170	-13.702.762
10	H	8	1	2	10.980.906	1.080.741.352	-611.788.408	12.613.970	0.3716114	-15.374.086
11	O	2	1	8	14.302.200	1.088.283.708	625.684.036	0.0463381	21.148.212	-0.1235317
12	H	11	2	1	0.9644517	1.077.128.005	-1.751.465.320	0.1571308	29.391.720	0.3646669
13	O	8	1	2	14.213.228	1.098.080.992	605.510.366	24.105.304	-0.4413891	0.0068074
14	H	13	8	1	0.9647197	1.075.727.012	-1.658.514.619	31.720.214	-0.3164825	-0.5721692
15	O	5	1	8	14.277.581	1.074.520.368	1.721.150.391	-23.965.368	-0.3649434	-0.0291485
16	H	15	5	1	0.9642112	1.081.631.922	1.722.646.801	-31.735.464	-0.2635270	-0.5909972
17	N	1	8	13	14.683.741	1.103.513.491	-565.507.028	-0.0504855	-13.465.142	10.849.773
18	H	17	1	8	10.177.807	1.081.781.676	-1.560.196.711	-10.200.971	-14.713.068	13.680.989
19	H	17	1	8	10.170.974	1.101.818.734	-392.401.254	0.2622289	-22.304.341	0.6907916

Atomo N° + NA = ligação; Atomo N° + NB = ângulo; Atomo N° + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coordenadas cartesianas

Na Figura 37 são apresentadas as estruturas da TRIS com superfície sólida para a molécula mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes e nas mesmas posições com superfície semi-transparente. Pode-se observar nessas estruturas que a região de mais alta densidade eletrônica (seta de cor vermelha) está localizada entre o nitrogênio da amina e um dos oxigênios, sugerindo que essa região seja forte receptora de prótons, podendo participar das interações do tipo LH com a GLB na formação do cocrystal. Além disso, a maior parte do mapa eletrostático da TRIS apresenta uma baixa densidade eletrônica (setas de cor azul) observada principalmente próxima aos três hidrogênios ligados aos oxigênios, indicando que esta molécula poderá vir a interagir com regiões com alta densidade eletrônica da GLB na formação do cocrystal.

Figura 37 – (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 a superfície do EMP semi-transparente. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d,p)



Os resultados teóricos obtidos a partir dos EPMS permitem sugerir algumas regiões das moléculas susceptíveis às interações na formação do cocrystal. Esses resultados são de suma importância, pois subsidiarão a discussão dos resultados experimentais obtidos a partir

da análise das amostras por FTIR e por espectroscopia Raman que serão apresentados a seguir.

5.2 Discussão da síntese dos cocristais

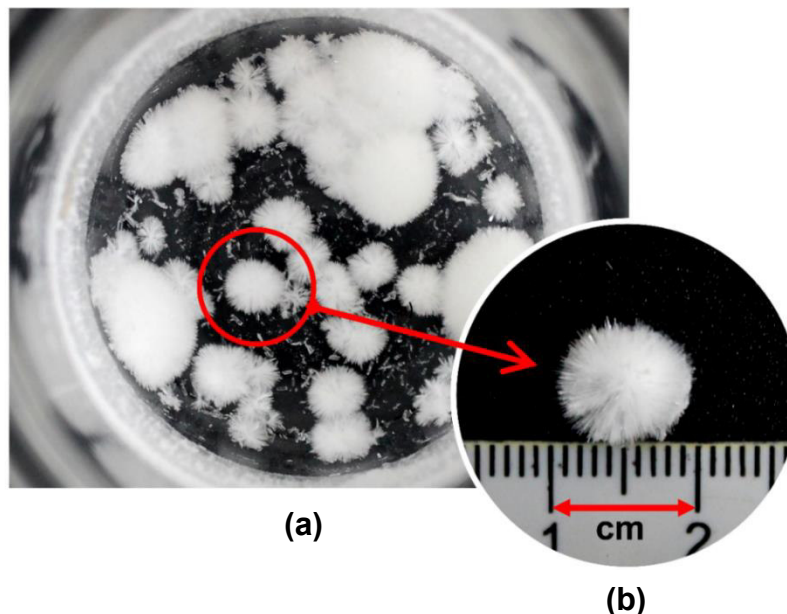
5.2.1 Cocristais GLB–TRIS (1:1) obtidos por evaporação lenta de solvente

Os cocristais sintetizados por evaporação lenta de solvente foram obtidos por meio da indução de alterações do estado líquido para o estado sólido utilizando como procedimento a supersaturação através da remoção do líquido por meio da evaporação e o resfriamento da solução, uma vez que a maioria das substâncias tornam-se menos solúveis com a diminuição da temperatura (SHEKUNOV; YORK, 2000). Em condições ambientes, a solubilidade da GLB em MeOH é aproximadamente igual a $2,20 \text{ mg mL}^{-1}$, enquanto que, nas mesmas condições, a solubilidade da TRIS em MeOH é de aproximadamente 26 mg mL^{-1} (MERCK-INDEX, 2016). Dessa forma, foi observado empiricamente que 150 mL de MeOH foram suficientes para solubilizar a GLB (0,487 mmol, 240,92 mg) e o TRIS (0,487 mmol, 59,07 mg).

Os processos pelos quais os cristais formam-se são denominados nucleação e crescimento. Nucleação é a formação de uma pequena massa sobre a qual o cristal pode aumentar enquanto crescimento refere-se à adição de mais moléculas de soluto no sítio de nucleação. Para se alcançar a nucleação e o crescimento, é necessário ter uma solução supersaturada, que são soluções termodinamicamente instáveis. Nessas circunstâncias, o sistema tenderá ao equilíbrio retornando à condição (estável) de verdadeira solubilidade e, para isso, o excesso de soluto virá a precipitar, formando os cristais (GARDNER *et al.*, 2004; RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999; SHEKUNOV; YORK, 2000).

Como mostrado no subitem 4.2.1, foram misturadas quantidades equimolares de GLB e TRIS e dissolvidas em MeOH e, após a evaporação deste solvente, foi possível obter os cocristais de GLB-TRIS na forma de monocristais (Figura 38). Na cristalização destes cocristais de GLB com TRIS observou-se que a nucleação ocorreu em diversas regiões do béquer. Assim, por meio da morfologia obtida, é possível afirmar que os cristais possuem um empacotamento regular em uma rede tridimensional infinita (MULLIN, 2001; SUNAGAWA, 2005). Observou-se também que os cocristais foram obtidos na forma de monocristais com hábito cristalino acicular (em forma de agulha, delgado e/ou pontiagudo), onde os cristais surgem de modo centralizado em forma de feixes de agulhas.

Figura 38 – (a) Cocristais GLB–TRIS (1:1), depositados no fundo de um béquer, obtidos pelo método da evaporação lenta de solvente, ou cristalização por solução e (b) em destaque, o aglomerado de hábito cristalino acicular foi coletado e a região ampliada.



Os cocristais obtidos nesta etapa foram coletados, submetidos à secagem em estufa a 50 °C por 8 horas, a fim de garantir a evaporação completa do solvente empregado. É importante ressaltar que a síntese dos cocristais de GLB com TRIS realizada no estudo de McMahon *et al.* (2010) não resultou na formação de monocristais, tal como foram obtidos neste estudo. A formação de material monocristalino é muito importante, pois favorece o seu estudo estrutural, possibilitando conhecer a forma como o API e o coformador estabelecem a rede de ligações intermoleculares para formar o cocrystal.

5.2.2 Cocristais GLB–TRIS (1:1) obtidos por moagem assistida por solvente

A moagem assistida é um método altamente eficiente para a pesquisa de cocristais, sais e formas polimórficas de compostos farmacêuticos. Ela também é muito vantajosa por requerer menor quantidade de solvente, é ambientalmente amigável, favorece maior rendimento da síntese e por apresentar maior rapidez (FRIŠČIĆ, 2010;2012; FRIŠČIĆ *et al.*, 2009; FRIŠČIĆ *et al.*, 2006; FRIŠČIĆ; JONES, 2009). Diante disso, também foi realizada a investigação da síntese de cocristais GLB–TRIS (1:1) por esse método, visando a obtenção de uma metodologia inédita e mais vantajosa em relação àquela utilizada para a obtenção deste cocrystal por evaporação lenta de solvente.

Na obtenção dos cocristais utilizou-se apenas 15 µL de MeOH (mesmo solvente utilizado), permitindo uma comparação que aponta uma das vantagens da moagem em função da diminuição na quantidade de solvente. Outra vantagem importante na síntese dos cocristais

por esta técnica refere-se ao tempo de síntese que foi de apenas 30 minutos. Além disso, também foi observado que a moagem permitiu a obtenção de um material mais homogêneo e com menor tamanho de partícula, permitindo a obtenção de curvas DSC com melhor definição dos eventos relativos à fusão do material sintetizado.

Nesta etapa deste trabalho, além da síntese de cocristais de GLB–TRIS (1:1) por moagem assistida por solvente (MeOH), da caracterização espectroscópica (PXRD, FTIR e espectroscopia Raman) e térmica (TG-DTA/DTG, DSC cíclico e fotovisual) e da comparação dos resultados com aqueles obtidos para o cocrystal de GLB–TRIS (1:1) obtido por evaporação lenta de solvente, foi também realizado o rastreamento da formação daqueles cocristais por DSC e posterior construção do diagrama de fases binário. Ele tem sido considerado como uma inovadora ferramenta para identificação prévia de cocristais farmacêuticos (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; GOOD, 2010; KLIMOVA; LEITNER, 2012; STOLER; WARNER, 2015). Os formadores deste cocrystal também foram caracterizados por DSC e PXRD após terem sido submetidos às condições de síntese dos cocristais.

5.3 Caracterização espectroscópica

5.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD)

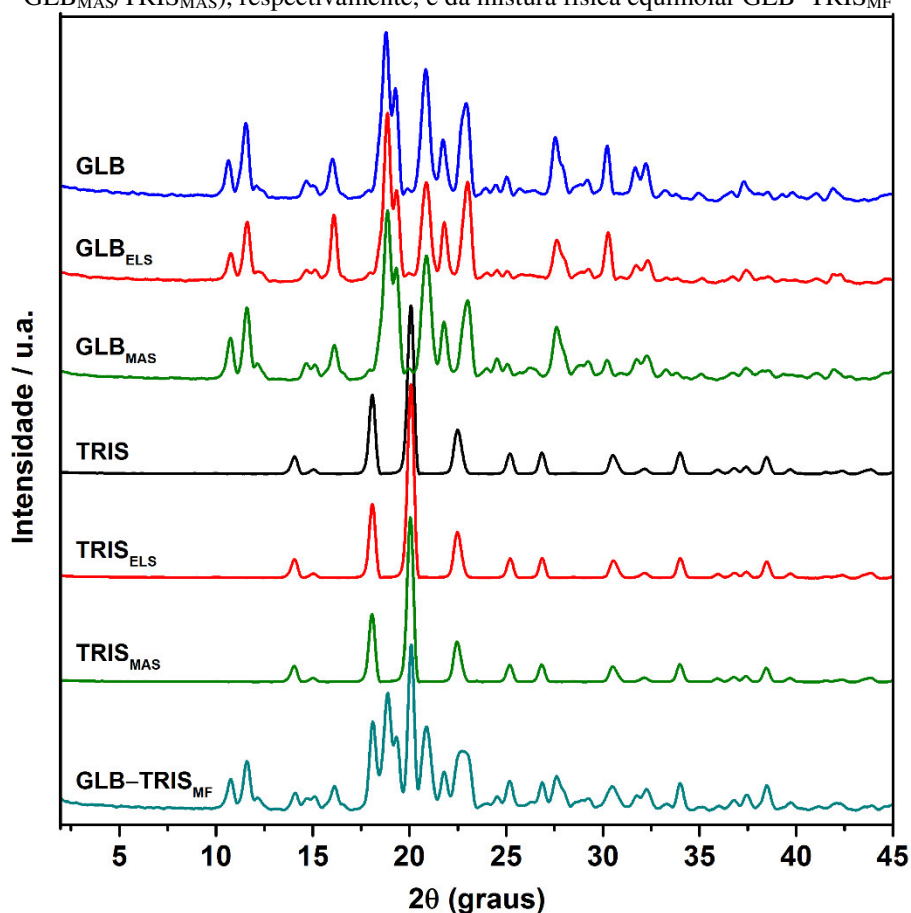
A GLB e a TRIS, como já mencionado no item 3.5 apresentam formas polimórficas conhecidas que apresentam características bem distintas referentes à solubilidade e propriedades de fusão (EILERMAN; RUDMAN, 1980; HASSAN, M. *et al.*, 1996). Além disso, outros fatores também podem influenciar na obtenção do produto final, tais como pH, temperatura de evaporação e taxa de evaporação (MULLIN, 2001). Dessa forma, os formadores do cocrystal GLB e TRIS também foram submetidos individualmente aos mesmos procedimentos de síntese, inicialmente recristalizados por evaporação lenta de solvente e em seguida submetidos a moagem assistida por solvente, e analisados por PXRD.

Essa análise é importante, pois tanto o método de evaporação lenta de solvente quanto a moagem assistida (mecanoquímica) além de serem atualmente bastante utilizadas na síntese de cocristais também são métodos reconhecidos como técnicas de indução de formas polimórficas de fármacos (AITIPAMULA *et al.*, 2012; AITIPAMULA; CHOW; TAN, 2009; AITIPAMULA *et al.*, 2010; SAMUELÁ; REGINALD, 2005; TRASK, ANDREW V; MOTHERWELL; JONES, 2004) e que também podem induzir a amorfização parcial ou completa de cristais orgânicos (BAHL; BOGNER, 2006; SHAKHTSHNEIDER *et al.*, 2007;

WILLART; DESCAMPS, 2008), ambos os fenômenos capazes de acarretar em mudanças drásticas das propriedades do composto.

A Figura 39 apresenta os difratogramas dos compostos formadores dos cocristais utilizados neste estudo, onde foram analisados individualmente sem passar pelo processo de recristalização por evaporação lenta de solvente ou moagem assistida por solvente (GLB e TRIS) e passando por estes processos ($GLB_{ELS}/TRIS_{ELS}$ e $GLB_{MAS}/TRIS_{MAS}$), respectivamente. A fim de investigar a possibilidade de interação entre os compostos formadores (GLB e TRIS) pelo contato entre estas substâncias a partir do processo de mistura, na ausência do solvente ou da moagem assistida por solvente, também foi realizada a análise da mistura física equimolar $GLB-TRIS_{MF}$.

Figura 39 – Difratogramas experimentais de PXRD dos compostos formadores dos cocristais (GLB e TRIS), onde foram analisados individualmente sem passar pelo processo de recristalização por evaporação lenta de solvente (ELS) ou moagem assistida por solvente (MAS) e passando por estes processos ($GLB_{ELS}/TRIS_{ELS}$ e $GLB_{MAS}/TRIS_{MAS}$), respectivamente, e da mistura física equimolar $GLB-TRIS_{MF}$

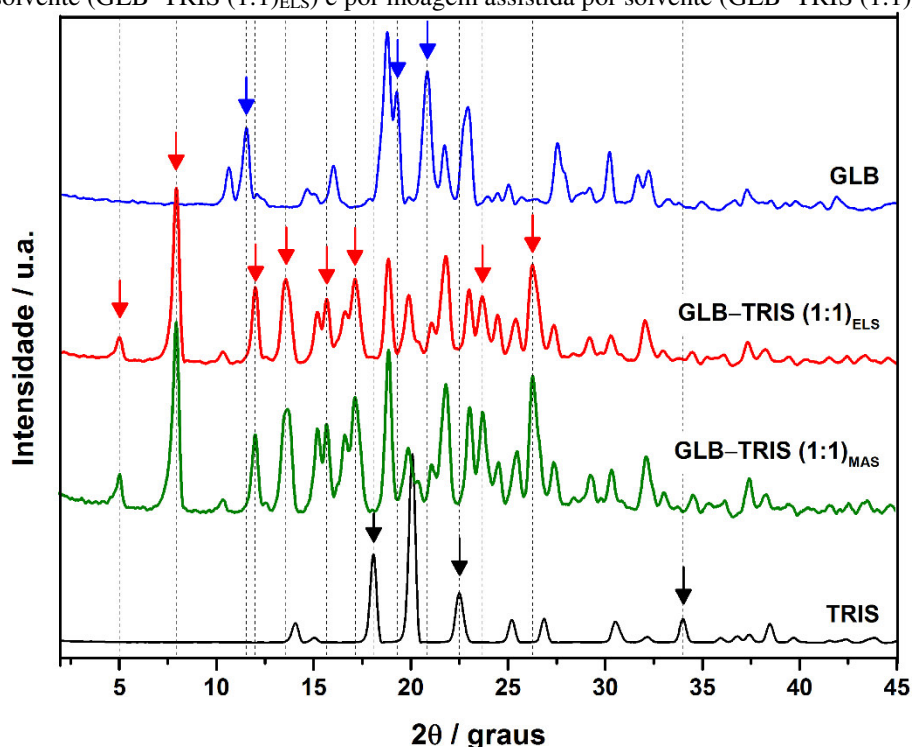


Pode-se afirmar que a recristalização em meio de MeOH e a moagem assistida por solvente não levou à alteração estrutural dos compostos investigados com formação de polimorfos. Da mesma forma o processo de mistura dos compostos não levou a ocorrência de

interação entre eles. Ao invés disso, observou-se a similaridade nos seus perfis de difração individuais e a soma destes perfis quando os compostos foram misturados fisicamente. Assim, ao misturar fisicamente esses compostos não foi observada a formação de uma nova estrutura cristalina e, conseqüentemente, não houve formação de cocrystal.

A Figura 40 apresenta os difratogramas de PXR D dos compostos formadores analisados individualmente (GLB e TRIS) e do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado neste trabalho por evaporação lenta de solvente (ELS) e por moagem assistida por solvente (MAS).

Figura 40 – Difratogramas experimentais de PXR D da GLB, da TRIS e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS})



No intervalo de difração coletado e parâmetros utilizados, é possível observar que o difratograma experimental da GLB pode ser caracterizado, principalmente, através dos picos em 10,615°; 11,487°; 14,566°; 16,003°; 18,825°; 19,338°; 20,877°; 21,647°; 22,673°; 23,033°; 23,956°; 24,418°; 25,085°; 25,701°; 27,548°; 27,959°; 29,242°; 30,268°; 31,602°; 32,218°; 37,247°; 41,814° (2θ). Esses resultados estão de acordo com aqueles encontrados por Byrn *et al.* (1986) quando realizaram a caracterização estrutural da GLB, que possui código de referência DUNXAL no CSD.

Para o TRIS, o seu difratograma experimental apresentou os principais picos de difração em 14,001°; 15,079°; 18,055°; 20,056°; 22,464°; 25,290°; 26,881°; 30,442°; 32,167°; 33,963°; 35,912°; 36,734°; 37,452°; 38,427°; 39,658° e 43,866° (2θ). Dessa forma,

foi possível identificar este composto, pois este difratograma foi semelhante a aquele obtido a partir da caracterização estrutural da TRIS que possui código de referência THXMAM01 no CSD (KENDI, 1982).

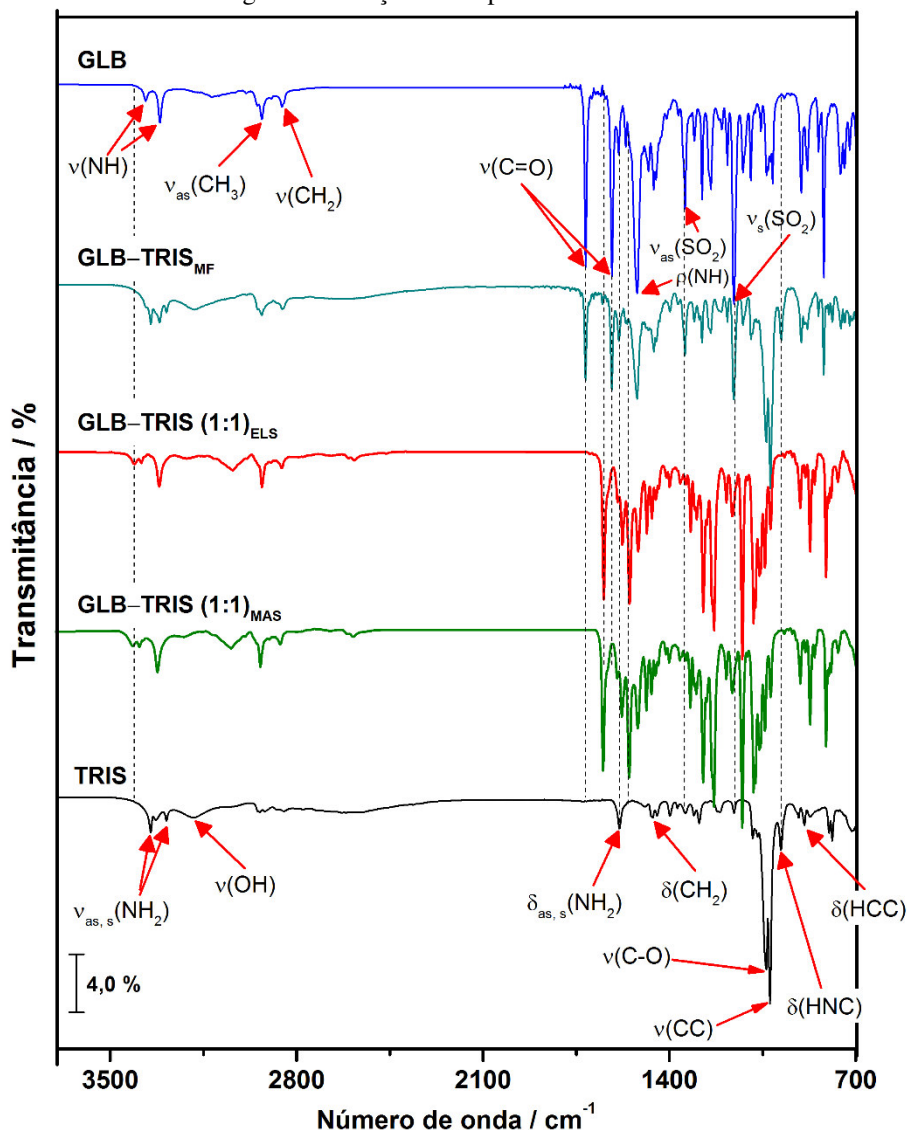
Analisando-se o difratograma experimental do cocrystal GLB–TRIS (1:1) observou-se que ele difere significativamente daqueles obtidos para a mistura física equimolar dos compostos de partida (GLB–TRIS_{MF} – Figura 39), bem como daqueles obtidos para estes compostos sem passar pelo processo de recristalização (GLB e TRIS – Figura 39) e passando por este processo (GLB_{rec} e TRIS_{rec} – Figura 39). A presença de um novo arranjo cristalino é a evidência clássica que confirma a formação do cocrystal por ambas as metodologias de síntese e pode ser caracterizado por diversos picos cristalográficos não observados nos compostos formadores, os mais evidentes assinalados com uma “seta vermelha” na Figura 40, evidenciando a presença de uma nova fase cristalina. Assim, confirma-se que foi possível obter uma nova estrutura cristalina (cocrystal) equivalente àquela obtida por McMahon *et al.* (2010).

Portanto, o cocrystal de GLB–TRIS (1:1) pode ser caracterizado pelos seguintes picos de difração em: 5,030°; 7,950°; 10,438°; 12,028°; 13,560°; 15,137°; 15,657°; 16,590°; 17,056°; 18,824°; 19,895°; 21,122°; 21,848°; 23,057°; 23,717°; 24,503°; 25,504°; 26,148°; 27,435°; 29,177°; 30,198°; 32,016 37,262° (2 θ), entre outros. Pode-se observar também picos cristalográficos característicos da GLB que não estão presentes no cocrystal, alguns estão indicados com um “seta azul”: 11,487°; 19,338° e 20,877° e 30,268° (2 θ). Outros ainda, pertencentes ao TRIS, não são observados no cocrystal, tais como os indicados pelas “setas preta”: 18,055°; 22,464° e 33,963° (2 θ). Pode-se verificar, portanto, que não há correspondência nos padrões de difração do API e coformador relativamente ao cocrystal, sendo os resultados de PXRD conclusivos e definitivos a respeito da formação de uma nova fase cristalina.

5.3.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O FTIR foi utilizado nesta pesquisa para avaliar a formação de cocrystal. Os espectros de FTIR da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal GLB–TRIS (1:1) são apresentados na Figura 41.

Figura 41 – Espectros experimentais FTIR da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocristal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS}). Nos espectros dos compostos formadores foram assinalados alguns dos picos de absorção e apresentadas as suas respectivas atribuições. Algumas linhas verticais tracejadas facilitam a observação de algumas alterações no espectro do cocristal.



A partir da comparação dos espectros dos compostos de partida e da mistura física equimolar destes com o espectro dos cocristais GLB–TRIS (1:1), constata-se que houve a formação deste cocristal. Para facilitar esta observação e a comparação dos espectros destes compostos com o espectro do cocristal obtido, linhas verticais tracejadas foram utilizadas para destacar as principais alterações no espectro deste cocristal.

Em muitos casos, tal como observado aqui neste estudo, a região do espectro que compreende frequências inferiores a 900 cm^{-1} é de interpretação bastante difícil e mais sujeita a erros. Tal fato resulta da presença marcante nesta região de ruídos e a manifestação de muitos modos vibracionais, por vezes sujeitos a desdobramentos (LARKIN, 2011). Diante

disso, serão descritos com mais destaques os modos de vibração observados acima desta região.

Conforme Larkin (2011), nos compostos que possuem anéis aromáticos, como no caso da GLB, as flexões das ligações C-H fora do plano produzem absorção na região de 650-900 cm^{-1} . Como mostrado nos espectros da Figura 41, algumas absorções que caracterizam os compostos formadores (GLB e TRIS) também se encontram nessa região. Nos espectros destes compostos individuais estão indicadas algumas das absorções que caracterizam estas substâncias.

Ao comparar o espectro FTIR da GLB utilizada neste estudo com os dois arquivos correspondentes a este fármaco descritos na biblioteca do OMNIC 8.0 foi possível comprovar a identidade do material: *Sigma Biochemical Consensed Phase* (número de indexação 8631) e *Georgia State Forensic Drugs* (1753). Além disso, a Tabela 12 apresenta a comparação entre as principais bandas de absorção do espectro FTIR da GLB utilizada neste trabalho com aquelas encontradas na GLB utilizada em outros estudos.

Tabela 14 – Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da GLB

Referência	GLB ^a	GLB ^b	Atribuições
	Número de onda / cm^{-1}	Número de onda / cm^{-1}	
Rehder <i>et al.</i> (2012)	3.360	3.367,3	$\nu(\text{NH})$ da ureia
	3.310	3.313,3	$\nu(\text{NH})$ da amida
Panagopoulou- Kaplani e Malamataris (2000)	1.717	1.714,1	$\nu(\text{C}=\text{O})$ da amida
	1.619	1.616,5	$\nu(\text{C}=\text{O})$ do grupo benzoíla
	1.520	1.521,0	$\rho(\text{NH})$ da ureia
	1.340	1.341,6	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$
	1.157	1.157,3	$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$

^a Principais bandas de absorção do espectro FTIR da GLB utilizada em outros estudos; ^b principais bandas de absorção do espectro FTIR da GLB utilizada neste trabalho.

Notação dos modos vibracionais: ν_{as} : estiramento assimétrico; ν_{s} : estiramento simétrico; δ : deformação angular no plano ou *scissoring*; ρ_{w} : “*wagging*”; ρ : “*rocking*”; ϕ : “*breathing*” do anel aromático; γ : deformação angular fora do plano; τ – *twisting*; *tors* – torsão.

A presença de duas bandas características em 3.367,3 e 3.313,3 cm^{-1} são atribuídas às vibrações de estiramento NH da ureia e do NH da amida, respectivamente (REHDER *et al.*, 2012). As principais bandas de absorção que caracterizam a GLB encontram-se em 1.714,1; 1.616,5; 1.521,0; 1.341,6 e 1.157,3 cm^{-1} , sendo que estas bandas são equivalentes a aquelas relatadas na literatura. A carbonila da amida é responsável pela banda associada à vibração de estiramento com pico em 1.714,1 cm^{-1} enquanto que a banda com pico em 1.616,5 cm^{-1} é

atribuída a $\nu(\text{C}=\text{O})$ do grupo benzofila (PANAGOPOULOU-KAPLANI; MALAMATARIS, 2000). O pico em 1.521,0 é atribuído ao *rocking* NH da ureia e as bandas em 1.341,6 cm^{-1} e 1.157,3 cm^{-1} referem-se, respectivamente, às vibrações $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ mais características das sulfonilureias (CLARKE, 1986; NERY *et al.*, 2008; PANAGOPOULOU-KAPLANI; MALAMATARIS, 2000).

Ao analisar o espectro FTIR da TRIS observa-se a presença de suas bandas de absorção características. A partir da pesquisa nas bibliotecas armazenadas no OMNIC 8.0 foram encontrados três arquivos que caracterizam a identidade deste composto: *HR Aldrich FT-IR Collection Edition* (número de indexação 1351), *HR Aldrich Condensed Phase* (2736) e *Sigma Biochemical Condensed Phase* (6340). A Tabela 15 também apresenta a comparação entre as principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS utilizada neste trabalho com aquelas encontradas na TRIS investigada em outros estudos.

Tabela 15 – Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da TRIS puro

Referência	TRIS ^a	TRIS ^b	Atribuições
	Número de onda / cm^{-1}	Número de onda / cm^{-1}	
Kanesaka (1998)	3.348	3.348,0	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$
	3.294	3.288,9	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$
Emmons (2010)	3.194	3.186,2	$\nu(\text{OH})$
	1.590	1.588,2	$\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$
Schroetter (1987)	1.464	1.463,6	$\delta(\text{CH}_2)$
	1.036	1.036,5	$\nu(\text{CO})$
	1.023	1.023,6	$\nu(\text{CC})$
	983	981,9	$\delta(\text{HNC})$
	895	892,0	$\delta(\text{HCC})$
	804	800,1	$\nu(\text{CC})$

^a Principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS utilizada em outros estudos; ^a principais bandas de absorção do espectro FTIR da TRIS utilizada neste trabalho.

As bandas com pico em 3.348,0 e 3.288,9 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos $\nu_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$ (KANESAKA; MIZUGUCHI, 1998), o pico em 3.189,1 cm^{-1} é associado ao $\nu(\text{OH})$ (EMMONS *et al.*, 2010), o pico em 1.588,2 cm^{-1} é atribuído ao $\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$ enquanto que a banda com pico como 1.463,6 cm^{-1} associa-se ao $\delta(\text{CH}_2)$ (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987). As bandas com picos em 1.036,5 e 1.023,6 cm^{-1} são as mais intensas do espectro FTIR da TRIS e podem ser associados, respectivamente, ao $\nu(\text{C}-\text{O})$ e ao $\nu(\text{CC})$. A banda seguinte, em 892,0 cm^{-1} atribuído à deformação angular ou *scissoring* da ligação formada em HCC e a banda com pico em 800,1 cm^{-1} é atribuída ao $\nu(\text{CC})$ (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987).

A partir da comparação dos espectros FTIR dos compostos formadores (GLB e TRIS) com aquele obtido para a mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} conclui-se que não há qualquer deslocamento ou outro tipo de alteração nas bandas observadas. Logo, o espectro desta mistura consiste na adição das contribuições dos seus respectivos constituintes. Em contrapartida, o espectro FTIR obtido para o cocrystal GLB–TRIS (1:1) apresenta evidências da formação de um novo material. Dessa forma, observa-se que o modo vibracional de estiramento da carbonila presente na GLB que ocorre a 1.714,1 cm⁻¹ está ausente no espectro do cocrystal, possivelmente, deslocado para a banda com pico em 1.646,7 cm⁻¹. O mesmo evento ocorreu com o pico em 1.616,5 cm⁻¹ da GLB o qual é atribuído a vibração de estiramento da carbonila do grupo benzofila. Ele também não aparece mais no espectro do cocrystal, podendo indicar a formação de uma nova rede a partir de LHs, já que a carbonila participa de tais ligações

Além disso, quando comparado com o espectro FTIR obtido para o cocrystal, o espectro da TRIS apresenta banda característica com pico em 3.348,0, atribuída ao $\nu_{as}(\text{NH}_2)$, o qual está ausente no espectro do cocrystal. Tal fato também é uma forte evidência da formação de um novo material (cocrystal). Outra evidência da diferença espectral entre a TRIS e o cocrystal refere-se presença de uma banda de absorção com pico em 981,9 cm⁻¹ no espectro da TRIS e que também está ausente no espectro do cocrystal. Observa-se ainda que o espectro do cocrystal apresentou bandas de absorção que estão ausentes nos compostos de partida, tal como aquela que apresenta modo vibracional com pico em 1.646,7 cm⁻¹. Em 3.410,3 e 3.384,0 cm⁻¹ também se observou o surgimento de novos modos vibracionais, possivelmente associados a vibrações resultantes da molécula do cocrystal e até mesmo entre estas moléculas, envolvendo a rede de LHs formada neste material. A comparação de algumas frequências vibratórias FTIR observadas encontram-se resumidos na Tabela 16.

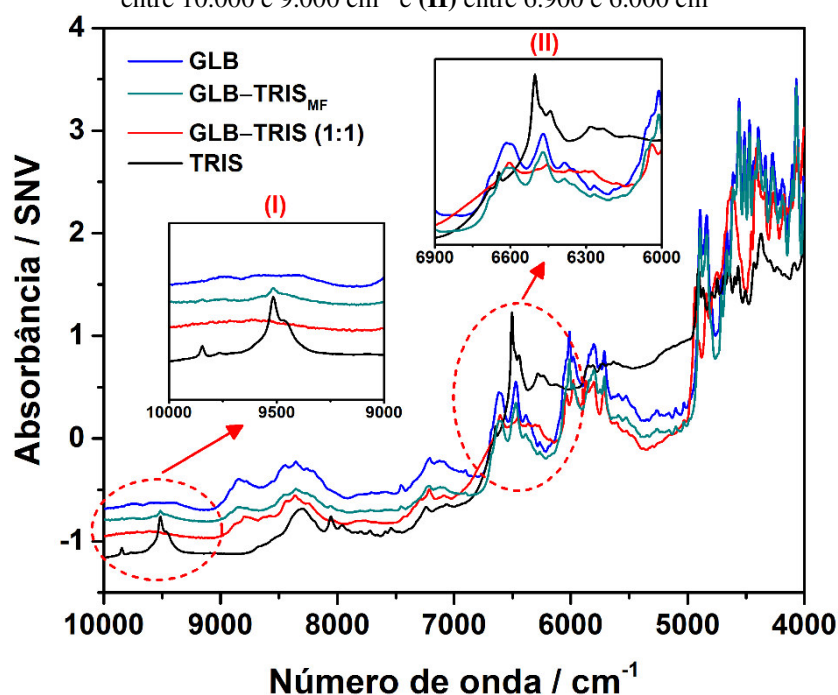
Tabela 16 – Frequências vibracionais FTIR (cm⁻¹) da GLB, TRIS, mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal GLB-TRIS (1:1)

	GLB	GLB–TRIS _{MF}	GLB–TRIS (1:1)	TRIS
$\nu(\text{NH})$	3.367,3; 3.313,3	3.367,3; 3.313,3	3.410,3; 3.384,0; 3313,3	–
$\nu_{s,as}(\text{NH}_2)$	–	3.348,0; 3.288,9	3.410,3; 3.384,0; 3.313,3	3.348,0; 3.288,9
$\nu(\text{OH})$	–	3.186,2	3.211,8	3.186,2
$\nu(\text{C=O})$	1.714,1; 1.616,5	1.714,1; 1.616,5	1.646,7; 1.559,7	–
$\delta_{as,s}(\text{NH}_2)$	–	1.588,2	1.576,6	1.588,2
$\nu_{s,as}(\text{SO}_2)$	1.341,6; 1.157,3	1.341,6; 1.157,3	1.321,0; 1.125,8	–
$\delta(\text{HNC})$	–	981,9	–	981,9

5.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR)

Os espectros NIR obtidos para os compostos formadores (GLB e TRIS), GLB-TRIS_{MF} e para o cocrystal de GLB-TRIS (1:1) são apresentados na Figura 42.

Figura 42 – Espectros NIR pré-processados com variação padrão normal (SNV) da GLB, da TRIS, da GLB-TRIS_{MF} e do cocrystal resultante da cristalização em solução de MeOH. (I) Região ampliada dos espectros NIR entre 10.000 e 9.000 cm^{-1} e (II) entre 6.900 e 6.000 cm^{-1}



A partir dos resultados obtidos pela análise por NIR das amostras, verificou-se que, assim como observado nas análises por PXRD e por FTIR; o espectro da mistura física (GLB-TRIS_{MF}) é semelhante à sobreposição dos espectros da GLB, mostrando, entretanto, pouca influência do espectro da TRIS. No entanto, o espectro obtido para o cocrystal GLB-TRIS (1:1) mostrou algumas distinções em relação ao apresentado pela mistura física que são discutidas abaixo.

Neste contexto, verificou-se que, na região de números de onda mais elevados (entre 9.000 e 8.000 cm^{-1}), a GLB, a GLB-TRIS_{MF} e o cocrystal apresentam duas bandas largas correspondentes às vibrações moleculares resultantes de transições harmônicas (*overtones*). Estas transições são responsáveis pela absorção do segundo sobretom dos modos de estiramento C-H (PASQUINI, 2003). Observa-se que essa região não apresenta alterações significativas no cocrystal, uma vez que seus grupos funcionais não se apresentaram como sítios de interação

entre o API e o coformador para a formação do cocrystal. A mesma evidência foi observada na região do espectro entre 6.000 e 5.500 cm^{-1} são mostrados picos característicos das vibrações de CH de aromáticos e da carbonila da GLB (FERNANDES *et al.*, 2012).

Observando-se a região entre 10.000 a 9.000 cm^{-1} na (Figura 42(I)) verificou-se que para a TRIS mostra-se um pico evidente em 9.514,6 cm^{-1} o qual é atribuído às transições harmônicas do grupo amina (RNH_2) (WORKMAN JR; WEYER, 2007). Verifica-se que este grupo apresenta boa intensidade no espectro da GLB-TRIS_{MF} e que não foi observada no cocrystal, sendo uma clara indicação de que esse grupamento da TRIS está envolvido na formação do cocrystal.

Além disso, em comparação com os espectros da GLB e da TRIS, verificam-se algumas alterações no espectro do cocrystal na região entre 6.900 e 6.100 cm^{-1} (Figura 42(II)). Elas estão relacionadas com as primeiras vibrações de primeiro harmônico do grupamento amida da GLB e RNH_2 na TRIS. Observa-se no espectro da GLB um pico característico em 6.471,5 cm^{-1} . Este pico está ausente no espectro do cocrystal e também é visualizado neste mesmo número de onda no espectro da mistura física. Da mesma forma, o espectro da TRIS apresentou um pico intenso em 6.503,2 cm^{-1} , sendo que ele está ausente no espectro do cocrystal. Estas alterações podem estar relacionadas com as mudanças em frequências vibratórias nessa região com a formação das LHs na construção do cocrystal.

5.3.4 *Espectroscopia Raman*

A espectroscopia Raman, assim como a espectroscopia IR, fornece informações sobre níveis de energia vibracionais e sobre a estrutura molecular, porém os processos físicos envolvidos na abordagem de cada uma destas técnicas são diferentes, pois baseia-se no espalhamento de luz (FERRARO, 2003). No entanto, pode-se dizer que as espectroscopias Raman e Infravermelho são técnicas complementares. Uma das vantagens marcantes da espectroscopia Raman consiste na sua capacidade de identificar seletivamente as ligações moleculares envolvidas na estabilização de um determinado material cristalino, tal como ocorre nos cocrystalis.

Um estudo envolvendo a caracterização da GLB por espectroscopia Raman foi relatado por Mah *et al.* (2013). Neste trabalho, estes autores fizeram as atribuições dos grupos

funcionais deste fármaco baseando-se nas análises de substâncias com estrutura e propriedades químicas semelhantes. Assim, estudando o estado sólido da GLB, foram feitas atribuições de alguns modos vibracionais de seus grupos funcionais a partir da comparação com os modos vibracionais dos grupos funcionais da clorpropamida (uma sulfonilureia e, portanto, da mesma classe química da GLB) também caracterizada por esta técnica em estudo realizado por Ayala *et al.* (2012).

Como mencionado, por serem técnicas complementares, a maioria das atribuições de bandas obtidas a partir do emprego da espectroscopia no infravermelho podem ser utilizadas para auxiliar na interpretação dos resultados obtidos pela espectroscopia Raman. Tal afirmação justifica-se em função dos modos internos não sofram mudanças significativas entre as substâncias, principalmente quando tais modos não participam das ligações intermoleculares (SMITH, G. P. *et al.*, 2015). Deste modo, as atribuições de modos normais de vibração por comparação entre os resultados obtidos por estas técnicas são plausíveis. Além disso, os modos atribuídos aos grupos funcionais que tendem a participar de LHs (como C=O e NH₂) podem ser confirmados a partir desta característica de interação. Assim, é possível inferir, de forma qualitativa, sobre a intensidade da ligação intermolecular através do deslocamento do número de onda associado a um modo normal que participa de uma LH, por exemplo.

Estudos foram realizados visando a caracterização da TRIS por espectroscopia Raman, sendo que estes estudos subsidiaram a interpretação dos resultados obtidos neste trabalho. Esta técnica foi utilizada por Brandt, Chikishev e Sakodinskaya (2002) para caracterizar este composto e a formação de seus complexos com 18-crown-6. Chien *et al.* (2002) investigaram a estabilidade e as formas polimórficas da TRIS em função da variação da temperatura e da pressão.

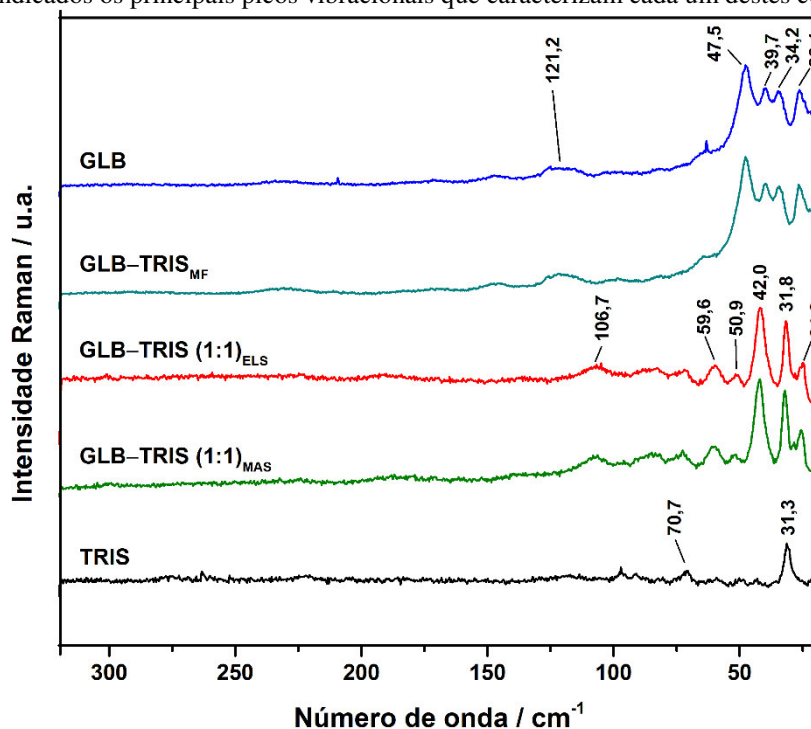
A seguir, são apresentados os resultados das análises dos espectros Raman obtidos a partir da caracterização dos cocristais GLB–TRIS (1:1) sintetizados neste trabalho. Esta análise foi realizada de modo similar a aquele utilizado na caracterização deste material por XRPD. Dessa forma, a análise destes espectros foi realizada mediante a sua comparação como aqueles espectros obtidos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS) e da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}, onde mudanças observadas nas regiões espectrais do cocrystal evidenciam a formação de um novo material.

5.3.4.1 Região de 320 a 18 cm^{-1}

A região espectral típica do infravermelho médio (IR) e da espectroscopia Raman ocorre entre 4.000 e 400 cm^{-1} , a qual é caracterizada por vibrações fundamentais que são dominadas por modos vibracionais intramoleculares (LARKIN, 2011). Entretanto, devido à especificidade estrutural elevada, a região espectral entre 1.800-200 cm^{-1} é conhecida como a região da impressão digital de compostos orgânicos (SMITH, B. C., 1998). O espectro vibracional abaixo de 200 cm^{-1} apresenta os modos de vibração que geralmente são classificados como modos externos ou modos de rede. Essa região tem sido cada vez mais utilizada devido a sua ampla importância na identificação de novas estruturas cristalinas (PARROTT *et al.*, 2012). A espectroscopia Raman, de fato, é uma das técnicas que tem se beneficiado de recentes melhorias nas tecnologias que facilitam medidas na região de baixa frequência (MOSER; HAVERMEYER, 2009) e mais recentemente tem sido utilizada na caracterização de APIs sólidos (AYALA, 2007; AYALA *et al.*, 2012; LARKIN *et al.*, 2014).

Os espectros de espalhamento Raman obtidos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} e do cocrystal GLB-TRIS (1:1) são apresentados na Figura 43. Estes espectros compreendem a região dos modos de rede, com número de onda entre 320 e 18 cm^{-1} , à temperatura ambiente. Para a GLB, observou-se que o espectro Raman mostra bandas típicas de grandes moléculas aromáticas em frequências inferiores a 200 cm^{-1} , derivando de ambas as vibrações moleculares fundamentais e vibrações da rede. Esta observação está de acordo com estudo realizado por Larkin *et al.* (2014) ao relatar que os APIs aromáticos exibem bandas Raman extremamente intensas abaixo de 200 cm^{-1} e com características espectrais complexas.

Figura 43 – Os espectros de Raman obtidos na região de 320 e 18 cm^{-1} a partir da análise individual da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocristal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS}). Para a GLB, a TRIS e o cocristal estão indicados os principais picos vibracionais que caracterizam cada um destes compostos



Ao observar o espectro Raman da TRIS e compará-lo com o espectro da GLB, verifica-se que as intensidades presentes no espectro daquele composto não são semelhantes a aquelas que foram encontradas no espectro do fármaco. Além disso, se comparada com a GLB, a TRIS possui um número reduzido de átomos e, conseqüentemente, ela apresenta um número menor de modos normais de vibração. Devido à baixa intensidade das bandas do espectro da TRIS na região dos modos de rede, torna-se imperceptível a contribuição do mesmo. Além disso, as bandas mais intensas quase coincidem com aquelas da GLB.

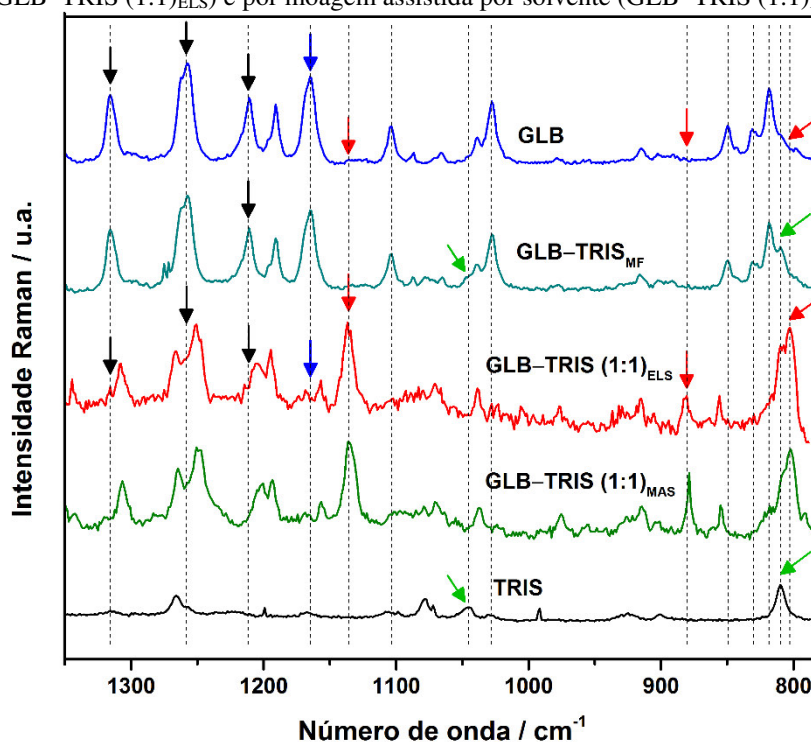
Analisando-se os espectros Raman para o cocristal GLB–TRIS (1:1) sintetizado por ambos os métodos de síntese, e comparando-o com os espectros dos formadores e de suas misturas físicas, pode-se observar que esta região espectral permite a identificação unívoca do cocristal como uma nova estrutura cristalina. Portanto, os modos de rede são modos relativos à vibração de toda a rede cristalina do cocristal e por isso são importantes para a identificação estrutural desses materiais, assim como são particularmente úteis para a identificação e caracterização de materiais cristalinos que possuem múltiplos polimorfos, como é o caso dos compostos formadores. Como os modos envolvidos nesta região incluem a molécula inteira e a rede, tanto a mudança na massa molecular quanto a intensidade de interação intermolecular exercerão forte influência no padrão dos espectros Raman do cocristal, podendo ocorrer os

seguintes efeitos: deslocamento de bandas, mudanças de intensidade relativas entre as bandas, desaparecimento e surgimento de bandas (AYALA, 2007).

5.3.4.2 Região de 1.350 a 780 cm^{-1}

A Figura 44 mostra os espectros Raman obtidos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} e do cocrystal GLB-TRIS (1:1), compreendendo a região com número de onda entre 1.350 e 780 cm^{-1} .

Figura 44 – Espectros de Raman obtidos na região de 1.350 a 780 cm^{-1} obtidos a partir da análise individual da GLB, da TRIS, da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB-TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB-TRIS (1:1)_{MAS})



No espectro Raman da GLB observa-se a ocorrência de diversos picos característicos desse composto. A atribuição de alguns picos deste API foi realizada com base nos resultados dos espectros FTIR deste fármaco obtidos neste estudo (item 5.2.4) e no trabalho de caracterização da gliclazida (uma sulfonilureia, tal como a GLB) por espectroscopia Raman realizado por Karakaya *et al.* (2015). Este fármaco também é um antidiabético oral, pertencente à segunda geração do grupo das sulfonilureias e que possui propriedades físicas e estruturais muito semelhantes àsquelas apresentadas pela GLB. Dessa forma, o pico em 1.210,9 cm^{-1} também pode estar associado a $\delta(\text{HCN})$ e $\delta(\text{HCC})$; a banda com pico em 1.257,0

cm^{-1} pode ser associada ao estiramento de SO_2 e o pico em $1.315,7$ não foi encontrada uma atribuição satisfatória. A banda com o pico em $1.103,6$ cm^{-1} pode ser atribuída a $\nu(\text{NC})$, $\delta(\text{HCN})$ e/ou $\delta(\text{CCN})$, enquanto em $1.027,8$ cm^{-1} há um pico que pode possuir diferentes atribuições: $\nu(\text{CC})$, $\delta(\text{CCC})$ e/ou $\tau(\text{HCNC})$, em seguida o pico em $849,7$ cm^{-1} pode ser atribuído também a algum $\nu(\text{CC})$. O pico em $818,5$ cm^{-1} é provável que seja atribuído a $\delta(\text{CCC})$ ou a deformação assimétrica fora do plano, $\tau(\text{HCCC})$. A Tabela 17 apresenta a comparação entre as principais bandas de absorção no espectro de Raman experimental da GLB com aquelas encontradas em estudos relatados na literatura.

Tabela 17 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman da GLB para a região espectral entre 1.350 a 780 cm^{-1}

Referência	GLB ^a Número de onda / cm^{-1}	GLB ^b Número de onda / cm^{-1}	Atribuições
-	-	1.315,7	-
Karakaya <i>et al.</i> (2015)	1.269 1.216	1.257,0 1.210,9	$\nu(\text{SO})$ $\delta(\text{HCN})$, $\delta(\text{HCC})$;
Mah <i>et al.</i> (2013)	1.156	1.164,1	$\nu_s(\text{SO}_2)$
Karakaya <i>et al.</i> (2015)	1.111 1.020 857 838 (IR) 813	1.103,6 1.027,2 849,7 831,6 818,5	$\nu(\text{NC})$, $\delta(\text{HCN})$, $\delta(\text{CCN})$, $\nu(\text{CC})$, $\delta(\text{CCC})$, $\tau(\text{HCNC})$ $\nu(\text{CC})$ $\nu(\text{CC})$, $\delta(\text{NCN})$ $\delta(\text{CCC})$ e $\tau(\text{HCCC})$

^a Principais bandas de absorção do espectro Raman da GLB utilizada em outros estudos; ^b principais bandas de absorção do espectro Raman da GLB utilizada neste trabalho.

No espectro Raman da TRIS a banda com pico em $1.266,10$ cm^{-1} é atribuída à $\nu(\text{CC})$. Em seguida, os picos presentes em $1.077,9$, $1.043,9$ e $1.029,8$ cm^{-1} são referentes ao estiramento $\nu(\text{CO})$. O pico presente em $924,8$ cm^{-1} é atribuído à $\delta(\text{HCC})$ e ao $\tau(\text{CO})$, enquanto o pico em $900,9$ cm^{-1} possui como atribuições $\delta(\text{HCC})$ e $\delta(\text{HCN})$. Finalmente, o frequência com pico mais intenso na região analisada apresenta-se em $809,9$ e também é atribuído a um estiramento $\nu(\text{CC})$ (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987). Conforme observado em estudos relatados na literatura (BRANDT; CHIKISHEV; SAKODINSKAYA, 2003; EMMONS *et al.*, 2010; SCHROETTER; BOUGEARD, 1987), diversos outros picos estão presentes em número de onda intermediários às frequências da TRIS aqui descritas. Estes picos encontram-se ausentes, possivelmente, em função das limitações do equipamento utilizado neste trabalho. A Tabela 18 apresenta a relação dos principais picos no espectro Raman do TRIS experimental com o encontrado na literatura.

Tabela 18 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman da TRIS para a região espectral entre 780 a 1.350 cm^{-1}

Referência	TRIS ^a	TRIS ^b	Atribuições
	Número de onda / cm^{-1}	Número de onda / cm^{-1}	
Schroetter e Bougeard (1987)	1.259	1.266,1	$\nu(\text{CC})$
	1.071	1.077,9	$\nu(\text{CO})$
	1.049	1.043,9	$\nu(\text{CO})$
	1.024	1.029,8	$\nu(\text{CO})$
	925 (IR)	924,8	$\delta(\text{HCC}), \tau(\text{CO})$
	896	900,9	$\delta(\text{HCC}), \delta(\text{HCN})$
	804	809,9	$\nu(\text{CC})$

^a Principais bandas de absorção do espectro Raman da TRIS utilizada em outro estudo; ^b principais bandas de absorção do espectro Raman da TRIS utilizada neste trabalho.

Na região de 1.350 a 780 cm^{-1} , as intensidades relativas das bandas da TRIS são maiores do que na região dos modos de rede. Observou-se também que as posições da maioria das bandas da TRIS coincidem com as posições das bandas apresentadas pela GLB. No espectro da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}, verificou-se a presença das duas principais bandas da TRIS (indicadas por setas verdes) e também das principais bandas relativas à GLB, evidenciando que este material consiste apenas da mistura dos compostos formadores do cocristal, sem a ocorrência de interação energética entre eles.

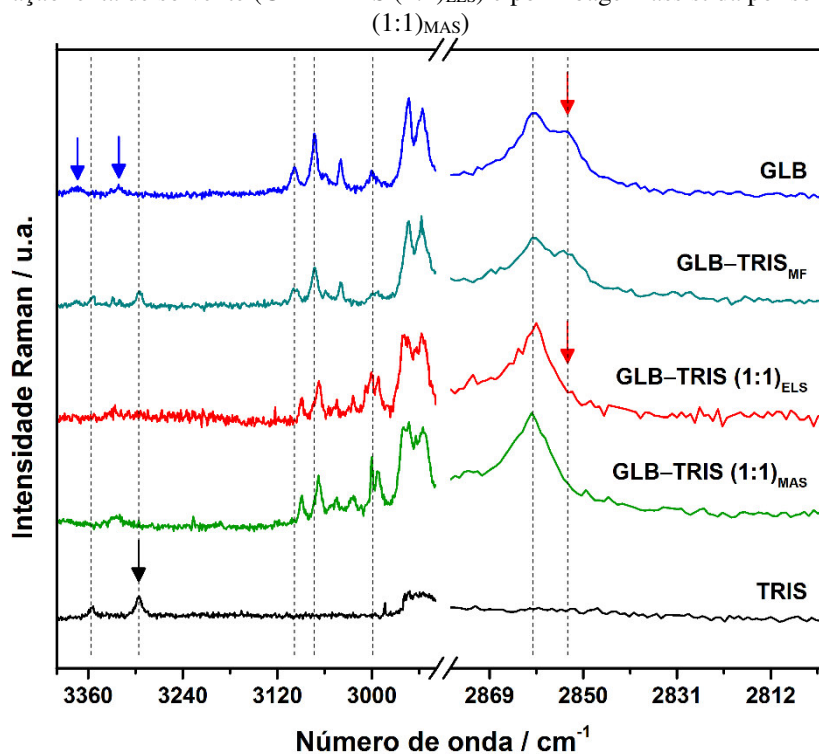
A partir da análise do espectro Raman do cocristal GLB–TRIS (1:1) em comparação com os espectros obtidos para a GLB, para a TRIS e para a mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}, pode-se observar que aquele difere significativamente dos demais espectros. Estas diferenças mais importantes estão indicadas por setas vermelhas. Assim, em comparação com o espectro da GLB, na região de 1.350 a 780 cm^{-1} , houve mudança de intensidade relativa nas bandas do espectro do cocristal e elas sofreram *redshift* (deslocamento para menores números de onda). Tal comportamento pode indicar uma diminuição de interação molecular entre as moléculas de GLB quando o novo material é formado. Além disso, os picos da GLB em 1.210,9; 1.257,0 e 1.315,7 cm^{-1} apresentaram-se significativamente modificados no espectro do cocristal (setas pretas). Enquanto que o pico presente em 1.164,1 cm^{-1} no espectro deste API na GLB (seta azul) que foi atribuído a $\nu_s(\text{SO}_2)$, não foi observado no cocristal neste mesmo número de onda e provavelmente sofrem *redshift* mantendo uma banda com perfil semelhante e com intensidade mantida, sugerindo que este grupamento seja um sítio de interação da GLB com a TRIS na formação do cocristal. Ressalta-se que esta mesma evidência foi obtida nos resultados de FTIR apresentados no item 5.2.4. No espectro Raman do cocristal, também observou-se que os picos da GLB encontrados em 1.103,6; 1.027,8;

849,7, 830,8 e 818,5 cm^{-1} apresentaram-se significativamente modificados, como pode ser visto com o auxílio das linhas verticais tracejadas. Tais modificações também podem estar associadas às interações entre os compostos formadores do cocrystal.

5.3.4.3 Região de 3.400 a 2.800 cm^{-1}

A região de número de onda compreendida entre 2.800 e 3.400 cm^{-1} para os espectros Raman obtidos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} e do cocrystal GLB-TRIS (1:1) é apresentada na Figura 45.

Figura 45 – Espectros de Raman obtidos na região de 3.400 a 2.800 cm^{-1} obtidos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} e do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB-TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB-TRIS (1:1)_{MAS})



A Tabela 19 apresenta a comparação entre as principais bandas de absorção no espectro Raman experimental da GLB com aquelas relatadas na literatura.

Tabela 19 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman da GLB pura para a região espectral entre 3.400 a 2.800 cm^{-1}

Referência	GLB ^a	GLB ^b	Atribuições
	Número de onda / cm^{-1}	Número de onda / cm^{-1}	
Karakaya <i>et al.</i> (2015)	3.371(IR)	3.373,1	$\nu(\text{NH})$
	3.093	3.098,3	$\nu_s(\text{CH})$
	3.064	3.072,3	$\nu_s(\text{CH})$
	2.999	3.000,3	$\nu_s(\text{CH})$
	2.957	2.953,1	$\nu_{as}(\text{CH})$
	2.940	2.936,2	$\nu_s(\text{CH})$
	2.847	2.859,7	$\nu_s(\text{CC})$
	2.847	2.853,1	$\nu_s(\text{CH})$

^a Principais bandas de absorção do espectro Raman da GLB utilizada em outro estudo; ^b principais bandas de absorção do espectro Raman da GLB utilizada neste trabalho.

Analisando-se o espectro da GLB, pode-se observar inicialmente que dois picos fracos (indicados por setas azuis) aparecem em 3.373,1 e 3.321,2 cm^{-1} e podem ser atribuídos ao estiramento $\nu(\text{NH})$ (KARAKAYA *et al.*, 2015). Não é possível afirmar, entretanto, da presença ou não destes picos no espectro do cocrystal devido à grande quantidade de ruídos apresentadas neste último. No entanto, para o mesmo número de onda uma uma fraca banda pode ser observada. Ainda é possível observar no espectro da GLB a presença de picos em 3.098,3 e em 3.072,3 cm^{-1} , atribuídos a estiramento simétrico de CH. No espectro do cocrystal, eles aparecem ligeiramente deslocados para a direita indicando uma modificação na vibração dos grupos associados. Uma das alterações mais significantes nessa região do espectro é observado no pico presente na GLB em 2.853,1 cm^{-1} , o qual é atribuído a $\nu_s(\text{CH})$, que encontra-se visivelmente modificado no espectro do cocrystal, indicando modificações nesses modos vibracionais.

Analisando-se o espectro Raman da TRIS utilizado neste estudo, observaram-se a existência dos principais picos que caracterizam este composto. Estes picos são apresentados na Tabela 20 e comparados ao encontrados na literatura.

Tabela 20 – Identificação de algumas frequências no espectro Raman do TRIS pura para a região espectral entre 3.400 a 2.800 cm^{-1}

Referência	TRIS ^a	TRIS ^b	Atribuições
	Número de onda / cm^{-1}	Número de onda / cm^{-1}	
Schroetter	3.355	3.354,1	$\nu_{as}(\text{NH}_2)$
e Bougeard	3.295	3.295,9	$\nu_s(\text{NH}_2)$
(1987)	2.951	2.951,8	$\nu_{as}(\text{CH}_2)$

^a Principais bandas de absorção do espectro Raman da TRIS utilizada em outro estudo; ^b principais bandas de absorção do espectro Raman da TRIS utilizada neste trabalho.

Comparando-se o espectro da TRIS com o espectro do cocristal GLB–TRIS (1:1), observa-se que o pico presente em $3.354,1\text{ cm}^{-1}$, atribuído a $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$, também foi observado no espectro da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e não é observado no espectro do cocristal. Além disso, para a banda com número de onda de $3.295,9\text{ cm}^{-1}$ (seta preta), observa-se um dos picos mais característico da TRIS o qual é atribuído ao estiramento simétrico de NH_2 (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987). Este pico encontra-se ausente no espectro Raman do cocristal. Tal fato também foi relatado a partir da análise dos resultados obtidos por FTIR. Assim, sugere-se que este grupamento funcional da TRIS seja um forte candidato a sítio de interação com a GLB para a formação do cocristal. Pode-se observar ainda que este mesmo pico é facilmente observado no espectro Raman da mistura física equimolar.

5.3.5 Estratégias de “design” preliminar para os cocristais GLB–TRIS (1:1)

Considerando os resultados obtidos a partir da análise dos espectros experimentais de FTIR e Raman dos compostos formadores (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocristal GLB–TRIS (1:1) foi possível sugerir, preliminarmente, o mecanismo de formação dos cocristais mediante a indicação dos possíveis sítios de interação entre GLB e TRIS. Esse tipo de abordagem foi utilizada em estudos de caracterização de cocristais (BASAVOJU *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2012) e possui grande importância, pois ajuda a revelar a estrutura de um novo composto, pois indica os modos normais de vibração associados aos grupos funcionais que estão presentes ou ausentes na molécula.

Analisando-se os espectros FTIR apresentados na Figura 41, pode-se verificar a ocorrência de bandas de absorção relativas aos grupos funcionais dos compostos formadores (GLB e TRIS) analisados individualmente. Em comparação com o espectro de FTIR do cocristal, observa-se que algumas destas bandas se apresentam em posições diferentes e outras ausentes (como as bandas com pico em $1.616,5$ e $981,9$ respectivamente pertencentes a GLB e a TRIS) bem como o surgimento de novas bandas. O deslocamento da vibração de estiramento da carbonila da amida com pico em $1.714,1\text{ cm}^{-1}$ (GLB) para $1.646,7\text{ cm}^{-1}$ (cocristal) sugere que este grupo está participando fortemente de LHs. Ainda na GLB, a diminuição na intensidade das bandas com picos $1.341,6\text{ cm}^{-1}$ e $1.157,3\text{ cm}^{-1}$ também sugerem que esses grupamentos estejam participando de fortes LHs e pode-se portanto admitir que a interação GLB-GLB é maior que a interação de GLB-TRIS do cocristal. Isso pode indicar a alteração das constantes de força correspondentes a alguns modos vibracionais. Observou-se

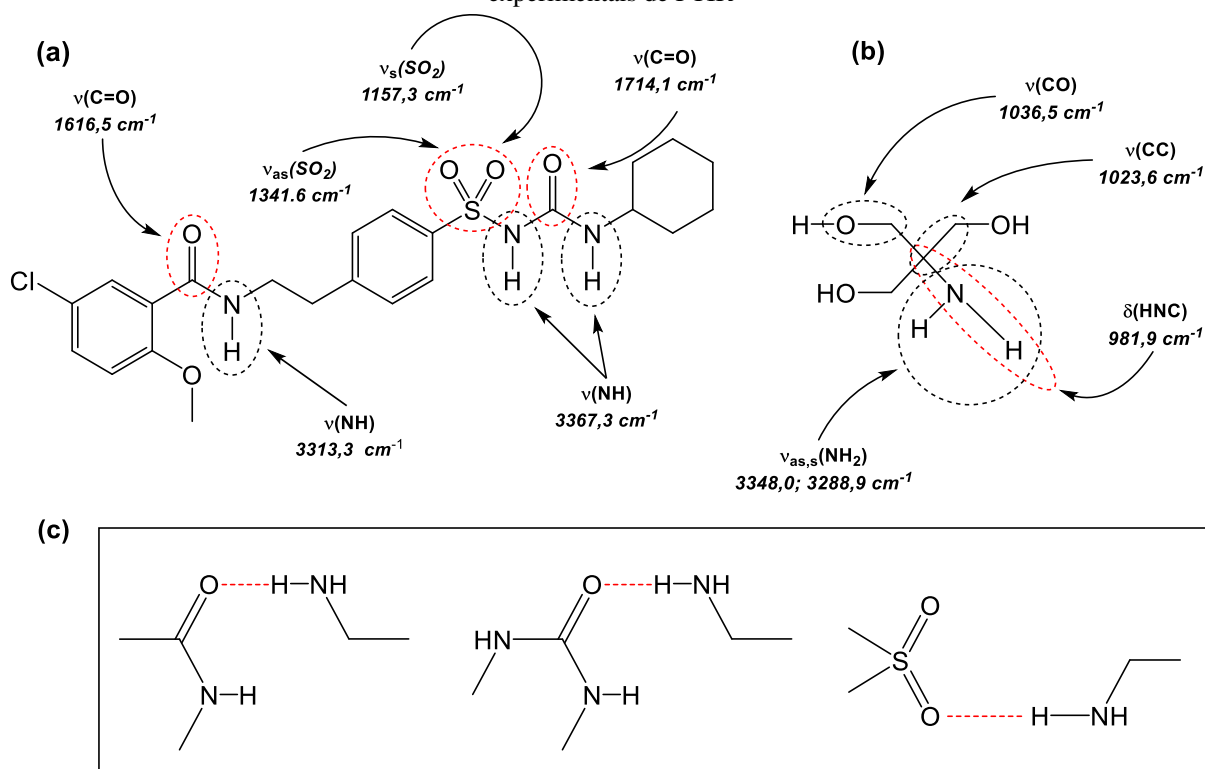
também o surgimento de uma nova banda de absorção em $3.410,3\text{ cm}^{-1}$ no espectro do cocrystal. Esta banda é característica de estiramento em grupamentos NH e pode ser atribuída ao relaxamento desses grupos nos compostos formadores após a formação deste material. Destaca-se que os principais sítios de interação aqui discutidos estão de acordo com aqueles previstos na abordagem molecular relatada no item 5.1.

Analisando-se o espectro de FTIR da TRIS, observa-se que a região de alta frequência é dominada por bandas associadas a modos de vibração atribuídos ao estiramento de ligações C-H e O-H. A mesma região espectral também é caracterizada pelos modos de estiramento do grupamento NH_2 . Assim, nota-se a ausência da banda com pico em $3.348,0\text{ cm}^{-1}$ bem como em $981,9\text{ cm}^{-1}$ indicam que esses grupos participam das LHs ao formar este material. Dessa forma, estes dados apontam para a existência de diferentes interações moleculares ou fragmentos moleculares de natureza distinta na formação do cocrystal GLB–TRIS (1:1). Essas modificações também foram observadas em estudo realizado por Basavoju *et al.* (2008) onde foi realizada a síntese e a caracterização por FTIR de cocrystal de indometacina-sacarina.

Em contrapartida, esta comparação também mostra que alguns padrões de movimento molecular da interação intermolecular no cocrystal não são totalmente diferentes em relação aos padrões observados nos compostos formadores, Assim, é possível inferir que estes compostos permanecem íntegros ao formar o cocrystal por interações intermoleculares sem que haja alteração do grupamento farmacofórico da GLB e, conseqüentemente, sem a perda da sua função terapêutica.

A Figura 46 apresenta as estruturas químicas dos formadores do cocrystal GLB–TRIS (1:1) e mostra as principais bandas de absorção observadas, bem como alguns dos sítios que podem estar presentes na estrutura do cocrystal. As bandas destacadas são aquelas que possuem a maior probabilidade de estarem envolvidas nas LHs responsáveis pela manutenção da estrutura do cocrystal, conforme observado no estudo computacional descrito no item 5.1.

Figura 46 – Estruturas químicas da (a) GLB e (b) TRIS, mostrando os principais grupamentos orgânicos onde foram observadas modificações no espectro FTIR após a formação do cocrystal. Os círculos tracejados em vermelho representam as alterações mais visíveis, incluindo ausência/deslocamento das mesmas no cocrystal; (c) sugestão dos possíveis sintões formados no cocrystal com base nos resultados obtidos nos espectros experimentais de FTIR



Dessa forma, o estudo por FTIR mostrou a importância da formação das LHs no estabelecimento do sintões supramolecular no cocrystal. A ocorrência de deslocamentos de algumas bandas espectrais de absorção, o surgimento de novas bandas e a ausência de outras vêm confirmar a formação de um novo material a partir das interações intermoleculares entre a GLB e a TRIS mediadas por LHs.

5.4 Caracterização térmica

Neste item foi estudado o comportamento térmico de forma direta ou indireta a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal GLB–TRIS (1:1). Ressalta-se a grande relevância deste trabalho, pois não foram encontrados estudos sistemáticos de análise térmica destes cocrystal. Para tanto, estas amostras foram analisadas por TG-DTA simultâneas e por DSC, envolvendo análises convencionais (DSC com aquecimento dinâmico), DSC cíclico e a análise de DSC fotovisual.

O estudo do comportamento térmico das amostras investigadas neste estudo é de suma importância para a caracterização dos cocristais GLB–TRIS (1:1). Nas curvas TG destes materiais são apresentadas as inflexões decorrentes do processo de decomposição térmica do material o qual depende da natureza química da amostra, ou seja, da sua estrutura molecular e extensão das forças de interação intra e intermoleculares dos seus componentes (API-coformador). Além disso, alterações no valor de temperatura correspondente ao início extrapolado do evento térmico (T_{onset} TG) e no valor em que dm/dt torna-se diferente de zero ($T_{\text{dm}/dt=0}^{\text{Max}}$ DTG) e valor de T_{pico} DTG nas curvas de DTG, demonstram possíveis interações entre os componentes formadores do cocristal. As curvas DTA também são muito importantes para este estudo, pois fornecem informações sobre a estrutura e ordenação do material, podendo-se gerar dados que auxiliam na caracterização da amostra em análise. As curvas DSC podem mostrar inflexões resultantes de uma série de fatores, sendo que as mudanças de mobilidade das moléculas em função das mudanças de interação são as mais importantes. Como principal resultado destas mudanças de interação um pico endotérmico denotará a temperatura de fusão da transição cristalina, sendo uma função expressa do tipo de ordenação da amostra, e que é rotineiramente utilizado na caracterização de materiais, tais como os cocristais de fármacos (ŠESTÁK, 2013; WENDLANDT, 1984).

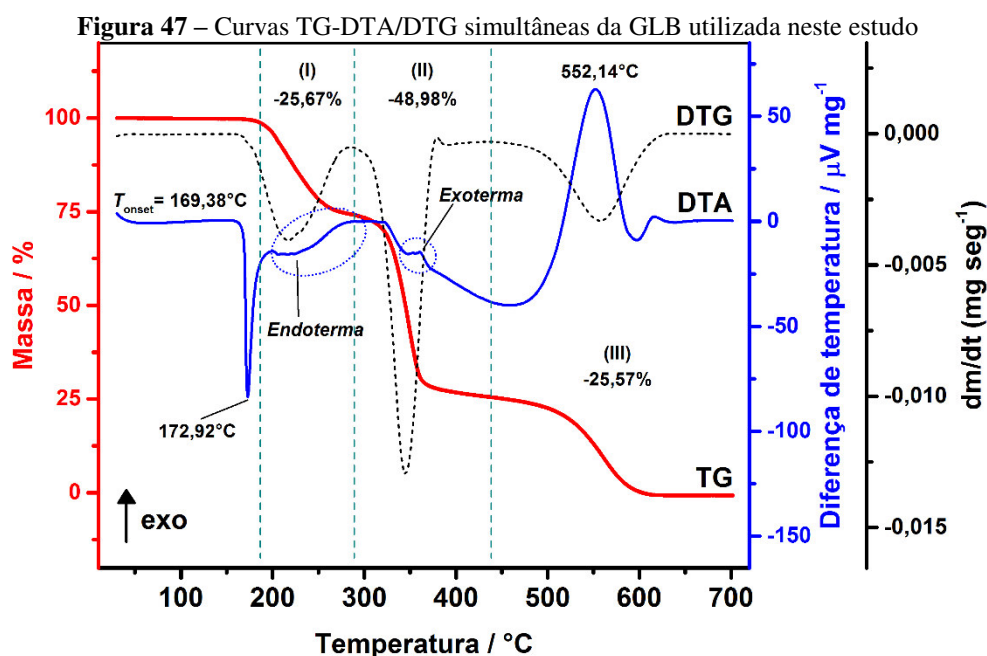
Como forma de definição de alguns termos importantes na análise térmica, tem-se que os valores de temperatura T_{onset} indicam a temperatura relacionada com ponto onde a curva começa a se desviar da linha de base. A temperatura T_{pico} está relacionada com a temperatura onde o efeito é máximo em termos de energia ou temperatura. Para curvas de DSC pode-se determinar, ainda, a entalpia de fusão correspondente ao calor latente, ΔH_{cal} , isto é, a energia que deve ser fornecida à amostra para que ocorra fusão completa dos cristais (NASSU, 1994). Em outras palavras, a temperatura T_{onset} é calculada como aquela na qual ocorre o cruzamento do prolongamento da linha de base com o prolongamento do ramo do pico (BANNACH *et al.*, 2011). Para as curvas TG, a temperatura T_{pico} é substituída pelo ponto médio (T_{mid}) ou ponto de inflexão e refere-se ao ponto onde a massa está variando mais rapidamente.

5.4.1 Termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA/DTG)

Embora as curvas termogravimétricas não sejam técnicas de rotina na caracterização de cocristais farmacêuticos é de fundamental importância conhecer a estabilidade térmica desses materiais. Nomeadamente, as etapas de decomposição do material em estudo são

informações prévias que auxiliam nas análises por DSC. Assim, a estabilidade do cocrystal GLB–TRIS (1:1), de seus compostos de partida (GLB e TRIS) e da mistura física equimolar destas substâncias (GLB–TRIS_{MF}) foi investigada por meio das técnicas de TG-DTA simultâneas. As análises que se seguem indicam que os cocrystal GLB–TRIS (1:1), em comparação com a GLB e com a TRIS, possuiu propriedades térmicas distinguíveis dos compostos de partida e indicam a formação de um material não solvatado e anidro.

A Figura 47 apresenta as curvas de TG-DTA/DTG simultâneas para a GLB e observa-se a estabilidade térmica deste fármaco, quando submetido a um intervalo de temperatura em atmosfera de ar sintético.



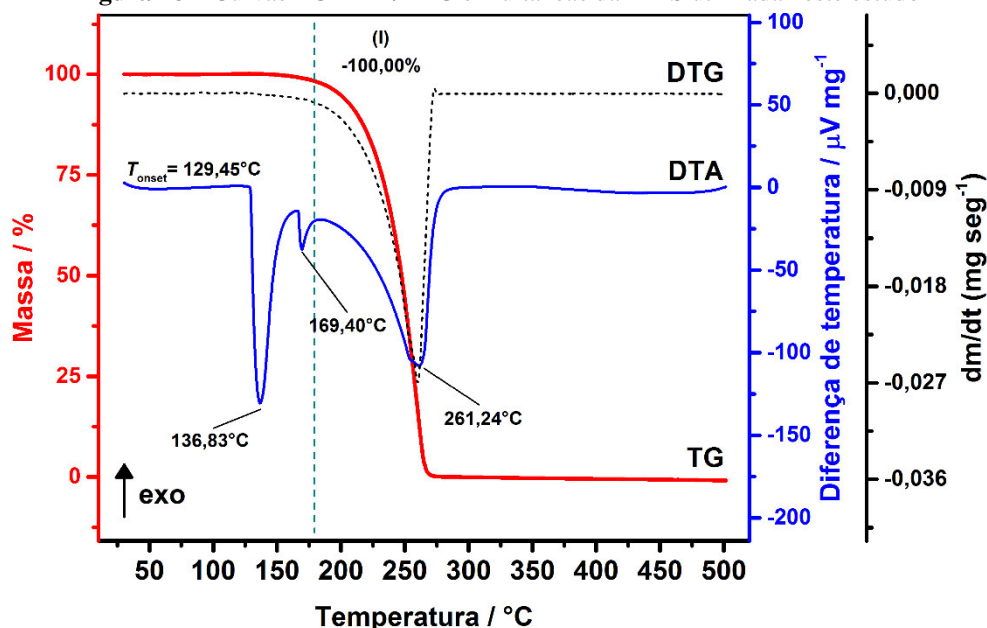
Assim, por meio das curvas de TG-DTG observa-se que a substância é termicamente estável ao processo de decomposição até aproximadamente a temperatura de 180,0 °C. Logo, este composto encontra-se na forma anidra, e a sua variação representativa de perda de massa é expressa em três significantes etapas (I, II e III) após essa temperatura. No primeiro evento de decomposição térmica, etapa I, até a temperatura de 290 °C a amostra apresentou uma perda de massa equivalente a 25,67 % da massa inicial. Na curvas de DTA observa-se um pico endotérmico em 172,9 °C ($T_{\text{onset}} = 169,3$ °C) correspondente à fusão da GLB, que está de acordo com a faixa de fusão (169 a 174 °C) relatada pela Farmacopeia Britânica (2009). Logo após a fusão observa-se a presença de uma endoterma com mínimo em 224,9 °C, associada a etapa I de decomposição. Nas curvas de DTG observa-se que no primeiro evento um pico de perda de massa encontra-se na temperatura aproximada de 215 °C. A etapa II de perda de

massa pode ser observada nas curvas de TG com início logo após o primeiro evento, seguindo-se até temperaturas próximas de 450,0 °C e resulta em uma perda de massa de 48,98 % da massa inicial. Uma exoterma nas curvas DTA com máximo em 261,0 °C é referente a esta etapa e, pela análise das curvas de DTG, observa-se que o pico de decomposição térmica surge em 345,0 °C. A terceira e última etapa de decomposição (III) inicia-se em aproximadamente 455 °C e segue-se até 650 °C resultando em uma perda de massa de 25,57 % e indicando a completa degradação térmica da substância. Nesta etapa observa-se nas curvas DTA uma exoterma com máximo em 552,1 °C que pode ser atribuído a oxidação do produto de evaporação ou do resíduo carbonizado.

As curvas de TG-DTA/DTG simultâneas para a TRIS são apresentadas na Figura 48, onde se observa a estabilidade térmica do composto quando submetido ao intervalo de temperatura.

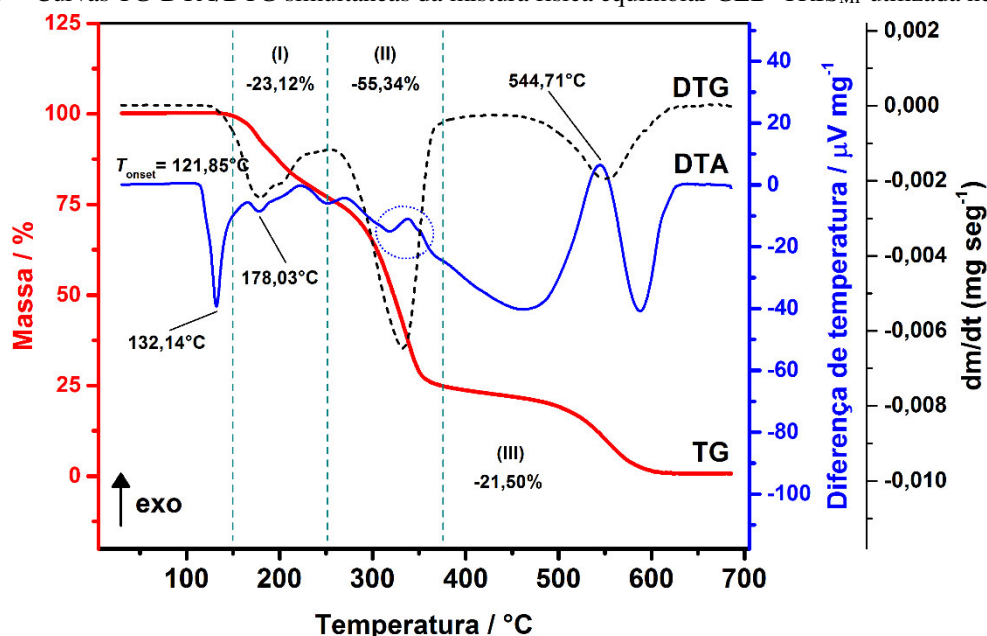
Na curva de DTA observou-se que a substância é termicamente estável até aproximadamente a temperatura com pico em 136,8 °C ($T_{\text{onset}} = 129,4$ °C). Este estágio é associado à transição de fase de estado sólido da TRIS (α -ortorrômbico para γ -cúbico de corpo centrado) conforme relatado por Eilerman e Rudman (1980). Observou-se também a presença de um segundo evento endotérmico com pico em 169,4 °C ($T_{\text{onset}} = 166,7$ °C) e $T_{\text{endset}} = 175$ °C), atribuído à fusão da TRIS, que está de acordo com a faixa de fusão deste composto (168 a 174 °C) relatada pela Farmacopeia Britânica (2009). Em seguida, observa-se na curva TG uma etapa bem definida (I) de total variação de perda de massa. Esta etapa apresenta início em aproximadamente 180 °C e respectivo pico mostrado na curva de DTG em 260 °C. Este evento é acompanhado nas curvas DTA com a presença de um endoterma com mínimo em 261,2 e é referente à evaporação da TRIS.

Figura 48 – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas da TRIS utilizada neste estudo



As curvas TG-DTA/DTG simultâneas da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} são apresentadas na Figura 49.

Figura 49 – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} utilizada neste estudo



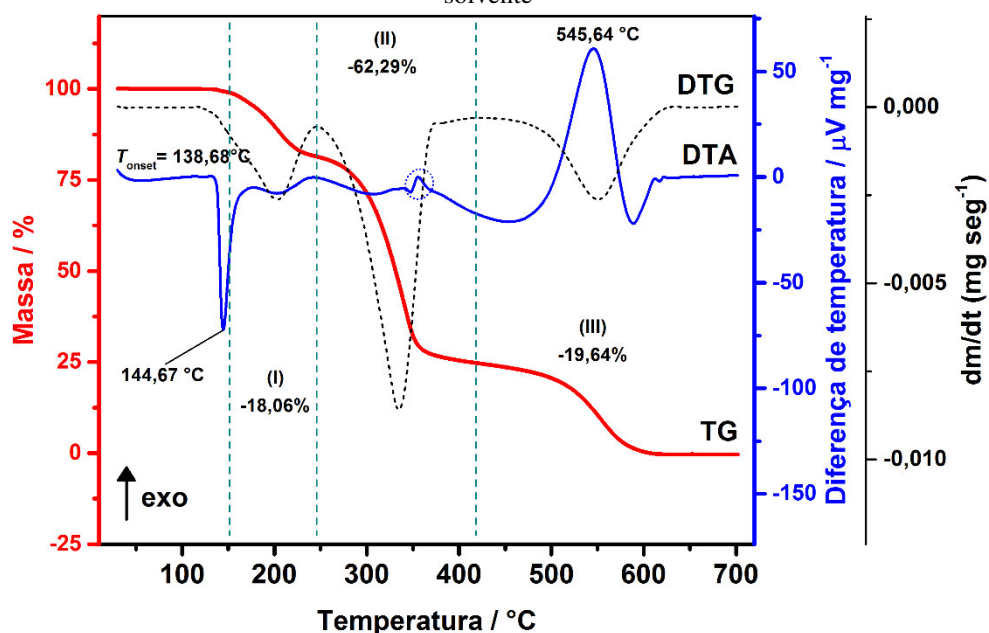
A partir da análise da curva TG desta mistura e comparando-se com as curvas TG da GLB e da TRIS (Figura 47 e Figura 48, respectivamente) observou-se que aquela curva representa a soma dos perfis de estabilidade térmica dos compostos puros. Além disso, nota-se que a curva TG da mistura física equimolar GLB-TRIS_{MF} indica três eventos de perda de

massa simultâneos, que podem ser mais bem visualizados nos picos de decomposição mostrados na sua curva DTG. As etapas de perda de massa apresentam temperaturas iniciais em aproximadamente (I) 150 °C, (II) 250 °C e (III) 375 °C com perdas de massas de 23,12; 55,34 e 21,50%, respectivamente.

A curva DTA apresenta inicialmente um evento endotérmico com pico em 132,1 °C referente à fusão da mistura. Observa-se que este evento é bem inferior aos eventos de fusão da GLB e da TRIS (individualmente) e isto ocorre em função da troca de calor resultante do contato das amostras durante o aquecimento, induzindo o abaixamento da temperatura de fusão dessas substâncias. Em seguida observa-se a presença de uma endoterma com mínimo em 178 °C referente a primeira perda de massa observada na curva de TG e pode ser referente a evaporação da TRIS. Em seguida outra endoterma entre 225 e 270 °C pode estar associada a primeira etapa de decomposição da GLB. Pode-se observar ainda com destaque (círculo pontilhado) uma exoterma com máximo em 337,3 °C na segunda etapa de perda de massa da mistura com perfil semelhante ao observado nas curvas DTA da GLB, podendo ser atribuída a segunda etapa de perda de massa dessa substância. Por último, destaca-se uma exoterma com máximo em 544,7 °C na curva DTA, simultâneo a última perda de massa, e atribuído a oxidação do produto obtido após a terceira etapa de decomposição da GLB, havendo liberação de grande quantidade de energia.

As curvas de TG-DTA/DTG simultâneas obtidas a partir da análise do cocristal GLB–TRIS (1:1) sintetizado neste estudo por evaporação lenta de solvente são apresentadas na Figura 50.

Figura 50 – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas do cocristal GLB–TRIS (1:1) obtido por evaporação lenta de solvente

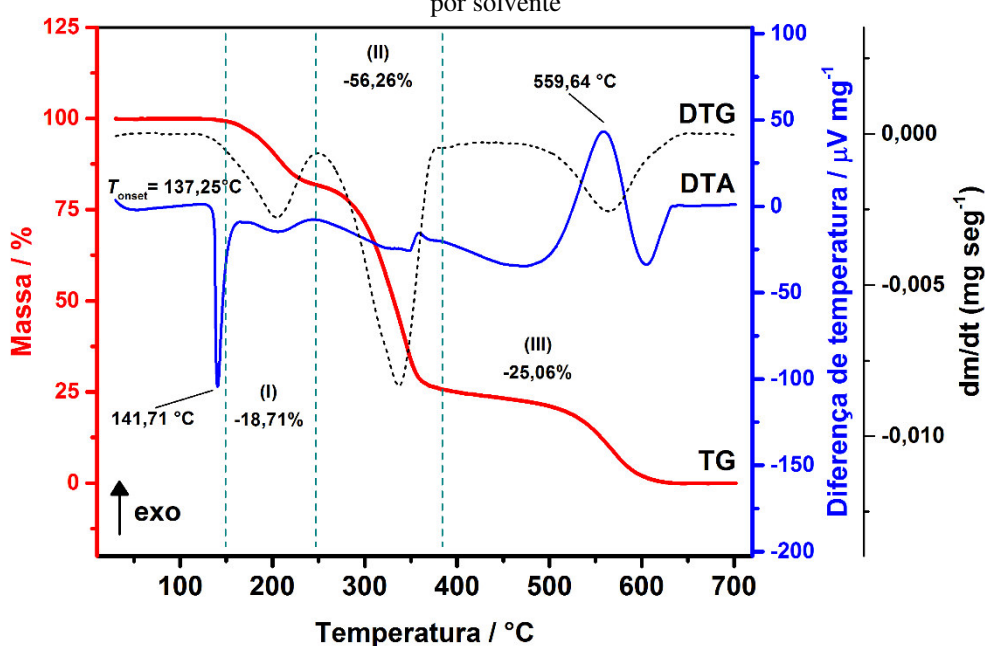


Analisando as curvas DTA, destaca-se a presença de um evento endotérmico observado com pico em 144,6 °C ($T_{\text{onset}} = 138,68$ °C) que é referente à fusão do cocristal. A partir análise da curva TG, verifica-se o registro de três etapas de perda de massa. A etapa I inicia-se aproximadamente na temperatura de 150 °C e termina aproximadamente em 245 °C com perda de 18,06 % da massa inicial, cujo pico foi observado em 200 °C na curva de DTG. Considerando que o cocristal se desfez após o evento de fusão, observa-se que na etapa inicial de perda de massa surge uma endoterma com mínimo em 203,2 °C na curva DTA e pode ser referente a evaporação da TRIS. A etapa II de perda de massa, na curva TG, inicia-se logo após a primeira com temperatura final em 390 °C, aproximadamente, resultando em perda de massa correspondente a 62,29 % da massa inicial. Este evento pode ser observado na curva de DTG que apresenta um pico de perda de massa em 332 °C. Observa-se nesta etapa uma endoterma entre 240 e 335 °C que pode ser referente a decomposição da GLB. Ainda, observa-se uma exoterma com máximo em 354,5 °C, semelhante as observadas nas curvas DTA da GLB e da mistura física. Em seguida inicia-se a etapa III que resulta na decomposição térmica total da amostra e perda de massa equivalente a 19,64% da massa inicial. Este evento é acompanhado de uma intensa exoterma com máximo em 545,6 e é atribuído a oxidação do produto de evaporação ou do resíduo carbonizado da amostra.

As curvas de TG-DTA/DTG simultâneas para o cocristal GLB–TRIS (1:1), sintetizados via moagem assistida por solvente, são apresentadas Figura 51 e pode-se verificar

que um perfil térmico muito semelhante ao do cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente. Resumidamente, verifica-se que há registro nas curvas TG de três significantes etapas de perda de massa, assim como foi observado nas curvas TG do mesmo cocrystal quando sintetizado por evaporação lenta de solvente. A primeira etapa (I) inicia-se aproximadamente em temperatura de 160 °C e, chegando a temperatura de 230 °C, apresenta uma perda de massa de 18,71 % da massa inicial. Este evento indicou um pico de perda de massa, observado em 205 °C nas curvas de DTG. A etapa II inicia-se logo após a primeira, apresentando temperatura e segue-se até aproximadamente 400 °C, resultando em uma perda de massa correspondente a cerca de 56,23 % da massa inicial. Este evento pode ser observado nas curvas de DTG que apresentam um pico de perda de massa em 330,5 °C. Em seguida inicia-se a terceira e última etapa (III), resultando na completa decomposição térmica da amostra, em termos de massa equivalente a 25,06 % da massa inicial.

Figura 51 – Curvas TG-DTA/DTG simultâneas do cocrystal de GLB-TRIS (1:1) obtido por moagem assistida por solvente



Na análise das curvas DTA, destaca-se a presença de um evento endotérmico com pico em 141,7 °C ($T_{\text{onset}} = 137,2$ °C) que é atribuído à fusão do cocrystal. Outros eventos endotérmicos de menor intensidade são observados após a fusão do material e são decorrentes das etapas de perda de massa observados nas curvas de TG. Destaca-se, entretanto, a presença de um evento exotérmico com pico em 559,6 °C, provavelmente atribuído a oxidação do produto de evaporação ou do resíduo carbonizado da amostra.

As perdas de massa observadas nas curvas TG das amostras analisadas neste estudo encontram-se sumarizadas na Tabela 21.

Tabela 21 – Análise da faixas de temperatura, perdas de massa e temperaturas de pico observados para cada etapa das curvas TG-DTA dos compostos

Amostra	Etapas	$\theta / ^\circ\text{C}$	$^a\text{Pico} / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	Resíduo (%)
GLB	I	185-290	224,92 (endo)	25,67	0
	II	290-440	224,92 (exo)	48,98	
	III	440-650	552,14 (exo)	25,57	
TRIS	I	180-280	261,24 (endo)	100,0	0
GLB–TRIS _{MF}	I	150-250	178,03 (endo)	23,12	0
	II	250-375	337,32 (exo)	55,34	
	III	375-650	544,71 (exo)	21,05	
GLB–TRIS (1:1) _{ELS}	I	150-245	203,2 (endo)	18,06	0
	II	245-418	354,60 (exo)	62,29	
	III	418-630	545,64 (exo)	19,64	
GLB–TRIS (1:1) _{MAS}	I	148-245	205,9 (endo)	18,71	0
	II	245-380	359,0 (exo)	56,23	
	III	380-630	559,6 (exo)	25,06	

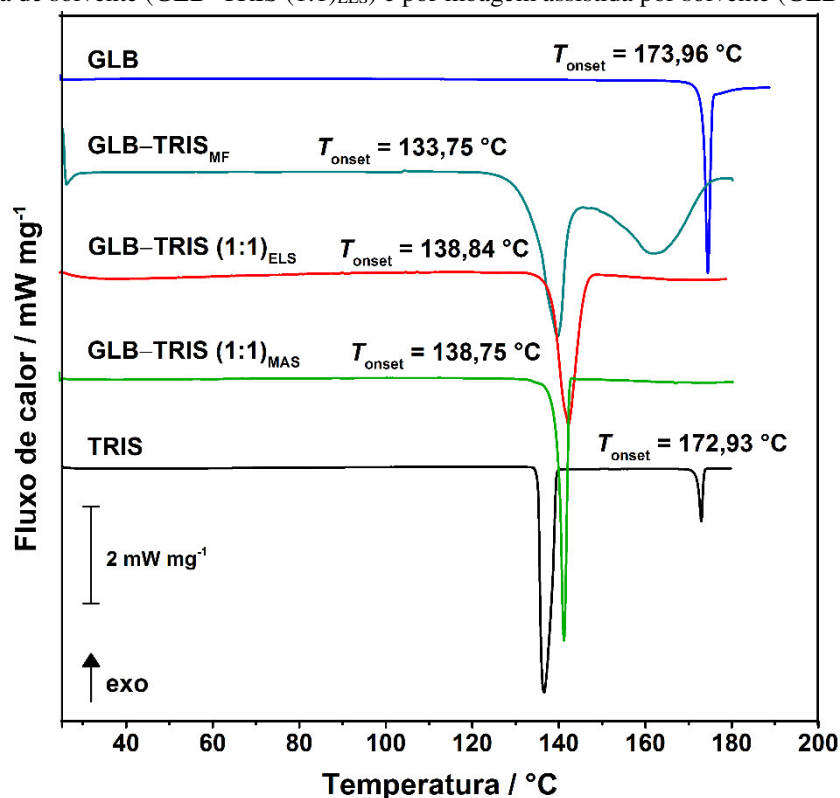
^aPico na curva DTA.

5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

O ponto de fusão é uma das propriedades físicas fundamentais para a caracterização dos materiais, pois é determinado pela temperatura na qual a fase sólida está em equilíbrio com a fase líquida. Neste processo termodinâmico a energia livre de transição é igual a zero. Assim, a DSC é uma técnica fundamental para a obtenção do ponto de fusão dos cocrystal de fármacos, pois oferece uma relação abrangente dos dados termodinâmicos envolvidos neste processo (JAIN, A.; YALKOWSKY, 2006; JAIN, A.; YANG; YALKOWSKY, 2004).

A Figura 52 apresenta as curvas de DSC da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar desses compostos (GLB–TRIS_{MF}) e do cocrystal GLB–TRIS (1:1) obtido por evaporação lenta de solvente e por moagem assistido por solvente. Observa-se que as amostras podem ser diferenciadas uma das outras com base nos eventos endotérmicos observados nesta figura.

Figura 52 – Curvas DSC obtidas para a GLB, TRIS, mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e cocrystal obtido por evaporação lenta de solvente (GLB–TRIS (1:1)_{ELS}) e por moagem assistida por solvente (GLB–TRIS (1:1)_{MAS})



Na curva da GLB observa-se uma transformação endotérmica relativa à fusão deste composto com temperatura inicial e variação de entalpia de $T_{onset} = 173,9\text{ °C}$ $\Delta_{fus}H = 110,14\text{ J g}^{-1}$, respectivamente. Estes valores estão de acordo com os valores relatados na literatura (BRASIL, 2010; BRITISH, 2009; USP, 2008). O valor de ΔH foi medido pela integração da área do pico endotérmico. Ele se refere ao calor latente de fusão ($\Delta_{fus}H$) da substância, consistindo na energia necessária para elevar o estado de agitação molecular que leva o composto cristalino do estado sólido para o estado líquido (GIRON, 2012). A partir do valor de $\Delta_{fus}H$ da GLB, é possível determinar a entropia (variação, ΔS) deste processo no pico do evento de fusão, admitindo que $\Delta G = 0$. Neste ponto há equilíbrio entre as fases sólida e líquida da substância investigada e a variação de entropia pode ser presumida como $\Delta S = \Delta H/T_{pico}$. Partindo-se deste pressuposto, foi possível calcular os valores de ΔS para cada uma das substâncias investigadas neste trabalho (Tabela 22).

Tabela 22 – Características térmicas observadas nas amostras pelas curvas DSC

Amostra	Transições	Temperatura / °C			$\Delta H / \text{J g}^{-1}$	$\Delta S / \text{J g}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$
		T_{onset}	T_{pico}	T_{endset}		
GLB	1° (endo)	173,96	174,90	175,99	110,14	0,62
TRIS	1° (endo)	135,23	136,61	139,39	310,81	2,28
	2° (endo)	171,96	172,93	173,53	28,61	0,17
GLB–TRIS _{MF}	1° (endo)	133,75	139,32	141,91	34,29	0,25
	2° (endo)	151,54	162,54	173,40	39,29	0,24
GLB–TRIS (1:1) _{ELS}	1° (endo)	138,84	142,89	146,53	135,74	0,95
GLB–TRIS (1:1) _{MAS}	1° (endo)	138,75	141,14	142,28	140,68	0,99

A curva DSC da TRIS demonstra um intenso pico endotérmico em 136,6 °C, com temperatura inicial de $T_{\text{onset}} = 135,2$ °C e variação de entalpia de $\Delta_{\alpha \rightarrow \gamma} H = 310,81 \text{ J g}^{-1}$, respectivamente. Este evento é proveniente da transição de fase sólido-sólido ($\alpha \rightarrow \gamma$) apresentada por este composto, onde ele passa da fase cristalina (ortorrômbico - α) para uma fase de “plástico” (cúbica de corpo centrado - γ) conforme relatado por Eilerman e Rudman (1980). Em seguida, é possível observar um segundo pico endotérmico em 172,93 °C relativo ao processo de fusão da TRIS, estes valores estão de acordo com relatado na Farmacopeia Britânica (2009).

De uma maneira geral, a curva DSC do cocrystal GLB–TRIS (1:1) apresentou somente uma transição endotérmica, com pico bem definido, indicando a ausência de solvente (não ligado, adsorvido) e água neste material, bem como demonstrando a estabilidade do material até o seu ponto de fusão, como visto na curva de TG.

Ao comparar o perfil de estabilidade térmica para os cocrystal obtidos por ambas as metodologias empregadas neste estudo, observa-se a presença de temperaturas T_{onset} muito semelhantes, havendo diferenças mais significantes nas temperaturas T_{endset} que, como está relacionada à temperatura final de fusão pode ser atribuída à diminuição do tamanho de partícula. De fato, como os cocrystal sintetizados via moagem espera-se que tenham partículas muito reduzidas a temperatura T_{endset} também se apresenta inferior ao apresentado no cocrystal sintetizado via evaporação lenta de solvente.

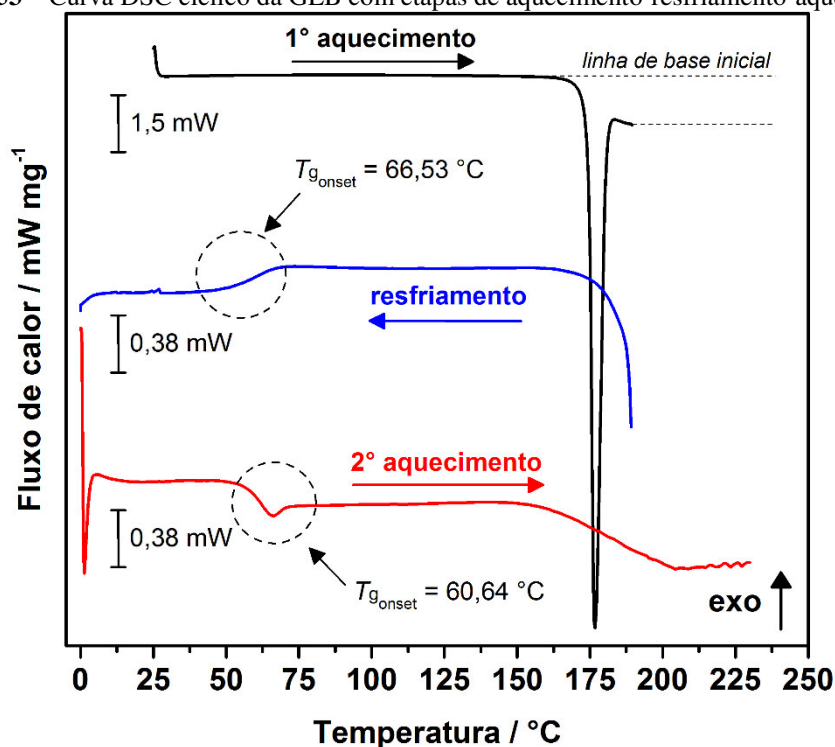
Ao comparar os perfis das curvas DSC do cocrystal com a mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} observam-se diferentes eventos térmicos entre estas amostras. Assim, a curva DSC da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} se caracteriza por apresentar dois eventos endotérmicos simultâneos, o primeiro referente a fusão da mistura com temperatura $T_{\text{onset}} =$

133,7 °C e o segundo (mais largo e com pico em 162,5 °C) referente a evaporação da TRIS como verificado nas curvas TG-DTA. Entretanto, não se descarta a possibilidade da formação *in situ* do cocrystal.

5.4.3 DSC com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento

Na Figura 53 são apresentados as curvas DSC obtidas para a GLB destacando-se cada uma das etapas do ciclo, onde se pode perceber nestas curvas a presença de eventos bem definidos. Durante o primeiro aquecimento, observou-se um evento endotérmico com temperatura $T_{\text{onset}} = 174,1$ °C relativo à fusão deste API. Além disso, a presença de um pico muito bem definido e estreito sugere que este fármaco apresenta elevado grau de pureza e de cristalinidade. Logo após a fusão nota-se que a curva não retorna à linha de base original. Tal fato pode estar associado, segundo Wendlandt (1974), às mudanças das propriedades térmicas que algumas substâncias sofrem a altas temperaturas, como é o caso da GLB.

Figura 53 – Curva DSC cíclico da GLB com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento



Ao analisar-se a curva DSC de resfriamento é necessário ter em mente que, durante o aquecimento de uma substância, se está for cristalina, uma propriedade física é representada em função da temperatura e ocorrerá a descontinuidade de sua estrutura no ponto de fusão. Entretanto, para as substâncias amorfas, não se observa o ponto de fusão nessas mesmas

condições, e uma mudança de inclinação ocorre em uma dada temperatura denominada de transição vítrea (T_g , do inglês *transition glass*). A T_g caracteriza-se por uma alteração da capacidade calorífica; abaixo desta temperatura, a fase amorfa possui certas propriedades de um sólido (por exemplo, deformação plástica) e o estado é denominado “vítreo” (GIRON, 2002a;2002b;2012).

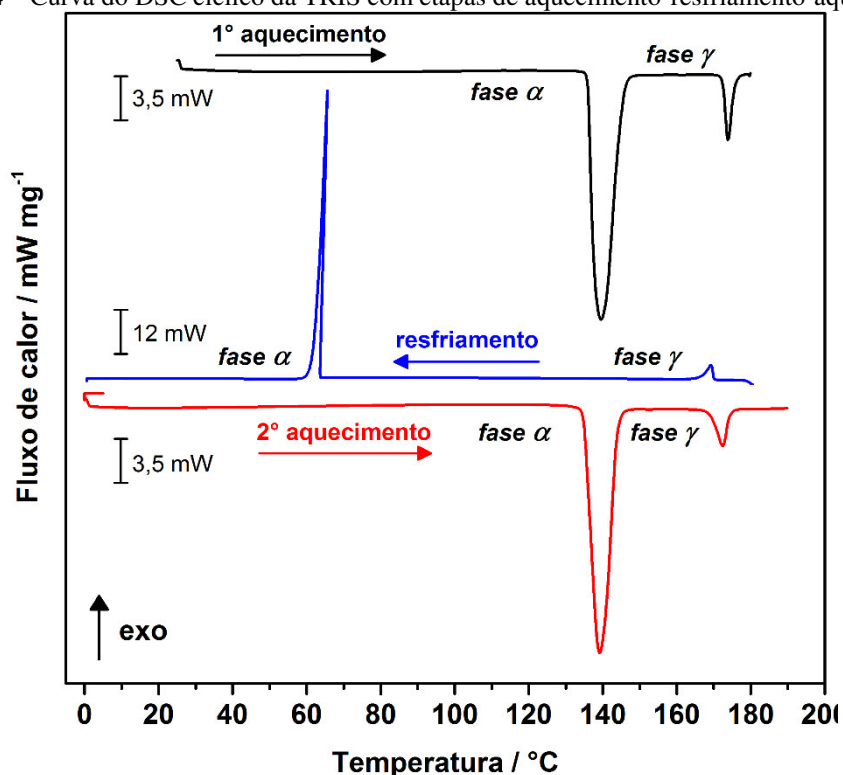
Diante deste contexto, observou-se que durante o processo de resfriamento não foi verificado nenhum evento exotérmico referente a uma possível recristalização da GLB, indicando que o material assumiu totalmente a forma amorfa. Este fato pode ser observado em uma alteração na linha de base característico de uma transição de fase de segunda ordem ou *pseudo*-segunda ordem, particularmente uma transição vítrea. Este evento ocorre na temperatura $T_{g_{onset}} = 66,5 \text{ }^\circ\text{C}$ e sugere que a GLB tenha assumido totalmente a forma amorfa. Este achado é bem atrativo, a utilização de formas amorfas, principalmente para compostos pouco hidrossolúveis, é mais vantajosa por apresentar maior solubilidade e maiores taxas de dissolução e de biodisponibilidade em comparação com seu estado cristalino. No entanto, o estado amorfo é termodinamicamente instável. Além disso, a temperatura de transição vítrea é reduzida pela presença de água ou outros aditivos polares, facilitando a conversão para o estado elástico e favorecendo, deste modo, a sua cristalização (HANCOCK; ZOGRAFI, 1994).

O evento descrito no resfriamento pode ser comprovado na segunda rampa de aquecimento da curva DSC cíclico, com a presença de um novo evento de transição em $T_{g_{onset}} = 60,6 \text{ }^\circ\text{C}$, associado à reversão da transição vítrea, indicando provavelmente que o sólido amorfo passa de um regime mais rígido para um menos rígido de mobilidade das moléculas. A forma amorfa adquirida pode ser comprovada também pela ausência do evento endotérmico (característico da fusão dos cristais de GLB) na última etapa do processo, onde um declínio simultâneo pode ser resultado de uma possível decomposição da nova forma do material. Os dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC para a GLB destacando-se cada uma das etapas do ciclo são resumidos na Tabela 23.

Tabela 23 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclica da GLB utilizada neste trabalho

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1° aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	174,10
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	176,74
		$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	108,71
Resfriamento	Transição vítrea	$T_{g\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	66,53
		$T_{g\text{mid}} / ^\circ\text{C}$	62,86
2° aquecimento	Transição vítrea	$T_{g\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	60,64
		$T_{g\text{mid}} / ^\circ\text{C}$	65,47

As curvas do DSC cíclico para o TRIS são apresentadas na Figura 54. Durante o primeiro aquecimento, um evento endotérmico de grande intensidade pode ser observado na temperatura $T_{\text{onset}} = 135,8 ^\circ\text{C}$, seguido de um segundo evento endotérmico de menor intensidade com temperatura $T_{\text{onset}} = 172,3 ^\circ\text{C}$. Esses eventos são respectivamente atribuídos à transição de fase cristalina sólido-sólido ($\alpha \rightarrow \gamma$) e à fusão da TRIS, respectivamente.

Figura 54 – Curva do DSC cíclico da TRIS com etapas de aquecimento-resfriamento-aquecimento

A relação de estabilidade entre um par de polimorfos pode ser categorizada como *monotrópica* ou *enantiotrópica*, sendo que 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). Durante o resfriamento pode-se observar que o TRIS apresentou um perfil com as transições de fase sólidas facilmente observadas no aquecimento e resfriamento. Esse comportamento da TRIS classifica-se como enantiotrópico, pois ele apresenta um polimorfo estável abaixo de uma temperatura de transição ($T_{\text{onset}} = 135,89 \text{ } ^\circ\text{C}$), enquanto que o seu outro polimorfo apresentou-se estável acima desta temperatura.

De fato, este dualismo das propriedades de um material (mesofase) pode ser observado no sistema sob aquecimento e sob resfriamento. É importante observar que a transição cristalina da TRIS se encontra abaixo do seu ponto de fusão e o sistema é caracterizado pela reversibilidade entre as fases, como observado na curva de resfriamento. Em contrapartida, segundo Rodríguez-Spong *et al.* (2004), as relações monotrópicas remetem à estabilidade de apenas uma forma polimórfica em toda a faixa de temperatura precedente à fusão, indicando a irreversibilidade do processo encontrada no resfriamento, tal como observado na curva de resfriamento da GLB. O surgimento de um pico exotérmico de menor intensidade em $T_{\text{onset}} = 169,6 \text{ } ^\circ\text{C}$ e 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 $T_{\text{onset}} = 63 \text{ } ^\circ\text{C}$ é atribuído à transição de fase cristalina sólido-sólido ($\gamma \rightarrow \alpha$) da TRIS, confirmando a reversibilidade do processo ocorrido no primeiro aquecimento.

Observa-se que, durante o 2º aquecimento, ocorreu um evento endotérmico intenso em temperatura $T_{\text{onset}} = 134,7 \text{ } ^\circ\text{C}$ seguido de outro de menor intensidade em temperatura $T_{\text{onset}} = 168,9 \text{ } ^\circ\text{C}$. Estes eventos são relativos à transição cristalina e fusão da TRIS, respectivamente, indicando que a substância, após a fusão e o resfriamento, voltou a apresentar as suas propriedades iniciais. Como mostrado na Tabela 24, os valores de entalpia e da temperatura T_{onset} da TRIS são muito próximos daqueles encontrados no segundo aquecimento. Assim, é possível sugerir que este composto apresenta um alto grau de cristalização nas condições de análise utilizadas neste estudo.

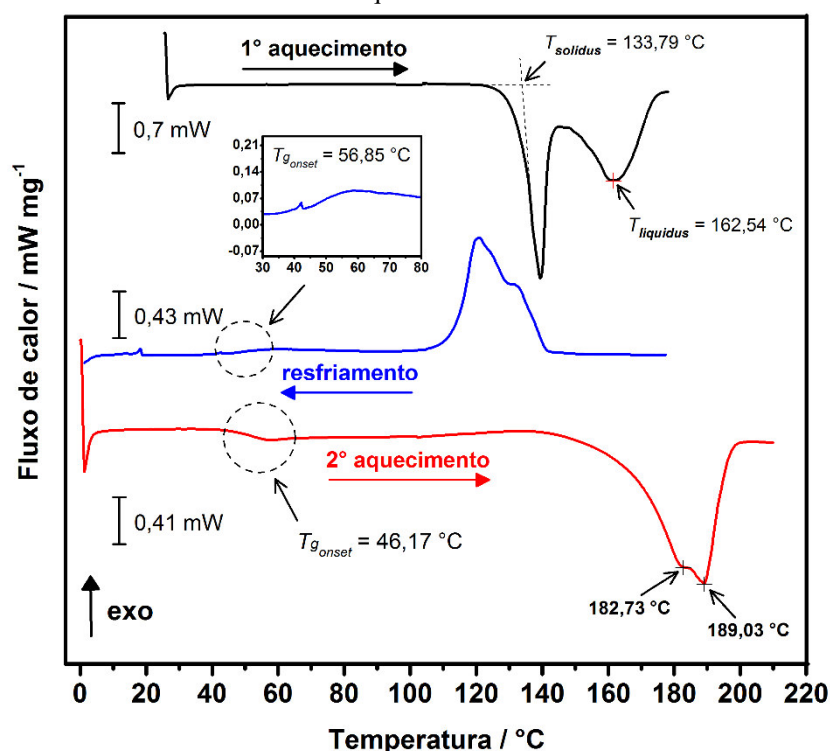
Tabela 24 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclico da TRIS

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1º aquecimento	Transição cristalina ($\alpha \rightarrow \gamma$)	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	135,89
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	139,64
		$\Delta_{\alpha \rightarrow \gamma} H / \text{J g}^{-1}$	298,77
	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	172,35
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	173,81
		$\Delta_{\text{fus}} H / \text{J g}^{-1}$	27,40

Resfriamento	Cristalização (fase γ)	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	169,61
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	168,70
		$\Delta_{\text{crist}}H / \text{J g}^{-1}$	25,75
2° aquecimento	Transição cristalina ($\gamma \rightarrow \alpha$)	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	63,00
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	62,35
		$\Delta_{\gamma \rightarrow \alpha}H / \text{J g}^{-1}$	206,42
2° aquecimento	Transição cristalina ($\alpha \rightarrow \gamma$)	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	134,74
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	139,09
		$\Delta_{\alpha \rightarrow \gamma}H / \text{J g}^{-1}$	293,35
2° aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	168,93
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	172,41
		$\Delta_{\text{fus}}H / \text{J g}^{-1}$	27,25

A curva DSC cíclico obtida para a mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} são apresentadas Figura 55. Observa-se durante o primeiro aquecimento, o surgimento de dois eventos endotérmicos simultâneos, o primeiro com temperatura $T_{\text{onset}} = 133,7 ^\circ\text{C}$, e o segundo com temperatura $T_{\text{onset}} = 151,5 ^\circ\text{C}$. Esses dois eventos podem estar relacionados a fusão dos constituintes da mistura (GLB e TRIS) e a evaporação da TRIS, respectivamente, que ocorreu em temperaturas inferiores àquelas apresentadas pelos compostos formadores quando analisados individualmente. Provavelmente, tal fato ocorreu em função da troca de energia resultante do comportamento eutético dos componentes da mistura.

Figura 55 – Curva DSC da mistura física equimolar GLB e TRIS com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento



Durante o resfriamento da amostra, observou-se a ocorrência de um evento exotérmico que abrange uma ampla faixa de temperatura com $T_{\text{onset}} = 140,5$ °C. Este evento possui um “ombro” característico de sobreposição de eventos que, possivelmente, referem-se à cristalização e à solidificação dos componentes da mistura. Após esse evento foi identificada uma transição vítrea em $T_{g_{\text{onset}}} = 56,8$ °C tal como observado a partir da análise da GLB, indicando que esta transição é relativa a este fármaco.

Semelhante ao apresentado na análise da GLB, no segundo aquecimento da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} observou-se a presença de um novo evento de transição em $T_{g_{\text{onset}}} = 46,1$ °C, que está associado com a reversão da transição vítrea. Em seguida, observa-se o surgimento de um largo evento endotérmico com $T_{g_{\text{onset}}} = 166,7$ °C, possivelmente associado a fusão/decomposição do material. Observa-se neste evento que antes do pico mais significativo em 189 °C é possível verificar o aparecimento de um pequeno “ombro” em 182,7 °C provavelmente decorrente de um dos componentes da mistura. A atribuição exata desses eventos é de difícil interpretação principalmente pelo fato de que a estas temperaturas (a partir de aproximadamente 180 °C, Figura 47 e Figura 48 no item 5.2.7.1) em ambos os compostos formadores (GLB e TRIS) já tem-se iniciado a etapa I de decomposição térmica. Os dados termodinâmicos obtidos nessas curvas estão resumidos na Tabela 25.

Tabela 25 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclico da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1º aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	133,79
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	139,32
		$\Delta_{\text{fus}}H / \text{J g}^{-1}$	33,14
	Evaporação	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	151,52
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	162,54
		$\Delta_{\text{evap}}H / \text{J g}^{-1}$	39,35
Resfriamento	<i>Solidificação/cristalização</i>	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	140,54
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	120,42
		$\Delta_{\text{solid/crist}}H / \text{J g}^{-1}$	44,33
	Transição vítrea	$T_{g_{\text{onset}}} / ^\circ\text{C}$	56,85
$T_{g_{\text{mid}}} / ^\circ\text{C}$		48,69	
2º aquecimento	Transição vítrea	$T_{g_{\text{onset}}} / ^\circ\text{C}$	46,17
		$T_{g_{\text{mid}}} / ^\circ\text{C}$	51,97
	^a Fusão/decomposição	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	166,75
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	189,03
		$\Delta H_{\text{fus/dec}} / \text{J g}^{-1}$	64,38

^a Apesar de ser sugerido na curva a presença de dois eventos, devido ao “ombro” identificado na curva, considerou-se por convenção nessa Tabela, para a obtenção dos valores termodinâmicos, o evento como um todo e pico em 189,03 °C.

As curvas DSC cíclico obtidas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente são apresentadas na Figura 56 e seus dados termodinâmicos encontram-se sumarizados na Tabela 26. Durante o primeiro aquecimento deste cocrystal, ocorreu um evento endotérmico referente à fusão com temperatura $T_{\text{onset}} = 142,3 \text{ }^\circ\text{C}$. Enquanto que, no resfriamento deste material, observou-se um evento exotérmico com $T_{\text{onset}} = 139,1 \text{ }^\circ\text{C}$, que pode estar associado à solidificação ou cristalização de parte da amostra. De uma maneira geral, em um cristal os átomos ou as moléculas são mantidos numa posição determinada, mantendo o posicionamento padrão de sua rede cristalina, e não estão livres para se movimentar como as moléculas de um líquido ou de um gás. À medida que a temperatura do cocrystal é aumentada, mais energia térmica (calor) é absorvida pelos átomos ou moléculas, e seu movimento de vibração aumenta (YALKOWSKY, 1979). Com o aumento da distância interatômica, o arranjo cristalino se desfaz e o cristal se funde, como observado para o cocrystal GLB–TRIS (1:1) na temperatura $T_{\text{onset}} = 142,3 \text{ }^\circ\text{C}$. Diante disso, supõe-se que o material se desfaz após a sua fusão, por meio de um processo não enantiotrópico.

Figura 56 – Curvas DSC cíclico do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento

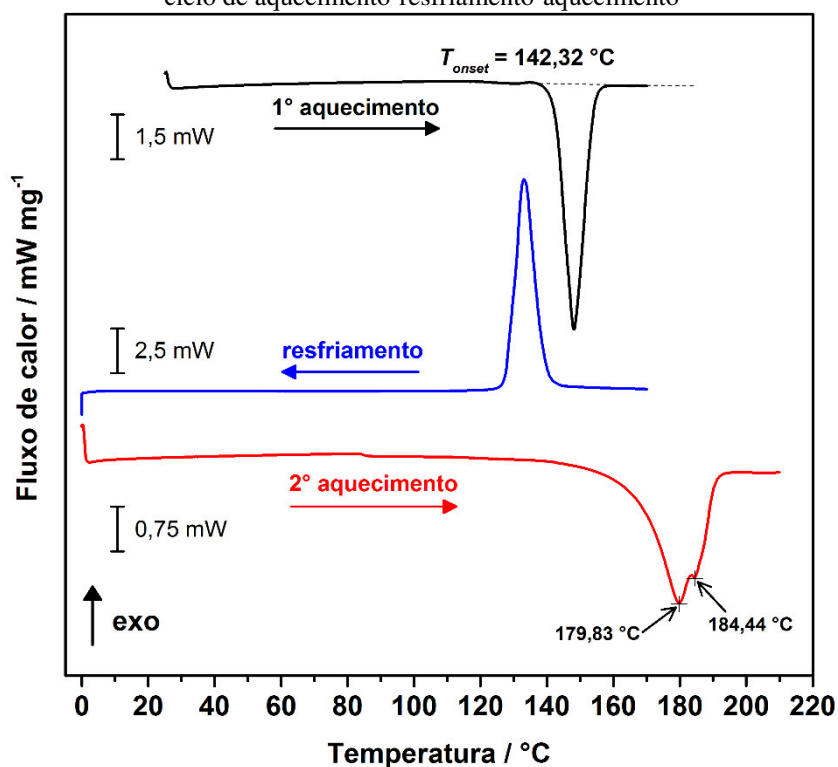


Tabela 26 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas do DSC cíclico do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente

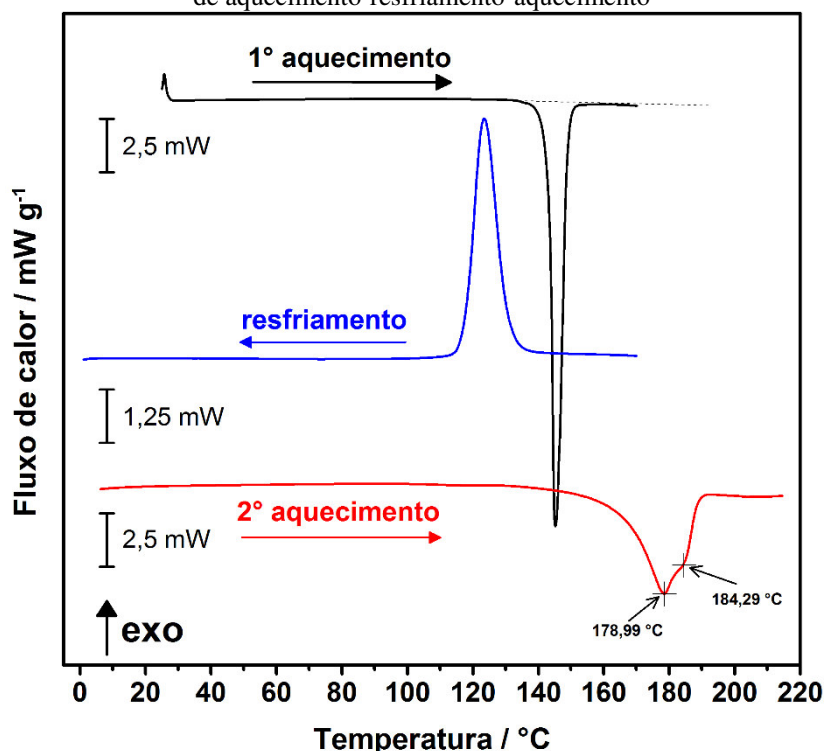
Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1° aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	142,32
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	148,09
		$\Delta_{\text{fus}}H / \text{J g}^{-1}$	151,03
Resfriamento	<i>Solidificação/cristalização</i>	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	139,11
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	133,09
		$\Delta_{\text{solid/crist}}H / \text{J g}^{-1}$	95,49
2° aquecimento	^a Fusão/decomposição	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	167,50
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	179,83
		$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	98,06

^a Apesar de ser sugerido na curva a presença de dois eventos, devido ao “ombro” identificado na curva, considerou-se por convenção nessa Tabela, para a obtenção dos valores termodinâmicos, o evento como um todo e pico em 179,83 °C.

Tal fato pode ser observado no segundo aquecimento da amostra, onde se percebe que não há a repetição do ponto de fusão do cocrystal observado no primeiro aquecimento, pois naquele aquecimento ocorreu um evento endotérmico com temperatura de pico em 179,8 °C ($T_{\text{onset}} = 167,5$ °C). Nesse evento endotérmico também se verifica a presença de um pequeno “ombro” com pico em aproximadamente 184,4 °C, possivelmente associado a presença de dois compostos, indicando um comportamento muito semelhante em perfil e energia ao observado na mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF}.

As curvas DSC cíclico obtidas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente são apresentadas na Figura 57, onde se observa que durante o primeiro aquecimento surge um evento endotérmico referente à fusão do material em temperatura $T_{\text{onset}} = 143,16$ °C, muito próximo ao observado para o cocrystal sintetizado via evaporação lenta de solvente ($T_{\text{onset}} = 142,32$ °C) e confirmando a natureza térmica do evento.

Figura 57 – Curva DSC do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente com ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento



Os eventos observados no resfriamento e no segundo aquecimento também são muito semelhantes ao observado no cocrystal sintetizado via evaporação lenta de solvente. A Tabela 27 apresenta um resumo dos dados termodinâmicos observados para o DSC cíclico deste cocrystal.

Tabela 27 – Dados termodinâmicos obtidos nas curvas DSC cíclico do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente

Curva	Evento	Parâmetro	Valor
1° aquecimento	Fusão	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	143,54
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	145,27
		$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	143,54
Resfriamento	<i>Solidificação/ cristalização</i>	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	130,85
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	123,41
		$\Delta H_{\text{sol-cri}} / \text{J g}^{-1}$	78,61
2° aquecimento	^a Fusão/decomposição	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	167,35
		$T_{\text{pico}} / ^\circ\text{C}$	178,99
		$\Delta H_{\text{fusão}} / \text{J g}^{-1}$	81,45

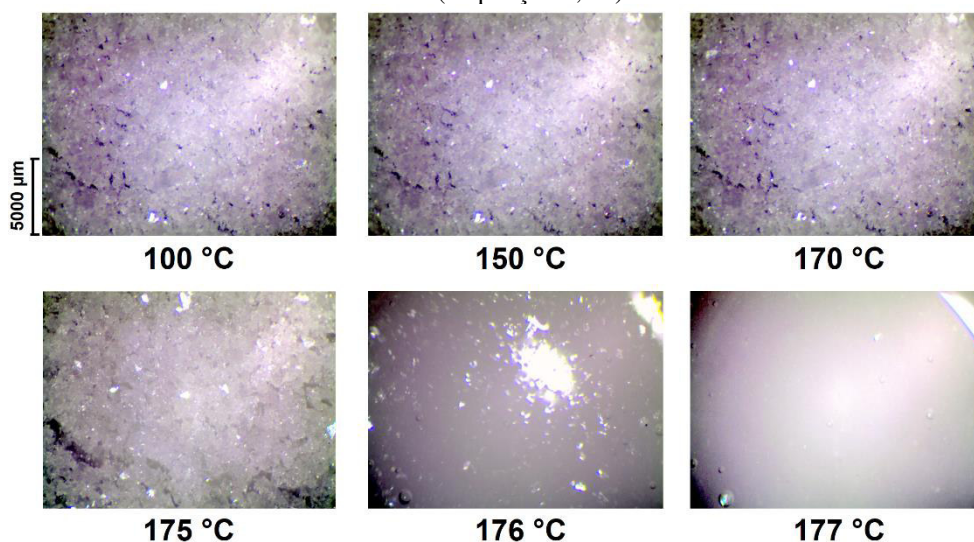
^a Apesar de ser sugerido na curva a presença de dois eventos, devido ao “ombro” identificado na curva, considerou-se por convenção nessa Tabela, para a obtenção dos valores termodinâmicos, o evento como um todo e pico em 178,99 °C.

5.4.4 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 processos de transições de fase ocorridos a partir da análise individual dos compostos formadores do cocrystal (GLB e TRIS), da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} e do cocrystal GLB–TRIS (1:1) foram comprovados através desta análise. Os desvios observados entre as temperaturas de fusão destes compostos obtidas com o DSC fotovisual quando comparadas com aquelas obtidas a partir das suas respectivas curvas DSC não foram significativos e podem estar associados a fatores experimentais (cadinho aberto, neste caso), logo eles não comprometem os resultados obtidos nesta análise.

A Figura 58 apresenta as imagens do DSC fotovisual da GLB. Observa-se que até a temperatura de 170 °C, a GLB não apresenta nenhuma modificação em seu estado físico.

Figura 58 – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise da GLB utilizada neste estudo mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada ao DSC (ampliação 6,5X)

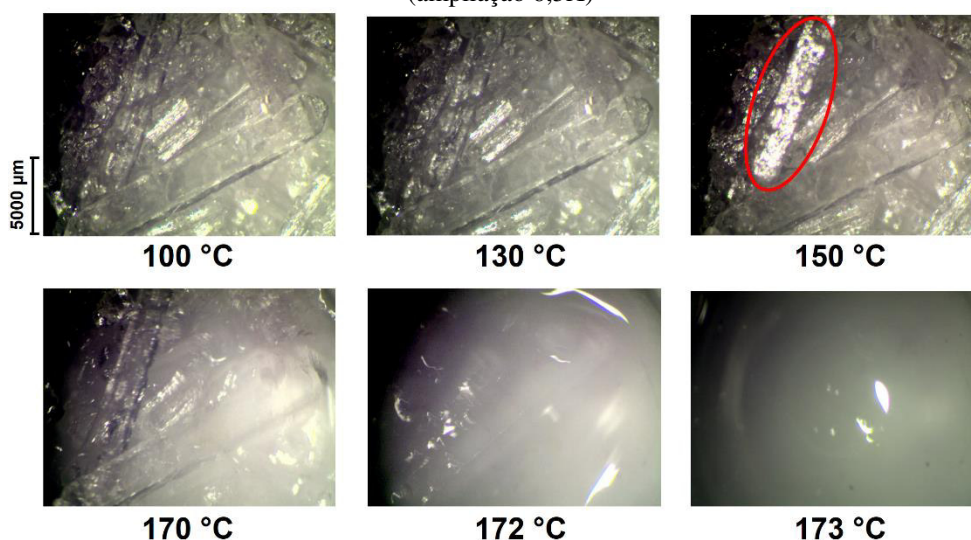


Em 175 °C nota-se que a amostra já começa a sofrer modificação, caracterizada pela variação em seu aspecto físico, indicando o início do processo de fusão. Em 176 °C este API já está quase completamente fundido em uma etapa turbulenta do processo. Visualmente, este fármaco apresenta-se totalmente fundido na temperatura de 177 °C, confirmando as informações observadas na curva DSC da GLB.

Em seguida, a Figura 59 mostra as imagens do DSC fotovisual da TRIS, onde foi possível confirmar a transição de fase sólido-sólido observada na sua curva DSC (pico endotérmico com temperatura $T_{\text{onset}} = 135,23$ °C) que consiste na passagem da fase cristalina

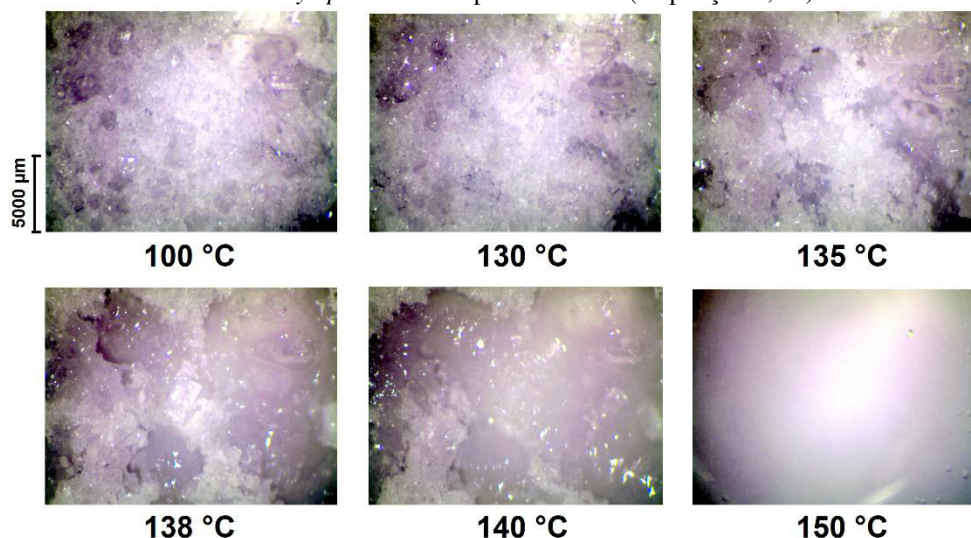
(ortorrômico) para a fase de “plástico” (cúbica de corpo centrado). Assim, pode-se verificar esse evento a partir da comparação da imagem obtida a 130 °C com aquela obtida em 150 °C. Naquela temperatura a TRIS encontra-se no estado sólido, sendo que esta substância permanece neste estado a 150 °C (após a ocorrência do referido evento endotérmico na curva DSC). A esta temperatura de 150 °C é possível notar um brilho a mais em um dos cristais que se encontra destacado com um círculo, resultado de um deslocamento de posição da amostra no momento em que a TRIS sofreu a transição relatada. Na imagem obtida a 170 °C a TRIS inicia o seu processo de fusão, apresenta-se parcialmente fundida em 172 °C e, em 173 °C, ela encontra-se totalmente no seu estado líquido.

Figura 59 – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise da TRIS utilizada neste estudo mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera *Olympus SC30* acoplada ao DSC (ampliação 6,5X)



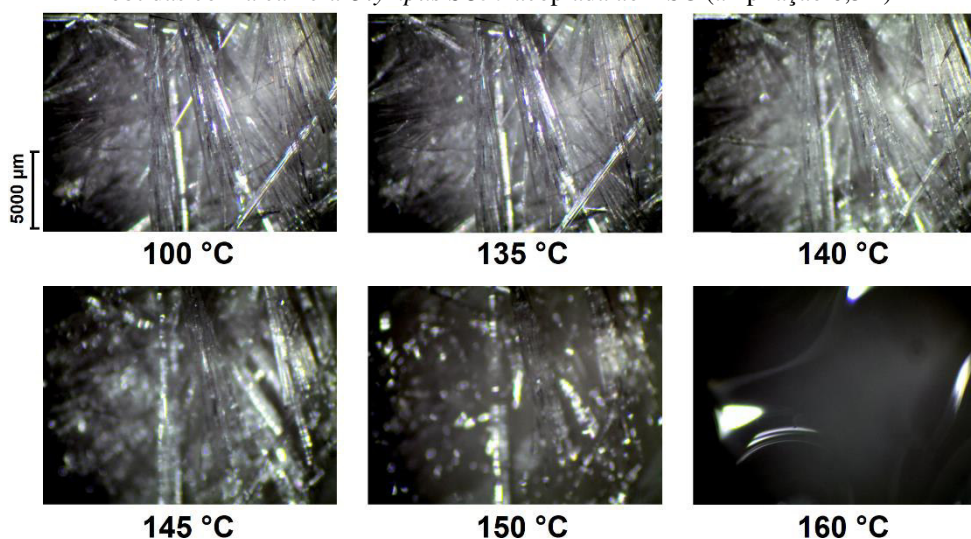
As imagens do DSC fotovisual da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} são apresentadas na Figura 60. Observa-se que até a temperatura de 130 °C, não é possível identificar mudança significativa nesta mistura. A partir da temperatura de 135 °C as primeiras modificações são notadas, apresentando-se intensificadas em 138 °C e 140 °C, sendo visualizada a fusão completa da mistura em 150 °C.

Figura 60 – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise da mistura física equimolar GLB–TRIS_{MF} utilizada neste estudo mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera *Olympus SC30* acoplada ao DSC (ampliação 6,5X)



As imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) são apresentadas na Figura 61. Para obter melhor visualização dos processos ocorridos nesta investigação, optou-se por realizar a análise fotovisual de monocristais deste cocrystal.

Figura 61 – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via evaporação lenta de solvente mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmera *Olympus SC30* acoplada ao DSC (ampliação 6,5X)

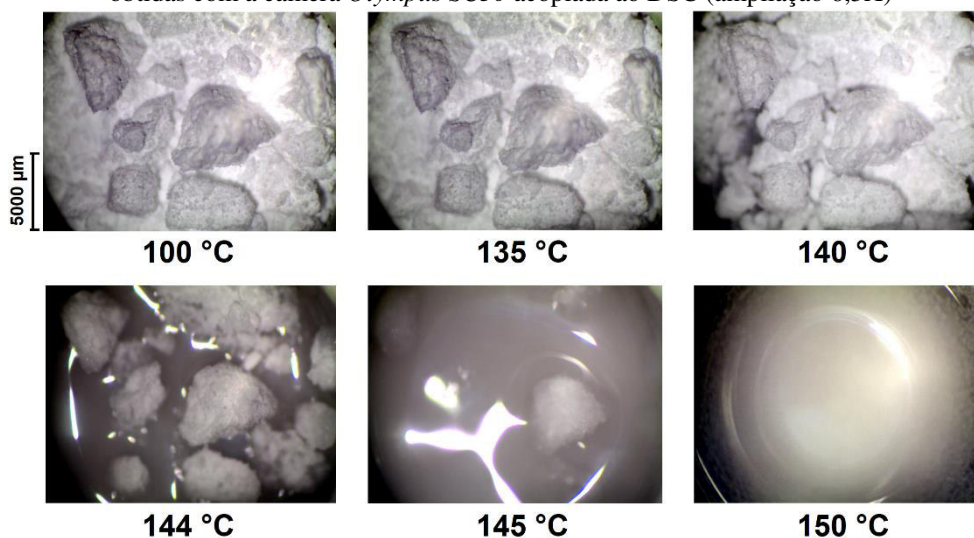


Observa-se que até a temperatura de 130 °C não foi possível identificar mudanças significativas no material analisado. A partir de 135 °C as primeiras modificações são notadas, com uma suave variação de cor nos monocristais, apresentando-se intensificadas em

140 °C e depois 145 °C, onde já se pode visualizar o início da fusão de alguns cristais. Na temperatura de 150 °C os cristais já se encontram quase totalmente fundidos e em 160 °C confirma-se que os cocrystalis já se encontram completamente líquidos

Em seguida realizou-se a análise de DSC fotovisual para o cocrystal GLB–TRIS (1:1) obtido por moagem assistida por solvente, apresentada na Figura 62. Observa-se que até a temperatura de 135 °C, não é possível identificar nenhuma mudança significativa da amostra. A partir da temperatura de 140 °C as primeiras modificações são notadas, com uma suave variação de cor nos cristais, apresentando-se intensificadas em 144 °C onde já se pode visualizar a fusão de boa parte da amostra. Na temperatura de 145 °C os cristais já se encontram quase totalmente fundidos e em 150 °C confirma-se que os cocrystalis já se encontram completamente fundidos.

Figura 62 – Imagens do DSC fotovisual obtidas em diferentes temperaturas a partir da análise do cocrystal GLB–TRIS (1:1) sintetizado via moagem assistida por solvente mostrando o seu processo de fusão. Imagens obtidas com a câmara *Olympus SC30* acoplada ao DSC (ampliação 6,5X)

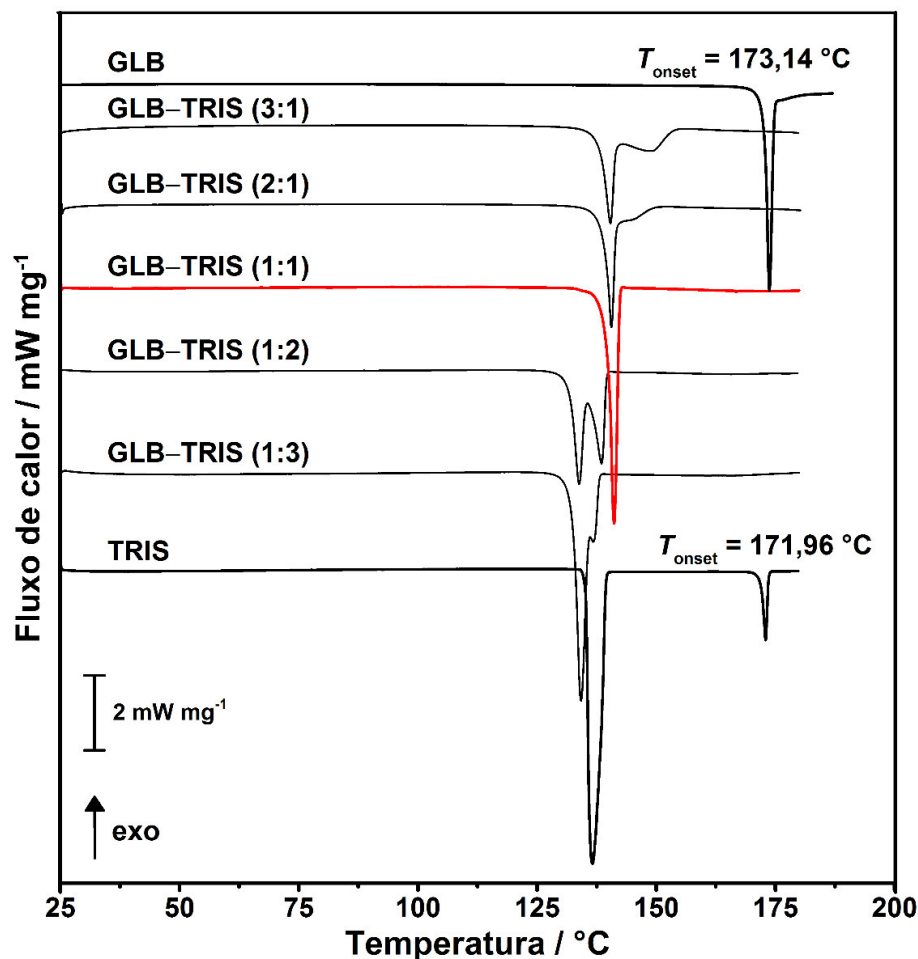


5.4.5 *Investigação da proporção molar dos compostos formadores do cocrystal GLB–TRIS*

Para a confirmação da proporção molar dos compostos formadores do cocrystal de GLB–TRIS sintetizado neste trabalho foram analisadas cinco diferentes composições molares (3:1, 2:1, 1:1, 1:2 e 1:3 de GLB:TRIS) por DSC e, posteriormente, foi construído o diagrama de fases binário sólido-líquido. Verificou-se que apenas uma delas (curva em vermelho) é suficiente para estabelecer a formação de um cocrystal ou um eutético pois um pico bem definido em uma curva DSC é o pré-requisito inicial para uma destas composições (GOOD, 2010).

A Figura 63 apresenta as curvas DSC obtidas para cada proporção molar analisada.

Figura 63 – Curvas DSC do sistema GLB–TRIS em diferentes composições molares e seus formadores puros



Em seguida, com o auxílio da equação de Schröder-van Laar, foi feito o diagrama de fases binário (teórico-experimental) para esse sistema GLB–TRIS em diferentes proporções molares, conforme nas curvas DSC. Por meio desse diagrama foi avaliado o comportamento térmico do sistema nas composições molares investigadas.

A partir do diagrama de fases é possível estabelecer simultaneamente uma dada combinação de uma mistura eutética e exclui, ou não, a possibilidade de formação de cocrystal (também numa razão estequiométrica diferente) (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; ZHANG, S.-W. *et al.*, 2013). Conforme Giron (2002b), para a construção do diagrama de fases teórico a equação Schröder-van Laar foi organizada em função da temperatura de fusão da *xésima* fração molar de uma das substâncias (GIRON, 2002b), como pode ser visto na equação 10:

$$T_x = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \ln(x)}{\Delta_{fus}H} \right)^{-1} \quad (10)$$

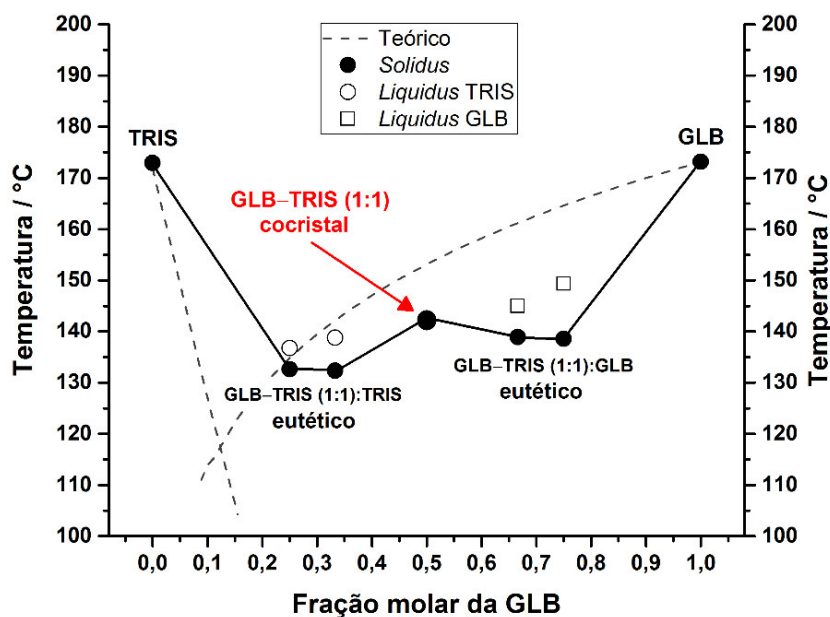
Posteriormente, foram atribuídos valores arbitrários para diversas composições, em termos de frações molares, que abrangessem todas as composições dos sistemas experimentais, e que intencionalmente extrapolassem a formação do eutético teórico, tanto para mais, tanto para menos, conforme indicados no Quadro 3.

Quadro 3 – Cálculos das temperaturas de fusão teóricas para cada fração molar x dos compostos formadores

Equação Schröder-Van Laar	Vizinhança da GLB		Vizinhança da TRIS		
	Composto puro A		Composto puro B		
$T_x = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \ln(x)}{\Delta_{fus}H} \right)^{-1}$	$\Delta_{fus}H = 54621,6 \text{ J mol}^{-1}$ $T_{fus} = 447,7 \text{ K}$		$\Delta_{fus}H = 3536,6 \text{ J mol}^{-1}$ $T_{fus} = 446,08 \text{ K}$		
	x_A	$T_x / ^\circ\text{C}$	x_A	$x_B=(1-x_A)$	$T_x / ^\circ\text{C}$
$R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$	1,0000	174,8	0,0000	1,000	172,0
	0,9550	173,2	0,0050	0,995	169,6
	0,9050	171,6	0,0850	0,915	133,5
	0,8550	169,9	0,1050	0,895	124,9
	0,8050	168,1	0,1550	0,845	104,3
	0,7550	166,2	0,2050	0,795	84,6
	0,7050	164,2	0,2550	0,745	65,7
	0,6550	162,1	0,3050	0,695	47,7
	0,6050	159,8	0,3550	0,645	30,3
	0,5550	157,3	0,4050	0,595	13,5
	0,5050	154,7	0,4550	0,545	-2,8
	0,4550	151,8	0,5050	0,495	-18,6
	0,4050	148,6	0,5550	0,445	-34,1
	0,3550	145,1	0,6050	0,395	-49,4
	0,3050	141,1	0,6550	0,345	-64,5
	0,2550	136,5	0,7050	0,295	-79,6
	0,2050	131,0	0,7550	0,245	-94,9
	0,1550	124,1	0,8050	0,195	-110,7
	0,1050	115,0	0,8550	0,145	-127,5
	0,0850	110,2	0,9050	0,095	-146,2
0,0050	55,8	0,9550	0,045	-169,6	

Por meio dos dados teóricos e dos obtidos experimentalmente nas curvas de DSC para todas as composições analisadas, foi possível a construção do diagrama de fases que se encontra representado Figura 64.

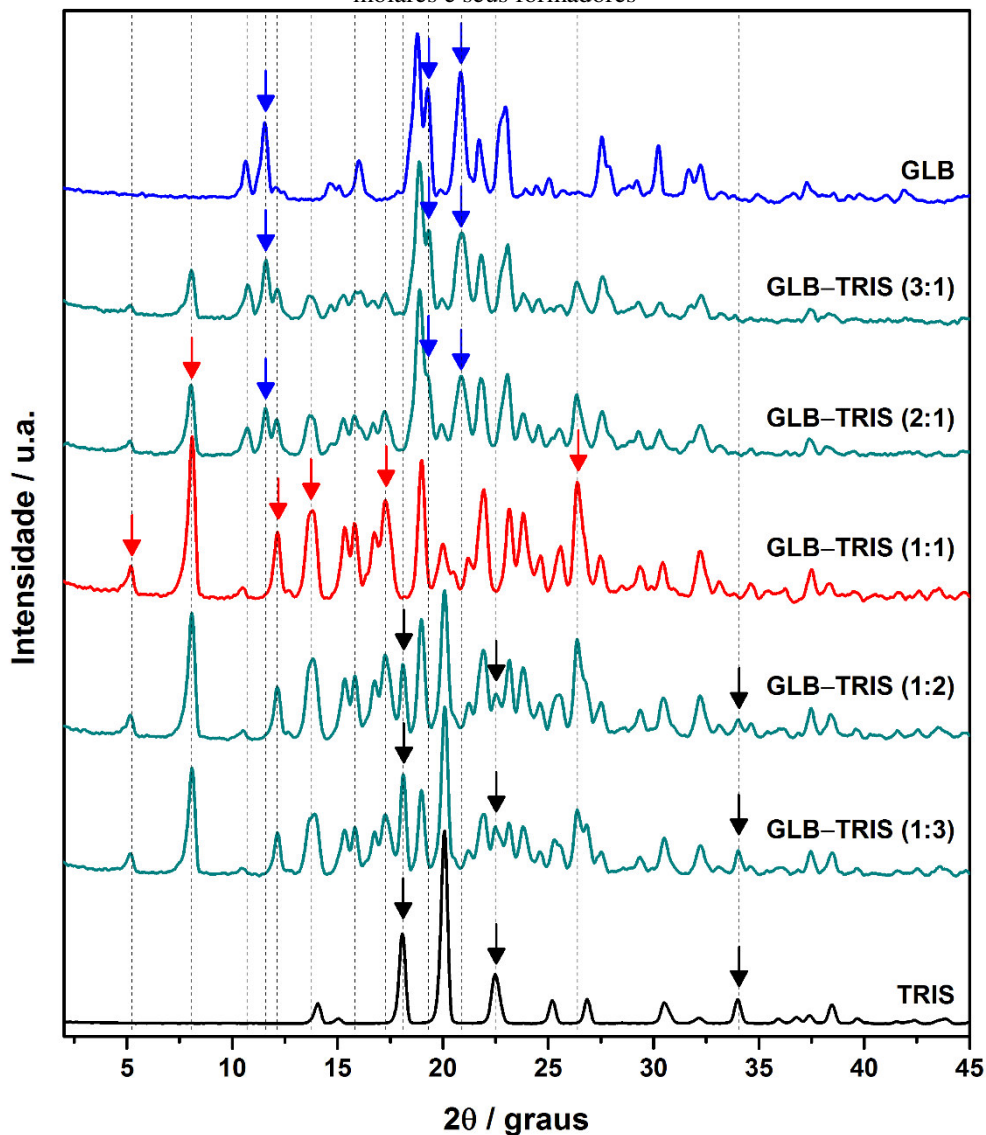
Figura 64 – Diagrama de fases binário teórico e experimental para o sistema GLB–TRIS



Na Figura 64 a composição eutética teórica para o sistema GLB–TRIS é indicada pelo cruzamento das linhas teóricas no diagrama, e tem como composição em termos de fração molar e temperatura $0,12 X_{GLB}$ e $117,26 \text{ }^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Pode-se concluir inicialmente que o sistema GLB–TRIS (1:1) ou $0,5 X_{GLB}$ em termos de fração molar, apresenta temperatura $T_{\text{onset}} = 139,75 \text{ }^{\circ}\text{C}$, que difere significativamente da composição eutética teórica e encontra-se em um patamar de fusão diferentes dos outros sistemas. Todos os outros sistemas apresentam uma temperatura *solidus* e outra *liquidus*, características de uma formação de mistura entre substâncias. Na prática, a interpretação de um diagrama de fases eutético assume a forma “V” característica, enquanto a formação de um cocristal apresenta a forma “W” padrão (CHOW, S. F. *et al.*, 2012; HABGOOD *et al.*, 2009; STAHLY, 2009), o que permite afirmar que no sistema candidato houve a formação do cocristal.

Em seguida, a Figura 65 apresenta os difratogramas obtidos para os cinco sistemas analisados e para os compostos formadores (GLB e TRIS).

Figura 65 – Difratomogramas experimentais de PXRD dos sistemas GLB–TRIS em diferentes composições molares e seus formadores



Conforme analisado nas curvas DSC e mediante a construção do diagrama de fases binário, pode-se observar que o cocrystal GLB–TRIS apresentando uma única fase estrutural é formado na proporção molar 1:1. Nas proporções molares 3:1 e 2:1 pode-se observar também que houve a formação de cocrystal, entretanto, prevalece também nos difratogramas picos de difração pertencentes a GLB (setas azuis) indicando que este composto está em excesso na reação. Nas análises dos sistemas 1:2 e 1:3 pode-se também observar a formação de cocrystal. Entretanto, observa-se com facilidade a presença de diversos picos de difração pertencentes ao TRIS (setas pretas), comprovando que este reagente está em excesso na reação de cocrystalização.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho realizou-se o estudo da síntese de cocristais de GLB com TRIS por duas diferentes técnicas utilizadas para a cocrystalização: (I) evaporação lenta de solvente e (II) moagem assistida por solvente (mecanoquímica).

Os cocristais GLB–TRIS (1:1) sintetizados por evaporação lenta de solvente foram obtidos na forma de monocristais com morfologia acicular. Estes cocristais foram caracterizados por PXRD, FTIR, NIR, espectroscopia Raman, TG-DTA/DTG e DSC cíclico e fotovisual. Realizou-se ainda o cálculo teórico de otimização estrutural e em seguida foi gerado o EMP da GLB e da TRIS.

Os resultados experimentais das caracterizações espectroscópicas obtidos para o cocrystal GLB–TRIS (1:1) mostraram significativas mudanças quando comparados a mistura física de GLB com TRIS. Dessa forma, por meio dessas três técnicas, as quais são baseadas em princípios físicos diferentes, foram obtidas informações distintas que, somadas, proporcionaram um conhecimento fundamentado acerca do material de interesse, onde se concluiu positivamente acerca da formação dos cocristais. Através dos cálculos teóricos de otimização e da geração do EMP da GLB e da TRIS foi possível identificar possíveis sítios de interação e concluiu-se que os resultados obtidos estão de acordo com os obtidos experimentalmente por FTIR e espectroscopia Raman. Através das técnicas termoanalíticas foi possível concluir a respeito da formação do cocrystal. As curvas TG-DTA/DTG forneceram detalhes a respeito da resistência do cocrystal ao aumento de temperatura assim como a variação desta última; as curvas DSC mostraram que no cocrystal ocorre a formação de um pico endotérmico único, evidenciando a formação do cocrystal. Através das curvas DSC cíclico concluiu-se que o cocrystal apresenta comportamento térmico irreversível após fundir-se e por meio do DSC fotovisual o evento de fusão foi comprovado.

Em seguida, os cocristais GLB–TRIS (1:1) foram obtidos por moagem assistida por solvente e também foram caracterizados por PXRD, FTIR, espectroscopia Raman, TG-DTA/DTG e DSC cíclico e fotovisual. Para todas essas caracterizações pode-se concluir que os resultados foram muito semelhantes aos obtidos para os cocristais sintetizados por evaporação lenta de solvente. Observou-se, porém, que a síntese dos cocristais por moagem assistida por solvente apresentou-se mais vantajosa tanto no que se refere ao tempo de produção tanto na promoção da química verde, onde esses cocristais foram obtidos em menor tempo e com a utilização de quantidade mínima de solvente. Em seguida, através das curvas de DSC dos sistemas GLB–TRIS produzidos, foi construído um diagrama de fases binário a

fim de obter-se uma melhor compreensão da formação dos cocristais nesse sistema. Por meio desse diagrama de fase binário pode-se concluir novamente da formação do cocrystal na razão estequiométrica equimolar (1:1 mols), evidenciada como o sistema mais estável no diagrama.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectiva geral, pretende-se dar continuidade ao estudo iniciado neste trabalho buscando por novas caracterizações a fim de fundamentar cada vez mais a natureza química e física dos cocristais de GLB–TRIS (1:1). Assim, pretende-se realizar testes de solubilidade dos cocristais sintetizados e, se possível, testes de biodisponibilidade e bioequivalência, visando verificar a sua aplicabilidade na terapêutica do *diabetes mellitus*. Além disto, entre as perspectivas futuras estão:

- Determinar os parâmetros de rede da estrutura cristalina do cocrystal de GLB–TRIS (1:1);
- Caracterizar os cocristais GLB–TRIS (1:1) por termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de *Fourier* (TG-FTIR) e/ou espectrometria de massa, para identificar as possíveis frações da molécula que são perdidas com o aquecimento;
- Caracterizar os cocristais GLB–TRIS (1:1) por espectroscopia Raman e por difração de raios X com variação de temperatura para verificar o comportamento das vibrações e modificações na estrutura identificadas neste trabalho;
- Caracterizar os cocristais GLB–TRIS (1:1) por microscopia eletrônica de varredura (MEV) para estudar os aspectos de superfície desses cocristais assim como obter informações detalhadas do estado de cristalização obtidos por diferentes técnicas de síntese;
- Caracterizar os cocristais GLB–TRIS (1:1) por termomicroscopia com luz plano polarizada (PLTM, do inglês *polarized light termomicroscopy*) a fim de observar as alterações morfológicas e estruturais produzidas função da temperatura, através da observação microscópica com luz plano polarizada;
- Investigar a formação dos cocristais GLB–TRIS (1:1) por novos métodos de síntese, tais como os descritos no item 3.3.
- Sintetizar e caracterizar inéditos cocristais de GLB com outros coformadores.

REFERÊNCIAS

- AAKERÖY, C. B. Crystal engineering: strategies and architectures. **Acta crystallographica section b: structural science**, v. 53, n. 4, p. 569-586, 1997.
- AAKERÖY, C. B.; BEATTY, A. M.; HELFRICH, B. A. "Total synthesis" supramolecular style: Design and hydrogen-bond-directed assembly of ternary supermolecules. **Angewandte chemie international edition**, v. 40, n. 17, p. 3240-3242, 2001.
- AAKERÖY, C. B.; BEATTY, A. M.; HELFRICH, B. A.; NIEUWENHUYZEN, M. Do polymorphic compounds make good cocrystallizing agents? A structural case study that demonstrates the importance of synthon flexibility. **Crystal growth & design**, v. 3, n. 2, p. 159-165, 2003.
- AAKERÖY, C. B.; CHAMPNESS, N. R.; JANIAK, C. Recent advances in crystal engineering. **Crystal engineering communication**, v. 12, n. 1, p. 22-43, 2010.
- AAKERÖY, C. B.; DESPER, J.; HELFRICH, B. A. Heteromeric intermolecular interactions as synthetic tools for the formation of binary co-crystals. **Crystal engineering communication**, v. 6, n. 5, p. 19-24, 2004.
- AAKERÖY, C. B.; FASULO, M.; SCHULTHEISS, N.; DESPER, J.; MOORE, C. Structural competition between hydrogen bonds and halogen bonds. **Journal of the american chemical society**, v. 129, n. 45, p. 13772-13773, 2007.
- AAKERÖY, C. B.; FASULO, M. E.; DESPER, J. Cocrystal or salt: does it really matter? **Molecular pharmaceuticals**, v. 4, n. 3, p. 317-322, 2007.
- AAKERÖY, C. B.; SEDDON, K. R. The hydrogen bond and crystal engineering. **Chemical society reviews**, v. 22, n. 6, p. 397-407, 1993.
- AALTONEN, J.; ALLESØ, M.; MIRZA, S.; KORADIA, V.; GORDON, K. C.; RANTANEN, J. Solid form screening—a review. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals**, v. 71, n. 1, p. 23-37, 2009.
- ABRAMOV, Y. A.; LOSCHEN, C.; KLAMT, A. Rational coformer or solvent selection for pharmaceutical cocrystallization or desolvation. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 101, n. 10, p. 3687-3697, 2012.
- 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.
- AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. Dimorphs of a 1: 1 cocrystal of ethenzamide and saccharin: solid-state grinding methods result in metastable polymorph. **Crystal engineering communication**, v. 11, n. 5, p. 889-895, 2009.

_____. Polymorphs and solvates of a cocrystal involving an analgesic drug, ethenzamide, and 3, 5-dinitrobenzoic acid. **Crystal growth & design**, v. 10, n. 5, p. 2229-2238, 2010.

AL-AJMI, M. F. The effect of fenugreek on the bioavailability of glibenclamide in normal beagle dogs. **African journal of pharmacy and pharmacology**, v. 5, n. 6, p. 671-7, 2011.

ALBERS, A.; MELCHIADES, F.; MACHADO, R.; BALDO, J.; BOSCHI, A. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X (A simple method for the characterization of clay minerals by X-ray diffraction). **Cerâmica**, v. 48, n. 305, p. 34, 2002.

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

ALHALAWEH, A.; VELAGA, S. P. Formation of cocrystals from stoichiometric solutions of incongruently saturating systems by spray drying. **Crystal growth & design**, v. 10, n. 8, p. 3302-3305, 2010.

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, L. **Introdução à Farmácia de Remington**. Artmed Editora, 2015. ISBN 8582712529.

ALLESØ, M.; VELAGA, S.; ALHALAWEH, A.; CORNETT, C.; RASMUSSEN, M. A.; BERG, F. V. D.; DIEGO, H. L. D.; RANTANEN, J. Near-infrared spectroscopy for cocrystal screening. A comparative study with Raman spectroscopy. **Analytical chemistry**, v. 80, n. 20, p. 7755-7764, 2008.

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.

ALSENZ, J.; KANSY, M. High throughput solubility measurement in drug discovery and development. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 546-567, 2007.

ALSHAHATEET, S. F. Synthesis and supramolecularity of hydrogen-bonded cocrystals of pharmaceutical model rac-ibuprofen with pyridine derivatives. **Molecular crystals and liquid crystals**, v. 533, n. 1, p. 152-161, 2010.

ALTAY, F.; GUNASEKARAN, S. Influence of drying temperature, water content, and heating rate on gelatinization of corn starches. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 54, n. 12, p. 4235-4245, 2006.

AMANN, A.; BOEYENS, J. C.; GANS, W. **Fundamental principles of molecular modeling**. Springer Science & Business Media, 2013. ISBN 1489902120.

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.

ANDERSON, J. S. Structure of organic molecular compounds. **Nature**, v. 140, p. 583-584, 1937.

ARAÚJO, G.; MERCURI, L.; MATOS, J. R. **Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos**. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N.: Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, cap.4, p.32-65. (Coleção Ciências Farmacêuticas). 2009. 32-48

ARAÚJO, G. L. B. D.; PITALUGA JR, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. D. O. P.; MATOS, J. D. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012.

ARNQVIST, H.; KARLBERG, B.; MELANDER, A. Pharmacokinetics and effects of glibenclamide in two formulations, HB 419 and HB 420, in type 2 diabetes. **Annals of clinical research**, v. 15, p. 21-25, 1982.

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

AYALA, A. P.; CAETANO, M.; HONORATO, S.; MENDES FILHO, J.; SIESLER, H.; FAUDONE, S.; CUFFINI, S.; MARTINS, F.; DA SILVA, C.; ELLENA, J. Conformational polymorphism of the antidiabetic drug chlorpropamide. **Journal of Raman spectroscopy**, v. 43, n. 2, p. 263-272, 2012.

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

BAHL, D.; BOGNER, R. H. Amorphization of indomethacin by co-grinding with Neusilin US2: amorphization kinetics, physical stability and mechanism. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 10, p. 2317-2325, 2006.

BÁN, M.; BOMBICZ, P.; MADARÁSZ, J. Thermal stability and structure of a new co-crystal of theophylline formed with phthalic acid. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 95, n. 3, p. 895-901, 2009.

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.

BAPTISTA, E. B.; VOLPATO, N. M. Efeito do pH e da presença de tensoativos no meio de dissolução na correlação in vivo/in vitro de comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes. **Revista brasileira de farmácia**, v. 88, n. 3, p. 107-112, 2007.

BARBILLAT, J.; BOUGEARD, D.; BUNTINX, G.; DELHAYE, M.; DHAMELIN COURT, P.; FILLAUX, F. Spectrométrie Raman. **Techniques de l'ingénieur. Analyse et caractérisation**, v. 9, n. P2865, p. 1-31, 1999.

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

BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. **Crystal growth & design**, v. 6, n. 12, p. 2699-2708, 2006/12/01 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.

BATES, S.; ZOGRAFI, G.; ENGERS, D.; MORRIS, K.; CROWLEY, K.; NEWMAN, A. Analysis of amorphous and nanocrystalline solids from their X-ray diffraction patterns. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 10, p. 2333-2349, 2006.

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

BCS. Biopharmaceutics Classification System. p. U.S. Food and Drug Administration, 2015. Disponível em: < <http://www.fda.gov> >.

BECKHOFF, B.; KANNGIEßER, B.; LANGHOFF, N.; WEDELL, R.; WOLFF, H. **Handbook of practical X-ray fluorescence analysis**. Springer Science & Business Media, 2007. ISBN 3540367225.

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.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC. **Química nova**, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.

BERNSTEIN, J. ... And another comment on pseudo polymorphism. **Crystal growth & design**, v. 5, n. 5, p. 1661-1662, 2005.

BIS, J. A.; VISHWESHWAR, P.; WEYNA, D.; ZAWOROTKO, M. J. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Hydroxyl $\odot\odot\odot$ Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That Contain a Cyano Acceptor. **Molecular pharmaceuticals**, v. 4, n. 3, p. 401-416, 2007.

BLACK, S. N.; COLLIER, E. A.; DAVEY, R. J.; ROBERTS, R. J. Structure, solubility, screening, and synthesis of molecular salts. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 5, p. 1053-1068, 2007.

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.

BLAGDEN, N.; DE MATAS, M.; GAVAN, P.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 617-630, 2007.

BLUME, H.; ALI, S.; SIEWERT, M. Pharmaceutical quality of glibenclamide products a multinational postmarket comparative study. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 19, n. 20, p. 2713-2741, 1993.

BOLDYREV, V. V. Mechanochemistry and mechanical activation of solids. **Russian chemical reviews**, v. 75, n. 3, p. 177, 2006.

BOLDYREV, V. V.; TKÁČOVÁ, K. Mechanochemistry of solids: past, present, and prospects. **Journal of materials synthesis and processing**, v. 8, n. 3-4, p. 121-132, 2000.

BORCHERT, H.; MULLER, H.; PFEIFER, S. Zur biologischen verfuhrbarkeit von glibenclamide in abhangigkeit von der teilchengrosse. **Pharmazie**, v. 31, p. 307-309, 1976.

BORKA, L.; HALEBLIAN, J. K. Crystal polymorphism of pharmaceuticals. **Acta pharmaceutica Jugoslavica**, v. 40, n. 1-2, p. 71-94, 1990.

BOYINENI, A.; JAYANTY, S.; PALLEPOGU, R. Synthesis and studies of a novel [(Tetrathiafulvalene)-(2-Amino-6-nitrobenzothiazole) 2] co-crystal. **Journal of crystal growth**, v. 380, p. 241-246, 2013.

BRADER, M. L.; SUKUMAR, M.; PEKAR, A. H.; MCCLELLAN, D. S.; CHANCE, R. E.; FLORA, D. B.; COX, A. L.; IRWIN, L.; MYERS, S. R. Hybrid insulin cocrystals for controlled release delivery. **Nature biotechnology**, v. 20, n. 8, p. 800-804, 2002.

BRAGA, D.; BRAMMER, L.; CHAMPNESS, N. R. New trends in crystal engineering. **Crystal engineering communication**, v. 7, n. 1, p. 1-19, 2005.

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.

BRAGG, W. L. The diffraction of short electromagnetic waves by a crystal. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 1913a. p.4.

_____. The structure of some crystals as indicated by their diffraction of X-rays. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 1913b. The Royal Society. p.248-277.

BRANDT, N. N.; CHIKISHEV, A. Y.; SAKODINSKAYA, I. K. Raman spectroscopy of tris-(hydroxymethyl) aminomethane as a model system for the studies of α -chymotrypsin activation by crown ether in organic solvents. **Journal of molecular structure**, v. 648, n. 3, p. 177-182, 2003.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa, 2010. ISBN 978-85-88233-41-6.

BRAYFIELD, A. **Martindale: The complete drug reference. Drug monographs**. 2014. ISBN 0857111396.

BRITISH. **British Pharmacopoeia** The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): 2009. ISBN 978-0113227990

BRITTAIN, H. G. X-ray diffraction II: Using single-crystal X-ray diffraction to study polymorphism and solvatomorphism. **Pharmaceutical technology**, v. 24, n. 9, p. 116-125, 2000.

BRITTAIN, H. G.; BOGDANOWICH, S. J.; BUGAY, D. E.; DEVINCENTIS, J.; LEWEN, G.; NEWMAN, A. W. Physical characterization of pharmaceutical solids. **Pharmaceutical research**, v. 8, n. 8, p. 963-973, 1991.

BROWN, M. E.; GALLAGHER, P. K. **Handbook of thermal analysis and calorimetry: Recent advances, techniques and applications**. Elsevier, 2011. ISBN 0080556310.

BUČAR, D.-K. I.; HENRY, R. F.; LOU, X.; DUERST, R. W.; MACGILLIVRAY, L. R.; ZHANG, G. G. Z. Cocrystals of caffeine and hydroxybenzoic acids composed of multiple supramolecular heterosynthons: screening via solution-mediated phase transformation and structural characterization. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 4, p. 1932-1943, 2009.

BURNS, D. A.; CIURCZAK, E. W. **Handbook of near-infrared analysis**. CRC press, 2007. ISBN 1420007378.

BYRN, S. R.; MCKENZIE, A. T.; HASSAN, M.; AL-BADR, A. A. Conformation of glyburide in the solid state and in solution. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 75, n. 6, p. 596-600, 1986.

BYRN, S. R.; PFEIFFER, R. R.; STOWELL, J. G. **Solid-state chemistry of drugs**. Ssci Inc, 1999. ISBN 0967067103.

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

CAIRA, M. R.; NASSIMBENI, L. R.; WILDERVANCK, A. F. Selective formation of hydrogen bonded cocrystals between a sulfonamide and aromatic carboxylic acids in the solid state. **Journal of the chemical society, perkin transactions 2**, n. 12, p. 2213-2216, 1995.

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

CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, A.; BERNARDES, L. S. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química nova**, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

CAVALHEIRO, E.; IONASHIRO, M.; BREVIGLIERI, S. T.; MARINO, G.; CHIERICE, G. O. A influência de fatores experimentais nos resultados de análises termogravimétricas. **Química nova**, v. 18, n. 3, p. 305-308, 1995.

CHADWICK, K.; DAVEY, R.; CROSS, W. How does grinding produce co-crystals? Insights from the case of benzophenone and diphenylamine. **Crystal engineering communication**, v. 9, n. 9, p. 732-734, 2007.

CHALK, J.; PATTERSON, M.; SMITH, M.; EADIE, M. Correlations between in vitro dissolution, in vivo bioavailability and hypoglycaemic effect of oral glibenclamide. **European journal of clinical pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 177-182, 1986.

CHAPMAN, R. D.; FRONABARGER, J. W. A convenient correlation for prediction of binary eutectics involving organic explosives. **Propellants explosives pyrotechnics**, v. 23, n. 1, p. 50-55, 1998.

CHENEY, M. L.; MCMANUS, G. J.; PERMAN, J. A.; WANG, Z.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in solid-state synthesis: cocrystal-controlled solid-state synthesis of imides. **Crystal growth & design**, v. 7, n. 4, p. 616-617, 2007.

CHENG, S. Z.; LI, C. Y.; CALHOUN, B. H.; ZHU, L.; ZHOU, W. W. Thermal analysis: the next two decades. **Thermochimica acta**, v. 355, n. 1, p. 59-68, 2000.

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.

CHIENG, N.; HUBERT, M.; SAVILLE, D.; RADES, T.; AALTONEN, J. Formation kinetics and stability of carbamazepine–nicotinamide cocrystals prepared by mechanical activation. **Crystal growth & design**, v. 9, n. 5, p. 2377-2386, 2009/05/06 2009.

CHIKHALIA, V.; FORBES, R.; STOREY, R.; TICEHURST, M. The effect of crystal morphology and mill type on milling induced crystal disorder. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 27, n. 1, p. 19-26, 2006.

CHILDS, S. L.; HARDCASTLE, K. I. Cocrystals of chlorzoxazone with carboxylic acids. **Crystal engineering communication**, v. 9, n. 5, p. 364-367, 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 communication**, v. 10, n. 7, p. 856-864, 2008.

CHOW, E. H.; STROBRIDGE, F. C.; FRIŠČIĆ, T. Mechanochemistry of magnesium oxide revisited: facile derivatisation of pharmaceuticals using coordination and supramolecular chemistry. **Chemical communications**, v. 46, n. 34, p. 6368-6370, 2010.

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.

CINCIC, D.; FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. A stepwise mechanism for the mechanochemical synthesis of halogen-bonded cocrystal architectures. **Journal of the american chemical society**, v. 130, n. 24, p. 7524-7525, 2008.

CLARKE, E. (Org). Isolation and identification of drugs. **London: Pharmaceutical**, n. 2, p. 638-639., 1986.

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.

COHEN, N. C. **Guidebook on molecular modeling in drug design**. San Diego: Academic Press, 1996. ISBN 0080532330.

COSTA, E. M.; BARBOSA FILHO, J. M.; DO NASCIMENTO, T. G.; MACÊDO, R. O. Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. **Thermochimica acta**, v. 392, p. 79-84, 2002.

CRUZ-CABEZA, A. J.; BERNSTEIN, J. Conformational polymorphism. **Chemical reviews**, v. 114, n. 4, p. 2170-2191, 2013.

CULLITY, B.; STOCK, S. **Elements of X-ray Diffraction**. **Reading: Addition-wesley**, 1978.

CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements of X-ray diffraction**. Prentice-Hall Inc, 3 edition, 2001. ISBN 0201610914.

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.

DELANEY, S. P.; KORTER, T. M. Terahertz spectroscopy and computational investigation of the flufenamic acid/nicotinamide cocrystal. **The journal of physical chemistry a**, v. 119, n. 13, p. 3269-3276, 2015.

DELORI, A.; FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials. **Crystal engineering communication**, v. 14, n. 7, p. 2350-2362, 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.

_____. The CH...O hydrogen bond: structural implications and supramolecular design. **Accounts of chemical research**, v. 29, n. 9, p. 441-449, 1996.

_____. Chemistry beyond the molecule. **Nature**, v. 412, n. 6845, p. 397-400, 2001a.

_____. Crystal engineering: outlook and prospects. **Current Science-bangalore**, v. 81, n. 8, p. 1038-1042, 2001b.

_____. Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders. **Accounts of chemical research**, v. 35, n. 7, p. 565-573, 2002.

_____. Crystal engineering: a holistic view. **Angewandte chemie international edition**, v. 46, n. 44, p. 8342-8356, 2007.

_____. Crystal engineering: A brief overview. **Journal of chemical sciences**, v. 122, n. 5, p. 667-675, 2010.

DESIRAJU, G. R.; STEINER, T. **The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology**. Oxford university press, 2001. ISBN 0198509707.

DHILLON, B.; GOYAL, N. K.; SHARMA, P. K. Formulation and evaluation of glibenclamide solid dispersion using different methods. **Global journal of pharmacology**, v. 8, n. 4, p. 551-556, 2014.

DICKINSON, R. G.; RAYMOND, A. L. The crystal structure of hexamethylene-tetramine. **Journal of the american chemical society**, v. 45, n. 1, p. 22-29, 1923.

DINNEBIER, R. E.; BILLINGE, S. J. **Powder diffraction: theory and practice**. Royal society of chemistry, 2008. ISBN 0854042318.

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.

DONG, Y.-D.; BOYD, B. J. Applications of X-ray scattering in pharmaceutical science. **International journal of pharmaceutics**, v. 417, n. 1, p. 101-111, 2011.

EDDLESTON, M. D.; BITHELL, E. G.; JONES, W. Transmission electron microscopy of pharmaceutical materials. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 9, p. 4072-4083, 2010.

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-MASSIK, M.; DARWISH, I.; HASSAN, E.; EL-KHORDAGUI, L. Development of a dissolution medium for glibenclamide. **International journal of pharmaceutics**, v. 140, n. 1, p. 69-76, 1996.

ELBAGERMA, M. A.; EDWARDS, H. G. M.; MUNSHI, T.; HARGREAVES, M. D.; MATOUSEK, P.; SCOWEN, I. J. 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.

ELBAGERMA, M. A.; EDWARDS, H. G. M.; MUNSHI, T.; SCOWEN, I. J. Identification of a new co-crystal of salicylic acid and benzamide of pharmaceutical relevance. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 397, n. 1, p. 137-146, 2010.

_____. Identification of a new cocrystal of citric acid and paracetamol of pharmaceutical relevance. **Crystal engineering communication**, v. 13, n. 6, p. 1877-1884, 2011.

ELDER, D. P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 88-100, 2013.

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.

ESHTIAGH-HOSSEINI, H.; AGHABOZORG, H.; MIRZAEI, M.; BEYRAMABADI, S.; ESHGHI, H.; MORSALI, A.; SHOKROLLAHI, A.; AGHAEI, R. Hydrothermal synthesis, experimental and theoretical characterization of a novel cocrystal compound in the 2: 1 stoichiometric ratio containing 6-methyluracil and dipicolinic acid. **Spectrochimica acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 78, n. 5, p. 1392-1396, 2011.

ETTER, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. **Accounts of chemical research**, v. 23, n. 4, p. 120-126, 1990.

_____. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry. **The journal of physical chemistry**, v. 95, n. 12, p. 4601-4610, 1991.

ETTER, M. C.; BAURES, P. W. Triphenylphosphine oxide as a crystallization aid. **Journal of the american chemical society**, v. 110, n. 2, p. 639-640, 1988.

ETTER, M. C.; FRANKENBACH, G. M. Hydrogen-bond directed cocrystallization as a tool for designing acentric organic solids. **Chemistry of materials**, v. 1, n. 1, p. 10-12, 1989.

ETTER, M. C.; MACDONALD, J. C.; BERNSTEIN, J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta crystallographica section b: Structural science**, v. 46, n. 2, p. 256-262, 1990.

ETTER, M. C.; REUTZEL, S. M. Hydrogen bond directed cocrystallization and molecular recognition properties of acyclic imides. **Journal of the american chemical society**, v. 113, n. 7, p. 2586-2598, 1991.

ETTER, M. C.; URBANCZYK-LIPKOWSKA, Z.; ZIA-EBRAHIMI, M.; PANUNTO, T. W. Hydrogen bond-directed cocrystallization and molecular recognition properties of diarylureas. **Journal of the american chemical society**, v. 112, n. 23, p. 8415-8426, 1990.

FABIAN, L. Cambridge Structural Database analysis of molecular complementarity in cocrystals. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 3, p. 1436-1443, 2009.

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

FAYOS, J. Molecular crystal prediction approach by molecular similarity: data mining on molecular aggregation predictors and crystal descriptors. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 7, p. 3142-3153, 2009.

FERNANDES, R. D. S.; COSTA, F. S. L.; VALDERRAMA, P.; MARÇO, P. H.; DE LIMA, K. M. G. Non-destructive detection of adulterated tablets of glibenclamide using NIR and

solid-phase fluorescence spectroscopy and chemometric methods. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 66, p. 85-90, 2012.

FERRARO, J. R. **Introductory raman spectroscopy**. Academic press. 2nd ed. An imprint of Elsevier Science, 2003. ISBN 0080509126.

FERREIRA, F. F.; ANTONIO, S. G.; ROSA, P. C. P.; PAIVA-SANTOS, C. D. O. Crystal structure determination of mebendazole form A using high-resolution synchrotron x-ray powder diffraction data. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 4, p. 1734-1744, 2010.

FIFIELD, F. W.; KEALEY, D. **Principles and practice of analytical chemistry**. Blackie academic & professional, 1995. ISBN 0751402265.

FLEISCHMAN, S. G.; KUDUVA, S. S.; MCMAHON, J. A.; MOULTON, B.; BAILEY WALSH, R. D.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. **Crystal growth & design**, v. 3, n. 6, p. 909-919, 2003.

FLYNN, J. H. Thermal analysis kinetics—past, present and future. **Thermochimica acta**, v. 203, p. 519-526, 1992.

FORD, J. L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications**. Halsted Press, 1989. ISBN 0745803466.

FRISCH, Æ.; FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W. **Gaussian 03 User's Reference**. Gaussian, Incorporated, 2003. ISBN 0972718702.

FRIŠČIĆ, T. New opportunities for materials synthesis using mechanochemistry. **Journal of materials chemistry**, v. 20, n. 36, p. 7599-7605, 2010.

_____. Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal–organic frameworks. **Chemical society reviews**, v. 41, n. 9, p. 3493-3510, 2012.

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 communication**, v. 11, n. 3, p. 418-426, 2009.

FRIŠČIĆ, T.; FÁBIÁN, L.; BURLEY, J. C.; JONES, W.; MOTHERWELL, W. S. Exploring cocrystal–cocrystal reactivity via liquid-assisted grinding: the assembling of racemic and dismantling of enantiomeric cocrystals. **Chemical communications**, n. 48, p. 5009-5011, 2006.

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

_____. Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: an update. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1547-1559, 2010.

FRONTERA, A.; GAMEZ, P.; MASCAL, M.; MOOIBROEK, T. J.; REEDIJK, J. Putting anion- π interactions into perspective. **Angewandte chemie international edition**, v. 50, n. 41, p. 9564-9583, 2011.

GALEK, P. T.; FABIAN, L.; MOTHERWELL, W. S.; ALLEN, F. H.; FEEDER, N. Knowledge-based model of hydrogen-bonding propensity in organic crystals. **Acta crystallographica section b: Structural science**, v. 63, n. 5, p. 768-782, 2007.

GANESH, M.; JEON, U. J.; UBaidULLA, U.; HEMALATHA, P.; SARAVANAKUMAR, A.; PENG, M. M.; JANG, H. T. Chitosan cocrystals embedded alginate beads for enhancing the solubility and bioavailability of aceclofenac. **International journal of biological macromolecules**, v. 74, p. 310-317, 2015.

GARDNER, C. R.; ALMARSSON, O.; CHEN, H.; MORISSETTE, S.; PETERSON, M.; ZHANG, Z.; WANG, S.; LEMMO, A.; GONZALEZ-ZUGASTI, J.; MONAGLE, J. Application of high throughput technologies to drug substance and drug product development. **Computers & chemical engineering**, v. 28, n. 6, p. 943-953, 2004.

GHOSH, L.; THAKUR, R.; SHARMA, P.; GHOSH, N.; GUPTA, B. Development and evaluation of an ideal formulation of glibenclamide by solid dispersion techniques. **Bollettino chimico farmaceutico**, v. 137, n. 1, p. 26-29, 1998.

GIOLITO, I. Desenvolvimento, classificação e aplicações dos métodos termoanalíticos. **Revista de química industrial**, p. 12-20, 1988.

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

_____. 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.

_____. 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.

_____. 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.

_____. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335-357, 2002a.

_____. Thermal analysis of drugs and drug products. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, v. 3, 2002b.

_____. 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. **Pharmaceutical Cocrystal Eutectic Analysis: Study of Thermodynamic Stability, Solubility, and Phase Behavior**. 2010. The University of Michigan

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

GORDON, S. Differential thermal analysis. **Journal of chemical education**, v. 40, n. 2, p. A87, 1963.

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.

GRANT, D. J. Theory and origin of polymorphism. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, v. 95, p. 1-33, 1999.

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

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.

HABGOOD, M.; LANCASTER, R. W.; GATESHKI, M.; KENWRIGHT, A. M. The amorphous form of salicylsalicylic acid: experimental characterization and computational predictability. **Crystal growth & design**, v. 13, n. 4, p. 1771-1779, 2013.

HAINES, P. J. **Thermal methods of analysis: principles, applications and problems**. Springer Science & Business Media, 2012. ISBN 9401113246.

HALASZ, I.; PUŠKARIĆ, A.; KIMBER, S. A.; BELDON, P. J.; BELENGUER, A. M.; ADAMS, F.; HONKIMÄKI, V.; DINNEBIER, R. E.; PATEL, B.; JONES, W. Real-time in situ powder X-ray diffraction monitoring of mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystals. **Angewandte chemie**, v. 125, n. 44, p. 11752-11755, 2013.

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

HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. **Pharmaceutical research**, v. 11, n. 4, p. 471-477, 1994.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. [tradução da 10ª edição original, Carla de Mello Vorsatz *et al.*] Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. ISBN 85-86804-28-2.

HASSAN, M.; SHEIKH, S. M.; SALLAM, E.; AL-HINDAWI, M. Preparation and characterization of a new polymorphic form and a solvate of glibenclamide. **Acta pharmaceutica Hungarica**, v. 67, n. 2-3, p. 81-88, 1996.

HASSAN, M. A.; NAJIB, N. M.; SULEIMAN, M. S. Characterization of glibenclamide glassy state. **International journal of pharmaceutics**, v. 67, n. 2, p. 131-137, 1991.

HAWARE, R. V.; WRIGHT, P. R.; MORRIS, K. R.; HAMAD, M. L. Data fusion of Fourier transform infrared spectra and powder X-ray diffraction patterns for pharmaceutical mixtures. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 56, n. 5, p. 944-949, 2011.

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.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental**. 6ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2009. 1056p ISBN 978-85-7780-460-3.

HOOGSTEN, K. The structure of crystals containing a hydrogen-bonded complex of 1-methylthymine and 9-methyladenine. **Acta crystallographica**, v. 12, n. 10, p. 822-823, 1959.

_____. The crystal and molecular structure of a hydrogen-bonded complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine. **Acta crystallographica**, v. 16, n. 9, p. 907-916, 1963.

IDKAIDEK, N. M. Interplay of biopharmaceutics, biopharmaceutics drug disposition and salivary excretion classification systems. **Saudi pharmaceutical journal**, v. 22, n. 1, p. 79-81, 2014.

IONASHIRO, M. **Giolito: Fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial**. 2005. 80

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

ISSA, N.; KARAMERTZANIS, P. G.; WELCH, G. W.; PRICE, S. L. Can the formation of pharmaceutical cocrystals be computationally predicted? I. Comparison of lattice energies. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 1, p. 442-453, 2008.

JACKSON, C. L.; OENSLAGER, G. Über die Constitution des Phenochinons. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 28, n. 2, p. 1614-1617, 1895.

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

JAIN, A.; YALKOWSKY, S. H. Estimation of melting points of organic compounds-II. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 95, n. 12, p. 2562-2618, 2006.

JAIN, A.; YANG, G.; YALKOWSKY, S. H. Estimation of melting points of organic compounds. **Industrial & engineering chemistry research**, v. 43, n. 23, p. 7618-7621, 2004.

JAIN, H.; KHOMANE, K. S.; BANSAL, A. K. Implication of microstructure on the mechanical behaviour of an aspirin–paracetamol eutectic mixture. **Crystal engineering communication**, v. 16, n. 36, p. 8471-8478, 2014.

JAMES, S. L.; ADAMS, C. J.; BOLM, C.; BRAGA, D.; COLLIER, P.; FRIŠČIĆ, T.; GREPIONI, F.; HARRIS, K. D.; HYETT, G.; JONES, W. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. **Chemical society reviews**, v. 41, n. 1, p. 413-447, 2012.

JANSSENS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 61, n. 12, p. 1571-1586, 2009.

JAYASANKAR, A.; GOOD, D. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Mechanisms by which moisture generates cocrystals. **Molecular pharmaceuticals**, v. 4, n. 3, p. 360-372, 2007.

JEFFREY, G. A.; JEFFREY, G. A. **An introduction to hydrogen bonding**. Oxford university press New York, 1997.

JENNINGS, T. A. **Lyophilization: introduction and basic principles**. CrC Press, 1999. ISBN 1574910817.

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.; FRIŠČIĆ, 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.

KARKI, S.; FRIŠČIĆ, T.; FÁBIÁN, L.; JONES, W. New solid forms of artemisinin obtained through cocrystallisation. **Crystal engineering communication**, v. 12, n. 12, p. 4038-4041, 2010.

KARKI, S.; FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. Control and interconversion of cocrystal stoichiometry in grinding: stepwise mechanism for the formation of a hydrogen-bonded cocrystal. **Crystal engineering communication**, v. 11, n. 3, p. 470-481, 2009.

KARKI, S.; FRIŠČIĆ, T.; JONES, W.; MOTHERWELL, W. S. Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid-assisted grinding. **Molecular pharmaceuticals**, v. 4, n. 3, p. 347-354, 2007.

KASIM, N. A.; WHITEHOUSE, M.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; LENNERNÄS, H.; HUSSAIN, A. S.; JUNGINGER, H. E.; STAVCHANSKY, S. A.;

MIDHA, K. K.; SHAH, V. P. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. **Molecular pharmaceutics**, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004.

KAUPP, G. Mechanochemistry: the varied applications of mechanical bond-breaking. **Crystal engineering communication**, v. 11, n. 3, p. 388-403, 2009.

KAVURU, P.; ABOARAYES, D.; ARORA, K. K.; CLARKE, H. D.; KENNEDY, A.; MARSHALL, L.; ONG, T. T.; PERMAN, J.; PUJARI, T.; WOJTAS, Ł. Hierarchy of supramolecular synthons: persistent hydrogen bonds between carboxylates and weakly acidic hydroxyl moieties in cocrystals of zwitterions. **Crystal growth & design**, v. 10, n. 8, p. 3568-3584, 2010.

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.

KELLY, A.; GOUGH, T.; DHUMAL, R.; HALSEY, S.; PARADKAR, A. Monitoring ibuprofen–nicotinamide cocrystal formation during solvent free continuous cocrystallization (SFCC) using near infrared spectroscopy as a PAT tool. **International journal of pharmaceutics**, v. 426, n. 1, p. 15-20, 2012.

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

KHANKARI, R. K.; GRANT, D. J. Pharmaceutical hydrates. **Thermochimica acta**, v. 248, p. 61-79, 1995.

KITAIGORODSKY, A. I. **Mixed crystals**. Springer-Verlag: Berlin, 1984. ISBN 364281672X.

KLIMOVA, K.; LEITNER, J. DSC study and phase diagrams calculation of binary systems of paracetamol. **Thermochimica Acta**, v. 550, p. 59-64, 2012.

KLUG, H. P. A.; LEROY, E. X-ray diffraction procedures, for polycrystalline and amorphous materials. **Wiley interscience publication**, 1974.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C.; HOLTHAUSEN, M. C. **A chemist's guide to density functional theory**. Wiley-Vch Weinheim, 2001.

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, p. 52-59, 2010.

KOROTKOVA, E. I.; KRATOCHVÍL, B. Pharmaceutical cocrystals. **Procedia chemistry**, v. 10, p. 473-476, 2014.

KRAWITZ, A. D. Introduction to diffraction in materials science and engineering. **Introduction to Diffraction in Materials Science and Engineering - Wiley-VCH**, v. 1, p. pp. 424, 2001.

KU, M. S. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. **The american association of pharmaceutical scientists journal**, v. 10, n. 1, p. 208-212, 2008.

KURODA, R.; YOSHIDA, J.; NAKAMURA, A.; NISHIKIORI, S.-I. Annealing assisted mechanochemical syntheses of transition-metal coordination compounds and co-crystal formation. **Crystal engineering communication**, v. 11, n. 3, p. 427-432, 2009.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L.; PINTO, J. F.; FERNANDES, A. I. H. D. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2001. ISBN 9723109085.

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.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical review B**, v. 37, n. 2, p. 785, 1988.

LEE, E. H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 9, n. 4, p. 163-175, 2014.

LEMMERER, A.; ESTERHUYSEN, C.; BERNSTEIN, J. Synthesis, characterization, and molecular modeling of a pharmaceutical co-crystal:(2-chloro-4-nitrobenzoic acid):(nicotinamide). **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 9, p. 4054-4071, 2010.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 57, n. 3, p. 273-285, 2005.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47-60, 2000.

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.

LI, H.; KIANG, Y.-H.; JONA, J. Multiple approaches to pharmaceutical polymorphism investigation—A case study. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 38, n. 5, p. 426-432, 2009.

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.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the

biopharmaceutics classification system. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265-278, 2004.

LING, A. R.; BAKER, J. L. XCVI.—Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone. **Journal of the chemical society, transactions**, v. 63, p. 1314-1327, 1893.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 3-12, 2000.

LONG, D. A. **The Raman effect: a unified treatment of the theory of Raman scattering by molecules**. John Wiley & Sons Ltd. 1rd ed (November 12, 2001), 2002. ISBN 0-470-84576-7 (Electronic).

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 communication**, v. 10, n. 6, p. 665-668, 2008.

LU, J. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. **African journal of pharmacy and pharmacology** v. 6, p. 581-91, 2012.

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

MACEDO, R.; DO NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 67, n. 2, p. 483-489, 2002.

MACHADO, L.; MATOS, J. D. R. Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial. **Técnicas de caracterização de polímeros. São Paulo: Artliber**, p. 229-261, 2004.

MACKENZIE, R. **Differential thermal analysis**. Academic Press, 1970. ISBN 0124644015.

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

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, 2013.

MAHESHWARI, C.; JAYASANKAR, A.; KHAN, N. A.; AMIDON, G. E.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Factors that influence the spontaneous formation of pharmaceutical cocrystals by simply mixing solid reactants. **Crystal engineering communication**, v. 11, n. 3, p. 493-500, 2009.

MAHLER, H. The use of amine buffers in studies with enzymes. **Annals of the new york academy of sciences**, v. 92, n. 2, p. 426-439, 1961.

MATHKAR, S.; KUMAR, S.; BYSTOL, A.; OLAWOORE, K.; MIN, D.; MARKOVICH, R.; RUSTUM, A. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 49, n. 3, p. 627-631, 2009.

MATHOT, V. B.; BENOIST, L.; BERGHMANS, H. **Calorimetry and thermal analysis of polymers**. Hanser Munich, 1994. ISBN 3446175113.

MATSUDA, H.; OSAKI, K.; NITTA, I. Crystal structure of quinhydrone, C₁₂ H₁₀ O₄. **Bulletin of the chemical society of Japan**, v. 31, n. 5, p. 611-620, 1958.

MATSUI, R.; KIYOTA, Y.; NAKASHIMA, M.; KANAYAMA, T. **Antidiabetic external skin application composition**: Google Patents 2001.

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

MEANWELL, N. A. The emerging utility of co-crystals in drug discovery and development. **Annual reports in medicinal chemistry**, v. 43, p. 373-404, 2008.

MEDEIROS, A. C.; DE MEDEIROS, I. A.; MACÊDO, R. O. Thermal studies of Albizia inopinata crude extract in the presence of cyclodextrin and Aerosil® by TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochimica acta**, v. 392, p. 93-98, 2002.

MENCZEL, J. D.; PRIME, R. B. **Thermal analysis of polymers: fundamentals and applications**. John Wiley & Sons, 2014. ISBN 1118995996.

MERCK-INDEX. The MERCK INDEX* Online. **Whitehouse Station (NJ): Merck & Co**, 2016. Disponível em: < <https://www.rsc.org/Merck-Index/> >. Acesso em: 23/02/2016.

METRANGOLO, P.; RESNATI, G.; PILATI, T.; BIELLA, S. **Halogen bonding in crystal engineering**. Springer, 2008. ISBN 3540743294.

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, S.; TOCHER, D. A.; PRICE, S. L. Computational prediction of salt and cocrystal structures—Does a proton position matter? **International journal of pharmaceuticals**, v. 418, n. 2, p. 187-198, 2011.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. Editora Livraria da Física, 2007. ISBN 858832587X.

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.

MOSER, C.; HAVERMEYER, F. Ultra-narrow-band tunable laserline notch filter. **Applied physics B**, v. 95, n. 3, p. 597-601, 2009.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. D. **Análise térmica de materiais**. São Paulo: Artliber Editora Ltda, 2009. ISBN 978-85-88098-49-7.

MULLIN, J. W. **Crystallization**. 4th. Butterworth-Heinemann, 2001. ISBN 9780080530116.

MUSUMECI, D.; HUNTER, C. A.; PROHENS, R.; SCUDERI, S.; MCCABE, J. F. Virtual cocrystal screening. **Chemical science**, v. 2, n. 5, p. 883-890, 2011.

NAKACH, M.; AUTHELIN, J.-R.; CHAMAYOU, A.; DODDS, J. Comparison of various milling technologies for grinding pharmaceutical powders. **International journal of mineral processing**, v. 74, p. S173-S181, 2004.

NANJWADE, V. K.; MANVI, F. V.; NANJWADE, B. K.; MASTE, M. M. New trends in the co-crystallization of active pharmaceutical ingredients. **Journal of applied pharmaceutical science**, v. 1, n. 8, p. 01-05, 2011.

NASSU, R. T. **Estudo do comportamento termico de oleos e gorduras por calorimetria de varredura diferencial:(DSC)**. 1994. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Engenharia de Alimentos

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.

NEHM, S. J.; RODRÍGUEZ-SPONG, B.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Phase solubility diagrams of cocrystals are explained by solubility product and solution complexation. **Crystal growth & design**, v. 6, n. 2, p. 592-600, 2006.

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.

NEUROHR, C.; REVELLI, A.-L.; BILLOT, P.; MARCHIVIE, M.; LECOMTE, S.; LAUGIER, S.; MASSIP, S.; SUBRA-PATERNAULT, P. Naproxen–nicotinamide cocrystals produced by CO₂ antisolvent. **The journal of supercritical fluids**, v. 83, p. 78-85, 2013.

NGUYEN, K. L.; FRIŠČIĆ, T.; DAY, G. M.; GLADDEN, L. F.; JONES, W. Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation. **Nature materials**, v. 6, n. 3, p. 206-209, 2007.

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

O'NEIL, M.; SMITH, A.; HECKELMAN, P.; BUDAVARI, S. **The Merck Index-An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals 13th Edition**. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co: Inc 2001.

OBER, C. A.; GUPTA, R. B. Formation of itraconazole–succinic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization. **The american association of pharmaceutical scientists journal**, v. 13, n. 4, p. 1396-1406, 2012.

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.

OHBA, S.; HOSOMI, H.; ITO, Y. In situ X-ray observation of pedal-like conformational change and dimerization of trans-cinnamamide in cocrystals with phthalic acid. **Journal of the american chemical society**, v. 123, n. 26, p. 6349-6352, 2001.

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 na escola**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; SILVA, D. C. G. M. D. Quality evaluation of pharmaceutical formulations containing hydrochlorothiazide. **Molecules**, v. 19, n. 10, p. 16824-16836, 2014.

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

PADRELA, L.; RODRIGUES, M. A.; TIAGO, J.; VELAGA, S. P.; MATOS, H. A.; DE AZEVEDO, E. G. Tuning physicochemical properties of theophylline by cocrystallization using the supercritical fluid enhanced atomization technique. **The journal of supercritical fluids**, v. 86, p. 129-136, 2014.

PADRELA, L.; RODRIGUES, M. A.; VELAGA, S. P.; FERNANDES, A. C.; MATOS, H. A.; DE AZEVEDO, E. G. Screening for pharmaceutical cocrystals using the supercritical fluid enhanced atomization process. **The journal of supercritical fluids**, v. 53, n. 1, p. 156-164, 2010.

PANAGOPOULOU-KAPLANI, A.; MALAMATARIS, S. Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. **International journal of pharmaceuticals**, v. 195, n. 1, p. 239-246, 2000.

PAPAEFSTATHIOU, G. S.; MACGILLIVRAY, L. R. Discrete versus infinite molecular self-assembly: Control in crystalline hydrogen-bonded assemblies based on resorcinol. **Organic letters**, v. 3, n. 24, p. 3835-3838, 2001.

PARROTT, E. P.; FISCHER, B. M.; GLADDEN, L. F.; ZEITLER, J. A.; JEPSEN, P. U. Terahertz spectroscopy of crystalline and non-crystalline solids. In: (Ed.). **Terahertz Spectroscopy and Imaging**: Springer, 2012. p.191-227. ISBN 3642295630.

PARROTT, E. P.; ZEITLER, J. A.; FRIŠČIĆ, T.; PEPPER, M.; JONES, W.; DAY, G. M.; GLADDEN, L. F. Testing the sensitivity of terahertz spectroscopy to changes in molecular and supramolecular structure: a study of structurally similar cocrystals. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 3, p. 1452-1460, 2009.

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.

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

PERRIN, C. L.; NIELSON, J. B. "Strong" hydrogen bonds in chemistry and biology. **Annual review of physical chemistry**, v. 48, n. 1, p. 511-544, 1997.

PFEIFFER, P. **Organische molekülverbindungen**. F. Enke, 1922.

PORTER III, W. W.; ELIE, S. C.; MATZGER, A. J. Polymorphism in carbamazepine cocrystals. **Crystal growth and design**, v. 8, n. 1, p. 14-16, 2008.

POSNER, T. Über the constitution der phenochinone, thiopheno-quinone und chinhydrone. **Justus liebig annalen chemie**, v. 336, p. 85-167, 1904.

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 communication**, v. 16, n. 42, p. 9930-9938, 2014.

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.

QIAO, N.; WANG, K.; SCHLINDWEIN, W.; DAVIES, A.; LI, M. In situ monitoring of carbamazepine–nicotinamide cocrystal intrinsic dissolution behaviour. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 83, n. 3, p. 415-426, 2013.

RAHMAN, Z.; AGARABI, C.; ZIDAN, A. S.; KHAN, S. R.; KHAN, M. A. Physico-mechanical and stability evaluation of carbamazepine cocrystal with nicotinamide. **The american association of pharmaceutical scientists journal**, v. 12, n. 2, p. 693-704, 2011.

RAI, B. **Molecular modeling for the design of novel performance chemicals and materials**. CRC Press, 2012. ISBN 1439840784.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang and Dale farmacologia**. Churchill Livingstone Elsevier, 2012. ISBN 8535241728.

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

REGEIMBAL, J.; GLEITER, S.; TRUMPOWER, B. L.; YU, C.-A.; DIWAKAR, M.; BALLOU, D. P.; BARDWELL, J. C. Disulfide bond formation involves a quinhydrone-type charge–transfer complex. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 100, n. 24, p. 13779-13784, 2003.

REHDER, S.; SAKMANN, A.; RADES, T.; LEOPOLD, C. S. Thermal degradation of amorphous glibenclamide. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 203-208, 2012.

REMKO, M. Theoretical study of molecular structure, pK a, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some hypoglycemic agents. **Journal of molecular structure: THEOCHEM**, v. 897, n. 1, p. 73-82, 2009.

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.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; MURPHY, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 88, n. 7, p. 651-660, 1999.

RODRIGUEZ, M. S.; LUNA, J.; CARLUCCI, A.; BREGNI, C. Relación de estabilidad termodinámica relativa entre polimorfos de glibenclamida. **Acta farmacéutica bonaerense**, v. 23, n. 2, p. 169-175, 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.

SAAL, C.; BECKER, A. Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 49, n. 4, p. 614-623, 2013.

SAMUELÁ, M.; REGINALD, B. Selective polymorph transformation via solvent-drop grinding. **Chemical communications**, n. 7, p. 880-882, 2005.

SANDER, J. R.; BUČAR, D. K.; HENRY, R. F.; BALTRUSAITIS, J.; ZHANG, G. G.; MACGILLIVRAY, L. R. A red zwitterionic co-crystal of acetaminophen and 2, 4-pyridinedicarboxylic acid. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 9, p. 3676-3683, 2010.

SANGTANI, E.; SAHU, S. K.; THORAT, S. H.; GAWADE, R. L.; JHA, K. K.; MUNSHI, P.; GONNADE, R. G. Furosemide cocrystals with pyridines: An interesting case of color cocrystal polymorphism. **Crystal growth & design**, v. 15, n. 12, p. 5858-5872, 2015.

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.; 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.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.

SARIG, S.; FUCHS, J. Application of thermal analysis to organic chemistry: a review. **Thermochimica acta**, v. 148, p. 325-334, 1989.

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.

SASTRY, S. V.; NYSHADHAM, J. R.; FIX, J. A. Recent technological advances in oral drug delivery—a review. **Pharmaceutical science & technology today**, v. 3, n. 4, p. 138-145, 2000.

SCHARTMAN, R. R. On the thermodynamics of cocrystal formation. **International journal of pharmaceutics**, v. 365, n. 1, p. 77-80, 2009.

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.

SEEFELDT, K.; MILLER, J.; ALVAREZ-NUNEZ, F.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Crystallization pathways and kinetics of carbamazepine-nicotinamide cocrystals from the amorphous state by in situ thermomicroscopy, spectroscopy, and calorimetry studies. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 5, p. 1147-58, May 2007.

SERAJUDDIN, A. T. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 603-616, 2007.

ŠESTÁK, J. Thermal science and analysis. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 113, n. 3, p. 1049-1054, 2013.

ŠESTÁK, J.; HUBÍK, P.; MAREŠ, J. J. Historical roots and development of thermal analysis and calorimetry. In: (Ed.). **Glassy, amorphous and nano-crystalline materials**: Springer, 2011. p.347-370. ISBN 9048128811.

ŠESTÁK, J.; MACKENZIE, R. The fire/heat concept and its journey from prehistoric time into the third millennium. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 64, n. 1, p. 129-147, 2001.

SETTLE, F. A. **Handbook of instrumental techniques for analytical chemistry**. Prentice Hall PTR, 1997. ISBN 0131773380.

SHACKELFORD, J. F. **Introdução à ciência dos materiais para engenheiros**. 6ª Edição, São Paulo, Pearson Prentice Hall. 2008.

SHAKHTSHNEIDER, T.; DANÈDE, F.; CAPET, F.; WILLART, J.; DESCAMPS, M.; MYZ, S.; BOLDYREVA, E.; BOLDYREV, V. Grinding of drugs with pharmaceutical excipients at cryogenic temperatures. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 89, n. 3, p. 699-707, 2007.

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. 9-10, p. 440-446, 2008.

SHATTOCK, T. R.; ARORA, K. K.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. Hierarchy of supramolecular synthons: persistent carboxylic acid... pyridine hydrogen bonds in cocrystals that also contain a hydroxyl moiety. **Crystal growth and design**, v. 8, n. 12, p. 4533-4545, 2008.

SHEIKH, A. Y.; RAHIM, S. A.; HAMMOND, R. B.; ROBERTS, K. J. Scalable solution cocrystallization: case of carbamazepine-nicotinamide I. **Crystal engineering communication**, v. 11, n. 3, p. 501-509, 2009.

SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of crystal growth**, v. 211, n. 1, p. 122-136, 2000.

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.

SHIRAKI, K.; TAKATA, N.; TAKANO, R.; HAYASHI, Y.; TERADA, K. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 11, p. 2581-2592, 2008.

SHOKRI, A.; SCHMIDT, J.; WANG, X.-B.; KASS, S. R. Hydrogen bonded arrays: the power of multiple hydrogen bonds. **Journal of the american chemical society**, v. 134, n. 4, p. 2094-2099, 2012.

SILVA, K.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M.; PASSOS, R.; FARIA, A.; ROLIM NETO, P. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v. 30, n. 2, p. 129-135, 2009.

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

SINHA, P.; UBaidULLA, U.; NAYAK, A. K. Okra (*Hibiscus esculentus*) gum-alginate blend mucoadhesive beads for controlled glibenclamide release. **International journal of biological macromolecules**, v. 72, p. 1069-1075, 2015.

SINITI, M.; JABRANE, S.; LÉTOFFÉ, J. Study of the respective binary phase diagrams of sorbitol with mannitol, maltitol and water. **Thermochimica 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.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A.; GÓMEZ, M. D. C. M. **Principios de análisis instrumental**. McGraw-Hill España., 2001.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M. **Principles of instrumental analysis**. Saunders College Philadelphia, 1980.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R.; GRASSI, M. T. **Fundamentos de química analítica**. Pioneira Thomson Learning, 2006.

SMITH, B. C. **Infrared spectral interpretation: a systematic approach**. CRC press, 1998. ISBN 0849324637.

_____. **Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy**. CRC press, 2011. ISBN 1420069306.

SMITH, G. P.; MCGOVERIN, C. M.; FRASER, S. J.; GORDON, K. C. Raman imaging of drug delivery systems. **Advanced drug delivery reviews**, 2015.

SNIDER, D. A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 391-395, 2004.

SONG, N.-N.; ZHANG, S.-Y.; LIU, C.-X. Overview of factors affecting oral drug absorption. **Asian j drug metab pharmacokinet**, v. 4, n. 3, p. 167-76, 2004.

SOUZA, N.; DE SOUZA, F.; BASÍLIO, I.; MEDEIROS, A.; OLIVEIRA, E.; SANTOS, A.; MACWDO, R.; MACEDO, R. Thermal stability of metronidazole drug and tablets. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 72, n. 2, p. 535-538, 2003.

SOWA, M.; SLEPOKURA, K.; MATCZAK-JON, E. A 1: 1 cocrystal of baicalein with nicotinamide. **Acta crystallographica section C: Crystal structure communications**, v. 68, n. 7, p. o262-o265, 2012.

SOWA, M.; SLEPOKURA, K.; MATCZAK-JON, E. A 1: 2 cocrystal of genistein with isonicotinamide: crystal structure and Hirshfeld surface analysis. **Acta crystallographica section C: Crystal structure communications**, v. 69, n. 11, p. 1267-1272, 2013a.

_____. Cocrystals of fisetin, luteolin and genistein with pyridinecarboxamide cofomers: crystal structures, analysis of intermolecular interactions, spectral and thermal characterization. **CrystEngComm**, v. 15, n. 38, p. 7696-7708, 2013b.

_____. A 1: 1 pharmaceutical cocrystal of myricetin in combination with uncommon piracetam conformer: X-ray single crystal analysis and mechanochemical synthesis. **Journal of molecular structure**, v. 1058, p. 114-121, 2014a.

_____. Solid-state characterization and solubility of a genistein–caffeine cocrystal. **Journal of molecular structure**, v. 1076, p. 80-88, 2014b.

SPRINGUEL, G. R.; NORBERG, B.; ROBEYNS, K.; WOUTERS, J.; LEYSSENS, T. Advances in pharmaceutical co-crystal screening: Effective co-crystal screening through structural resemblance. **Crystal growth & design**, v. 12, n. 1, p. 475-484, 2011.

STAHLY, G. P. A survey of cocrystals reported prior to 2000. **Crystal growth & design**, v. 9, n. 10, p. 4212-4229, 2009.

STANTON, M. K.; TUFEKCIC, S.; MORGAN, C.; BAK, A. Drug substance and former structure property relationships in 15 diverse pharmaceutical co-crystals. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 3, p. 1344-1352, 2009.

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

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L. **Supramolecular chemistry**. John Wiley & Sons, 2013. ISBN 1118681509.

STEINER, T. Unrolling the hydrogen bond properties of C–H··· O interactions. **Chemical communications**, n. 8, p. 727-734, 1997.

_____. The hydrogen bond in the solid state. **Angewandte chemie international edition**, v. 41, n. 1, p. 48-76, 2002.

STEVENS, J. S.; BYARD, S. J.; SCHROEDER, S. L. Salt or co-crystal? determination of protonation state by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 11, p. 4453-4457, 2010.

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

STOUPIN, S. Novel diamond X-ray crystal optics for synchrotrons and X-ray free-electron lasers. **Diamond and related materials**, v. 49, p. 39-47, 2014.

STUART, B. **Infrared spectroscopy**. Wiley online library, 2005. ISBN 0471238961.

SUITCHMEZIAN, V.; JEB, I.; NÄTHER, C. Investigations on the polymorphism and pseudopolymorphism of triamcinolone diacetate. **International journal of pharmaceutics**, v. 323, n. 1, p. 101-109, 2006.

SUITCHMEZIAN, V.; JESS, I.; NÄTHER, C. Investigations on the polymorphism and pseudopolymorphism of the glucocorticoid triamcinolone: new findings for a well-known drug. **Crystal growth & design**, v. 7, n. 1, p. 69-74, 2007.

SULEIMAN, M.; NAJIB, N. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. **International journal of pharmaceutics**, v. 50, n. 2, p. 103-109, 1989.

SUN, A.; LAUHER, J. W.; GOROFF, N. S. Preparation of poly (diiododiacetylene), an ordered conjugated polymer of carbon and iodine. **Science**, v. 312, n. 5776, p. 1030-1034, 2006.

SUNAGAWA, I. **Crystals: growth, morphology, & perfection**. Cambridge University Press, 2005. ISBN 1139444328.

SURESH, K.; MINKOV, V. S.; NAMILA, K. K.; DEREVYANNIKOVA, E.; LOSEV, E.; NANGIA, A.; BOLDYREVA, E. V. Novel synthons in sulfamethizole cocrystals: Structure–property relations and solubility. **Crystal growth & design**, v. 15, n. 7, p. 3498-3510, 2015.

SUROV, A. O.; VORONIN, A. P.; MANIN, A. N.; MANIN, N. G.; KUZMINA, L. G.; CHURAKOV, A. V.; PERLOVICH, G. L. Pharmaceutical cocrystals of diflunisal and diclofenac with theophylline. **Molecular pharmaceutics**, v. 11, n. 10, p. 3707-3715, 2014.

SWIM, H. Amine and other nonbicarbonate buffers in cell culture media*. **Annals of the new york academy of sciences**, v. 92, n. 2, p. 440-445, 1961.

SWINBURNE, A. N.; STEED, J. W. The mechanochemical synthesis of podand anion receptors. **CrystEngComm**, v. 11, n. 3, p. 433-438, 2009.

SZABADVÁRY, F.; BUZÁGH-GERE, É. Historical development of thermoanalytical methods. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 15, n. 2, p. 389-398, 1979.

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.

TAKATA, N.; SHIRAKI, K.; TAKANO, R.; HAYASHI, Y.; TERADA, K. Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization. **Crystal growth and design**, v. 8, n. 8, p. 3032-3037, 2008.

TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, E. N. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. **Angewandte chemie international edition**, v. 45, n. 10, p. 1520-1543, 2006.

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.

THOMPSON, K. C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochimica acta**, v. 355, n. 1, p. 83-87, 2000.

TILBORG, A.; JACQUEMIN, D.; NORBERG, B.; PERPETE, E.; MICHAUX, C.; WOUTERS, J. Structural study of piracetam polymorphs and cocrystals: crystallography redetermination and quantum mechanics calculations. **Acta crystallographica section B: Structural science**, v. 67, n. 6, p. 499-507, 2011.

TIMOFEEVA, T. V.; KUHN, G. H.; NESTEROV, V. V.; NESTEROV, V. N.; FRAZIER, D. O.; PENN, B. G.; ANTIPIN, M. Y. Cocrystal of 1, 1-Dicyano-2-(4-hydroxyphenyl)-ethene with L-Proline and Induced Conformational Polymorphism of 1, 1-Dicyano-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-ethene. **Crystal growth & design**, v. 3, n. 3, p. 383-391, 2003.

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. Pharmaceutical cocrystals: an emerging approach to physical property enhancement. **Mrs bulletin**, v. 31, n. 11, p. 875-879, 2005.

TRASK, A. V.; MOTHERWELL, W. S.; JONES, W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. **Chemical communications**, n. 7, p. 890-891, 2004.

_____. 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.

USP. Pharmacopeia US. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37–NF 32): Chapter 2008.

VAN DE WATERBEEMD, H.; SMITH, D. A.; BEAUMONT, K.; WALKER, D. K. Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics. **Journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 9, p. 1313-1333, 2001.

VARIANKAVAL, N.; WENSLOW, R.; MURRY, J.; HARTMAN, R.; HELMY, R.; KWONG, E.; CLAS, S.-D.; DALTON, C.; SANTOS, I. Preparation and solid-state characterization of nonstoichiometric cocrystals of a phosphodiesterase-IV inhibitor and L-tartaric acid. **Crystal growth & design**, v. 6, n. 3, p. 690-700, 2006.

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. Crystalline solids. **Advanced drug delivery reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.

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.

VOGT, F. G.; CLAWSON, J. S.; STROHMEIER, M.; EDWARDS, A. J.; PHAM, T. N.; WATSON, S. A. Solid-state NMR analysis of organic cocrystals and complexes. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 2, p. 921-937, 2008.

WALSH, P. J.; LI, H.; DE PARRODI, C. A. A green chemistry approach to asymmetric catalysis: solvent-free and highly concentrated reactions. **Chemical reviews**, v. 107, n. 6, p. 2503-2545, 2007.

WANG, J.-R.; YE, C.; MEI, X. Structural and physicochemical aspects of hydrochlorothiazide co-crystals. **Crystal engineering communication**, v. 16, n. 30, p. 6996-7003, 2014.

WARRINGTON, S.; CHARLESLEY, E. **Thermal analysis: techniques and applications**. Royal society of chemistry, 1992. ISBN 0851863752.

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.

WEI, H.; DALTON, C.; DI MASO, M.; KANFER, I.; LÖBENBERG, R. Physicochemical characterization of five glyburide powders: a BCS based approach to predict oral absorption. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 69, n. 3, p. 1046-1056, 2008.

WELZEL, U.; LIGOT, J.; LAMPARTER, P.; VERMEULEN, A.; MITTEMEIJER, E. Stress analysis of polycrystalline thin films and surface regions by X-ray diffraction. **Journal of applied crystallography**, v. 38, n. 1, p. 1-29, 2005.

WENDLANDT, W. **Thermal methods of analysis**. Wiley-Interscience. New York, 1974. ISBN 047193366X.

_____. Thermoelectrometry. A review of recent thermal analysis applications. **Thermochimica acta**, v. 73, n. 1, p. 89-100, 1984.

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 and design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009.

WILLART, J.; DESCAMPS, M. Solid state amorphization of pharmaceuticals. **Molecular pharmaceutics**, v. 5, n. 6, p. 905-920, 2008.

WILLSTÄTTER, R.; PICCARD, J. Über die Farbsalze von Wurster. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 41, n. 1, p. 1458-1475, 1908.

WÖHLER, F. Untersuchungen über das Chinon. **Justus liebig's annalen der chemie**, v. 51, n. 2, p. 145-163, 1844.

WOOLFSON, M. M.; HAI-FU, F. **Physical and non-physical methods of solving crystal structures**. Cambridge University Press, 2005. ISBN 0521019389.

WORKMAN JR, J.; WEYER, L. **Practical guide to interpretive near-infrared spectroscopy**. CRC press, 2007. ISBN 1420018310.

WU, C.-Y.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical research**, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.

XIE, Y.; TAO, W.; MORRISON, H.; CHIU, R.; JONA, J.; FANG, J.; CAUCHON, N. Quantitative determination of solid-state forms of a pharmaceutical development compound

in drug substance and tablets. **International journal of pharmaceutics**, v. 362, n. 1, p. 29-36, 2008.

YALKOWSKY, S. H. Estimation of entropies of fusion of organic compounds. **Industrial & engineering chemistry fundamentals**, v. 18, n. 2, p. 108-111, 1979.

YAMASHITA, H.; HIRAKURA, Y.; YUDA, M.; TERAMURA, T.; TERADA, K. Detection of cocrystal formation based on binary phase diagrams using thermal analysis. **Pharmaceutical research**, v. 30, n. 1, p. 70-80, 2013.

YAN, D.; BUČAR, D. K.; DELORI, A.; PATEL, B.; LLOYD, G. O.; JONES, W.; DUAN, X. Ultrasound-assisted construction of halogen-bonded nanosized cocrystals that exhibit thermosensitive luminescence. **Chemistry-A european journal**, v. 19, n. 25, p. 8213-8219, 2013.

YAZDANIAN, M.; BRIGGS, K.; JANKOVSKY, C.; HAWI, A. The “high solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs. **Pharmaceutical research**, v. 21, n. 2, p. 293-299, 2004.

YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical science & technology today**, v. 1, n. 3, p. 118-127, 1998.

ZHANG, G.-C.; LIN, H.-L.; LIN, S.-Y. Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 66, p. 162-169, 2012.

ZHANG, H.; GUO, C.; WANG, X.; XU, J.; HE, X.; LIU, Y.; LIU, X.; HUANG, H.; SUN, J. Five energetic cocrystals of BTF by intermolecular hydrogen bond and π -stacking interactions. **Crystal growth & design**, v. 13, n. 2, p. 679-687, 2013.

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.