



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências de Imperatriz – CCIM
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



ANDERSON PEDROSA DA SILVA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DO
TUBERCULOSTÁTICO ISONIAZIDA**

Imperatriz - MA

2023

ANDERSON PEDROSA DA SILVA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DO
TUBERCULOSTÁTICO ISONIAZIDA**

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: Multidisciplinar

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Imperatriz-MA

2023

ANDERSON PEDROSA DA SILVA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DO
TUBERCULOSTÁTICO ISONIAZIDA**

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

Área de Concentração: Multidisciplinar

Data: 21/07/2023

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Hernane da Silva Barud
Universidade de Araraquara – UNIARA

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

Silva, Anderson Pedrosa da.

Obtenção e caracterização de dispersões sólidas do
tuberculostático Isoniazida / Anderson Pedrosa da Silva. -
2023.

139 f.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do
Maranhão, Imperatriz - MA, 2023.

1. Ácido Málico. 2. Co-amorfos. 3. Eutéticos. 4.
Isoniazida. 5. Nimesulida. I. Ribeiro, Paulo Roberto da
Silva. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, por tudo de mais belo que tem feito em minha vida, por toda força e coragem para continuar nessa caminhada e por nunca me deixar faltar nada e desistir.

A minha família, em especial aos meus pais, Maria e Antônio, por todo apoio e compreensão diante dessa caminhada de estudos.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pela orientação, aprendizado e compromisso concedido ao longo de toda a pesquisa.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, por todas as aulas ministradas e conhecimentos adquiridos durante o mestrado.

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

Ao Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões da UFPA (LEVAP/UFPA), pela realização das medidas de FT-IR e Raman.

Ao Núcleo de Pesquisa Farmacêutica e Química Analítica Aplicada/Laboratório de Análise Térmica (NUPFARQ/LAT) pelas análises realizadas.

Aos colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/LAT. Em especial a Raychimam Bezerra, Luís Henrique e Ayslla Moura que contribuíram de forma direta e indireta no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos que me ajudaram ao longo dessa jornada. Em especial Ana Beatriz, Jacivan Viana, Jayson Cabral e Tais Moraes.

A CAPES pelo apoio financeiro aos laboratórios para realização das amostras e FAPEMA pela concessão da bolsa de Mestrado cedida nessa pesquisa.

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

RESUMO

A Isoniazida (ISO) é um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose. Ela pertence à Classe III do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), com boa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade membranar. A Nimesulida (NIM) é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), pertencente a Classe II do SCB, com baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) tem sido uma estratégia para melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos, tal como a hidrossolubilidade. Este estudo objetivou a obtenção e a caracterização de novas DSFs de ISO a partir da interação com a nimesulida (NIM) e com o ácido málico (AML), por meio da evaporação lenta do solvente (ELS). Primeiramente, foi realizada a modelagem molecular dos compostos de partida ISO, NIM e AML para estudar as possíveis interações ISO-AML e NIM-ISO, por meio da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) fazendo uso do funcional ω B97X-D, o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) e o método de solvatação contínua IEFPCM utilizando o metanol. Posteriormente, as DSFs de ISO-AML e NIM-ISO foram obtidas por ELS, utilizando o metanol como solvente. Em seguida, as amostras foram caracterizadas por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); espectroscopia Raman (ER); termogravimetria, termogravimetria derivativa, análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados da modelagem molecular para os compostos de partida permitiram determinar o momento de dipolo, as energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como os índices de reatividade e o mapa de potencial eletrostático (MPE), em cada caso, apresentando sítios de provável interação do grupamento piridina da ISO com o grupamento carboxila do AML e sítios de interação do grupamento nitro da NIM com o grupamento piridina da ISO. Os resultados de DRXP das misturas binárias ISO-AML nas razões molares de 1:2 e 1:3 mostraram perfis de difração típicos de materiais amorfos, indicando a ocorrência de interações intermoleculares entre a ISO e o AML e a formação de dispersões sólidas do tipo co-amorfos. As análises de FT-IR e Raman desses co-amorfos confirmaram essa interação por meio dos grupamentos apresentados no DFT. As curvas de DTA e de DSC desses materiais não apresentaram eventos de fusão, confirmando a natureza amorfa dessas dispersões sólidas. As curvas TG/DTG mostraram que esses materiais apresentaram boa estabilidade térmica até 138,6 °C. Os resultados obtidos por DRXP, por FT-IR e por Raman para as misturas binárias NIM-ISO investigadas não evidenciaram a ocorrência de interações intermoleculares entre esses compostos. Entretanto, as curvas de DTA e de DSC da mistura binária de NIM-ISO (1:2) apresentou um único evento de fusão em torno de 132,0 °C (T_{onset}), indicando a ocorrência de interação física entre esses compostos e a formação de dispersões sólidas do tipo eutético. As curvas TG-DTG do eutético NIM-ISO (1:2) mostrou que ele se apresentou estável até 184,0 °C. As DSFs de ISO obtidas neste estudo são promissoras para a produção de medicamentos mais eficazes no tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Isoniazida, Nimesulida, Ácido Málico, Co-amorfos, Eutéticos.

ABSTRACT

Isoniazid (ISO) is a drug used in the treatment of tuberculosis. It belongs to Class III of the biopharmaceutical classification system (BCS), with good water solubility and low membrane permeability. Nimesulide (NIM) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), belonging to BCS Class II, with low aqueous solubility and high membrane permeability. Obtaining solid drug dispersions (SDDs) has been a strategy to improve the physicochemical properties of drugs, such as water solubility. This study aimed to obtain and characterize new DSFs of ISO from the interaction with nimesulide (NIM) and malic acid (AML), through slow solvent evaporation (SSE). First, the molecular modeling of the starting compounds ISO, NIM and AML was carried out to study the possible interactions ISO-AML and NIM-ISO, through Density Functional Theory (DFT) with the functional ω B97X-D, the basis set 6-311++G(d,p) and the continuous solvation method IEFPCM using methanol. Subsequently, DSFs of ISO-AML and NIM-ISO were obtained by ELS, using methanol as solvent. Then, the samples were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD); Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR); Raman spectroscopy (ER); thermogravimetry, derivative thermogravimetry, simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The results of the molecular modeling for the starting compounds allowed the determination of the dipole moment, the energies of the HOMO and LUMO orbitals, as well as the reactivity indices and the electrostatic potential map (EPM), in each case, showing sites of probable interaction of the pyridine group of ISO with the carboxyl group of AML and sites of interaction of the nitro group of NIM with the pyridine group of ISO. PXRD results of ISO-AML binary mixtures at molar ratios of 1:2 and 1:3 showed typical diffraction profiles of amorphous materials, indicating the occurrence of intermolecular interactions between ISO and AML and the formation of solid dispersions of the type co-amorphous. The FT-IR and Raman analyzes of these co-amorphs confirmed this interaction through the clusters presented in the DFT. The DTA and DSC curves of these materials did not show melting events, confirming the amorphous nature of these solid dispersions. The TG/DTG curves showed that these materials showed good thermal stability up to 138.6 °C. The results obtained by PXRD, by FT-IR and by Raman for the NIM-ISO binary mixtures investigated did not show the occurrence of intermolecular interactions between these compounds. However, the DTA and DSC curves of the NIM-ISO binary mixture (1:2) showed a single melting event around 132.0 °C (T_{onset}), indicating the occurrence of physical interaction between these compounds and the formation of solid dispersions of the eutectic type. The TG-DTG curves of the eutectic NIM-ISO (1:2) showed that it was stable up to 184.0 °C. The ISO SDDs obtained in this study are promising for the production of more effective drugs in the treatment of tuberculosis.

Keywords: Isoniazid, Nimesulide, Malic Acid, Co- amorphous, Eutectics.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

SILVA, A. P.; BRAGA, Y. S. RIBEIRO, P. R. S. Obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas de isoniazida com isonicotinamida. 3rd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Cooperation & 3rd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, Barreirinhas – MA, 2022.

BEZERRA, R. D. S.; NOBRE, H. E. S.; **SILVA, A. P.;** RIBEIRO, P. R. S. Dispersão sólida de isoniazida com ácido acetilsalicílico: estudo estrutural e térmico. 3rd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Cooperation & 3rd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, Barreirinhas – MA, 2022.

SILVA, A. P.; RIBEIRO, P. R. S. Preparação e caracterização de co-amorfos de isoniazida com o ácido málico. 3rd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Cooperation & 3rd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, Barreirinhas – MA, 2022.

SILVA, A. P.; RIBEIRO, P. R. S. Caracterização espectroscópica da dispersão sólida de nimesulida e isoniazida. 3rd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Cooperation & 3rd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, Barreirinhas – MA, 2022.

SILVA, A. P.; RIBEIRO, P. R. S. Caracterização estrutural e térmica para o controle de qualidade do tuberculostático isoniazida. I Congresso Nacional de Saúde e Tecnologia e 3º Café com Ciência, Imperatriz – MA, 2022.

SILVA, A. P.; RIBEIRO, P. R. S. Interação fármaco-fármaco: obtenção e caracterização da mistura eutética de isoniazida com a nimesulida. 2nd (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & 2nd (IMMSEM) International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão, São Luis – MA, 2021.

PATENTES DEPOSITADAS

SILVA, A. P.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Co-amorfos de Isoniazida para a produção de medicamentos tuberculostáticos. 2023. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020230035434. Depósito: 27/02/2023.

SILVA, A. P.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Dispersão sólida de fármacos e suas aplicações. 2022, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220068526. Depósito: 08/04/2022.

PATENTE DEPOSITADA (TRABALHOS EM COLABORAÇÃO)

MOURA, A. C.; **SILVA, A. P.**; RIBEIRO, P. R. S. Co-amorfos de fármaco para a produção de medicamentos anti-hipertensivos. 2022. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220200173. Depósito: 03/10/2022.

LISTA DE FIGURAS

Figura I.1 – Representação esquemática de alguns tipos de dispersões sólidas	21
Figura I.2 – Ilustração de algumas diferentes formas utilizadas para aplicação de fármacos.....	24
Figura I.3 – Fluxograma das formas sólidas de um possível IFA.....	26
Figura I.4 – Estrutura química da Isoniazida [15].....	27
Figura I.5 – Célula unitária da ISO em sua Forma I e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência INICAC01 [47].	28
Figura I.6 – Célula unitária da ISO em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência INICAC04 [48].	28
Figura I.7 – Exemplos de coformadores utilizados na síntese de cocristais orgânicos bem sucedidos relatados na literatura [53, 54].	29
Figura I.8 – Estrutura química da Nimesulida [9].....	30
Figura I.9 – Célula unitária da NIM em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência WINWUL [62].....	31
Figura I.10 – Célula unitária da NIM em sua Forma I e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência WINWUL01 [57].....	32
Figura I.11 – Estrutura química do AML [63].	32
Figura I.12 – Célula unitária do AML em sua Forma I e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DLMALC [73].	33
Figura I.13 – Célula unitária do AML em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DLMALC11 [74].	33
Figura I.14 – Representação da difração de Raios X por dois planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} [1].	39
Figura I.15 - Representação das mudanças de nível de energia na absorção [114].	42
Figura I.16 – Representação genérica de uma curva TG/DTG [122].	44
Figura I.17 – Representação genérica de uma curva DTA [125].	45
Figura I.18 – Representação de uma Curva de DSC para uma amostra [44].	46
Figura I.19 – Exemplos de diagramas de fase binário (a) eutético e (b) cocrystal-sal. ...	47
Figura I.20 – Exemplo para um triângulo de Tamann.	48
Figura II.21 – Geometria otimizada de (a) ISO e (b) AML mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo e cargas atômicas parciais, (cargas de Mulliken) utilizando o método ω B97X-D/6-311++G(d,p) no solvente MeOH.....	70
Figura II.22 – Orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) AML.....	71
Figura II.23 – Mapa de potencial eletrostático dos orbitais HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) AML.	72
Figura II.24 – Fotografia tirada do fundo de um béquer de 50,0 mL após o processo recristalização por ELS utilizando do solvente MeOH, com auxílio de uma câmera Canon PowerShot SX520 HS: (a) ISO _{REC} ; (b) ISO-AML (3:1); (c) ISO-AML (2:1); (d) ISO-AML (1:1); (e) ISO-AML (1:2); (f) ISO-AML (1:3) e (g) AML _{REC} . As figuras (a) e (g) foram obtidas contra um fundo negro, já as figuras de (b) a (f) foram obtidas contra um fundo branco.	74
Figura II.25 – (a) Difratogramas experimentais obtidos por DRXP para a ISO _{NREC} e ISO _{REC} e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a ISO _{NREC} (B) e ISO _{REC} (C).	75

Figura II.26 – (a) Difratogramas experimentais obtidos por DRXP para o AML _{NREC} e AML _{REC} e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para o AML _{NREC} (B) e AML _{REC} (C).....	76
Figura II.27 – Difratogramas experimentais obtidos por DRXP para a ISO _{REC} , ISO-AML (3:1), ISO-AML (2:1), ISO-AML (1:1), ISO-AML (1:2), ISO-AML (1:3) e AML _{REC}	77
Figura II.28 – Estudo da estabilidade física e estrutural dos co-amorfos ISO-AML (1:2) cinquenta e seis (56) dias (a) e ISO-AML (1:3) cento e cinco (105) dias (b).	79
Figura II.29 – Espectros experimentais FT-IR da (a) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2) _{MF} e AML _{REC} (b) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3) _{MF} e AML _{REC}	81
Figura II.30 – Espectros Raman obtidos para (a) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2) _{MF} e AML _{REC} (b) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3) _{MF} e AML _{REC} . Para a região compreendida entre 40 a 200 cm ⁻¹	83
Figura II.31 – Espectros Raman obtidos para (a) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2) _{MF} e AML _{REC} (b) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3) _{MF} e AML _{REC} . Para a região compreendida entre 200 a 1800 cm ⁻¹	84
Figura II.32 – Espectros Raman obtidos para (a) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2) _{MF} e AML _{REC} (b) ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3) _{MF} e AML _{REC} . Para a região compreendida entre 2800 a 3400 cm ⁻¹	87
Figura II.33 – Curva de TG/DTG-DTA da isoniazida recristalizada (ISO _{REC}).	89
Figura II.34 – Curva de TG/DTG-DTA do ácido málico recristalizado (AML _{REC}).....	89
Figura II.35 – Curva de TG/DTG-DTA do co-amorfo ISO-AML (1:2).....	90
Figura II.36 – Curva de TG/DTG-DTA da mistura física (a) ISO-AML (1:2) _{MF} e (b) derivada da curva DTA.....	91
Figura II.37 – Curva de TG/DTG-DTA do co-amorfo ISO-AML (1:3).....	91
Figura II.38 – Curva de TG/DTG-DTA da mistura física (a) ISO-AML (1:3) _{MF} e (b) derivada da curva DTA.....	92
Figura II.39 – Curvas DSC (a) ISO _{NREC} (b) ISO _{REC}	94
Figura II.40 – Curvas DSC (a) AML _{NREC} (b) AML _{REC}	95
Figura II.41 – (a) Curvas de DSC da ISO, ISO-AML (3:1), ISO-AML (2:1), ISO-AML (1:1), ISO-AML (1:2), ISO-AML (1:3) e AML. (b) Curvas de DSC dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3), mostrando as Tgs destes materiais ocorridas em 72,2 e 68,5°C, respectivamente. Estas Tgs foram obtidas usando o método da seleção tangente manual com o ponto médio do passo para meia altura.....	96
Figura III.42 – Geometria otimizada de (a) ISO e (b) NIM mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo e cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken), utilizando o método ωB97X-D/6-311++g(d,p) no solvente MeOH.....	112
Figura III.43 – Orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) NIM.	113
Figura III.44 – Mapa de potencial eletrostático dos orbitais HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) NIM.	115
Figura III.45 – Fotografia tirada do fundo de um béquer de 50,0 mL após o processo recristalização por ELS utilizando do solvente MeOH, com auxílio de uma câmera Canon PowerShot SX520 HS: (A) NIM _{REC} ; (B) NIM-ISO (1:3); (C) NIM-ISO (1:2); (D) NIM-ISO (1:1); (E) NIM-ISO (2:1); (F) NIM-ISO (3:1) e (G) ISO _{REC}	116

Figura III.46 – Difractogramas experimentais obtidos por DRXP para a NIM _{NREC} e NIM _{REC} (A) e seus respectivos refinamento pelo método de Rietveld para a NIM _{NREC} (B) e NIM _{REC} (C).....	117
Figura III.47 – Difractogramas experimentais obtidos por DRXP para a NIM _{REC} , NIM-ISO (3:1), NIM-ISO (2:1), NIM-ISO (1:1), NIM-ISO (1:2), NIM-ISO (1:3) e ISO _{REC}	118
Figura III.48 – Espectros experimentais FT-IR da NIM _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2), da mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} e ISO _{REC}	119
Figura III.49 – Espectros Raman obtidos para NIM _{REC} , ISO _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} . Na região compreendida entre 40 a 200 cm ⁻¹	121
Figura III.50 – Espectros Raman obtidos para NIM _{REC} , ISO _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} . Na região compreendida entre 200 a 1800 cm ⁻¹	122
Figura III.51 – Espectros Raman obtidos para NIM _{REC} , ISO _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} . Na região compreendida entre 2900 a 3350 cm ⁻¹	124
Figura III.52 – Curva de TG/DTG-DTA da nimesulida recristalizada (NIM _{REC}).	125
Figura III.53 – Curvas de TG/DTG-DTA do eutético NIM-ISO (1:2).	126
Figura III.54 – Curvas de TG/DTG-DTA da mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF}	127
Figura III.55 – Curvas DSC (A) NIM _{NREC} (B) NIM _{REC}	129
Figura III.56 – (a) Curvas de DSC da NIM _{REC} , NIM-ISO (5:1), NIM-ISO (4:1), NIM-ISO (3:1), NIM-ISO (2:1), NIM-ISO (1:1), NIM-ISO (1:2), NIM-ISO (1:3), NIM-ISO (1:4), NIM-ISO (1:5) e ISO _{REC} pelo método de ELS a 35°C, (b) Derivada para a curva DSC do eutético NIM-ISO (1:2) e (c) Curva de DSC ampliada para a NIM-ISO (1:4).	130
Figura III.57 – Diagrama de Fases Binárias (a), Diagrama de Tamman (b) da NIM e da ISO nas misturas preparadas pelo método de ELS com razão molar de 0,16, 0,20, 0,25, 0,33, 0,5, 0,66, 0,75, 0,80, 0,83 da NIM.	133

LISTA DE TABELAS

Tabela I.1 – Classificação de fármacos de acordo com o SCB	26
Tabela II.2 – Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizados na obtenção de uma nova dispersão sólida.	67
Tabela II.3 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida ISO e AML	71
Tabela II.4 – Frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) da ISO _{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3) com suas respectivas misturas físicas e AML _{REC}	81
Tabela II.5 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da ISO _{REC} , dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3), suas respectivas misturas físicas e AML _{REC} para a região compreendida entre 200 a 1800 cm^{-1}	86
Tabela II.6 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da ISO _{REC} , dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3), suas respectivas misturas físicas e AML _{REC} para a região compreendida entre 2800 a 3400 cm^{-1}	88
Tabela II.7 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os compostos de partida ISO _{REC} , AML _{REC} e dos co-amorfos ISO-AML.	93
Tabela II.8 – Eventos térmicos observados nas Curvas DSC (A) ISO _{NREC} e (B) ISO _{REC}	95
Tabela II.9 – Eventos térmicos observados nas curvas DSC (A) AML _{NREC} e (B) AML _{REC}	96
Tabela II.10 – Eventos térmicos observados nas curvas de DSC dos compostos de partida e das razões molares investigadas.	97
Tabela III.11 – Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizados na obtenção de uma nova dispersão sólida.	110
Tabela III.12 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida ISO e NIM.	113
Tabela III.13 – Frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) da NIM _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2), da mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} e ISO _{REC}	120
Tabela III.14 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) NIM _{REC} , ISO _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} para a região compreendida entre 200 a 1800 cm^{-1}	123
Tabela III.15 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) NIM _{REC} , ISO _{REC} , eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2) _{MF} para a região compreendida entre 2900 a 3350 cm^{-1}	124
Tabela III.16 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os compostos de partida ISO _{REC} , NIM _{REC} , do eutético ISO-NIM (1:2) e da sua mistura física.	127
Tabela III.17 – Eventos térmicos observados nas Curvas DSC (A) NIM _{NREC} e (B) NIM _{REC}	129
Tabela III.18 – Eventos térmicos observados nas Curvas DSC da NIM _{REC} , NIM-ISO (3:1), NIM-ISO (2:1), NIM-ISO (1:1), NIM-ISO (1:2), NIM-ISO (1:3) e ISO _{REC} pelo método de ELS a 35°C.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS

IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
TB	Tuberculose
PQT	Poliquimioterapia
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
ISO	Isoniazida
MM	massa molar
DSFs	Dispersões Sólidas de Fármacos
AML	Ácido Málico
NIM	Nimesulida
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
ELS	Evaporação Lenta de Solvente
DRXP	Difração de Raios X pelo Método do Pó
FT-IR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
TG/DTG-	Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica
DTA	Diferencial simultâneas
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
T _g	Transição vítrea
GRAS	Geralmente reconhecido como seguro
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
PF	Ponto de fusão
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
GHL	gap HOMO-LUMO (diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO)
MPE	Mapa de potencial eletrostático
MMLA	Moagem mecanoquímica líquida assistida
T _f	Temperaturas de fusão
IEFPCM	Modelo contínuo polarizável formalismo de equação integral
MeOH	Metanol
nREC	Não recristalizado
REC	Recristalizado
T _{onset}	Temperatura de início
MF	Mistura física

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	18
I.1 INTRODUÇÃO	18
I.2 OBJETIVOS	20
I.2.1 Objetivo Geral	20
I.2.2 Objetivos Específicos	20
I.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
I.3.1 Dispersões Sólidas de Fármacos	21
<i>I.3.1.1 Mistura Eutética</i>	22
<i>I.3.1.2 Co-amorfos</i>	23
I.3.2 Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	25
<i>I.3.2.1 Isoniazida</i>	27
I.3.3 Seleção do Coformador	29
<i>I.3.3.1 Nimesulida</i>	30
<i>I.3.3.2 Ácido Málico</i>	32
I.3.4 Química Computacional	34
I.3.5 Obtenção de dispersões sólidas de fármacos	36
I.3.6 Técnicas de Caracterização de Dispersões Sólidas de Fármacos	37
<i>I.3.6.1 Difração de Raios X (DRX)</i>	38
<i>I.3.6.1.1 Método de Rietveld</i>	39
<i>I.3.6.2 Espectroscopia no Infravermelho (IR)</i>	40
<i>I.3.6.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)</i>	41
<i>I.3.6.3 Espectroscopia Raman (ER)</i>	42
<i>I.3.6.4 Análise Térmica</i>	43
<i>I.3.6.4.1 Termogravimetria (TG)</i>	43
<i>I.3.6.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)</i>	44
<i>I.3.6.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	45
<i>I.3.6.4.3.1 Diagrama de Fases</i>	46
<i>I.3.6.4.3.1.1 Diagrama de Fases Binário</i>	47
<i>I.3.6.4.3.1.2 Diagrama de Tamann</i>	48
REFERÊNCIAS	50
CAPÍTULO II	62
Resumo	62
Abstract	63
II. 1. INTRODUÇÃO	64
II. 2. MATERIAIS E MÉTODOS	66
II. 2.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e AML)	66
II. 2.2 Obtenção dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3)	66
II. 2.3 Caracterização dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3)	67
<i>II. 2.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)</i>	67

II. 2.3.1.1 Estabilidade física em função do tempo por DRXP	67
II. 2.3.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	68
II. 2.3.3 Espectroscopia Raman (ER)	68
II. 2.3.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)	68
II. 2.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	69
II. 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
II. 3.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e AML)	69
II. 3.2 Obtenção das misturas binárias ISO-AML via evaporação lenta do solvente	73
II. 3.3 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)	74
II. 3.3.1 Estudo da estabilidade física dos co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3) em função do tempo por DRXP	78
II. 3.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	80
II. 3.5 Espectroscopia Raman (ER)	82
II. 3.6 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	88
II. 3.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	94
4. CONCLUSÃO	99
5. PERSPECTIVAS FUTURAS	100
REFERÊNCIAS	101
CAPÍTULO III	106
Resumo	106
Abstract	107
III. 1. INTRODUÇÃO	108
III. 2. MATERIAIS E MÉTODOS	110
III. 2.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e NIM)	110
III. 2.2 Obtenção das misturas binárias de NIM-ISO	110
III. 2.3 Caracterização das misturas binárias NIM-ISO	111
III. 2.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)	111
III. 2.3.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	111
III. 2.3.3 Espectroscopia Raman (ER)	111
III. 2.3.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)	111
III. 2.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	111
III. 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	112
III. 3.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e NIM)	112
III. 3.2 Obtenção das misturas binárias NIM-ISO via evaporação lenta do solvente	115
III. 3.3 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)	116
III. 3.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	118
III. 3.5 Espectroscopia Raman (ER)	120
III. 3.6 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	125
III. 3.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	128
III. 3.8 Diagrama de Fases	133

<i>III. 3.8.1 Diagrama de Fases Binário e diagrama de Tamann</i>	133
4. CONCLUSÃO	135
5. PESPECTIVAS FUTURAS	136
REFERÊNCIAS	137

CAPÍTULO I

CAPÍTULO I

I.1 INTRODUÇÃO

Os materiais certamente estão mais enraizados em nossa sociedade do que a maioria das pessoas compreendem; A Ciência dos Materiais envolve a investigação das relações existentes entre as estruturas e as propriedades dos materiais. Os materiais sólidos podem ser classificados em três categorias básicas como: metais, cerâmicas e polímeros, tendo ainda os materiais compósitos que são a combinação de um ou mais materiais distintos. Dentre esses tipos de materiais, as dispersões sólidas de fármacos, estão incluídas nos materiais compósitos [1].

Fármaco ou Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) é definido como um material que apresenta propriedades com finalidades terapêuticas e que pode ser usado no diagnóstico, alívio ou tratamento de patologias, visando o reestabelecimento da saúde nos indivíduos a quem são prescritos [2]. A maioria dos IFAs é desenvolvida de forma a permitir sua administração pela via oral, a qual traz grandes vantagens quanto à adesão do paciente ao tratamento [3]. Entretanto, a solubilidade aquosa destes materiais constitui-se como um requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica [2].

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* também conhecido como bacilo de Koch (BK) é uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo e transmitida basicamente pelo ar [4-6]. A incidência da doença no Brasil alcançou 31,6 por 100 mil habitantes, registrando 66,8 mil novos casos de tuberculose no ano de 2020, no Maranhão o estado ocupava em quarto lugar as maiores taxas de incidências de TB por 100 mil habitantes em 2015 dentre os Estados do Nordeste com 1.763 casos [7, 8]. O tratamento medicamentoso da TB consiste na poliquimioterapia (PQT) baseada na combinação de fármacos, tais como a Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol [6]. Estes fármacos apresentam muitos efeitos colaterais, sendo que boa parte deles está relacionada às suas reduzidas hidrossolubilidade e taxas de dissolução, levando ao abandono do tratamento.

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a Isoniazida (ISO) pertence à classe III, pois possui boa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade membranar. A ISO apresenta fórmula molecular $C_6H_7N_3O$, massa molar (MM) = 137,14 g/mol, pureza de 99%, é um pó cristalino branco ou incolor, sendo facilmente solúvel em

água, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno e éter etílico, com ponto de fusão entre 170,0 °C e 174,0 °C [9, 10].

A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) tem sido uma estratégia muito atrativa para melhorar as propriedades físico-químicas dos IFAs, tais como o aumento da solubilidade aquosa e a taxa de dissolução. A melhoria destas propriedades irá corroborar para o aumento da biodisponibilidade de fármacos poucos solúveis, sem a necessidade de mudar as suas estruturas moleculares e a sua ação farmacológica [11-13].

As DSFs são obtidas através de distintos processos tecnológicos que consistem em dispersar um IFA em um carreador ou matriz no estado sólido, a fim de melhorar a solubilidade assim como a taxa de dissolução, favorecendo a ação terapêutica devido a biodisponibilidade ser incrementada, para aumentar a estabilidade química dos fármacos em solução ou suspensão, tem sido utilizado as DSFs. Estas dispersões sólidas podem ser do tipo polimorfo, solvato, sal, cocrystal, co-amorfo e eutético [14].

Alguns estudos relatam a obtenção de DSFs da ISO, obtendo cocrystalis desse fármaco utilizando diferentes coformadores, tais como o ácido vanílico [15], ácido fumárico [16], ácido p-aminobenzóico [17] e o ácido sebácico [18]. Entretanto, vale ressaltar que não foram relatados estudos envolvendo a obtenção de DSFs de ISO do tipo misturas eutéticas e co-amorfos, bem como também não foram publicados trabalhos envolvendo a interação do ácido málico e da nimesulida com a ISO para a formação de suas DSFs.

Dessa forma, é de suma importância a produção de novas dispersões sólidas de fármacos, visando o aumento da solubilidade aquosa e da sua taxa de dissolução, assim melhorando sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica no tratamento da tuberculose. O aumento da hidrossolubilidade também contribui para diminuição da dose administrada e redução dos efeitos colaterais do tratamento, contribuindo assim para um maior bem-estar do paciente e uma menor taxa de abandono ao tratamento medicamentoso.

I.2 OBJETIVOS

I.2.1 Objetivo Geral

Este estudo tem como objetivo geral a obtenção e a caracterização de dispersões sólidas de fármacos a partir da interação da Isoniazida (ISO) com o ácido málico (AML) e com a Nimesulida (NIM).

I.2.2 Objetivos Específicos

Capítulo 2

- Realização da modelagem molecular dos compostos de partida (ISO e coformador), baseada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT);
- Obtenção de dispersões sólidas da ISO com o AML com coformador utilizando a Evaporação Lenta do Solvente (ELS);
- Caracterização das dispersões sólidas de ISO obtidas nesse estudo por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman (ER), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Verificação da estabilidade física dos co-amorfos obtidos neste estudo em função do tempo por DRXP.

Capítulo 3

- Realização da modelagem molecular dos compostos de partida (NIM e ISO), baseada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT);
- Obtenção das dispersões sólidas de NIM com a ISO, utilizando a Evaporação Lenta de Solvente (ELS);
- Caracterização das dispersões sólidas de NIM-ISO obtidas nesse estudo por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman (ER), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Obtenção dos diagrama de fase binário e triângulo de Tamann a partir das curvas de DSC.

I.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

I.3.1 Dispersões Sólidas de Fármacos

Nos últimos anos vários sistemas de liberação de fármacos surgiram com o objetivo de modelar a cinética de liberação, melhorar a absorção e melhorar a estabilidade do entorpecente. Isso tem resultado em grandes dificuldades quanto ao desenvolvimento e atividade terapêutica de diversos fármacos, principalmente devido à baixa solubilidade em água dos fármacos. Das novas entidades químicas, de 35 a 45% possuem essa característica, o que conduz a uma baixa taxa de incorporação do ativo ou de sua liberação incompleta [19, 20].

A solubilidade aquosa de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica para a maioria dos medicamentos administrados por via oral [21]. Fármacos pouco solúveis são absorvidos mais vagarosamente do que aqueles com alta solubilidade em água [22]. Conseqüentemente, os técnicos são colocadas para aumentar a solubilidade da droga independentemente da estrutura química ou tamanho molecular espacial [23]. Devido à sua maior solubilidade em água, o uso de Dispersões Sólidas de Fármacos (DSFs) Figura I.1 tornou-se uma das áreas mais ativas em produtos farmacêuticos. Essa técnica reduz o tamanho das partículas do medicamento aumenta a uniformidade e a área de superfície de contato, o que garante dissolução e absorção mais rápidos. [24].

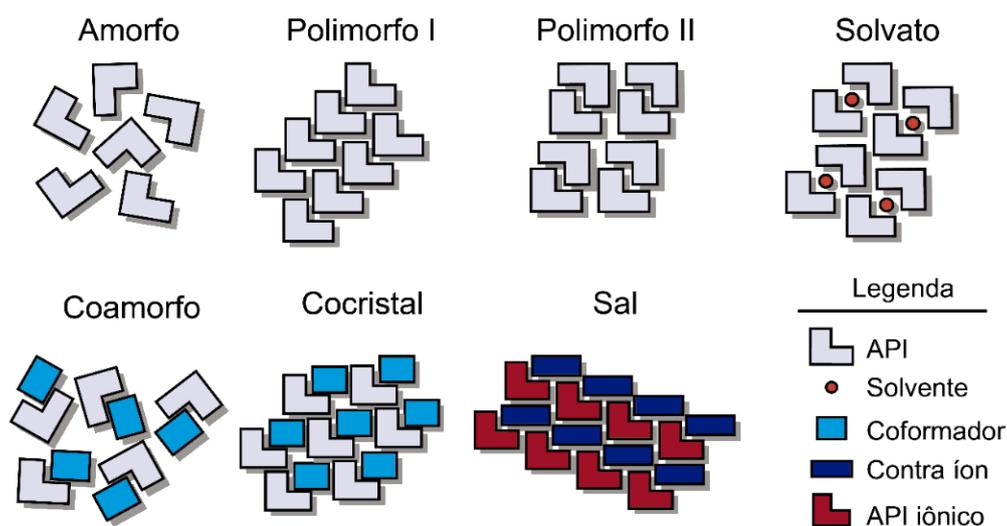


Figura I.1 – Representação esquemática de alguns tipos de dispersões sólidas

Fonte: Adaptado de Shan e Zaworotko (2008)[25].

Dentre os exemplos de DSFs podemos citar os cocrystalis, que são definidos como materiais cristalinos formados a partir de um fármaco e um coformador que são unidos por interações intermoleculares não covalentes, esses novos materiais têm sido obtidos sucesso na melhoria da biodisponibilidade de fármacos poucos hidrossolúveis [25-27]. Outro tipo de DSFs são os sais, que constitui um sistema multicomponente, na qual os prótons são transferidos do ácido para a base no seu estado iônico, esses materiais são uma estratégia para melhorar a solubilidade aquosa e a taxa de dissolução de fármacos poucos solúveis em água [28]. A obtenção de sal ou cocrystal pode ser determinada previamente a partir dos valores de $\Delta pK_a = pK_a (\text{base protonada}) - pK_a (\text{ácido})$ menor que 0 um co-cristal é obtido, para diferenças maiores que 3, obtém-se sais e para valores entre 0-3 pode ser obtido sais ou cocrystalis[29].

Os hidratos são exemplos de DSFs que possuem na sua estrutura cristalina moléculas de água que podem se apresentar em proporção estequiométrica ou não. Nos solvatos são encontrados a presença de uma molécula de solvente diferente de água. Nesses materiais a presença dessas moléculas na estrutura cristalina de uma dispersão, pode incrementar maior facilidade na dissolução do composto [28, 30].

1.3.1.1 Mistura Eutética

As Dispersões Sólidas de Fármacos cristalina do tipo mistura eutética, é conceituado como um sistema em que o ponto de fusão desta dispersão sólida é inferior ao ponto de fusão dos compostos de partida individuais. Diversos estudos descrevem preparações de misturas eutéticas utilizando drogas e coformadores hidrofílicos, com o intuito de melhorar a dissolução em água de drogas pouco hidrossolúveis [31].

As misturas eutéticas são misturas homogêneas que consistem em dois ou mais componentes em proporções específicas. Um componente é um coformador altamente solúvel em água e o outro componente é um fármaco pouco solúvel em água. A principal característica dessa mistura é o aumento da solubilidade em água quando usados juntos na mesma formulação que se pretende usar isoladamente [32]. Diante disso, essas DSFs apresentam algumas características semelhantes a cada composto de partida isolado, entretanto, podem apresentar determinadas propriedades diferentes tais como, solubilidade, taxa de dissolução e estabilidade química diferentes [33].

Essas combinações são formadas pela proporção de pequenos compostos suspensos em um carreador que se comportam como um único e simples composto. Esta mistura tem um ponto de fusão mais baixo do que seus componentes individuais. As misturas eutéticas geralmente não são uma simples mistura física composta por duas fases cristalinas. No entanto, dependendo das propriedades de fusão dos componentes puros, eles podem ter uma microestrutura bem definida [32].

A obtenção de misturas eutéticas ocorre através de forças não covalente, podendo acontecer por meio de ligações de hidrogênio, forças iônicas, Van der Waals e interações aromáticas. Tais sistemas, apresentam altas funções termodinâmicas, como entropia, entalpia e energia livre, sendo que as mesmas fornecem aumento na dissolução e solubilidade dos fármacos pouco solúveis em água [34].

Os materiais eutéticos não são tão explorados quanto os sais e cocristais, embora, nos últimos anos o interesse por esse tipo de dispersão sólida tem ganhado destaque, visto que suas aplicações farmacêuticas são consideradas bastante vantajosas, pois se trata de materiais baratos e de fácil reprodução, além disso, trata-se de materiais cristalinos que possuem uma maior estabilidade comparados com os materiais amorfos [34].

1.3.1.2 Co-amorfos

Os materiais no estado amorfo, apresentam uma solubilidade aquosa e taxa de dissolução melhorada, entretanto, possuem uma certa instabilidade termodinâmica com tendência a recristalizar durante seu processamento e armazenamento, dessa forma, tem uma aplicação limitada. Através disso, surgem os materiais co-amorfos como alternativa para melhorar a estabilidade desses sistemas [35].

Os co-amorfos são exemplos de DSF, na qual são caracterizados por serem uma mistura amorfa obtida a partir de dois ou mais componentes cristalinos que interagem entre si originando um sistema monofásico, os sistemas co-amorfos em comparação com as formas cristalinas são mais hidrossolúveis [36, 37].

Os materiais co-amorfos são uma alternativa para materiais com natureza amorfa, aumentando assim a sua estabilidade, não prejudicando a solubilidade da mesma e quando comparados com as formas cristalinas apresentam maior hidrossolubilidade [37]. Materiais amorfos com Tg acima de 65,0 °C tendem a apresentar melhor estabilidade física e química, visto que exibem menor mobilidade molecular e fracas interações

intermoleculares, o que favorece maior interação com moléculas de água aumentando dessa forma a solubilidade dos compostos de partida presentes no co-amorfo [38].

Em diversos estudos envolvendo a estabilidade física dessas dispersões sólidas as interações intermoleculares estão associadas com ligações de hidrogênio, ligações π - π , ou interações iônicas. Os co-amorfos diferem dos materiais cristalinos, devido sua natureza amorfa, sendo bastante característico na Difração de Raios X apresentar um halo alargado e ausência de picos cristalinos [35, 36].

A Figura I.2 apresenta uma ilustração dos aspectos diferentes entre fármacos em seu estado amorfo, fármacos na forma cristalina e co-amorfos de fármacos. Através dessa imagem pode-se observar que a transformação do fármaco em sua forma amorfa para a fase cristalina ocorre de forma mais espontânea devido a organização das moléculas em seu menor estado de energia, entretanto, é necessária uma aplicação de energia para tornar-se um composto cristalino em amorfo. Por outro lado, a recristalização de um co-amorfo ocorre de forma mais lenta [39].

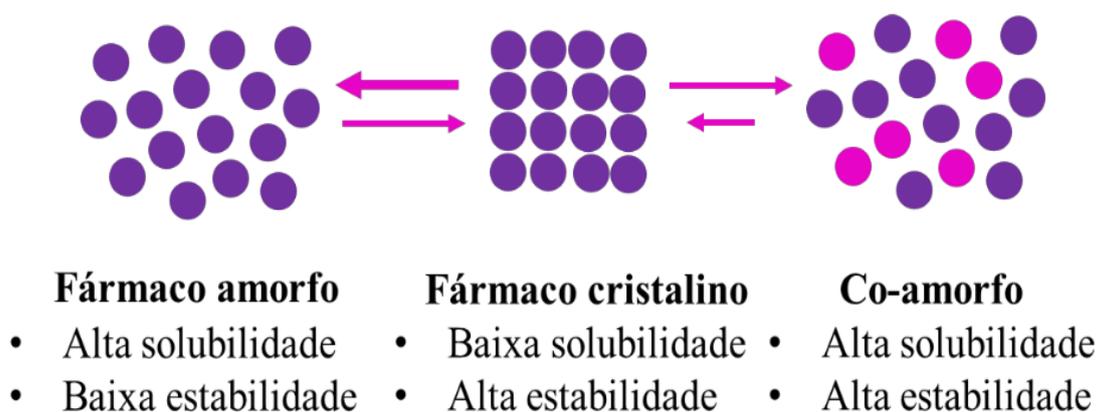


Figura I.2 – Ilustração de algumas diferentes formas utilizadas para aplicação de fármacos.

Fonte: Adaptado de Dengale *et al.* [39]

A transição vítrea (T_g) de um material amorfo é conceituada como a temperatura onde o material se transforma de seu estado vítreo para um estado líquido super-resfriado após o aquecimento [40, 41]. Na T_g , o material transforma-se de uma forma sólida para uma forma líquida viscosa, alterando consideravelmente sua mobilidade molecular. Dessa forma, devido à maior mobilidade molecular, os materiais no estado líquido super-resfriado cristalizam a uma taxa muito maior do que aqueles no estado vítreo amorfo. No

entanto, embora as moléculas no estado vítreo sejam congeladas cineticamente, elas ainda exibem movimento, embora a uma taxa muito menor. Esse fenômeno é chamado de relaxamento, que ajuda um material amorfo a cristalizar ao longo do tempo em uma forma termodinamicamente estável, mesmo em temperaturas muito abaixo de sua Tg. Para manter um material vítreo em sua forma amorfa, recomenda-se armazenar o material pelo menos 50° abaixo da Tg [39, 40, 42].

Em materiais amorfos, a Tg do sistema multicomponente amorfo é normalmente determinada entre as Tgs dos componentes individuais. Essa relação é descrita pela equação (1) de Gordon-Taylor como segue:

$$Tg_{12} = \frac{w_1 Tg_1 + K w_2 Tg_2}{w_1 + K w_2} \quad \text{Equação (1)}$$

$$K = \frac{\rho_1 Tg_1}{\rho_2 Tg_2} \quad \text{Equação (2)}$$

Onde Tg₁₂ é o Tg da mistura amorfa, Tg₁ e Tg₂ representam o Tgs dos respectivos componentes individuais, w₁ e w₂ representam as respectivas frações de peso, K é uma constante e ρ₁ e ρ₂ são a densidade dos componentes individuais [41].

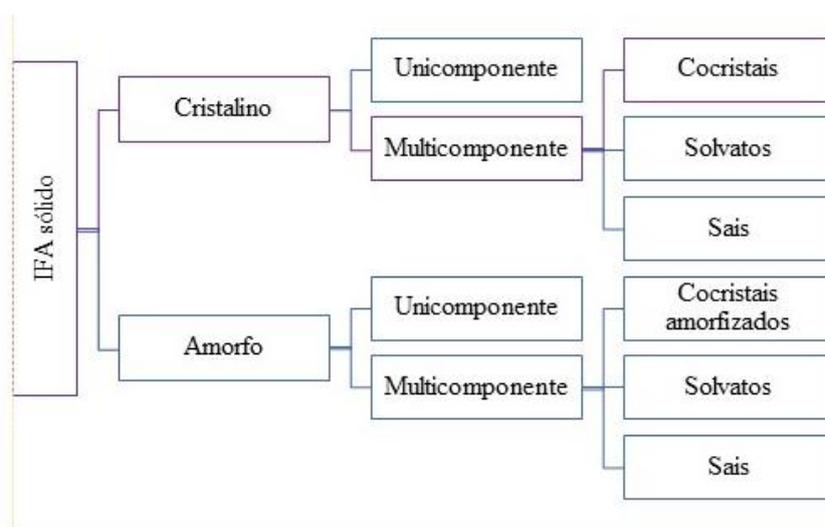
I.3.2 Seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

A absorção oral de fármacos depende fundamentalmente da solubilidade em água e da permeabilidade gastrointestinal. Estes são os fatores determinantes da biodisponibilidade e conseqüentemente da eficácia clínica do fármaco. [43]. O SCB foi proposto, em 1995 por Amidon et al. Como instrumento essencial no estudo e predição da biodisponibilidade de formulações farmacêuticas a serem comercializadas [44]. Tal sistema foi desenvolvido dividindo as drogas em quatro tipos de classes, conforme mostrado na Tabela I.1, com base no grau de hidrossolubilidade e permeabilidade gastrointestinal da substância ativa. [45], sendo aplicável tanto para fármacos de referência, quanto para genéricos ou similares.

Tabela I.1 – Classificação de fármacos de acordo com o SCBFonte: Adaptado de Amidon *et al.* [45].

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

Um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) pode existir em várias formas sólidas distintas: ácido livre / base, sal, cocristal e assim por diante. Além disso, quando um arranjo de um IFA é cristalino, a IFA mostra polimorfismo na maioria dos casos. Formas sólidas de um IFA são definidas por seus respectivos constituintes e arranjos. Cada formulário possui propriedades físico-químicas únicas que afetam o desempenho do produto farmacêutico. Portanto, o rastreamento de possíveis formas sólidas com caracterização completa e avaliação das propriedades físico-químicas dessas formas. É extremamente importante para selecionar formulários de IFA apropriados para um produto farmacêutico [46]. As formas sólidas de um IFA podem ser classificadas como cristalino ou amorfo, podendo ser dividido em compostos unicomponentes ou multicomponentes conforme mostra a Figura I.3.

**Figura I.3** – Fluxograma das formas sólidas de um possível IFA.Fonte: Adaptado de Aitipamula *et al* [16].

1.3.2.1 Isoniazida

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) a ISO Figura I.4, pertence à classe III, atribuída à alta solubilidade e baixa permeabilidade [10]. A isoniazida não é conhecida por exibir polimorfismo ou formar hidratos definidos. Sua síntese resulta em cristais, que foram relatados como sendo ortorrômnicos. Dependendo dos métodos usados para medir a constante de dissociação, diferentes valores de pKa foram obtidos, a 20°C, valores de pKa de 1,8 (faixa de 1,4-2,2) para o nitrogênio da piridina, 3,5 (faixa de 3,5-3,9) para o nitrogênio da hidrazida e de 10,8 (faixa de 9,8-11,2) para a desprotonação do grupo hidrazida para um ânion estabilizado por mesomerismo foi relatado. A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para a ISO comercial mostrou uma única endoterma de fusão a 171 ° C sem qualquer transição de fase, indicativo de um produto de fase única [9, 10, 15].

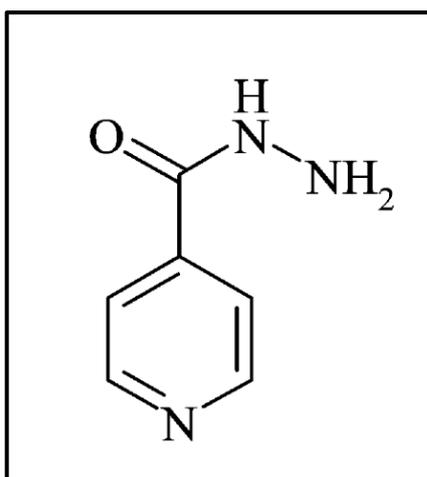


Figura I.4 – Estrutura química da Isoniazida [15].

Anteriormente, a literatura não tinha relatado a ocorrência de polimorfismo para a ISO, entretanto, recentemente a literatura relatou outras duas formas polimórficas para a mesma. Logo, a ISO na Forma I apresenta-se em sua forma ortorrômnica, grupo espacial $P2_12_12_1$, com parâmetros de rede $a = 14,915(15) \text{ \AA}$; $b = 11,400(10) \text{ \AA}$ e $c = 3,835(5) \text{ \AA}$ e volume = $652,069 \text{ \AA}^3$ [47]. A Figura I.5 apresenta a célula unitária da ISO Forma I juntamente com o seu perfil de difração de raios X.

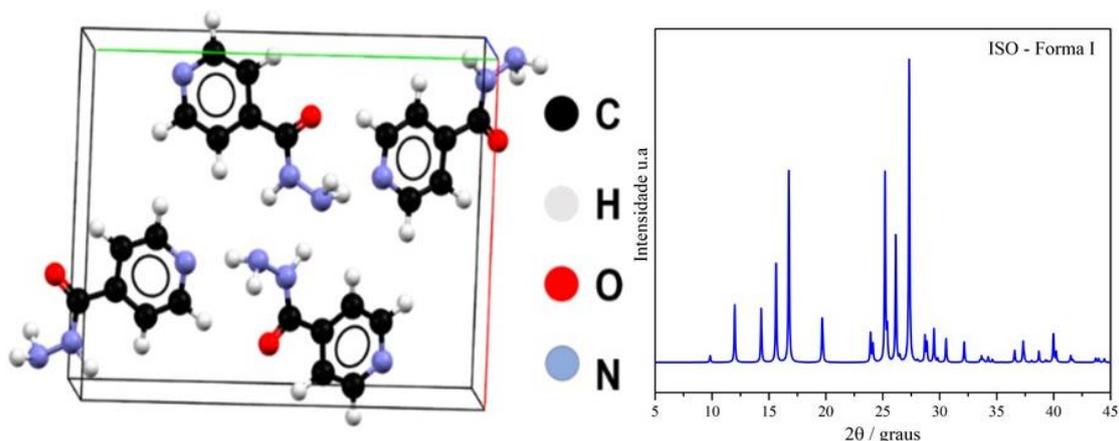


Figura I.5 – Célula unitária da ISO em sua Forma I e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência INICAC01 [47].

A ISO na Forma II apresenta-se em sua forma ortorrômbica, grupo espacial $Pca2_1$, com parâmetros de rede $a = 34,428 (5) \text{ \AA}$; $b = 3,812 (1) \text{ \AA}$ e $c = 19,787 (3) \text{ \AA}$ e volume = $2596,837 \text{ \AA}^3$ [48]. A Figura I.6 apresenta a célula unitária da ISO Forma II juntamente com o seu perfil de difração de Raios X. Para a Forma III não foi possível identificar o código de referência no CSD, visto que a mesma é metaestável e converte-se para a Forma I em temperatura ambiente. As novas formas de ISO obtidas, apresentam caráter metaestável, convertendo-se com facilidade (a temperatura ambiente) à Forma I, indicando que está é termodinamicamente mais estável, sendo também a forma usada comercialmente.

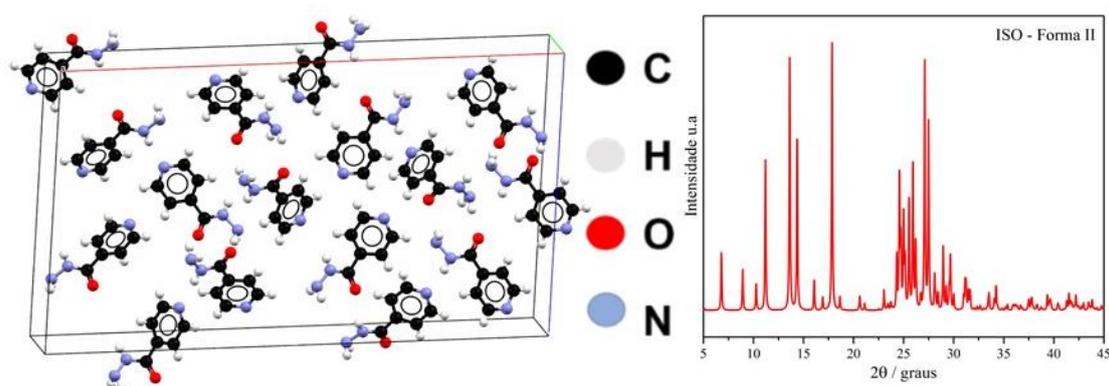


Figura I.6 – Célula unitária da ISO em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência INICAC04 [48].

I.3.3 Seleção do Coformador

Esta etapa representa uma etapa crucial e desafiadora no desenvolvimento desses materiais, considerando que o coformador deve ser uma substância geralmente reconhecida como segura (GRAS, do inglês *Generally Recognized As Safe*), de modo que sua interação com o medicamento crie o composto como uma nova formulação, mas retenha o ingrediente ativo [25]. O coformador deve ser um composto não tóxico sem efeitos colaterais adversos e deve estar listado na lista da Food and Drug Administration (FDA) de mais de 3.000 substâncias [49].

Além disso, o coformador deve possuir grupos funcionais complementares às interações atrativas com o IFA, contribuindo para a estruturação do cocrystal mediante ligações de hidrogênio, também por interações do tipo π - π e ligações de Van der Waals [50-52]. Seguindo estes critérios mencionados anteriormente, a Figura I.7 apresenta alguns coformadores já relatados na literatura utilizados para a síntese de cocrystal orgânicos.

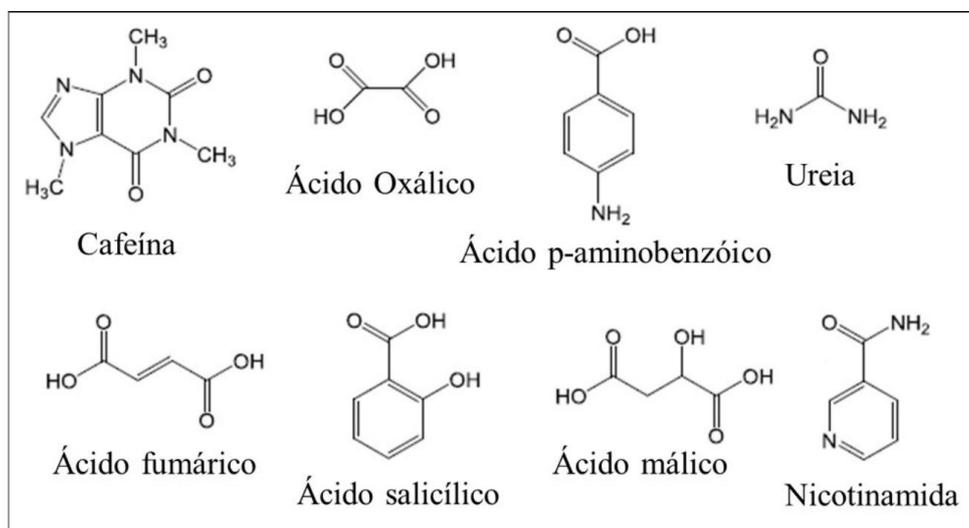


Figura I.7 – Exemplos de coformadores utilizados na síntese de cocrystal orgânicos bem sucedidos relatados na literatura [53, 54].

A escolha do coformador a ser utilizado dependerá dos grupos funcionais presentes na molécula em questão, a fim de permitir interações intermoleculares com o IFA. Essas interações são responsáveis pela formação das unidades estruturais básicas, que por sua vez são componentes da rede cristalina do cocrystal, também conhecido como supermolécula [27, 55, 56]. Estas unidades poderão assim suportar alterações positivas

nas propriedades físico-químicas dos seus compostos, como o aumento da solubilidade do cocrystal resultante em água [54].

1.3.3.1 Nimesulida

A Nimesulida (NIM) Figura I.8, é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) com atividade analgésica e antipirética. Ela pertence à Classe II do SCB, pois possui baixa solubilidade em água e alta permeabilidade membranar. A NIM apresenta-se como pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro, não higroscópico, praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, muito solúvel em acetona, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformamida. Este fármaco é solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e insolúvel em soluções ácidas [9, 57].

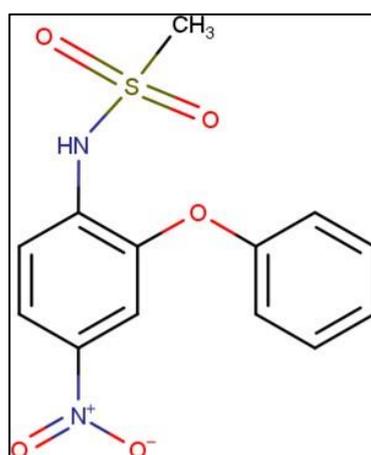


Figura I.8 – Estrutura química da Nimesulida [9].

Estudos foram relatados visando a obtenção e caracterização de dispersões sólidas de NIM, tais como a obtenção de co-amorfos desse fármaco utilizando a hidroxipropilmetilcelulose e a polivinilpirrolidona [58]. Além disso, foi realizado um estudo envolvendo a interação da NIM com o fármaco ibuprofeno resultando na formação de um complexo [59]. Até o momento, não foram relatados estudos envolvendo a interação de ISO com a NIM.

Alguns trabalhos relataram a existência de duas formas cristalinas diferentes para a NIM, classificadas em algarismos romanos obedecendo a ordem decrescente do ponto de fusão (PF), sendo eles: Forma I (PF: 147 °C) e Forma II (PF: 142 °C). Sabe-se que a nimesulida sofre modificação polimórfica da Forma II para a Forma I (usualmente

utilizada na indústria farmacêutica) durante sua formulação. Em conjunto com o polimorfismo, os outros fatores básicos que influenciam a taxa de dissolução do fármaco nos compósitos são a cristalinidade (ou a fração amorfa) e o tamanho do cristalito. Este fármaco apresenta peso molecular de 308,31 g/mol, possui um caráter fracamente ácido com pK_a variando entre 6,4-6,8 [60, 61].

À temperatura ambiente, a NIM apresenta-se na Forma II. A estrutura cristalina para a Forma II é referente ao sistema monoclinico e grupo espacial $C2/c$, com parâmetros de rede $a = 33,657(3) \text{ \AA}$, $b = 5,131(3) \text{ \AA}$ e $c = 16,082(1) \text{ \AA}$ e volume igual a $2774,5 (3) \text{ \AA}^3$ [62]. A Figura I.9 apresenta a célula unitária da Forma II da NIM juntamente ao seu perfil de difração.

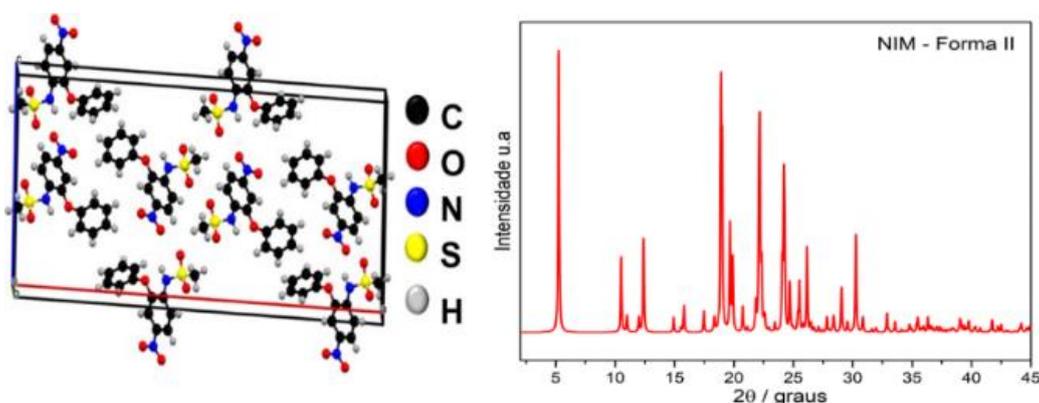


Figura I.9 – Célula unitária da NIM em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência WINWUL [62].

Em aproximadamente $144 \text{ }^\circ\text{C}$, a Forma II da NIM sofre uma transição de fase, passando a apresentar uma nova conformação estrutural denominada Forma I. Existem diferenças perceptíveis nas posições de pico da Forma I e da Forma II. A estrutura cristalina da Forma I pertence ao sistema ortorrômbico e grupo espacial $Pca2_1$, com parâmetros de rede $a = 16,127(1) \text{ \AA}$, $b = 5,041(6) \text{ \AA}$ e $c = 32,761(4) \text{ \AA}$ e volume = $2663,4 \text{ \AA}^3$ [57]. A Figura I.10 apresenta a célula unitária para a Forma I e seu perfil de difração de Raios X.

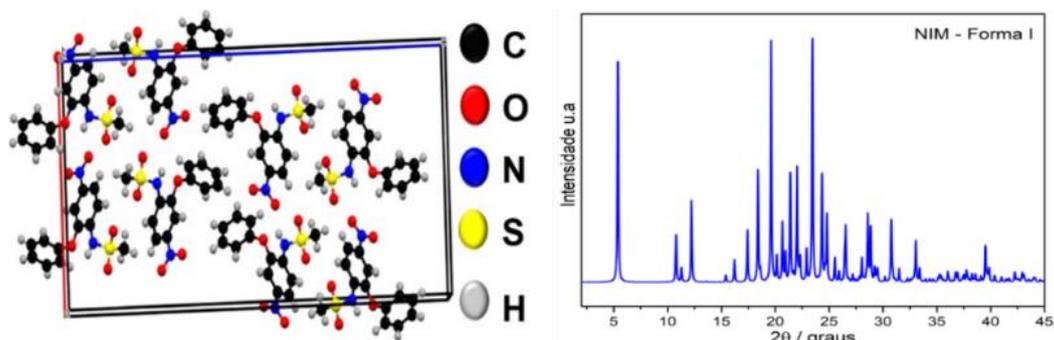


Figura I.10 – Célula unitária da NIM em sua Forma I e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência WINWUL01 [57].

I.3.3.2 Ácido Málico

O ácido málico (AML) Figura I.11, quimicamente conhecido como ácido hidroxibutanodióico, possui fórmula molecular $C_4H_6O_5$ e massa molar (MM) = 134,09 g/mol. Ele tem aparência de pó branco e cristalino, é livremente solúvel em água e em álcool, moderadamente solúvel em acetona, possui ponto de fusão entre 128 °C e 132 °C e possui dois pKa o primeiro de 3,4 e o segundo de 5,1 [63]. Ele é amplamente utilizado pelas indústrias de alimentos e farmacêutica como excipientes, conservantes ou como reguladores no processo de fermentação. No organismo humano, desempenha uma atividade fisiológica que está envolvida no metabolismo dos músculos, no aumento da imunidade do corpo, na redução do risco de acumular metais tóxicos no corpo, no combate a fadiga e dores musculares [64, 65]

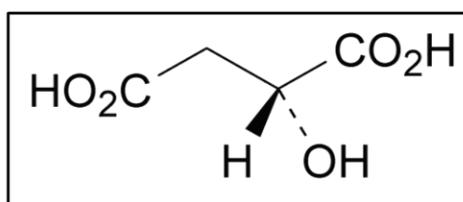


Figura I.11 – Estrutura química do AML [63].

O AML tem sido utilizado como coformador para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos, tais como a loratadina [66], o ibrutinib [67], o palbociclibe [68], o carvedilol [69] e o haloperidol [70]. Entretanto, até o momento, não foram relatados estudos

envolvendo a obtenção de dispersão sólida deste fármaco usando o AML como coformador.

Segundo a literatura, são relatos duas formas polimórficas para o AML Forma I e Forma II. Portanto, o AML na Forma I apresenta um sistema monoclinico, grupo espacial Cc, com parâmetros de rede $a = 13,053 (4) \text{ \AA}$; $b = 8,724 (4) \text{ \AA}$ e $c = 4,878 (3) \text{ \AA}$ e volume = $540,558 \text{ \AA}^3$, possui fase estável e temperatura de fusão em torno de $128 \text{ }^\circ\text{C}$ [71-73]. A Figura I.12 apresenta a célula unitária do AML Forma I juntamente com o seu perfil de difração de Raios X.

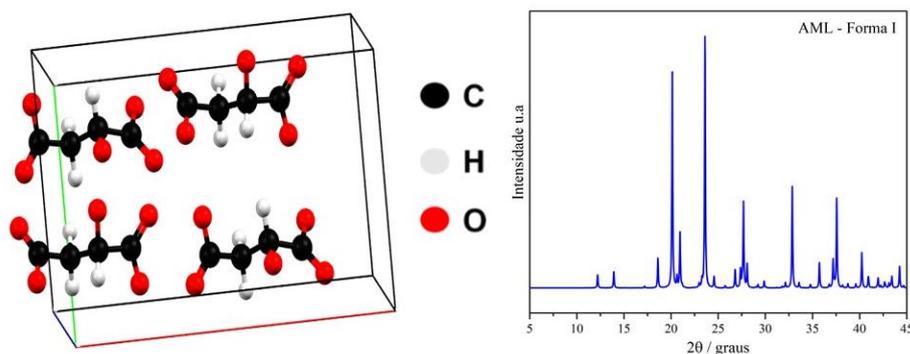


Figura I.12 – Célula unitária do AML em sua Forma I e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DLMALC [73].

A Forma II do AML apresenta-se com um sistema monoclinico, grupo espacial P21/c, com parâmetros de rede $a = 4,889 (1) \text{ \AA}$; $b = 8,815 (1) \text{ \AA}$ e $c = 13,036 (2) \text{ \AA}$ e volume = $547,562 \text{ \AA}^3$, possui fase metaestável com temperatura de fusão em torno de $122 \text{ }^\circ\text{C}$ [71, 72, 74]. A Figura I.13 apresenta a célula unitária do AML Forma II juntamente com o seu perfil de difração de Raios X.

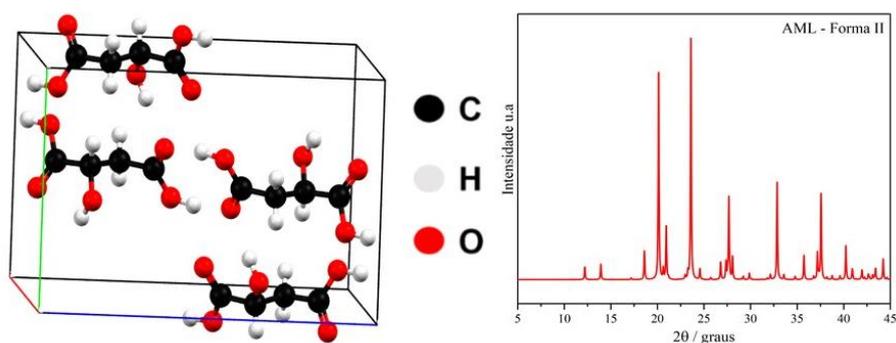


Figura I.13 – Célula unitária do AML em sua Forma II e seu perfil difratométrico, segundo o CSD – código de referência DLMALC11 [74].

I.3.4 Química Computacional

Nos últimos anos, a química teórica tem ganhado bastante notoriedade, visto que a mesma com a evolução dos computadores, tem aplicação em uma vasta área de pesquisa, sendo empregada como ferramenta na obtenção até mesmo de resultados, que não são alcançados experimentalmente. Basicamente, a química computacional compreende métodos baseados em mecânica quântica (como métodos *ab initio*, semiempíricos e a Teoria do Funcional da Densidade, do inglês *Density Functional Theory* – DFT) e mecânica clássica (conhecidos como métodos de mecânica molecular, a exemplo do método de dinâmica molecular) [75].

Quando se refere a transições eletrônicas, formação ou quebra de ligações, os métodos quanto-mecânicos são os mais recomendados, visto que eles consideram a estrutura molecular como um conjunto de núcleos e elétrons. Entretanto, esses métodos precisam de um formalismo matemático considerando princípios da mecânica quântica, abordando inclusive a dualidade partícula-onda do elétron. A Equação 3 representa de forma simplificada esse formalismo para o cálculo da energia E do sistema. [3].

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{R}, r) = E\Psi(\mathbf{R}, r) \quad (\text{Equação 3})$$

Temos que H é o operador Hamiltoniano (a soma de operadores para cálculos de energia cinética e energia potencial) e $\Psi(\mathbf{R}, r)$ é a função de onda, que depende das coordenadas de todos os núcleos (R) e elétrons (r)[3]. A Equação 3 não apresenta solução exata para sistemas com muitos átomos. Diante disso, tem-se a utilização de métodos de aproximação, sendo o método de Hartree-Fock (HF) um método pioneiro na área e um dos mais conhecidos [76].

Os teoremas que fundamentam a DFT formulados a partir dos trabalhos de Kohn, Hohenberg e Sham foram publicados na década de 60, com foco na densidade eletrônica, sendo uma alternativa aos métodos HF e pós-HF. Os cálculos realizados com aplicação da DFT permitem que sistemas de porte médio e grande sejam estudados, sendo um importante aliado na obtenção de propriedades eletrônicas de átomos, moléculas e sólidos [75-77]

A DFT é vista como uma boa alternativa para o estudo de estruturas que possuem muitos átomos, com boa precisão. No entanto, a procura por melhores funcionais DFT é constante, pois é fundamental o desenvolvimento de funcionais de densidade ainda mais

precisos [78]. Normalmente, é utilizado o B3LYP para calcular processos de transporte de carga, sendo um funcional híbrido, com 20% de troca Hartree-Fock (HF). Porém, os funcionais mais modernos, que são boas alternativas em relação ao B3LYP são o M06-2X, CAM-B3LYP, LC- ω PBE e ω B97XD, pois descrevem adequadamente interações não covalentes, sendo melhores para calcular a mobilidade de carga de sistemas maiores de elétrons π conjugados. Dentre os funcionais abordados anteriormente, o ω B97XD foi considerado o mais preciso na explicação das interações não covalentes e robusto no estudo de sistemas orgânicos[77].

Os conjuntos de funções de base estão associados com o emprego de métodos de química quântica, visto que possui aplicabilidade para o desenvolvimento de cálculos de propriedades dos mais variados sistemas. Para a construção de funções de onda, são utilizados os conjuntos de funções de base, assim, para a obtenção de resultados mais próximos da realidade, é importante fazer o uso de funções de base adequadas para um determinado sistema. Por uma maior flexibilidade na representação de sistemas com polarização de elétrons de valência, o 6-311++G(d,p) é o mais recomendado [79, 80].

Através do estudo DFT, é possível estudar os orbitais HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de mais baixa energia). O HOMO está associado à propensão da molécula interagir com receptores de elétrons e o LUMO com doadores de elétrons [81]. Com a obtenção das energias dos orbitais HOMO (energia de ionização) e LUMO (afinidade eletrônica) com base no teorema Koopmans $EI = -HOMO$ e $AE = -LUMO$ e com base na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) podem ser obtidas várias propriedades dos compostos de partida, os índices de reatividade [76].

Dentre os índices de reatividade pode-se citar o gap HOMO-LUMO (GHL) que é a diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO, dureza (η), potencial químico (μ), maciez (S), índice de eletrofilicidade (ω) e índice de eletronegatividade (χ). Tais índices podem ser determinados a partir das equações a seguir [76]:

$$GHL = (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad \text{(Equação 4)}$$

$$\eta = \frac{1}{2} (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad \text{(Equação 5)}$$

$$\mu = \frac{1}{2} (\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) \quad \text{(Equação 6)}$$

$$S = 1/\eta \quad \text{(Equação 7)}$$

$$\chi = -\mu \quad \text{(Equação 8)}$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad \text{(Equação 9)}$$

O mapa de potencial eletrostático (MPE) é uma ferramenta da química computacional sendo capaz de indicar a distribuição de cargas em diferentes regiões de uma molécula, indicando as regiões que concentram alta densidade eletrônica (átomos com carga parcial negativa δ^-) e regiões em que a densidade eletrônica é menor, apresentando assim, átomos com carga parcial positiva δ^+ [82, 83].

O estudo DFT permite indicar possíveis interações entre um fármaco com baixa hidrossolubilidade e um coformador que apresenta boa solubilidade aquosa, com o objetivo de obter dispersões sólidas de fármacos para melhorar a hidrossolubilidade dos mesmos. Diante disso, temos estudos de interação do Ramipril e o ácido oxálico como coformador [84], da Rifampicina e a trometamina como coformador [85], da Dapsona e o ácido oxálico como coformador [86] e da tolbutamida com a trometamina [87]. Os resultados experimentais para essas interações foram complementados com os estudos DFT realizados.

I.3.5 Obtenção de dispersões sólidas de fármacos

Para a obtenção de DSFs, são relatados diversos métodos, tais como: método da fusão, liofilização, processo de aglomeração por fusão, método de extrusão, tecnologia de secagem por pulverização, uso de surfactante, método de fiação eletrostática, tecnologia de fluido supercrítico e evaporação lenta de solvente (ELS) [88, 89].

No método da fusão, o fármaco e o coformador são aquecidos a uma temperatura pouco superior ao ponto de fusão, com isso o fármaco é incorporado ao coformador fundido, esse sistema permanece em aquecimento até ser obtido uma solução homogênea, em seguida, esse material é resfriado sob agitação constante [2]. O processo possui limitações, como o uso de alta temperatura, com isso surge a chance de degradação do fármaco durante a fusão, assim como a miscibilidade incompleta entre fármaco e o coformador [90]. Entretanto, para ser possível de aplicação, algumas modificações foram realizadas para obtenção de DSFs, como extrusão em estágio quente [91], aglomeração por fusão [92], moldagem por injeção [93].

Outro método de obtenção é a *Spray drying* ou secagem por pulverização, nela ocorre a atomização de suspensões ou soluções em gotículas finas seguidas por um processo de secagem, resultando em partículas sólidas. A produção de pó fino e livre de poeira, assim como aglomerado de acordo com especificações precisas é permitida a

partir desse processo, as especificações do pó e as características da secagem dependem das condições de operação e do projeto de secador disponível. As aplicações desse método são relatadas para obtenção de DSFs preparadas de loperamida com PEG 6000, assim como na preparação de DSFs de glicerídeos poliglicolizados com glibenclamida [88, 94].

A moagem mecanoquímica pode ser classificada de duas formas, moagem mecanoquímica assistida (MMA) e moagem mecanoquímica líquida assistida (MMLA), na MMA é realizada a moagem do fármaco e coformador na ausência de solvente sendo moída em moinho de bolas ou almofariz, enquanto na MMLA é utilizando uma pequena quantidade de solvente, junto com fármaco e coformador para obtenção de DSFs [95]. A aplicação dessa metodologia tem sido empregada com sucesso para obtenção de DSFs de Mesilato de Eprosartana com ácidos succínico, p-aminobenzóico e salicílico [96].

Dentre os métodos apresentados, a ELS foi a utilizada para obtenção das DSFs. A evaporação lenta de solvente é um método simples para a produção de dispersões sólidas de fármacos, na qual o fármaco e o coformador são solubilizados em um solvente comum, em seguida esse solvente é evaporado a temperatura ambiente, na qual vai influenciar o tempo-temperatura para a obtenção das DSFs [90]. Os primeiros a solubilizar esses constituintes em solvente comum e evaporar o mesmo sob vácuo com o objetivo de elaborar uma solução sólida foram Tachibana e Nakumara (1965)[97]. Após a descoberta do método ELS, vários problemas associados ao método de fusão foram solucionados e por diversos anos o método de evaporação lenta de solvente foi o método de escolha para sistemas baseados em polímeros [89].

Nas dispersões sólidas obtidas por evaporação lenta de solvente seu princípio básico consiste na dissolução do fármaco e do coformador em um solvente comum que em seguida é evaporado produzindo um resíduo sólido. A vantagem da técnica é que a mesma evita a degradação térmica do fármaco e coformador, é um método simples, que possui baixo custo e muito utilizado em escala laboratorial, entretanto, sua desvantagem está relacionada com o uso de solventes tóxicos e prejudiciais ao meio ambiente, assim como a difícil determinação de um solvente que solubilize ambos os materiais [89, 98].

I.3.6 Técnicas de Caracterização de Dispersões Sólidas de Fármacos

O processo de caracterização é uma etapa de suma importância para o desenvolvimento de dispersões sólidas de fármacos. De uma perspectiva geral, os

métodos de caracterização são utilizados para comparar o fármaco, coformador, mistura física e a dispersão sólida obtida para avaliar os benefícios dessa formulação [89]. As principais técnicas de caracterização são: Difração de Raios X, Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier, Espectroscopia Raman, Termogravimetria Derivativa, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial.

1.3.6.1 Difração de Raios X (DRX)

A técnica de Difração de Raios X é fundamental para a caracterização de dispersões sólidas de fármacos, visto que a mesma evidencia os estados cristalinos e os eventos de polimorfismos durante o processamento dos fármacos, a DRX é muito utilizada para determinar o grau de cristalinidade de uma amostra, podendo ser alterado com o desenvolvimento de dispersões sólidas, a passagem do estado cristalino para o amorfo pode ser determinado a partir dessa técnica [99].

Com a DRX é possível distinguir entre soluções sólidas, onde o fármaco é amorfo, e dispersões sólidas, onde estejam parcialmente presentes na forma cristalina, independentemente se o coformador for amorfo ou cristalino, entretanto, algumas cristalinidades quando abaixo de 5-10% normalmente não são detectadas com difração de Raios X [100].

Os Raios X são radiações eletromagnéticas que possuem altas energias e comprimento de onda pequenos com tamanhos de 0,1 a 100 Å, localizando entre a região dos raios γ e ultravioleta do espectro eletromagnético. A difração ocorrerá quando um feixe destes raios incide sobre um material sólido e uma parte sofre uma dispersão ou espalhamento em todas as direções, originada pelos elétrons associados a cada átomo que se encontra no caminho óptico do feixe [1]. A Figura I.14 apresenta uma representação do fenômeno de difração de Raios X para materiais cristalinos.

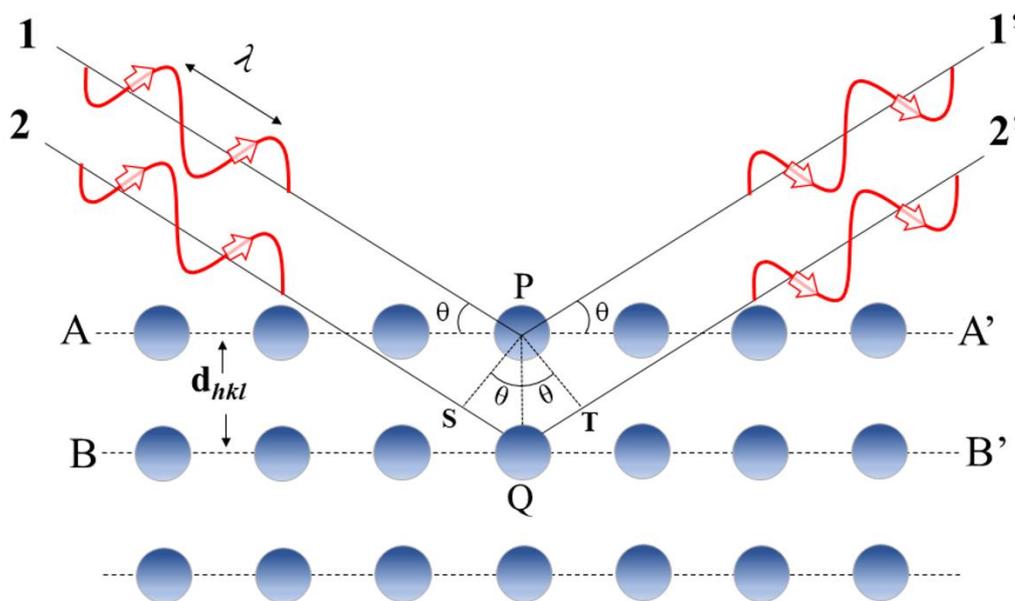


Figura I.14 – Representação da difração de Raios X por dois planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl} [1].

Quando um feixe de raios X atinge o cristal, ele interage com os átomos presentes, criando o fenômeno da difração. A difração de raios X ocorre de acordo com a lei de Bragg, Equação 9, que estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que o criaram:

$$n\lambda = 2 d_{hkl} \cdot \sin \theta \quad (\text{Equação 10})$$

A ordem de reflexão, denotada por "n", pode assumir qualquer número inteiro, desde que seja consistente com a restrição de que o valor absoluto de $\sin \theta$ não ultrapasse 1. Diante disso, temos uma expressão simples que relaciona o comprimento de onda dos Raios X com o espaçamento interatômico ao ângulo do feixe difratado [1]. As vantagens da técnica de difração de raios X incluem a simplicidade e rapidez do método, a confiabilidade dos resultados obtidos, bem como a possibilidade de análise de materiais compostos por uma mistura de fases e análise quantitativa dessas fases [101].

1.3.6.1.1 Método de Rietveld

O método de Rietveld consiste em um modelo matemático que é aplicado no refinamento de estruturas cristalinas, que foi desenvolvido em 1969 por Hugo Rietveld,

representado nas intensidades do perfil de difração de Raios X os materiais. Tal método possibilita ceder uma grande quantidade de informações observadas nos difratogramas obtidos dos compostos cristalinos [102].

No método de Rietveld, através de um refinamento de mínimos quadrados dos parâmetros selecionados, são calculados, observados e minimizados a diferença entre os dados pontos de ajuste dos perfis. Para o refinamento de parâmetros de célula unitária e vários outros processos que envolvem muitas variáveis é utilizado o método de mínimos quadrados. Uma vez obtido o difratograma, procede-se com o ajuste pelo método de Rietveld, objetivando minimizar as diferenças entre os difratogramas calculado e observado [103, 104].

O progresso de refinamento é monitorado por uma série de índices de concordância, dos quais geralmente são usados o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade de ajuste (S), sendo a razão de R_{wp} sobre o R_{exp} (estatisticamente esperado), sendo definidos como [103]:

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum Wi|Y_{obs} - Y_{calc}|^2}{\sum Wi(Y_{obs})^2}} \quad (\text{Equação 11})$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N-P}{\sum Wi(Y_{obs})^2}} \quad (\text{Equação 12})$$

$$(S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (\text{Equação 13})$$

Como um padrão de qualidade, depois de finalizado o refinamento, o valor de R_{wp} pode variar entre 10-20%, enquanto que para o valor de S deve-se aproximar de 1,0 significando uma boa concordância com o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) para aquele determinado dado, resultando em um padrão DRXP ajustado [105].

1.3.6.2 Espectroscopia no Infravermelho (IR)

A espectroscopia no infravermelho (IR) é uma técnica analítica rápida e não destrutivas que fornece informações físicas de praticamente qualquer matriz. A IR compreende uma faixa de comprimento de onda que engloba desde o infravermelho médio até a região do visível. Sua descoberta ocorreu em 1800 por Hershel, que se deu

pela separação do espectro eletromagnético com um prisma, na qual descobriu que a temperatura aumentava intensamente na direção do vermelho e até mesmo além, no que hoje é conhecido como região do infravermelho próximo [106].

A IR mede a absorção da radiação infravermelha através de ligações químicas de um material. A absorção da radiação IR dos grupos funcionais tende a ser na mesma faixa de frequência, assim, independe da estrutura da molécula na qual o grupo funcional está. Dessa forma, existe uma correlação entre a estrutura de uma molécula e as frequências em que absorve radiação IR, pois é permitido que a estrutura de moléculas desconhecidas sejam identificadas [107].

O espectro do infravermelho pode ser dividido em três regiões, a primeira é do infravermelho próximo, que compreende a região de $12500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, a segunda é do infravermelho médio, na região de $4000-200 \text{ cm}^{-1}$ e a terceira é do infravermelho distante, compreendendo a faixa de $200 - 10 \text{ cm}^{-1}$. As vibrações fundamentais dos grupamentos químicos das moléculas, como -CH, -NH e -OH, estão relacionados com as bandas de absorção observadas na região do infravermelho. Os espectros são apresentados de forma que a porcentagem de transmitância aparece como uma função do número de onda, o inverso do comprimento de onda. [106].

1.3.6.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) é uma técnica analítica bastante usada na caracterização de materiais, onde trata-se de uma função matemática convertendo o domínio do tempo para o domínio de frequência. A FT-IR consiste no mesmo princípio da Espectroscopia no IR, diferenciando apenas do domínio onde o espectro é mensurado [108].

A radiação no espectro do infravermelho possui diversas aplicação, visto que sua utilidade serve para determinar informações sobre as propriedades das moléculas e sua estrutura, além de auxiliar nas interações moleculares entre fármaco e coformador nas dispersões sólidas, por meio de alterações nos picos de bandas de absorção dos diversos grupos funcionais presentes naquela molécula [109].

1.3.6.3 Espectroscopia Raman (ER)

A Espectroscopia Raman foi verificada experimentalmente por Raman e Krishnan em 1928 o qual ganhou um Nobel de Física sendo a mesma referida com seu nome. A técnica consiste no espalhamento de fótons de luz monocromática que é incidida sobre uma substância, a partir disso transições vibracionais e rotacionais fornecerão dados importantes a nível molecular [110, 111].

Com a descoberta da técnica, diversos estudos foram realizados a fim de se obter melhores resultados. Alguns avanços tecnológicos foram essenciais para seu desenvolvimento, como o laser, filtros, detectores, fibras óticas e computadores para dessa forma auxiliar na realização de medições rápidas, com qualidade elevada, com o objetivo de obter um melhor sinal-ruído e diminuição do tamanho do equipamento [112, 113].

Nessa técnica o espalhamento pode ser de duas formas, primeiro o elástico conhecido como espalhamento *Rayleigh*, onde o estado vibracional das moléculas é inalterado e na segunda forma, temos o espalhamento inelástico, mais conhecido como espalhamento Stokes, no qual ocorre deslocamento para o vermelho o fóton do laser pela energia vibracional ($v=0 \rightarrow v=1$) e o anti-Stokes desvia para o azul ($v=1 \rightarrow v=0$). Geralmente, nos microscópios Raman, o espalhamento de Stokes é o mais observado. A razão pela qual as linhas anti-Stokes são muito mais fracas é que a população de moléculas que estão no estado $v=1$ é menor, portanto, essas transições ocorrem com menos frequência [114]. A Figura I.15 descreve os processos de espalhamento.

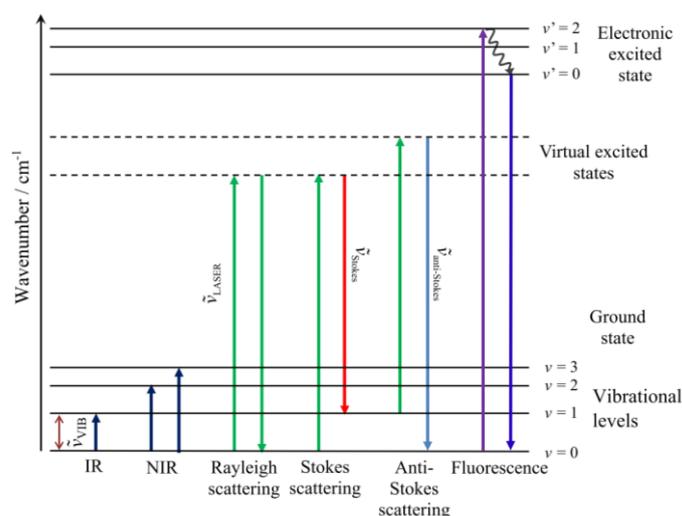


Figura I.15 - Representação das mudanças de nível de energia na absorção [114].

Dentre as vantagens da Espectroscopia Raman pode-se citar rapidez da análise, a não destruição da amostra e não é uma técnica invasiva onde é obtido o espectro vibracional com as informações químicas da matriz em qualquer estado da matéria. Entretanto, a desvantagens da técnica está na intensidade do sinal gerado que é pouco intenso, sendo uma limitação para aplicação da mesma, visto que apresenta uma baixa sensibilidade [115, 116]. A técnica possui muita aplicação, sendo utilizada para análise de produtos farmacêuticos, avaliação do estado sólido do ingrediente farmacêutico ativo dentro da amostra farmacêutica, o estudo da distribuição de diferentes constituintes em formulações farmacêuticas e para detectar medicamentos falsificados [117].

1.3.6.4 Análise Térmica

As análises térmicas consiste em técnicas onde as propriedades físicas de uma material são medidas enquanto a amostra é submetida a um programa de temperatura podendo ser aquecimento ou resfriamento [118]. As técnicas mais utilizadas são Termogravimetria / Termogravimetria Derivada (TG / DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Essas técnicas são muito utilizadas nas ciências farmacêuticas para a caracterização de drogas sólidas e excipientes [119].

1.3.6.4.1 Termogravimetria (TG)

Para realizar a medição de massa em função da temperatura sob uma atmosfera controlada em um programa de temperatura controlada, temos a técnica de Termogravimetria (TG, do inglês *Thermogravimetry*). Possui muita aplicação para a área farmacêutica, na qual sua utilização é direcionada para identificação de polimorfismos, avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos, na caracterização, determinação de umidade, pureza e em estudos de cinética de degradação [120].

Seu equipamento consiste em uma balança com precisão localizada em um forno com atmosfera controlada e sob programação para ser variada a temperatura, na medida que é registrada a massa do material. Com essa técnica é possível identificar as temperaturas de degradação das substâncias orgânicas e inorgânicas. O principal equipamento usado na TG é a termobalança, que consiste em uma balança que possibilita

a pesagem da amostra de forma contínua, sendo realizado na medida em que se resfria ou aquece a mesma. As massas dessas substâncias podem variar entre 1-100 mg, e a partir dessa termobalanças são geradas informações quantitativas sobre as amostras [119].

A Termogravimetria Derivativa (DTG, do inglês *Derivative Thermogravimetry*), consiste em um recurso matemático, fornecendo a primeira derivada da curva TG em função da temperatura ou do tempo, obtendo dessa forma a curva termogravimétrica derivativa ou curva DTG, onde a área dos picos sob a curva é proporcional à perda de massa naquele evento térmico, apresentando uma melhor visualização dos eventos térmicos observados na curva TG [121]. A Figura I.16 apresentam as curvas TG/DTG, onde pode ser observados os eventos de perda de massa e o início e fim para cada evento.

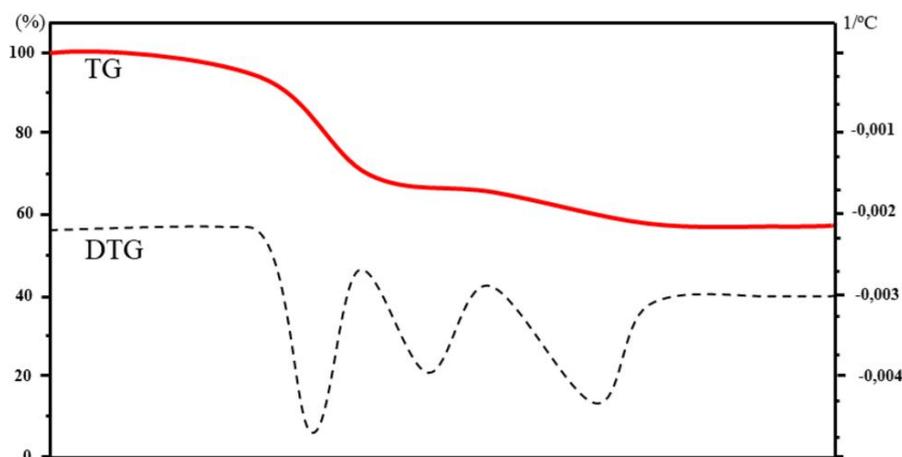


Figura I.16 – Representação genérica de uma curva TG/DTG [122].

I.3.6.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial (DTA, do inglês *Differential Thermal Analysis*), é uma das térmicas, onde se acompanha a variação de temperatura da amostra em relação a um material de referência inerte, na qual se registra a diferença entre a temperatura da referência (T_r), e a da amostra (T_a), ou seja ($T_r - T_a = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, sendo que o aquecimento ou resfriamento são realizados em ritmo linear [121].

Quanto ao equipamento, o mercado possui de equipamentos que executam as medições de TG simultaneamente com as curvas DTA (TG/DTA), promovendo uma maior resolução a temperatura específicas, onde tem-se uma pequena variação de massa e com isso deixando uma difícil visualização das curvas através do gráfico de massa por temperatura, no caso o TG, de difícil interpretação e até mesmo ser observado [123].

As aplicações da DTA são diversas, utilizadas para a caracterização fármacos, polímeros, assim como a determinação de eventos de fusão, transição vítrea, oxidação e usada na indústria metalúrgica e de cerâmicas [124]. A Figura I.17 ilustra os principais eventos endotérmicos e exotérmicos que podem ser visualizados na curva DTA.

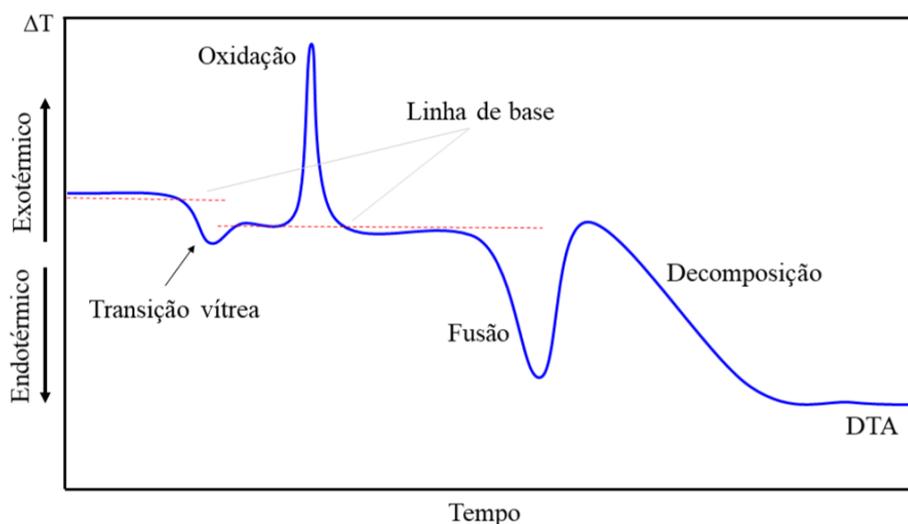


Figura I.17 – Representação genérica de uma curva DTA [125].

I.3.6.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*), é uma outra técnica de análise térmica, que envolve o emprego de um sinal que pode ser tanto de aquecimento quanto de resfriamento em uma amostra e uma referência. Os eventos térmicos observados nas amostras ocorrem quando a diferença no fluxo de calor para uma amostra e para uma referência é monitorada em relação ao tempo ou temperatura enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera especificada, normalmente ar ou nitrogênio [119].

Os eventos térmicos que podem ser observados na curva DSC incluem fusão, cristalização, transições vítreas e reações de decomposição. Diversos são os benefícios dessa técnica, visto que é necessário um pequeno tamanho da amostra, a ampla faixa de temperatura que vai de 120-600 °C, além da simplicidade da técnica e da rapidez de medição [126]. Assim como no DTA as curvas DSC apresentam formas semelhantes. No entanto quando temos um processo de absorção de calor, endotérmico, surge um pico positivo, já no processo de emissão de calor, exotérmico, o pico é negativo. Portanto, é importante informar o sentido dos processos no gráfico obtido [127].

Na indústria farmacêutica sua principal aplicação está voltada para a caracterização térmica, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação, determinação da pureza de fármacos, identificação de polimorfismo, determinação das entalpias de cada forma cristalina, avaliar as condições de estabilidade e armazenamento de medicamentos [120]. A Figura I.18 apresenta uma curva de DSC com os principais eventos térmicos que podem ser observados.

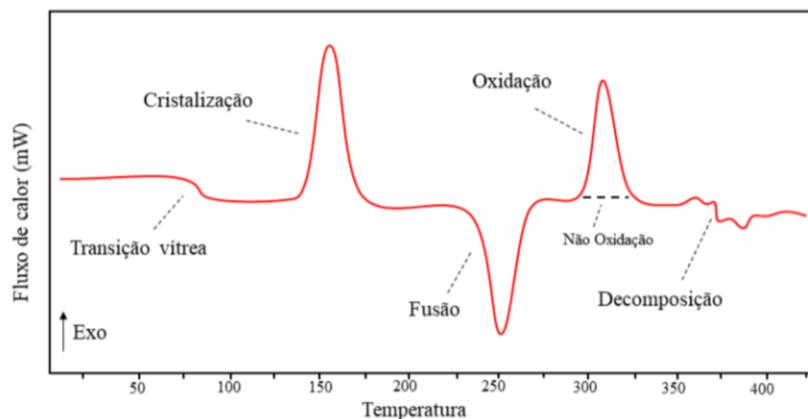


Figura I.18 – Representação de uma Curva de DSC para uma amostra [44].

A abordagem envolve colocar a amostra geralmente em quantidades de aproximadamente 5 a 10 mg em um cadinho de metal junto com um cadinho de referência normalmente vazia no caso da DSC, mas contendo um material de referência inerte no caso de Análise Térmica Diferencial (DTA) em um forno de aquecimento ou resfriamento a uma taxa controlada, geralmente na região de 5 a 10°C/min. Quando a amostra sofre um evento térmico, como fusão ou cristalização, a temperatura e a energia associadas a esse evento são avaliadas [127].

I.3.6.4.3.1 Diagrama de Fases

Os Diagramas de Fases são construídos para melhorar e estudar todos os tipos de formulações que podem existir entre duas ou mais substâncias, dentre os tipos de diagramas mais estudados pode-se citar os ternários, binários e Tamann. O diagrama ternário ou triângulo de fase, por apresentar uma estrutura semelhante a um triângulo, consiste em três componentes, podendo alterar pressão, temperatura e outra variável de

composição, esse tipo de diagrama é bastante utilizado na pesquisa, formulação e processos farmacêuticos [128].

Diagramas de Fases binário e Tamann são construídos para determinar o ponto eutético para essas dispersões sólidas, na qual são necessários a determinação das temperaturas de fusão (T_f) e a entalpia dos compostos de partida e das misturas binárias, sendo ambas definidas por DSC em diferentes razões molares [33].

I.3.6.4.3.1.1 Diagrama de Fases Binário

Os diagramas de fases é fundamental para estudar a relação entre a fusão dos componentes sólidos e a composição do sistema, dessa forma, identificando o ponto eutético [129]. A Figura I.19 apresenta exemplos de diagramas de fase binário.

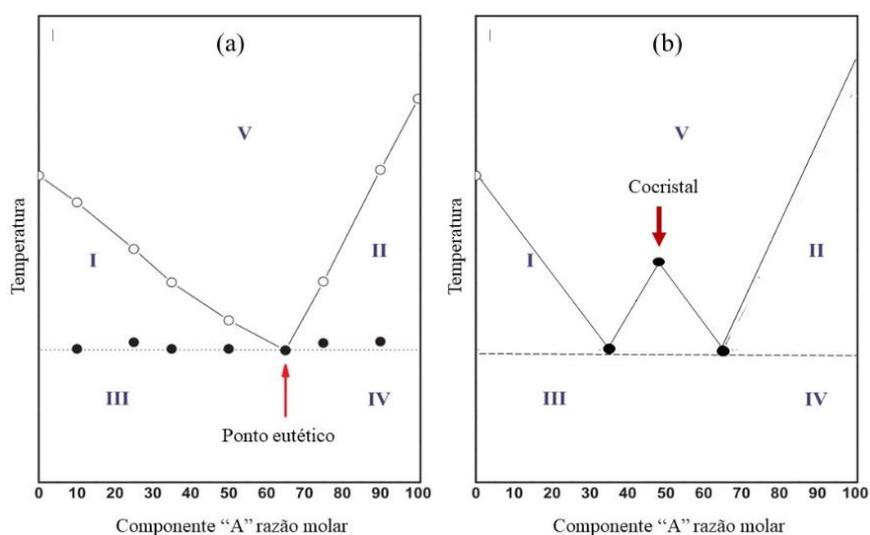


Figura I.19 – Exemlos de diagramas de fase binário (a) eutético e (b) cocrystal-sal.

Fonte: Adaptado de Bazzo *et al* [33].

No esquema para o diagrama de fase são apresentas cinco regiões distintas: (I) mistura eutética fundida + excesso do componente B; (II) excesso de mistura eutética fundida + componente A; (III) mistura sólida eutética + componente B; (IV) mistura eutética sólida + componente A, e (V) A e B formando uma única fase no estado fundido [33].

Para a construção do diagrama de fases são utilizadas as temperaturas de início da fusão contra a razão molar de um dos compostos de partida da mistura. O ponto *solidus* é representado pela T_f da mistura eutética, enquanto o ponto *liquidus* é representado pela

T_f do composto de partida em excesso. No diagrama de fase padrão temos a representação de um “V” clássico, na qual o ponto mínimo do “V” representa a razão estequiométrica e o ponto eutético, como apresentado na Figura I.19 (a) [130]. Entretanto, um típico diagrama de fase binário correspondente a formação de uma nova fase (como cocrystalis ou sal) assume um formato de “W”, como apresentado na Figura I.19 (b) [131].

Os diagramas de fases binário tem sido bastante explorado para determinar o ponto eutético de diversas DSFs como foi apresentado nos estudos de griseofulvina utilizando sacarina [132], glimepirida com L-arginina [31], lovastatina com ácidos carboxílicos (ácidos benzóico, salicílico e cinâmico) e paracetamol, aspirina e cafeína [133].

I.3.6.4.3.1.2 Diagrama de Tamann

O Diagrama de *Tamann* ou Triângulo de *Tamann* relaciona a composição dos materiais e a entalpia (ΔH_f) para sua construção e a determinação da composição eutética exata. Para o diagrama, a ΔH_f deve variar, aumentando até conseguir um máximo e posteriormente diminuindo para se obter uma espécie de triângulo, a ΔH_f maior indica o ponto eutético. Essa determinação do ponto eutético é super importante, visto que em diferentes razões molares pode ocorrer excesso de um dos compostos de partida, assim como a mistura eutética [134]. A Figura I.20 apresenta um esquema para um triângulo de Tamann, na qual observa-se um máximo, sendo esse o ponto eutético.

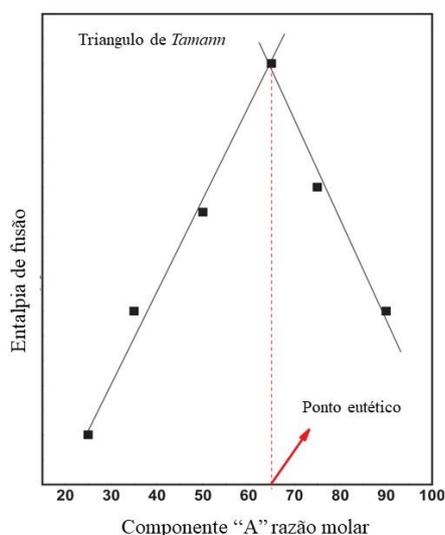


Figura I.20 – Exemplo para um triângulo de Tamann.

Fonte: Adaptado de Bazzo *et al* [33].

O triângulo de *Tamann* assim como o diagrama de fase binário tem sido bastante explorado para determinar o ponto eutético de diversas DSFs como foi apresentado nos estudos de griseofulvina utilizando sacarina [132], glimepirida com L-arginina [31], lovastatina com ácidos carboxílicos (ácidos benzóico, salicílico e cinâmico) e paracetamol, aspirina e cafeína [133].

REFERÊNCIAS

1. CALLISTER JUNIOR, W. D.; RETHWISCH, D. G. *Ciência e engenharia de materiais: uma introdução*. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012. 845 p.
2. ALVES, L. D. S. *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.
3. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos*. 3ªed. Artmed Editora, 2014. 608p.
4. SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova*. v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005. DOI: 10.1590/S0100-40422005000400022.
5. HINO, P. *et al.* Pacientes com tuberculose submetidos a tratamento supervisionado. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 13, n. 1, p. 27-31, 2005. DOI: 10.1590/S0104-11692005000100005.
6. YADAV, B. *et al.* Hepatoprotective Cocrystals of Isoniazid: Synthesis, Solid State Characterization, and Hepatotoxicity Studies. *Crystal Growth & Design*. v. 19, n. 9, p. 5161-5172, 2019. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b00541.
7. PELISSARI, D.M., *et al.* Oferta de serviços pela atenção básica e detecção da incidência de tuberculose no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, n. 53, p. 1-10, 2018. DOI: 10.11606/S1518-8787.2018052000131.
8. OLIVEIRA, M.S.R. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose no estado do Maranhão nos anos de 2012 a 2016. *Revista Prevenção de Infecções e Saúde*, v. 4, n. 6896, p. 1-8, 2018. DOI: 10.26694/repis.v4i0.6896.
9. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa, 2010. 2: p. 904.
10. BECKER, C. *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 3, p. 522-531, 2007. DOI: 10.1002/jps.20765.
11. MCNAMARA, D.P. *et al.* Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Pharmaceutical Research*, v. 23, n. 8, p. 1888-1897, 2006. DOI: 10.1007/s11095-006-9032-3.
12. HICKEY, M.B. *et al.* Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 67, n. 1, p. 112-9, 2007. DOI: 10.1021/cg801039j.
13. LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009. DOI: 10.2174/092986709787549299.

14. JANSSENS, S. *et al.* Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, v. 69, n. 3, p. 1114-1120, 2008. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.02.007.
15. SWAPNA, B; MADDILETI, D.; NANGIA, A. Cocrystals of the Tuberculosis Drug Isoniazid: Polymorphism, Isostructurality, and Stability. *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 11, p. 5991-6005, 2014. DOI: 10.1021/cg501182t.
16. AITIPAMULA, S. *et al.* Novel solid forms of the anti-tuberculosis drug, Isoniazid: ternary and polymorphic cocrystals. *CrystEngComm*, v. 15, n. 29, p. 5877-5887, 2013. DOI: 10.1039/C3CE40729B.
17. DINIZ, L.F. *et al.* Novel Isoniazid cocrystals with aromatic carboxylic acids: Crystal engineering, spectroscopy and thermochemical investigations. *Journal of Molecular Structure*, v. 1153, p. 58-68, 2018. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.09.115.
18. SARCEVICA, I. *et al.* Crystal and Molecular Structure and Stability of Isoniazid Cocrystals with Selected Carboxylic Acids. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 3, p. 1082-1090, 2013. DOI: 10.1021/cg301356h.
19. SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 37, n. 1, p. 1-17, 2001.
20. KARAVAS, E. *et al.* Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions. *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics*, v. 66, n. 3, p. 334-347, 2007. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.11.020.
21. RAMA, A.C.R. *et al.* Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- β -ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n. 1, 2006. DOI: 10.1590/s1516-93322006000100006.
22. PATEL, R.P. *et al.* Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of furosemide with polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone K30. *Dissolution Technologies*, v. 15, n. 3, p. 17-25, 2008. DOI: 10.14227/DT150308P17.
23. LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 302, n. 1-2, p. 18-28, 2005. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.042.
24. BIKIARIS, D. *et al.* Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*, v. 439, n. 1-2, p. 58-67, 2005. DOI: 10.1016/j.tca.2005.09.011.

25. SHAN, N.; ZAWOROTKO, M.J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug discovery today*, v. 13, n. 9-10, p. 440-446, 2008. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.03.004.
26. STEED, J.W. The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends in pharmacological sciences*, v. 34, n. 3, p. 185-193, 2013. DOI: 10.1016/j.tips.2012.12.003.
27. QIAO, N. *et al.*, Pharmaceutical cocrystals: an overview. *International journal of pharmaceutics*, v. 419, n.1, p. 1-11, 2011.
28. Lu, J. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 6, n. 9, p. 581-891, 2012. DOI: 10.5897/AJPP12.044
29. LEMMERER, A. *et al.* Co-crystals and molecular salts of carboxylic acid/pyridine complexes: can calculated p K a's predict proton transfer? A case study of nine complexes. *CrystEngComm*, v. 17, n 19, p. 3591-3595, 2015. DOI: 10.1039/c5ce00102a.
30. HEALY, A.M. *et al.* Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced drug delivery reviews*, v. 117, p. 25-46. 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.03.002.
31. PARK, H. *et al.* Preparation and characterization of glimepiride eutectic mixture with l-arginine for improvement of dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 581, p. 119288, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119288.
32. SANTOS, A.L. *Preparação e caracterização de uma mistura eutética baseada em um derivado de óleo essencial extraído do Syzygium aromaticum L.* 2010. 134p. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos.
33. BAZZO, G.C.; PEZZINI, B.R.; STULZER, H.K. Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 588, p. 119741, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119741.
34. ARAYA-SIBAJA, A.M. *et al.* Drug Solubility Enhancement through the Preparation of Multicomponent Organic Materials: Eutectics of Lovastatin with Carboxylic Acids. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 3, 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030112
35. 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*, v. 10, n. 3, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030098.
36. CHAVAN, R.B. *et al.* Co amorphous systems: A product development perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 515, n. 1-2, p. 403-415, 2016. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.043.

37. PAJULA, K. *et al.* Phase separation in coamorphous systems: in silico prediction and the experimental challenge of detection. *Molecular Pharmaceutics*, v. 11, n. 7, p. 2271-2279, 2014. DOI: 10.1021/mp400712m.
38. BAIRD, J.A.; VAN EERDENBRUGH, B.; TAYLOR, L.S. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, n. 9, p. 3787-3806, 2010. DOI: 10.1002/jps.22197.
39. DENGALÉ, S.J. *et al.* Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced drug delivery reviews*, v. 100, p. 116-125, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.009.
40. HANCOCK, B.C.; ZOGRAFI, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. v. 86, n. 1, p. 1-12, 1997.
41. CRAIG, D.Q. *et al.* The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *International journal of pharmaceutics*, n. 179, n. 2, p. 179-207, 1999.
42. BAIRD, J.A.; TAYLOR, L.S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Advanced drug delivery reviews*, v. 64, n. 5, p. 396-421, 2012. DOI: 10.1016/j.addr.2011.07.009.
43. BONAMICI, D. *Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisencões*. 2009. 171p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo.
44. SILVA, F.C.D. *Síntese e caracterização de um novo cocristal de gliclazida com trometamina*. 2016, 119p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
45. AMIDON, G.L. *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
46. TAKATA, N. *et al.* Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization. *Crystal Growth and Design*, v. 8, n. 8, p. 3032-3037, 2008. DOI: 10.1021/cg800156k.
47. BHAT, T.; SINGH, T.; VIJAYAN, M. Isonicotinic acid hydrazide—a reinvestigation. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, v. 30, n 12, p. 2921-2922, 1974.
48. ZHANG, K. *et al.* Discovery of new polymorphs of the tuberculosis drug isoniazid. *CrystEngComm*, v. 22, n. 16, p. 2705-2708, 2020. DOI: 10.1039/d0ce00440e.
49. TRASK, A. V. An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property. *Molecular Pharmaceutics*, v. 4, n. 3, p. 301-309, 2007. DOI: 10.1021/mp070001z.

50. LARA-OCHOA, F.; ESPINOSA-PÉREZ, G. Cocrystals Definitions. *Supramolecular Chemistry*, v. 19, n. 8, p. 553-557, 2007. DOI: 10.1080/10610270701501652.
51. SHATTOCK, T.R. *et al.* Hierarchy of supramolecular synthons: persistent carboxylic acid... pyridine hydrogen bonds in cocrystals that also contain a hydroxyl moiety. *Crystal Growth and Design*, v. 8, n. 12, p. 4533-4545, 2008. DOI: 10.1021/cg800565a.
52. THAKURIA, R., *et al.*, Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p.101-125, 2013.
53. CHILDS, S.L.; HARDCASTLE, K.I. Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids. *Crystal Growth & Design*, v. 7, n.7, p. 1291-1304, 2007.
54. GOUD, N.R. *et al.* Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 2, p. 664-680, 2012. DOI: 10.1002/jps.22805.
55. DATTA, S.; GRANT, D.J. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 1, p. 42-57, 2004. DOI: 10.1038/nrd1280.
56. DESIRAJU, G.R. Supramolecular synthons in crystal engineering - A new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995.
57. SANPHUI, P.; SARMA, B.; NANGIA, A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 100, n. 6. p. 2287-2299, 2011. DOI: 10.1002/jps.22464.
58. LIU, G. *et al.* Development of nimesulide amorphous solid dispersions via supercritical anti-solvent process for dissolution enhancement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 152, p. 105457, 2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105457.
59. SAHA, R.N. *et al.* Solubility Enhancement of Nimesulide and Ibuprofen by Solid Dispersion Technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 64, n. 6, p. 529-534, 2002.
60. DOMAŃSKA, U. *et al.* Solubility and pKa of select pharmaceuticals in water, ethanol, and 1-octanol. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, v. 42, n. 12, p. 1465-1472, 2010. DOI:10.1016/j.jct.2010.07.001.
61. RAINSFORD, K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, v. 14, n. 3-4, p. 120-137, 2006 DOI 10.1007/s10787-006-1505-9.
62. DUPONT, L. *et al.* Nimesulide. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 51, n. 3, p. 507-509, 1995.

63. PHARMACOPEIA, J., *European pharmacopeia*. Strasbourg: Council of Europe, 2002.
64. MARQUES, C. *et al.* Full physicochemical characterization of malic acid: Emphasis in the potential as food ingredient and application in pectin gels. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 13, n. 12, p. 9118-9129, 2020. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.10.036.
65. DESHPANDE, S. *Handbook of food toxicology*. 1 ed. 2002: CRC Press.
66. TANAKA, R. *et al.* Injection-Molded Coamorphous Tablets: Analysis of Intermolecular Interaction and Crystallization Propensity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 110, n. 9 p. 3289-3297, 2021. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.05.020.
67. SHI, X. *et al.* Ibrutinib and carboxylic acid coamorphous system with increased solubility and dissolution: A potential interaction mechanism. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 59, p. 101875, 2020. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101875.
68. ZHANG, M. *et al.* Co-amorphous palbociclib–organic acid systems with increased dissolution rate, enhanced physical stability and equivalent biosafety. *RSC Advances*, v. 9, n. 7, p. 3946-3955, 2019. DOI: 10.1039/c8ra09710k.
69. WU, W. *et al.* Organic acids as co-formers for co-amorphous systems - Influence of variation in molar ratio on the physicochemical properties of the co-amorphous systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 131, p. 25-32, 2018. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.07.016.
70. SINGH, S. *et al.* Supersolubilization and Amorphization of a Model Basic Drug, Haloperidol, by Interaction with Weak Acids. *Pharmaceutical Research*, v. 30, p. 1561–1573, 2013. DOI: 10.1007/s11095-013-0994-7.
71. ISAKOV, A.I. *et al.* Effect of crystallization conditions on polymorphic diversity of malic acid RS — Racemate. *Transactions of Tianjin University*, v. 19, n. 2, p. 86-91, 2013. DOI: 10.1007/s12209-013-1820-3.
72. CEOLIN, R.; SZWARC, H.; LEPAGE, F. On the dimorphism of dl-malic acid. *Thermochimica Acta*, v. 158, p. 347-352, 1990.
73. VAN LOOCK, J.; VAN HAVERE, W.; LENSTRA, A. The structure of (plus or minus)-malic acid. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, v. 90, p. 161-166, 1981.
74. VAN DER SLUIS, P.; KROON, J. The Structure of (±)-malic acid,(±)-C₄H₆O₅. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 41, n. 6, p. 956-959, 1985. DOI: 10.1107/S0108270185006163.
75. MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. *Química Nova*, v. 24, p. 676-682, 2001. DOI: 10.1590/S0100-40422001000500015.

76. BATISTA, V. H. S. C; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. D. Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
77. CHEN, Z. et al. Theoretical investigations on charge transport properties of tetrabenzo [a, d, j, m] coronene derivatives using different density functional theory functionals (B3LYP, M06-2X, and wB97XD). *Journal of Chemical Research*, v. 43, n. 7-8, p. 293-303, 2019. DOI: 10.1177/1747519819861626.
78. DILABIO, G. A.; OTERO-DE-LA-ROZA, A. Noncovalent interactions in density functional theory. *Reviews in computational chemistry*, v. 29, p. 1-97, 2016. DOI: 10.1002/9781119148739.ch1.
79. HUZINAGA, S. Basis sets for molecular calculations. *Computer physics reports*, v. 2, n. 6, p. 281-339, 1985. DOI: 10.1016/0167-7977(85)90003-6
80. WIBERG, K. B. Basis set effects on calculated geometries: 6-311++ G** vs. aug-cc-pVDZ. *Journal of computational chemistry*, v. 25, n. 11, p. 1342-1346, 2004. DOI: 10.1002/jcc.20058.
81. DUARTE, H.A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. *Química Nova*, v. 24, n. 4, p. 501-508, 2001. DOI: 10.1590/S0100-40422001000400011.
82. DA SILVA, L.P., et al. Estudo DFT do alcaloide dicentrina: gap, homo, lumo, mesp e mulliken. 2017. Encontro Internacional de Jovens Investigadores JOIN. Universidade Federal do Ceará.
83. DE MORAIS FILHO, C.L.; MARINHO, M.M.; MARINHO, E.S. Estudo Quântico das Propriedades Geométricas da coumarina anti-Hiv heraclenol: um estudo da teoria do funcional da densidade (DFT). Licenciatura em Química. Universidade Federal do Ceará.
84. LIMA, Y.M.M. *Obtenção e caracterização de co-amorfos do anti-hipertensivo ramipril com o ácido oxálico*. 2022, 95p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
85. QUEIROZ, L.H.S. *Obtenção e caracterização de um novo co-amorfo de rifampicina utilizando a trometamina como coformador*. 2020, 92p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
86. BEZERRA, R.D.S. *Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador*. 2019, 90p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
87. SÁ, M., et al. Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes.

- International Journal of Pharmaceutics*, v. 615, p. 121500, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500.
88. KAUR, J *et al.* Improvement of drug solubility using solid dispersion. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 4, n. 2, p. 47-53, 2012.
 89. LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 50, n. 1, p. 47-60, 2000. DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00076-X.
 90. SAFFOON, N *et al.* Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, n. Issue, p. 13-20, 2011.
 91. VERRECK, G., *et al.* The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 26, n. 3-4, p. 349-358, 2005. DOI: 10.1016/j.ejps.2005.07.006.
 92. SEO, A., *et al.* The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 259, n. 1-2, p. 167-171, 2003. DOI: 10.1016/S0378-5173(03)00228-X.
 93. WACKER, S.; SOLIVA, M.; SPEISER, P. Injection molding as a suitable process for manufacturing solid dispersions or solutions. *Pharmazeutische Industrie*, v. 53, n. 9, p. 853-856, 1991.
 94. SIX, K., *et al.* Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 24, n. 2-3, p. 179-186, 2005. DOI: 10.1016/j.ejps.2004.10.005.
 95. DELORI, A.; FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials. *CrystEngComm*, v. 14, n. 7, p. 2350-2362, 2012. DOI:10.1039/C2CE06582G.
 96. BHANDARU, J.S.; MALOTHU, N.; AKKINEPALLY, R.R. Characterization and solubility studies of pharmaceutical cocrystals of eprosartan mesylate. *Crystal Growth & Design*, v. 15, n. 3, p. 1173-1179, 2015. DOI: 10.1021/cg501532k.
 97. TACHIBANA, T.; NAKAMURA, A.. A methode for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: Dispersion of B-carotene by polyvinylpyrrolidone. *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere*, v. 203, n. 2, p. 130-133, 1965. DOI: 10.1007/BF01507758.
 98. SETHIA, S.; SQUILLANTE III, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v. 20, n. 2&3, 2003. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i23.40.

99. DONG, Y. D.; BOYD, B. J. Applications of X-ray scattering in pharmaceutical science. *International journal of pharmaceutics*, v. 417, n. 1-2, p. 101-111, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.022.
100. LIMA, A. A. N *et al.* Alternative technologies to improve solubility of poorly water soluble drugs. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 27, n. 5, p. 789-97, 2008.
101. ALBERS, A. P. F. *et al.* Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. *Cerâmica*, v. 48, p. 34-37, 2002. DOI: 10.1590/S0366-69132002000100008.
102. RIETVELD, H. M. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *Journal of applied Crystallography*, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969. DOI: 10.1107/S0021889869006558.
103. SNELLINGS, R. *et al.* Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. *Geologica belgica*, v. 13, n. 3, p. 183-196, 2010.
104. GOBBO, L.A. Aplicação da difração de raios-x e método de rietveld no estudo de cimento portland. 2009, 273p. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo.
105. MCCUSKER, L. B. *et al.* Rietveld refinement guidelines. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, n. 1, p. 36-50, 1999. DOI: 10.1107/S0021889898009856.
106. REICH, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced drug delivery reviews*, v. 57, n. 8, p. 1109-1143, 2005. DOI: 10.1016/j.addr.2005.01.020.
107. NG, L. M.; SIMMONS, R. Infrared spectroscopy. *Analytical chemistry*, v. 71, n. 12, p. 343-350, 1999. DOI: 10.1021/a1999908r.
108. SMITH, A. J. *et al.* Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability. *Molecular pharmaceutics*, v. 8, n. 5, p. 1867-1876, 2011. DOI: 10.1021/mp200209j.
109. ELOY, J.O. *Dispersões sólidas de ácido ursólico para otimização do tratamento da doença de Chagas*. 2012, 111p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
110. IZAKE, E. L. Forensic and homeland security applications of modern portable Raman spectroscopy. *Forensic science international*, v. 202, n. 1-3, p. 1-8, 2010. DOI: 10.1016/j.forsciint.2010.03.020.
111. SINGH, R.; RIESS, F. The 1930 Nobel Prize for Physics: a close decision?. *Notes and Records of the Royal Society of London*, v. 55, n. 2, p. 267-283, 2001. DOI: 10.1098/rsnr.2001.0143.

112. SMITH, E.; DENT, G. *Modern Raman spectroscopy: a practical approach*. 2019: John Wiley & Sons.
113. VANKEIRSBILCK, T *et al.* Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. *TrAC trends in analytical chemistry*, v. 21, n. 12, p. 869-877, 2002. DOI: 10.1016/S0165-9936(02)01208-6.
114. SMITH, G. P. S *et al.* Raman imaging of drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, v. 89, p. 21-41, 2015. DOI: 10.1016/j.addr.2015.01.005.
115. DAS, R. S.; AGRAWAL, Y. K. Raman spectroscopy: recent advancements, techniques and applications. *Vibrational spectroscopy*, v. 57, n. 2, p. 163-176, 2011. DOI: 10.1016/j.vibspec.2011.08.003.
116. NGO, Y. H. *et al.* Paper surfaces functionalized by nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*, v. 163, n. 1, p. 23-38, 2011. DOI: 10.1016/j.cis.2011.01.004.
117. DE BLEYE, Charlotte *et al.* Development of a quantitative approach using surface-enhanced Raman chemical imaging: First step for the determination of an impurity in a pharmaceutical model. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 90, p. 111-118, 2014. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.11.026.
118. MACKENZIE, R. C. Nomenclature in thermal analysis, part IV. *Thermochimica acta*, v. 28, n. 1, p. 1-6, 1979. DOI: 10.1016/0040-6031(79)87001-X.
119. ARAÚJO, A. A. S *et al.* Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, v. 260, n. 2, p. 303-314, 2003. DOI: 10.1016/S0378-5173(03)00288-6.
120. OLIVEIRA, M.A. *et al.* Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.
121. IONASHIRO, M.; CAIRES, F.; GOMES, D. *Giolito: Fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, v. 1, p. 80, 2005.
122. GABBOTT, P. *Principles and applications of thermal analysis*. John Wiley & Sons, 2008.
123. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.
124. HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. *Princípios de análise instrumental*. Bookman, 2009.
125. HATAKEYAMA, T.; LIU, Z. *Handbook of thermal analysis*. Wiley, 1998.
126. CRAIG, D.Q.M.; READING, M. *Thermal analysis of pharmaceuticals*. CRC press, 2006.

127. BERNAL, C *et al.* Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC. *Química Nova*, v. 25, p. 849-855, 2002. DOI: 0.1590/S0100-40422002000500023.
128. DHOOT, A.S. *et al.* Phase diagrams for three component mixtures in pharmaceuticals and its applications. *Journal of Young Pharmacists*, v. 10, n. 2, p. 132-137, 2018. DOI: 10.5530/jyp.2018.10.31.
129. KANG, L.; JUN, H. Formulation and efficacy studies of new topical anesthetic creams. *Drug development and industrial pharmacy*, v. 29, n. 5, p. 502-512, 2003. DOI: 10.1081/DDC-120018639.
130. EMAMI, S. *et al.* Characterizing eutectic mixtures of gliclazide with succinic acid prepared by electrospray deposition and liquid assisted grinding methods. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 45, p. 101-109, 2018. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.03.006.
131. CHERUKUVADA, S.; GURU ROW, T.N. Comprehending the formation of eutectics and cocrystals in terms of design and their structural interrelationships. *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 8, p. 4187-4198, 2014. DOI: 10.1021/cg500790q.
132. FRANCA, M.T. *et al.* Eutectic mixture and amorphous solid dispersion: Two different supersaturating drug delivery system strategies to improve griseofulvin release using saccharin. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 615, p. 121498. 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121498.
133. DICHI, E.; SGHAIER, M.; GUIBLIN, N. Reinvestigation of the paracetamol–caffeine, aspirin–caffeine, and paracetamol–aspirin phase equilibria diagrams. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 131, n. 3, p. 2141-2155, 2017. DOI: 10.1007/s10973-017-6855-6.
134. ALSHAIKH, R.A.; Essa, E.A.; El Maghraby, G.M. Eutexia for enhanced dissolution rate and anti-inflammatory activity of nonsteroidal anti-inflammatory agents: caffeine as a melting point modulator. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 563, p. 395-405, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.024.

CAPÍTULO II

CAPÍTULO II

Obtenção e caracterização de co-amorfos de isoniazida utilizando o ácido málico como coformador

Resumo

A Isoniazida (ISO) é um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose. Ela pertence à Classe III do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), com boa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade membranar. O ácido málico (AML) é um ácido dicarboxílico, muito utilizado pela indústria farmacêutica como coformador para obtenção de dispersões sólidas. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) tem sido uma estratégia para melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos, tal como a hidrossolubilidade. Este estudo objetivou a obtenção e a caracterização de novas DSFs de ISO a partir da interação com o ácido málico (AML), por meio da evaporação lenta do solvente (ELS). Primeiramente, foi realizada a modelagem molecular dos compostos de partida ISO e AML para estudar as possíveis interações ISO-AML, por meio da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) fazendo uso do funcional ω B97X-D, o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), o método de solvatação contínua IEFPCM utilizando o metanol. Posteriormente, as DSFs de ISO-AML foram obtidas por ELS, utilizando o metanol como solvente. Em seguida, as amostras foram caracterizadas por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); espectroscopia Raman (ER); termogravimetria, termogravimetria derivativa, análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados da modelagem molecular para os compostos de partida permitiram determinar o momento de dipolo, as energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como os índices de reatividade e o mapa de potencial eletrostático (MPE) em cada caso, apresentando sítios de provável interação do grupamento piridina da ISO com o grupamento carboxila do AML. Os resultados de DRXP das misturas binárias ISO-AML nas razões molares de 1:2 e 1:3 mostraram perfis de difração típicos de materiais amorfos, indicando a ocorrência de interações intermoleculares entre a ISO e o AML e a formação de dispersões sólidas do tipo co-amorfos. Os resultados de estabilidade física investigadas ao longo do tempo por DRXP, apresentaram estabilidade de 49 dias e 105 dias para os co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3) respectivamente. As análises de FT-IR destes coamorfos confirmaram essa interação por meio dos grupamentos OH e COOH do AML com os grupamentos NH₃ e CN do anel aromático da ISO. Por meio dos espectros de Raman, foi possível confirmar essa interação intermolecular através dos grupamentos apresentados anteriormente por FT-IR. As curvas de DTA e de DSC desses materiais não apresentaram eventos de fusão, confirmando a natureza amorfa destas dispersões sólidas. As curvas TG/DTG mostraram que estes materiais apresentaram boa estabilidade térmica até 138,6 °C. As DSFs de ISO obtidas neste estudo são muito promissoras para a produção de medicamentos mais eficazes no tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Isoniazida, Ácido Málico, Caracterização, Co-amorfos, Hidrossolubilidade.

Abstract

Isoniazid (ISO) is a drug used in the treatment of tuberculosis. It belongs to Class III of the biopharmaceutical classification system (BCS), with good water solubility and low membrane permeability. Malic acid (AML) is a dicarboxylic acid, widely used by the pharmaceutical industry as a coformer to obtain solid dispersions. Obtaining solid drug dispersions (SDDs) has been a strategy to improve the physicochemical properties of drugs, such as water solubility. This study aimed to obtain and characterize new ISO SDDs from the interaction with malic acid (AML), through slow solvent evaporation (SSE). First, the molecular modeling of the starting compounds ISO and AML was carried out to study the possible interactions ISO-AML, through Density Functional Theory (DFT), with the functional ω B97X-D, the basis set 6-311++G(d,p), and the continuous solvation method IEFPCM using methanol. Subsequently, SDDs of ISO-AML were obtained by ELS, using methanol as solvent. Then, the samples were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD); Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR); Raman spectroscopy (ER); thermogravimetry, derivative thermogravimetry, simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The results of the molecular modeling for the starting compounds allowed the determination of the dipole moment, the energies of the HOMO and LUMO orbitals, as well as the reactivity indices and the electrostatic potential map (EPM) in each case, presenting sites of probable interaction of the pyridine group of ISO with the carboxyl group of AML. PXRD results of ISO-AML binary mixtures at molar ratios of 1:2 and 1:3 showed typical diffraction profiles of amorphous materials, indicating the occurrence of intermolecular interactions between ISO and AML and the formation of solid dispersions of the type co-amorphs. The physical stability results investigated over time by PXRD showed stability of 49 days and 105 days for the ISO-AML co-amorphous (1:2) and (1:3) respectively. The FT-IR analyzes of these co-amorphous confirmed this interaction through the OH and COOH groups of the AML with the NH₃ and CN groups of the aromatic ring of the ISO. Through the Raman spectra, it was possible to confirm this intermolecular interaction through the groups previously presented by FT-IR. The DTA and DSC curves of these materials did not show melting events, confirming the amorphous nature of these solid dispersions. The TG/DTG curves showed that these materials showed good thermal stability up to 138.6 °C. The ISO SDDs obtained in this study are very promising for the production of more effective drugs in the treatment of tuberculosis.

Keywords: Isoniazid, Malic Acid, Characterization, Co-amorphous, Water solubility.

II. 1. INTRODUÇÃO

As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) são uma opção promissora para melhorar a solubilidade em água e taxa de dissolução de fármacos ou insumos farmacêuticos ativos (IFAs) com baixa solubilidade aquosa. A solubilidade em água é um requisito essencial para a absorção e resposta clínica de um fármaco, sendo a alta solubilidade aquosa uma característica fundamental [1, 2]. A melhoria dessas propriedades contribui para aumentar a biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade, sem a necessidade de modificar suas estruturas moleculares ou ação farmacológica [3].

Os materiais amorfos têm uma solubilidade aquosa e taxa de dissolução excelente. No entanto, eles sofrem de instabilidade termodinâmica e tendem a recrystalizar durante o armazenamento, o que limita suas aplicações [4]. Para contornar esse problema, os co-amorfos surgem como uma alternativa que oferece maior estabilidade em comparação com os materiais amorfos. Além disso, essas dispersões sólidas de fármacos, exemplificadas pelos co-amorfos, exibem uma hidrossolubilidade maior em comparação com os materiais cristalinos. Essas características fazem dos co-amorfos uma escolha promissora para melhorar a estabilidade e a solubilidade de fármacos, ampliando suas possibilidades de aplicação na indústria farmacêutica. [5].

A Isoniazida (ISO) é um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose, pertencendo à Classe III do SCB com alta hidrossolubilidade e baixa permeabilidade membranar [6, 7]. Anteriormente, a literatura não havia identificado polimorfos para a ISO, contudo, recentemente foram descobertas duas novas formas polimórficas, sendo então identificadas como Forma I, Forma II e Forma III, estas outras duas formas possuem caráter metaestável, logo, se convertendo a temperatura ambiente para a Forma I, sendo está mais estável e comercialmente utilizada. Este fármaco apresenta temperatura de fusão em 171 °C e possui dois valores de pK_a , o primeiro variando de 1,4-2,2 e o segundo de 3,5-3,9 [8-10].

O Ácido Málico (AML) é um ácido dicarboxílico bastante utilizado como coformador para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos, com diversos desempenho ao organismo humano [11, 12]. O AML apresenta duas formas polimórficas identificadas como Forma I e II, sendo a primeira forma estável e com fusão em 128 °C, enquanto a segunda é metaestável e com fusão em torno de 122 °C. Diversos estudos relatam a

obtenção de DSFs utilizando o AML como coformador com os fármacos loratadina [13], o ibrutinibe [14], o palbociclibe [15], o carvedilol [16] e o haloperidol [17].

Até o momento, alguns estudos foram relatados visando a obtenção de DSFs de ISO com outros ácidos orgânicos. Assim, foram obtidos cocristais de ISO com o ácido vanílico [18], ácido fumárico [19], ácido p-aminobenzóico [20] e ácido sebácico [21]. Entretanto nenhum estudo relatou a obtenção de co-amorfos de ISO com o AML, sendo esta DSF uma alternativa inédita para a melhoria da hidrossolubilidade e da taxa de dissolução deste fármaco.

Dessa forma, este capítulo relata a obtenção por evaporação lenta do solvente (ELS) e a caracterização dos coamorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3). Eles foram caracterizados por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); espectroscopia Raman (ER); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

II. 2. MATERIAIS E MÉTODOS

II. 2.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e AML)

As estruturas químicas dos compostos de partida foram obtidas utilizando o *software ChemCraft* em uma visualização tridimensional (3D), gerando as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes para geração de arquivos de entrada (input files) para os cálculos computacionais. Os cálculos de otimização de geometria foram realizados empregando-se a DFT, fazendo uso do funcional ω B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) e o método de solvatação contínua IEFPCM (do inglês, *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model*), como implementado no *software Gaussian16*. Os cálculos foram processados no cluster de computadores da *AllianceCanada*. Após a realização dos cálculos, novamente foi utilizado o *software Chemcraft*, sendo analisados os arquivos de saída dos cálculos computacionais (output files) contendo os resultados teóricos calculados. A partir desses cálculos, foi possível determinar momento de dipolo, energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como os índices de reatividade e o mapa de potencial eletrostático (MPE), em cada caso.

II. 2.2 Obtenção dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3)

Para a obtenção das misturas binárias de ISO-AML foram pesadas as massas para ISO e AML, descritas na Tabela II.2, em seguida, foram dissolvidas em 25,00 mL de metanol (MeOH) em um béquer de 50,00 mL. Posteriormente, a solução foi coberta com filme PVC transparente onde foram feitos pequenos furos aleatórios. A solução resultante foi colocada em repouso na estufa microbiológica a $35,0 \pm 1,0$ °C até a evaporação completa (5 dias). A seguir o material obtido foi seco em uma estufa de circulação forçada de ar a $50 \pm 1,0$ °C durante 2 horas e devidamente armazenado. Os materiais obtidos foram caracterizados posteriormente.

Tabela II.2 – Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizados na obtenção de uma nova dispersão sólida.

Proporções molar	ISO (mg)	AML (mg)
3:1	150,65	51,35
2:1	135,65	68,34
1:1	99,86	102,13
1:2	66,32	135,67
1:3	49,65	152,34

II. 2.3 Caracterização dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3)

II. 2.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

As análises das DSFs de ISO-AML foram realizadas no Laboratório de Difração de Raios X (LDRX) da UFMA – Campus II Imperatriz, por meio de um difratômetro PANanalytical Empyrean, utilizando geometria de reflexão Bragg-Brentano (θ - θ) e radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. As medidas foram realizadas utilizando um detector PIXcel3D, com passo de $0,02^\circ$, tempo por passo de 2 segundos e varredura angular (2θ) de 5° a 45° . Em seguida, os difratogramas foram submetidos ao método estatístico de refinamento de Rietveld, com a finalidade de ajustar o padrão de difração relatado na literatura de ambos os compostos, em busca da melhor concordância com o resultado experimental e determinar polimorfos dos materiais. O refinamento foi realizado utilizando o programa GSAS com interface EXPGUI.

II. 2.3.1.1 Estabilidade física em função do tempo por DRXP

O estudo da estabilidade foi realizado após a confirmação da obtenção dos co-amorfos de ISO-AML. Estes materiais foram armazenados a 25°C sob condições secas em dessecadores. A estabilidade física (tendência de recristalização) das amostras foi verificada por medições de DRXP no laboratório de Difração de Raios X (LDRX) da UFMA – Campus II Imperatriz, em intervalos de sete dias entre cada análise, durante um período de 105 dias.

II. 2.3.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de absorção por FT-IR foram obtidos no Laboratório de Espectroscopia vibracional e altas pressões (LEVAP/PPGF-UFPa). As análises foram obtidas utilizando um Espectrômetro FT-IR, marca Bruker e modelo Vertex 70v. 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} , que está dentro da região considerada como infravermelho médio. As medidas foram em ambiente utilizando ATR. Esta análise foi realizada pela técnica Dr^a. Graziela Telles, no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões, da Universidade Federal do Pará – campus Belém, coordenado pelo Prof. Dr. Waldeci Paraguassu Feio, por intermédio do Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa.

II. 2.3.3 Espectroscopia Raman (ER)

Os espectros Raman foram obtidos em condições de temperatura e pressão ambientes utilizando um equipamento LabRaman Evolution, da marca Horiba. As linhas Raman foram excitadas a 633 nm, por meio de um laser de estado sólido com potência de 2 mW, resolução espectral de 2 cm^{-1} , com média de 5 acumulações de 60 s, utilizando uma lente de 20x com abertura de 100%. Esta análise foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões, da Universidade Federal do Pará – campus Belém, coordenado pelo Prof. Dr. Waldeci Paraguassu Feio, por intermédio do Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa.

II. 2.3.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas simultaneamente utilizando um analisador térmico da Shimadzu Instruments modelo DTG-60, equipado com balança do tipo "Top plan" no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA Campus Imperatriz – Unidade Avançada. As medidas foram realizadas com massas das amostras entre 3,60 e 10,90 mg em cadinho de α -alumina e intervalo de temperatura de 25 a 450°C com taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} .

II. 2.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC das amostras foram obtidas no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA Campus Imperatriz – Unidade Avançada. Estas análises foram obtidas por um analisador térmico da marca Shimadzu Instruments, modelo DSC 60, com detecção por fluxo de calor. As medidas foram realizadas com massas de amostras entre 2,00 e 3,30 mg em cadinhos de alumínio abertos. Foi utilizada atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL min⁻¹ e com uma taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹ e intervalo de aquecimento de acordo com a estabilidade térmica de cada material.

O equipamento de DSC foi previamente calibrado com a temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do Índio metálico ($T_{\text{onset}} = 156,4^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5 \text{ J g}^{-1}$) com pureza de 99,99%. Posteriormente, a determinação dos parâmetros das curvas (T_{onset} , T_{endset} , T_{pico} e ΔH_{f}) foi realizada pelo software TA-60 versão 2.1 da Shimadzu Scientific Instruments.

II. 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

II. 3.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e AML)

Propriedades eletrônicas dos compostos de partida ISO e AML foram calculadas a partir da geometria otimizada em cada caso. A Figura II.21 mostra as geometrias otimizadas com os vetores de momento de dipolo da ISO e AML. Estas estruturas foram obtidas a partir dos cálculos realizados com o uso do método $\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$, o método de solvatação contínua IEFPCM utilizando MeOH e otimização completa, no estado fundamental, com carga e multiplicidade de spin 0 e 1 respectivamente. O vetor de momento de dipolo está direcionado para a região com maior densidade eletrônica, em cada caso.

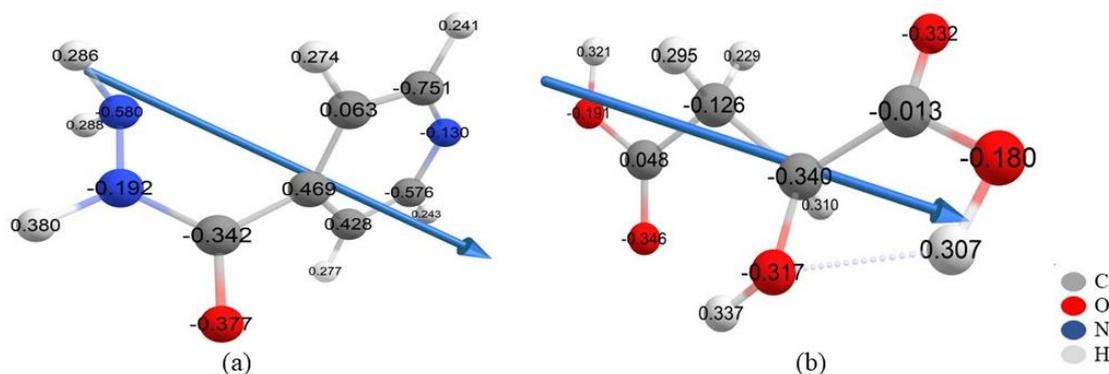


Figura II.21 – Geometria otimizada de (a) ISO e (b) AML mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo e cargas atômicas parciais, (cargas de Mulliken) utilizando o método ω B97X-D/6-311++G(d,p) no solvente MeOH.

ISO e AML apresentaram valores do momento de dipolo de 7,72 D e 2,81 D (Debye), respectivamente. A polaridade das moléculas é um aspecto importante, quando o momento de dipolo é igual a zero trata-se de uma molécula apolar, entretanto, quando for diferente de zero trata-se de uma molécula polar, em virtude disso, ambas as estruturas de ISO e AML são compostos polares [22, 23]. Vale ressaltar ainda que o vetor momento dipolo para a ISO direciona-se para o grupamento piridina enquanto para a molécula de AML se encontra direcionado para a região do grupamento carboxílico.

Os cálculos dos níveis de energia dos orbitais permitiram quantificar o valor das energias de HOMO e LUMO. A distribuição espacial de cada um dos orbitais HOMO e LUMO está representada na Figura II.22. O HOMO está relacionado propensão da molécula interagir com receptores de elétrons e o LUMO com doadores de elétrons. A energia HOMO da ISO é de -9,49 eV, o LUMO de 0,23 eV e o GHL de 9,72 eV para a ISO. Já para o AML o HOMO apresentou valor de -10,42 eV, o LUMO valor de 1,09 eV e o GHL um valor de 11,51 eV.

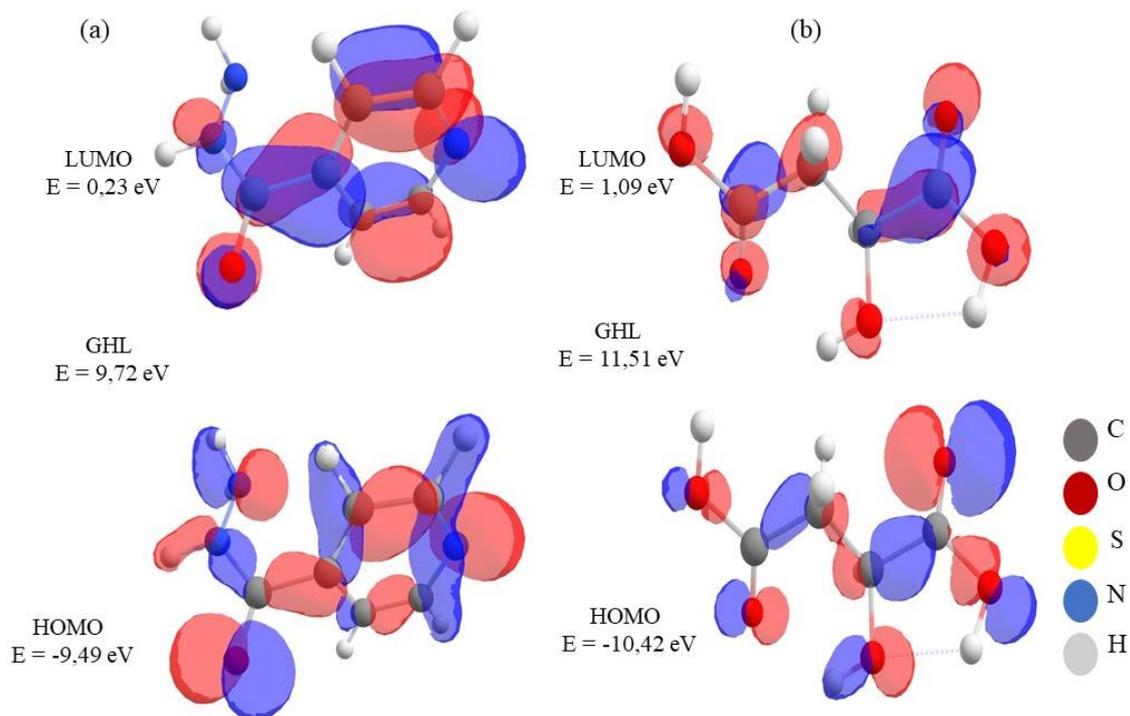


Figura II.22 – Orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) AML.

Com a obtenção das energias dos orbitais HOMO (energia de ionização) e LUMO (afinidade eletrônica) podem ser obtidas várias propriedades dos compostos de partida (ISO e AML) como os índices de reatividade [24]. Na Tabela II.3, estão reunidos os valores dos índices de reatividade calculados para os compostos de partida (ISO e AML).

Tabela II.3 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida ISO e AML

Composto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GHL (eV)	η (eV)	μ (eV)	S (eV ⁻¹)	ω (eV)	χ (eV)
ISO	-9,49	0,23	9,72	4,86	-4,63	0,20	2,20	4,63
AML	-10,42	1,09	11,51	5,75	-4,66	0,17	1,88	4,66

HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = Orbital molecular desocupado de mais baixa energia; GHL = (LUMO – HOMO); η = dureza; μ = potencial químico; S = maciez; ω = índice de eletrofilicidade; χ = Índice de eletronegatividade.

A eletronegatividade de um elemento ligado ao hidrogênio é utilizada para

explicar a tendência dessas moléculas formarem ligações de hidrogênio [25]. A condição para que ocorra interação entre moléculas são seus respectivos orbitais HOMO e LUMO, esta interação ocorre por meio de transferência de carga [26]. O GHL é a energia necessária para ocorrer a transição eletrônica do orbital HOMO para o orbital LUMO, sendo definido como a diferença de energia entre estes orbitais. Quanto menor seu valor, menos energia é necessária para que ocorra uma transição eletrônica [27, 28]. Os valores de GHL dos compostos de partida (ISO e AML) mostraram que a ISO necessita de menos energia (9,73 eV) para que ocorra a transição eletrônica, mas ainda assim podemos considerar que ambos são estáveis.

Os valores dos índices dureza (η) e maciez (S) mostrados na Tabela II.3 corroboram com os valores de GHL dos compostos de partida, demonstrando que na molécula da ISO pode ocorrer uma transição eletrônica mais facilmente e necessitando de menos energia. O potencial químico (μ) define a direção da transferência de cargas e estabilização do sistema quando duas moléculas se aproximam, o μ tende a ser igualado para que ocorra equilíbrio do sistema [24]. Assim, analisando o índice de eletronegatividade de cada composto, a transição de elétrons ocorre da ISO para AML até equilíbrio do sistema.

A Figura II.23 apresenta os mapas de potencial eletrostático (MPE) de ISO e AML com sua superfície transparente. A partir da análise das regiões mostradas no MPE foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo) que estão apresentadas em vermelho, e as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo) representadas em azul [27].

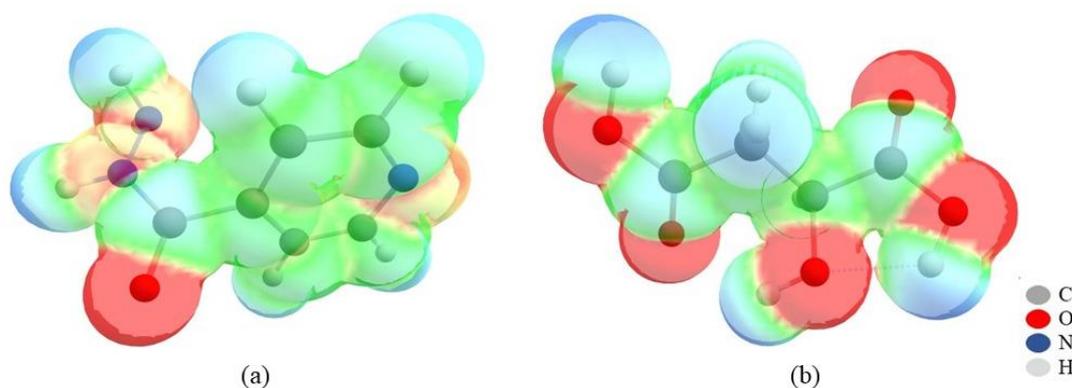


Figura II.23 – Mapa de potencial eletrostático dos orbitais HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) AML.

A partir da análise da diferença de densidade eletrônica em diferentes regiões das moléculas, com regiões nucleofílicas e eletrofílicas, há fortes indícios de interação desses materiais, visto que o grupamento piridina da ISO pode interagir com os grupamentos carboxílicos do AML assim como o grupamento da hidroxila que são regiões nucleofílicas, formando sinton ácido-piridina ou sinton hidroxil-piridina, visto que na literatura há relatos de interação da ISO formando cocristais com o ácido ferúlico, ácido caféico e ácido vanílico por meio do sinton ácido-piridina [18].

A obtenção de um cocrystal de resorcinol com a ISO [18], é relatado formando a partir da interação do sinton hidroxil-piridina, reforçando que o grupamento hidroxila é também passível de interação com a ISO. Contudo, os ácidos mencionados anteriormente embora apresentem também grupamento hidroxila, o grupo carboxílico tende a interagir mais fortemente com a ISO. Cocristais de ISO com o ácido sirínico e a quercetina baseando nos sinton supramoleculares de piridina-carboxila e piridina-hidroxila foram obtidos por Yadav *et al.*, (2019) [7]. Outro estudo visando a obtenção de cocristais desenvolvidos com ácidos carboxílicos aromáticos como p-nitrobenzóico, p-cianobenzóico e p-aminobenzóico também foram relacionando essa interação do grupamento carboxílico dos ácidos com o grupamento piridina da ISO [20].

A partir dos estudos relatados anteriormente, pode-se afirmar que a interação do ISO com a AML acontece em regiões do grupamento da piridina da ISO com os grupamentos carboxílicos do AML, formando um sinton de interação ácido-piridina, assim como visto para a interação da ISO com outros ácidos.

II. 3.2 Obtenção das misturas binárias ISO-AML via evaporação lenta do solvente

A Figura II.24 apresenta os compostos de partida e as misturas binárias (ISO:AML) nas razões molares obtidas na investigação dessa interação, 3:1; 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3 obtidas por ELS a 35°C com o solvente MeOH. Na Figura II.24 (a) mostra a forma encontrada para a ISO após a completa evaporação do solvente, nela se observa uma rede de cristais por todo o béquer. A Figura II.24 (g) é observada a forma encontrada para o AML após a completa evaporação do solvente. Nela observa-se material cristalino ao redor do fundo do béquer e um pequeno aglomerado de cristais na sua borda superior. Para as razões molares de ISO-AML investigadas, observou-se que todas as amostras apresentaram mudança em sua coloração, com tom amarelado. O desenvolvimento desses novos materiais ocorreu de forma semelhante para o AML crescendo ao redor do béquer,

entretanto, seu aspecto se torna bem diferente, como observado nas figuras. Além disso, no momento da coleta desses materiais, seu aspecto ficou uniforme e homogêneo, sendo observados para as amostras (e) e (f), enquanto para as demais (b), (c) e (d) foi observado um material mais rígido e compacto para a coleta.

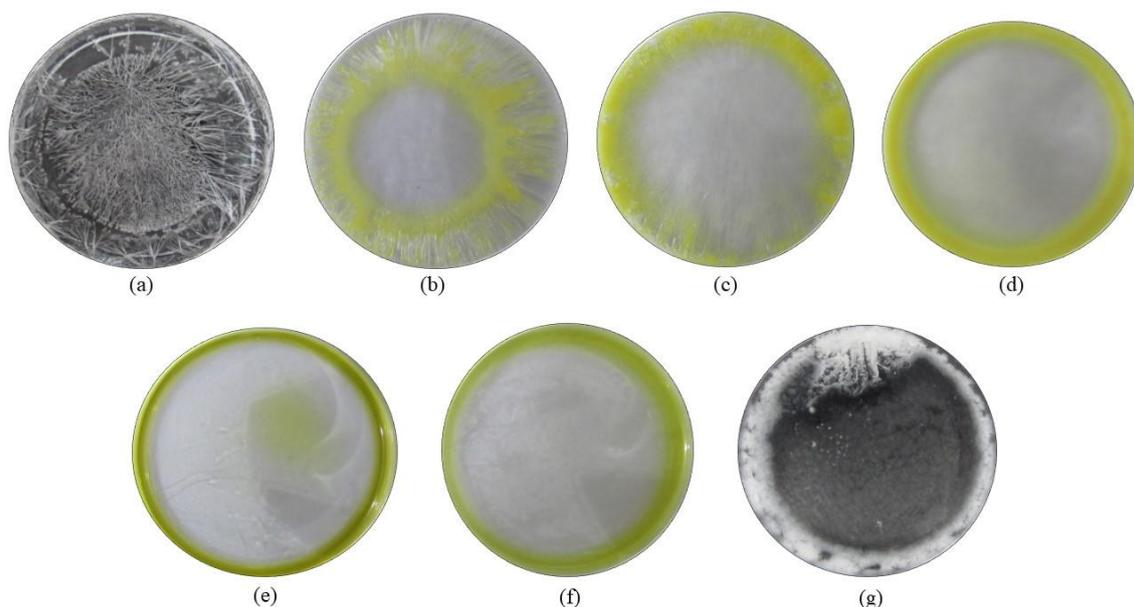


Figura II.24 – Fotografia tirada do fundo de um béquer de 50,0 mL após o processo de recristalização por ELS utilizando o solvente MeOH, com auxílio de uma câmera Canon PowerShot SX520 HS: (a) ISO_{REC}; (b) ISO-AML (3:1); (c) ISO-AML (2:1); (d) ISO-AML (1:1); (e) ISO-AML (1:2); (f) ISO-AML (1:3) e (g) AML_{REC}. As figuras (a) e (g) foram obtidas contra um fundo negro, já as figuras de (b) a (f) foram obtidas contra um fundo branco.

II. 3.3 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A Figura II.25 mostra os difratogramas de DRXP da ISO_{NREC} e ISO_{REC}. a Figura II.25 (b) e (c) apresentam o refinamento pelo método de Rietveld para a ISO_{NREC} e ISO_{REC}, respectivamente. Para a ISO_{NREC} a Figura II.25 (b) observa-se que o método de Rietveld apresentou resultados para os fatores de convergência, com valores de $R_{wp} = 21,56\%$ e $S = 2,53$. Portanto, a comparação do resultado obtido com o padrão de difração da ISO_{NREC} Figura II.25 (a) disponível no banco de dados cristalográficos (CSD System, 2014) e por meio do difratograma da ISO_{NREC} permite afirmar que o fármaco encontra-se em sua Forma polimórfica I e dispõem-se da seguinte maneira $a = 14,768 \text{ \AA}$, $b = 11,365$

\AA e $c = 3,855 \text{ \AA}$ e volume igual a $647,073 \text{ \AA}^3$, grupo espacial $P2_12_12_1$ e sistema ortorrômbico [9].

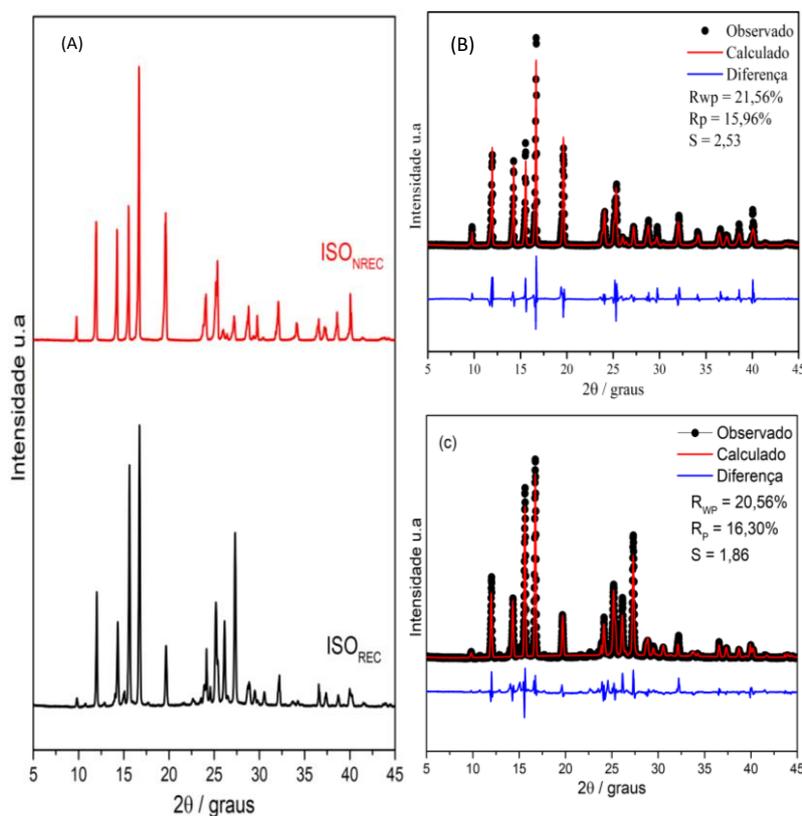


Figura II.25 – (a) Difratomogramas experimentais obtidos por DRXP para a ISO_{NREC} e ISO_{REC} e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para a ISO_{NREC} (B) e ISO_{REC} (C).

Para a ISO_{REC} a Figura II.25 (c) observa-se que o método refinamento de Rietveld, apresentou resultados para os fatores de convergência, com valores de $R_{wp} = 20,56\%$ e $S = 1,86$. Portanto, a comparação do resultado obtido com o padrão de difração da ISO_{REC} permite afirmar que o fármaco encontra-se em sua Forma polimórfica I e dispõem-se da seguinte maneira $a = 14,542 \text{ \AA}$, $b = 11,186 \text{ \AA}$ e $c = 3,788 \text{ \AA}$ e volume igual a $616,345 \text{ \AA}^3$, grupo espacial $P2_12_12_1$ e sistema ortorrômbico [9]. Diante disso, pode-se concluir que o processo de recristalização não gerou nenhuma alteração polimórfica nas condições utilizadas neste estudo, mantendo-se na Forma I e estrutura cristalina ortorrômbica, sendo desta forma, vantajoso para a estabilidade deste fármaco em não gerar polimorfismo, possuindo assim, uma estabilidade boa para o material.

A Figura II.26 (a) mostra os difratogramas de DRXP do AML_{NREC} e AML_{REC}. Figura II.26 (b) e (c) apresentam o refinamento pelo método de Rietveld para a AML_{NREC} e AML_{REC}, respectivamente.

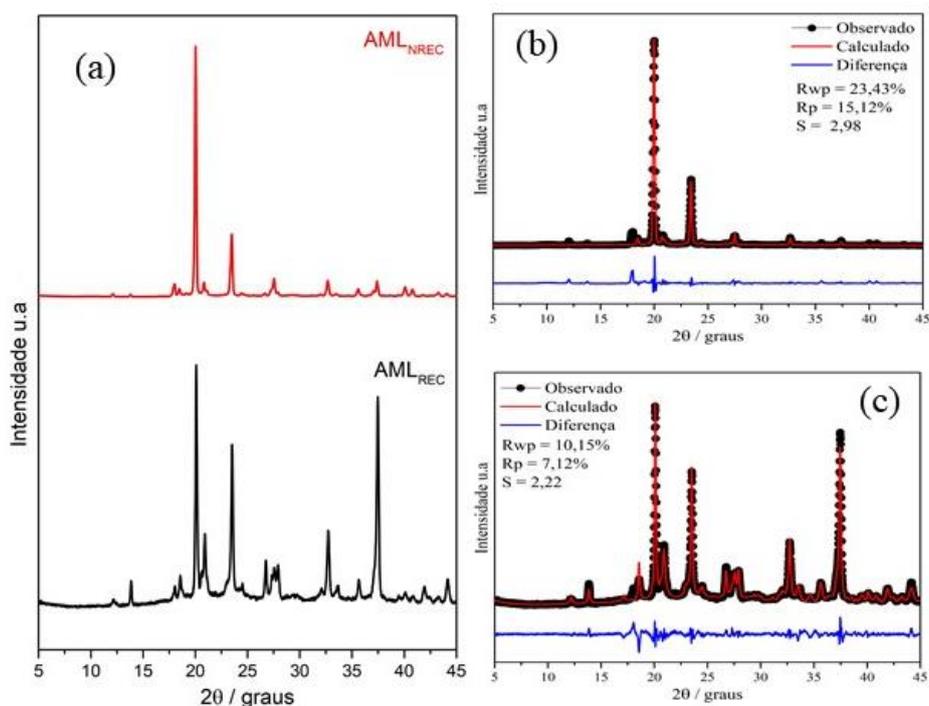


Figura II.26 – (a) Difratogramas experimentais obtidos por DRXP para o AML_{NREC} e AML_{REC} e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld para o AML_{NREC} (B) e AML_{REC} (C)

Para o AML_{NREC}, por meio do refinamento pelo método de Rietveld Figura II.26 (b) foi possível caracterizar como Forma II ou β , onde os fatores de convergência apresentaram-se com $R_{WP} = 23,43\%$, $R_P = 15,12$ e $S = 2,98$ possuindo uma fase metaestável, sendo que a literatura relata dois polimorfismos, o outro é denominado Forma I ou α , descrito como fase estável. A Forma II do AML_{NREC} apresenta grupo espacial P21/c, com o sistema monoclinico, dispondo da seguinte maneira $a = 5,052 \text{ \AA}$, $b = 9,085 \text{ \AA}$ e $c = 13,165 \text{ \AA}$ e volume igual a $588,641 \text{ \AA}^3$ [29].

Para tanto, o padrão de difração para o AML_{REC}, através do refinamento pelo método de Rietveld Figura II.26 (c) também foi caracterizado como Forma II ou β , onde os fatores de convergência apresentaram-se com $R_{WP} = 10,15\%$, $R_P = 7,12$ e $S = 2,22$ possuindo uma fase metaestável, grupo espacial P21/c, sistema monoclinico, dispondo da seguinte maneira $a = 4,871 \text{ \AA}$, $b = 8,777 \text{ \AA}$ e $c = 13,013 \text{ \AA}$ e volume igual a $542,745 \text{ \AA}^3$

[29]. Diante disso, pode-se concluir que o processo de recristalização não gerou nenhuma alteração polimórfica nas condições utilizadas neste estudo, mantendo-se na Forma II ou β e estrutura cristalina monoclinico.

A Figura II.27 (a) apresenta os difratogramas de DRXP para os compostos de partida (ISO e AML), assim como as razões molares investigadas nesse estudo.

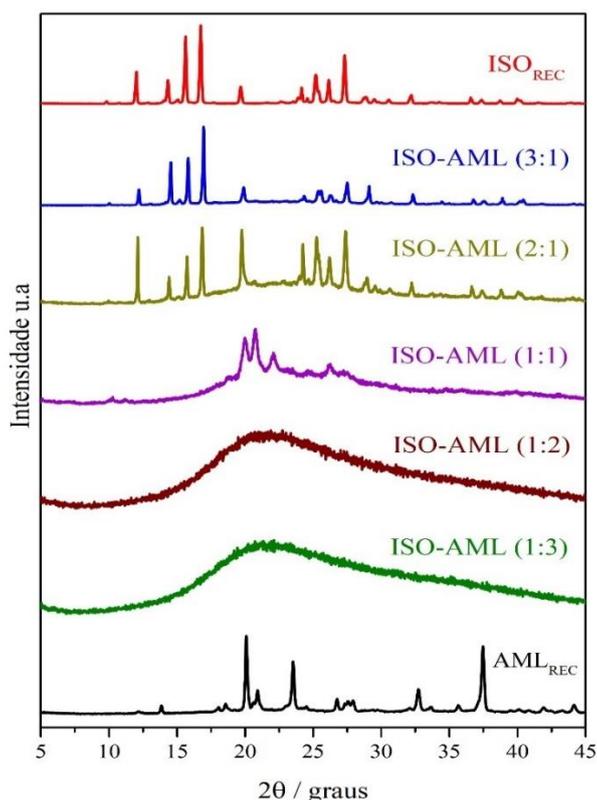


Figura II.27 – Difratogramas experimentais obtidos por DRXP para a ISO_{REC}, ISO-AML (3:1), ISO-AML (2:1), ISO-AML (1:1), ISO-AML (1:2), ISO-AML (1:3) e AML_{REC}.

Foi realizada a investigação da relação estequiométrica da interação da ISO com o AML. Para tanto, foram obtidas misturas binárias (ISO:AML) em diferentes razões, cujos difratogramas são mostrados na Figura II.27.

A partir dos resultados obtidos por DRXP, observou-se a ocorrência de material cristalino nas misturas binárias ISO-AML (3:1), (2:1) e (1:1). Nas razões molares de 2:1 e 1:1 houve a formação de material amorfo e a presença de material cristalino, cujos picos de difração são relativos à ISO e ao AML, respectivamente. Enquanto na razão molar de 3:1 ocorreu a formação de material cristalino cujos picos de difração são relativos a ISO. Em contrapartida, as misturas binárias ISO-AML (1:2) e (1:3) apresentaram perfil de difração típico de materiais amorfos, devido à ausência de picos de difração e a presença

de halos alargados com centro máximo localizado por volta de 20° (2θ). Assim, nas condições experimentais utilizadas foi possível obter a formação de novas dispersões sólidas do tipo co-amorfo de ISO-AML nas razões molares de 1:2 e 1:3. Os co-amorfos são caracterizados por serem materiais que não apresentam ordenação espacial a longo alcance, contribuindo para o aumento da hidrossolubilidade em relação aos materiais cristalinos [30].

II. 3.3.1 Estudo da estabilidade física dos co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3) em função do tempo por DRXP

Os materiais amorfos apresentam uma certa instabilidade termodinâmica com tendência a recrystalizar durante o processo de armazenamento, entretanto, os materiais co-amorfos surgem como alternativa para melhorar essa estabilidade física [4]. Visando esse aumento da estabilidade física, foi verificado por meio da técnica de DRXP a estabilidade dos co-amorfos, realizando análises dos materiais a cada sete dias, a fim de confirmar se as amostras continuam totalmente amorfas. Os difratogramas obtidos estão expressos na Figura II.28 para a ISO-AML (1:2) (a) e para a ISO-AML (1:3) (b).

Analisando os difratogramas da ISO-AML (1:3), observa-se que o material permaneceu amorfo em até 105 dias. Já para a ISO-AML (1:2), verifica-se o surgimento de novos picos em 56 dias, nas posições $10,38$; $17,51$; $19,48$; $21,88$; $25,45$; $27,59$ 2θ / graus, correspondendo aos picos da ISO e do AML, representadas pelas setas vermelhas e pretas respectivamente, a amostra não está mais totalmente amorfa, isto ocorre devido a tanto fármaco e coformador começarem a recrystalizar. Com base na estabilidade física do material, a razão molar de 1:3 se provou mais interessante, por apresentar uma maior estabilidade física em relação ao tempo, onde observa-se que o material permaneceu amorfo em até 105 dias.

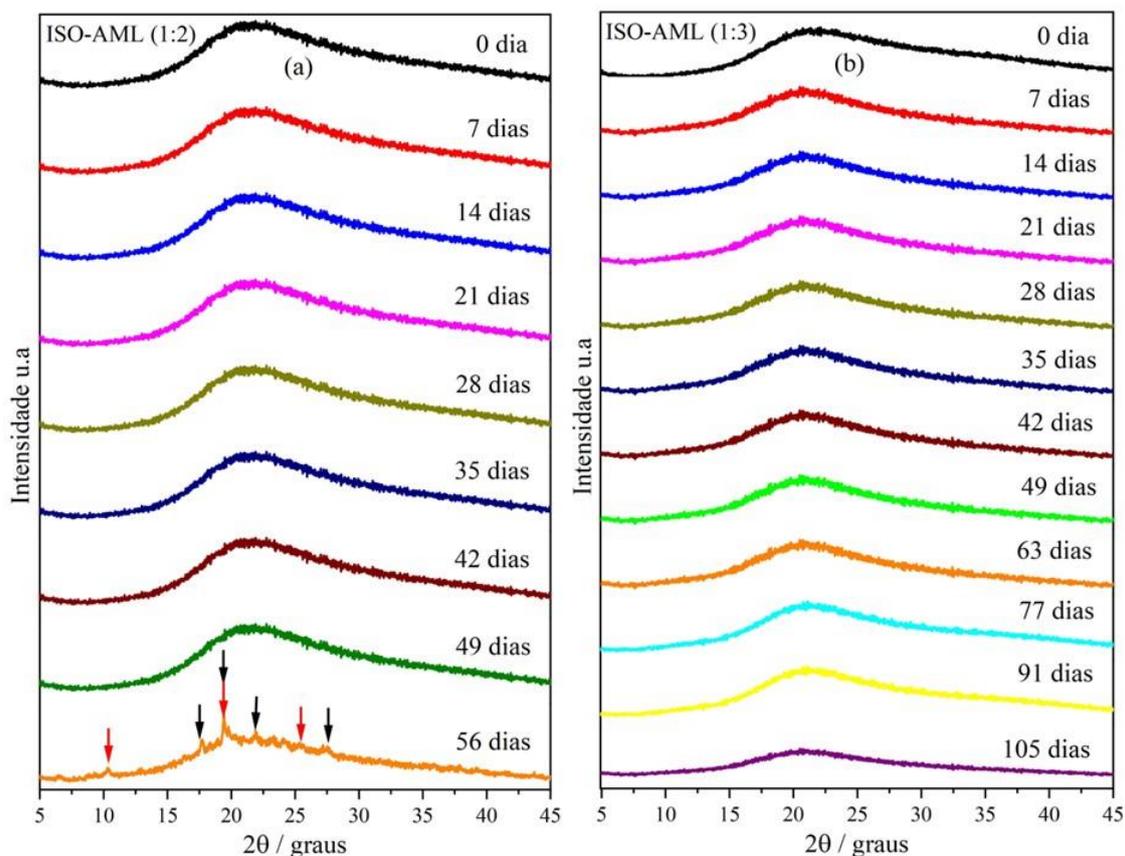


Figura II.28 – Estudo da estabilidade física e estrutural dos co-amorfos ISO-AML (1:2) cinquenta e seis (56) dias (a) e ISO-AML (1:3) cento e cinco (105) dias (b).

A estabilidade física foi utilizada em diversos trabalhos para avaliar os co-amorfos obtidos como foi observado para os co-amorfos de carvedilol com o ácido cítrico e de carvedilol com ácido málico razão molar de (1:4) mostrando-se estável por 21 dias e 14 dias respectivamente [16], co-amorfos de loratadina com ácido tartárico e loratadina com ácido málico apresentaram estabilidade até 24 dias e 18 dias respectivamente [13]. Este fato sugere que a estabilidade deste co-amorfo obtido neste estudo forneça uma abordagem potencial para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, visto que apresentou uma estabilidade superior aos relatados anteriormente.

II. 3.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros FT-IR dos compostos de partida (ISO_{REC} e AML_{REC}) e dos co-amorfos ISO-AML (1:2), (1:3) e suas respectivas misturas físicas são apresentados na Figura II.29, na qual as principais bandas de absorção estão reunidas na Tabela II.4.

Nos espectros de FT-IR da ISO_{REC} são observadas vibrações de estiramento referente ao grupamento (NH) das amins primárias em 3298,6 e 3181,3 cm⁻¹, em 3103,1 cm⁻¹ é observado o alongamento referente a amina secundária (NH), também são observadas bandas em 1699,2 cm⁻¹ e 1332,1 cm⁻¹, na qual são relatados os estiramentos do grupo amida (C=O) e do anel piridina (C=N) respectivamente [7, 18, 20].

Os espectros de FT-IR para o AML_{REC} são observadas vibrações de estiramento em 3435,1 cm⁻¹ referente ao grupamento hidroxila (OH), também são relatadas bandas de alongamento em 1736,4 e 1684,3 cm⁻¹ pertencentes aos grupamentos carbonila carboxílica (C=O), visto que o ácido málico é uma ácido dicarboxílico [14, 16, 31].

Para os espectros de FT-IR dos co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3) são observadas diferenças quanto aos compostos de partida analisados, nesses espectros das dispersões sólidas obtidas foram evidenciados indícios de interação intermolecular, visto que as bandas de vibração do AML_{REC} em 3435,1 cm⁻¹ condizentes com o grupamento (OH), não são relatadas nos espectros dos co-amorfos, assim como o alargamento da banda por volta de 1736,4 e 1684,3 cm⁻¹ referentes aos grupamentos (C=O). Já na comparação das bandas de vibrações da ISO_{REC} para o estiramento do grupamento amina primária não são evidenciados nos co-amorfos, assim como o grupamento do anel piridina da isoniazida evidenciando mais interações intermoleculares, assim como os resultados de DRXP mostraram interações intermoleculares, resultando na obtenção de novas dispersões sólidas de fármacos.

Os resultados apresentados para estes co-amorfos comprovam a interação intermolecular como observados nos resultados de DFT, visto que os grupamentos amina e piridina presentes na ISO sofrem interação com os grupamentos hidroxila e carboxila presentes no AML, comprovando a existência de interação entre esses compostos de partida por meio de ligações de hidrogênio, assim, como foram obtidos cocristais de ISO utilizando diferentes coformadores, tais como o ácido vanílico [18], ácido fumárico [19], ácido p-aminobenzóico [20] e o ácido sebácico [21].

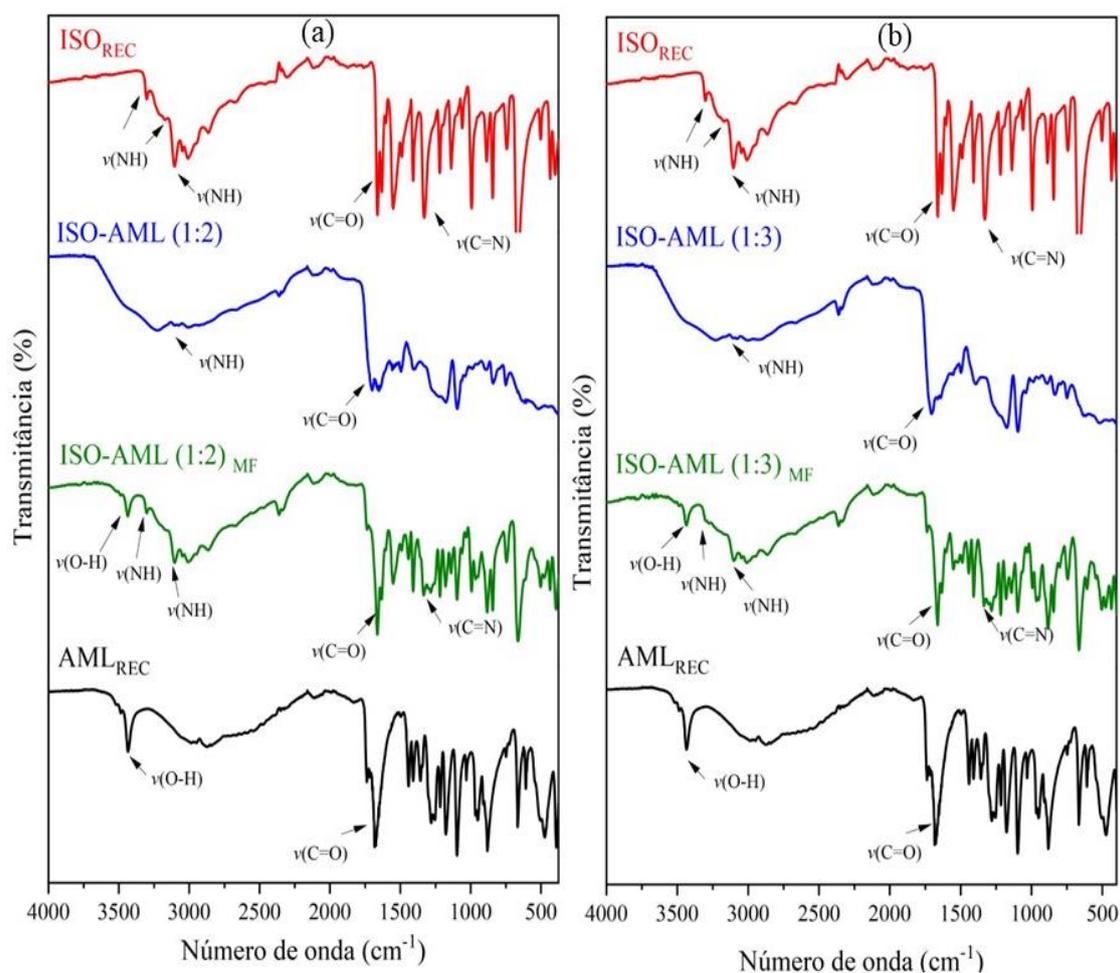


Figura II.29 – Espectros experimentais FT-IR da (a) ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2)_{MF} e AML_{REC} (b) ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3)_{MF} e AML_{REC}.

Tabela II.4 – Frequências vibracionais FT-IR (cm⁻¹) da ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3) com suas respectivas misturas físicas e AML_{REC}.

Atribuições	Número de onda (cm ⁻¹)					
	ISO _{REC}	ISO-AML (1:2)	ISO-AML (1:2) _{MF}	ISO-AML (1:3)	ISO-AML (1:3) _{MF}	AML _{REC}
ν(O-H)	-	-	3435,3	-	3436,1	3435,1
ν(NH) 1°	3298,6 e 3181,3	-	3304,1	-	3292,6	-
ν(NH) 2°	3103,1	3091,9	3107,1	3094,9	3096,9	-

$\nu(\text{C}=\text{O})$	1699,2	1702,1 e 1649,6	1728,3 e 1662,7	1701,3 e 1636,1	1727,4 e 1662,2	1736,4 e 1684,3
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1332,1	-	1332,1	-	1336,1	-

Com relação os espectros de FT-IR das misturas físicas de ISO-AML (1:2) e (1:3) são observadas todas as bandas de vibrações referentes aos compostos de partida ISO e AML, comprovando que somente o contato físico entre esses materiais não é suficiente para a obtenção dos co-amorfos, necessitando da presença do solvente e da ELS.

II. 3.5 Espectroscopia Raman (ER)

Os espectros de espalhamento Raman foram obtidos à temperatura ambiente (25 ± 1 °C) para os compostos precursores (ISO_{REC} e AML_{REC}), os co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3) e suas respectivas misturas físicas, esses espectros são apresentados separados por regiões de número de onda, para interpretação ser realizada melhor. Assim, a Figura II.30 apresenta a região espectral de 40 a 200 cm^{-1} . Na qual esta região apresenta os modos vibracionais, normalmente apresentados como modos de rede ou modos externos.

As bandas em 48, 59, 66, 76, 81, 91, 94, 123, 157 e 180 cm^{-1} do espectro da ISO_{REC} e as bandas 58, 67, 100, 106, 126 e 146 cm^{-1} do espectro do AML_{REC} estão relacionados aos seus modos de rede. A análise do espectro da mistura física entre a ISO e AML evidenciou a presença de bandas próximas de 59, 67, 99, 108 e 127 cm^{-1} próximos aos números de onda relacionados às bandas dos constituintes separadamente, com predominância para o espectro do AML, visto que este material estava em excesso, confirmando apenas o somatório dos modos vibracionais dos compostos de partida.

Os espectros obtidos para os co-amorfos nesta região apresentam diferenças significantes quando comparados aos compostos precursores. A partir dela, observa-se ausência das bandas dos modos de rede, pois este material não possui estrutura cristalina definida ao longo alcance, tratando-se de um material amorfo assim como evidenciado por DRXP. Entretanto é possível identificar uma banda em 61 cm^{-1} de baixa intensidade, possivelmente atribuída a uma pequena contribuição do modo vibracional pertencente ao fármaco. Tal banda ocorre possivelmente devido a interação do fármaco e coformador, na qual este modo vibracional do fármaco possa ter se deslocado e deformado para uma

região diferente, como pode ser observado no espectro dos co-amorfos analisados a ocorrência de uma vibração de baixa energia em um número de onda baixo.

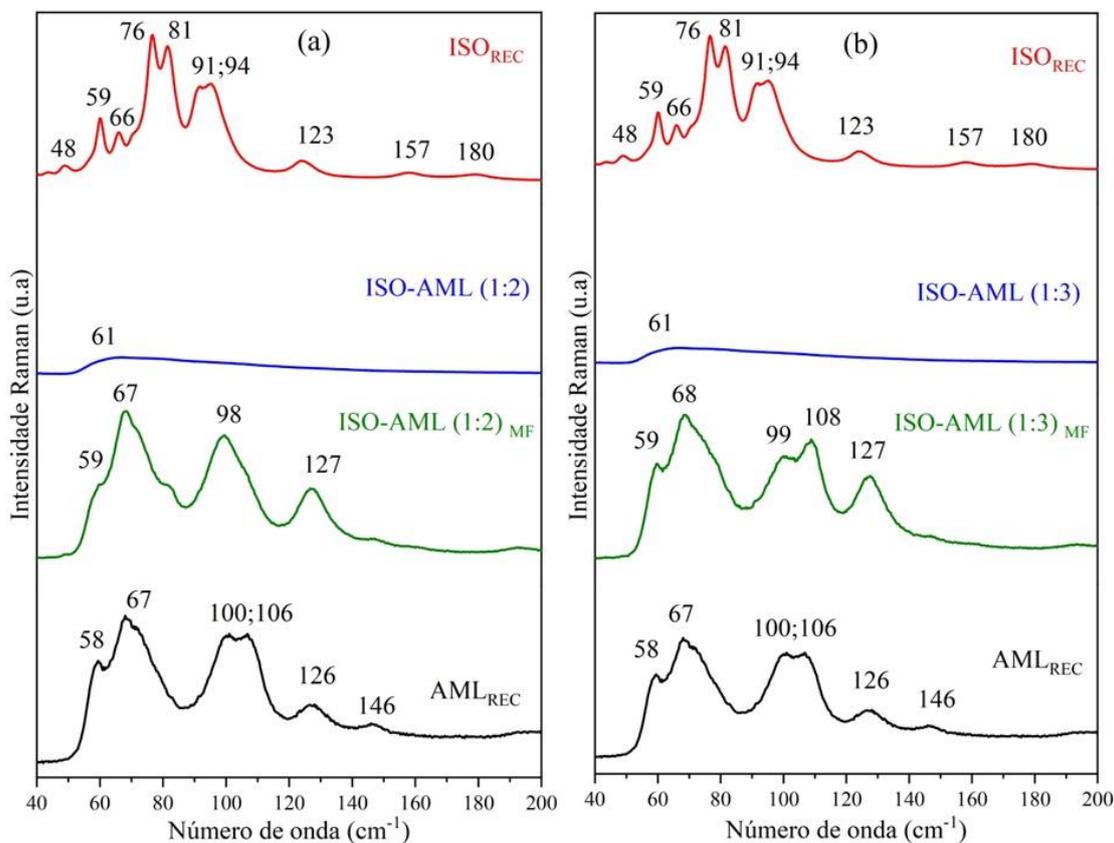


Figura II.30 – Espectros Raman obtidos para (a) ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2)_{MF} e AML_{REC} (b) ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3)_{MF} e AML_{REC}. Para a região compreendida entre 40 a 200 cm^{-1} .

Diante disso, o espectro Raman destes materiais pode-se destacar a formação de novos co-amorfos, com uma configuração diferente dos compostos precursores e mistura física, sendo esta interação ocorrendo por ligações de hidrogênio como foi possível identificar por meio dos espectros de FT-IR.

A Figura II.31 apresenta os espectros Raman dos compostos de partida (ISO_{REC} e AML_{REC}) os co-amorfos ISO-AML (1-2) e (1-3) e suas respectivas misturas físicas, compreendendo a região com número de onda de 200 a 1800 cm^{-1} . Mediante o espectro da ISO_{REC} verificou-se a ocorrência das bandas características para esse tuberculostático. As principais atribuições dos modos vibracionais para este fármaco foram identificadas

com base nos trabalhos realizados por Ribeiro-Claro et al (2018) [32], Diniz et al (2018) [33], Freitas et al (2011) [34], Akyuz e Akyuz (2008) [35].

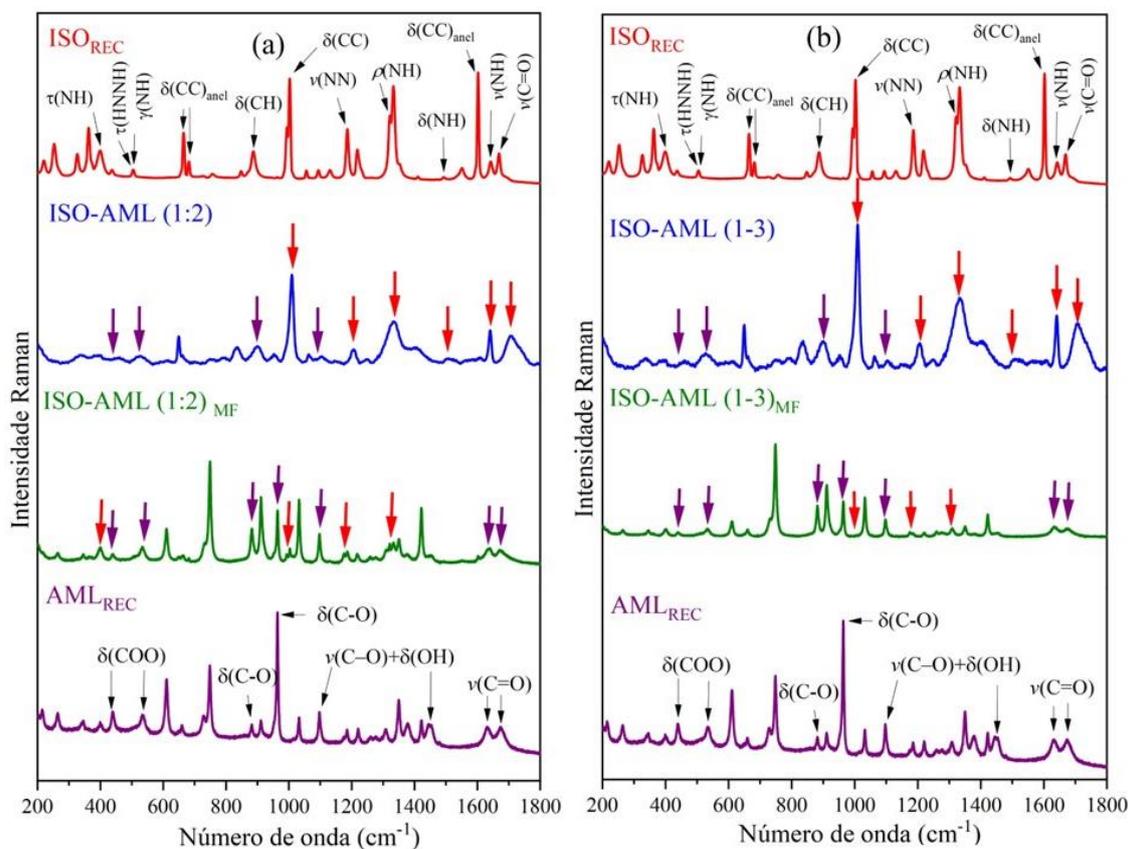


Figura II.31 – Espectros Raman obtidos para (a) ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:2), a mistura física ISO-AML (1:2)_{MF} e AML_{REC} (b) ISO_{REC}, co-amorfos ISO-AML (1:3), a mistura física ISO-AML (1:3)_{MF} e AML_{REC}. Para a região compreendida entre 200 a 1800 cm⁻¹.

Desse modo, a banda em 399,7 cm⁻¹ está relacionada a deformação angular do grupamento τ(NH). Deformações simétricas no plano e assimétrica fora do plano são registradas em 503,8 cm⁻¹ para os grupamentos γ(NH) e τ(HNNH) respectivamente. São observadas deformações nos anéis aromáticos da ISO em 666,2; 683,3 e 1602,4 cm⁻¹, assim como deformação do grupamento δ(CH) em 888,0 cm⁻¹. Foram registradas deformações também para os grupamentos δ(CC) e δ(NH) em 1001,8 e 1492,2 cm⁻¹ respectivamente. Vibrações de estiramentos foram observadas para os grupos ν(NN), ν(NH) e ν(C=O) em 1185,8; 1643,8 e 1669,0 cm⁻¹ respectivamente e a deformação do grupo ρ(NH) em 1321,7 cm⁻¹.

Para o espectro Raman do AML constatou-se deformações acopladas ao grupo $\delta(\text{COO})$ em 440,2 e 534,5 cm^{-1} , assim como deformações do grupo $\delta(\text{C-O})$ em 883 e 963,1 cm^{-1} . Em 1096,3 e 1451,3 cm^{-1} foram observados estiramentos e deformações dos grupamentos $\nu(\text{C-O}) + \delta(\text{OH})$. E por fim vibrações de estiramento para o grupamento $\nu(\text{C=O})$ foram apresentadas em 1630,3 e 1671,7 cm^{-1} para o coformador. Essas vibrações e estiramentos foram estudados por Baranska et al (2003) [36] e Fernandes et al (2019) [37]. Tais modos vibracionais para estes materiais se encontram registrados na Tabela II.5.

Nos espectros Raman dos co-amorfos obtidos neste estudo foram observadas algumas alterações, como a vibração em baixas intensidades, deslocamentos de bandas e alargamentos de bandas quando comparados aos compostos de partida. Nestes espectros é possível identificar que a banda de deformação do grupamento $\tau(\text{NH})$ registrado por volta de 393,0 cm^{-1} na ISO, vibra em uma menor intensidade nos co-amorfos, além disso, deformações referentes ao grupo $\delta(\text{COO})$ em 440,2 e 534,5 cm^{-1} presentes no AML são observadas alargadas e com menor intensidade. Deformações referentes ao grupo $\tau(\text{HNNH}) \gamma(\text{NH})$ em 503,8 cm^{-1} não são observadas vibrando em menor intensidade nos co-amorfos.

Para os co-amorfos em torno de 898,8 e 951,4 cm^{-1} é observado um alargamento da banda de deformação referente ao grupamento $\delta(\text{C-O})$ presente no AML e vibrações em menores intensidades. Os grupamentos $\nu(\text{C-O}) + \delta(\text{OH})$ presentes no AML por volta de 1096,3 e 1451,3 cm^{-1} são observados vibrando em uma baixa intensidade quando comparado ao coformador. A vibração de estiramento referente ao grupamento $\nu(\text{NN})$ é possível observar um deslocamento e alargamento dessa banda em 1330,4 cm^{-1} . Em 1492,2 cm^{-1} é registrado deformação do grupamento $\delta(\text{NH})$ referente a ISO e nos co-amorfos não é possível observar essa vibração em baixa intensidade.

Nos co-amorfos é identificado uma banda de estiramento referente ao grupamento $\nu(\text{NH})$ da ISO vibrando em intensidade maior que este fármaco em 1641,1 cm^{-1} , sendo observado também nessa faixa de número de onda o estiramento do grupo $\nu(\text{C=O})$ presente no AML. Por fim, os estiramentos do grupamento $\nu(\text{C=O})$ presentes na ISO e AML em torno de 1705,5 cm^{-1} é possível identificar alargamento e vibrações em intensidades maiores nos co-amorfos comparando aos compostos de partida. Portanto, nos espectros de Raman, assim como no de FT-IR foi possível confirmar a interação intermolecular da ISO com o AML por meio dos grupamentos carboxílicos e hidroxílico do AML com os grupamentos amina e do anel aromático piridina da ISO.

Para as misturas físicas, o espectro Raman é possível observar a equivalência com os compostos de partida (ISO_{REC} e AML_{REC}), com predominância para as bandas referentes ao AML, visto que o mesmo se encontra em excesso. Em virtude disso, é possível concluir que nas condições experimentais a mistura física não forma uma nova fase ou dispersão sólida.

Tabela II.5 – Frequências vibracionais Raman (cm⁻¹) da ISO_{REC}, dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3), suas respectivas misturas físicas e AML_{REC} para a região compreendida entre 200 a 1800 cm⁻¹.

Atribuições	Número de onda (cm ⁻¹)					AML _{REC}
	ISO _{REC}	ISO-AML (1:2)	ISO-AML (1:2) _{MF}	ISO-AML (1:3)	ISO-AML (1:3) _{MF}	
τ(NH)	399,7	393,0	399,7	393,0	397,1	-
δ(COO)	-	442,1 e 524,7	439,5 e 534,2	438,1 e 528,2	438,1 e 535,7	440,2 e 534,5
τ(HNNH) γ (NH)	503,8	-	-	-	-	-
δ(CC)anel	666,2 e 683,3	646,4 e 683,3	664, 8 e 681,9	651,7 e 665, 5	662,8 e 683,8	-
δ(CH)	888,0	898,8	882,1	897,4	882,2	-
δ(C-O)	-	898,8 e 951,4	881,7 e 963,1	897,8 e 951,3	882,5 e 964,7	883 e 963,1
δ(CC)	1001,8	1007,7	1001,8	1008,0	1002,2	-
ν(C-O)+ δ(OH)	-	1103,0	1097,6 e 1451,3	1101,6	1095,8 e 1455,7	1096,3 e 1451,3
ν(NN)	1185,8	1203,4	1180,0	1206,4	1179,7	-
ρ(NH)	1321,7	1334,7	1323,0	1330,4	1309,0	-
δ(NH)	1492,2	1503,9	1492,2	1500,7	1494,9	-
δ(CC)anel	1602,4	1602,4	1602,4	1603,3	1601,5	-
ν(C=O)	-	1641,1	1630,3 e 1671,7	1642,5	1631,4 e 1678,2	1630,3 e 1671,7
ν(NH)	1643,8	1641,1	1636,6	1642,5	1635,0	-
ν(C=O)	1669,0	1705,5	1671,7	1705,4	1672,4	-

A Figura II.32 apresenta os espectros Raman dos compostos de partida (ISO_{REC} e AML_{REC}) os co-amorfos ISO-AML (1-2) e (1-3) e suas respectivas misturas físicas, compreendendo a região com número de onda de 2800 a 3400 cm⁻¹.

Para o espectro do fármaco ISO, compreendendo a região de 2800 a 3400 cm⁻¹ foram observadas vibrações de estiramentos para o grupamento ν(CH) em 3027,2; 3054,0 e 3066,6 cm⁻¹. Em 3110,1 e 3305,2 cm⁻¹ foram registradas vibrações de estiramento para

o grupamento amina $\nu(\text{NH})$. Enquanto para o coformador AML, foram identificadas vibrações de estiramento simétrico e assimétrico em $2945,0$ e $2989,7$ cm^{-1} para os grupamentos $\nu_s(\text{CH})$ e $\nu_a(\text{CH})$ respectivamente.

Os espectros Raman para os co-amorfos (1:2) e (1:3) não foram observadas as bandas de estiramentos com baixa intensidade para o grupamento amina $\nu(\text{NH})$ por volta de $3305,2$ cm^{-1} como observado para a ISO, sugerindo a interação do fármaco com o coformador por meio deste grupamento, assim como foi observado na caracterização por FT-IR. Além disso, são observadas outras duas bandas de estiramento com média e alta intensidade nos co-amorfos, a primeira referente ao grupamento amina $\nu(\text{NH})$ em $3106,8$ cm^{-1} presente na ISO, sendo esta banda alargada nos co-amorfos e vibrando em um número de onda inferior ao fármaco, a segunda banda observada é condizente com o grupamento $\nu_a(\text{CH})$ por volta de $2988,6$ cm^{-1} referente ao AML.

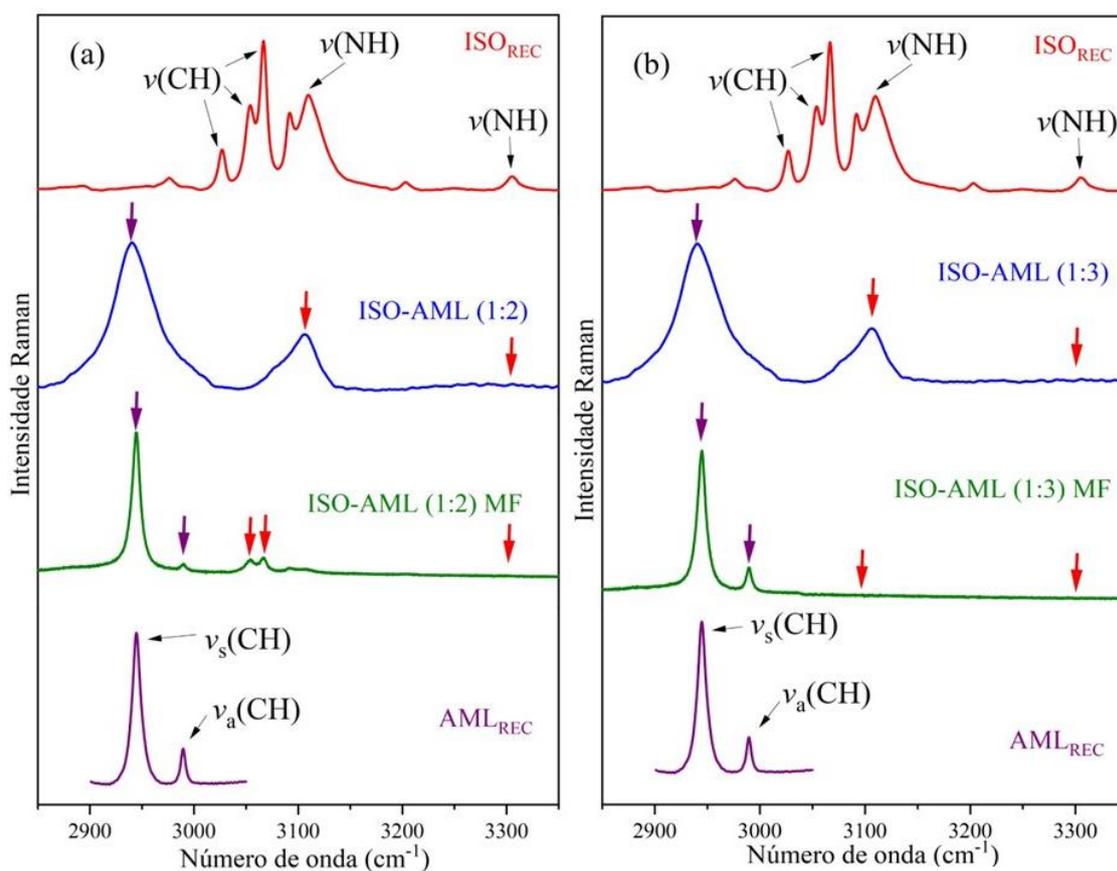


Figura II.32 – Espectros Raman obtidos para (a) ISO_{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:2) , a mistura física $\text{ISO-AML (1:2)}_{\text{MF}}$ e AML_{REC} (b) ISO_{REC} , co-amorfos ISO-AML (1:3) , a mistura física $\text{ISO-AML (1:3)}_{\text{MF}}$ e AML_{REC} . Para a região compreendida entre 2800 a 3400 cm^{-1} .

Para a mistura física (1:2), foi observada somente estiramentos $\nu(\text{CH})$ condizente com o espectro da ISO e estiramentos $\nu_s(\text{CH})$ e $\nu_a(\text{CH})$ referentes ao AML, já para a mistura física (1:3) são observados somente os estiramentos $\nu_s(\text{CH})$ e $\nu_{as}(\text{CH})$ referentes ao AML, devido o coformador está em excesso nessa razão molar. Os modos vibracionais para estes materiais nessa região se encontram registrados na Tabela II.6.

Tabela II.6 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da ISO_{REC}, dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3), suas respectivas misturas físicas e AML_{REC} para a região compreendida entre 2800 a 3400 cm^{-1} .

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})					AML _{REC}
	ISO _{REC}	ISO-AML (1:2)	ISO-AML (1:2) _{MF}	ISO-AML (1:3)	ISO-AML (1:3) _{MF}	
$\nu_s(\text{CH})$	-	2940,7	2944,0	2940,0	2945,1	2945,0
$\nu_a(\text{CH})$	-	-	2989,7	-	2988,6	2989,7
$\nu(\text{CH})$	3027,2; 3054,0 e 3066,6	-	3053,3 e 3066,6	-	-	-
$\nu(\text{NH})$	3110,1 e 3305,2	3106,8	-	3106,8	-	-

II. 3.6 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

Neste estudo foi investigado o comportamento térmico dos compostos de partida ISO e AML, para comparar com aqueles apresentados pelos co-amorfos obtidos neste trabalho. O comportamento térmico da ISO foi investigado por Diniz *et al* (2018)[20]. A Figura II.33 mostra as curvas de TG/DTG-DTA da ISO_{REC} apresentaram três eventos térmicos. A primeira etapa corresponde a fusão do fármaco com temperatura de início (T_{onset}) em 170,54°C, na qual ocorre perda de massa equivalente a 1,4% da massa total. O segundo evento observado corresponde a 68,9% de perda de massa relacionado com a decomposição do fármaco que acontece em duas etapas simultâneas, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 203,75°C. A terceira etapa de perda de massa com 14,5% é relacionada a decomposição simultânea do material com temperatura de início (T_{onset})

em 274,43°C, formando cerca de 15,2% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 5,13 mg.

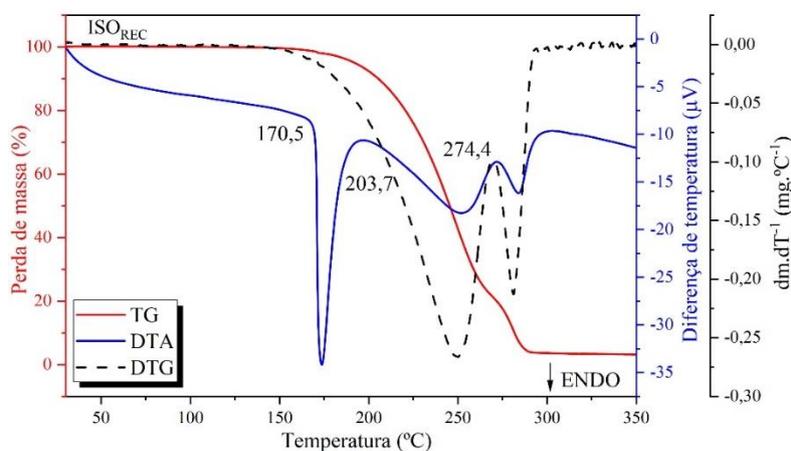


Figura II.33 – Curva de TG/DTG-DTA da isoniazida recristalizada (ISO_{REC}).

O comportamento térmico do AML foi investigado por Fernandes *et al* (2019)[37]. A Figura II.34 apresenta as curvas de TG/DTG-DTA do AML_{REC} na qual apresentaram três eventos térmicos. A primeira etapa corresponde a fusão do material com temperatura de início (T_{onset}) em 122,3°C, na qual ocorre perda de massa equivalente a 0,6% da massa total. O segundo evento observado corresponde a 63,5% de perda de massa relacionado com a decomposição do AML que acontece em duas etapas consecutivas, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 191,56°C. A terceira etapa de perda de massa com 16,1% é relacionada a decomposição simultânea do material com temperatura de início (T_{onset}) em 224,33°C, formando cerca de 19,8% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 6,08 mg.

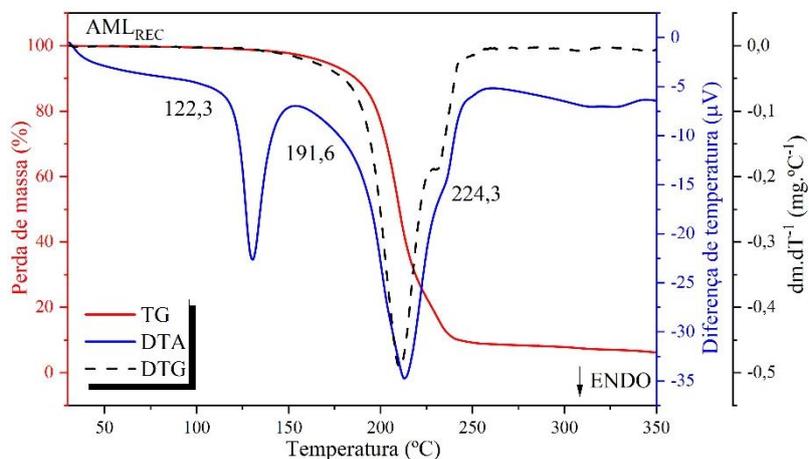


Figura II.34 – Curva de TG/DTG-DTA do ácido málico recristalizado (AML_{REC})

A Figura II.35 evidencia as curvas de TG/DTG-DTA do co-amorfo ISO-AML (1:2) apresentaram dois eventos térmicos. O primeiro evento observado corresponde a 19,3% de perda de massa relacionado com a decomposição do co-amorfo que acontece em duas etapas consecutivas, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 139,51°C. O segundo evento está relacionado com a perda de massa de 4,8% relacionada a decomposição simultânea do material com temperatura de início (T_{onset}) em 248,63°C, formando cerca de 75,9% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 10,87 mg.

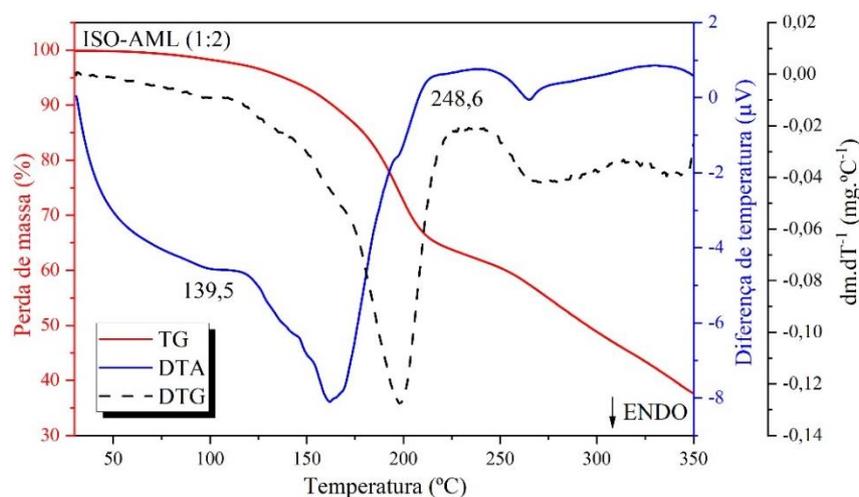


Figura II.35 – Curva de TG/DTG-DTA do co-amorfo ISO-AML (1:2).

A Figura II.36 evidencia as curvas de TG/DTG-DTA da mistura física ISO-AML (1:2)_{MF} apresentando três eventos térmicos. O primeiro evento observado corresponde a 0,8% de perda de massa relacionado com a fusão dos compostos de partida AML e ISO, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 91,94°C e 113,19°C respectivamente, tais eventos podem ser visualizados melhor na Figura II.36 (b) na qual foi realizada a primeira derivada da curva DTA para identificar melhor esses eventos. O segundo evento analisado corresponde a 15,7% de perda de massa e está relacionado com a decomposição desse material com temperatura de início (T_{onset}) em 141,81°C. O terceiro evento, está relacionado também com a decomposição do material, na qual ocorre 39,8% de perda de massa e com temperatura de início (T_{onset}) em 140,98°C formando cerca de 43,7% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 5,70 mg.

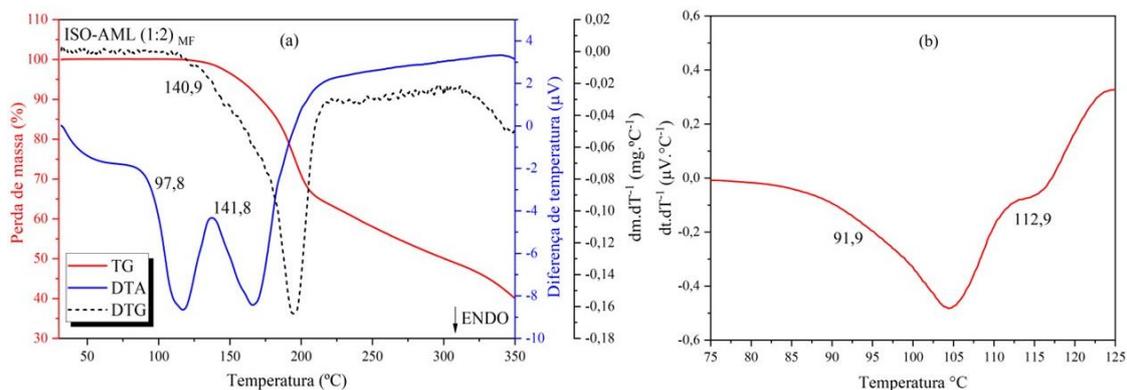


Figura II.36 – Curva de TG/DTG-DTA da mistura física (a) ISO-AML (1:2)_{MF} e (b) derivada da curva DTA.

A Figura II.37 mostra as curvas de TG/DTG-DTA do co-amorfo ISO-AML (1:3) apresentaram dois eventos térmicos. O primeiro evento observado corresponde a 16,3% de perda de massa relacionado com a decomposição do co-amorfo que acontece em duas etapas simultâneas, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 136,9°C. O segundo evento está relacionado com a perda de massa de 19,6% relacionada a decomposição simultânea do material com temperatura de início (T_{onset}) em 180,82°C, formando cerca de 64,1% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 4,21 mg.

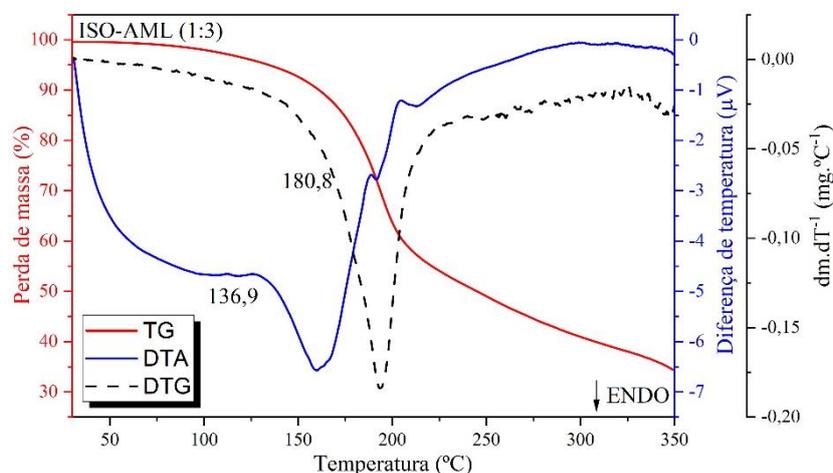


Figura II.37 – Curva de TG/DTG-DTA do co-amorfo ISO-AML (1:3)

A Figura II.38 evidencia as curvas de TG/DTG-DTA da mistura física ISO-AML (1:3)_{MF} apresentando três eventos térmicos. O primeiro evento observado corresponde a 0,8% de perda de massa relacionado com a fusão dos compostos de partida AML e ISO, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 90,63°C e 119,36°C respectivamente, tais

eventos podem ser visualizados melhor na Figura II.38 (b) na qual foi realizada a primeira derivada da curva DTA para identificar melhor esses eventos.. O segundo evento analisado corresponde a 14,6% de perda de massa e está relacionado com a decomposição desse material com temperatura de início (T_{onset}) em 143,38°C. O terceiro evento, está relacionado também com a decomposição do material, na qual ocorre 53,8% de perda de massa e com temperatura de início (T_{onset}) em 141,85°C formando cerca de 30,8% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 5,85 mg.

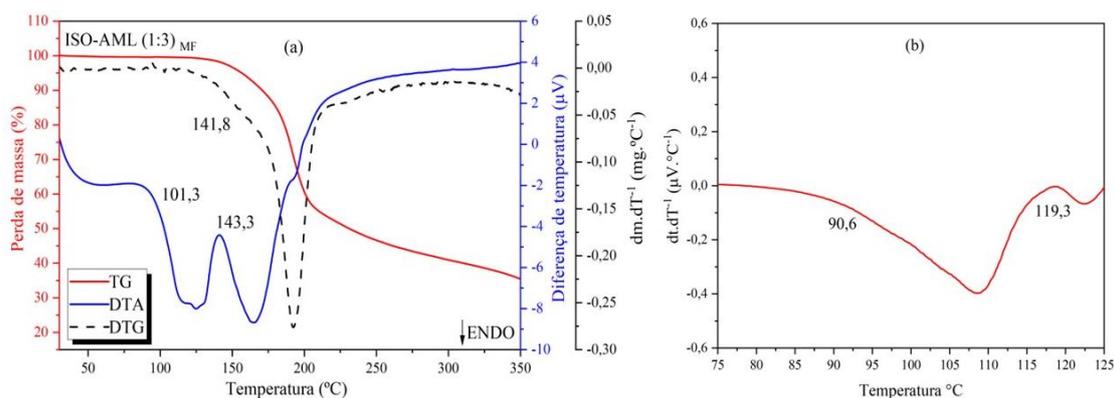


Figura II.38 – Curva de TG/DTG-DTA da mistura física (a) ISO-AML (1:3)_{MF} e (b) derivada da curva DTA.

Os principais parâmetros termodinâmicos relativos aos eventos observados nestas curvas de TG/DTG-DTA para os compostos de partida, os co-amorfos e misturas físicas estão apresentados na Tabela II.7. Nesta tabela, pode-se observar a ausência de eventos de fusão para os co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3), pois é uma característica típica de materiais amorfos, assim como a ausência de picos de difração, desta forma essas são as duas dispersões sólidas obtidas neste estudo. Enquanto as misturas físicas para essas razões estequiométricas são possíveis observar tais eventos de fusão relativos aos compostos de partida, logo não sendo tão interessante quanto os co-amorfos obtidos. Ademais, vale ressaltar, que a metodologia de ELS é fundamental para a obtenção dos co-amorfos, sendo que para as misturas físicas apenas o contato físico entre os materiais não é suficiente para a obtenção das DSFs. Corroborando com estes resultados térmicos, as técnicas de DRXP, FT-IR e Raman, permitiram observar a obtenção desses co-amorfos através de interações intermoleculares entre a ISO e AML.

Tabela II.7 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os compostos de partida ISO_{REC}, AML_{REC} e dos co-amorfos ISO-AML.

Amostra	Perda de massa	Faixa de temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T _{onset}	T _{pico}	T _{endset}	mg	%	
ISO _{REC}	Fusão (I)	170,54	173,88	182,85	5,06	1,4	15,2
	Decomposição (II)	203,75	252,02	268,09	1,59	68,9	
	Decomposição (III)	274,43	284,10	291,93	4,38	14,5	
ISO-AML (1:2)	Decomposição (I)	139,51	162,00	196,79	8,77	19,3	75,9
	Decomposição (II)	248,63	265,10	271,65	10,34	4,8	
ISO-AML (1:2) _{MF}	Fusão do AML (I)	91,94	105,59	112,46	5,65	0,8	43,7
	Fusão da ISO (I)	113,19	114,52	117,70			
	Decomposição (II)	141,81	166,13	187,56	4,80	15,7	
	Decomposição (III)	140,98	166,13	191,14	3,43	39,8	
ISO-AML (1:3)	Decomposição (I)	136,90	159,89	185,84	3,53	16,3	64,1
	Decomposição (II)	180,82	191,62	202,31	3,39	19,6	
ISO-AML (1:3) _{MF}	Fusão do AML (I)	90,63	109,18	118,69	5,78	0,8	30,8
	Fusão do ISO (I)	119,36	122,76	127,02			
	Decomposição (II)	143,38	165,29	183,90	4,98	14,6	
	Decomposição (III)	141,85	165,29	180,42	2,69	53,8	

AML _{REC}	Fusão (I)	122,13	130,31	140,39	6,05	0,6	19,8
	Decomposição (II)	191,56	213,12	224,90	2,22	63,5	
	Decomposição (III)	224,33	261,77	298,33	5,10	16,1	

II. 3.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A ISO foi submetida a caracterização térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura II.39 (A) ISO_{NREC} e (B) ISO_{REC} apresentam as curvas de DSC obtidas experimentalmente, onde são indicadas a temperatura (T_{onset}) do evento observado.

A curva DSC para a ISO_{NREC} apresentou um evento endotérmico com temperatura referente ao início do evento (T_{onset}) de 171,3 °C e para a ISO_{REC} apresentou também um evento endotérmico referente ao início do evento (T_{onset}) de 171,1 °C. Tais eventos correspondem à fusão deste composto sem qualquer transição de fase, indicativo de um produto de fase única [18].

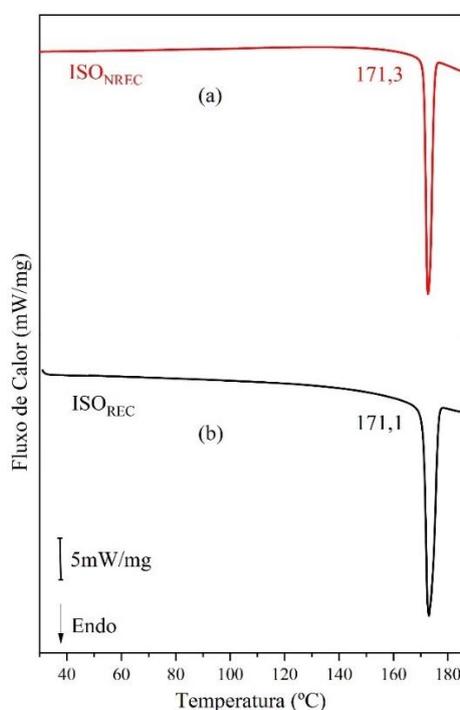


Figura II.39 – Curvas DSC (a) ISO_{NREC} (b) ISO_{REC}.

Na Tabela II.8. estão apresentados os eventos de fusão para a ISO, sendo destacado as temperaturas T_{Pico} e T_{Endset} , assim com a entalpia de fusão. Na qual, através destes dados pode-se observar que a temperaturas de fusão estão próximas para a ISO_{NREC} e ISO_{REC}.

Tabela II.8 – Eventos térmicos observados nas Curvas DSC (A) ISO_{NREC} e (B) ISO_{REC}.

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
ISO _{NREC}	Fusão	T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	-40,0
		171,3	172,7	174,9	
ISO _{REC}	Fusão	171,1	173,0	176,4	-93,8

O AML foi submetido a caracterização térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura II.40 (A) AML_{NREC} e (B) AML_{REC} apresentam as curvas de DSC obtidas experimentalmente, onde são indicadas a temperatura (T_{onset}) do evento observado. A curva DSC para o AML_{NREC} apresentou um evento endotérmico com temperatura referente ao (T_{onset}) de 130,0 °C e para o AML_{REC} apresentou também um evento endotérmico referente ao (T_{onset}) de 128,3 °C. Tais eventos correspondem à fusão deste material assim como relatado na literatura [38].

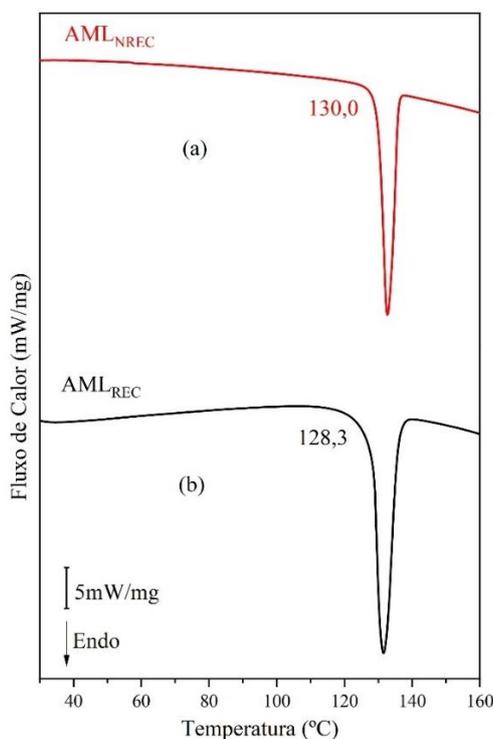


Figura II.40 – Curvas DSC (a) AML_{NREC} (b) AML_{REC}.

Na Tabela II.9 estão apresentados os eventos de fusão para a ISO, sendo destacado as temperaturas T_{Pico} e T_{Endset} , assim com a entalpia de fusão. Na qual, através destes dados pode-se observar que a temperaturas de fusão estão próximas para a AML_{NREC} e AML_{REC} .

Tabela II.9 – Eventos térmicos observados nas curvas DSC (A) AML_{NREC} e (B) AML_{REC} .

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH (kJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
AML_{NREC}	Fusão	130,02	132,60	135,88	-55,72
AML_{REC}	Fusão	128,31	131,60	135,72	-37,65

A Figura II.41 apresenta as curvas de DSC dos compostos de partida (ISO e AML) e das suas misturas binárias de ISO-AML nas razões molares de 3:1; 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3.

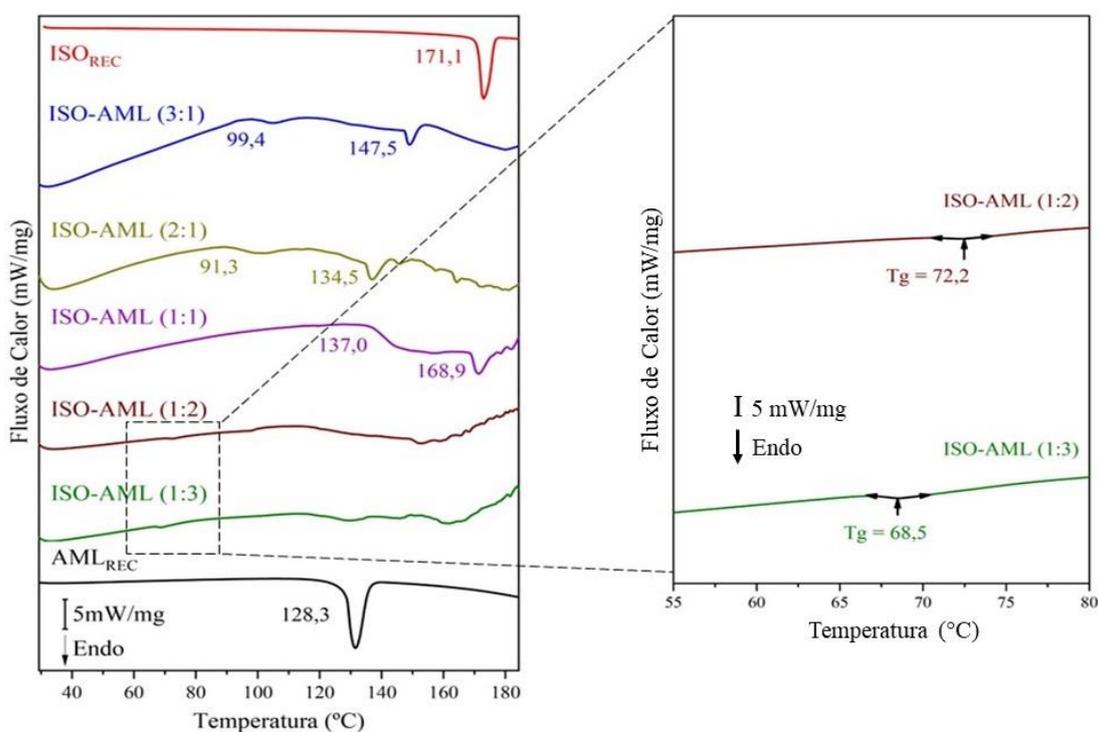


Figura II.41 – (a) Curvas de DSC da ISO, ISO-AML (3:1), ISO-AML (2:1), ISO-AML (1:1), ISO-AML (1:2), ISO-AML (1:3) e AML. (b) Curvas de DSC dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3), mostrando as T_g s destes materiais ocorridas em 72,2 e 68,5°C,

respectivamente. Estas T_gs foram obtidas usando o método da seleção tangente manual com o ponto médio do passo para meia altura.

Dessa forma, a curva de DSC para o ISO-AML (1:1) apresentou dois eventos endotérmicos. O primeiro evento equivale à fusão do AML em 157,0 °C (T_{Pico}) e o segundo ocorreu devido à fusão da ISO em 171,4 (T_{Pico}). A curva de DSC da ISO-AML (2:1) também apresentou eventos de fusão dos compostos de partida (ISO e AML) em 136,9 °C (T_{Pico}) e em 102,2 °C (T_{Pico}), respectivamente. Estes eventos endotérmicos de fusão também foram observados na curva de DSC do ISO-AML (3:1), onde o AML fundiu em 104,8 °C (T_{Pico}) e a ISO em 148,9 °C (T_{Pico}).

As curvas de DSC das misturas binárias ISO-AML nas razões molares de 1:2 e 1:3 apresentaram perfis típicos de materiais amorfos, evidenciando a ocorrência de interação intermolecular entre os compostos de partida e a formação de dispersões sólidas do tipo co-amorfo, como observado nos resultados de DRXP. Assim, nestas curvas foi possível observar a presença das temperaturas de transição vítrea (T_g) dos co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3) em 72,2 e 68,5 °C, respectivamente, bem como a ausência de eventos endotérmicos de fusão destes materiais.

A Tabela II.10 apresenta os parâmetros termodinâmicos dos principais eventos observados nestas curvas. As curvas de DSC das misturas binárias ISO-AML nas razões molares de 1:2 e 1:3 confirmaram a natureza amorfa destas misturas e a presença de materiais cristalinos nas demais razões molares investigadas, conforme mostrado nos resultados de DRXP.

Tabela II.10 – Eventos térmicos observados nas curvas de DSC dos compostos de partida e das razões molares investigadas.

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH (kJ/mol)
		T _{Onset}	T _{Pico}	T _{Endset}	
ISO _{REC}	1°.	171,16	173,04	176,42	-93,95
ISO-AML (3:1)	1°.	99,4	104,8	110,0	-1,36
	2°.	147,5	148,9	152,1	-2,32
ISO-AML (2:1)	1°.	91,30	102,24	106,79	-1,37
	2°.	134,58	136,95	141,76	-2,35

ISO-AML (1:1)	1°.	137,04	157,02	160,21	-5,49
	2°.	168,94	171,43	175,48	-3,13
AML_{REC}	1°.	128,31	131,60	135,72	-37,65

Os materiais co-amorfos são uma alternativa para materiais com natureza amorfa, aumentando assim a sua estabilidade, não prejudicando a solubilidade da mesma e quando comparados com as formas cristalinas apresentam maior hidrossolubilidade [5]. Materiais amorfos com T_g acima de 65,0 °C tendem a apresentar melhor estabilidade física e química, visto que exibem menor mobilidade molecular e fracas interações intermoleculares, o que favorece maior interação com moléculas de água aumentando dessa forma a solubilidade dos compostos de partida presentes no co-amorfo [39]. Sá *et al.*, (2022) [40] obtiveram um co-amorfo do antidiabético tolbutamida com o coformador trometamina na razão molar de (1:1). Neste material a solubilidade deste fármaco apresentou um aumento de 2,5 vezes quando comparada com a tolbutamida base cristalina. Dessa forma, os co-amorfos obtidos neste trabalho apresentaram T_g superiores a 65,0 °C, contribuindo para boa estabilidade destes materiais. Além disso, estas dispersões sólidas por apresentarem natureza amorfa irão favorecer o aumento da hidrossolubilidade do fármaco ISO e, conseqüentemente, o aumento da sua eficácia terapêutica.

4. CONCLUSÃO

As dispersões sólidas de fármacos têm sido uma alternativa para melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos, tendo como principais objetivos o aumento da hidrossolubilidade, da biodisponibilidade oral e da eficácia terapêutica. Neste estudo, foi possível obter e realizar a caracterização de duas novas dispersões sólidas de isoniazida, sendo estes co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3), utilizando o ácido málico como coformador através da metodologia de evaporação lenta de solvente.

Por meio do estudo DFT dos compostos de partida (ISO e AML) foi possível a obtenção dos vetores de momento dipolar, dos mapas de potencial eletrostática (MPE), das energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como o GHL e os índices de reatividade. Este estudo demonstrou que os grupamentos da piridina da ISO e os grupamentos carboxílicos do AML assim como o grupamento da hidroxila podem formar interações intermoleculares por meio de ligações de hidrogênio.

Os resultados obtidos por DRXP confirmaram a natureza amorfa desses novos materiais obtidos neste trabalho, confirmando a ausência de picos de difração e a presença de halos alargados. A estabilidade desses co-amorfos investigadas ao longo do tempo por DRXP, apresentou que o co-amorfo de ISO-AML (1:2) possui estabilidade de até 49 dias, já para o co-amorfo de ISO-AML (1:3) apresentou uma estabilidade maior de até 105 dias, sendo a mais interessante visto que apresentou uma estabilidade física superior.

As análises de FT-IR evidenciaram interações intermoleculares entre os compostos de partida ISO e AML, visto que os espectros dos co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3) apresentaram diferenças em relação aos compostos de partida. Nestes espectros foram evidenciadas interações dos grupos (OH) e (C=O) do AML com os grupos (NH₃) e do anel piridina da ISO, assim como os resultados de DRXP mostraram interações intermoleculares, resultando na obtenção de novas dispersões sólidas de fármacos.

Nos espectros de Raman, assim como no de FT-IR foi possível confirmar a interação por meio dos grupamentos carboxílicos e hidroxílico do AML, com os grupamentos amina e do anel aromático piridina da ISO, assim como foi possível observar nos estudos computacionais de DFT e na análise experimental de DRXP, comprovando a interação intermolecular entre ISO e AML.

Os resultados de TG/DTG-DTA dos co-amorfos mostraram que estes materiais apresentam estabilidade térmica em até 135°C. As curvas DTA e DSC destas dispersões sólidas não evidenciaram a ocorrência de eventos térmicos referentes à fusão,

confirmando a natureza amorfa destes materiais como observado na análise de DRXP. Nas curvas DSC ainda foram observados os eventos de Tg para estes co-amorfos ISO-AML (1:2) e (1:3) em 72,2 e 68,5 °C, respectivamente.

Assim, a realização deste estudo permitiu a obtenção de dois novos co-amorfos de ISO utilizando o AML como coformador nas razões molares de 1:2 e 1:3. Estes novos co-amorfos de ISO poderão ser utilizados para a produção de medicamentos mais eficazes para o tratamento da tuberculose. Estas dispersões sólidas, por apresentarem natureza amorfa, mostram-se promissores para o aumento da hidrossolubilidade da ISO, em relação a ISO base livre cristalina, contribuindo para maior biodisponibilidade deste fármaco, favorecendo o aumento da sua eficácia terapêutica e a redução dos seus efeitos colaterais e da taxa de abandono da terapia medicamentosa desta doença.

5. PESPECTIVAS FUTURAS

Para complementar os resultados deste trabalho, pretende-se realizar os seguintes procedimentos com os co-amorfos de ISO-AML (1:2) e (1:3) obtidos neste trabalho:

- Ensaio de solubilidade aquosa;
- Ensaio de perfil de dissolução *in vitro*;

REFERÊNCIAS

1. ALVES, L. D. S. *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.
2. MCNAMARA, D.P., *et al.* Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. *Pharmaceutical Research*, v. 23, n. 8, p. 1888-97, 2006. DOI: 10.1007/s11095-006-9032-3.
3. LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009. DOI: 10.2174/092986709787549299.
4. 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*, v. 10, n. 3, p. 1-26, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030098.
5. PAJULA, K. *et al.* Phase separation in coamorphous systems: in silico prediction and the experimental challenge of detection. *Molecular Pharmaceutics*, v. 11, n. 7, p. 2271-2279, 2014. DOI: 10.1021/mp400712m.
6. BECKER, C. *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 3, p. 522-531, 2007. DOI: 10.1002/jps.20765.
7. YADAV, B. *et al.* Hepatoprotective Cocrystals of Isoniazid: Synthesis, Solid State Characterization, and Hepatotoxicity Studies. *Crystal Growth & Design*. v. 19, n. 9, p. 5161-5172, 2019. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b00541.
8. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa, 2010. 2: p. 904.
9. BHAT, T.; SINGH, T.; VIJAYAN, M. Isonicotinic acid hydrazide—a reinvestigation. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, v. 30, n 12, p. 2921-2922, 1974.
10. ZHANG, K. *et al.* Discovery of new polymorphs of the tuberculosis drug isoniazid. *CrystEngComm*, v. 22, n. 16, p. 2705-2708, 2020. DOI: 10.1039/d0ce00440e.
11. MARQUES, C. *et al.* Full physicochemical characterization of malic acid: Emphasis in the potential as food ingredient and application in pectin gels. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 13, n. 12, p. 9118-9129, 2020. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.10.036.
12. DESHPANDE, S. *Handbook of food toxicology*. 1 ed. 2002: CRC Press.

13. TANAKA, R. *et al.* Injection-Molded Coamorphous Tablets: Analysis of Intermolecular Interaction and Crystallization Propensity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 110, n. 9 p. 3289-3297, 2021. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.05.020.
14. SHI, X. *et al.* Ibrutinib and carboxylic acid coamorphous system with increased solubility and dissolution: A potential interaction mechanism. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 59, p. 101875, 2020. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101875.
15. ZHANG, M. *et al.* Co-amorphous palbociclib–organic acid systems with increased dissolution rate, enhanced physical stability and equivalent biosafety. *RSC Advances*, v. 9, n. 7, p. 3946-3955, 2019. DOI: 10.1039/c8ra09710k.
16. WU, W. *et al.* Organic acids as co-formers for co-amorphous systems - Influence of variation in molar ratio on the physicochemical properties of the coamorphous systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 131, p. 25-32, 2018. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.07.016.
17. SINGH, S. *et al.* Supersolubilization and Amorphization of a Model Basic Drug, Haloperidol, by Interaction with Weak Acids. *Pharmaceutical Research*, v. 30, p. 1561–1573, 2013. DOI: 10.1007/s11095-013-0994-7.
18. SWAPNA, B; MADDILETI, D.; NANGIA, A. Cocrystals of the Tuberculosis Drug Isoniazid: Polymorphism, Isostructurality, and Stability. *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 11, p. 5991-6005, 2014. DOI: 10.1021/cg501182t.
19. AITIPAMULA, S. *et al.* Novel solid forms of the anti-tuberculosis drug, Isoniazid: ternary and polymorphic cocrystals. *CrystEngComm*, v. 15, n. 29, p. 5877–5887, 2013. DOI: 10.1039/C3CE40729B.
20. DINIZ, L.F. *et al.* Novel Isoniazid cocrystals with aromatic carboxylic acids: Crystal engineering, spectroscopy and thermochemical investigations. *Journal of Molecular Structure*, v. 1153, p. 58-68, 2018. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.09.115.
21. SARCEVICA, I. *et al.* Crystal and Molecular Structure and Stability of Isoniazid Cocrystals with Selected Carboxylic Acids. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 3, p. 1082-1090, 2013. DOI: 10.1021/cg301356h.
22. RUSSEL, J.B. *Química Geral*. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 2005: p. 822.
23. ATKINS, P.; JONES, L.; LAVERMAN, L. *Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. Bookman Editora, 2018.
24. BATISTA, V. H. S. C; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. D. Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
25. OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos.

- Química Nova*, v. 30, n. 4, p. 791-796, 2007. DOI: 10.1590/S0100-40422007000400007.
26. OLIVEIRA, B.G. A formação de ligações de hidrogênio $\pi\cdots\text{H}$, $\text{F}\cdots\text{H}$ e $\text{C}\cdots\text{H}$ nos complexos $\text{C}_2\text{H}_2\cdots(\text{HF})$, $\text{C}_2\text{H}_2\cdots 2(\text{HF})$ e $\text{C}_2\text{H}_2\cdots 3(\text{HF})$. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 320-327, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160021.
 27. DA SILVA, L.P., *et al.* Estudo DFT do alcaloide dicentrina: gap, homo, lumo, mesp e mulliken. 2017. Encontro Internacional de Jovens Investigadores JOIN. Universidade Federal do Ceará.
 28. DA SILVA, F. M.; PAES, L.W.C. Estudo teórico da eficiência de inibidores orgânicos de corrosão derivados do benzimidazol. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation*, v. 1, n. 1, 2018. DOI: 10.30609/JETI.2018-1.5270.
 29. AN DER SLUIS, P.; KROON, J. The Structure of (\pm)-malic acid, (\pm)- $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 41, n. 6, p. 956-959, 1985. DOI: 10.1107/S0108270185006163
 30. DENGALÉ, S.J., *et al.* Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced drug delivery reviews*, v. 100, p. 116-125, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.009.
 31. CURTIN, V., *et al.* Investigation of the capacity of low glass transition temperature excipients to minimize amorphization of sulfadimidine on comilling. *Molecular Pharmaceutics*, v. 10, n. 1, p. 386-96. 2013. DOI: 10.1021/mp300529a.
 32. RIBEIRO-CLARO, P.J.A. *et al.* Understanding the vibrational spectra of crystalline isoniazid: Raman, IR and INS spectroscopy and solid-state DFT study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 204, p. 452-459, 2018. DOI: 10.1016/j.saa.2018.06.073.
 33. DINIZ, L.F. *et al.* Modulating the water solubility and thermal stability of the anti-tuberculosis drug Isoniazid via multicomponent crystal formation. *Journal of Molecular Structure*, v. 1171, p. 223-232, 2018. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.05.093.
 34. FREITAS, M.C.R. *et al.* Synthesis and structural characterization of a zinc(II) complex of the mycobactericidal drug isoniazid – Toxicity against *Artemia salina*. *Polyhedron*, v. 30, n. 1, p. 1922-1926, 2011. DOI: 10.1016/j.poly.2011.04.027.
 35. AKYUZ, S.; AKYUZ, T. FT-IR and FT-Raman spectroscopic studies of adsorption of isoniazid by montmorillonite and saponite. *Vibrational Spectroscopy*, v. 48, n.2, p. 229-232, 2008. DOI: 10.1016/j.vibspec.2008.02.019.
 36. BARANSKA, H. *et al.* Vibrational spectra of racemic and enantiomeric malic acids. *Journal of Raman Spectroscopy*, v. 34, n. 1, p. 68-76, 2003. DOI: 10.1002/jrs.953.

37. FERNANDES, R.P., *et al.* Mechanochemical synthesis, characterization, and thermal behavior of meloxicam cocrystals with salicylic acid, fumaric acid, and malic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 138, n. 1, p. 765-777, 2019. DOI: 10.1007/s10973-019-08118-7.
38. ISAKOV, A.I. *et al.* Effect of crystallization conditions on polymorphic diversity of malic acid RS — Racemate. *Transactions of Tianjin University*, v. 19, n. 2, p. 86-91, 2013. DOI: 10.1007/s12209-013-1820-3.
39. BAIRD, J.A.; VAN EERDENBRUGH, B.; TAYLOR, L.S. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, n. 9, p. 3787-3806, 2010. DOI: 10.1002/jps.22197.
40. SÁ, M., *et al.* Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 615, p. 121500, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500.

CAPÍTULO III

CAPÍTULO III

Obtenção e caracterização de uma nova mistura eutética dos fármacos Nimesulida e Isoniazida

Resumo

A Nimesulida (NIM) é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), pertencente a Classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), com baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. A Isoniazida (ISO) é um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose. Ela pertence à Classe III do SCB, com boa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade membranar. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) tem sido uma estratégia para melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos, tal como a hidrossolubilidade. Este estudo objetivou a obtenção e a caracterização de novas DSFs de ISO a partir da interação com a nimesulida (NIM), por meio da evaporação lenta do solvente (ELS). Primeiramente, foi realizada a modelagem molecular dos compostos de partida NIM e ISO para estudar as possíveis interações NIM-ISO, por meio da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) fazendo uso do funcional ω B97X-D, o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), o método de solvatação contínua IEFPCM utilizando o metanol. Posteriormente, a DSF de NIM-ISO foi obtida por ELS, utilizando o metanol como solvente. Em seguida, as amostras foram caracterizadas por difração de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); espectroscopia Raman (ER); termogravimetria, termogravimetria derivativa, análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados da modelagem molecular para os compostos de partida permitiram determinar o momento de dipolo, as energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como os índices de reatividade e o mapa de potencial eletrostático (MPE) em cada caso, apresentando sítios de interação do grupamento nitro da NIM com o grupamento piridina da ISO. Os resultados espectroscópicos obtidos por DRXP, por FT-IR e por Raman das misturas binárias NIM-ISO investigadas não evidenciaram a ocorrência de interações intermoleculares entre esses compostos. Entretanto, as curvas de DTA e de DSC da mistura binária de NIM-ISO (1:2) apresentaram um único evento de fusão em torno de 132,0 °C (T_{onset}), indicando a ocorrência de interação física entre estes compostos e a formação de dispersão sólida do tipo eutético. Através das curvas DSC, com a entalpia e fusão das misturas binárias foram obtidos os diagramas de fase binário e triângulo de *Tamman*, confirmando a obtenção de material eutético para a razão molar de NIM-ISO (1:2), apresentando um único evento de fusão. As curvas TG-DTG deste material mostrou que ele se apresentou estável até 184,0 °C. A DSF de NIM-ISO obtida neste estudo é muito promissora para a produção de medicamentos mais eficazes no tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Nimesulida, Isoniazida, Dispersões sólidas, Eutéticos, Solubilidade aquosa.

Abstract

Nimesulide (NIM) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), belonging to Class II of the biopharmaceutical classification system (BCS), with low aqueous solubility and high membrane permeability. Isoniazid (ISO) is a drug used in the treatment of tuberculosis. It belongs to Class III of the SCB, with good water solubility and low membrane permeability. Obtaining solid drug dispersions (SDDs) has been a strategy to improve the physicochemical properties of drugs, such as water solubility. This study aimed to obtain and characterize new SDDs of ISO from the interaction with nimesulide (NIM), through slow solvent evaporation (SSE). First, molecular modeling of the NIM and ISO starting compounds was carried out to study the possible NIM-ISO interactions, using the Density Functional Theory (DFT), with the functional ω B97X-D, the basis set of 6-311++G(d,p), and the continuous solvation method IEFPCM using methanol. Subsequently, the SDD of NIM-ISO was obtained by ELS, using methanol as solvent. Then, the samples were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD); Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR); Raman spectroscopy (ER); thermogravimetry, derivative thermogravimetry, simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The results of the molecular modeling for the starting compounds allowed the determination of the dipole moment, the energies of the HOMO and LUMO orbitals, as well as the reactivity indices and the electrostatic potential map (EPM) in each case, showing interaction sites of the group nitro from NIM with the pyridine group from ISO. The spectroscopic results obtained by PXRD, by FT-IR and by Raman of the NIM-ISO binary mixtures investigated did not show the occurrence of intermolecular interactions between these compounds. However, the DTA and DSC curves of the NIM-ISO binary mixture (1:2) showed a single melting event around 132.0 °C (Tonset), indicating the occurrence of physical interaction between these compounds and the formation of solid dispersion of the eutectic type. Through the DSC curves, with the enthalpy and melting of the binary mixtures, the binary phase diagrams and Tamman's triangle were obtained, confirming the obtaining of eutectic material for the molar ratio of NIM-ISO (1:2), presenting a single event of Fusion. The TG-DTG curves of this material showed that it was stable up to 184.0 °C. The NIM-ISO DSF obtained in this study is very promising for the production of more effective drugs in the treatment of tuberculosis.

Keywords: Nimesulide, Isoniazid, Solid dispersions, Eutectics, Aqueous solubility.

III. 1. INTRODUÇÃO

A solubilidade aquosa de um fármaco é primordial para se obter uma resposta clínica e absorção para o tratamento medicamentoso de um paciente [1]. Os fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa vão ser pouco absorvidos quanto a aqueles que possuem alta solubilidade em água [2]. Diante disso, surgem algumas técnicas para melhorar o incremento da solubilidade desses fármacos, independentemente de sua estrutura química e dimensão molecular espacial [3].

O emprego de Dispersões Sólidas de Fármacos (DSFs) tornou-se uma das mais ativas áreas de pesquisas no campo farmacêutico. Essa técnica produz uma significativa redução no tamanho da partícula do fármaco, com um aumento da uniformidade e superfície de contato, propiciando dissolução e absorção mais rápidas [4]. As DSFs cristalinas do tipo misturas eutéticas são exemplos de sistemas em que o ponto de fusão é inferior aos dos compostos de partida individuais, a partir disso, surgem preparações destas utilizando fármacos ou coformadores hidrofílicos, com o objetivo de melhorar a solubilidade e a dissolução de drogas pouco hidrossolúveis [5].

As DSFs eutéticas, são misturas homogêneas formadas por dois ou mais constituintes em razões molares específicas, sua formação ocorre com a presença de um coformador ou fármaco altamente solúvel em água e o outro material um fármaco pouco hidrossolúvel. Essa dispersão sólida apresenta como principal vantagem o aumento da solubilidade, da taxa de dissolução e estabilidade química, quando comparada aos compostos de partida individuais [6, 7].

A Nimesulida (NIM) é um fármaco anti-inflamatório não esteroideal (AINE) com atividade analgésica e antipirética, pertence à Classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), possuindo baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar [8]. A NIM apresenta polimorfismo que é a capacidade do material existir em diferentes formas polimórficas, sendo elas Forma I com temperatura de fusão em 147 °C e a Forma II com fusão em 142 °C. Esse fármaco possui um caráter fracamente ácido com o pK_a variando entre 6,4-6,8 [9, 10].

O fármaco utilizado no tratamento medicamentoso da tuberculose, Isoniazida (ISO) pertence a classe III do SCB possuindo boa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade membranar [11, 12]. Recentemente para este fármaco foram identificados polimorfismos, sendo nomeadas como Forma I, II e III, sendo que as Formas II e III apresentam comportamento metaestável, na qual se transforma em Forma I na

temperatura ambiente, logo, está apresenta maior estabilidade que as outras formas e utilizada comercialmente. A ISO funde em 171 °C, apresenta valores de pK_{a1} de 1,4-2,2 e pK_{a2} de 3,5-3,9 [13-15]. Diversos estudos foram realizados relatando a obtenção de cocristais de ISO com o ácido vanílico [16], ácido fumárico [17], ácido p-aminobenzóico [18] e ácido sebácico [19].

Estudos foram relatados visando a obtenção e caracterização de DSFs de NIM e de ISO, entretanto não foram relatados estudos envolvendo a interação destes dois fármacos. Neste estudo, foram obtidos e caracterizados por técnicas espectroscópicas e térmicas, novos sistemas de mistura eutética formado entre NIM e ISO através do método de evaporação lenta do solvente (ELS), com o objetivo de aumentar a solubilidade de ambos os fármacos.

III. 2. MATERIAIS E MÉTODOS

III. 2.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e NIM)

O estudo da modelagem Molecular dos compostos de partida, foi realizado de acordo com o item 2.1 referente ao Capítulo II.

III. 2.2 Obtenção das misturas binárias de NIM-ISO

Para a obtenção das misturas binárias de NIM-ISO foram pesadas as massas para a ISO e NIM, descritas na Tabela III.11, em seguida, foram dissolvidas em 25,00 mL de metanol (MeOH) em um béquer de 50,00 mL. Posteriormente, a solução foi coberta com filme PVC transparente onde foram feitos pequenos furos aleatórios. A solução resultante foi colocada em repouso na estufa microbiológica a $35,0 \pm 1,0$ °C até a evaporação completa (5 dias). A seguir o material obtido foi seco em uma estufa de circulação forçada de ar a $50 \pm 1,0$ °C durante 2 horas e devidamente armazenado. Os materiais obtidos foram caracterizados posteriormente.

Tabela III.11 – Proporções molares e respectivas massas, de fármaco e coformador, utilizados na obtenção de uma nova dispersão sólida.

Proporções molar	ISO (mg)	NIM (mg)
5:1	278,692	125,307
4:1	258,636	145,363
3:1	230,938	173,061
2:1	190,200	213,799
1:1	124,378	279,621
1:2	73,504	330,495
1:3	52,166	351,833
1:4	40,430	363,569
1:5	33,004	370,995

III. 2.3 Caracterização das misturas binárias NIM-ISO

III. 2.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

As análises de DRX dos compostos de partida (ISO e NIM) e da DSF NIM-ISO foram realizadas assim como no item 2.3.1 no Capítulo II, seguindo os mesmos parâmetros estabelecidos nesse item.

III. 2.3.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

As análises FT-IR dos compostos de partida (ISO e NIM), do eutético NIM-ISO (1:2) e sua mistura física foram realizadas assim como no item 2.3.2 no Capítulo II, seguindo os mesmos parâmetros estabelecidos nesse item.

III. 2.3.3 Espectroscopia Raman (ER)

As análises de Raman dos compostos de partida (ISO e NIM), do eutético NIM-ISO (1:2) e sua mistura física foram realizadas assim como no item 2.3.3 no Capítulo II, seguindo os mesmos parâmetros estabelecidos nesse item.

III. 2.3.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas simultaneamente, assim como descrito no item 2.3.4 do Capítulo II utilizando os mesmos parâmetros.

III. 2.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC das amostras foram obtidas utilizando os mesmos parâmetros descritos no item 2.3.5 do Capítulo II.

III. 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

III. 3.1 Modelagem Molecular dos compostos de partida (ISO e NIM)

Propriedades eletrônicas dos compostos de partida ISO e NIM foram calculadas a partir da geometria otimizada em cada caso. A Figura III.42 mostra as geometrias otimizadas com os vetores de momento de dipolo da ISO e NIM. Essas estruturas foram obtidas a partir dos cálculos realizados com o uso do método ω B97X-D/6-311++G(d,p), o método de solvatação contínua IEFPCM utilizando MeOH e otimização completa, no estado fundamental, com carga e multiplicidade de spin 0 e 1 respectivamente. O vetor de momento de dipolo está direcionado para a região com maior densidade eletrônica, em cada caso.

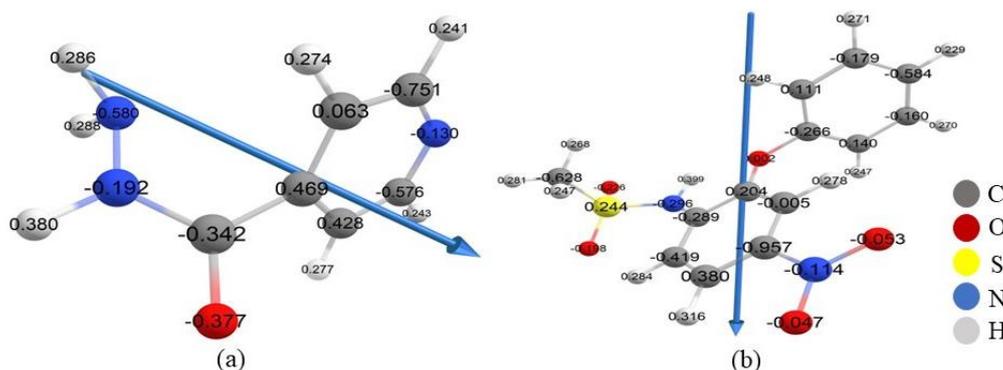


Figura III.42 – Geometria otimizada de (a) ISO e (b) NIM mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo e cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken), utilizando o método ω B97X-D/6-311++g(d,p) no solvente MeOH.

NIM apresenta valor do momento de dipolo de 5.89 D (Debye). A polaridade da molécula é um aspecto importante, quando o momento de dipolo é igual a zero trata-se de uma molécula apolar, entretanto, quando for diferente de zero trata-se de uma molécula polar, em virtude disso, a estrutura da NIM trata-se de um composto polar [20, 21]. Vale ressaltar ainda que o vetor momento dipolo para a molécula da NIM se encontra direcionado para o grupamento nitro.

Os cálculos dos níveis de energia dos orbitais permitiram quantificar o valor das energias de HOMO e LUMO. A distribuição espacial de cada um dos orbitais LUMO e HOMO está representada na Figura III.43. O HOMO está relacionado à propensão da

molécula interagir com receptores de elétrons e o LUMO com doadores de elétrons. A energia de HOMO é de -8,81 eV, o LUMO de -1,12 eV e o GHL de 7,69 eV para a NIM.

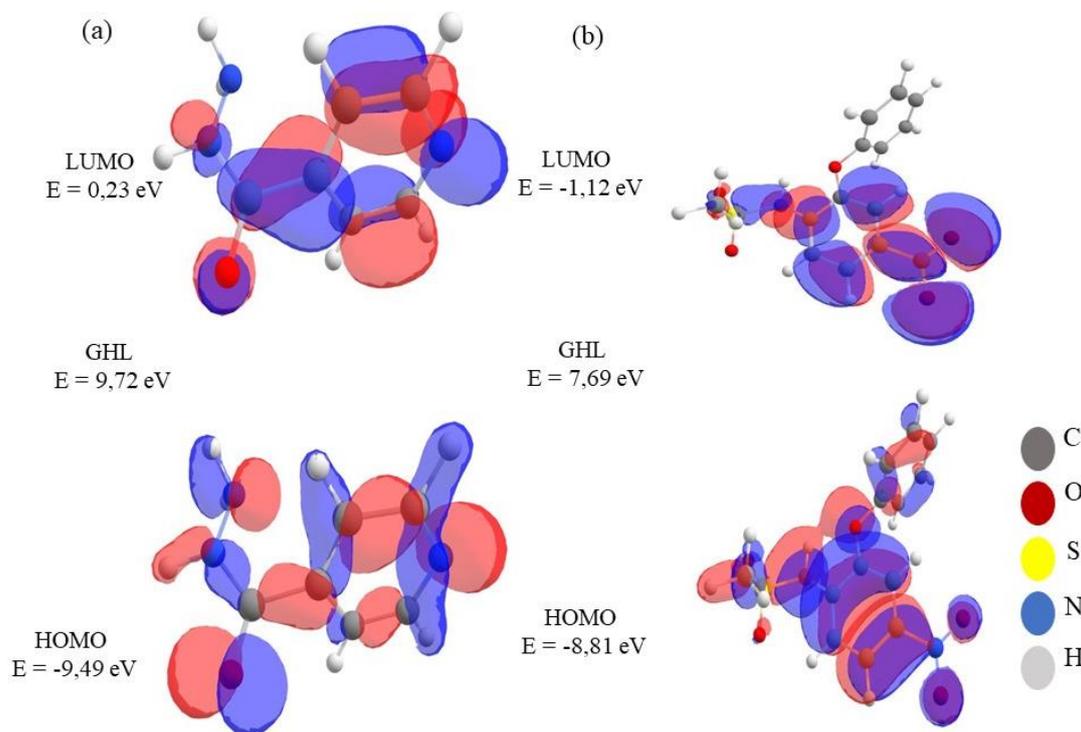


Figura III.43 – Orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) NIM.

Com a obtenção das energias dos orbitais HOMO (energia de ionização) e LUMO (afinidade eletrônica) pode ser obtida várias propriedades dos composto de partida (NIM) como os índices de reatividade [22]. Na Tabela III.12 estão reunidos os valores dos índices de reatividade calculados para o composto de partida (NIM). A eletronegatividade de um elemento ligado ao hidrogênio é utilizada para explicar a tendência dessas moléculas formarem ligações de hidrogênio [23].

Tabela III.12 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida ISO e NIM.

Composto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GHL (eV)	η (eV)	μ (eV)	S (eV ⁻¹)	ω (eV)	χ (eV)
NIM	-8,81	-1,12	7,69	3,84	-4,96	0,26	3,20	4,96

HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = Orbital molecular desocupado de mais baixa energia; $GHL = (LUMO - HOMO)$; η = dureza; μ = potencial químico; S = maciez; ω = índice de eletrofilicidade; χ = Índice de eletronegatividade.

A condição para que ocorra interação entre moléculas são seus respectivos orbitais HOMO e LUMO, esta interação ocorre por meio de transferência de carga [24]. O GHL é a energia necessária para ocorrer a transição eletrônica do orbital HOMO para o orbital LUMO, sendo definido como a diferença de energia entre estes orbitais. Quanto menor seu valor, menos energia é necessária para que ocorra uma transição eletrônica [25, 26]. Os valores de GHL dos compostos de partida (ISO e NIM) mostraram que a NIM necessita de menos energia (7,69 eV) para que ocorra a transição eletrônica, mas ainda assim podemos considerar que ambos são estáveis.

Os valores dos índices dureza (η) e maciez (S) mostrados na

Tabela III.12 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida ISO e NIM. corroboram com os valores de GHL dos compostos de partida, demonstrando que na molécula da NIM pode ocorrer uma transição eletrônica mais facilmente e necessitando de menos energia. O potencial químico (μ) define a direção da transferência de cargas e estabilização do sistema quando duas moléculas se aproximam, o μ tende a ser igualado para que ocorra equilíbrio do sistema [22]. Assim, analisando o índice de eletronegatividade de cada composto, a transição de elétrons ocorre da ISO para NIM até equilíbrio do sistema.

A Figura III.44 apresenta os mapas de potencial eletrostático (MPE) de ISO e de NIM com sua superfície transparente. A partir da análise das regiões mostradas no MPE foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo) que estão apresentadas em vermelho, e as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo) representadas em azul [25].

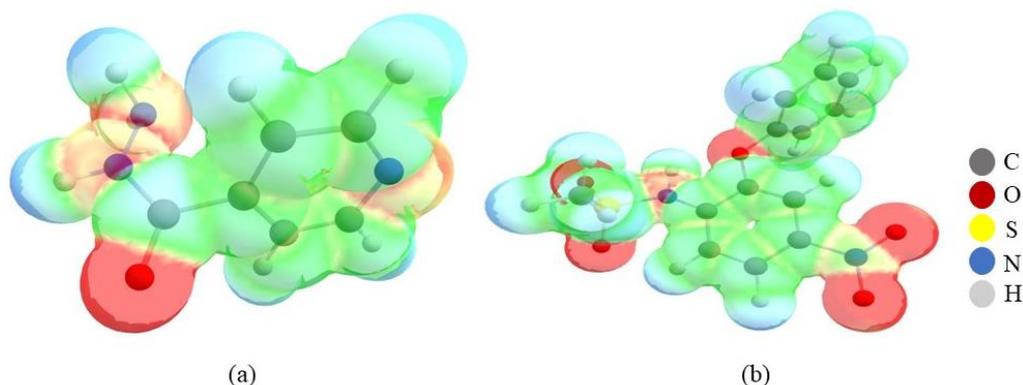


Figura III.44 – Mapa de potencial eletrostático dos orbitais HOMO e LUMO dos compostos de partida (a) ISO e (b) NIM.

A partir da análise da diferença de densidade eletrônica em diferentes regiões das moléculas, com regiões nucleofílicas e eletrofílicas, há fortes indícios de interação desses materiais, visto que o grupamento da piridina da ISO pode interagir com o grupamento nitro da NIM que são regiões nucleofílicas, formando sinton NO_2 com o $\text{C}=\text{N}$, visto que na literatura há relatos de interação da ISO formando cocristais com o ácido ferúlico, ácido cafeico e ácido vanílico por meio do sinton ácido-piridina [16]. Cocristais de ISO com o ácido siríngico e a quercetina baseando nos sinton supramoleculares de piridina-carboxila e piridina-hidroxila foram obtidos por Yadav *et al.*, (2019) [12]. A partir dos estudos relatados anteriormente, pode-se afirmar a interação da ISO com a NIM acontecendo nas regiões do grupamento da piridina da ISO com o grupamento NO_2 da NIM, formando um sinton $\text{NO}_2\text{-C}=\text{N}$. As discussões detalhadas para o fármaco ISO encontram-se no capítulo II no item 3.1, para mais informações.

III. 3.2 Obtenção das misturas binárias NIM-ISO via evaporação lenta do solvente

A Figura III.45 apresenta os compostos de partida recristalizados (ISO_{REC} e NIM_{REC}) e as suas misturas binárias de NIM-ISO nas razões molares de 3:1; 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3 obtidas pelo método de evaporação lenta de solvente (ELS) a 35 °C com o solvente (MeOH).

Na Figura III.45 (a) é observada a forma encontrada para a ISO após a completa evaporação do solvente, nela se observa uma rede de cristais, para a NIM após a recristalização, Figura III.45 (g), se observa um aspecto de cristais na forma de bastonetes bem finos e alongados, para as demais proporções molares são observados uma proporção

maior de cristais na forma de bastonetes também finos e alongados e uma pequena quantidade de pequenos cristais.

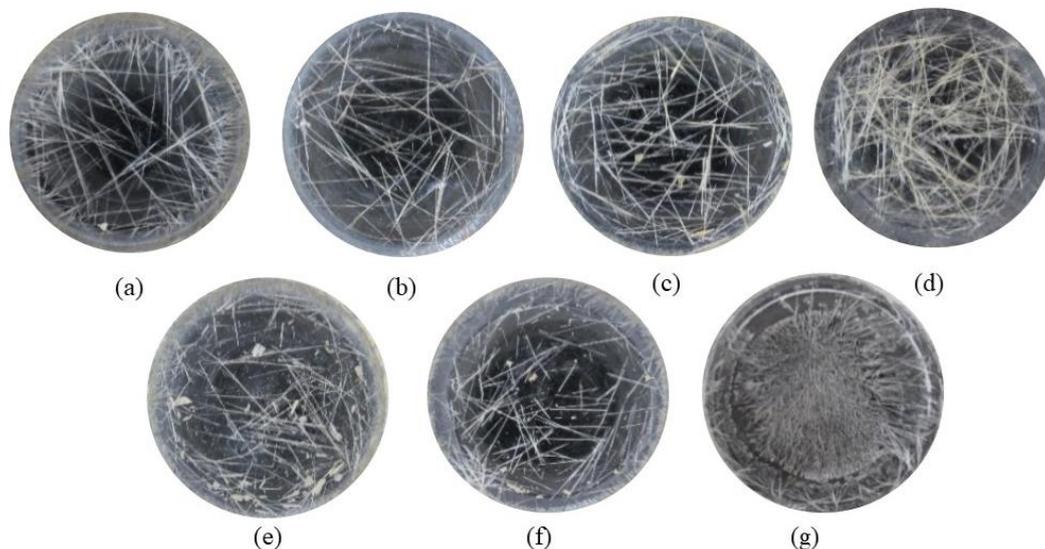


Figura III.45 – Fotografia tirada do fundo de um béquer de 50,0 mL após o processo de recristalização por ELS utilizando o solvente MeOH, com auxílio de uma câmera Canon PowerShot SX520 HS: (A) NIM_{REC}; (B) NIM-ISO (1:3); (C) NIM-ISO (1:2); (D) NIM-ISO (1:1); (E) NIM-ISO (2:1); (F) NIM-ISO (3:1) e (G) ISO_{REC}.

III. 3.3 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A Figura III.46 (a) mostra os difratogramas de DRXP da NIM_{NREC} e NIM_{REC}, a Figura III.46 (b) e (c) apresentam o refinamento pelo método de Rietveld para a NIM_{NREC} e NIM_{REC}, respectivamente. Para a NIM_{NREC} a Figura III.46 (b) observa-se que o método de Rietveld apresentou resultados satisfatórios para os fatores de convergência, onde o valor de $R_{wp} = 9,58\%$ e $S = 1,78$. Portanto, a comparação do resultado obtido com o padrão de difração da NIM_{NREC} disponível no banco de dados cristalográficos (CSD System, 2014) permite afirmar que o fármaco se encontra na Forma I [8]. Os parâmetros de rede para a Forma I dispõem-se da seguinte maneira $a = 16,405 \text{ \AA}$, $b = 5,119 \text{ \AA}$ e $c = 33,184 \text{ \AA}$ e volume = $2786,921 \text{ \AA}^3$, grupo espacial $Pca2_1$ e sistema ortorrômbico [8].

Para a NIM_{REC} a Figura III.46 (c) observa-se que os métodos de Rietveld, apresentou resultados satisfatórios para os fatores de convergência, onde o valor de $R_{wp} = 13,21\%$ e $S = 2,61$. Portanto, a comparação do resultado obtido com o padrão de

difração da NIM_{REC} permite afirmar que o fármaco se encontra na Forma II [27]. Os parâmetros de rede para a Forma II dispõem-se da seguinte maneira $a = 33,640 \text{ \AA}$, $b = 5,136 \text{ \AA}$ e $c = 16,066 \text{ \AA}$ e volume = $2773,548 \text{ \AA}^3$, grupo espacial C2/c e sistema monoclinico [27]. No capítulo 2 item 3.3 encontra-se as discussões de DRPX para o fármaco ISO_{NREC} e ISO_{REC}, confirmando a fase para cada um.

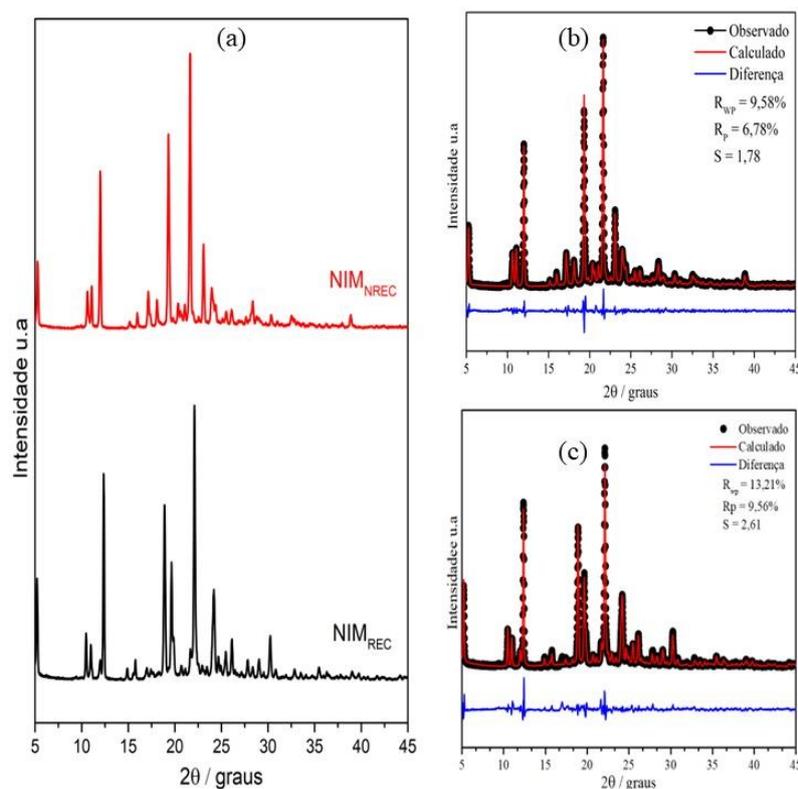


Figura III.46 – Difractogramas experimentais obtidos por DRXP para a NIM_{NREC} e NIM_{REC} (A) e seus respectivos refinamento pelo método de Rietveld para a NIM_{NREC} (B) e NIM_{REC} (C).

A Figura III.47 apresenta os padrões de Difração de Raios X para NIM_{REC}, as suas misturas binárias de NIM-ISO nas razões molares de 3:1; 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3 obtidos e ISO_{REC}, tais padrões de difração das misturas binárias são um somatório dos compostos de partida recristalizados, evidenciando que não ocorreu interação intermolecular para a obtenção de uma nova dispersão sólida de fármaco, nas condições experimentais utilizadas.

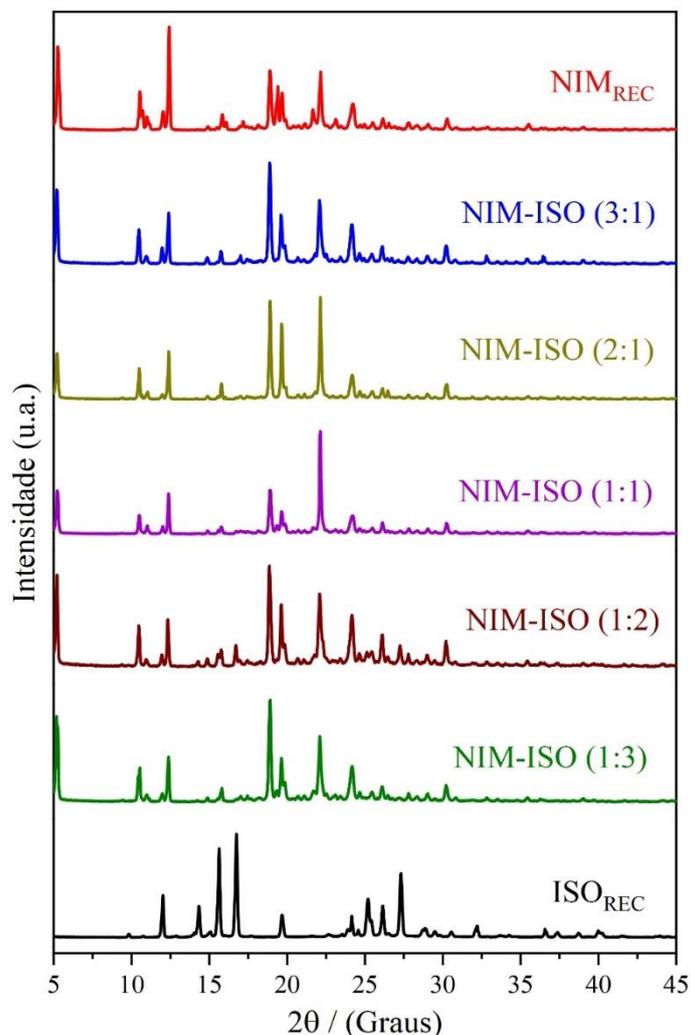


Figura III.47 – Difratogramas experimentais obtidos por DRXP para a NIM_{REC} , $NIM-ISO$ (3:1), $NIM-ISO$ (2:1), $NIM-ISO$ (1:1), $NIM-ISO$ (1:2), $NIM-ISO$ (1:3) e ISO_{REC} .

III. 3.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros FT-IR dos compostos de partida (ISO_{REC} e NIM_{REC}) e da mistura binária $NIM-ISO$ (1:2) são apresentados na Figura III.48, na qual as principais bandas de absorção estão reunidas na Tabela III.13.

Para o espectro de FT-IR da NIM_{REC} são notadas bandas de vibrações em $3287,6\text{ cm}^{-1}$ referentes ao estiramento do grupamento amina (NH), são observadas bandas de absorção em $1589,9\text{ cm}^{-1}$ relacionadas com os anéis aromáticos presentes na estrutura da nimesulida, um estiramento assimétrico para o grupamento sulfonamidas (SO_2) é relatado em $1145,5\text{ cm}^{-1}$, já em $1249,8\text{ cm}^{-1}$ é observado o estiramento do grupo (CO), por fim, em $1523,7$ e $1341,1\text{ cm}^{-1}$ são apresentados os alongamentos do grupo (NO_2) [28]. O

espectro de FT-IR para a ISO_{REC} encontra-se discutido e referenciado no capítulo II do item 3.4

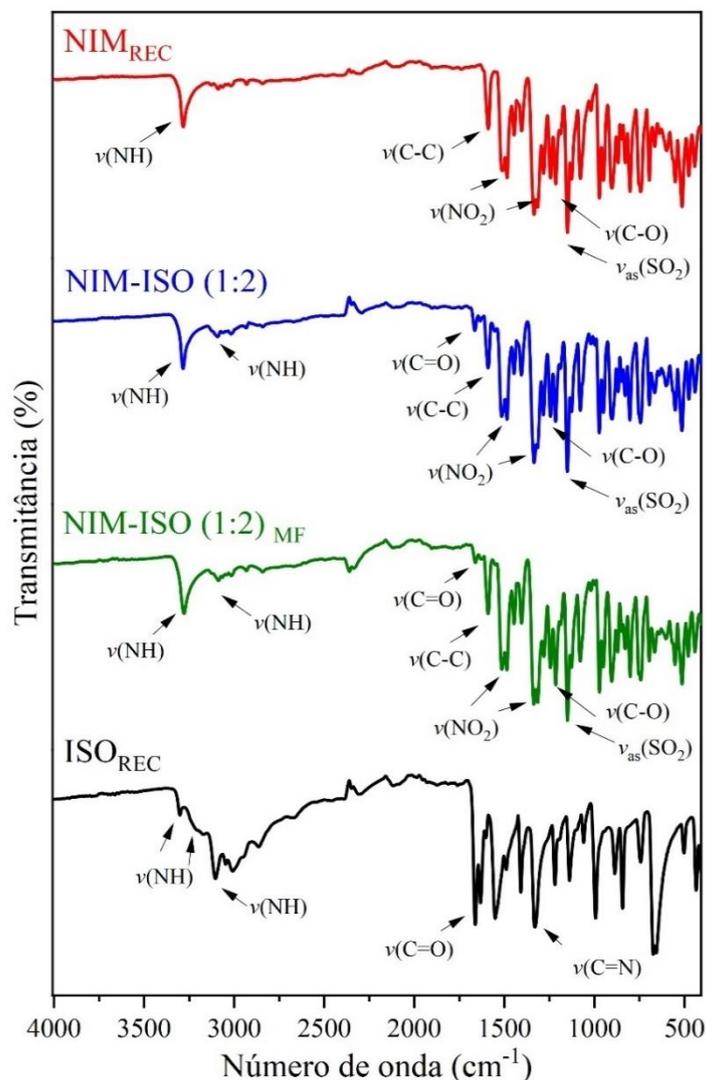


Figura III.48 – Espectros experimentais FT-IR da NIM_{REC} , eutético $NIM-ISO (1:2)$, da mistura física $NIM-ISO (1:2)_{MF}$ e ISO_{REC} .

O espectro da dispersão sólida de $NIM-ISO (1:2)$ comparando com o dos compostos de partida, pode-se observar que as bandas de absorção presentes no eutético são um somatório das bandas presentes nos compostos de partida, concluindo assim que não foi evidenciado interação intermolecular entre esses materiais através da técnica de ELS, como apresentado da DRX, entretanto, as análises térmicas evidenciam interação física entre esses compostos de partida na razão estequiométrica indicada. Analisando o espectro de FT-IR para a mistura física de $NIM-ISO (1:2)_{MF}$, é possível observar que as

bandas presentes nesse material, são os somatórios das bandas dos compostos de partida, evidenciando que não houve interação intermolecular assim como no eutético obtido.

Tabela III.13 – Frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) da NIM_{REC} , eutético NIM-ISO (1:2), da mistura física NIM-ISO (1:2)_{MF} e ISO_{REC} .

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})			
	ISO_{REC}	NIM-ISO (1:2)	NIM-ISO (1:2) _{MF}	NIM_{REC}
$\nu(\text{NH})$ 1°	3306,7 e 3215,4	3306,7 e 3215,4	3290,6 e 3234,4	3287,6
$\nu(\text{NH})$ 2°	3111,0	3111,0	311,0	-
$\nu(\text{C=O})$	1663,2	1663,2	1674,2	-
$\nu(\text{C=N})$	1332,1	1332,1	1332,1	-
$\nu(\text{C-C})$	-	1589,9	1596,9	1589,9
$\nu(\text{NO}_2)$	-	1523,7 e 1341,1	1524,7 e 1348,1	1523,7 e 1341,1
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	-	1145,5	1147,5	1145,5
$\nu(\text{C-O})$	-	1249,8	1240,8	1249,8

III. 3.5 Espectroscopia Raman (ER)

Os espectros de espalhamento Raman foram obtidos à temperatura ambiente (25 ± 1 °C) para os compostos precursores (NIM_{REC} e ISO_{REC}), o eutético NIM-ISO (1:2) e respectiva mistura física, esses espectros são apresentados separados por regiões de número de onda, para interpretação ser realizada melhor. Assim, a Figura III.49 apresenta a região espectral de 40 a 200 cm^{-1} . Na qual esta região apresenta os modos vibracionais, normalmente apresentados como modos de rede ou modos externos.

As bandas em 71, 93, 124, 151, 178 e 198 cm^{-1} do espectro da NIM_{REC} estão relacionados aos seus modos de rede. A análise do espectro para o eutético, apresentou bandas em 75, 93, 122, 154, 180 e 197 cm^{-1} , sendo estas próximas a dos constituintes de partida. A mistura física de NIM-ISO (1:2)_{MF} apresentou a seguintes bandas 77, 99, 123, 150, 178 e 198 cm^{-1} , sendo, portanto, os modos de redes para este material que também

se assemelha aos compostos de partida. Os modos de rede para a ISO_{REC} encontram-se discutidos no capítulo 2 no item 3.5.

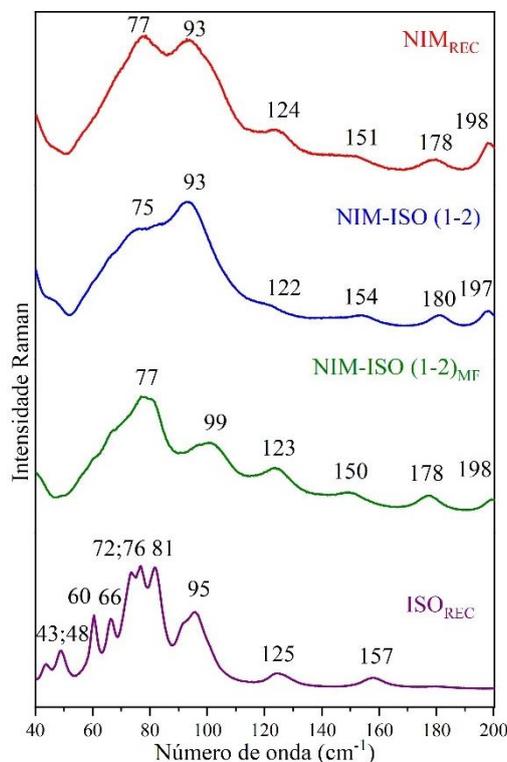


Figura III.49 – Espectros Raman obtidos para NIM_{REC}, ISO_{REC}, eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2)_{MF}. Na região compreendida entre 40 a 200 cm⁻¹.

Diante destes espectros Raman, pose-se concluir que nas condições experimentais e estequiométricas não houve a formação de uma nova fase com a obtenção de uma nova dispersão sólida, assim como foi observado nos resultados de DRXP e FT-IR apresentados anteriormente.

A Figura III.50 apresenta os espectros Raman dos compostos de partida (NIM_{REC} e ISO_{REC}), o eutético NIM-ISO (1:2) e sua respectiva mistura física, compreendendo a região com número de onda de 200 a 1800 cm⁻¹ e a Tabela III.14 apresenta as frequências vibracionais para estes materiais. Diante do espectro da NIM_{REC} observou-se a ocorrência das bandas características para este anti-inflamatório. As principais bandas vibracionais atribuídas para este fármaco foram identificadas por Sanphui et al (2011) [8], Rajamani et al (2013) [29] e Marinopoulou et al (2020) [30].

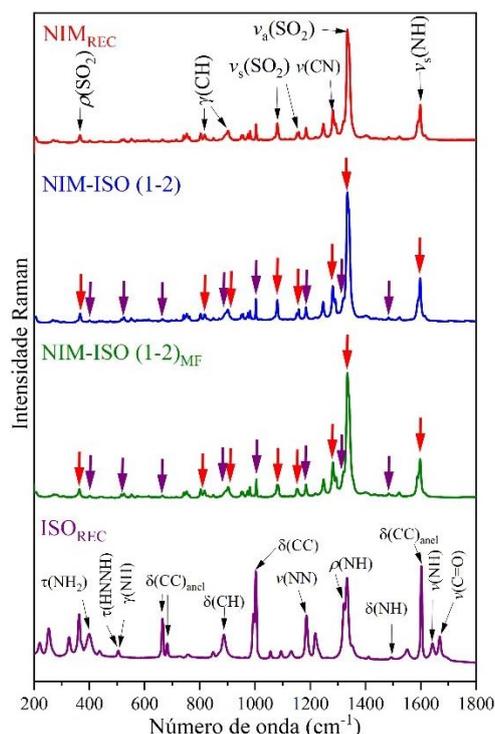


Figura III.50 – Espectros Raman obtidos para NIM_{REC}, ISO_{REC}, eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2)_{MF}. Na região compreendida entre 200 a 1800 cm⁻¹.

Dessa forma, a banda em 366,3 cm⁻¹ está relacionada com a deformação do grupamento $\rho(\text{SO}_2)$, adiante, são observadas duas bandas de deformação referentes ao grupamento $\gamma(\text{CH})$ em 816,7 e 901,8 cm⁻¹. Dois estiramentos simétricos são observados neste espectro, condizente com o grupamento $\nu_s(\text{SO}_2)$ em 1082,0 e 1155,6 cm⁻¹. Em 1281,8 cm⁻¹ é registrado um estiramento do grupo $\nu(\text{CN})$, em seguida, um novo estiramento antissimétrico do grupamento $\nu_a(\text{SO}_2)$ é apontado em 1335,7. O estiramento simétrico do grupamento $\nu_s(\text{NH})$ é identificado em 1599,7 cm⁻¹.

Os espectros Raman para o eutético NIM-ISO (1:2) e sua respectiva mistura física para essa região entre 200 e 1800 cm⁻¹ mostrou-se equivalente com os espectros dos compostos de partida (NIM e ISO), confirmando com os resultados de DRPX e FT-IR que não houve interação intermolecular nas condições estequiométricas e experimentais utilizadas, com semelhança predominante para o fármaco NIM, visto que o mesmo apresenta um peso molecular superior a ISO. A discussão para o espectro Raman da ISO_{REC} com as atribuições das bandas vibracionais encontra-se detalhada no capítulo 2 no item 3.5 dos resultados.

Tabela III.14 – Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) NIM_{REC} , ISO_{REC} , eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física $\text{NIM-ISO (1:2)}_{\text{MF}}$ para a região compreendida entre 200 a 1800 cm^{-1} .

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})			
	NIM_{REC}	NIM-ISO (1:2)	$\text{NIM-ISO (1:2)}_{\text{MF}}$	ISO_{REC}
$\rho(\text{SO}_2)$	366,3	366,2	366,5	-
$\tau(\text{NH})$	-	399,3	399,2	399,7
$\tau(\text{HNNH})$	-	503,5	503,1	503,8
$\gamma(\text{NH})$	-	-	-	-
$\delta(\text{CC})_{\text{anel}}$	-	666,4	666,0	666,2 e 683,3
$\gamma(\text{CH})$	816,7 e 901,8	816,3 e 901,4	816,3 e 901,5	-
$\delta(\text{CH})$	-	888,2	888,3	888,0
$\delta(\text{CC})$	-	1001,1	1001,0	1001,8
$\nu_s(\text{SO}_2)$	1082,0 e 1155,6	1082,3 e 1155,2	1082,3 e 155,7	-
$\nu(\text{NN})$	-	1185,4	1185,4	1185,8
$\nu(\text{CN})$	1281,8	1281,5	1281,2	-
$\rho(\text{NH})$	-	1321,9	1321,3	1321,7
$\nu_a(\text{SO}_2)$	1335,7	1335,4	1335,5	-
$\delta(\text{NH})$	-	1492,2	1492,4	1492,2
$\nu_s(\text{NH})$	1599,7	1599,3	1598,3	-
$\delta(\text{CC})_{\text{anel}}$	-	1602,1	1602,2	1602,4
$\nu(\text{NH})$	-	-	-	1643,8
$\nu(\text{C=O})$	-	-	-	1669,0

A Figura III.51 apresenta os espectros Raman dos compostos de partida (NIM_{REC} e ISO_{REC}), o eutético NIM-ISO (1:2) e sua respectiva mistura física, compreendendo a região com número de onda de 2900 a 3350 cm^{-1} e a Tabela III.15 apresenta as frequências vibracionais para estes materiais.

Para o espectro Raman da NIM_{REC} forma observadas banda de estiramento simétricos para o grupamento $\nu_s(\text{CH})$ em $2930,9$. Em seguida, foram identificadas bandas referentes ao grupo $\nu(\text{CH})$ em $3010,7$; $3022,4$; $3061,5$; $3075,5$ e $3100,5 \text{ cm}^{-1}$. O estiramento para o grupamento $\nu(\text{NH})$ é registrado em $3289,1 \text{ cm}^{-1}$, sendo, portanto, estas bandas identificadas de acordo com a literatura.

Os espectros apresentados nesta região entre 200 e 1800 cm^{-1} para o eutético e sua respectiva mistura física apresentou-se equivalente com os espectros dos compostos de partida (NIM e ISO), confirmando que não houve interação intermolecular nas condições estequiométricas e experimentais utilizadas com observados nos resultados de DRPX e

FT-IR. A discussão para o espectro Raman da ISO_{REC} com as atribuições das bandas vibracionais encontra-se detalhada no capítulo 2 no item 3.5 dos resultados.

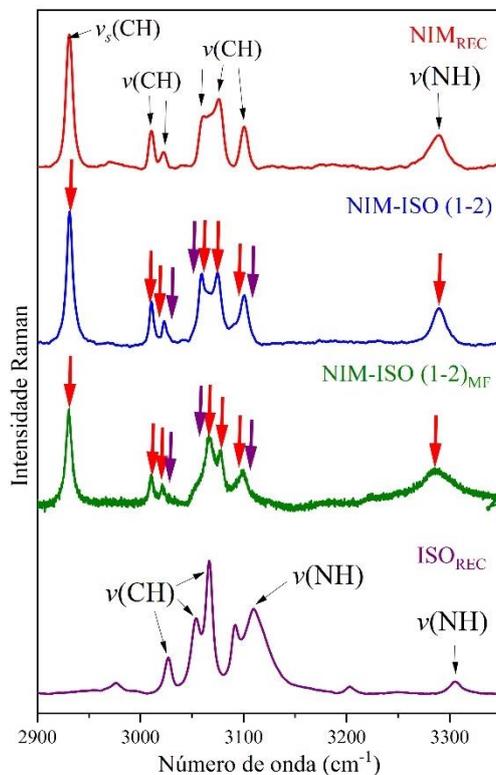


Figura III.51 – Espectros Raman obtidos para NIM_{REC}, ISO_{REC}, eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2)_{MF}. Na região compreendida entre 2900 a 3350 cm⁻¹.

Tabela III.15 – Frequências vibracionais Raman (cm⁻¹) NIM_{REC}, ISO_{REC}, eutético NIM-ISO (1:2) e a mistura física NIM-ISO (1:2)_{MF} para a região compreendida entre 2900 a 3350 cm⁻¹.

Atribuições	Número de onda (cm ⁻¹)			
	NIM _{REC}	NIM-ISO (1:2)	NIM-ISO (1:2) _{MF}	ISO _{REC}
ν _s (CH)	2930,9	2931,4	2930,8	-
ν(CH)	3010,7 e 3022,4	3010,9 e 3022,9	3010,8 e 3021,0	-
ν(CH)	3061,5; 3075,5 e 3100,5	3059,4; 3074,8 e 3100,2	3066,3; 3077,9 e 3099,1	3027,2; 3054,0 e 3066,6
ν(NH)	3289,1	3289,5	3286,2	3110,1 e 3305,2

III. 3.6 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

Neste estudo foi investigado o comportamento térmico dos compostos de partida, para comparar com aqueles apresentados pelo eutético obtido neste trabalho. O comportamento térmico da NIM foi investigado por Liu *et al* (2020) [28]. A Figura III.52, evidencia as curvas de TG/DTG-DTA da NIM_{REC} que apresentaram dois eventos térmicos. O primeiro evento corresponde a fusão do fármaco com temperatura de início (T_{onset}) em 148,21°C, na qual não ocorre perda de massa. O segundo evento observado equivale a decomposição do material, apresentando cerca de 68,9% de perda de massa, possuindo temperatura de início (T_{onset}) em 264,03°C, formando cerca de 23,5% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 4,60 mg. A curva e discussão para o fármaco ISO_{REC} encontra-se detalhado no capítulo II no item 3.6.

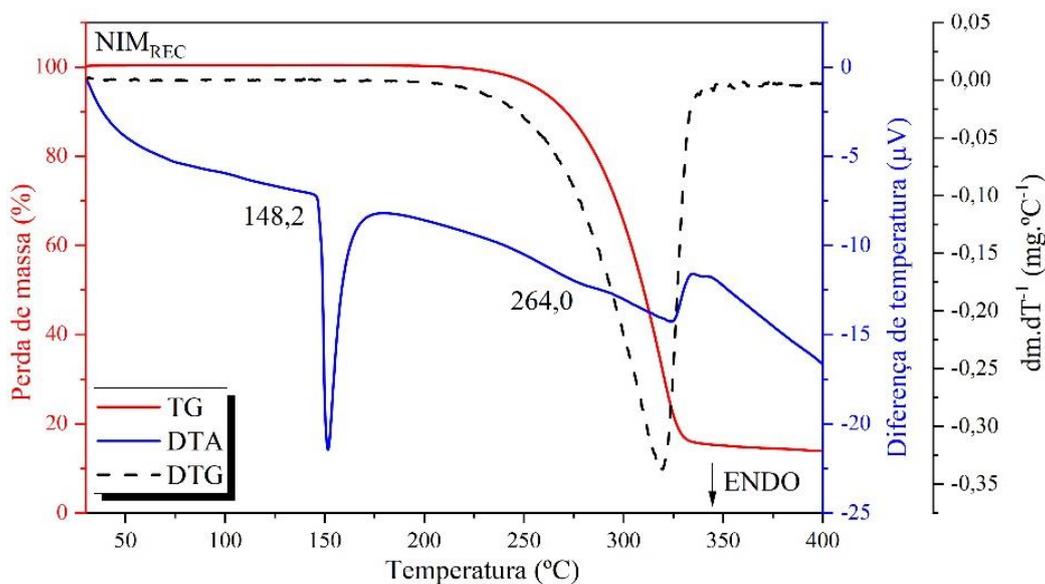


Figura III.52 – Curva de TG/DTG-DTA da nimesulida recristalizada (NIM_{REC}).

A Figura III.53 apresenta as curvas de TG/DTG-DTA da NIM-ISO (1:2) que apresentaram 5 eventos térmicos. O primeiro evento corresponde a desidratação da dispersão sólida com temperatura de início em (T_{onset}) 101,84 °C com perda de massa equivalente a 1,9%. O segundo evento corresponde a fusão do eutético com temperatura de início (T_{onset}) em 132,41°C, na qual ocorre perda de massa equivalente a 0,1% da massa total. Os próximos eventos observados correspondem a decomposição da dispersão sólida, ocorrendo em três etapas a primeira com 14,2% de perda de massa, a segunda com

13,7% perda de massa e a terceira com 7,2% apresentando temperatura de início (T_{onset}) em 184,69°C, 255,37°C e 310,27°C respectivamente, formando cerca de 62,8% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 3,64 mg.

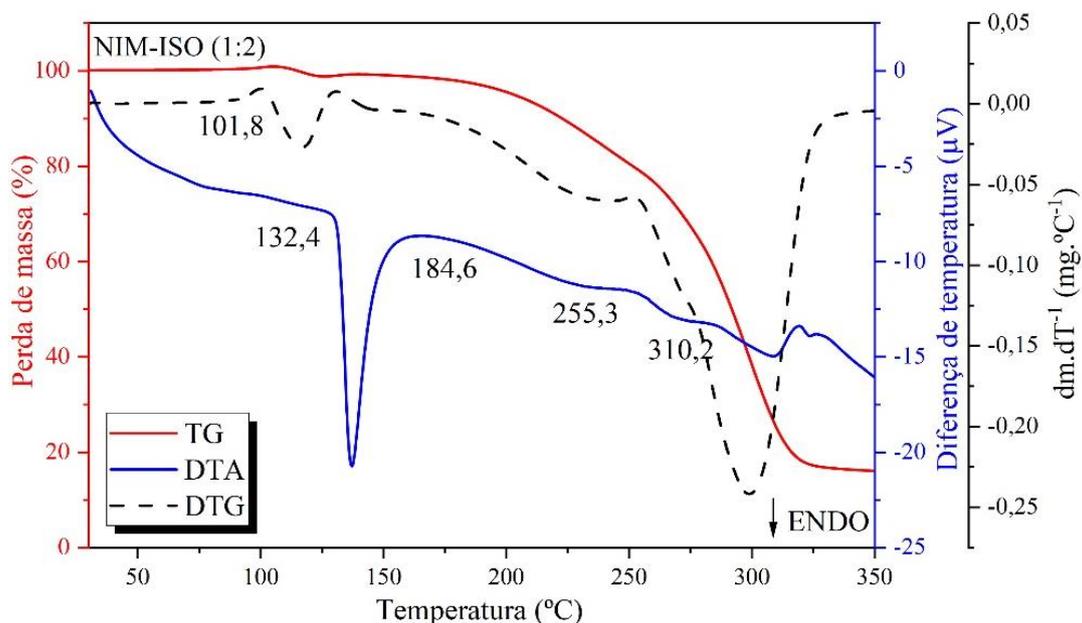


Figura III.53 – Curvas de TG/DTG-DTA do eutético NIM-ISO (1:2).

A Figura III.54 mostra as curvas de TG/DTG-DTA da NIM-ISO (2:1)_{MF} na qual apresentaram 4 eventos térmicos. O primeiro evento corresponde a fusão da dispersão sólida com temperatura de início (T_{onset}) em 133,74°C, na qual ocorre perda de massa equivalente a 0,06% da massa total. O segundo evento observado, corresponde a fusão antecipada da ISO visto que se encontra em excesso, com temperatura de início (T_{onset}) em 155,96°C, na qual ocorre perda de massa equivalente a 1,1% da massa total. Dessa forma, a mistura física para essa razão molar apresentou dois eventos endotérmicos de fusão, logo, apenas o contato físico desses materiais não é suficiente para a interação física. Os próximos eventos abordados são referentes a decomposição da mistura física, acontecendo em duas etapas, a primeira com 54,7% de perda de massa e a segunda com 28,8% de perda de massa, apresentando temperatura de início (T_{onset}) em, 206,78°C e 273,13°C respectivamente, formando cerca de 15,3% de resíduo carbonáceo, de uma massa inicial 5,16 mg.

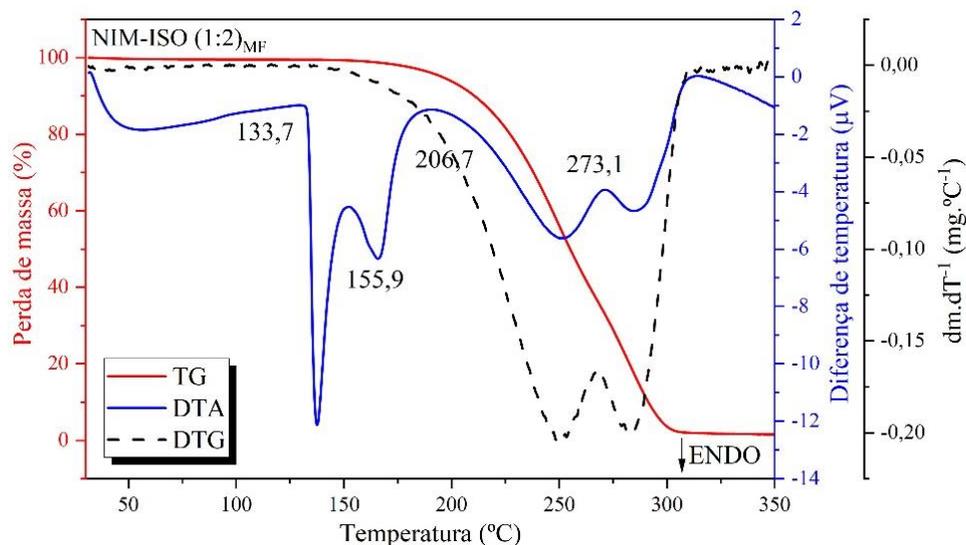


Figura III.54 – Curvas de TG/DTG-DTA da mistura física NIM-ISO (1:2)_{MF}.

Os principais parâmetros termodinâmicos relativos aos eventos observados nestas curvas de TG/DTG-DTA para os compostos de partida, a mistura eutética e misturas físicas estão apresentados na Tabela III.16. Nesta tabela, pode-se observar que o eutético de NIM-ISO (1:2), apresentou apenas um evento endotérmico de fusão, sendo desta forma a dispersão sólida obtida neste estudo. Enquanto a mistura física para essa razão estequiométrica é possível observar tais eventos de fusão relativos ao eutético e ao composto de partida em excesso, logo não sendo tão interessante quanto o eutético obtido. Ademais, vale ressaltar, que a metodologia de ELS é fundamental para a obtenção do eutético, sendo que para a mistura física apenas o contato físico entre os materiais não é suficiente para a obtenção das DSFs.

Tabela III.16 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os compostos de partida ISO_{REC}, NIM_{REC}, do eutético ISO-NIM (1:2) e da sua mistura física.

Amostra	Eventos	Faixa de temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T _{onset}	T _{pico}	T _{endset}	mg	%	
ISO _{REC}	Fusão (I)	170,54	173,88	182,85	5,06	1,4	15,2
	Decomposição (II)	203,75	252,02	268,09	1,59	68,9	
	Decomposição (III)	274,43	284,10	291,93	4,38	14,5	
	Desidratação (I)	101,84	116,64	127,88	3,57	1,95	
	Fusão (II)	132,41	137,12	146,18	3,63	0,1	

NIM-ISO (2:1)	Decomposição (III)	184,69	169,69	242,65	3,12	14,2	62,8
	Decomposição (IV)	255,37	277,82	278,98	3,14	13,7	
	Decomposição (V)	310,27	319,31	321,00	3,38	7,2	
NIM-ISO (2:1) _{MF}	Fusão (I)	133,74	137,57	145,05	5,16	0,06	15,3
	Fusão (II)	155,96	165,76	175,47	5,11	1,1	
	Decomposição (III)	206,78	250,75	257,75	2,34	54,7	
	Decomposição (IV)	273,13	284,42	306,88	3,67	28,8	
NIM _{REC}	Fusão (I)	148,21	151,61	159,46	-	-	23,5
	Decomposição (II)	264,03	323,29	332,51	1,07	76,5	

III. 3.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A NIM foi submetida a caracterização térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura III.55 (a) NIM_{NREC} e (b) NIM_{REC} apresentam as curvas de DSC obtidas experimentalmente, onde são indicadas a temperatura (T_{onset}) do evento observado.

A curva DSC para a NIM_{NREC} apresentou um evento endotérmico com temperatura referente ao início do evento (T_{onset}) de 149,3 °C, referente a Forma Polimórfica I [8, 27], enquanto para a NIM_{REC} apresentaram-se dois eventos endotérmicos, o primeiro com (T_{onset}) de 144,2 referente a Transição de fase sólido-sólido da Forma II para a Forma I e o segundo (T_{onset}) de 149,7 °C referente a Fusão da Forma I, tais eventos correspondem com aos relatado na literatura [8]. As curvas de DSC para ISO_{NREC} e ISO_{REC}, encontra-se discutidas e referencias do capítulo II do item 3.7.

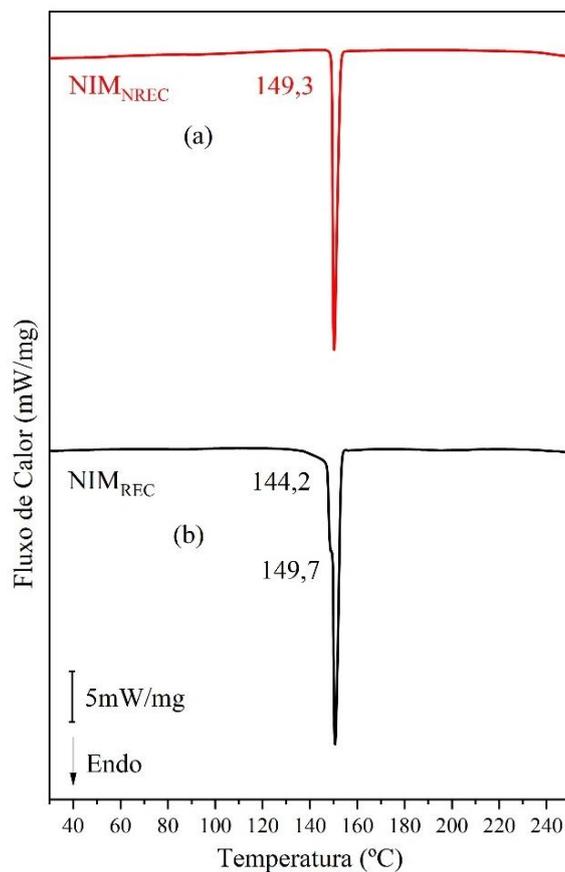


Figura III.55 – Curvas DSC (A) NIM_{NREC} (B) NIM_{REC}.

Na Tabela III.17, estão apresentados os eventos de fusão para a ISO, sendo destacado as temperaturas T_{Pico} e T_{Endset} , assim com a entalpia de fusão. Na qual, através destes dados pode-se observar que a temperaturas de fusão estão próximas para a NIM_{NREC} e NIM_{REC}.

Tabela III.17 – Eventos térmicos observados nas Curvas DSC (A) NIM_{NREC} e (B) NIM_{REC}.

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
NIM _{NREC}	Fusão	149,3	150,2	152,7	-52,9
NIM _{REC}	Transição de fase sólido-sólido	144,2	144,2	148,5	-42,8
	Fusão	149,7	150,7	152,9	-90,8

A Figura III.56 mostra as curvas de DSC da NIM_{REC}, as suas misturas binárias de NIM-ISO nas razões molares de 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; 1:1; 1:2; 1:3; 1:4 e 1:5 obtidos e ISO_{REC} pelo método de evaporação lenta do solvente (ELS) a 35°C usando o (MeOH) como solvente.

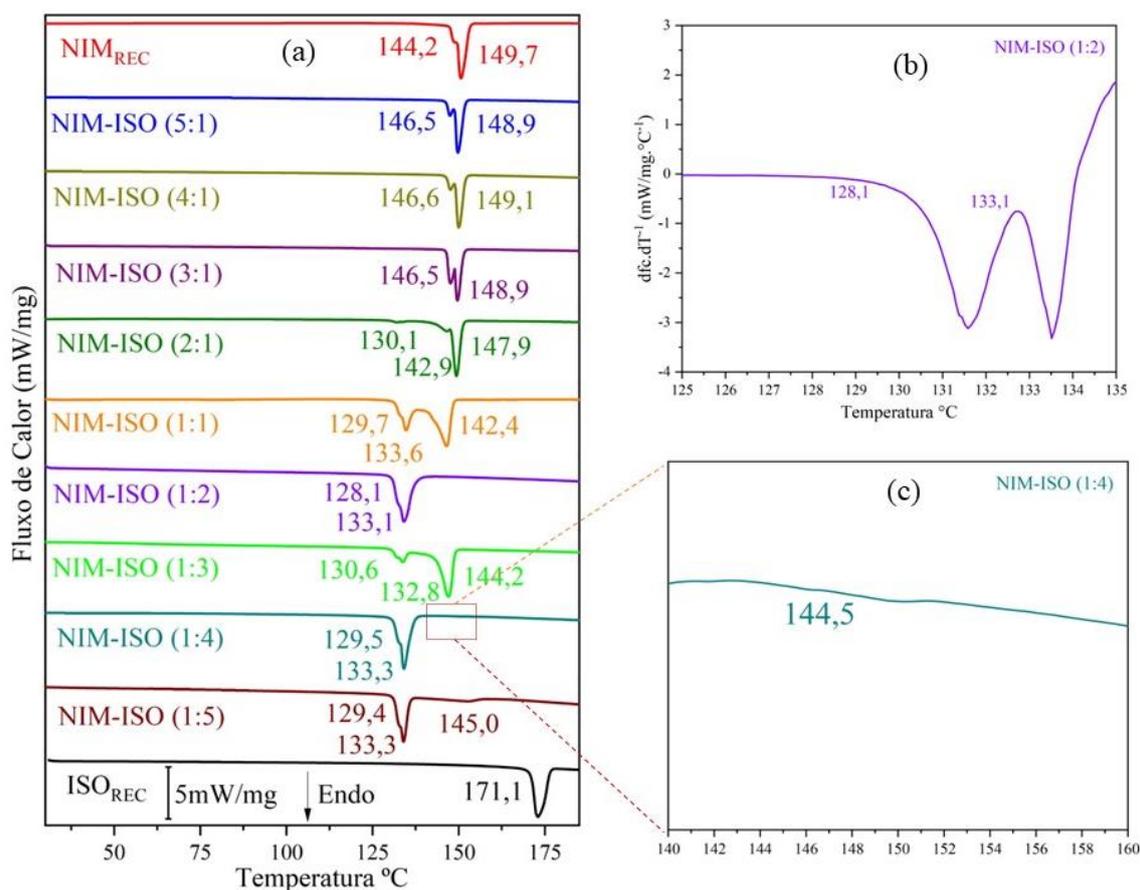


Figura III.56 – (a) Curvas de DSC da NIM_{REC}, NIM-ISO (5:1), NIM-ISO (4:1), NIM-ISO (3:1), NIM-ISO (2:1), NIM-ISO (1:1), NIM-ISO (1:2), NIM-ISO (1:3), NIM-ISO (1:4), NIM-ISO (1:5) e ISO_{REC} pelo método de ELS a 35°C, (b) Derivada para a curva DSC do eutético NIM-ISO (1:2) e (c) Curva de DSC ampliada para a NIM-ISO (1:4).

A curva DSC para a NIM-ISO (1:5) apresentou 2 eventos endotérmicos relacionados a transição de fase e fusão da NIM, visto que a mesma estava em excesso, com o primeiro (T_{onset}) em 146,5 °C e o segundo (T_{onset}) em 148,9 °C não evidenciando a razão molar indicada em virtude de apresentarem dois eventos endotérmicos, além de não apresentarem um evento de fusão anterior que estaria relacionado com a fusão da dispersão sólida. Tais eventos também foram observados nas curvas de DSC para as razões molares de NIM-ISO (1:4) e (1:3), apresentando dois eventos endotérmicos em

ambos, com (T_{onset}) em 146,6 °C e o segundo (T_{onset}) em 149,1 °C relacionados com a transição de fase e a fusão da NIM respectivamente, sendo observados os mesmos eventos em (T_{onset}) em 146,5 °C e o segundo (T_{onset}) em 148,9 °C relacionados com a transição de fase e a fusão da NIM respectivamente para a razão molar 1:3.

A curva DSC para a NIM-ISO (2:1) apresentou 3 eventos endotérmicos relacionados a fusão e transição de fase desse material, o primeiro (T_{onset}) em 130,1 °C referente a fusão dessa dispersão sólida, o segundo (T_{onset}) em 142,9 °C e o terceiro (T_{onset}) em 147,9 °C referente a transição de fase e a fusão da NIM respectivamente, visto que a mesma estava em excesso. A curva DSC para a NIM-ISO (1:1) apresentou 3 eventos endotérmicos com o primeiro (T_{onset}) em 129,7 °C o segundo em 133,6 °C e o terceiro em 142,4 °C que estão relacionados a desidratação, a fusão desse material e a fusão antecipada da NIM_{REC} respectivamente, logo esse material não evidencia a razão molar indicada, em virtude de apresentarem dois eventos de fusão.

A curva DSC para a NIM-ISO (1:2) apresentou 2 eventos endotérmicos, o primeiro relacionado a desidratação e o segundo com a fusão desse material, com (T_{onset}) em 128,1 °C e 133,1 °C respectivamente, logo esse material nessa razão molar é um indicativo de interação física em virtude de apresentar um evento de fusão, sendo dessa forma a razão molar ideal, ainda em relação a esse material, a Figura III.56 (b) apresenta a primeira derivada da curva DSC, onde é possível observar esses dois eventos separadamente, na qual observa-se essa desidratação em uma temperatura mais adiante quando comparado as curvas TG/DTG-DTA, isso ocorre devido a análise realizada no DSC ser em sistema fechado, fazendo com que essa desidratação ocorra em temperatura mais elevada com relação ao observado no DTA onde já se trata de um sistema aberto.

A curva DSC para a NIM-ISO (1:3) apresentou 3 eventos endotérmicos com o primeiro (T_{onset}) em 130,6 °C o segundo em 132,8 °C e o terceiro em 144,6 °C que estão relacionados a desidratação, a fusão desse material e a fusão antecipada da ISO_{REC} que está em excesso respectivamente, logo esse material não evidencia a razão molar indicada, em virtude de apresentarem dois eventos de fusão.

A curva DSC para a NIM-ISO (1:4) apresentou 3 eventos endotérmicos, o primeiro relacionado a desidratação, o segundo com a fusão desse material, com (T_{onset}) em 129,5 °C e 133,3 °C respectivamente e o terceiro a fusão da ISO que se encontra em excesso, com (T_{onset}) em 144,5 °C, portanto, esse material não evidencia a razão molar indicada, em virtude de apresentarem dois eventos de fusão, sendo possível observar esse evento na Figura III.56 (c) com a ampliação dessa figura. A curva DSC para a NIM-ISO

(1:5) apresentou 3 eventos endotérmicos com o primeiro (T_{onset}) em 129,4 °C o segundo em 133,3 °C e o terceiro em 145,0 °C que estão relacionados a desidratação, a fusão desse material e a fusão antecipada da ISO_{REC} que está em excesso respectivamente, logo esse material não evidencia a razão molar indicada, em virtude de apresentarem dois eventos de fusão.

A Tabela III.18 apresenta os principais eventos ocorridos durante a análise térmica por DSC da NIM_{REC}, as suas misturas binárias de NIM-ISO obtidos e ISO_{REC}. A curva de DSC do eutético NIM-ISO (1:2) apresentou apenas um evento de fusão confirmando a obtenção de uma nova dispersão sólida e interação física entres os compostos de partida, sendo que as demais razões estequiométricas apresentaram mais de um evento de fusão, sendo característico excesso de um dos fármacos, conforme os resultados de TG/DTG-DTA apresentado anteriormente para o eutético e a mistura física, sendo assim, fundamental a metodologia de ELS para a obtenção do eutético.

Tabela III.18 – Eventos térmicos observados nas Curvas DSC da NIM_{REC}, NIM-ISO (3:1), NIM-ISO (2:1), NIM-ISO (1:1), NIM-ISO (1:2), NIM-ISO (1:3) e ISO_{REC} pelo método de ELS a 35°C.

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (kJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
NIM _{REC}	Transição de Fase	144,2	144,2	148,5	-42,8
	Fusão	149,7	150,7	152,9	-90,8
NIM-ISO (5:1)	Transição de Fase	146,5	147,4	148,3	-20,5
	Fusão	148,9	149,8	151,9	-170,3
NIM-ISO (4:1)	Transição de Fase	146,6	147,6	148,5	-17,6
	Fusão	149,1	150,0	151,8	-133,2
NIM-ISO (3:1)	Transição de Fase	146,5	147,6	148,8	-17,9
	Fusão	148,9	149,6	151,4	-56,9
NIM-ISO (2:1)	Fusão DS	130,1	132,0	135,3	-5,1
	Transição de Fase	142,9	146,6	147,6	-1,66
	Fusão	147,9	149,3	151,1	-87,1
NIM-ISO (1:1)	Desidratação	129,7	132,8	133,2	-17,1
	Fusão DS	133,6	134,7	136,6	-6,2
	Fusão NIM	142,4	146,5	148,3	-42,1
NIM-ISO (1:2)	Desidratação	128,1	131,8	132,9	-101,9
	Fusão DS	133,1	134,0	137,0	-14,7

NIM-ISO (1:3)	Desidratação	130,6	133,7	135,4	-16,9
	Fusão DS	132,8	133,7	135,5	-0,84
	Fusão ISO	144,2	147,0	148,7	-80,1
NIM-ISO (1:4)	Desidratação	129,5	132,3	133,0	-145,8
	Fusão DS	133,3	134,1	136,8	-30,8
	Fusão ISO	144,5	150,1	154,6	-51,6
NIM-ISO (1:5)	Desidratação	129,4	132,1	133,0	-131,84
	Fusão DS	133,3	134,0	135,6	-9,0
	Fusão ISO	145,0	152,6	156,6	-23,2
ISO _{REC}	Fusão	171,1	173,0	176,4	-93,8

III. 3.8 Diagrama de Fases

III. 3.8.1 Diagrama de Fases Binário e diagrama de Tamann

A partir dos dados de entalpia e temperatura de fusão obtidos com as curvas DSC, foram traçados os diagramas de fases binários e diagrama de *Tamman* para a fração molar da NIM, que estão apresentados na Figura III.57 (a) e (b).

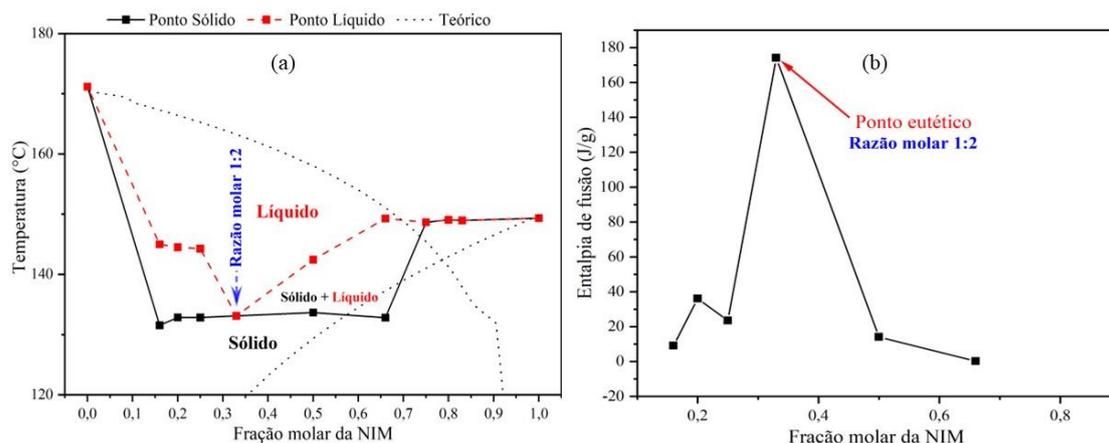


Figura III.57 – Diagrama de Fases Binárias (a), Diagrama de Tamman (b) da NIM e da ISO nas misturas preparadas pelo método de ELS com razão molar de 0,16, 0,20, 0,25, 0,33, 0,5, 0,66, 0,75, 0,80, 0,83 da NIM.

O diagrama de fase binário (Figura III.57 (a)) foi construído para identificar a razão molar ideal da mistura eutética, para isso, comparou-se o ponto de fusão de cada uma das razões molares investigadas. Um padrão em forma de “V” aparece no diagrama de fases eutético, sendo este o resultado da transição de baixa fusão do eutético e sua fusão correspondente em comparação com as misturas físicas. A razão molar de 0,33 foi

identificada como sendo o ponto eutético confirmando a obtenção de eutético na razão molar de NIM-ISO (1:2), assim como observado nas análises térmicas.

Através dos valores de entalpia foi possível construir o diagrama de *Tamman* para confirmar o ponto eutéticos previsto em cada fração molar (Figura III.57 (b)). Neste gráfico, é possível observar um aumento da entalpia até a mistura eutética, que apresenta um valor máximo de entalpia em relação às demais frações, seguido de uma diminuição e novamente um aumento, visto que é observado o ponto mais alto para a formação do ponto eutético. Desta forma, foi confirmado que a razão molar de formação do eutético de 0,33 NIM, assim sendo a razão molar de (fármaco:fármaco) de 1:2 confirmando assim a formação do novo eutético NIM-ISO (1:2), da mesma forma como observado nas análises de DSC.

4. CONCLUSÃO

Para melhorar a hidrossolubilidade, a biodisponibilidade oral e a eficácia terapêutica de fármacos que apresentam baixa hidrossolubilidade, surgem as dispersões sólidas de fármacos. Neste estudo, foi possível realizar a obtenção e caracterização de nova dispersão sólida de nimesulida, sendo este eutético de NIM-ISO (1:2), através da metodologia de evaporação lenta de solvente.

Com o auxílio do estudo DFT dos compostos de partida (NIM e ISO) foi possível a obtenção dos vetores de momento dipolar, dos mapas de potencial eletrostática (MPE), das energias dos orbitais HOMO e LUMO, assim como o GHL e os índices de reatividade. Este estudo demonstrou que o grupamento NO_2 da NIM e grupamento piridina da ISO podem formar interações intermoleculares por meio de ligações de hidrogênio.

Os resultados obtidos por DRXP confirmaram a obtenção de dispersões sólidas cristalinas, entretanto não evidenciaram interação intermolecular entre os compostos de partida nas condições experimentais utilizadas, visto que os picos de difração observados nessas misturas são o somatório dos compostos de partida.

As análises de FT-IR e Raman observa-se que as bandas de absorção presentes no eutético são um somatório das bandas presentes nos compostos de partida, concluindo assim que não foi evidenciado interação intermolecular entre esses materiais através da técnica de ELS, como apresentado da DRXP, entretanto, as análises térmicas evidenciam interação física entre esses compostos de partida na razão estequiométrica indicada.

Os resultados de TG/DTG-DTA do eutético NIM-ISO (1:2) mostraram interação física entre os compostos de partida, visto que este material apresentou um único evento endotérmico relacionado a fusão em 132°C , sendo esta inferior a fusão dos compostos de partida, demonstrando interação entre esses materiais. A curva DSC para esse eutético confirma um evento único de fusão neste material, confirmando a obtenção de nova dispersão sólida como observado da DTA. Através dos dados de entalpia e fusão obtidos por DSC, foi possível a obtenção do diagrama de fase binário e triângulo de *Tamman*, confirmando a obtenção de material eutético para a razão molar de NIM-ISO (1:2), apresentando um único evento de fusão.

Assim, a realização deste estudo permitiu a obtenção de um novo eutético de NIM e ISO na razão molar de 1:2. Este novo eutético de ISO poderá ser utilizado para a produção de medicamentos mais eficazes para o tratamento da tuberculose. Estas dispersões sólidas, por apresentarem evento de fusão inferior aos dos compostos de

partida, mostra-se promissor para o aumento da hidrossolubilidade da ISO, em relação a ISO base livre cristalina, contribuindo para maior biodisponibilidade destes fármacos, favorecendo o aumento da sua eficácia terapêutica e a redução dos seus efeitos colaterais e da taxa de abandono da terapia medicamentosa desta doença. Vale ressaltar que por se tratar de dispersão sólida fármaco-fármaco, os benefícios podem ser relatados para ambos os fármacos.

5. PESPECTIVAS FUTURAS

Para complementar os resultados deste trabalho, pretende-se realizar os seguintes procedimentos com o eutético de NIM-ISO (1:2) obtido neste trabalho:

- Ensaio de solubilidade aquosa
- Ensaio de perfil de dissolução *in vitro*;
- Ensaio de Higroscopicidade.

REFERÊNCIAS

1. RAMA, A.C.R. *et al.* Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- β -ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n. 1, 2006. DOI: 10.1590/s1516-93322006000100006.
2. PATEL, R.P. *et al.* Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of furosemide with polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone K30. *Dissolution Technologies*, v. 15, n. 3, p. 17-25, 2008. DOI: 10.14227/DT150308P17.
3. LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 302, n. 1-2, p. 18-28, 2005. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.042.
4. BIKIARIS, D. *et al.* Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*, v. 439, n. 1-2, p. 58-67, 2005. DOI: 10.1016/j.tca.2005.09.011.
5. PARK, H., *et al.* Preparation and characterization of glimepiride eutectic mixture with l-arginine for improvement of dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 581, p. 119288, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119288.
6. SANTOS, A.L. Preparação e caracterização de uma mistura eutética baseada em um derivado de óleo essencial extraído do *Syzygium aromaticum* L. 2010. 134p. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos.
7. BAZZO, G.C.; PEZZINI, B.R.; STULZER, H.K. Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 588, p. 119741, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119741.
8. SANPHUI, P.; SARMA, B.; NANGIA, A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 100, n. 6. p. 2287-2299, 2011. DOI: 10.1002/jps.22464.
9. DOMAŃSKA, U. *et al.* Solubility and pKa of select pharmaceuticals in water, ethanol, and 1-octanol. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, v. 42, n. 12, p. 1465-1472, 2010. DOI:10.1016/j.jct.2010.07.001.
10. RAINSFORD, K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, v. 14, n. 3-4, p. 120-137, 2006 DOI 10.1007/s10787-006-1505-9.

11. BECKER, C. *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 3, p. 522-531, 2007. DOI: 10.1002/jps.20765.
12. YADAV, B. *et al.* Hepatoprotective Cocrystals of Isoniazid: Synthesis, Solid State Characterization, and Hepatotoxicity Studies. *Crystal Growth & Design*. v. 19, n. 9, p. 5161-5172, 2019. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b00541.
13. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa, 2010. 2: p. 904.
14. BHAT, T.; SINGH, T.; VIJAYAN, M. Isonicotinic acid hydrazide—a reinvestigation. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, v. 30, n 12, p. 2921-2922, 1974.
15. ZHANG, K. *et al.* Discovery of new polymorphs of the tuberculosis drug isoniazid. *CrystEngComm*, v. 22, n. 16, p. 2705-2708, 2020. DOI: 10.1039/d0ce00440e.
16. SWAPNA, B; MADDILETI, D.; NANGIA, A. Cocrystals of the Tuberculosis Drug Isoniazid: Polymorphism, Isostructurality, and Stability. *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 11, p. 5991-6005, 2014. DOI: 10.1021/cg501182t..
17. AITIPAMULA, S. *et al.* Novel solid forms of the anti-tuberculosis drug, Isoniazid: ternary and polymorphic cocrystals. *CrystEngComm*, v. 15, n. 29, p. 5877–5887, 2013. DOI: 10.1039/C3CE40729B.
18. DINIZ, L.F. *et al.* Novel Isoniazid cocrystals with aromatic carboxylic acids: Crystal engineering, spectroscopy and thermochemical investigations. *Journal of Molecular Structure*, v. 1153, p. 58-68, 2018. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.09.115.
19. SARCEVICA, I. *et al.* Crystal and Molecular Structure and Stability of Isoniazid Cocrystals with Selected Carboxylic Acids. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 3, p. 1082-1090, 2013. DOI: 10.1021/cg301356h.
20. RUSSEL, J.B., *Química Geral*. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 2005: p. 822.
21. ATKINS, P.; JONES, L.; LAVERMAN, L. *Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. Bookman Editora, 2018.
22. BATISTA, V. H. S. C; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. D. Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
23. OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos. *Química Nova*, v. 30, n. 4, p. 791-796, 2007. DOI: 10.1590/S0100-40422007000400007.

24. OLIVEIRA, B.G. A formação de ligações de hidrogênio $\pi \cdots H$, $F \cdots H$ e $C \cdots H$ nos complexos $C_2H_2 \cdots (HF)$, $C_2H_2 \cdots 2 (HF)$ e $C_2H_2 \cdots 3 (HF)$. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 320-327, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160021.
25. DA SILVA, L.P., *et al.* Estudo DFT do alcaloide dicentrina: gap, homo, lumo, mesp e mulliken. 2017. Encontro Internacional de Jovens Investigadores JOIN. Universidade Federal do Ceará.
26. DA SILVA, F. M.; PAES, L.W.C. Estudo teórico da eficiência de inibidores orgânicos de corrosão derivados do benzimidazol. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation*, v. 1, n. 1, 2018. DOI: 10.30609/JETI.2018-1.5270.
27. DUPONT, L. *et al.* Nimesulide. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 51, n. 3, p. 507-509, 1995.
28. LIU, G., *et al.* Development of nimesulide amorphous solid dispersions via supercritical anti-solvent process for dissolution enhancement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 152, p. 105457, 2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105457.
29. RAJAMANI, T.; MUTHU, S.; KARABACAK, M. Electronic absorption, vibrational spectra, nonlinear optical properties, NBO analysis and thermodynamic properties of N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl) methanesulfonamide molecule by ab initio HF and density functional methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 108, p. 186-196, 2013. DOI: 10.1016/j.saa.2013.01.090.
30. MARINOPOULOU, A. *et al.* Interaction of Tretinoin and Nimesulide with Amylose Matrices. *Starch-Stärke*, v. 73, n. 1-2, p. 2000054, 2020. DOI: 10.1002/star.202000054.