



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



LUIS HENRIQUE SILVA QUEIROZ

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
FÁRMACOS PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS ANTIBACTERIANAS**

IMPERATRIZ

2025

LUIS HENRIQUE SILVA QUEIROZ

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
FÁRMACOS PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS ANTIBACTERIANAS**

Tese submetida à Coordenação do Programa de
Pós-graduação em Ciência dos Materiais da
Universidade Federal do Maranhão como requisito
parcial para obtenção do Título de Doutor em
Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciência dos Materiais
Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

IMPERATRIZ

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
Centro de Ciências de Imperatriz - CCIM
Programa Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM



Membros da comissão julgadora da defesa da tese de doutorado do aluno LUÍS HENRIQUE SILVA QUEIROZ apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 23/05/2025.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (PPGCM/UFMA) - Presidente e Orientador.
- Prof. Dr. Flávio Junior Caires (UNESP) - Avaliador externo.
- Prof. Dr. Hernane da Silva Barud (UNIARA) - Avaliador externo.
- Prof. Dr Mateus Ribeiro Lage (PPGCM/UFMA) - Avaliador interno.
- Prof. Dr. Tarciso Silva de Andrade Filho (PPGCM/ UNIFESSPA) - Avaliador interno.

OBS.: Ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se na coordenação do programa da unidade.

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

Silva Queiroz, Luís Henrique.

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
FÁRMACOS PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS
ANTIBACTERIANAS / Luís Henrique Silva Queiroz. - 2025.
174 p.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciência
dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão,
Imperatriz, 2025.

1. Dispersão Sólida. 2. Pirazinamida. 3. Cloridrato
de Etambutol. 4. Estudo Dft. 5. Caracterização No Estado
Sólido. I. da Silva Ribeiro, Paulo Roberto. II. Título.

“Todos os animais são iguais, mas alguns são mais iguais do que outros.”

- George Orwell (A Revolução dos Bichos)

AGRADECIMENTOS

Ao orientador e Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pela amizade e conhecimentos durante esta pesquisa.

A Universidade Federal do Maranhão e ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais por disponibilizar toda infraestrutura necessária e aos professores por compartilhar seus conhecimentos.

Ao Jailton e ao Prof. Dr. Adenilson pelas análises realizadas no Laboratório de Difração de Raios X (LDRX).

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

Ao Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica (LEOF) pelas análises de FT-IR.

Ao Prof. Dr. Clenilton pelas análises de espectroscopia Raman realizadas no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Impedância da Universidade Federal do Maranhão.

Aos meus amigos Anderson, Ayslla, Diego, Douglas, Liandra, Raychimam e Ylana pela amizade, conhecimentos compartilhados e por tornar os dias mais leves.

À Professora Mafalda Sofia Coelho da Cruz Sarraguça por suas valiosas contribuições para melhoria deste trabalho.

À minha noiva Karla Gabriela Mota de Oliveira por todo amor, incentivo, carinho, força e motivação para me dar suporte durante meu doutorado e alegria de viver.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

RESUMO

A pirazinamida (PZA) e o cloridrato de etambutol (ETH) são antibióticos utilizados no tratamento da tuberculose. A obtenção de dispersões sólidas (DS) pode incrementar a solubilidade aquosa desses fármacos e, consequentemente, sua eficácia terapêutica. Esse trabalho objetivou a obtenção e a caracterização de DSs desses fármacos. Inicialmente, realizou-se a modelagem molecular dos compostos de partida pela teoria do funcional da densidade (DFT) utilizando o funcional ω B97X-D com conjunto de funções de bases 6-311++(d,p). Em seguida, foram preparadas: uma mistura eutética composta por ácido acetilsalicílico (AAS) e PZA pelo método de moagem líquida-assistida (LAG); um eutético de PZA e ETH por evaporação do solvente (ES) e uma mistura eutética de ácido mefenâmico (MFA) com PZA também por ES. A caracterização dos materiais obtidos neste estudo foi realizada utilizando as técnicas de difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP); espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); espectroscopia Raman da mistura eutética de AAS-PZA (2:1); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Realizou-se o ensaio de solubilidade aquosa dos eutéticos AAS-PZA (2:1) e MFA-PZA (1:1). O estudo DFT permitiu determinar os vetores de momento dipolar, as energias dos HOMO e LUMO, valores dos índices de reatividade e o mapa de potencial eletrostático (MPE) para cada molécula, indicando as regiões favoráveis para estabelecimento de interações intermoleculares. Para a mistura eutética AAS-PZA (2:1), os resultados de DRXP, FT-IR e Raman demonstraram perfil característico para esse tipo de DS, sem evidência da ocorrência de interações intermoleculares. As curvas de TG/DTG mostraram que o material é termicamente estável em até 134 °C e suas curvas de DTA e DSC evidenciaram um único evento de fusão com temperatura inferior aos eventos de fusão dos compostos de partida (AAS e PZA). A partir do diagrama de fases e do triângulo de Tamman obtidos para este eutético, foi possível determinar a razão estequiométrica (AAS:PZA) como sendo $\chi_{\text{AAS}} = 0,67$. Também se observou o incremento na solubilidade aquosa do AAS e da PZA presentes nesta mistura eutética de 1,62 e de 1,86 vezes, respectivamente. Os resultados de DRXP e de FT-IR da mistura binária de PZA-ETH (1:1) indicaram tratar-se de uma simples mistura física, resultando na formação de uma DS do tipo eutético. Este material demonstrou boa estabilidade térmica em até 130 °C. Neste estudo também foi possível obter uma DS do tipo mistura eutética de MFA-PZA (1:1). Os fármacos presentes nesta DS apresentaram incremento nas suas taxas de hidrossolubilidade de 48,95 (MFA) e 1,86 vezes (PZA), em relação aos compostos de partida. As curvas TG/DTG demonstraram que este eutético é termicamente estável em até 133 °C. Assim, os resultados obtidos nesse estudo comprovaram a obtenção de três misturas eutéticas. Esses novos materiais são promissores para utilização na produção de medicamentos mais eficazes no tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Dispersão sólida, pirazinamida, cloridrato de etambutol, estudo DFT, caracterização no estado sólido.

ABSTRACT

Pyrazinamide (PZA) and ethambutol hydrochloride (ETH) are antibiotics used in the treatment of leprosy. Obtaining solid dispersions (SDs) can increase the aqueous solubility of these drugs and, consequently, their therapeutic efficacy. This study aimed to obtain and characterize SDs of these drugs. Initially, molecular modelling of the starting compounds was performed by density functional theory (DFT) using the ω B97X-D functional with a set of 6-311++(d,p) basis functions. Resulting, it was possible to prepare a eutectic mixture composed of acetylsalicylic acid (ASA) and PZA by the liquid-assisted grinding (LAG) method; an eutectic of PZA and ETH by solvent evaporation (ES); and an eutectic mixture of mefenamic acid (MFA) with PZA also by ES. The characterization of the materials obtained in this study was performed using X-ray diffraction techniques by the powder method (DRXP); Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR); Raman spectroscopy of the eutectic mixture of ASA-PZA (2:1); simultaneous thermogravimetry, derivative thermogravimetry and differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The aqueous solubility of the eutectics ASA-PZA (2:1) and MFA-PZA (1:1) was tested. The DFT study allowed the determination of dipole moment vectors, HOMO and LUMO energies, reactivity index values, and the electrostatic potential map (EPM) for each molecule, indicating the regions favorable for the establishment of intermolecular interactions. For the ASA-PZA (2:1) eutectic mixture, the DRXP, FT-IR, and Raman results showed a characteristic profile for this type of DS, with no evidence of intermolecular interactions. The TG/DTG curves of this material showed that it is thermally stable up to 134 °C, and its DTA and DSC curves showed a single melting event with a lower temperature than the melting events of the starting compounds (ASA and PZA). From the phase diagram and Tamman triangle obtained for this eutectic, it was possible to determine the stoichiometric ratio (ASA:PZA) as $\chi_{ASA} = 0.67$. It was also possible to observe an increase in the aqueous solubility of ASA and PZA present in this eutectic mixture of 1.62 and 1.86 times, respectively. The DRXP and FT-IR results of the binary mixture of PZA-ETH (1:1) showed results of a simple physical mixture, resulting in the formation of a eutectic-type DS. This material demonstrated good thermal stability up to 130 °C. In this study, it was also possible to obtain a eutectic mixture of MFA-PZA (1:1). The drugs present in this DS showed an increase in their water solubility rates of 48.95 (MFA) and 1.86 times (PZA) compared to the starting compounds. The TG/DTG curves showed that this eutectic is thermally stable up to 133 °C. Thus, the results obtained in this study confirmed the achievement of three eutectic mixtures. These new materials are promising for use in the production of more effective drugs for the treatment of tuberculosis.

Keywords: Solid dispersion, pyrazinamide, ethambutol hydrochloride, DFT study, solid state characterization.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1. Trabalhos com resultados obtidos neste estudo

- ✓ **QUEIROZ, L. H. S.**; ALVES, A. M.; LIMA, Y. M. M.; SANTOS, C. C.; RIBEIRO, P. R. S. Interação fármaco-fármaco: caracterização espectroscópica de um novo eutético de ácido acetilsalicílico e pirazinamida. 2023.
- ✓ **QUEIROZ, L. H. S.**; ARAUJO, L. C. A.; RIBEIRO, P. R. S. Preparação e caracterização de uma nova dispersão sólida de clofazimina. 2022;
- ✓ ALMIRANTE, L. L.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Interação fármaco-fármaco: obtenção e caracterização de novos materiais compósitos para o tratamento da tuberculose. 2022.
- ✓ ALVES, A. M.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Preparação e caracterização de dispersões sólidas de pirazinamida com o ácido acetilsalicílico. 2022.

2. Trabalhos com resultados obtidos em colaboração

- ✓ LIMA, Y. M. M.; OLIVEIRA, K. G. M.; **QUEIROZ, L. H. S.**; LIMA, A. D. S. G.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S. Inovação farmacêutica no tratamento da tuberculose obtenção e caracterização de misturas eutéticas de etionamida e cloridrato de etambutol. 2023.
- ✓ BRAGA, Y. S.; LIMA, A. D. S. G.; **QUEIROZ, L. H. S.**; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S. Obtenção e caracterização de um coamorfo do hipoglicemiante oral glimepirida. 2023.
- ✓ OLIVEIRA, K. G. M.; MOURA, A. C.; REIS, V. M.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Preparação e caracterização de novos coamorfos do anti-hipertensivo olmesartana medoxomila. 2023.
- ✓ BEZERRA, R. D. S.; SOUSA, M. S.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Preparation and characterization of a new solid dispersion of ethionamide to increase its hydrossolubility. 2022;
- ✓ OLIVEIRA NETO, J. G.; SANTOS, J. C.; VIANA, J. R.; SOUSA JUNIOR, M. V.; MOREIRA, A. B. N.; ABREU, K. R.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Cu(theophylline)₂Cl₂ crystals: growth, physicochemical properties and solubility assay. 2022;
- ✓ BEZERRA, R. D. S.; SOUSA, M. S.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Dispersão sólida eutética do fármaco etionamida utilizando o ácido acetilsalicílico. 2022.
- ✓ LIMA, Y. M. M.; RIBEIRO, P. R. S.; BEZERRA, R. D. S.; **QUEIROZ, L. H. S.** Caracterização espectroscópica dos co-amorfos do anti-hipertensivo ramipril. 2022.

- ✓ OLIVEIRA, K. G. M.; LIMA, Y. M. M.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Obtenção e caracterização de misturas eutéticas dos tuberculostáticos etionamida e cloridrato de etambutol. 2022.

PATENTES DEPOSITADAS

1. Depósitos de patentes com resultados obtidos neste estudo

- ✓ **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S.; ARAUJO, L. C. A.; MOURA, A. C. Dispersão sólida do hanseostático clofazimina. 2021, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020210061170, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 30/03/2021.
- ✓ **QUEIROZ, L. H. S.**; ALVES, A. M.; RIBEIRO, P. R. S. Dispersões sólidas de pirazinamida e ácido acetilsalicílico para o tratamento da tuberculose. 2022, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220144630, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 21/07/2022.
- ✓ **QUEIROZ, L. H. S.**; ALMIRANTE, L. L.; RIBEIRO, P. R. S. Dispersão sólida de fármacos tuberculostáticos para a produção de medicamentos. 2023, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020230126421, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 23/06/2023.
- ✓ **QUEIROZ, L. H. S.**; ALVES, A. M.; RIBEIRO, P. R. S. Dispersão sólida de ácido mefenâmico e pirazinamida para a produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose. 2023, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020230126405, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 23/06/2023.

2. Depósitos de patentes com resultados obtidos em colaboração

- ✓ SOUSA, S. P.; **QUEIROZ, L. H. S.**; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Dispersão sólida do antibiótico Rifampicina. 2021, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020210099186, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 21/05/2021.
- ✓ LIMA, Y. M. M.; BEZERRA, R. D. S.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Dispersões sólidas amorfas do anti-hipertensivo ramipril e uso. 2022, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220003939, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 10/01/2022.
- ✓ BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S.; **QUEIROZ, L. H. S.**; SOUSA, M. S. Dispersão sólida de etionamida para a produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose.

Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220079633, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 26/04/2022.

- ✓ BEZERRA, R. D. S.; SOUSA, M. S.; **QUEIROZ, L. H. S.**; RIBEIRO, P. R. S. Mistura eutética de 2-etil-4-piridinacarbotoamida e ácido acetilsalicílico para a produção de medicamento tuberculostáticos. 2022, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202201709, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 26/08/2022.
- ✓ LIMA, Y. M. M.; OLIVEIRA, K. G. M.; RIBEIRO, P. R. S.; **QUEIROZ, L. H. S.** Dispersões sólidas do tipo eutético de fármacos para a produção de medicamentos tuberculostáticos. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020230106943, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 01/06/2023.
- ✓ LIMA, A. D. S. G.; BRAGA, Y. S.; **QUEIROZ, L. H. S.**; LAGE, M. R.; RIBEIRO, PAULO R. S. Dispersão sólida de glimepirida para a produção de medicamentos de antidiabéticos. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020240272129, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 26/12/2024.

ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

QUEIROZ, Luís HS et al. Preparation and characterization of a rifampicin coamorphous material with tromethamine coformer: An experimental–theoretical study. *Molecular Pharmaceutics*, v. 21, n. 3, p. 1272-1284, 2024. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00947

QUEIROZ, Luís Henrique Silva et al. Efeito plastificante do óleo babaçu (*Attalea speciosa*) em filme biodegradável à base de amido. *Scientia Plena*, v. 19, n. 12, 2023. DOI: 10.14808/sci.plena.2023.121502

DE OLIVEIRA NETO, J. G. et al. Dichloro-bis (theophylline)-copper (II) complex: Characterization of the physicochemical, computational pharmacokinetics, molecular docking, and cytotoxicity as potential antitumoral medicine. *Polyhedron*, v. 264, p. 117234, 2024. DOI: 10.1016/j.poly.2024.117234

QUEIROZ, L. H. S et al. Thermodynamic and Structural Characterization of a Mechanochemically Synthesized Pyrazinamide–Acetylsalicylic–Acid Eutectic Mixture. *Pharmaceutics*, v. 18, n. 2, p. 211, 2025. DOI: 10.3390/ph18020211

LISTA DE FIGURAS

Figura I.1 - Representação esquemática de diferentes formas no estado sólido. Os cocristais e sais têm estruturas cristalinas distintas e possuem polimorfos. As soluções sólidas e o eutético apresentam estruturas dos seus sólidos principais, entretanto, as primeiras são homogêneas em toda a estrutura cristalina e as segundas são heterogêneas com incoerentes interações (linha pontilhada em verde).	28
Figura I.2 - Representação de um diagrama de fase binário e um triângulo de Tamman hipotéticos para determinar o ponto eutético de um sistema binário.	33
Figura I.3 - Representação esquemática de interações entre grupos funcionais: a) ácido-ácido; b) ácido-piridina; c) amida-amida e d) ácido-amida.	37
Figura I.4 - Representação esquemática da (a) estrutura química e da (b) célula unitária da forma α da pirazinamida.	38
Figura I.5 - Representação esquemática da estrutura química (a) e da célula unitária da forma II do cloridrato de etambutol.	40
Figura I.6 - Representação esquemática da estrutura química (a) e da célula unitária da forma I do ácido acetilsalicílico.	42
Figura I.7 - Representação esquemática da estrutura química (a) e da célula unitária da forma I do ácido mefenâmico.	43
Figura I.8 - Representação da difração de raios X por dois planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl}	49
Figura I.9 - Representação do movimento vibracional dos átomos.	52
Figura I.10 - Representação esquemática do espalhamento de luz por uma amostra a qual foi incidida uma radiação monocromática.	55
Figura I.11 - Diagrama de <i>Jablonski</i> representando as transições de energia quântica para o espalhamento Rayleigh e Raman (Stokes e anti-Stokes) e logo abaixo, representação das intensidades referentes aos tipos de espalhamentos.	56
Figura I.12 - Curvas TG/DTG do oxalato de cálcio monohidratado com três etapas de perda de massa: 1) perda de água; 2) perda de monóxido de carbono e 3) perda de dióxido de carbono.	57
Figura I.13 - Esquema de uma curva de DSC hipotética que mostra alguns tipos de transições típicas. São indicados seis eventos térmicos, ampliação da faixa de temperatura do evento e a terminologia empregada.	60
Figura II.1 - Estrutura química: (a) ácido acetilsalicílico ($180,16 \text{ g.mol}^{-1}$) e (b) pirazinamida ($123,11 \text{ g.mol}^{-1}$).	88
Figura II.2 - Imagens digitais das amostras obtidas a partir da câmera digital marca <i>Canon</i> modelo <i>PowerShot SX520 HS</i> : (a) AAS _{LAG} , (b) AAS-PZA (2:1) e (c) PZA _{LAG}	94
Figura II.3 - Geometrias otimizadas e orientação do vetor momento dipolar para (a) AAS e (b) PZA em vácuo utilizando funcional ω B97X-D e funções de base 6-311G++(d,p).	94
Figura II.4 - Mapas de potenciais eletrostáticos com suas respectivas energias para o (a) AAS e a (b) PZA utilizando ω B97X-D/6-311G++(d) em fase gás.	95
Figura II.5 - Representação dos HOMO, LUMO e do HLG dos compostos de AAS (esquerda) e PZA (direita) utilizando ω B97X-D/6-311G++(d) em fase gás.	96

Figura II.6 - Difrátogramas da AAS _{LAG} , proporções molares da mistura binária AAS-PZA e PZA _{LAG} preparados <i>via</i> método da moagem mecanoquímica líquida-assistida (LAG).	97
Figura II.7 - Espectros FT-IR do AAS _{LAG} , do eutético AAS-PZA (2:1), da mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} e da PZA _{LAG}	98
Figura II.8 - Espectros Raman obtidos para o AAS _{LAG} , a PZA _{LAG} , a mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} e da mistura eutética na região espectral entre 70 e 200 cm ⁻¹	100
Figura II.9 - Espectros Raman obtidos para o AAS _{LAG} , a PZA _{LAG} , a mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} e da mistura eutética preparado por moagem mecanoquímica líquida-assistida em região com número de onda entre 200 e 1800 cm ⁻¹	100
Figura II.10 - Espectros Raman obtidos para o AAS _{LAG} , a PZA _{LAG} , a mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} e da mistura eutética preparado por moagem mecanoquímica líquida-assistida em região com número de onda entre 2800 e 3600 cm ⁻¹	101
Figura II.11 - Curvas de TG/DTG-DTA: (a) AAS _{LAG} , (b) mistura eutética AAS-PZA (2:1), (c) mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} e (d) PZA _{LAG}	102
Figura II.12 - Curvas de DSC do AAS _{LAG} , PZA _{LAG} e das proporções molares investigadas do sistema AAS-PZA.	103
Figura II.13 - Diagrama de fase binário do sistema AAS-PZA preparado via moagem líquido-assistida (LAG).	105
Figura II.14 - Teste de higroscopicidade do AAS, PZA, mistura eutética AAS-PZA (2:1) e mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF}	106
Figura II.15 - Estudo de dissolução em tampão pH 6,8 dos fármacos livres e incluídos na mistura física e na mistura eutética.	108
Figura III.1 - Estruturas químicas da (a) pirazinamida (123,11 g.mol ⁻¹) e do (b) cloridrato de etambutol (277,23 g.mol ⁻¹).	118
Figura III.2 - Imagens digitais das amostras obtidas a partir da câmera digital marca <i>Canon</i> modelo <i>PowerShot SX520 HS</i> : (a) PZA _{REC} , (b) ETH _{REC} , (c) PZA-ETH (3:1), (d) PZA-ETH (2:1), (e) PZA-ETH (1:1), (f) PZA-ETH (1:2) e (g) PZA-ETH (1:3).	120
Figura III.3 - Perfil de difração de raios X da PZA _{REC} , da mistura binária PZA-ETH (1:1), da mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF} e do ETH _{REC} . Novos picos estão indicados pelas setas (↓) e ausência de picos são indicados pelos asteriscos (*).	122
Figura III.4 – Refinamento Rietveld do difratograma do eutético PZA-ETH (1:1).	123
Figura III.5 - Espectros FT-IR da (a) PZA _{REC} , da (b) eutético PZA-ETH (1:1), da (c) mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF} e do (d) ETH _{REC}	124
Figura III.6 - Curvas TG/DTG-DTA da (a) pirazinamida recristalizada (PZA _{REC}), do (b) eutético PZA-ETH (1:1), da (c) mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF} e do (d) cloridrato de etambutol recristalizado (ETH _{REC}) obtidos por evaporação do solvente.	125
Figura III.7 - Curvas de DSC dos compostos de partida (PZA _{REC} e ETH _{REC}), da dispersão sólida PZA-ETH (1:1) e da sua respectiva mistura física.	127
Figura IV.1 - Representação da estrutura química do (a) ácido mefenâmico (241,29 g.mol ⁻¹) e (b) pirazinamida (123,10 g.mol ⁻¹).	136
Figura IV.2 - Imagens digitais das amostras obtidas a partir da câmera digital marca <i>Canon</i> modelo <i>PowerShot SX520 HS</i> : (a) MFA _{REC} , (b) PZA _{REC} , (c) MFA-PZA (3:1), (d) MFA-PZA (2:1), (e) MFA-PZA (1:1), (f) MFA-PZA (1:2) e (g) MFA-PZA (3:1).	139

Figura IV.3 – Refinamento Rietveld do difratograma da mistura eutética MFA-PZA (1:1).	141
Figura IV.4 - Perfil de difração de raios X do MFA _{REC} , do eutético MFA-PZA (1:1), da mistura física MFA-PZA (1:1) _{MF} e da PZA _{REC} . Novos picos estão indicados pelas setas (↓) e ausência de picos são indicados pelos asteriscos (*).	142
Figura IV.5 - Espectros FT-IR do (a) MFA _{REC} , do (b) eutético MFA-PZA (1:1), da (c) mistura física MFA-PZA (1:1) _{MF} e da (d) PZA _{REC}	143
Figura IV.6 - Curvas de TG/DTG-DTA do (a) MFA _{REC} , do (b) eutético MFA-PZA (1:1), da (c) mistura física MFA-PZA (1:1) _{MF} e da (d) PZA _{REC}	144
Figura IV.7 - (a) Curvas de DSC do MFA _{REC} , da PZA _{REC} e das proporções molares investigadas do sistema MFA-PZA (1:1) e (b) zoom nos eventos térmicos de transição de fase do MFA _{REC} e desse fármaco presente nas proporções molares 3:1 e 2:1.	146
Figura IV.8 - Geometria otimizada com vetor de momento de dipolo utilizando o método ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-311++(d,p): (a) ácido mefenâmico (fase gás), (b) ácido mefenâmico (fase solvatada), (c) pirazinamida (fase gás) e (d) pirazinamida (fase solvatada).	148
Figura IV.9 - Mapas de potenciais eletrostáticos com suas respectivas energias: (a) ácido mefenâmico em fase gás (MFA _{vac}), (b) ácido mefenâmico em fase solvatada (MFA _{et}), (c) pirazinamida em fase gás (PZA _{vac}) e (d) pirazinamida em fase solvatada (PZA _{et}).	148
Figura IV.10 - Representação dos HOMO, LUMO e do HLG do ácido mefenâmico: fase gás (esquerda) e fase solvatada (direita) utilizando funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-311G++(d,p).	149
Figura IV.11 - Representação dos HOMO, LUMO e do HLG da pirazinamida: fase gás (esquerda) e fase solvatada (direita) utilizando funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-311G++(d,p).	149
Figura AII.1 – (a) Curva analítica para determinação de AAS em etanol; (b) espectros médios dos pontos da curva analítica do AAS; (c) Curva analítica para determinação de PZA em metanol; (b) espectros médios dos pontos da curva analítica do PZA.	157
Figura AII.2 - Refinamento Rietveld do difratograma das amostras: (a) ácido acetilsalicílico (AAS), (b) ácido acetilsalicílico triturado (AAS _{LAG}), (c) pirazinamida e (d) pirazinamida triturada (PZA _{LAG}).	157
Figura AII.3 - Refinamento Rietveld do difratograma da mistura eutética AAS-PZA (2:1) obtido pelo método de moagem líquido assistida.	158
Figura AII.4 - Curvas DSC da PZA _{LAG} com cadinho aberto (vermelho) e selado (preto) comparando as diferenças nas endotermas decorrente da sublimação da PZA _{LAG}	158
Figura AII.5 - Curvas de DSC dos compostos de partida e das proporções molares investigadas no sistema AAS-PZA: (a) AAS _{LAG} , (b) PZA _{LAG} , (c) AAS-PZA (5:1), (d) AAS-PZA (4:1), (e) AAS-PZA (3:1), (f) AAS-PZA (2:1), (g) AAS-PZA (1:1), (h) AAS-PZA (1:2), (i) AAS-PZA (1:3), (j) AAS-PZA (1:4) e (l) AAS-PZA (1:5).	159
Figura AII.6 - Curvas de DSC dos compostos de partida (AAS _{LAG} e PZA _{LAG}) e da mistura eutética AAS-PZA (2:1) com sua respectiva mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF}	159
Figura AIII.1 – Refinamento dos difratogramas dos compostos de partida não recristalizados (PZA _{NREC} e ETH _{NREC}) e recristalizados (PZA _{REC} e ETH _{REC}).	165

Figura AIII.2 - Difrátogramas da PZA _{REC} , ETH _{REC} e as proporções investigadas do sistema PZA-ETH. As setas indicam surgimento de novos picos cristalográficos e os asteriscos indicam ausência de picos cristalográficos dos compostos de partida.	165
Figura AIII.3 – Refinamento do difratograma da mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF}	166
Figura AIII.4 - Curvas de DSC obtidas para PZA _{REC} , ETH _{REC} e proporções molares investigadas do sistema PZA-ETH.	166
Figura AIV.1 - (a) Curva analítica para determinação de MFA em solução tampão fosfato (pH = 7,40); (b) espectros médios dos pontos da curva analítica do MFA; (c) Curva analítica para determinação de PZA em metanol; (b) espectros médios dos pontos da curva analítica do PZA.	169
Figura AIV.2 – Refinamento dos difratogramas dos compostos de partida: ácido mefenâmico (MFA _{NREC} , MFA _{REC}) e cloridrato de etambutol (ETH _{NREC} e ETH _{REC}). NREC e REC significa não recristalizado e recristalizado, respectivamente. Os fármacos foram recristalizados pelo método de evaporação do solvente (etanol).	170
Figura AIV.3 - Perfil de difração de raios X do MFA _{REC} , do sistema binário MFA-PZA e da PZA _{REC} . Novos picos estão indicados pelas setas (↓) e ausência de picos são indicados pelos asteriscos (*).	170
Figura AIV.4 – Refinamento do difratograma da mistura física MFA-PZA (1:1) _{MF} realizado pelo método de Rietveld.	171
Figura AIV.5 - Curvas de DSC do MFA _{REC} , do eutético MFA-PZA (1:1), da mistura física MFA-PZA (1:1) _{MF} e da PZA _{REC}	171

LISTA DE TABELAS

Tabela I.1 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas da PZA	38
Tabela I.2 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas do ETH	40
Tabela I.3 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas do AAS.....	42
Tabela I.4 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas do MFA	43
Tabela II.1 - Descritores de reatividade associados a orbitais de fronteira.....	90
Tabela II.2 - Principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida (AAS e PZA) em fase gás.....	96
Tabela II.3 - Estudo de solubilidade do AAS _{BLC} , da PZA _{BLC} , do AAS e da PZA presentes na mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} , e do AAS e da PZA presentes na mistura eutética AAS-PZA (2:1)	107
Tabela II.4 - Parâmetros de dissolução do AAS, da PZA, da mistura eutética (ME) AAS-PZA (2:1) e da mistura física (MF) AAS-PZA (2:1) _{MF}	108
Tabela III.1 - Principais bandas vibracionais (cm ⁻¹) da forma α da PZA ³⁷ , da forma II do ETH ³⁸⁻⁴⁰ , da mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF} e do eutético PZA-ETH (1:1).....	124
Tabela III.2 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC do PZA _{REC} , ETH _{REC} e proporções molares investigadas	127
Tabela IV.1 - Principais bandas vibracionais (cm ⁻¹) da forma I do ácido mefenâmico ²⁸ e da forma α da pirazinamida.....	143
Tabela IV.2 - Propriedades eletrônicas dos índices de reatividade e energia da MFA e PZA em fase gás e em etanol.....	149
Tabela IV.3 - Estudo da solubilidade aquosa do MFA, da PZA, do MFA e PZA presente na mistura física MFA-PZA (1:1) _{MF} e do MFA e PZA presente no eutético MFA-PZA (1:1) ..	150
Tabela AII.1 - Comparação dos parâmetros de rede observados para as amostras PZA e AAS com os relatados na literatura	160
Tabela AII.2 - Principais frequências vibracionais observadas nos espectros FT-IR da PZA _{LAG} e do AAS _{LAG}	160
Tabela AII.3 - Identificação das principais frequências no espectro Raman do AAS _{LAG} , da PZA _{LAG} , da mistura física AAS-PZA (2:1) _{MF} e da mistura eutética AAS-PZA (2:1) para região espectral entre 75 e 3600 cm ⁻¹	161
Tabela AII.4 - Eventos térmicos observados na curva TG/DTG para os compostos de partida (AAS _{LAG} e PZA _{LAG}), da mistura eutética AAS-PZA (2:1) com sua respectiva mistura física	162
Tabela AII.5 - Eventos térmicos observados nas curvas DTA para os compostos de partida (AAS _{LAG} e PZA _{LAG}), da mistura eutética AAS-PZA (2:1) com sua respectiva mistura física	163
Tabela AII.6 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas DSC dos compostos de partida (AAS _{LAG} e PZA _{LAG}) e das proporções molares do sistema AAS-PZA.....	163

Tabela AII.7 - Cálculos das temperaturas de fusão teóricas para cada fração molar x para as misturas binárias de AAS e PZA investigadas neste estudo	164
Tabela AIII.1 - Eventos térmicos observados nas curvas de TG/DTG da PZA _{REC} , eutético PZA-ETH (1:1), da mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF} e do ETH _{REC}	167
Tabela AIII.2 - Eventos térmicos observados nas curvas de DTA da PZA _{REC} , eutético PZA-ETH (1:1), da mistura física PZA-ETH (1:1) _{MF} e do ETH _{REC}	167
Tabela AIII.3 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC da PZA _{REC} , do ETH _{REC} e proporções molares investigadas do sistema PZA-ETH.....	167

LISTA DE QUADROS

Quadro I.1 - Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção ^{16;} ⁸⁴	36
Quadro I.2 - Índices de reatividade global associados aos orbitais de fronteira ¹⁵⁹	48
Quadro I.3 - Termos descritivos de solubilidade em água e seus significados ²²¹	62

LISTA DE ABREVIATURAS

BLC	Base livre cristalina
DSF	Dispersão sólida de fármacos
DE	Do inglês <i>dissolution efficiency</i> : eficiência de dissolução
DRXP	Difratometria de raios X pelo método do pó
DSC	Do inglês <i>differential scanning calorimetry</i> : calorimetria exploratória diferencial
DTA	Do inglês <i>differential thermal analysis</i> : análise térmica diferencial
DTG	Do inglês <i>derivative thermogravimetry</i> : termogravimetria derivativa
ES	Evaporação do solvente
FDA	Do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
FT-IR	Do inglês <i>Fourier transform infrared</i> : espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
HLG	Separação de energia entre HOMO e o LUMO
HOMO	Do inglês <i>highest occupied molecular orbital</i> : orbital molecular de mais alta energia
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LUMO	Do inglês <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> : orbital molecular de mais baixa energia
MF	Mistura física
REC	Material recristalizado
SCB	Do inglês <i>Biopharmaceutical Classification System</i> : Sistema de Classificação Biofarmacêutica
MPE	Mapa de potencial eletrostático
TG	Termogravimetria
T _{onset}	Temperatura de início do evento térmico
T _{peak}	Temperatura de pico do evento térmico
T _{endset}	Temperatura de fim do evento térmico
UV-vis	Região Ultravioleta-Visível (800-200 nm)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	23
OBJETIVOS.....	25
Objetivo geral	25
Objetivos específicos.....	25
CAPÍTULO I.....	26
I. 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	27
I.1.1 Dispersões sólidas de fármacos (DSFs)	27
I.1.1 Sais	29
I.1.2 Cocristais.....	30
I.1.3 Misturas eutéticas.....	32
I.2 Métodos de preparação de dispersões sólidas	34
I.3 Escolha do insumo farmacêutico ativo (IFA) e do coformador	35
I.3.1 Seleção do insumo farmacêutico ativo (IFA).....	35
I.3.2 Seleção do coformador.....	36
I.4 Características gerais dos IFAs e coformadores	38
I.4.1 A pirazinamida (PZA).....	38
I.4.4 O cloridrato de etambutol (ETH)	39
I.4.5 O ácido acetilsalicílico (AAS).....	41
I.4.6 O ácido mefenâmico (MFA)	42
I.5 Modelagem molecular.....	44
I.5.1 Teoria do funcional da densidade (DFT)	44
I.5.2 Orbitais moleculares e índices de reatividade	46
I.6 Técnicas de caracterização	48
I.6.1 Difractometria de raios X pelo método do pó (DRXP)	48
I.6.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR).....	51
I.6.3 Espectroscopia de reflectância difusa no UV-Vis.....	53
I.6.4 Espectroscopia Raman	55
I.6.5 Análise térmica.....	56
I.7 Ensaios de solubilidade e de perfil de dissolução “in vitro”	62
I.8 CONCLUSÃO.....	65
CAPÍTULO II.....	86
II.1 INTRODUÇÃO	87
II.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	89
II.2.1 Preparação da mistura eutética AAS-PZA (2:1).....	89
II.2.2 Modelagem molecular	89
II.2.3 Caracterização do eutético AAS-PZA (2:1)	90
II.2.4 Teste de higroscopicidade.....	92
II.2.5 Ensaio de solubilidade aquosa	92
II.2.6 Ensaio de perfil de dissolução in vitro	92
II.2.7 Quantificação via UV-Vis	93
II.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	93
II.3.1 Obtenção do eutético AAS-PZA (2:1).....	93

II.3.2 Modelagem molecular	94
II.3.2 Caracterização no estado sólido	96
II.3.3 Teste de higroscopicidade	105
II.3.4 Ensaio de solubilidade e perfil de dissolução in vitro	106
II.4 CONCLUSÃO	109
CAPÍTULO III	116
III.1 INTRODUÇÃO	117
III.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	119
III.2.1 Preparação do eutético PZA-ETH (1:1)	119
III.2.2 Caracterização do eutético	119
III.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	120
III.3.1 Dispersão sólida PZA-ETH (1:1)	120
III.3.2 Caracterização da mistura binária PZA-ETH (1:1)	121
III.4 CONCLUSÃO	128
CAPÍTULO IV	134
IV.1 INTRODUÇÃO	135
IV.2 MATERIAIS E MÉTODOS	137
IV.2.1 Preparação do eutético MFA-PZA (1:1)	137
IV.2.2 Caracterização do estado sólido do eutético	137
IV.2.3 Modelagem molecular dos compostos de partida (MFA e PZA)	138
IV.2.4 Ensaio de solubilidade aquosa	138
IV.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	139
IV.3.1 Dispersão sólida MFA-PZA (1:1):	139
IV.3.2 Caracterização da mistura eutética	140
IV.3.3 Modelagem molecular via DFT	146
IV.3.4 Solubilidade aquosa	150
IV.4 CONCLUSÃO	150
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	155
6 PERSPECTIVAS FUTURAS	156
APÊNDICE I	157
APÊNDICE II	165
APÊNDICE III	169

INTRODUÇÃO

A ciência dos materiais é uma área multidisciplinar que estuda as estruturas e propriedades de diversos tipos de materiais e como essas características afetam os desempenhos em suas determinadas aplicações ¹. Nos últimos anos, o desenvolvimento de materiais farmacêuticos multicomponentes (MFMs) tem ganhado o interesse dos pesquisadores e da indústria farmacêutica. O principal objetivo desses materiais é modificar o estado sólido dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs). As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) como sais, cocristais, coamorfos, solvatos, nanococristais, entre outros, são exemplos de MFMs ².

A utilização de compostos bioativos para fins terapêuticos possui um histórico significativo entre as civilizações mais antigas, comprovado por relatos importantes. Os fármacos são excelentes exemplos de tais compostos bioativos ³. No entanto, a baixa solubilidade aquosa de alguns fármacos quando formulados no estado sólido pode levar a uma biodisponibilidade reduzida. Isso ocorre devido a eficácia terapêutica no tratamento de doenças depende principalmente da dissolução aquosa do princípio ativo no trato gastrointestinal. Assim, a baixa solubilidade aquosa diminui a eficácia terapêutica desses compostos ^{4; 5}. O desenvolvimento de DSFs é uma alternativa para aprimorar esta solubilidade aquosa ⁶⁻⁸.

O termo "fármaco" ou "insumo farmacêutico ativo" (IFA) refere-se a uma substância bioativa com propriedades terapêuticas, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento de patologias, com o objetivo de restabelecer a saúde dos indivíduos aos quais é prescrito ⁹. Os IFAs têm uma ampla gama de aplicações terapêuticas, podendo ser utilizados como antibióticos ¹⁰, antidepressivos ¹¹, anti-inflamatórios ^{12; 13}, anticoncepcionais ¹⁴ e antidiabéticos ¹⁵. A maioria dos IFAs é desenvolvida para permitir sua administração por via oral, devido à melhor adesão do paciente ao tratamento ¹⁶. No entanto, aproximadamente 40% das formulações orais disponíveis no mercado são praticamente insolúveis, com uma solubilidade inferior a 100 µg/mL. Dentre essas formulações, 30% pertencem à classe II e 10% à classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) ^{17; 18}.

As DSFs são materiais obtidos por meio de processos tecnológicos nos quais um IFA é disperso em um carreador ou matriz no estado sólido, conhecido como coformador. Esses processos têm como objetivo melhorar as propriedades físico-químicas do IFA, como a hidrossolubilidade. A dispersão do IFA na matriz ou carreador pode aumentar a solubilidade aquosa do fármaco, facilitando sua absorção no organismo e melhorando sua eficácia terapêutica ⁹. A escolha do coformador é feita levando em consideração algumas características do composto químico. O coformador seja um material inerte, ou seja, não reaja com o IFA. Além disso, deve ser seguro para consumo humano, não apresentando efeitos colaterais

indesejados. Outro aspecto relevante é que o coformador deve possuir grupos funcionais propensos a interagir com o fármaco por meio de interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio. Essas interações podem contribuir para aumentar a solubilidade do fármaco na matriz sólida, promovendo assim a melhoria das propriedades físico-químicas, como a hidrossolubilidade ⁹.

A pirazinamida (PZA) e o cloridrato de etambutol (ETH) são fármacos que podem ser utilizados para preparar DSFs. A PZA e o ETH são antibióticos utilizados no tratamento da tuberculose. A adição da PZA aos medicamentos rifampicina e isoniazida permitiu a redução do tempo de tratamento em 3 meses. A presença da pirazinamida no esquema terapêutico contribui para a eficácia do tratamento, melhorando a erradicação do *M. tuberculosis* e a recuperação dos pacientes afetados pela doença ²¹.

Um grande desafio para o sistema de saúde pública é a tuberculose (TB). De acordo com a OMS, em 2023, aproximadamente dez milhões de pessoas foram diagnosticadas com essa doença e 1,6 milhão de óbitos foram registrados como consequência da TB. O Brasil está entre os 30 países com alta carga da doença, incluindo casos de coinfeção TB-HIV, e é considerado uma prioridade no controle dessa enfermidade em escala mundial. Em 2020, observou-se uma queda de 16% na notificação de novos casos de TB em comparação com o ano anterior. Ressalta-se que essas reduções significativas de novos casos de TB, podem ser atribuídas à subnotificação durante a pandemia da covid-19, quando os sistemas de saúde enfrentaram desafios e desvios de recursos para lidar com a crise sanitária em curso. O número de novos casos de TB no Brasil em 2023 foi de 55.357 ²⁴.

Diante deste contexto, é de suma importância a obtenção de novas DSFs visando aumentar a solubilidade aquosa e a taxa de dissolução destes materiais, melhorando assim sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica no tratamento de enfermidades como a TB. O aumento da hidrossolubilidade 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.

Essa tese está dividida em quatro capítulos: o capítulo 1 trata da revisão bibliográfica necessária para o entendimento dos demais capítulos; o capítulo 2 trata de uma mistura eutética fármaco-fármaco entre pirazinamida e ácido acetilsalicílico obtido por moagem mecanoquímica líquido-assistida; os capítulos 3 e 4 tratam da obtenção e caracterização de dispersões sólidas fármaco-fármaco tipo eutético entre pirazinamida e cloridrato de etambutol e ácido mefenâmico e pirazinamida, respectivamente. Essas dispersões foram obtidas pelo método de evaporação do solvente.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Preparar e caracterizar novas dispersões sólidas dos fármacos tuberculostáticos, bem como avaliar a solubilidade aquosa e o perfil de dissolução *in vitro* desses fármacos dispersos no referido coformador/fármaco.

Objetivos específicos

- ✓ Realizar a modelagem molecular dos compostos de partida utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT), visando presumir as possíveis interações intermoleculares entre os compostos;
- ✓ Obter uma nova mistura eutética do ácido acetilsalicílico (AAS) com pirazinamida (PZA) (mistura eutética AAS-PZA (2:1), um novo eutético da PZA com cloridrato de etambutol (ETH) (PZA-ETH (1:1), e um novo eutético do ácido mefenâmico (MFA) com PZA (MFA-PZA (1:1);
- ✓ Caracterizar as novas dispersões sólidas por difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP); por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR); por espectroscopia Raman (AAS-PZA (2:1)); e por análise térmica: termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).
- ✓ Determinar a solubilidade aquosa e o perfil de dissolução *in vitro* dos fármacos presentes na mistura eutética AAS-PZA (2:1) e comparar com suas respectivas bases livres cristalinas;
- ✓ Determinar a solubilidade aquosa dos fármacos presentes na mistura eutética MFA-PZA (1:1) e comparar com suas respectivas bases livres cristalinas.

CAPÍTULO I

Revisão bibliográfica

RESUMO

Este capítulo apresenta uma revisão bibliográfica abrangente sobre dispersões sólidas de fármacos (DSFs), abordando desde os conceitos fundamentais até as técnicas de caracterização e aplicações farmacêuticas. Primeiramente, destacou-se o histórico das DSFs e a importância para melhorar a solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis. Neste capítulo foram discutidas as diferentes formas sólidas, como cristalinas (polimorfos, sais, cocristais) e amorfas, bem como suas propriedades e impactos na biodisponibilidade. As principais metodologias de preparação de DSFs, incluindo evaporação do solvente, moagem mecanoquímica e técnicas emergentes como liofilização e spray-drying também foram exploradas. A seleção do insumo farmacêutico ativo (IFA) e do coformador foi detalhada, com ênfase no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que auxilia na escolha de estratégias para melhorar a solubilidade e permeabilidade de fármacos das classes II e IV deste sistema. Além disso, foram apresentadas técnicas de caracterização como difratometria de raios X (DRX), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), análise térmica (termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial – (DSC)). Também foram abordados os ensaios de solubilidade e de perfil de dissolução *in vitro*. Por fim, a modelagem molecular foi destacada como ferramenta para prever possíveis interações intermoleculares, bem como as propriedades físico-químicas dos compostos de partida e suas DSFs.

Palavras-chave: Dispersões sólidas de fármacos; solubilidade aquosa; dissolução; técnicas de caracterização; modelagem molecular.

I. 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

I.1.1 Dispersões sólidas de fármacos (DSFs)

A primeira dispersão sólida foi proposta por Keiji Sekiguchi e Norobu Obi (1961) com a preparação de uma mistura eutética entre o fármaco sulfatiazol (baixa hidrossolubilidade) e ureia (matriz cristalina com alta solubilidade aquosa). Essa dispersão sólida foi preparada pelo método da fusão a partir da mistura física dos compostos de partida²⁵. Nos últimos anos, houve um aumento significativo no interesse e na importância da obtenção de dispersões sólidas. Isso é claramente demonstrado pelo crescente número de publicações nessa área, principalmente relacionadas ao desenvolvimento de formas sólidas²⁶.

A indústria farmacêutica utiliza a tecnologia de obtenção de DSFs para aumentar a solubilidade aquosa desses materiais. Essa tecnologia envolve a dispersão de um fármaco com

baixa solubilidade em uma matriz carreadora hidrossolúvel ²⁷. Existem várias metodologias disponíveis para a obtenção desses produtos, incluindo evaporação do solvente, fusão, moagem mecanoquímica líquido-assistida, liofilização, *spray-drying*, entre outros ²⁸.

A Figura I.1 apresenta uma representação esquemática das formas sólidas das DSFs. Os fármacos podem assumir diferentes formas sólidas no estado cristalino ou amorfo ²⁹. O estado amorfo é caracterizado por um arranjo desordenado de moléculas, que apresenta um nível de energia mais elevado em comparação com o estado cristalino, devido à redução ou ausência do arranjo ordenado. A amorfização de um fármaco é uma estratégia altamente promissora para melhorar a hidrossolubilidade, sem alterar a estrutura molecular do composto, uma vez que requer menos energia para solvatar as moléculas ³⁰. Foram relatados estudos sobre obtenção de dispersões sólidas amorfas e co-amorfas ^{15; 31-33}.

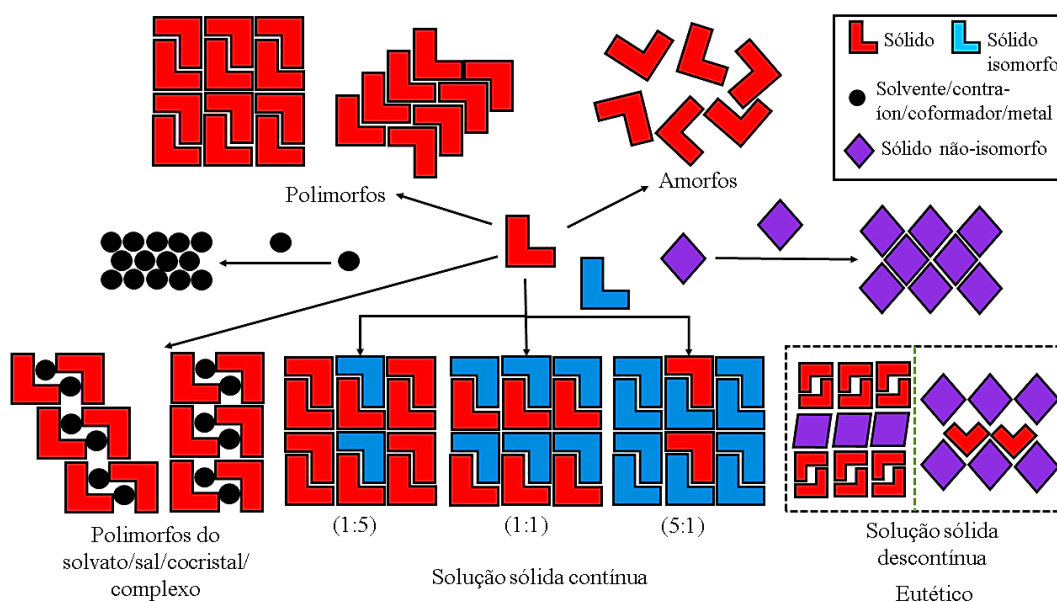


Figura I.1 - Representação esquemática de diferentes formas no estado sólido. Os cocristais e sais têm estruturas cristalinas distintas e possuem polimorfos. As soluções sólidas e o eutético apresentam estruturas dos seus sólidos principais, entretanto, as primeiras são homogêneas em toda a estrutura cristalina e as segundas são heterogêneas com incoerentes interações (linha pontilhada em verde).

Fonte: Adaptado de Cherukuvada et al (2014) ³⁶.

Os polimorfos são diferentes estruturas cristalinas sólidas que podem existir para uma mesma composição química. O polimorfo com menor energia será considerado estável, enquanto os polimorfos menos estáveis ou metaestáveis têm a tendência de se transformar em formas mais estáveis, como a formação de um solvato, dependendo das diferenças de energia ³⁴. Os diversos polimorfos podem exibir propriedades físico-químicas distintas, como hidrossolubilidade e temperatura de fusão, entre outras. O estudo do polimorfismo é essencial, uma vez que algumas dessas propriedades podem ter um impacto significativo na eficácia e

qualidade farmacológica do produto final. Quando um solvente se associa a um sólido cristalino, ligando-se à sua superfície ou à sua estrutura por meio de interações intermoleculares, isso é chamado de solvato ³⁵.

Os sais são compostos moleculares formados por espécies carregadas negativamente e positivamente, em uma proporção estequiométrica específica. Cerca da metade dos medicamentos disponíveis no mercado estão nessa forma sólida ³⁷. As interações predominantes entre os compostos precursores de um sal são geralmente ligações de hidrogênio, que são ligações não covalentes. Nessas interações, é possível ocorrer transferência de prótons do doador (ácido) para o receptor (base). Por outro lado, os cocristais são formas cristalinas compostas por dois ou mais componentes moleculares neutros, geralmente em uma proporção estequiométrica. Nos cocristais, não ocorre transferência de prótons entre os compostos de partida ³⁸.

A formação de misturas eutéticas ocorre quando dois ou mais compostos são misturados, sem que haja interações intermoleculares como as ligações de hidrogênio. Nesses casos, ocorre uma interação física entre os compostos. Uma característica distintiva das misturas eutéticas é que elas possuem um único ponto de fusão inferior aos pontos de fusão dos compostos de partida. Além disso, as misturas eutéticas apresentam outras características, tais como diminuição da cristalinidade, aumento na hidrossolubilidade de seus componentes, incremento na taxa de dissolução e, conseqüentemente, melhoria na eficácia terapêutica ³⁹.

1.1.1 Sais

A formação de sais farmacêuticos é altamente desejável para IFAs que apresentam desafios relacionados à cristalização, solubilidade, baixo ponto de fusão e alta tendência ao polimorfismo, entre outros. Nesse sentido, um sal farmacêutico é composto por um IFA associado a um contra-íon aniônico ou catiônico, que pode ser molecular ou monoatômico. Essa interação, que envolve a transferência de prótons, resulta em um sal farmacêutico com uma estequiometria definida ⁴⁰. Os sais apresentam vantagens tais como uma maior cristalinidade e estabilidade em solventes polares, como a água ⁴¹.

Sais e cocristais apresentam diferenças entre si, embora eles sejam ocasionalmente confundidos. A formação de um sal requer a presença de grupos ionizáveis no IFA, como grupos ácidos e básicos, possibilitando a transferência de prótons entre IFA e coformador. Por outro lado, a formação de cocristais exige uma complementaridade entre os grupos funcionais dos compostos de partida, de modo que ocorra uma interação intermolecular no estado sólido, como ligações de hidrogênio ou interações π - π , sem a transferência de prótons ⁴².

Uma abordagem para prever o estado final da formação de uma dispersão sólida é levar em consideração a constante de ionização, conhecida como pKa. Segundo SKOOG (2012) ⁴³ para um ácido qualquer, a constante é definida pela Eq. I.1:

$$\text{pKa} = -\log \left(\frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HA}]} \right) \quad (\text{Equação I.1})$$

Apesar de os valores de pKa serem geralmente aplicados a soluções, a formação de um sal no estado sólido pode ser confiável quando há uma diferença significativa entre o IFA e o coformador. Por exemplo, espera-se que a diferença de valores de pKa (ΔpKa) seja igual ou maior que três para a formação de um sal. Se a ΔpKa for menor que zero, indica que pode ocorrer a formação de um cocrystal. No entanto, se a ΔpKa estiver entre 0 e 3, a capacidade de prever a formação do estado sólido é limitada ⁴⁰. Análises mostraram que não há uma regra fixa relacionada a valores específicos de ΔpKa que garanta a formação de uma dispersão sólida (sal ou cocrystal) para todos os pares ácido-base considerados ⁴⁴.

Alguns autores relatam que o comportamento de transferência de prótons em cristais é influenciado não apenas pelo pKa, mas também pelo "hábito cristalino". A transferência ocorre nos sítios moleculares expostos para interação e é influenciada pela temperatura, que afeta a força das ligações de hidrogênio envolvidas na interação ^{45; 46}. De acordo com informações da literatura, é conhecido que cerca da metade dos fármacos comerciais estão disponíveis na forma de sais em dispersões sólidas. Portanto, na indústria farmacêutica, a utilização de sais é uma abordagem comum para melhorar as características do fármaco, como a hidrossolubilidade ⁴⁷.

Segundo Desiraju et al (2012) ⁴⁷, a síntese de sais apresenta a capacidade de melhorar significativamente a solubilidade de fármacos ácidos e básicos, resultando em um aumento considerável na velocidade de dissolução. Portanto, é de suma importância realizar estudos para compreender as interações entre o fármaco e o coformador, visando a formação de novas dispersões sólidas. Ressalta-se que, embora os sais melhorem as propriedades terapêuticas dos fármacos, as condições de produção e armazenamento são de extrema importância. Diversos fatores, como umidade, temperatura, tempo de evaporação, solubilidade dos componentes do solvente (ou mistura de solventes) e pureza dos reagentes, desempenham um papel crucial na formação de novas DSFs ⁴⁸.

I.1.2 Cocristais

Cocristais farmacêuticos são materiais cristalinos compostos por duas ou mais espécies moleculares neutras que, quando isoladas, são sólidas em condições ambientes. A síntese de

cocristais tem sido amplamente empregada como uma abordagem bem-sucedida para melhorar a biodisponibilidade de IFAs com baixa solubilidade aquosa, resultando em novos materiais farmacêuticos promissores ^{40; 42}.

O cocrystal é composto pelo IFA e pelo coformador, que interagem por meio de interações intermoleculares não covalentes. O IFA é a substância responsável pelo efeito farmacológico desejado, buscando aprimorar sua biodisponibilidade. Por outro lado, o coformador é escolhido dentre substâncias consideradas seguras para consumo humano, podendo ser um produto nutricional ou farmacêutico ⁴⁹.

Os cocristais têm se destacado como uma classe de materiais com grande potencial tanto na indústria quanto na ciência farmacêutica. Eles possibilitam a produção de diferentes formas sólidas para um mesmo composto, resultando em sólidos cristalinos com propriedades clínicas vantajosas. Isso abre caminho para a obtenção de novas formulações farmacêuticas com benefícios significativos ⁵⁰. O potencial dos cocristais pode ser comprovado pelo aumento significativo de publicações e depósitos de patentes ^{51; 52}. Esses novos compostos representam uma estratégia alternativa e promissora para melhorar as propriedades físico-químicas, como solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral, sem comprometer a eficácia do princípio ativo. Essa abordagem oferece uma oportunidade para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais eficientes e aprimoradas ⁵³.

A formação dos cocristais ocorre principalmente por meio de interações intermoleculares, envolvendo grupos funcionais específicos que estão presentes tanto na molécula do IFA como na molécula do coformador. Essas interações podem ser do tipo Van der Waals, tipo π - π e ligações de hidrogênio, que contribuem diretamente para a estruturação do cocrystal ^{52; 54}.

As propriedades físico-químicas de uma molécula de fármaco modificada em um cocrystal farmacêutico desempenham um papel crucial na poliquimioterapia, a fim de atender à demanda crescente por medicamentos combinados mais eficazes, como os cocristais de fármacos ⁵⁵. A administração dos cocristais de etenzamida-ácido gentísico ⁵⁶, teofilina-fenobarbital (na proporção 2:1) ⁵⁷ e meloxicam-aspirina ⁵⁸ resulta em um tempo reduzido necessário para alcançar a concentração efetiva do fármaco no plasma humano (T_{max} curto, C_{max} elevada) em comparação com os medicamentos individuais ^{52; 59}.

A taxa de dissolução do cocrystal de acetazolamida-teofilina (1:1) foi superior à da sua respectiva mistura física ⁵⁹. Foram relatadas formulações farmacêuticas que contêm quantidades terapeuticamente eficazes de cocristais de fármacos, como a combinação de lamivudina-zidovudina para o tratamento do HIV ⁶⁰, a co-deposição de sulfato de albuterol-

brometo de zidovudina como broncodilatador ⁶¹, e a combinação de pirazinamida- ácido 4-aminossalicílico e isoniazida-ácido 4-aminossalicílico para o tratamento da tuberculose ^{52; 62}.

A combinação de sulfametazina-teofilina ⁶³ e pirazinamida-diflunisal ⁶⁴ consiste em dois cocristais entre fármacos. Os cocristais dos fármacos antituberculose isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e ácido 4-aminossalicílico (PAS) resultam em combinações eficazes de INH-PAS (1:1) e PZA-PAS (1:1), estabilizadas pelo heterosínton ácido-piridina ^{52; 65}.

1.1.3 Misturas eutéticas

Um eutético é uma mistura de dois ou mais componentes que, quando fundidos juntos, formam uma mistura líquida com uma temperatura de fusão mais baixa do que a dos componentes individuais. Essa mistura líquida exibe uma solubilidade máxima na proporção estequiométrica específica, na qual os componentes estão completamente miscíveis. Em outras palavras, uma mistura eutética é uma mistura de composição específica que possui um ponto de fusão mínimo, onde todos os componentes estão completamente solubilizados ^{66 67}.

A fase homogênea que se forma no ponto de miscibilidade máxima das substâncias constituintes da mistura eutética é comumente identificada por meio de um diagrama de fases. Nesse ponto, ocorre a chamada reação eutética, representada pela Reação I.1, em que há uma transição isotérmica da fase líquida (*L*) para duas fases sólidas ($\alpha + \beta$) durante o processo de solidificação, e a reação inversa ocorre durante o processo de fusão ⁶⁸.



Os diagramas de fases binárias são comumente obtidos por meio de métodos termoanalíticos. Especificamente, a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) têm sido amplamente utilizadas para determinar as transições de fase e são consideradas técnicas analíticas eficientes no campo farmacêutico. A Figura I.2 ilustra um exemplo de diagrama de fases típico de uma mistura binária ⁶⁹.

A construção do diagrama de fases e do triângulo de Tamman é realizada para determinar o ponto eutético utilizando a temperatura e entalpia de fusão, respectivamente, dos compostos de partida e das misturas binárias obtidas para investigar o sistema eutético ⁷⁰. Durante a construção do diagrama de fases, é comum preparar misturas binárias e obter curvas de DSC de forma dinâmica, utilizando uma taxa de aquecimento linear baixa. Os pontos de fusão das substâncias são determinados por meio da temperatura de fusão extrapolada (T_{onset}). Para as misturas, é necessário identificar as temperaturas dos pontos sólido e líquido. O ponto

sólido indica o início do processo de fusão, caracterizado pela T_{onset} . O ponto líquido pode ser determinado pela temperatura de pico do último evento térmico (T_{pico})⁶⁹.

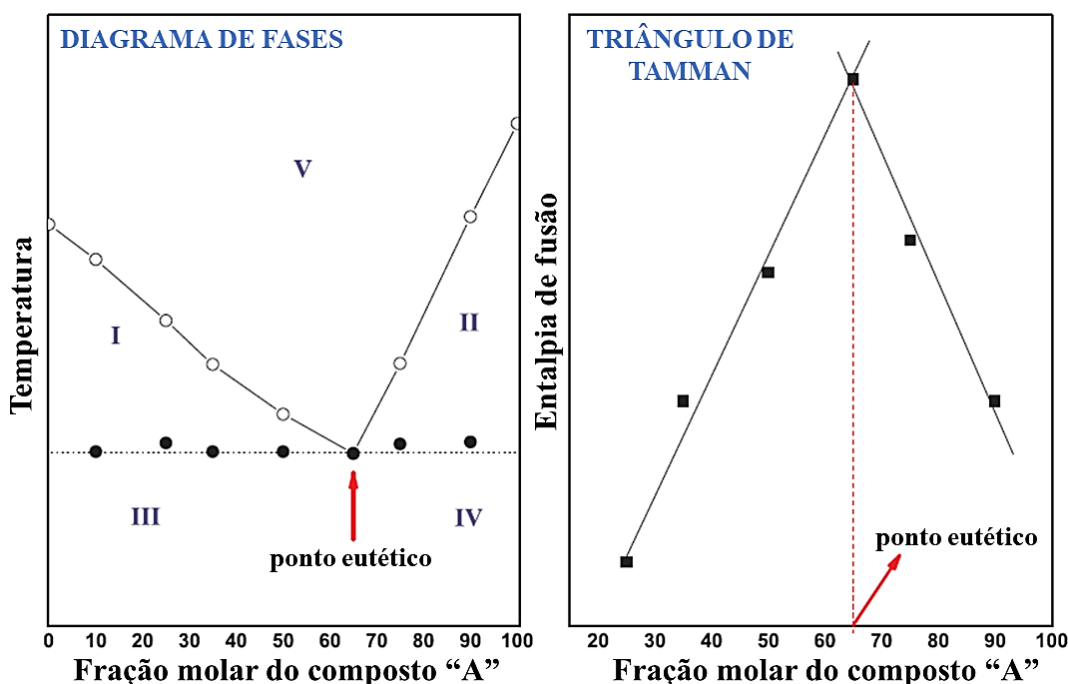


Figura I.1 - Representação de um diagrama de fase binário e um triângulo de Tamman hipotéticos para determinar o ponto eutético de um sistema binário.

Fonte: Adaptado de Bazzo et al (2020)⁷⁰.

No diagrama de fases mostrado na Figura I.2, nota-se um perfil em "V" da curva e o ponto mínimo representa a razão molar e a temperatura do ponto eutético do sistema. Observa-se cinco regiões: (I) mistura eutética líquida + excesso do sólido B; (II) mistura eutética líquida + excesso do sólido A; (III) mistura eutética sólida + sólido B; (IV) mistura eutética sólida + sólido A; (V) sólidos A e B formando uma única fase líquida. A construção do triângulo de Tamman é realizada investigando a relação entre a composição de dois componentes e a entalpia de fusão. O ponto eutético é determinado no valor máximo da entalpia de fusão⁷⁰.

No caso de um sistema binário específico, a proporção dos componentes no eutético pode ser determinada por meio de curvas teóricas de fusão de cada componente, que permitem estabelecer a temperatura correspondente ao ponto líquido no diagrama de fases⁶⁹. A construção do diagrama de fases teórico é frequentemente baseada em uma expressão termodinâmica clássica, como a equação de Schröder-Van Laars, também conhecida como equação de van't Hoff, expressa pela Eq. I.2. Essa equação pode ser utilizada para prever as temperaturas de fusão em função da fração molar (x) de cada substâncias presentes no sistema eutético. Durante a elaboração do diagrama de fases teórico, a Eq. I.2 pode ser rearranjada na Eq. I.3:

$$\ln(x) = \frac{\Delta H_0}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad (\text{Equação 1.2})$$

$$Tx = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \ln(x)}{\Delta H_{fus}} \right)^{-1} \quad (\text{Equação 1.3})$$

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

1.2 Métodos de preparação de dispersões sólidas

As técnicas para obtenção de dispersões sólidas têm ampla aplicação em diversos sistemas. Por exemplo, a técnica de síntese de cocristais pode ser adaptada para a obtenção de sais, solvatos e polimorfos. Entre as técnicas comumente utilizadas são: evaporação do solvente, cristalização em solução, adição de antissolvente, método da suspensão (*slurry*), moagem mecanoquímica (sem solvente), moagem mecanoquímica líquida assistida, entre outras. Além disso, existem métodos emergentes como a síntese assistida por ultrassom, liofilização, atomização com fluido supercrítico e *spray-drying* ^{54; 71}.

Um dos métodos mais comuns para obter dispersões sólidas de dois ou mais componentes, especialmente na forma de monocristais, é a evaporação do solvente (ES). Nesse método, IFA e o coformador são dissolvidos em uma proporção estequiométrica específica em um solvente que facilita a interação entre os compostos de partida. A solução resultante é então transferida para uma estufa com temperatura controlada, onde ocorre a evaporação gradual do solvente. Durante esse processo, ocorre a nucleação e o crescimento dos cristais no fundo do recipiente ⁷². Para a aplicação da ES, é necessário que os compostos estejam completamente solúveis no solvente. Uma vez que a solubilização tenha ocorrido, a formação dos cristais segue pelo menos três etapas principais, semelhantes a qualquer processo de cristalização: supersaturação, nucleação e crescimento dos cristais ⁷³.

Outra técnica convencional é o método da suspensão (*slurry*). Nesse caso, uma pequena quantidade de solvente é adicionada à mistura de IFA e coformador e, em seguida, agitada até a formação da nova fase. Diferentemente da ES, no método da suspensão, não é necessário que o IFA e o coformador estejam completamente solúveis no meio. O solvente atua como um meio intermediário para facilitar a interação entre os componentes ^{74; 75}.

Existem dois principais tipos de técnicas de moagem: moagem mecanoquímica (seco) e moagem mecanoquímica líquido-assistida (do inglês *liquid assisted grinding* - LAG). Na moagem a seco, o IFA e o coformador são misturados e triturados manualmente usando

almofariz e pistilo, moinho de bolas ou moinho vibratório. No caso da LAG, uma pequena quantidade de solvente é adicionada à mistura antes da moagem ⁷⁶. Os métodos envolvendo a moagem são mais eficientes na formação de novas DSFs em comparação com os métodos de ES, tanto em termos de tempo quanto de quantidade de produto final obtido ⁷⁷. Além disso, apresentam a vantagem incontestável de reduzir drasticamente a quantidade de solvente necessária para a síntese ⁷⁸. Quando comparamos os métodos envolvendo moagem, estudos relatam que a moagem a seco não permite uma interação eficaz dos compostos, resultando em uma nova fase incompleta que contém resíduos de IFA ou coformador, sendo uma desvantagem em relação à LAG ⁷⁷.

Ao preparar DSFs por meio da LAG, a adição de uma pequena quantidade de solvente à mistura (IFA + coformador) resulta em uma cinética de formação significativamente mais rápida ⁴⁹. Nesse processo, o solvente desempenha papéis importantes: age como catalisador, facilita a difusão molecular e a inclusão dos componentes na estrutura multicomponente ⁷⁶. Dessa forma, a reação mediada pela fase líquida é facilitada e se integra à dispersão sólida, sendo gradualmente evaporada à medida que a reação é concluída ⁷⁹.

1.3 Escolha do insumo farmacêutico ativo (IFA) e do coformador

1.3.1 Seleção do insumo farmacêutico ativo (IFA)

O IFA pode existir em diferentes formas sólidas, dependendo de sua composição e natureza química. Algumas dessas formas incluem cocristais, hidratos, solvatos, sais, co-amorfos, compostos eutéticos, entre outros. As propriedades físico-químicas dessas formas têm um papel crucial na biodisponibilidade do IFA, o que afeta diretamente sua eficácia terapêutica. Manter a forma adequada do IFA é essencial para garantir sua eficácia no tratamento ⁸⁰. A biodisponibilidade de um composto está relacionada à sua absorção na corrente sanguínea e ao perfil farmacocinético, que descreve como o composto ou seus metabólitos se comportam ao longo do tempo. Esta propriedade é determinante na eficácia clínica de um fármaco e depende diretamente da solubilidade aquosa e permeabilidade membranar ⁸¹.

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) surgiu como uma ferramenta importante para prever a biodisponibilidade de fármacos. Ele tem sido amplamente utilizado no desenvolvimento de formas farmacêuticas, levando em consideração as restrições técnicas e econômicas. A avaliação das propriedades de hidrossolubilidade e permeabilidade membranar dos fármacos oferece informações valiosas sobre a eficácia dos medicamentos. O SCB permite classificar os fármacos em diferentes categorias com base nesses parâmetros, o que auxilia na

seleção das estratégias de formulação mais adequadas para melhorar a biodisponibilidade e, consequentemente, a eficácia terapêutica dos medicamentos ⁸². O SCB estabelece quatro classes de fármacos que estão resumidos com alguns exemplos no Quadro I.1 ⁸³.

Quadro I.1 - Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção ^{16; 84}

Classe	Solubilidade aquosa/ Permeabilidade membranar	Fator limitante (absorção)
I (anfifílicos) ^a	Alta/Alta	Esvaziamento gástrico
II (lipofílicos) ^b	Baixa/Alta	Dissolução <i>in vivo</i>
III (hidrofílicos) ^c	Alta/Baixa	Esvaziamento gástrico
IV ^d	Baixa/Baixa	Dissolução <i>in vivo</i>

^a Velocidade de dissolução limita a absorção *in vivo*; ^b Hidrossolubilidade limita o fluxo do fármaco no processo de absorção. ^c Permeabilidade é a etapa determinante da absorção; ^d Não é esperada correlação entre o perfil *in vitro* versus *in vivo*.

Aproximadamente 40% das formulações orais disponíveis no mercado apresentam praticamente insolubilidade, com concentrações inferiores a 100 mg.L⁻¹. Dessas formulações, 30% pertencem à Classe II e 10% pertencem à Classe IV do SCB ^{18; 85}. Além disso, aproximadamente 70% das formulações de candidatos a novos fármacos pertencem à Classe II do SCB, enquanto 20% pertencem à Classe IV. Ambas as classes são caracterizadas por baixa hidrossolubilidade dos compostos ^{85; 86}. Com base nessas informações, a investigação e obtenção de novas dispersões sólidas para aumentar a solubilidade de fármacos das Classes II e IV são fundamentais, uma vez que a baixa hidrossolubilidade desses compostos está diretamente relacionada à sua biodisponibilidade. Ao utilizar os dados disponíveis no SCB, é possível direcionar a pesquisa e o desenvolvimento de formulações que melhorem a solubilidade desses fármacos, contribuindo para a otimização da sua absorção e, consequentemente, para a eficácia terapêutica dos mesmos ⁸⁶⁻⁸⁹.

1.3.2 Seleção do coformador

A seleção do coformador é uma etapa crucial na investigação para obtenção de novas dispersões sólidas. Essa substância deve ser farmacologicamente aceitável, ou seja, considerada segura para consumo humano, ser um composto atóxico, livre de efeitos secundários adversos, e preferencialmente incluído na lista de substâncias aprovadas pela agência reguladora FDA, que engloba mais de 3.000 substâncias reconhecidas como aditivos alimentares. Essa seleção cuidadosa do coformador é fundamental para garantir a segurança e eficácia da nova formulação farmacêutica ²⁹.

O coformador deve conter grupos funcionais complementares às interações moleculares com o IFA. Além disso, a interação entre o coformador e o fármaco deve resultar em uma nova formulação que preserve a atividade do princípio ativo ⁷². Sua escolha deve ser baseada em partes da molécula, levando em consideração a presença de grupos funcionais específicos. Isso é feito com o objetivo de promover interações entre as moléculas, resultando na formação de unidades estruturais básicas que compõem a rede cristalina da dispersão sólida ⁴⁹. Estas unidades conhecidas como sintonas supramoleculares, mostrados na Figura I.3, são responsáveis por promover alterações nas propriedades físico-químicas de seus compostos, sendo uma delas, o aumento na solubilidade aquosa ⁹⁰.

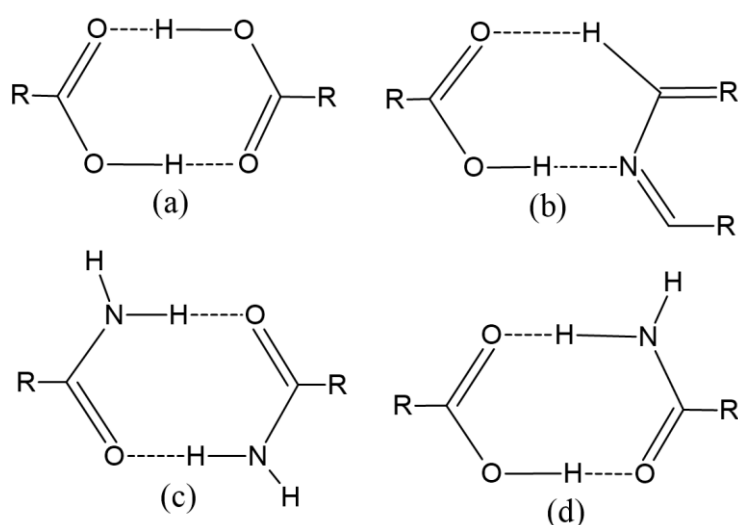


Figura I.2 - Representação esquemática de interações entre grupos funcionais: a) ácido-ácido; b) ácido-piridina; c) amida-amida e d) ácido-amida.

Fonte: Adaptado de Miroshnyk et al. (2009) ⁹¹.

Os sintonas supramoleculares podem ser classificados em duas categorias: homosintonas e heterosintonas. Os homosintonas referem-se às interações que ocorrem entre compostos que possuem o mesmo grupo funcional. Por outro lado, os heterosintonas são caracterizados pela interação entre grupos funcionais diferentes, porém complementares, permitindo a formação de interações intermoleculares entre IFA e coformador. Essas interações supramoleculares desempenham um papel crucial na formação da estrutura da dispersão sólida, contribuindo para a estabilidade e propriedades físico-químicas desejáveis do sistema ⁷⁸.

Os grupos funcionais mais comumente envolvidos na formação de sintonas são os álcoois, ácidos carboxílicos e amidas. Esses são estruturalmente propensos a estabelecer ligações de hidrogênio, que são interações atrativas que ocorrem entre um elemento mais eletronegativo, como oxigênio ou nitrogênio, e um hidrogênio com carga parcialmente positiva. Essas ligações desempenham um papel importante na estabilização e organização das

moléculas na estrutura da dispersão sólida, contribuindo para suas propriedades físico-químicas 49; 91; 92.

I.4 Características gerais dos IFAs e coformadores

I.4.1 A pirazinamida (PZA)

A PZA, pirazina-2-carboxamida, é um antibiótico com ação bactericida derivado de uma amina primária do ácido pirazinóico ^{21; 93-95}. Ela é empregada no tratamento da tuberculose juntamente a outros fármacos que compõem o sistema de poliquimioterapia. Esse IFA possui fórmula molecular $C_5H_5N_3O$ com massa molar igual a $123,10 \text{ g.mol}^{-1}$. Seu pKa é igual a 0,5, referente ao grupamento amida ⁹⁷. A estrutura química da PZA é representada na Figura I.4. Na Tabela I.1 resume os parâmetros de rede dos polimorfos da PZA.

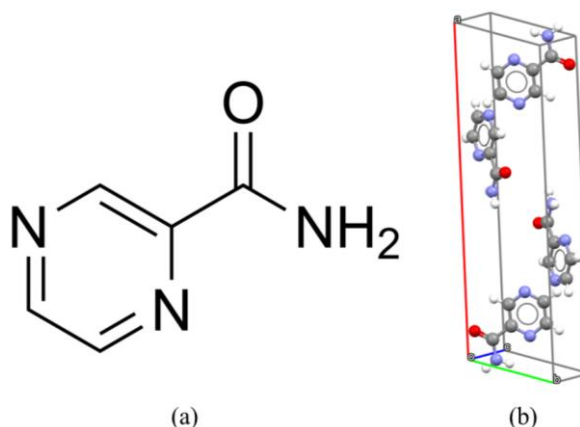


Figura I.4 - Representação esquemática da (a) estrutura química e da (b) célula unitária da forma α da pirazinamida.

Fonte: CSD, código de referência PYRZIN ⁹⁹.

Tabela I.1 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas da PZA

Pirazinamida	Polimorfo			
	α	B	γ	Δ
Sistema cristalino	monoclínico	Monoclínico	monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P2_1/a$	$P2_1/c$	Pc	$P\bar{1}$
a (Å)	23,072(2)	14,3396(7)	7,1756(14)	5,728(2)
b (Å)	6,727(1)	3,6211(2)	3,6508(7)	5,221(3)
c (Å)	3,725(1)	10,6131(5)	10,663(2)	9,945(6)
α (°)	90,0	90,0	90,0	96,81(5)
β (°)	101,0(4)	101,0440(7)	106,337(3)	97,27(4)
γ (°)	90,0	90,0	90,0	106,22(4)
V (Å ³)	567,5	540,88(5)	268,05(9)	279,28
Z	4	4	2	2
Temperatura (K)	283-303	90	100(2)	283-303
Código CSD	PYRZIN ⁹⁹	PYRZIN23 ¹⁰⁰	PYRZIN20 ⁹⁶	PYRZIN02 ¹⁰¹

A introdução da PZA no esquema terapêutico da TB possibilitou a redução do tempo de tratamento de doze para seis meses. A proposta mais aceita de mecanismo de ação da PZA é que ela é considerada um pró-fármaco, visto que a PZA se converte em ânion do ácido pirazinóico (POA) pela enzima bacteriana dependente de ferro conhecida como pirazinamidase. Em seguida, o POA é excretado pelo bacilo e, como o lisossomo tem pH ácido, é convertido no ácido conjugado (HPOA). O HPOA retorna para o citoplasma micobacteriano promovendo a acidificação e a alteração do potencial de membrana, o que induz a morte do bacilo ⁹⁸.

Fisicamente, a PZA pode ser caracterizada como um pó cristalino branco, ou quase branco, que se apresenta com alta hidrossolúvel (15 mg/mL) ¹⁰² e baixa permeabilidade membranar, sendo classificada como classe III pelo SCB, é ligeiramente solúvel em etanol, éter e clorofórmio. Este IFA apresenta faixa de fusão entre 189,0-191,0 °C ⁹⁷. A PZA pode ser encontrada em quatro formas polimórficas diferentes, sendo nomeados como α , β , γ e δ -pirazinamida ^{95; 97}. Das diferentes formas polimórficas apresentadas pela PZA, a mais estável e encontrada comercialmente é a forma α ¹⁰³.

Foram relatados cocristais da pirazinamida com diversos ácidos como: ácido 2,5-dihidroxibenzóico ¹⁰⁴, ácido *p*-aminobenzóico ¹⁰⁵, ácido ferúlico ⁹³, ácido oxálico ¹⁰⁶, ácido glutárico, ácido malônico ¹⁰⁶, entre outros ¹⁰⁷. Cocristais da pirazinamida com outros fármacos, como: entacapona ¹⁰⁸, diflunisal ⁶⁴, pirogalol ¹⁰⁹ e teofilina ¹¹⁰. Compostos eutéticos da PZA foram relatados com sacarina, ácido salicílico, ácido cinâmico, ácido nicotínico e ácido isonicotínico ¹⁰⁷.

1.4.4 O cloridrato de etambutol (ETH)

O ETH, cloridrato de (2S,2'S)-2,2'-(1,2-etanodi-ildi-imino) bis-1-butanol (2:1), é um antibiótico amplamente utilizado no tratamento da tuberculose. Sua fórmula molecular é C₁₀H₂₄N₂O₂.2HCl. Esse composto existe em três formas diastereoisoméricas, sendo a forma S,S a terapeuticamente ativa. A forma R,S é 16 vezes menos eficaz, enquanto a forma R,R é completamente ineficaz no combate à tuberculose ^{111; 112}. A representação da estrutura química e da célula unitária da forma II do ETH estão representadas na Figura I.5. Na Tabela I.2 resume os parâmetros de rede dos polimorfos do ETH.

O ETH é encontrado na forma de um pó cristalino branco e higroscópico, que se dissolve facilmente em água, etanol e metanol ¹¹⁵. Desde 2008, o uso do ETH tem sido recomendado como parte do tratamento de primeira linha da tuberculose (TB) pelo Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. O regime terapêutico padrão (PQT) consiste

em doses fixas combinadas de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, sendo o ETH um componente essencial desse tratamento ¹¹⁶.

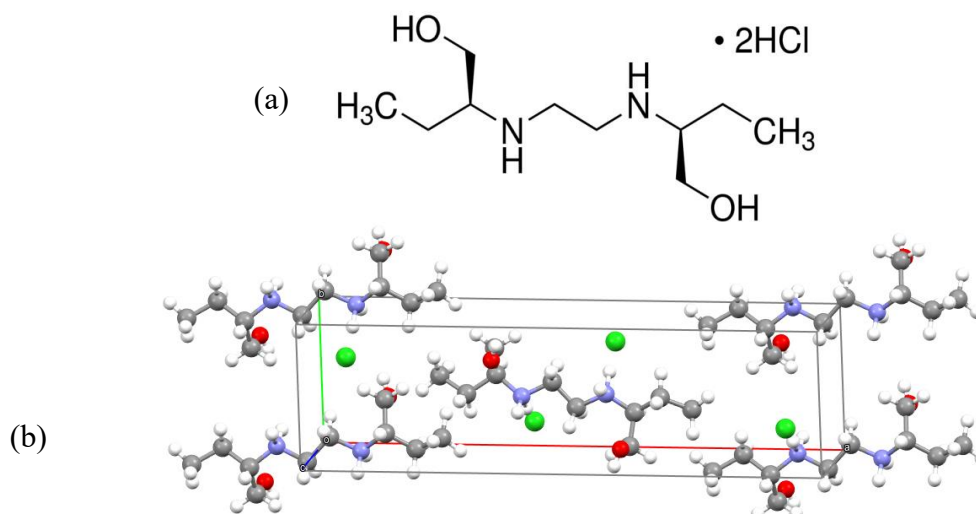


Figura I.5 - Representação esquemática da estrutura química (a) e da célula unitária da forma II do cloridrato de etambutol.

Fonte: CSD, código de referência CURJEE ¹¹³.

Tabela I.2 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas do ETH

Cloridrato de etambutol	Polimorfo	
	I	II
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Ortorrômbico
Grupo espacial	$P2_12_12$	$P2_12_12$
a (Å)	6,845(4)	23,183(22)
b (Å)	22,80(1)	6,555(5)
c (Å)	5,210(3)	5,176(5)
$\alpha = \beta = \gamma$ (°)	90,0	90,0
V (Å ³)	813,0(8)	787(1)
Z	2	2
Temperatura (K)	355	283-303
Código CSD	CURJEE01 ¹¹⁴	CURJEE ¹¹³

O mecanismo de ação do ETH ainda não foi completamente elucidado, há evidências que indicam que esse fármaco exerce sua atividade inibindo a enzima arabinosil transferase. Essa enzima é responsável pela quebra da arabinose em arabinano e, subsequentemente, em arabinogalactano, que é um componente essencial da parede celular das micobactérias. A inibição dessa etapa crucial interfere na síntese e na integridade da parede celular, contribuindo para a eficácia do ETH no tratamento da tuberculose ¹¹⁷.

O ETH tem uma massa molar igual a 277,23 g.mol⁻¹ e ponto de fusão em 199,0 °C ¹¹⁴; ¹¹⁸. Ele pertence à classe III do SCB, apresentando boa solubilidade aquosa (1000 mg/mL) e baixa permeabilidade membranar ¹¹⁸. Esse fármaco possui quatro formas polimórficas, das

quais duas apresentam uma transição de fase sólido-sólido em torno de 76 °C. A forma polimórfica que ocorre em temperaturas mais elevadas é denominada forma I, enquanto aquela estável em temperatura ambiente é referida como forma II ¹¹⁹. A forma III é obtida por meio da recristalização após fusão e sofre conversão para a forma IV a 36 °C durante resfriamento. No entanto, a forma IV converte-se para a forma II em temperatura ambiente ¹¹¹.

Foram relatadas dispersões sólidas do etambutol com ácido oxálico, ácido maleico, ácido tereftálico, ácido tricloroacético ¹¹⁷, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido fumárico e ácido adípico ¹²⁰. Um *deep eutectic solvent* entre etambutol e ácido cítrico foi relatado com incremento na solubilidade aquosa do fármaco ¹²¹ e misturas eutéticas com ácido fumárico e ácido succínico ³⁶. Até o momento, ainda não foram divulgados estudos sobre cocristais de ETH. No entanto, a possibilidade de obter cocristais entre fármacos tuberculostáticos pode ter um impacto relevante no tratamento da tuberculose ¹¹².

1.4.5 O ácido acetilsalicílico (AAS)

O AAS, ácido 2-acetoxibenzóico, é um fármaco utilizado como anti-inflamatório, antipirético, analgésico. Esse fármaco inibe a síntese de prostaglandina e tromboxano por inativação irreversível tanto da ciclo-oxigenase-1 como da ciclo-oxigenase-2 ¹²². Ele possui fórmula molecular $C_9H_8O_4$ e massa molar de 180,16 g.mol⁻¹. Pertencente a classe I do SCB por apresentar elevada hidrossolubilidade (3,33 mg.mL⁻¹) ^{84; 123} e alta permeabilidade membranar ¹²⁴. Fisicamente, se apresenta como um pó cristalino branco ou cristais incolores ¹²⁵.

A estrutura química e a célula unitária da forma I do AAS estão representadas na Figura I.9. Na Tabela I.5 resume os parâmetros de rede dos polimorfos do AAS. Foram relatadas na literatura três formas polimórficas do AAS: forma I, forma II e forma IV ¹²⁶. A forma II é estável abaixo de -173,1 °C. Sob temperatura ambiente ocorre a conversão da forma II para a forma I ¹²⁷. Foram relatadas algumas dispersões sólidas que utilizam AAS na composição das misturas binárias ¹²⁷⁻¹²⁹.

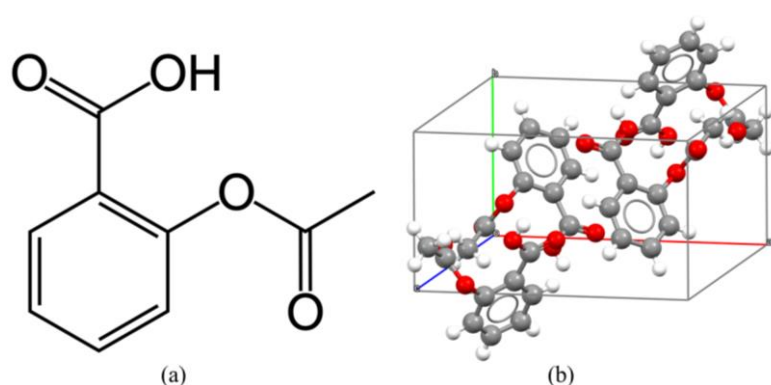


Figura I.6 - Representação esquemática da estrutura química (a) e da célula unitária da forma I do ácido acetilsalicílico.

Fonte: CSD, código de referência. ACSALA29 ¹³⁰.

Tabela I.3 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas do AAS

Ácido acetilsalicílico	Polimorfo		
	I	II	IV
Configuração da célula	Monoclínico	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a (Å)	11,227(3)	12,152(1)	16,7414(4)
b (Å)	6,546(2)	6,506(1)	4,7949(11)
c (Å)	11,265(2)	11,368(1)	23,8021(8)
$\alpha = \gamma$ (°)	90,0	90,0	90,0
β (°)	95,78(3)	111,57(1)	111,082(3)
V (Å ³)	823,67(8)	835,78(5)	1782,81(9)
Z	4	4	8
Temperatura (K)	100	180	240
Código CSD	ACSALA29 ¹³⁰	ACSALA22 ¹³¹	ACSALA24 ¹³²

I.4.6 O ácido mefenâmico (MFA)

O MFA, ácido 2,3,4,5-tetradeutério-6-(2,3-dimetilanilino)benzóico, é um anti-inflamatório não-esteroidal com atividade analgésica e antipirética, derivado do ácido fenâmico, é um potente inibidor da síntese de prostaglandina, está intimamente ligada ao processo inflamatório ¹³⁴. A representação da estrutura química e da célula unitária da forma I do MFA estão representadas na Figura I.10. Na Tabela I.6 resume os parâmetros de rede dos polimorfos do MFA.

O MFA apresenta fórmula molecular $C_{15}H_{15}O_2N$ e peso molecular de 241,29 g/mol, $pK_a = 4,2$ e o valor de sua solubilidade diverge na literatura. Esse fármaco pertence a classe II do SCB com baixa solubilidade aquosa (40 mg.L^{-1}) e alta permeabilidade membranar ¹³⁸. Apresenta-se sob a forma de pó cristalino branco, praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool e diclorometano, levemente solúvel em clorofórmio e solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos ¹³⁹.

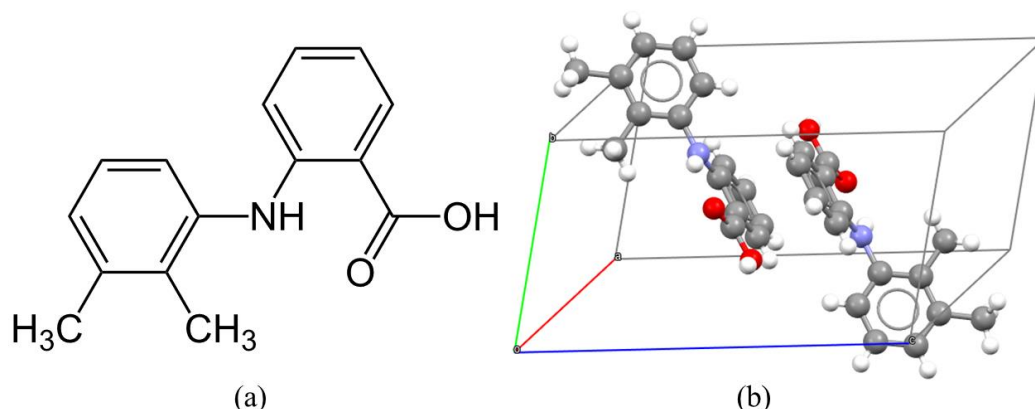


Figura 1.7 - Representação esquemática da estrutura química (a) e da célula unitária da forma I do ácido mefenâmico.

Fonte: CSD, código de referência XYANAC01 ¹³⁵.

Tabela 1.4 - Dados cristalográficos, temperatura de resolução da estrutura cristalina e códigos CSD das formas polimórficas do MFA

Ácido mefenâmico	Polimorfo		
	I	II	III
Configuração da célula	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a (Å)	7,3371(5)	7,7900(15)	7,723(2)
b (Å)	14,306(2)	9,1890(18)	7,9340(10)
c (Å)	6,7899(4)	9,4120(19)	11,2323(10)
α (°)	101,012(6)	106,751(10)	83,590(10)
β (°)	114,64(2)	92,287(12)	80,940(10)
γ (°)	76,05(1)	101,377(11)	67,510(10)
V (Å ³)	625,4(2)	629,1(2)	626,96(19)
Z	2	2	2
Temperatura (K)	296(1)	298(2)	298(2)
Código CSD	XYANAC01 ¹³⁵	XYANAC07 ¹³⁶	XYANAC03 ¹³⁷

Quando no estado sólido, o MFA pode se cristalizar de três maneiras, nomeadas como forma I, II e III. A mais estável é a forma I, sendo sua estrutura cristalina conhecida ¹⁴⁰. A forma II é metaestável, sua estrutura foi conhecida recentemente por difração de Raios X de monocristal, e ponto de fusão em $230,0 \pm 1,0$ °C. Assim, ao aquecer a forma I, ela transita para a forma II, ao atingir aproximadamente 160 a 190°C, variação esta que está relacionada com a taxa de aquecimento ³⁶.

Foram relatados sais entre ácido mefenâmico com aminas ¹³⁴, um cocrystal de MFA com nicotinamida ¹⁵⁷, entre outras formas sólidas desse fármaco com diversos compostos ^{13; 138; 142-144}. Esse IFA interage com outros compostos pelo grupo carboxílico, por exemplo, formando o heterosínton ácido-piridina ¹⁴⁵.

I.5 Modelagem molecular

I.5.1 Teoria do funcional da densidade (DFT)

Os avanços na área da química computacional, em conjunto com o desenvolvimento dos computadores, têm tornado os métodos teóricos uma ferramenta fundamental para a pesquisa em química. Como resultado disso, o estudo de materiais também experimentou um crescimento significativo nas últimas décadas. Por meio do auxílio de cálculos teóricos, é possível prever com precisão as energias de processos químicos, obter as geometrias exatas de sistemas, analisar os espectros vibracionais, eletrônicos e nucleares de estruturas moleculares, além de auxiliar na interpretação de resultados experimentais e, potencialmente, prever e resolver novos fenômenos ¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Os métodos são fundamentados em duas abordagens teóricas: a clássica (que engloba os métodos da mecânica molecular e da dinâmica molecular) e a quântica (que inclui os métodos *ab initio*, semiempíricos e a teoria do funcional da densidade - DFT). Dessa forma, a escolha da abordagem adequada depende das propriedades que se deseja avaliar, da precisão requerida e da capacidade computacional disponível para realizar os cálculos ¹⁶.

As aplicações que envolvem transições eletrônicas, transporte de elétrons e formação e/ou quebra de ligações vão além das possibilidades da abordagem clássica, uma vez que essas partículas não são explicitamente consideradas nos métodos clássicos. Quando os elétrons precisam ser levados em conta, os métodos mais apropriados são os quantomecânicos, que consideram a estrutura molecular como um conjunto de núcleos e elétrons. No entanto, esses métodos enfrentam uma questão desafiadora, pois requerem uma expressão matemática que leve em consideração o comportamento ondulatório dos elétrons (a dualidade partícula-onda). Assim, a Eq. I.4 pode ser utilizada para cálculos de propriedades como energia (E), levando em conta o comportamento ondulatório:

$$\hat{H}\Psi(R,r) = E\Psi(R,r) \quad (\text{Equação I.4})$$

na qual H é o chamado operador Hamiltoniano (a soma de operadores para a energia cinética e para a energia potencial) e $\Psi(R,r)$ é a função de onda, que depende das coordenadas de todos os núcleos (R) e elétrons (r) ¹⁶.

A Eq. I.4 não fornece uma solução exata para o cálculo da energia quando há envolvimento de vários átomos, o que torna necessário recorrer a algumas aproximações. Uma dessas aproximações é a chamada aproximação de Born-Oppenheimer, na qual o tratamento dos movimentos nucleares e eletrônicos é realizado de forma separada. Essa abordagem envolve simplificações no cálculo do operador $\hat{H}$, mas não garante exatidão quando se trata de

sistemas polieletrônicos ^{149; 150}. Portanto, uma outra aproximação utilizada é o método Hartree-Fock (HF). No método HF, a função de onda eletrônica é expressa como um produto de funções de onda individuais para cada elétron, levando em consideração a interação de cada elétron com o potencial médio resultante da presença dos demais elétrons e núcleos no sistema ^{151; 152}.

Com os trabalhos realizados por Hohenberg e Kohn (1964) ¹⁵³ e por Kohn e Sham (1965) ¹⁵⁴ desenvolveu-se uma teoria baseada no uso do funcional da densidade, a DFT (do inglês *Density Functional Theory*). Este modelo considera a energia de um conjunto de elétrons como um funcional de uma única variável, a função de densidade eletrônica $\rho(r)$, que depende das três coordenadas cartesianas e não está limitada pelo número de elétrons presentes ^{16; 153; 155}.

Quando um sistema contém uma ou mais moléculas com um grande número de elétrons, o uso da teoria do funcional da densidade (DFT) é apropriado. Isso se aplica a cenários como a formação de novos materiais, incluindo dispersões sólidas de fármacos. Por meio da DFT, é possível obter propriedades físico-químicas tanto dos compostos de partida quanto da dispersão sólida resultante ¹⁵⁶. As equações derivadas do modelo DFT são mais simples em comparação com as do método HF, pois as variáveis se agrupam em um conjunto de funções para cada elétron presente. Isso limita a aplicação dos cálculos HF a moléculas com um número reduzido de átomos ^{16; 155}.

As aproximações presentes na DFT podem empregar funcionais híbridos desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental ou da parametrização de funções, com o intuito de melhor reproduzir os resultados experimentais. Um exemplo desses funcionais é o modelo Becke-Perdew (BP ou BP86), que se baseia em um procedimento de campo autoconsistente. O modelo Lee-Yang-Parr (B3LYP) é um dos modelos mais amplamente utilizados devido à sua capacidade de fornecer resultados de alta qualidade, especialmente para moléculas orgânicas ^{16; 157}. Alguns dos funcionais de troca apresentam imprecisões nos cálculos de interações intermoleculares, o que os torna inadequados para modelar processos como excitações eletrônicas em orbitais de alta energia. Para cálculos que envolvem dispersão empírica e correções de longo alcance, é recomendado o uso do funcional ω B97X-D, que é mais preciso para sistemas que envolvem formação de ligações de hidrogênio ¹⁵⁸.

Os programas utilizados para realizar cálculos de modelagem molecular possuem uma funcionalidade que permite obter mapas tridimensionais da distribuição de potencial eletrostático na superfície da molécula ¹⁶. A utilização de estudos computacionais se torna um aliado crucial na tentativa de prever diversas propriedades de princípios ativos, possibilitando

avanços na pesquisa para o desenvolvimento de novas dispersões sólidas visando a melhoria da hidrossolubilidade de fármacos ¹⁵⁹.

O potencial gerado no espaço ao redor de uma molécula devido à distribuição estática do seu estado fundamental é conhecido como potencial eletrostático. Junto com as cargas parciais, ele é utilizado como um indicador das regiões da molécula que atraem inicialmente um eletrófilo em aproximação. Esse potencial também tem sido aplicado com sucesso no estudo de interações que envolvem a orientação relativa de reagentes polares e não polares ¹⁶⁰.

A análise quantitativa do potencial eletrostático da superfície é essencial para prever os sítios de reatividade. Isso é feito calculando o potencial em pontos específicos de uma malha de integração e identificando os valores máximos e mínimos locais. Essa análise indica quais sítios são mais propensos a sofrer ataques eletrofílicos ou nucleofílicos. Além disso, a natureza química relativa pode ser descrita em termos de forças de longo alcance usando o potencial eletrostático nas interações entre moléculas. Isso leva em consideração os efeitos de polarização e transferência de carga entre grupos com diferentes eletronegatividades, o que favorece a formação de ligações de hidrogênio ^{160; 161}.

A química teórica também estuda o efeito da solvatação em sistemas químicos. O modelo de polarização contínua (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*) com a variante do formalismo de equação integral (IEFPCM, do inglês *Integral Equation Formalism Variant*) é um dos métodos que pode ser utilizado para investigar o efeito de solvatação. Nele, o soluto é considerado dentro de uma cavidade no solvente, que representa um campo de reação com derivadas contínuas em relação às posições atômicas e campos de perturbação externa devido às cargas superficiais na interface soluto-solvente. Isso resulta em um momento de dipolo implícito ¹⁶². Um modelo de solvatação implícita considera o solvente como um meio dielétrico contínuo que responde à distribuição de cargas entre soluto e solvente, usando o campo de reação autoconsistente (SCRF, do inglês *self-consistent reaction field*). A resposta do solvente afeta diretamente a otimização da geometria e as variações de energia livre devido à formação do sistema solvato, além de influenciar as cargas parciais dos átomos ¹⁶²⁻¹⁶⁴.

1.5.2 Orbitais moleculares e índices de reatividade

Os orbitais moleculares descrevem a densidade eletrônica em diferentes estados de energia em um sistema, calculados a partir da sobreposição das funções de onda dos elétrons de valência envolvidos nas ligações químicas. Os orbitais de fronteira de mais alto em energia e ocupado (HOMO, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e o de mais baixo em

energia e desocupado (LUMO, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), são essenciais para o estudo de uma ampla variedade de reações químicas ¹⁶⁵.

O *gap* de energia ($gap_{\text{HOMO-LUMO}}$) calculado, que é a diferença de energia entre o HOMO e o LUMO, está relacionado às primeiras transições eletrônicas excitadas ^{165; 166}. Um *gap* de energia baixo permite uma maior mobilidade dos elétrons π , já que a adição de elétrons ao LUMO de baixa energia é favorável, facilitando a transferência de elétrons a partir do HOMO. Por outro lado, um *gap* de energia grande resulta em alta estabilidade cinética e baixa reatividade química. Adicionar elétrons a um LUMO de alta energia, proveniente de um HOMO de baixa energia, é energeticamente desfavorável ¹⁶⁷.

O $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ está relacionado ao comprimento de onda da radiação eletromagnética absorvida por uma molécula. Um *gap* grande requer radiação de comprimento de onda curto (alta energia) para excitação eletrônica, refletindo propriedades eletrônicas. Já um *gap* pequeno indica maior polarizabilidade, reatividade química e menor estabilidade cinética, permitindo maior mobilidade eletrônica entre os orbitais HOMO e LUMO. Os orbitais de fronteira são úteis para analisar a reatividade, considerando o *gap* de energia entre HOMO e LUMO ¹⁶⁸.

Segundo o teorema de Koopmans, a energia do HOMO está relacionada ao potencial de ionização eletrônica (IP), que representa a energia necessária para remover um elétron desse orbital. Por outro lado, a energia do LUMO está associada à afinidade eletrônica (AE), que corresponde à energia liberada quando um elétron é adicionado a esse orbital ^{165; 169}. Os orbitais de fronteira também podem ser atribuídos ao caráter nucleofílico de uma molécula, estando relacionados ao HOMO, enquanto a natureza eletrofílica está associada à energia do LUMO ¹⁷⁰. Desse modo, é possível relacionar os valores de IP e AE à eletronegatividade (χ), que é definida como uma grandeza associada ao negativo do potencial químico (μ) e representa a medida da resistência à perda de densidade eletrônica ¹⁷¹.

Os orbitais de fronteira fornecem informações sobre a reatividade e estabilidade de um sistema. A dureza (η) é um parâmetro que reflete a estabilidade, sendo o *gap* entre os orbitais relacionado à dificuldade de remoção de elétrons. A maciez (S) é o inverso recíproco da η e indica a reatividade. Quanto menor o *gap*, maior a reatividade da molécula. Assim, uma molécula com um *gap* grande é considerada estável e dura, com menor tendência para perder elétrons ^{166; 167; 172}. O μ representa o equilíbrio do sistema em termos de energia. Por outro lado, a χ , com o mesmo valor absoluto, indica a energia necessária para atrair e reter elétrons de um sistema vizinho, mas de uma perspectiva inversa ¹⁶⁷.

O índice de eletrofilicidade (ω) é proporcional ao quadrado do potencial químico e inversamente proporcional à dureza ¹⁷². Ele é usado para estimar a capacidade eletrofílica de

uma molécula, indicando se ela age como um eletrófilo (para valores altos de eletrofilicidade) ou como um nucleófilo (para valores baixos desse parâmetro). A eletrofilicidade depende das características locais da molécula, como a presença de sítios atômicos suscetíveis a ataques nucleofílicos ou eletrofílicos ¹⁷³.

Esses indicadores são índices de reatividade global calculados a partir das energias dos orbitais de fronteira. São amplamente utilizados na química para determinar propriedades físico-químicas e auxiliar na previsão de reações e interações intermoleculares ¹⁶⁶. O Quadro I.2 apresenta os principais índices de reatividade global, juntamente com suas expressões matemáticas correspondentes (Eq. I.5 a I.12).

Os orbitais de fronteira são essenciais para as interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio. A espécie eletronicamente densa com pares de elétrons livres no grupo aceitador Y transfere carga do seu HOMO para o doador de próton, que geralmente corresponde ao seu LUMO. Esse processo afeta a polarizabilidade do grupo doador H-X devido a um campo elétrico local. Nos materiais com ligações de hidrogênio Y...H-X, os orbitais de fronteira das espécies receptoras (Y) e doadoras de prótons (HX) se degeneram, pois possuem a mesma energia eletrônica. A transferência de carga do HOMO para o LUMO determina um perfil que está diretamente ligado à força da interação intermolecular de natureza eletrostática ¹⁷⁴.

Quadro I.2 - Índices de reatividade global associados aos orbitais de fronteira ¹⁵⁹

Propriedade (abreviatura)	Expressão matemática	
Potencial de ionização (IP)	$IP = -E_{HOMO}$	(Equação I.5)
Afinidade eletrônica (AE)	$AE \cong -E_{LUMO}$	(Equação I.6)
Gap	$Gap = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	(Equação I.7)
Dureza (η)	$\eta = \frac{[E_{HOMO} - E_{LUMO}]}{2}$	(Equação I.8)
Maciez (S)	$s = \frac{1}{2\eta}$	(Equação I.9)
Eletronegatividade (χ)	$\chi = \frac{[E_{LUMO} + E_{HOMO}]}{2}$	(Equação I.10)
Potencial químico (μ)	$-\mu = \chi$	(Equação I.11)
Eletrofilicidade (ω)	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$	(Equação I.12)

I.6 Técnicas de caracterização

I.6.1 Difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP)

Os raios X são ondas eletromagnéticas geradas quando um feixe de elétrons de alta energia é acelerado e colide com um alvo metálico. Essa radiação possui comprimentos de onda

curtos, variando de 0,1 a 100 Å, e está localizada entre a região dos raios γ e ultravioleta do espectro eletromagnético. Quando um feixe desses raios incide sobre um material sólido, ocorre a difração, na qual os raios são dispersos ou espalhados em várias direções devido à interação com os elétrons associados a cada átomo presente no percurso do feixe ¹⁷⁵. A Figura I.11 apresenta uma representação do fenômeno de difração de raios X para materiais cristalinos.

O espalhamento dos feixes pode ocorrer de forma construtiva e destrutiva. A difração dos Raios X e a identificação das substâncias em análise ocorrem quando o espalhamento é chamado de interferência construtiva ¹⁷⁶. Quando múltiplos feixes de Raios X incidem em um objeto, eles geram ondas com o mesmo comprimento de onda que se interferem entre si, devido à diferença de caminho percorrido pelos feixes, resultando na soma de suas amplitudes. Caso duas ondas espalhadas, com vetores de propagação paralelos, estejam em fase completa, a onda resultante terá sua amplitude duplicada, ao passo que as ondas completamente fora de fase se anulam ¹⁷⁷.

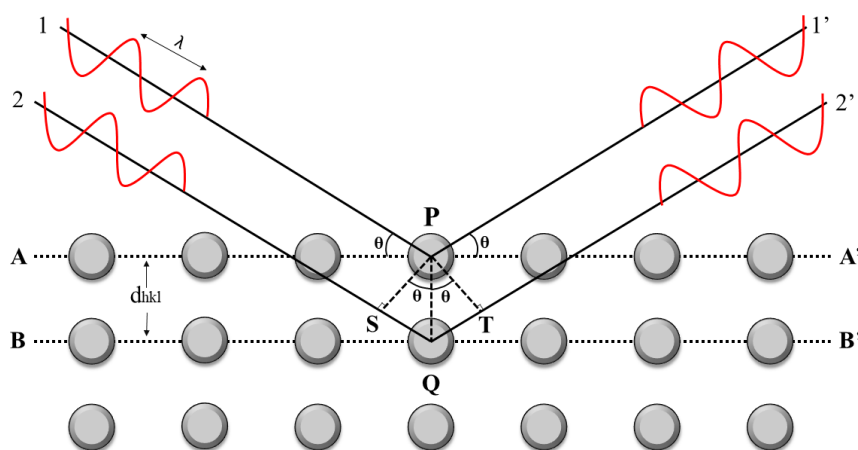


Figura I.8 - Representação da difração de raios X por dois planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar $dhkl$.

Fonte: Adaptado de Callister W.D (2002) ¹⁷⁸.

No estudo de materiais sólidos, é necessário que esse fenômeno siga alguns critérios estabelecidos por William Henry Bragg, que estabelecem a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que o originam ¹⁷⁸. Bragg observou que, para ocorrer a interferência construtiva (colisão elástica ou espalhamento coerente) da radiação espalhada, é necessário que o espalhamento obedeça à condição expressa na Eq. I.13, que é conhecida como Lei de Bragg:

$$n\lambda = 2 dhkl. \sin(\theta) \quad (\text{Equação I.13})$$

onde n representa a ordem de reflexão, que pode assumir qualquer número inteiro, desde que $\sin(\theta)$ não ultrapasse uma unidade. Dessa forma, temos uma expressão simples que relaciona o

comprimento de onda dos Raios X com o espaçamento interatômico e o ângulo do feixe difratado.

A Lei de Bragg estabelece que a diferença no percurso óptico entre os dois feixes espalhados pelos vários planos cristalinos é igual ao comprimento de onda λ ou a um múltiplo dele. Nas direções em que essa relação não é satisfeita, ocorre interferência destrutiva entre as ondas espalhadas, resultando em uma ausência de intensidade significativa de espalhamento¹⁷⁸.

A difratometria de Raios X desempenha várias funções nas análises farmacêuticas. A difração de policristais é uma ferramenta essencial no estudo de polimorfos, pois proporciona resultados altamente precisos da estrutura cristalina, além de permitir o estudo de sistemas com múltiplas fases e, conseqüentemente, diferentes polimorfos. Isso possibilita a identificação e a contribuição de cada fase individualmente¹⁸⁰. Essas informações sobre a estrutura e propriedades dos materiais, auxiliando no desenvolvimento de formulações farmacêuticas eficazes⁷⁰. Por exemplo, para confirmar a forma polimórfica de um fármaco, podemos utilizar um método de refinamento de estruturas cristalinas conhecido como método Rietveld.

I.6.1.1 O método Rietveld

O método Rietveld, desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969, é uma abordagem matemática utilizada para o refinamento de estruturas cristalinas. Ele se baseia nas intensidades do perfil de difração de Raios X das substâncias. Esse método possibilita extrair uma ampla quantidade de informações contidas nos difratogramas de Raios X obtidos para compostos policristalinos. Por meio do refinamento Rietveld, é possível obter uma descrição precisa da estrutura cristalina, incluindo os parâmetros cristalográficos, a distribuição de densidade eletrônica e outras características importantes¹⁸¹.

A análise da estrutura pelo método de Rietveld é geralmente realizada em três etapas distintas. Primeiramente, é gerado um perfil de difração de Raios X calculado com base em um modelo teórico. Em seguida, ocorre a comparação entre o padrão experimental de difração de Raios X e o padrão calculado. Por fim, é realizada a minimização do erro entre o difratograma experimental e o difratograma calculado, utilizando o método dos mínimos quadrados para refinar os parâmetros selecionados. Dessa forma, o método de Rietveld realiza um ajuste detalhado em cada etapa do padrão de difração, refinando simultaneamente os parâmetros instrumentais, estruturais e relacionados às características físicas da amostra analisada¹⁸².

O progresso do refinamento é acompanhado por meio de uma série de índices de concordância, sendo os fatores R os mais destacados. Entre eles, os fatores amplamente

utilizados são o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade do ajuste S . O ajuste é determinado pela relação entre R_{wp} e R_{exp} (fator estatisticamente esperado), definidos pelas Eq. I.14, I.15 e I.16 como segue ¹⁸³:

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum w_i |Y_{obs} - Y_{cal}|^2}{\sum w_i (Y_{obs})^2}} \quad (\text{Equação I.14})$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N-P}{\sum w_i (Y_{obs})^2}} \quad (\text{Equação I.15})$$

$$GOF(S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (\text{Equação I.16})$$

onde W_i representa o inverso da variância de cada observação correspondente ($= 1/Y_i$); Y_{obs} e Y_{calc} referem-se aos padrões de intensidade observados e calculados, respectivamente. N representa o número de pontos experimentais e P é o número de parâmetros ajustados.

Durante o refinamento, o valor de R_{wp} pode variar entre 10% e 20%. Quanto ao índice de qualidade, quando os valores de S se aproximam de 1,0, indica que o R_{wp} atingiu o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) para os dados e que o padrão de difração de raios X está completamente ajustado para a molécula em análise ¹⁸⁴.

I.6.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

A espectroscopia no infravermelho (IR) é fundamentada na análise das mudanças vibracionais moleculares que acontecem quando uma substância absorve radiação dentro da faixa do espectro eletromagnético conhecida como infravermelho ^{185; 186}. A espectroscopia de infravermelho (IR) abrange a interação ressonante entre os fótons da radiação incidente e os estados vibracionais dos átomos do material. Nessa interação, a energia do fóton absorvido ($h\nu$) deve ser equivalente à diferença de energia entre dois estados vibracionais distintos, representados como E_1 e E_2 , de acordo com a Eq. I.17:

$$h\nu = E_2 - E_1 \quad (\text{Equação I.17})$$

A radiação infravermelha abrange aproximadamente a parte do espectro eletromagnético que está localizada entre as regiões do espectro visível e das micro-ondas. Essa faixa de comprimento de onda varia de 700 a 50.000 nanômetros (nm) ¹⁸⁷. Comumente, a radiação infravermelha é dividida em três regiões distintas: infravermelho próximo (NIR - *Near Infrared*, em inglês), infravermelho médio (MIR, do inglês *Mid Infrared*) e infravermelho distante (FIR - *Far Infrared*, em inglês). Entre essas regiões, o infravermelho médio é

particularmente utilizado para o estudo de compostos orgânicos, como fármacos. Essa região abrange a faixa de 4000 a 200 cm^{-1} ^{185; 187}.

Quando moléculas orgânicas absorvem radiação infravermelha, essa energia é convertida em energia de vibração. Grupos específicos de átomos dentro das moléculas geram bandas em frequências características. A presença dessas bandas no espectro infravermelho permite obter informações valiosas sobre a estrutura das moléculas, o que é de grande utilidade na análise estrutural e identificação de compostos orgânicos ¹⁸⁷. As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformações axiais e deformações angulares como representadas na Figura I.12.

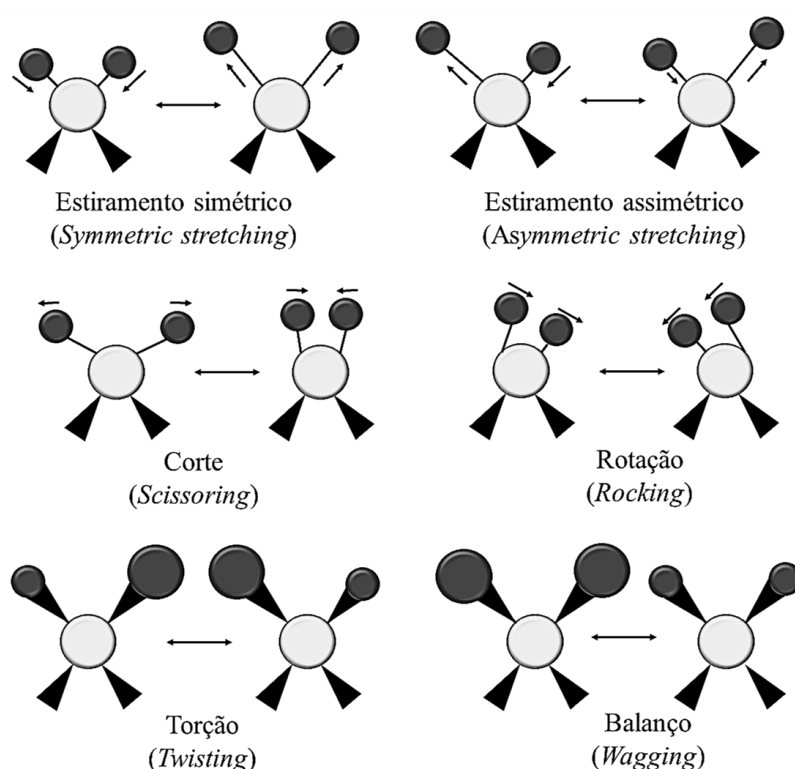


Figura I.9 - Representação do movimento vibracional dos átomos.

Fonte: Adaptado de Skoog, D. A et al (2017) ¹⁸⁸.

Uma vibração de deformação axial é um movimento ritmado ao longo do eixo de ligação, no qual as distâncias interatômicas alternadamente aumentam e diminuem. Essa vibração está associada a alterações na distância entre os átomos ao longo do eixo da ligação. Por outro lado, as deformações angulares são vibrações rítmicas de ligações que compartilham um átomo em comum, ou seja, envolvem o movimento de um grupo de átomos em relação ao resto da molécula, sem alterar as posições relativas dos átomos do grupo em si. Nesse caso, as vibrações de deformação angular resultam em mudanças nos ângulos de ligação em relação a um conjunto arbitrário de coordenadas da molécula. Isso significa que os ângulos entre os

átomos no grupo em questão se alternam durante a vibração, enquanto mantêm sua configuração espacial em relação aos demais átomos da molécula ¹⁸⁷.

A espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (FT-IR – do inglês *Fourier Transform Infrared*) é uma técnica que permite obter o espectro no infravermelho médio através de uma conversão matemática do domínio do tempo para o domínio da frequência. O FT-IR segue o mesmo princípio da espectroscopia infravermelha convencional, diferindo apenas no domínio em que o espectro é medido. Em vez de registrar a intensidade da radiação em diferentes comprimentos de onda usando um sistema de filtragem, o FT-IR realiza uma varredura completa do espectro de frequência e utiliza a transformada de Fourier para converter os dados do domínio do tempo para o domínio da frequência ¹⁸⁹.

Esse processo de conversão de domínio é realizado por meio de um interferômetro, no qual a radiação proveniente de uma fonte incide sobre um divisor de feixes, que a divide em duas partes iguais. Esses feixes são então direcionados para dois espelhos planos, nos quais são refletidos e combinados novamente rapidamente. Nesse caso, a coleta de dados não ocorre por meio da variação da frequência da radiação, mas sim por meio do uso do interferômetro, o qual torna as medições espectroscópicas mais eficientes ¹⁹⁰.

A espectroscopia FT-IR se destaca por sua rapidez, sendo uma técnica não destrutiva que oferece considerável facilidade na preparação de amostras. Além disso, sua utilização requer pouco ou nenhum consumo de solvente. Essas características fazem do FT-IR uma ferramenta indispensável no estudo de novos materiais. Essa técnica permite a avaliação das alterações nas ligações de hidrogênio intermoleculares em sólidos por meio da observação do deslocamento de bandas. Além disso, ela auxilia na elucidação estrutural e identificação de compostos, sendo amplamente utilizado na indústria para caracterizar o estado sólido de formulações farmacêuticas, como polimorfos, cocristais, solvatos e co-amorfos ^{185; 190-192}.

1.6.3 Espectroscopia de reflectância difusa no UV-Vis

A espectroscopia de absorção molecular é uma técnica amplamente utilizada para analisar propriedades espectrais em amostras líquidas na faixa do espectro eletromagnético ultravioleta e visível (UV-Vis). Trata-se de um método consagrado para análise e caracterização de substâncias nessa região do espectro ¹⁹³. Pode-se realizar uma medição da absorção de substâncias dissolvidas em um solvente por meio da transmissão de luz monocromática por meio de uma amostra. No entanto, essa abordagem é frequentemente inviável quando se trata de obter espectros de uma superfície sólida ou de substâncias adsorvidas em superfícies sólidas.

Nesses casos, a aplicação da espectroscopia de reflectância difusa surge como uma solução adequada para a caracterização de compostos no estado sólido ¹⁹⁴.

Para utilizar a reflectância como técnica analítica, é necessário compreender dois tipos de reflexão da radiação em superfícies: reflexão especular e reflexão difusa. A reflexão especular, também conhecida como reflexão tipo espelho, ocorre em superfícies lisas ou polidas e obedece à lei de reflexão de Fresnel. Nesse processo, os ângulos de incidência e reflexão são iguais, e não há transmissão da radiação através da superfície ¹⁹⁴.

A reflexão difusa ocorre em superfícies opacas ou foscas, resultando em múltiplas reflexões nas partículas que compõem o meio. Esse processo complexo ocorre quando a radiação penetra em um substrato sólido. Parte dessa radiação retorna à superfície do substrato, enquanto há também dispersão múltipla e absorção parcial da radiação pelas partículas constituintes do substrato sólido ¹⁹⁴. A reflectância, por definição, pode ser expressa pela Eq. I.18:

$$R = \frac{I}{I_0} \quad (\text{Equação I.18})$$

onde R é a fração refletida; I_0 é a intensidade da radiação incidente e; I é a intensidade da radiação refletida.

A teoria de Kubelka-Munk é amplamente aceita como o modelo mais adequado para descrever, de forma quantitativa, a intensidade da radiação refletida difusamente. Essa teoria estabelece uma relação entre a concentração da amostra e a reflectância. Ela descreve a relação entre o coeficiente de absorção molar, o coeficiente de dispersão e o poder de reflectância em um meio semi-infinito (ou seja, um meio com espessura infinitamente fina) de acordo com a Eq. I.19 ¹⁹⁵:

$$f(R) = \frac{(1-R)^2}{2R} = \frac{k}{s} \quad (\text{Equação I.19})$$

onde k é o coeficiente de absorção molar e o s é o coeficiente de dispersão. Para utilizar corretamente a equação de Kubelka-Munk, é essencial determinar a reflectância absoluta do material utilizado como referência. Ressalta-se que a relação linear entre a intensidade Kubelka-Munk e a concentração do analito apenas pode ser observada na prática para substâncias que apresentam uma absorção fraca e quando o tamanho das partículas que compõem o meio é relativamente pequeno (com cerca de 1 μm de diâmetro interno). Nas análises por espectroscopia de reflectância difusa, o sinal de reflectância pode ser expresso de diferentes formas, como absorbância (A), reflectância (%) e intensidade Kubelka-Munk ^{194; 195}.

1.6.4 Espectroscopia Raman

Uma das técnicas espectroscópicas empregadas na análise de dispersões sólidas de fármacos é a espectroscopia Raman. Essa técnica é resultante da dispersão inelástica de fótons originados por um feixe de luz monocromática, no qual porções dessa luz dispersada pela superfície da amostra exibem frequências distintas da luz incidente. A partir dessa discrepância, é possível extrair informações sobre a composição química e os modos vibracionais das moléculas presentes no material sob análise ¹⁹⁶. Ao considerar que uma substância seja exposta a um laser, é correto afirmar que a maior parte da luz atravessará a amostra. No entanto, uma pequena fração resultará em dois tipos de espalhamento em direções distintas em relação ao feixe incidente, sendo estes elástico e inelástico, conforme ilustrado na Figura I.13 ¹⁹⁷.

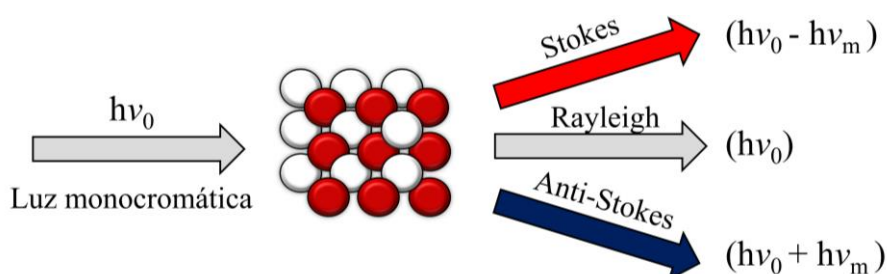


Figura I.30 - Representação esquemática do espalhamento de luz por uma amostra a qual foi incidida uma radiação monocromática.

Fonte: HOLLER, SKOOG e CROUGH ¹⁸⁵.

O espalhamento elástico ocorre quando a radiação incidente é igual à refletida, $h\nu_e = h\nu_0$, sem qualquer alteração na frequência do fóton ou no comprimento de onda. Esse fenômeno é conhecido como espalhamento *Rayleigh*. No caso do espalhamento inelástico, que resulta no efeito Raman, ocorre uma variação na frequência, e o fóton incidente pode absorver ou perder uma quantidade específica de energia, $h\nu_e = h\nu_0 \pm h\nu_m$ ¹⁹⁴.

No processo de espalhamento *Anti-Stokes*, o fóton dispersado possui uma energia superior à do fóton incidente. Isso ocorre em condições específicas de temperatura e pressão, onde as moléculas, interagindo com a luz, podem estar inicialmente excitadas. Ao passar de um estado de energia virtual (E_{virtual}) para o estado fundamental (E_0), ocorre a emissão de um fóton de maior energia. No espalhamento *Stokes*, o fóton incidente encontra a molécula em seu E_0 elevando-a para um E_{virtual} , e ao decair, retorna a um estado de energia E_1 . A diferença de energia em ambos os casos corresponde à energia da molécula resultante de um modo normal de vibração ¹⁹⁷.

Na Figura I.14, observa-se as intensidades das diferentes bandas de espalhamento. O espalhamento *Anti-Stokes* exibe uma intensidade mais baixa, devido principalmente ao fato de

que a maioria das moléculas se encontra no E_0 . Esse fato favorece a intensidade das bandas associadas ao espalhamento *Stokes*, enquanto o espalhamento elástico *Rayleigh* demonstra uma intensidade mais elevada ¹⁹⁸.

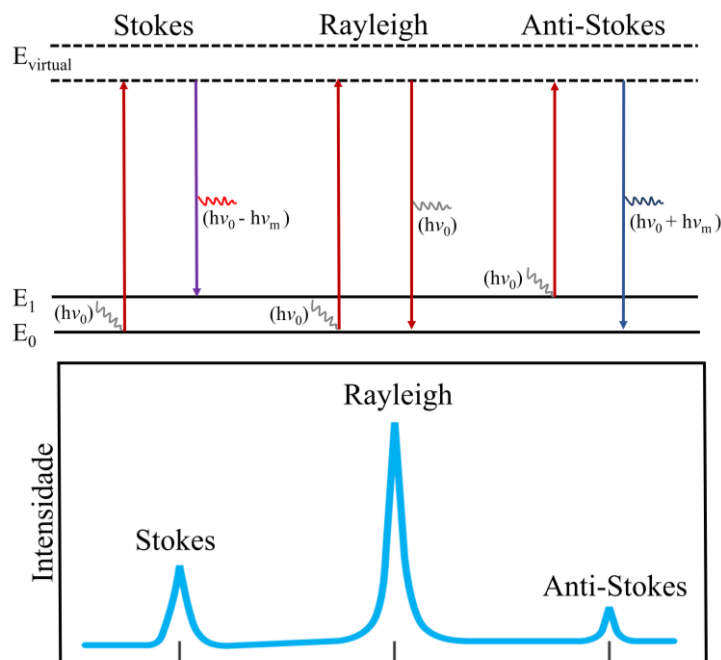


Figura I.11 - Diagrama de *Jablonski* representando as transições de energia quântica para o espalhamento Rayleigh e Raman (Stokes e anti-Stokes) e logo abaixo, representação das intensidades referentes aos tipos de espalhamentos.

Fonte: Adaptado de Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. (2019) ¹⁹⁸.

I.6.5 Análise térmica

A análise térmica engloba uma variedade de técnicas nas quais um evento físico ou químico é registrado em relação à temperatura e/ou tempo, enquanto um material é submetido a um programa controlado de aquecimento/resfriamento ¹⁹⁹. O programa de temperatura controlada é definido com base nos parâmetros da Eq. I.20:

$$T(t) = T_0 + \beta_0 \cdot t \quad (\text{Equação I.20})$$

onde T_0 é a temperatura inicial, β_0 é a taxa de aquecimento e t é o tempo. Para os casos em que $\beta_0 \neq 0$, a análise é realizada de modo dinâmico, e o quando o valor de $\beta_0 = 0$, a medida é realizada em modo isotérmico.

Os princípios da análise térmica são amplamente empregados devido ao seu alto nível de sofisticação, ao crescente uso prático e também por ser uma ferramenta essencial nos setores de pesquisa para o desenvolvimento de novos produtos e no controle de qualidade da produção ¹⁹⁹. Este conjunto de técnicas são empregados para investigar uma variedade de eventos térmicos e o comportamento térmico dos materiais, tais como fusão, cristalização, sublimação,

decomposição, quantificação de componentes voláteis, formação de novas formas sólidas (dispersões sólidas), determinação da razão estequiométrica de novos materiais, bem como para avaliar a estabilidade térmica e a formação de polimorfos farmacêuticos ²⁰⁰. Entre as técnicas de análise térmica mais comuns para estudo de novas dispersões sólidas são a termogravimetria, a análise térmica diferencial e a calorimetria exploratória diferencial.

I.6.5.1 Termogravimetria (TG)

A TG é uma das técnicas de análise térmica mais usada para caracterização de materiais inorgânicos e orgânicos. Ela fornece resultados quantitativos em relação à perda de massa de uma amostra em função da temperatura ou do tempo. Do mesmo modo, as medições de TG fornecem informações básicas sobre as propriedades térmicas do material e sua composição ²⁰¹. A TG tem sido utilizada na área farmacêutica como ferramenta útil para avaliar rapidamente uma possível interação entre os componentes ativos e os excipientes em estudos de compatibilidade na pré-formulação, além de avaliar a existência de polimorfismo, compostos de inclusão, determinação de pureza química, estudos de reações no estado sólido, análise de formas farmacêuticas sólidas e controle de qualidade ²⁰².

Esta técnica consiste no monitoramento da variação da massa da amostra em função da temperatura e/ou do tempo. A medida é realizada com uma termobalança e registrada em uma curva termogravimétrica como mostrado na curva de comportamento térmico do oxalato de cálcio monohidratado apresentado Figura I.15 ^{203; 204}.

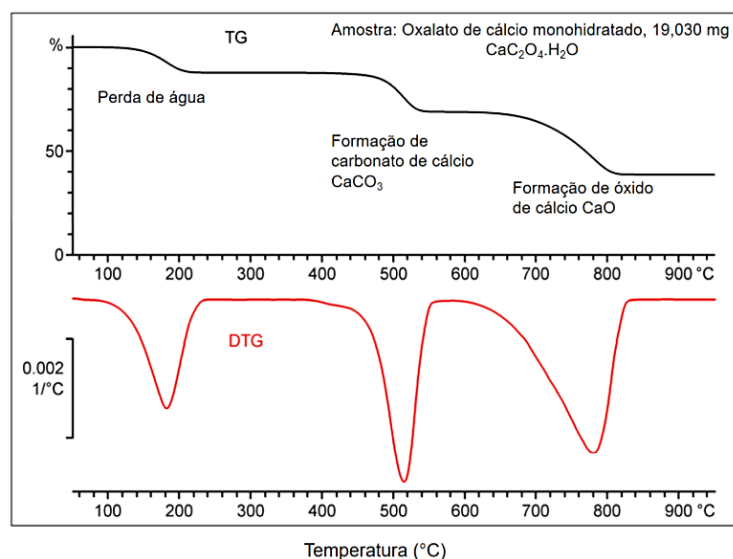


Figura I.12 - Curvas TG/DTG do oxalato de cálcio monohidratado com três etapas de perda de massa: 1) perda de água; 2) perda de monóxido de carbono e 3) perda de dióxido de carbono.

Fonte: Adaptado de WAGNER, M (2017) ²⁰⁴.

A termobalança é um instrumento que permite a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, com sensibilidade da ordem de 0,1 µg até 1 g. Geralmente, a razão de aquecimento pode atingir de 1 °C.min⁻¹ até 100 °C.min⁻¹ dependendo do fabricante. A temperatura final depende do forno, podendo chegar até 2000 °C ²⁰⁵.

Determinadas perdas de massa podem estar sobrepostas na curva TG, podendo assim utilizar a Termogravimetria Derivativa (DTG) que permite uma melhor visualização dos eventos térmicos correspondentes à variação de massa quando comparadas as curvas TG. Na curva DTG observa-se picos, em vez de uma curva gradual da TG, que determinam áreas proporcionais às variações de massa, tornando as informações com melhor resolução. Esta curva permite obter a razão de Δm (variação de massa) naquela temperatura, as temperaturas correspondentes ao início e final da reação com maior exatidão e, na maioria das vezes, calcular a Δm no caso de sobreposição de reações ²⁰⁶.

As curvas termogravimétricas fornecem a informação sobre a composição e a estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e de resíduos finais ²⁰⁶. Existem alguns fatores que podem influenciar nos resultados experimentais que afetam o aspecto das curvas TG, sendo eles: os fatores instrumentais e os fatores relacionados à amostra. Os instrumentais são devido à razão de aquecimento e atmosfera do forno, geometria do suporte de amostras e do forno, já os fatores relacionados à amostra são devido ao tamanho de partículas e quantidade de amostra, solubilidade dos gases liberados, calor de reação e compactação ²⁰⁷.

I.6.5.2 Análise térmica diferencial (DTA)

A DTA determina continuamente a diferença entre as temperaturas de uma amostra e da referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Essas medições são diferenciais porque se registra a diferença entre a temperatura da referência T_r , e a da amostra T_a , ou seja, ($\Delta T = T_r - T_a$), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear ²⁰⁷.

As curvas de DTA fornecem informações tanto de alterações físicas (tais como vaporização, absorção, fusão) como de reações químicas (como por exemplo, oxidação, polimerização, desidratação e decomposição), induzidas por variações de temperatura na amostra. As principais aplicações da DTA incluem: estudo e caracterização de polímeros; aplicação nas indústrias cerâmicas e metalúrgicas (no estudo da estabilidade térmica de produtos fabricados à temperatura elevada); e determinação do ponto de fusão ou decomposição de compostos orgânicos. Atualmente, existem no mercado equipamentos que realizam as medições de TG simultaneamente com as medições das curvas DTA (TG-DTA), tendo como

principal objetivo obter maior resolução em temperaturas específicas, onde ocorrem pequenas e sucessivas variações de massa, na qual dificultam a observação ou interpretação das típicas curvas de TG por meio de sua simples visualização ²⁰⁷.

Além de mostrar a natureza energética dos eventos que envolvem perda de massa, o sinal DTA também pode mostrar efeitos térmicos que não são acompanhados por uma alteração na massa, por exemplo, fusão, cristalização ou transição vítrea. A avaliação é geralmente restrita à determinação do início e do pico de temperatura. Processos que envolvem uma perda de massa comum dão origem a efeitos DTA endotérmicos devido ao trabalho de expansão. Entretanto, se gases combustíveis são formados a uma temperatura suficientemente alta e oxigênio suficiente está disponível, a entalpia de combustão é maior e o efeito líquido é exotérmico ²⁰⁴.

I.6.5.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A DSC mede a diferença de energia fornecida à substância em relação a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura ou do tempo, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura ²⁰⁷. A curva DSC obtida é uma função do fluxo de calor pela temperatura. Alguns parâmetros, tais como: temperatura de início (T_{onset}), temperatura de término (T_{endset}), temperatura de pico (T_{peak}) e a variação de entalpia (ΔH), são obtidas a partir das curvas com intuito de caracterizar os eventos ²⁰⁸.

No DSC de compensação de potência, o calor é fornecido à amostra ou ao material de referência para que as duas substâncias permaneçam na mesma temperatura. O calor é fornecido para amostra e material de referência por meio de aquecedores separados e são mantidos em temperatura iguais por meio de um sistema controlado através de termômetros de resistência de platina e resultando em diferentes quantidades de calor fornecidas a cada amostra. Os eventos térmicos na amostra aparecem como desvios da linha de base do DSC, em uma direção endotérmica ou exotérmica, dependendo se mais ou menos energia é fornecida à amostra em relação ao material de referência ²⁰⁹.

No DSC de compensação de potência, as respostas endotérmicas são geralmente representadas como positivas, ou seja, acima da linha de base, corresponde ao aumento da transferência de calor para a amostra em comparação com a referência. O oposto é o caso no DSC de fluxo de calor, no qual as respostas endotérmicas são representadas como diferenças negativas no fluxo de calor, abaixo da linha de base. Os equipamentos DSC comerciais podem

operar de $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $750\text{ }^{\circ}\text{C}$, onde a temperatura de análise pode ser mantida isotérmica ou programada em uma razão de aquecimento de $0,1\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $500,0\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ²⁰⁹.

Na Figura I.16 apresenta um esquema da curva de DSC hipotética com as indicações de alguns eventos térmicos. O evento 1 está associado ao início do aquecimento e não é relacionado com nenhum comportamento térmico da amostra. Estes desvios na linha de base, em relação ao zero diferencial, ocorrem devido a diferença de capacidade calorífica entre a amostra e a referência e sua intensidade varia dependendo da razão de aquecimento empregada e das condições do cadinho utilizado. Esse evento é comumente observado na maioria das curvas DSC e são atribuídos à estabilização do sistema à custa da potência enviada para aquecer o forno ²¹⁰.

O evento 2 ilustra uma pequena mudança de linha de base no sentido endotérmico característico de uma transição de fase de segunda ordem, conhecida também como temperatura de transição vítrea (T_g) ^{211; 212}. O pico endotérmico indicado pelo evento 3 é atribuído ao aparente processo de fusão da amostra. O evento 4 corresponde a um pico exotérmico abaixo da temperatura de decomposição, que pode ser decorrente da cristalização de um material ²¹⁰. Ressalta que para uma interpretação mais precisa da curva DSC deve-se comparar às curvas TG-DTA. O evento 5 é endotérmico caracterizando uma transição cristalina (pico estreito) ou pode estar associado ao início do processo de decomposição térmica iniciado com absorção de energia. O último evento é típico de processos oxidativos ou de processos térmicos associados a várias etapas de decomposição térmica ²¹².

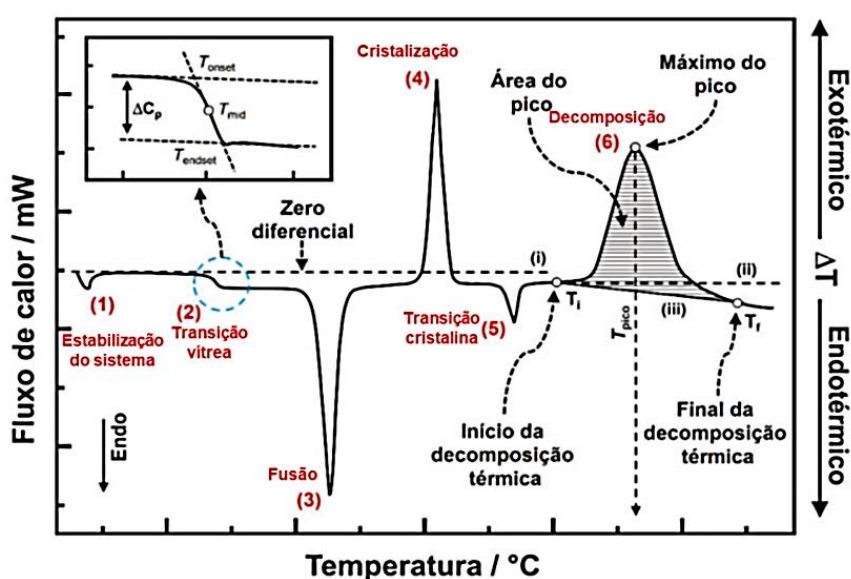


Figura I.13 - Esquema de uma curva de DSC hipotética que mostra alguns tipos de transições típicas. São indicados seis eventos térmicos, ampliação da faixa de temperatura do evento e a terminologia empregada.

Fonte: Adaptado de SILVA FILHO (2016) ²¹³.

O comportamento desses eventos térmicos nas curvas de DSC é semelhante ao que ocorre em uma curva de DTA. No equipamento de DSC, o sinal medido é proporcional à taxa de fluxo de calor, e os eventos térmicos são observados em uma curva em função do tempo ($\Phi(t)$) ou temperatura ($\Phi(T)$). Quando um forno é aquecido, o calor flui para a amostra e, quando o arranjo é idealmente simétrico, o mesmo fluxo de calor ocorre na referência. O sinal diferencial de temperatura, geralmente na forma de uma diferença de potencial elétrico, é igual a zero. Se o equilíbrio em estado estacionário for perturbado por um evento térmico na amostra, um sinal diferencial é gerado, o qual é proporcional à diferença entre as taxas de fluxo de calor da amostra e da referência (Eq. I.21) ²¹⁴, então temos que:

$$\Delta T \sim \Phi_A - \Phi_R \quad (\text{Equação I.21})$$

No DSC, o sinal é adquirido como uma tensão elétrica e a taxa de fluxo de calor é internamente correlacionada ao sinal ΔT por meio de um fator instalado e calibrado, conforme a Eq. I.22. O resultado é então apresentado em unidades de mW ou μ W, geralmente normalizado pela massa em miligramas (mW/mg). Uma curva de DSC é influenciada por três fatores principais, conforme descrito na Eq. I.23. O segundo termo da Eq. I.23 é definido pela Eq. I.24.

$$\Phi = -k \cdot \Delta T \quad (\text{Equação I.22})$$

$$\Phi(T, t) = \Phi_0(T) + \Phi_{Cp}(T) + \Phi_r(T, t) \quad (\text{Equação I.23})$$

$$\Phi_{Cp} = C_p \cdot dT/dt \quad (\text{Equação I.24})$$

Na Eq. I.23, o primeiro termo está associado à assimetria intrínseca dos termopares do equipamento. O segundo termo é causado pela diferença na capacidade calorífica entre a amostra e a referência. O terceiro termo é a contribuição de uma reação ou transição que ocorre na amostra. As duas primeiras variáveis definem a linha de base, enquanto a terceira variável determina a área da endotérmica (ou exotérmica) da curva observada ²¹⁴.

Podemos estudar os efeitos relacionados às alterações físicas ou químicas (ebulição, fusão, oxidação, desidratação e decomposição) da amostra, capazes de causar variações de calor. Assim, as constantes termodinâmicas, tais como o calor liberado ou absorvido (calor latente) em uma transformação de fase, a determinação do grau de cristalização, e identificação da temperatura de transições de segunda ordem (por exemplo, transição vítrea) são os principais efeitos que podem ser determinados por DSC ^{30; 215; 216}. Na área farmacêutica, as análises de DSC são utilizadas na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos

de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina ²¹⁷.

I.7 Ensaios de solubilidade e de perfil de dissolução “in vitro”

A solubilidade aquosa (S_w) desempenha um papel essencial no estudo do comportamento das substâncias químicas, especialmente dos compostos orgânicos, e é considerada uma propriedade física fundamental. No caso dos fármacos, essa propriedade desempenha um papel crucial nas suas propriedades farmacocinéticas desses materiais, como a absorção do IFA ^{218; 219}. A S_w é dependente das características das moléculas do fármaco e sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com as moléculas de água ²²⁰. O Quadro I.3 apresenta a classificação das substâncias de acordo com sua hidrossolubilidade, variando desde "muito solúvel" até "praticamente insolúvel ou insolúvel" ²²¹.

Quadro I.3 - Termos descritivos de solubilidade em água e seus significados ²²¹

Solvente	Termo descritivo*
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Moderadamente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10 000 partes

* quantidades aproximadas de solvente, em mililitros (mL), para um grama da substância.

O desenvolvimento de DSFs enfrenta o desafio de melhorar a solubilidade aquosa de IFA com baixa hidrossolubilidade, sem comprometer sua estabilidade ²²². Para fármacos Classe II, o aumento da solubilidade aquosa contribui para uma maior absorção ²²³. O método de dissolução *in vitro* é amplamente utilizado para caracterizar o mecanismo de liberação de fármacos, o que é crucial nos estudos de formulação e melhoria de fármacos pouco solúveis. Esse método permite desenvolver e avaliar novas formulações ao monitorar a taxa de liberação do fármaco, avaliar sua estabilidade, verificar a consistência do produto, identificar possíveis alterações na formulação e estabelecer correlações *in vitro/in vivo* ²²⁴.

Existem vários métodos amplamente utilizados para determinar a solubilidade aquosa de fármacos. Entre eles, destacam-se a titulação potenciométrica e a turbidimetria. No entanto, um método amplamente considerado confiável para determinar o equilíbrio da solubilidade (S_{pH}) é o conhecido agitação orbital em fraco ou "shake-flask" ^{220; 225}. Nesse método, a amostra é adicionada em excesso a um meio de dissolução (soluções aquosas tamponadas com pH entre

1,2 e 6,8), e são especificados a temperatura e o tempo de agitação. O objetivo é obter uma solução supersaturada, na qual o fármaco excede sua solubilidade teórica, resultando na formação de um precipitado. Dessa forma, é possível determinar o S_{pH} do fármaco em estudo^{226; 227}.

No método “shake-flask”, uma vez alcançado o estado de equilíbrio da solução saturada, é possível determinar a solubilidade em equilíbrio. Para confirmar a obtenção do equilíbrio entre as fases, é importante que a solubilidade seja constante em determinações realizadas em tempos consecutivos. Durante os experimentos, é crucial evitar a retirada de alíquotas da solução tampão que, quando somadas, ultrapassem 10% do volume total da solução. Isso se deve ao risco de diluição ao repor o volume retirado. Esse procedimento é necessário para manter a hidrodinâmica do sistema e garantir que a quantidade de IFA permaneça acima do ponto de saturação^{221; 225}.

Nos estudos de solubilidade, é importante observar algumas regras essenciais: garantir a alta pureza dos solventes utilizados, manter a temperatura constante em 37,0 °C ao longo de todo o experimento, atingir a saturação da solução e validar o método de quantificação do analito na solução saturada. Logo após coletar uma alíquota do meio contendo o analito, é necessário realizar a filtração, assegurando que não ocorra adsorção do IFA pelos componentes do sistema de filtração. Essa etapa é importante para evitar qualquer interferência na análise subsequente^{221; 227; 228}.

Para IFAs reconhecidamente de alta solubilidade, pertencentes às classes I e III do SCB, pode ser necessária uma quantidade significativa de IFA para observar a formação de sólidos não dissolvidos. No entanto, a fim de evitar o uso de uma grande quantidade do IFA, é aceitável demonstrar que a dose máxima do IFA por administração, conforme descrita na bula, se dissolve em até 250 mL das três soluções tampão dentro da faixa de pH fisiológico estabelecida²²¹.

Para a determinação da solubilidade em equilíbrio, são utilizadas as seguintes soluções:

- a) solução de HCl 0,10 mol/L ou fluido gástrico simulado sem enzimas pH 1,2; b) solução tampão acetato 0,05 mol/L pH 4,5; e c) solução tampão fosfato 0,10 mol/L pH 6,8 ou fluido intestinal simulado sem enzimas pH 6,8. Essas soluções são empregadas de acordo com o contexto do experimento, proporcionando diferentes condições de pH para avaliar a solubilidade do composto em diferentes ambientes gastrointestinais simulados. Se as soluções tampão descritas anteriormente não forem adequadas devido a motivos físicos ou químicos, é possível utilizar outras soluções tampão, desde que os valores de pH especificados sejam mantidos e haja uma justificativa técnica para essa escolha. Isso permite a flexibilidade na

seleção de soluções tampão alternativas que atendam às necessidades específicas do experimento, garantindo a integridade dos resultados ^{220; 221}.

A partir dos dados de solubilidade disponíveis na literatura para o IFA, deve-se pesar um excesso mínimo de 10% em massa e transferi-lo para um volume adequado das soluções tampão pH 1,2; 4,5 e 6,8. Em seguida, verifica-se a presença de sólidos não dissolvidos. No caso em que não existam dados de solubilidade disponíveis na literatura, deve-se pesar uma quantidade suficiente para verificar a presença de sólidos não dissolvidos. Após isso, é necessário homogeneizar a solução e medir o valor de pH. Caso ocorra uma alteração em relação ao valor de pH da solução tampão sem o IFA, deve-se utilizar uma solução tampão que possua capacidade de manter o pH especificado para o meio. O erlenmeyer deve ser tampado e adaptado a um agitador orbital. A determinação da solubilidade deve ser realizada dentro do tempo e com a quantidade de IFA especificados para atingir um platô ^{220; 221}.

Os ensaios de solubilidade aquosa e perfil de dissolução são realizados utilizando meios de ensaio que se encontram dentro da faixa de pH fisiológico (pH 1,2 a 6,8). Esses ensaios são conduzidos em equipamentos que atendam aos requisitos da farmacopeia dos Estados Unidos (USP, do inglês *United States Pharmacopeia*). Dois métodos podem ser empregados: 1) o método do cesto, que é utilizado para formas farmacêuticas sólidas orais, com uma velocidade de agitação entre 50 e 100 rpm (Aparelho I da USP); e 2) o método das pás, que também pode ser utilizado, porém com uma rotação mais baixa entre 50 e 75 rpm (Aparelho II da USP) ^{229; 230}.

O teste de dissolução permite a determinação da quantidade de substância ativa que se dissolve no meio de dissolução quando o produto é submetido a uma aparelhagem específica, seguindo condições experimentais descritas. O resultado é expresso como a porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Durante a realização do teste, as amostras são imersas em um banho de água termostatizado, feito de material transparente e com tamanho apropriado. A temperatura do banho é mantida constantemente a $37,0 \pm 0,5$ °C. O aparelho utilizado deve ser livre de qualquer fonte de vibração, incluindo interferências externas que possam afetar a hidrodinâmica do sistema. Idealmente, o aparelho deve permitir a visualização das amostras e dos agitadores durante todo o teste ^{220; 221}.

O meio de dissolução utilizado segue as especificações descritas na monografia do produto e é desgaseificado de acordo com um procedimento adequado, quando necessário, para evitar a formação de bolhas que possam afetar a taxa de dissolução da forma farmacêutica. No caso em que o meio de dissolução é uma solução tampão, o pH é ajustado em $\pm 0,05$ unidades em relação ao valor de pH especificado na monografia do produto ²²¹.

Para a quantificação de fármacos solúveis nos ensaios de solubilidade aquosa e perfil de dissolução *in vitro*, uma técnica comumente utilizada é a espectroscopia no ultravioleta/ visível (UV-Vis). A UV-Vis é capaz de detectar a absorção de radiação nas regiões ultravioleta ou visível e fornece um espectro da solução por meio de uma leitura realizada em uma cubeta de quartzo ou vidro. A intensidade do espectro está diretamente relacionada à concentração das soluções e ao comprimento do caminho óptico da medida ²³¹. A relação de Beer-Lambert, que é expressa em termos da intensidade de luz incidente (I_0) e da intensidade de luz emergente (I), combina esses dois fatores. Essa relação é descrita na Eq. 1.25, como observado abaixo:

$$I/I_0 = e^{-\epsilon cl} \text{ ou } \log(I/I_0) = A = \epsilon cl \quad (\text{Equação 1.25})$$

onde ϵ representa o coeficiente de absortividade molar, que é uma constante para a solução na faixa de comprimento de onda específica em que a medida é realizada. O valor de ϵ depende da natureza da substância e do solvente utilizado. A concentração da solução é representada por c , enquanto l denota a espessura da cubeta utilizada para a medição. A absorbância (A) é diretamente medida no espectrofotômetro de ultravioleta/visível. Portanto, a absorbância (A) apresenta uma relação linear com a concentração (c), uma vez que ϵ e l são constantes nas condições experimentais especificadas ^{232; 233}.

Ressalta-se que é necessário validar o método analítico utilizado para quantificação do IFA nos meios utilizados. Durante a validação, é importante avaliar a adequação dos resultados nos seguintes parâmetros: linearidade, precisão, exatidão, limite de quantificação e seletividade. Além disso, é necessário garantir que o método proposto seja capaz de quantificar o IFA independentemente de possíveis produtos de degradação que possam ser originados durante os experimentos ^{221; 234}.

1.8 CONCLUSÃO

Este capítulo evidencia a relevância das dispersões sólidas de fármacos como estratégia eficaz para superar desafios relacionados à baixa solubilidade e biodisponibilidade de princípios ativos. A diversidade de formas sólidas e métodos de preparação oferece oportunidades para otimizar propriedades farmacêuticas, enquanto as técnicas avançadas de caracterização permitem uma análise detalhada desses materiais. A integração de abordagens experimentais e computacionais, como a DFT, amplia o potencial para o desenvolvimento de novas formulações. Assim, o estudo das DSFs representa um campo promissor para a inovação farmacêutica, visando melhorar a eficácia terapêutica e a qualidade dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. CALLISTER, J. R. W. D.; RETHWISCH, D. G. *Fundamentals of Materials Science and Engineering: An Integrated Approach*. 5. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2020. 960 p.
2. LIU, G.; LI, J.; DENG, S. Applications of Supercritical Anti-Solvent Process in Preparation of Solid Multicomponent Systems. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 4, p. 475-495, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13040475.
3. PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. D. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. *Química Nova*, v. 41, n. 5, p. 662-677, 2018. DOI: 10.21577/0100-4042.20170210
4. ALLESØ, M; CHIENG, N; REHDER, S; RANTADEN, J; RADES, T; AALTONEN, J. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen–cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. *Journal of Controlled Release*, v. 136, n. 1, p. 45-53, 2009. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.01.027
5. DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid dispersions: a review. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 22, n. 2, 2009.
6. HUANG, Y.; DAI, W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 4, n. 1, p. 18-25, 2014. DOI:10.1016/j.apsb.2013.11.001
7. LÖBMANN, K.; LAITINEN, R.; GROHGANZ, H.; GORDON, K. C.; STRACHAN, C.; RADES, T. Coamorphous drug systems: enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Molecular Pharmaceutics*, v. 8, n. 5, p. 1919-1928, 2011. DOI: 10.1021/mp2002973
8. LÖBMANN, K.; LAITINEN, R.; GROHGANZ, H.; GORDON, K. C.; STRACHAN, C.; RADES, T. A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 80-87, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.016
9. ALMEIDA, H. E. P. P. D. *Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno*. 2011. 136p. Dissertação (Mestrado) Controle de Qualidade Especialidade Fármacos e Plantas Medicinais. Universidade do Porto.
10. SOUSA, M. L.; SARRAGUÇA, M. C.; DOS SANTOS, A.O.; SARRAGUÇA, J. M. G.; LOPES, J.; RIBEIRO, P. R. S. A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment. *Journal of Molecular Structure*, v. 1214, p. 128226, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128226
11. MCCLURE, E. W.; DANIELS, R. N. Classics in chemical neuroscience: Amitriptyline. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 354-362, 2021. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00467
12. OSMANOVIĆ OMERDIĆ, E.; ALAGIĆ-DŽAMBIĆ, L.; KRSTIĆ, M.; PAŠIĆ-KULENOVIĆ, M.; ODOVIĆ, J.; VASILJEVIĆ, D.; In vitro dissolution study of

- acetylsalicylic acid and clopidogrel bisulfate solid dispersions: validation of the RP-HPLC method for simultaneous analysis. *Applied Sciences*, v. 10, n. 14, p. 4792, 2020. DOI: 10.3390/app10144792
13. ZAINI, E.; FITRIANI, L.; SARI, R. Y.; ROSAINI, H.; HORIKAWA, A.; UEKUSA, H. Multicomponent Crystal of mefenamic acid and N-methyl-D-glucamine: crystal structures and dissolution study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 108, n. 7, p. 2341-2348, 2019. DOI: 10.1016/j.xphs.2019.02.003
 14. LIU, X.; WU, T.; YANG, J.; LI, H.; YANG, W. Improved Bioavailability of Repaglinide by Utilizing Hydrotropy-Solid Dispersing Techniques and Prepared Its Dropping Pills. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, v. 17, n. 4, p. 1259-1267, 2022. DOI: 10.1007/s12247-021-09615-9
 15. SÁ, M.; SARRAGUÇA, J. M. G.; DE SOUSA, F. F.; SARRAGUÇA, M. S. C.; LOPES, J. A.; DA SG LIMA, A. D.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R.S. 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
 16. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.
 17. REY, S. I. C. *Amorfização e co-amorfização como estratégias de incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis em água (BCS-classe II)*. 2017. 64p. Dissertação (Mestrado) Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Lisboa.
 18. TAKAGI, T.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; YAMASHITA, S.; YU, L. X.; AMIDON, G. L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular Pharmaceutics*, v. 3, n. 6, p. 631-643, 2006. DOI: 10.1021/mp0600182
 19. CHOLO, M. C. STEEL, H. C.; FOURIE, P. B.; GERMISHUIZEN, W. A.; ANDERSON, R. Clofazimine: current status and future prospects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, n. 2, p. 290-298, 2012. DOI: 10.1093/jac/dkr444
 20. CHAVES, L. L.; LIMA, S. A. C.; VIEIRA, A. C. C.; BARREIROS, L.; SEGUNDO, M. A.; FERREIRA, D.; SARMENTO, B.; REIS, S. Development of PLGA nanoparticles loaded with clofazimine for oral delivery: Assessment of formulation variables and intestinal permeability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 112, p. 28-37, 2018. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.11.004
 21. SUN, F. LI, YANG.; CHEN, YU.; GUAN, W.; JIANG, X.; WANG, X.; REN, P.; LI, J.; SHI, J.; HE, G. Introducing molecular testing of pyrazinamide susceptibility improves multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 3, 2019. DOI: 10.1183/13993003.01770-2018
 22. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Towards zero leprosy: global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021–2030. In: *Towards zero leprosy: global leprosy (Hansen's disease) strategy 2021–2030*. 2021.

23. BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hanseníase 2021. Disponível em: < https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-hansenia-se_-25-01.pdf/view>. Acesso: 17 mar. 2024
24. BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2021. Disponível em: < https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/tuberculose/boletim_tuberculose_2021_internet.pdf/view#:~:text=O%20boletim%20de%20tuberculose%202021,em%20popula%C3%A7%C3%B5es%20vulner%C3%A1veis%20e%20em>. Acesso: 17 mar. 2024
25. SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 9, n. 11, p. 866-872, 1961. DOI: 10.1248/cpb.9.866
26. KARAGIANNI, A.; MALAMATARI, M.; KACHRIMANIS, K. Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*, v. 10, n. 1, p. 18, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010018
27. RIEKES, M. K. *Nimodipino: do polimorfismo à obtenção de dispersões sólidas amorfas destinadas ao tratamento da hipertensão arterial*. 2013. 110p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis.
28. MACÊDO, I. D. S. V. D. *Desenvolvimento de dispersões sólidas: Incremento da solubilidade da rutina*. 2017. 107p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.
29. 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
30. REY, S. I. C. *Amorfização e co-amorfização como estratégias de incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis em água (BCS-classe II)*. 2017. 64p. Dissertação (Mestrado) Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Lisboa.
31. FAEL, H.; DEMIREL, A. L. Tannic acid as a co-former in co-amorphous systems: Enhancing their physical stability, solubility and dissolution behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 581, p. 119284, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119284
32. CHEN, X. LI, D.; DUAN, Y.; HUANG, Y. Characterization of co-amorphous sinomenine-tranilast systems with strong intermolecular interactions and sustained release profiles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 71, p. 103296, 2022. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103296
33. SHI, Q. WANG, Y.; MOINUDDIN, S. M.; FENG, X.; AHSAN, F. Co-amorphous Drug Delivery Systems: a Review of Physical Stability, In Vitro and In Vivo Performance. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, v. 23, n. 7, p. 259, 2022. DOI: 10.1208/s12249-022-02421-7

34. GOUVEIA, M. A. *Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida*. 2011. 123p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos. Universidade de São Paulo, São Paulo.
35. PAULA, K. D. *Caracterização de estado sólido de fármacos: Cloridrato de Mebendazol Monohidratado e Estradiol 17 β Valerato*. 2012. 123p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Física. Universidade de São Paulo, São Carlos.
36. CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. *Chemical Communications*, v. 50, n. 8, p. 906-923, 2014. DOI: 10.1039/C3CC47521B
37. MARTINS, I. C. B. *Desenvolvimento de fármacos: melhoria do desempenho de princípios farmacologicamente ativos por síntese supramolecular*. 2013. 130p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade Nova de Lisboa.
38. DINIZ, L. F. *Planejamento, obtenção e caracterização de novas formas sólidas de fármacos tuberculostáticos*. 2017. 163p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Física. Universidade de São Paulo, São Carlos.
39. RODRIGUES, P. O. et al. Caracterização termoanalítica e estudo do perfil de dissolução de comprimidos contendo metronidazol. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 27, n. 4, p. 528-34, 2008.
40. WOUTERS, J.; QUÉRÉ, L. *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. 1. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011. 472 p.
41. KRATOCHVÍL, B. Solid forms of pharmaceutical molecules. In: (Ed.). *Glassy, Amorphous and Nano-Crystalline Materials*: Springer, 2011. p.129-140. DOI: 10.1007/978-90-481-2882-2_8
42. 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
43. SKOOG, D. A. WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Fundamentals of Analytical Chemistry*. 9. ed. Belmont: Cengage learning, 2013. 992 p.
44. ROCHA, A. B.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; ROSA, J.; RAUBER, G. S.; BORBA, P. A. A.; SIEDLER, S.; STULZER, H. K.; CUFFINI, S. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocristsais: uma estratégia promissora na área farmacêutica. *Química Nova*, v. 39, p. 1112-1125, 2016. DOI: 10.21577/0100-4042.20160139
45. STAHLY, G. P. Diversity in single-and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. *Crystal Growth & Design*, v. 7, n. 6, p. 1007-1026, 2007. DOI: 10.1021/cg060838j
46. STEINER, T.; MAJERZ, I.; WILSON, C. C. First O–H–N hydrogen bond with a centered proton obtained by thermally induced proton migration. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, n. 14, p. 2651-2654, 2001. DOI: 10.1002/1521-3773(20010716)40:14<2651::AID-ANIE2651>3.0.CO;2-2

47. DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A brief overview. *Journal of Chemical Sciences*, v. 122, n. 5, p. 667-675, 2010. DOI: 10.1007/s12039-010-0055-2
48. PERPETUO, G. L. *Estudo termoanalítico e caracterização no estado sólido da interação química entre ceotoprofeno e alguns compostos orgânicos*. 2016. Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, University of São Paulo, São Carlos.
49. QIAO, N.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; MALEK, N.; DAVIES, A.; TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 419, n. 1-2, p. 1-11, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037
50. SHEN, J. P.; DUAN, X. H.; LUO, Q. P.; ZHOU, Y.; BAO, Q.; MA, Y. J.; PEI, C. H. Preparation and characterization of a novel cocrystal explosive. *Crystal Growth & Design*, v. 11, n. 5, p. 1759-1765, 2011. DOI: 10.1021/cg1017032
51. SUN, L.; WANG, Y.; YANG, F.; ZHANG, X.; HU, W. Cocrystal engineering: a collaborative strategy toward functional materials. *Advanced Materials*, v. 31, n. 39, p. 19028, 2019. DOI: 10.1002/adma.201902328
52. BOLLA, G.; SARMA, B.; NANGIA, A. K. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs. *Chemical Reviews*, v. 122, n. 13, p. 11514-11603, 2022. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00987
53. LIU, L.; WANG, J. R.; MEI, X. Enhancing the stability of active pharmaceutical ingredients by the cocrystal strategy. *Crystal Engineering Communications*, v. 24, n. 11, p. 2002-2022, 2022. DOI: 10.1039/D1CE01327K
54. DOUROUMIS, D.; ROSS, S. A.; NOKHODCHI, A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 117, p. 178-195, 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.008
55. THAKURIA, R.; SARMA, B. Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. *Crystals*, v. 8, n. 2, p. 101, 2018. DOI: 10.3390/cryst8020101
56. AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Trimorphs of a pharmaceutical cocrystal involving two active pharmaceutical ingredients: potential relevance to combination drugs. *Crystal Engineering Communications*, v. 11, n. 9, p. 1823-1827, 2009. DOI: 10.1039/B904616J
57. NAKAO, S.; FUJII, S.; SAKAKI, T.; TOMITA, K. I. The crystal and molecular structure of the 2:1 molecular complex of theophylline with phenobarbital. *Acta Crystallographica Section B*, v. 33, n. 5, p. 1373-1378, 1977. DOI: 10.1107/S0567740877006116
58. CHENEY, M. L.; WEYNA, D. R.; SHAN, N.; HANNA, M.; WOJTAS, L.; ZAWOROTKO, M. J. Coformer Selection in Pharmaceutical Cocrystal Development: a Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocrystal That Exhibits Enhanced Solubility and Pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 100, n. 6, p. 2172-2181, 2011. DOI: 10.1002/jps.22434

59. KAKKAR, S. BHATTACHARYA, B.; REDDY, C. M.; GHOSH, S. Tuning mechanical behaviour by controlling the structure of a series of theophylline co-crystals. *Crystal Engineering Communications*, v. 20, n. 8, p. 1101-1109, 2018. DOI: 10.1039/C7CE01915G
60. BHATT, P. M.; AZIM, Y.; THAKUR, T. S.; DESIRAJU, G. R. Co-Crystals of the Anti-HIV Drugs Lamivudine and Zidovudine. *Crystal Growth & Design*, v. 9, n. 2, p. 951-957, 2009. DOI: 10.1021/cg8007359.
61. CORRIGAN, D. O.; CORRIGAN, O. I.; HEALY, A. M. Physicochemical and in vitro deposition properties of salbutamol sulphate/ipratropium bromide and salbutamol sulphate/excipient spray dried mixtures for use in dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 322, n. 1, p. 22-30, 2006. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.05.022
62. GROBELNY, P.; MUKHERJEE, A.; DESIRAJU, G. R. Drug-drug co-crystals: Temperature-dependent proton mobility in the molecular complex of isoniazid with 4-aminosalicylic acid. *Crystal Engineering Communications*, v. 13, n. 13, p. 4358-4364, 2011. DOI: 10.1039/C0CE00842G
63. LU, J.; CRUZ-CABEZA, A. J.; ROHANI, S.; JENNINGS, M. C. A 2:1 sulfamethazine-theophylline cocrystal exhibiting two tautomers of sulfamethazine. *Acta Crystallographica Section C*, v. 67, n. 8, p. 306-309, 2011. DOI: 10.1107/S0108270111024280
64. ÉVORA, A. O.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ROSADO, M. T. S.; RAMOS SILVA, M.; MATOS BEJA, A.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Pyrazinamide-diflunisal: a new dual-drug co-crystal. *Crystal Growth & Design*, v. 11, n. 11, p. 4780-4788, 2011. DOI: 10.1021/cg200288b
65. DROZD, K. V.; MANIN, A. N.; CHURAKOV, A. V.; PERLOVICH, G. L. Drug-drug cocrystals of antituberculous 4-aminosalicylic acid: Screening, crystal structures, thermochemical and solubility studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, p. 228-239, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.12.016
66. CHOW, K.; TONG, H. H. Y.; LUM, S.; CHOW, A. H. L. Engineering of pharmaceutical materials: an industrial perspective. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 8, p. 2855-2877, 2008. DOI: 10.1002/jps.21212
67. ALLEN JR, L. V. *Introdução à farmácia de Remington*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2015. 688 p.
68. CALLISTER JR, W. D.; RETHWISCH, D. G. *Callister's materials science and engineering*. 10. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2020. 960 p.
69. LORENZ, H.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems. *Thermochimica Acta*, v. 382, n. 1-2, p. 129-142, 2002. DOI: 10.1016/S0040-6031(01)00746-8
70. 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

71. KUMAR, S.; NANDA, A. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 79, n. 6, 2017. DOI:10.4172/PHARMACEUTICAL SCIENCES.1000302
72. THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; LIPERT, M. P.; ROY, L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 101-125, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.043
73. GAGNIERE, E.; MANGIN, D.; VEESLER, S.; PUEL, F. Co-crystallization in solution and scale-up issues. *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, p. 188-208, 2012.
74. KOTAK, U.; PRAJAPATI, V.; SOLANKI, H.; JANI, G.; JHA, P. Co-crystallization technique its rationale and recent progress. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 4, n. 4, p. 1484-508, 2015.
75. CHILDS, S. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; REDDY, L. S.; JAYASANKAR, A.; MAHESHWARI, C.; MCC AUSLAND, L.; SHIPPLETT, R.; STAHL, B. C. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. *Crystal Engineering Communications*, v. 10, n. 7, p. 856-864, 2008. DOI: 10.1039/B715396A
76. FRIŠČIĆ, T.; TRASK, A. V.; JONES, W.; MOTHERWELL, W. D. S. Screening for inclusion compounds and systematic construction of three-component solids by liquid-assisted grinding. *Angewandte Chemie*, v. 118, n. 45, p. 7708-7712, 2006. DOI: 10.1002/ange.200603235
77. MADUSANKA, N.; EDDLESTON, M. D.; ARHANGELSKIS, M.; JONES, W. Polymorphs, hydrates and solvates of a co-crystal of caffeine with anthranilic acid. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, v. 70, n. 1, p. 72-80, 2014. DOI: 10.1107/S2052520613033167
78. WEYNA, D. R.; SHATTOCK, T.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Crystal Growth and Design*, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009. DOI: 10.1021/cg800936d
79. BARIKAH, K. Z. A. Traditional and novel methods for cocrystal formation: A mini review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, v. 9, n. 1, p. 79, 2018. DOI: 10.5530/srp.2018.1.15
80. FRANÇA, R. P. *Preparação e análise estrutural de formas cristalinas dos fármacos glicosamina e tolbutamida*. 2016. 78 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Jataí.
81. CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. Farmacocinética: modelos e conceitos—uma revisão de literatura. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 10, n. 5, p. 73-84, 2016.

82. DEZANI, A. B. *Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na classificação biofarmacêutica*. 2010. 165p. Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos. Universidade de São Paulo. São Paulo.
83. MIRANDA, L. P.; CARDOSO, M. G.; DE MORAES, A. J. Proposta de formulações para excipientes-padrão de fármacos classificados pelo sistema de classificação biofarmacêutica. *e-RAC*, v. 3, n. 1, 2013.
84. AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. DOI: 10.1023/A:1016212804288
85. THAYER, A. M. Finding solutions. *Chemical & Engineering News*, v. 88, n. 22, p. 13-18, 2010.
86. KAWABATA, Y.; WADA, K.; NAKATANI, M.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 420, n. 1, p. 1-10, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032
87. SANPHUI, P.; KUMAR, S. S.; NANGIA, A. Pharmaceutical cocrystals of niclosamide. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 9, p. 4588-4599, 2012. DOI: 10.1021/cg300784v
88. GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. *Crystal Growth and Design*, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009. DOI: 10.1021/cg801039j
89. HICKEY, M. B.; PETERSON, M. L.; SCOPPETTUOLO, L. A.; MORRISETTE, S. L.; VETTER, A.; GUZMÁN, H.; REMENAR, J. F.; ZHANG, Z.; TAWA, M. D.; HALEY, S.; ZAWOROTKO, M. J.; ALMARSSON, Ö. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 67, n. 1, p. 112-119, 2007. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.12.016
90. GOUD, N. R.; GANGAVARAM, S.; SURESH, K.; PAL, S.; MANJUNATHA, S. G.; NAMBIAR, S.; NANGIA, A. Novel Furosemide Cocrystals and Selection of High Solubility Drug Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 2, p. 664-680, 2012. DOI: 10.1002/jps.22805
91. MIROSHNYK, I.; MIRZA, S.; SANDLER, N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 6, n. 4, p. 333-341, 2009. DOI: 10.1517/17425240902828304
92. SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Crystal Growth and Design*, v. 9, n. 6, p. 2950-2967, 2009. DOI: 10.1021/cg900129f
93. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; MARY, Y. S.; PANICKER, C. Y.; THOMAS, R. Cocrystals of pyrazinamide with p-toluenesulfonic and ferulic acids: DFT investigations and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, v. 1175, p. 916-926, 2019. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.08.055

94. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; ARMAKOVIC, S.; THOMAS, R. Hybrid and bioactive cocrystals of pyrazinamide with hydroxybenzoic acids: detailed study of structure, spectroscopic characteristics, other potential applications and noncovalent interactions using SAPT. *Journal of Molecular Structure*, v. 1202, p. 127316, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127316
95. CASTRO, R. A.; MARIA, T. M. R.; ÉVORA, A. O. L.; FEITEIRA, J. C.; SILVA, M. R.; BEJA, A. M.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. A new insight into pyrazinamide polymorphic forms and their thermodynamic relationships. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 1, p. 274-282, 2010. DOI: 10.1021/cg900890n
96. CHERUKUVADA, S.; THAKURIA, R.; NANGIA, A. Pyrazinamide polymorphs: relative stability and vibrational spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 9, p. 3931-3941, 2010. DOI: 10.1021/cg1004424
97. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Pyrazinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3709-3720, 2008. DOI: 10.1002/jps.21250
98. LIMA, C. H. S.; BISPO, M. L.; DE SOUZA, M. V. N. Pirazinamida: Um farmaco essencial no tratamento da tuberculose. *Revista Virtual de Química*, v. 3, n. 3, p. 159-180, 2011. DOI: 10.5935/1984-6835.20110021
99. TAKAKI, Y.; SASADA, Y.; WATANABE, T. The crystal structure of [α]-pyrazinamide. *Acta Crystallographica*, v. 13, n. 9, p. 693-702, 1960. DOI: 10.1107/S0365110X60001680
100. JARZEMBSKA, K. N.; HOSER, A. A.; KAMIŃSKI, R.; MADSEN, A. Ø.; DURKA, K.; WOŹNIAK, K. Combined Experimental and Computational Studies of Pyrazinamide and Nicotinamide in the Context of Crystal Engineering and Thermodynamics. *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 7, p. 3453-3465, 2014. DOI: 10.1021/cg500376z
101. RO, G.; SORUM, H. The crystal and molecular structure of [Δ]-pyrazinecarboxamide. *Acta Crystallographica Section B*, v. 28, n. 6, p. 1677-1684, 1972. DOI: 10.1107/S0567740872004856
102. ZHANG, Y.; MITCHISON, D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 7, n. 1, p. 6-21, 2003.
103. LI, K.; GBABODE, G. B. M.; TAMARIT, J.; VERGÉ-DEPRÉ, M.; ROBERT, B.; RIETVELD, I. B. The phase relationship between the pyrazinamide polymorphs α and γ . *International Journal of Pharmaceutics*, v. 580, p. 119230, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119230
104. MCMAHON, J. A.; BIS, J. A.; VISHWESHWAR, P.; SHATTOCK, T. R.; MCLAUGHLIN, O. L.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. 3. Primary amide supramolecular heterosynthons and their role in the design of pharmaceutical co-crystals. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, v. 220, n. 4, p. 340-350, 2005. DOI: 10.1524/zkri.220.4.340.61624

105. THORAT, S. H.; SAHU, S. K.; GONNADE, R. G. Crystal structures of the pyrazinamide–p-aminobenzoic acid (1/1) cocrystal and the transamidation reaction product 4-(pyrazine-2-carboxamido) benzoic acid in the molten state. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, v. 71, n. 11, p. 1010-1016, 2015. DOI: 10.1107/S2053229615019828
106. KULLA, H.; GREISER, S.; BENEMANN, S.; RADEMANN, K.; EMMERLING, F. In situ investigation of a self-accelerated cocrystal formation by grinding pyrazinamide with oxalic acid. *Molecules*, v. 21, n. 7, p. 917, 2016. DOI: 10.3390/molecules21070917
107. RAJBONGSHI, T.; SARMAH, K. K.; SARKAR, A.; GANDURI, R.; CHERUKUVADA, S.; THAKUR, T. S.; THAKURIA, R. Preparation of Pyrazinamide Eutectics versus Cocrystals Based on Supramolecular Synthons Variations. *Crystal Growth & Design*, v. 18, n. 11, p. 6640-6651, 2018. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b00878
108. BOMMAKA, M. K.; MANNAVA, M. K. C.; SURESH, K.; GUNNAM, A.; NANGIA, A. Entacapone: Improving aqueous solubility, diffusion permeability, and cocrystal stability with theophylline. *Crystal Growth & Design*, v. 18, n. 10, p. 6061-6069, 2018. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b00921
109. THAKURIA, R.; CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Crystal structures of pyrogallol, its hydrate, and stable multiple Z' cocrystals with N-heterocycles containing metastable conformers of pyrogallol. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 8, p. 3944-3953, 2012. DOI: 10.1021/cg3003367
110. EDDLESTON, M. D.; ARHANGELSKIS, M.; FABIAN, L.; TIZZARD, G. J.; COLES, S. J.; JONES, W. Investigation of an amide-pseudo amide hydrogen bonding motif within a series of theophylline: amide cocrystals. *Crystal Growth & Design*, v. 16, n. 1, p. 51-58, 2016. DOI: 10.1021/acs.cgd.5b00905
111. RUBIN-PREMIER, J. M.; BERNSTEIN, J.; HARRIS, R. K.; EVANS, I. R.; GHI, P. Y. Variable temperature studies of a polymorphic system comprising two pairs of enantiotropically related forms:[S, S]-ethambutol dihydrochloride. *Crystal Growth & Design*, v. 4, n. 3, p. 431-439, 2004. DOI: 10.1021/cg0341959
112. SALEM, A.; KHANFAR, E.; NAGY, S.; SZÉCHENYI, A. Cocrystals of tuberculosis antibiotics: Challenges and missed opportunities. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 623, p. 121924, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121924
113. HÄMÄLÄINEN, R.; LEHTINEN, M.; AHLGRÉN, M. Crystal and Molecular Structure of N, N'-Bis (1-hydroxy-2-butyl) ethylenediamine Dihydrochloride. *Archiv der Pharmazie*, v. 318, n. 1, p. 26-30, 1985. DOI: 10.1002/ardp.19853180107
114. RUBIN-PREMIER, J. M.; BERNSTEIN, J.; HARRIS, R. K.; EVANS, I. R.; GHI, P. Y. Variable Temperature Studies of a Polymorphic System Comprising Two Pairs of Enantiotropically Related Forms: [S,S]-Ethambutol Dihydrochloride. *Crystal Growth & Design*, v. 4, n. 3, p. 431-439, 2004/05/01 2004. DOI: 10.1021/cg0341959
115. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira: insumos farmacêuticos e especialidades*. Brasília: ANVISA, v. 2, 2590 p., 2019.

116. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
117. DINIZ, L. F.; CARVALHO JR, P. S.; DE MELO, C. C.; ELLENA, J. Reducing the hygroscopicity of the anti-tuberculosis drug (S, S)-ethambutol using multicomponent crystal forms. *Crystal Growth & Design*, v. 17, n. 5, p. 2622-2630, 2017. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00144
118. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDT, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ethambutol Dihydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 4, p. 1350-1360, 2008. DOI: 10.1002/jps.21061
119. RUBIN-PREMIER, J. M. [R, S]-ethambutol dihydrochloride: Variable-temperature studies of a dimorphic system with very similar packing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 93, n. 11, p. 2810-2819, 2004. DOI: 10.1002/jps.20136
120. CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Salts and Ionic Liquid of The Antituberculosis Drug S,S-Ethambutol. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 4, p. 1752-1760, 2013. DOI: 10.1021/cg400071d
121. SANTOS, F.; P.S. LEITÃO, M. I.; C. DUARTE, A. R. Properties of Therapeutic Deep Eutectic Solvents of l-Arginine and Ethambutol for Tuberculosis Treatment. *Molecules*, v. 24, n. 1, p. 55, 2019. DOI: 10.3390/molecules24010055
122. BIANCONI, V.; VIOLI, F.; FALLARINO, F.; PIGNATELLI, P.; SAHEBKAR, A.; PIRRO, M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs*, v. 80, n. 14, p. 1383-1396, 2020. DOI: 10.1007/s40265-020-01365-1
123. BARTZATT, R.; CIRILLO, S. L.; CIRILLO, J. D. Antibacterial activity of dipeptide constructs of acetylsalicylic acid and nicotinic acid. *Drug Delivery*, v. 14, n. 2, p. 105-109, 2007. DOI: 10.1080/10717540600740128
124. DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C.; SHAH, V. P. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 101, n. 8, p. 2653-2667, 2012. DOI: 10.1002/jps.23212
125. NASCIMENTO, João Augusto Garcia Aguiar do. *Dispersão sólida como tecnologia para melhoria das propriedades biofarmacêuticas: ênfase em anti-inflamatórios não esteroidais*. 2018. 71p. TCC (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Mato Grosso, Campus Universitário do Araguaia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Barra do Garças.
126. CROWELL, E. L.; DREGER, Z. A.; GUPTA, Y. M. High-pressure polymorphism of acetylsalicylic acid (aspirin): Raman spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, v. 1082, p. 29-37, 2015. DOI: 10.1016/j.molstruc.2014.10.079

127. DE SALVI, Simone Toledo Bonemer. *Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares*. 2011. 111p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química.
128. GÓRNIAK, A.; KAROLEWICZ, B.; ŻURAWSKA-PŁAKSEJ, E.; PLUTA, J. Thermal, spectroscopic, and dissolution studies of the simvastatin–acetylsalicylic acid mixtures. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, n. 3, p. 2125-2132, 2013. DOI: 10.1007/s10973-012-2641-7
129. POLICIANOVA, O.; BRUS, J.; HRUBY, M.; URBANOVA, M.; ZHIGUNOV, A.; KREDATUSOVA, J.; KOBERA, L. Structural diversity of solid dispersions of acetylsalicylic acid as seen by solid-state NMR. *Molecular Pharmaceutics*, v. 11, n. 2, p. 516-530, 2014. DOI: 10.1021/mp400495h
130. POLICIANOVA, O.; BRUS, J.; HRUBY, M.; URBANOVA, M. In vitro dissolution study of acetylsalicylic acid solid dispersions. Tunable drug release allowed by the choice of polymer matrix. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 20, n. 8, p. 935-940, 2015. DOI: 10.3109/10837450.2014.943407
131. MATSUMOTO, T.; YAMANO, A.; SATO, T.; FERRARA, J. D.; WHITE, F. J.; MEYER, M. "What is This?" A Structure Analysis Tool for Rapid and Automated Solution of Small Molecule Structures. *Journal of Chemical Crystallography*, v. 51, n. 3, p. 438-450, 2021. DOI: 10.1007/s10870-020-00867-w
132. BOND, A. D.; BOESE, R.; DESIRAJU, G. R. On the Polymorphism of Aspirin: Crystalline Aspirin as Intergrowths of Two “Polymorphic” Domains. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, n. 4, p. 618-622, 2007. DOI: 10.1002/anie.200603373
133. SHTUKENBERG, A. G.; HU, C. T.; ZHU, Q.; SCHMIDT, M. U.; XU, W.; TAN, M.; KAHR, B. The Third Ambient Aspirin Polymorph. *Crystal Growth & Design*, v. 17, n. 6, p. 3562-3566, 2017. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00673
134. BOUANGA BOUDIOMBO, J. S.; JACOBS, A. Salts of Mefenamic Acid With Amines: Structure, Thermal Stability, Desolvation, and Solubility. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 107, n. 12, p. 3014-3021, 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.08.003
135. FANG, L.; NUMAJIRI, S.; KOBAYASHI, D.; UEDA, H.; NAKAYAMA, K.; MIYAMAE, H.; Morimoto, Y. Physicochemical and crystallographic characterization of mefenamic acid complexes with alkanolamines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 93, n. 1, p. 144-154, 2004. DOI: 10.1002/jps.10468
136. ABBAS, N.; OSWALD, I. D. H.; PULHAM, C. R. Accessing Mefenamic Acid Form II through High-Pressure Recrystallisation. *Pharmaceutics*, v. 9, n. 2, p. 16, 2017. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020016
137. SEETHALEKSHMI, S.; GURU ROW, T. N. Conformational polymorphism in a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 8, p. 4283-4289, 2012. DOI: 10.1021/cg300812v

138. P. GEORGE, C.; THORAT, S. H.; SHALIGRAM, P. S.; SURESHA, P. R.; GONNADE, R. G. Drug–drug cocrystals of anticancer drugs erlotinib–furosemide and gefitinib–mefenamic acid for alternative multi-drug treatment. *Crystal Engineering Communications*, v. 22, n. 37, p. 6137-6151, 2020. DOI: 10.1039/D0CE00353K
139. CAMPOS, F. X. ; NASCIMENTO, A. L. C. S. ; COLMAN, T. A. D. ; GÁLICO, D. A. ; TREU-FILHO, O.; CAIRES, F. J.; SIQUEIRA, A. B.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and thermal behavior of solid state of some mefenamate of trivalent lanthanides (La, Ce, Pr and Nd). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 123, p. 91-103, 2016. DOI: 10.1007/s10973-015-4956-7
140. ROMERO, S.; ESCALERA, B.; BUSTAMANTE, P. Solubility behavior of polymorphs I and II of mefenamic acid in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 178, n. 2, p. 193-202, 1999. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00375-5
141. FÁBIÁN, L.; HAMILL, N.; ECCLES, K. S.; MOYNIHAN, H. A.; MAGUIRE, A. R.; MCCAUSLAND, L.; LAWRENCE, S. E. Cocrystals of Fenamic Acids with Nicotinamide. *Crystal Growth & Design*, v. 11, n. 8, p. 3522-3528, 2011. DOI: 10.1021/cg200429j
142. VAKSLER, Y. A.; BENEDIS, D.; DYSHIN, A. A.; OPARIN, R. D.; CORREIA, N. T.; CAPET, F.; SHISHKINA, S. V.; KISELEV, M. G.; IDRISI, A. Spectroscopic characterization of single co-crystal of mefenamic acid and nicotinamide using supercritical CO₂. *Journal of Molecular Liquids*, v. 334, p. 116117, 2021. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.116117
143. MUDALIP, S. K. A.; ADAM, F.; BAKAR, M. R. A. Evaluation of the intermolecular interactions and polymorphism of mefenamic acid crystals in N, N-dimethyl formamide solution: A molecular dynamics simulation and experimental study. *Comptes Rendus Chimie*, v. 22, n. 11-12, p. 771-778, 2019. DOI: 10.1016/j.crci.2019.08.005
144. DIMIZA, F.; RAPTOPOULOU, C. P.; PSYCHARIS, V.; PAPADOPOULOS, A. N.; PSOMAS, G. Manganese(ii) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and mefenamic acid: synthesis, structure, antioxidant capacity, and interaction with albumins and DNA. *New Journal of Chemistry*, v. 42, n. 20, p. 16666-16681, 2018. DOI: 10.1039/C8NJ03226B
145. ZHENG, Q.; ROOD, S. L.; UNRUH, D. K.; HUTCHINS, K. M. Co-crystallization of anti-inflammatory pharmaceutical contaminants and rare carboxylic acid–pyridine supramolecular synthon breakdown. *Crystal Engineering Communications*, v. 20, n. 41, p. 6377-6381, 2018. DOI: 10.1039/C8CE01492B
146. RODRIGUES, E. D. S. M. *Estudo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) na propriedades estruturais e ópticas de nanoclusters de ouro*. 2019. 121p. Tese (Doutorado) Pós-Graduação em Química, Universidade de Sergipe.
147. QUISPE, A. P. A. *Estudo teórico de sistemas ferroelétricos usando Teoria do Funcional de Densidade (DFT)*. 2020. 114p. Tese (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal de Uberlândia.
148. SANTOS, J. L.; BLAU, L.; MENEGON, R.F.; OLIVEIRA, H.P.; BUELONI, R.H.; BOFFO, E.; MACHADO, R.G.P.; LONGO, M.C.; CHUNG, M.C. Síntese e modelagem

- molecular do novo derivado indolinônico como candidato a antiinflamatório COX-2 seletivo. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 28, n. 2, 2007.
149. SANTOS, M. G. *Desenvolvimento de funções de base GTO: aplicação de metodo da coordenada geradora atraves da tecnica de discretização integral otimizada*. 1992. 155p. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Campinas (UNICAMP), Campinas.
 150. COMBES, J.-M.; DUCLOS, P.; SEILER, R. The Born-Oppenheimer approximation. In: HOGGAN, G. H. (Ed.). *Rigorous Atomic and Molecular Physics*. Berlin: Springer, 1981. p. 185-213.
 151. WEISS, L. I. *Estudo dos efeitos de absorção no espalhamento de elétrons por moléculas pelo método de frações continuadas*. 2013. 145p. Tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
 152. HELGAKER, T.; JORGENSEN, P.; OLSEN, J. *Molecular Electronic-structure Theory*. Chichester: John Wiley & Sons, 2014.
 153. HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864
 154. KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133
 155. CRISPIM, J. D. S. *Estudo computacional das propriedades estruturais, eletrônicas e ópticas da bixina, isobixina, norbixina e isonorbixina via DFT*. 2019. 59p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Química. Universidade Estadual do Piauí, Teresina.
 156. MAROULIS, G.; HASKOPOULOS, A. Electric polarizability and hyperpolarizability of the copper tetramer (Cu₄) from ab initio and density functional theory calculations. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, v. 6, n. 2, p. 418-427, 2009. DOI: 10.1166/jctn.2009.1051
 157. KARABACAK, M.; KURT, M.; CINAR, M.; AYYAPPAN, S.; SUDHA, S.; SUNDARAGANESAN, N. The spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV) and first order hyperpolarizability, HOMO and LUMO analysis of 3-aminobenzophenone by density functional method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 92, p. 365-376, 2012. DOI: 10.1016/j.saa.2012.02.067
 158. SANTOS, V. F. D. *Utilização da técnica de reels e do método DFT para a obtenção do gap dos copolímeros PFO-DBT e PSIF-DBT com aplicação em dispositivos fotovoltaicos*. 2017. 60p. Instituto de Química. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
 159. BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016.
 160. PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V. Characterization of hydrogen bonding: From van der Waals interactions to covalency. *Hydrogen Bonding—New Insights*, p. 1-50, 2006. DOI: 10.1007/978-1-4020-4853-1_1

161. OLIVEIRA, B. G. O estado da arte da ligação de Hidrogênio. *Química Nova*, v. 38, p. 1313-1322, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150146
162. TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. DOI: 10.1021/cr9904009
163. FATHI AZARBAYJANI, A.; ALIASGHARLOU, N.; KHOSHBAKHT, SABA.; GHANBARPOUR, P.; RAHIMPOUR, E.; BARZEGAR-JALALI, M.; JOUYBAN, A. Experimental Solubility and Density Functional Theory Studies of Deferasirox in Binary Solvent Mixtures: Performance of Polarizable Continuum Model and Jouyban–Acree Model. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 64, n. 6, p. 2273-2279, 2019. DOI: 10.1021/acs.jced.8b01001
164. PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. *Química Nova*, v. 29, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000300023
165. TSUNEDA, T.; SONG, J.; SUZUKI, SATOSHI.; HIRAO, K. On Koopmans' theorem in density functional theory. *The Journal of Chemical Physics*, v. 133, n. 17, 2010. DOI: 10.1063/1.3491272
166. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, v. 1031, p. 221-233, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.09.047
167. CHATTARAJ, P. K.; MAITI, B.; SARKAR, U. Philicity: A Unified Treatment of Chemical Reactivity and Selectivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 107, n. 25, p. 4973-4975, 2003. DOI: 10.1021/jp034707u
168. FUKUI, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 21, n. 11, p. 801-809, 1982. DOI: 10.1002/anie.198208013
169. YOUNG, D. *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. New York: John Wiley & Sons, 2004.
170. ZHUO, L.-G.; LIAO, W.; YU, Z.-X. A Frontier Molecular Orbital Theory Approach to Understanding the Mayr Equation and to Quantifying Nucleophilicity and Electrophilicity by Using HOMO and LUMO Energies. *Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 1, n. 4, p. 336-345, 2012. DOI: 10.1002/ajoc.201200103
171. CHAVDA, H.; PATEL, C.; ANAND, I. Biopharmaceutics classification system. *Systematic Reviews in Pharmacy*, v. 1, n. 1, p. 62, 2010. DOI: 10.4103/0975-8453.59514
172. PARR, R. G. Density functional theory of atoms and molecules. In: FUKUI, K.; ROOS, B. O. (Ed.). *Horizons of quantum chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1980. p. 5-15.
173. SHEELA, N. R.; MUTHU, S.; SAMPATHKRISHNAN, S. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential and electrophilicity), vibrational investigation and

- theoretical NBO analysis of 4-4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methylene) dibenzonitrile based on abinitio and DFT methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 120, p. 237-251, 2014. DOI: 10.1016/j.saa.2013.10.007
174. OLIVEIRA, B. G.; DE ARAÚJO, R. C. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos. *Química Nova*, v. 30, p. 791-796, 2007. DOI: 10.1590/S0100-40422007000400007
 175. CALLISTER, W. D.; RETHWISCH, D. G. *Materials science and engineering*. New York: John Wiley & Sons, 2011.
 176. PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. New York: Springer, 2009.
 177. HAMMOND, C. *Fundamentals of diffraction*. New York: Springer, 2003.
 178. CALLISTER JR, W. D. *Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução*, 5ª Edição. Rio de Janeiro: LTC, 2002.
 179. BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by crystals. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, v. 88, n. 605, p. 428-438, 1913.
 180. DE ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA JR, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, p. 27-36, 2012.
 181. RIETVELD, H. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *Journal of Applied Crystallography*, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969.
 182. IYENGAR, S. S.; PHADNIS, N. V.; SURYANARAYANAN, R. Quantitative analyses of complex pharmaceutical mixtures by the Rietveld method. *Powder Diffraction*, v. 16, n. 1, p. 20-24, 2001. DOI: 10.1154/1.1332076
 183. SNELLINGS, R. MACHIELS, L.; MERTENS, G.; ELSSEN, J. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. *Geologica Belgica*, 2010.
 184. MCCUSKER, L.; VON DREELE, R. B.; COX, D. E.; LOUËRD, D.; SCARDIE, P. Rietveld refinement guidelines. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, n. 1, p. 36-50, 1999.
 185. HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. *Princípios de análise instrumental*. Porto Alegre: Bookman, 2009.
 186. STUART, B. Infrared spectroscopy. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Hoboken, NJ: Wiley, 2000. p. 1-18.
 187. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G.; MORRILL, T. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1994.

188. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Principles of instrumental analysis*. Cengage learning, 2017.
189. SMITH, B. C. *Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy*. Boca Raton: CRC Press, 2011.
190. GRIFFITHS, P. R.; DE HASETH, J. A. *Fourier transform infrared spectrometry*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2007.
191. RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C.P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A.J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.
192. HENWOOD*, S. Q.; LIEBENBERG, W.; TIEDT, L.R.; LÖTTER, A.P.; DE VILLIERS, M.M. Characterization of the solubility and dissolution properties of several new rifampicin polymorphs, solvates, and hydrates. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 27, n. 10, p. 1017-1030, 2001. DOI: 10.1081/DDC-100108364
193. BRITTAIN, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. Boca Raton: CRC Press, 2018.
194. FREÍ, R.; MACNEIL, J. *Diffuse reflectance spectroscopy in environmental problem solving*. Cleveland, OH: CRC, 1973.
195. BARRÓN, V.; TORRENT, J. Use of the Kubelka—Munk theory to study the influence of iron oxides on soil colour. *Journal of Soil Science*, v. 37, n. 4, p. 499-510, 1986. DOI: 10.1111/j.1365-2389.1986.tb00382.x
196. RODRIGUES, A. D. G.; GALZERANI, J. C. Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 34, p. 4309, 2013. DOI: 10.1590/S1806-11172012000400009
197. DE FARIA, D.; SANTOS, L.; GONÇALVES, N. Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. *Química Nova*, v. 20, p. 319-323, 1997. DOI: 10.1590/S0100-40421997000300014
198. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Principles of instrumental analysis*. 6. ed. Boston: Cengage Learning, 2019.
199. IONASHIRO, M. *Princípios básicos da termogravimetria e análise térmica diferencial*. Araraquara, SP, 2004.
200. 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
201. JOSÉ, L. et al. Thermal characterization of HCN polymers by TG–MS, TG, DTA and DSC methods. *Polymer Degradation and Stability*, v. 96, n. 5, p. 943-948, 2011. DOI: 10.1016/j.polyimdegradstab.2011.01.033

202. MAMEDE, L.; CAETANO, B.L.; ROCHA, L.A.; FERREIRA, E.M.; CESTARI, A.; KFURI, C.R.; CIUFFI, K.J.; CALEFI, P.S.; MELLO, C.; CUNHA, W.R.; NASSAR, E.J. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 27, n. 2, p. 151-155, 2009.
203. HAINES, P. J. *Thermal methods of analysis: principles, applications and problems*. Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2012.
204. WAGNER, M. *Thermal analysis in practice: fundamental aspects*. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, 2017.
205. DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, E. *Princípios e aplicações de análise térmica*. São Carlos: IQSC, 2012. p. 19.
206. MATOS, J. D. R. Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamento: análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. *Biofarmacotécnica*. p. 32-65, 2009.
207. 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.
208. HE, Y. DSC and DEA studies of underfill curing kinetics. *Thermochimica Acta*, v. 367, p. 101-106, 2001. DOI: 10.1016/S0040-6031(00)00654-7
209. CHIAVARO, E. *Differential scanning calorimetry: applications in fat and oil technology*. Boca Raton: CRC Press, 2014.
210. MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. D. *Análise térmica de materiais*. São Paulo: Editora, p. 113-115, 2002.
211. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. *Fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz Editorial, 2005.
212. OLIVEIRA, M. A. D.; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. D. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.
213. SILVA FILHO, S. F. D. *Síntese, caracterização e estudo do comportamento térmico do cocrystal de glibenclamida com trometamina*. 2016. 183p. (Dissertação). (Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais), Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
214. HÖHNE, G. W. H.; BREUER, K. H.; EYSEL, W. Differential scanning calorimetry: Comparison of power compensated and heat flux instruments. *Thermochimica Acta*, v. 69, n. 1, p. 145-151, 1983.
215. SHAH, N. *Amorphous solid dispersions: Theory and Practice*. Berlin: Springer, 2014.
216. GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; PRIEMEL, P.; TARP JENSEN, K.; GRAESER, K.; STRACHAN, C.; RADES, T. Amorphous drugs and dosage forms. *Journal of Drug*

- Delivery Science and Technology*, v. 23, n. 4, p. 403-408, 2013. DOI: 10.1016/S1773-2247(13)50057-8
217. OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-30, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011000700022
218. MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. D. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000800026
219. BRASIL, M. Farmacopéia brasileira. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, 2010.
220. MONTEIRO, P. F.; SILVA-BARCELLOS, N. M.; CALDEIRA, T. G.; REIS, A. C. C.; RIBEIRO, A. S.; SOUZA, J. Effects of experimental conditions on solubility measurements for BCS classification in order to improve the biowaiver guidelines. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, 2021. DOI: 10.1590/s2175-979020200004181083
221. CONSELHO DA FARMACOPEIA. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. v. 2. Brasília: 2019.
222. SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. Engineering cocrystals of poorly water-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium. *Pharmaceutics*, v. 10, n. 3, p. 108, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030108
223. ZHANG, X.; XING, H.; ZHAO, Y.; MA, Z. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*, v. 10, n. 3, p. 74, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030074
224. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for industry: immediate release solid oral dosage forms; scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls. Vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation, 1995.
225. PATIL, P. H.; BELGAMWAR, V. S.; PATIL, P. R.; SURANA, S. J. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, p. 571-578, 2013. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300019
226. GLOMME, A.; MÄRZ, J.; DRESSMAN, J. B. Comparison of a Miniaturized Shake-Flask Solubility Method with Automated Potentiometric Acid/Base Titrations and Calculated Solubilities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 94, n. 1, p. 1-16, 2005. DOI: 10.1002/jps.20212
227. REN, S.; LIU, M.; HONG, C.; LI, G.; SUN, J.; WANG, J.; ZHANG, L.; XIE, Y. The effects of pH, surfactant, ion concentration, coformer, and molecular arrangement on the solubility behavior of myricetin cocrystals. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 9, n. 1, p. 59-73, 2019. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.09.008
228. NGILIRABANGA, J. B.; AUCAMP, M.; PIRES ROSA, P.; SAMSODIEN, H. Mechanochemical synthesis and physicochemical characterization of isoniazid and

pyrazinamide co-crystals with glutaric acid. *Frontiers in Chemistry*, v. 8, p. 595908, 2020. DOI: 10.3389/fchem.2020.595908

229. BROWN, C. K.; CHOKSHI, H. P.; NICKERSON, B.; REED, R. A.; ROHRS, B. R.; SHAH, P. A. Dissolution testing of poorly soluble compounds. *Pharmaceutical Technology*, v. 28, p. 56-43, 2004.
230. BOUDREAU, S. Acceptable Analytical Practice for Phase Dependent Method Validation. *Pharmaceutical Technology*, v. 28, n. 11, p. 54-66, 2004.
231. ROCHA, F. R.; TEIXEIRA, L. S. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 807-812, 2004. DOI: 10.1590/S0100-40422004000500021
232. SWINEHART, D. F. The beer-lambert law. *Journal of Chemical Education*, v. 39, n. 7, p. 333, 1962.
233. FUWA, K.; VALLE, B. The Physical Basis of Analytical Atomic Absorption Spectrometry. The Pertinence of the Beer-Lambert Law. *Analytical Chemistry*, v. 35, n. 8, p. 942-946, 1963. DOI: 10.1021/ac60201a006
234. KHAWAS, S.; PARUI, SA.; DEY, S.; MANDAL, S.; SARKAR, S. Simultaneous Spectrophotometric Estimation of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in their Pharmaceutical Dosage Form. *Asian Journal of Research in Chemistry*, v. 13, p. 117, 2020.

CAPÍTULO II

Caracterização termodinâmica e estrutural de uma mistura eutética de pirazinamida e ácido acetilsalicílico

RESUMO

Dispersões sólidas de fármacos são preparadas com finalidade no incremento da solubilidade aquosa e, conseqüentemente, da biodisponibilidade desses materiais. O objetivo desse estudo foi preparar uma mistura eutética do ácido acetilsalicílico (AAS) com pirazinamida (PZA) pelo método da moagem mecanoquímica líquida-assistida. A caracterização do material foi realizada utilizando as técnicas de difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman e análise térmica por termogravimetria e análise térmica diferencial (TG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). As estruturas dos compostos de partida foram otimizadas utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT). Os resultados obtidos das análises espectroscópicas foram característicos para compostos eutéticos. O sistema AAS-PZA foi estudado em diferentes razões molares e a estequiometria do eutético foi determinada utilizando o diagrama de fases binário e o triângulo de Tamman ($\chi_{\text{AAS}} = 0,67$). Os estudos de solubilidade demonstraram um aumento na solubilidade do AAS e da PZA de 1,62 e 1,86 vezes quando comparados com a sua base livre cristalina, respectivamente. Os perfis de dissolução dos fármacos na mistura eutética e na mistura física mostraram eficiência de dissolução e fatores de semelhança dentro do intervalo aceitável.

Palavras-chave: Mistura eutética, ácido acetilsalicílico, pirazinamida, caracterização.

II.1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*^{1;2}. A TB foi o segundo agente infeccioso com maior número de mortes em 2021, a seguir ao SARS-CoV-2, com uma incidência de 10 milhões de casos e mais de 1 milhão de mortes³. Entre 2019 e 2020, segundo informações da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve um aumento no número de mortes (1,4 milhão para 1,5 milhão) causadas por TB. Entretanto, o número de novos casos diagnosticados reduziu de 7,1 milhões para 5,8 milhões no mesmo período, representando uma redução de 18% em relação aos dados de 2012 com 1,3 milhões de mortes por TB^{3;4}.

O tratamento de primeira linha da TB consiste num regime combinado de medicamentos contendo isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida durante 6 meses. Este tratamento é tão eficaz que, no caso de uma cepa não resistente e de uma terapia seguida até o fim, o risco de reincidência é de apenas 5-8%. A introdução da pirazinamida no tratamento reduz a sua duração em três meses³. Entretanto, seu uso em tempo prolongado pode causar dor poliarticular. Recomenda-se o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não

esteroides no tratamento dessa dor associada a este efeito adverso. Logo, a PZA não deve ser administrada aos pacientes com antecedentes de artrite gotosa aguda devido à sua capacidade de aumentar as concentrações de ácido úrico ⁵.

O AAS (Figura II.1(a)), conhecido quimicamente como ácido 2-acetoxibenzóico, é um fármaco anti-inflamatório não-esteroidal ⁶. Ele possui ação antitérmica, analgésica, antitrombótico e anti-inflamatória ⁷. Este fármaco é classificado como Classe I do SCB, pois apresenta alta hidrossolubilidade ($3,3 \text{ mg.mL}^{-1}$) e alta permeabilidade membranar ⁸. Ele apresenta dois polimorfos denominados formas I e II e possui $\text{pK}_a = 3,5$ relacionado ao grupamento carboxílico ^{9; 10}. Foram relatadas dispersões sólidas do AAS ^{6; 11-14}.

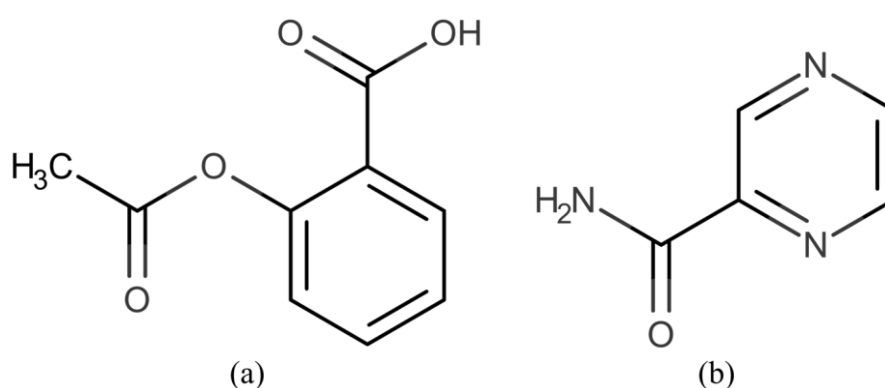


Figura II.1 - Estrutura química: (a) ácido acetilsalicílico ($180,16 \text{ g.mol}^{-1}$) ⁶ e (b) pirazinamida ($123,11 \text{ g.mol}^{-1}$) ³.

A PZA (Figura II.1(b)), conhecida quimicamente como pirazina-2-carboxamida, é um pró-fármaco derivado da nicotinamida e metabolizado por uma enzima bacteriana (pirazinamidase) para se converter em ácido pirazinóico ^{3; 15; 16}. Seu uso reduziu o tempo de tratamento de 9 meses para 6 meses ¹⁵. Este fármaco pertence à Classe III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando alta solubilidade aquosa (12 mg.mL^{-1}) e baixa permeabilidade membranar ⁸. A PZA apresenta $\text{pK}_a = 0,5$ referente ao grupamento amida ^{17; 18} e pode ser encontrada em quatro formas polimórficas, nomeadas como α , β , γ e δ . A forma α é a mais estável e encontrada comercialmente ¹⁹. As formas β , γ e δ são metaestáveis e transitam para forma α em temperatura ambiente ²⁰. Foram relatados uma mistura eutética fármaco-fármaco da PZA com isoniazida ²¹ e outros tipos de dispersões sólidas para melhorar sua solubilidade aquosa e dissolução intrínseca ^{15; 22-24}.

Neste estudo, preparou-se uma mistura eutética entre o ácido acetilsalicílico e a pirazinamida pelo método de moagem mecanoquímica líquido-assistida. As estruturas químicas dos compostos de partida foram otimizadas e, posteriormente, obteve-se as energias dos orbitais de fronteira e dos índices de reatividade pela teoria do funcional da densidade (DFT). As caracterizações no estado sólido foram realizadas com as técnicas de difratometria de raios X

pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia Raman, termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os diagramas de fase binário e triângulo de Tamman do sistema AAS-PZA foram construídos a partir das curvas DSC.

II.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

II.2.1 Preparação da mistura eutética AAS-PZA (2:1)

Todos os reagentes e solvente utilizados foram da marca Sigma-Aldrich e apresentavam elevado grau de pureza ($\geq 99,0\%$). Para obtenção do eutético AAS-PZA (2:1) foram pesadas 75,28 mg de AAS e 25,72 mg de PZA (101 mg de massa total). Em seguida, essas massas foram trituras em um almofariz de ágata com 6 gotas de etanol durante 20 min pelo método da moagem mecanoquímica líquido-assistida (LAG, do inglês *liquid-assisted grinding*)²⁵. Posteriormente, os materiais foram colocados em uma estufa com circulação forçada de ar, a $50,0 \pm 1,0$ °C durante 2 horas. Para verificação da estequiometria da mistura eutética foram preparadas proporções molares de 5:1 a 1:5 (AAS:PZA).

Para fins de comparação e verificação da ocorrência de polimorfismo, os fármacos foram submetidos à LAG (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}) e caracterizados. A mistura física entre AAS e PZA na razão molar 2:1 foi preparada com uma mistura simples das massas em almofariz de ágata com auxílio de uma espátula durante 2 min^{26; 27}.

II.2.2 Modelagem molecular

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa *Gaussian 16* com teoria do funcional da densidade (DFT). A otimização de geometria e os cálculos das frequências vibracionais foram efetuados utilizando o funcional ω B97X-D com conjunto de base 6-311++G(d,p)²⁸⁻³². As coordenadas cartesianas dos átomos dos compostos de partida foram obtidas a partir das células unitárias ACSALA29³³ e PYRZIN³⁴ utilizando o programa *Mercury 2021.3.0* gerando as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes para geração de arquivos de entrada para os cálculos computacionais. O programa *ChemCraft* foi utilizado para analisar os arquivos de saída³⁵. Os cálculos foram processados no *cluster* da *Digital Research Alliance of Canada*. A Tabela II.1 apresenta os descritores de reatividade e as respectivas equações^{36; 37}.

Tabela II.1 - Descritores de reatividade associados a orbitais de fronteira

Propriedade	Expressão matemática	
Energia de ionização (IE)	$IE = -E_{HOMO}$	(II.1)
Afinidade eletrônica (AE)	$EA \cong -E_{LUMO}$	(II.2)
gap LUMO-HOMO (HLG)	$HLG = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	(II.3)
Dureza (η)	$\eta = \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2}$	(II.4)
Maciez (σ)	$S = \frac{1}{2\eta}$	(II.5)
Eletronegatividade (χ)	$\chi = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2}$	(II.6)
Potencial químico (μ)	$-\mu = \chi$	(II.7)
Eletrofilicidade (ω)	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$	(II.8)

II.2.3 Caracterização do eutético AAS-PZA (2:1)

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

Os padrões de DRX foram coletados no laboratório de difração de raios X (LDRX) da UFMA Campus II Imperatriz. As análises foram realizadas por meio de um difratômetro (marca *PANalytical* modelo *Empyrean*) utilizando geometria de reflexão Bragg-Brentano (2θ) 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 PIXcel^{3D}, com passo de $0,02^\circ$, tempo por passo de 2 segundos e varredura angular entre $5-45^\circ$ (2θ).

Os difratogramas foram avaliados pelo refinamento de estruturas cristalinas utilizando método de Rietveld, ajustando o padrão de difração dado na literatura dos compostos de partida, até obter a melhor concordância com o resultado experimental, a fim de identificar a forma polimórfica destes compostos. O método foi realizado utilizando o programa GSAS com interface EXPGUI.

II.2.3.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

As análises de FT-IR foram realizados no laboratório de espectroscopia óptica e fototérmica (LEOF) na UFMA Campus II Imperatriz. Os espectros foram coletados em um espectrômetro (marca *Bruker* modelo *Vertex 70V*). Foram realizadas 32 varreduras como média, em resolução espectral de 2 cm^{-1} na região de número de onda de $4000-400 \text{ cm}^{-1}$. As análises foram realizadas utilizando a técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr), com composição percentual de 98% de KBr e 2% de amostra, prensadas sob uma carga de 8 toneladas por um tempo médio de 30s.

II.2.3.3 Espectroscopia Raman

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

II.2.3.4 Análise térmica

II.2.3.4.1 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas simultaneamente utilizando um analisador térmico (marca *Shimadzu Instruments* modelo *DTG-60*) equipado com balança do tipo “Top plan” no laboratório de análise térmica (LAT) na UFMA campus II Imperatriz. As análises foram realizadas com massas das amostras com até 5,00 mg em cadinho de α -alumina e intervalo de temperatura de 30 a $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ com taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de $50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

II.2.3.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC dos compostos de partida e das amostras foram obtidas em um analisador térmico (marca *Shimadzu Instruments* modelo *DSC-60*) no Laboratório de Análise Térmica (LAT) na UFMA Campus II Imperatriz, realizando ciclos únicos de aquecimento dentro da faixa de temperatura de estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de $50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$ e com uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. Foram utilizados cadinhos de alumínio selados para realização das análises. Realizou-se a verificação da calibração do equipamento para temperatura e energia utilizando como padrão a temperatura e entalpia de fusão do Índio metálico ($T_{\text{onset}} = 156,4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5\text{ J.g}^{-1}$) com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados conforme procedimento e especificação do fabricante. Todas as medidas foram realizadas sob pressão atmosférica, utilizando-se massas de amostras aproximadamente de 2,00 mg.

II.2.3.4.2.1 Diagramas de fase binário e triângulo de Tamman

Os diagramas de fase e triângulo de Tamman foram construídos com 0,17, 0,20, 0,25, 0,33, 0,50, 0,67, 0,75, 0,80 e 0,83 de fração molar da AAS. As temperaturas e entalpias de fusão

dos compostos eutéticos foram utilizadas para construir o diagrama de fases binário e o triângulo de Tamman, respectivamente. O diagrama de fases binário teórico foi calculado utilizando a Equação II.9:

$$\ln(X) = \frac{\Delta H_0}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad (\text{II.9})$$

onde ΔH_0 é o calor de fusão (J.mol^{-1}) e T_0 é a temperatura de fusão (K) dos compostos de partida na mistura eutética. O T é o ponto de fusão da mistura binária em uma determinada fração molar, X , e R é a constante dos gases ($8,314 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$)¹¹.

II.2.4 Teste de higroscopicidade

Amostras de AAS, da PZA, da mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e do eutético AAS-PZA (2:1) foram armazenados a $28,0 \pm 1,0$ °C e $98,3 \pm 2,8\%$ de umidade relativa (UR). A condição de 98% de UR foi preparada utilizando uma solução saturada de fosfato de amônio em um dessecador³⁸. As alterações de peso das amostras foram monitoradas após 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 e 30 dias, considerando 10,00 mg de cada amostra no dia 0.

II.2.5 Ensaio de solubilidade aquosa

A concentração de equilíbrio do AAS, da PZA, desses fármacos na mistura física (AAS-PZA (2:1)_{PM}) e na mistura eutética (AAS-PZA (2:1)) foram determinadas em tampão fosfato $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ (pH = 6,80) em temperatura constante durante 24h. O pH do meio foi determinado utilizando pHmetro (HI 2221, Hanna Instruments, Bucareste, Roménia) pré-calibrado com solução tampão (pH = 4,00, 7,00 e 10,00).

O ensaio de solubilidade foi realizado utilizando método do tubo orbital (*shake-flask*). Para cada ensaio, adicionou-se o equivalente a 2898,25 mg de AAS e 1000,00 mg de PZA a 10,0 mL de tampão fosfato em tubo de ensaio com tampa. Os frascos foram colocados em uma incubadora com agitador e mantidos a $37,0 \pm 0,5$ °C durante 24 h a 75 rpm ($\text{área}_{\text{tubo}} = 2,54 \pm 0,01 \text{ cm}^2$). Em seguida, as soluções foram filtradas por meio de um filtro de membrana de celulose de $0,45 \text{ }\mu\text{m}$ e os filtrados foram analisados utilizando um espectrofotômetro UV-vis (UV-1900, Shimadzu, Kyoto, Japão)³⁹. O estudo foi realizado em três repetições, calculando a média, desvio padrão e coeficiente de variação percentual dos resultados.

II.2.6 Ensaio de perfil de dissolução in vitro

O aparelho II da USP (tipo pá) foi selecionado para o estudo de dissolução do AAS, da PZA, da mistura eutética e da sua mistura física em 450 mL de tampão fosfato (pH = 6,80) a $37,0 \pm 0,5$ °C com uma velocidade de agitação de 75 rpm. Foram utilizadas massas equivalentes

a 449,10 mg de ASA e 150,00 mg de PZA. Foram retiradas alíquotas (2,5 mL) em pontos de tempo predeterminados (5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos), substituindo-as por igual quantidade de meio de dissolução ³⁹. As amostras foram filtradas por meio de um filtro de membrana de celulose de 0,45 µm, adequadamente diluídas e analisadas a 226 nm (AAS) e 269 nm (PZA).

Dissolução para o fármaco liberado aos 10 minutos (Q_{10}), % de eficiência de dissolução (DE_{10}) aos 10 minutos e fator de semelhança (f_2) foram calculados utilizando o programa DDSolver ⁴⁰. Cada teste de dissolução foi repetido três vezes.

II.2.7 Quantificação via UV-Vis

Foram construídas curvas analíticas para determinação do AAS e da PZA (ver Figura AII.1). A curva analítica do AAS foi preparada na faixa de concentrações de 2,5-30,0 µg.mL⁻¹ preparadas em EtOH ⁴¹. A curva analítica da PZA foi construída na faixa de concentrações de 4-20 µg.mL⁻¹ preparadas em MeOH ⁴². Todos os pontos foram preparados e analisados em três repetições e os valores médios foram calculados para construção das curvas.

A partir das curvas analíticas, determinou-se a absortividade molar do AAS e da PZA em ambos os comprimentos de onda. A concentração de AAS e PZA na mistura eutética AAS-PZA (2:1) e na mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} foi determinada com a medida da absorbância das amostras nos comprimentos de onda por meio de um sistema de equações abaixo ⁴³:

$$\begin{cases} A_{226} = A_{[AAS]} \text{ em } 226 + A_{[PZA]} \text{ em } 226 \\ A_{269} = A_{[AAS]} \text{ em } 269 + A_{[PZA]} \text{ em } 269 \end{cases}$$

Onde: A_{226} é a absorbância a 226 nm; A_{269} é a absorbância a 269 nm; $[AAS]$ e $[PZA]$ são as concentrações molares dos fármacos.

II.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.3.1 Obtenção do eutético AAS-PZA (2:1)

A mistura eutética AAS-PZA (2:1) foi preparada pelo método da moagem mecanoquímica líquido-assistida com 6 gotas de etanol. As proporções molares investigadas foram 5:1 a 1:5, e a partir das análises das curvas de DSC determinou-se que a razão estequiométrica para formação da mistura eutética é 2:1 ($\chi_{AAS} = 0,67$). Na Figura II.2 observa-se o aspecto macroscópico do material formado.

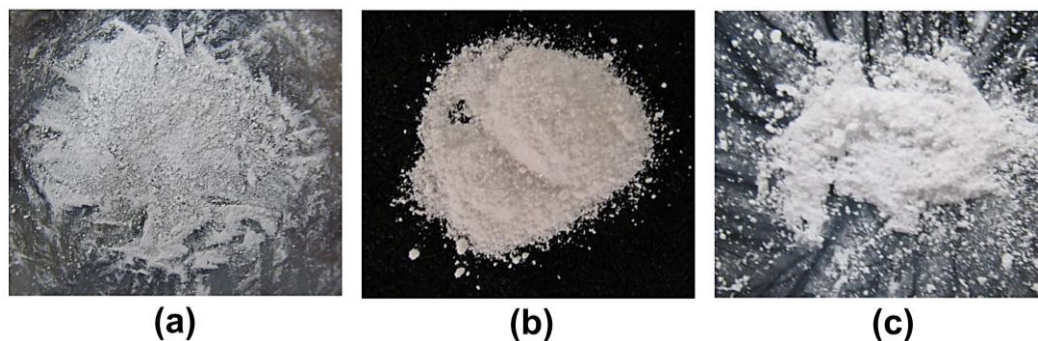


Figura II.2 - Imagens digitais das amostras obtidas a partir da câmera digital marca *Canon* modelo *PowerShot SX520 HS*: (a) AAS_{LAG} , (b) AAS-PZA (2:1) e (c) PZA_{LAG} .

Os compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}) e o AAS-PZA (2:1) apresentaram como um pó com coloração branca. Logo, o novo material foi submetido à caracterização no estado sólido. Realizou-se uma modelagem por DFT para melhor entendimento das propriedades eletrônicas desses compostos.

II.3.2 Modelagem molecular

Os cálculos utilizando DFT fornecem parâmetros termodinâmicos e propriedades eletrônicas das moléculas em estudo²⁸. Com base nas estruturas químicas do AAS e da PZA, suas geometrias foram otimizadas e modeladas para obtenção das suas propriedades eletrônicas. A Figura II.3 mostra as geometrias otimizadas do AAS e da PZA com seus momentos de dipolo. As propriedades eletrônicas dos compostos de partida foram modeladas com base em suas características estruturais com uso do funcional $\omega\text{B97X-D}$ e funções de base 6-311G++(d,p).

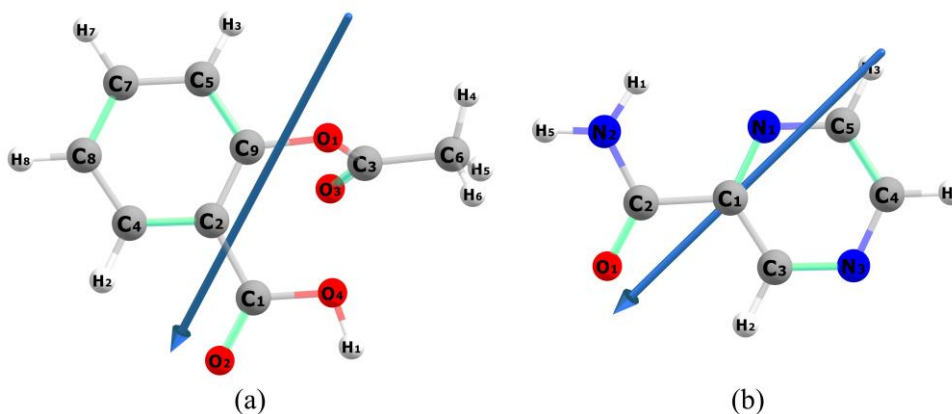


Figura II.3 - Geometrias otimizadas e orientação do vetor momento dipolar para (a) AAS e (b) PZA em vácuo utilizando funcional $\omega\text{B97X-D}$ e funções de base 6-311G++(d,p).

A estrutura do AAS e da PZA apresentaram valores de momento de dipolo de 3,28 D e 4,19 D (Deybe) direcionados para a região com maior densidade eletrônica. O momento de dipolo está relacionado com a disposição espacial dos átomos e com a presença de elétrons não ligantes, gerando assim um vetor resultante. O momento dipolar relaciona-se com a polaridade das moléculas, influenciando a miscibilidade de outros solventes e a solubilidade em água²⁸.

Quando este vetor apresenta um valor diferente de zero, pode-se concluir que os materiais são substâncias orgânicas polares, logo, hidrossolúveis. O mapa de potencial eletrostático (MPE) dos compostos de partida (AAS e PZA) são apresentados pela Figura II.4.

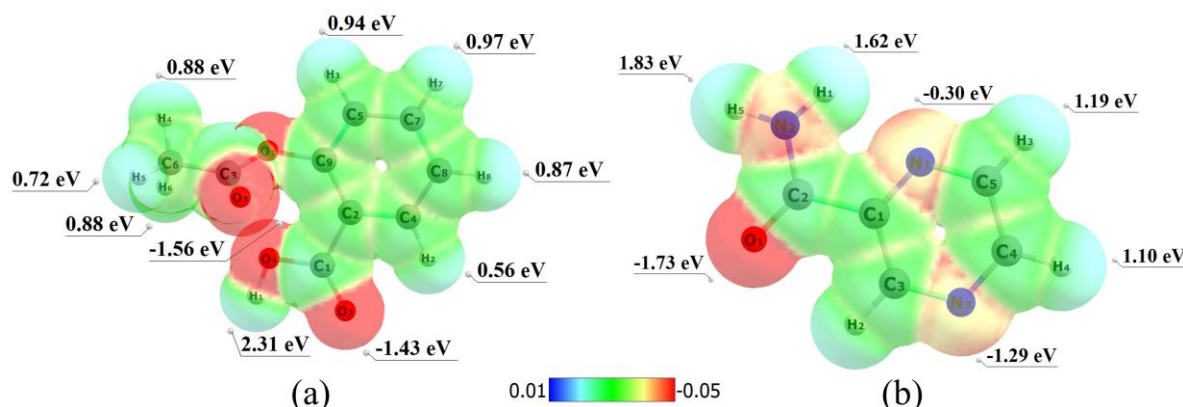


Figura II.4 - Mapas de potenciais eletrostáticos com suas respectivas energias para o (a) AAS e a (b) PZA utilizando ω B97X-D/6-311G++(d) em fase gás.

O MPE fornece informações sobre a densidade de cargas de uma molécula, destacando regiões que concentram uma alta densidade eletrônica (carga parcial negativa δ^-) e regiões cujas nuvens eletrônicas se encontram mais deslocadas (carga parcial positiva δ^+), permitindo a compreensão das interações entre as moléculas. As regiões nucleofílicas e eletrofílicas apresentam potenciais eletrostáticos negativo, destacados em vermelho, e positivo (em azul ou levemente esverdeado), respectivamente. O AAS mostra regiões nucleofílicas localizadas em torno dos átomos de oxigênios do grupo carboxílico (O_2 e O_4) e éster (O_1). A PZA apresenta regiões nucleofílicas localizada nos átomos oxigênio e nitrogênio do grupo amida (O_1 e N_2), e nos átomos de nitrogênios do anel pirazina (N_1 e N_3). Nota-se que as regiões eletrofílicas estão localizadas em torno dos átomos de hidrogênio em ambas as estruturas.

A Figura II.5 apresenta a representação do HOMO e LUMO dos compostos de partida (AAS e PZA) e na Tabela II.2 resume os principais índices de reatividade e energia para estes compostos. O HOMO está relacionado com a capacidade de doar elétrons (energia de ionização) e o LUMO com a capacidade de receber elétrons (afinidade eletrônica). Dureza (η), maciez (σ), potencial químico (μ), eletronegatividade (χ) e eletrofilicidade (ω) são descritores físico-químicos que descrevem a estabilidade de um sistema a uma dada temperatura²⁸. O *gap* é a energia necessária para ocorrer a transição eletrônica do HOMO para o LUMO, sendo definido como a diferença de energia entre estes orbitais. Quanto menor seu valor, menor quantidade de energia é necessária para que ocorra uma transição de um elétron. Os valores de *gap* dos compostos de partida mostraram que a PZA necessita de menos energia para que ocorra a transição eletrônica, mas ainda assim ambas as moléculas são consideradas estáveis.

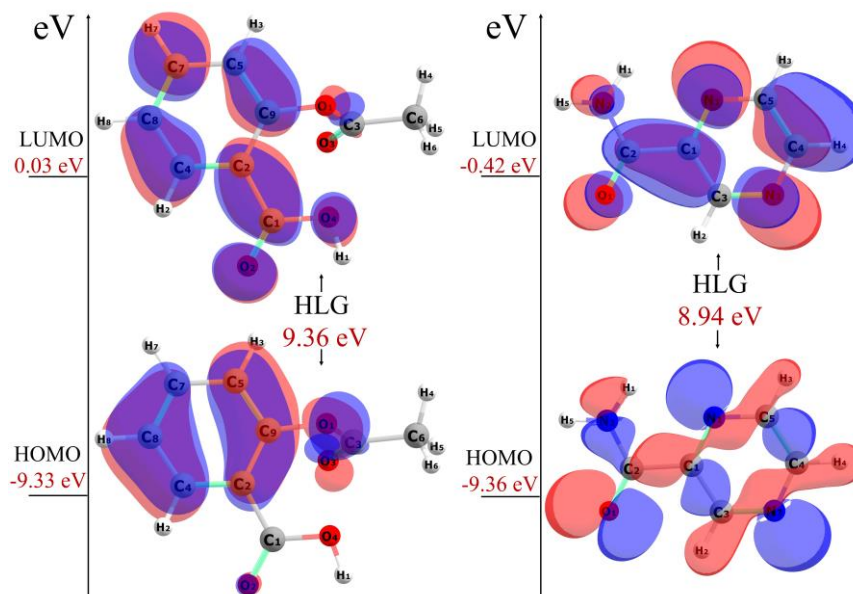


Figura II.5 – Representação dos HOMO, LUMO e do HLG dos compostos de AAS (esquerda) e PZA (direita) utilizando ω B97X-D/6-311G++(d) em fase gás.

Tabela II.2 - Principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida (AAS e PZA) em fase gás

Composto	IE	EA	HLG	H	σ	χ	μ	ω
AASvac	9,33	-0,03	9,36	4,68	0,11	4,65	-4,65	2,31
PZAvac	9,36	0,42	8,94	4,47	0,11	4,89	-4,89	2,67

HOMO = orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = orbital molecular desocupado de mais baixa energia; HLG = gap (LUMO – HOMO); η = dureza; σ = maciez; χ = eletronegatividade; μ = potencial químico; ω = índice de eletrofilicidade; valores em eV.

A η e σ são fatores que determinam a estabilidade do sistema. A η indica resistência das espécies químicas na distribuição da densidade eletrônica. Portanto, o AAS tem uma maior resistência nesta distribuição em comparação com a molécula da PZA. O 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.

II.3.2 Caracterização no estado sólido

II.3.2.1 Difractometria de raios X pelo método do pó (DRXP)

A caracterização por DRXP é importante para diferenciar a formação de compostos eutéticos e cocristais/sais. Em compostos eutéticos, há uma distribuição das moléculas de um componente na rede cristalina do outro e deve mostrar os picos de difração dos compostos de partida. Uma diminuição da cristalinidade do fármaco pode ocorrer em uma mistura eutética. Na formação de cocristais/sais, há uma alteração no perfil de difração quando comparados com seus compostos formadores ²⁵.

O processo de obtenção da mistura eutética não resultou em alterações polimórficas dos compostos de partida (AAS e PZA). Os padrões de difração desses compostos foram

submetidos ao refinamento baseado no método de estruturas cristalinas utilizando o método de Rietveld (ver Figura AII.2 no Apêndice I). Foram obtidos parâmetros estatísticos aceitáveis para AAS ($R_{wp} = 10,0\%$, $R_p = 6,5\%$ e $S = 2,2$), AAS_{LAG} ($R_{wp} = 10,2\%$, $R_p = 6,3\%$ e $S = 2,1$), PZA ($R_{wp} = 13,3\%$, $R_p = 8,7\%$ e $S = 3,1$) e PZA_{LAG} ($R_{wp} = 9,8\%$, $R_p = 6,6\%$ e $S = 1,9$).

Os padrões de difração de raios X experimentais foram comparados com padrões de difração calculados encontrados na *Cambridge crystallographic data center* (CCDC). O AAS_{LAG} apresentou-se em sua forma I com sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ (REFCODE: ACSALA29)³³. A PZA_{LAG} apresentou-se em sua forma α com sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/a$ (REFCODE: PYRZIN)³⁴. Os parâmetros de rede obtidos nos refinamentos dessas estruturas cristalinas são resumidos na Tabela AII.1. Os difratogramas do AAS_{LAG}, da PZA_{LAG} e das proporções molares investigadas do sistema AAS-PZA são apresentadas na Figura II.6.

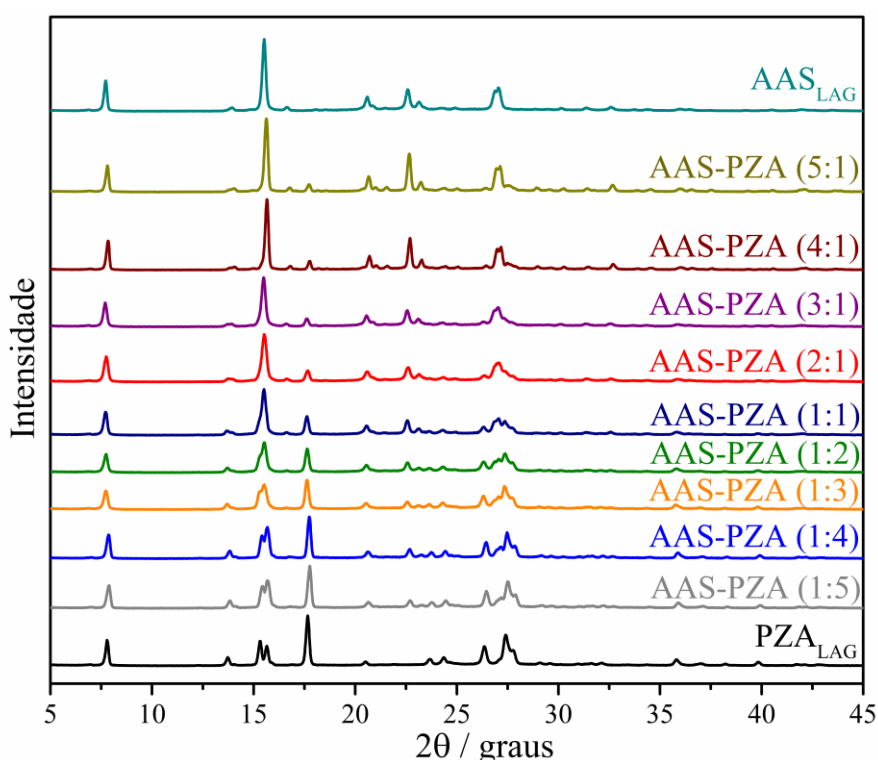


Figura II.6 - Difratogramas da AAS_{LAG}, proporções molares da mistura binária AAS-PZA e PZA_{LAG} preparados *via* método da moagem mecanoquímica líquida-assistida (LAG).

O padrão de difração do AAS_{LAG} apresenta picos cristalográficos em 7,7°, 13,9°, 15,5°, 16,6°, 20,6°, 22,6°, 23,1° e 27,0° (2 θ). A PZA_{LAG} apresenta picos em 7,8°, 13,7°, 15,3°, 15,6°, 17,6°, 20,5°, 23,7°, 24,4°, 26,3° e 27,4° (2 θ). Quando se compara os difratogramas dos compostos de partida com os difratogramas das proporções molares, nota-se que estes não apresentaram novos picos de difração, e sim, a soma dos picos cristalográficos do AAS_{LAG} e da

PZA_{LAG}. O eutético AAS-PZA (2:1) apresentou picos cristalográficos em 7,7°, 13,8°, 15,5°, 16,6°, 17,7°, 20,6°, 22,6°, 23,1°, 23,6°, 24,3°, 26,4° e 27,0° (2θ).

A Figura AII.3 mostra o refinamento do difratograma da mistura eutética AAS-PZA (2:1) (ver Apêndice II). Pelos valores os parâmetros de ajuste (R_{wp} e S), verifica-se que houve uma concordância com as intensidades calculadas e observadas, demonstrando que os difratogramas da mistura eutética apresenta-se como somatório dos perfis de difração dos compostos de partida AAS_{LAG} e PZA_{LAG}, evidenciando que não houve interação química. Essa amostra consiste em uma mistura da forma I do AAS e da forma α da PZA.

II.3.2.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Na Figura II.7 podemos observar os espectros FT-IR dos compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}), do eutético AAS-PZA (2:1) e da mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF}. A Tabela AII.2 resume as principais bandas vibracionais observados nesses espectros. O espectro do AAS_{LAG} apresentou bandas vibracionais características da sua forma I⁴⁴.

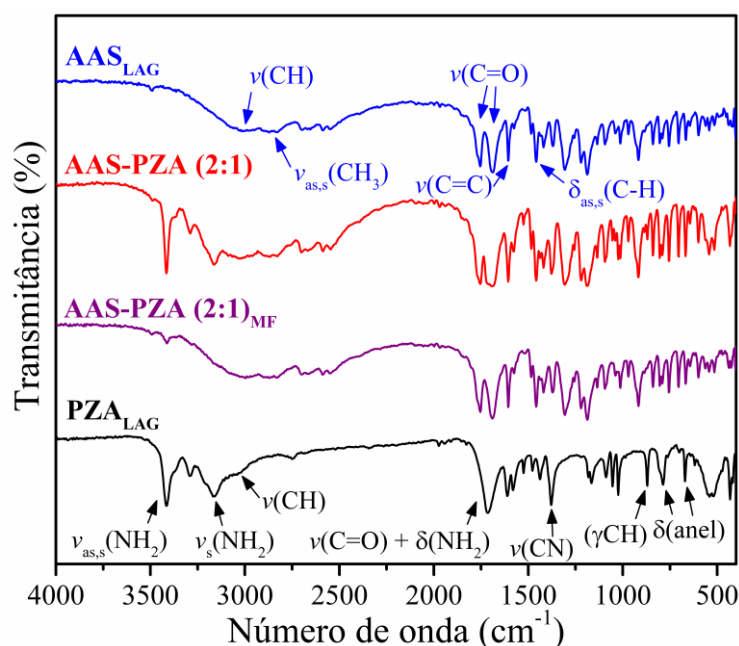


Figura II.7 - Espectros FT-IR do AAS_{LAG}, do eutético AAS-PZA (2:1), da mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e da PZA_{LAG}.

As regiões espectrais 3040-3010 cm^{-1} e 2970-2850 cm^{-1} estão atribuídas as vibrações de estiramento do CH do anel aromático e as vibrações de estiramento simétrico e assimétrico do grupo metil -CH₃, respectivamente. Em 1754 cm^{-1} e 1692 cm^{-1} são observadas bandas intensas relacionadas com a vibração do C=O. A vibração aromática $\nu\text{C}=\text{C}$ ocorre em 1605 cm^{-1} , uma vibração no plano $\nu\text{C}-\text{O}-\text{H}$ é caracterizada pela absorção em 1457 cm^{-1} . Há uma intensa banda em 1307 cm^{-1} que corresponde pela vibração de deformação $\delta_{as,s}\text{C}-\text{H}$. A vibração

ν C-O apresenta uma banda em 1221 cm^{-1} e uma banda com intensidade moderada em 1188 cm^{-1} está atribuída a vibração ν O-C=C. As bandas em 917 cm^{-1} , 840 cm^{-1} , 803 cm^{-1} e 754 cm^{-1} caracterizam-se pelo dobramento fora do plano do C-H do anel fenil. A vibração do dobramento fora do plano C-C ocorre em 704 cm^{-1} .

O espectro da PZA_{LAG} apresentou vibrações características da sua forma α ⁴⁵ (Figura II.7). A vibração de estiramento assimétrico e simétrico do grupo NH₂ é observada em 3412 cm^{-1} . Vibrações simétricas ν NH₂ são observadas em 3364 cm^{-1} (sh), 3211 cm^{-1} (sh) e 3163 cm^{-1} . A vibração ν CH ocorre em 3086 cm^{-1} . Há uma banda intensa em 1714 cm^{-1} caracterizada pela vibração ν C=O + δ NH₂ da amida. A vibração de dobramento no plano δ NH₂ ocorre na banda em 1611 cm^{-1} . As bandas em 1582 cm^{-1} , 1525 cm^{-1} , 1479 cm^{-1} e 1438 cm^{-1} são atribuídas as vibrações do anel pirazina. A vibração ν C-N da amida ocorre em 1379 cm^{-1} e outras vibrações em menores números de ondas estão relacionadas com dobramento no plano e fora do plano do anel pirazina da PZA.

De acordo com os dados apresentados na Figura II.7 e na Tabela AII.2, nota-se que os espectros da mistura eutética AAS-PZA (2:1) e sua mistura física apresentaram bandas vibracionais características dos grupos funcionais dos compostos de partida, indicando que não houve formação de interações intermoleculares fortes como ligações de hidrogênio. Esse resultado é típico de compostos eutéticos, sem interações químicas. O espectro da mistura física apresentou resultado semelhante, comprovando que o contato imediato não resulta em interação entre os compostos. Há formação de interações intermoleculares e alterações no número de onda das frequências vibracionais quando ocorre formação de cocristais/sais²⁵.

II.3.2.3 Espectroscopia Raman

As Figuras II.8, II.9 e II.10 apresentam os modos de rede do AAS_{LAG}, da PZA_{LAG}, da mistura eutética AAS-PZA (2:1) e da sua mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF}. O intervalo espectral mais utilizado na espectroscopia Raman abrange os números de onda entre 400 e 4000 cm^{-1} . O espectro vibracional de baixa frequência (abaixo de 200 cm^{-1}) mostra modos vibracionais que em geral são denominados de modos externos ou de rede, com ampla relevância na identificação de bandas vibracionais de compostos de partida e de dispersões sólidas. Estudos do polimorfismo da PZA foram relatados por Sharma et al (2018)⁴⁶ e Chis et al (2005)⁴⁷ utilizando espectroscopia Raman.

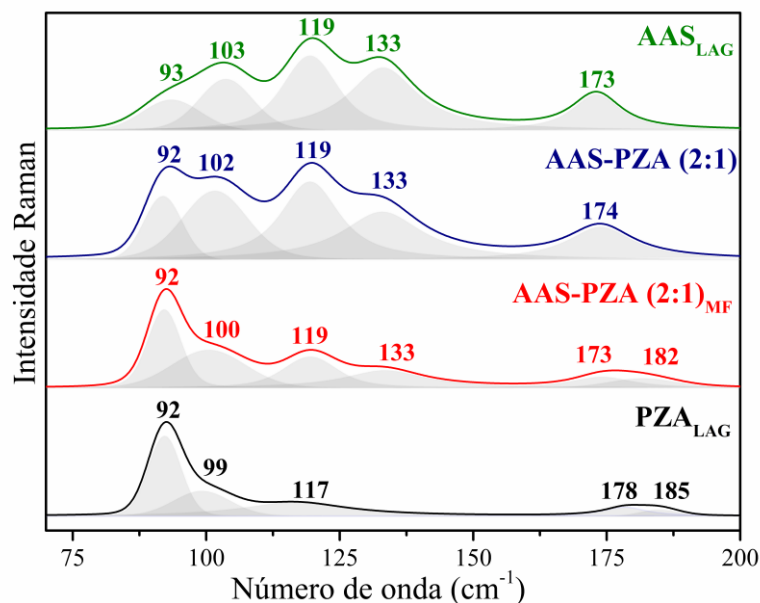


Figura II.8 - Espectros Raman obtidos para o AAS_{LAG}, a PZA_{LAG}, a mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e da mistura eutética na região espectral entre 70 e 200 cm^{-1} .

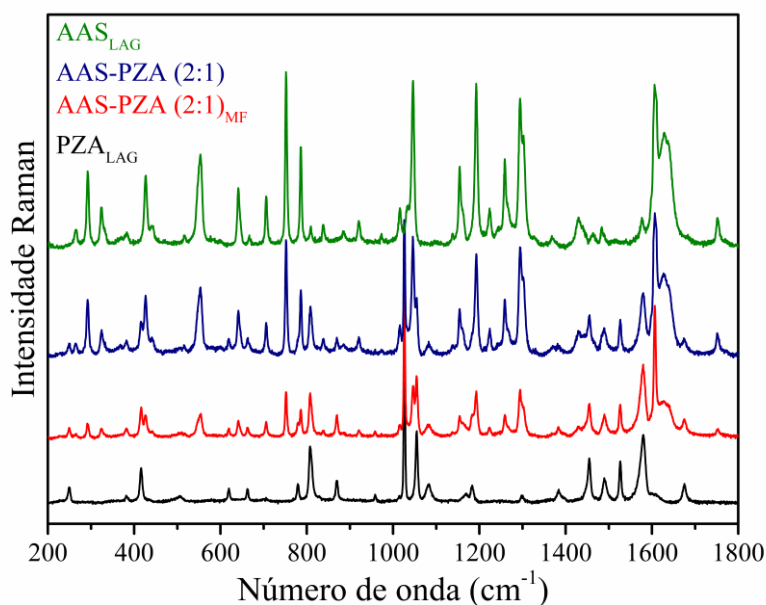


Figura II.9 - Espectros Raman obtidos para o AAS_{LAG}, a PZA_{LAG}, a mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e da mistura eutética preparada por moagem mecanoquímica líquida-assistida em região com número de onda entre 200 e 1800 cm^{-1} .

Pela análise dos espectros Raman obtidos neste estudo, observou-se que as bandas vibracionais identificadas na mistura eutética AAS-PZA (2:1) e na mistura física apresentaram bandas vibracionais características dos grupos funcionais dos compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}) (ver Tabela AII.3) como observado nos espectros FT-IR. Assim, foi possível confirmar que não há evidências de interações intermoleculares entre os compostos de partida, corroborando com os resultados observados nas análises de DRXP e FT-IR, como esperado para misturas eutéticas⁴⁸.

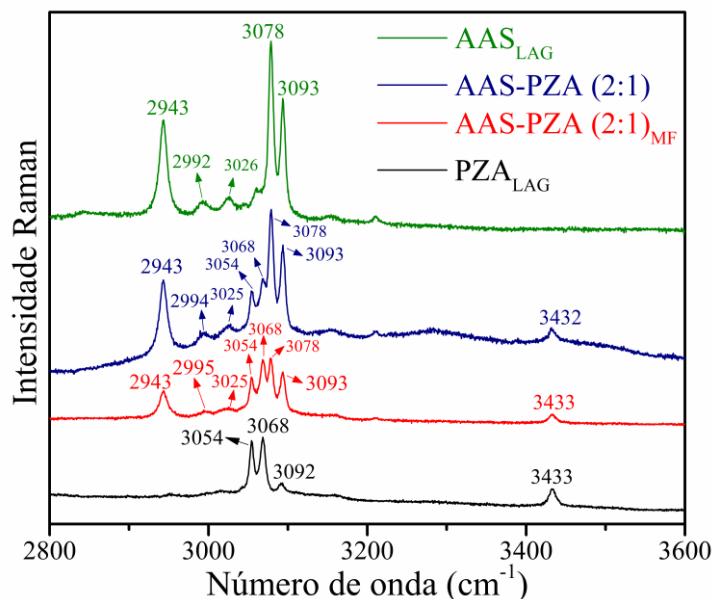


Figura II.10 - Espectros Raman obtidos para o AAS_{LAG} , a PZA_{LAG} , a mistura física $\text{AAS-PZA (2:1)}_{\text{MF}}$ e do eutético preparado por moagem mecanoquímica líquida-assistida em região com número de onda entre 2800 e 3600 cm^{-1} .

II.3.2.3 Análise Térmica

II.3.2.3.1 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

Neste estudo foram investigados o comportamento térmico dos compostos de partida AAS_{LAG} e PZA_{LAG} visando auxiliar na interpretação e previsão de eventos que ocorre no eutético AAS-PZA (2:1) . As curvas de TG/DTG-DTA do AAS_{LAG} , da PZA_{LAG} , da mistura eutética AAS-PZA (2:1) e da mistura física $\text{AAS-PZA (2:1)}_{\text{MF}}$ são apresentadas na Figura II.11. Os parâmetros termodinâmicos das amostras analisadas estão resumidos nas Tabelas AII.4 e AII.5 (ver Apêndice II).

O AAS_{LAG} apresenta dois estágios de perda de massa decorrente da decomposição térmica do material como observado na curva de TG/DTG (ver Figura II.11(a)). Esse material é termicamente estável em até 135 °C. Após essa temperatura, inicia-se o primeiro estágio de perda de massa entre 135-227 °C ($\Delta m = 49,5\%$). O segundo e último estágio de perda de massa está entre 257-360 °C ($\Delta m = 44,7\%$). A curva de DTA do AAS_{LAG} apresenta três eventos endotérmicos. O primeiro evento se refere à fusão do material com início em 139,0 °C (T_{onset}). O segundo e terceiro evento térmico são decorrentes da decomposição do material, ocorrendo em 163,5 °C (T_{onset}) e 346,6 °C (T_{onset}), respectivamente. Esses eventos térmicos foram relatados no estudo dos autores Tita et al (2013) ⁴⁴.

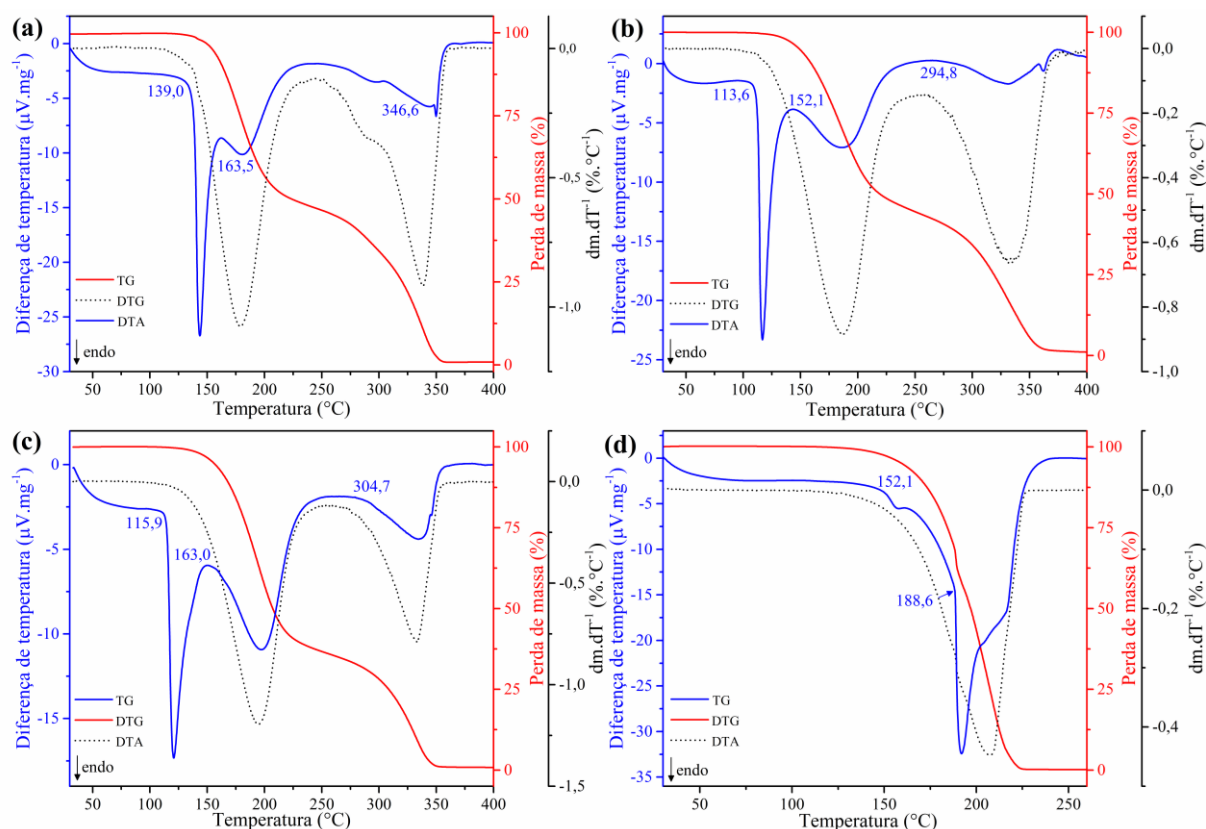


Figura II.11 - Curvas de TG/DTG-DTA: (a) AAS_{LAG}, (b) eutético AAS-PZA (2:1), (c) mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e (d) PZA_{LAG}.

As curvas de TG/DTG da PZA_{LAG} apresentaram um evento térmico de perda de massa com dois estágios simultâneos (ver Figura II.11(d)). Esse fármaco apresentou estabilidade térmica em até 134 °C. O primeiro estágio de perda de massa é decorrente da sublimação desse material entre 134-188 °C ($\Delta m = 30,5\%$). Realizou-se o teste de sublimação/evaporação no laboratório de análise térmica confirmando a natureza dessa perda de massa. Cherukuvada et al (2010)¹⁷ confirmaram essa sublimação por análises TG-IR. O segundo estágio de perda de massa está entre 188-226 °C ($\Delta m = 67,9\%$). A curva de DTA desse fármaco apresentou três eventos endotérmicos. O primeiro evento é atribuído à transição de fase (forma α para forma γ) em 152,1 °C (T_{onset}). Posteriormente, ocorre à fusão da forma γ em 188,6 °C (T_{onset}) e, em seguida, à decomposição inicia em 203,5 °C (T_{onset})¹⁷.

As curvas de TG/DTG da mistura eutética AAS-PZA (2:1) mostraram que esse material é termicamente estável em até 134 °C (ver Figura II.11(b)). Após, ocorre a decomposição térmica em dois estágios entre 134-252 °C ($\Delta m = 54,1\%$) e 252-363 °C ($\Delta m = 42,3\%$). A curva de DTA mostra três eventos endotérmicos, sendo o primeiro evento térmico relacionado com um ponto de fusão em 113,6 °C (T_{onset}). A fusão ocorre em um único evento térmico e em temperatura inferior quando comparado com os pontos de fusão do AAS_{LAG} (139,0 °C) e da

PZA_{LAG} (152,1 °C). Os demais eventos observados na curva de DTA são relacionadas as etapas de decomposição em 152,1 °C e 294,8 °C, respectivamente.

As curvas de TG/DTG-DTA da mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} apresentaram um comportamento térmico similar ao da mistura eutética, com um único evento de fusão antecipado quando comparados com os compostos de partida (ver Figura II.11(c)). Entretanto, a endoterma de fusão formada na mistura eutética é mais aguda em comparação com o da mistura física, indicando que a metodologia empregada é fundamental na obtenção do novo material.

II.3.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A DSC é a principal técnica para determinar a ocorrência de misturas eutéticas ⁴⁹. As curvas de DSC dos compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}) e das proporções investigadas na formação do sistema eutético AAS-PZA estão apresentadas na Figura II.12 e a Tabela AII.6 resume os principais parâmetros termodinâmicos observados. Os dados de temperatura de fusão e entalpias observadas nas proporções molares preparadas foram analisadas e utilizadas para construção do diagrama de fase binário e do triângulo de Tamman.

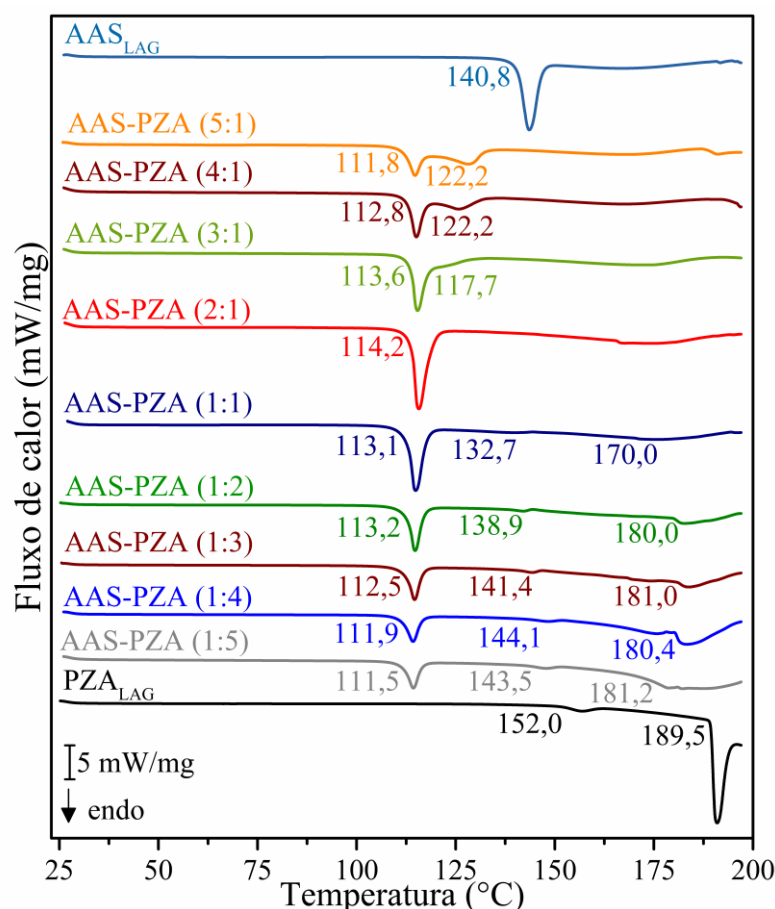


Figura II.12 - Curvas de DSC do AAS_{LAG}, PZA_{LAG} e das proporções molares investigadas do sistema AAS-PZA.

O AAS_{LAG} apresentou evento térmico de fusão em 140,8 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = -41,19$ kJ.mol⁻¹, característico da forma I desse fármaco ¹³. A PZA_{LAG} apresentou dois eventos endotérmicos, sendo o primeiro referente à transição sólido-sólido da forma α para forma γ iniciando em 152,0 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = -1,52$ kJ.mol⁻¹. A fusão desse material inicia em 189,5 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = -26,59$ kJ.mol⁻¹ ¹⁷. Ressalta-se que as análises por DSC foram feitas em cadinho hermeticamente selado com tampa para aumentar a pressão de vapor do sistema e com isso, inibir a sublimação da PZA, resultando em uma melhor definição das endotermas das curvas de DSC, conforme observado na Figura AII.4.

O diagrama de fases e o triângulo de Tamman foram construídos utilizando fração molar do AAS para determinar o ponto eutético como observado na Figura II.13. As misturas eutéticas foram obtidas em diferentes razões molares e os pontos de fusão (T_{fus}) e entalpia de fusão (ΔH_{fus}) foram determinados por DSC. No diagrama de fase, o *solidus point* é a T_{fus} da mistura eutética e o *liquidus point* é o excesso de um dos componentes, utiliza-se a temperatura de pico dessas endotermas (T_{peak}). O ponto mínimo (formato "V") representa a razão molar e a temperatura do ponto eutético. O triângulo de Tamman é construído utilizando a relação entre a composição dos dois componentes e a ΔH_{fus} , possibilitando determinar a proporção estequiométrica do eutético, indicada pelo valor de ΔH_{fus} ⁴⁹⁻⁵¹.

O sistema AAS-PZA apresentou um evento térmico de fusão entre 111-114 °C. A fusão congruente no diagrama de fase e a inflexão do triângulo de Tamman indicou que a proporção estequiométrica do sistema AAS-PZA é 2:1 ou 0,67 de fração molar de AAS. O diagrama de fase teórico foi obtido a partir dos dados apresentados na Tabela AII.7. Nas curvas de DSC das proporções molares investigadas desse sistema, verifica-se uma antecipação dos eventos de fusão dos compostos de partida em um único evento térmico (ver Figura AII.5). Nota-se que esse evento de fusão da nova dispersão sólida está antecipado em cerca de 27,0 °C para AAS e 76,0 °C para PZA, indicando que este material apresenta um incremento nas hidrossolubilidade dos fármacos presente no sistema binário.

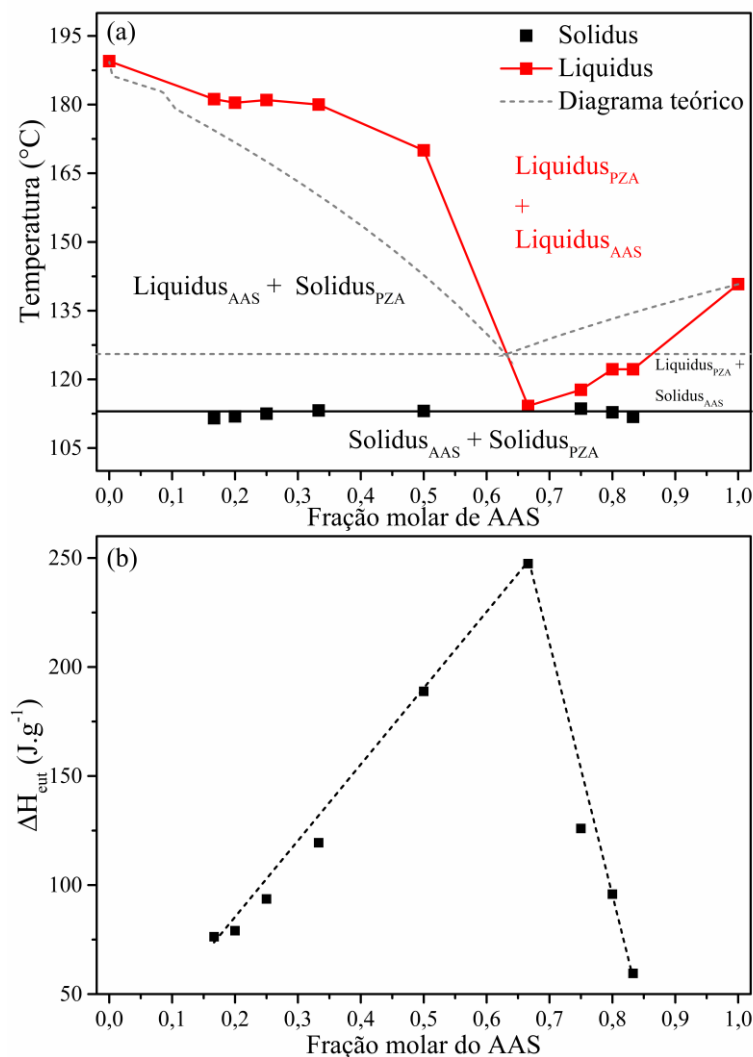


Figura II.13 - Diagrama de fase binário do sistema AAS-PZA preparado via moagem líquido-assistida (LAG).

O eutético apresentou um evento de fusão em 114,2 °C com $\Delta H_{fus} = 119,21 \text{ kJ.mol}^{-1}$. A antecipação dos eventos de fusão dos compostos de partida em uma única fusão como observado no eutético, indica um incremento na solubilidade aquosa dos fármacos presente nessa dispersão sólida. Nota-se na Figura AII.6 que a entalpia de fusão da mistura física é menor com excesso de compostos de partida. O aumento da solubilidade aquosa e do perfil de dissolução *in vitro* do AAS e da PZA presente no eutético foram determinados de acordo com metodologia prescrita pelas farmacopeias.

II.3.3 Teste de higroscopicidade

Os aumentos de peso do AAS, da PZA, da mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e do eutético AAS-PZA (2:1) são apresentados na Figura II.14. Callahan et al. (1982)⁵² propuseram um esquema de classificação para excipientes com base na quantidade e taxa de absorção de humidade. A Farmacopeia Europeia adaptou uma versão simplificada do esquema de classificação da higroscopicidade para sólidos. Neste sistema de classificação, os excipientes

farmacêuticos podem ser agrupados em quatro categorias: não higroscópicos, ligeiramente higroscópicos, moderadamente higroscópicos e muito higroscópicos ⁵³.

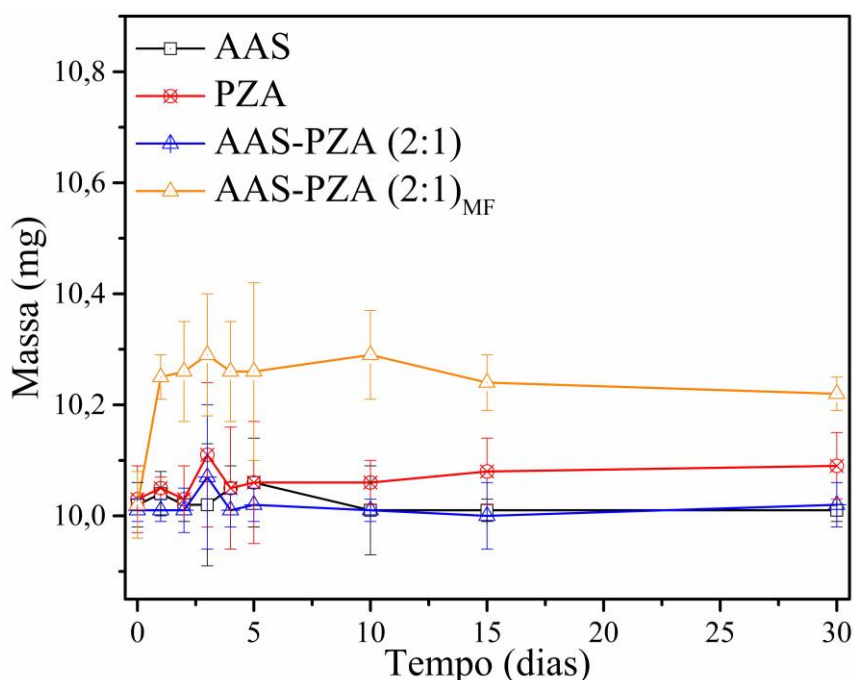


Figura II.14 - Teste de higroscopicidade do AAS, PZA, eutético AAS-PZA (2:1) e mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF}.

O AAS e o eutético não apresentaram aumento de massa após 30 dias, sendo classificados como não higroscópicos (Classe I). A PZA e a mistura física apresentaram um aumento de massa de 0,6% (p/p) e 2,0% (p/p) após o teste de higroscopicidade. Estes compostos são classificados como ligeiramente higroscópicos. A higroscopicidade pode impactar negativamente a estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução de fármacos. A menor higroscopicidade do eutético em comparação com a mistura física sugere estabilidade melhorada e vantagens potenciais no desenvolvimento de formulações ⁵³.

II.3.4 Ensaio de solubilidade e perfil de dissolução *in vitro*

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico para a estimativa da biodisponibilidade de sólidos farmacêuticos e é definida como a concentração de um sólido farmacêutico no equilíbrio entre a solução e o sólido não dissolvido ⁵⁴. Os dados de solubilidade para as bases livres cristalinas AAS (AAS_{BLC}) e PZA (PZA_{BLC}), AAS e PZA na mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e no eutético AAS-PZA (2:1) são apresentados na Tabela II.3.

Tabela II.3 - Estudo de solubilidade do AAS_{BLC}, da PZA_{BLC}, do AAS e da PZA presentes na mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF}, e do AAS e da PZA presentes na mistura eutética AAS-PZA (2:1)

Amostra	Solubilidade do AAS (mg.mL ⁻¹) ^a	CV (%) ^b	Solubilidade da PZA (mg.mL ⁻¹) ^a	CV (%) ^b
AAS _{BLC}	16,1 ± 0,4	2,4	-	-
PZA _{BLC}	-	-	22,6 ± 0,2	1,1
AAS-PZA (2:1) _{MF}	19,1 ± 0,9	4,5	31,2 ± 1,4	4,4
AAS-PZA (2:1)	26,0 ± 1,3	5,0	42,0 ± 1,8	4,3

^a Todos os valores são médias (n = 3) ± DP, desvio padrão (DP); ^b Coeficiente de variação percentual (%).

A solubilidade aquosa do AAS e da PZA foi de 16,1 e 22,6 mg.mL⁻¹, respectivamente. Luo, Y. H. e Sun, B. W. (2013) determinaram a solubilidade aquosa da PZA igual a 22 mg.mL⁻¹⁵⁴. O simples contato físico entre AAS e PZA incrementou a solubilidade aquosa destes fármacos, como observado na Tabela II.3. A solubilidade do AAS e da PZA presente no eutético foi 1,62 e 1,86 vezes maior do que a solubilidade da AAS_{BLC} e PZA_{BLC}, respectivamente. O pH do tampão fosfato durante os testes de solubilidade manteve-se constante em cerca de 6,80 (sem alteração).

A Figura II.15 apresenta os perfis de dissolução *in vitro* do AAS e da PZA, e desses fármacos presentes na mistura eutética e na mistura física em meio tampão fosfato (pH = 6,80). O AAS_{BLC} e o PZA_{BLC} apresentaram uma taxa de liberação de 85,1% e 97,7% em 10 minutos no meio, respectivamente. O fator de semelhança (f_2) foi utilizado para comparar o perfil de dissolução da mistura eutética e mistura física com os fármacos, conforme apresentado na Tabela 3.5. Os valores de f_2 inferiores a 50 indicam que os perfis são diferentes, enquanto os valores superiores a 50 indicam que os perfis são semelhantes^{55; 56}.

O AAS e a PZA presentes na mistura física apresentaram valores de f_2 de 71,36 e 68,68, respectivamente. Esses fármacos no eutético apresentaram valores de f_2 de 60,04 e 89,69, respectivamente. Estes valores indicam que a mistura eutética e a mistura física apresentaram um perfil significativamente semelhante quando comparadas com o AAS e a PZA. A eficiência de dissolução (ED) e a porcentagem de libertação (Q) em 10 minutos indicaram que a mistura eutética e a mistura física apresentaram libertações semelhantes de AAS e PZA em 10 minutos em solução tampão fosfato.

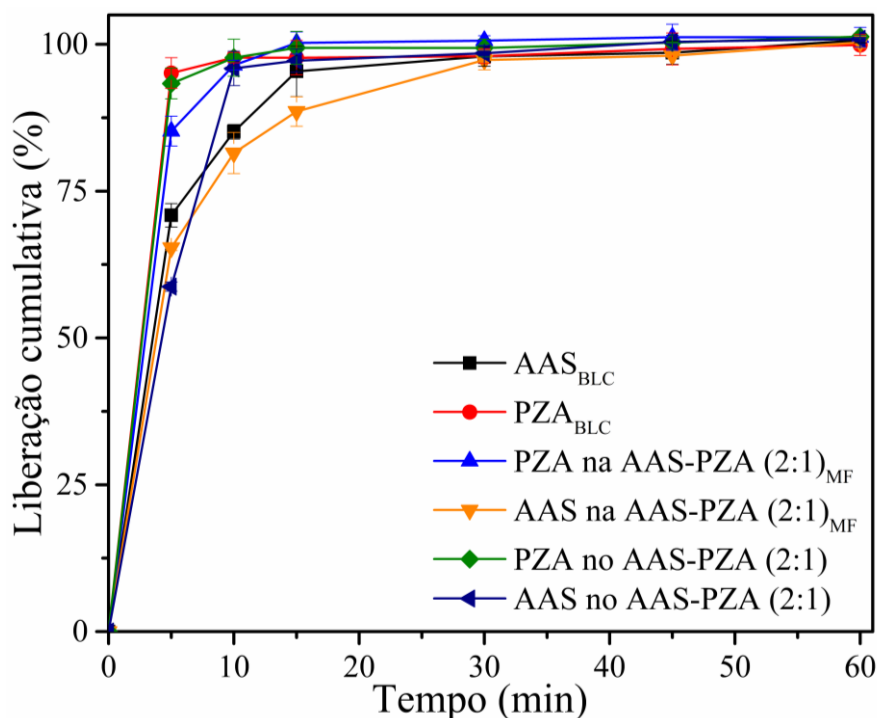


Figura II.15 - Estudo de dissolução em tampão pH 6,8 dos fármacos livres e incluídos na mistura física e no eutético.

Tabela II.4 - Parâmetros de dissolução do AAS, da PZA, do eutético (ME) AAS-PZA (2:1) e da mistura física (MF) AAS-PZA (2:1)_{MF}

	AAS _{BLC}	AAS na MF	AAS na ME	PZA _{BLC}	PZA na MF	PZA na ME
Q	85,1	81,5	95,9	97,7	96,4	97,7
DE	0,104	0,100	0,097	0,127	0,117	0,125
f₂	-	71,36	60,04	-	68,68	89,69

A solubilidade aquosa e o perfil de dissolução de um composto são frequentemente ligados ao seu ponto de fusão (T_{fus}) e entalpia de fusão (ΔH_{fus}). Altos valores de T_{fus} e ΔH_{fus} normalmente indicam fortes interações intermoleculares e baixa solubilidade. Enquanto a formação de um sólido eutético binário pode aumentar a entropia e a entalpia da mistura, levando a uma energia livre de solução mais favorável (ΔG) e potencial solubilidade melhorada, este não foi o fator determinante neste caso. A análise termodinâmica revelou que a mistura eutética tem um ponto de fusão mais baixo do que os componentes individuais, mas maior entalpia e entropia de fusão. Isso resultou em um ΔG menos negativo, explicando o aumento limitado na solubilidade observado no estudo de solubilidade de saturação (Tabela II.3) ^{57,58}.

O aumento na solubilidade do AAS de 16,1 mg.mL⁻¹ na forma cristalina para 26,0 mg.mL⁻¹ no eutético, e o aumento na solubilidade do PZA de 22,6 mg.mL⁻¹ para 42,0 mg.mL⁻¹, pode ser atribuído a vários fatores. A formação da mistura eutética provavelmente rompe a estrutura de rede cristalina do AAS e do PZA, levando a uma diminuição na energia da rede. Essa redução na energia da rede facilita o processo de dissolução, pois menos energia é

necessária para quebrar as forças intermoleculares que mantêm o sólido unido. Além disso, o aumento da mobilidade molecular e o tamanho reduzido das partículas na mistura eutética podem aumentar a taxa de dissolução e a solubilidade geral do AAS e do PZA. Essa solubilidade aprimorada pode ter implicações significativas para a indústria farmacêutica, pois pode melhorar a biodisponibilidade do medicamento e a eficácia terapêutica.

II.4 CONCLUSÃO

Uma nova mistura eutética AAS-PZA na razão molar de 2:1 foi preparada por meio de moagem mecanoquímica líquido-assistida. A caracterização por DSC e a construção do diagrama de fase e triângulo de Tammann confirmaram a formação da mistura eutética, com ponto único de fusão em 114,2 °C ($\Delta H_{fus} = 119,31 \text{ kJ.mol}^{-1}$) menor do que dos compostos de partida (AAS e PZA). A caracterização por PXRD não indicou nenhuma formação de nova fase (ausência de novos picos). Consistente com isso, a espectroscopia FT-IR e Raman demonstraram espectros similares entre o eutético e os compostos individuais, sugerindo a ausência de fortes interações intermoleculares. Estudos computacionais demonstraram altas lacunas HOMO-LUMO para ambos AAS (9,36 eV) e PZA (8,94 eV) indicaram boa estabilidade e baixa reatividade, com PZA exibindo eletrofilicidade ligeiramente maior. Cálculos de momento dipolar (ASA: 3,28 D, PZA: 4,19 D) e MPEs identificaram potenciais sítios de ligação de hidrogênio e interação dipolo-dipolo, que são cruciais para a formação eutética promovendo a mistura no estado fundido e influenciando a solidificação. Estudos de dissolução demonstraram uma liberação aprimorada de AAS presente no eutético (95,9%) em comparação com sua forma AAS_{BLC} (85,1%) e do AAS presente na mistura física (81,5%). Essa liberação aprimorada é significativa para melhorar potencialmente a eficácia terapêutica combinada dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. SINGH, V.; CHIBALE, K. Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis. *Accounts of Chemical Research*, v. 54, n. 10, p. 2361-2376, 2021. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00878
2. SALEM, A.; KHANFAR, E.; NAGY, S.; SZÉCHENYI, A. Cocrystals of tuberculosis antibiotics: Challenges and missed opportunities. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 623, p. 121924, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121924
3. BOURGUIGNON, T.; GODINEZ-LEON, J. A.; GREF, R. Nanosized Drug Delivery Systems to Fight Tuberculosis. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 393, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020393
4. SHAH, T.; SHAH, Z.; YASMEEN, N.; BALOCH, Z.; XIA, X. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis coinfection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 909011, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.909011
5. HALL II, R. G.; LEFF, R. D.; GUMBO, T. Treatment of Active Pulmonary Tuberculosis in Adults: Current Standards and Recent Advances. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 29, n. 12, p. 1468-1481, 2009. DOI: 10.1592/phco.29.12.1468
6. OSMANOVIĆ OMERDIĆ, E.; ALAGIĆ-DŽAMBIĆ, L.; KRSTIĆ, M.; PAŠIĆ-KULENOVIĆ, M.; ODOVIĆ, J.; VASILJEVIĆ, D. In vitro dissolution study of acetylsalicylic acid and clopidogrel bisulfate solid dispersions: validation of the RP-HPLC method for simultaneous analysis. *Applied Sciences*, v. 10, n. 14, p. 4792, 2020. DOI: 10.3390/app10144792
7. BIANCONI, V. VIOLI, F.; FALLARINO, F.; PIGNATELLI, P.; SAHEBKAR, A.; PIRRO, M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs*, v. 80, n. 14, p. 1383-1396, 2020. DOI: 10.1007/s40265-020-01365-1
8. AMIDON, G. L.; KACHRIMANIS, K. 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. DOI: 10.1023/A:1016212804288
9. VIEIRA, A. W.; MOLINA, G.; MAGESTE, A. B.; RODRIGUES, G. D.; DE LEMOS, L. R. Partitioning of salicylic and acetylsalicylic acids by aqueous two-phase systems: Mechanism aspects and optimization study. *Journal of Molecular Liquids*, v. 296, p. 111775, 2019. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111775
10. PEKSA, P.; TRZMIEL, J.; PTAK, M.; KOSTRZEWA, M.; SZATANIK, R.; BARASCU, A.; ENKE, D.; SIERADZKI, A. Confinement-induced polymorphism in acetylsalicylic acid–nanoporous glass composites. *Journal of Materials Science*, v. 54, n. 1, p. 404-413, 2019. DOI: 10.1007/s10853-018-2853-8
11. GÓRNIAK, A.; GAJDA, M.; PLUTA, J.; CZAPOR-IRZABEK, H.; KAROLEWICZ, B. Thermal, spectroscopic and dissolution studies of lovastatin solid dispersions with

- acetylsalicylic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 125, n. 2, p. 777-784, 2016. DOI: 10.1007/s10973-016-5279-z
12. GÓRNIĄK, A.; KAROLEWICZ, B.; ŻURAWSKA-PŁAKSEJ, E.; PLUTA, J. Thermal, spectroscopic, and dissolution studies of the simvastatin–acetylsalicylic acid mixtures. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, n. 3, p. 2125-2132, 2013. DOI: 10.1007/s10973-012-2641-7
 13. KOUSKOVÁ, L.; LEITNER, J. DSC study of the system o-acetylsalicylic acid–caffeine and thermodynamic modelling of the system o-acetylsalicylic acid–caffeine–paracetamol. *Thermochimica Acta*, v. 674, p. 63-67, 2019. DOI: 10.1016/j.tca.2019.02.007
 14. FULIAS, A.; SOICA, C.; LEDETI, I.; VLASE, T.; VLASE, G.; SUTA, L.; BELU, I. Characterization of pharmaceutical acetylsalicylic acid—theophylline cocrystal obtained by slurry method under microwave irradiation. *Revista de Chimie*, v. 65, n. 11, p. 1281-4, 2014.
 15. NGILIRABANGA, J. B.; AUCAMP, M.; PIRES ROSA, P.; SAMSODIEN, H. Mechanochemical synthesis and physicochemical characterization of isoniazid and pyrazinamide co-crystals with glutaric acid. *Frontiers in Chemistry*, v. 8, p. 595908, 2020. DOI: 10.3389/fchem.2020.595908
 16. WANG, Q.; XUE, J.; HONG, Z.; DU, Y. Pharmaceutical cocrystal formation of pyrazinamide with 3-hydroxybenzoic acid: A terahertz and Raman vibrational spectroscopies study. *Molecules*, v. 24, n. 3, p. 488, 2019. DOI: 10.3390/molecules24030488
 17. CHERUKUVADA, S.; THAKURIA, R.; NANGIA, A. Pyrazinamide polymorphs: relative stability and vibrational spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 9, p. 3931-3941, 2010. DOI: 10.1021/cg1004424
 18. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDSE, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Pyrazinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3709-3720, 2008. DOI: 10.1002/jps.21250
 19. MAHARANA, A.; SARKAR, D. Solubility measurements and thermodynamic modeling of pyrazinamide in five different solvent-antisolvent mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, v. 497, p. 33-54, 2019. DOI: 10.1016/j.fluid.2019.06.004
 20. ZHANG, J.; LIANG, Z.; JI, S.; WANG, X.; LAN, P. The thermal behavior of pyrazinamide in 12 solvents from 288.15 to 328.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, v. 329, p. 115572, 2021. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115572
 21. CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Fast dissolving eutectic compositions of two anti-tubercular drugs. *Crystal Engineering Communications*, v. 14, n. 7, p. 2579-2588, 2012. DOI: 10.1039/C2CE06391C
 22. RAJBONGSHI, T.; BABU, N. J. Preparation of Pyrazinamide Eutectics versus Cocrystals Based on Supramolecular Synthons Variations. *Crystal Growth & Design*, v. 18, n. 11, p. 6640-6651, 2018. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b00878

23. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; ARMAKOVIĆ, S.; THOMAS, R. Hybrid and bioactive cocrystals of pyrazinamide with hydroxybenzoic acids: detailed study of structure, spectroscopic characteristics, other potential applications and noncovalent interactions using SAPT. *Journal of Molecular Structure*, v. 1202, p. 127316, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127316
24. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; MARY, Y. S.; PANICKER, C. Y.; THOMAS, R. Cocrystals of pyrazinamide with p-toluenesulfonic and ferulic acids: DFT investigations and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, v. 1175, p. 916-926, 2019. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.08.055
25. 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
26. MALI, R. K. Fast disintegrating tablets of olmesartan medoxomil using solid dispersion technique. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, v. 11, n. 02, 2017.
27. GUO, W.; DONG, X.; LI, Y.; LI, C.; TIAN, Y.; GAO, H.; LI, T.; ZHU, H.; WANG, J.; YANG, C. Co-amorphous formulation of dipyrindamole with p-hydroxybenzoic acid: Underlying molecular mechanisms, physical stability, dissolution behavior and pharmacokinetic study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 184, p. 139-149, 2023. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.01.018
28. RAMAN, A. P. S.; SINGH, M. B.; CHAUDHARY, M.; BAHDUR, I.; JAIN, P.; KAUSHIK, N.; CHOI, E. H.; KAUSHIK, N. K.; LAL, A. A.; SINGH, P. DFT calculations, molecular docking and SAR investigation for the formation of eutectic mixture using thiourea and salicylic acid. *Journal of Molecular Liquids*, v. 362, p. 119650, 2022. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119650
29. CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008. DOI: 10.1039/B810189B
30. DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*, v. 54, n. 2, p. 724-728, 1971. DOI: 10.1063/1.1674902
31. ADAMO, C.; BARONE, V. Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The mPW and mPW1PW models. *The Journal of Chemical Physics*, v. 108, n. 2, p. 664-675, 1998. DOI: 10.1063/1.475428
32. TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. DOI: 10.1021/cr9904009
33. MATSUMOTO, T.; YAMANO, A.; SATO, T.; FERRARA, J. D.; WHITE, F. J.; MEYER, M. "What is This?" A Structure Analysis Tool for Rapid and Automated Solution of Small Molecule Structures. *Journal of Chemical Crystallography*, v. 51, n. 3, p. 438-450, 2021. DOI: 10.1007/s10870-020-00867-w

34. TAKAKI, Y.; SASADA, Y.; WATANABE, T. The crystal structure of [alpha]-pyrazinamide. *Acta Crystallographica*, v. 13, n. 9, p. 693-702, 1960. DOI: 10.1107/S0365110X60001680
35. ANDRIENKO, G. Chemcraft-graphical software for visualization of quantum chemistry computations. 2010. Disponível em: < <https://www.chemcraftprog.com> >. Acesso em: 05/02/2021.
36. DE PROFT, F.; SABLON, N.; TOZER, D. J.; GEERLINGS, P. Calculation of negative electron affinity and aqueous anion hardness using Kohn–Sham HOMO and LUMO energies. *Faraday Discussions*, v. 135, n. 0, p. 151-159, 2007. DOI: 10.1039/B605302P
37. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, v. 1031, p. 221-233, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.09.047
38. KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 193, n. 2, p. 137-146, 2000. DOI: 10.1016/S0378-5173(99)00315-4
39. PATIL, P. H.; BELGAMWAR, V. S.; PATIL, P. R.; SURANA, S. J. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, p. 571-578, 2013. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300019
40. ZHANG, Y.; HUO, M.; ZHOU, J.; ZOU, A.; LI, W.; YAO, C.; XIE, S. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, v. 12, n. 3, p. 263-271, 2010. DOI: 10.1208/s12248-010-9185-1
41. BHARATE, S. S.; BHARATE, S. B. Spectrophotometric and Chromatographic determination of acetylsalicylic acid and Caffeine in pure and in tablet dosage form. *Journal of Advanced Scientific Research*, v. 3, n. 01, p. 73-81, 2012.
42. KHAWAS, S. PARUI, S.; DEY, S.; MANDAL, S.; SARKAR, S. Simultaneous Spectrophotometric Estimation of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in their Pharmaceutical Dosage Form. *Asian Journal of Research in Chemistry*, v. 13, p. 117, 2020. DOI: 10.5958/0974-4150.2020.00024.3
43. PINHO, L. A. G.; SÁ-BARRETO, L. C. L.; INFANTE, C. M. C.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Simultaneous determination of benznidazole and itraconazole using spectrophotometry applied to the analysis of mixture: A tool for quality control in the development of formulations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 159, p. 48-52, 2016. DOI: 10.1016/j.saa.2016.01.040
44. TITA, D.; JURCA, T.; FULIAS, A.; MARIAN, E.; TITA, B. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 112, n. 1, p. 407-419, 2013. DOI: 10.1007/s10973-013-2937-2

45. CASTRO, R. A.; MARIA, T. M. R.; ÉVORA, A. O. L.; FEITEIRA, J. C.; SILVA, M. R.; BEJA, A. M.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. A new insight into pyrazinamide polymorphic forms and their thermodynamic relationships. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 1, p. 274-282, 2010. DOI: 10.1021/cg900890n
46. SHARMA, P.; NANDI, R.; GANGOPADHYAY, D.; SINGH, A.; SINGH, R. K. Temperature dependent polymorphism of pyrazinamide: An in situ Raman and DFT study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 190, p. 177-180, 2018. DOI: 10.1016/j.saa.2017.09.016
47. CHIȘ, V.; PÎRNAȚU, A.; JURCAȚ, T.; VASILESCU, M.; SIMON, S.; COZAR, O.; DAVID, L. Experimental and DFT study of pyrazinamide. *Chemical Physics*, v. 316, n. 1, p. 153-163, 2005. DOI: 10.1016/j.chemphys.2005.05.004
48. CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. *Chemical Communications*, v. 50, n. 8, p. 906-923, 2014. DOI: 10.1039/C3CC47521B
49. 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
50. FERNANDES, R. P.; DE CARVALHO, A. C. S.; EKAWA, B.; DO NASCIMENTO, A. L. S. C.; PIRONI, A. M.; CHORILLI, M.; CAIRES, F. J. Synthesis and characterization of meloxicam eutectics with mandelic acid and saccharin for enhanced solubility. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 46, n. 7, p. 1092-1099, 2020. DOI: 10.1080/03639045.2020.1775633
51. PARK, H.; SEO, H. J.; HA, E.-S.; HONG, S.-H.; KIM, J.-S.; KIM, M.-S.; HWANG, S.-J. 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
52. CALLAHAN, J. C.; CLEARY, G. W.; ELEFANT, M.; KAPLAN, G.; KENSLER, T.; NASH, R. A. Equilibrium Moisture Content of Pharmaceutical Excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 8, n. 3, p. 355-369, 1982. DOI: 10.3109/03639048209022105
53. THAKUR, T. S.; THAKURIA, R. Crystalline Multicomponent Solids: An Alternative for Addressing the Hygroscopicity Issue in Pharmaceutical Materials. *Crystal Growth & Design*, v. 20, n. 9, p. 6245-6265, 2020. DOI: 10.1021/acs.cgd.0c00654
54. LUO, Y.-H.; SUN, B.-W. Pharmaceutical co-crystals of pyrazinecarboxamide (PZA) with various carboxylic acids: crystallography, hirshfeld surfaces, and dissolution study. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 5, p. 2098-2106, 2013. DOI: 10.1021/cg400167w
55. YADAV, B.; GUNNAM, A.; THIPPARABOINA, R.; NANGIA, A. K.; SHASTRI, N. R. 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

56. COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1
57. SOLARES-BRIONES, M.; COYOTE-DOTOR, G.; PÁEZ-FRANCO, J. C.; ZERMEÑO-ORTEGA, M. R.; DE LA O CONTRERAS, C. M.; CANSECO-GONZÁLEZ, D.; AVILA-SORROSA, A.; MORALES-MORALES, D.; GERMÁN-ACACIO, J. M. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 6, p. 790, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060790
58. CROWELL, E. L.; DREGER, Z. A.; GUPTA, Y. M. High-pressure polymorphism of acetylsalicylic acid (aspirin): Raman spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, v. 1082, p. 29-37, 2015. DOI: 10.1016/j.molstruc.2014.10.079

CAPÍTULO III

Mistura eutética entre pirazinamida e cloridrato de etambutol: preparação e caracterização no estado sólido

RESUMO

O eutético fármaco-fármaco da pirazinamida (PZA) com cloridrato de etambutol (ETH) foi realizada pelo método de evaporação lenta do solvente. Esse material foi caracterizado pelas técnicas de difratometria de raios X pelo pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados de DRXP e FTIR confirmaram a formação da mistura eutética. Os resultados de análise térmica demonstraram que este material apresentou estabilidade térmica em até 130 °C. Esta mistura eutética contribuirá para o aumento da hidrossolubilidade, biodisponibilidade e eficácia terapêutica destes fármacos, tal como a redução dos seus efeitos colaterais. Dessa forma, essa nova dispersão sólida favorecerá a produção de medicamentos mais eficazes para o tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: eutético, pirazinamida, cloridrato de etambutol, solubilidade aquosa.

III.1 INTRODUÇÃO

Uma abordagem crucial no processo de novos medicamentos é referida como a "combinação de dose fixa" (FDC, do inglês *Fixed dose combination*), que é a combinação de dois ou mais ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) numa proporção fixa numa forma de dose única¹. As FDCs de IFAs são normalmente utilizadas para o tratamento da diabetes, HIV/AIDS, tuberculose, etc. As vantagens destes sistemas são as cargas reduzidas dos comprimidos e os custos de produção mais baixos em comparação com os custos dos comprimidos dos fármacos individuais. As desvantagens incluem diferenças na estabilidade, solubilidade e incompatibilidade química entre os fármacos, reduzindo o seu prazo de validade. Para ultrapassar estas desvantagens, o desenvolvimento de medicamentos está focado em numa nova metodologia de formulação alternativa para facilitar o desenvolvimento de formulações híbridas, por exemplo, a preparação de novos cristais multicomponentes contendo dois ou mais IFAs, tais como cocristais/sais, coamorfos, entre outros²⁻⁴.

Os cocristais são formados por duas ou mais substâncias moleculares neutras e encontram-se no estado sólido em condições ambientes. A interação entre estes compostos ocorre devido ao estabelecimento de interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio, entre grupos funcionais complementares dos compostos de partida^{5;6}.

A pirazinamida (PZA) (Figura III.1(a)) é um pró-fármaco derivado da isoniazida e utilizada no tratamento medicamentoso da tuberculose. Classificada como classe III no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) por apresentar boa hidrossolubilidade (15 mg.mL⁻¹) e

moderada permeabilidade membranar ⁷. Ela caracteriza-se como um pó cristalino branco com ponto de fusão por volta de 189 °C e pKa igual a 0,5 referente ao grupo amida ⁸. A PZA possui quatro formas polimórficas diferentes, denominadas α , β , γ e δ -pirazinamida. A forma α é mais estável e comercializável ⁸⁻¹⁰. Foram relatados cocristais da PZA com diversos compostos ácidos ¹¹⁻¹⁶.

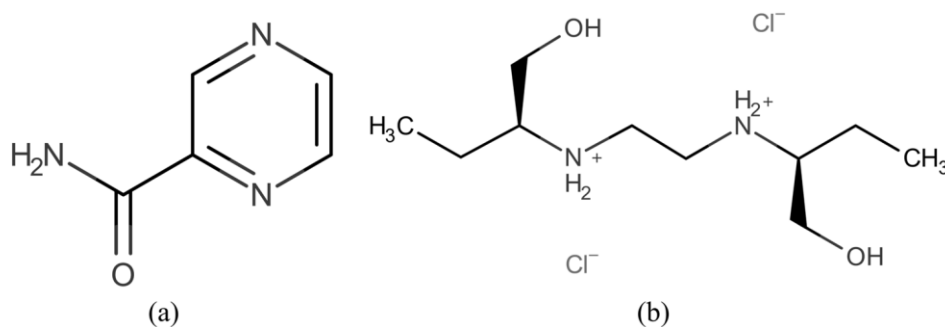


Figura III.1 - Estruturas químicas da (a) pirazinamida (123,11 g.mol⁻¹) ⁷ e do (b) cloridrato de etambutol (277,23 g.mol⁻¹) ¹⁷.

Outro fármaco utilizado no tratamento da tuberculose é o etambutol (ETB) ^{17; 18}. O ETB caracteriza-se como um pó branco, cristalino, inodoro, sabor amargo, higroscópico e duas constantes de dissociação ácida (pKa₁ = 6,3 e pKa₂ = 9,5) ¹⁹. Ele é comercializado como um sal conhecido como cloridrato de etambutol (ETH) (Figura III.1(b)). Pertencente a Classe III no SCB por possuir boa solubilidade aquosa (1000 mg/mL) e baixa permeabilidade membranar ^{7; 19}. O ETH possui quatro formas polimórficas denominadas como forma I, II, III e IV. A forma II é a mais estável à temperatura ambiente, enquanto que as outras formas polimórficas são metaestáveis ²⁰. Foram relatados sais de ETH com ácido fumárico e ácido adípico e eutético com ácido fumárico e ácido succínico ^{17; 21}.

Portanto, a obtenção de dispersões sólidas, como cocristais, sais, coamorfos e misturas eutéticas, têm sido uma alternativa muito atraente para a melhoria das propriedades físico-químicas dos compostos de partida (PZA e ETH). Além de contribuir para o aumento da biodisponibilidade, hidrossolubilidade, eficácia terapêutica, reduzindo seus efeitos colaterais e melhorando o tratamento medicamentoso da TB. Nesse sentido, um novo eutético entre pirazinamida e cloridrato de etambutol foi preparado por meio do método de evaporação do solvente e caracterizado no estado sólido por difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), análise térmica por termogravimetria e análise térmica diferencial (TG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

III.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

III.2.1 Preparação do eutético PZA-ETH (1:1)

Todos os materiais utilizados apresentaram elevada pureza ($p \geq 98,0\%$) da fabricante Sigma-Aldrich. Para obtenção da mistura eutética na razão molar 1:1 (PZA:ETH), pesaram-se 35,49 mg da PZA e 65,51 mg do ETH, e posteriormente, essas massas foram solubilizadas em 25,0 mL de metanol (MeOH). A solução obtida permaneceu em uma estufa (marca *Quimis* modelo *Q31614*) a $25,0 \pm 1,0$ °C durante oito dias até evaporação total do solvente. Após esse período, os materiais foram submetidos ao processo de secagem em uma estufa com circulação forçada de ar a $50,0 \pm 1,0$ °C durante 2 horas para retirada de resíduos de MeOH. As amostras foram recolhidas e armazenadas em dessecador a vácuo até caracterização ²².

Para determinação da estequiometria do eutético foram investigadas as proporções molares de 3:1 a 1:3 (PZA:ETH). Os compostos de partida foram recristalizados nas condições experimentais utilizadas no método de obtenção do eutético para verificação de polimorfismo. Estas amostras foram denominadas como PZA_{REC} e ETH_{REC}. A mistura física entre a PZA e o ETH na razão molar 1:1 foi preparada com uma mistura simples das massas em almofariz de ágata com auxílio de uma espátula durante 2 min ²³.

III.2.2 Caracterização do eutético

III.2.2.1 Difractometria de Raios X pelo método do pó (DRXP)

As análises de DRXP foram realizadas no LDRX com metodologia descrita no item II.2.3.1 do capítulo II.

III.2.2.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

As análises de FT-IR foram realizadas no LEOF com metodologia descrita no item II.2.3.2 do capítulo II.

III.2.2.3 Análise térmica

III.2.2.3.1 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas de acordo com o item II.2.3.4.1 do capítulo II, com as seguintes alterações: intervalo de temperatura de 30 a 420 °C com taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

III.2.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas de acordo com o item II.2.3.2.2 do capítulo II, com as seguintes alterações: taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e utilização de cadinhos de alumínio selados para realização das análises.

III.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

III.3.1 Dispersão sólida PZA-ETH (1:1)

Para obtenção da dispersão sólida foi utilizado o método da evaporação do solvente e na Figura III.2 são apresentados os aspectos macroscópicos dos compostos de partida recristalizados (PZA_{REC} e ETH_{REC}) e das proporções molares investigadas.

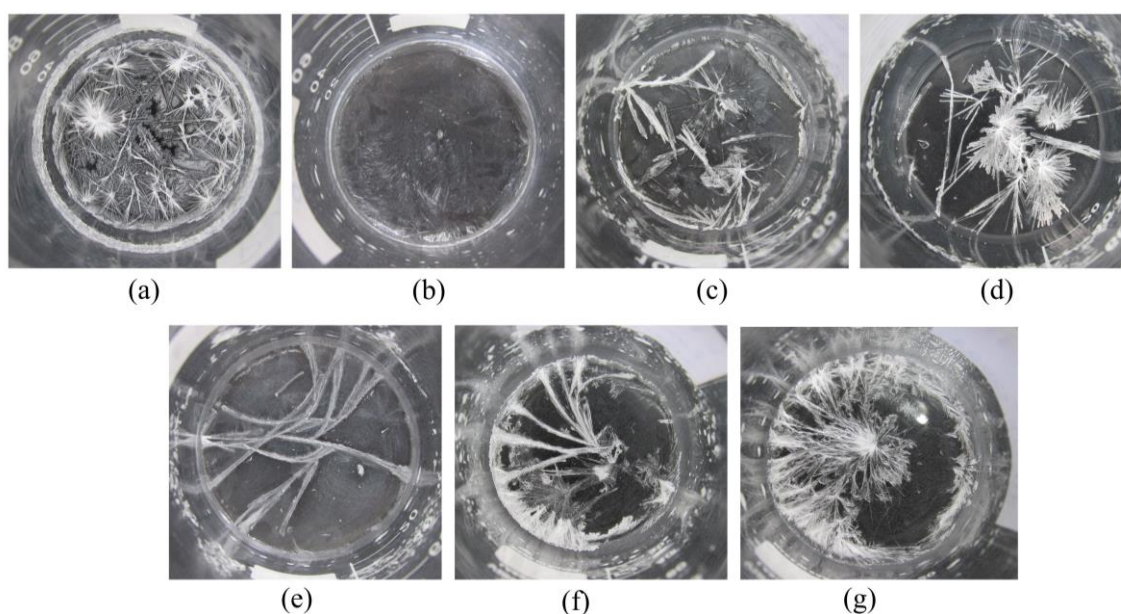


Figura III.2 - Imagens digitais das amostras obtidas a partir da câmera digital marca *Canon* modelo *PowerShot SX520 HS*: (a) PZA_{REC} , (b) ETH_{REC} , (c) PZA-ETH (3:1), (d) PZA-ETH (2:1), (e) PZA-ETH (1:1), (f) PZA-ETH (1:2) e (g) PZA-ETH (1:3).

O ETH_{REC} apresentou-se como cristais translúcidos e a PZA_{REC} como cristais brancos no formato de agulhas (Figura III.2(a-b)). As proporções molares apresentam cristais semelhantes aos cristais da PZA_{REC} , enquanto podemos observar a formação de cristais no formato de bastões em todas as amostras apresentadas na Figura III.2(c-g). Nota-se que em razão equimolar do sistema PZA-ETH, há uma predominância de cristais no formato de bastões (Figura III.2(e)). Após recolhimento desses materiais, realizou-se as caracterizações no estado sólido da mistura binária PZA-ETH (1:1) por DRXP, FT-IR e análise térmica por TG/DTG-DTA e DSC.

III.3.2 Caracterização da mistura binária PZA-ETH (1:1)

III.3.2.1 Difractometria de raios X pelo método do pó (DRXP)

Os padrões de difração dos compostos de partida não recristalizados (PZA_{NREC} e ETH_{NREC}) e recristalizados (PZA_{REC} e ETH_{REC}) foram submetidos ao refinamento baseado no método de estruturas cristalinas utilizando método de Rietveld como observado na Figura AIII.1 (Apêndice II). Não foram observadas mudanças polimórficas nos compostos de partida quando submetidos ao processo de evaporação do solvente. Foram obtidos parâmetros estatísticos aceitáveis para PZA_{NREC} ($R_{wp} = 13,3\%$, $R_p = 8,7\%$ e $S = 3,1$), PZA_{REC} ($R_{wp} = 15,4\%$, $R_p = 10,2\%$ e $S = 3,9$), ETH_{NREC} ($R_{wp} = 10,6\%$, $R_p = 7,8\%$ e $S = 1,9$) e ETH_{REC} ($R_{wp} = 16,8\%$, $R_p = 11,8\%$ e $S = 2,5$).

Os padrões de difração de raios X experimentais foram comparados com padrões de difração calculados encontrados na *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC). A PZA_{REC} apresentou-se em sua forma α com sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/a$, $Z = 4$, $a = 23,098(5)$ Å, $b = 6,722(1)$ Å, $c = 3,723(1)$ Å, $\alpha = \gamma = 90,0^\circ$, $\beta = 101,3(1)^\circ$ e $V = 566,88$ Å³ (código PYRZIN)²⁴. O ETH está na forma II apresentando estrutura cristalina referente ao sistema ortorrômbico com grupo espacial $P2_12_12$ e parâmetros de rede: $a = 23,154(3)$ Å, $b = 6,554(5)$ Å, $c = 5,139(2)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90,0^\circ$ e $V = 779,966$ Å³ (código CURJEE)²⁵.

Foram investigadas as proporções molares 3:1 a 1:3 do sistema PZA-ETH obtidas pelo método de evaporação do solvente utilizando metanol. Os difratogramas dos compostos de partida e dessas proporções molares são apresentados na Figura AIII.2. A comparação dos difratogramas da PZA_{REC} , ETH_{REC} , da mistura binária PZA-ETH (1:1) e da sua mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} podem ser observadas na Figura III.3.

A PZA_{REC} apresentou picos cristalográficos em $7,8^\circ$, $13,7^\circ$, $15,3^\circ$, $15,6^\circ$, $17,6^\circ$, $20,5^\circ$, $23,6^\circ$, $24,3^\circ$, $26,3^\circ$, $27,4^\circ$, $29,1^\circ$, $30,9^\circ$, $31,6^\circ$ e $32,1^\circ$ (2 θ). O ETH_{REC} apresentou picos em $7,6^\circ$, $14,1^\circ$, $15,3^\circ$, $20,5^\circ$, $22,0^\circ$, $23,1^\circ$, $24,9^\circ$, $25,9^\circ$ e $26,8^\circ$ (2 θ). Nota-se um novo perfil de difração de raios X em todas as proporções molares investigadas quando compara-se com os difratogramas dos compostos de partida.

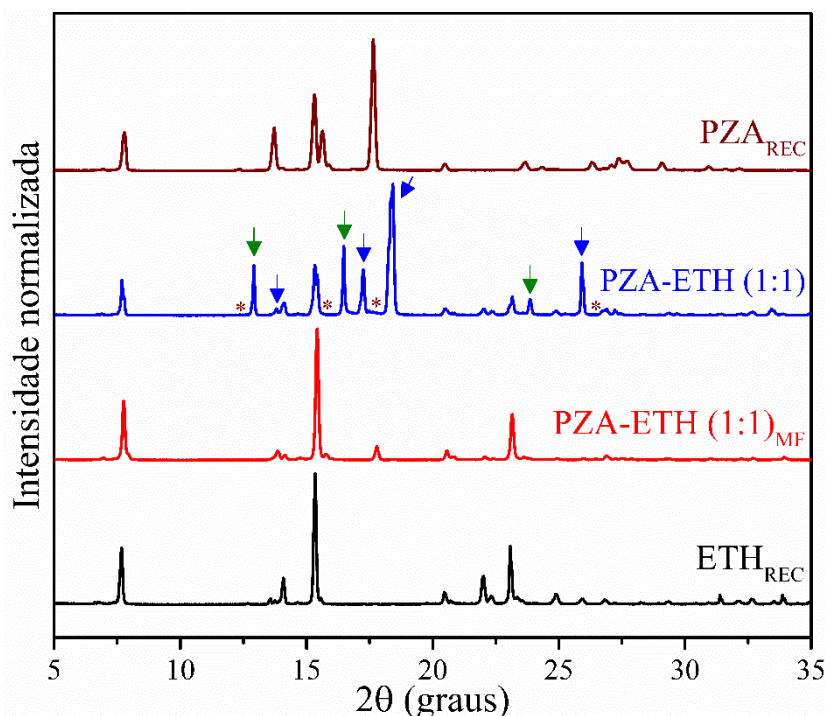


Figura III.3 - Perfil de difração de raios X da PZA_{REC} , da mistura binária $PZA-ETH (1:1)$, da mistura física $PZA-ETH (1:1)_{MF}$ e do ETH_{REC} . Novos picos estão indicados pelas setas ($\downarrow$) e ausência de picos são indicados pelos asteriscos (*). As setas verde e azul indicam o surgimento de novos picos que são referentes à forma γ da PZA.

No difratograma da mistura binária $PZA-ETH (1:1)$, quando comparado com os perfis de difração dos compostos de partida recristalizados, foram observadas alterações significativas, tais como o aparecimento de novos picos em $12,9^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $18,4^\circ$ e $25,9^\circ$ (2θ) indicados pelas setas; e ausência de picos em $12,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,7^\circ$ e $26,4^\circ$ (2θ) indicados pelos asteriscos (Figura III.3). Estas alterações do perfil de difração desta mistura binária são características da alteração polimórfica da PZA da sua forma α para a sua forma γ , como mostrado no refinamento de estruturas (Figura III.4). Portanto, este fármaco apresentou polimorfismo na presença do ETH, cujo perfil difração não apresentou alterações significativas nesta amostra. Diante disso, nas condições experimentais utilizadas, não há evidência da ocorrência de interações intermoleculares entre a PZA e o ETH.

O difratograma da mistura física $PZA-ETH (1:1)_{MF}$ apresentou-se equivalente à soma dos perfis de difração dos compostos de partida, conforme mostrado pelo refinamento de estruturas (Figura AIII.3). Assim, esta amostra consiste em uma mistura da forma α da PZA e da forma II do ETH. Logo, não há evidência da ocorrência de interações intermoleculares entre a PZA e o ETH pelo simples contato físico. Além disso, observou-se que este contato não foi suficiente para a alteração polimórfica da PZA.

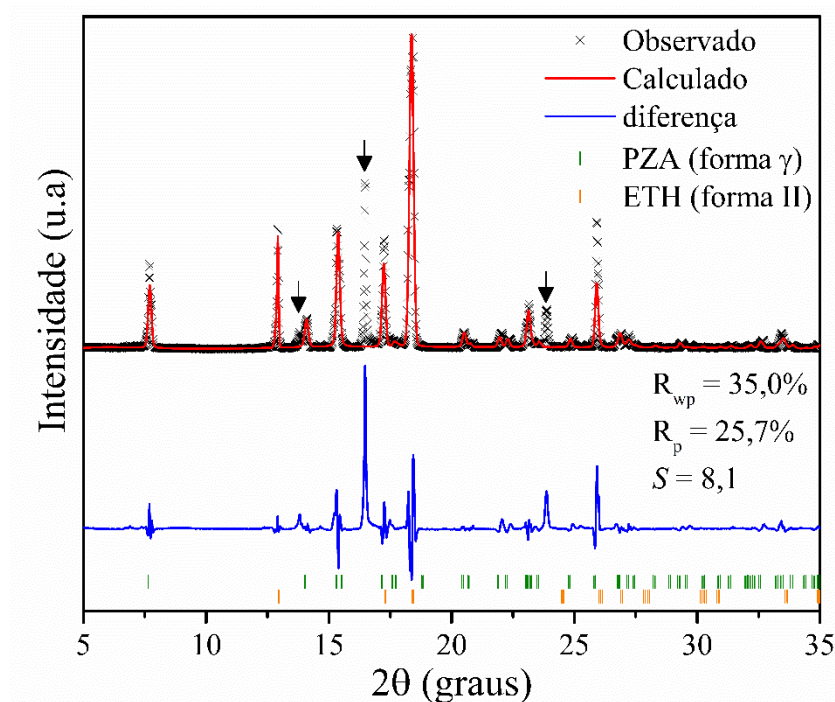


Figura III.4 – Refinamento Rietveld do difratograma do eutético PZA-ETH (1:1).

III.3.2.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros FT-IR dos compostos de partida (PZA_{REC} e ETH_{REC}), da mistura binária PZA-ETH (1:1) e da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} são apresentados na Figura III.5 e as principais bandas de absorção estão reunidas na Tabela III.1. Assim, o espectro da PZA_{REC} apresentou vibrações características da forma γ ³² e o espectro do ETH_{REC} mostrou vibrações características da forma II³³⁻³⁵.

De acordo com os dados apresentados na Figura III.5 e na Tabela III.1, nota-se que os espectros da mistura binária PZA-ETH (1:1) e da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} apresentaram bandas vibracionais características dos grupos funcionais dos compostos de partida, indicando que não houve formação de interações intermoleculares fortes como ligações de hidrogênio. Esse resultado é típico de compostos eutéticos, sem interações químicas. O espectro da mistura física apresentou resultado semelhante, com bandas características da forma α da PZA e da forma II do ETH, como observado nos difratogramas de DRXP. Portanto, o contato imediato entre os compostos de partida não resulta em interação entre eles. Há formação de interações intermoleculares e alterações no número de onda das frequências vibracionais quando ocorre formação de cocristais/sais³²⁻³⁵.

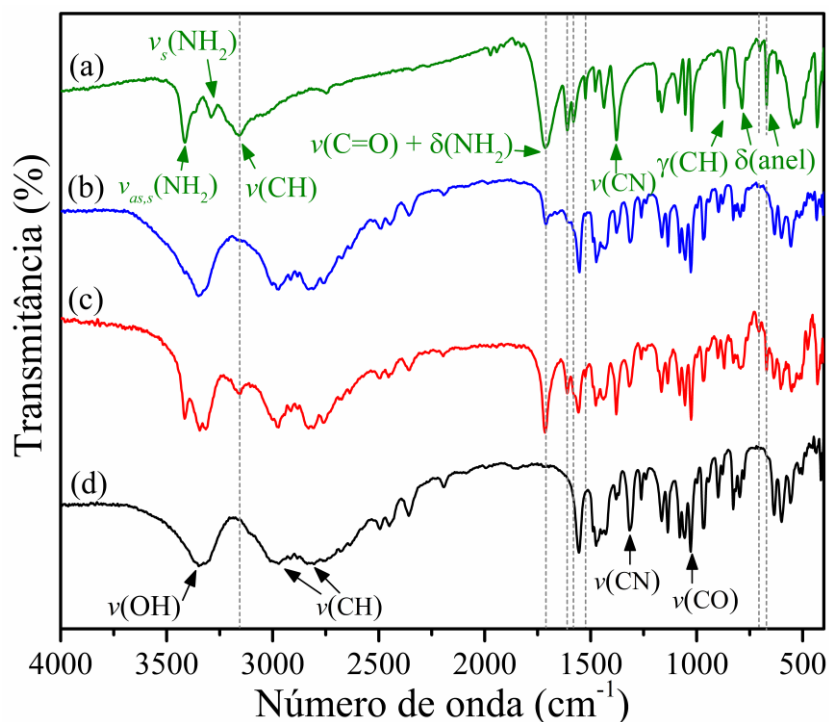


Figura III.5 - Espectros FT-IR da (a) PZA_{REC}, da mistura binária (b) PZA-ETH (1:1), da mistura física (c) PZA-ETH (1:1)_{MF} e do (d) ETH_{REC}.

Tabela III.1 - Principais bandas vibracionais (cm⁻¹) da forma α da PZA³², da forma II do ETH³³⁻³⁵, da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} e do eutético PZA-ETH (1:1)

Tipos de vibração	PZA	ETH	Mistura física	Mistura binária
$\nu_{as,s}(NH_2)$	3413	-	3415	3415
$\nu(OH)$	-	3348	3344	3348
$\nu_s(NH_2)$	3368 (sh)	-	3368 (sh)	-
$\nu_s(NH_2)$	3212 (sh), 3160	-	3160	-
$\nu(CH)$	-	2975, 2808	2975, 2808	2975, 2808
$\nu(C=O) + \delta(NH_2)$	1714	-	1714	1714
$\delta(NH_2)$	1611	-	1610	-
$\nu(anel)$	1580	-	1580 (sh)	-
	1524	-	1526	-
	1478	-	1475	1475
	1437	-	1438	1438
$\nu(C-N)$	1379	-	1379	1378
$\nu(C-N)$	-	1315	1315	1315
$\rho(NH_2) + \nu(C-N) + \nu(C-C) + \delta(CH)$	1182, 1165	-	1182 (sh), 1165	1165
$\rho(NH_2)$	1088	-	1080	1080
$\nu(C-O)$	-	1056	1055	1054
$\gamma(CH)$	870	-	870	870
$\delta(anel), \tau(anel)$	810 (sh), 801 (sh), 787	-	810 (sh), 801 (sh), 787	810 (sh), 801 (sh), 787
$\delta(anel)$	670	-	670	-
$\tau(anel)$	619	-	617	617
$\delta(anel) + \rho(NH_2)$	542, 519	-	541	542, 519

ν = estiramento; δ = dobramento no plano; ρ = rocking; γ = dobramento fora do plano; τ = torção; sh = shoulder (ombro).

No espectro FT-IR da mistura binária PZA-ETH (1:1) (Figura III.5), verificou-se o desaparecimento ou atenuação de algumas bandas características da PZA, conforme resumido na Tabela III.1. Ao comparar os espectros FT-IR apresentados na Figura III.4, nota-se que tais modificações não correspondem apenas a uma simples sobreposição espectral, mas indicam uma alteração estrutural da PZA, a qual sofre transição de sua forma polimórfica α para a forma β quando submetida ao processo de ES na presença do ETH. Esse resultado sugere que o ETH atua como um agente indutor dessa transição.

III.3.2.3 Análise térmica

III.3.2.3.1 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

Foi investigado o comportamento térmico dos compostos de partida PZA_{REC} e ETH_{REC}, visando auxiliar na interpretação dos eventos térmicos observados na mistura binária PZA-ETH (1:1). As curvas de TG/DTG-DTA da PZA_{REC}, do ETH_{REC}, da mistura binária PZA-ETH (1:1) e da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} foram apresentadas na Figura III.6. Os parâmetros termodinâmicos observados nessas curvas estão resumidos nas Tabelas AIII.1 e AIII.2.

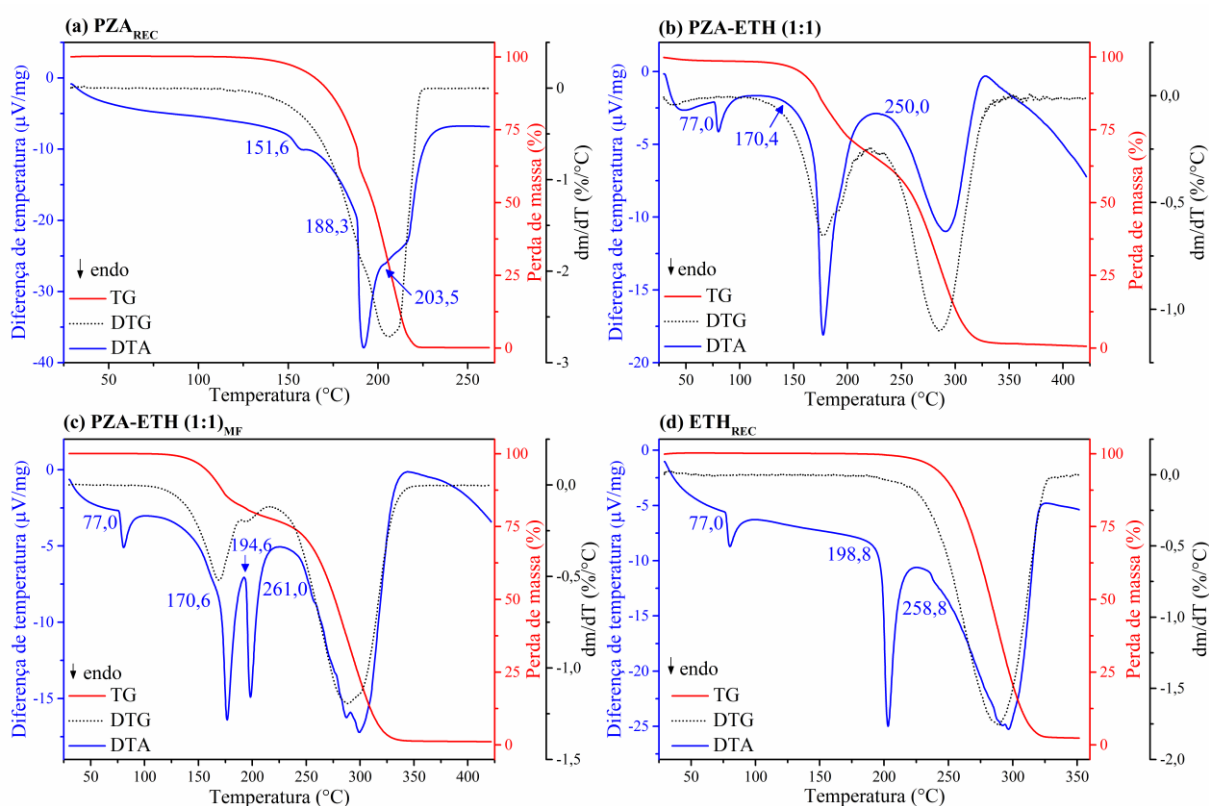


Figura III.6 - Curvas TG/DTG-DTA da (a) pirazinamida recristalizada (PZA_{REC}), da (b) mistura binária PZA-ETH (1:1), da (c) mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} e do (d) cloridrato de etambutol recristalizado (ETH_{REC}) obtidos por evaporação do solvente.

As curvas de TG/DTG-DTA da PZA_{REC} apresentaram comportamento térmico similar ao discutido no item II.2.3. A PZA_{REC} apresentou um evento térmico de perda de massa com dois estágios simultâneos (ver Figura III.6(a)). O primeiro ocorre devido à sua sublimação entre 137-189 °C ($\Delta m = 32,3\%$) e o segundo evento térmico é decorrente à evaporação entre 189-223 °C ($\Delta m = 67,0\%$). A curva de DTA apresentou três eventos endotérmicos: transição de fase (forma α para forma γ) em 151,6 °C (T_{onset}), fusão em 188,3 °C (T_{onset}) e evaporação em 203,4 °C (T_{onset})³⁷.

O ETH apresentou um estágio de perda de massa como mostrado pelas curvas de TG/DTG da Figura III.5(d). Esse composto tem estabilidade térmica em até 227 °C. O estágio de perda de massa é decorrente da decomposição desse material entre 227-328 °C ($\Delta m = 95,1\%$)³⁸. As curvas de DTA do ETH apresentaram três eventos endotérmicos característicos da sua forma II. O primeiro evento térmico é decorrente da transição de fase (forma II para forma I) ocorrendo em 77,1 °C (T_{onset}). O segundo evento é atribuído a fusão da forma I desse fármaco em 198,8 °C (T_{onset}). Em seguida, ocorre o terceiro evento decorrente da sua decomposição em 258,8 °C (T_{onset})^{37; 38}.

As curvas TG/DTG da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} (Figura III.6(c)) mostraram dois eventos térmicos relativos às perdas de massa em 142-215 °C ($\Delta m = 20,1\%$) e em 215-349 °C ($\Delta m = 76,6\%$). Estes eventos também foram observados na curva DTA e, além disso, nesta curva também foi observado um evento relativo à transição de fase do ETH em 77,0 °C (T_{onset}) e um evento de fusão em 170,8 °C (T_{onset}). Este evento ocorreu em temperatura inferior aos eventos de fusão dos compostos de partida, indicando que o simples contato físico entre a PZA e o ETH pode resultar na formação de uma mistura eutética. Entretanto, esta interação física não ocorreu de forma estequiométrica, devido ao excesso de ETH observado pela fusão desse composto em 194,6 °C (T_{onset}).

Na Figura III.6(b) foram apresentadas as curvas de TG/DTG-DTA da mistura binária PZA-ETH (1:1). As curvas de TG/DTG mostraram que esse material é termicamente estável em até 130 °C. A decomposição térmica ocorre em dois estágios: 1) 130-226 °C ($\Delta m = 32,5\%$) e, 2) 226-336 °C ($\Delta m = 63,7\%$). A curva de DTA mostrou três eventos endotérmicos correspondentes, respectivamente, à transição de fase do ETH em 77,0 °C (T_{onset}), ao evento de fusão em 170,8 °C (T_{onset}) e à decomposição deste material em 261,1 °C (T_{onset}). Esse evento térmico de fusão ocorreu simultaneamente à perda de massa decorrente da sublimação da PZA. Observou-se que esta fusão ocorreu em temperatura inferior aos eventos de fusão dos compostos de partida, indicando que a ocorrência de interação física entre a PZA e o ETH, resultando na formação de uma dispersão sólida do tipo mistura eutética na razão molar de 1:1.

Não foi evidenciado o excesso dos compostos de partida neste material. Também observou-se nesta curva de DTA que não ocorreu a transição de fase da PZA da forma α para a forma γ , indicando que, neste material este fármaco encontra-se nesta forma polimórfica, como observado nos resultados de DRXP e de FT-IR.

III.3.2.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC dos compostos de partida (PZA_{REC} e ETH_{REC}) e das proporções investigadas na formação do sistema PZA-ETH estão apresentadas na Figura III.7 e a Tabela III.2 resume os principais parâmetros termodinâmicos observados nestas curvas.

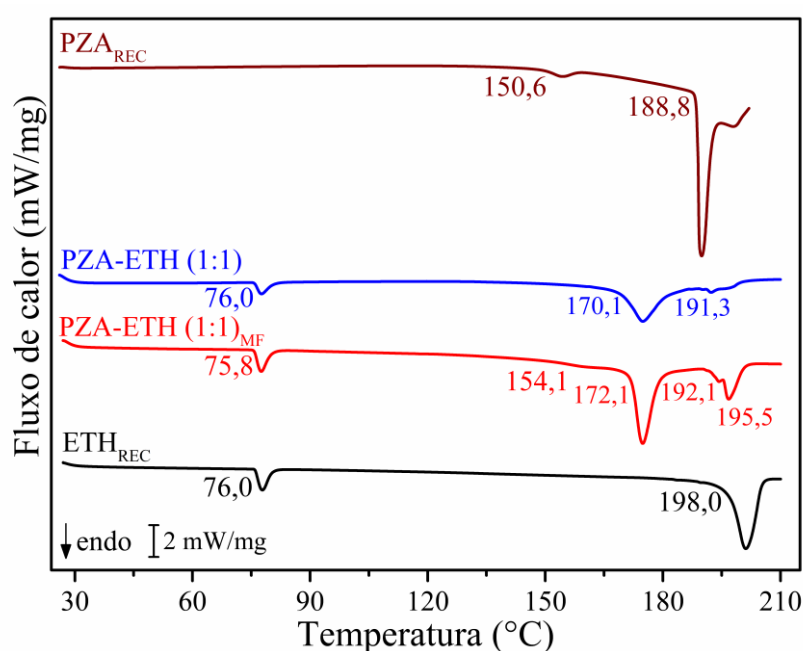


Figura III.7 - Curvas de DSC dos compostos de partida (PZA_{REC} e ETH_{REC}), da dispersão sólida PZA-ETH (1:1) e da sua respectiva mistura física.

Tabela III.2 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC do PZA_{REC}, ETH_{REC} e proporções molares investigadas

Amostras	Eventos térmicos	Temperatura (°C)			ΔH_{fus} (kJ.mol ⁻¹)
		T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	
PZA _{REC}	Transição de fase	150,6	158,7	162,0	-1,8
	Fusão	188,8	190,3	193,4	-27,7
PZA-ETH (1:1)	Transição de fase	76,0	77,6	80,2	-2,5
	Fusão (eutético)	170,1	174,8	180,7	-18,7
	Fusão (ETH)	191,3	192,3	193,7	-0,7
PZA-ETH (1:1) _{MF}	Transição de fase	75,8	77,5	80,0	-4,5
	Transição de fase	154,1	154,1	164,3	-0,4
	Fusão (eutético)	172,1	174,8	178,9	-26,0
	Fusão (ETH)	192,1	196,2	198,7	-14,8
ETH _{REC}	Transição de fase	76,0	77,8	80,2	-6,1
	Fusão	198,0	201,1	205,1	-39,4

A curva de DSC da PZA_{REC} apresentou dois eventos endotérmicos, sendo o primeiro referente à transição sólido-sólido da forma α para forma γ iniciando em 150,6 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = 1,36 \text{ kJ.mol}^{-1}$. A fusão desse fármaco inicia em 188,8 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = 16,83 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ³⁷. Na curva de DSC do ETH_{REC} foram observados dois eventos térmicos. O primeiro evento se refere à transição de fase da forma II para a forma I iniciando em 76,0 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = 6,15 \text{ kJ.mol}^{-1}$, e o segundo evento é atribuído a sua fusão em 198,0 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = 39,14 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ³⁸.

A curva DSC da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} mostrou eventos térmicos característicos das formas polimórficas dos compostos de partida. O primeiro evento foi atribuído à transição de fase do ETH da forma II para a forma I em 75,8 °C (T_{onset}). O segundo evento está relacionado com a transição de fase da PZA da forma α para a forma γ em 154,1 °C (T_{onset}). Como observado na curva DTA dessa amostra, este evento ocorreu em temperatura inferior aos eventos de fusão dos compostos de partida, indicando que o simples contato físico entre a PZA e o ETH pode resultar na formação de uma mistura eutética. Entretanto, esta interação física não ocorreu de forma estequiométrica, devido aos excessos de PZA e de ETH observados pela fusão desses compostos em 154,1 °C (T_{onset}) e em 195,5 °C (T_{onset}), respectivamente.

Na curva DSC da mistura eutética PZA-ETH (1:1) foram observados três eventos endotérmicos. O primeiro evento foi atribuído à transição de fase da forma II para a forma I do ETH em 76,0 °C (T_{onset}) com $\Delta H_{fus} = 39,14 \text{ kJ.mol}^{-1}$. O segundo evento refere-se à fusão desse eutético em 170,1 °C (T_{onset}). O terceiro evento ocorreu em 191,3 °C (T_{onset}) e foi atribuído à decomposição do material. Como mostrado na curva DTA desta amostra, observou-se que esta fusão ocorreu em temperatura inferior aos eventos de fusão dos compostos de partida, confirmando a ocorrência de interação física entre a PZA e o ETH, resultando na formação do eutético na razão molar de 1:1. Também não foi evidenciado o excesso dos compostos de partida neste material. Além disso, observou-se nesta curva de DSC que não ocorreu a transição de fase da PZA da forma α para a forma γ , indicando que, neste material este fármaco encontra-se nesta forma polimórfica, como observado nos resultados de DRXP, de FT-IR e de DTA.

III.4 CONCLUSÃO

Neste capítulo foi descrito o preparo de um eutético entre pirazinamida (PZA) e cloridrato de etambutol (ETH), na razão molar de 1:1, por meio do método de evaporação do solvente. O material obtido foi caracterizado por DRXP, FT-IR, TG-DTA e DSC. Os resultados confirmaram uma alteração polimórfica da PZA quando recristalizada na presença de ETH,

sendo possível identificar novos picos cristalográficos e bandas vibracionais associados a essa transição. A análise dos difratogramas de DRXP, juntamente com os refinamentos realizados, indicou que não ocorreram modificações polimórficas nos compostos de partida após o processo de recristalização. Entretanto, a comparação dos difratogramas evidenciou a transição polimórfica da PZA, com o aparecimento de picos em $13,7^\circ$, $16,5^\circ$ e $23,8^\circ$ (2θ) no difratograma da mistura binária PZA-ETH (1:1). A caracterização por FT-IR corroborou os dados obtidos por DRXP. Os eventos térmicos observados nas análises de DTA e DSC foram característicos de compostos eutéticos. Dessa forma, o sistema estudado mostra-se promissor para o incremento da solubilidade aquosa e, conseqüentemente, para a melhoria da biodisponibilidade desses fármacos.

REFERÊNCIAS

1. P. GEORGE, C.; THORAT, S. H.; SHALIGRAM, P. S.; SURESHA, P. R.; GONNADE, R. G. Drug–drug cocrystals of anticancer drugs erlotinib–furosemide and gefitinib–mefenamic acid for alternative multi-drug treatment. *Crystal Engineering Communications*, v. 22, n. 37, p. 6137-6151, 2020. DOI: 10.1039/D0CE00353K
2. AALTONEN, J.; ALLESØ, M.; MIRZA, S.; KORADIA, V.; GORDON, K. C.; RANTANEN, J. Solid form screening—a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 71, n. 1, p. 23-37, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.07.014
3. LU, J. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 6, p. 581-91, 2012.
4. DE MOHAC, L. M. RAIMI-ABRAHAM, B.; CARUANA, R.; GAETANO, G.; LICCIARDI, M. Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 57, p. 101750, 2020. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101750
5. GOUD, N. R.; GANGAVARAM, S.; SURESH, K.; PAL, S.; MANJUNATHA, S. G.; NAMBIAR, S.; NANGIA, A. Novel Furosemide Cocrystals and Selection of High Solubility Drug Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 2, p. 664-680, 2012. DOI: 10.1002/jps.22805
6. ZHANG, Z.; FANG, J.; BO, Y.; XUE, J.; LIU, J.; HONG, Z.; DU, Y. Terahertz and Raman Spectroscopic Investigation of Anti-tuberculosis Drug-Drug Cocrystallization Involving 4-aminosalicylic Acid and Pyrazinamide. *Journal of Molecular Structure*, v. 1227, p. 129547, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129547
7. AMIDON, G. L.; KACHRIMANIS, K. 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. DOI: 10.1023/A:1016212804288
8. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDT, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: pyrazinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3709-20, 2008. DOI: 10.1002/jps.21250
9. LI, K.; GBABODE, G.; BARRIO, M.; TAMARIT, J.-L.; VERGÉ-DEPRÉ, M.; ROBERT, B.; RIETVELD, I. B. The phase relationship between the pyrazinamide polymorphs alpha and gamma. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 580, p. 119230, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119230
10. CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ÉVORA, A. O. L.; FEITEIRA, J. C.; SILVA, M. R.; BEJA, A. M.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. A New Insight into Pyrazinamide Polymorphic Forms and their Thermodynamic Relationships. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 1, p. 274-282, 2009. DOI: 10.1021/cg900890n
11. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; MARY, Y. S.; PANICKER, C. Y.; THOMAS, R. Cocrystals of pyrazinamide with p-toluenesulfonic and ferulic acids: DFT investigations

- and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, v. 1175, p. 916-926, 2019. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.08.055
12. THORAT, S. H.; SAHU, S. K.; GONNADE, R. G. Crystal structures of the pyrazinamide–p-aminobenzoic acid (1/1) cocrystal and the transamidation reaction product 4-(pyrazine-2-carboxamido) benzoic acid in the molten state. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, v. 71, n. 11, p. 1010-1016, 2015. DOI: 10.1107/S2053229615019828
 13. SARMAH, K. K.; RAJBONGSHI, T.; BHOWMICK, S.; THAKURIA, R. First-line antituberculosis drug, pyrazinamide, its pharmaceutically relevant cocrystals and a salt. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, v. 73, n. 5, p. 1007-1016, 2017. DOI: 10.1107/S2052520617011477
 14. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; ARMAKOVIC, S.; THOMAS, R. Hybrid and bioactive cocrystals of pyrazinamide with hydroxybenzoic acids: detailed study of structure, spectroscopic characteristics, other potential applications and noncovalent interactions using SAPT. *Journal of Molecular Structure*, v. 1202, p. 127316, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127316
 15. LUO, Y.-H.; SUN, B.-W. Pharmaceutical co-crystals of pyrazinecarboxamide (PZA) with various carboxylic acids: crystallography, hirshfeld surfaces, and dissolution study. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 5, p. 2098-2106, 2013. DOI: 10.1021/cg400167w
 16. ÉVORA, A. O.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ROSADO, M. T. S.; RAMOS SILVA, M.; MATOS BEJA, A.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Pyrazinamide-diflunisal: a new dual-drug co-crystal. *Crystal Growth & Design*, v. 11, n. 11, p. 4780-4788, 2011. DOI: 10.1021/cg200288b
 17. CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Salts and Ionic Liquid of The Antituberculosis Drug S,S-Ethambutol. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 4, p. 1752-1760, 2013. DOI: 10.1021/cg400071d
 18. SAIFULLAH, B.; CHRZASTEK, A.; MAITRA, A.; NAEEMULLAH, B.; FAKURAZI, S.; BHAKTA, S.; HUSSEIN, M. Z. Novel Anti-Tuberculosis Nanodelivery Formulation of Ethambutol with Graphene Oxide. *Molecules*, v. 22, n. 10, p. 1560, 2017. DOI: 10.3390/molecules22101560
 19. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ethambutol Dihydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 4, p. 1350-1360, 2008. DOI: 10.1002/jps.21061
 20. JANICE M.; RUBIN-PREMIER, J. B.; ROBIN K. HARRIS; IVANA RADOSAVLJEVIC EVANS, A. P. Y. G. Variable Temperature Studies of a Polymorphic System Comprising Two Pairs of Enantiotropically Related Forms: [S,S]-Ethambutol Dihydrochloride. 2004. DOI: 10.1021/cg0341959
 21. CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. *Chemical Communications.*, v. 50, n. 8, p. 906-923, 2014. DOI: 10.1039/C3CC47521B

22. FITRIANI, L.; FIRDAUS, W. A.; SIDADANG, W.; ROSAINI, H.; PUTRA, O. D.; OYAMA, H.; UEKUSA, H.; ZAINI, E. Improved Solubility and Dissolution Rate of Ketoprofen by the Formation of Multicomponent Crystals with Tromethamine. *Crystals*, v. 12, n. 2, p. 275, 2022. DOI: 10.3390/cryst12020275
23. MALI, R. K. Fast disintegrating tablets of olmesartan medoxomil using solid dispersion technique. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, v. 11, n. 02, 2017.
24. SOUSA, M. L.; SARRAGUÇA, M. C.; DOS SANTOS, A. O.; SARRAGUÇA, J. M. G.; LOPES, J.; RIBEIRO, P. R. S. A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment. *Journal of Molecular Structure*, v. 1214, p. 128226, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128226
25. WOŹNIAK, K.; PEDIREDDI, V. R.; HOSER, A. A.; KAMIŃSKI, R.; JARZEMBKA, K. N.; VARUGHESE, S.; MALINSKA, M.; STACHOWICZ, M. Structural and Energetic Analysis of Molecular Assemblies in a Series of Nicotinamide and Pyrazinamide Cocrystals with Dihydroxybenzoic Acids. *Crystal Growth & Design*, v. 17, n. 3, p. 4913-4931, 2017. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00868
26. ZHANG, Z.; WANG, Q.; XUE, J.; DU, Y.; LIU, J.; HONG, Z. Vibrational spectroscopic investigation into novel ternary eutectic formed between pyrazinamide, fumaric acid, and isoniazid. *ACS omega*, v. 5, n. 28, p. 17266-17274, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c01486
27. YU, X.-Z.; WANG, L.-Y.; LIU, F.; LI, Y.-T.; WU, Z.-Y.; YAN, C.-W. Sustained-release dual-drug ternary salt cocrystal of piperazine ferulate with pyrazinamide: Synthesis, structure, and Hirshfeld surface analysis. *Crystal Growth & Design*, v. 20, n. 3, p. 2064-2073, 2020. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b01710
28. NGILIRABANGA, J. B.; AUCAMP, M.; PIRES ROSA, P.; SAMSODIEN, H. Mechanochemical synthesis and physicochemical characterization of isoniazid and pyrazinamide co-crystals with glutaric acid. *Frontiers in Chemistry*, v. 8, p. 595908, 2020. DOI: 10.3389/fchem.2020.595908
29. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDT, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Pyrazinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3709-3720, 2008. DOI: 10.1002/jps.21250
30. DINIZ, L. F.; CARVALHO JR, P. S.; DE MELO, C. C.; ELLENA, J. Reducing the hygroscopicity of the anti-tuberculosis drug (S, S)-ethambutol using multicomponent crystal forms. *Crystal Growth & Design*, v. 17, n. 5, p. 2622-2630, 2017. DOI:10.1021/acs.cgd.7b00144
31. CASTRO, R. A.; MARIA, T. M. R.; ÉVORA, A. O. L.; FEITEIRA, J. C.; SILVA, M. R.; BEJA, A. M.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. A new insight into pyrazinamide polymorphic forms and their thermodynamic relationships. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 1, p. 274-282, 2010. DOI:10.1021/cg900890n
32. AHMAD, M. I.; NAKPHENG, T.; SRICHANA, T. The safety of ethambutol dihydrochloride dry powder formulations containing chitosan for the possibility of

- treating lung tuberculosis. *Inhalation Toxicology*, v. 26, n. 14, p. 908-917, 2014. DOI: 10.3109/08958378.2014.975875
33. SAIFULLAH, B.; MAITRA, A.; CHRZASTEK, A.; NAEEMULLAH, B.; FAKURAZI, S.; BHAKTA, S.; HUSSEIN, M. Z. Nano-Formulation of Ethambutol with Multifunctional Graphene Oxide and Magnetic Nanoparticles Retains Its Anti-Tubercular Activity with Prospects of Improving Chemotherapeutic Efficacy. *Molecules*, v. 22, n. 10, p. 1697, 2017. DOI: 10.3390/molecules22101697
 34. ANNAPURNA, M. M.; RAO, M. E. B.; KUMAR, B. V. V. R. Synthesis, Spectral Characterization and Evaluation of Pharmacodynamic Activity of Copper and Nickel Complexes of Ethambutol Dihydrochloride. *E-Journal of Chemistry*, v. 3, p. 476513, 2006. DOI:10.1155/2006/476513
 35. BATISAI, E. Multicomponent crystals of anti-tuberculosis drugs: a mini-review. *Royal Society of Chemistry Advances*, v. 10, n. 61, p. 37134-37141, 2020. DOI: 10.1039/D0RA06478E
 36. CHERUKUVADA, S.; THAKURIA, R.; NANGIA, A. Pyrazinamide polymorphs: relative stability and vibrational spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 9, p. 3931-3941, 2010. DOI:10.1021/cg1004424
 37. LAVOR, E. P.; FREIRE, F. D.; ARAGÃO, C. F. S.; RAFFIN, F. N.; DE LIMA E MOURA, T. F.A. Application of thermal analysis to the study of anti-tuberculosis drug compatibility. Part 1. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 108, n. 1, p. 207-212, 2012. DOI: 10.1007/s10973-011-1770-8
 38. RUBIN-PREMIER, J. M.; BERNSTEIN, J.; HARRIS, R. K.; EVANS, I. R.; GHI, P. Y. Variable Temperature Studies of a Polymorphic System Comprising Two Pairs of Enantiotropically Related Forms: [S,S]-Ethambutol Dihydrochloride. *Crystal Growth & Design*, v. 4, n. 3, p. 431-439, 2004. DOI: 10.1021/cg0341959

CAPÍTULO IV

**Novo eutético entre ácido mefenâmico
com pirazinamida: estudo DFT,
caracterização e incremento na
solubilidade aquosa**

RESUMO

O eutético entre o ácido mefenâmico (MFA) e pirazinamida (PZA) na razão molar 1:1 foi obtido pelo método da evaporação do solvente (ES) utilizando etanol. As caracterizações estruturais e térmicas foram realizadas utilizando as técnicas: difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Estudos computacionais baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) permitiram avaliar a reatividade eletrônicas dos compostos de partida. O estudo de solubilidade aquosa foi realizado utilizando método do tubo orbital em meio tampão fosfato (pH = 6,80). Os resultados obtidos por DRXP e por FT-IR não evidenciaram a ocorrência de interações intermoleculares entre o MFA e a PZA nas condições experimentais utilizadas, sendo identificada a ocorrência de polimorfismo da PZA na presença do MFA. As curvas de TG da mistura binária MFA-PZA (1:1) mostraram boa estabilidade térmica em até 164 °C. As curvas de DTA e DSC desta mistura mostraram que este material apresentou um único evento de fusão, sendo que este evento ocorreu em temperatura inferior às temperaturas de fusão dos compostos de partida, indicando a ocorrência da interação física entre estes compostos e a formação da mistura eutética de MFA-PZA (1:1). O ensaio de solubilidade em tampão fosfato (pH 6,80) deste eutético demonstrou incremento expressivo na solubilidade aquosa do MFA de 49,0 vezes e da PZA de 1,9 vezes, em comparação com a solubilidade das suas respectivas bases livres cristalinas. Os resultados obtidos indicam que a formação da mistura eutética representa uma estratégia promissora para o aumento da biodisponibilidade de ambos os princípios ativos, o que pode contribuir para a formulação de medicamentos mais eficazes no tratamento da dor e da tuberculose.

Palavras-chave: eutético, ácido mefenâmico, pirazinamida, solubilidade, evaporação do solvente.

IV.1 INTRODUÇÃO

As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) consistem na dispersão de um insumo farmacologicamente ativo (IFA) em um carregador ou matriz no estado sólido. Dessa forma, elas podem favorecer o aumento da hidrossolubilidade e da taxa de dissolução dos fármacos e, consequentemente, aumentar sua ação terapêutica, devido ao incremento da sua biodisponibilidade, sem que, no entanto, tragam riscos ao indivíduo¹⁻³. As DSFs podem ser do tipo polimorfo, solvato, sal, cocrystal, co-amorfo e eutético. Estas dispersões apresentam

características estruturais e químicas diferentes da apresentada pelo fármaco em sua forma cristalina, podendo causar mudanças na estabilidade térmica, no processamento e na absorção do fármaco ⁴.

O ácido mefenâmico (MFA) (Figura IV.1(a)), conhecido quimicamente como ácido 2,3,4,5-tetradutérico-6-(2,3-dimetilanilino)benzóico, é utilizado como fármaco anti-inflamatório não-esteroidal com atividade analgésica e antipirética, derivado do ácido fenâmico, potente inibidor da síntese de prostaglandina, está intimamente ligada ao processo inflamatório ⁵. Ele apresenta-se como um pó cristalino branco, ou quase branco, que possui constante ácida ($pK_a = 4,2$) referente ao grupo carboxílico. Quando no estado sólido, o MFA possui dois polimorfos denominados como forma I (estável) e forma II ⁶. Esse fármaco pertence à classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) ⁷, ou seja, possui alta permeabilidade e baixa hidrossolubilidade (em torno de $40 \mu\text{g.mL}^{-1}$) sendo praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool e diclorometano, levemente solúvel em clorofórmio e solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos ⁸.

A pirazinamida (PZA) (Figura IV.1(b)), conhecida quimicamente como pirazina-2-carboxinamida, é um pró-fármaco derivado da isoniazida e utilizada no tratamento medicamentoso da tuberculose. Ela possui atividade bactericida e capacidade de atuar em diferentes estágios do ciclo de vida do *M. tuberculosis*. Classificada como classe III no SCB por apresentar boa hidrossolubilidade (15 mg.mL^{-1}) e moderada permeabilidade membranar ⁷.

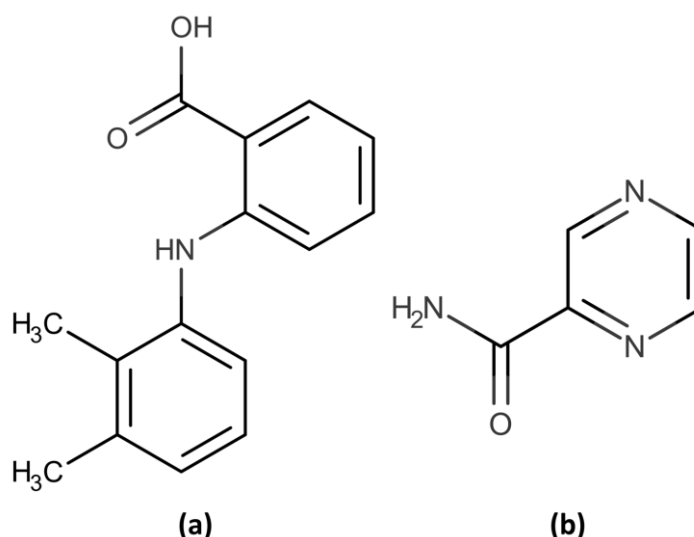


Figura IV.1 - Representação da estrutura química do (a) ácido mefenâmico ($241,29 \text{ g.mol}^{-1}$) ⁵ e (b) pirazinamida ($123,10 \text{ g.mol}^{-1}$) ⁷.

A PZA apresenta fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$, e dois grupos funcionais principais: o grupo amida e o grupo pirazina. Ela caracteriza-se como um pó cristalino branco com faixa de fusão entre $189,0$ e $191,0^\circ\text{C}$ e pK_a igual a $0,5$ referente ao grupo amida ⁹. A PZA possui quatro

formas polimórficas diferentes, denominadas α , β , γ e δ -pirazinamida. A forma α é mais estável e comercializável⁹⁻¹¹. Foram relatados cocristais da PZA com diversos compostos ácidos¹²⁻¹⁷.

Neste estudo, preparou-se um eutético fármaco-fármaco entre o ácido mefenâmico e a pirazinamida pelo método de evaporação do solvente. As estruturas químicas dos compostos de partida foram otimizadas e, posteriormente, obteve-se as energias dos orbitais de fronteira e dos índices de reatividade pela teoria do funcional da densidade (DFT). As caracterizações no estado sólido foram realizadas com as técnicas de difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

IV.2 MATERIAIS E MÉTODOS

IV.2.1 Preparação do eutético MFA-PZA (1:1)

Todos os reagentes e solvente apresentaram pureza igual ou superior a 98,0%. Para preparo do eutético utilizou-se o método da evaporação do solvente ($25,0 \pm 1,0$ °C). Para isso, pesaram-se 67,56 mg de MFA e 34,47 mg de PZA na razão molar 1:1 totalizando uma massa total de 102,03 mg. Essas massas foram solubilizadas em 25,0 mL de etanol (EtOH) e as soluções armazenadas em repouso durante 8 dias. Posteriormente, o material foi seco, recolhido e armazenado até caracterização. As metodologias utilizadas para investigação da estequiometria, verificação da ocorrência de polimorfismo (MFA_{REC} e PZA_{REC}) e preparo da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} foram descritas no item III.2.1 do capítulo III.

IV.2.2 Caracterização do estado sólido do eutético

IV.2.2.1 Difratometria de Raios X pelo método do pó (DRXP)

As análises de DRXP foram realizadas no LDRX com metodologia descrita no item 2.2.3.1 do capítulo II.

IV.2.2.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

As análises FT-IR foram realizadas no LEOF com metodologia descrita no item 2.2.2.3 do capítulo II.

IV.2.2.3 Análise térmica

IV.2.2.3.1 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas de acordo com o item II.2.3.4.1 do capítulo II, com as seguintes alterações: intervalo de temperatura de 30 a 300 °C com taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

IV.2.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas de acordo com o item II.2.3.4.2 do capítulo II, com as seguintes alterações: taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹ e utilização de cadinhos de alumínio selados para realização das análises.

IV.2.3 Modelagem molecular dos compostos de partida (MFA e PZA)

A metodologia utilizada para realização desses cálculos computacionais foi realizada de acordo com item III.2.3 com acréscimo do modelo de solvatação IEFPCM. As coordenadas cartesianas das estruturas químicas dos compostos de partida foram obtidas a partir das células unitárias XYANAC08⁶ e PYRZIN¹⁸.

IV.2.4 Ensaio de solubilidade aquosa

A solubilidade aquosa dos fármacos e das misturas foram determinadas com metodologia semelhante ao do item 3.2.5 do capítulo III. A concentração de equilíbrio do MFA, da PZA, desses fármacos na mistura física (MFA-PZA (1:1)_{PM}) e no eutético (MFA-PZA (1:1)) foram determinadas em tampão fosfato 0,2 mol.L⁻¹ (pH = 6,80) em temperatura constante durante 24h. O ensaio de solubilidade foi realizado utilizando método do tubo orbital (*shake-flask*). Para cada ensaio, adicionou-se o equivalente a 496,41 mg de MFA e 250,00 mg de PZA a 10,0 mL de tampão fosfato em tubo de ensaio com tampa¹⁹.

IV.2.4.1 Quantificação por UV-Vis

Foram construídas curvas analíticas para determinação do MFA e da PZA (ver Figura AIV.1 no Apêndice IV). A curva analítica do MFA foi preparada na faixa de concentrações de 0,64-3,84 µg.mL⁻¹ preparadas em solução tampão fosfato (pH = 7,40)²⁰. A curva analítica da PZA foi construída na faixa de concentrações de 4-20 µg.mL⁻¹ preparadas em MeOH²¹. Todos os pontos foram preparados e analisados em três repetições e os valores médios foram calculados para construção das curvas.

A partir das curvas analíticas, determinou-se a absorptividade molar do MFA e da PZA em ambos os comprimentos de onda. A concentração de MFA e PZA no eutético MFA-PZA (1:1) e na mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} foi determinada com a medida da absorbância das amostras nos comprimentos de onda por meio de um sistema de equações abaixo ²²:

$$\begin{cases} A_{269} = A_{[MFA]} \text{ em } 269 \text{ nm} + A_{[PZA]} \text{ em } 269 \text{ nm} \\ A_{284} = A_{[MFA]} \text{ em } 284 \text{ nm} + A_{[PZA]} \text{ em } 284 \text{ nm} \end{cases}$$

Onde: A_{284} é a absorbância a 284 nm; A_{269} é a absorbância a 269 nm; $[MFA]$ e $[PZA]$ são as concentrações molares dos fármacos.

IV.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.3.1 Dispersão sólida MFA-PZA (1:1)

A Figura IV.2 apresenta as imagens digitais dos compostos de partida (MFA_{REC} e PZA_{REC}) e das misturas binárias de MFA-PZA.

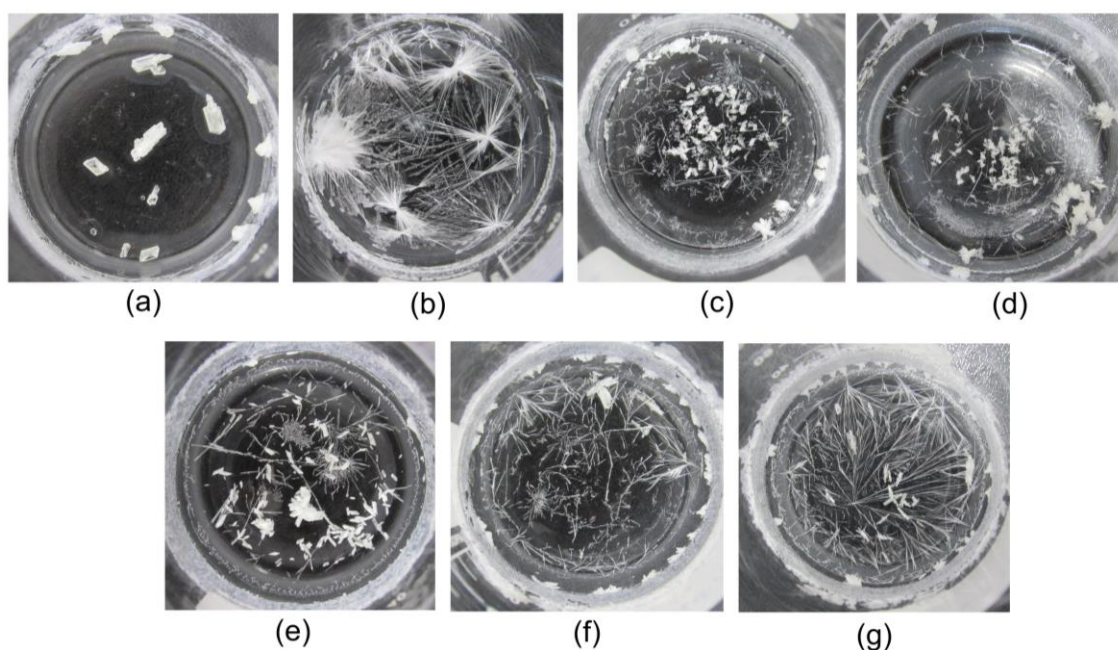


Figura IV.2 - Imagens digitais das amostras obtidas a partir da câmera digital marca *Canon* modelo *PowerShot SX520 HS*: (a) MFA_{REC}, (b) PZA_{REC}, (c) MFA-PZA (3:1), (d) MFA-PZA (2:1), (e) MFA-PZA (1:1), (f) MFA-PZA (1:2) e (g) MFA-PZA (3:1).

O MFA_{REC} apresenta cristais bem definidos na forma de paralelogramo (Figura IV.2(a)) e a PZA_{REC} apresenta cristais em forma de agulhas (Figura IV.2(b)). Nas misturas binárias MFA-PZA foram observadas formas similares aos dos compostos de partida (Figura IV.2(c-g)). A caracterização do material no estado sólido é necessária para evidenciar a formação de uma dispersão sólida. Para isso, os materiais foram caracterizados por difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

(FT-IR), análise térmica por termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

IV.3.2 Caracterização do eutético

IV.3.2.1 Difractometria de raios X pelo método do pó (DRXP)

A recristalização dos compostos de partida por evaporação do solvente não resultou em mudança polimórfica desses materiais. Os padrões de difração de raios X obtidos foram submetidos ao refinamento baseado no método de estruturas cristalinas utilizando o método de Rietveld como observado na Figura AIV.2. Foram obtidos parâmetros estatísticos aceitáveis para MFA_{NREC} ($R_{wp} = 12,8\%$, $R_p = 8,8\%$ e $S = 3,5$), MFA_{REC} ($R_{wp} = 13,3\%$, $R_p = 9,2\%$ e $S = 3,6$), PZA_{NREC} ($R_{wp} = 13,3\%$, $R_p = 8,7\%$ e $S = 3,1$) e PZA_{REC} ($R_{wp} = 15,4\%$, $R_p = 10,2\%$ e $S = 3,9$).

Os padrões de difração de raios X experimentais foram comparados com padrões de difração calculados encontrados na *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC). O MFA_{REC} apresentou-se em sua forma I com sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$, $Z = 4$, $a = 6,816(1) \text{ \AA}$, $b = 7,318(1) \text{ \AA}$, $c = 14,417(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 76,61(1)^\circ$, $\beta = 79,17(1)^\circ$, $\gamma = 65,63(1)^\circ$ e $V = 633,291 \text{ \AA}^3$ (código XYANAC08)⁶. A PZA_{REC} apresentou-se em sua forma α com sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/a$, $Z = 4$, $a = 23,072(5) \text{ \AA}$, $b = 6,727(1) \text{ \AA}$, $c = 3,725(1) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90,0^\circ$, $\beta = 101,0(1)^\circ$ e $V = 566,88 \text{ \AA}^3$ (código PYRZIN).

Os perfis de difração de raios X das proporções molares de MFA-PZA (ver Figura AIV.3) apresentaram novos picos cristalográficos quando comparados difratogramas dos seus compostos formadores (MFA_{REC} e PZA_{REC}). Estes perfis de difração são característicos de materiais cristalinos formados por misturas de fases contendo o MFA na forma I e a PZA na forma β , como confirmado pelo refinamento de estruturas pelo método de Rietveld (Figura IV.3). Assim, nas condições experimentais utilizadas, não há evidência de interações intermoleculares entre os compostos de partida e, além disso, a PZA apresentou polimorfismo na presença do MFA, pois ela passou da forma α para a forma β . Dessa forma, as alterações observadas nos difratogramas da Figura AIV.3 são indicadas por setas e asteriscos. As setas indicam os picos cristalográficos da forma β da PZA e os asteriscos indicam picos ausentes, em relação aos picos do MFA_{REC}, PZA_{REC} e da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF}.

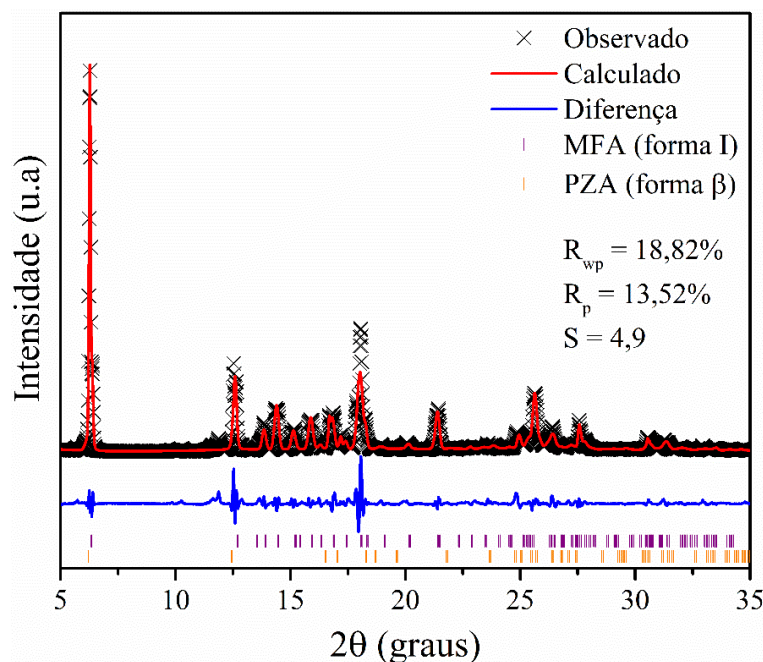


Figura IV.3 – Difratograma da mistura binária MFA-PZA (1:1) submetido a refinamento de estruturas pelo método de Rietveld.

Na Figura IV.4 são apresentados os difratogramas do MFA_{REC}, PZA_{REC}, da mistura binária MFA-PZA (1:1) e da sua mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF}. Nota-se que o perfil de difração da MFA-PZA (1:1)_{MF} equivaleu ao somatório dos picos cristalográficos dos compostos de partida recristalizados (MFA_{REC} e PZA_{REC}), como confirmado pelo refinamento da Figura AIV.4, indicando que não há evidência da ocorrência de interações intermoleculares entre estas substâncias pelo simples contato físico. Os valores estatísticos encontrados pelo refinamento para o MFA-PZA (1:1)_{MF} foram de $R_{wp} = 13,8\%$, $R_p = 8,6\%$ e $S = 3,5$, demonstrando que o refinamento foi bem ajustado.

O MFA_{REC} apresentou picos em $6,3^\circ$, $13,8^\circ$, $14,3^\circ$, $15,1^\circ$, $15,8^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,1^\circ$, $21,4^\circ$, $23,7^\circ$, $25,0^\circ$, $26,4^\circ$ e $27,8^\circ$ (2θ). A PZA_{REC} apresentou picos cristalográficos em $7,7^\circ$, $13,7^\circ$, $15,3^\circ$, $15,6^\circ$, $17,6^\circ$, $20,5^\circ$, $23,6^\circ$, $24,3^\circ$, $26,3^\circ$, $27,4^\circ$ e $29,1^\circ$ (2θ). No difratograma da mistura binária MFA-PZA (1:1) foram identificados novos picos em $11,9^\circ$, $12,5^\circ$, $12,6^\circ$, $14,4^\circ$, $16,2^\circ$, $16,9^\circ$, $17,2^\circ$, $18,0^\circ$ e $25,6^\circ$ (2θ) indicados pelas setas e ausência de picos em $7,7^\circ$, $19,1^\circ$ e $20,5^\circ$ (2θ) mostrados pelos asteriscos (Figura IV.4). Estas alterações são referentes ao citado polimorfismo da PZA na presença do MFA.

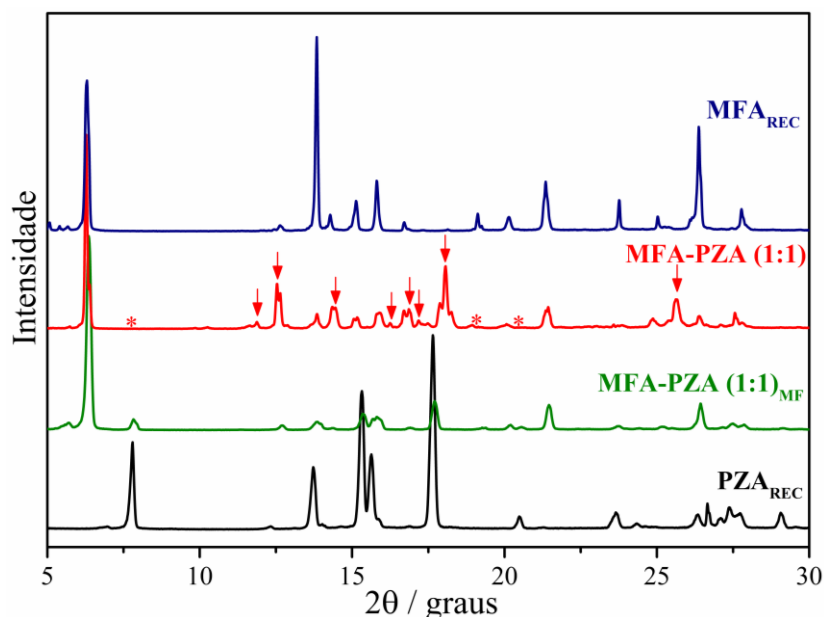


Figura IV.4 - Perfil de difração de raios X do MFA_{REC} , da mistura binária MFA-PZA (1:1), da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e da PZA_{REC} . Novos picos estão indicados pelas setas ($\downarrow$) e ausência de picos são indicados pelos asteriscos (*).

IV.3.2.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Na Figura IV.5 são apresentados os espectros FT-IR experimentais dos compostos de partida (MFA_{REC} e PZA_{REC}), da mistura binária MFA-PZA (1:1) e da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF}. As principais bandas vibracionais relatadas na literatura e observadas nos espectros desses compostos estão resumidas na Tabela IV.1. O espectro PZA_{REC} apresentou vibrações características da sua forma α (discutidas no item II.3.2.2 dessa tese).

O MFA_{REC} apresentou bandas vibracionais características da sua forma I²⁸. Foram observadas duas bandas atribuídas ao estiramento e dobramento do grupo amina em 3311 cm^{-1} e em 1577 cm^{-1} , respectivamente. As bandas em 1652 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} (assimétrico) e 1258 cm^{-1} (simétrico) são atribuídas as vibrações de estiramento do grupo carboxílico (-COOH). A partir das mudanças das bandas vibracionais dos compostos de partida, é possível verificar que o espectro do eutético apresenta alterações vibracionais decorrentes da alteração do polimorfo da PZA.

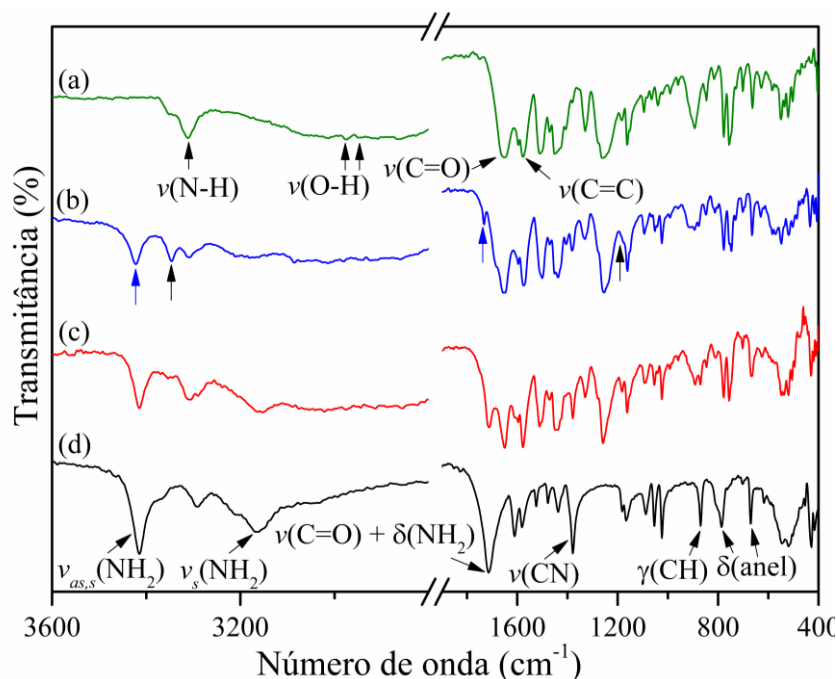


Figura IV.5 - Espectros FT-IR do (a) MFA_{REC}, da (b) mistura binária MFA-PZA (1:1), da (c) mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e da (d) PZA_{REC}.

Tabela IV.1 - Principais bandas vibracionais (cm⁻¹) da forma I do ácido mefenâmico ²⁸ e da forma α da pirazinamida

Tipos de vibração	MFA (forma I)	PZA (forma α)	Mistura física	Mistura binária
$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	-	3415	3415	3421
$\nu(\text{NH}), \nu_s(\text{NH}_2)$	3350 (sh)	3368 (sh)	3368	3345
$\nu(\text{NH})$	3311	-	3310	3310
$\nu_s(\text{NH}_2)$	-	3212 (sh), 3164	3214 (sh), 3164	3212 (sh), 3164
$\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{NH}_2)$	-	1713	1713	1733
$\nu(\text{C=O})$	1652	-	1650	1685 (sh), 1650
$\delta(\text{NH}_2)$	-	1611	1611	-
$\delta(\text{NH})$	1577	-	1577	1580-1577
$\nu(\text{anel})$	-	1580	1577	
	-	1524	1524 (sh)	-
	-	1478	1478	-
	-	1437	1437	1437
$\nu_{as}(\text{C-O})$	1452	-	1452	1452
$\nu(\text{C-N})$	-	1379	1379	1382
$\nu_s(\text{C-O})$	1258	-	1258	1258
$\rho(\text{NH}_2) + \nu(\text{C-N}) + \nu(\text{C-C}) + \delta(\text{CH})$	-	1182, 1165	1182, 1163	1178(sh), 1161
$\rho(\text{NH}_2)$	-	1088	1088	1088
$\delta(\text{anel})$	-	1054	1054	1051
$\delta(\text{anel})$	-	1024	1024	1024
$\gamma(\text{CH})$	-	870	870	877
$\delta(\text{anel}), \tau(\text{anel})$	-	810 (sh), 801 (sh), 787	810, 801 (sh)	810, 801 (sh)
$\delta(\text{anel})$	-	670	670	670
$\tau(\text{anel})$	-	617	617	618
$\delta(\text{anel}) + \rho(\text{NH}_2)$	-	546-519	548-519	548-519
$\delta(\text{anel})$	-	428	429	433

IV.3.2.3 Análise térmica

IV.3.2.3.1 Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA dos compostos de partida (MFA_{REC} e PZA_{REC}), da mistura binária MFA-PZA (1:1) e da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} podem ser observadas na Figura IV.5. Os parâmetros termodinâmicos observados nessas curvas estão resumidos nas Tabelas AIV.1 e AIV.2.

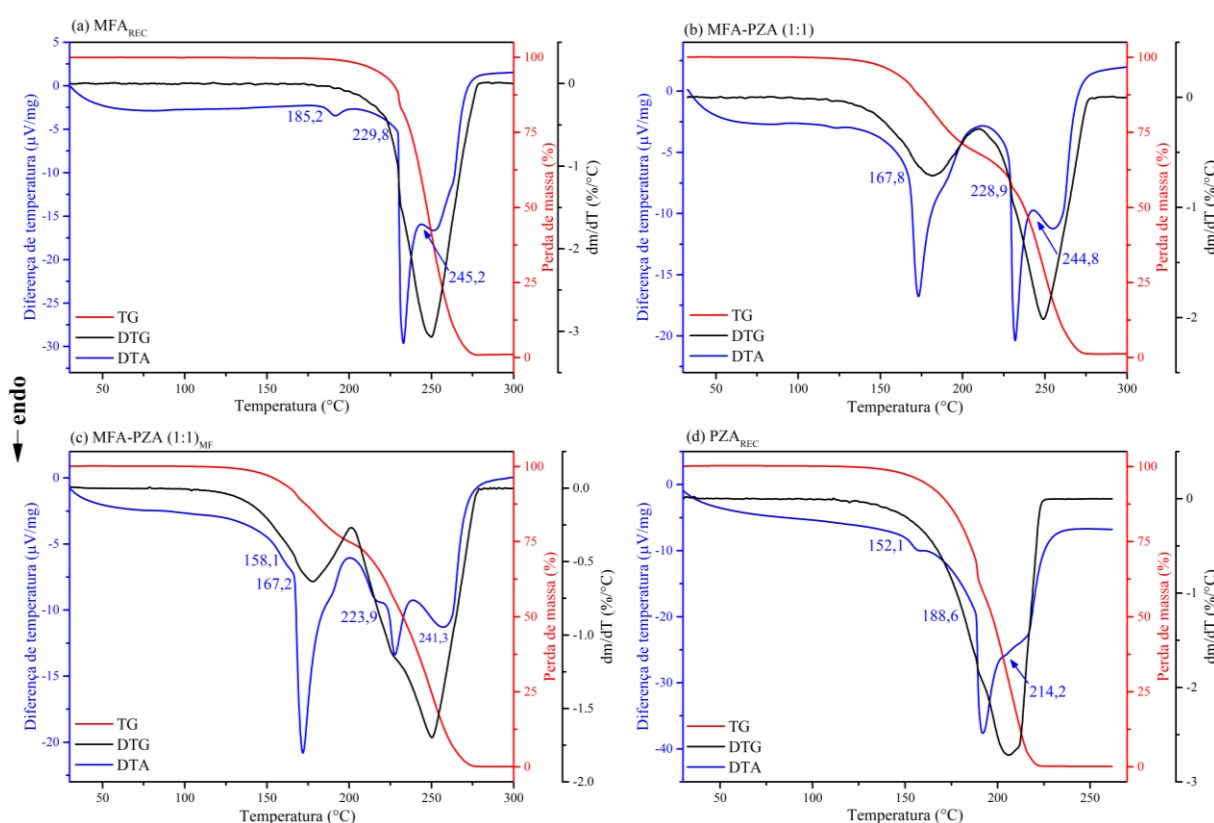


Figura IV.6 - Curvas de TG/DTG-DTA do (a) MFA_{REC}, do (b) eutético MFA-PZA (1:1), da (c) mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e da (d) PZA_{REC}.

O comportamento térmico do MFA_{REC} é apresentado na Figura IV.6(a). As curvas de TG/DTG mostraram uma única etapa de perda de massa correspondente à decomposição do material entre 210-278 °C com perda de 96,2% da massa total. A curva de DTA apresentou três eventos endotérmicos. O primeiro evento refere-se à transição de fase desse fármaco que ocorre em 185,2 °C (T_{onset}) transitando da forma I para forma II. O segundo evento é atribuído à fusão da forma II inicia em 229,8 °C (T_{onset}) sendo seguido do terceiro e último evento térmico, decorrente da perda de massa por decomposição em 245,2 °C (T_{onset})⁵.

O comportamento térmico da PZA_{REC} foi descrito no item 2.3.2.3 do capítulo II. As curvas de TG/DTG dessa amostra são apresentadas na Figura IV.6(d) que apresentam duas

etapas de perda de massa. A primeira etapa ocorre entre 151-188 °C ($\Delta m = 30,0\%$) atribuído à sublimação. A segunda etapa está atribuída à decomposição entre 189-224 °C ($\Delta m = 65,6\%$). A curva de DTA da PZA_{REC} apresentou três eventos térmicos endotérmicos. O primeiro evento está associado à transição de fase da forma α para forma γ em 152,1 °C (T_{onset}). O segundo evento corresponde à fusão iniciando em 188,6 °C (T_{onset}) e o terceiro evento está atribuído à decomposição do fármaco em 214,8 °C (T_{onset}).

A Figura IV.6(b) apresenta o comportamento térmico da mistura binária MFA-PZA (1:1). As curvas de TG/DTG deste material mostraram duas etapas de perda de massa. A primeira etapa corresponde à perda de 31,3% da massa total entre 133-210 °C e está relativo à sublimação de parte da PZA. Ressalta-se que a sublimação foi confirmada pelo teste de bancada no laboratório como mostrado no item III.3.2.3.1 do capítulo III. Posteriormente, a segunda etapa de perda de massa está atribuída à decomposição do material com perda de 66,4% da massa total entre 211-277 °C.

A curva de DTA da mistura binária MFA-PZA (1:1) apresentou três eventos endotérmicos (Figura IV.6(c)). O primeiro está relacionado à fusão da mistura a 167,5 °C (T_{onset}), correspondente à massa de PZA presente na dispersão sólida. Em seguida, após a sublimação/evaporação da PZA do eutético, observa-se o segundo evento térmico, atribuído à fusão do MFA a 228,9 °C (T_{onset}). Por fim, o terceiro evento endotérmico corresponde à decomposição do MFA, registrada a 244,9 °C (T_{onset}).

Na Figura IV.6(c) apresenta o comportamento térmico da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} evidenciando dois eventos térmicos nas curvas de TG/DTG. A primeira etapa de perda de massa pode ser atribuída a uma sublimação/evaporação da PZA no material correspondendo a 22,2% da massa total. A segunda etapa corresponde a uma perda de massa de 74,4% referente a um evento de decomposição térmica dos compostos de partida. A curva de DTA desta mistura física apresentou quatro eventos térmicos (ver Figura IV.5(c)). O primeiro evento é característico da transição de fase sólido-sólido da PZA em 158,1 °C (T_{onset}). O segundo evento iniciou em 167,2 °C, correspondendo à fusão do material eutético presente na mistura física, pois o simples contato físico resultou na formação deste material, porém com o excesso do MFA. Este excesso foi confirmado devido à fusão do MFA em 223,9 °C (T_{onset}). O quarto evento correspondeu à decomposição do material em 241,4 °C (T_{onset}). Portanto, como mostrado nos resultados de DRXP e de FT-IR, não há evidência da ocorrência de interações intermoleculares entre os compostos de partida pelo contato físico.

IV.3.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC dos compostos de partida (MFA_{REC} e PZA_{REC}) e das misturas binárias nas proporções molares de MFA-PZA investigadas estão apresentadas na Figura IV.7(a). A Figura IV.7(b) mostra os eventos térmicos de transição de fase do MFA_{REC} presente nas proporções molares 3:1 e 2:1 com ampliação em 25 vezes para facilitar a sua visualização. A Tabela AIV.3 resume os principais parâmetros termodinâmicos observados nestas curvas.

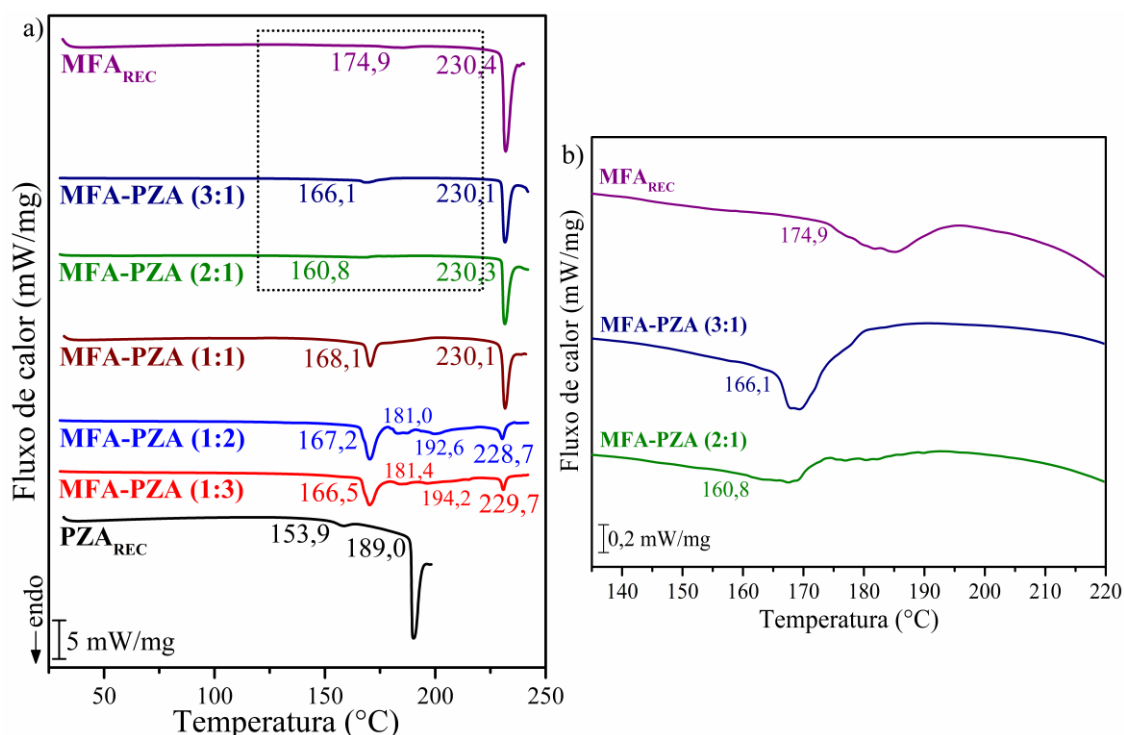


Figura IV.7 - (a) Curvas de DSC do MFA_{REC} , da PZA_{REC} e das proporções molares investigadas do sistema MFA-PZA (1:1) e (b) zoom nos eventos térmicos de transição de fase do MFA_{REC} e desse fármaco presente nas proporções molares 3:1 e 2:1.

A curva de DSC do MFA_{REC} apresentou dois eventos endotérmicos. O primeiro evento corresponde à transição de fase da forma I para forma II em 174,9 °C (T_{onset}) e o segundo evento é referente à fusão em 230,5 °C (T_{onset})⁵. A curva DSC da PZA_{REC} também apresentou dois eventos endotérmicos. O primeiro evento refere-se à transição de fase da forma α para forma γ em 153,9 °C (T_{onset}) e o segundo evento é referente à fusão deste composto em 189,0 °C (T_{onset}).

A curva de DSC da mistura eutética MFA-PZA (1:1) apresentou dois eventos térmicos. O primeiro referente à fusão deste material em 168,1 °C (T_{onset}). Esta fusão ocorreu em temperatura inferior às temperaturas de fusão dos compostos de partida, confirmando a ocorrência da interação física entre estes compostos, resultando na formação de uma dispersão sólida fármaco-fármaco do tipo eutético. O segundo evento refere-se à fusão do MFA em 230,1 °C (T_{onset}). As curvas DSC das demais misturas binárias de MFA-PZA investigadas também

apresentaram os eventos endotérmicos referentes à fusão do material eutético obtido no MFA-PZA (1:1). Entretanto, nestas curvas observou-se a presença do excesso de pelo menos um dos compostos de partida. Logo, a razão molar de 1:1 (MFA:PZA) equivale à proporção estequiométrica para a obtenção do eutético.

A curva de DSC da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} apresentou quatro eventos endotérmicos. O primeiro evento pode ser atribuído à transição de fase da PZA em 157,2 °C (T_{onset}). O segundo evento foi observado em 167,2 °C (T_{onset}) e é referente à fusão do eutético presente na mistura física, pois, como mostrado na curva DTA desta amostra, o simples contato físico resultou na formação deste material, porém com excesso do MFA. A terceira endoterma ocorreu devido à decomposição térmica da PZA em 197,6 °C (T_{onset}). O quarto evento foi atribuído à fusão do MFA em 230,7 °C (T_{onset}).

IV.3.3 Modelagem molecular via DFT

A Figura IV.8 mostra as geometrias otimizadas com seus momentos de dipolo para cada composto estudado (MFA e PZA). O vetor do momento dipolar está direcionado para a região com maior densidade eletrônica, e as estruturas otimizadas da MFA e da PZA apresentaram valores de momento de dipolo de 1,56 D e 5,43 D em etanol, respectivamente. Em fase gás, o MFA e PZA apresentaram momento dipolar de 1,16 D e 4,19 D, respectivamente.

A partir das regiões dos mapas de potencial eletrostático (MPEs) pode-se sugerir grupos funcionais do MFA e da PZA que podem participar na formação de interações intermoleculares como ligação de hidrogênio. A Figura IV.9 apresenta os MPEs com valores de energia de superfície em elétron-volt (eV) destacados para as moléculas do MFA e da PZA estudadas em fase gás e no solvente etanol.

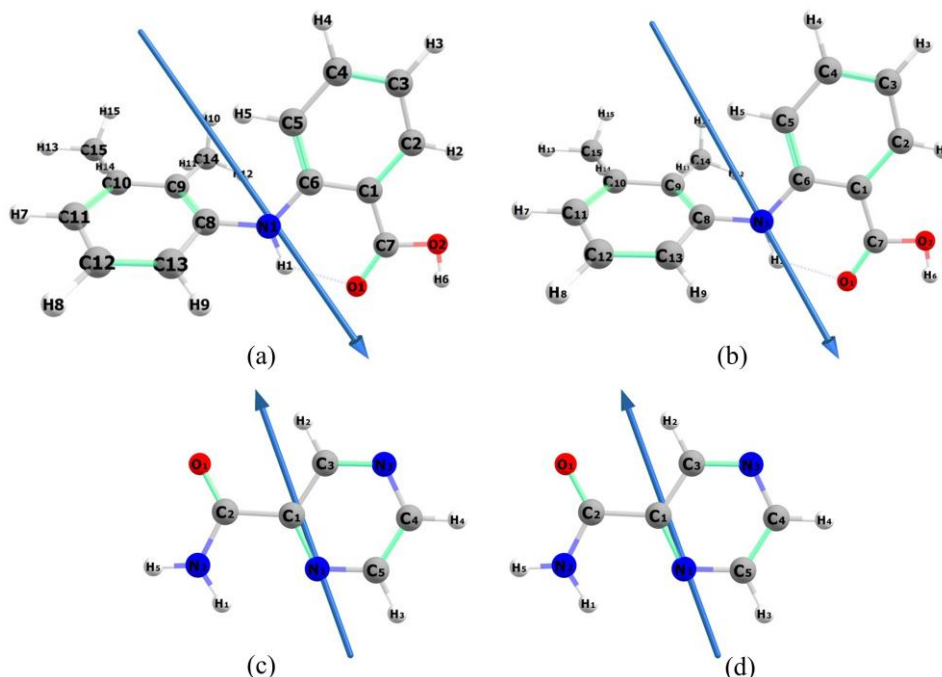


Figura IV.8 - Geometria otimizada com vetor de momento de dipolo utilizando o método ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-311++(d,p): (a) ácido mefenâmico (fase gás), (b) ácido mefenâmico (fase solvatada), (c) pirazinamida (fase gás) e (d) pirazinamida (fase solvatada).

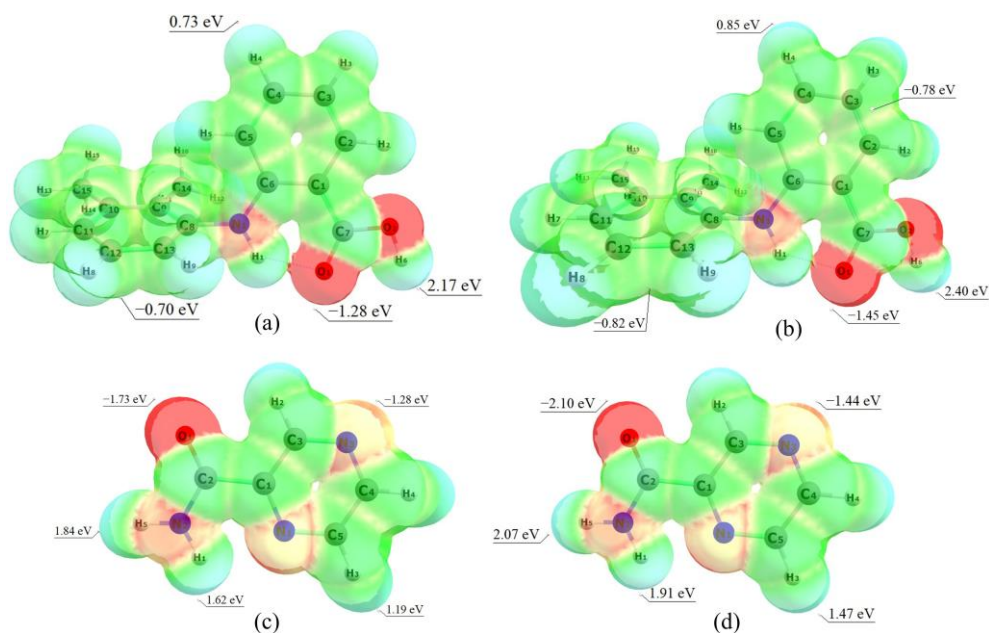


Figura IV.9 - Mapas de potenciais eletrostáticos com suas respectivas energias: (a) ácido mefenâmico em fase gás (MFAvac), (b) ácido mefenâmico em fase solvatada (MFAet), (c) pirazinamida em fase gás (PZAvac) e (d) pirazinamida em fase solvatada (PZAet).

O MPE do MFA (Figura IV.9(a-b)) mostra que as regiões nucleofílicas encontram-se em torno dos oxigênios do grupo carboxílico (O1 e O2) e regiões eletrofílicas em torno dos átomos de hidrogênio presente na molécula. Nota-se no MPE da PZA apresentada na Figura IV.9(c-d), que esse fármaco possui regiões eletrofílicas em torno dos hidrogênios ligados ao N2 da amida e as regiões nucleofílicas estão em torno dos N1 e N3 do anel pirazina e do O1 do

grupo amida. As Figuras IV.10 e IV.11 apresentam os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO dos compostos de partida calculados a partir das geometrias otimizadas em vácuo e em etanol, assim como suas respectivas energias do gap (HLG).

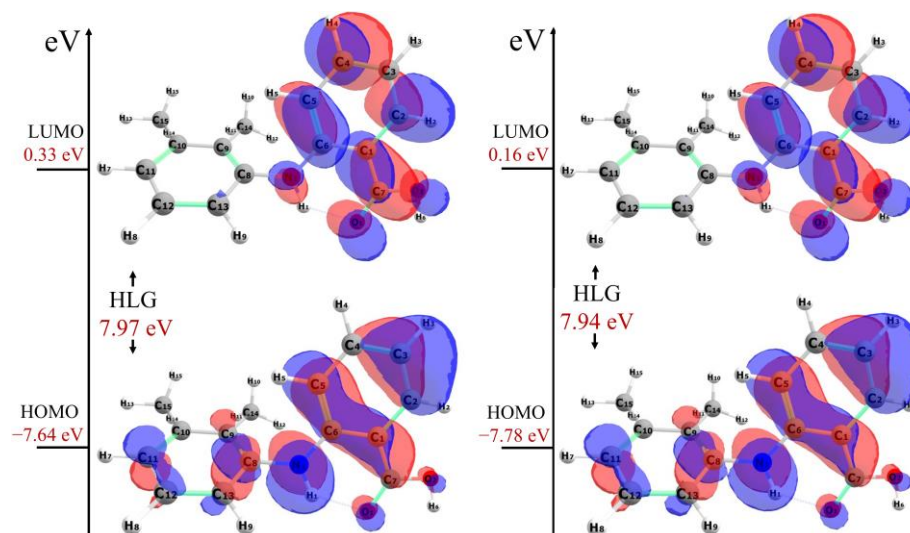


Figura IV.10 - Representação dos HOMO, LUMO e do HLG do ácido mefenâmico: fase gás (**esquerda**) e fase solvatada (**direita**) utilizando funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-311G++(d,p).

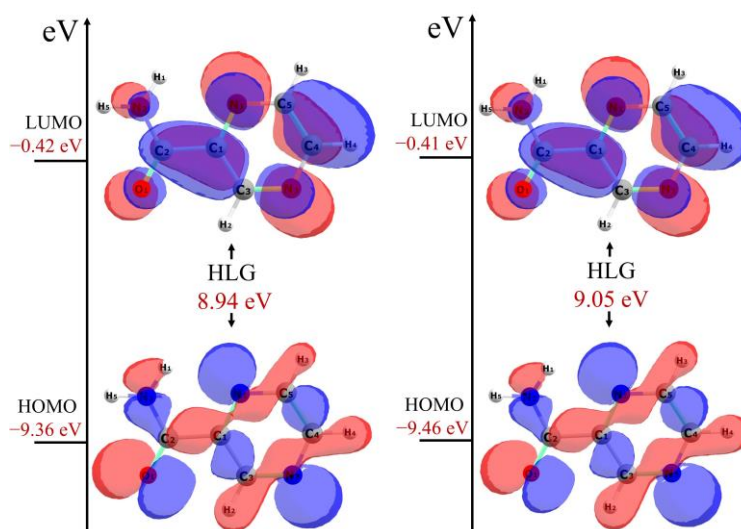


Figura IV.11 - Representação dos HOMO, LUMO e do HLG da pirazinamida: fase gás (**esquerda**) e fase solvatada (**direita**) utilizando funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-311G++(d,p).

Tabela IV.2 - Propriedades eletrônicas dos índices de reatividade e energia da MFA e PZA em fase gás e em etanol

Composto	Md	IE	EA	HLG	η	σ	χ	μ	ω
MFAvac	1,16	7,64	-0,33	7,97	3,98	0,12	3,65	-3,65	1,67
MFAet	1,56	7,78	-0,16	7,94	3,97	0,12	3,81	-3,81	1,83
PZAvac	4,19	9,36	0,42	8,94	4,47	0,11	4,89	-4,89	1,09
PZAet	5,43	9,46	0,41	9,05	4,52	0,11	4,93	-4,93	1,09

Md = momento dipolar (Deybe); HOMO = orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = orbital molecular desocupado de mais baixa energia; HLG = (LUMO – HOMO); η = dureza; σ = maciez; χ = índice de eletronegatividade; μ = potencial químico; ω = índice de eletrofilicidade; valores em eV.

Analisando os valores do gap, η e σ , no MFA pode ocorrer uma transição eletrônica com menos energia que a PZA (molécula estável e dura em relação ao MFA). O valor de χ indica que o MFA tem um maior potencial para atrair e reter elétrons de um sistema vizinho. Os valores de ω indicam que o MFA age como um eletrófilo e a PZA age como um nucleófilo. Com bases nos dados obtidos, pode-se sugerir que ocorra a formação de dois heterodímeros moleculares entre os compostos de partida na razão molar de 1:1 (ácido-pirazina e ácido-amida). Entretanto, nas condições experimentais utilizadas neste estudo, não há evidência da ocorrência de interações moleculares e a formação destes heterodímeros.

IV.3.4 Solubilidade aquosa

Os dados de solubilidade dos fármacos (MFA e PZA) presentes nas amostras bases livres cristalinas (MFA_{BLC} e PZA_{BLC}), na mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e no eutético MFA-PZA (1:1) em tampão fosfato (pH = 6,80) são apresentados na Tabela IV.3.

Tabela IV.3 - Estudo da solubilidade aquosa do MFA, da PZA, do MFA e PZA presente na mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e do MFA e PZA presente no eutético MFA-PZA (1:1)

Amostra	Solubilidade do MFA ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) ^a	CV (%) ^b	Solubilidade da PZA (mg.mL^{-1}) ^a	CV (%) ^b
MFA _{BLC}	30,2 $\pm$ 0,2	0,8	-	-
PZA _{BLC}	-	-	22,6 $\pm$ 0,2	1,1
MFA-PZA (1:1) _{MF}	104,1 $\pm$ 2,6	2,5	46,7 $\pm$ 1,6	3,7
MFA-PZA (1:1)	1478,4 $\pm$ 1,3	5,0	42,0 $\pm$ 1,9	4,3

^a Todos os valores são médias (n = 3) $\pm$ DP, desvio padrão (DP); ^b Coeficiente de variação percentual (%).

A solubilidade aquosa do MFA_{BLC} e da PZA_{BLC} foi de 30,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 22,6 mg.mL^{-1} , respectivamente. Luo e Sun (2013) determinaram a solubilidade aquosa da PZA em tampão fosfato (pH = 6,80) sendo de 22 mg.mL^{-1} ¹⁶. Na mistura física de MFA-PZA (1:1)_{MF} observou-se o incremento 3,45 e 2,07 vezes, respectivamente, na solubilidade do MFA e da PZA, confirmando que o simples contato físico resultou na formação do eutético e na melhoria da hidrossolubilidade destes fármacos. Na mistura eutética MFA-PZA (1:1) a solubilidade do MFA e da PZA aumentou 49,0 e 1,9 vezes em relação à solubilidade do MFA_{BLC} e da PZA_{BLC}, respectivamente. Os valores de pH do meio (tampão fosfato) mantiveram-se em torno de 6,80 durante a realização dos ensaios de solubilidade.

IV.4 CONCLUSÃO

O presente capítulo demonstrou a viabilidade da formação de uma mistura eutética entre ácido mefenâmico (MFA) e a pirazinamida (PZA) na razão molar de 1:1 pela técnica de

evaporação do solvente (ES). Os resultados de DRXP, com auxílio do refinamento Rietveld, e de FT-IR confirmaram a ocorrência do polimorfismo da PZA, em meio etanólico e na presença do MFA, não havendo evidências de interações intermoleculares entre estes compostos. As curvas de TG/DTG mostraram que este novo material permaneceu com massa constante até 133 °C. Posteriormente, observou-se o início da sublimação da PZA presente na mistura eutética. As curvas de DTA e DSC mostraram que a dispersão sólida apresentou temperatura de fusão inferior às temperaturas de fusão dos compostos de partida.

O ensaio de solubilidade em meio aquoso demonstrou um aumento na solubilidade do MFA (30,2 µg/mL para 1478,4 µg/mL), o que representa um incremento de 49,0 vezes neste parâmetro. A PZA também apresentou melhoria, embora em menor magnitude, de cerca de 1,9 vezes (22,6 mg/mL para 42,0 mg/mL). Esses resultados são relevantes, considerando que a baixa solubilidade é um dos principais limitantes para a eficácia clínica do MFA. Portanto, o eutético MFA-PZA (1:1) obtido representa uma inovação significativa, com potencial aplicação na indústria farmacêutica, sobretudo em formulações que visem otimizar a biodisponibilidade e eficácia terapêutica de medicamentos voltados ao controle da dor, inflamação e ao tratamento da tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. XIAO, Y.; JIN, T.; GENG, X.; ZHU, X. Azilsartan-nicotinamide cocrystal: Preparation, characterization and in vitro / vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 176, p. 106241, 2022. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106241
2. SALEM, A.; KHANFAR, E.; NAGY, S.; SZÉCHENYI, A. Cocrystals of tuberculosis antibiotics: Challenges and missed opportunities. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 623, p. 121924, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121924
3. FITRIANI, L.; FIRDAUS, W. A.; SIDADANG, W.; ROSAINI, H.; PUTRA, O. D.; OYAMA, H.; UEKUSA, H.; ZAINI, E. Improved Solubility and Dissolution Rate of Ketoprofen by the Formation of Multicomponent Crystals with Tromethamine. *Crystals*, v. 12, n. 2, p. 275, 2022. DOI: 10.3390/cryst12020275
4. TRAN, P.; PYO, Y.-C.; KIM, D.-H.; LEE, S.-E.; KIM, J.-K.; PARK, J.-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 3, p. 132, 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132
5. SEETHALEKSHMI, S.; GURU ROW, T. N. Conformational Polymorphism in a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug, Mefenamic Acid. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 8, p. 4283-4289, 2012. DOI: 10.1021/cg300812v
6. ABBAS, N.; OSWALD, I. D. H.; PULHAM, C. R. Accessing Mefenamic Acid Form II through High-Pressure Recrystallisation. *Pharmaceutics*, v. 9, n. 2, p. 16, 2017. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020016
7. AMIDON, G. L.; KACHRIMANIS, K. 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. DOI: 10.1023/A:1016212804288
8. CIMOLAI, N. The potential and promise of mefenamic acid. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 6, n. 3, p. 289-305, 2013. DOI: 10.1586/ecp.13.15
9. BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDTS, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: pyrazinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3709-20, 2008. DOI: 10.1002/jps.21250
10. LI, K.; GBABODE, G.; BARRIO, M.; TAMARIT, J.-L.; VERGÉ-DEPRÉ, M.; ROBERT, B.; RIETVELD, I. B. The phase relationship between the pyrazinamide polymorphs alpha and gamma. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 580, p. 119230, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119230
11. CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ÉVORA, A. O. L.; FEITEIRA, J. C.; SILVA, M. R.; BEJA, A. M.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. A New Insight into Pyrazinamide Polymorphic Forms and their Thermodynamic Relationships. *Crystal Growth & Design*, v. 10, n. 1, p. 274-282, 2009. DOI: 10.1021/cg900890n

12. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; MARY, Y. S.; PANICKER, C. Y.; THOMAS, R. Cocrystals of pyrazinamide with p-toluenesulfonic and ferulic acids: DFT investigations and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, v. 1175, p. 916-926, 2019. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.08.055
13. THORAT, S. H.; SAHU, S. K.; GONNADE, R. G. Crystal structures of the pyrazinamide–p-aminobenzoic acid (1/1) cocrystal and the transamidation reaction product 4-(pyrazine-2-carboxamido) benzoic acid in the molten state. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, v. 71, n. 11, p. 1010-1016, 2015. DOI: 10.1107/S2053229615019828
14. SARMAH, K. K.; RAJBONGSHI, T.; BHOWMICK, S.; THAKURIA, R. First-line antituberculosis drug, pyrazinamide, its pharmaceutically relevant cocrystals and a salt. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, v. 73, n. 5, p. 1007-1016, 2017. DOI: 10.1107/S2052520617011477
15. AL-OTAIBI, J. S.; MARY, Y. S.; ARMAKOVIĆ, S.; THOMAS, R. Hybrid and bioactive cocrystals of pyrazinamide with hydroxybenzoic acids: detailed study of structure, spectroscopic characteristics, other potential applications and noncovalent interactions using SAPT. *Journal of Molecular Structure*, v. 1202, p. 127316, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127316
16. LUO, Y.-H.; SUN, B.-W. Pharmaceutical co-crystals of pyrazinecarboxamide (PZA) with various carboxylic acids: crystallography, hirshfeld surfaces, and dissolution study. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 5, p. 2098-2106, 2013. DOI: 10.1021/cg400167w
17. ÉVORA, A. O.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ROSADO, M. T. S.; RAMOS SILVA, M.; MATOS BEJA, A.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. Pyrazinamide-diflunisal: a new dual-drug co-crystal. *Crystal Growth & Design*, v. 11, n. 11, p. 4780-4788, 2011. DOI: 10.1021/cg200288b
18. TAKAKI, Y.; SASADA, Y.; WATANABE, T. The crystal structure of [α]-pyrazinamide. *Acta Crystallographica*, v. 13, n. 9, p. 693-702, 1960. DOI: 10.1107/S0365110X60001680
19. PATIL, P. H. et al. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, p. 571-578, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000300019>
20. SOLANKI, G. G.; LALIT, L.; TANDEL, F. B. Simultaneous Estimation of Mefenamic Acid and Tizanidine in Tablet Dosage Form by Dual Wavelength Method. *Inventi Impact: Pharm Analysis & Quality Assurance*, v. 2, p. 39-42, 2017.
21. KHAWAS, S.; PARUI, S.; DEY, S.; MANDAL, S.; SARKAR, S. Simultaneous Spectrophotometric Estimation of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in their Pharmaceutical Dosage Form. *Asian Journal of Research in Chemistry*, v. 13, p. 117, 2020.
22. PINHO, L. A. G.; SÁ-BARRETO, L. C. L.; INFANTE, C. M. C.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Simultaneous determination of benzimidazole and itraconazole using spectrophotometry applied to the analysis of mixture: A tool for quality control in the

- development of formulations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 159, p. 48-52, 2016. DOI: 10.1016/j.saa.2016.01.040
23. WOŹNIAK, K.; PEDIREDDI, V. R.; HOSER, A. A.; KAMIŃSKI, R.; JARZEMBSKA, K. N.; VARUGHESE, S.; MALINSKA, M.; STACHOWICZ, M. Structural and Energetic Analysis of Molecular Assemblies in a Series of Nicotinamide and Pyrazinamide Cocrystals with Dihydroxybenzoic Acids. *Crystal Growth & Design*, v. 17, n. 3, p. 4918-4931, 2017. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00868
 24. ZHANG, Z.; WANG, Q.; XUE, J.; DU, Y.; LIU, J.; HONG, Z. Vibrational spectroscopic investigation into novel ternary eutectic formed between pyrazinamide, fumaric acid, and isoniazid. *American Chemical Society Omega*, v. 5, n. 28, p. 17266-17274, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c01486
 25. YU, X.-Z.; WANG, L.-Y.; LIU, F.; LI, Y.-T.; WU, Z.-Y.; YAN, C.-W. Sustained-release dual-drug ternary salt cocrystal of piperazine ferulate with pyrazinamide: Synthesis, structure, and Hirshfeld surface analysis. *Crystal Growth & Design*, v. 20, n. 3, p. 2064-2073, 2020. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b01710
 26. NGILIRABANGA, J. B.; AUCAMP, M.; PIRES ROSA, P.; SAMSODIEN, H. Mechanochemical synthesis and physicochemical characterization of isoniazid and pyrazinamide co-crystals with glutaric acid. *Frontiers in Chemistry*, v. 8, p. 595908, 2020. DOI: 10.3389/fchem.2020.595908
 27. BECKER, C. DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Pyrazinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3709-3720, 2008. DOI: 10.1002/jps.21250
 28. BHATTACHARYA, B.; DAS, S.; LAL, G.; SONI, S. R.; GHOSH, A.; REDDY, C. M.; GHOSH, S. Screening, crystal structures and solubility studies of a series of multidrug salt hydrates and cocrystals of fenamic acids with trimethoprim and sulfamethazine. *Journal of Molecular Structure*, v. 1199, p. 127028, 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127028
 29. WANG, R.; YUAN, P.; YANG, D.; ZHANG, B.; ZHANG, L.; LU, Y.; DU, G. Structural features and interactions of new sulfamethazine salt and cocrystal. *Journal of Molecular Structure*, v. 1229, p. 129596, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129596
 30. P. GEORGE, C.; THORAT, S. H.; SHALIGRAM, P. S.; SURESHA, P. R.; GONNADE, R. G. Drug–drug cocrystals of anticancer drugs erlotinib–furosemide and gefitinib–mefenamic acid for alternative multi-drug treatment. *Crystal Engineering Communications*, v. 22, n. 37, p. 6137-6151, 2020. DOI: 10.1039/D0CE00353K
 31. MUDALIP, S. K. A.; ADAM, F.; BAKAR, M. R. A. Evaluation of the intermolecular interactions and polymorphism of mefenamic acid crystals in N, N-dimethyl formamide solution: A molecular dynamics simulation and experimental study. *Comptes Rendus Chimie*, v. 22, n. 11-12, p. 771-778, 2019. DOI: 10.1016/j.crci.2019.08.005

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho realizou-se a investigação da obtenção de dispersões sólidas de fármacos antibacterianos utilizando duas metodologias: (I) evaporação do solvente (ES) e (II) moagem líquida assistida (LAG). Dessa forma, neste trabalho foram preparados as seguintes misturas eutéticas entre: ácido acetilsalicílico e pirazinamida (AAS-PZA (2:1)); pirazinamida e cloridrato de etambutol (PZA-ETH (1:1)) e ácido mefenâmico e pirazinamida (MFA-PZA (1:1)).

O eutético entre AAS e PZA foi obtido pela moagem líquida-assistida (LAG) com 6 gotas de solvente. Esta dispersão sólida foi caracterizada por DSC, TG-DTA, DRXP, FT-IR e espectroscopia Raman. Além de ser realizado o estudo de solubilidade aquosa e perfil de dissolução *in vitro*. A caracterização por DSC possibilitou confirmar a estequiometria de formação do eutético entre AAS e PZA. Os resultados das demais caracterizações foram típicos para misturas eutéticas. O AAS na dispersão sólida apresentou uma liberação acumulada melhorada em comparação com o AAS base livre.

Foram obtidos dois eutéticos fármaco-fármaco utilizando o método de evaporação do solvente: PZA-ETH (1:1) e MFA-PZA (1:1), respectivamente. Estas dispersões sólidas foram caracterizadas por DRXP, FT-IR, TG-DTA e DSC. Além disso, foram realizadas as otimizações de geometrias via DFT dos compostos de partida. Estas análises espectroscópicas e térmicas confirmaram a obtenção dessas dispersões sólidas. Além disso, o MFA presente no eutético MFA-PZA (1:1) apresentou um incremento de solubilidade aquosa de 48,95 vezes em comparação com o MFA base livre cristalina. Assim, as novas dispersões sólidas obtidas neste trabalho apresentam-se promissoras para a produção de medicamentos mais seguros e eficazes.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Sugere-se como perspectivas futuras, a realização dos seguintes estudos:

- Realizar o estudo de solubilidade aquosa do eutético PZA-ETH (1:1);
- Estudo do perfil de dissolução para as dispersões sólidas: mistura eutética PZA-ETH (1:1) e da mistura eutética MFA-PZA (1:1).

APÊNDICE I

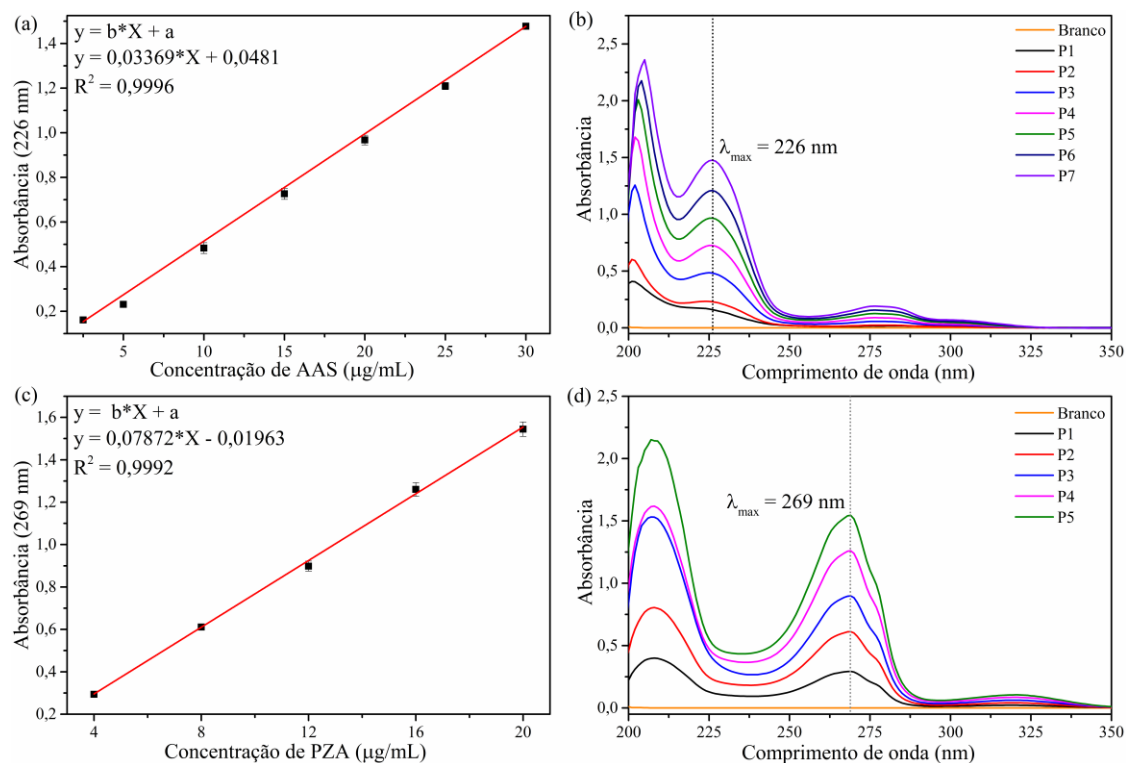


Figura AII.1 – (a) Curva analítica para determinação de AAS em etanol; (b) espectros médios ($n = 3$) dos pontos da curva analítica do AAS; (c) Curva analítica para determinação de PZA em metanol; (d) espectros médios ($n = 3$) dos pontos da curva analítica do PZA.

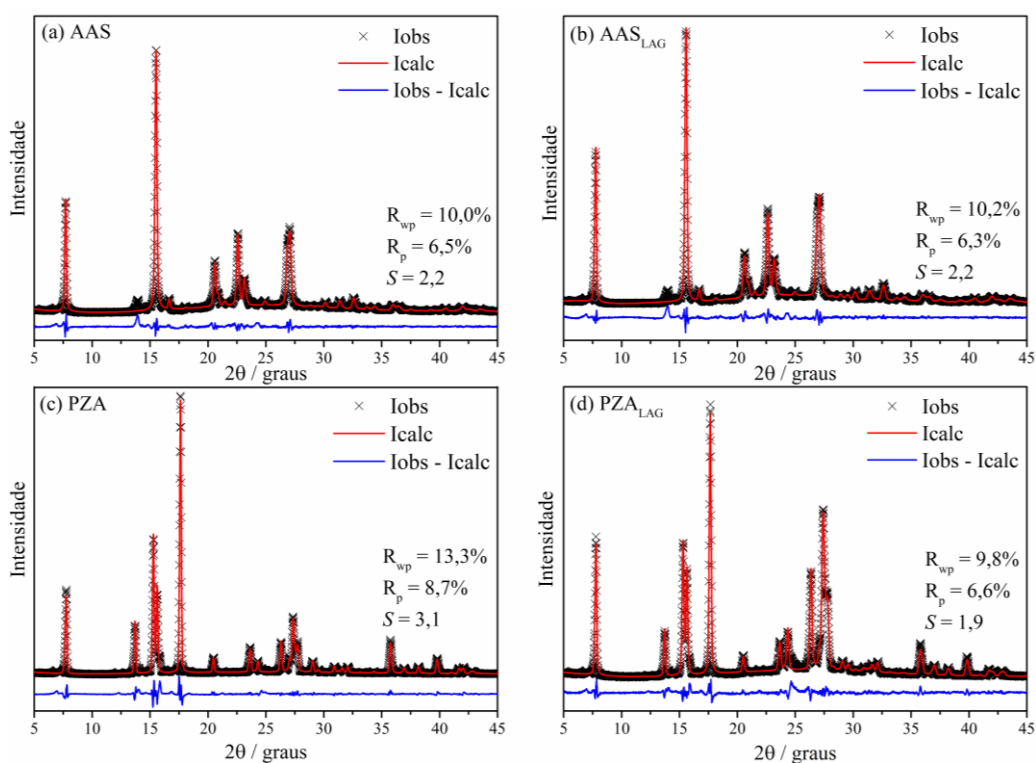


Figura AII.2 - Refinamento Rietveld dos difratogramas das amostras: (a) ácido acetilsalicílico (AAS), (b) ácido acetilsalicílico triturado (AAS_{LAG}), (c) pirazinamida e (d) pirazinamida triturada (PZA_{LAG}).

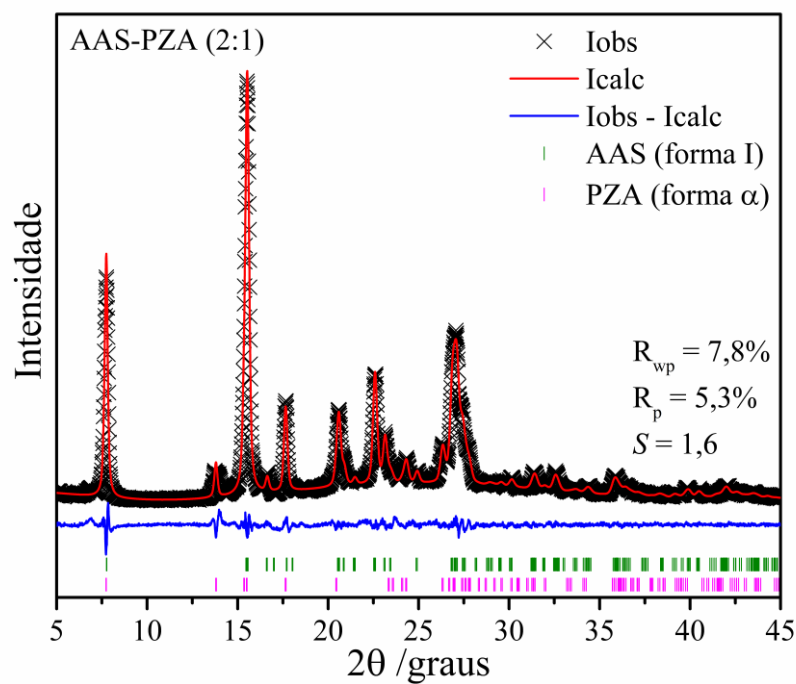


Figura AII.3 - Refinamento Rietveld do difratograma do eutético AAS-PZA (2:1) obtido pelo método de moagem líquido assistida.

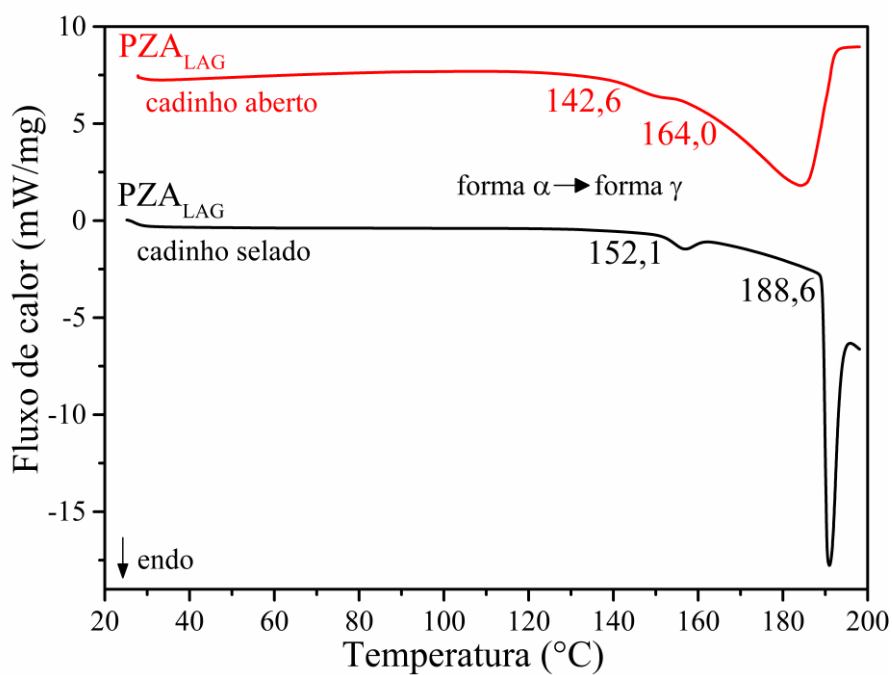


Figura AII.4 - Curvas DSC da PZA_{LAG} com cadinho aberto (vermelho) e selado (preto) comparando as diferenças nas endotermas decorrente da sublimação da PZA_{LAG} .

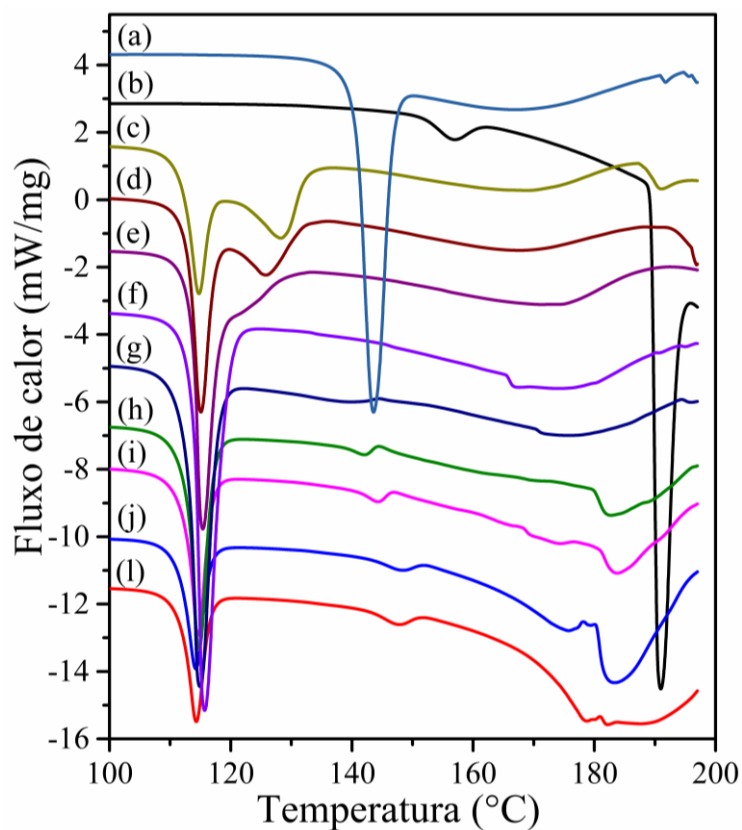


Figura AII.5 - Curvas de DSC dos compostos de partida e das proporções molares investigadas no sistema AAS-PZA: (a) AAS_{LAG}, (b) PZA_{LAG}, (c) AAS-PZA (5:1), (d) AAS-PZA (4:1), (e) AAS-PZA (3:1), (f) AAS-PZA (2:1), (g) AAS-PZA (1:1), (h) AAS-PZA (1:2), (i) AAS-PZA (1:3), (j) AAS-PZA (1:4) e (l) AAS-PZA (1:5).

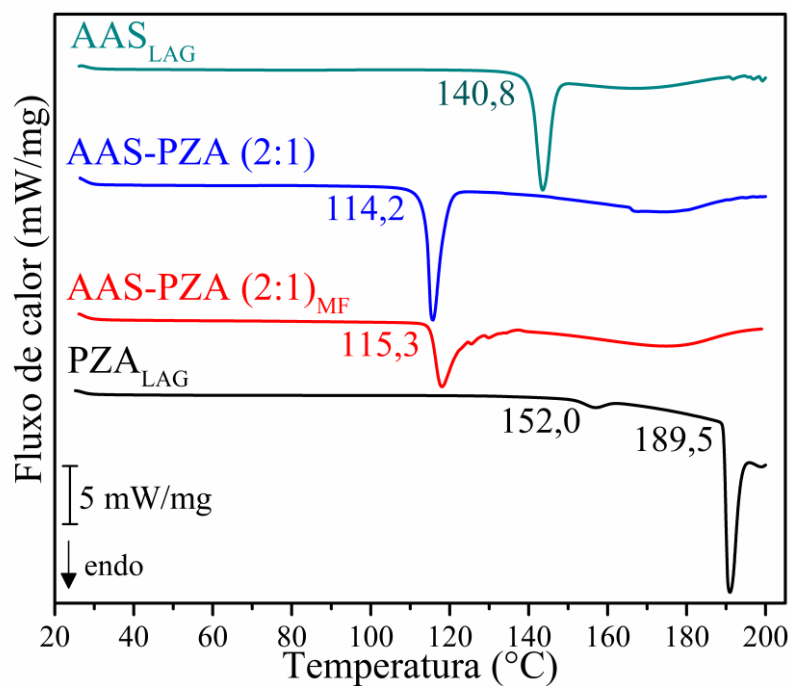


Figura AII.6 - Curvas de DSC dos compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}) e do eutético AAS-PZA (2:1) com sua respectiva mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF}.

Tabela AII.1 - Comparação dos parâmetros de rede observados para as amostras PZA e AAS com os relatados na literatura

Parâmetro de rede	Experimental		Literatura	Experimental		Literatura
	PZA	PZA _{LAG}	PYZIN ³⁴	AAS	AAS _{LAG}	ACSALA29 ³³
a (Å)	23,0645(9)	23,0502(9)	23,072(2)	11,454(6)	11,442(7)	11,227(3)
b (Å)	6,7213(2)	6,7184(2)	6,727(1)	6,592(4)	6,581(4)	6,546(2)
c (Å)	3,7243(2)	3,7195(1)	3,725(1)	11,443(5)	11,434(5)	11,265(2)
α (°)	90,000	90,000	90,00	90,00	90,00	90,00
β (°)	101,178(6)	101,173(4)	101,0(4)	95,76(7)	95,78(7)	95,78(3)
γ (°)	90,000	90,000	90,000	90,00	90,00	90,00
V (Å ³)	566,41(4)	565,11(3)	567,5	859,81(8)	856,75(9)	823,67(8)

Tabela AII.2 - Principais frequências vibracionais observadas nos espectros FT-IR da PZA_{LAG} e do AAS_{LAG}

PZA (forma α)	Literatura (cm ⁻¹) ⁴⁵	Experimental (cm ⁻¹)
$\nu_{as,s}$ (NH ₂)	3412	3414
ν_s (NH ₂)	3364 (sh)	3364 (sh)
ν_s (NH ₂)	3211 (sh), 3163	3211 (sh), 3164
ν (CH)	3086	3025
ν (C=O) + δ (NH ₂); Amida I	1714	1714
δ (NH ₂); Amida II	1611	1611
ν (anel)	1582	1581
	1525	1525
	1479	1478
	1438	1438
ν (C-N); Amida III	1379	1379
ρ (NH ₂) + ν (C-N) + ν (C-C) + δ (CH)	1184, 1166	1182, 1165
ρ (NH ₂)	1088	1088
δ (anel)	1054	1054
δ (anel)	1024	1024
γ (CH)	870	870
δ (anel), τ (anel)	810 (sh), 801 (sh), 787	810 (sh), 801 (sh), 787
δ (anel)	670	670
τ (anel)	620	619
δ (anel) + ρ (NH ₂)	544, 520	542, 519
δ (anel)	432	432
AAS (forma I)	Literatura (cm ⁻¹) ⁴⁴	Experimental (cm ⁻¹)
ν (CH) anel aromático	3040-3010	3040-3010
$\nu_{as,s}$ (CH ₃)	2970-2850	2975-2848
ν (C=O)	1754, 1692	1754, 1690
ν (C=C)	1605	1605
ν (C-O-H)	1457	1457
ν (CH)	1419, 1371	1419, 1369
$\delta_{as,s}$ C-H (CH, CH ₃)	1307	1307
ν (C-O)	1221	1221
ν (O-C=C)	1188	1188
γ (C-H) anel fenil	917, 840, 803, 754	917, 840, 803, 755
γ (C-C) anel fenil	704	704

ν = estiramento; δ = dobramento no plano; ρ = rocking; γ = dobramento fora do plano; τ = torção; sh = shoulder (ombro).

Tabela AII.3 - Identificação das principais frequências no espectro Raman do AAS_{LAG}, da PZA_{LAG}, da mistura física AAS-PZA (2:1)_{MF} e do eutético AAS-PZA (2:1) para região espectral entre 75 e 3600 cm⁻¹

Atribuições ^a	AAS _{LAG} 58	PZA _{LAG} 46; 47	AAS-PZA (2:1) _{MF}	AAS-PZA (2:1)
Modo de rede	93 (sh)	92	92	92
	103	99	100	102
	119	117	119	119
	133	-	133	133
	173	-	173	174
	-	178, 185	182	-
$\rho(\text{anel})$	-	249	249	249
$\delta(\text{Ph-COOH})$	264	-	264	264
$\delta(\text{Ph-OCOH}_3)$	292	-	292	292
$\delta(\text{C-C(COOH)-C})$	324	-	324	324
$\rho(\text{OCOCH}_3)_{\text{rocking}} + \rho(\text{COOH})_{\text{rocking}}$ (AAS)	382	382	382	382
$\gamma(\text{C}_{(1)}\text{C}_{(3)}) + \gamma(\text{C}_{(5)}\text{N}_{(1)}) + \gamma(\text{N}_{(3)}\text{C}_{(3)}) +$ $\gamma(\text{C}_{(4)}\text{C}_{(5)})$ (PZA)	-	416	416	416
$\gamma(\text{N}_{(1)}\text{C}_{(1)}) + \gamma(\text{N}_{(3)}\text{C}_{(4)}) + \gamma(\text{C}_{(2)}\text{O}_{(1)}) +$ $\gamma(\text{N}_{(2)}\text{H}_{(1)})$	427	-	427	427
$\delta(\text{O-CO-CH}_3)_{\text{scissoring}} + \delta(\text{CC})_{\text{anéis}}$	441	-	441	441
$\delta(\text{OCOCH}_3) + \delta(\text{CC})_{\text{anéis}}$	506	506	506	506
$\rho(\text{NH}_2) + \delta(\text{C}_{(1)}\text{C}_{(2)}\text{N}_{(2)}) + \rho(\text{anel})$	554	-	554	554
$\delta(\text{CC})_{\text{anéis}} + \delta(\text{CO-CH}_3)_{\text{scissoring}}$	619	619	619	619
$\tau(\text{NH}_2)$	663	663	663	663
$\delta(\text{N}_{(1)}\text{C}_{(5)}\text{C}_{(4)}) + \delta(\text{C}_{(1)}\text{C}_{(3)}\text{N}_{(3)}) + \rho(\text{NH}_2)$	706	-	706	706
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}} + \delta(\text{CC})_{\text{anéis}}$	752	-	752	752
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$	-	779	780	780(sh)
$\gamma(\text{N}_{(1)}\text{C}_{(1)}) + \gamma(\text{C}_{(1)}\text{C}_{(2)}) + \gamma(\text{C}_{(4)}\text{C}_{(5)}) +$ $\gamma(\text{C}_{(3)}\text{H}_{(2)}) + \gamma(\text{C}_{(4)}\text{H}_{(4)})$	785	-	785	785
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}} + \delta(\text{COOH})$	-	808	808	808
$\delta(\text{N}_{(1)}\text{C}_{(1)}\text{C}_{(3)}) + \delta(\text{N}_{(3)}\text{C}_{(4)}\text{C}_{(5)}) + \rho(\text{NH}_2)$	838	-	838	838
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$	-	870	870	870
$\tau(\text{NH}_2)$	921	-	921	921
$\nu(\text{CC})_{\text{anéis}} + \delta(\text{O-CO-CH}_3)$	-	958	958	-
$\gamma(\text{C}_{(4)}\text{H}_{(4)}) - \gamma(\text{C}_{(3)}\text{H}_{(2)}) - \gamma(\text{C}_{(5)}\text{H}_{(3)})$	1015	-	1015	1015
$\delta(\text{O-CO-CH}_3) + \delta(\text{CH}_3)$	-	1026	1026	1026
$\delta(\text{C}_{(1)}\text{N}_{(3)}\text{C}_{(4)}) - \delta(\text{C}_{(3)}\text{N}_{(3)}\text{C}_{(4)})$	1046	-	1046	1046
<i>Sym.rings breathing</i> + $\delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$	-	1055	1055	1055
$\delta(\text{N}_{(1)}\text{C}_{(5)}\text{C}_{(4)}) + \delta(\text{C}_{(3)}\text{H}_{(2)})$	-	1082	1082	1082
$\rho(\text{NH}_2)$	1138	-	1138	-
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$	1154	-	1154	1154
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$	-	1183	1183	1183
$\nu(\text{N}_{(1)}\text{C}_{(5)}) + \nu(\text{N}_{(3)}\text{C}_{(4)}) - \nu(\text{C}_{(1)}\text{C}_{(3)}) -$ $\nu(\text{C}_{(4)}\text{C}_{(5)}) + \rho(\text{NH}_2)$	1193	-	1193	1193
$\nu(\text{O-CO-CH}_3) + \delta(\text{CH}_3)$	1223	-	1223	1223
$\nu(\text{Ph-OCOCH}_3) + \delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$	1259	-	1259	1259
$\delta(\text{CH})_{\text{anéis}}$				

$\delta(C_{(3)}H_{(2)}) + \delta(C_{(6)}H_{(2)})$	-	1298	-	-
$\nu(C_{(1)}C_{(3)}) - \nu(C_{(4)}C_{(5)}) + \delta(C_{(5)}H_{(3)}) + \delta(C_{(3)}H_{(2)}) + \delta(NH_2)$	-	1383	1383	1383
$\delta(CH_3)$	1429	-	1429	1429
$\nu(C_{(1)}C_{(2)}) - \nu(C_{(2)}N_{(2)}) + \delta(C_{(5)}H_{(3)}) + \delta(N_{(2)}H_{(5)})$	-	1455	1455	1455
$\nu(C_{(1)}N_{(1)}) - \nu(C_{(5)}N_{(1)}) + \delta(C_{(4)}H_{(4)}) - \delta(C_{(3)}H_{(2)}) + \delta(C_{(5)}H_{(3)})$	-	1489	1490	1490
$\nu(C_{(1)}N_{(1)}) + \nu(C_{(4)}N_{(3)}) - \nu(C_{(5)}N_{(1)}) - \nu(C_{(3)}N_{(3)})$	-	1526	1526	1526
$\nu(C_{(1)}C_{(3)}) + \nu(C_{(4)}C_{(5)}) + \delta(NH_2)$	-	1580	1580	1580
$\nu(CC)_{\text{anéis}}$	1606	-	1606	1606
$\nu(C=O \text{ carbox}) + \delta(OH)$	1630	-	1630	1630
$\nu(CO) + \delta(NH_2)$	-	1675	1675	1675
$\nu(C=O) \text{ éster}$	1752	-	1752	1752
$\nu(CH)_{\text{metil}}$	2943	-	2943	2943
$\nu(CH)_{\text{metil}}$	2992	-	2992	2992
$\nu(CH)_{\text{anel}}$	3026	-	3025	3025
$\nu(C_{(4)}H_{(4)}) - \nu(C_{(5)}H_{(3)})$	-	3054	3054	3054
$\nu(CH)_{\text{anéis}}$	3060	-	-	-
$\nu(C_{(4)}H_{(4)}) + \nu(C_{(5)}H_{(3)})$	-	3068	3068	3068
$\nu(CH)_{\text{anéis}}$	3078	-	3078	3078
$\nu(CH)_{\text{anéis}} \text{ (AAS)}, \nu(C_{(3)}H_{(2)}) \text{ (PZA)}$	3093	3092	3093	3093
$\nu_{as}(NH_2)$	-	3433	3433	3432

^a Ph = fenol; ν , estiramento; ν_{as} , estiramento assimétrico; ν_s , estiramento simétrico; γ , flexão fora do plano; τ , torção; δ , flexão no plano; ρ , deformação angular assimétrica no plano (balanço, do inglês *rocking*); scissoring = deformação angular simétrica no plano (tesoura); *Sym.rings breathing*, respiração simétrica dos anéis (AAS).

Tabela AII.4 - Eventos térmicos observados na curva TG/DTG para os compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}), do eutético AAS-PZA (2:1) com sua respectiva mistura física

Amostra	Perda de massa	Faixa de temperatura			Δm^a		Resíduo (%)
		T_{onset}^b	T_{peak}^c	T_{endset}^d	mg ^e	%	
AAS _{LAG}	I	135,0	178,7	226,9	2,11	49,5	5,8
	II	257,2	337,8	360,2	1,91	44,7	
PZA _{LAG}	I	133,8	-	188,0	1,56	30,5	1,6
	II	188,3	207,3	225,8	3,47	67,9	
	III	255,0	329,1	349,0	1,36	28,8	
AAS-PZA (2:1)	I	134,2	187,2	252,1	2,57	54,1	3,5
	II	252,1	331,2	363,6	2,00	42,4	
AAS-PZA (2:1) _{MF}	I	140,8	194,5	246,0	2,80	61,2	5,9
	II	270,3	332,9	350,0	1,51	32,9	

^a Δm : variação de massa, ^b T_{onset} : temperatura de início, ^c T_{peak} : temperatura de pico, ^d T_{endset} : temperatura de fim, ^emg: valores de perda de massa.

Tabela AII.5 - Eventos térmicos observados nas curvas DTA para os compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}), do eutético AAS-PZA (2:1) com sua respectiva mistura física

Amostra	Evento	Tipo	Temperatura (°C)			Calor (kJ.mol ⁻¹)
			T _{onset} ^a	T _{peak} ^b	T _{endset} ^c	
AAS _{LAG}	I	Fusão	139,0	143,5	151,8	-204,33
	II	Decomposição	163,5	180,9	210,3	-94,60
	III	Decomposição	346,6	349,8	353,5	-264,75
PZA _{LAG}	I	Transição de fase	152,1	156,7	161,7	-3,67
	II	Fusão	188,6	191,9	198,7	-80,96
	III	Decomposição	203,5	216,8	222,3	-43,21
AAS-PZA (2:1)	I	Fusão	113,6	116,7	126,5	-571,76
	II	Decomposição	152,1	186,4	221,9	-615,62
	III	Decomposição	294,8	331,4	354,9	-180,78
AAS-PZA (2:1) _{MF}	I	Fusão	115,9	120,9	133,4	-540,04
	II	Decomposição	163,0	197,5	225,4	-794,49
	III	Decomposição	304,7	334,3	351,0	-448,26

^aT_{onset}: temperatura de início, ^bT_{peak}: temperatura de pico, ^cT_{endset}: temperatura de fim.

Tabela AII.6 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas DSC dos compostos de partida (AAS_{LAG} e PZA_{LAG}) e das proporções molares do sistema AAS-PZA

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_{fus} (kJ.mol ⁻¹)
		T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	
AAS _{LAG}	Fusão	140,8	143,5	146,5	-41,33
	Evaporação	151,1	166,9	191,3	-15,52
PZA _{LAG}	Transição de fase	152,0	157,0	160,9	-2,26
	Fusão	189,5	191,0	193,5	-26,69
AAS-PZA (5:1)	Fusão	111,8	114,7	116,6	-59,95
	Excesso	122,2	128,3	132,2	-62,94
	Excesso	141,8	168,8	184,2	-117,41
AAS-PZA (4:1)	Fusão	112,8	115,0	117,3	-78,42
	Excesso	122,2	125,8	131,7	-34,37
	Excesso	142,1	167,7	185,6	-109,60
AAS-PZA (3:1)	Fusão	113,6	115,4	117,7	-84,50
	Excesso	117,7	-	132,1	-67,67
	Excesso	147,0	171,3	187,7	-125,64
AAS-PZA (2:1)	Fusão	114,2	115,7	118,8	-119,21
	Fusão	115,3	118,0	122,9	-66,57
AAS-PZA (2:1) _{MF}	Excesso	124,5	125,4	128,6	-1,01
	Excesso	128,6	129,9	132,5	-0,86
	Excesso	138,2	174,7	192,6	-137,09
AAS-PZA (1:1)	Fusão	113,0	114,9	117,5	-57,07
	Excesso	132,7	139,8	114,2	-1,80
	Excesso	170,3	176,0	193,0	-14,40
AAS-PZA (1:2)	Fusão	113,2	114,7	116,8	-51,05
	Excesso	138,9	142,0	143,9	-2,43
	Excesso	180,0	182,7	187,8	-8,57
AAS-PZA (1:3)	Fusão	112,5	114,6	116,6	-51,50

AAS-PZA (1:4)	Excesso	141,4	144,3	146,4	-2,95
	Excesso	181,0	183,7	188,0	-15,29
	Fusão	111,9	114,2	116,4	-53,89
	Excesso	144,1	148,4	151,1	-4,18
	Excesso	180,4	183,3	189,3	-56,56
AAS-PZA (1:5)	Fusão	111,8	114,3	116,3	-61,59
	Excesso	143,52	147,8	150,7	-7,16
	Excesso	181,4	182,2	183,5	-1,30

Tabela AII.7 - Cálculos das temperaturas de fusão teóricas para cada fração molar x para as misturas binárias de AAS e PZA investigadas neste estudo

Equação adaptada de Schröder-Van Laar	Vizinhança do AAS		Vizinhança da PZA		
	Composto A “puro”		Composto B “puro”		
	$\Delta H_{fus} = 41330 \text{ J.mol}^{-1}$		$\Delta H_{fus} = 26690 \text{ J.mol}^{-1}$		
	$T_{fus} = 408,29 \text{ K}$		$T_{fus} = 462,14 \text{ K}$		
$\left(T_x = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R \ln(x)}{\Delta H_{fus}} \right)^{-1} \right)$ $R = 8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$	x_A	$T_x/^{\circ}\text{C}$	x_A	$x_B = (1 - x_A)$	$T_x/^{\circ}\text{C}$
	1,0000	140,78	0,0000	1,000	-
	0,9550	139,19	0,0050	0,9950	10,87
	0,9050	137,36	0,0850	0,9150	68,12
	0,8550	135,45	0,1050	0,8950	75,96
	0,8050	133,43	0,1550	0,8450	91,40
	0,7550	131,31	0,2050	0,7950	103,36
	0,7050	129,07	0,2550	0,7450	113,25
	0,6550	126,69	0,3050	0,6950	121,76
	0,6050	124,15	0,3550	0,6450	129,27
	0,5550	121,43	0,4050	0,5950	136,03
	0,5050	118,49	0,4550	0,5450	142,20
	0,4550	115,30	0,5050	0,4950	147,88
	0,4050	111,80	0,5550	0,4450	153,15
	0,3550	107,91	0,6050	0,3950	158,09
	0,3050	103,53	0,6550	0,3450	162,74
	0,2550	98,49	0,7050	0,2950	167,14
	0,2050	92,52	0,7550	0,2450	171,32
	0,1550	85,15	0,8050	0,1950	175,30
	0,1050	75,37	0,8550	0,1450	179,11
	0,0850	70,28	0,9050	0,0950	182,76
	0,0050	14,06	0,9550	0,0450	186,27
	0,0000	-	1,0000	0,0000	189,32

APÊNDICE II

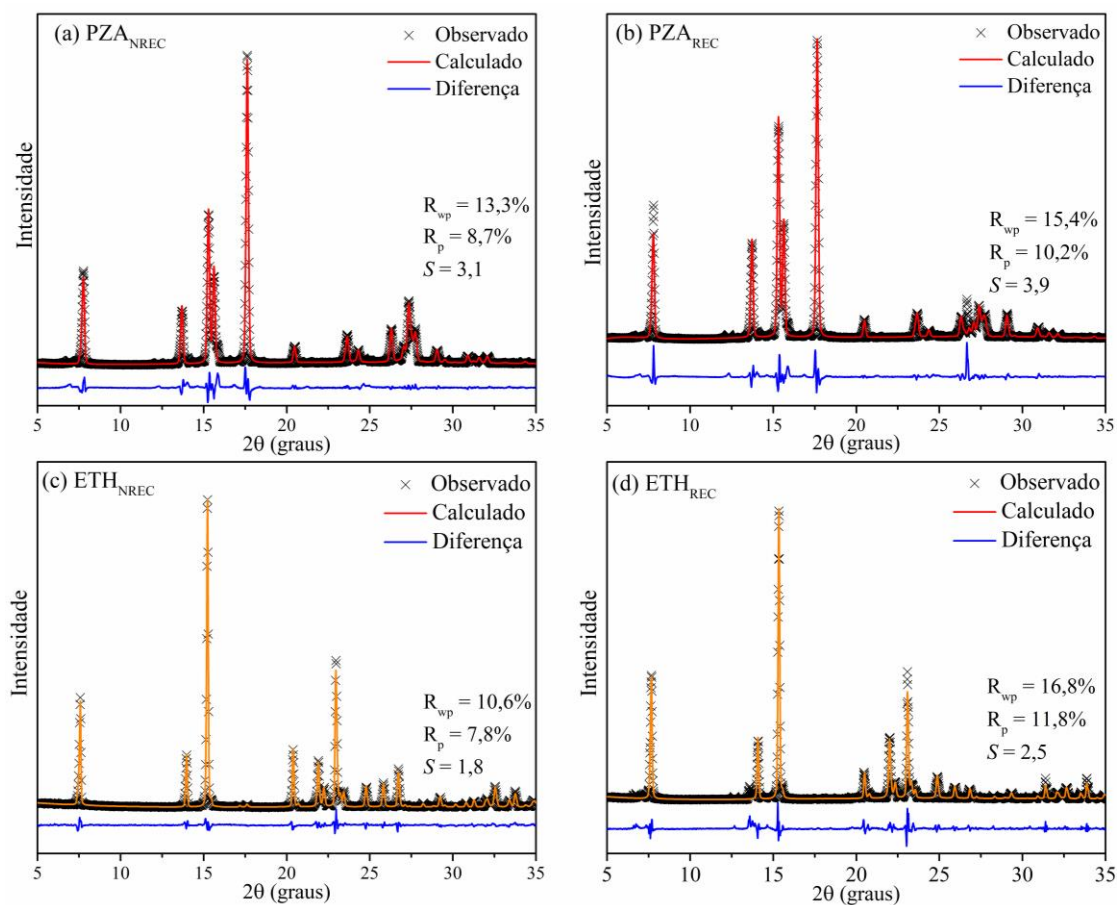


Figura AIII.1 - Refinamento dos difratogramas dos compostos de partida não recristalizados (PZA_{NREC} e ETH_{NREC}) e recristalizados (PZA_{REC} e ETH_{REC}).

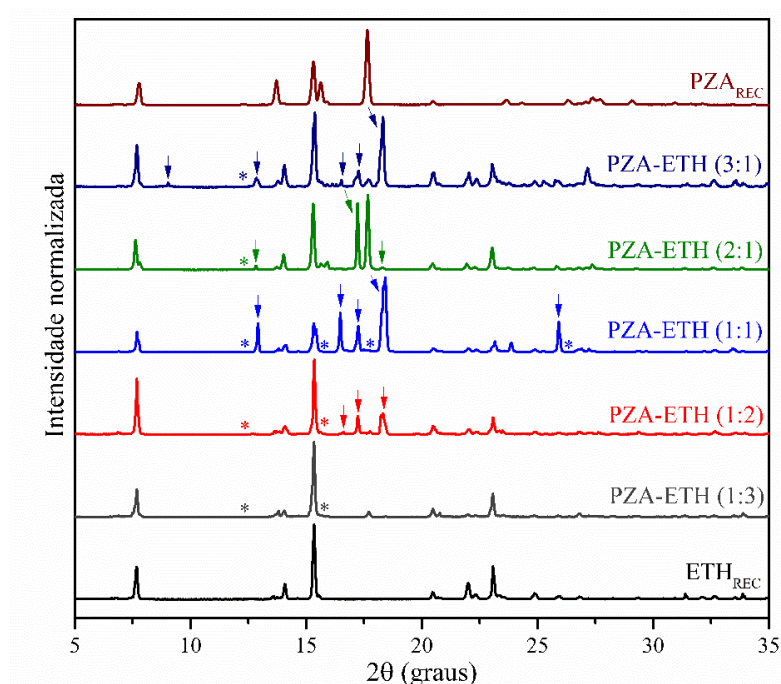


Figura AIII.2 - Difratogramas da PZA_{REC} , ETH_{REC} e as proporções investigadas do sistema PZA-ETH. As setas indicam surgimento de novos picos cristalográficos (forma β da PZA) e os asteriscos indicam ausência de picos cristalográficos dos compostos de partida.

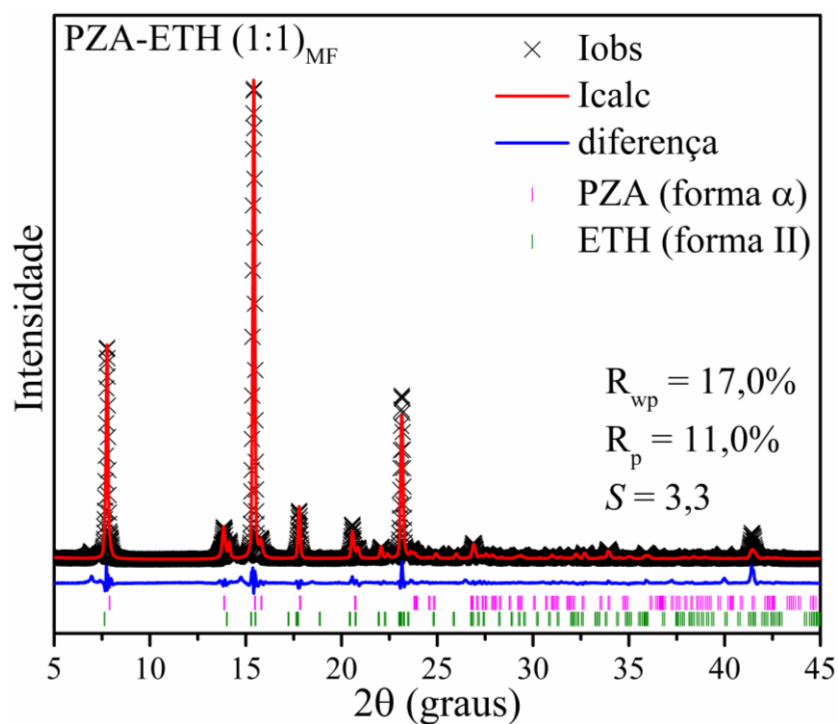


Figura AIII.3 - Refinamento do difratograma da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF}.

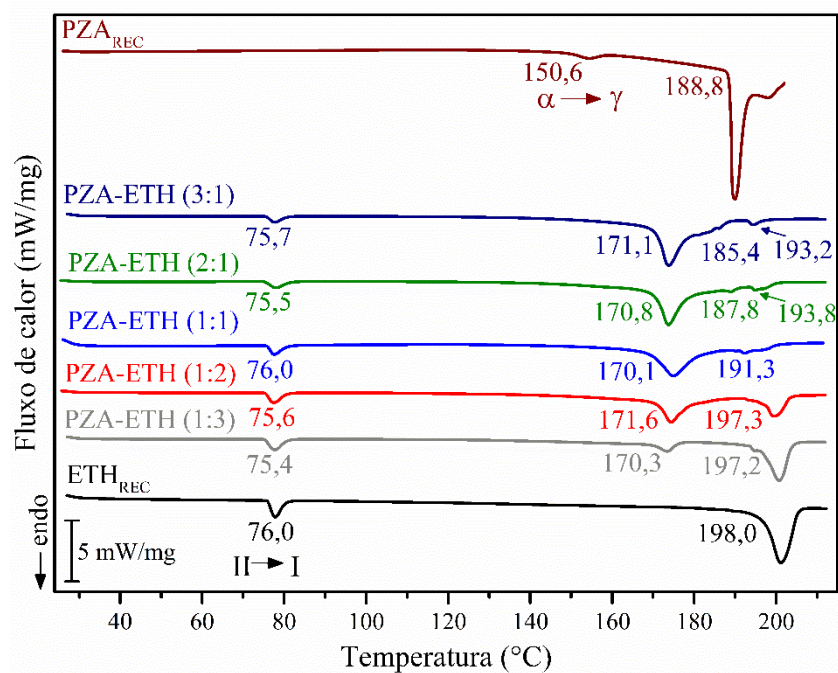


Figura AIII.4 - Curvas de DSC obtidas para PZA_{REC}, ETH_{REC} e proporções molares investigadas do sistema PZA-ETH.

Tabela AIII.1 - Eventos térmicos observados nas curvas de TG/DTG da PZA_{REC}, eutético PZA-ETH (1:1), da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} e do ETH_{REC}

Amostra	Perda de massa	Temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	mg	%	
PZA _{REC}	I	136,8	-	188,8	-1,70	32,3	0,7
	II	188,8	205,9	223,0	-3,43	67,0	
PZA-ETH (1:1)	I	130,4	177,8	226,1	-1,48	32,5	3,8
	II	226,1	284,8	336,8	-2,90	63,7	
PZA-ETH (1:1) _{MF}	I	141,9	169,0	214,9	-0,82	20,1	3,3
	II	215,4	288,3	349,0	-3,11	76,6	
ETH _{REC}	I	227,2	288,8	328,1	3,30	95,1	4,9

Tabela AIII.2 - Eventos térmicos observados nas curvas de DTA da PZA_{REC}, eutético PZA-ETH (1:1), da mistura física PZA-ETH (1:1)_{MF} e do ETH_{REC}

Amostra	Evento	Tipo	Temperatura (°C)			Calor (kJ/mol)
			T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	
PZA _{REC}	I	Transição de fase	151,6	157,0	162,0	4,02
	II	Fusão	188,3	191,9	198,1	77,20
	III	Decomposição	203,4	216,6	222,9	39,95
PZA-ETH (1:1)	I	Transição de fase	77,0	80,1	87,8	38,02
	II	Fusão	170,4	177,4	195,1	727,00
	III	Decomposição	250,0	290,9	319,0	1070,00
PZA-ETH (1:1) _{MF}	I	Transição de fase	77,0	80,7	87,3	43,35
	II	Fusão	170,8	176,7	185,5	304,00
	III	Fusão	194,6	198,2	206,7	150,00
	IV	Decomposição	261,1	299,3	329,4	1920,00
ETH _{REC}	I	Transição de fase	77,1	80,2	86,4	35,25
	II	Fusão	198,8	203,1	210,5	223,00
	III	Decomposição	258,8	296,6	319,3	1450,00

Tabela AIII.3 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC da PZA_{REC}, do ETH_{REC} e proporções molares investigadas do sistema PZA-ETH

Amostras	Eventos térmicos	Temperatura (°C)			ΔH_{fus} (kJ/mol)
		T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	
PZA _{REC}	Transição de fase	150,0	158,7	162,0	-1,81
	Fusão	188,8	190,3	193,4	-27,68
PZA-ETH (3:1)	Transição de fase	75,7	77,7	80,1	-1,75
	Fusão	171,1	173,7	177,7	-16,14
	Excesso da PZA	185,4	180,8	184,9	-0,37
	Excesso da PZA	193,2	186,0	187,6	-0,16
PZA-ETH (2:1)	Transição de fase	75,5	77,9	80,8	-2,16
	Fusão	170,8	173,7	177,8	-20,22
	Excesso da PZA	187,8	188,9	190,2	-0,46
PZA-ETH (1:1)	Transição de fase	76,0	77,6	80,2	-2,52
	Fusão	170,1	174,8	180,7	-18,67
	Excesso da PZA	191,3	190,2	190,9	-0,04
PZA-ETH (1:2)	Transição de fase	75,6	77,5	80,3	-3,11

	Fusão	171,6	174,3	178,5	-13,93
	Excesso do ETH	197,3	192,1	193,9	-0,05
PZA-ETH (1:3)	Transição de fase	75,4	77,7	80,3	-3,60
	Fusão	170,3	173,3	175,9	-3,10
	Excesso do ETH	197,2	192,4	195,4	-0,08
	Transição de fase	76,0	77,8	80,2	-6,12
ETH _{REC}	Fusão	198,0	201,1	205,1	-39,42

APÊNDICE III

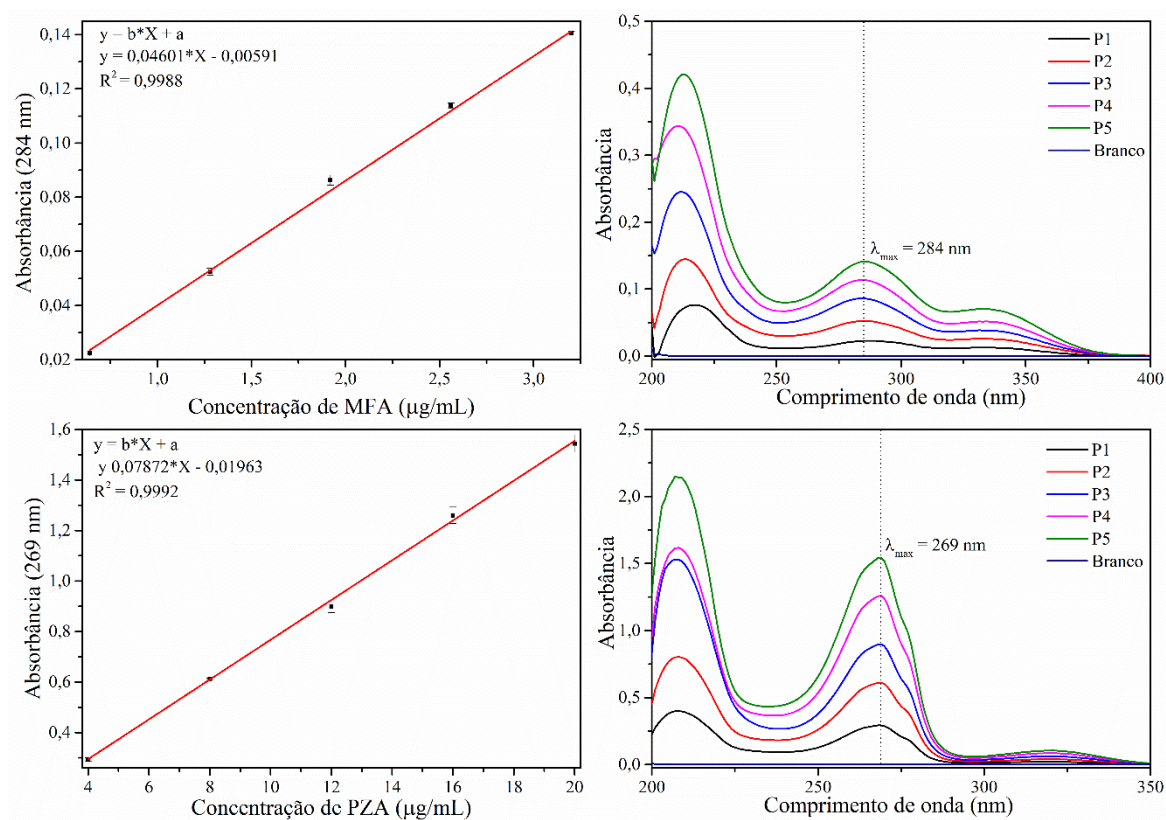


Figura AIV.1 - (a) Curva analítica para determinação de MFA em solução tampão fosfato (pH = 7,40); (b) espectros médios ($n = 3$) dos pontos da curva analítica do MFA; (c) Curva analítica para determinação de PZA em metanol; (d) espectros médios ($n = 3$) dos pontos da curva analítica do PZA.

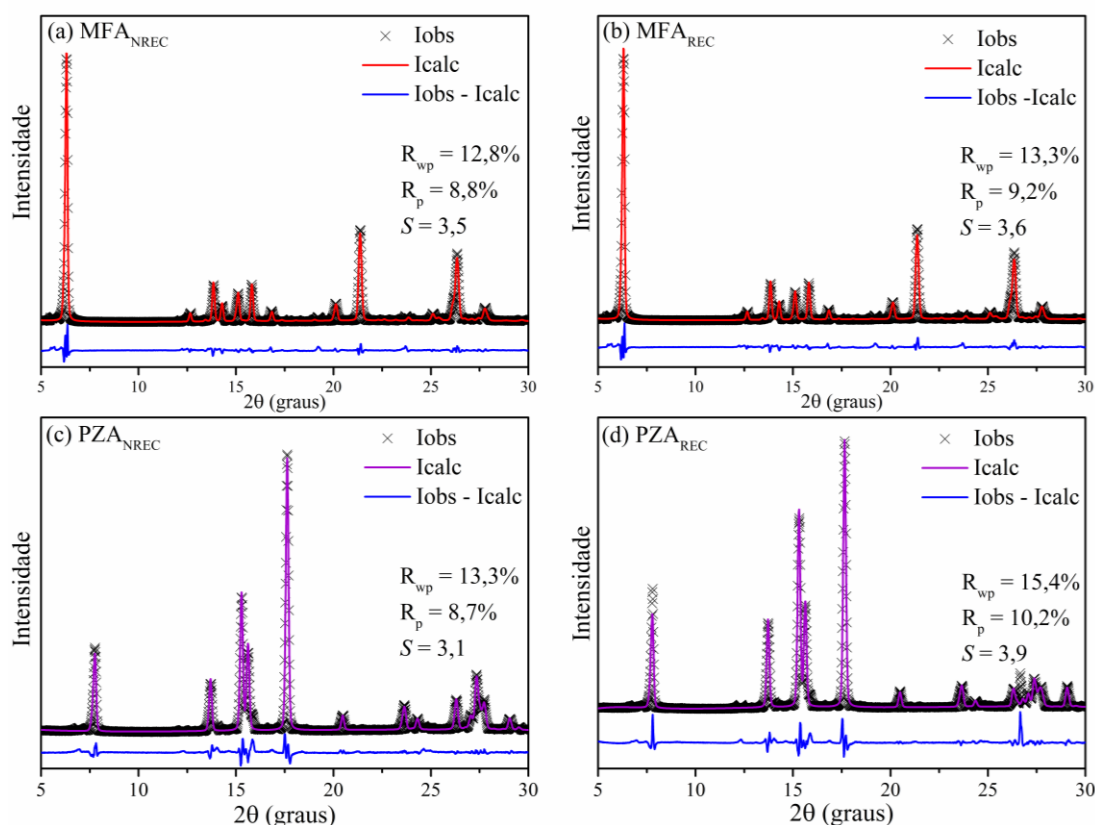


Figura AIV.2 – Refinamento dos difratogramas dos compostos de partida: ácido mefenâmico (MFA_{NREC} , MFA_{REC}) e cloridrato de etambutol (ETH_{NREC} e ETH_{REC}). NREC e REC significa não recristalizado e recristalizado, respectivamente. Os fármacos foram recristalizados pelo método de evaporação do solvente (etanol).

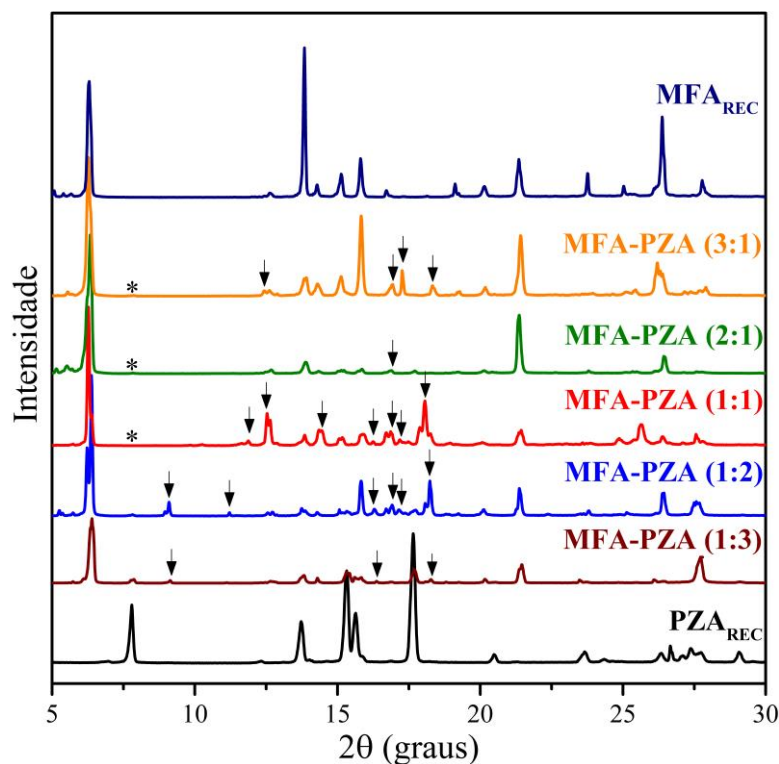


Figura AIV.3 - Perfil de difração de raios X do MFA_{REC} , das misturas binárias MFA-PZA e da PZA_{REC} . Novos picos estão indicados pelas setas (↓) – forma β da PZA - e ausência de picos são indicados pelos asteriscos (*).

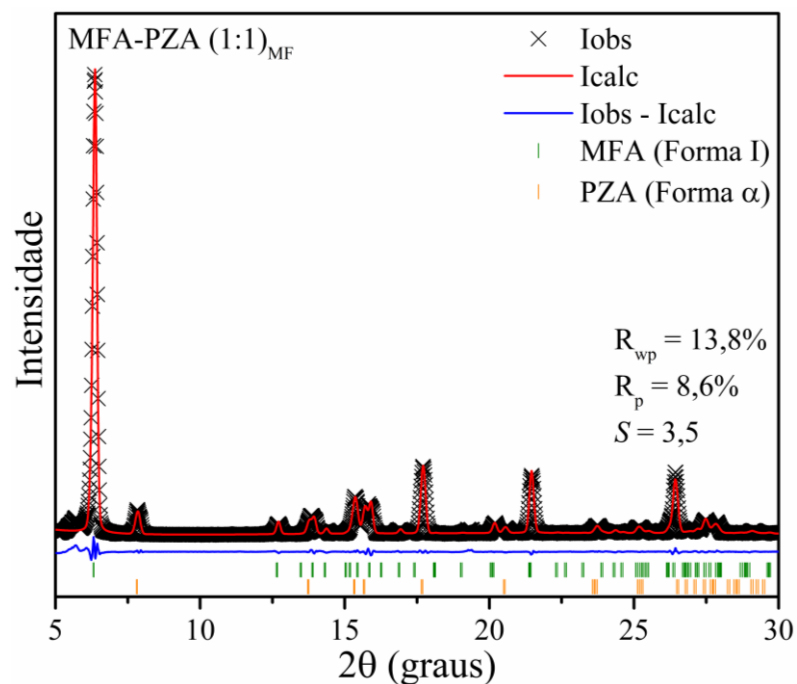


Figura AIV.4 – Refinamento do difratograma da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} realizado pelo método de Rietveld.

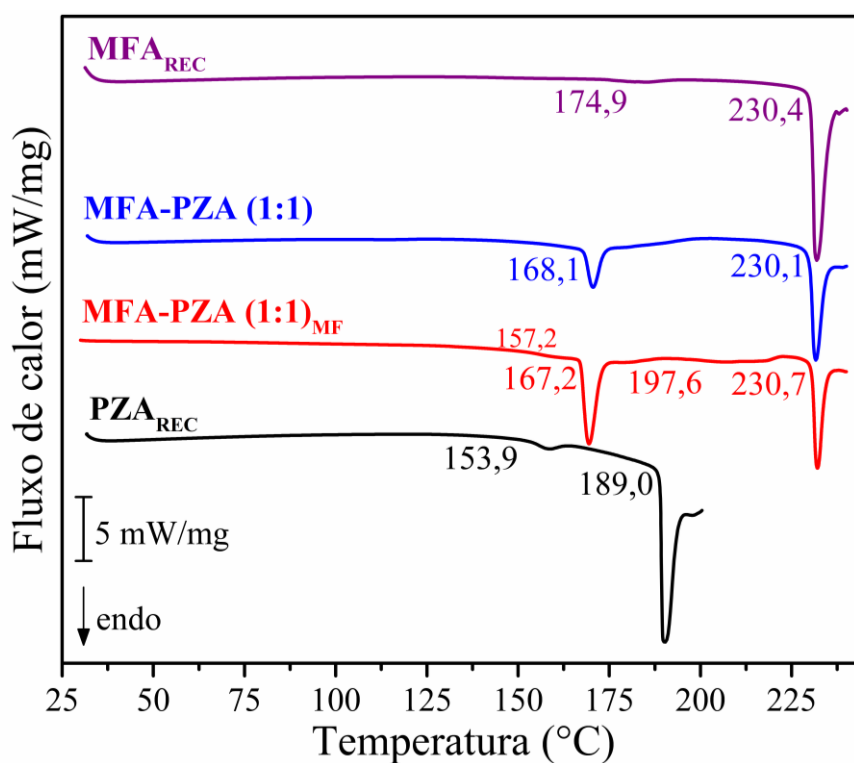


Figura AIV.5 - Curvas de DSC do MFA_{REC}, do eutético MFA-PZA (1:1), da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e da PZA_{REC}.

Tabela AIV.1 - Eventos térmicos observados nas curvas de TG/DTG da MFA_{REC}, eutético MFA-PZA (1:1), da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e do PZA_{REC}

Amostra	Perda de massa	Temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	mg	%	
MFA _{REC}	I	210,2	249,9	277,8	3,91	96,2	3,8
MFA-PZA (1:1)	I	132,8	182,4	210,2	1,29	31,3	2,3
	II	210,8	249,0	277,0	2,74	66,4	
MFA-PZA (1:1) _{MF}	I	150,9	177,6	201,0	1,00	22,2	3,4
	II	201,4	250,3	278,3	3,25	74,4	
PZA _{REC}	I	150,9	-	188,6	1,53	30,0	4,4
	II	188,9	205,9	223,7	3,36	65,6	

Tabela AIV.2 - Eventos térmicos observados nas curvas de DTA da MFA_{REC}, eutético MFA-PZA (1:1), da mistura física MFA-PZA (1:1)_{MF} e do PZA_{REC}

Amostra	Evento	Tipo	Temperatura (°C)			Calor (kJ/mol)
			T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	
MFA _{REC}	I	Transição de fase	185,2	191,5	198,8	- 11,82
	II	Fusão	229,8	232,8	238,4	- 179,00
	III	Decomposição	245,2	251,3	269,4	- 108,00
MFA-PZA (1:1)	I	Fusão/Sublimação	167,5	173,2	184,6	- 532,00
	II	Fusão (MFA)	228,9	232,0	237,7	- 170,00
	III	Decomposição (MFA)	244,9	254,9	268,0	- 189,00
MFA-PZA (1:1) _{MF}	I	Fusão/Sublimação	167,2	171,8	182,0	- 512,00
	II	Fusão (MFA)	223,9	227,8	234,1	- 164,00
	III	Decomposição (MFA)	241,4	257,3	275,3	- 167,00
PZA _{REC}	I	Transição de fase	152,2	156,7	161,3	- 3,28
	II	Fusão/Sublimação	188,3	191,9	198,8	- 84,24
	III	Sublimação	214,8	222,7	228,5	- 30,65

Tabela AIV.3 - Parâmetros termodinâmicos observados nas curvas de DSC da MFA_{REC}, da PZA_{REC} e misturas binárias de MFA-PZA

Amostras	Eventos térmicos	Temperatura (°C)			ΔH_{fus} (kJ/mol)
		T _{onset}	T _{peak}	T _{endset}	
MFA _{REC}	Transição de fase	174,3	185,4	190,1	– 2,46
	Fusão	230,5	231,8	235,3	– 56,82
MFA-PZA (3:1)	Fusão	166,2	169,4	173,6	– 10,00
	Fusão do MFA	230,1	231,6	234,2	– 107,00
MFA-PZA (2:1)	Fusão	160,8	167,6	171,4	– 4,28
	Fusão do MFA	230,3	231,5	234,2	– 79,05
MFA-PZA (1:1)	Fusão	168,1	170,6	173,4	– 25,23
	Fusão do MFA	230,1	231,6	234,3	– 49,85
MFA-PZA (1:2)	Fusão	167,0	170,4	174,8	– 70,03
	Excesso da PZA	180,9	183,1	190,2	– 12,30
	Excesso da PZA	192,7	199,8	206,2	– 15,82
	Fusão do MFA	228,6	230,3	232,2	– 21,50
MFA-PZA (1:3)	Fusão	166,5	170,3	174,5	– 61,54
	Excesso da PZA	181,4	184,0	189,2	– 12,87
	Excesso da PZA	194,3	196,5	201,5	– 13,62
	Fusão do MFA	229,8	230,8	232,2	– 19,46
PZA _{REC}	Transição de fase	153,9	158,7	162,1	– 1,79
	Fusão	189,0	190,4	193,5	– 28,30