



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



RAYCHIMAM DOUGLAS SANTANA BEZERRA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA
DISPERSÃO SÓLIDA DE DAPSONA UTILIZANDO O
ÁCIDO OXÁLICO COMO COFORMADOR**

Imperatriz - MA

2019

RAYCHIMAM DOUGLAS SANTANA BEZERRA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA
DISPERSÃO SÓLIDA DE DAPSONA UTILIZANDO O
ÁCIDO OXÁLICO COMO COFORMADOR**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos 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

Imperatriz - MA

2019

RAYCHIMAM DOUGLAS SANTANA BEZERRA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA
DISPERSÃO SÓLIDA DE DAPSONA UTILIZANDO O
ÁCIDO OXÁLICO COMO COFORMADOR**

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

Apresentado em: 28/06/2019

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Gilbert Bannach
Universidade Estadual Paulista - UNESP

A Deus, que até aqui me sustentou.

Aos meus pais, Francisco e Aparecida e minha irmã Nara pelo apoio e o imenso amor.

*À Monica Sá, Leonardo Rodrigues, João Gomes, Gleison Lopes, Ingryd Freitas,
Carlana Rodrigues, Jaqueline Lima e Gabriela Saldanha por serem mais que amigos.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir a vida me proporcionando força e coragem a cada dia, sendo minha fonte inesgotável de inspiração e renovação. Sem Ti nada seria possível!

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pela confiança, compromisso e paciência culminando numa excelente orientação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais pela partilha de conhecimento, fundamentais em minha jornada acadêmica, sendo exemplos de profissionais.

Ao Laboratorial de Difração de Raios X, LDRX, UFMA – Imperatriz pela realização das análises de difração de raios X.

Ao Prof. Dr. Clenilton Costa dos Santos, UFMA – São Luís, pela disponibilidade na realização das análises de Raman.

Aos meus pais, Francisco de Lima Bezerra e Maria Aparecida de Santana Bezerra pelos ensinamentos, apoio e confiança, por primarem minha educação, estarem ao meu lado mostrando o melhor caminho e por compreenderem o longo tempo fora de casa.

A minha irmã, Nara Rayanne Santana Bezerra, que sempre esteve disponível em ajudar, pelo grande carinho e incentivo, sendo meu exemplo de força e perseverança.

Aos colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma. Em especial a Luís Henrique, Marcus Lima e Monica Sá que contribuíram de forma direta e indireta no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas de turma, Emanuela Fabricio, Floriano Guimaraes, Larissa Ellen, Otávio Candido e Ronaldo Andrade pelos momentos de estudo e descontração, de forma especial a João Gomes pelo companheirismo, encorajamento, apoio e forte amizade.

A Mônica Sá e Leonardo Sobreira pelos valorosos ensinamentos de vida, pelo carinho, apoio e confiança, por cada dia que me encorajaram e se alegraram junto a mim.

A CAPES e FAPEMA pelo apoio financeiro, permitindo minha permanência no mestrado.

A todos, que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Me destes tantas coisas senhor, dá-me mais uma: um coração grato.

(S. Tomaz Aquino)

RESUMO

A dapsona (DPS) é um antibiótico oral utilizado no tratamento de doenças causadas por micobactérias, tais como a tuberculose e a hanseníase. Ela pertence à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico por apresentar baixa hidrossolubilidade. Tal fato contribui para a redução da sua biodisponibilidade e da sua eficácia terapêutica. A síntese de novas dispersões sólidas de fármacos, tais como os co-amorfos, tem sido uma alternativa altamente viável para melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos, como o aumento da hidrossolubilidade. Deste modo, este trabalho teve como objetivo a obtenção e a caracterização de um novo co-amorfo de DPS utilizando o ácido oxálico (OXA) como coformador. Esta dispersão sólida foi obtida utilizando a evaporação lenta do solvente. Para tanto, foram pesadas massas de DPS e de OXA de modo a obter uma mistura binária na proporção molar de 1,0:1,5. Esta mistura foi solubilizada em 20 mL metanol e a solução deixada em repouso a 40 ± 1 °C até a evaporação completa do solvente (cerca de três dias). Para fins de comparação, os compostos de partida (DPS e OXA) foram individualmente recristalizados pelo mesmo processo de obtenção do co-amorfo. A estequiometria de interação entre DPS e OXA foi também investigada a partir da preparação de suas misturas binárias em diferentes razões molares. Posteriormente, os compostos de partida, suas misturas binárias e o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) foram caracterizados por Difração de Raios X pelo Método do Pó (PXRD), espectroscópica no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e por Espectroscopia Raman, Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Também foram realizados estudos de estabilidade da fase amorfa por DRXP e de solubilidade. Os resultados obtidos por DRXP confirmaram a formação de um material amorfo para a DPS-OXA (1,0:1,5) e apresentou-se estável na forma amorfa por pelo menos 150 dias. O espectro de FTIR colhido para o co-amorfo apresentou deslocamento de bandas referentes as vibrações do grupo sulfonil e do grupamento amina encontrados na DPS para maiores números de onda, e também redução na intensidade das vibrações do (-OH) presentes no grupo carboxílico do OXA, tais modificações indicam a interação por meio desses grupos na formação do co-amorfo. Os resultados obtidos por Espectroscopia Raman mostraram o desaparecimento de bandas dos modos vibracionais de rede, uma vez que o novo material de natureza amorfa é desprovido de rede cristalina, nota-se a ausência do estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ do grupo carboxílico do OXA e deslocamento da banda referente ao grupo sulfonil, $\nu_s(\text{SO}_2)$ da DPS, indicando a atuação destes grupos na interação entre a DPS e o OXA na formação do co-amorfo. As curvas TG/DTG-DTA para o material obtido neste estudo consta com a ausência de evento de fusão além de qualquer outro evento apresentado pelos compostos DPS e OXA. A curva DSC registrou temperatura de transição vítrea em 73 °C. O teste de dissolução mostrou que a DPS presente no co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) é 5,4 vezes mais solúvel que o fármaco puro. Desta forma, os resultados presentes neste estudo confirmaram a formação do co-amorfo inédito de DPS utilizando OXA como coformador na proporção molar 1,0:1,5. Este novo material dispõe de características promissoras, como boa estabilidade e maior solubilidade, requisitos que podem proporcionar à DPS maior biodisponibilidade podendo assim aumentar a sua eficácia terapêutica contribuindo para redução dos efeitos colaterais deste fármaco no tratamento da hanseníase.

Palavras chave: Obtenção, Caracterização, Dapsona, Ácido Oxálico, Co-amorfo.

ABSTRACT

Dapsone (DPS) is an oral antibiotic used to treat diseases caused by mycobacteria, such as tuberculosis and leprosy. It belongs to Class II of the Biopharmaceutical Classification System because it has low water solubility. This fact contributes to the reduction of its bioavailability and its therapeutic efficacy. Synthesis of novel solid drug dispersions, such as co-amorphous, has been a highly feasible alternative for improving the physico-chemical properties of drugs, such as increased water solubility. Thus, this work aimed to obtain and characterize a new DPS co-amorphous using oxalic acid (OXA) as a coforming agent. This solid dispersion was obtained using slow evaporation of the solvent. For this purpose, masses of DPS and OXA were weighed in order to obtain a binary mixture in the molar ratio of 1.0:1.5. This mixture was solubilized in 20 mL methanol and the solution allowed to stand at 40 ± 1 °C until complete evaporation of the solvent (about three days). For comparison purposes, the starting compounds (DPS and OXA) were individually recrystallized by the same method of obtaining the co-amorphous. The interaction stoichiometry between DPS and OXA was also investigated from the preparation of their binary mixtures in different molar ratios. Subsequently, the starting compounds, their binary mixtures and the co-amorphous DPS-OXA (1.0:1.5) were characterized by Powder X-ray Diffraction (PXRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Raman Spectroscopy, Thermogravimetry, Derivative Thermogravimetry and Differential Thermal Analysis (TG / DTG-DTA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). Stability studies of the amorphous phase by DRXP and solubility were also performed. The results obtained by DRXP confirmed the formation of an amorphous material for DPS-OXA (1.0:1.5) and was stable for at least 150 days. FTIR spectrum harvested for the co-amorphous showed bands displacement related to the sulfonyl group and amine group vibrations found in the DPS for higher wave numbers, and also a reduction in the intensity of the (–OH) vibrations present in the carboxyl group of the OXA.rec, such modifications indicate the interaction by means of such groups in the formation of the co-amorphous. Results by Raman Spectroscopy showed the disappearance of bands of the network vibrational modes, since the new amorphous material is devoid of crystalline lattice, we can observe the absence of the $\nu(\text{C}=\text{O})$ stretch of the carboxyl group of OXA and displacement of the band corresponding to the sulphonyl group, $\nu_s(\text{SO}_2)$ of DPS, indicating the performance of these groups in the interaction between DPS and OXA in the formation of co-amorphous. TG / DTG-DTA curves for the material obtained in this study show the absence of a fusion event in addition to any other event presented by DPS and OXA compounds. DSC curve recorded a glass transition temperature of 73 °C. Dissolution test showed that the DPS present in the co-amorphous DPS-OXA (1.0:1.5) is 5.4 times more soluble than the pure drug. Thus, the results present in this study confirmed the formation of unpublished co-amorphous DPS using OXA as a co-formulator in the 1.0:1.5 molar ratio. This new material has promising features such as good stability and greater solubility, requirements that can give DPS greater bioavailability by increasing its therapeutic efficacy by reducing the side effects of this drug in the treatment of leprosy.

Keyword: Obtainment, Characterization, Dapsone, Oxalic Acid, Co-amorphous.

TRABALHOS APRESENTADOS E ACEITOS EM EVENTOS CIÊNCITIFICOS

- **BEZERRA, R. D. S.**; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COCRISTAL DE DAPSONA UTILIZANDO O ÁCIDO PARA-AMINOBENZÓICO COMO COFORMADOR. In: 23º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (23 CBECIMAT), Foz do Iguaçu – PR, 2018.
- **BEZERRA, R. D. S.**; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. STRUCTURAL AND THERMAL CHARACTERIZATION OF A NEW CO-AMORPHOUS DAPSONE WITH OXALIC ACID. In: 18º Congresso da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (XVIII SBPMat), Balneário Camboriú – SC, 2019. Aceito para apresentação.
- SILVA, A. P.; **BEZERRA, R. D. S.**; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF A NEW DAPSONE SOLID DISPERSION USING METFORMIN HYDROCHLORIDE. In: 18º Congresso da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (XVIII SBPMat), Balneário Camboriú – SC, 2019. Aceito para apresentação.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Classificação dos fármacos de acordo com o SCB..... | 22 |
| Figura 2 – Estrutura química da DPS [38] | 24 |
| Figura 3 – Célula unitária da DPS em sua Forma III e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DAPSU004 [47] | 26 |
| Figura 4 – Célula unitária da DPS em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DAPSU016 [45] | 26 |
| Figura 5 – Estrutura química do ácido oxálico [54] | 28 |
| Figura 6 – Célula unitária do α -oxálico e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXALAC06 [57] | 28 |
| Figura 7 – Célula unitária do β -oxálico e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXALAC07 [58] | 29 |
| Figura 8 – Célula unitária do Ácido Oxálico dihidratado e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXACDH04 [59]..... | 29 |
| Figura 9 – Representação da difração de Raios X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar | 32 |
| Figura 10 – Representação dos tipos de movimentos vibracionais dos átomos em uma molécula..... | 36 |
| Figura 11 - Representação esquemática do espalhamento de luz por uma amostra a qual foi incidida uma radiação monocromática | 37 |
| Figura 12 – Diagrama de <i>Jablonski</i> representando as transições de energia quântica para o espalhamento Rayleigh e Raman (Stokes e anti-Stokes) e logo abaixo, representação das intensidades referentes aos tipos de espalhamentos | 39 |
| Figura 13 – Curva TG/DTA da decomposição gradual do oxalato de cálcio monohidratado. Análise realizada utilizando massa da amostra de 19 mg, com taxa de aquecimento de 30 K/min sob atmosfera de nitrogênio | 41 |
| Figura 14 – Representação genérica de uma curva DTA apresentando picos comumente encontrados para esse tipo de análise | 42 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 15 – Representação de uma curva de DSC com os eventos térmicos geralmente observados em materiais..... | 43 |
| Figura 16 – Esquema utilizado para a obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) por evaporação lenta do solvente..... | 48 |
| Figura 17 – Difratorômetro de Raios X, marca Rigaku e modelo <i>MiniFlex II</i> | 50 |
| Figura 18 – Difratorômetro de Raios X, marca PANalytical e modelo EMPYREAM.... | 50 |
| Figura 19 – Espectrômetro FTIR, marca Bruker e modelo <i>Vertex 70V</i> | 51 |
| Figura 20 – Espectrômetro T64000, marca HORIBA Jobin-Yvon e equipado com microscópio <i>Olympus BX41</i> | 52 |
| Figura 21 – Analisador Termogravimétrico, marca <i>Shimadzu Instruments</i> e modelo DTG-60..... | 52 |
| Figura 22 – Calorímetro, marca <i>Shimadzu Instruments</i> e modelo DSC-60, com detalhe do forno..... | 53 |
| Figura 23 – Espectrofotômetro UV-Vis, marca <i>Thermo Scientific</i> e modelo 220 UV <i>Evolution</i> | 54 |
| Figura 24 – Mapa da diferença de potencial eletrostático para a molécula de Dapsona calculado com o método B3LYP/6-31G(d). Em (a) e (b) é apresentado os mapas de potencial eletrostático com superfície sólida da molécula observada em ângulos diferentes, em mesma posição, (c) e (d) apresenta mapas de potencial eletrostático com superfície em corte com átomos em evidência..... | 55 |
| Figura 25 – Mapa da diferença de potencial eletrostático para a molécula do Ácido Oxálico calculado com o método B3LYP/6-31G(d). Em (a) é apresentado o mapa de potencial eletrostático com superfície sólida da molécula, em mesma posição, (b) apresenta o mapa de potencial eletrostático com superfície em corte com átomos em evidência..... | 56 |
| Figura 26 – Perfis de difração apresentados pela a DPS antes do processo de recristalização, DPS.nrec (a) e após recristalização, DPS.rec (c) refinados pelo método de refinamento Rietveld (b) e (d) | 57 |

- Figura 27** – Perfis de difração apresentados pelo o OXA antes do processo de recristalização, OXA.nrec (a) e após recristalização, OXA.rec (c) refinados pelo método de refinamento Rietveld (b) e (d) 58
- Figura 28** – Aspecto macroscópico dos compostos de partida (DPS e OXA) e da composição DPS-OXA em diferentes proporções molares, a saber: DPS.rec (a), DPS-OXA 2:1 (b), DPS-OXA 3:2 (c), DPS-OXA 1:1 (d), DPS-OXA 2:3 (e), DPS-OXA 1:2 (f) e OXA.rec (g) obtidos após a completa evaporação do solvente 60
- Figura 29** – Difractogramas referentes aos compostos de partida recristalizados (DPS.rec e OXA.rec) e DPS-OXA em diferentes proporções molares 61
- Figura 30** – Comparativo dos difratogramas obtidos para a DPS.rec, o coamorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec 62
- Figura 31** – Monitoramento da estabilidade ao longo do tempo para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) durante 150 dias 64
- Figura 32** – Espectros na região do infravermelho obtidos experimentalmente para a DPS.rec, co-amorfo (DPS:OXA 1,0:1,5) e OXA.rec 65
- Figura 33** – Espectros Raman obtidos para DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região compreendida entre 90 a 200 cm^{-1} 68
- Figura 34** - Espectros Raman obtidos para DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região compreendida entre 200 a 1800 cm^{-1} 69
- Figura 35** – Espectros Raman obtidos para DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região compreendida entre 2800 a 3600 cm^{-1} 71
- Figura 36** – Curvas de TG-DTG/DTA obtidas para a DPS.rec (a); OXA.rec (b) e Co-amorfo DPS OXA (1,0:1,5) (c) 72
- Figura 37** – À esquerda, curvas DSC da DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec com destaque, à direita, para o evento de transição vítrea (T_g) do co-amorfo 76
- Figura 38** – Curva analítica obtida para a determinação da DPS com $\lambda = 291 \text{ nm}$ 78

LISTA DE TABELAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Algumas dispresões sólidas relatadas para a DPS | 27 |
| Tabela 2 – Reagentes utilizados para obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5). 47 | |
| Tabela 3 – Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizadas na investigação da proporção ótima para obtenção do co-amorfo de DPS-OXA | 49 |
| Tabela 4 – Pontos e concentrações utilizadas para a preparação da curva analítica de DPS em etanol..... | 54 |
| Tabela 5 – Modificações nas frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para o Co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) em comparação a DPS.rec e OXArec | 66 |
| Tabela 6 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da DPS.rec, OXA.rec e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) | 71 |
| Tabela 7 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os compostos de partida DPS.rec e OXA.rec e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) | 74 |
| Tabela 8 – Eventos registrados na curva DSC para os compostos DPS.rec e OXA.rec | 76 |
| Tabela 9 – Absorbâncias ($\lambda_{\text{máx}} = 291 \text{ nm}$), concentrações e coeficientes de variação percentual (CV (%)) das amostras padrão de DPS utilizadas para obtenção da curva analítica..... | 77 |
| Tabela 10 – Estudo de solubilidade da Dapsona (DPS) e Co-amorfo (DPS-OXA (1,0:1,5)) | 78 |

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 18 |
| 2.1 Dispersões Sólidas de Fármacos..... | 18 |
| 2.2 Co-amorfos..... | 19 |
| 2.3 Seleção do IFA e Coformador | 21 |
| 2.3.1 Estudos de modelagem molecular | 23 |
| 2.4 Dapsona | 24 |
| 2.5 Ácido Oxálico..... | 27 |
| 2.6 Técnicas Utilizadas na Obtenção de Co-amorfos | 29 |
| 2.7 Algumas Técnicas Utilizadas na Caracterização de Co-amorfos de Fármacos | 31 |
| 2.7.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) | 31 |
| 2.7.1.1 <i>Método de Refinamento Rietveld</i> | 33 |
| 2.7.2 Espectroscopia no Infravermelho | 34 |
| 2.7.3 Espectroscopia Raman | 36 |
| 2.7.4 Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)..... | 39 |
| 2.7.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) | 42 |
| 2.7.6 Solubilidade..... | 44 |
| 3. OBJETIVOS | 46 |
| 3.1 Objetivo Geral | 46 |
| 3.2 Objetivos Específicos..... | 46 |
| 4. METODOLOGIA..... | 47 |
| 4.1 Materiais..... | 47 |
| 4.2 Procedimentos Experimentais..... | 47 |
| 4.2.1 Análise de superfície para a DPS e o OXA utilizando o software Gaussian ... | 47 |
| 4.2.2 Caracterização dos compostos de partida (DPS e OXA) | 47 |
| 4.2.3 Obtenção do co-amorfo DPS-OXA..... | 48 |
| 4.2.4 Caracterização do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5)..... | 49 |
| 4.2.4.1 <i>Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)</i> | 49 |
| 4.2.4.2 <i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i> | 50 |
| 4.2.4.3 <i>Espectroscopia Raman</i> | 51 |
| 4.2.4.4 <i>Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)</i> | 52 |

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.4.5 | <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i> | 53 |
| 4.2.4.6 | <i>Estudo de solubilidade</i> | 53 |
| 5. | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 55 |
| 5.1 | Análise conformacional da DPS e do OXA | 55 |
| 5.2 | Caracterização dos compostos de partida (DPS e OXA) | 56 |
| 5.2.1 | Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e refinamento pelo Método de Rietveld | 56 |
| 5.3 | Obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) por evaporação lenta do solvente | 59 |
| 5.3.1 | Estabilidade do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) em função do tempo..... | 63 |
| 5.3.2 | Caracterização Espectroscópica | 64 |
| 5.3.2.1 | <i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i> | 64 |
| 5.3.2.2 | <i>Espectroscopia Raman</i> | 67 |
| 5.3.3 | Caracterização Térmica | 72 |
| 5.3.3.1 | <i>Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTD-DTA)</i> | 72 |
| 5.3.3.2 | <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i> | 75 |
| 5.3.4 | Teste de solubilidade | 77 |
| 6. | CONCLUSÃO | 80 |
| 7. | SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS | 81 |
| | REFERÊNCIAS | 82 |

1. INTRODUÇÃO

Hanseníase (HAN) é uma doença infectocontagiosa crônica que se desenvolve, acometendo a pele e, principalmente, os nervos periféricos. Ela é causada pelo agente epistemiológico *Mycobacterium leprae* e sua transmissão se dá, preferencialmente, pelas vias aéreas superiores a partir do contato direto de pessoa para pessoa.

A HAN é uma enfermidade, considerada por muitos, como já extinta. No entanto, no mundo, são registrados mais de 210 mil novos casos a cada ano. As incidências se concentram em três países, dentre eles o Brasil que, segundo dados das Nações Unidas, em 2016, foram registrados 25,2 mil casos, correspondendo a 12,2 casos por grupo de 100 mil habitantes. O Estado do Maranhão é o segundo com maior número de casos [1]. Deste modo, esta doença oferece grave risco à saúde pública mundial.

Sua forma de tratamento específico é a poliquimioterapia (PQT), método prescrito pelo Ministério da Saúde no Brasil e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [2]. A PQT para a HAN é fundamental para o tratamento e o controle da doença, tendo o objetivo de interromper sua transmissão, encerrando a cadeia epidemiológica e promovendo a cura do paciente [3]. Este tratamento utiliza uma associação de medicamentos constituída por rifampicina, dapsona e clofazimina. Essas drogas são agrupadas em esquemas terapêuticos prescritos aos pacientes de acordo com a classificação da doença [4].

A absorção do fármaco, quando administrado por via oral, depende da desintegração do medicamento e da sua solubilização no meio gastrintestinal, bem como da sua permeabilidade membranar. Por possuir baixa solubilidade em água (0,38 mg/mL) e alta permeabilidade membranar, a dapsona (DPS) pertence à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) [5].

Em função da sua reduzida hidrossolubilidade, a DPS tende a apresentar baixa biodisponibilidade e, conseqüentemente, ela pode apresentar reduzida eficácia terapêutica e potencialização dos seus efeitos colaterais gastrintestinais. A síntese de dispersões sólidas de fármacos, tais como os co-amorfos, tem sido uma alternativa muito atrativa para a melhoria das propriedades físico-químicas dos fármacos, tal como o aumento da sua hidrossolubilidade [6].

Diante deste contexto, é de suma importância a realização de estudos, visando o aumento da solubilidade aquosa da DPS, favorecendo a melhoria da biodisponibilidade

da DPS e do aumento da sua eficácia terapêutica. Assim, este trabalho objetivou a obtenção e a caracterização de um novo co-amorfo de DPS utilizando o ácido oxálico (OXA) como coformador.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Dispersões Sólidas de Fármacos

Fármaco ou insumo farmacológico ativo (IFA) é definido como uma substância química que apresenta propriedades com finalidades medicamentosas e que pode ser usada no diagnóstico, alívio ou tratamento de patologias, visando o reestabelecimento da saúde nos indivíduos a quem são prescritos. Sua eficiência no tratamento de doenças está intrinsecamente relacionada às propriedades físico-químicas, características morfológicas, tamanho de partícula e forma do IFA [7].

Além desses quesitos, a via de administração do medicamento apresenta grande influência quanto à eficiência do fármaco, podendo ser intramuscular, subcutânea, intravenosa ou oral. Essa via é considerada mais segura, conveniente e econômica, sendo que a maioria das formulações farmacêuticas comerciais são de uso oral [8].

As diferentes formas sólidas farmacêuticas apresentam vantagens entre si. No entanto, aquelas constituídas por fármacos pouco solúveis em água podem apresentar reduzida biodisponibilidade e baixa eficácia terapêutica. Assim, como estratégia para melhoria nas propriedades de fármacos pouco hidrossolúveis, a obtenção de dispersões sólidas farmacêuticas tem sido foco de interesse no ramo farmacêutico [7, 9].

As dispersões sólidas de fármacos consistem na dispersão de um IFA em um carregador ou matriz no estado sólido. Dessa forma, elas podem favorecer o aumento da hidrossolubilidade e da taxa de dissolução dos fármacos e, conseqüentemente, aumentar a sua ação terapêutica, devido ao incremento da sua biodisponibilidade, sem, no entanto, acarretar riscos ao indivíduo [10-12].

As dispersões sólidas podem ser do tipo polimorfo, hidrato, solvato, sal, cocrystal ou co-amorfo. Estas dispersões apresentam características estruturais e químicas diferentes da apresentada pelo fármaco em sua forma cristalina, podendo causar mudanças na estabilidade térmica, no processamento e na absorção do fármaco [10-12].

Os polimorfos são formas sólidas com a capacidade de se apresentar em mais de uma estrutura cristalina, onde cada forma apresenta características físico-químicas distintas, como ponto de fusão, densidade, solubilidade dentre outras. Tais fatores são capazes de influenciar na eficiência do medicamento devido a alterações no mecanismo

de ação do mesmo, ocasionando alterações na qualidade e eficiência de um produto farmacológico [13].

Os hidratos são compostos químicos que possuem em sua estrutura cristalina moléculas de água que podem estar em proporção estequiométrica ou não. Quando se tem a presença de uma molécula de solvente diferente de água, este é então designado como sendo um solvato. A presença de moléculas de solvente na estrutura cristalina de um material, pode proporcionar maior facilidade na dissolução do composto, e deste modo, solvatos e hidratos apresentam velocidade de dissolução diferentes daquela apresentada pelos seus respectivos compostos anidros [11, 13].

Os sais são sólidos que apresentam, incorporados na estrutura cristalina, fármaco protonado (ou não) e o seu correspondente contra-íon. Como resultado da interação, suas propriedades físicas diferem daquelas da sua forma livre. Os sais podem ser utilizados para alterar a higroscopicidade, a estabilidade, a solubilidade e a taxa de dissolução de um IFA. Geralmente, os sais apresentam maior biodisponibilidade em comparação aos hidratos, devido ao seu maior grau de dissociação e, sendo também considerados mais seguros quando comparados aos solvatos. [14].

Os cocristais são compostos que exibem estrutura cristalina constituída por interações não covalentes, formados a partir de duas espécies neutras. Suas principais características auxiliam consideravelmente no processo de obtenção de um fármaco, à medida que favorece no desenvolvimento dos medicamentos proporcionando uma melhoria de suas propriedades inerentes a solubilidade e a biodisponibilidade [15, 16]. Além das dispersões acima citadas, uma outra classe de materiais que tem ganhado atenção sendo alvo de estudos quanto a elaboração de novos materiais são as dispersões do tipo co-amorfos.

2.2 Co-amorfos

Materiais amorfos são caracterizados e identificados por apresentarem estrutura atômica aleatória, possuindo ordem de organização molecular de curto alcance. Estruturalmente as moléculas assumem organizações aleatórias nas mais diferentes direções e, por consequência da falta de ordenamento tridimensional, elas são comumente apresentadas em materiais amorfos padrões de difração de Raios X difusos. Quanto aos parâmetros térmicos, materiais amorfos não apresentam temperatura de fusão definida e

exibem região de transição vítrea (T_g), evento termodinâmico associado ao relaxamento da estrutura do material amorfo, dependente da taxa de aquecimento [12].

A ausência de ordenamento estrutural e molecular resulta em diferenças quanto às propriedades físico-químicas de relevância para compostos farmacêuticos como dureza, densidade e solubilidade. Os dois principais meios para a amorfização de fármacos são a modificação estrutural e a dispersão do princípio ativo em uma matriz carregadora [6, 12, 17].

O IFA, quando em seu estado amorfo, apresenta fraca energia atrativa entre suas moléculas, proporcionando a este uma melhor solubilidade aparente e taxa de dissolução maior que a de seu material cristalino equivalente, tendo em vista que, o processo de solubilização para os sólidos cristalinos exige a ruptura do empacotamento da rede cristalina, característica não presente no sistema amorfo. No entanto, o fármaco na sua forma amorfa é termodinamicamente menos estável que a sua forma cristalina. Assim, a forma amorfa tende, com o tempo, a cristalizar, retornando à sua estrutura cristalina inicial, que é menos hidrossolúvel [6, 12, 18]. Para a melhoria da estabilidade de fármacos amorfos, pode-se realizar a obtenção de formas farmacêuticas baseadas na dispersão de moléculas sólidas em carregadores poliméricos ou não-poliméricos. No caso dos não-poliméricos destaca-se as dispersões co-amorfas, resultando em um sistema fármaco-coformador. No co-amorfo é combinado dois ou mais componentes, sendo um deles de baixo peso molecular resultando em um sistema monofásico homogêneo amorfo [18].

A obtenção de um co-amorfo exige necessariamente a interação entre dois ou mais compostos, podendo ser fármaco-fármaco ou fármaco-coformador. Esses compostos interagem por meio de ligações intermoleculares fracas, como ligações de hidrogênio e/ou interações π - π . Essas interações se fazem possível devido à presença de grupos funcionais específicos presentes nas moléculas do IFA e do conformador [18].

Além disso, os co-amorfos proporcionam ao IFA maior estabilidade na forma amorfa e também, aumento da solubilidade, contribuindo assim, para o aumento da biodisponibilidade do fármaco no organismo. Uma maior biodisponibilidade induz a redução das dosagens prescritas, possibilitando a diminuição dos efeitos colaterais ao paciente e assim reduzindo as taxas de abandono durante o tratamento de doenças [6, 18, 19].

Alguns trabalhos têm mostrado melhorias na solubilidade de fármacos por meio da obtenção de co-amorfos. A exemplo, a obtenção do co-amorfo fármaco-fármaco entre

ibuprofeno e paracetamol promoveu o aumento de 6,7 vezes da solubilização do ibuprofeno [20]. O co-amorfo de triptofano com ofloxacina, antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacteriológicas, obteve aumento de 10 vezes na solubilidade desse antibiotico [21]. Além destes, os co-amorfos de naproxeno e cimetidina [22] de sinvastatina e glipizida [23] também alcançaram taxa de dissolução maiores que a forma cristalina do fármaco. Entretanto, não foram relatados estudos para a obtenção de co-amorfos de DPS.

2.3 Seleção do IFA e Coformador

As etapas a serem seguidas para a obtenção de um co-amorfo iniciam pela escolha do fármaco e do coformador. Um dos requisitos para escolha do fármaco, é que este deve apresentar baixa biodisponibilidade devido, principalmente, à sua reduzida hidrossolubilidade, analisando a molécula do fármaco quanto à presença de grupos funcionais, que na presença do coformador possam interagir por meio de ligações de hidrogênio e Van der Waals (ligações secundárias) ou do tipo $\pi - \pi$ [18].

A eficiência de um fármaco se encontra diretamente relacionada com sua taxa de dissolução, regulando o quanto o princípio ativo poderá ser absorvido pelas membranas do sistema gástrico. Sabe-se que 40% dos fármacos comercializados e 90% em desenvolvimento apresentam baixa solubilidade. Tal fato acarreta em uma ineficiente absorção oral e uma baixa biodisponibilidade, culminando em uma insatisfatória resposta clínica. Os fármacos que apresentam essa característica estão classificados como Classe II ou IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) [18].

O SCB, proposto por Amidon et al.[24] em 1995 agrupa os fármacos em classes, tendo como requisito sua capacidade de biodisponibilidade. Conforme esse sistema, os fármacos são divididos em classes I, II, III e IV ao levar em consideração que a biodisponibilidade oral de uma substância esteja relacionada à sua solubilidade e capacidade de permeabilidade membranar. A Figura 1 correlaciona as classes com a solubilidade e capacidade de permeação.

Figura 1 – Classificação dos fármacos de acordo com o SCB

| | Alta Solubilidade | Baixa Solubilidade |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Alta Permeabilidade | Classe I | Classe II |
| Baixa Permeabilidade | Classe III | Classe IV |

Fonte: Adaptado de BENET [25].

Os fármacos Classe I apresentam fácil solubilidade e são rapidamente transportados pelas membradas gástricas. No entanto, os fármacos pertencentes a Classe II apresenta absorção limitada necessitando de melhorias quanto a dissolução. Já os fármacos representantes da Classe III têm sua absorção regulada por sua permeabilidade, uma vez que possuem alta solubilidade. Os fármacos da Classe IV apresentam grandes limitações para administração oral, pois apresentam baixas permeabilidade e solubilidade. Assim, os fármacos Classes II e IV, por apresentarem baixa hidrossolubilidade, são fortes candidatos aos estudos para a obtenção de novas dispersões sólidas, [25, 26].

Na investigação para obtenção de novas dispersões de fármacos deve-se realizar a escolha de um coformador. Na seleção e escolha deste composto, alguns requisitos devem ser analisados. O composto deve ser solúvel em água, apresentar baixo peso molecular e conseqüentemente, possuir molécula pequena, requisito que o torna mais reativo nas interações, uma vez que moléculas grandes podem apresentar impedimento espacial na interação com o fármaco. Além disso, o coformador deve ser atóxico, estando presente na lista de compostos seguros para consumo humano do FDA [27].

Outro requisito importante é quanto à presença grupos funcionais, os quais possibilitarão a estruturação da dispersão, contribuindo para a formação de uma nova fase. A partir da observação dos grupos funcionais é possível prever a possibilidade de interação com grupos funcionais que estejam presentes na molécula alvo do IFA. Os grupos funcionais álcoois, amidas, amins e ácidos carboxílicos são relatados como

eficientes em realizar ligações de hidrogênio estáveis. Esse tipo de interação são as encontradas na formação de co-amorfos [27, 28].

Esses sítios, devem ser complementares aos apresentados pelo IFA. A interação entre os sítios, deve ser de tal forma, que não acarrete em alterações das propriedades farmacológicas do IFA, geralmente por meio de ligações não-covalentes. Os sítios de interação que compõem as unidades moleculares do IFA e coformador podem formar ligação por meio de homosintões, fruto da interação de grupos funcionais similares, ou heterosintões, em que a interação ocorre por meio de grupos funcionais distintos, no entanto complementares. Os grupos funcionais de ácidos carboxílicos, álcoois, amidas e aminas são relatados como relevantes na formação de sintões [29].

2.3.1 Estudos de modelagem molecular

A modelagem molecular é uma ferramenta que auxilia na compreensão das interações, a nível molecular, entre duas ou mais substâncias, através do estudo computacional. Essa ferramenta agrupa as técnicas computacionais com os conhecimentos de química teórica e dados experimentais. Utilizando *softwares* apropriados é possível obter informações como: arranjos geométricos que correspondem a estruturas de moléculas mais estáveis, energias relativas das moléculas bem com suas propriedades quanto ao momento dipolo, polarizabilidade, reatividade, dentre outras [30].

A obtenção de tais parâmetros, é realizado utilizando funções para otimização da energia das estruturas moleculares. Para isso, tem-se por base, principalmente a teoria de aproximação clássica, que abrange a mecânica e a dinâmica molecular e também a aproximação quântica, compreendendo os métodos *ab initio* e semiempíricos. No caso dos métodos *ab initio* são realizadas aproximações fundadas nos princípios mecânico quântico sem a utilização de parâmetros experimentais [31].

Na investigação de estruturas pelo método quântico, faz-se necessário considerar o conceito da dualidade partícula-onda, como citado por E. Schrodinger, que de forma simplificada é alcançado, por meio do modelo funcional de densidade (DFT), citado inicialmente em trabalhos de Hohenberg e Kohn (1964) [32], e também por Kohn Sham (1965) [33]. Este modelo considera que um conjunto de elétrons, que estão sob efeito de um campo externo, representa um funcional único da função densidade eletrônica. Na aplicação de um funcional desenvolvido com base na mecânica quântica ou na

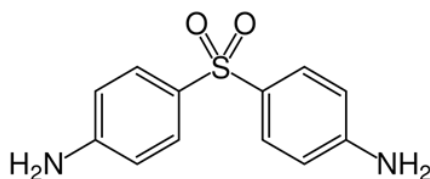
parametrização de funções reproduzindo com mais eficiência os resultados. Com isso, um dos modelos que podem ser utilizados é a função de Becke triparametrizada com correção do termo de correlação pela função Lee-Yang-Parr (B3LYP) que apresenta um nível de cálculo apropriado para moléculas orgânicas [34].

Ao se empregar os métodos teóricos são obtidos mapas tridimensionais que demonstram a distribuição do potencial eletrostático na superfície molecular, por meio da diferença de cores, obtido por meio de cálculos a partir da interação de uma carga pontual positiva com cada ponto da superfície molecular. A obtenção desses mapas é pertinente ao entendimento do comportamento da interação eletrostática entre um IFA e o um coformador na obtenção de um novo material [35].

2.4 Dapsona

A Dapsona (DPS), conhecida quimicamente como 4-(4-aminofenil) sulfonilanilina (Figura 2), é um antibiótico (agente bacteriostático) pertencente ao grupo das sulfonas e possui uma história marcada pelo sucesso de obtenção em laboratório mas tendo suas propriedades ignoradas por mais de três décadas [36, 37].

Figura 2 – Estrutura química da DPS [38]



Estruturalmente, a DPS é uma amina aromática que pertence ao grupo das sulfonas onde um átomo de enxofre se liga a dois outros átomos de oxigênio por dupla ligação (grupo sulfonilo). A síntese da DPS foi primeiramente descrita por Eric Fromm e J. Whitmann em 1908 a partir do p-nitrosotiofenol [39]. No entanto, suas propriedades terapêuticas permaneceram desconhecidas até 1943, ano em que os primeiros estudos *in vivo* constatando o efeito antimicrobiano da DPS foram relatados, passando a ser utilizada no tratamento padrão para a HAN em 1948. Após comprovada a sua eficiência no tratamento desta doença, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou, em 1976, o uso da DPS juntamente a rifampicina e clofazimina como poliquimioterapia da HAN. Desde então, novas indicações foram estudadas para uso desse fármaco [36, 40, 41].

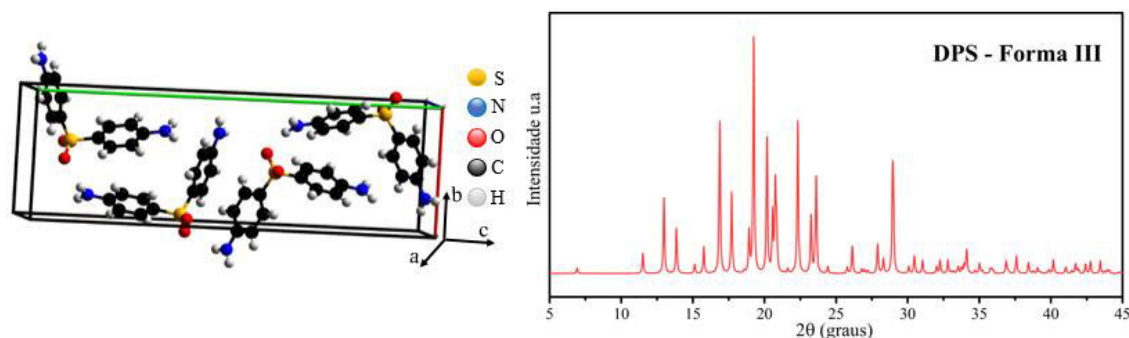
Além de ser usada como principal fármaco no tratamento da HAN, a DPS é indicada para o tratamento de uma variedade de doenças como a tuberculose, malária, dermatite herpetiforme e infecções relacionadas à AIDS. A DPS, análogo estrutural do ácido p-aminobenzóico (pABA), atua na bactéria como um antagonista competitivo da enzima 6-hidroximetil-7,8-dihidropteroato sintase (DHPS), que é responsável pela transformação do pABA em folato. Este mecanismo de ação interfere diretamente na síntese de DNA necessária à divisão celular bacteriana. A administração da DPS se dá principalmente de forma oral, apresentando biodisponibilidade, após absorção gástrica, superior a 89% [36, 37, 42, 43].

A DPS apresenta fórmula molecular $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, massa molar de 248,30 g/mol e $pK_a = 2,41$. Ela se caracteriza como um sólido branco, sem odor, fotossensível, de coloração amarelada quando exposta à luz, sem que, no entanto, ocorra alteração de suas características químicas. Ela possui baixa solubilidade em água (0,38 mg/100 mL) e boa solubilidade etanol, metanol, acetona e ácido clorídrico. A sua reduzida solubilidade em água reduz sua velocidade de absorção e prejudica a sua biodisponibilidade e a sua eficácia terapêutica [38, 40, 44].

A DPS pode se apresentar em mais de uma forma estrutural e, de acordo com Braun et al. (2017) [45], são encontrados quatro formas polimórficas para esse IFA. Os polimorfos da DPS estão classificados em algarismos romanos obedecendo a ordem decrescente do ponto de fusão (PF), sendo eles: Forma I (PF: 179 °C), Forma II (PF: 177 °C), Forma III, que é convertido a Forma II por aquecimento e Forma IV (PF: ~170 °C). Além destes, foram relatados um hidrato e três solvatos de DPS com diclorometano, 1,4-dioxano e tetrahidrofurano.

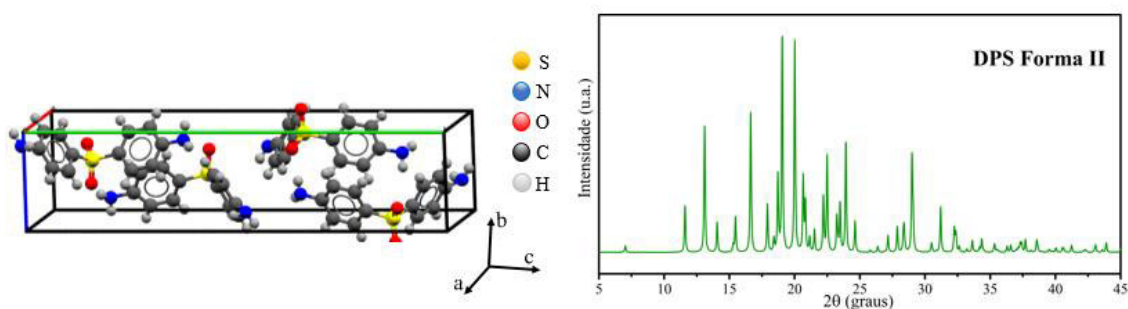
À temperatura ambiente, a DPS apresenta-se na Forma III, sendo este seu polimorfo mais estável. No entanto, o aquecimento da Forma III resulta em sua transição sólido-sólido para a Forma II, sendo essa transformação reversível. A estrutura cristalina para a Forma III é referente ao sistema ortorrômbico, apresentando quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial $P2_12_12_1$, com parâmetros de rede $a = 8,057(2) \text{ \AA}$, $b = 25,554(6) \text{ \AA}$ e $c = 5,756(2) \text{ \AA}$ e volume igual a $1185,71 \text{ \AA}^3$. [45-47]. A Figura 3 apresenta a célula unitária da Forma III da DPS juntamente ao seu perfil de difração.

Figura 3 – Célula unitária da DPS em sua Forma III e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DAPSUO04 [47]



Em aproximadamente 80 °C, a Forma III da DPS sofre uma transição de fase, passando a apresentar uma nova conformação estrutural denominada Forma II. Contudo, o perfil de difração para a nova fase é muito semelhante ao apresentado para Forma III. Seus parâmetros cristalográficos são descritos como pertencendo à mesma simetria de grupo espacial da Forma III, $P2_12_12_1$, ortorrômbico, com quatro moléculas por célula unitária. A Forma II exibe volume de célula menor que a Forma III, estando sua estrutura mais densamente embalada, com valores dos parâmetros de rede iguais $a = 7,998(1) \text{ \AA}$, $b = 25,174(2) \text{ \AA}$ e $c = 5,878(1) \text{ \AA}$ [45]. A Figura 4 apresenta a célula unitária para a Forma II e seu perfil de difração de Raios X.

Figura 4 – Célula unitária da DPS em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DAPSUO16 [45]



Até o momento, as estruturas cristalinas das Formas I e IV da DPS não foram relatadas no Banco de Dados Cristalográficos *Cambridge Structural Database* (CSD). Entretanto, os picos de Difração de Raios X da Forma I foram relatados por Orzeck et al. 1979 [48]. Já a Forma IV da DPS é caracterizada como uma fase metaestável obtida a partir da Forma III, após sofrer resfriamento em temperatura $< 70 \text{ °C}$ [45, 46, 48].

A DPS, por apresentar baixa hidrossolubilidade é classificada pelo SCB como fármaco da Classe II. Assim, ela pode apresentar ação terapêutica reduzida devido à sua baixa taxa de dissolução. Desta forma, é válida a busca por novas formas farmacêuticas de DPS, visando o aprimoramento de suas propriedades físico-químicas [24, 49]. Neste sentido, a Tabela 1 apresenta alguns trabalhos que foram propostos para a síntese de dispersões sólidas deste IFA.

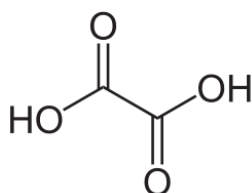
Tabela 1 – Algumas dispersões sólidas relatadas para a DPS

| Dispersão Sólida | Coformador | Solvente | Obtenção | Referência |
|----------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| HIDRATO | - | Água | ELS | [50] |
| SOLVATOS | - | Diclorometano | ELS | [36] |
| | - | 1,4-Dioxano | | |
| | - | Tetrahydrofurano | | |
| COCRISTAIS | Hexametileno tetramina (HTMA) | Etanol | ELS | [51] |
| | Cafeína (CAF) | Acetato de etila | ELS | [49] |
| | Flavona (FLA) | | | |
| | Luteolina (LUT) | | | |
| | Sulfanilamida (SUL) | Etanol-Acetona | | |
| 2(3H) Benzotiazolone (HBZ) | | | | |

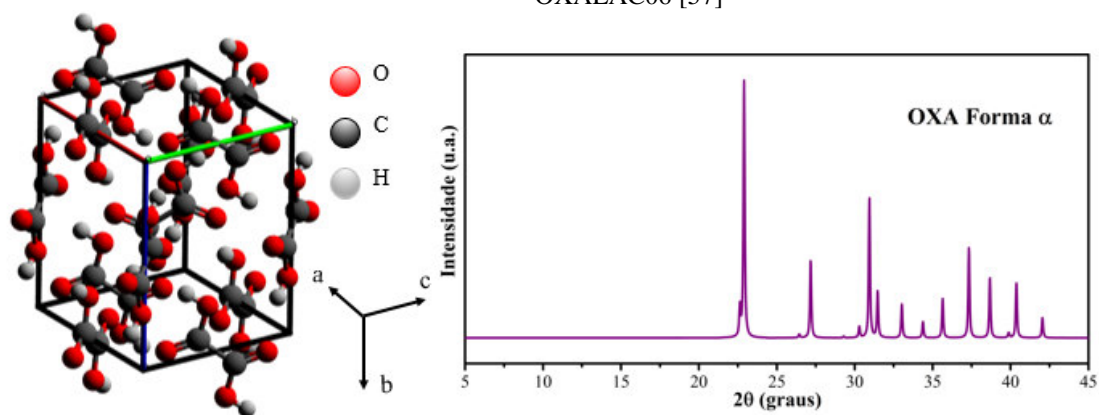
2.5 Ácido Oxálico

O ácido oxálico (OXA) representa um dos mais simples dicarboxílicos. Ele é formado basicamente por uma ligação covalente entre dois ácidos carboxílicos ligados por ligação simples covalente e possui fórmula molecular $C_2H_2O_4$ (Figura 5). O OXA possui dois valores de pKa, referentes aos dois grupos carboxílicos, no qual, pKa₁ igual a 1,25 e pKa₂ igual a 4,48. Esse composto é encontrado naturalmente em vegetais folhosos comumente consumidos, como espinafre, acelga e alface, sendo também encontrado na beterraba e no chocolate [52, 53].

O OXA pode ser encontrado nas formas anidra e dihidratada com massas molares iguais a 90,03 g/mol e 126,07 g/mol, respectivamente.

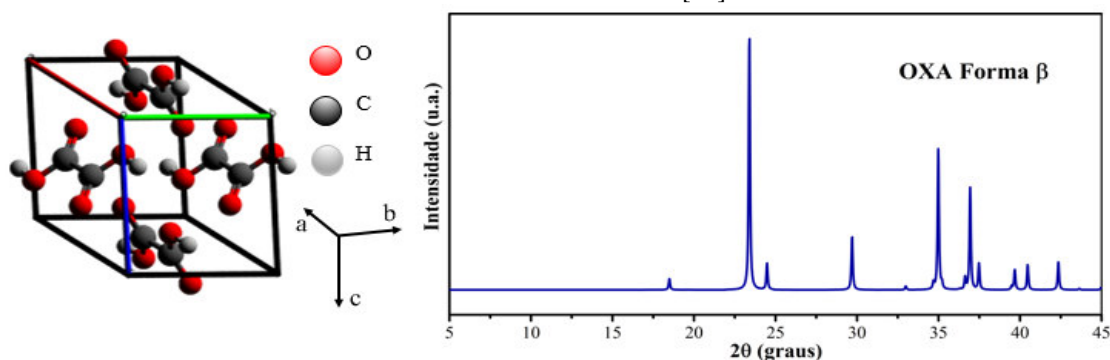
Figura 5 – Estrutura química do ácido oxálico [54]

O OXA anidro apresenta duas formas polimórficas: a forma α e a forma β . Ambas as formas podem ser obtidas à temperatura ambiente. A Fase α OXA é a forma mais estável exibindo estrutura cristalina do tipo ortorrômbica, com quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial Pbc_a e parâmetros de rede iguais a: $a = 6,559(1) \text{ \AA}$, $b = 6,094(1) \text{ \AA}$ e $c = 7,852(1) \text{ \AA}$. Em sua estrutura, esta forma exibe moléculas planares que realizam ligações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio em que cada molécula da célula unitária interage com outras quatro moléculas vizinhas [55-57]. A Figura 6 apresenta a célula unitária para o α -oxálico em conjunto ao seu perfil de difração.

Figura 6 – Célula unitária do α -oxálico e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXALAC06 [57]

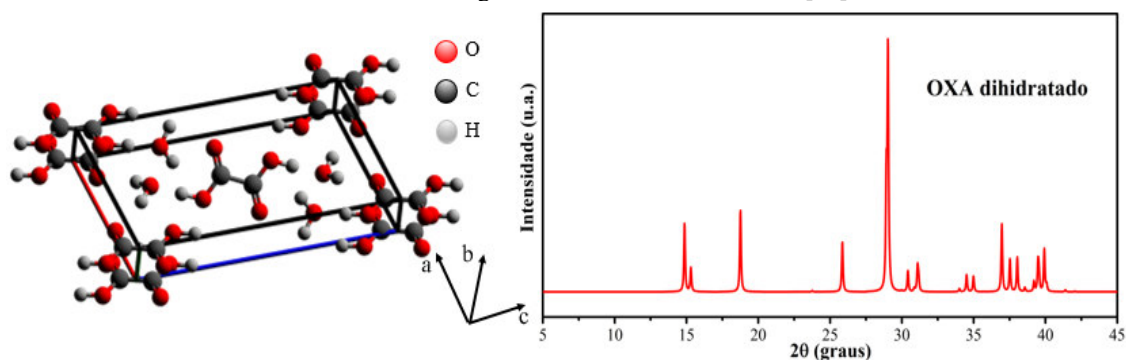
A Fase β -oxálico exibe grupo espacial P2₁/c de estrutura monoclinica com duas moléculas por célula unitária e parâmetros de rede $a = 5,327(1) \text{ \AA}$, $b = 6,013(1) \text{ \AA}$ e $c = 5,446(1) \text{ \AA}$. O arranjo intermolecular difere daquele apresentado pelo α -oxálico, pois as ligações de hidrogênio formam dímeros cíclicos como os apresentados por ácidos dicarboxílicos, sendo mais fortes que aquelas apresentadas no α -oxálico [56, 58]. A célula unitária e o padrão de Difração de Raios X é apresentado na Figura 7.

Figura 7 – Célula unitária do β -oxálico e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXALAC07 [58]



Em temperatura ambiente, o OXA se apresenta na forma hidratada, mais estável que as formas anidras, apresentando duas moléculas de água por célula unitária. O OXA dihidratado possui estrutura cristalina monoclinica. Este sistema possui duas moléculas por célula unitária pertencendo ao grupo espacial $P2_1/n$, com parâmetros de rede $a = 6,119 \text{ \AA}$, $b = 6,607 \text{ \AA}$ e $c = 12,057 \text{ \AA}$, com parâmetro $\beta = 106,32$. Seu ponto de fusão é observado em aproximadamente $189 \text{ }^\circ\text{C}$ [54, 59, 60]. A Figura 8 apresenta a célula unitária com o perfil de Difração de Raios X do OXA dihidratado.

Figura 8 – Célula unitária do Ácido Oxálico dihidratado e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência OXACDH04 [59]



Na literatura são encontrados estudos onde o OXA é utilizado como coformador para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos, a saber: cocristais de ibuprofeno [61] e de paracetamol [62], obtidos pela técnica de evaporação lenta do solvente. Além destes, são relatados os co-amorfos de azelnidipina [63] e cetoconazol [64].

2.6 Técnicas Utilizadas na Obtenção de Co-amorfos

No intuito de serem alcançadas melhorias quanto à solubilidade de fármacos pouco hidrossolúveis, tem sido crescente o interesse no desenvolvimento de técnicas, tal como a co-amorfização, favorecendo a melhoria da biodisponibilidade de IFAs administrados por via oral [6]. Contudo, busca-se assegurar que a interação entre fármaco e coformador ocorra por ligações não covalentes, para que a atividade biológica do IFA permaneça inalterada na composição amorfa encontrada. Estas técnicas podem envolver o controle de temperatura, a aplicação de pressão, e ainda, metodologias assistidas ou não por solventes [65, 66].

As técnicas de co-amorfização ainda se encontram em desenvolvimento e são utilizadas em escala laboratorial. Dentre as mais relatadas pode-se citar a técnica de moagem por moinho de bolas, com a qual foram obtidos co-amorfos de mebendazol, tadalafila e piroxicam tendo aspartame como coformador [67], e a técnica de secagem por solvente (*spray-dring*), utilizada por Beyer et al. (2016) [68] para obtenção do co-amorfo naproxeno-indometacina dentre outras formas de co-amorfização [69, 70]. Além das técnicas citadas, o método da evaporação lenta do solvente (ELS) é também eficiente para a co-amorfização de fármacos, sendo utilizada neste estudo na obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5).

A técnica de ELS se baseia na evaporação lenta do solvente de uma solução contendo um ou mais sólidos solúveis. À medida em que o solvente evapora, a solução tende a aumentar sua saturação, favorecendo o processo de recristalização dos solutos. Jiang et al. (2014) [49] obtiveram cocristais de DPS com diferentes coformadores, a saber: cafeína, luteolina, sulfanilamida, flavona e 2(3H) benzotiazolone a partir do uso da técnica de ELS. Esta técnica também foi utilizada por Dengale et al. (2014) [71] para a obtenção do co-amorfo de ritonavir com a indometacina [71-73].

A escolha deste método para investigação e obtenção de novas dispersões de fármacos como os co-amorfos, se mostra desafiadora, pois os compostos, que se apresentam pouco solúveis em água, devem ser solúveis no mesmo tipo solvente, geralmente orgânico, escolhido para síntese. Outro fator a ser considerado é quanto à escolha da estequiometria adequada na preparação do material, assim como no controle de temperatura, pressão ou agitação ao qual a mistura dos componentes será submetida. Estes fatores possuem implicação direta no material final [6, 72].

Assim, diante dos métodos e técnicas disponíveis, e já empregadas na obtenção de co-amorfos, faz-se necessário, ao início das investigações para obtenção de novos co-

amorfo a escolha do IFA, a qual se pretende alcançar melhorias nas propriedades físico-químicas, e o(s) coformador(es) que apresentem indícios de interação. Em seguida, a escolha do método de síntese mais adequado tendo em consideração as características e propriedades dos componentes escolhidos, além do controle das variáveis físicas, afim de que o produto final apresente máximo rendimento, boa qualidade e estabilidade [19].

2.7 Algumas Técnicas Utilizadas na Caracterização de Co-amorfos de Fármacos

Após a obtenção da nova dispersão sólida, faz-se necessário a caracterização deste material, confirmando sua obtenção e investigando suas propriedades físico-químicas e estruturais. As técnicas comumente utilizadas na caracterização de materiais dentre ele co-amorfos são a Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia Raman, Espectroscopia Infravermelho (IR) por FTIR, além de técnicas térmicas como a Termogravimetria (TG), a Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Outras técnicas também utilizadas são Espectroscopia de Ressonância Magnética RMN, Espectroscopia de Absorção no Visível, Refletância difusa, entre outras [19, 74]. Algumas destas técnicas foram empregadas na caracterização do co-amorfo DPS-OXA obtido neste trabalho. Nos tópicos seguintes, são apresentados conceitos e observações gerais de tais técnicas.

2.7.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A Difração de Raios X representa uma técnica de grande sucesso em fornecer informações precisas quanto a estrutura de materiais, colaborando para a identificação e caracterização de substâncias. A técnica de Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), se baseia na detecção das difrações de um feixe de fótons quando, à uma amostra em pó, é incidida este tipo de radiação. A detecção dos fótons fornece um padrão de difração formado por uma série de picos compreendidos em ângulos de espalhamentos específicos para cada substância [75].

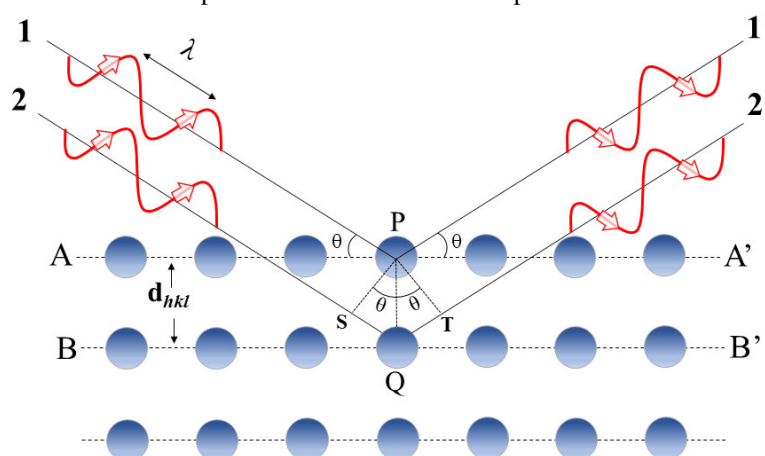
Os Raios X, um dos tipos de radiação eletromagnética que se encontra compreendida entre a radiação γ (gama) e ultravioleta no espectro eletromagnético, foram descobertos pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, ao trabalhar com tubos de raios catódicos. A nova radiação foi então nomeada como Raios X, devido à sua

natureza desconhecida. Sua obtenção para fins analíticos, se dá comumente por meio do bombardeio de uma superfície metálica por um feixe de elétrons, que ao encontrarem a superfície do metal são bruscamente freados. Neste processo se registra grande produção de calor, sendo cerca 1% da radiação incidente convertida em Raios X [76, 77].

Para que se possa observar o fenômeno de difração de Raios X um feixe constituído por esses raios deve incidir sobre um material. Após a incidência, uma parcela irá sofrer dispersão ou espalhamento em direções distintas. Esse espalhamento pode ocorrer de forma coerente, no qual a onda espalhada possui direção definida, com mesma energia e fase daquela incidente, caracterizando o tipo de interação elástica. A outra forma de espalhamento, é a do tipo incoerente, neste caso, a onda espalhada não apresenta direção definida, tendo sua energia e fase diferentes da inicial, este tipo de interação é tido como inelástico. Apenas com o espalhamento coerente se faz possível a identificação e descrição de uma substância [77].

Acompanhando o desenvolvimento e o uso da difração de Raios X, William Henry Bragg e seu filho William Laurence Bragg correlacionaram o ângulo de difração e a distância entre os planos da estrutura cristalina em uma equação que ficou conhecida como lei de Bragg [78]. A Figura 9 ilustra os estudos de Bragg sobre o fenômeno da difração de Raios X em cristais sólidos.

Figura 9 – Representação da difração de Raios X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar



Fonte: Adaptado de CALLISTER JR e RETHWISCH [77].

Como apresentado, ao considerar os planos de átomos paralelos A-A' e B-B', que possuem os mesmos índices de Miller h , k e l , que se encontram separados pela mesma distância interplanar d_{hkl} , e ao supor a incidência de um feixe de Raios X paralelo,

monocromático e coerente (em fase), de comprimento de onda λ sobre os dois planos com angulação θ , os dois raios, identificados como 1 e 2 são difratados pelos átomos P e Q [77].

Bragg então observou que os raios difratados, 1' e 2', apenas sofrem interferência construtiva, com angulo θ , se a diferença do comprimento de trajetória $\overline{SQ} + \overline{QT}$ for igual a um número inteiro, n , de comprimento de onda obedecendo a Equação 1, conhecida como lei de Bragg,

$$2d_{hkl} \cdot \text{sen}\theta = n\lambda \quad (1)$$

na qual, n , corresponde a qualquer número inteiro (1, 2, 3, ...) em que $\text{sen } \theta$ não deve exceder a unidade. Esta equação relaciona, de forma simples, o comprimento de onda dos Raios X e o espaçamento interatômico, com o ângulo do feixe difratado. A magnitude da distância interplanar, d_{hkl} , entre os planos de átomos paralelos vizinhos é uma função dos índices de Miller (h , k e l) relacionando os planos da rede cristalina [77].

A DRXP é muito utilizada na indústria farmacêutica principalmente no controle de qualidade e identificação de fases amorfas de medicamento, fato importante uma vez que propriedades como eficácia terapêutica, toxicidade, estabilidade e biodisponibilidade podem ser afetadas [79]. Em somatória, no campo da pesquisa envolvendo a investigação de novas dispersões sólidas de fármacos, a DRXP aliada a outras técnicas, como as técnicas térmicas, se apresenta de forma crucial na caracterização e confirmação da obtenção de novas formulação como sais de ibuprofeno [80, 81], cocrystalis de paracetamol [82], glibenclamida [83], dapsona [49, 51] e co-amorfas de indometacina [84] e ritonavir [85].

2.7.1.1 Método de Refinamento Rietveld

Os dados de DRXP são uteis quando se precisa identificar amostras cristalinas e formas polimorfas de matérias, no entanto estes dados são reforçados quando ao utilizar métodos de refinamento de estrutura como o método Le Bail, refinamento Rietveld entre outros.

O método de refinamento Rietveld foi desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969, e se baseia no ajuste de um difratograma experimental a uma curva teórica, que possui

características de picos correspondentes ao tipo de átomo e sua organização na célula unitária de um sistema cristalino. Para esse ajuste é utilizado o tratamento matemático dos mínimos quadrados, objetivando minimizar a diferença entre os pontos de um padrão calculado em relação ao padrão de pontos obtidos experimentalmente para uma amostra [86].

O processo de monitoramento da qualidade do refinamento é acompanhado por índices de concordância. Os mais comuns são; o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade do ajuste S , nomeado como *goodness of fit* (GOF), Equação 4. O GOF é da razão de R_{wp} sobre R_{exp} , esperado estatisticamente [87]. As Equações 2, 3 e 4 expressam esses índices.

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum Wi|Y_{obs} - Y_{calc}|^2}{\sum Wi(Y_{obs})^2}} \quad (2)$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum Wi(Y_{obs})^2}} \quad (3)$$

$$GOF (S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (4)$$

Na equação, Wi se refere ao inverso da variância de cada ponto observado, Y_{obs} a intensidade observada e Y_{calc} a intensidade calculada. Os termos N e P referem-se, respectivamente, ao número de pontos experimentais e ao de parâmetros ajustados. Ao fim do refinamento é aceitável que valor de R_{wp} variem entre 10% a 20%, e se obtenha valores de S próximos de 1,0, indicando que o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) foi alcançado para os dados tratados, garantindo assim, que o perfil da difração de Raios X foi totalmente adequado a molécula em estudo [87, 88].

2.7.2 Espectroscopia no Infravermelho

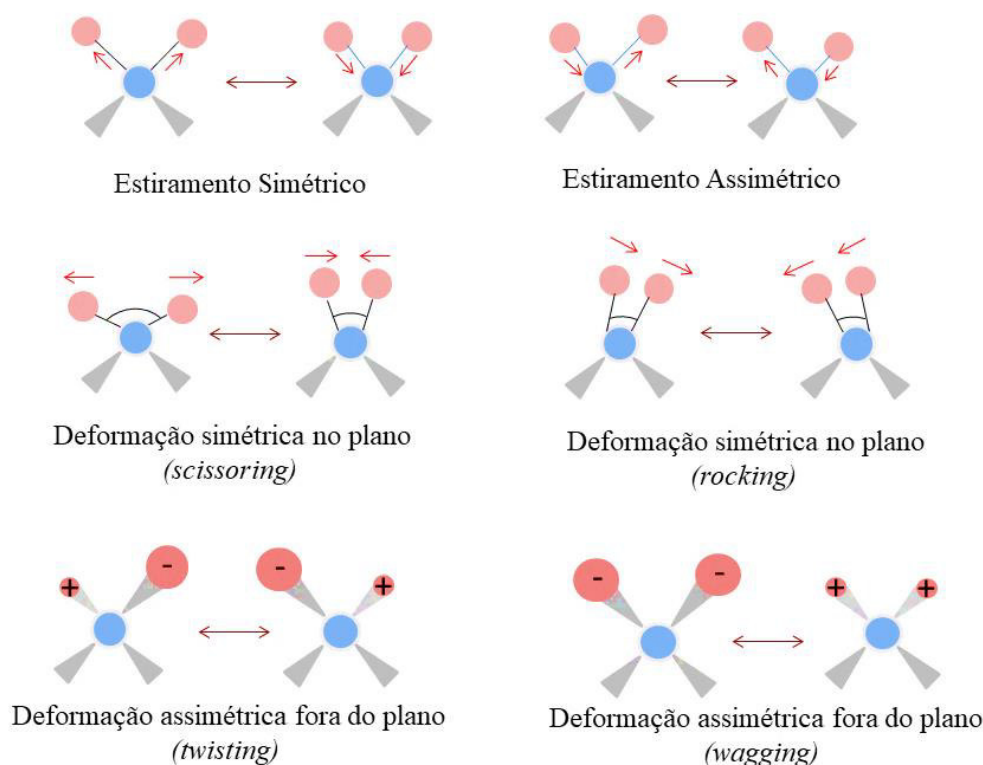
Na análise e investigação de substâncias e materiais são empregadas diversas técnicas espectroscópicas que utilizam de radiação ultravioleta, visível, raios X, infravermelho. A utilização dessas técnicas só é possível devido a capacidade de interação entre a matéria e a radiação, que pode ocasionar transições a nível eletrônico, como também promover vibrações moleculares a depender do tipo de radiação e características da amostra [89].

A espectroscopia no infravermelho (IR), estuda os efeitos da transição nos estados vibracionais e rotacionais moleculares, quando uma substância orgânica ou inorgânica absorve radiação na região do infravermelho de espectro eletromagnético. Como resultado da interação da radiação IR com a material é obtido um espectro de absorção, relacionando a intensidade (em absorbância ou transmitância) versus o número de onda, sendo esse característico da identidade da molécula. Desta forma, a utilização do IR é bastante difundida na identificação e caracterização de compostos químicos [90].

O infravermelho corresponde a uma faixa que se expande de 10 a 14.000 cm^{-1} no espectro eletromagnético, sendo dividido em 3 partes, sendo estas a região do IR próximo, de 14.000 a 4.000 cm^{-1} , região do IR médio, compreendido entre 4.000 a 400 cm^{-1} é a região do IR distante, que se encontra entre 400 a 10 cm^{-1} . Destas, a região de número de onda média é a mais utilizada na caracterização de amostras que possuem grupos funcionais, uma vez que estes costumam ter vibrações que os caracterizam nessa região. A interação entre a radiação e as moléculas pode ser descrita como condição da transferência do fóton de IR para a molécula, via absorção se a vibração molecular ocasionar, em um momento dipolo da molécula. Essa é uma regra de seleção para que a molécula seja ativa e gere sinal [90].

As vibrações na molécula variam conforme a direção em assumem no espaço, sendo classificadas como estiramentos ou dobramentos. A vibrações de estiramento são entendidos como flexões que os átomos realizam, quando ligados a um átomo central, um movimento encurtamento e alongamento no mesmo sentido da ligação. Esse movimento pode ainda acontecer de forma simétrica ou assimétrica dependo do tipo de grupo de átomos que esteja vibrando. Já nos desdobramentos os átomos permanecem em suas posições, e a vibração ocorre formando um eixo perpendicular à ligação gerando deformações para fora e dentro do plano [91]. A Figura 10 apresenta os movimentos estiramento e deformação realizados pelos átomos em uma molécula.

Figura 10 – Representação dos tipos de movimentos vibracionais dos átomos em uma molécula



Fonte: Adaptado de Holler et.al. [92].

A Espectroscópica no Infravermelho com Transformada de *Fourier* (FTIR), compartilha o mesmo princípio da espectroscopia no IR. A diferença está centrada apenas no domínio onde o espectro é medido sendo guiado por um interferômetro, consistindo na divisão do feixe de luz em dois caminhos, que em seguida são recombinados formando um padrão de interferência, tornando essa técnica mais eficiente.

A espectroscopia FTIR apresenta como vantagem facilidade na preparação das amostras, sem a necessidade do uso de solventes, sendo ainda, rápida e precisa, além de depender de pouca quantidade de amostra na realização das análises, tornando pertinente seu uso na investigação e caracterização de novos materiais, e desta forma tem sido empregada na caracterização de novas dispersões sólidas de fármacos [93]. Como foi relatado para o cocrystal de etenzamida obtido usando ácido glutâmico como coformador foi caracterizado por FTIR [94], no cocrystal do IFA quercetina com isonicotinamida [95]. O FTIR também foi empregada na caracterização do co-amorfo de budesonida utilizando arginina como formador [96] como também na caracterização do cocrystal e co-amorfo do IFA azelnidipina obtidos com a interação com o ácido oxálico [63].

2.7.3 Espectroscopia Raman

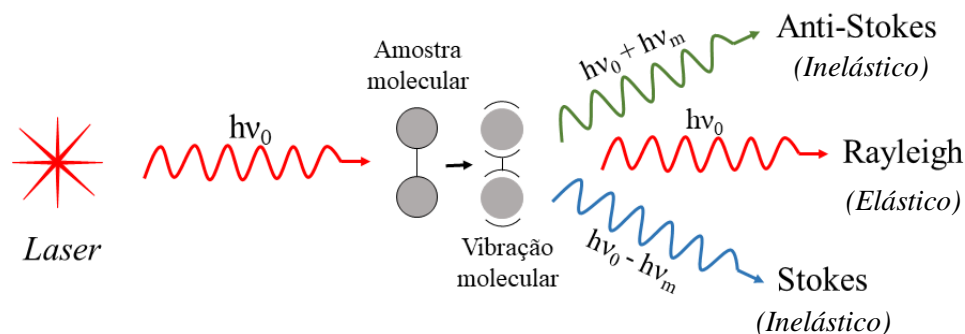
As técnicas espectroscópicas passaram a ser utilizadas com maior frequência na caracterização de matérias em decorrência do custo mais acessível de peças e componentes dos equipamentos como também por serem técnicas que apresentam análises rápidas e de caráter não destrutivo, fazendo-se possível sondar particularidades sobre os níveis energéticos das substâncias [97]. A exemplo, as espectroscopias vibracionais proporcionam vantagens por fornecer informações específicas das moléculas tidas como sua ‘impressão digital’, caracterizando com bastante eficiência substâncias orgânicas e inorgânicas [98].

Uma das espectroscopias vibracionais de destaque é a espectroscopia Raman. Anunciada em março de 1928 pelo físico, de origem indiana, Chandrasekhar Venkata Raman. Esta técnica é resultante do espalhamento de forma inelástica de fótons provenientes de um feixe monocromático de luz, no qual, parcelas desta luz que é espalhada pela superfície da amostra analisada apresentam frequências diferentes daquela incidente, sendo possível, a partir desta diferença, apurar dados sobre a composição química e os modos vibracionais das moléculas do material analisado [98].

De forma prática, ao considerar que uma substância seja irradiada por um *laser* (fonte monocromática) é certo que a maior parte da luz passará através da amostra, no entanto, uma pequena fração resultará em dois tipos de espalhamento em diferentes direções em relação ao feixe incidente, sendo os mesmos, elástico e inelástico. Esquemáticamente, a Figura 11, apresenta esse processo.

O espalhamento elástico ocorre quando a radiação incidente é igual à refletida, $h\nu_e = h\nu_0$, não havendo assim nenhuma variação da frequência do fóton ou do comprimento de onda. Este tipo de espalhamento é conhecido com espalhamento *Rayleigh*. Já para o espalhamento inelástico, espalhamento que promove o efeito Raman, há a variação da frequência e o fóton incidente pode absorver ou perder certa quantidade de energia, $h\nu_e = h\nu_0 \pm h\nu_m$.

Figura 11 - Representação esquemática do espalhamento de luz por uma amostra a qual foi incidida uma radiação monocromática

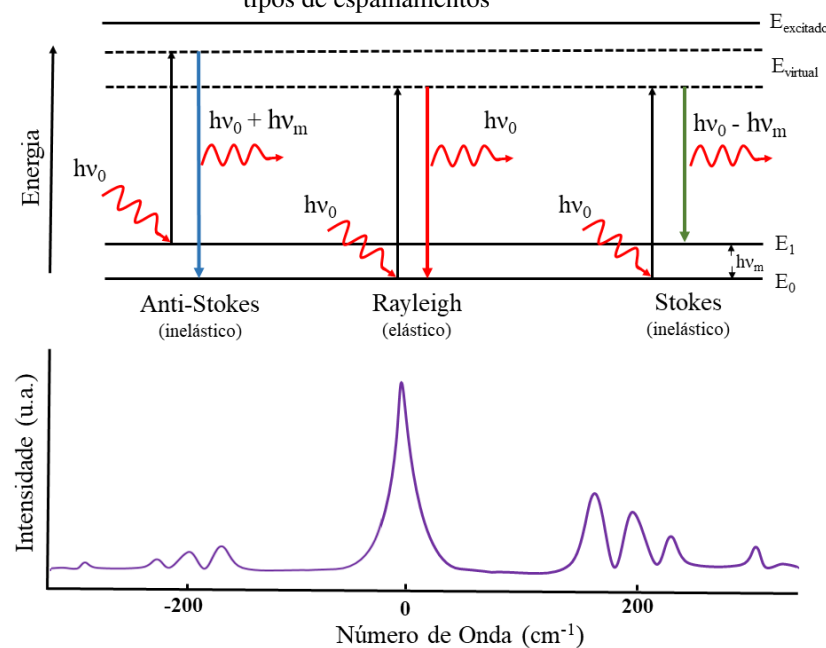


Fonte: Adaptado de HOLLER, SKOOG e CROUCH [92].

O espalhamento elástico ocorre quando a radiação incidente é igual à refletida, $h\nu_e = h\nu_0$, não havendo assim nenhuma variação da frequência do fóton ou do comprimento de onda. Este tipo de espalhamento é conhecido com espalhamento *Rayleigh*. Já para o espalhamento inelástico, espalhamento que promove o efeito Raman, há a variação da frequência e o fóton incidente pode absorver ou perder certa quantidade de energia, $h\nu_e = h\nu_0 \pm h\nu_m$.

No espalhamento conhecido como *Anti-Stokes*, ($h\nu_e = h\nu_0 + h\nu_m$), o fóton espalhado apresenta maior energia que o fóton incidente, fato possível, pois em certas condições de temperatura e de pressão, as moléculas ao interagirem com a luz podem já se encontrar excitadas, e ao descaírem de um estado de energia virtual (E_{virtual}) para o seu estado fundamental (E_0), ocorre a emissão de um fóton mais energético. Para o espalhamento *Stokes* ($h\nu_e = h\nu_0 - h\nu_m$), o fóton incidente encontra a molécula em seu estado fundamental, E_0 , elevando-o a um estado virtual, E_{virtual} , e ao decair, retorna a um estado de energia E_1 . A diferença de energia em ambos os casos equivale a energia da molécula a partir de um modo normal de vibração [92, 98]. A Figura 12, apresenta o diagrama de *Jablonski* representando o exposto acima.

Figura 12 – Diagrama de *Jablonski* representando as transições de energia quântica para o espalhamento Rayleigh e Raman (Stokes e anti-Stokes) e logo abaixo, representação das intensidades referentes aos tipos de espalhamentos



Fonte: Adaptado de FARIAS, SANTOS e GONÇALVES [98].

A Figura 12, apresenta também as intensidades das bandas relativas de cada tipo de espalhamentos. O espalhamento *Anti-Stokes* apresenta baixa intensidade, uma vez que as moléculas são encontradas em sua maioria no estado fundamental E_0 , fato que favorece na intensidade das bandas do espalhamento *Stokes*, o espalhamento elástico *Rayleigh* apresenta maior intensidade [98].

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

O processo de aquecimento de um material pode acarretar em mudanças químicas e físicas de sua estrutura. As mudanças químicas ocorrem quando o calor fornecido supera a energia de ligação entre as moléculas constituintes do material/substância. Já quando o calor fornecido é inferior ao necessário para o rompimento de ligações, tem-se uma transformação física, no qual o calor fornecido é suficientemente maior que a energia de coesão, e neste caso se observam os processos de transformação de fases. O conhecimento dessas transformações se faz importante, pois possibilitam melhorias em processos de moldagens, transporte, conservação de produtos e matérias, sendo prescindíveis quanto a determinar as melhores formas e condições para aplicação dos materiais.

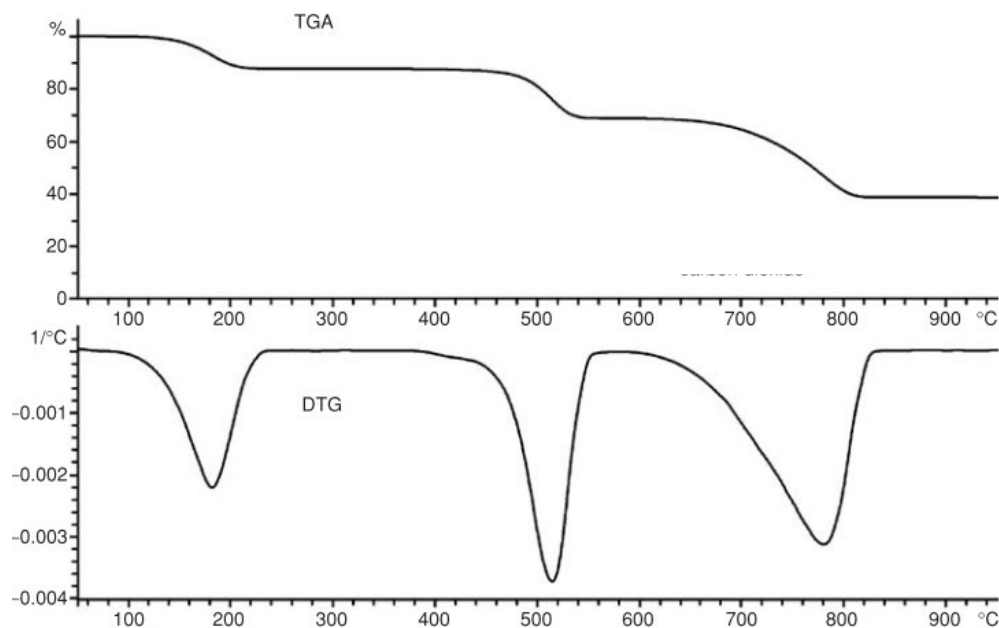
Neste sentido, diversas técnicas termoanalíticas foram desenvolvidas para a caracterização de materiais. Dentre as mais difundidas se encontram a termogravimetria (TG, do inglês *Thermogravimetry*), análise térmica diferencial (DTA, do inglês, *Differential Thermal Analysis*), calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês, *Differential Scanning Calorimetry*), detecção de gás despendido (EGA, do inglês, *Evolved Gas Analysis*), análise termomecânica (TMA, do inglês, *Thermomechanical analysis*). As informações obtidas por meio destas técnicas são variadas, podendo ser mencionadas; a variação de massa, ponto de fusão e ebulição, pureza, calores de transição, estabilidade térmica, desidratação, cinética de reação e transições vítreas [99, 100].

A Termogravimetria (TG) é uma técnica termoanalítica, em que a massa de um material é medida em função da temperatura, ao passo que essa substância é submetida a uma programação de temperatura. Tipicamente, a amostra é aquecida a uma taxa de aquecimento constante (medição dinâmica) havendo também a possibilidade de manter a amostra em uma temperatura fixa sendo as transformações medidas em função do tempo (medição isotérmica) ou também utilizar de programas de temperatura não linear. A escolha da melhor programação de temperatura dependerá de quais informações se deseja obter da amostra em investigação [99, 101, 102].

Os resultados desta análise são geralmente apresentados numa curva TG, no qual a porcentagem da massa é traçada em função da temperatura ou tempo. Essa curva fornece informações acerca da estabilidade térmica, composição inicial da amostra e de compostos intermediários decorrentes da decomposição térmica e a composição do resíduo, caso exista [99, 102].

Numa forma de complementar e melhorar o entendimento dos dados da curva TG usa-se sua primeira derivada (dm/dT), a Termogravimetria Derivada (DTG), que mostra com maior clareza e precisão a taxa de variação de massa da amostra. As curvas DTG se mostram vantajosas, pois apontam com exatidão, as temperaturas de início e o momento em que se alcança a velocidade de reação máxima. Os picos agudos possibilitam a distinção de uma sucessão de reações que são pouco claras nas curvas TG sendo a área dos picos representando com acurácia a perda ou ganho de massa fato que possibilita sua utilização em determinações quantitativas [99]. A Figura 13 apresenta a curva TG para o oxalato de cálcio no qual foi empregada a derivada DTA.

Figura 13 – Curva TG/DTA da decomposição gradual do oxalato de cálcio monohidratado. Análise realizada utilizando massa da amostra de 19 mg, com taxa de aquecimento de 30 K/min sob atmosfera de nitrogênio



Fonte: Adaptado de GABBOTT [102].

Numa forma de complementar e melhorar o entendimento dos dados da curva TG usa-se sua primeira derivada (dm/dT), a Termogravimetria Derivada (DTG), que mostra com maior clareza e precisão a taxa de variação de massa da amostra. As curvas DTG se mostram vantajosas, pois apontam com exatidão, as temperaturas de início e o momento em que se alcança a velocidade de reação máxima. Os picos agudos possibilitam a distinção de uma sucessão de reações que são pouco claras nas curvas TG sendo a área dos picos representando com acurácia a perda ou ganho de massa fato que possibilita sua utilização em determinações quantitativas [99].

As principais aplicações da TG se concentram em estudos quando as propriedades térmicas de materiais das mais variadas áreas. Ela é utilizada na averiguação da estabilidade térmica de fármacos e medicamentos como também no entendimento sobre a cinética de degradação, podendo ser utilizada no controle da qualidade e no aprimoramento de matérias finais [101, 103].

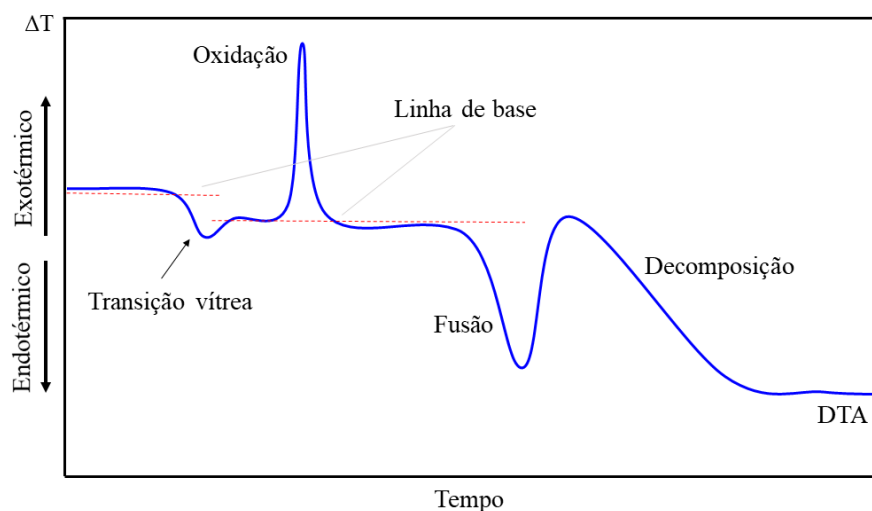
Os equipamentos TG mais modernos são geralmente equipados para que possam fornecer também dados de DTA, a análise térmica diferencial. Assim, além de fornecer informações a respeito da variação de peso da amostra são também captados eventos térmicos que não são acompanhados de perda de massa, a exemplo da fusão e transições de fases sólido-sólido. Esta técnica térmica determina constantemente a diferença de

temperatura entre a amostra investigado (T_A) e uma amostra de referência (T_R) termicamente inerte, sendo ambas aquecidas ou resfriadas em um forno [99, 102].

As medições de temperatura no DTA são diferenciais, sendo registrado a diferença de temperatura entre T_R e T_A , ($T_R - T_A = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, realizadas em uma programação de temperatura (aquecimento ou resfriamento) linear. As curvas DTA registram mudanças decorrentes de transições ou reações entálpicas de caráter exotérmico ou endotérmico. Os eventos captados podem ser referentes a alterações físicas, como vaporização, absorção e fusão, ou de alterações químicas como, oxidação, desidratação e decomposição. Alterações como transição de fase e fusão geram picos endotérmicos enquanto oxidações são registradas com pico exotérmico [99, 102, 104].

A DTA é empregada em estudos de caracterização de polímeros, fármacos, determinação do ponto de fusão ou decomposição de compostos orgânicos possuindo também aplicação na indústria de cerâmicas e de metalurgia [92]. A Figura 14 apresenta de forma genérica uma curva DTA com eventos térmicos endotérmicos e exotérmicos comumente encontrados para os mais variados materiais.

Figura 14 – Representação genérica de uma curva DTA apresentando picos comumente encontrados para esse tipo de análise



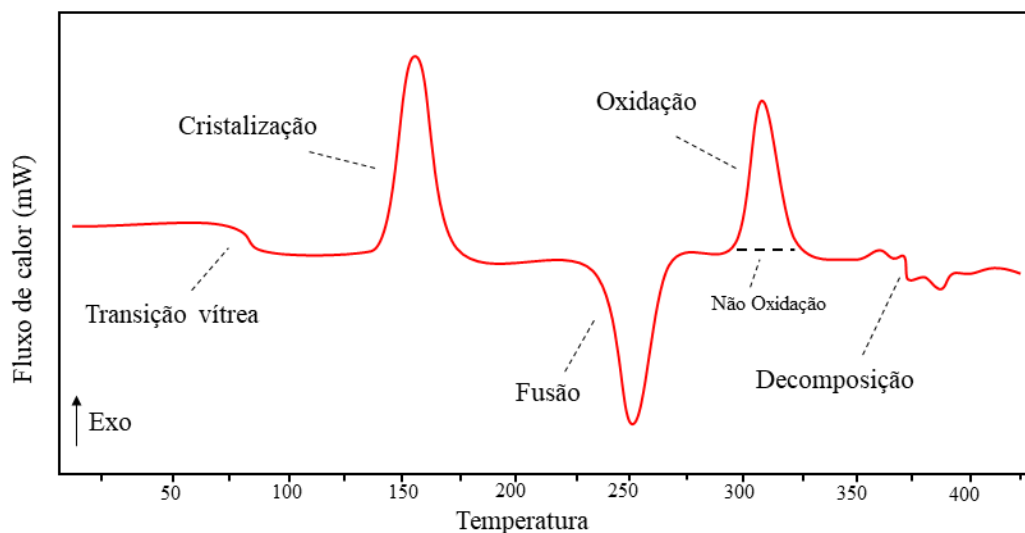
Fonte: Adaptado de HATAKEYAMA e LIU [104].

2.7.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise térmica derivada da DTA. Com a DSC pode-se medir as temperaturas e o fluxo de calor relativos as transformações dos materiais em função da temperatura e do tempo, enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera específica. Essas medidas, fornecem informações qualitativas e quantitativas acerca de mudanças químicas e físicas decorridas de processos de absorção de calor (endotérmicos), liberação de calor (exotérmicos) ou mudanças na capacidade calorífica [101].

As análises de DSC ocorrem com a colocação, em um forno, da amostra (geralmente em pequenas quantidades de amostra, aproximadamente 5 mg) em cadinho de metal, junto a um outro cadinho de referência (geralmente vazio). A amostra e a referência são então submetidas a um programa controlado de temperatura, ao qual é medido a diferença de energia fornecida à substância amostra e a referência. Com a variação da temperatura podem ser acompanhados os efeitos de calor, associados a eventos térmicos como transições de fase (fusão, sublimação, mudança na estrutura cristalina), desidratação, decomposição entre outras transformações, capazes de ocasionar variações de calor. A Figura 15, apresenta uma curva DSC, típica de um polímero, com o perfil gráfico de eventos encontrados nas análises de DSC [99, 103].

Figura 15 – Representação de uma curva de DSC com os eventos térmicos geralmente observados em materiais



Fonte: Adaptado de MOTHÉ et. al. [101] e NASSU [105].

Os eventos de mudança de estrutura cristalina, desidratação e reações de decomposição são indicados, na curva DSC como eventos endotérmicos, e eventos de

cristalização, oxidação e algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos. A DSC também é capaz de mostrar transições envolvidas com a variação de entropia (transições de segunda ordem), como é o caso de transições vítreas, que certos polímeros e materiais amorfos apresentam. [99, 102].

A DSC é utilizada na caracterização e investigação de propriedades térmicas de polímeros, materiais inorgânicos, cerâmicos e sistemas biológicos. Na área farmacêutica a DSC possui vasta aplicação na caracterização e estudos de pureza de fármacos, investigação de polimorfos, e análises de dispersões sólidas [102, 104]. Diante disso, é possível encontrar reportado na literatura o emprego da DSC na avaliação e caracterização do cocrystal de dapsona com cafeína [106], no sal de fluconazol com ácido oxálico [107], além do estudo para determinação da T_g para diferentes co-amorfos obtidos, utilizando aminoácidos [108].

2.7.6 Solubilidade

Solubilidade é uma propriedade física que está associada a capacidade de um material, tido como soluto, se dissolver em outro, solvente. Em termos quantitativo, a solubilidade é a concentração desse soluto em uma solução saturada, a temperatura fixa. A solubilidade é alcançada por meio da interação, de forma espontânea de duas ou mais substâncias resultando em uma solução molecular homogênea [109].

Para fármacos a solubilidade se encontra diretamente ligada a eficiência, fato que justifica a busca por medicamentos mais solúveis. IFAs pouco solúveis que apresentam reduzida taxa de dissolução estão propensos a trazer grandes impactos quanto a biodisponibilidade. Contudo, é esperado para um medicamento, que ao ser ministrado sejam alcançadas certa dosagem na corrente sanguínea, suficiente para alcançar os resultados de tratamento esperado. Em casos de fármacos pouco solúveis faz-se necessário aplicação de doses maiores para que se atinja os níveis terapêuticos [110].

Para o desenvolvimento e aprimoração de IFAs, além de serem aplicados inúmeros testes de qualidade e segurança, são também realizados testes de solubilidade, sendo analisado em função do tempo. A partir de dados de solubilidade é possível extrair informações pertinentes a biodisponibilidade e eficiência na aplicação do medicamento. Os testes experimentais de solubilidade buscam avaliar a qualidade da formulação sólida, que possa alcançar a circulação após absorção pelo organismo [111, 112].

Os testes se mostram um desafio pois a dissolução pode ser influenciada pelo tipo de solvente utilizado, pH, temperatura, pressão, tamanho de partícula, estado sólido da substância testada, polimorfismo entre outros. Para isso, a determinação da solubilidade de um medicamento são agrupadas e disponibilizadas em monografias que descrevem as decisões que devem ser tomadas ao realizar o teste [112, 113].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este estudo teve como objetivo a obtenção e a realização das caracterizações estrutural, espectroscópicas e térmicas de uma nova dispersão sólida de DPS do tipo co-amorfo, utilizando o OXA como coformador.

3.2 Objetivos Específicos

- Obter um novo co-amorfo de DPS utilizando OXA como coformador através da técnica de evaporação lenta do solvente (ELS);
- Avaliar por Difração de Raios X pelo Método do Pó a natureza amorfa do material obtido;
- Realizar a caracterização do co-amorfo por espectroscopia de absorção no Infravermelho com Transformada de *Fourier* (FTIR) e por Espectroscopia Raman;
- Estudar o comportamento térmico deste co-amorfo por Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA), e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC);
- Realizar o estudo de solubilidade do material obtido comparando com do IFA dapsona.

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais

Os materiais (fármaco, coformador e solvente) utilizados durante os experimentos encontram-se indicados na Tabela 2, onde estão acompanhados de informações como; fornecedor, peso molecular, pontos de fusão e ebulição e pureza.

Tabela 2 – Reagentes utilizados para obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5)

| Composto | Fornecedor | MM (g/mol) | T (°C) | Pureza (%) |
|---------------------------------|----------------------|------------|--------------------------|------------|
| Dapsona (DPS) | <i>Sigma-Aldrich</i> | 248,30 | 175,0-177,0 ^a | 97,0 |
| Ácido Oxálico dihidratado (OXA) | <i>Sigma-Aldrich</i> | 126,07 | 101,0-102,0 ^a | 99,5 |
| Metanol (MeOH) | <i>Sigma-Aldrich</i> | 32,04 | 64,7 ^b | 95,0 |

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

4.2 Procedimentos Experimentais

4.2.1 Análise de superfície para a DPS e o OXA utilizando o software Gaussian

As moléculas de DPS e OXA tiveram as superfícies de potencial eletrostático calculadas por meio do software Gaussian 09W utilizando o funcional híbrido B3LYP em conjunto ao grupo de funções 6-31G (d,p). O software GausView 5.0 foi usado para obtenção das ilustrações. Inicialmente, as moléculas foram analisadas a fim de se obter o estado mais estável de energia, e em seguida, foi obtido o mapa de potencial eletrostático (EPM, do inglês, *Electrostatic Potential Maps*), possibilitando interpretações quanto às possibilidades de formação de sítios de interação entre o fármaco e o coformador.

4.2.2 Caracterização dos compostos de partida (DPS e OXA)

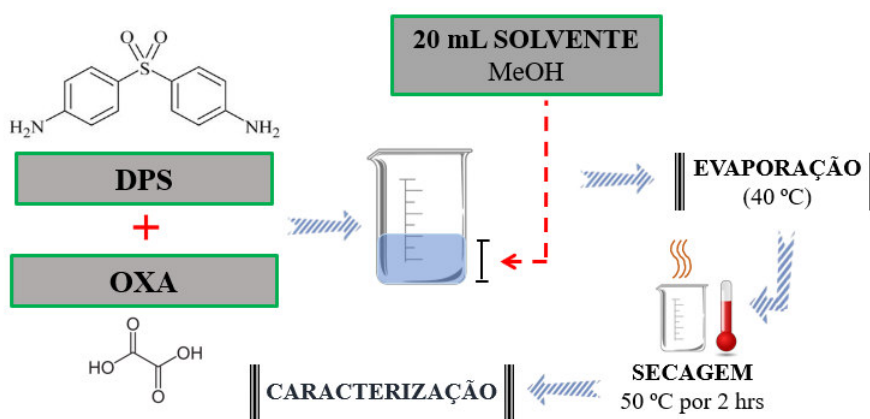
Os compostos DPS e OXA foram submetidos ao procedimento de recristalização, sob as mesmas condições utilizadas para a obtenção da dispersão sólida de DPS e OXA. Os materiais recristalizados foram nomeados como DPS.rec e OXA.rec e foram caracterizados por DRXP. Para verificação da possível formação de polimorfos após o

processo de recristalização, os compostos não recristalizados, identificados como DPS.nrec e OXA.nre, foram também caracterizados por DRXP. Os difratogramas dos materiais, antes e após o processo de recristalização, foram submetidos ao método estatístico de refinamento Rietveld, tendo como base os dados reportados no Banco de Dados Cristalográficos CCDC ConQuest, em sua versão 5.36, da *Cambridge Structural Database System* (CSD System, 2018).

4.2.3 Obtenção do co-amorfo DPS-OXA

Para a obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) foi utilizada a técnica de ELS. Massas de DPS e OXA foram pesadas de modo a obter misturas binárias com aproximadamente 400 mg, em diferentes proporções molares como 2:1, 1,5:1:0, 1:1, 1,0:1,5 e 1:2. As misturas obtidas, foram transferidas para um béquer de 150 mL, ao qual foram adicionados 20 mL de MeOH para solubilização dos componentes. A solução resultante de cada proporção, foi devidamente coberta com filme PVC, onde foram feitos pequenos furos. Em seguida, as soluções foram deixadas em repouso em estufa a 40 ± 1 °C por três dias, até a completa evaporação do solvente. Os materiais resultantes foram submetidos ao processo de secagem em estufa com circulação forçada de ar a 50 °C por 2 horas, para eliminar possíveis resíduos de solvente. Posteriormente, os materiais foram coletados e encaminhados para caracterização. A Figura 16 apresenta o esquema com as etapas descritas.

Figura 16 – Esquema utilizado para a obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) por evaporação lenta do solvente



Como forma de averiguar a possível interferência do solvente no processo de recristalização dos compostos precursores (DPS e OXA) e geração de polimorfos, ambos

compostos foram também submetidos ao processo de recristalização seguindo as mesmas condições citadas para a obtenção do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), sendo essas nomeadas como DPS.rec e OXA.rec.

Para a obtenção do co-amorfo avaliou-se também a razão estequiométrica entre DPS e OXA tida como ótima, no qual fosse obtido um material homo. Para tanto, foram preparadas soluções em diferentes proporções molares (fármaco:coformador). As massas (mg) e proporções investigadas são discriminadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizadas na investigação da proporção ótima para obtenção do co-amorfo de DPS-OXA

| Proporção molar | DPS (mg) | OXA (mg) |
|-----------------|-------------|-------------|
| 2:1 | 328,58 | 81,39 |
| 1,5:1,0 | 307,80 | 101,66 |
| 1:1 | 273,25 | 135,37 |
| 1,0:1,5 | 233,87 | 173,79 |
| 1:2 | 204,41 | 202,54 |

4.2.4 Caracterização do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5)

4.2.4.1 Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

As amostras dos compostos de partida DPS.rec e OXA.rec, do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e das amostras em diferentes proporções de DPS e OXA obtidas na investigação da proporção ideal para formação do novo material, foram analisadas por Difractometria de Raios X pelo Método do Pó (DRXP). Para tanto, foi utilizado um difratômetro de Raios X, marca Rigaku, modelo *MiniFlex II*, Figura 17, operando com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), tensão de 40 kVe, corrente de 30 mA e monocromador de grafite pirolítico, operando à temperatura ambiente. Os padrões de difração foram obtidos de 2° a 45° (2 θ), utilizando passo de 0,02° e tempo de contagem de 2,0 seg/passos.

Figura 17 – Difratorômetro de Raios X, marca Rigaku e modelo *MiniFlex II*



A estabilidade física do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5), em função do tempo, à temperatura ambiente (25 ± 1 °C) e 65% de umidade; foi monitorada por DRXP. As análises foram realizadas em difratômetro de Raios X, marca PANalytical modelo EMPYREAN (Figura 18), utilizando radiação Cu K α ($\lambda = 1,5406$ Å) com geometria do tipo Bragg-Bretano. Os dados foram coletados na faixa de 5° a 45° (2 θ), com passo de 0,02° e tempo de contagem de 0,5 seg./passo. Para tanto, o acompanhamento da estabilidade na fase amorfa para o material se deu por um período de pelo menos 150 dias. Nos primeiro 90 dias, a amostra foi submetida a análise em intervalos de 7 dias, após isso, essa mesma amostra passou a ser analisada em período de 15 dias prosseguindo assim até se alcançar pelo menos os 150 dias.

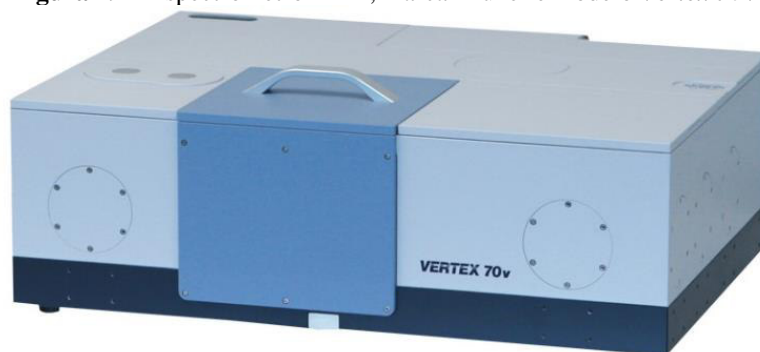
Figura 18 – Difratorômetro de Raios X, marca PANalytical e modelo EMPYREAN



4.2.4.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho médio das amostras DPS.rec, OXA.rec e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) foram obtidos em um Espectrômetro FTIR, marca Bruker e modelo *Vertex 70V* (Figura 19). Foram realizadas 32 varreduras como média, em resolução espectral de 2 cm^{-1} na região de número de onda compreendido de 400 a 4000 cm^{-1} . As análises foram realizadas em três repetições, utilizando a técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr), preparando pastilhas com composição percentual de 98% de KBr e 2% de amostra, prensadas sob uma carga de 8 toneladas por um tempo médio de 30s.

Figura 19 – Espectrômetro FTIR, marca Bruker e modelo *Vertex 70V*



4.2.4.3 Espectroscopia Raman

Os espectros de espalhamento Raman dos compostos de partida recristalizados (DPS.rec e OXA.rec) e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), foram obtidos utilizando Espectrômetro Triplo, marca HORIBA Jobin-Yvon e modelo T64000 (Figura 20), equipado com detector CCD (Dispositivo Sensível a Carga) e resfriado a ar. A fonte de excitação utilizada foi um laser verde operando na linha de 532 nm, com resolução espectral de 2 cm^{-1} . Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente ($25\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$) na região compreendida entre 70 a 3600 cm^{-1} . Para visualização da amostra foi utilizado microscópio de marca Olympus, modelo BX41, com câmera de vídeo acoplada.

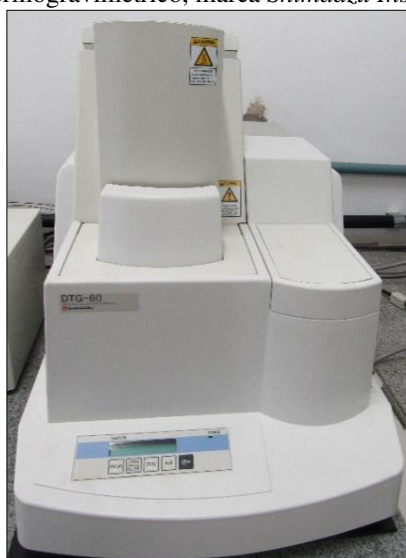
Figura 20 – Espectrômetro T64000, marca HORIBA Jobin-Yvon e equipado com microscópio *Olympus BX41*



4.2.4.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA dos compostos formadores recristalizados (DPS.rec e OXA.rec), e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), foram realizadas em simultâneo, com ciclo único de aquecimento em um analisador térmico, a marca *Shimadzu Instruments* e modelo DTA-60 (Figura 21), dotado de balança do tipo TOP PLAN com guia diferencial paralela. As análises foram realizadas em atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min, razão de aquecimento de 5 °C/min e intervalo de temperatura de 25 a 600 °C. Foi utilizada massa de aproximadamente 4,0 mg acomodada em cadinho de α -alumina, sendo utilizado como referência um cadinho vazio de α -alumina.

Figura 21 – Analisador Termogravimétrico, marca *Shimadzu Instruments* e modelo DTG-60



4.2.4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC das amostras foram obtidas utilizando uma massa de aproximadamente 2,0 mg do material, pesados em cadinho de alumínio e analisada em equipamento termoanalítico da marca *Shimadzu Instruments* modelo DSC-60 (Figura 22) com intervalo de temperatura de 25 a 200 °C, atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razão de aquecimento de 5 °C/min. Para a análise, utilizou-se cadinho fechado com tampa furada. Como referência, foi utilizado um cadinho de alumínio fechado e vazio.

Figura 22 – Calorímetro, marca *Shimadzu Instruments* e modelo DSC-60, com detalhe do forno



4.2.4.6 Estudo de solubilidade

Para o estudo da solubilidade foi utilizado metodologia adaptada de Patil et al. 2013 [114], em que a solubilidade da DPS em sua forma cristalina e da DPS presente no Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) foram determinadas em tampão fosfato pH 6,8 a 37 ± 1 °C. Para tanto, foi utilizada massa equivalente a 10 mg do fármaco que foram adicionadas a 10 mL de tampão em tubos de ensaios. Os tubos de ensaio foram deixados sob agitação a 100 rpm, por 24 horas. Em seguida, a solução foi filtrada, utilizando filtro de membrana Millex, modelo LCR, de 0,45 μm e analisadas a 291 nm, em um espectrofotômetro UV-Vis, marca *Thermo Scientific* e modelo 220 UV *Evolution* (Figura 23).

Figura 23 – Espectrofotômetro UV-Vis, marca *Thermo Scientific* e modelo 220 UV *Evolution*



Para determinação da concentração de DPS dissolvida em solução, uma curva analítica foi preparada, no intervalo de concentrações de $2,50 \times 10^{-5}$ a $1,00 \times 10^{-4}$ mg/mL, assim como descrito pela Tabela 4. As concentrações para cada ponto foram obtidas por diluição a partir de uma solução padrão de DPS de 25 mL com concentração de $1,25 \times 10^{-2}$ mg/mL preparada utilizando etanol como solvente.

Tabela 4 – Pontos e concentrações utilizadas para a preparação da curva analítica de DPS em etanol

| Pontos | Concentração de DPS (mg/mL) |
|---------------|----------------------------------------|
| 1 | $2,50 \times 10^{-5}$ |
| 2 | $3,75 \times 10^{-5}$ |
| 3 | $5,00 \times 10^{-5}$ |
| 4 | $6,25 \times 10^{-5}$ |
| 5 | $7,50 \times 10^{-5}$ |
| 6 | $8,75 \times 10^{-5}$ |
| 7 | $1,00 \times 10^{-4}$ |

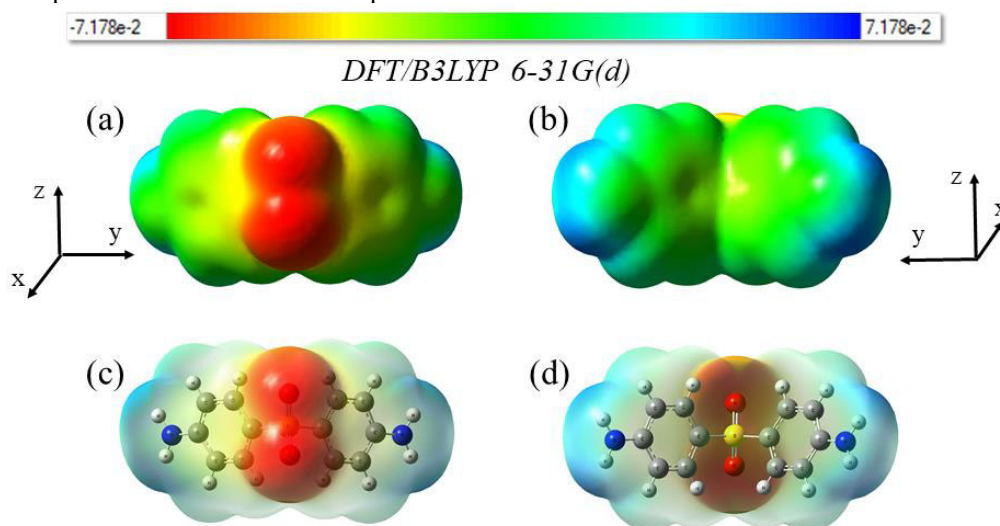
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise conformacional da DPS e do OXA

Neste estudo as propriedades conformacionais da DPS e do OXA foram analisadas e modeladas a partir de suas estruturas químicas. Esta análise se mostra vantajosa por possibilitar a indicação dos grupos funcionais da DPS e do OXA passíveis de interagirem para formar a nova dispersão sólida.

Assim, na Figura 24 é apresentada a estrutura da DPS na qual se observa o mapa de potencial eletrostático, (EPM), em superfície sólida (Figura 24(a) e (b)) e em mesma posição, o mapa de superfície em corte (Figura 24(c) e (d)).

Figura 24 – Mapa da diferença de potencial eletrostático para a molécula de Dapsona calculado com o método B3LYP/6-31G(d). Em (a) e (b) é apresentado os mapas de potencial eletrostático com superfície sólida da molécula observada em ângulos diferentes, em mesma posição, (c) e (d) apresenta mapas de potencial eletrostático com superfície em corte com átomos em evidência

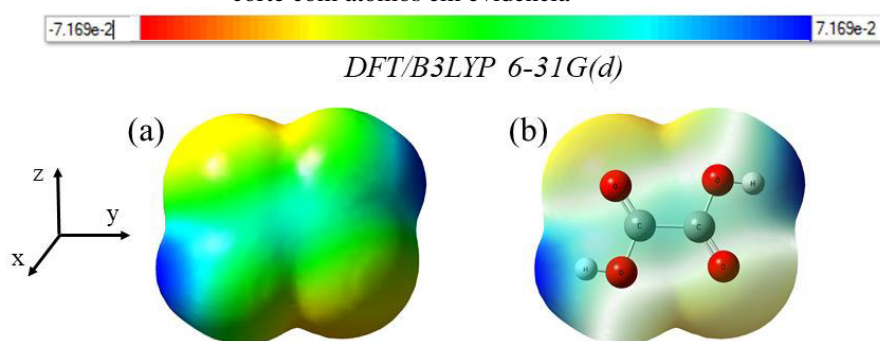


A região que aparece em vermelho no EPM gerado para a DPS diz respeito ao caráter nucleofílico (potencial eletrostático negativo). Já as regiões em azul são tidas como regiões onde o potencial eletrostático é positivo, sendo assim, as porções eletrofílicas da molécula. A partir dessas informações verifica-se que na estrutura do IFA a região de mais alta densidade eletrônica diz respeito aos dois oxigênios do grupamento sulfonil, indicando que estes dois átomos são fortes receptores de hidrogênio, e assim, susceptíveis à ocorrência de interação por ligação de hidrogênio com um coformador, neste caso o OXA, possibilitando a formação de um novo material. A DPS também

apresenta em seu mapa EPM regiões com baixa densidade eletrônica, referentes aos dois grupamentos amina, nesta região é possível interação com outras regiões de alta densidade eletrônica do OXA na formação de um novo material.

O EPM da molécula de OXA também foi obtido, e é apresentado na Figura 25, em superfície sólida e, em mesma posição, mapa em corte com átomos em evidência.

Figura 25 – Mapa da diferença de potencial eletrostático para a molécula do Ácido Oxálico calculado com o método B3LYP/6-31G(d). Em (a) é apresentado o mapa de potencial eletrostático com superfície sólida da molécula, em mesma posição, (b) apresenta o mapa de potencial eletrostático com superfície em corte com átomos em evidência



Pelo EPM nota-se que o OXA apresenta duas regiões de baixa densidade eletrônica (porção azul) correspondente às hidroxilas ($-\text{OH}$), presente no grupo carboxílico. Esta região apresenta possibilidade de interação por ligação de hidrogênio com a região de alta densidade eletrônica da DPS. Como para a DPS o EPM indicou como região de alta densidade eletrônica os dois átomos de oxigênios do grupo sulfonil, é possível deduzir que as interações entre DPS e OXA possa ocorrer por meio dos grupamentos sulfonil da DPS e carboxílico do OXA, contribuindo assim, para a formação de uma nova dispersão sólida de DPS e OXA.

5.2 Caracterização dos compostos de partida (DPS e OXA)

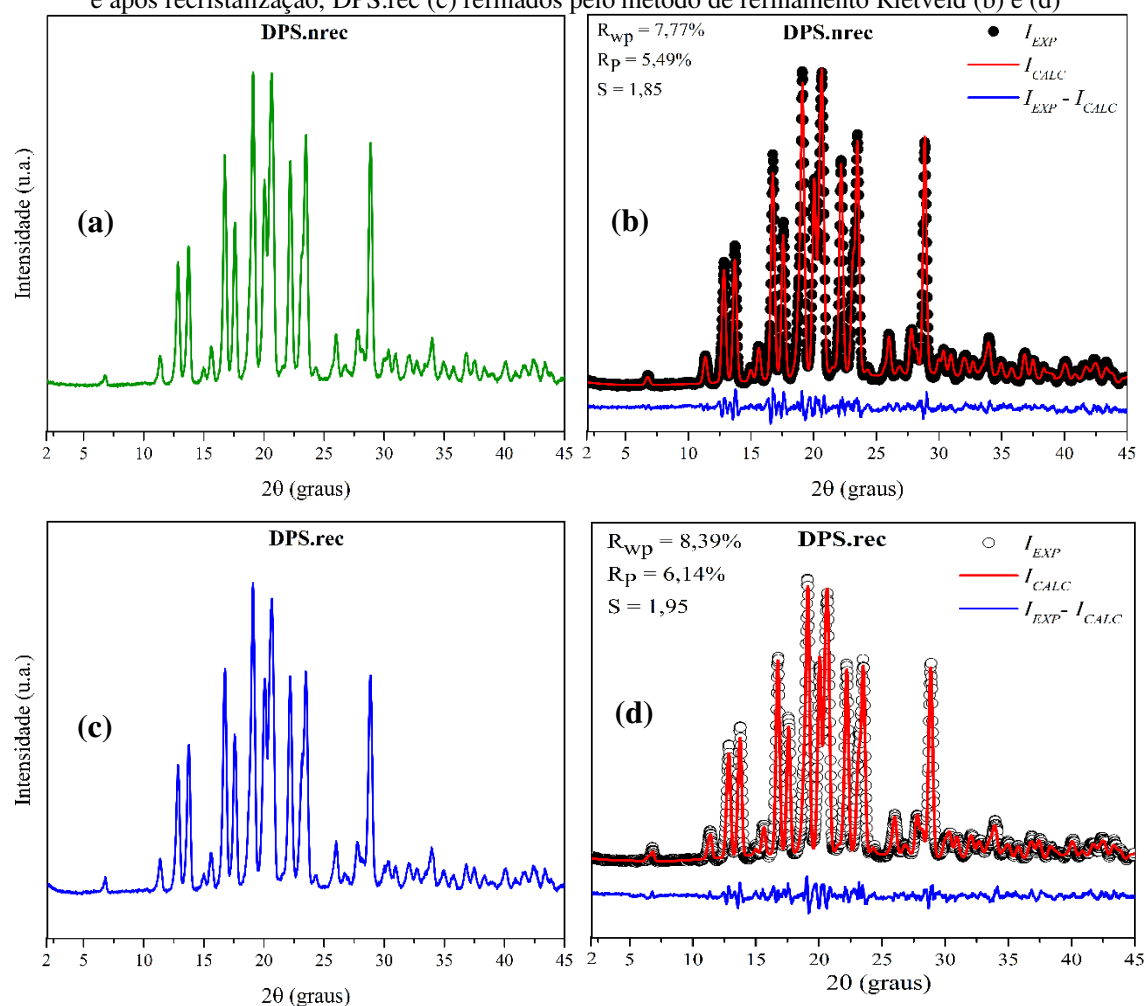
5.2.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e refinamento pelo Método de Rietveld

Diversos materiais podem assumir mais de um arranjo estrutural em sua forma sólida, ocasionando o fenômeno conhecido como polimorfismo. As mudanças na estrutura acarretam em variações nas propriedades físico-químicas entre cada polimorfo

[6]. A DPS e o OXA são compostos que podem ser encontrados em mais de uma fase, e desta forma, no intuito de averiguar o possível favorecimento do solvente quanto a obtenção de fases diferentes para esses compostos ambos foram, isoladamente, solubilizados em metanol e recristalizados, adotando as mesmas condições da metodologia proposta para a obtenção da dispersão sólida de DPS e OXA.

A Figura 26 apresenta o padrão de DRXP para a DPS não recristalizada (DPS.nrec) e DPS recristalizada (DPS.rec), em conjunto se encontram apresentados também o refinamento Rietveld realizado para cada amostra.

Figura 26 – Perfis de difração apresentados pela a DPS antes do processo de recristalização, DPS.nrec (a) e após recristalização, DPS.rec (c) refinados pelo método de refinamento Rietveld (b) e (d)



Os perfis de difração para as amostras DPS.rec e DPS.nrec apresentam similaridade estrutural sendo observados os mesmos picos cristalográficos em ambas as amostras, indicando que o processo de cristalização por ELS não proporcionou a formação de outra forma polimorfa da DPS, estando a DPS em mesma fase daquela

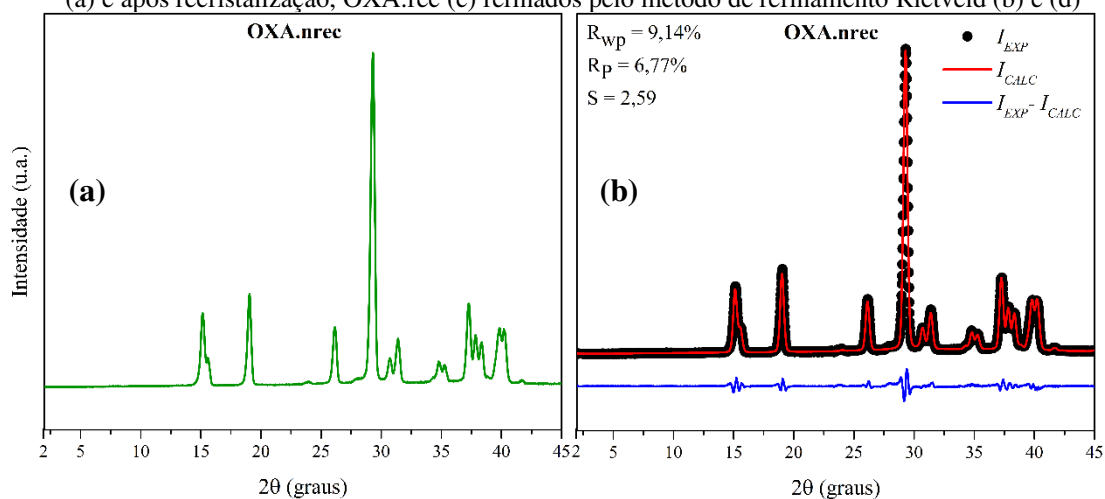
encontrada antes de sua solubilização em MeOH. Este resultado descarta também, a formação de solvato para a DPS com o solvente utilizado.

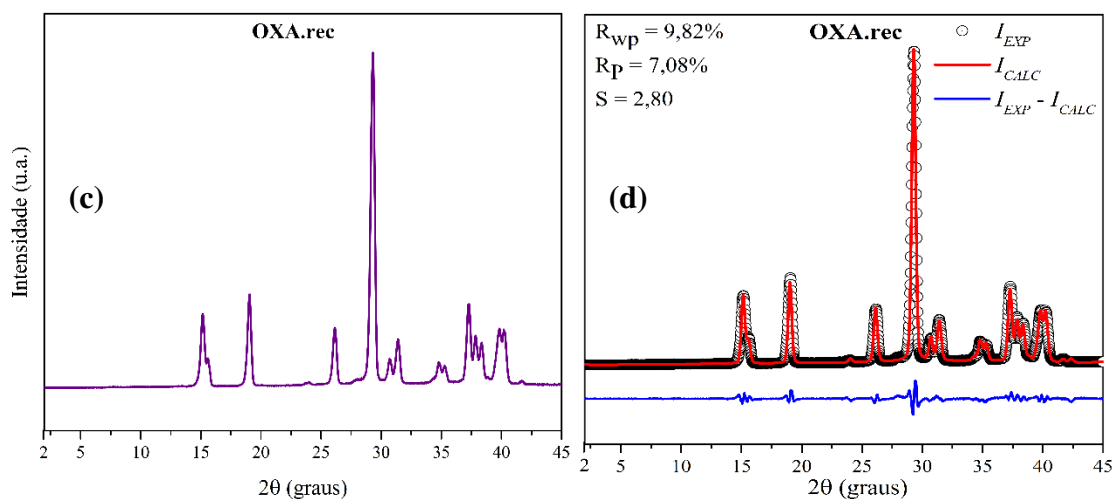
No intuito de confirmar a fase polimórfica apresentada pela DPS antes e após o processo de recristalização pelo método de evaporação lenta do solvente (ELS), foi realizado o refinamento Rietveld nos dados obtidos para a amostra DPS.rec e DPS.nrec, apresentando na Figura 26 (a) e (d).

A análise indicou que a DPS se encontra em sua Forma III, apresentando estrutura cristalina referente ao sistema ortorrômbico, com quatro moléculas por célula unitária, com grupo espacial $P2_12_12_1$, tendo como parâmetros de rede: $a = 8,057(2) \text{ \AA}$, $b = 25,554(6) \text{ \AA}$ e $c = 5,756(2) \text{ \AA}$ [45]. Este resultado é comprovado pelo bom ajuste obtido no refinamento Rietveld para a DPS.nrec, que apresentou valores médios de $R_{wp} = 7,77\%$ e $S = 1,85\%$. Já para a DPS.rec os valores obtidos foram $R_{wp} = 8,39\%$ com $S = 1,95\%$. Este resultado confirma que o processo de recristalização não induziu a formação de um poliformo da DPS.

O OXA, proposto como coformador na obtenção de uma nova dispersão sólida com o fármaco DPS, foi caracterizado por DRXP, antes (OXA.nrec) e após o processo de recristalização (OXA.rec) em MeOH por ELS. Os resultados obtidos pela análise de difração são apresentados na Figura 27(a) e (c). Esses dados foram submetidos ao método de refinamento Rietveld Figura 27 (b) e (d), confirmando a fase do composto.

Figura 27 – Perfis de difração apresentados pelo o OXA antes do processo de recristalização, OXA.nrec (a) e após recristalização, OXA.rec (c) refinados pelo método de refinamento Rietveld (b) e (d)





A partir da análise dos picos cristalograficos presentes nos difratogramas foi possível constatar a semelhança entre os padrões de difração, indicando que ambos os difratogramas correspondem ao mesmo material, estando estes em mesma fase. Contudo, ambos difratogramas foram submetidos ao refinamento Rietveld, podendo ser indicado e confirmado a fase para esse composto.

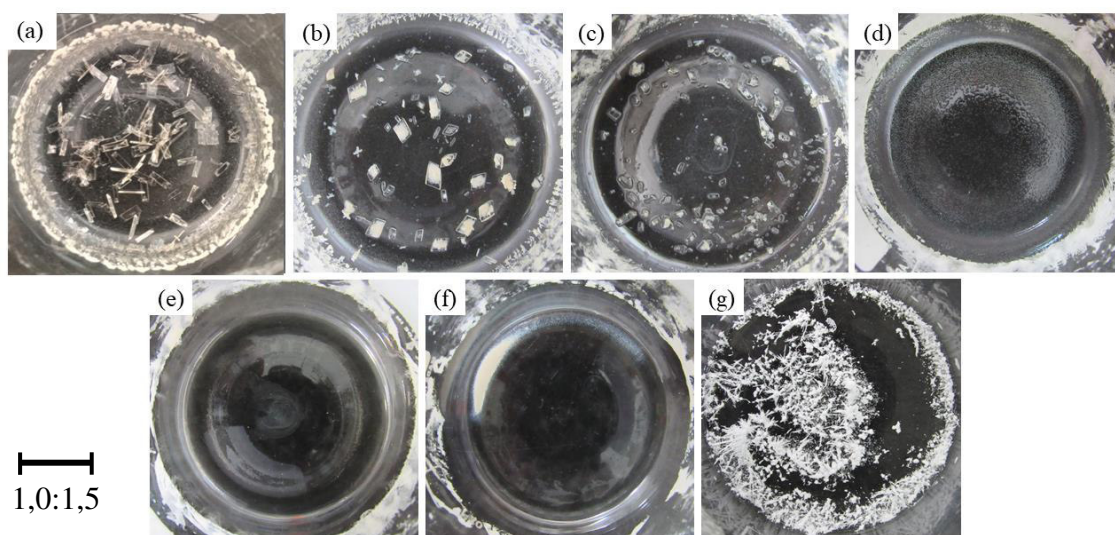
Por meio do refinamento, identificou-se que o OXA.nrec apresentava-se em sua forma hidratada possuindo estrutura cristalina, correspondente ao sistema monoclinico, pertencente ao grupo espacial $P2_1/n$, com parâmetros de rede $a = 6,090(1) \text{ \AA}$, $b = 3,496(1) \text{ \AA}$, $c = 11,835(1) \text{ \AA}$ [59]. Os valores estatísticos alcançados pelo refinamento para o OXA.nrec de $R_{wp} = 9,14\%$ e $S = 2,59$, Figura 27 (b), demonstra que o refinamento foi bem ajustado, uma vez que valores aceitáveis para estes parâmetros são R_{wp} entre 10 e 20% e de S próximo de 1,0, conforme os padrões de otimização do método [88]. De forma semelhante, os dados de difração encontrado para o OXA.rec foi refinado obtendo-se ajuste com valores de $R_{wp} = 9,82\%$ e $S = 2,80$, assim como observado na Figura 27 (d). E assim, foi comprovado que o processo de recristalização não ocasionou a mudança na estrutura cristalina do OXA.

5.3 Obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) por evaporação lenta do solvente

O método de evaporação lenta do solvente é bastante relatado em literatura para síntese de novas formulações farmacêuticas, como na obtenção de co-amorfos. Esta

técnica também foi empregada para obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5). A Figura 28, mostra o aspecto macroscópico dos compostos de partida (DPS e OXA) e da composição DPS-OXA em diferentes proporções molares obtidas após o processo de recristalização por evaporação lenta do solvente.

Figura 28 – Aspecto macroscópico dos compostos de partida (DPS e OXA) e da composição DPS-OXA em diferentes proporções molares, a saber: DPS.rec (a), DPS-OXA 2:1 (b), DPS-OXA 3:2 (c), DPS-OXA 1:1 (d), DPS-OXA 2:3 (e), DPS-OXA 1:2 (f) e OXA.rec (g) obtidos após a completa evaporação do solvente



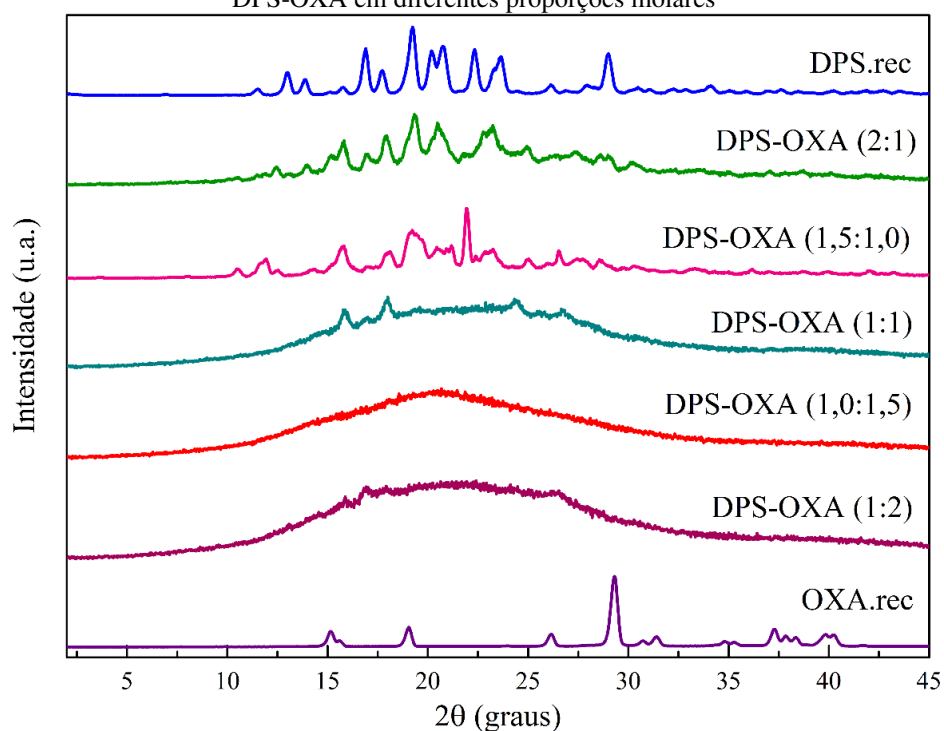
A Figura 28(a) apresenta a DPS.rec após a completa evaporação do solvente, em que se observou a formação de placas transparentes de aspecto cristalino. Na Figura 28(g) pode-se observar o OXA.rec, na qual se observa como resultado da cristalização, a formação de um material com aparência de flocos, de coloração branca e aspecto opaco. Para as razões molares DPS-OXA (2:1), Figura 28(b), e DPS-OXA (3:2), Figura 28(c), foi obtido material cristalino em formato de placas, fase que pode ser relacionada a forma recristalizada da DPS, uma vez que ela se encontrava em maior proporção. Foi possível observar também a presença de pequenos grânulos brancos e semitransparentes, como também a formação de um material transparente, não viscoso disperso por todo fundo do bquer ao qual a solução foi deixada evaporar. Nas proporções de DPS-OXA (1:1) Figura 28(d) e DPS-OXA (1:2) Figura 28(f) observou-se como recristalizado a formação de um material em sua maioria transparente, no entanto com a presença de pontos brancos.

Para a razão molar DPS-OXA (1,0:1,5) (Figura 28(e)) observa-se a formação de um material totalmente transparente, chegando a ser confundido com o próprio fundo do

béquer no qual a solução foi deixada evaporar. O material, apesar de transparente, não apresentou viscosidade, gerando um pó branco após ser coletado e moído na forma pó. A partir destas observações, teve-se o indício da interação entre DPS e OXA na proporção molar 1,0:1,5, uma vez que o aspecto de recristalização foi completamente diferente dos compostos de partida, além do material se apresentar uniforme, sugerindo uma completa interação entre os compostos precursores DPS e OXA nesta proporção molar.

As amostras foram submetidas à caracterização por DRXP, estando o resultado desta apresentado pela Figura 29, no qual os padrões de difração dos materiais obtidos a partir das diferentes proporções molares de DPS e OXA, são comparados aos perfis de difração dos compostos precursores recristalizados individualmente. Com base nos padrões de difração relativos a cada proporção molar de DPS-OXA investigada, verificou-se a ocorrência de organização cristalina pela presença de DPS em excesso para as razões 2:1; 1,5:1,0 e 1:1, e de OXA em excesso na razão de 1:2. Enquanto que, para a razão molar de 1,0:1,5, observou a formação de um material completamente amorfo.

Figura 29 – Difratomogramas referentes aos compostos de partida recristalizados (DPS.rec e OXA.rec) e DPS-OXA em diferentes proporções molares



Para as proporções de DPS-OXA (1:1) e (1:2) observa-se difratogramas com característica de materiais amorfos, indicando a ocorrência de interação entre DPS e OXA, no entanto, são encontrados picos por volta de 15,8°, 18,0°, 24,4° e 26,7° (2θ). O

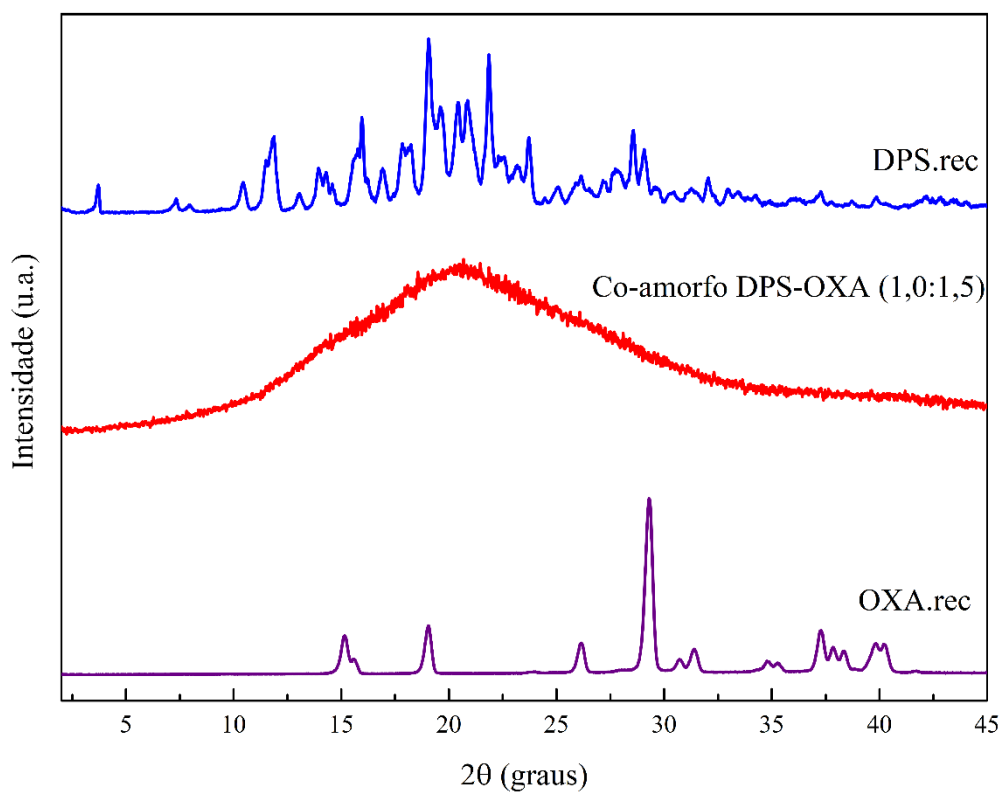
padrão de difração indica a formação de uma nova fase, mediante a interação entre os componentes DPS e OXA, os picos presentes no difratograma indica que uma das fases se encontra em acesso, não havendo a conversão total das massas de DPS e OXA para a fase amorfo.

A amostra DPS-OXA (1,0:1,5) apresentou perfil de difração típico de materiais amorfos, com a ausência de picos cristalinos quando analisados por difratometria de Raios X, apresentando banda única com centro máximo localizado por volta de 20° (2θ). Esse resultado confirma a obtenção de uma nova dispersão sólida co-amorfa de DPS utilizando o OXA como coformador. Além disso, a proporção molar entre os componentes de (1,0:1,5), foi tida como ótima, por proporcionar a obtenção de um material homogêneo em uma única fase.

Analisando o co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) obtido, a Figura 30 apresenta os padrões de Difração de Raios X para DPS.rec, sistema amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec. A partir do difratograma de DRXP obtido para a amostra DPS.rec podem ser indicados (no intervalo de difração e nos parâmetros ao qual a amostra foi submetida à análise), como principais picos para esse composto aqueles que aparecem em $11,8^\circ$, $13,0^\circ$, $13,9^\circ$, $15,9^\circ$, $17,8^\circ$, $18,2^\circ$, $19,6^\circ$, $20,5^\circ$, $20,8^\circ$, $22,6^\circ$, $23,1^\circ$, $25,9^\circ$, $34,3^\circ$ (2θ), entre outros, característicos da Forma III da DPS, assim como confirmado pelo refinamento Rietveld [45].

Para o OXA.rec o difratograma experimental confirma a fase dihidratada do ácido oxálico, podendo ser indicados, como principais picos aqueles presentes em $15,1^\circ$, $15,6^\circ$, $19,0^\circ$, $26,1^\circ$, $29,3^\circ$, $30,7^\circ$, $31,4^\circ$, $34,8^\circ$, $35,3^\circ$, $37,2^\circ$, $37,8^\circ$, $38,3^\circ$, $39,9^\circ$ e $40,2^\circ$ (2θ) [59]. No entanto, para a composição DPS-OXA (1,0:1,5), obtida por ELS, observa-se difratograma com ausência de picos definidos resultado da interação dos compostos DPS e OXA.

Figura 30 – Comparativo dos difratogramas obtidos para a DPS.rec, o coamorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec

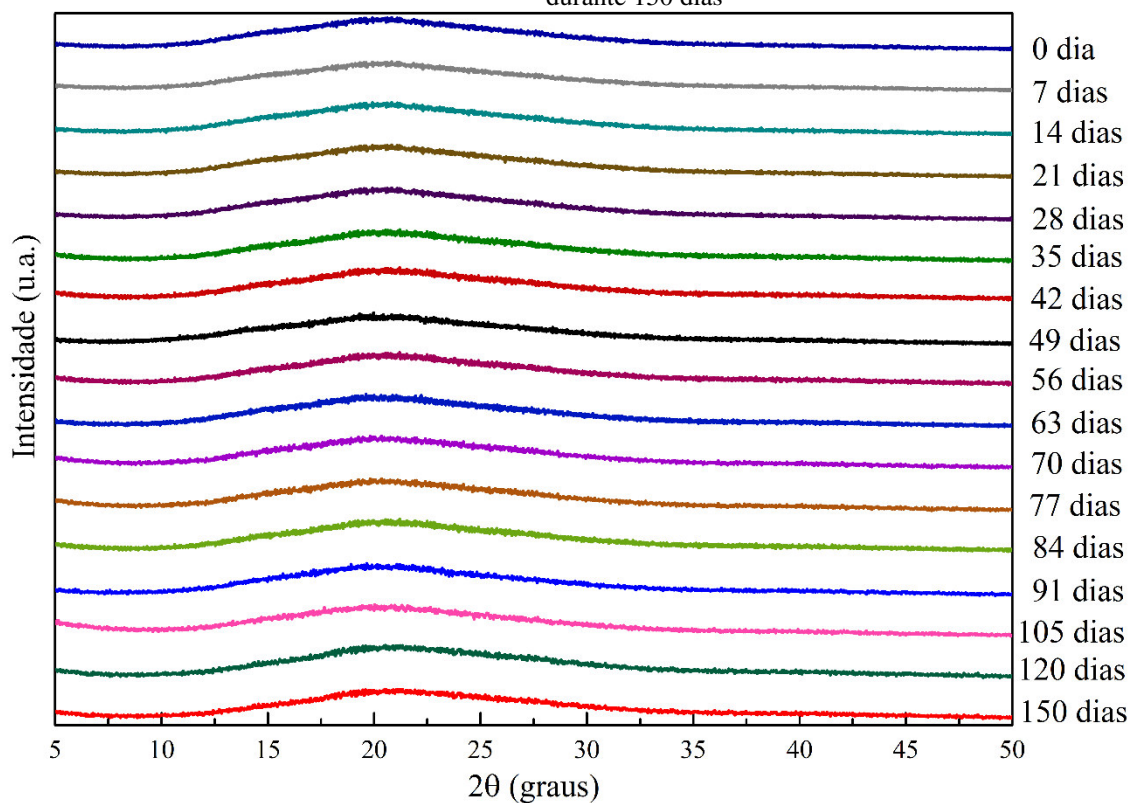


5.3.1 Estabilidade do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) em função do tempo

No estudo de sistemas amorfos uma consideração importante e de relevância, diz respeito a sua estabilidade em relação ao tempo. Tal estabilidade reflete na proporção “ideal” entre IFA e coformador, em que ambos os componentes formadores da formulação amorfa não cristalizem no armazenamento a longo prazo. A presença em excesso de uns dos componentes pode tornar o co-amorfo mais instável, ocasionando em redução no tempo de estabilidade na fase amorfa [115].

Após confirmada a obtenção da fase amorfa para DPS-OXA (1,0:1,5) por DRXP, a amostra foi investigada quanto a sua estabilidade sendo realizadas análises periódicas por difração de Raios X, em intervalos periódicos de dias. Como resultado, a Figura 31, apresenta os difratogramas obtidos no intervalo de 0 a 150 dias, no qual pode-se observar que a amostra permaneceu estável, com padrão amorfo ao longo de, pelo menos, 150 dias.

Figura 31 – Monitoramento da estabilidade ao longo do tempo para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) durante 150 dias



A estabilidade apresentada pelo co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) se mostra superior àquela relatada para o co-amorfo de sulfatiazol:ácido tartárico (1:1), fármaco antibacteriano do grupo das sulfonamidas, que se apresentou estável por 28 dias [116], também é superior à estabilidade relatada para o co-amorfo de paracetamol:ácido cítrico (1:1) que se manteve amorfo ao longo de um mês [117]. A estabilidade apresentada pelo co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) reforça a vantagem da amorfização de fármacos utilizando coformadores, pois estes proporcionam maior tempo de estabilidade ao IFA. Sabe-se que a amorfização de medicamentos é eficiente para a melhoria na solubilidade de compostos pouco solúveis, no entanto estes são termodinamicamente instáveis sendo susceptíveis a cristalização com maior rapidez [6]. Além disso, a maior estabilidade viabiliza a fabricação e comercialização deste co-amorfo de DPS pela indústria farmacêutica.

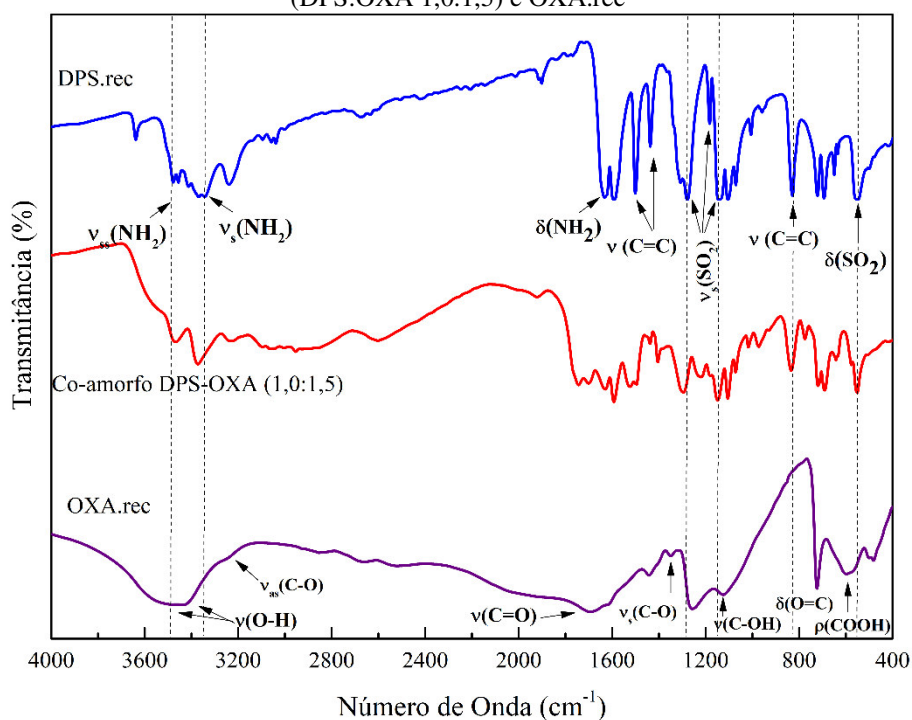
5.3.2 Caracterização Espectroscópica

5.3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Para a investigação da interação entre o fármaco DPS e o OXA na obtenção do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), foi também empregada análise espectroscópica por FTIR nos compostos formadores recristalizados (DPS.rec e OXA.rec) e do Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5). A Figura 32 apresenta os espectros de FTIR médios ($n = 3$) para estes compostos.

Os espectros médios de FTIR obtidos para DPS.rec e OXA.rec se mostraram similares aos relatados na literatura para estes compostos. Os principais modos de vibração apresentados pela DPS.rec foram atribuídos conforme os estudos de Florey (1979) [48], Ildiz e Akyuz (2012) [118] e Chaves et al. (2015) [119].

Figura 32 – Espectros na região do infravermelho obtidos experimentalmente para a DPS.rec, co-amorfo (DPS:OXA 1,0:1,5) e OXA.rec



Analisando o espectro obtido para a DPS.rec destacam-se bandas de absorção intensa em 1139 e 1278 cm^{-1} , referentes às deformações axiais simétricas e assimétricas do grupamento sulfonil, $\nu_{s,as}(\text{SO}_2)$ [118, 119]. Vibrações de deformação axial, $\nu(\text{C-S})$, que ocorrem em 693 cm^{-1} , são atribuídas à ligação estabelecida C-S [118]. A absorção com número de onda em 1637 cm^{-1} , está relacionada ao estiramento axial do grupamento amina, $\delta(\text{NH}_2)$ [48]. Também notam-se a presença de bandas de absorção entre 3300 a 3500 cm^{-1} referentes às deformações simétricas e assimétricas da ligação N-H, $\nu_{s,as}(\text{NH}_2)$ [119]. Além dessas vibrações, observadas devido à presença dos grupamentos sulfonil e

amina que compõem a molécula de DPS, foram encontradas vibrações de deformação $\delta(\text{CCC})$ e $\delta(\text{HNC})$ ocorrendo em números e onda de 1004 e 1070 cm^{-1} [118], respectivamente. Além de absorções de estiramento $\nu(\text{C}=\text{C})$ de aromáticos em 1440, 1500 e 1590 cm^{-1} [48].

As atribuições dos principais modos de vibração para o OXA.rec, foram baseados nos trabalhos de Mohaček-Grošev et al. (2009) [120], Vojta et al. (2016) [121] e Khan (2019) [122]. O OXA, é estabilizado estruturalmente pela ligação covalente entre grupos carboxílicos ($-\text{COOH}$). No espectro de FTIR, foram então observadas vibrações de estiramento $\nu(\text{O-H})$, ocorrendo em números de onda de 1690, 3432 e 3490 cm^{-1} [120, 122]. As vibrações de deformação $\delta(\text{O}=\text{C})$ e estiramento $\nu(\text{C-OH})$, estão atribuídas, respectivamente, aos números de onda de 723 cm^{-1} e 1254 cm^{-1} . Além destes, os estiramentos simétricos e assimétricos, $\nu_{s,as}(\text{C-O})$ produzem bandas de ocorrência em 1350 cm^{-1} e 1614 cm^{-1} [120-122].

O espectro no infravermelho obtido para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) apresenta diferenças, quando comparado aos espectros obtidos para seus componentes iniciais, como apresentado na Tabela 5. Nele são observados deslocamento de bandas, sendo indicativos da interação entre a DPS com o OXA à medida que se tem a formação do co-amorfo. No espectro da DPS.rec a banda referente à vibração do grupo sulfonil, $\nu_s(\text{SO}_2)$ em 1278 cm^{-1} , se encontra deslocada para maiores números de onda no espectro do co-amorfo, passando a vibrar em 1300 cm^{-1} . As bandas referentes às vibrações simétricas e assimétricas do grupamento amina, $\nu_{s,as}(\text{NH}_2)$, que ocorrem em 3345 cm^{-1} e 3345 cm^{-1} , também se encontram deslocadas e mais alargadas no espectro do co-amorfo, sendo registradas em 3374 cm^{-1} e 3484 cm^{-1} .

Tabela 5 – Modificações nas frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para o Co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) em comparação a DPS.rec e OXArec

| Atribuições | Número de onda/ cm^{-1} | | | Referência |
|-------------------------|----------------------------------|---------|-----------|------------|
| | DPS.rec | OXA.rec | Co-amorfo | |
| $\rho(\text{COOH})$ | - | 600 | 576 | [120-122] |
| $\nu(\text{C-OH})$ | - | 1266 | 1226 | |
| $\nu_s(\text{SO}_2)$ | 1278 | - | 1300 | [118, 119] |
| $\nu_s(\text{NH}_2)$ | 3345 | - | 3374 | |
| $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ | 3455 | - | 3484 | |

Em relação ao OXA, podem ser citados os deslocamentos para menores números de onda da torção $\rho(\text{COOH})$ em 600 cm^{-1} , passando a ser registrado em 576 cm^{-1} no

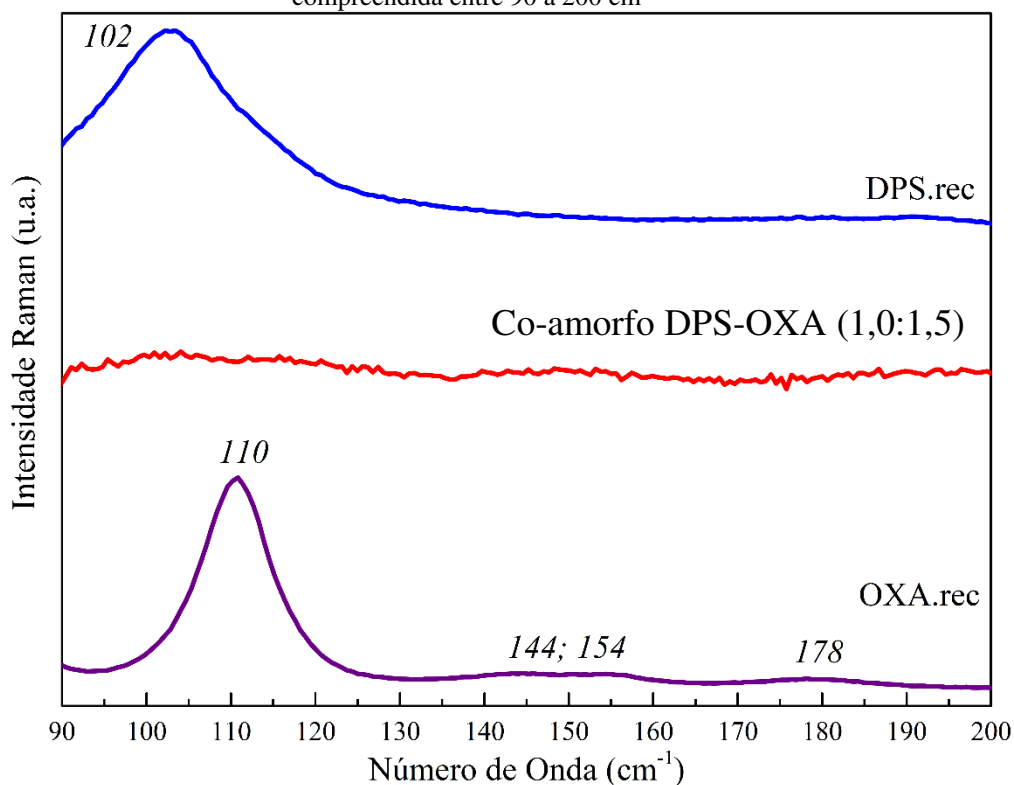
espectro do co-amorfo, como também as vibrações de estiramento $\nu(\text{C-OH})$, em 1266 cm^{-1} , que passaram a vibrar em 1226 cm^{-1} no espectro do co-amorfo. Além dessas modificações, é importante destacar o perfil de bandas alargadas no espectro do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) apresentando intensidades reduzidas, sendo um comportamento característico de materiais amorfos [18].

As modificações relacionadas às vibrações dos grupos sulfonil e carboxílico, grupos esses, mais reativos e susceptíveis à interação por ligação de hidrogênio, assim como apontado pelo mapa de superfície EPM. Deslocamentos nas vibrações referentes ao grupo sulfonil, SO_2 , foram relatados como indicativo da obtenção dos cocristais de glibenclamida [83] e gliclazida [123], que utilizaram trometamina como coformador. Esse mesmo comportamento foi relatado para a obtenção do co-amorfo de clorpropamida [124]. Desta forma diante das alterações observadas no espectro FTIR para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), é possível indicar a obtenção de um co-amorfo de DPS, onde estão envolvidas ligações de hidrogênio, na interação entre este IFA e o coformador OXA. Estes tipos de ligações também foram relatadas estando presente na obtenção de um co-amorfo de budesonida e arginina por meio da interação entre o grupo carbonil, presente no IFA, e o grupo amida da arginina [96], como também relatado na obtenção do co-amorfo de repaglinida e sacarina (1:1) [110].

5.3.2.2 *Espectroscopia Raman*

Os espectros de espalhamento Raman obtidos à temperatura ambiente ($25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$) para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), compostos precursores recristalizados (DPS.rec e OXA.rec) são apresentados separados por regiões de números de onda para uma melhor interpretação das bandas. Assim, a Figura 33, apresenta a região espectral de 90 a 200 cm^{-1} . Esta região representa os modos vibracionais, geralmente tidos como modos externos ou modos de rede [124].

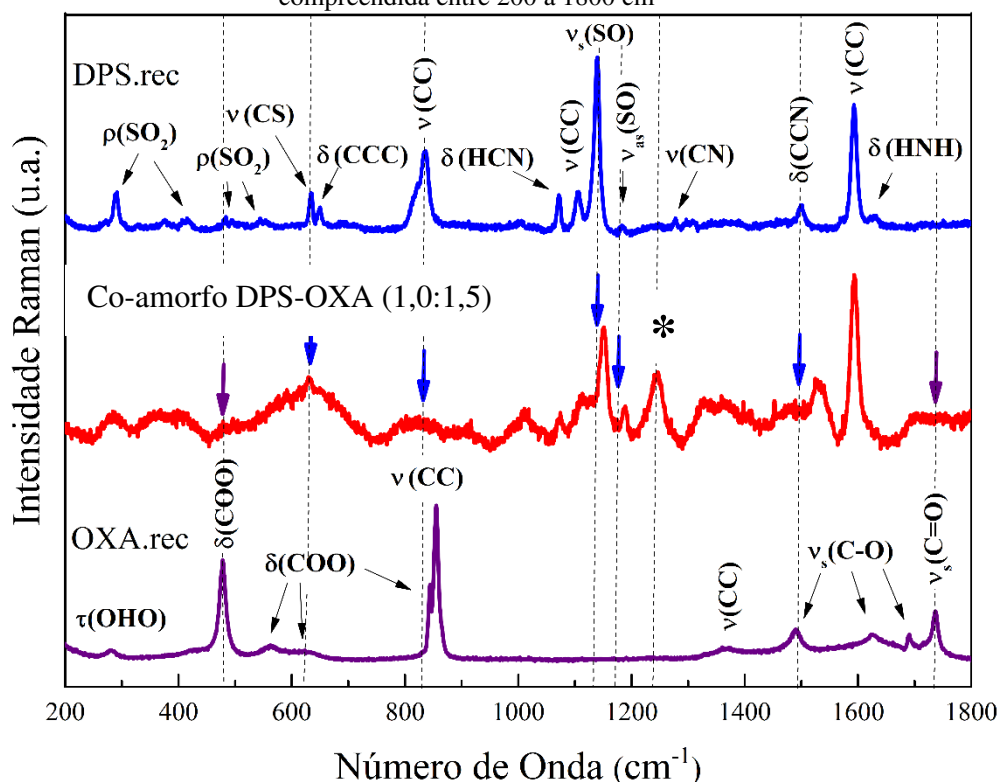
Figura 33 – Espectros Raman obtidos para DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região compreendida entre 90 a 200 cm^{-1}



A banda de média intensidade em aproximadamente 104 cm^{-1} no espectro de DPS.rec e as bandas em 110, 144, 154 e 178 no espectro do OXA.rec estão relacionados aos seus modos de rede [125]. O espectro obtido para o co-amorfo nesta região, apresenta diferenças significativas quando comparado aos seus compostos precursores. Nele se observa ausência das bandas dos modos de rede, pois este material não possui estrutura cristalina definida e periódica, se tratando de um amorfo como evidenciado por DRXP [126].

A Figura 34 apresenta os espectros Raman do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), DPS.rec e OXA.rec colhidos na região de número de onda entre 200 a 1800 cm^{-1} . As principais atribuições dos modos vibracionais para DPS.rec indicadas neste trabalho foram caracterizadas utilizando os trabalhos de D’Cunha et al. (1983) [127], Diaz-Fleming et al. (2010) [128], e Ildiz e Akyuz et al. (2012) [118], como principais referências.

Figura 34 - Espectros Raman obtidos para DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região compreendida entre 200 a 1800 cm^{-1}



O espectro Raman para a DPS.rec na região de número de onda de 200 cm^{-1} a 1800 cm^{-1} apresenta diversas bandas características desse composto. As bandas registradas em 290 e 416 cm^{-1} são atribuídas à rotação $\rho(\text{SO}_2)$ do grupamento sulfonil; enquanto vibrações relacionadas a deformação $\delta(\text{CCC})$ e estiramento $\nu(\text{CC})$ do anel aromático ocorrem em 650 cm^{-1} , 836 cm^{-1} e 1106 cm^{-1} . Em torno de 547 cm^{-1} , pode ser observada uma banda, com baixa intensidade, relacionada à torção $\tau(\text{OSCC})$. A banda apresentada em 1071 cm^{-1} é atribuída á deformação $\delta(\text{HNC})$; já as bandas em aproximadamente 1140 cm^{-1} e 1277 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos simétrico, $\nu_s(\text{SO}_2)$, e assimétrico, $\nu_{as}(\text{SO}_2)$, do grupo sulfonil [118, 128]. As vibrações de flexão do plano C-H ocorrem em número de onda entre 1180 e 1500 cm^{-1} , e desta forma, a banda em 1500 cm^{-1} é atribuída à deformação $\delta(\text{CCH})$, tendo-se ainda a presença de um estiramento $\nu(\text{CC})$ caracterizada em 1592 cm^{-1} ; por fim a flexão de deformação para o grupo amina, $\delta(\text{NH}_2)$ é registrado em 1625 cm^{-1} [127, 128].

Para o OXA.rec as principais bandas encontradas foram caraterizadas tomando os trabalhos de Ebisuzaki e Angel (1981) [129] e Srivastana (2016) [62] como referências. Para esse composto a banda de baixa intensidade em 283 cm^{-1} se refere à torção da molécula de água, $\tau(\text{HOH})$; as bandas em 478 cm^{-1} ; 560 cm^{-1} ; 618 cm^{-1} e 839 cm^{-1} são

atribuídas à deformação $\delta(\text{COO})$. Para a banda de alta intensidade encontrada em 854 cm^{-1} e a de menor intensidade em 1363 cm^{-1} , estão relacionadas ao estiramento $\nu(\text{CC})$. Para as flexões referentes ao grupo carboxílico, as bandas de baixa intensidade que ocorrem em 1491 cm^{-1} e 1625 cm^{-1} estão de acordo com o estiramento simétrico $\nu_s(\text{C-O})$, enquanto que a banda de média intensidade em 1739 cm^{-1} é atribuída ao estiramento simétrico $\nu_s(\text{C=O})$.

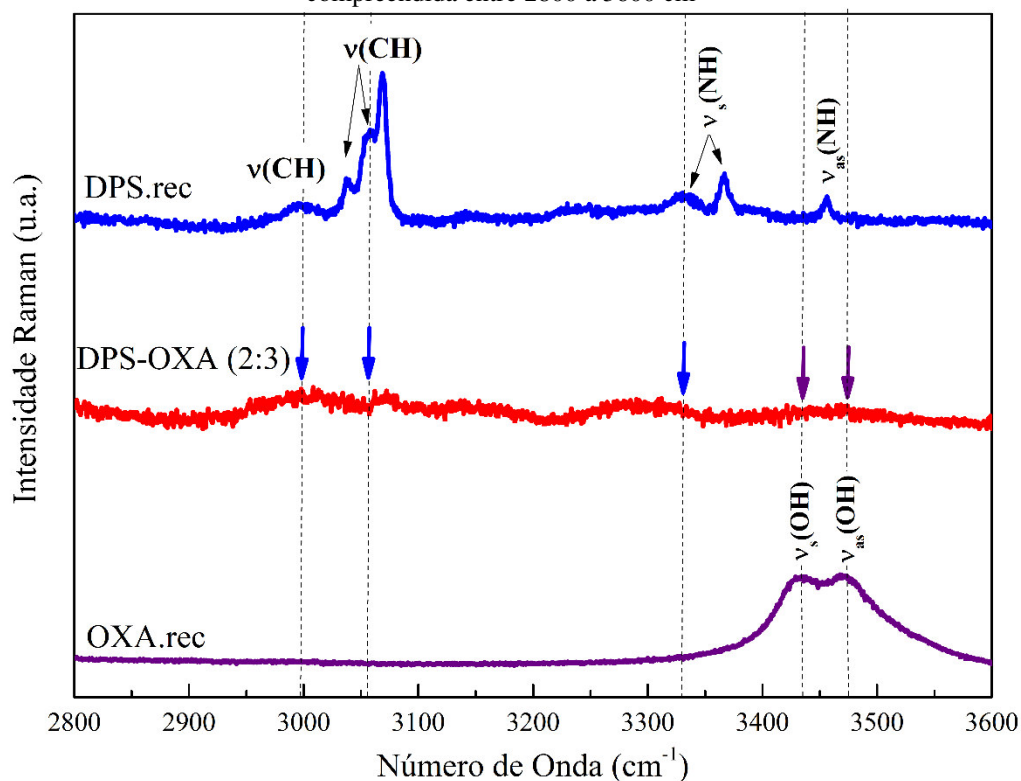
Na análise do espectro Raman para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) as principais mudanças se encontram indicadas por setas, em que podem ser observadas a diminuição de intensidade das bandas e desaparecimento de outras. No espectro do co-amorfo verifica-se que as bandas referentes a deformação $\delta(\text{COO})$ e ao estiramento $\nu_s(\text{C=O})$ do grupo carboxílico presente na estrutura do OXA.rec não se encontram presentes. Ainda pode-se observar, um deslocamento, para maiores números de onda (1130 cm^{-1} para 1151 cm^{-1} e 1182 cm^{-1} para 1190 cm^{-1}) das bandas referentes aos estiramentos do grupo SO_2 da DPS. Além dessas modificações, é observado o aparecimento de uma nova banda em 1246 cm^{-1} , essa banda não encontra correspondente nos compostos de partida. A nova vibração pode estar relacionada à vibração de estiramento $\nu_s(\text{SO}_2)$, corroborando com o observado na análise de FTIR.

A Figura 35 apresenta os espectros Raman obtidos para análise dos compostos DPS.rec, co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região de números de onda compreendida entre 2900 a 3600 cm^{-1} .

No espectro Raman obtido para a DPS.rec na região espectral de 2800 a 3600 cm^{-1} , observaram-se bandas em 2997 , 3037 , 3059 e 3073 cm^{-1} que se referem aos estiramentos $\nu(\text{CH})$ do anel aromático, estas atribuições estão de acordo com o trabalho realizado por D’Cunha et al. (1983) [127], em que os estiramentos C–H da estrutura aromática, são esperadas no intervalo de números de onda de 3000 cm^{-1} a 3100 cm^{-1} ; as bandas médias em 3330 e 3366 cm^{-1} , diz respeito ao estiramento simétrico $\nu_s(\text{NH})$, a banda em 3456 cm^{-1} é atribuída ao estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{NH})$.

No espectro Raman para o OXA.rec nesta mesma região, são encontradas bandas intensas localizadas em 3432 cm^{-1} e 3472 cm^{-1} , relacionadas aos estiramentos simétricos $\nu_s(\text{OH})$ e assimétrico $\nu_{as}(\text{OH})$, conforme relatadas em literatura [62, 129].

Figura 35 – Espectros Raman obtidos para DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec na região compreendida entre 2800 a 3600 cm^{-1}



Ao analisar o espectro Raman do co-amorfo, observa-se redução drástica nas intensidades das bandas encontradas para a DPS.rec e OXA.rec. A presença de bandas mais alargadas ocorre como resultado da distribuição desordenada das vibrações intermoleculares ao longo da amostra que não possui arranjo cristalino ordenado, como mostrado pela análise de DRXP [126].

Na Tabela 6 encontram-se destacadas as principais alterações, observadas nas atribuições referentes aos grupos funcionais observados para o co-amorfo e comparados às atribuições dos compostos de partida.

Tabela 6 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da DPS.rec, OXA.rec e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5)

| Atribuições | Número de onda (cm^{-1}) | | | Referência |
|-------------------------|-------------------------------------|---------|-----------|------------|
| | DPS.rec | OXA.rec | Co-amorfo | |
| $\delta(\text{COO})$ | - | 476 | - | [62, 129] |
| $\nu_s(\text{SO}_2)$ | 1130 | - | 1151 | [130] |
| $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ | 1182 | - | 1190 | |
| | - | - | 1246 | - |
| $\nu_s(\text{C=O})$ | - | 1738 | - | [62, 129] |
| $\nu_{as}(\text{NH})$ | 3368 | - | - | [127] |

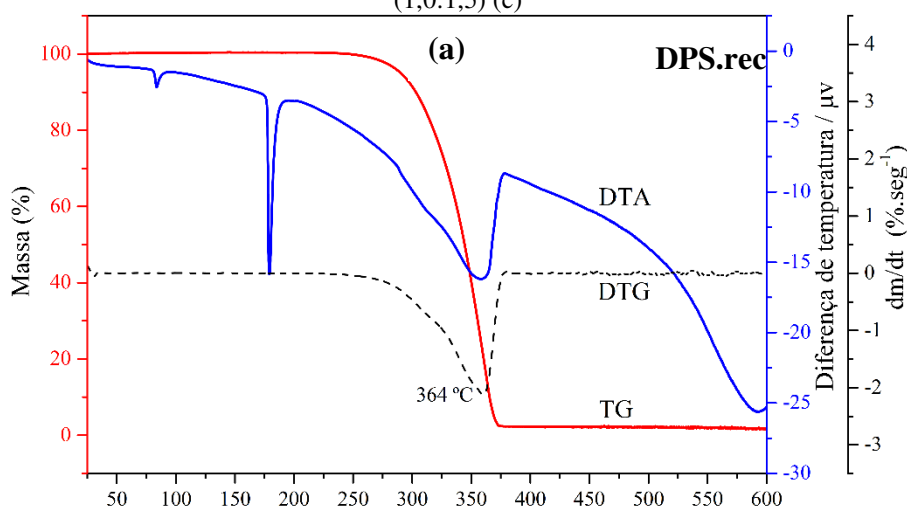
Desta forma, a partir da análise dos espectros Raman obtidos para os compostos de partida (DPS.rec e OXA.rec) comparando ao espectro apresentado pelo co-amorfo, foi possível verificar a formação do novo material, confirmando que sua formação ocorre através da interação, por ligação de hidrogênio, entre os grupos funcionais sulfonil, presente no IFA e carboxílico presente na estrutura moléculas do coformador, o qual foi evidenciado pelo estudo de FTIR sendo também indicado pelo estudo de EPM.

5.3.3 Caracterização Térmica

5.3.3.1 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

A caracterização térmica dos materiais de partida DPS.rec e OXA.rec e do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) foram realizadas utilizando a técnica de Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial (TG/DTG-DTA) Simultâneas. As curvas obtidas para cada um destes materiais se encontram apresentadas nas Figura 36(a) a (c), sendo que os eventos térmicos observados nestas curvas encontram-se sumarizados na Tabela 7.

Figura 36 – Curvas de TG-DTG/DTA obtidas para a DPS.rec (a); OXA.rec (b) e Co-amorfo DPS OXA (1,0:1,5) (c)



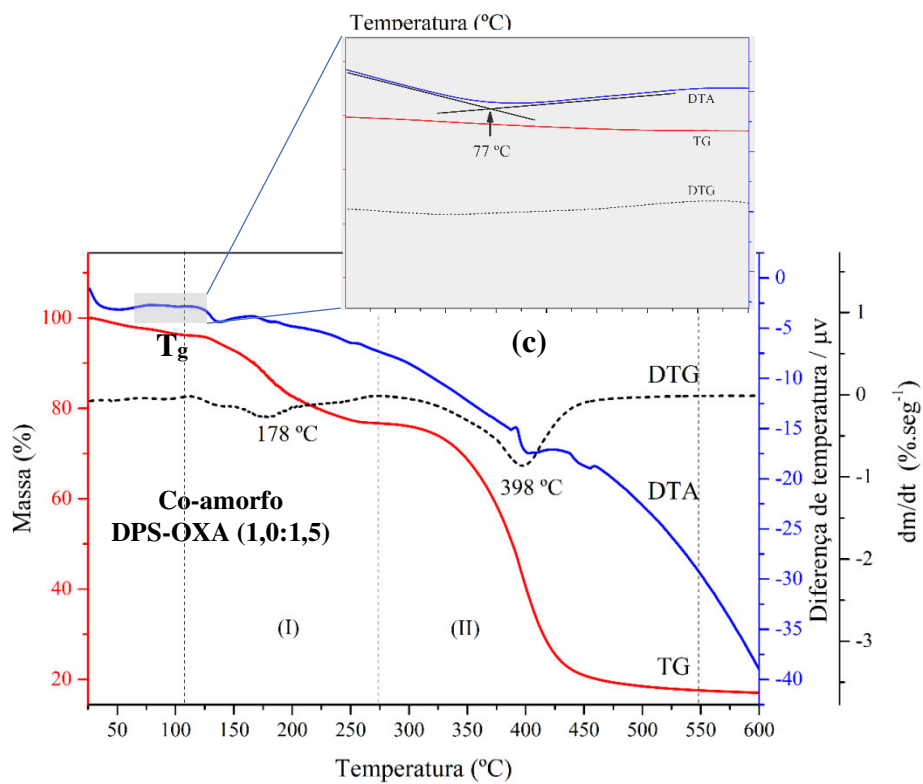
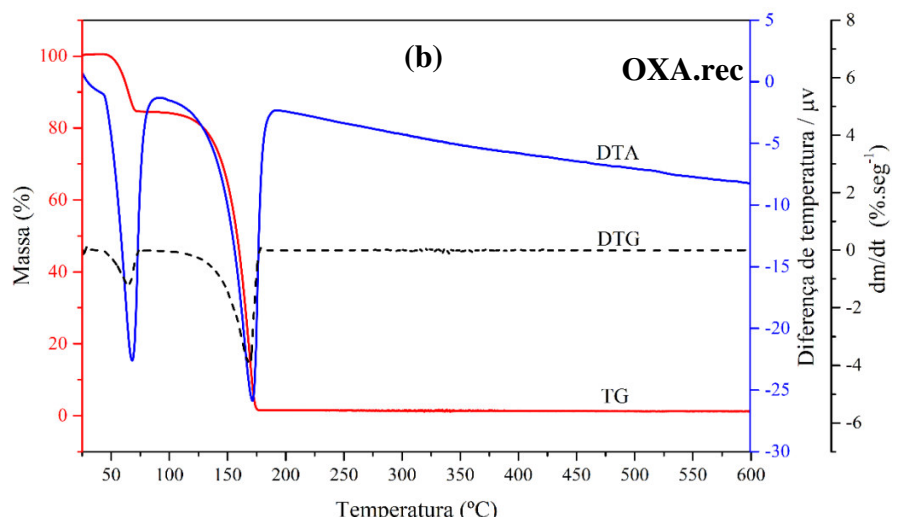


Tabela 7 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os compostos de partida DPS.rec e OXA.rec e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5)

| AMOSTRA | EVENTO TÉRMICO | FAIXA DE TEMPERATURA (°C) | Δm | | RESÍDUO % |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | mg | % | |
| DPS.rec | Transição de fase | 81,8 – 87,6 | - | - | - |
| | Fusão | 177,4 – 183,7 | - | - | - |
| | Decomposição | 285,2 – 373,3 | 4,00 | 96,6 | 6,9 |
| OXA.rec | Desidratação | 52,2 – 76,0 | 0,65 | 16,0 | 83,9 |
| | Evaporação | 147,9 – 179,0 | 3,35 | 81,8 | 6,2 |
| Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) | Transição vítrea | 34,3 – 98,5 | - | - | 100 |
| | Decomposição | 108,1 – 275,0 275,0 – 550,0 | 0,77 2,34 | 19,5 59,1 | 76,7 17,5 |

A curva DTA para a DPS.rec Figura 36(a) apresenta três eventos endotérmicos, aproximadamente nas temperaturas (T_{onset}) de 81 °C, 177 °C e 285 °C. O evento que ocorre por volta de 81 °C se refere a transição de fase sólido-sólido da DPS, onde a mesma transita de sua forma mais estável, Forma III, para a Forma II [36]. Em $T_{onset} = 177$ °C é observado o início da fusão do composto, evento que ocorre sem perda de massa, uma vez que a curva TG se mostra constante no intervalo de propagação do evento térmico, por fim, em 285 °C (T_{onset}) inicia-se a decomposição do IFA com temperatura de pico em 364 °C. Este evento apresenta perda de massa correspondente a 96,65% da massa inicial, de 4,141 mg, utilizados na análise. A decomposição ocorre em uma única fase conforme evidenciado na curva TGA.

Para as curvas TG/DTG-DTA do OXA.rec, Figura 36(b) pode-se observar dois eventos térmicos. O primeiro evento, com pico endotérmico ocorrendo a temperatura de 52,2 °C (T_{onset}), está associado a desidratação do composto, uma vez que o mesmo se encontra dihidratado [131]. Para esse evento tem-se uma perda de massa corresponde a 0,65 mg, sendo 16,0% da massa inicial utilizada na análise. O segundo evento, com pico também endotérmico em 179 °C (T_{onset}), relaciona-se à fusão do material, temperatura próxima ao relatado por Sangeetha e Mathamml [132]. Em concomitância ao evento de fusão ocorre expressiva perda de massa quantificada em 3,35 mg, correspondente a 81,8% da massa inicial (4,095 mg). A decomposição se procede em único estágio como evidenciado pela curva DTG.

Ao analisar as curvas TG/DTG do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), apresentadas na Figura 36(c), verificam-se dois eventos relacionados à perda de massa. O primeiro, na região I, com T_{onset} 108 °C apresentou perda de massa de 0,77 mg, correspondendo a

19,5% da massa inicial (3,972 mg) utilizada. Na região II, em 275 °C (T_{onset}) apresentou perda mais expressiva, 2,34 mg, representando 59,1% da massa inicial. Além disso, o co-amorfo apresentou boa estabilidade térmica com início de perda de massa a partir de 108 °C.

A característica amorfa deste material, relatada por DRXP, FTIR e espectroscopia Raman, também foi evidenciada a partir da ocorrência do evento de transição vítrea (T_g) na curva DTA, evidenciado pelo deslocamento da linha de base, em torno de 77 °C. A T_g é caracterizada como uma transição de fase de segunda ordem de um estado sólido-vítreo para um estado semi-líquido viscoso. Tal evento é característico de materiais plásticos e amorfos [74, 77]. A T_g em sistemas amorfos orgânicos, é um parâmetro que representa a mobilidade molecular, refletindo assim na estabilidade de material, e desta forma, quanto maior a T_g espera-se maior estabilidade. Além disso, em sistemas co-amorfos, a presença de interações moleculares favorece a uma maior estabilidade, contribuindo para T_g s mais altas. [85, 108] Com isso, a T_g apresentada pelo co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) correlaciona-se com a boa estabilidade em função do tempo deste material acompanhada por DRXP.

5.3.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras também foram submetidas a caracterização térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC). A Figura 37 apresenta as curvas de DSC obtidas experimentalmente para DPS.rec, OXA.rec e Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5). Nas curvas DSC, são indicadas as temperaturas (T_{pico}) de cada evento observado, estando as temperaturas de início (T_{onset}) e término, (T_{endset}), de cada evento discriminadas na Tabela 8.

A curva DSC para a DPS.rec apresentou dois eventos endotérmicos com temperaturas referentes ao início do evento (T_{onset}) de 81 e 177 °C, respectivamente. Tais temperaturas concordam com aquelas observadas na curva DTA deste material. O primeiro evento é relativo, à transição sólido-sólido da DPS da Forma III para Forma II e o segundo evento corresponde à fusão deste composto [45].

Figura 37 – À esquerda, curvas DSC da DPS.rec, Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) e OXA.rec com destaque, à direita, para o evento de transição vítrea (T_g) do co-amorfo

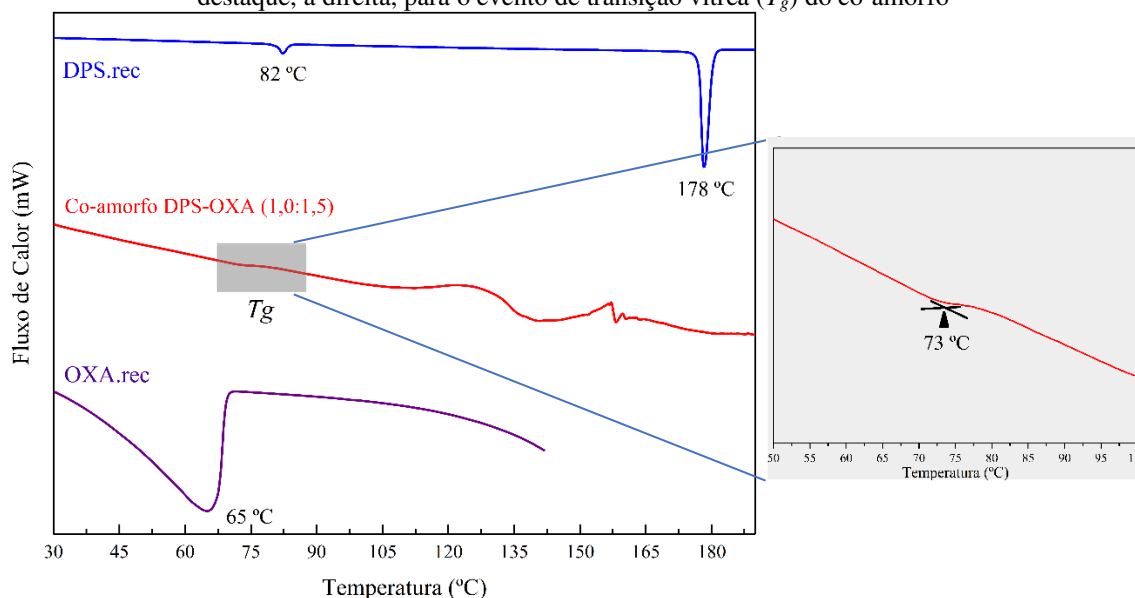


Tabela 8 – Eventos registrados na curva DSC para os compostos DPS.rec e OXA.rec

| Amostra | Evento observado | Temperatura (°C) | | ΔH (KJ/mol) |
|---------|-------------------|------------------|-------|------------------------|
| | | Onset | Pico | |
| DPS.rec | Transição de fase | 80,9 | 82,3 | 9,43 |
| | Fusão | 177,1 | 178,2 | 107,55 |
| OXA.rec | Desidratação | 26,5 | 65,0 | 121,86 |

Na análise da curva DSC para a amostra de OXA.rec, foi possível observar, no intervalo de temperatura analisado, evento endotérmico, com $T_{onset} = 26^\circ\text{C}$, como registro da desidratação desse composto [131]. Esse mesmo evento também foi observado nas Curvas de TG-DTA, sendo um evento já esperado, uma vez que o composto utilizado se encontra hidratado.

Na curva DSC do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) observou-se a ausência dos eventos de transição de fase e desidratação presentes nas curvas TG-DTA e DSC da DPS.rec e do OXA.rec. Além disso, para este material não há evento relativo à sua fusão e há a presença do evento de transição vítrea (T_g) em torno de 73°C . Esse comportamento confirma que o novo material resultante da interação entre DPS e OXA possui natureza amorfa [133, 134]. A T_g não só confirma a natureza amorfa do material obtido, assim como demonstrado pela análise de DRXP, como também indica a homogeneidade da formulação co-amorfa, consistindo em uma fase homogênea ao apresentar T_g única, estando um sólido dissolvido no outro.

Além disso, a mudança do comportamento térmico dos materiais de partida com o apresentado pelo material amorfo indica alteração quanto à mobilidade molecular do sistema, com a presença de ligações intermoleculares mais fracas que são pertinentes ao favorecimento de melhoria na interação das moléculas de DPS com a água tornando mais solúvel neste solvente, como será mostrado na próxima seção. Uma alta T_g , como encontrado para o co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5), indica baixa mobilidade molecular entre os combinantes do novo material, contribuindo para uma estabilidade maior da formulação, fato confirmado pela análise de estabilidade ao longo do tempo, que mostrou que o material permaneceu amorfo por mais 150 dias [108, 135-137].

5.3.4 Teste de solubilidade

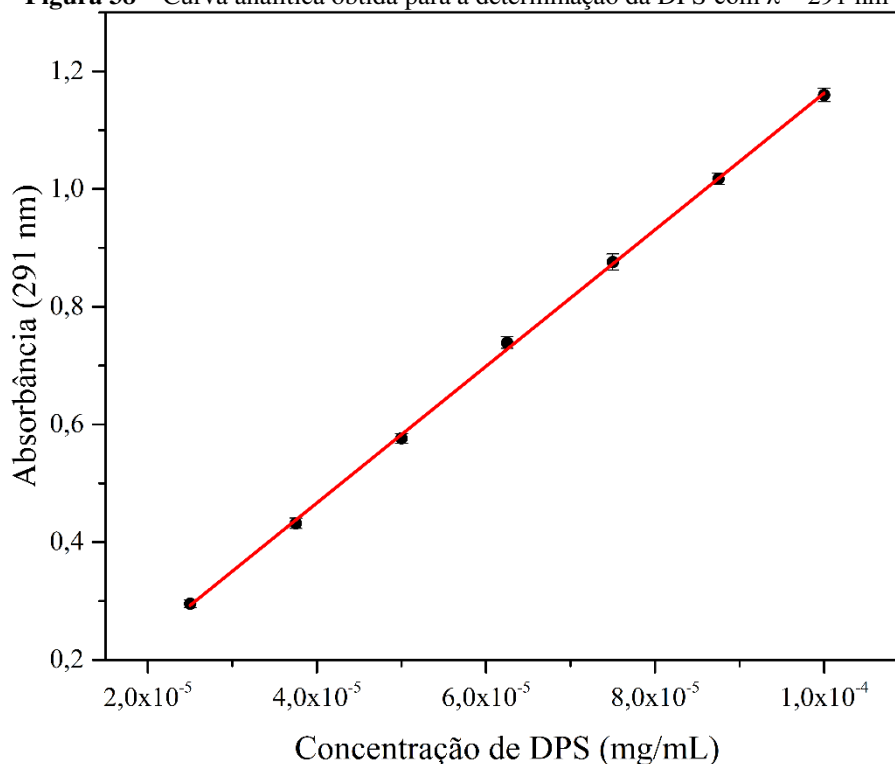
O teste de solubilidade permitiu avaliar e comparar a solubilidade do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) com aquelas apresentadas para a DPS em sua forma cristalina. Para a quantificação da DPS solúvel no meio foi preparada a curva analítica ($n = 7$) onde cada ponto foi analisado em três repetições (Tabela 9). Esta curva foi obtida pelo método dos mínimos quadrados e apresenta-se representada graficamente na

Figura 38. A curva obtida obedeceu a Lei de Lambert-Bee no intervalo de concentração utilizado, de $2,50 \times 10^{-5}$ a $1,00 \times 10^{-4}$ mg/mL de DPS, sendo obtida equação matemática que descreve a relação linear como, $y = 0,00257 (\pm 0,00594) + 11604,989 (\pm 99,917) \times C$, apresentando excelente coeficiente de determinação ($R^2 = 0,9996$).

Tabela 9 – Absorbâncias ($\lambda_{\text{máx}} = 291$ nm), concentrações e coeficientes de variação percentual (CV (%)) das amostras padrão de DPS utilizadas para obtenção da curva analítica

| Pontos | Concentração de DPS (mg/mL) | Absorbância (291 nm) ^a | CV (%) ^b |
|--------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 1 | $2,50 \times 10^{-5}$ | $0,295 \pm 0,0069$ | 2,36 |
| 2 | $3,75 \times 10^{-5}$ | $0,432 \pm 0,0088$ | 2,05 |
| 3 | $5,00 \times 10^{-5}$ | $0,577 \pm 0,0082$ | 1,39 |
| 4 | $6,25 \times 10^{-5}$ | $0,739 \pm 0,0098$ | 1,32 |
| 5 | $7,50 \times 10^{-5}$ | $0,876 \pm 0,014$ | 1,58 |
| 6 | $8,75 \times 10^{-5}$ | $1,017 \pm 0,010$ | 0,98 |
| 7 | $1,00 \times 10^{-4}$ | $1,160 \pm 0,012$ | 1,03 |

Nota: a = Média \pm desvio padrão ($n=3$); b = Coeficiente de variação percentual.

Figura 38 – Curva analítica obtida para a determinação da DPS com $\lambda = 291$ nm

Nota: Média de cada concentração (n=3); Coeficiente de determinação: $R^2 = 0,9996$; $y = 0,00257 + 11604,989 \times C$.

Os resultados do estudo de solubilidade são apresentados na Tabela 10. Os dados encontrados por meio do teste de solubilidade apontaram que a DPS presente na nova dispersão sólida, tipo co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) se mostrou 5,4 vezes mais solúvel que a DPS em sua forma cristalina.

Tabela 10 – Estudo de solubilidade da Dapsona (DPS) e Co-amorfo (DPS-OXA (1,0:1,5))

| Amostra | Solubilidade (mg/mL) ^a | CV(%) ^b |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
| DPS | $1,90 \times 10^{-3} \pm 6,55 \times 10^{-5}$ | 3,47 |
| Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) | $9,75 \times 10^{-3} \pm 1,72 \times 10^{-4}$ | 1,73 |

Nota: a = Média \pm desvio padrão (n=3); b = Coeficiente de variação percentual.

Devido à falta de ordem estrutural, os co-amorfos são mais energéticos que às formas cristalinas, e com isso, apresentam vantagens em relação as formas cristalinas apresentando maior hidrossolubilidade e biodisponibilidade [74]. Assim como foi observado para o co-amorfo obtido neste estudo, o trabalho de Lobmann et al. (2013) [138] relatou a obtenção de co-amorfos de indometacina utilizando fenantrolina e

triptofano onde este fármaco mostrou-se 3,0 e 1,5 vezes, respectivamente, mais solúvel que o IFA em sua forma cristalina. Também foi observado o aumento de 4,7 vezes da solubilidade do cetoconazol quando presente no seu co-amorfo obtido com o ácido oxálico [64].

A solubilidade da DPS presente no co-amorfo obtido neste trabalho foi superior àquelas apresentadas por este fármaco presente em outras dispersões sólidas. Assim, foi relatado o aumento de 2,3 vezes na solubilidade para a DPS no cocrystal de DPS e cafeína obtido por *spray drying* [139], e o aumento em 1,8 vezes da sua solubilidade quando no cocrystal de DPS com cafeína obtido por evaporação lenta do solvente [49].

6. CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste trabalho resultou na obtenção de uma nova dispersão sólida para a dapsona, sendo esta um co-amorfo, obtido ao utilizar o ácido oxálico como coformador pela técnica de evaporação lenta do solvente, na proporção molar de 1,0:1,5. A obtenção do material se deu de forma relativamente rápida, no período de três dias, e ainda fazendo uso de baixa quantidade de solvente.

O co-amorfo foi caracterizado por DRXP, Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e Espectroscopia Raman, além das técnicas térmicas TG/DTG-DTA e DSC. A análise de DRXP confirmou a natureza amorfa do material com difratograma composto de um pico largo com centro próximo a 20° (2θ) característicos de materiais amorfos, sendo assim evidente a formação de uma nova fase distinta daquelas apresentadas por seus precursores. Por se tratar de um material amorfo, o Co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) teve sua estabilidade investigada ao longo do tempo por DRXP, apresentando estabilidade de pelo menos 150 dias na fase amorfa.

As análises de FTIR e Raman indicaram que a formação do co-amorfo DPS-OXA (1,0:1,5) se dá por meio da interação entre os grupamentos sulfonil presente na molécula de dapsona com o grupo carboxílico constituinte do ácido oxálico. Essa conclusão é consistente com a interpretação do mapa de potencial eletrostático, que apontou tais grupos como mais susceptíveis à interação.

Mediante à técnica de TG/DTG-DTA, realizada para o co-amorfo, não foi constatado evento de fusão ou eventos similares aos apresentados pelos compostos de partida. Por meio da DSC do co-amorfo foi determinada a temperatura de transição vítrea, T_g em torno de 73°C . O incremento de solubilidade para o co-amorfo foi avaliado mostrando que a dapsona presente no material obtido apresenta-se 5,4 vezes mais solúvel que o fármaco na forma cristalina. Diante dos resultados encontrados, é seguro afirmar a obtenção de um novo co-amorfo, que pode ser utilizado com mais eficiência no tratamento da hanseníase, por apresentar maior solubilidade e com isso maior biodisponibilidade que o fármaco em sua forma cristalina.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como perspectivas futuras pretende-se realizar os seguintes procedimentos com o co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5):

- ✓ Obtenção do perfil de dissolução “in vitro” para o co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5), comparando-o com o perfil de dissolução “in vitro” da DPS cristalina;
- ✓ Estudo da estabilidade de tempo de prateleira em diferentes condições de temperatura e umidade;
- ✓ Investigação da obtenção do co-amorfo de DPS-OXA (1,0:1,5) por outras técnicas de obtenção, tais como moinho de bolas e método da fusão;
- ✓ Realizar o estudo por meio da teoria do funcional da densidade (do inglês DFT) afim de comparar com os dados experimentais obtidos pelas técnicas espectroscópicas realizadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL, N.U., *No Dia Mundial de Combate à Hanseníase, relatora especial alerta sobre vulnerabilidade de crianças*. [cited 2019 05 de fev. de 2019]; Available from: <https://nacoesunidas.org/no-dia-mundial-de-combate-a-hanseníase-relatora-especial-alerta-sobre-vulnerabilidade-de-criancas>.
2. OLIVEIRA, M. B. B., DINIZ, L. M., *Leprosy among children under 15 years of age: literature review*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2016. **91**(2): p. 196-203. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20163661.
3. DUARTE, M. T. C., AYRES, J. A., SIMONETTI, J. P., *Consulta de enfermagem: estratégia de cuidado ao portador de hanseníase em atenção primária*. Texto & Contexto - Enfermagem, 2009. **18**(2): p. 100-107.
4. PEREIRA, S. V. M., BACHION, M. M., SOUZA, A. G. C., VIEIRA, S. M. S., *Avaliação da Hanseníase: relato de experiência de acadêmicos de enfermagem*. Revista Brasileira de Enfermagem, 2008. **61**(2): p. 774-780.
5. KFURI, C.R., *Desenvolvimento de grânulos de carbamazepina por hot melt granulation em leito fluidizado*. 2018. 144f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. 2008, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008. DOI: 10.11606/T.60.2008.tde-14102008-094131
6. DENGALÉ, S.J., GROHGANZ, H., RADES, T., LÖBMANN, K., *Recent advances in coamorphous drug formulations*. Advanced drug delivery reviews, 2016. **100**(2): p. 116-125. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.009.
7. ALVES, L. D. S., LYRA, M. A. M., ROLIM, L. A., PRESMICH, G. M. A., ROLIM-NETO, P. J., *Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2012. **33**(1): p. 17-25.
8. NAJAR, A. A., AZIM, Y., *Pharmaceutical co-crystals: A new paradigm of Crystal engineering*. Journal of the Indian Institute of Science, 2014. **94**(1): p. 45-68.
9. DEVANE, J., *Oral drug delivery technology: Addressing the solubility/permeability paradigm*. Pharmaceutical Technology, 1998. **22**(11): p. 68-80.
10. AALTONEN, J., ALLESØ, M., MIRZA, S., KORADIA, V., GORDON, K. C., RANTANEN, J., *Solid form screening—a review*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009. **71**(1): p. 23-37. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.07.014.
11. LU, J., *Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012. **6**(2): p. 581-91. DOI: 10.5897/AJPP12.044.

12. HEALY, A.M., WORKU, Z. A., KUMAR, D., MADI, A. M., *Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017. **117**(2): p. 25-46. DOI: 10.1016/j.addr.2017.03.002.
13. ARAUJO, G. L. B., 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*, 2012. **33**(1): p. 27-36. ISSN 1808-4532.
14. 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*, 2013. **453**(1): p. 88-100. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.028.
15. GOOD, D. J., RODRIGUEZ-HORNEDO, N, *Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals*. *Crystal Growth and Design*, 2009. **9**(5): p. 2252-2264. DOI: 10.1021/cg801039j.
16. MELO, A. C. C., AMORIM, I. F., CIRQUEIRA, M. D. L., MARTINS, F. T. *Toward novel solid-state forms of the anti-HIV drug efavirenz: from low screening success to cocrystals engineering strategies and discovery of a new polymorph*. *Crystal Growth and Design*, 2013. **13**(4): p. 1558-1569. DOI: 10.1021/cg3018002.
17. MORISSETTE, S. L., ALMARSSON, Ö., PETERSON, M. L., REMENAR, J. F., READ, M. J., LEMMO, A. V., GARDNER, C. R., *High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004. **56**(3): p. 275-300. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.020.
18. KARAGIANNI, A., KACHRIMANIS, K., NIKOLAKAKIS, I., *Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery*. *Pharmaceutics*, 2018. **10**(3): p. 98. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030098.
19. CHAVAN, R. B., THIPPARABOINA, R., KUMAR, D., SHASTRI, N. R., *Co amorphous systems: A product development perspective*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016. **515**(1-2): p. 403-415. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.043.
20. BHANDARI, M. S., WAIRKAR, S. M., PATIL, U. S., JADHAV, N. R., *Co-amorphization of Ibuprofen by Paracetamol for Improved Processability, Solubility, and In vitro Dissolution*. *Acta Chimica Slovenica*, 2018. **65**(3): p. 492-501. DOI: 10.17344/acsi.2017.3822.
21. ZHU, S., GAO, H., BABU, S., GARAD, S., *Co-amorphous formation of high-dose zwitterionic compounds with amino acids to improve solubility and enable parenteral delivery*. *Molecular pharmaceutics*, 2017. **15**(1): p. 97-107. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00738.
22. ALLESØ, M., CHIENG, N., REHDER, S., RANTANEN, J., RADES, T., AALTONEN, J., *Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in*

- binary systems through formulation: Amorphous naproxen–cimetidine mixtures prepared by mechanical activation.* Journal of Controlled Release, 2009. **136**(1): p. 45-53. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.01.027.
23. LÖBMANN, K., STRACHAN, C., GROHGANZ, H., RADES, T., KORHONEN, O., LAITINEN, R., *Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012. **81**(1): p. 159-169. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.02.004.
 24. 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, 1995. **12**(3): p. 413-420.
 25. BENET, L.Z., *The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development.* Journal of pharmaceutical sciences, 2013. **102**(1): p. 34-42. DOI: 10.1002/jps.23359.
 26. 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, 2011. **420**(1): p. 1-10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032.
 27. SHAN, N., ZAWOROTKO, M. J., *The role of cocrystals in pharmaceutical science.* Drug Discovery Today, 2008. **13**(9): p. 440-446. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.03.004.
 28. KOROTKOVA, E. I., KRATOCHVÍL, B., *Pharmaceutical Cocrystals.* Procedia Chemistry, 2014. **10**(2): p. 473-476. DOI: 10.1016/j.proche.2014.10.079.
 29. 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, 2009. **9**(2): p. 1106-1123. DOI: 10.1021/cg800936d.
 30. JENSEN, F., *Introduction to computational chemistry.* 2017: John Wiley and Sons.
 31. YOUNG, D., *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems.* 2004: John Wiley and Sons.
 32. HOHENBERG, P., KOHN, W., *Inhomogeneous electron gas.* Physical Review, 1964. **136**(3B): p. B864.
 33. KOHN, W., SHAM, L. J., *Self-consistent equations including exchange and correlation effects.* Physical Review, 1965. **140**(4A): p. A1133.

34. TSIPIS, A. C., *DFT flavor of coordination chemistry*. Coordination Chemistry Reviews, 2014. **272**(2): p. 1-29. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.02.023.
35. BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M., Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos. 3 ed.: Artmed Editora. Porto Alegre, 2014. ISBN: 978-85-8271-118-7.
36. LEMMER, H., STIEGER, N., LIEBENBERG, W., CAIRA, M. R., *Solvatomorphism of the antibacterial dapsone: x-ray structures and thermal desolvation kinetics*. Crystal Growth and Design, 2012. **12**(3): p. 1683-1692. DOI: 10.1021/cg300019f.
37. BARR, J., *A short history of dapsone, or an alternative model of drug development*. Journal of the history of medicine and allied sciences, 2010. **66**(4): p. 425-467. DOI: 10.1093/jhmas/jrq068.
38. PHARMACOPOEIA, B., *British Pharmacopoeia Commission Seceterial of the Medicine and Healthcare product Regulatory Agency*. The Stationary Office (TSO). 2011. UK, 2011.
39. FROMM, E., WITTMANN, J., *Derivate des p-Nitrothiophenols*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1908. **41**(2): p. 2264-2273.
40. OLIVEIRA, F. R., PESSOA, M. C., ALBUQUERQUE, R. F., SCHALCHER, T. R., MONTEIRO, M. C., *Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsone*. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2014. **25**(10): p. 1770-1779. DOI: 10.5935/0103-5053.20140168.
41. BUTTLE, G. A. H., STEPHENSON, D., SMITH, S., FOSTER, G. E., *The Treatment of Streptococcal Infections in Mice with 4: 4'-Diaminodiphenylsulphone*. Lancet, 1937: p. 1331-4.
42. TRIVIÑO, F. J. N., VILLAVERDE, R. R., MARTÍNEZ, M. A. D., SINTES, R. N., *Dapsona: actualización de un fármaco clásico en usos dermatológicos actuales*. Piel, 2017. **32**(3): p. 173-177. DOI: 10.1016/j.piel.2016.04.013.
43. COLEMAN, M. D., JACOBUS, D. P., *Reduction of dapsone hydroxylamine to dapsone during methaemoglobin formation in human erythrocytes in vitro*. Biochemical pharmacology, 1993. **45**(5): p. 1027-1033.
44. LINDERSTRØM-LANG, C., NAYLOR, R., *4, 4'-Diaminodiphenyl sulphone: solubility and distribution in blood*. Biochemical Journal, 1962. **83**(3): p. 417.
45. BRAUN, D. E., KRÜGER, H., KAHLENBERG, V., GRIESSER, U. J., *Molecular Level Understanding of the Reversible Phase Transformation between Forms III and II of Dapsone*. Crystal Growth & Design, 2017. **17**(10): p. 5054-5060. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b01089.
46. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M., MOSER, I., *Zur Polymorphie von Dapson und Ethambutoldihydrochlorid*. Microchimica Acta, 1979. **71**(1-2): p. 125-136.

47. SU, G., PAN, F., HE, Y., GUO, S., *Crystal structure and NLO properties of 4, 4'-diaminodiphenylsulfone (DAPS)*. Jiegou Huaxue, 1992. **11**(2): p. 293-296.
48. FLOREY, K., *Profiles of drug substances, excipients and related methodology*. Vol. 8. 1979: Academic press. ISBN 0-12-260805-4.
49. JIANG, L., HUANG, Y., ZHANG, Q., HE, H., XU, Y., MEI, X., *Preparation and solidstate characterization of dapson drug–drug co-crystals*. Crystal Growth and Design, 2014. **14**(9): p. 4562-4573. DOI: 10.1021/cg500668a.
50. BELSKY, V., CHERNIKOVA, N. Y., ROTARU, V. K., KRUCHININ, M. M., *THE CRYSTAL AND MOLECULAR-STRUCTURES OF EPOXY-RESINS COMPONENTS. 2. 4, 4'-DIAMINODIPHENYLSULFONE HYDRATE*. Kristallografiya, 1983. **28**(4): p.690-694.
51. LIN, J., CHEN, Y., ZHAO, D., LU, X., LIN, Y., *Co-crystal of 4,4' -sulfonyldianiline and hexamethylenetetramine: Supramolecular interactions and thermal stability studies*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1149**(2): p. 452-456. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.07.037.
52. FREIDIG, A. K., GOLDMAN, I. L., *Variation in oxalic acid content among commercial table beet cultivars and related crops*. Journal of the American Society for Horticultural Science, 2011. **136**(1): p. 54-60. DOI: 10.21273/JASHS.136.1.54.
53. CEFOLA, M., PACE, B., *Application of oxalic acid to preserve the overall quality of rocket and baby spinach leaves during storage*. Journal of Food Processing and Preservation, 2015. **39**(6): p. 2523-2532. DOI: 10.1111/jfpp.12502.
54. SUZUKI, N., KAWAHATA, M., YAMAGUCHI, K., SUZUKI, T., TOMONO, K., FUKAMI, T., *Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2018. **44**(4): p. 582-589. DOI: 10.1080/03639045.2017.1405433.
55. TORGESEN, J. L., STRASSBURGER, J., *Growth of oxalic acid single crystals from solution: solvent effects on crystal habit*. Science, 1964. **146**(3640): p. 53-55.
56. VILLEPIN, J., NOVAK, A., BOUGEARD, D., *α -And β Phases of oxalic acid, H₂C₂O₄: Vibrational spectra, normal-coordinate calculations, and intermolecular forces*. Chemical Physics, 1982. **73**(3): p. 291-312.
57. THALLADI, V. R., NÜSSE, M., BOESE, R., *The melting point alternation in α , ω -alkanedicarboxylic acids*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(38): p. 9227-9236. DOI: 10.1021/ja0011459.
58. BHATTACHARYA, S., SARASWATULA, V. G., SAHA, B. K., *Thermal Expansion in Alkane Diacids Another Property Showing Alternation in an Odd–Even Series*. Crystal Growth and Design, 2013. **13**(8): p. 3651-3656. DOI: 10.1021/cg400668w.

59. SABINE, T., COX, G., CRAVEN, B. *A neutron diffraction study of α -oxalic acid dihydrate*. Acta Crystallographica Section B, 1969. **25**(12): p. 2437-2441.
60. HAN, L., XIE, S., MA, G., SUN, J., JIA, Y., JING, Y., *Test and improvement of the cyclic stability of oxalic acid dihydrate for thermal energy storage*. Thermochemica Acta, 2016. **645**(2): p. 24-30. DOI: 10.1016/j.tca.2016.10.016.
61. OTHMAN, M. F., ANUAR, N., RAHMAN, S. A., TAIFUDDIN, N. A., *Cocrystal Screening of Ibuprofen with Oxalic Acid and Citric Acid via Grinding Method*. in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. IOP Publishing, 2018. **358**(2): p. 012-065. DOI: 10.1088/1757-899X/358/1/012065.
62. SRIVASTAVA, K., SHIMPI, M. R., SRIVASTAVA, A., TANDON, P., SINHA, K., VELAGA, S. P., *Vibrational analysis and chemical activity of paracetamol-oxalic acid cocrystal based on monomer and dimer calculations: DFT and AIM approach*. RSC Advances, 2016. **6**(12): p. 10024-10037. DOI: 10.1039/c5ra24402a.
63. PANG, W., LV, J., WANG, J., YANG, C., GUO, W., *Solid state characterization of azelnidipine-oxalic acid co-crystal and co-amorphous complexes: The effect of different azelnidipine polymorphs*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2017. **138**(2): p. 302-315. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.02.005.
64. FUNG, M., BĚRZINŠ, K.R., SURYANARAYANAN, R., *Physical stability and dissolution behavior of ketoconazole-organic acid coamorphous systems*. Molecular Pharmaceutics, 2018. **15**(5): p. 1862-1869. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00035.
65. QIAO, N., LI, M., SCHLINDWEIN, W., MALEK, N., DAVIES, A., TRAPPITT, G., *Pharmaceutical cocrystals: an overview*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **419**(1): p. 1-11. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037.
66. DAURIO, D., NAGAPUDI, K., LI, L., QUAN, P., NUNEZ, F. A., *Application of twin-screw extrusion to the manufacture of cocrystals: scale-up of AMG 517-sorbic acid cocrystal production*. Faraday Discussions, 2014. **170**(2): p. 235-249. DOI: 10.3390/pharmaceutics3030582.
67. WU, W., LÖBMANN, K., SCHNITZKEWITZ, J., KNUHTSEN, A., PEDERSEN, D. S., GROHGANZ, H., RADES, T., *Aspartame as a co-former in co-amorphous systems*. International Journal of Pharmaceutics, 2018. **549**(1-2): p. 380-387. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.063.
68. BEYER, A., RADI, L., GROHGANZ, H., LÖBMANN, K., RADES, T., LEOPOLD, C. S., *Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2016. **104**(2): p. 72-81. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.04.019.
69. HOPPU, P., VIRPIOJA, J., SCHANTZ, S., & JUPPO, A. M. *Characterization of ultrasound extruded and cut citric acid/paracetamol blends*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. **98**(6): p. 2140-2148. DOI: 10.1002/jps.21577.

70. HOPPU, P., VIRPIOJA, J., SCHANTZ, S., JUPPO, A. M., *New processing technique for viscous amorphous materials and characterisation of their stickiness and deformability*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009. **72**(1): p. 183-188. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.11.007.
71. DENGALÉ, S. J., RANJAN, O. P., HUSSEN, S. S., KRISHNA, B. S. M., MUSMADE, P. B., SHENOY, G. G., BHAT, K., *Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir–Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **62**(2): p. 57-64. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.05.015.
72. MUNDHE, A. V., *Cocrystalization: an alternative approach for solid modification*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2013. **3**(4): p. 166-172. ISSN: 2250-1177.
73. CUNHA, S. D., *Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X*. Química Nova, 2008. **4**(31): p. 906-909.
74. NEWMAN, A., *Pharmaceutical amorphous solid dispersions*. 2015, United States of American: John Wiley and Sons. ISBN: 978-1-118-45520-3.
75. PPECHARSKY, V., ZAVALIJ, P., *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. 2008: Springer Science and Business Media.
76. CULLITY, B. D., *Elements of X-ray Diffraction*. 1978, New Jersey: Prentice Hall.
77. CALLISTER JR, W.D., RETHWISCH, D., *Ciência e engenharia de materiais: uma introdução (tradução)*. 2016, Brasil: LTC. ISBN: 978-0-470-41997-7.
78. BRAGG, W. H., BRAGG, W. L., *The reflection of X-rays by crystals*. Proceedings of the Royal Society of London, 1913. **88**(605): p. 428-438.
79. CARDOSO, T. M., RODRIGUES, P. O., STULZER, H. K., SEGATTO SILVA, M. A., ROSÁRIO MATOS, J., *Physical-chemical characterization and polymorphism determination of two nimodipine samples deriving from distinct laboratories*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005. **31**(7): p. 631-637. DOI: 10.1080/03639040500216212.
80. PRESKAR, M., VRBANEC, T., VREČER, F., ŠKET, P., PLAVEC, J., GAŠPERLIN, M., *Solubilization of ibuprofen for freeze dried parenteral dosage forms*. Acta Pharmaceutica, 2019. **69**(1): p. 17-32. DOI: 10.2478/acph-2019-0009.
81. LEE, T., WANG, Y. W., *Initial salt screening procedures for manufacturing ibuprofen*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2009. **35**(5): p. 555-567. DOI: 10.1080/03639040802459452.

82. MAENO, Y., FUKAMI, T., KAWAHATA, M., YAMAGUCHI, K., TAGAMI, T., OZEKI, T., SUZUKI, T., TOMONO, K., *Novel pharmaceutical cocrystal consisting of paracetamol and trimethylglycine, a new promising cocrystal former*. International Journal of Pharmaceutics, 2014. **473**(1): p. 179-186. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.008.
83. SILVA FILHO, S. F., PEREIRA, A. C., SARRAGUÇA, J. M., SARRAGUÇA, M. C., LOPES, J., FREITAS, P. F. F., SILVA, A. O., RIBEIRO, P. R. S., *Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. **107**(6): p. 1597-1604. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.029.
84. PETRY, I., LÖBMANN, K., GROHGANZ, H., RADES, T., LEOPOLD, C. S., *In situ coamorphisation of arginine with indomethacin or furosemide during immersion in an acidic medium—A proof of concept study*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2018. **133**(2): p. 151-160. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.10.011.
85. ANAND, V. S. K., SAKHARE, S. D., SREE, K. N., NAIR, A. R., VARMA, K. R. GOURISHETTI, K., DENGAL, S. J., *The relevance of co-amorphous formulations to develop supersaturated dosage forms: In-vitro, and ex-vivo investigation of Ritonavir-Lopinavir co-amorphous materials*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. **123**(2): p. 124-134. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.07.046.
86. RIETVELD, H., *A profile refinement method for nuclear and magnetic structures*. Journal of Applied Crystallography, 1969. **2**(2): p. 65-71.
87. SNELLINGS, R., MACHIELS, L., MERTENS, G., ELSEN, J., *Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks*. Geologica Belgica, 2010. **13**(3): p. 183-196. ISSN: 1374-8505.
88. GUALTIERI, A. F., *Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld–RIR method*. Journal of Applied Crystallography, 2000. **33**(2): p. 267-278. ISSN: 0021-8898.
89. FIFIELD, F. W., *Principles and practice of analytical chemistry*. 2000: Blackwell Science Ltd. ISBN 0-632-05384-4.
90. LARKIN, P., *Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation*. 2017: Elsevier. ISBN: 978-0-12-386984-5.
91. SOCRATES, G., *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*. 2004: John Wiley and Sons. ISBN 0-471-85298-8.
92. HOLLER, F. J., SKOOG, D. A. CROUCH, S. R., *Princípios de análise instrumental*. 2009: Bookman. ISBN: 978-857-7-804-60-3.
93. NOH, C., HAFIZAH, C., AZMIN, M., FADHILLAH, N., ASNAWI, A. L., *A review: fourier transform infrared application on bioactive compound*. 2015.

94. KOZAK, A., PINDELSKA, E., *Spectroscopic analysis of the influence of various external factors on ethenzamide-glutaric acid (1: 1) cocrystal formation*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019. **133**(2): p. 59-68. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.03.017.
95. WISUDYANINGSIH, B., SETYAWAN, D., *Co-crystallization of quercetin and isonicotinamide using solvent evaporation method*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2019. **18**(5). DOI: 10.4314/tjpr.v18i4.3.
96. LU, W., RADES, T., RANTANEN, J., YANG, M., *Inhalable co-amorphous budesonidearginine dry powders prepared by spray drying*. International Journal of Pharmaceutics, 2019. **565**(2): p. 1-8. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.036.
97. RODRIGUES, A. D. G., GALZERANI, J. C., *Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades*. Revista Brasileira de Ensino de Física, 2012. **34**(4): p. 4309-1.
98. FARIA, D., SANTOS, L., GONÇALVES, N., *Uma Demonstração Sobre o Espalhamento Inelástico de Luz; Repetindo o Experimento de Raman A demonstration on inelastic light scattering; the raman experiment revisited*. Química Nova, 1997. **20**(3): p. 319-323.
99. IONASHIRO, M., CAIRES, F. J., GOMES, D., *Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, 2005. **1**(2): p. 80.
100. 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, 2014. **86**(4): p. 545-553. DOI: 10.1515/pac-2012-0609.
101. MOTHÉ, C. G., AZEVEDO, A. D., *Análise térmica de materiais*. São Paulo: Artliber Editora, 2002: p. 113-115. ISBN: 978-85-88098-49-7.
102. GABBOTT, P., *Principles and applications of thermal analysis*. 2008: India Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-4051-3171-1.
103. CRAIG, D. Q., READING, M., *Thermal analysis of pharmaceuticals*. 2006: CRC press. ISBN-13: 978-1-4051-3171-1.
104. HATAKEYAMA, T., LIU, Z., *Handbook of thermal analysis*. 1998: Wiley. ISBN: 0471983632.
105. NASSU, R. T., *Estudo do comportamento térmico de óleos e gorduras por calorimetria de varredura diferencial: (DSC)*. 1994. [104] f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, São Paulo.
106. TODARO, V., WORKU, Z. A., CABRAL, L. M., HEALY, A. M. *In Situ Cocrystallization of Dapsone and Caffeine during Fluidized Bed Granulation*

- Processing*. American Association of Pharmaceutical Scientists, 2019. **20**(1): p. 28. DOI: 10.1208/s12249-018-1228-4.
107. OWOYEMI, B. C. D., DA SILVA, C. C., DINIZ, L. F., SOUZA, M. S., ELLENA, J., CARNEIRO, R. L., *Fluconazolium oxalate: synthesis and structural characterization of a highly soluble crystalline form*. CrystEngComm, 2019. **21**(7): p. 1114-1121. DOI: 10.1039/C8CE01729H.
108. KASTEN, G., LÖBMANN, K., GROHGANZ, H., RADES, T., *Co-former selection for coamorphous drug-amino acid formulations*. International Journal of Pharmaceutics, 2019. **557**(2): p. 366-373. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.036.
109. SHUKLA, V., SCHOLAR, R., *Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview*. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. **1**(2): p. 18-38.
110. GAO, Y., LIAO, J., QI, X., ZHANG, J., *Coamorphous repaglinide–saccharin with enhanced dissolution*. International journal of pharmaceutics, 2013. **450**(1-2): p. 290-295. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.032.
111. MARTÍNEZ, L. M., VIDEA, M., LÓPEZ-SILVA, G. A., CARLOS, A., CRUZ-ANGELES, J., GONZÁLEZ, N., *Stabilization of amorphous paracetamol-based systems using traditional and novel strategies*. International journal of pharmaceutics, 2014. **477**(1-2): p. 294-305. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.10.021.
112. KUMAR, S., SINGH, P., *Various techniques for solubility enhancement: An overview*. The Pharma Innovation, 2016. **5**(1, Part A): p. 23. ISSN: 2277- 7695.
113. BONAMICI, D., *Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisencões*. 2009, f.171. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo. DOI: 10.11606/D.9.2009.tde-29032010-151226.
114. PATIL, P. H., BELGAMWAR, V. S., PATIL, P. R., SURANA, S. J., *Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **49**(3): p. 571-578. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300019.
115. KISSI, E. O., KASTEN, G., LÖBMANN, K., RADES, T., GROHGANZ, H., *The Role of Glass Transition Temperatures in Coamorphous Drug–Amino Acid Formulations*. Molecular pharmaceutics, 2018. **15**(9): p. 4247-4256. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00650.
116. HU, Y., GNIADO, K., ERXLEBEN, A., MCARDLE, P., *Mechanochemical reaction of sulfathiazole with carboxylic acids: formation of a cocrystal, a salt, and coamorphous solids*. Crystal Growth & Design, 2014. **14**(2): p. 803-813. DOI: 10.1021/cg401673z.

117. HOPPU, P., JOUPPILA, K., RANTANEN, J., SCHANTZ, S., JUPPO, A. M., *Characterisation of blends of paracetamol and citric acid*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2007. **59**(3): p. 373-381. DOI: 10.1211/jpp.59.3.0006.
118. ILDIZ, G. O., AKYUZ, S., *Conformational analysis and vibrational spectroscopic studies on dapsone*. Optics and Spectroscopy, 2012. **113**(5): p. 495-504. DOI: 10.1134/S0030400X12110033.
119. CHAVES, L. L., VIEIRA, A. C., FERREIRA, D., SARMENTO, B., REIS, S., *Rational and precise development of amorphous polymeric systems with dapsone by response surface methodology*. International journal of biological macromolecules, 2015. **81**(2): p. 662-671. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.08.009.
120. MOHAČEK-GROŠEV, V., GRDADOLNIK, J., STARE, J., HADŽI, D., *Identification of hydrogen bond modes in polarized Raman spectra of single crystals of α -oxalic acid dihydrate*. Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering, 2009. **40**(11): p. 1605- 1614. DOI: 10.1002/jrs.2308.
121. VOJTA, D., VRANKIĆ, M., BERTMER, M., SCHAUMANN, G. E., *Dehydration of α -oxalic acid dihydrate: Structural, spectroscopic and thermal study with implications on the disruption of water molecular bridges in soil organic matter*. Thermochemica Acta, 2016. **643**(2): p. 73-82. DOI: 10.1016/j.tca.2016.09.019.
122. KHAN, I. M., ALAM, K., ALAM, M. J., AHMAD, M., *Spectrophotometric and photocatalytic studies of H-bonded charge transfer complex of oxalic acid with imidazole: single crystal XRD, experimental and DFT/TD-DFT studies*. New Journal of Chemistry, 2019. DOI: 10.1039/C9NJ00332K.
123. SILVA, F. C., *Síntese e caracterização de um novo cocristal de gliglazida com trometamina*. 2016, f. 119. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) – Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, 2016..
124. VIEIRA JÚNIOR, F. T., *Síntese e caracterização de um novo co-amorfo de clorpropamida com a trometamina*. 2017, f. 79. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) – Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, 2017.
125. KANESAKA, I., MIZUGUCHI, K., *Vibrational study of hydrogen bonds and structure of tris (hydroxymethyl) aminomethane*. Journal of Raman Spectroscopy, 1998. **29**(9): p. 813-817.
126. AZAD, M., MORENO, J., DAVÉ, R., *Stable and Fast-Dissolving Amorphous Drug Composites Preparation via Impregnation of Neusilin® UFL2*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. **107**(1): p. 170-182. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.10.007.
127. D'CUNHA, R., KARTHA, V., GURNANI, S., *Raman and ir studies of the antileprotic drug Dapsone*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy, 1983. **39**(4): p. 331-336. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.10.007.

128. DIAZ-FLEMING, G., CÉLIS, F., FREDES, C., CAMPOS-VALLETTE, M., ALIAGA, A. E., KOCH, R., *Surface-enhanced Raman scattering and density functional theory studies of bis (4-aminophenyl) sulfone*. Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering, 2010. **41**(2): p. 160-166. DOI: 10.1002/jrs.2409.
129. EBISUZAKI, Y., ANGEL, S., *Raman study of hydrogen bonding in α and β -oxalic acid dihydrate*. Journal of Raman Spectroscopy, 1981. **11**(4): p. 306-311.
130. FÖRNER, W., BADAWI, H. M., *A DFT Analysis of the Molecular Structures and Vibrational Spectra of Diphenylsulfone and 4, 4'-Sulfonyldianiline (Dapsone)*. Zeitschrift für Naturforschung B, 2011. **66**(1): p. 69-76. DOI: 10.1515/znb-2011-0112.
131. DOLLIMORE, D., GRIFFITHS, D., *Differential thermal analysis study of various oxalates in oxygen and nitrogen*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 1970. **2**(3): p. 229-250.
132. SANGEETHA, M., MATHAMMAL, R., *Establishment of the structural and enhanced physicochemical properties of the cocrystal-2-benzyl amino pyridine with oxalic acid*. Journal of Molecular Structure, 2017. **1143**(2): p. 192-203. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.04.085.
133. SHAH, B., KAKUMANU, V. K., BANSAL, A. K., *Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **95**(8): p. 1641-1665. DOI: 10.1002/jps.20644.
134. BAIRD, J. A., TAYLOR, L. S., *Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2012. **64**(5): p. 396-421. DOI: 10.1016/j.addr.2011.07.009.
135. JENSEN, K. T., BLAABJERG, L. I., LENZ, E., BOHR, A., GROHGANZ, H., KLEINEBUDDE, P., RADES, T., LÖBMANN, K., *Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug–amino acid salts*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2016. **68**(5): p. 615-624. DOI: 10.1111/jphp.12458.
136. KISSI, E. O., GROHGANZ, H., LÖBMANN, K., RUGGIERO, M. T., ZEITLER, J. A., RADES, T., *Glass-transition temperature of the β -relaxation as the major predictive parameter for recrystallization of neat amorphous drugs*. The Journal of Physical Chemistry B, 2018. **122**(10): p. 2803-2808. DOI: 10.1021/acs.jpcb.7b10105.
137. YOSHIOKA, S., ASO, Y., *Correlations between molecular mobility and chemical stability during storage of amorphous pharmaceuticals*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007. **96**(5): p. 960-981. DOI: 10.1002/jps.20926.
138. LÖBMANN, K., GROHGANZ, H., LAITINEN, R., STRACHAN, C., RADES, T., *Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs—Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement*. European Journal of

Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013. **85**(3): p. 873-881. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.03.014.

139. AMARAL, L. H., CARMO, F. A., AMARO, M. I., SOUSA, V. P., SILVA, L. C. R. P., ALMEIDA, G. S., RODRIGUES, C. R., HEALY, A. M., CABRAL, L. M., *Development and characterization of dapsone cocrystal prepared by scalable production methods*. American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech, 2018. **19**(6): p. 2687-2699. DOI: 10.1208/s12249-018-1101-5.