



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



RAYCHIMAM DOUGLAS SANTANA BEZERRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS COMPUTACIONAIS
DO FÁRMACO ETIONAMIDA E SUAS DISPERSÕES SÓLIDAS
COM ÁCIDO MANDÉLICO E ÁCIDO FTÁLICO**

Imperatriz – MA

2025

RAYCHIMAM DOUGLAS SANTANA BEZERRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS COMPUTACIONAIS
DO FÁRMACO ETIONAMIDA E SUAS DISPERSÕES SÓLIDAS
COM ÁCIDO MANDÉLICO E ÁCIDO FTÁLICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciência dos Materiais.

Grande Área: Multidisciplinar

Orientador: Prof. Dr. João Gomes de Oliveira Neto

Imperatriz - MA

2025



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



Membros da comissão julgadora da defesa da tese de doutorado do aluno **Raychimam Douglas Santana Bezerra**, apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 26/12/2025.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof^a. Dr^a. João Gomes de Oliveira Neto (PPGCM/UFMA) – Presidente e Orientador.
- Profa. Dra. Eliana Maria Barbosa Souto (UCD) – Avaliadora externa.
- Prof. Dr. José Gadelha da Silva Filho (UECE) – Avaliador externo.
- Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos (PPGCM/UFMA) – Avaliador interno.
- Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (PPGCM/UFMA) – 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

Bezerra, Raychimam Douglas Santana.

Síntese, Caracterização e Estudos Computacionais do
Fármaco Etionamida e suas Dispersões Sólidas com Ácido
Mandélico e Ácido Ftálico / Raychimam Douglas Santana
Bezerra. - 2025.

172 f.

Orientador(a): João Gomes de Oliveira Neto.

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

1. Etionamida. 2. Coamorfo. 3. Sal Farmacêutico. 4.
Dft. 5. Solubilidade. I. Oliveira Neto, João Gomes de.
II. Título.

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela graça alcançada e pela força para persistir e superar os desafios enfrentados ao longo de toda a jornada acadêmica. Sem Ele, nada teria sido possível.

Expresso minha sincera gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. João Gomes de Oliveira Neto, pelo tempo dedicado, pela paciência, pela orientação cuidadosa e pela constante disponibilidade em me auxiliar no desenvolvimento desta tese. A confiança depositada em mim e sua intensa e incessante dedicação foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM, em especial ao Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos e à Prof.^a Dra. Luzeli Moreira da Silva, bem como a todos os docentes que o integram. Aprendi imensamente com cada um deles e tive o privilégio de contar com suas orientações e ensinamentos ao longo do curso.

Estendo meus agradecimentos aos colegas que compartilharam comigo esta trajetória de doutorado: Fernanda Lima, Glauco Melo, Greicy Santos, Jessica Rodrigues, Jonathan Carvalho, Otávio Cândido, Jardel Oliveira, Danilo Luz, Anderson Pedrosa, Ayslla Campos, Henrique Queiroz, Karla Mota, Ylana Lima, Ariene Alves, Yasmim Siqueira, Vithória Reis, Liandra Almirante e Douglas Lima. A convivência com vocês foi enriquecedora e inspiradora. A amizade e o apoio mútuo que construímos ao longo dos anos tornaram esta caminhada muito mais leve e significativa.

Agradeço às queridas e fundamentais amigas Kamila Rodrigues e Jessica Pereira, pela amizade sincera, pelo apoio constante e pelo ombro amigo que me sustentaram nos momentos difíceis, tornando esta jornada muito mais leve e significativa.

Presto agradecimentos também aos parceiros dos laboratórios LDRX, LAT, NUPFARQ, LEOF e LER, que tornaram possíveis as análises de caracterização realizadas nesta tese. Registro ainda minha gratidão ao Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa, da Universidade Federal do Pará (UFPA), pela colaboração e pela viabilização das análises de espectroscopia Raman e infravermelho, fundamentais para este estudo.

Meu reconhecimento se estende à Universidade Federal do Maranhão (UFMA), instituição que me proporcionou a oportunidade de crescer, aprender e desenvolver esta pesquisa. Agradeço, igualmente, aos órgãos de fomento à pesquisa científica CAPES e FAPEMA, pelo apoio financeiro e incentivo indispensáveis à concretização deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização e o êxito desta jornada. Cada gesto de apoio, incentivo e amizade foi essencial para a concretização deste sonho.

“Gratidão às misericórdias e à providência de um Deus que permite os males para que possamos extrair deles maiores proveitos.”

PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

Artigos publicados

- ✓ OLIVEIRA NETO, J. G., **BEZERRA, R. D. S.**, DOMINGOS, F. N., LIMA, A. D., SOUTO, E. B., LAGE, M. R., SILVA, L. M., SANTOS, A. O. A new coamorphous ethionamide with enhanced solubility: Preparation, characterization, in silico pharmacokinetics, and controlled release by encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 670, p. 125-159, 2025. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.125159.
- ✓ **BEZERRA, R. D. S.**, DOMINGOS, F. N., SANTOS, A. O., SILVA, L. M., AYALA, A. P., SOUTO, E. B., SILVA, L. F. L. SOUSA, F. F., LANG, R., OLIVEIRA NETO, J. G. A Novel Ethionamide-Phthalic Acid Salt with Improved Dissolution for Tuberculosis Therapy: Insights from Structural, Spectroscopic, and DFT-Periodic Calculations Analyses. *Crystal Growth and Design*, v. 25, n. 15, p. 6345-6361, 2025. DOI: 10.1021/acs.cgd.5c00753.
- ✓ **BEZERRA, R. D. S.**, ALVES, K. E. S., VIANA, J. R., SILVA, L. M., LAGE, M. R., LANG, R., SANTOS, A. O., SOUTO, E. B., OLIVEIRA NETO, J. G. Experimental and computational analyses for elucidation of structural, electronic, thermal, and vibrational properties of ethionamide crystal. *Scientific Reports*. DOI: 10.1038/s41598-025-29051-w.

Patentes depositadas

- ✓ **BEZERRA, R. D. S.**; DOMINGOS, F. N. B.; SILVA, L. M.; SANTOS, A. O.; AYALA, A. P.; OLIVEIRA NETO, J. G. Dispersão sólida cristalina do tipo sal de Etionamida com Ácido Ftálico para uso no tratamento da tuberculose. 2025, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR 10 2025 022603 0, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 17/10/2025.

RESUMO

Este trabalho apresenta a investigação estrutural, espectroscópica, térmica e computacional de diferentes sistemas sólidos envolvendo a Etionamida (ETH), fármaco de segunda linha amplamente utilizado no tratamento da tuberculose multirresistente (TB-MTR), cuja baixa solubilidade limita sua biodisponibilidade. Foram estudadas três abordagens distintas: a forma cristalina pura da ETH, o sistema coamorfo ETH-Ácido Mandélico (MAD) e o sal farmacêutico ETH-Ácido Ftálico (PHT), com o objetivo de compreender e otimizar suas propriedades físico-químicas e farmacotécnicas. Os compostos foram obtidos pelo método de evaporação lenta do solvente em diferentes meios (metanol e etanol) e caracterizados por difração de raios X (DRX), espectroscopias no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e Raman, análises térmicas, cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e análises de superfície de Hirshfeld. A forma cristalina da ETH apresentou sistema monoclinico (grupo espacial $C1c1$) estabilizado principalmente por contatos $H\cdots H$ e $H\cdots S/S\cdots H$, com energia de dispersão responsável por cerca de 60% da estabilização total. A análise térmica indicou estabilidade até 162 °C, e os cálculos DFT revelaram um alto $gap_{(HOMO-LUMO)}$ eletrônico (7,84–8,09 eV), justificando sua baixa reatividade. O estudo do sistema coamorfo ETH-MAD, preparado em proporções 1:2 e 1:3, demonstrou formação de uma fase amorfa estabilizada por ligações de hidrogênio entre os grupos NH_2 da ETH e $C=O$ do MAD. A dispersão sólida apresentou temperaturas de transição vítrea de 59 °C (proporção 1:2) e 61 °C (proporção 1:3) indicando boa estabilidade na fase amorfa. Além disso, o sistema amorfo ETH-MAD (1:3) apresentou estabilidade na fase amorfa por até 150 dias. Os testes de dissolução mostraram aumento de 3,58 vezes na solubilidade da ETH presente no coamorfo em comparação à forma cristalina, além de liberação controlada do fármaco quando encapsulado em esferas de alginato de sódio. O sal farmacêutico ETH-PHT foi obtido como sistema cristalino triclinico (grupo espacial $P\bar{1}$), estabilizado por forte ligação de hidrogênio $N-H^+\cdots O^-$ ($d = 1,742$ Å). As análises térmicas evidenciaram estabilidade até aproximadamente 339 K, com eventos endotérmicos característicos de fusão e decomposição. A análise eletrônica revelou um *band gap* direto de 1,58 eV, indicando maior condutividade e potencial farmacológico aprimorado. Além disso, cálculos periódicos de DFT demonstraram a estabilidade termodinâmica do sal, com a entropia aumentando para 2192 kJ/mol·K e a entalpia para 957 kJ/mol a 1000 K, enquanto a energia livre de Gibbs diminuiu, sugerindo reorganização de fase espontânea. Os estudos de dissolução em pH fisiológico (6,8; 37 °C) demonstraram solubilidade 2,44 vezes superior à ETH pura (1,01 mg/mL contra 0,41 mg/mL). Os resultados obtidos demonstram que as modificações no estado sólido da Etionamida, por meio da formação de sistemas coamorfos e sais farmacêuticos, promovem aumento significativo de solubilidade, estabilidade térmica e propriedades de liberação controlada. Tais avanços reforçam o potencial dessas abordagens como estratégias eficazes para o desenvolvimento de formulações otimizadas voltadas ao tratamento da tuberculose multirresistente.

Palavras-chave: Etionamida; coamorfo; sal farmacêutico; DFT; solubilidade; tuberculose multirresistente.

ABSTRACT

This work presents the structural, spectroscopic, thermal, and computational investigation of different solid systems involving Ethionamide (ETH), a second-line drug widely used in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), whose low solubility limits its bioavailability. Three distinct approaches were studied: the pure crystalline form of ETH, the coamorphous ETH–Mandelic Acid (MAD) system, and the pharmaceutical salt ETH–Phthalic Acid (PHT), with the aim of understanding and optimizing their physicochemical and biopharmaceutical properties. The compounds were obtained using the slow solvent evaporation method in different media (methanol and ethanol) and characterized by X-ray diffraction (XRD), Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy, Raman spectroscopy, thermal analyses, density functional theory (DFT) calculations, and Hirshfeld surface analyses. The crystalline form of ETH exhibited a monoclinic system (space group $C1c1$) stabilized mainly by $H\cdots H$ and $H\cdots S/S\cdots H$ contacts, with dispersion energy accounting for approximately 60% of the total stabilization. Thermal analysis indicated stability up to 162 °C, and DFT calculations revealed a high electronic gap_(HOMO–LUMO) (7.84–8.09 eV), supporting its low reactivity. The study of the coamorphous ETH–MAD system, prepared in 1:2 and 1:3 ratios, demonstrated the formation of an amorphous phase stabilized by hydrogen bonds between the NH_2 groups of ETH and the $C=O$ groups of MAD. The solid dispersions exhibited glass transition temperatures of 59 °C (1:2 ratio) and 61 °C (1:3 ratio), indicating good stability in the amorphous phase. In addition, the amorphous ETH–MAD (1:3) system remained stable in the amorphous state for up to 150 days. Dissolution tests showed a 3.58-fold increase in the solubility of ETH in the coamorphous system compared to the crystalline form, as well as controlled drug release when encapsulated in sodium alginate beads. The pharmaceutical salt ETH–PHT was obtained as a triclinic crystalline system (space group $P\bar{1}$), stabilized by a strong $N-H^+\cdots O^-$ hydrogen bond ($d = 1.742$ Å). Thermal analyses revealed stability up to approximately 339 K, with endothermic events characteristic of melting and decomposition. Electronic analysis showed a direct band gap of 1.58 eV, indicating higher conductivity and enhanced pharmacological potential. Furthermore, periodic DFT calculations demonstrated the thermodynamic stability of the salt, with entropy increasing to 2192 kJ/mol·K and enthalpy to 957 kJ/mol at 1000 K, while the Gibbs free energy decreased, suggesting spontaneous phase reorganization. Dissolution studies under physiological pH (6.8; 37 °C) showed solubility 2.44 times greater than pure ETH (1.01 mg/mL versus 0.41 mg/mL). The results demonstrate that solid-state modifications of Ethionamide, through the formation of coamorphous systems and pharmaceutical salts, significantly enhance solubility, thermal stability, and controlled-release properties. Such advances reinforce the potential of these approaches as effective strategies for the development of optimized formulations aimed at treating multidrug-resistant tuberculosis.

Keywords: Ethionamide; coamorphous system; pharmaceutical salt; DFT; solubility; multidrug-resistant tuberculosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da ETH.....	27
Figura 2: Representação da célula unitária da ETH em sua forma neutra obtida no CSD – código de referência ETCYPY [89].	28
Figura 3: Representação da difração de raios X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar.	35
Figura 4: Representação dos tipos de movimentos vibracionais dos átomos em uma molécula.	38
Figura 5: Representação esquemática do espalhamento de luz por uma amostra a qual foi incidida uma radiação monocromática	40
Figura 6: Representação genérica de uma curva TG/DTG.....	41
Figura 7: Representação genérica de uma curva DTA apresentando eventos de caráter endotérmico e exotérmico comumente encontrados para esse tipo de análise.	43
Figura 8: Representação de uma curva de DSC com os eventos térmicos geralmente observados.	44
Figura 9: Refinamento de Rietveld do cristal de ETH obtido por DRXP à temperatura ambiente. Os asteriscos marrons representam possíveis impurezas ou novas fases polimórficas. <i>Insert:</i> célula unitária primitiva do ETH ao longo do eixo a, mostrando as interações intermoleculares formadas.....	54
Figura 10: (a) Unidade molecular ETH. Superfície de Hirshfeld do cristal ETH mapeada em termos de (b) d_{norm} , (c) d_e , (d) d_i , (e) índice de forma, (f) curvatura e (g) fragmento. Os gráficos foram gerados a partir do software CrystalExplorer (versão 21.5).	55
Figura 11: Gráficos bidimensionais (2D-fingerprint plots) completos e específicos por interação do cristal de ETH. Os gráficos foram gerados no software CrystalExplorer (versão 21.5).	56
Figura 12: Contatos específicos do cristal de ETH: linhas vermelhas (H...S/S...H – 2,984 Å) e verdes (H...C/C...H – 3,204 Å). O gráfico foi gerado no software CrystalExplorer (versão 21.5).	58
Figura 13: Vazios cristalinos visualizados ao longo do eixo <i>a</i> na célula unitária, por meio de isossuperfícies de densidade eletrônica de procrystal (limite = 0,002 u.a.), calculadas utilizando o software CrystalExplorer (versão 21.5). Os gráficos foram gerados no software CrystalExplorer (versão 21.5).	59
Figura 14: Termogramas TG-DTA e DSC obtidos para o pó do cristal de ETH.....	61
Figura 15: (a) Estrutura molecular do ETH otimizada na fase gasosa pelo método $\omega b97xd/6-311++g(d,p)$. (b) Sobreposição das geometrias otimizadas do ETH em diferentes solventes, demonstrando variação conformacional mínima (RMSD < 0,03 Å entre as estruturas). As cores representam: clorofórmio (verde), metanol (vermelho), água (azul) e vácuo (cinza). Os gráficos foram gerados no software Chemcraft (versão 1.8).	63
Figura 16: Mapa do potencial eletrostático molecular (EPM) do ETH em vácuo, metanol, clorofórmio e água, projetado sobre a superfície de densidade eletrônica utilizando o funcional DFT $\omega b97xd/6-311++g(d,p)$. Os gráficos foram gerados no software Chemcraft (versão 1.8). A distribuição espacial do potencial eletrostático é qualitativamente	

semelhante entre os solventes, devido às limitações do modelo IEFPCM, que não promove reorganização específica soluto-solvente. 70

Figura 17: Comparação entre os espectros Raman calculados do ETH em vácuo, metanol, clorofórmio e água, obtidos com o funcional DFT ω B97X-D/6-311++G(d,p) na região espectral: (a) 220–890 cm^{-1} , (b) 900–1700 cm^{-1} e (c) 2800–3200 cm^{-1} 72

Figura 18: Comparação entre os espectros de infravermelho (IR) calculados do ETH em vácuo, metanol, clorofórmio e água, utilizando o funcional DFT ω B97X-D/6-311++G(d,p). 74

Figura 19: Dispersão sólida de ETH-MAD obtida por evaporação lenta em meio etanólico nas proporções: (b) 1:1, (c) 2:1, (d) 3:1, (e) 1:3, (f) 1:2. As amostras recristalizadas de ETH e MAD puro são apresentadas em (a) e (g), respectivamente. .. 85

Figura 20: Refinamento de Rietveld dos padrões de DRXP obtidos para a ETH e o MAD após recristalização em etanol. 85

Figura 21: Padrões de DRXP obtidos para ETH e MAD recristalizados, bem como para as proporções molares de ETH-MAD (a). Refinamento de Rietveld das dispersões sólidas ETH-MAD nas proporções molares 1:1, 2:1 e 3:1 (b). Análise de estabilidade da fase amorfa dos coamorfos ETH-MAD nas proporções 1:2 (c) e 1:3 (d) ao longo de 150 dias 87

Figura 22: Superfícies de Hirshfeld das moléculas de MAD e ETH mapeadas de acordo com d_{nom} 88

Figura 23: Geometria estabilizada do heterodímero ETH-MAD em vácuo e etanol calculada usando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de base 6-311++G(d,p)..... 89

Figura 24: Distribuição dos orbitais HOMO e LUMO para moléculas de ETH e MAD em meio de vácuo e etanol, obtidos a partir de cálculos usando o método ω B97X-D e 6-311++G(d,p). 91

Figura 25: EPM para ETH e MAD mostrando regiões de potenciais mínimo e máximo, calculados usando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de base 6-311++G(d,p), sob condições de vácuo e etanol. 94

Figura 26: Espectros de IR experimentais dos compostos iniciais e ETH-MAD (1:2) e (1:3) coamorfos em (a). Espectros de IR calculados (em etanol) usando o conjunto de bases ω B97X-D e 6-311++G(d,p) para ETH, MAD e heterodímero ETH-MAD em (b). 95

Figura 27: Curvas TG-DSC obtidas para a ETH (a), o MAD (b), os sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2) (c) e ETH-MAD (1:3) (d). 98

Figura 28: Espectros de absorbância medidos em diversas concentrações de ETH em tampão fosfato (pH 6,80 a 37 ± 1 °C) (a). Curva de calibração obtida para o fármaco ETH (b). 100

Figura 29: Comportamento do perfil de dissolução da base cristalina livre ETH (rosa) e do ETH-MAD coamórfico nas proporções 1:2 (azul) e 1:3 (laranja) obtidos em solução tampão fosfato. 101

Figura 30: Padrões de DRX obtidos para encapsulados esféricos baseados em alginato de sódio (A). *Inset:* Imagem das células esféricas sintetizadas via complexação de polieletrólitos por gotejamento. Curva cinética de liberação de ETH do coamorfo ETH-MAD (1:2 e 1:3) em solução tampão fosfato (b). 105

- Figura 31:** Triagem do sal ETH-PHT por evaporação lenta em metanol, em diferentes razões estequiométricas. 117
- Figura 32:** Refinamento de Rietveld para as amostras (a) ETH e (b) PHT recristalizadas em metanol. (c) Padrões de DRXP para os sistemas binários ETH, PHT e ETH-PHT nas diferentes razões molares. (d) Refinamento de Rietveld para o sistema ETH-PHT (1:3). 118
- Figura 33:** (a) Estrutura molecular do sal ETH-PHT ao longo do eixo a. Código de cores (esferas): cinza – carbono, azul – nitrogênio, amarelo – enxofre, preto – hidrogênio e vermelho – oxigênio. Linha rosa – ligação de hidrogênio. (b) Morfologia prismática do sal ETH-PHT, mostrando seus planos cristalográficos e hábito de crescimento. 121
- Figura 34:** Mapeamento da superfície de Hirshfeld em termos da função d_{norm} e gráficos de impressão digital 2D das interações: (a) cumulativa, (b) $\text{H}\cdots\text{H}$, (c) $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$, (d) $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$, (e) $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$ e (f) $\text{C}\cdots\text{C}$ 123
- Figura 35:** Gráfico dos vazios cristalinos ao longo dos eixos c–a para o sal ETH-PHT. 124
- Figura 36:** (a) Célula unitária primitiva otimizada do sal ETH-PHT, gerada com o funcional GGA-PBE utilizando o método DFT. (b) Propriedades termodinâmicas calculadas usando o CASTEP com o funcional GGA-PBE. (c) Temperatura de Debye estimada pelo método DFT para o sal ETH-PHT. (d) Banda eletrônica da estrutura e (e) contribuições orbitais ao redor do gap calculadas por meio do PDOS. 126
- Figura 37:** Curvas TG-DTA para o sal ETH-PHT em forma de pó. 130
- Figura 38:** Comparação entre os espectros experimentais (verde) e calculados (preto) de (a) IR e (b) Raman do sal ETH-PHT. 132
- Figura 39:** Curvas do perfil de dissolução do ETH cristalino puro (laranja) e do sal ETH-PHT (preto) obtidas em solução tampão fosfato. 137

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] obtidos da literatura e resultados calculados utilizando o software Chemcraft, com o conjunto de base ω b97xd/6-311++g(d,p) em diferentes meios de solvatação e sob condições de vácuo. As incertezas padrão para comprimentos e ângulos de ligação são apresentadas entre parênteses. Os valores de RMSD foram calculados em relação à estrutura experimental	64
Tabela 2: Descritores eletrônicos calculados (HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia; LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia; gap: diferença HOMO-LUMO; IP: potencial de ionização; EA: afinidade eletrônica; χ : eletronegatividade; μ : potencial químico; η : dureza; ζ : suavidade; ω : índice de eletrofilicidade; e DM: momento de dipolo) para o ETH em diferentes meios (energias em eV), obtidos pelo método ω b97xd/6-311++g(d,p).....	66
Tabela 3: Atribuições dos principais modos vibracionais selecionados do ETH ($IR_{Exp.}$: posições experimentais das bandas no infravermelho e $R_{Exp.}$: posições experimentais das bandas Raman). Os dados calculados foram obtidos sob condições de vácuo, clorofórmio, metanol e água, utilizando o funcional DFT ω b97xd/6-311++g(d,p).	71
Tabela 4: Massas (g) utilizadas para a obtenção das dispersões sólidas de ETH e MAD em diferentes proporções molares	81
Tabela 5: Parâmetros estruturais calculados pelo refinamento de Rietveld para as amostras de ETH-MAD e os compostos precursores recristalizados.....	88
Tabela 6: Parâmetros termodinâmicos para o heterodímero ETH-MAD calculados com o método ω B97X-D/6-311++G(d,p).....	90
Tabela 7: Valores dos índices de reatividade química para a ETH e o MAD	92
Tabela 8: Perfil de dissolução do coamorfo ETH-MAD (1:3) sob diferentes condições de pH no intervalo de tempo de 5 a 420 minutos.....	102
Tabela 9: Parâmetros de síntese para a dispersão sólida ETH-PHT, detalhando as razões molares e as quantidades dos compostos precursores utilizados na preparação das soluções.....	112
Tabela 10: Parâmetros cristalográficos para o sal ETH-PHT (1:1)	120
Tabela 11: Parâmetros estruturais otimizados para o sal ETH-PHT obtidos pelo método DFT/GGA-PBE.	127
Tabela 12: Análise dos modos vibracionais do sal ETH-PHT: ω_{Raman} : modos Raman experimentais, ω_{IR} : modos IR experimentais, Rep. Irred.: representação irredutível, $\omega_{Calc.}$: números de onda calculados e suas atribuições	134

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL	19
CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1 Dispersões sólidas de fármacos (DSFs).....	22
2.1.1 Sais.....	23
2.1.2 Coamorfos.....	24
2.2 Fármacos elegíveis para a obtenção de dispersões sólidas.....	25
2.3 Fármaco Tuberculostático	26
2.3.1 Etionamida (ETH)	26
2.4 Coformador.....	28
2.5 Modelagem molecular de dispersões sólidas de fármacos	29
2.6 Técnicas utilizadas para obtenção de DSFs.....	32
2.7 Técnicas utilizadas para a caracterização de DSFs.....	33
2.7.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP).....	33
2.7.1.1 Método de Refinamento Rietveld.....	36
2.7.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	37
2.7.3 Espectroscopia Raman	39
2.7.4 Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivativa (DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	40
2.7.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	43
2.8 Solubilidade.....	44
CAPÍTULO III – Análises experimentais e computacionais para elucidação das propriedades estruturais, eletrônicas, térmicas e vibracionais do cristal de Etionamida	46
RESUMO.....	46
3.1 INTRODUÇÃO.....	47
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
3.2.1 Materiais	48
3.2.2 Procedimentos experimentais e teóricos.....	48
3.2.2.1 Obtenção dos cristais de ETH.....	49
3.2.2.2 Caracterização por difração de raios X pelo método do pó (DRXP)	49
3.2.2.3 Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	49
3.2.2.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	49
3.2.2.5 Espectroscopia Raman	50
3.2.2.6 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	50
3.2.2.7 Cálculos teóricos.....	50

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
3.3.1 Caracterização estrutural por DRXP e refinamento de Rietveld	52
3.3.2 Análises das superfícies de Hirshfeld e seus diferentes mapeamentos.....	54
3.3.3 Análise das estruturas de energia.....	59
3.3.4 Comportamento térmico	61
3.3.5 Estudos geométricos e eletrônicos a partir dos cálculos de DFT	61
3.3.6 Propriedades vibracionais combinadas com cálculos de DFT	70
4 CONCLUSÃO.....	74
CAPÍTULO IV – Novo coamorfo de Etionamida com solubilidade aprimorada: preparação, caracterização, propriedade farmacocinética <i>in silico</i> e liberação controlada por encapsulação.....	
RESUMO.....	77
4.1 INTRODUÇÃO.....	78
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	80
4.2.1 Materiais	80
4.2.2 Procedimentos Experimentais	81
4.2.2.1 Obtenção da dispersão sólida coamorfa ETH-MAD	81
4.2.2.2 Caracterização por difração de raios X pelo método do pó (DRXP)	81
4.2.2.3 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR).....	82
4.2.2.4 Caracterização por Termogravimetria-Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC)	82
4.2.2.5 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)..	82
4.2.2.6 Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	83
4.2.2.7 Teste de liberação controlada por encapsulamento	84
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	84
4.3.1 Obtenção da dispersão sólida coamorfa ETH-MAD	84
4.3.2 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP) combinado a superfície de Hirshfeld	85
4.3.3 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	89
4.3.4 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	94
4.3.5 Termogravimetria-Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC).....	96
4.3.6 Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	100
4.3.7 Predições farmacocinéticas	103
4.3.8 Teste de liberação controlada usando encapsulados esféricos	104
4.4 CONCLUSÃO.....	106

CAPÍTULO V – Novo sal de Etionamida e Ácido Ftálico com dissolução aprimorada para terapia da tuberculose: percepções a partir de análises estruturais, espectroscópicas e de cálculos DFT	108
RESUMO.....	108
5.1 INTRODUÇÃO.....	109
5.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	111
5.2.1 Materiais	111
5.2.2 Procedimentos Experimentais	111
5.2.2.1 Obtenção da dispersão sólida salina ETH-PHT.....	111
5.2.2.2 Caracterização por difração de raios X.....	112
5.2.2.3 Caracterização por Termogravimetria – Análise Térmica Diferencial (TG-DTA) Termogravimetria-Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC).....	113
5.2.2.4 Caracterização por Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC).....	113
5.2.2.5 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR).....	113
5.2.2.6 Caracterização por Espectroscopia Raman.....	114
5.2.2.7 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	114
5.2.2.8 Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	115
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	116
5.3.1 Descrição química dos compostos.....	116
5.3.2 Obtenção da dispersão sólida salina ETH-PHT.....	117
5.3.3 Estudo de Interações Intermoleculares via Superfícies de Hirshfeld e 2D-Fingerprint	122
5.3.4 Comportamento Térmico por TG-DTA e DSC	129
5.3.5 Teoria de Grupo e Estudos Espectroscópicos de Raman e FT-IR.....	131
5.3.6 Avaliação do Perfil de Dissolução.....	137
5.4 CONCLUSÃO.....	138
CAPITULO VI: CONCLUSÃO GERAL	140
REFERÊNCIAS	142
APÊNDICE A.....	163
APÊNDICE B.....	170

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL

A tuberculose (TB) permanece como um dos maiores desafios de saúde pública mundial, configurando-se como a segunda doença infecciosa mais letal após a COVID-19. De acordo com o *Global Tuberculosis Report* de 2023, publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que cerca de 10,6 milhões de pessoas tenham adoecido por TB em 2022, resultando em mais de 1,4 milhão de mortes em todo o mundo [1,2]. Embora seja uma enfermidade evitável e tratável, sua persistência está fortemente associada a fatores socioeconômicos, como pobreza, infraestrutura de saúde precária, desnutrição e coinfeção com o vírus HIV [2]. Além disso, o surgimento e a disseminação de cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* intensificam o desafio terapêutico, reduzindo a eficácia dos esquemas convencionais e exigindo o uso de fármacos alternativos [3–5].

Entre os medicamentos utilizados no tratamento da TB, destacam-se a isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, que constituem a base da terapia de primeira linha [6–9]. Entretanto, diante do aumento de casos de tuberculose multirresistente (MDR-TB), o uso de fármacos de segunda linha, como a etionamida (ETH), tornou-se indispensável [10–12]. A ETH, ou 2-etilpiridina-4-carbotioamida ($C_8H_{10}N_2S$), apresenta eficácia significativa contra cepas resistentes, baixo custo e disponibilidade global. Contudo, sua aplicação clínica é limitada por propriedades físico-químicas desfavoráveis, notadamente sua baixa solubilidade em água e consequente baixa biodisponibilidade, características típicas de fármacos de Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) [13,14].

Essas limitações têm impulsionado intensas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novas formas sólidas farmacêuticas, capazes de otimizar a solubilidade, a estabilidade e a eficiência terapêutica da ETH [15–18]. Estratégias baseadas na engenharia de sólidos, como a formação de sais, cocrystalis e sistemas coamorfos, têm se mostrado promissoras nesse contexto [16,19–24]. Tais abordagens permitem modificar o arranjo estrutural e as interações intermoleculares do fármaco, resultando em alterações significativas nas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do composto sem alterar sua estrutura molecular primária [25–28].

Os sais farmacêuticos destacam-se como uma das abordagens mais eficazes para fármacos ionizáveis de baixa solubilidade [25,26,29,30]. Nesses sistemas, o fármaco interage com um coformador ácido ou básico, originando novas entidades cristalinas com propriedades modificadas. Diversos estudos têm demonstrado o sucesso dessa estratégia

para a ETH, com coformadores como ácido oxálico, glutárico, maleico e salicílico, os quais proporcionaram melhorias expressivas na solubilidade e no perfil de dissolução [13,16,31,32]. Entre os potenciais coformadores dicarboxílicos, o ácido ftálico (PHT) destaca-se por sua elevada capacidade de formar ligações de hidrogênio e interações π - π , além de sua estabilidade térmica e química, características desejáveis para a obtenção de novos sais farmacêuticos [33–37].

Nesse sentido, o Capítulo III deste trabalho apresenta uma análise aprofundada da estrutura cristalina da ETH pura, visando compreender seus parâmetros estruturais e vibracionais fundamentais. Essa etapa é essencial, pois estabelece uma base de comparação para a identificação das modificações estruturais e eletrônicas que ocorrem quando o fármaco interage com coformadores para formar sais ou coamorfos. Técnicas experimentais, como difração de raios X de pó (PXRD), calorimetria diferencial de varredura (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopia infravermelha (FT-IR) e Raman, foram integradas a abordagens teóricas avançadas, como os cálculos de DFT e a análise de superfície de Hirshfeld, proporcionando uma visão abrangente das propriedades físico-químicas da ETH e das interações que governam seu comportamento sólido [38–47].

O estudo de dispersões sólidas amorfas, especialmente as coamórficas, tem emergido como uma estratégia alternativa de destaque para aumentar a solubilidade de fármacos de baixa dissolução [17,18,20,23,24,48]. Diferentemente das formas cristalinas, os sistemas coamorfos apresentam maior energia livre, o que favorece a dissolução, embora demandem cuidadoso controle de estabilidade [19,49,50]. No Capítulo IV foi desenvolvido um sistema coamorfo inovador envolvendo ETH e ácido mandélico (MAD) como coformador. O MAD, um alfa-hidroxiácido aromático bioativo, foi escolhido não apenas por seu potencial de interação molecular com a ETH, mas também por suas propriedades farmacológicas complementares, que podem contribuir para o aprimoramento da formulação [51–54]. A caracterização físico-química, espectroscópica e térmica, aliada a cálculos de DFT e análises *in silico* de parâmetros ADME, permitiu compreender as interações responsáveis pela estabilidade do sistema e seu potencial farmacocinético superior em relação à ETH pura.

Além do sistema coamórfico, os sistemas cristalinos também foram investigados como estratégia complementar para modificação das propriedades físico-químicas da ETH, desta forma, o Capítulo V descreve a síntese e caracterização estrutural, térmica e espectroscópica de um sal inédito de ETH com PHT, acompanhado de análises

computacionais baseadas em DFT e na superfície de Hirshfeld, que forneceram uma compreensão detalhada das interações intermoleculares e propriedades termodinâmicas do novo composto.

Assim, esta tese oferece uma abordagem integrada, combinando experimentação laboratorial e modelagem computacional para investigar a modificação das propriedades físico-químicas da etionamida por meio da formação de novas formas sólidas, cristalinas e amorfas. A compreensão detalhada dessas interações e propriedades contribui não apenas para o avanço do conhecimento sobre a engenharia de sólidos farmacêuticos, mas também para o desenvolvimento de formulações mais eficazes e acessíveis no combate à tuberculose multirresistente, reforçando o papel da química estrutural e computacional para a inovação farmacêutica atual.

CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Dispersões sólidas de fármacos (DSFs)

A eficácia de um medicamento depende não apenas da sua composição química, mas também da sua capacidade de ser absorvido pelo organismo. No entanto, muitos fármacos possuem baixa solubilidade em água, o que limita sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, sua eficácia terapêutica. Para contornar essa limitação, pesquisadores e cientistas têm desenvolvido estratégias que buscam melhorar a solubilidade e a absorção desses medicamentos por meio da obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) [55,56].

As DSFs são sistemas sólidos que consistem na mistura de um ou mais fármacos com um ou mais excipientes, também denominados de coformadores, sendo os fármacos dispersos em escala molecular ou iônica. Este mecanismo é utilizado pela indústria farmacêutica ao buscar melhorias quanto a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos que possuem baixa solubilidade em água ou em outros solventes orgânicos, o que possibilita melhorias quanto a ação terapêutica do medicamento. Além disso, a DSF pode melhorar a estabilidade química do fármaco, bem como suas propriedades físicas, como a cristalinidade, a morfologia e o tamanho de partícula [19,57,58].

Estas DSFs podem existir em dois estados sólidos diferentes, sendo eles cristalino ou amorfo. Os sólidos cristalinos podem assumir diversas formas como hidratos, solvatos, cocristais, formas polimórficas, sais e misturas eutéticas. Essas formas são caracterizadas por um arranjo bem definido de átomos e moléculas, organizados em uma rede cristalina simétrica de longa distância, que se repete tridimensionalmente através de células unitárias. A capacidade de formar cristais em uma rede bem definida é altamente desejável para qualquer molécula, incluindo os IFAs, tendo em vista que a cristalização corrobora a altos níveis de pureza e estabilidade no estado sólido [59–61].

Considerando as características a nível de interação e constituição intermolecular, os hidratos são substâncias que apresentam em sua estrutura cristalina moléculas de água, podendo estar em proporção estequiométrica ou não. Quando um composto apresenta moléculas de um solvente diferente da água em sua estrutura, este passa a ser denominado de solvato. A presença de moléculas de solvente na estrutura cristalina pode aumentar a solubilidade do composto, resultando em uma maior facilidade de dissolução. Assim, hidratos e solvatos podem apresentar velocidades de dissolução diferentes daquela apresentada por seu composto anidro correspondente. Na indústria farmacêutica, a

identificação de hidratos e solvatos é importante para garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos, tendo em vista que essas formas podem afetar a estabilidade e a biodisponibilidade dos fármacos [57,62].

Os polimorfos são formas sólidas cristalinas que possuem a capacidade de organizar em diferentes arranjos cristalinos, quando em estado sólido. Os diferentes polimorfos de uma substância podem possuir propriedades físico-químicas distintas entre si, como ponto de fusão, densidade, solubilidade, entre outras. No entanto, para substâncias com finalidades medicamentosas, essas diferenças podem afetar na eficácia e na segurança de aplicação do medicamento, uma vez que podem alterar seu mecanismo de ação e biodisponibilidade [62,63].

No que se refere aos cocristais, eles são compostos formados a partir da interação não-covalente entre duas espécies neutras, resultando em uma estrutura cristalina única. Esses compostos apresentam características únicas que podem possibilitar a melhoria de propriedades físico-químicas como hidrossolubilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade. A formação de cocristais pode melhorar a eficácia do fármaco, além de permitir a utilização de doses menores e reduzir a toxicidade, mostrando-se uma opção promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos [64,65].

Outra classe de DSFs que podem ser obtidas visando a melhoria da hidrossolubilidade de fármacos pouco solúveis, são as misturas eutéticas (ME). Uma ME é entendida como um sistema formado por dois ou mais componentes (multicomponente) homogêneo que apresenta total miscibilidade de seus componentes quando no estado líquido, sendo imiscíveis no estado sólido. Por este motivo uma ME apresenta menor ponto de fusão quando comparado aos seus compostos precursores isolados [66]. Do ponto de vista termodinâmico, é possível considerar esses sistemas como misturas físicas (MF) que estão intimamente combinados, se mantendo coesos sem a ocorrência de ligações químicas [67,68]. Além dos cocristais, existem outros tipos de dispersões sólidas, como as dispersões do tipo sais e as dispersões sólidas amorfas.

2.1.1 Sais

Por definição, um sal é um composto químico formado pela união de uma espécie catiônica (íon com carga positiva) à uma espécie aniônica (íon com carga negativa) [25,69]. Nessa perspectiva, as DSFs do tipo sal (sais farmacêuticos) são sólidos cristalinos formados por um API, que pode apresentar característica de anión ou cátion, que mantém interação com um segundo componente, definido com coformador, atuando como contra

íon. Devido à transferência ou compartilhamento de prótons entre os componentes, os sais apresentam estequiometria definida e previsível [50,70].

A exemplo da previsibilidade, após anos de experiência envolvidos na obtenção de sais e outras DSFs, foi observado uma relação entre a diferença de pKa (ΔpK_a) das substâncias (fármaco e coformador) utilizadas na formulação de uma DSF. Nos estudos para sais, os coformadores (contra íons) são escolhidos avaliando os valores de pKa. Na chamada “Lei dos pKa’s”, como aparece relatado na literatura, é aceito que quando a diferença de unidades de pKa entre uma base e um ácido ($\Delta pK_a = pK_{a(\text{base})} - pK_{a(\text{ácido})}$), envolvidos em uma reação química, for maior que três unidades ($\Delta pK_a > 3$), há fortes chances da reação levar à formação de um sal [71,72].

Além disso, essa regra estabelece também que quando o ΔpK_a assume valores menores ou iguais a zero ($\Delta pK_a \leq 0$), um cocristal será formado. Caso o valor de ΔpK_a estiver compreendido no intervalo de 0 a 3 ($0 < \Delta pK_a < 3$), tanto sais quanto cocristais podem ser formados, fazendo-se necessário realizar outras análises de caracterização, geralmente espectroscópicas, para confirmar a natureza química do produto formado [73,74]. Faz-se necessário ressaltar que a universalidade desta regra não foi formalmente comprovada, todavia, é sem dúvida, uma regra de grande valia nos estudos para obtenção de sais e de cocristais.

Os principais ganhos na obtenção de sais se encontram na modificação da higroscopicidade, estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução da substância medicamentosa, demonstrando que o fármaco na forma sólida de sal é mais solúvel, e assim mais biodisponível. Em geral, os sais apresentam maior biodisponibilidade em comparação com os hidratos, pois possuem maior grau de dissociação quando em meio aquoso. Além disso, os sais são considerados mais seguros em comparação aos solvatos. Assim, os sais são bons candidatos para melhorar a eficácia dos medicamentos sendo uma escolha segura e eficiente no desenvolvimento e aprimoramento de fármacos [20,70].

2.1.2 Coamorfos

As DSFs amorfas, também conhecidas como coamorfos, são materiais que não possuem uma ordem cristalina periódica, diferentemente dos sólidos cristalinos. Essa falta de ordem é resultado da distribuição aleatória das moléculas, que se encontram em diferentes estados de orientação. Em comparação com os sólidos cristalinos, as DSFs amorfas apresentam entalpia, entropia e energia livre elevadas, o que contribui

significativamente para a sua melhor solubilidade no trato gastrointestinal, fator intrínseco ao aumento da biodisponibilidade do fármaco [19,57,58,75].

Quando o IFA se encontra em seu estado amorfo, as forças intermoleculares são significativamente reduzidas, o que resulta em maior solubilidade aparente e taxa de dissolução superior àquela observada em sua forma cristalina correspondente. Isso se deve ao fato de que, nos sólidos cristalinos, o processo de solubilização requer a ruptura da rede cristalina, etapa desnecessária no sistema amorfo [76]. A formação de sistemas coamorfos implica necessariamente a interação entre dois ou mais compostos, sejam eles fármaco-fármaco ou fármaco-coformador. Tais interações são sustentadas por forças intermoleculares fracas, ligações de hidrogênio e interações π - π , viabilizadas pela presença de grupos funcionais específicos presentes nas moléculas do IFA e do conformador [76,77].

Adicionalmente, os coamorfos conferem maior estabilidade estrutural ao fármaco na forma amorfa e contribuem para o incremento da solubilidade, o que, por sua vez, eleva a biodisponibilidade do composto no organismo. Esse aumento na biodisponibilidade possibilita a redução das doses prescritas, minimizando efeitos adversos e, conseqüentemente, diminuindo as taxas de abandono terapêutico por parte dos pacientes de doenças [76-78].

2.2 Fármacos elegíveis para a obtenção de dispersões sólidas

Para a maioria dos medicamentos administrados por via oral, a solubilidade aquosa é um requisito crucial para que o fármaco seja absorvido e gere resposta clínica esperada, tendo em vista que fármacos com baixa solubilidade são absorvidos mais lentamente do que aqueles com alta solubilidade em água [57,79]. Existem diversas estratégias utilizadas para o aumento da hidrossolubilidade sendo que a utilização de DSFs é uma estratégia amplamente explorada pela indústria farmacêutica sendo suportada por conceitos estudados pela Engenharia e Ciência de Materiais [79,80].

Para o processo de estudo e obtenção de DSF é necessário seguir algumas etapas, começando pela escolha do fármaco e do conformador. Para a seleção do fármaco, um dos requisitos é que este apresente baixa hidrossolubilidade, fator que contribui para a sua baixa biodisponibilidade no organismo após ser ingerido. Outro ponto a ser considerado reside na análise da molécula do fármaco identificando a presença de grupos funcionais que possam contribuir com outras moléculas por meio de ligações de hidrogênio, ligações de Van der Waals ou do tipo π - π [76].

No que diz respeito à escolha do candidato a coformador, é recomendado que este apresente boa solubilidade em água, possua baixo peso molecular, possua uma molécula pequena, o que o torna mais reativo nas interações, já que moléculas grandes podem apresentar impedimento espacial na interação com as moléculas do fármaco. Além disso, o coformador deve ser atóxico sendo seguros para consumo humano [81].

A eficiência de um fármaco se encontra diretamente relacionada com sua taxa de dissolução, regulando o quanto o princípio ativo poderá ser absorvido pelas membranas do sistema gástrico. Sabe-se que 40% dos fármacos comercializados e 90% em desenvolvimento apresentam baixa solubilidade. O que acarreta uma ineficiente absorção oral e uma baixa biodisponibilidade, culminando em uma insatisfatória resposta clínica. Os fármacos que apresentam essa característica estão classificados como Classe II ou IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) [76].

O SCB, proposto por Amidon e colaboradores [82] em 1995 agrupa os fármacos em classes, tendo como requisito sua capacidade de biodisponibilidade. Conforme esse sistema, os fármacos são divididos em classes I, II, III e IV ao levar em consideração que a biodisponibilidade oral de uma substância está relacionada à sua solubilidade e capacidade de permeabilidade membranar.

Os fármacos classificados como Classe I apresentam fácil solubilidade e são rapidamente transportados pelas membranas gástricas. No entanto, os fármacos pertencentes à Classe II apresentam absorção limitada necessitando de melhorias quanto a dissolução. No que diz respeito aos fármacos representantes da Classe III, têm sua absorção regulada por sua permeabilidade, uma vez que possuem alta solubilidade. Os fármacos da Classe IV apresentam grandes limitações para administração oral, pois apresentam baixa permeabilidade e solubilidade. Os fármacos classificados como Classe II e IV são fortes candidatos no estudo e obtenção de novas formulações farmacêuticas devido, ambos apresentarem baixa solubilidade, sendo os fármacos dessas classes geralmente indicados e escolhidos para estudos quanto a melhorias de suas propriedades em água [83,84].

2.3 Fármaco Tuberculostático

2.3.1 Etionamida (ETH)

A ETH, quimicamente conhecida como 2-etil-4-piridinacarbotioamida, é um fármaco de segunda geração utilizado para tratamento da tuberculose e de outras doenças

[85]. Ela é classificada, de acordo com o sistema SCB como um fármaco de Classe II sendo praticamente insolúvel em água (0,84 mg/mL) [13]. Em outros solventes orgânicos, a ETH apresenta-se solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol e acetona, pouco solúvel em propilenoglicol, clorofórmio e éter etílico [13,86].

A ETH é caracterizada fisicamente como um pó cristalino amarelo ou ainda, como sendo pequenos cristais amarelados com leve odor característico de sulfetos. O seu armazenamento e conservação deve ser realizado em frascos ou recipientes fechados e ao abrigo da luz, uma vez que esse fármaco apresenta sensibilidade à luz. A ETH possui fórmula molecular $C_8H_{10}N_2S$ e massa molecular $166,24 \text{ g.mol}^{-1}$, apresenta um valor de pKa igual a 4,49 relacionado ao nitrogênio piridil presente em sua estrutura molecular [31]. Na Figura 1 é possível observar a estrutura química da ETH.

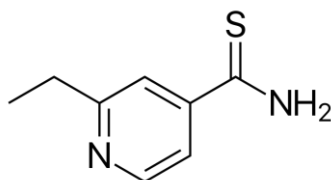


Figura 1: Estrutura química da ETH.
Fonte: Adaptado da Farmacopeia Britânica [87].

Para a molécula de ETH não é relatada a ocorrência de formas polimórficas. Em uma busca no banco de dados de estruturas cristalinas de pequenas moléculas CSD [88] Foi possível encontrar duas estruturas de formas sólidas para a ETH, sendo estes referentes à mesma estrutura cristalina neutra. Sua forma neutra apresenta estrutura cristalina referente ao sistema monoclinico com quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial $C1c1 (C_2^4)$, seus parâmetros de rede são: $a = 8,832(2) \text{ Å}$, $b = 14,996(4) \text{ Å}$ e $c = 7,918(2) \text{ Å}$, seus ângulos são $\alpha = \gamma = 90,0^\circ$ e $\beta = 128,51(5)^\circ$ e volume $820,605 \text{ Å}^3$ [89]. A Figura 2 apresenta uma representação referente a célula unitária da ETH obtida no CSD registrada sob código de referência ETCYPY.

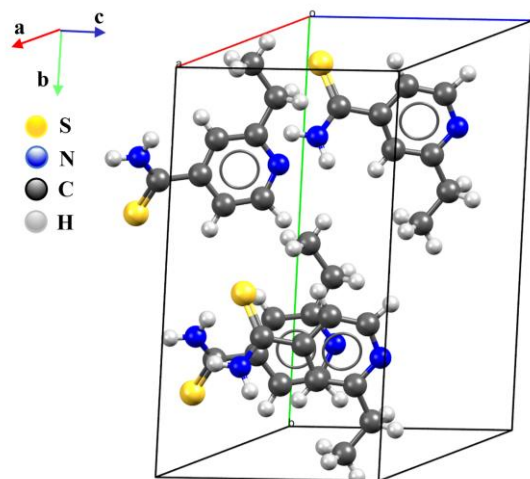


Figura 2: Representação da célula unitária da ETH em sua forma neutra obtida no CSD – código de referência ETCYPY [89].

Em decorrência da baixa hidrossolubilidade e da ocorrência de elevada toxicidade ao organismo, muitos estudos são desenvolvidos para elaboração de DSs para este medicamento. Desta forma, na literatura são reportados estudos quanto a obtenção de sais, tais como os sais maleato, oxalato e sacarinato de etionamida [15], além de um bromidrato e cloridrato de etionamida [86]. São relatados também a obtenção de cocristais de etionamida utilizando ácidos dicarboxílicos como, o ácido glutárico (1:1), o ácido malônico (1:1) o ácido tartárico (1:1) [16], neste último caso foi obtido um sal-cocrystal. Além deste, é possível mencionar cocristais de etionamida com ácido adípico e o ácido sebárico [13] e com o ácido salicílico [32], dentre outras DSs.

2.4 Coformador

Nos estudos para incremento de solubilidade de fármacos pouco hidrossolúveis após a escolha do fármaco, a etapa seguinte reside na escolha da substância denominada coformadora a ser utilizada na DSF. O composto a ser escolhido deve atender a certos requisitos que englobam boa solubilidade em água, ser atóxico garantindo segurança para o consumo humano, possuir em sua estrutura molecular sítios de interação complementares aos apresentados pelo medicamento escolhido, os quais possibilitarão a estruturação da DS levando à formação de uma nova fase cristalina, sem que haja inativação ou alteração nas propriedades farmacológicas [90].

Os sítios de interação, no entanto, as unidades moleculares do fármaco e do coformador podem formar ligação por meio de homosintões, fruto da interação de grupos funcionais similares, ou heterosintões, em que a interação ocorre por meio de grupos

funcionais distintos, no entanto, complementares. Os grupos funcionais de ácidos carboxílicos, álcoois, amidas e aminas são relatados como relevantes na formação de sintões [91]. Assim, a seleção de um coformador se dá, geralmente, analisando partes das moléculas considerando seus grupos funcionais com vista na possível interação com a molécula do fármaco, sendo também considerado o tamanho da molécula, em que compostos de moléculas pequenas podem facilitar o processo de interação [81,92].

2.5 Modelagem molecular

A aplicação dos métodos de química teórica viabilizou seu uso nos mais diversos campos de pesquisa, tornando-o uma ferramenta para o desenvolvimento de cálculos voltados para a determinação de propriedades em diversas classes de materiais. A variedade de resultados que podem ser obtidos por meio de cálculos teóricos contribui para fornecer apoio na interpretação, compreensão e análise dos resultados obtidos experimentalmente. Os métodos da química teórica vão além e possibilitam obter resultados quando estes não podem ser alcançados experimentalmente, ou mesmo quando são possíveis, mas envolvem custos monetários elevados, o uso de equipamentos sofisticados ou ainda são demorados [93].

A aplicação da química teórica na química de materiais é evidenciada nas mais diversas formas. Ela auxilia no estudo de propriedades termodinâmicas, na interpretação de espectros para esclarecer propriedades estruturais e é muito útil na análise conformacional de moléculas, permitindo entender e prever mecanismos de reação, identificar isômeros moleculares e investigar íons complexos de metais de transição. Essa abordagem de pesquisa colabora com trabalhos experimentais realizados em laboratório, apresentando baixos custos de implementação [94].

Na química de materiais a aplicação da química teórica é evidenciada no estudo de propriedades termodinâmicas, interpretação de espectros para o esclarecimento de propriedades estruturais, nos estudos conformacionais de moléculas, no entendimento e previsão de mecanismos de reação, ocorrência de isômeros moleculares, no estudo de complexos metálicos, viabilizando estudos conformacionais em sistemas moleculares extensos como proteínas e enzimas [95,96].

A química computacional engloba métodos fundamentados na mecânica quântica, como é o caso de métodos *ab initio*, semiempíricos e DFT, e na mecânica clássica, como os métodos de mecânica molecular. Em estudos nos quais se pretende determinar transições eletrônicas, investigar a formação ou quebra de ligações, é necessário empregar

métodos quanto-mecânicos, que levam em consideração o conjunto de núcleos e elétrons para a estruturação do sistema molecular estudado. Em termos práticos, isso ocorre ao considerar a dualidade partícula-onda do elétron, tendo como ponto de partida a Equação 1 alcançada por meio de um formalismo matemático,

$$\hat{H}\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (1)$$

onde, \hat{H} é o operador Hamiltoniano e $\Psi(R, r)$ é a função de onda, que descreve a aproximação de Born-Oppenheimer com as coordenadas de todos os núcleos (R) e elétrons (r) [97]. A sua utilização apresenta limitações para a determinação da energia (E) em sistemas que envolvem muitos átomos. Assim, é comumente utilizado métodos de aproximação, como o método de Hartree-Fock (HF) [98].

Neste sentido, surge a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, sigla do inglês *Density Functional Theory*) utilizada para descrever propriedades eletrônicas de sistemas em escala atômica, mesmo que este sistema apresente uma grande quantidade de elétrons [98]. Os resultados obtidos por meio da aplicação da DFT mostram-se satisfatórios com aqueles observados de forma experimental, apresentando custos computacionais relativamente baixos ao se comparar com os alcançados pelo método HF. As funções matemáticas que suportam a DFT são conhecidas como funcionais, que atuam mapeando a densidade eletrônica para a energia total do sistema e outros observáveis [97,99].

Foram observados grandes avanços nos resultados dos cálculos computacionais advinda da DFT, contudo, se fazem sempre necessárias melhorias, assim fosse necessário o uso de funcionais de densidade para realizar estudos de interação que ocorrem à longa distância. Um dos funcionais mais populares e amplamente utilizados na DFT é o funcional híbrido B3LYP. Este funcional apresenta 20% de troca HF, sendo aplicado no cálculo de mobilidade em processos de transporte de carga. Além do B3LYP, existem outros funcionais DFT como o M06-2X, CAMB3LYP, LC- ω PBE e ω B97XD, que podem ser empregados de forma mais adequada a depender das especificações do sistema em estudo. Dentre estes funcionais, o ω B97XD foi considerado o mais preciso na explicação de interações não covalentes [100,101].

A aplicação dos métodos de química quântica envolve o uso de conjuntos de funções de base, que são funções matemáticas usadas para descrever a função de onda de forma mais precisa. A precisão dos cálculos computacionais é dependente do uso

adequado da função de base, sendo crucial para obter resultados mais próximos do sistema real. Um conjunto de funções de base comumente utilizado é o 6-311, que oferece maior flexibilidade ao lidar com sistemas com polarização de elétrons de valência. Esses conjuntos possuem níveis internos de energia preenchidos por seis funções de base, que aproximam a energia total, desconsiderando o efeito da correlação eletrônica [100,102].

Além disso, os métodos de química teórica são igualmente aplicados para compreender como a solvatação influencia o sistema em investigação. Neste sentido, o método de solvatação implícita busca descrever o efeito do solvente sobre espécies neutras ou carregadas sem representar explicitamente as moléculas do solvente, tratando-o como um meio dielétrico contínuo que responde à distribuição de cargas do soluto. Entre esses modelos, o Modelo de Polarização Contínua, PCM, (sigla do inglês *Polarizable Continuum Model*), especialmente na variante IEFPCM (sigla do inglês, *Integral Equation Formalism Variant*) é amplamente utilizado, considerando o soluto inserido em uma cavidade rodeada por um campo de reação gerado por cargas superficiais na interface soluto-solvente, resultando em um dipolo implícito. Essa abordagem, fundamentada no formalismo de campo de reação autoconsistente SCRF (sigla do inglês, *Self-Consistent Reaction Field*), influencia diretamente a geometria, as cargas parciais e a energia livre do sistema solvatado [103]. A energia livre de solvatação, calculada a partir da interação soluto-solvente, indica a afinidade entre soluto e solvente e está relacionada ao potencial químico da espécie em solução; valores negativos de ΔG_{sol} evidenciam a viabilidade termodinâmica da dissolução. Assim, métodos implícitos substituem a interação molecular direta por um campo eletrostático que mimetiza um continuum de solvente envolvendo o soluto [104,105].

Baseando-se na DFT, propriedades importantes, tais como o índice de dureza (η), o potencial químico (μ), o índice de maciez (S), o índice de eletronegatividade (χ) e o índice de eletrofilicidade (ω) podem ser definidos, tomando por base as energias de orbitais como o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e do orbital molecular não ocupado de mais baixa energia (LUMO) [106]. Tais índices podem ser usados como aliados na investigação e desenvolvimento de DSF. Ao serem usados nas fases iniciais de pesquisas para obtenção de DSFs, os cálculos computacionais podem ajudar na economia de reagentes e de tempo, pela possibilidade de prever propriedades relacionadas aos sistemas de investigação, como por exemplo, as interações intermoleculares em substâncias químicas [98,101].

2.6 Técnicas utilizadas para obtenção de DSFs

A baixa hidrossolubilidade de fármacos tem apresentado vários desafios para a indústria farmacêutica, os quais, têm sido superados com sucesso graças a esforços científicos de diversas áreas multidisciplinares, incluindo a Ciência dos Materiais. As DSFs surgem como uma estratégia promissora para melhorar a solubilidade de fármacos, que são obtidas utilizando uma variedade de metodologias e técnicas. As técnicas comumente utilizadas envolvem fusão, tecnologia de fluido supercrítico, evaporação de solventes e ainda métodos de moagem [80,107].

A aplicação da técnica da fusão se dá pelo aquecimento da mistura do fármaco e da substância hidrofílica (coformador) até se alcançar a fusão, formando uma solução homogênea, em seguida, a solução pode ter seu resfriamento lento ou acelerado, sob agitação ou repouso, ganhando variações de metodologia. No entanto, é importante destacar que essa técnica só pode ser aplicada se não houver degradação das substâncias até a obtenção do material fundido, o que pode limitar sua aplicação em alguns casos [107]. Contudo, várias DSFs foram obtidas por meio desta técnica, como foi o caso das DS poliméricas de clotimazol [108], alendazol [109] e de furosemida [110].

Ao utilizar a técnica de fluido supercrítico, o fármaco e o coformador são dissolvidos em um solvente supercrítico, ou seja, uma substância em condições de temperatura e pressão acima do ponto crítico, tal como o CO₂, para em seguida serem pulverizados através de um bico em um vaso de expansão com pressão mais baixa. A rápida expansão induz a rápida nucleação das substâncias dissolvidas (fármaco e coformador), levando à formação da DS com uma distribuição de tamanho desejável em um tempo muito curto. São relatados a obtenção de DSs de cetoprofeno [111], carvedilol [112] e glibenclamida [113]. Uma das limitações desta técnica é que um grande número de medicamentos não é solúvel em CO₂ bem como o custo inicial elevado para aquisição de equipamentos [107].

No que diz respeito à moagem mecanoquímica, esta pode ser utilizada para favorecer a interação entre as moléculas para a obtenção de uma DS. Essa técnica pode ser realizada com ou sem solvente. Na moagem mecanoquímica assistida (MMA), o fármaco e o coformador são misturados e moídos juntos em um moinho de bolas ou almofariz, resultando em uma mistura homogênea e fina. Já na moagem mecanoquímica líquida assistida (MMLA), é adicionada uma pequena quantidade de solvente à mistura de fármaco e coformador, gerando DSFs. A MMLA é vantajosa por usar uma pequena quantidade de solvente e por apresentar fácil aplicação. Alguns exemplos de DSs obtidas

com a técnica de MMA incluem o sal de clofazimina [114], cocristais de isoniazida [115] e pirazinamida [116].

Além das técnicas mencionadas anteriormente, o método de evaporação do solvente é um dos métodos mais comumente usados na indústria farmacêutica para a obtenção de DSFs. Essa técnica consiste em dissolver o fármaco e a substância coformadora utilizando um solvente volátil formando uma solução homogênea, após o processo de evaporação, a DS é obtida na forma sólida. Esta técnica se mostra muito vantajosa por ser simples, sem a necessidade de aparatos engenhosos para sua aplicação, podendo ser facilmente reproduzida em ambiente laboratorial. Desta forma são relatadas a obtenção de coamorfo de tolbutamida [117], cocristais de pirazinamida [116] e isoniazida [118], dentre outras DS.

2.7 Técnicas utilizadas para a caracterização de DSFs

Após a obtenção de uma nova DSF se faz necessária a caracterização do material primeiramente confirmando a obtenção da nova dispersão sólida bem como investigando suas propriedades físico-químicas e estruturais. As técnicas comumente utilizadas são técnicas espectroscópicas como a difração de raios X (DRX), espectroscopia Raman, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), além de técnicas termoanalíticas como a termogravimetria (TG), a análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) [78]. Estas técnicas também foram utilizadas na caracterização das DSF obtidas neste trabalho.

Além destas técnicas, como foco motivador para o desenvolvimento de DSFs se faz importante a avaliação do aumento da hidrossolubilidade dos fármacos presentes nas dispersões sólidas obtidas comparando-as com a respectiva solubilidade do fármaco em sua forma base livre cristalina (BLC) e assim, realizam-se também ensaios de solubilidade e dissolução *in vitro*. Nas seções seguintes, são apresentados conceitos e observações gerais destas técnicas.

2.7.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A difração de raios X representa uma técnica de grande sucesso em fornecer informações precisas quanto a estrutura de materiais, colaborando para a identificação e caracterização de substâncias. A técnica de difração de raios X pelo método do pó (DRXP), se baseia na detecção das difrações de um feixe de fótons quando, à uma amostra em pó, é incidida este tipo de radiação. A detecção dos fótons fornece um padrão de

difração formado por uma série de picos compreendidos em ângulos de espalhamento específicos para cada substância [119].

Os raios X, um dos tipos de radiação eletromagnética que se encontra compreendida entre a radiação γ (gama) e ultravioleta no espectro eletromagnético, foram descobertos pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, ao trabalhar com tubos de raios catódicos. A nova radiação foi então nomeada como raios X, devido à sua natureza desconhecida. Sua obtenção para fins analíticos, se dá comumente por meio do bombardeio de uma superfície metálica por um feixe de elétrons, que ao encontrarem a superfície do metal são bruscamente freados. Neste processo se registra grande produção de calor, sendo cerca de 1% da radiação incidente convertida em raios X [120,121].

Para que se possa observar o fenômeno de difração de raios X um feixe constituído por esses raios deve incidir sobre um material. Após a incidência, uma parcela irá sofrer dispersão ou espalhamento em direções distintas. Esse espalhamento pode ocorrer de forma coerente, no qual a onda espalhada possui direção definida, com a mesma energia e fase daquele incidente, caracterizando o tipo de interação elástica. A outra forma de espalhamento, é a do tipo incoerente, neste caso, a onda espalhada não apresenta direção definida, tendo sua energia e fase diferentes da inicial, este tipo de interação é tido como inelástico. Apenas com o espalhamento coerente se fazem possíveis a identificação e descrição de uma substância [121].

Acompanhando o desenvolvimento e o uso da difração de raios X, William Henry Bragg e seu filho William Laurence Bragg correlacionaram o ângulo de difração e a distância entre os planos da estrutura cristalina em uma equação que ficou conhecida como lei de Bragg [122]. A Figura 3 ilustra os estudos de Bragg sobre o fenômeno da difração de raios X em cristais sólidos.

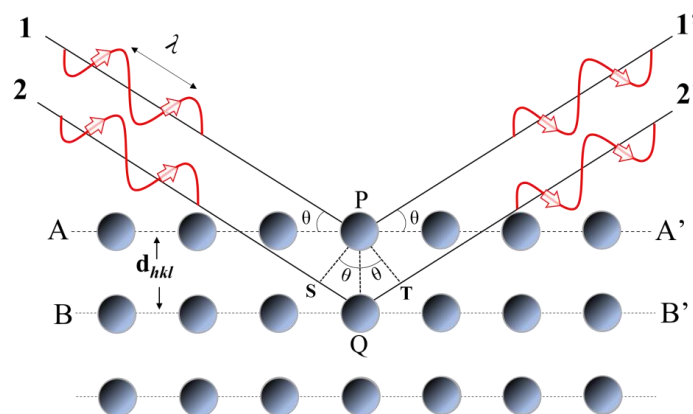


Figura 3: Representação da difração de raios X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar.

Fonte: Adaptado de CALLISTER JR e RETHWISCH [121].

Como apresentado, ao considerar os planos de átomos paralelos A-A' e B-B', que possuem os mesmos índices de Miller h , k e l , que se encontram separados pela mesma distância interplanar d_{hkl} , e ao supor a incidência de um feixe de raios X paralelo, monocromático e coerente (em fase), de comprimento de onda λ sobre os dois planos com angulação θ , os dois raios, identificados como 1 e 2 são difratados pelos átomos P e Q [121].

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

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

na qual, n , corresponde a qualquer número inteiro (1, 2, 3, ...) em que $\sin\theta$ não deve exceder a unidade. Esta equação relaciona, de forma simples, o comprimento de onda dos Raios X e o espaçamento interatômico, com o ângulo do feixe difratado. A magnitude da distância interplanar, d_{hkl} , entre os planos de átomos paralelos vizinhos é uma função dos índices de Miller (h , k e l) relacionando os planos da rede cristalina [121].

A respeito da caracterização de novas substâncias, a técnica de difração de raios X é amplamente empregada, sobretudo na indústria farmacêutica, onde desempenha papel importante no controle de qualidade e identificação de fases de medicamentos. Tal aspecto é de importância, visto que propriedades como efetividade terapêutica, toxicidade, estabilidade e biodisponibilidade podem ser afetadas quando se tem

polimorfos [123]. No contexto de pesquisa que envolve a investigação de novas DSFs, a DRXP se apresenta como uma técnica crucial, quando combinada com outras ferramentas analíticas, tais como as técnicas térmicas e espectroscópicas [58]. A DRXP é fundamental para caracterizar e confirmar a obtenção de novas formulações, incluindo sais [114,124], cocristais [125,126], coamorfos [49,117], misturas eutéticas [61,127], e outras estruturas de interesse na indústria farmacêutica [128,129].

2.7.1.1 Método de Refinamento Rietveld

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

O método de refinamento Rietveld foi desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969, e se baseia no ajuste de um difratograma experimental a uma curva teórica, que possui características de picos correspondentes ao tipo de átomo e sua organização na célula unitária de um sistema cristalino. Para esse ajuste é utilizado o tratamento matemático dos mínimos quadrados, objetivando minimizar a diferença entre os pontos de um padrão calculado em relação ao padrão de pontos obtidos experimentalmente para uma amostra [130].

O processo de monitoramento da qualidade do refinamento é acompanhado por índices de concordância. Os mais comuns são; o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade do ajuste S , nomeado como *goodness of fit* (GOF), Equação 5. O GOF é da razão de R_{wp} sobre R_{exp} , esperado estatisticamente [131], expressos pelas Equações 3 e 4, respectivamente.

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum W_i |Y_{obs} - Y_{calc}|^2}{\sum W_i (Y_{obs})^2}} \quad (3)$$

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum W_i (Y_{obs})^2}} \quad (4)$$

$$GOF (S) = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (5)$$

Onde, na Equação 3, W_i se refere ao inverso da variância de cada ponto observado, Y_{obs} a intensidade observada e Y_{calc} a intensidade calculada. Para a Equação 4, os termos N e P referem-se, respectivamente, ao número de pontos experimentais e ao de parâmetros ajustados. Ao fim do refinamento é aceitável que valor de R_{wp} variem entre 10% a 20%, e se obtenha valores de S próximos de 1,0, indicando que o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) foi alcançado para os dados tratados, garantindo assim, que o perfil da difração de raios X foi totalmente adequado a molécula em estudo [131,132].

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

Na análise e investigação de substâncias e materiais são empregadas diversas técnicas espectroscópicas que utilizam radiação ultravioleta, visível, raios X e infravermelho. A utilização dessas técnicas só é possível devido a capacidade de interação entre a matéria e a radiação, que pode ocasionar transições a nível eletrônico, como também promover vibrações moleculares a depender do tipo de radiação e características da amostra [133].

A espectroscopia no infravermelho (IR), estuda os efeitos da transição nos estados vibracionais e rotacionais moleculares, quando uma substância orgânica ou inorgânica absorve radiação na região do infravermelho de espectro eletromagnético. Como resultado da interação da radiação IR com a material é obtido um espectro de absorção, relacionando a intensidade (em absorbância ou transmitância) versus o número de onda, sendo esse característico da identidade da molécula. Desta forma, a utilização do IR é bastante difundida na identificação e caracterização de compostos químicos [134].

O infravermelho corresponde a uma faixa que se expande de 10 a 14.000 cm^{-1} no espectro eletromagnético, sendo dividido em 3 partes, sendo estas a região do IR próximo, de 14.000 a 4.000 cm^{-1} , região do IR médio, compreendida entre 4.000 e 400 cm^{-1} é a região do IR distante, que se encontra entre 400 e 10 cm^{-1} . Destas, a região de número de onda média é a mais utilizada na caracterização de amostras que possuem grupos funcionais, uma vez que estes costumam ter vibrações que os caracterizam nessa região. A interação entre a radiação e as moléculas pode ser descrita como condição da transferência do fóton de IR para a molécula, via absorção se a vibração molecular ocasionar, em um momento dipolo da molécula. Essa é uma regra de seleção para que a molécula seja ativa e gere sinal [134].

As vibrações na molécula variam conforme a direção que assumem no espaço, sendo classificadas como estiramentos ou dobramentos. As vibrações de estiramento são entendidas como flexões que os átomos realizam, quando ligados a um átomo central, um movimento de encurtamento e alongamento no mesmo sentido da ligação. Esse movimento pode ainda acontecer de forma simétrica ou assimétrica, dependendo do tipo de grupo de átomos que esteja vibrando. Já nos dobramentos os átomos permanecem em suas posições, e a vibração ocorre formando um eixo perpendicular à ligação gerando deformações para fora e dentro do plano [135]. A Figura 4 apresenta os movimentos de estiramento e deformação realizados pelos átomos em uma molécula.

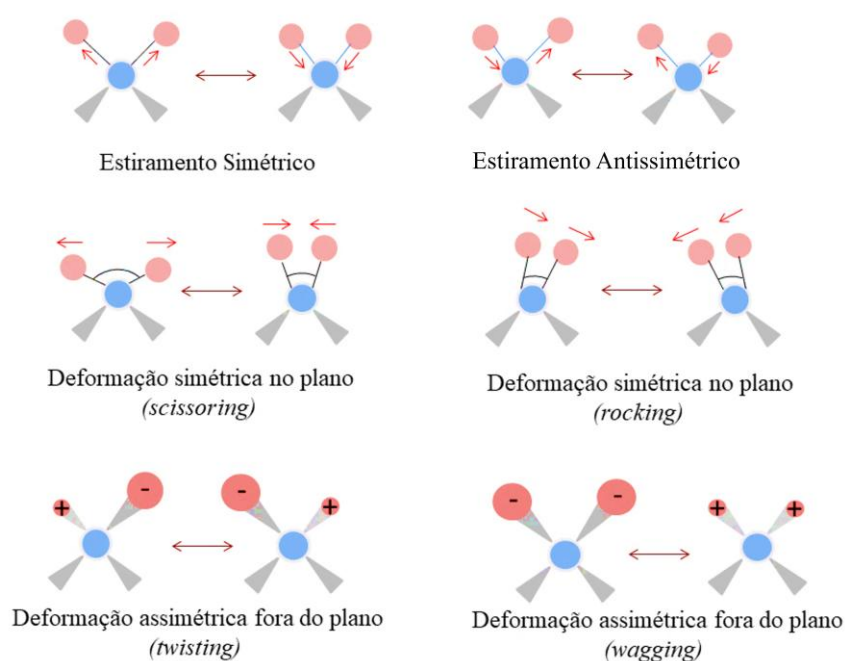


Figura 4: Representação dos tipos de movimentos vibracionais dos átomos em uma molécula.
Fonte: Adaptado de Holler e colaboradores [136].

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

A espectroscopia FT-IR apresenta como vantagem facilidade na preparação das amostras, sem a necessidade do uso de solventes, sendo ainda, rápida e precisa, além de depender de pouca quantidade de amostra na realização das análises, tornando pertinente

seu uso na investigação e caracterização de novos materiais, e desta forma tem sido empregada na caracterização de novas dispersões sólidas de fármacos

2.7.3 Espectroscopia Raman

As técnicas espectroscópicas têm sido amplamente utilizadas na caracterização e investigação de novos materiais por representar técnicas que permitem análises rápidas e não destrutivas. Essas técnicas fornecem informações mais detalhadas sobre os níveis energéticos das substâncias, possibilitando a investigação de suas particularidades [137]. Um exemplo são as espectroscopias vibracionais, que oferecem vantagens ao fornecer informações específicas das moléculas, semelhantes à sua 'impressão digital', permitindo uma caracterização eficiente tanto para substâncias orgânicas quanto inorgânicas [138].

Uma das técnicas vibracionais mais importantes na espectroscopia é a espectroscopia Raman, que foi anunciada em março de 1928 pelo físico indiano Chandrasekhar Venkata Raman. Essa técnica é baseada no espalhamento inelástico de fótons provenientes de um feixe monocromático de luz. Durante o espalhamento, parte da luz é dispersada pela superfície da amostra analisada com frequências diferentes daquela incidente. A partir dessas diferenças, é possível obter informações sobre a composição química e os modos vibracionais das moléculas presentes no material analisado [138]. De forma prática, ao considerar que uma substância seja irradiada por um *laser* (fonte monocromática) é certo que a maior parte da luz passará através da amostra, no entanto, uma pequena fração resultará em dois tipos de espalhamento em diferentes direções em relação ao feixe incidente, sendo os mesmos, elástico e inelástico. Esquemáticamente, a Figura 5, apresenta esse processo.

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

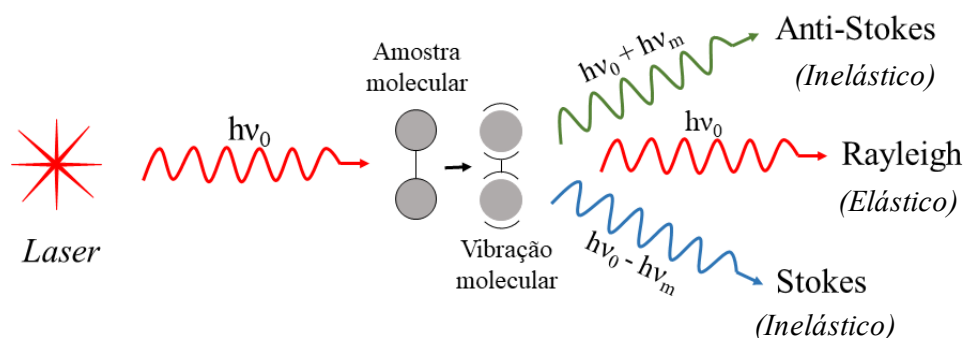


Figura 5: Representação esquemática do espalhamento de luz por uma amostra a qual foi incidida uma radiação monocromática

Fonte: Adaptado de HOLLER, SKOOG e CROUCH [136].

No espalhamento conhecido como *Anti-Stokes*, ($h\nu_e = h\nu_0 + h\nu_m$), o fóton espalhado apresenta maior energia que o fóton incidente, fato possível, pois em certas condições de temperatura e de pressão, as moléculas ao interagirem com a luz podem já se encontrar excitadas, e ao descaírem de um estado de energia virtual (E_{virtual}) para o seu estado fundamental (E_0), ocorre a emissão de um fóton mais energético. Para o espalhamento *Stokes* ($h\nu_e = h\nu_0 - h\nu_m$), o fóton incidente encontra a molécula em seu estado fundamental, E_0 , elevando-o a um estado virtual, E_{virtual} , e ao decair, retorna a um estado de energia E_1 . A diferença de energia em ambos os casos equivale a energia da molécula a partir de um modo normal de vibração [136,138].

2.7.4 Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivativa (DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

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

Neste sentido, diversas técnicas termoanalíticas foram desenvolvidas para a caracterização de materiais. Dentre as mais difundidas se encontram a termogravimetria (TG, sigla do inglês *Thermogravimetry*), análise térmica diferencial (DTA, sigla do inglês, *Differential thermal analysis*), calorimetria exploratória diferencial (DSC, sigla do

inglês, *Differential scanning calorimetry*), detecção de gás despendido (EGA, sigla do inglês, *Evolved gas nalysis*), análise termomecânica (TMA, sigla do inglês, *Thermomechanical analysis*). As informações obtidas por meio destas técnicas são variadas, podendo ser mencionadas; a variação de massa, ponto de fusão e ebulição, pureza, calores de transição, estabilidade térmica, desidratação, cinética de reação e transições vítreas [139,140].

De forma particular, a TG se caracteriza como uma técnica termoanalítica, na qual a massa de um material tem suas propriedades analisadas em função da temperatura, ao passo que essa substância é submetida a uma programação de temperatura. Tipicamente, a amostra é aquecida a uma taxa de aquecimento constante (medição dinâmica), havendo também a possibilidade de manter a amostra em uma temperatura fixa, sendo as transformações medidas em função do tempo (medição isotérmica) ou também utilizando programas de temperatura não linear. A escolha da melhor programação de temperatura dependerá de quais informações se deseja obter da amostra em investigação [139,141,142].

Os resultados desta análise são geralmente apresentados numa curva TG, no qual a porcentagem da massa e traçada em função da temperatura ou tempo. Essa curva fornece informações acerca da estabilidade térmica, composição inicial da amostra e de compostos intermediários decorrentes da decomposição térmica e a composição do resíduo, caso exista[139,142]. A Figura 6 ilustra genericamente uma curva TG.

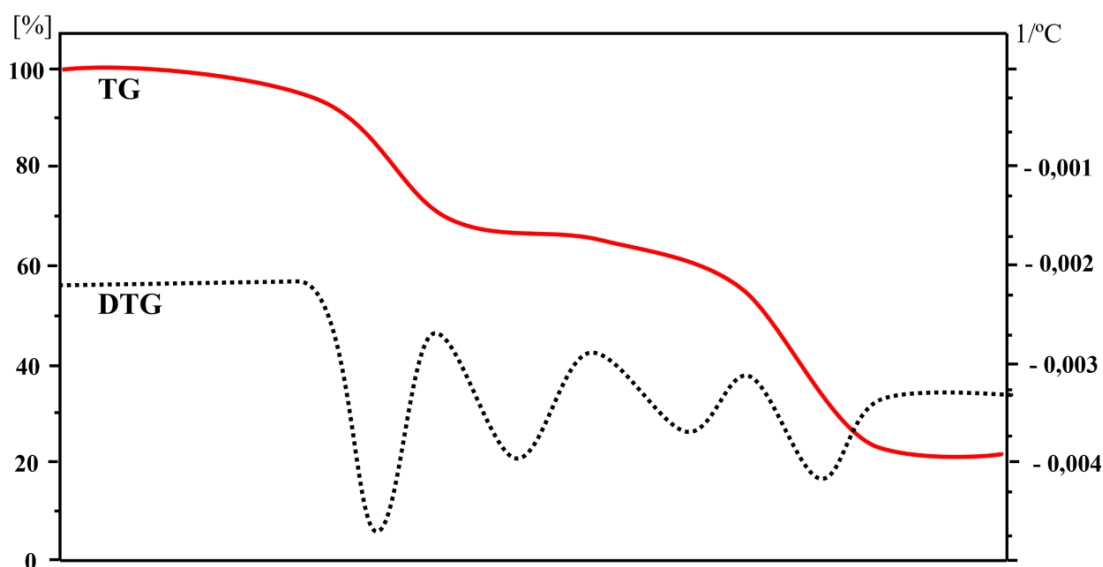


Figura 6: Representação genérica de uma curva TG/DTG.
Fonte: Adaptado de GABBOTT [142].

Numa forma de complementar e melhorar o entendimento dos dados da curva TG usa-se sua primeira derivada (dm/dT), a Termogravimetria Derivada (DTG), que mostra com maior clareza e precisão a taxa de variação de massa da amostra. As curvas DTG se mostram vantajosas, pois apontam com exatidão, as temperaturas de início e o momento em que se alcança a velocidade de reação máxima. Os picos agudos possibilitam a distinção de uma sucessão de reações que são pouco claras nas curvas TG, sendo a área dos picos representando com acurácia a perda ou ganho de massa, fato que possibilita sua utilização em determinações quantitativas[139].

As principais aplicações da TG se concentram em estudos de propriedades térmicas de materiais das mais variadas áreas. Ela é utilizada na averiguação da estabilidade térmica de fármacos e medicamentos como também no entendimento sobre a cinética de degradação, podendo ser utilizada no controle da qualidade e no aprimoramento de matérias finais [141,143].

Os equipamentos TG mais modernos são geralmente equipados para que possam fornecer dados de DTA, a análise térmica diferencial. Assim, além de fornecer informações a respeito da variação de peso da amostra, são também captados eventos térmicos que não são acompanhados de perda de massa, a exemplo da fusão e transições de fases sólido-sólido. Esta técnica térmica determina constantemente a diferença de temperatura entre a amostra investigada (T_A) e uma amostra de referência (T_R) termicamente inerte, sendo ambas aquecidas ou resfriadas em um forno [139,142].

As medições de temperatura no DTA são diferenciais, sendo registrada a diferença de temperatura entre T_R e a T_A , ($T_R - T_A = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, realizadas em uma programação de temperatura (aquecimento ou resfriamento) linear. As curvas DTA registram mudanças decorrentes de transições ou reações entálpicas de caráter exotérmico ou endotérmico. Os eventos captados podem ser referentes a alterações físicas, como vaporização, absorção e fusão, ou a alterações químicas como, oxidação, desidratação e decomposição. Alterações como transição de fase e fusão geram picos endotérmicos enquanto oxidações são registradas com pico exotérmico [139,142,144].

A DTA é empregada em estudos de caracterização de polímeros, fármacos, determinação do ponto de fusão ou decomposição de compostos orgânicos, possuindo também aplicação na indústria de cerâmicas e de metalurgia [136]. A Figura 7 apresenta de forma genérica uma curva DTA com eventos térmicos endotérmicos e exotérmicos comumente encontrados para os mais variados materiais.

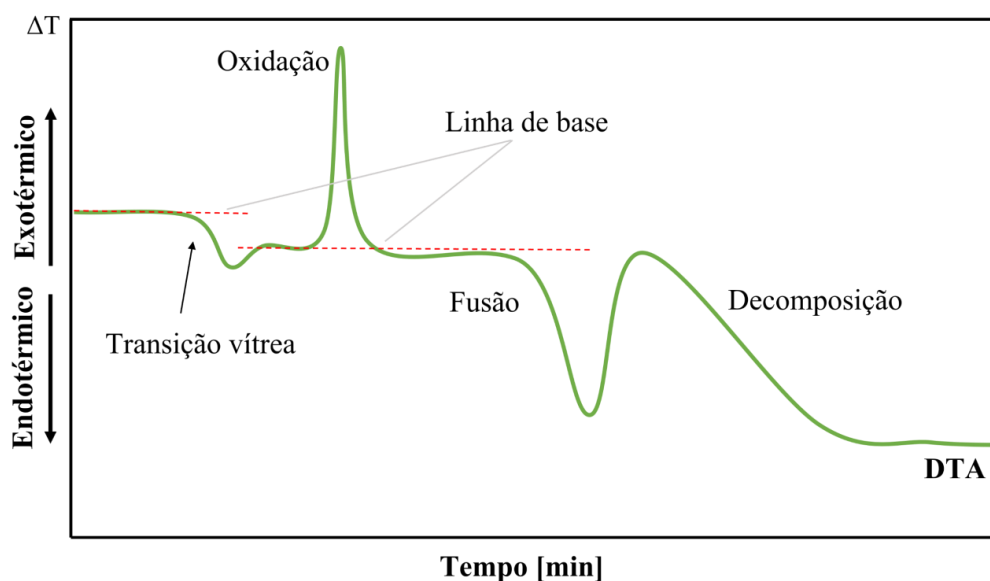


Figura 7: Representação genérica de uma curva DTA apresentando eventos de caráter endotérmico e exotérmico comumente encontrados para esse tipo de análise.

Fonte: Adaptado de HATAKEYAMA e LIU [145].

2.7.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise térmica derivada da DTA. Com a DSC pode-se medir as temperaturas e o fluxo de calor relativos às transformações dos materiais em função da temperatura e do tempo, enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera específica. Essas medidas, fornecem informações qualitativas e quantitativas acerca de mudanças químicas e físicas decorridas de processos de absorção de calor (endotérmicos), liberação de calor (exotérmicos) ou mudanças na capacidade calorífica [141].

As análises de DSC ocorrem com a colocação, em um forno, da amostra (geralmente em pequenas de aproximadamente 5,00 mg) em cadinho de metal, junto a um outro cadinho de referência (geralmente vazio). A amostra e a referência são então submetidas a um programa controlado de temperatura, ao qual é medida a diferença de energia fornecida à substância amostra e a referência. Com a variação da temperatura podem ser acompanhados os efeitos de calor associados a eventos térmicos como transições de fase (fusão, sublimação, mudança na estrutura cristalina), desidratação, decomposição, entre outras transformações capazes de ocasionar variações de calor [139,143].

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

cristalização, oxidação e algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos. A DSC também é capaz de mostrar transições envolvidas com a variação de entropia (transições de segunda ordem), como é o caso de transições vítreas, que certos polímeros e materiais amorfos apresentam. A Figura 8, apresenta uma curva DSC, típica de um polímero, com o perfil gráfico de eventos encontrados nas análises de DSC [139,142].

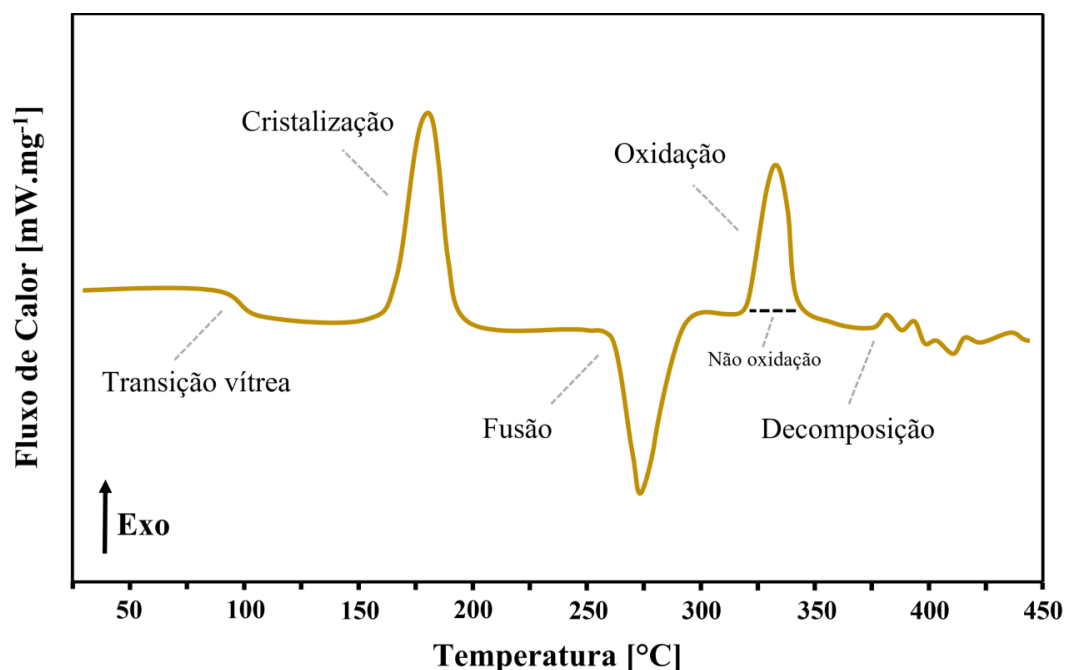


Figura 8: Representação de uma curva de DSC com os eventos térmicos geralmente observados.
Fonte: Adaptado de MOTHÉ et. al. [141].

A DSC é utilizada na caracterização e investigação de propriedades térmicas de polímeros, materiais inorgânicos, cerâmicos, sistemas biológicos. Na área farmacêutica a DSC possui vasta aplicação na caracterização e estudos de pureza de fármacos, investigação de polimorfos e análises de dispersões sólidas [142,145]. Diante disso, é possível encontrar reportado na literatura o emprego da DSC na avaliação e caracterização do cocrystal de cafeína [146], no sal de fluconazol com ácido oxálico [147], além do estudo para determinação da T_g para diferentes coamorfos obtidos utilizando aminoácidos [148].

2.8 Solubilidade

A solubilidade constitui uma propriedade físico-química relacionada à capacidade de um material, o soluto, se dispersar molecularmente em outro, denominado solvente.

Sob o ponto de vista quantitativo, define-se como a concentração máxima do soluto que pode ser dissolvida em uma solução saturada a determinada temperatura. Tal processo ocorre de maneira espontânea, resultando na formação de uma mistura homogênea em nível molecular, fruto das interações intermoleculares entre as substâncias envolvidas [149].

No contexto farmacêutico, a solubilidade representa um fator determinante para a eficácia terapêutica dos medicamentos, justificando o interesse contínuo em desenvolver ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) com maior capacidade de dissolução. Fármacos caracterizados por baixa solubilidade e reduzida taxa de dissolução tendem a apresentar biodisponibilidade limitada, o que pode comprometer o desempenho clínico. Para que um medicamento produza o efeito terapêutico esperado, é necessário que, após a administração, alcance concentrações adequadas na corrente sanguínea. Assim, no caso de compostos pouco solúveis, torna-se necessária a administração de doses mais elevadas para atingir níveis plasmáticos eficazes [150].

Durante o processo de desenvolvimento e otimização de IFAs, são conduzidos diversos ensaios de qualidade, segurança e desempenho, entre os quais se destacam os testes de solubilidade, frequentemente analisados em função do tempo. A partir desses dados, é possível avaliar a biodisponibilidade e a eficiência terapêutica de um determinado composto. Os ensaios de solubilidade experimental têm como objetivo verificar o comportamento de dissolução da formulação sólida, assegurando que esta seja capaz de ser absorvida e atingir a circulação sistêmica [151,152].

Entretanto, a execução desses testes representa um desafio experimental significativo, uma vez que a dissolução de um fármaco pode ser influenciada por diversos parâmetros, como natureza do solvente, pH do meio, temperatura, pressão, tamanho das partículas, estado sólido da substância, e polimorfismo, entre outros fatores. Para garantir a padronização metodológica, as condições e procedimentos de determinação da solubilidade de fármacos são descritos e sistematizados em monografias oficiais, as quais orientam as decisões técnicas a serem adotadas durante a realização dos testes [152,153].

CAPÍTULO III – Análises experimentais e computacionais para elucidação das propriedades estruturais, eletrônicas, térmicas e vibracionais do cristal de Etionamida

RESUMO

A Etionamida (ETH) é um fármaco de segunda linha amplamente utilizado no tratamento da tuberculose multirresistente (TB-MTR), mas sua baixa solubilidade compromete a biodisponibilidade e limita sua eficácia terapêutica. Para entender as maneiras de melhorar isso, combinamos abordagens experimentais e computacionais para elucidar as propriedades estruturais, eletrônicas, térmicas e vibracionais dos cristais de ETH. A análise de difração de raios X pelo método do pó revela um sistema cristalino monoclinico (grupo espacial $C1c1$) em metanol, estabilizado por interações intermoleculares, principalmente contatos $H\cdots H$ (49,3%) e $H\cdots S/S\cdots H$ (22,1%). A análise da estrutura energética revelou a natureza anisotrópica das interações intermoleculares, com forças de dispersão representando aproximadamente 60% da energia total de estabilização, enquanto as interações coulômbicas mostraram direcionalidade significativa ao longo do eixo cristalográfico a e dentro do plano $b\ c$. A estrutura de energia total indicou que a estabilização mais forte se propaga ao longo do eixo b , sugerindo a formação de cadeias moleculares altamente estáveis, que influenciam diretamente a morfologia do cristal e o comportamento de dissolução. A análise térmica demonstra a estabilidade do ETH até 162,2 °C, com eventos de fusão e decomposição caracterizados por picos endotérmicos. Cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) confirmam o alto *gap* eletrônico da ETH (7,84–8,09 eV), indicando baixa reatividade, enquanto estudos de solvatação destacam sua maior estabilidade em solventes polares como água e metanol. Estudos teóricos de ressonância magnética nuclear (1H e ^{13}C) mostraram influência mínima do solvente nos deslocamentos químicos, reforçando a estabilidade estrutural do ETH em todos os ambientes. A espectroscopia vibracional, apoiada pela DFT, identifica os principais modos associados ao anel de piridina, NH_2 e grupos $C=S$. A análise da superfície de Hirshfeld revela ainda a dominância de ligações de hidrogênio e interações de van der Waals, com espaço vazio mínimo (5,3%) na rede cristalina. Mapas de potencial eletrostático identificaram regiões ricas em elétrons ao redor de átomos de nitrogênio como locais potenciais para ligações de hidrogênio e protonação, relevantes para interações farmacológicas. Essas descobertas oferecem *insights* cruciais para otimizar as propriedades de estado sólido do ETH, aumentando sua solubilidade e biodisponibilidade, abrindo caminho para formulações aprimoradas contra a TB-MTR.

Palavras-chave: etionamida; cálculos DFT; superfície de Hirshfeld; espectroscopia vibracional; otimização de medicamentos.

3.1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo a segunda doença infecciosa mais prevalente depois da COVID-19, resultando em uma mortalidade substancial em escala global. De acordo com o Relatório Global sobre Tuberculose de 2023 da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022, cerca de 10,6 milhões de pessoas adoeceram de tuberculose [1]. A isoniazida, o etambutol, a rifampicina e a pirazinamida constituem os principais fármacos utilizados na fase inicial do tratamento da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* [6–9]. No entanto, esses medicamentos apresentam eficácia limitada no tratamento de casos de tuberculose multirresistente (MDR-TB) [3,4]. As tioamidas, incluindo a etionamida (ETH) e a protionamida, têm demonstrado maior eficácia contra a MDR-TB, sendo a etionamida especialmente relevante por sua semelhança estrutural com a isoniazida (INH), além de apresentar melhores propriedades terapêuticas, baixo custo e ampla disponibilidade como medicamento de segunda linha [10–12].

A ETH, também conhecida como 2-etil-4-tioamidopiridina ou 2-etiltioisonicotinamida, é um composto químico que possui um anel de piridina, uma cadeia etil-metil e um grupo tioamida [31]. É classificada como um fármaco de Classe II segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), devido à sua baixa solubilidade e alta permeabilidade [14]. A ETH também é utilizada em protocolos combinados de quimioterapia contra a hanseníase [154]. No entanto, sua baixa solubilidade e biodisponibilidade têm motivado o desenvolvimento de novas formas sólidas para aprimorar sua eficácia farmacêutica [13,15,16,155]. Esse processo de desenvolvimento é complexo e dispendioso, exigindo um profundo entendimento das propriedades físico-químicas do fármaco candidato. Nesse contexto, as metodologias computacionais desempenham um papel essencial, ajudando a revelar as características dos agentes farmacêuticos e fornecendo informações precisas sobre suas aplicações práticas [156].

Os cálculos de estrutura eletrônica tornaram-se comuns na comunidade científica para analisar sistemas moleculares e investigar suas características estruturais e termodinâmicas [38]. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) é um dos métodos mais amplamente utilizados para explorar propriedades físico-químicas e eletrônicas [39–41]. Especificamente, a DFT tem se mostrado valiosa em pesquisas que envolvem a determinação de descritores cruciais de reatividade química, como o potencial de ionização (IP), a afinidade eletrônica (EA), a eletronegatividade (χ), entre outras propriedades de estruturas moleculares [42,43].

Além disso, um dos métodos computacionais amplamente empregados para estudar interações intermoleculares em materiais cristalinos é a análise de superfície de Hirshfeld [157,158]. Por meio de uma análise detalhada dos contatos átomo a átomo, essa técnica oferece uma visão abrangente do arranjo das moléculas dentro da rede cristalina [159]. A superfície de Hirshfeld é gerada como uma função da densidade eletrônica total dos átomos individuais de uma determinada espécie, dividida pela densidade eletrônica cumulativa de seus átomos vizinhos mais próximos [44–46]. Essa projeção é construída com base em uma função de peso $w(r)$, que compara a contribuição da densidade eletrônica de uma molécula (a promolécula, formada pela soma dos átomos não interagentes) com a densidade eletrônica total do cristal (o procrystal). A função é definida como: $w(r) = \rho_{promolécula}(r) / \rho_{procrystal}(r)$, onde $\rho_{promolécula}(r)$ é a densidade eletrônica da promolécula e $\rho_{procrystal}(r)$ é a densidade eletrônica do procrystal. A superfície de Hirshfeld corresponde à isosuperfície onde $w(r) = 0,5$, delimitando a região em que a contribuição da densidade eletrônica da molécula é igual à do ambiente cristalino circundante [47].

Diante desse contexto, na presente investigação foram examinadas as propriedades estruturais, térmicas e vibracionais dos cristais de ETH produzidos por evaporação de solvente, utilizando as técnicas de difração de raios X de pó (PXRD), termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria diferencial de varredura (DSC), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e espectroscopia Raman. Abordagens computacionais baseadas em DFT e análise de superfície de Hirshfeld foram empregadas. Os dados vibracionais experimentais foram comparados com as estimativas teóricas da molécula de ETH em diferentes ambientes de solvente.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Materiais

Para o desenvolvimento deste trabalho foi utilizado o reagente: Etionamida (ETH) de massa molar $166,24 \text{ g.mol}^{-1}$, pureza $\geq 98,0\%$ e o solvente orgânico metanol de massa molar $32,04 \text{ g.mol}^{-1}$, pureza $\geq 99,8\%$. Ambos obtidos junto a *Sigma-Aldrich*.

3.2.2 Procedimentos experimentais e teóricos

3.2.2.1 Obtenção dos cristais de ETH

Os cristais de ETH foram sintetizados utilizando o método de evaporação lenta do solvente, conforme descrito anteriormente por nós [155]. Em resumo, uma solução precursora contendo 0,1 mol/L do reagente ETH foi preparada utilizando 30 mL de metanol sob agitação magnética constante a 360 RPM. Após a dissolução completa, a solução foi filtrada em papel-filtro de 25 μm e transferida para um recipiente coberto com filme plástico perfurado com 25 furos distribuídos aleatoriamente, permitindo a evaporação controlada do solvente e a nucleação da fase sólida. Após cinco dias, cristais prismáticos de coloração alaranjada foram obtidos com sucesso.

3.2.2.2 Caracterização por difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A estrutura cristalina da ETH foi investigada por meio de difração de raios X pelo método do pó (DRXP) utilizando um difratômetro PANalytical, modelo *Empyrean*, operando a 40 kV/40 mA com radiação Cu-K α_1 ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). O difratograma foi coletado na faixa angular de 5–45° (2 θ), com um tamanho de passo de 0,02° e tempo de contagem de 2 s/passos. Posteriormente, o padrão de DRXP foi analisado utilizando o método de refinamento de Rietveld no software GSAS [160], empregando parâmetros de rede previamente reportados na literatura [89]. Para isso, os parâmetros da célula unitária, as posições atômicas, os fatores térmicos isotrópicos e os parâmetros de perfil foram refinados. Não foram aplicadas restrições de comprimento ou ângulo de ligação, uma vez que a estrutura inicial já apresentava boa concordância com os dados experimentais.

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

As curvas TG-DTA foram realizadas em simultâneo com ciclo único de aquecimento em um analisador térmico, da marca *Shimadzu Instruments*, modelo DTA-60, dotado de balança do tipo TOP PLAN com guia diferencial paralela. As análises foram realizadas em atmosfera inerte de nitrogênio (N₂) com vazão de 100 mL/min, utilizando razão de aquecimento de 5 °C/min e intervalo de temperatura de 25 a 300 °C. Foi utilizada massa de aproximadamente 4,00 mg acomodada em cadinho de platina, sendo utilizado como referência um cadinho vazio de mesma composição.

3.2.2.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A curva DSC foi determinada utilizando um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments*, modelo DSC-60 com intervalo de temperatura de 25 a 300 °C sob

atmosfera dinâmica e inerte de nitrogênio (N_2), com vazão de $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Para as análises, foram utilizados cadinhos de alumínio aberto. O equipamento de DSC teve sua temperatura e energia previamente calibradas utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do índio metálico ($T_{onset} = 156,4^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 28,5 \text{ J g}^{-1}$), com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados conforme procedimento e especificação do fabricante.

3.2.2.5 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram registrados na faixa de $220\text{--}3200 \text{ cm}^{-1}$ utilizando um espectrômetro Trivista 557, marca *Princeton Instruments*, equipado com um detector CCD (dispositivo de carga acoplada). Um laser verde de estado sólido ($\lambda = 532 \text{ nm}$) foi usado como fonte de excitação sobre a amostra em pó. Os espectros Raman foram coletados com 4 acumulações de 60 segundos cada e uma resolução espectral de 2 cm^{-1} .

3.2.2.6 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de FT-IR foram obtidos pelo método de pastilha de KBr (Sigma-Aldrich, pureza 99,8%) com concentração de 2%, utilizando um espectrofotômetro Bruker, modelo *Vertex 70 V*. O espectro de FT-IR foi coletado na faixa de $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$, com 32 varreduras e resolução espectral de 4 cm^{-1} .

3.2.2.7 Cálculos teóricos

Os dados estruturais iniciais da ETH foram obtidos no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), com o código de referência 1150421. A estrutura cristalográfica refinada serviu como base para a geração dos arquivos de entrada utilizados nas análises computacionais subsequentes.

Para investigar as interações não covalentes, foram empregados as análises de superfície de Hirshfeld, energia da rede cristalina e gráficos de impressão digital bidimensionais (2D), utilizando o software CrystalExplorer (versão 21.5) [161]. As superfícies de Hirshfeld foram calculadas e posteriormente mapeadas com a distância de contato normalizada (d_{norm}), que integra as distâncias interna (d_i) e externa (d_e) de um ponto específico da superfície até os átomos vizinhos, permitindo visualizar os contatos intermoleculares [47]. Essa abordagem possibilita uma avaliação qualitativa detalhada das interações intermoleculares, incluindo ligações de hidrogênio, contatos de van der Waals e outros efeitos de empacotamento molecular [162]. Além disso, os gráficos de

impressão digital 2D forneceram uma análise quantitativa dos tipos de interação com base nos pares (d_i , d_e), permitindo identificar os motivos de interação dominantes na estrutura cristalina. As cavidades cristalinas (*voids*) também foram calculadas utilizando isosuperfícies de densidade eletrônica com um valor limite de 0,002 unidades atômicas (u. a.) dentro da célula unitária primitiva. Essa análise possibilitou quantificar os espaços vazios na estrutura cristalina, fornecendo informações sobre regiões potencialmente acessíveis ao solvente ou sobre a eficiência do empacotamento estrutural [163]. As energias da rede foram calculadas na célula unitária primitiva utilizando uma configuração de supercélula $1 \times 2 \times 2$ e o método DFT/6-311.

As propriedades eletrônicas e estruturais da ETH foram investigadas por meio de cálculos DFT realizados com o software Gaussian 16 [164]. Esse programa foi selecionado devido à sua implementação de orbitais do tipo gaussiano, que fornece uma estrutura ideal para o estudo de moléculas isoladas, o principal foco deste trabalho para compreender as propriedades eletrônicas fundamentais da ETH. A geometria molecular inicial foi obtida a partir da estrutura cristalina experimental e posteriormente otimizada como monômero isolado. O funcional ω B97X-D foi escolhido por sua reconhecida precisão na reprodução de dados experimentais de moléculas orgânicas de tamanho médio [49,117]. Esse funcional, que inclui correções empíricas de dispersão (D3), oferece uma descrição equilibrada das propriedades termoquímicas e cinéticas.

Embora o foco principal seja o monômero isolado, o funcional ω B97X-D descreve de forma confiável os efeitos de correlação eletrônica intramolecular e as interações de longo alcance, o que é essencial para obter parâmetros geométricos, frequências vibracionais e propriedades eletrônicas precisas. Além disso, essa escolha garante consistência e comparabilidade com estudos futuros que visem modelar o empacotamento cristalino ou as interações fármaco-coformador, nas quais uma descrição precisa das forças não covalentes será essencial.

O funcional ω B97X-D foi combinado com o conjunto de base 6-311++G(d,p), que oferece um equilíbrio ideal entre eficiência computacional e precisão para moléculas de fármacos de tamanho médio, como a ETH [155]. Esse conjunto de base fornece: (i) qualidade tripla- ζ para elétrons do núcleo (6-311), (ii) funções difusas(++) para descrever adequadamente a distribuição da densidade eletrônica, e (iii) funções de polarização (d,p) para modelar com precisão os orbitais moleculares e as interações intermoleculares.

Os cálculos foram realizados em vácuo, água, clorofórmio e metanol, com os efeitos de solvatação modelados pelo modelo de solvatação implícito IEFPCM (*Integral*

Equation Formalism Polarizable Continuum Model) [165]. Esse modelo considera o efeito dielétrico do meio, mas não captura interações explícitas soluto-solvente, como ligações de hidrogênio. Assim, embora forneça informações valiosas sobre tendências de solvatação, as conclusões sobre mudanças estruturais ou eletrônicas induzidas pelo solvente devem ser interpretadas de forma qualitativa. Estudos futuros utilizando modelos de solvatação explícita ou cálculos DFT periódicos com camadas de solvente seriam úteis para explorar interações específicas em nível molecular.

A partir da estrutura otimizada, foram derivados os orbitais moleculares de fronteira, índices de reatividade química, propriedades termodinâmicas, parâmetros geométricos e modos vibracionais. O pós-processamento e a análise dos dados foram realizados com os programas *Chemcraft* 1.8 [166] (para visualização) e *Multiwfn* 3.8 [167] (para cálculos avançados de propriedades químico-quânticas).

As frequências vibracionais IR e Raman calculadas foram escalonadas por um fator de 0,957 a fim de melhorar a concordância entre as previsões teóricas e as observações experimentais [168]. Além disso, os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) para os núcleos de ^1H e ^{13}C foram obtidos pelo método Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) [169]. Ao considerar os efeitos de solvatação, os valores de blindagem isotrópica das moléculas de ETH foram ajustados com base em seus deslocamentos químicos (em ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como composto de referência. Os cálculos com o TMS foram realizados com a mesma configuração computacional aplicada aos complexos moleculares, conforme o procedimento descrito por Guzzo e colaboradores [170]. Essa abordagem computacional abrangente permitiu uma caracterização detalhada das propriedades eletrônicas e estruturais da ETH.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Caracterização estrutural por DRXP e refinamento de Rietveld

A Figura 9 mostra o padrão de difração de raios X refinado pelo método de Rietveld à temperatura ambiente. Os parâmetros de qualidade do refinamento: R_{wp} (13,02%), R_p (9,35%) e S (2,05) demonstram boa concordância com a fase estrutural previamente reportada na literatura ($a = 8,832(2) \text{ \AA}$, $b = 14,996(4) \text{ \AA}$, $c = 7,918(2) \text{ \AA}$, $\beta = 128,51(5)^\circ$ e $V = 820,605 \text{ \AA}^3$) [89]. Os picos residuais de baixa intensidade observados em torno de $\approx 11^\circ$, 16° e 20° podem ser atribuídos a pequenas impurezas ($< 2\%$ em massa),

possivelmente resultantes de traços residuais de solvente ou da formação de novas fases polimórficas.

De acordo com os dados obtidos, o ETH cristaliza em simetria monoclinica com grupo espacial $C1c1$ (C_s^4) em meio metanólico, contendo quatro monômeros por célula unitária ($Z = 4$) e apresentando parâmetros de rede refinados: $a = 7,317(7) \text{ \AA}$, $b = 15,042(5) \text{ \AA}$, $c = 7,931(3) \text{ \AA}$, $\beta = 109,05(6)^\circ$ e $V = 825,09(8) \text{ \AA}^3$, consistentes com a estrutura previamente descrita por Alleaume e colaboradores [89]. Embora Rajalakshmi e colaboradores [10] tenham reportado uma estrutura obtida em condições diferentes de temperatura, ambas as fases representam a mesma forma cristalina, conforme confirmado pela análise de similaridade do empacotamento cristalino (30/30 correspondências moleculares no software Mercury [171]). As pequenas diferenças nos parâmetros de rede (por exemplo, volume da célula unitária: $825,09(8) \text{ \AA}^3$ neste trabalho vs. $801,01(3) \text{ \AA}^3$ em Rajalakshmi e colaboradores [10]) provavelmente se devem aos efeitos de temperatura (25°C vs. -173°C) e à resolução experimental.

Além disso, o *inset* da Figura 9 ilustra a distribuição dos monômeros de ETH dentro da célula unitária primitiva. Observa-se que cada unidade orgânica pode interagir com o meio circundante por meio de interações intermoleculares (indicadas por linhas tracejadas em azul-claro) do tipo $\text{C-H}\cdots\text{H}$ ou $\text{N-H}\cdots\text{S}$. Esses contatos se formam entre dímeros e se propagam pela rede cristalina, conferindo estabilidade estrutural ao padrão de ordenamento atômico.

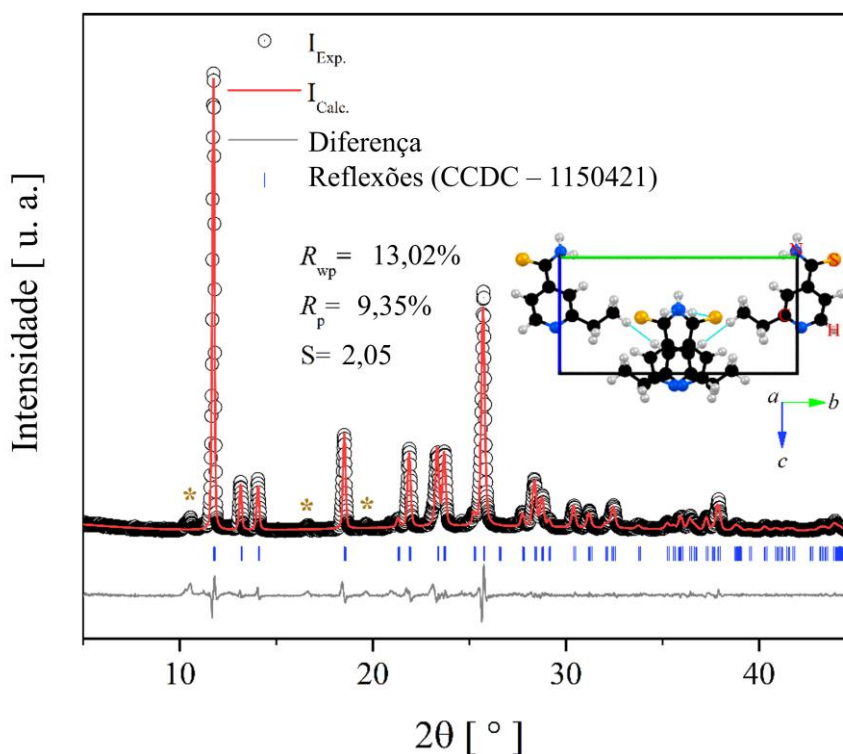


Figura 9: Refinamento de Rietveld do cristal de ETH obtido por DRXP à temperatura ambiente. Os asteriscos marrons representam possíveis impurezas ou novas fases polimórficas. *Inset:* célula unitária primitiva do ETH ao longo do eixo *a*, mostrando as interações intermoleculares formadas.

3.3.2 Análises das superfícies de Hirshfeld e seus diferentes mapeamentos

Para uma análise mais detalhada das interações intermoleculares entre os monômeros de ETH (Figura 10(a)) na rede cristalina, foram realizados estudos qualitativos e quantitativos utilizando superfícies de Hirshfeld e seus diferentes mapeamentos. A Figura 10(b) ilustra a superfície de Hirshfeld mapeada com um esquema de cores, onde as regiões vermelhas indicam contatos próximos, as regiões brancas representam contatos próximos ao raio de Van der Waals e as regiões azuis correspondem a contatos distantes [172]. As áreas avermelhadas em torno dos átomos de N e H no anel aromático e no grupo amina (NH_2), respectivamente, destacam os sítios de fortes interações intermoleculares. Essas estão associadas a contatos envolvendo ligações de hidrogênio dos tipos $\text{H}\cdots\text{H}$ e $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$.

As superfícies de Hirshfeld plotadas em função de d_e (Figura 10(c)) e d_i (Figura 10(d)) indicam os sítios receptores e doadores de contatos intermoleculares. Nessa análise, as superfícies em função de d_e e d_i representam, respectivamente, as menores distâncias da superfície até os núcleos externos (moléculas vizinhas) e até os núcleos internos (a própria molécula). Regiões onde d_e é significativamente menor que d_i indicam sítios onde átomos vizinhos podem se aproximar da superfície, caracterizando sítios

aceitadores de interações (átomos eletronegativos como N ou O). Por outro lado, regiões onde d_i é menor que d_e sugerem sítios doadores (átomos de hidrogênio ligados a N ou O).

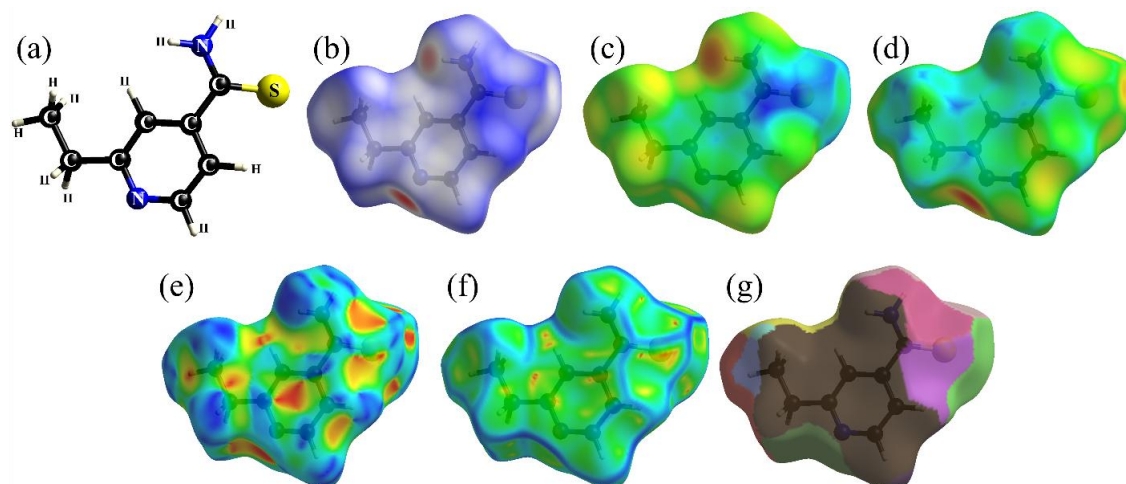


Figura 10: (a) Unidade molecular ETH. Superfície de fragment patch do cristal ETH mapeada em termos de (b) d_{norm} , (c) d_e , (d) d_i , (e) shape index, (f) curvedness e (g) fragmento. Os gráficos foram gerados a partir do software CrystalExplorer (versão 21.5).

Além disso, as superfícies de Hirshfeld mapeadas em função do *shape index*, *curvedness* e das propriedades de projeção dos fragmentos (Figura 10(e–g)) estão associadas aos contatos topológicos estruturais [173,174]. Esses contatos detalham o arranjo das unidades moleculares dentro da rede cristalina. Os triângulos avermelhados mostrados na Figura 10(e) indicam regiões côncavas onde os monômeros de ETH interagem por empilhamento coplanar, predominantemente na porção alicíclica, por meio de contatos mais curtos e intensos. Em contraste, as áreas em tons frios caracterizam regiões convexas associadas a interações mais distantes e fracas.

A superfície de *curvedness* (Figura 10(f)) quantifica as características morfológicas locais da superfície de Hirshfeld: regiões de alta curvatura (contornos azuis) correspondem a curvaturas abruptas (semelhantes a arestas elevadas), enquanto as regiões de baixa curvatura (verdes) refletem superfícies mais planas. As áreas esverdeadas e planas correspondem a zonas de mínima curvatura superficial, normalmente associadas a contatos moleculares estendidos, como interações de van der Waals ou empilhamentos π – π deslocados em sistemas aromáticos. Na ETH, essas regiões alinham-se aos anéis de piridina planares, sugerindo seu papel na estabilização da rede cristalina por forças dispersivas. Complementarmente, as localizações dos fragmentos mostradas na Figura 10(g) identificam as áreas da superfície onde unidades vizinhas se sobrepõem, contribuindo para a propagação da rede cristalina. Em resumo, as áreas marrons ao redor

de grande parte do ETH interagem com outra unidade nessa mesma região. Em conjunto, esses descritores fornecem uma visão multidimensional dos motivos de empacotamento nos cristais de ETH.

Além do estudo qualitativo dos contatos intermoleculares, uma análise quantitativa foi realizada a partir dos gráficos bidimensionais (*2D-fingerprint plots*) totais e específicos mostrados na Figura 11. Esses gráficos exibem a distribuição dos pontos da superfície em função das distâncias d_e e d_i . O gradiente de cor (do azul claro ao azul escuro) reflete a frequência relativa de pares específicos d_e/d_i , sendo que as regiões mais escuras correspondem a distâncias de contato mais prevalentes.

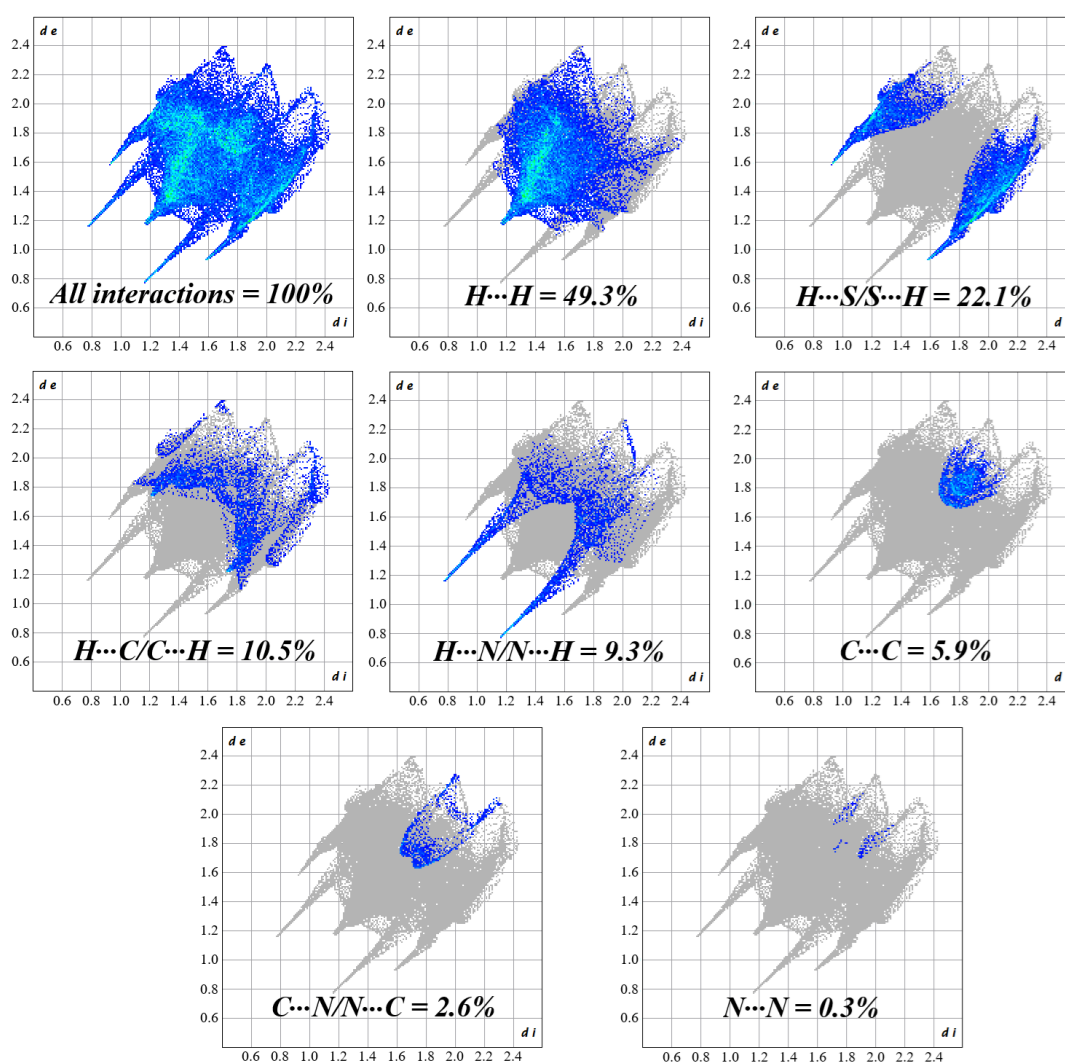


Figura 11: Gráficos bidimensionais (2D-fingerprint plots) completos e específicos por interação do cristal de ETH. Os gráficos foram gerados no software CrystalExplorer (versão 21.5).

O gráfico bidimensional completo está apresentado na Figura 11, e gráficos específicos de interação foram gerados a partir dele. Conforme mostrado, os contatos

dominantes $\text{H}\cdots\text{H}$ (49,3%) e $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$ (22,1%) representam as interações intermoleculares mais prevalentes na estrutura cristalina. Sua predominância geométrica sugere uma potencial estabilização do motivo de empacotamento. Além destes, verificou-se que os contatos $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$ (10,5%), $\text{H}\cdots\text{N}/\text{N}\cdots\text{H}$ (9,3%), $\text{C}\cdots\text{C}$ (5,9%), $\text{C}\cdots\text{N}/\text{N}\cdots\text{C}$ (2,6%) e $\text{N}\cdots\text{N}$ (0,3%) também contribuem relativamente para a superfície. Características nítidas e bem definidas em baixos valores de d_e/d_i no gráfico $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$ são típicas de ligações de hidrogênio direcionais, consistentes com os contatos $\text{C}-\text{H}\cdots\text{S}$ identificados na Figura 12.

Os dados calculados das interações intermoleculares obtidos por meio da análise descritiva da superfície de Hirshfeld estão em concordância com os resultados relatados por Rajalakshmi e colaboradores [10], mostrando apenas pequenas discrepâncias nas porcentagens de contribuição dos contatos. Notavelmente: (i) uma ligeira contribuição maior dos contatos $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$ (+2,1%), sugerindo interações mais fortes envolvendo o grupo tioamida; e (ii) uma redução na ocorrência de contatos $\text{H}\cdots\text{N}/\text{N}\cdots\text{H}$ (-10%), refletindo variações na rede de ligações de hidrogênio. Possivelmente, essas sutis diferenças podem ser atribuídas à temperatura na qual a determinação estrutural foi realizada.

A Figura 12 ilustra um modelo detalhado de como os monômeros de ETH interagem entre si com base em contatos específicos. As linhas tracejadas vermelhas e verdes caracterizam, respectivamente, as interações intermoleculares $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$ e $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$. Os contatos $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$ (2,984 Å) e $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$ (3,204 Å) identificados na superfície estão dentro da faixa esperada para interações intermoleculares em cristais orgânicos. Esses valores são consistentes com estudos anteriores sobre compostos de ETH, sustentando a estabilidade da estrutura cristalina [10,31,175].

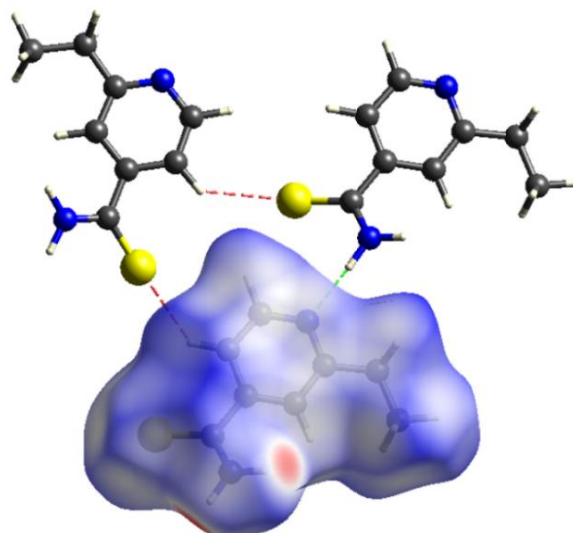


Figura 12: Contatos específicos do cristal de ETH: linhas vermelhas ($\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H} - 2,984 \text{ \AA}$) e verdes ($\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H} - 3,204 \text{ \AA}$). O gráfico foi gerado no software CrystalExplorer (versão 21.5).

Outro recurso computacional que fornece informações valiosas sobre a célula unitária são os *crystal voids* (vazios cristalinos), mostrados na Figura 13. Os espaços vazios são descritos por isossuperfícies de densidade eletrônica de *procrystal*, que permitem acesso a dados físicos da estrutura [163]. A partir dessa análise, verificou-se que a célula unitária do cristal de ETH possui um volume de vazio de $43,47 \text{ \AA}^3$, correspondendo a $\approx 5,3\%$ do volume total. De acordo com a literatura [159,174], esse percentual é classificado como baixo, indicando que as espécies químicas na estrutura apresentam alta energia de rede entre seus monômeros. Além disso, pequenas impurezas de baixo volume molecular ou dopantes de raio atômico médio ou pequeno podem ser introduzidos nesse sistema para melhorar ou alcançar propriedades desejáveis. Adicionalmente, as regiões onde as isossuperfícies (com área de ocupação de $184,13 \text{ \AA}^2$) não estão completamente fechadas representam áreas da superfície nas quais os grupos químicos da molécula estabelecem contatos intermoleculares [176]. É importante destacar ainda que esses dados não haviam sido previamente reportados na literatura para o ETH.

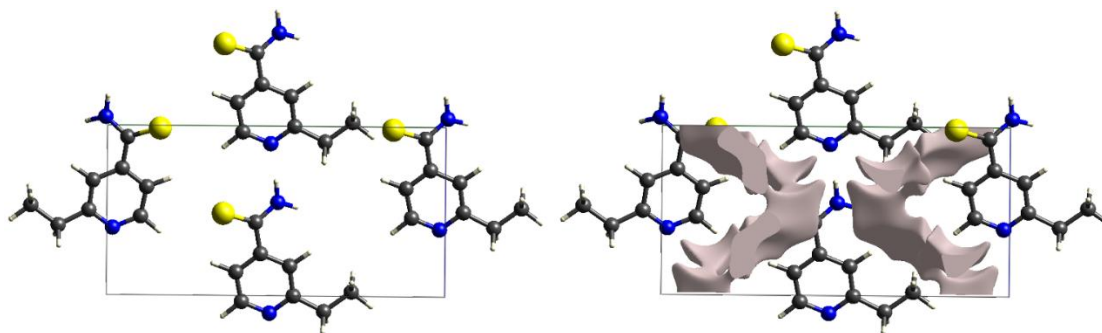


Figura 13: Vazios cristalinos visualizados ao longo do eixo a na célula unitária, por meio de isossuperfícies de densidade eletrônica de procrystal (limite = 0,002 u.a.), calculadas utilizando o software CrystalExplorer (versão 21.5). Os gráficos foram gerados no software CrystalExplorer (versão 21.5).

3.3.3 Análise das estruturas de energia

Para determinar quantitativamente a natureza anisotrópica das interações intermoleculares que regem o empacotamento cristalino e a estabilidade da ETH, utilizamos a análise de estruturas de energia (*energy framework*) no software CrystalExplorer. Esse método permite a visualização e quantificação das energias de interação dependentes da direção entre as moléculas de ETH, decompostas em seus componentes fundamentais: Coulômbica (E_{Coul}), dispersiva (E_{disp}), eletrostática (E_{ele}) e energia total (E_{total}) [174], conforme ilustrado na Figura A 1 (a), (b), (c) e (d), (APÊNDICE A), respectivamente. Além disso, os componentes individuais de energia e a energia total para os mapas de energia calculados estão apresentados na Tabela A 1, (APÊNDICE A).

A análise revela um domínio marcante das forças de dispersão em toda a rede cristalina, respondendo por aproximadamente 60% da energia total de estabilização. Essa observação concorda com a análise da superfície de Hirshfeld (Seção 3.3.2), que identificou os contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ (49,3%) e $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$ (22,1%) como predominantes. O *framework* de energia de dispersão mostra tubos cilíndricos robustos e relativamente isotrópicos, indicando que essas interações de van der Waals fornecem coesão fundamental e omnidirecional à estrutura.

Em contraste, o *framework* de energia Coulômbica (Figura A 1(a), APÊNDICE A) apresenta anisotropia significativa. Interações mais fortes e direcionais são observadas ao longo do eixo cristalográfico a e dentro do plano bc . Isso pode ser atribuído a interações mais específicas e polares, como as ligações de hidrogênio $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$ e $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ identificadas anteriormente. A direção dessas interações eletrostáticas pode influenciar os eixos preferenciais de crescimento do cristal.

O *framework* de energia total (Figura A 1(d), APÊNDICE A) é o resultado de todos os componentes e fornece a visão mais crítica para compreender propriedades em massa, como a solubilidade. Ele mostra que a maior estabilização geral se propaga principalmente ao longo do eixo *b*. Isso sugere a formação de cadeias moleculares altamente estáveis, ligadas por contatos sinérgicos de dispersão e eletrostáticos, envolvendo principalmente os grupos tio-carbonila e piridina. Consequentemente, as faces cristalinas perpendiculares a essa direção, como as do conjunto de planos (010), são esperadas como as mais estáveis e energeticamente mais resistentes à dissolução.

Esse tipo de ligação direcional tem implicações diretas na morfologia do cristal e no comportamento de dissolução. O *framework* anisotrópico de E_{total} prevê um hábito cristalino em placas ou prismático, com as faces maiores e morfologicamente mais importantes sendo aquelas paralelas à direção das ligações mais fortes (por exemplo, (010)), pois essas crescem mais lentamente. Essas faces estáveis, caracterizadas por alta densidade de energia de rede, apresentarão a maior barreira cinética à dissolução, contribuindo diretamente para a baixa solubilidade notória da ETH. Portanto, nos últimos anos, pesquisadores têm buscado sintetizar novas dispersões sólidas de ETH envolvendo diferentes coformadores para superar essa limitação.

Essa análise está correlacionada com o cálculo de vazios (Seção 3.3.2). O baixo volume de vazios (5,3%) indica um empacotamento denso e eficiente, energeticamente estabilizado pelas interações fortes e anisotrópicas visualizadas no *framework* de energia. Essa combinação de alta energia de rede e estabilidade direcional cria uma barreira termodinâmica e cinética significativa à solvatação, justificando a classificação da ETH como agente SCB Classe II.

Portanto, estratégias para aumentar a solubilidade devem visar essas interações fortes e direcionais específicas. Por exemplo, a cocrystalização com um coformador projetado para perturbar o empilhamento dominante ao longo do eixo *b*, ou a funcionalização superficial das faces (010), poderia oferecer um caminho viável para melhorar a cinética de dissolução e a biodisponibilidade. Além disso, a decomposição quantitativa dos contatos intermoleculares e a natureza anisotrópica da energia de estabilização fornecem um roteiro para o design racional de cristais, sendo que as fortes interações ao longo do eixo *b* representam um alvo-chave para coformadores destinados a perturbar a rede cristalina e aumentar a solubilidade.

3.3.4 Comportamento térmico

A Figura 14 apresenta as medições de TG-DTA e DSC para o cristal em pó de ETH na faixa de 30 a 300 °C. A curva TG indica ausência de perda de massa até aproximadamente 162,2 °C, o que demonstra sua estabilidade térmica. Acima dessa temperatura, especificamente entre 162,6 e 172,5 °C, observa-se um pico endotérmico acentuado (I) na curva DTA, acompanhado de uma pequena perda de massa de cerca de -7,1% (0,395 mg). Esse evento corresponde ao processo de fusão do ETH e provavelmente envolve a quebra de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio, que estabilizam a rede cristalina.

A variação de calor pode levar à ruptura de contatos do tipo H...H, S...H/H...S e N...H/H...N, favorecendo assim a transição de fase do estado sólido para o líquido. Esse mesmo evento é refletido na curva DSC por dois picos endotérmicos sobrepostos em 163,2 (I)* e 165,7 (II) °C*, com entalpia de fusão próxima de $\approx 10,8$ kJ/mol. Em temperaturas mais elevadas, acima de 181,1 °C, a curva TG mostra uma queda acentuada, com perda de massa de -91,2% (5,03 mg), associada à decomposição total dos compostos orgânicos. Por volta de 230,0 °C, a ausência de qualquer percentual de massa residual indica que o fármaco está totalmente degradado, sem deixar substâncias remanescentes. Além disso, o largo pico endotérmico (II) na faixa DTA entre 181,1 e 214,5 °C confirma esse evento de decomposição térmica.

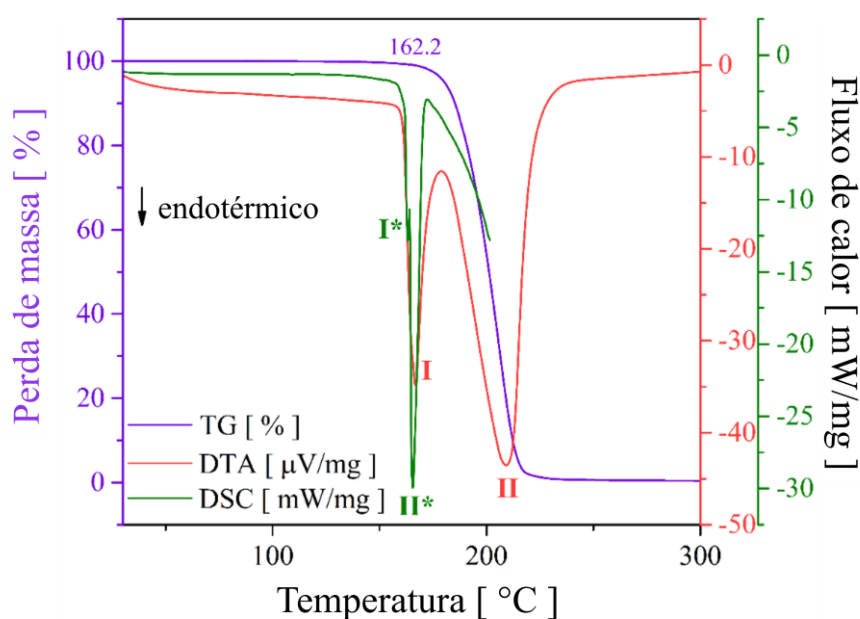


Figura 14: Termogramas TG-DTA e DSC obtidos para o pó do cristal de ETH.

3.3.5 Estudos geométricos e eletrônicos a partir dos cálculos de DFT

A geometria do monômero de ETH foi otimizada utilizando o funcional ω B97X-D e o conjunto de base 6-311++G(d,p) (Figura 15), seguido por uma análise de frequências para confirmar a ausência de modos imaginários (mínimo local). As buscas conformacionais em torno das ligações rotacionais (por exemplo, C9–C10 e C11–N3) confirmaram a estrutura de energia mínima global, com desvios inferiores a 1 kcal/mol em relação a outros confôrmeros. Além disso, cálculos foram realizados em alguns solventes, incluindo clorofórmio, metanol e água, para avaliar o efeito da solvatação implícita na estrutura. A Figura 15(b) mostra a sobreposição das geometrias relaxadas do monômero ETH em diferentes solventes, destacando distorções estruturais mínimas. Embora a conformação geral da cadeia principal permaneça estável, variações sutis nos ângulos de ligação são evidentes, especialmente nas proximidades dos átomos S1 e N3 sob solvatação polar.

Apesar disso, os dados foram analisados em termos de energia livre de solvatação (ΔG_{solv}), revelando que o ETH apresenta maior afinidade por solventes polares, como água ($\Delta G_{solv} = -8,96$ kcal/mol) e metanol ($\Delta G_{solv} = -8,67$ kcal/mol), em comparação com o menos polar clorofórmio ($\Delta G_{solv} = -6,08$ kcal/mol). Os valores calculados de entalpia (ΔH) e da energia eletrônica total com energia vibracional de ponto zero (ΔE_{ZPVE}) nos diferentes solventes (água, metanol, clorofórmio) mostram diferenças mínimas ($\leq 0,01$ kcal/mol), dentro do limite esperado de ruído numérico dos métodos de DFT, devido aos limiares de convergência, à precisão da malha de integração e às aproximações do modelo de solvatação (ver APÊNDICE A: Tabela A 2). Os valores consistentes sugerem estabilidade comparável em todos os solventes, sendo a energia livre de solvatação uma métrica mais confiável para avaliar a afinidade com o solvente.

É importante observar que diferenças de energia inferiores a 0,5 kcal/mol (como variações de ΔH de 0,01 kcal/mol entre solventes) podem não refletir tendências físicas reais. Esses limites estão de acordo com as incertezas metodológicas relatadas por Zhan e colaboradores [177]. Assim, neste estudo, a classificação de estabilidade entre solventes deve priorizar o ΔG_{solv} , que apresenta diferenças maiores e estatisticamente significativas (Tabela A 2, APÊNDICE A).

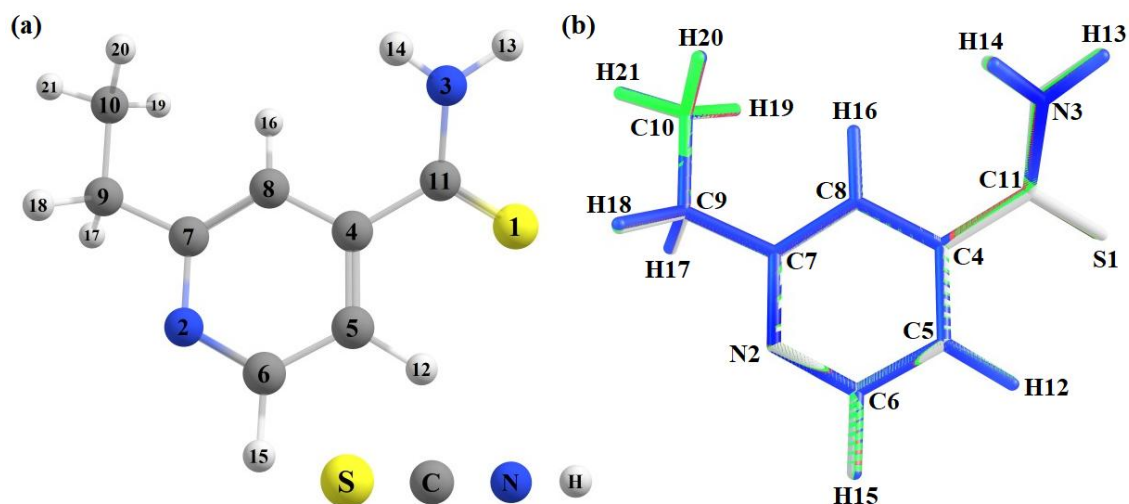


Figura 15: (a) Estrutura molecular do ETH otimizada na fase gasosa pelo método ω B97xd/6-311++g(d,p). (b) Sobreposição das geometrias otimizadas do ETH em diferentes solventes, demonstrando variação conformacional mínima (RMSD < 0,03 Å entre as estruturas). As cores representam: clorofórmio (verde), metanol (vermelho), água (azul) e vácuo (cinza). Os gráficos foram gerados no software Chemcraft (versão 1.8).

Além da influência dos solventes nos parâmetros termodinâmicos, também foi analisado o comportamento das propriedades geométricas em termos de comprimentos e ângulos de ligação. A Tabela 1 apresenta esses dados, combinados com valores experimentais previamente relatados na literatura [89]. As incertezas listadas para os comprimentos e ângulos de ligação determinados por difração de raios X em monocristal (estrutura previamente relatada por Alleaume e colaboradores [89]) estão em boa concordância com os parâmetros geométricos calculados, que mostram pequenas variações possivelmente atribuídas à natureza policristalina da amostra.

Com base nos dados estimados, observa-se que o método ω B97X-D/6-311++G(d,p) apresenta boa correlação entre os valores experimentais e calculados para todos os meios analisados, com pequenas variações. Além disso, a análise do desvio quadrático médio (RMSD) confirma essa interpretação, indicando apenas pequenas discrepâncias, principalmente para metanol, clorofórmio e água.

A boa concordância entre os dados teóricos e experimentais indica que o método ω B97X-D/6-311++G(d,p) descreve com precisão a estrutura molecular, independentemente do meio. Embora pequenas variações nos parâmetros geométricos tenham sido observadas entre os diferentes solventes (Tabela 1), a análise quantitativa mostra que essas diferenças são mínimas (RMSD < 0,02 Å para comprimentos de ligação e < 0,2° para ângulos de ligação). Essas variações são comparáveis ou menores que os desvios típicos associados aos métodos de DFT, sugerindo que a permissividade dielétrica

do solvente exerce influência limitada sobre a geometria do ETH. Especificamente, as maiores diferenças foram encontradas nos ângulos envolvendo o grupo tioamida (S1–C11–N3), com variação máxima de 1,6° entre os solventes.

Vale ressaltar que o modelo de solvatação implícito (IEFPCM) utilizado não considera interações específicas soluto–solvente, como ligações de hidrogênio localizadas, que poderiam induzir mudanças conformacionais mais significativas. Portanto, embora os cálculos em solvente forneçam informações valiosas sobre as propriedades eletrônicas, as conclusões estruturais devem considerar essas limitações.

Tabela 1: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] obtidos da literatura e resultados calculados utilizando o software Chemcraft, com o conjunto de base ω b97xd/6-311++g(d,p) em diferentes meios de solvatação e sob condições de vácuo. As incertezas padrão para comprimentos e ângulos de ligação são apresentadas entre parênteses. Os valores de RMSD foram calculados em relação à estrutura experimental

Ligações	Raios X	Clorofórmio		Metanol		Água		Vácuo	
		Calc.	RMSD	Calc.	RMSD	Calc.	RMSD	Calc.	RMSD
S1–C11	1,68(1)	1,66	0,01	1,67	0,01	1,67	0,01	1,65	0,02
C11–N3	1,33(8)	1,33	0,00	1,33	0,00	1,33	0,00	1,34	0,01
C11–C4	1,50(7)	1,49	0,00	1,50	0,00	1,49	0,00	1,49	0,00
C4–C5	1,40(1)	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00	1,38	0,00
C5–C6	1,39(2)	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00
C6–N2	1,34(5)	1,33	0,01	1,33	0,00	1,33	0,01	1,33	0,01
N2–C7	1,34(5)	1,34	0,00	1,34	0,00	1,34	0,00	1,33	0,00
C7–C8	1,40(1)	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00
C8–C4	1,40(1)	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00	1,39	0,00
C7–C9	1,51(1)	1,51	0,00	1,51	0,00	1,51	0,00	1,51	0,00
C9–C10	1,53(1)	1,52	0,00	1,52	0,00	1,52	0,00	1,52	0,00
Ligações	Raios X	Calc.	RMSD	Calc.	RMSD	Calc.	RMSD	Calc.	RMSD
S1–C11–N3	121,4(4)	123,0	0,0	123,0	0,1	123,0	0,1	122,7	0,2
S1–C11–C4	121,3(1)	122,1	0,1	121,8	0,1	121,8	0,1	122,8	0,2
C4–C11–N3	117,2(2)	114,9	0,2	115,1	0,2	115,1	0,2	114,4	0,1
C8–C4–C5	117,9(8)	118,5	0,1	118,6	0,1	118,6	0,1	118,3	0,0
C4–C5–C6	118,6(7)	118,0	0,1	117,9	0,1	117,9	0,1	118,0	0,0
C7–N2–C6	118,3(1)	118,5	0,1	118,5	0,1	118,5	0,1	118,3	0,0
C9–C7–C8	123,5(6)	122,8	0,1	122,8	0,1	122,7	0,1	123,0	0,0
C10–C9–C7	116,8(1)	116,3	0,2	116,3	0,1	116,3	0,1	116,4	0,0
N2–C6–C5	123,6(1)	123,9	0,1	123,8	0,1	123,8	0,1	124,0	0,0
N2–C7–C8	121,4(8)	121,6	0,1	121,6	0,1	121,6	0,1	121,7	0,0
C4–C8–C7	119,9(4)	119,5	0,1	119,5	0,2	119,5	0,1	119,6	0,0
RMSD_{Total}			0,2		0,2		0,2		0,1

Nota: Valores em [°].

Para aprimorar a análise estrutural e obter uma compreensão mais profunda da configuração molecular e do ambiente químico do complexo, foi realizada uma investigação teórica de RMN. Este estudo utilizou otimizações geométricas sob

condições de solvatação. Os espectros simulados de RMN de ^1H e ^{13}C estão ilustrados na Figura A 2 e na Figura A 3 (APÊNDICE A), com os respectivos valores de deslocamento químico (δ_{Calc}), referenciados ao TMS, detalhados na Tabela A 3 e na Tabela A 4 (APÊNDICE A). De acordo com os dados, a variação do solvente teve influência mínima nos valores de δ_{Calc} tanto para os espectros de hidrogênio quanto de carbono. Observa-se que os desvios mais significativos foram encontrados entre os átomos de carbono, especialmente aqueles localizados no anel de piridina do ETH.

Os parâmetros eletrônicos derivados dos cálculos de DFT incluem as energias dos orbitais HOMO-LUMO, o gap eletrônico (gap), o potencial de ionização (IP), a afinidade eletrônica (EA), a eletronegatividade (χ), o potencial químico (μ), a dureza (η), a suavidade (ς), o índice de eletrofilicidade (ω) e o momento dipolar (DM) [178], conforme resumido na Tabela 2. Embora os orbitais virtuais obtidos por DFT não descrevam rigorosamente excitações de dois elétrons, o funcional $\omega\text{B97X-D}$ com um conjunto de base difusa tem sido empiricamente validado para prever as energias dos orbitais de fronteira e índices de reatividade relacionados em sistemas orgânicos, como demonstrado em estudos de outros compostos orgânicos [49,155]. Essas aproximações fornecem tendências qualitativamente consistentes para análises comparativas, embora valores absolutos possam exigir métodos de nível mais alto para maior precisão quantitativa.

A Figura 16 ilustra a distribuição espacial desses índices em diferentes meios de solvatação. As superfícies do HOMO estão localizadas em torno do anel de piridina e dos grupos funcionais amina secundária (NH_2) e tiocarbonila ($\text{C}=\text{S}$), com energias variando entre $-8,20$ eV (vácuo) e $-8,49$ eV (água). De forma semelhante, as projeções dos orbitais LUMO também se localizam nos grupos químicos da molécula de ETH, entretanto, não envolvem todos os átomos de hidrogênio pertencentes à unidade. Além disso, os valores de energia dos orbitais LUMO em vácuo, metanol, clorofórmio e água foram $-0,37$ eV, $-0,40$ eV, $-0,39$ eV e $-0,40$ eV, respectivamente. Esses baixos valores obtidos para o orbital LUMO sugerem que o sistema molecular é suscetível a receber elétrons nos sítios onde as superfícies estão distribuídas.

Adicionalmente, a diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO fornece um índice de reatividade química, denominado gap eletrônico, o qual permite descrever a natureza elétrica de um composto, bem como sua reatividade. Valores elevados de *gap* ($\text{gap}_{\text{vácuo}} = 7,84$ eV; $\text{gap}_{\text{metanol}} = 8,08$ eV; $\text{gap}_{\text{clorofórmio}} = 8,00$ eV; $\text{gap}_{\text{água}} = 8,09$ eV) foram obtidos para o ETH nas diferentes condições exploradas (Figura A 4,

APÊNDICE A). Tais resultados apontam para o caráter dielétrico da molécula e indicam que o sistema é eletronicamente estável e apresenta baixa reatividade [179].

As energias livres de solvatação correlacionam-se com as tendências experimentais de solubilidade do ETH [8], sugerindo estabilização preferencial em meios polares. No entanto, os altos valores de gap e a baixa suavidade indicam estabilidade cinética, o que pode limitar as taxas de dissolução, um desafio importante para as formulações de ETH.

Tabela 2: Descritores eletrônicos calculados (HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia; LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia; gap: diferença HOMO-LUMO; IP: potencial de ionização; EA: afinidade eletrônica; χ : eletronegatividade; μ : potencial químico; η : dureza; ζ : suavidade; ω : índice de eletrofilicidade; e DM: momento de dipolo) para o ETH em diferentes meios (energias em eV), obtidos pelo método ω b97xd/6-311++g(d,p).

Meio	Descritores de reatividade química [eV]										
	HOMO	LUMO	gap	IP	EA	χ	μ	η	ζ *	ω	DM**
Vácuo	-8,20	-0,37	7,84	8,20	0,37	4,28	-4,28	3,91	0,12	2,34	4,24
Metanol	-8,48	-0,40	8,08	8,48	0,40	4,44	-4,44	4,04	0,12	2,44	6,61
Clorofórmio	-8,39	-0,39	8,00	8,39	0,39	4,39	-4,39	4,00	0,12	2,41	5,98
Água	-8,49	-0,40	8,09	8,49	0,40	4,44	-4,44	4,04	0,12	2,44	6,69

Nota: * energia em eV⁻¹. ** valor em debye (D).

A localização do HOMO sobre o anel de piridina e o grupo tiocarbonila (ver Figura A 4, APÊNDICE A) está de acordo com o sítio de bioativação do ETH, onde o citocromo P450 oxida a tioamida formando um intermediário reativo de ácido sulfônico [12]. A baixa energia do LUMO (-0,40 eV) sugere ainda uma suscetibilidade a ataques nucleofílicos, o que é consistente com seu mecanismo de pró-fármaco. Embora o alto valor de gap (7,84–8,09 eV) indique baixa reatividade em isolamento, a ativação enzimática *in vivo* provavelmente supera essa barreira.

Com base nas energias dos orbitais HOMO e LUMO, outros índices globais de reatividade química foram calculados para avaliar as propriedades eletrônicas do ETH em diferentes meios de solvatação, conforme mostrado na Tabela 2. O potencial de ionização (IP) corresponde à energia necessária para remover um elétron do HOMO da molécula de ETH, calculado via teorema de Koopmans dentro do DFT [177]. Essa aproximação assume orbitais congelados durante a ionização, desconsiderando efeitos de relaxamento eletrônico. Esse processo resulta na formação de um íon positivo devido à perda de um elétron. Os valores calculados para esse descritor variaram entre 8,20 eV (vácuo) e 8,49 eV (água). Complementarmente, a afinidade eletrônica (EA) indica a quantidade de energia liberada por um átomo isolado ao receber um elétron, tornando-se

um íon aniônico. De acordo com os resultados, verificou-se que uma baixa energia (0,37 – 0,40 eV) é liberada pela molécula de ETH ao receber um elétron. O conhecimento dessas propriedades é extremamente importante, uma vez que esse fármaco é amplamente utilizado em farmacologia e interage com diversos sítios enzimáticos para ativar seus princípios farmacodinâmicos [180].

Os valores de IP e EA calculados a partir das energias HOMO e LUMO via teorema de Koopmans constituem uma estimativa de primeira ordem, pois, embora computacionalmente eficiente, essa abordagem não considera efeitos de relaxamento orbital nem correlação eletrônica durante os processos de ionização ou captura de elétrons. Ainda assim, as tendências obtidas são úteis para comparações entre diferentes ambientes de solvatação. A eletronegatividade (χ), por sua vez, expressa a tendência de um átomo ou uma molécula atrair elétrons, motivo pelo qual seus valores calculados são positivos dentro do formalismo utilizado. Já o potencial químico (μ), definido como a variação da energia do sistema em relação à adição ou remoção de elétrons, apresenta valores negativos conforme esperado, refletindo a tendência natural do sistema envolvendo o ETH em aceitar elétrons sob diferentes condições de solvatação, e não necessariamente a espontaneidade global da reação química [177,181,182].

Além do *gap* eletrônico, que está relacionado à reatividade química de uma molécula, os parâmetros η (dureza) e ζ (suavidade) também detalham esse comportamento [183]. Esses descritores estão associados à polarizabilidade: espécies pouco polarizáveis são classificadas como “duras”, enquanto as altamente polarizáveis são consideradas “moles”. Os valores calculados de suavidade (0,12 eV⁻¹) e dureza (3,91–4,04 eV) para o ETH situam-se em faixas intermediárias típicas de moléculas orgânicas farmacológicas [179,184]. Esses índices sugerem uma polarizabilidade moderada, coerente com o equilíbrio entre a estabilidade eletrônica e o perfil de reatividade do ETH.

Outro parâmetro diretamente associado à atividade biológica de compostos é o índice ω , que mede a energia de um ligante atribuída ao fluxo de elétrons da espécie doadora para a espécie aceitadora [185]. Curiosamente, sob a influência de solventes, o ETH apresenta valores mais altos em comparação ao vácuo. Esses dados sugerem um possível aumento da energia de solvatação, o que pode influenciar sua interação com alvos biomoleculares em micro-organismos. No entanto, estudos adicionais com modelos de solvatação explícitos são necessários para elucidar interações moleculares específicas. Os maiores valores de ω em solventes polares sugerem que o ETH apresenta maior reatividade eletrofílica em ambientes biológicos, cuja polaridade é semelhante à da água.

Essa característica é essencial para sua ativação enzimática, uma vez que o ETH é um fármaco que requer metabolismo por enzimas específicas para se tornar ativo [17]. Estudos anteriores mostram que moléculas com valores elevados de ω tendem a interagir de forma mais eficiente com sítios ricos em elétrons, como aqueles encontrados em enzimas-alvo [180,186]. Esse resultado destaca a facilidade com que o sistema pode interagir com alvos biomoleculares em diversos micro-organismos. É importante ressaltar que as tendências dos índices de reatividade entre solventes refletem o efeito de blindagem dielétrica global, e não uma coordenação explícita do solvente, já que o modelo IEFPCM não representa interações localizadas, como ligações de hidrogênio.

O descritor momento dipolar (DM), além de estar relacionado à distribuição eletrônica de uma molécula, é considerado um indicador associado à mobilidade eletrônica, prevendo a facilidade com que um sistema interage com outra unidade molecular. Sob o efeito da solvatação, o ETH apresentou valores de 6,69 D (água), 6,61 D (metanol) e 5,98 D (clorofórmio), enquanto sob condições de vácuo esse valor foi menor (4,24 D).

Uma ferramenta computacional importante para estudos farmacológicos é o mapa de potencial eletrostático (EPM), calculado na isossuperfície de densidade eletrônica (0,005 u.a.) usando o esquema de Merz-Kollman, com cores representando o potencial eletrostático local (vermelho: regiões ricas em elétrons/negativas; azul: regiões deficientes em elétrons/positivas). É essencial observar que o modelo de solvatação implícito (IEFPCM) utilizado neste estudo trata o solvente como um contínuo dielétrico homogêneo. Embora essa abordagem capture de forma eficiente os efeitos de polarização global, levando às variações de momento dipolar e energia de solvatação relatadas na Tabela 2, ela não considera interações soluto-solvente específicas, como ligações de hidrogênio explícitas. Consequentemente, a distribuição espacial do EPM não é significativamente alterada entre diferentes solventes. Assim, o principal efeito é uma variação uniforme da escala de potenciais, como observado nas barras de cores da Figura 16. Portanto, a análise a seguir concentra-se nas características gerais do EPM relevantes para interações no estado sólido, reconhecendo que uma compreensão detalhada dos efeitos específicos do solvente em superfícies cristalinas exigiria modelos de solvatação explícitos mais avançados.

A Figura 16 apresenta o EPM com os valores de energia estimados para as diferentes condições. As regiões em laranja-avermelhado correspondem às áreas de maior densidade eletrônica, enquanto as regiões verdes e azuis representam zonas de potencial

eletrostático neutro e baixo, respectivamente. Um padrão equivalente foi observado nos quatro meios diferentes. As áreas de potencial eletrostático negativo, observadas principalmente em torno dos átomos de nitrogênio (N), representam potenciais sítios de ligação por hidrogênio e protonação. Essas interações são altamente relevantes para o comportamento farmacodinâmico do ETH, pois podem facilitar a ligação a alvos biológicos ou influenciar a solubilidade por meio de contatos intermoleculares. Considerando que a eficácia terapêutica do ETH é limitada por sua baixa solubilidade e biodisponibilidade, identificar essas zonas reativas fornece uma justificativa em nível molecular para o desenvolvimento de dispersões sólidas aprimoradas, como sais, cocristais ou sistemas coamorfos, que explorem esses pontos de interação.

Os intervalos quantitativos de energia dos EPMs diferem (vácuo: $-2,49$ kcal/mol; metanol: $-11,50$ kcal/mol; clorofórmio: $-8,66$ kcal/mol; água: $-11,86$ kcal/mol), refletindo a estabilização uniforme pelo contínuo dielétrico. No entanto, a distribuição espacial geral permanece qualitativamente semelhante entre os meios, confirmando que a solvatação não redistribui significativamente o perfil de densidade eletrônica. Isso é coerente com as limitações do modelo implícito, que pode subestimar reorganizações assimétricas, especialmente em interações específicas e fortes, como ligações de hidrogênio.

O papel do ambiente dielétrico é capturado de forma mais clara pelos momentos dipolares calculados, que aumentam com a polaridade do solvente (de $4,24$ D no vácuo para $6,69$ D na água, Tabela 2), sugerindo maior separação de cargas. Esse aumento da polaridade molecular em solventes polares pode, em princípio, influenciar as interações com alvos biológicos. No entanto, como destaca a análise do EPM, interações específicas de ligação dependem de contatos atômicos explícitos não representados pelo modelo contínuo. Assim, embora o ambiente dielétrico module a estrutura eletrônica, conclusões definitivas sobre o comportamento farmacológico exigem estudos futuros com modelos explícitos de solvatação ou com proteínas ligadas.

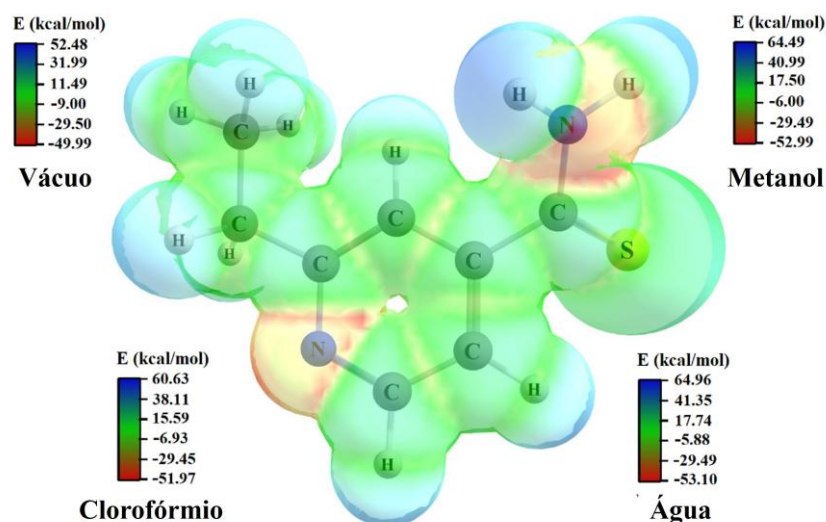


Figura 16: Mapa do potencial eletrostático molecular (EPM) do ETH em vácuo, metanol, clorofórmio e água, projetado sobre a superfície de densidade eletrônica utilizando o funcional DFT ω b97xd/6-311++g(d,p). Os gráficos foram gerados no software Chemcraft (versão 1.8). A distribuição espacial do potencial eletrostático é qualitativamente semelhante entre os solventes, devido às limitações do modelo IEFPCM, que não promove reorganização específica soluto-solvente.

3.3.6 Propriedades vibracionais combinadas com cálculos de DFT

A Tabela 3 apresenta as posições das bandas experimentais de IR e Raman com suas respectivas designações e números de onda calculados sob condições de solvatação e a vácuo. Os espectros experimentais e calculados de Raman e IR são apresentados na Figura 17 e Figura 18, respectivamente. Em ambos os espectros, na região de altos números de onda, entre 2900 e 3700 cm^{-1} , são observados modos vibracionais associados aos movimentos de estiramento dos grupos CH, CH_2 e NH_2 . Por exemplo, a banda registrada em 2963 cm^{-1} no espectro de IR é designada como o estiramento simétrico do grupo metil secundário. De forma semelhante, essa vibração também foi detectada no espectro Raman em torno de 2964 cm^{-1} .

Tabela 3: Atribuições dos principais modos vibracionais selecionados do ETH (IR_{Exp.}: posições experimentais das bandas no infravermelho e R_{Exp.}: posições experimentais das bandas Raman). Os dados calculados foram obtidos sob condições de vácuo, clorofórmio, metanol e água, utilizando o funcional DFT ω b97xd/6-311++g(d,p).

$\omega_{\text{Cal.}} [\text{cm}^{-1}]$						Atribuições
Vácuo	Clorofórmio	Metanol	Água	IR _{Exp.}	R _{Exp.}	
288	297	296	296	-	274	$\tau(\text{anel arom.}) + \text{wag}(\text{N3H13H14})$
364	361	358	358	-	329	$\delta(\text{anel arom.}) + \text{wag}(\text{N3H13H14})$
442	440	442	442	441	-	$\delta(\text{anel arom.}) + \text{wag}(\text{N3H13H14})$
483	459	483	487	461	-	$\delta(\text{anel arom.}) + \text{wag}(\text{N3H13H14})$
526	523	526	526	525	531	$\delta(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \rho(\text{C9H17H18}) + \text{tw}(\text{N3H13H14})$
569	568	569	568	564	567	$\delta(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \rho(\text{C9H17H18})$
645	643	645	646	651	660	$\rho(\text{C9H17H18}) + \delta(\text{C4C11S1N3}) + \delta(\text{anel arom.})$
700	701	700	701	701	-	$\delta(\text{anel arom.}) + \nu(\text{C11S1})$
726	726	726	722	716	710	$\delta(\text{anel arom.}) + \rho(\text{C9H17H18}) + \delta(\text{C10H19H20H21})$
768	768	768	769	737	731	$\nu(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \rho(\text{C9H13H18})$
805	808	805	804	806	811	$\nu(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \delta(\text{C9C7H18H17}) + \rho(\text{N3H14H15}) + \nu(\text{C11S1})$
889	895	889	890	871	881	$\text{tw}(\text{C9H17H18}) + \nu(\text{C8H16}) + \delta(\text{C10H19H20H21})$
978	979	979	979	980	995	$\nu(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \text{wag}(\text{C9H17H18}) + \rho(\text{N3H14H15})$
987	988	987	987	998	-	$\nu(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \text{wag}(\text{C9H17H18}) + \rho(\text{N3H14H15})$
1044	1044	1044	1045	1051	1058	$\nu(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21}) + \delta(\text{C9C7H18H17})$
1099	1098	1099	1099	1100	1105	$\nu(\text{anel arom.}) + \delta(\text{C10H19H20H21})$
1122	1121	1122	1124	1146	1152	$\rho(\text{N3H14H15}) + \nu(\text{anel arom.})$
1199	1200	1200	1199	1200	1212	$\text{wag}(\text{C9H17H18}) + \nu(\text{anel arom.}) + \rho(\text{N3H14H15})$
1247	1247	1246	1247	1254	-	$\text{tw}(\text{C9H17H18}) + \delta(\text{C10H19H20H21})$
1286	1289	1286	1285	1285	1293	$\rho(\text{N3H14H15}) + \nu(\text{C11N3}) + \nu(\text{anel arom.})$
1387	1388	1379	1380	1389	1398	$\text{sc}(\text{N3H14H15}) + \nu(\text{C11N3}) + \nu(\text{anel arom.})$
1412	1415	1411	1412	1414	1426	$\text{sc}(\text{C9H17H18}) + \nu(\text{anel arom.})$
1472	1471	1472	1472	1472	1469	$\text{sc}(\text{C10H21H20}) + \text{sc}(\text{C10H19H21})$
1570	1570	1569	1569	1552	-	$\text{sc}(\text{N3H14H15}) + \nu(\text{anel arom.})$
1588	1588	1587	1588	1588	1596	$\text{sc}(\text{N3H14H15}) + \nu(\text{anel arom.})$
1607	1606	1607	1607	1653	-	$\nu(\text{anel arom.})$
2930	2929	2930	2930	2907	2902	$\nu_s(\text{C10H20H21}) + \nu_s(\text{C10H219H21}) + \nu_s(\text{C10H20H29})$

2970	2970	2970	2971	2963	2964	$\nu_s(\text{C9H17H18})$
3108	3107	3108	3108	3161	-	$\nu(\text{C6H15}) + \nu(\text{C5H12})$
3461	3465	3461	3460	3472	-	$\nu_s(\text{N3H14H15})$
3583	3588	3582	3582	3608	-	$\nu_{as}(\text{N3H14H15})$

Nomenclatura: τ = torção; ω = balanço (*wagging*); *sc* = tesoura (*scissoring*); ν = estiramento (*stretching*); ν_{as} = estiramento antissimétrico; ν_s = estiramento simétrico; δ = deformação (*bending*); *tw* = torção (*twisting*); *wag* = balanço (*wagging*); ρ = oscilação (*rocking*); *br* = *breathing*.

** As frequências escalonadas (0,96 \times) melhoram a concordância com os dados experimentais. Os modos envolvendo C=S (por exemplo, 701 cm^{-1}) apresentam maiores desvios devido aos efeitos do empacotamento cristalino.

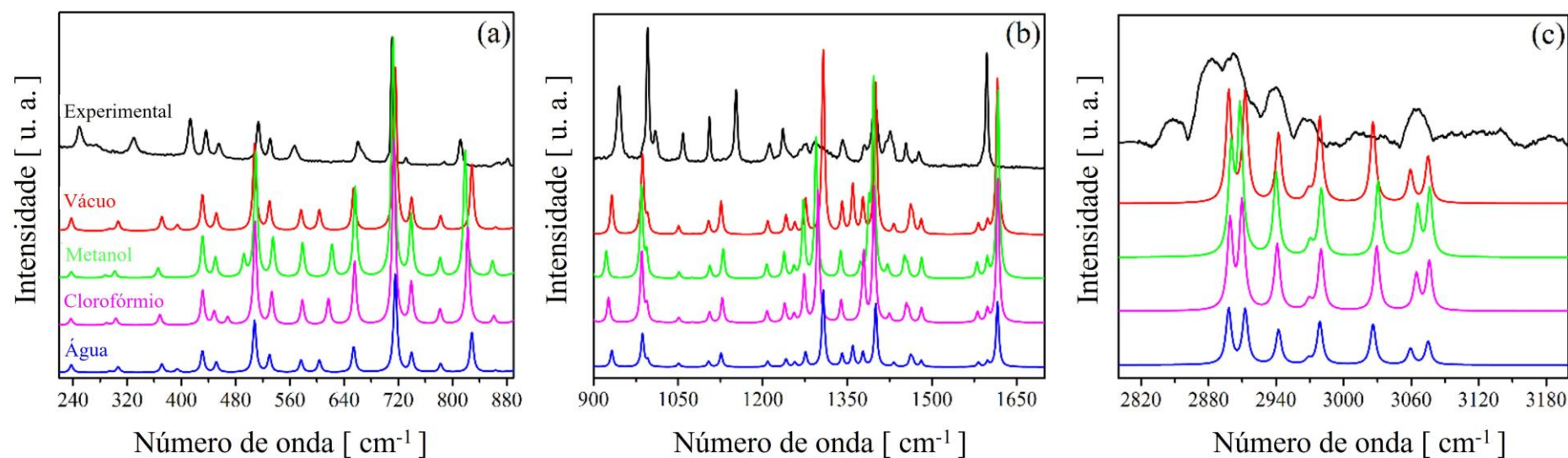


Figura 17: Comparação entre os espectros Raman calculados do ETH em vácuo, metanol, clorofórmio e água, obtidos com o funcional DFT ω B97 X-D/6-311++G(d,p) na região espectral: (a) 220–890 cm^{-1} , (b) 900–1700 cm^{-1} e (c) 2800–3200 cm^{-1} .

As bandas de Raman e IR registradas entre 710 e 1700 cm^{-1} estão principalmente relacionadas aos movimentos do anel de piridina, com pequenas contribuições dos grupos NH_2 , CH_2 , CH_3 e CN , destacando-se o modo em 1146 cm^{-1} no espectro Raman, associado à vibração de balanço do NH_2 e ao estiramento do anel de piridina. Essa mesma vibração também foi observada no espectro Raman próximo a 1152 cm^{-1} . Além disso, esse modo está diretamente envolvido em ligações de hidrogênio entre monômeros, devido ao contato $\text{H}\cdots\text{H}$.

Na região de baixos números de onda do espectro de IR (440–700 cm^{-1}), observam-se bandas de baixa transmitância, características de quase todos os grupos funcionais da molécula de ETH vibrando simultaneamente. A banda de absorção de IR localizada em torno de 701 cm^{-1} corresponde a uma deformação do anel de piridina e ao estiramento simétrico C–S. Outro modo envolvendo o átomo de enxofre foi registrado em torno de 651 cm^{-1} ($\rho(\text{CH}_2) + \delta(\text{CCSN}) + \delta(\text{anel})$). Essa vibração também aparece no espectro Raman a 660 cm^{-1} . Esses modos envolvendo o átomo de S são observados nessa faixa devido à sua massa molecular, que é maior do que a dos demais constituintes. De modo geral, átomos com alta massa molar são registrados na região de baixos números de onda, conforme relatado na literatura [187,188]. Embora os cálculos com monômeros capturem a maioria dos modos vibracionais, as discrepâncias na faixa de 500–1000 cm^{-1} surgem de interações intermoleculares (contatos $\text{C}=\text{S}\cdots\text{H}$). Trabalhos futuros incluirão DFT periódico para abordar esses efeitos.

Entre 200 e 400 cm^{-1} no espectro Raman, são registrados apenas modos de deformação e torção de grupos químicos. Além disso, os modos abaixo de 200 cm^{-1} , não relatados aqui, estão associados a modos de rede, ou seja, vibrações correspondentes a interações intermoleculares entre espécies químicas. Como nossos cálculos utilizaram apenas uma unidade monomérica, as atribuições foram direcionadas a modos intramoleculares.

As impressões digitais vibracionais não apenas caracterizam o ETH, mas também orientam sua otimização na produção de dispersões sólidas. Os modos identificados servem como marcadores para monitorar a pureza polimórfica durante a formulação, enquanto os grupos funcionais fornecem informações úteis para o desenho de sais, cocristais ou sistemas coamorfos que aumentem a biodisponibilidade. Essas características vibracionais influenciam diretamente as propriedades farmacológicas do ETH: (i) os modos de estiramento C=S e NH_2 refletem o potencial de formação de ligações de hidrogênio, fundamentais para o empacotamento cristalino e modulação da

solubilidade; (ii) as vibrações do anel de piridina (por exemplo, em 1588 cm^{-1}) correspondem a regiões moleculares capazes de interagir com o DNA de dupla hélice de organismos patogênicos, contribuindo para a atividade antimicrobiana; (iii) os movimentos torsionais de baixa frequência ($<300\text{ cm}^{-1}$) sugerem maior flexibilidade molecular, o que pode ser explorado estrategicamente em abordagens de coformulação.

Os modos vibracionais atribuídos não apenas caracterizam o ETH puro, mas também servem como referências essenciais para monitorar a formação e estabilidade de futuras dispersões sólidas, como cocristais, sais ou fases amorfas, garantindo que as interações moleculares desejadas sejam efetivamente alcançadas.

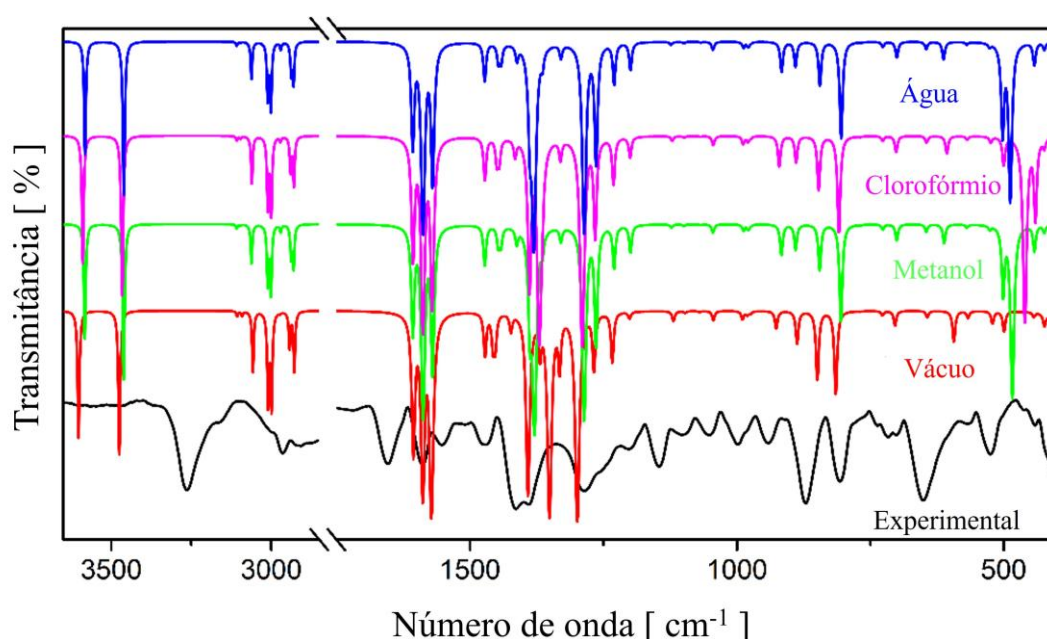


Figura 18: Comparação entre os espectros de infravermelho (IR) calculados do ETH em vácuo, metanol, clorofórmio e água, utilizando o funcional DFT ω B97X-D/6-311++G(d,p).

4 CONCLUSÃO

Este estudo integrado, combinando abordagens experimentais e computacionais, fornece percepções fundamentais sobre as propriedades do estado sólido do ETH e suas implicações diretas para o desenvolvimento farmacêutico. A análise da estrutura cristalina revelou um sistema monoclinico (grupo espacial $C1c1(C_s^4)$), estabilizado por fortes interações $H\cdots H$ (49,3%) e $H\cdots S/S\cdots H$ (22,1%), que resultam em uma rede densamente empacotada, com apenas 5,3% de volume vazio. A análise de estruturas de energia (*energy framework*) decifrou quantitativamente a natureza anisotrópica dessas interações intermoleculares, revelando um notável predomínio das forças de dispersão ($\approx 60\%$ da energia total de estabilização) e interações coulômbicas direcionais ao longo

de eixos cristalográficos específicos. A estabilização mais intensa propaga-se ao longo do eixo *b*, sugerindo a formação de cadeias moleculares altamente estáveis. Essas características estruturais estão correlacionadas com a alta estabilidade térmica do composto (até 162,2 °C) e ajudam a explicar seus desafios de solubilidade, já bem documentados, como um fármaco de Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

Os cálculos de DFT revelaram diversos achados farmacologicamente relevantes: o grande intervalo HOMO–LUMO (7,83–8,09 eV) sugere baixa reatividade intrínseca, mas pode contribuir para cinética lenta de dissolução; enquanto a maior estabilidade termodinâmica em solventes polares ($\Delta G_{solv} = -8,96$ kcal/mol em água) está de acordo com as tendências experimentais de solubilidade. Notavelmente, a localização do HOMO no grupo tioamida indica o duplo papel dessa unidade, tanto na coesão cristalina quanto na ativação enzimática, fornecendo uma visão molecular sobre o mecanismo de pró-fármaco da ETH. Além disso, o aumento do momento de dipolo com a polaridade do solvente (de 4,24 D no vácuo para 6,69 D em água) sugere uma modulação do ambiente eletrônico da molécula, o que pode influenciar seu comportamento em sistemas biológicos.

Embora os estudos de solvatação indiquem maior estabilidade termodinâmica em solventes polares, as análises geométricas e de RMN teóricas revelaram que a estrutura molecular do ETH permanece essencialmente inalterada em diferentes meios (variações $< 0,5^\circ$ em ângulos de ligação-chave; influência mínima nos valores de δ_{Calc}). Isso reforça que os problemas de solubilidade do ETH estão principalmente associados às fortes interações intermoleculares no estado sólido, e não a alterações conformacionais induzidas pelo solvente. A boa concordância entre os espectros vibracionais experimentais e calculados estabelece marcadores espectroscópicos robustos para o controle de qualidade farmacêutico, especialmente as vibrações características NH_2 (3460 cm^{-1}) e $C=S$ (700 cm^{-1}). As análises abrangentes da superfície de Hirshfeld e das estruturas de energia confirmam quantitativamente o predomínio das ligações de hidrogênio e das interações de van der Waals que governam o empacotamento cristalino, sendo que a dispersão fornece uma coesão fundamental e omnidirecional.

Esses achados sugerem que abordagens convencionais de formulação podem ser insuficientes para superar a forte rede cristalina da ETH. A combinação demonstrada de alta energia de rede e empacotamento molecular denso exige estratégias inovadoras, como sistemas coamorfos ou co-cristalização direcionada. Pesquisas futuras devem

incorporar modelos explícitos de solvatação ou simulações DFT periódicas, para capturar com maior precisão as interações específicas soluto–solvente, particularmente nas superfícies cristalinas, que são críticas para compreender o comportamento de dissolução e a biodisponibilidade. Esses resultados fornecem uma justificativa molecular clara para a baixa solubilidade do ETH e indicam diversas estratégias práticas para aprimorar sua formulação. O predomínio de interações intermoleculares fortes e direcionais, especialmente o empacotamento impulsionado por dispersão ao longo do eixo *b* e as ligações de hidrogênio N–H \cdots S, cria uma barreira energética elevada à dissolução. Assim, modificar apenas o tamanho do cristal ou usar surfactantes convencionais pode ser insuficiente.

Desta forma, se pode propor que futuros esforços se concentrem em engenharia do estado sólido direcionada à ruptura dessas interações específicas. Por exemplo: (i) Co-cristalização: projetar um co-cristal com um coformador que possua aceptores de ligação de hidrogênio complementares (ex.: ácidos carboxílicos) pode competir e interromper os motivos estruturais fortes N–H \cdots S e N–H \cdots N, levando a uma rede de maior solubilidade; (ii) Amorfização: a formação de um sistema coamorfo é um caminho altamente promissor. O estado vítreo carece de ordem de longo alcance, eliminando o custo energético de romper os contatos cristalinos específicos identificados; (iii) Funcionalização superficial: a análise de estruturas de energia indica que a face cristalina (010) é particularmente estável. A adsorção direcionada de polímeros ou surfactantes nessa face pode reduzir especificamente a barreira de dissolução. As assinaturas vibracionais e as análises de superfície de Hirshfeld apresentadas neste estudo serão fundamentais para avaliar o sucesso dessas estratégias, servindo como marcadores de pureza polimórfica e de alterações nas interações em novas formas sólidas. Ao conectar propriedades fundamentais do estado sólido ao design racional de formulações, este trabalho fornece um roteiro concreto para o desenvolvimento de terapias à base de ETH com maior biodisponibilidade, voltadas ao combate da tuberculose multirresistente.

CAPÍTULO IV – Novo coamorfo de Etionamida com solubilidade aprimorada: preparação, caracterização, propriedade farmacocinética *in silico* e liberação controlada por encapsulação

RESUMO

Este estudo relata a síntese e a caracterização experimental e teórica de um novo sistema coamorfo composto por etionamida (ETH) e ácido mandélico (MAD) como coformador. A dispersão sólida foi sintetizada utilizando o método de evaporação lenta do solvente em meio etanólico. As propriedades estruturais, vibracionais e térmicas do sistema foram caracterizadas. Cálculos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) foram realizados para analisar as interações entre ETH e MAD no heterodímero. Esses resultados contribuíram para a adequada atribuição dos modos vibracionais no infravermelho (IV), bem como para determinar os descritores de reatividade química e os índices eletrônicos de cada componente da molécula. Além disso, foram realizadas análises das superfícies de Hirshfeld e cálculos dos parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) para examinar as interações intermoleculares e prever o perfil farmacocinético *in silico* do composto ETH-MAD e de suas moléculas formadoras. Os dados de difração de raios X em pó confirmaram a formação de um sistema binário coamorfo nas proporções 1:2 e 1:3 entre ETH e MAD. Ademais, a dispersão sólida ETH-MAD (1:3) permaneceu amorfa por até 150 dias quando armazenada a 38 °C e 75 % de umidade relativa. Os cálculos de DFT, conduzidos tanto em vácuo quanto em etanol, indicaram que a formação do sistema coamorfo é impulsionada por ligações de hidrogênio entre os grupos NH₂ da ETH e o grupo C=O do MAD. A análise termodinâmica mostrou que as interações intermoleculares são favorecidas na fase gasosa, com energia livre de Gibbs de -3,20 kcal/mol. Os espectros de IV apresentaram boa correlação entre os dados experimentais e os calculados. As análises térmicas revelaram temperaturas de transição vítrea de 59 °C (proporção 1:2) e 61 °C (proporção 1:3), indicando estabilidade térmica dos materiais coamorfos. Além disso, os testes de dissolução mostraram um aumento de 3,58 vezes na solubilidade da ETH em comparação à sua forma cristalina. A encapsulação dos sistemas coamorfos ETH-MAD em esferas de alginato de sódio, por meio de complexação polieletrólita, também foi investigada, demonstrando uma liberação controlada significativa do fármaco ao longo de 480 min.

Palavras-chave: Dispersões Sólidas, Etionamida, DFT, Solubilidade, Liberação Controlada.

4.1 INTRODUÇÃO

Os estudos de cristalografia de compostos orgânicos desempenham um papel vital no design e desenvolvimento de sólidos moleculares funcionais, que têm ganhado crescente importância na indústria farmacêutica a cada ano [189]. Em particular, a interação entre um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e uma molécula secundária (coformador) possibilita o ajuste fino das propriedades físico-químicas do material [21]. Essas interações podem melhorar significativamente as formulações de medicamentos, incluindo modificações no arranjo dos componentes estruturais, taxa de dissolução, estabilidade e biodisponibilidade do IFA [22]. Diversas estratégias, como complexação, micronização, nanonização, encapsulamento e produção de dispersões sólidas, são empregadas para aumentar a solubilidade e o perfil farmacocinético de medicamentos, ao mesmo tempo que minimizam efeitos colaterais [190].

As dispersões sólidas podem apresentar uma microestrutura formada por um arranjo atômico cristalino, resultando em materiais como solvatos, hidratos, misturas eutéticas, cocristais e sais. Esses compostos também podem ser obtidos em formas amorfas, como coamorfos. Nesses sistemas, um fármaco é disperso em um excipiente, o que pode aumentar sua solubilidade e biodisponibilidade [20]. Embora a literatura relate predominantemente um maior número de formas cristalinas, sabe-se que as formas amorfas possuem maior energia interna, o que favorece uma melhor dissolução do IFA. No entanto, as formas amorfas tendem a ser menos estáveis estruturalmente, podendo cristalizar com o tempo [19]. Apesar disso, dispersões coamorfos, formadas por meio de interações intermoleculares fracas entre dois ou mais compostos, oferecem uma alternativa promissora. Esses sistemas podem melhorar significativamente a solubilidade, otimizar as propriedades físico-químicas e aprimorar a formulação de medicamentos, proporcionando maiores benefícios terapêuticos [23,24].

Entre as doenças mais prevalentes no mundo, a tuberculose (TB) continua sendo um grave problema de saúde global, apesar dos avanços na ciência médica e nas opções de tratamento. A Organização Mundial da Saúde identifica a tuberculose como uma das dez principais causas de morte no mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso (a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*). Em 2022, estima-se que 10 milhões de pessoas contraíram TB, e 1,4 milhão morreram da doença [2]. Embora a TB seja evitável e tratável, sua prevalência contínua é impulsionada por fatores como infraestrutura de saúde inadequada, pobreza, desnutrição e a coepidemia com o HIV/AIDS.

A isoniazida (ISO) é um dos quatro principais IFAs (ISO, rifampicina, pirazinamida e etambutol) utilizados no tratamento da tuberculose [191]. Desde sua introdução na década de 1950, a ISO tem sido um componente crítico da terapia contra TB devido à sua potente atividade bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, sua baixa solubilidade em água apresenta desafios significativos para a administração eficaz, que muitas vezes são enfrentados por meio de técnicas de dispersão sólida envolvendo ciência avançada de materiais [17]. Além disso, o aumento de cepas resistentes à isoniazida complica o tratamento, exigindo frequentemente terapias alternativas menos eficazes, mais tóxicas e mais caras.

A etionamida (ETH), um agente antimicrobiano usado principalmente no tratamento de TB resistente a medicamentos, é um fármaco de segunda linha necessário quando os tratamentos de primeira linha são ineficazes ou intoleráveis. A ETH é classificada como um fármaco de Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica devido à sua baixa hidrofobicidade e alta permeabilidade de membrana [13]. Embora várias dispersões sólidas de ETH tenham sido relatadas, a maioria envolve formas cristalinas, como sais ou cocristais com coformadores, como ácidos dicarboxílicos (e.g., ácido glutárico, ácido maleico, ácido adípico e ácido oxálico) [16], ácido clorídrico [86], ácido bromídrico [192], ácido salicílico [32], entre outros [31]. No entanto, essas formulações enfrentam desafios como baixa estabilidade estrutural ao longo do tempo, biodisponibilidade limitada e baixa solubilidade em água, que prejudicam sua eficácia terapêutica. Embora estratégias para melhorar essas propriedades, como a seleção ideal de coformadores e técnicas avançadas de formulação, tenham sido exploradas, ainda existe a necessidade de sistemas inovadores de dispersão sólida que aprimorem a eficácia e a segurança dos tratamentos com ETH.

Dado o alto índice de abandono e falhas no tratamento da TB, é crucial desenvolver novas formulações de ETH que possam melhorar os resultados terapêuticos. O ácido mandélico (MAD), um alfa-hidroxiácido aromático com propriedades bioativas comprovadas no tratamento de condições de pele [51], surge como um coformador promissor para o desenvolvimento de sistemas de dispersão sólida. Notavelmente, a bioatividade do MAD é uma propriedade interessante que pode ajudar a enfrentar os desafios associados ao tratamento com ETH. Estudos sobre compostos de espiratzolidinona à base de MAD demonstraram um efeito inibitório significativo contra a cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis* [52]. Além disso, o MAD e seus sais de metais alcalinos (Li, K, Na, Rb e Cs) exibem atividade biológica contra

Escherichia coli (ATCC 25922) [53] e outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas [54]. Apesar desse potencial, uma revisão abrangente da literatura revela que não há estudos prévios investigando as interações entre ETH e MAD. Nossas investigações buscam preencher essa lacuna, explorando a formação de uma dispersão sólida coamorfa de ETH e MAD com propriedades físico-químicas otimizadas.

Compreender como as moléculas interagem em sistemas coamorfos é fundamental para otimizar a formulação de medicamentos. Estudos computacionais têm sido aplicados a esses materiais para ajustar parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos [10]. Particularmente, aqueles baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) podem fornecer insights valiosos sobre as propriedades geométricas, eletrônicas e vibracionais das moléculas em tais sistemas [193]. A DFT tem sido amplamente utilizada para estudar as propriedades de compostos orgânicos [194], e a análise de superfície de Hirshfeld tem se mostrado eficaz na identificação de sítios moleculares envolvidos em contatos intermoleculares, esclarecendo como as moléculas interagem dentro de uma estrutura desordenada [195].

Desta forma, este estudo apresenta a síntese e caracterização de um sistema coamorfo inovador de ETH utilizando MAD como coformador. São exploradas as propriedades estruturais, vibracionais e térmicas por meio de técnicas como difração de raios X em pó (PXRD), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e métodos termoanalíticos. Além disso, cálculos *in silico* de ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) foram utilizados para prever o comportamento farmacocinético das dispersões sólidas, fornecendo mais informações sobre seu potencial de eficácia [196]. Foram aplicados métodos computacionais, incluindo análise de superfície de Hirshfeld e cálculos de DFT, para investigar as interações moleculares e as propriedades termodinâmicas do heterodímero ETH-MAD. Além disso, o perfil de dissolução do composto coamorfo em comparação com o ETH cristalino foi avaliado e análise de seu potencial farmacocinético por meio de estudos *in silico* de ADME. Ensaios de encapsulamento foram realizados para avaliar a liberação controlada do medicamento.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Materiais

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados os reagentes: Etionamida (ETH) de massa molar $166,24 \text{ g.mol}^{-1}$, pureza $\geq 97\%$ e Ácido mandélico (MAD) de massa

molar 152,14 g/mol e pureza $\geq 99\%$. Como solvente orgânico foi utilizado o etanol de massa molar 46,0 g.mol⁻¹, pureza $\geq 99,8\%$. Ambos os reagentes e o solvente foram obtidos junto a *Sigma-Aldrich*.

4.2.2 Procedimentos Experimentais

4.2.2.1 Obtenção da dispersão sólida coamorfa ETH-MAD

As dispersões sólidas de ETH e MAD foram preparadas utilizando o método de evaporação lenta do solvente em cinco proporções molares utilizando massas conforme apresentado pela Tabela 4.

Tabela 4: Massas (g) utilizadas para a obtenção das dispersões sólidas de ETH e MAD em diferentes proporções molares

Proporção molar (mol/L)	ETH (g)	MAD (g)
3:1	0,3738	0,1141
2:1	0,2492	0,1141
1:1	0,1246	0,1141
1:2	0,1246	0,2282
1:3	0,1246	0,3423

Os compostos precursores foram pesados e dissolvidos em 30 mL de etanol. Após a homogeneização, as soluções foram mantidas sob agitação magnética contínua (360 RPM) por 180 minutos a 35°C. Posteriormente, as soluções foram filtradas em papel filtro com poros de 25 μ m e cobertas com um filme plástico contendo 25 orifícios distribuídos aleatoriamente para facilitar a evaporação do etanol e promover a nucleação da fase sólida.

4.2.2.2 Caracterização por difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

Inicialmente, todos os compostos foram filtrados e peneirados por filtros de malha de 20 μ m antes de realizar as medições. As estruturas das dispersões sólidas e dos compostos precursores puros, ETH e MAD, foram analisadas por DRXP usando um difratômetro PANalytical modelo Empyrean, operando a 40 kV/40 mA com radiação Cu-K α ($\lambda = 1,5418$ Å). Os difratogramas foram coletados na faixa de 10–40° (2 θ), com um passo de 0,02° e tempo de contagem de 2 s/passos. Os materiais iniciais e seus análogos foram analisados usando os dados de estruturas cristalinas disponíveis no banco de dados cristalográfico do *Cambridge Structural Database System*, e utilizados como dados de

entrada para a realização do método de refinamento de Rietveld com o software EXPIGUI-GSAS [160].

4.2.2.3 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de FT-IR foram registrados na faixa de número de onda de 4000–400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras, utilizando um espectrofotômetro Bruker, modelo Vertex 70 V, com o método de pastilhas de KBr (98%, *Sigma-Aldrich*).

4.2.2.4 Caracterização por Termogravimetria-Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC)

As medições de TG-DSC foram realizadas com um analisador termogravimétrico STA 449 F3 Jupiter (Netzsch), utilizando cadinho de alumina, sob taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, atmosfera de nitrogênio (fluxo de 100 mL/min) e uma faixa de temperatura de 30–500 $^{\circ}\text{C}$.

4.2.2.5 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

As estruturas moleculares dos compostos ETH e MAD foram obtidas a partir dos arquivos 966005 e 1000256 no *Cambridge Structural Database* (CSD). Essas estruturas foram analisadas utilizando o *software* de interface gráfica *Chemcraft* 1.8 e posteriormente empregadas como geometrias iniciais para cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) dos compostos ETH e MAD [197]. Em seguida, cálculos adicionais de DFT foram realizados para estudar o heterodímero ETH-MAD, partindo das geometrias otimizadas de ETH e MAD. Para esses cálculos, foi utilizado o funcional $\omega\text{B97X-D}$, um funcional híbrido de troca-correlação [198] que inclui correções para interações de longo alcance, aprimorando a precisão do estudo teórico das interações intermoleculares no heterodímero ETH-MAD.

Os cálculos foram realizados usando o conjunto de bases 6-311++G(d,p) [199], e os efeitos de solvatação foram incorporados via formalismo de equações integrais do modelo de contorno polarizável (IEFPCM), conforme implementado no *software Gaussian16* [164,200].

Adicionalmente, cálculos de frequência vibracional foram realizados no mesmo nível teórico após cada otimização de geometria para confirmar que as geometrias otimizadas correspondem a mínimos na superfície de energia potencial, ou seja, sem

valores próprios negativos [201]. A partir das geometrias otimizadas, foram investigadas as distribuições espaciais e energias do Orbital Molecular Ocupado de maior energia (HOMO) e do Orbital Molecular Desocupado de menor energia (LUMO), juntamente com as cargas atômicas parciais, momento dipolar e o mapa de potencial eletrostático (EPM), tudo isso utilizando o *software Chemcraft* 1.8. Uma análise quantitativa do potencial eletrostático foi realizada com o *software Multiwfn* 3.8, onde os valores máximos e mínimos sobre o EPM foram identificados. Energia livre de Gibbs (G^{298}), entalpia (H) e energia eletrônica corrigida para energia de ponto zero (E_{ZPVE}) também foram calculadas, permitindo a determinação das variações em cada uma dessas propriedades devido à interação, conforme descrito pela Equação 6 apresentada abaixo:

$$\Delta E = E_{ETH-MAD} - (E_{ETH} + E_{MAD}) \quad (6)$$

onde E é a propriedade térmica considerada (G^{298} , H ou E_{ZPVE}) para cada termo (seja o heterodímero ETH-MAD ou um dos compostos ETH ou MAD).

Adicionalmente, as interações entre as moléculas nos cristais de ETH e MAD foram analisadas utilizando superfícies de Hirshfeld, calculadas com o software CrystalExplorer [161]. Os contatos foram mapeados a partir de superfícies tridimensionais em função da distância normalizada (d_{norm}), com um esquema de cores indicando a distância do contato: vermelho para contatos próximos, azul para contatos distantes e branco para contatos próximos ao raio de van der Waals [159]. Além disso, foi realizado um estudo computacional adicional para avaliar os perfis farmacocinéticos *in silico* do sistema amorfo utilizando o programa SwissDrugDesign [202].

4.2.2.6 Perfil de dissolução *in vitro*

O perfil de dissolução *in vitro* dos sistemas coamorfos ETH-MAD foram determinados em um tampão fosfato (pH 6,80 a 37 ± 1 °C) utilizando experimentos em triplicata. Uma curva de calibração foi construída para a forma livre de ETH, abrangendo concentrações do fármaco de $0,01 \text{ mg.mL}^{-1}$ a $0,08 \text{ mg.mL}^{-1}$. Para garantir a condição de *sink* (onde o volume do meio de dissolução é suficiente para manter a concentração do fármaco abaixo de sua solubilidade máxima), um excesso de ETH (10 mg) foi adicionado a 120 mL da solução tampão, que foi agitada magneticamente a 240 RPM por 24 horas.

Subsequentemente, alíquotas de 2,00 mL foram coletadas em intervalos predeterminados (0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 e

420 minutos) e analisadas fotometricamente utilizando um espectrofotômetro UV-Vis-NIR da marca *Thermo Scientific*, modelo Evolution 220, a 290 nm. As medições foram realizadas em triplicata, com desvio padrão relativo inferior a 1% em cada ponto de tempo, demonstrando boa sensibilidade do método. Este teste de solubilidade foi conduzido para a forma pura de ETH e para os sistemas coamorfos, a fim de comparar o perfil de dissolução do fármaco.

4.2.2.7 Teste de liberação controlada por encapsulamento

Os coamorfos de ETH-MAD foram encapsulados utilizando o método de complexação polieletrólítica com uma matriz polimérica de alginato de sódio (*Sigma-Aldrich*, pureza $\geq 91\%$) a uma concentração de 1% (p/p).

Os sistemas binários foram dispersos na matriz polimérica, adicionando-se 0,1 g da mistura binária a 100 mL de solução polimérica aquosa, seguido de agitação magnética a 360 RPM por 30 minutos. A suspensão resultante foi então gotejada lentamente em uma solução de cloreto de cálcio di-hidratado 0,1 mol/L (*Sigma-Aldrich*, pureza $\geq 99\%$) utilizando uma seringa acoplada a uma agulha de 3 mm de diâmetro. Esferas foram formadas, filtradas e deixadas em repouso para secagem em ar atmosférico por 24 horas. Subsequentemente, testes de liberação controlada da ETH foram realizados, coletando-se espectros de absorção molecular usando um espectrofotômetro UV-Vis-NIR da marca *Thermo Scientific*, modelo Evolution 220.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Obtenção da dispersão sólida coamorfa ETH-MAD

As dispersões sólidas de ETH-MAD foram preparadas pelo método de evaporação lenta, utilizando etanol como solvente, em cinco proporções molares diferentes. A Figura 19 mostra uma imagem das dispersões sólidas de ETH-MAD obtidas, bem como a ETH e o MAD puros recristalizados individualmente. Para as proporções 1:2 e 1:3 de ETH-MAD, foi obtido um sólido pastoso de cor laranja intensa (ver Figuras 1(e) e (f)), em contraste com as outras proporções e com o ETH puro recristalizado, que formam cristais laranja, enquanto o MAD forma cristais incolores.

A leve mudança na cor e no formato sólido observada nos sistemas 1:2 e 1:3 indica claramente uma interação entre as espécies químicas. Além disso, de acordo com os parâmetros químicos, ETH e MAD possuem constantes de dissociação aquosa (pKa) de

aproximadamente 4,34 [203] e 3,41 [204], respectivamente, resultando em um ΔpK_a de aproximadamente 0,93. De acordo com a regra da acidez [114], os valores de ΔpK_a têm as seguintes implicações: (I) $\Delta pK_a < 0$ geralmente leva à formação de dispersões sólidas do tipo cocrystal; (II) $\Delta pK_a > 3$ normalmente promove a formação de sal; e (III) valores de ΔpK_a na faixa de $0 < \Delta pK_a < 3$ são mais difíceis de prever, mas podem resultar em sistemas variados, como compostos coamorfos.

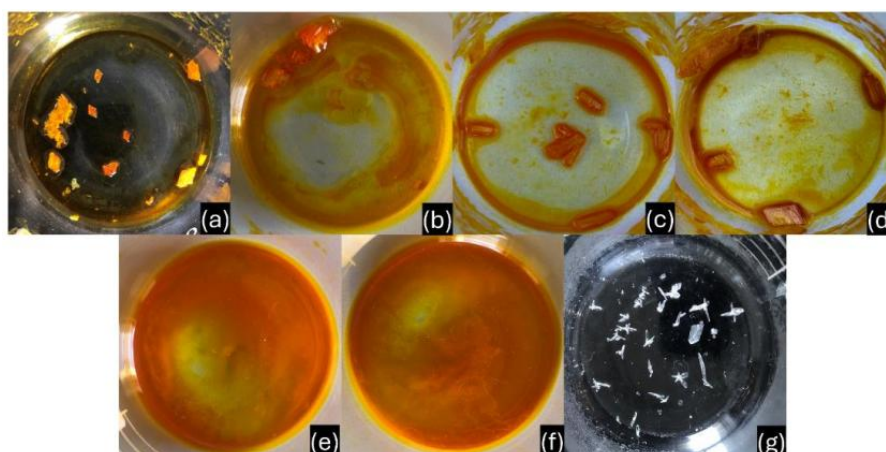


Figura 19: Dispersão sólida de ETH-MAD obtida por evaporação lenta em meio etanólico nas proporções: (b) 1:1, (c) 2:1, (d) 3:1, (e) 1:3, (f) 1:2. As amostras recrystalizadas de ETH e MAD puro são apresentadas em (a) e (g), respectivamente.

4.3.2 Difração de raios X pelo método do pó (DRXP) combinado à superfície de Hirshfeld

Uma análise estrutural dos compostos iniciais recrystalizados ETH e MAD em etanol é apresentada na Figura 20.

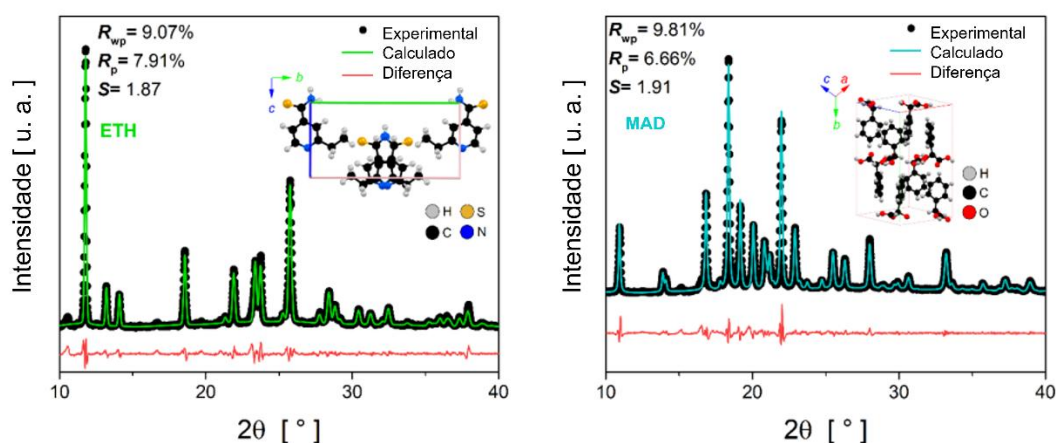


Figura 20: Refinamento de Rietveld dos padrões de DRXP obtidos para a ETH e o MAD após recrystalização em etanol.

O refinamento de Rietveld revela que o ETH adota uma simetria monoclinica (grupo espacial $C1c1$) com quatro moléculas por célula unitária ($Z = 4$) e os seguintes parâmetros de rede refinados: $a = 7,322(7) \text{ \AA}$, $b = 15,031(5) \text{ \AA}$, $c = 7,934(3) \text{ \AA}$, $\beta = 109,11(6)^\circ$, e um volume de célula unitária de $825,16(4) \text{ \AA}^3$. Em contraste, o MAD cristaliza na fase ortorrômbica com grupo espacial $Pbca$, contendo oito moléculas por célula unitária ($Z = 8$) e os seguintes parâmetros: $a = 9,648(4) \text{ \AA}$, $b = 16,161(3) \text{ \AA}$, $c = 9,947(7) \text{ \AA}$, com volume de célula unitária de $1151,16(3) \text{ \AA}^3$. Os índices de qualidade do refinamento para ETH e MAD foram $R_{wp} = 9,07\%$ e $9,81\%$, $R_p = 7,91\%$ e $6,66\%$, e $S = 1,87$ e $1,91$, respectivamente, indicando boa correlação entre os dados experimentais e calculados.

Os padrões de DRXP obtidos para os sistemas binários ETH-MAD preparados nas proporções molares 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1 são apresentados na Figura 21(a). Os difratogramas das dispersões sólidas nas proporções 1:1, 2:1 e 3:1 mostram predominantemente picos correspondentes a ETH. Os difratogramas refinados pelo método de Rietveld são exibidos na Figura 21(b), e os parâmetros estruturais calculados estão resumidos na Tabela 5. A consistência na simetria, grupo espacial e parâmetros de rede, semelhantes aos obtidos para o ETH puro, sugerem que o ETH está presente em maior concentração do que as proporções nominais utilizadas.

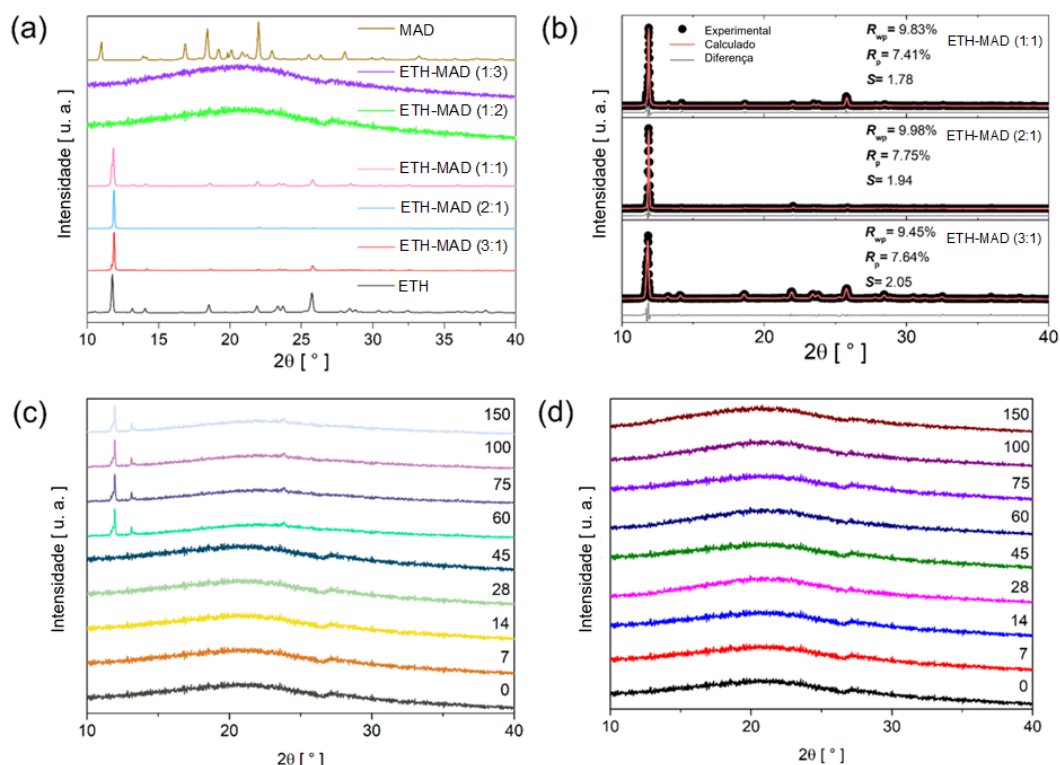


Figura 21: Padrões de DRXP obtidos para ETH e MAD recristalizados, bem como para as proporções molares de ETH-MAD (a). Refinamento de Rietveld das dispersões sólidas ETH-MAD nas proporções molares 1:1, 2:1 e 3:1 (b). Análise de estabilidade da fase amorfa dos coamorfos ETH-MAD nas proporções 1:2 (c) e 1:3 (d) ao longo de 150 dias

Dois halos largos nos padrões de DRXP, mostrados na Figura 21(a), indicam a formação de um sistema coamórfico nas dispersões sólidas com proporções molares de 1:2 (linha roxa) e 1:3 (linha verde). Esses resultados sugerem que, nessas proporções, as moléculas de ETH e MAD interagem por meio de interações intermoleculares fracas, o que leva a um arranjo atômico desordenado e ao desenvolvimento de um sistema amorfo multifásico sólido. A formação de sistemas coamórficos geralmente ocorre apenas em proporções específicas, determinadas pela compatibilidade molecular e pelo potencial de interação. Sistemas coamorfológicos geralmente se formam apenas em proporções específicas, pois a natureza das interações intermoleculares entre os componentes determina os resultados. Para os sistemas ETH-MAD, a formação da fase amorfa multicomponente é favorecida quando a quantidade de ETH é menor do que a de MAD. Em contraste, um excesso de ETH é observado no sistema binário ETH-MAD com outras proporções. Além disso, para formar uma fase coamorfa estável, os compostos devem ser compatíveis em relação aos tamanhos moleculares, formas e potencial de interação. Assim, é apenas em proporções específicas que as moléculas podem se organizar para

maximizar as interações intermoleculares, resultando em uma fase homogênea e desordenada.

Tabela 5: Parâmetros estruturais calculados pelo refinamento de Rietveld para as amostras de ETH-MAD e os compostos precursores recristalizados

Parâmetro estrutural	Proporções estequiométricas (em mol) de ETH e MAD, respectivamente						
	ETH	1:3	1:2	1:1	2:1	3:1	MAD
Simetria	Monoclínica			Monoclínica	Monoclínica	Monoclínica	Ortorrômbrica
Grupo Espacial	C1c1			C1c1	C1c1	C1c1	Pbca
Z	4		Sistema Coamorfo	4	4	4	8
a [Å]	7,322(7)			7,319(1)	7,300(2)	7,314(9)	9,648(4)
b [Å]	15,031(5)			15,020(5)	14,920(2)	14,919(5)	16,161(3)
c [Å]	7,934(3)			7,923(6)	7,910(5)	7,916(7)	9,947(7)
α [°]	90,00			90,00	90,00	90,00	90,00
β [°]	109,11(6)			109,15(8)	109,17(4)	109,21(6)	90,00
γ [°]	90,00			90,00	90,00	90,00	90,00
V [Å ³]	825,16(4)			822,86(8)	813,83(8)	815,86(8)	1151,16(3)
R _{wp} [%]	9,07			9,83	9,98	9,45	9,81
R _p	7,91			7,41	7,75	7,64	6,66
S	1,87		1,78	1,94	2,05	1,91	
			Sistema Coamorfo				

Para elucidar as interações não covalentes no sistema coamórfico ETH-MAD, superfícies de Hirshfeld foram geradas e analisadas, como mostrado na Figura 22. As regiões avermelhadas destacam os contatos intermoleculares mais fortes, como ligações de hidrogênio, envolvendo os grupos carbonila (C=O) e hidroxila (O–H) no MAD e o grupo amina secundária (NH₂) e o heteroátomo de nitrogênio no anel aromático no ETH.

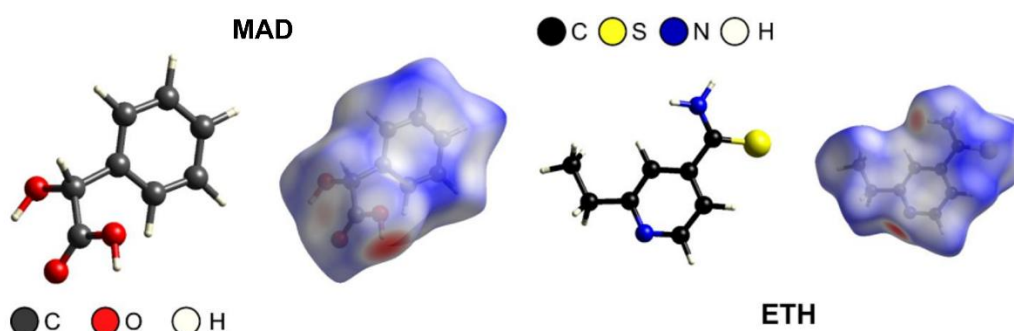


Figura 22: Superfícies de Hirshfeld das moléculas de MAD e ETH mapeadas de acordo com d_{norm} .

Os contornos brancos nas superfícies de Hirshfeld representam interações de empilhamento π – π entre os anéis aromáticos. Com base nessas interações moleculares, parece que os locais preferenciais para a formação de contatos na rede coamorfa são provavelmente entre o grupo NH₂ do ETH e o grupo C=O do MAD (N–H \cdots O), sugerindo uma possível força motriz para a estabilidade coamorfa.

A estabilidade estrutural dos sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2 e 1:3) foi avaliada sob condições secas (38°C e 75% de umidade relativa) por 150 dias. A Figura 21(c) mostra que os picos cristalinos correspondentes ao ETH aparecem na dispersão sólida ETH-MAD (1:2) entre 60 e 150 dias, indicando instabilidade estrutural. Em contraste, o sistema ETH-MAD (1:3) manteve sua estabilidade estrutural ao longo do período, sendo um candidato promissor para formulações farmacêuticas baseadas em ETH. Por fim, este estudo representa o primeiro relato de dispersão sólida em forma coamórfica para o medicamento ETH. Experimentos subsequentes abordarão as propriedades térmicas, vibracionais e de dissolução exclusivamente para os sistemas nas proporções 1:2 e 1:3.

4.3.3 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Os parâmetros geométricos e eletrônicos dos compostos ETH, MAD e do heterodímero ETH-MAD foram investigados por meio de cálculos de DFT utilizando o método ω B97X-D/6-311++G(d,p), tanto em vácuo quanto em meio etanólico. Inicialmente, as geometrias foram otimizadas em meio de vácuo, seguidas de cálculos adicionais utilizando o modelo de solvatação IEFPCM para o meio etanólico.

Diversas interações potenciais foram avaliadas no estudo do heterodímero ETH-MAD, sendo identificada a interação mais estável, mostrada na Figura 23.

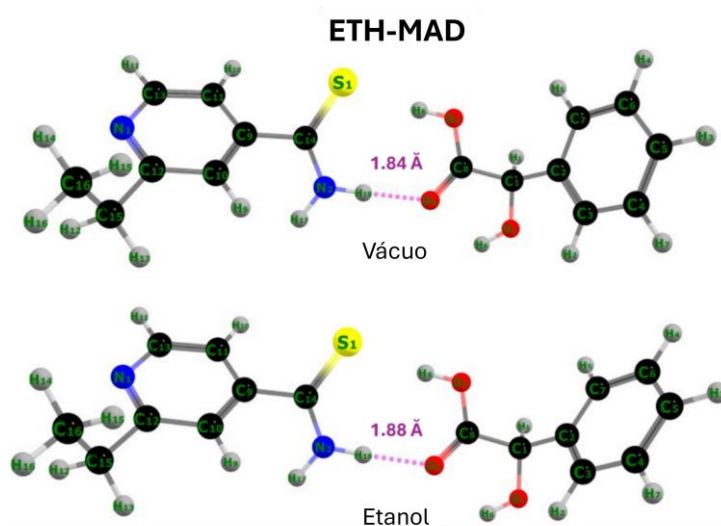


Figura 23: Geometria estabilizada do heterodímero ETH-MAD em vácuo e etanol calculada usando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de base 6-311++G(d,p).

Conforme ilustrado na Figura 23 a interação entre ETH e MAD é predominantemente impulsionada por uma ligação de hidrogênio, formada entre o átomo H(18) de ETH e o átomo O(3) de MAD. A distância dessa ligação é de 1,84 Å em vácuo e 1,88 Å em etanol. De acordo com a literatura [117], as ligações de hidrogênio tipicamente apresentam distâncias entre 1,5 e 2,2 Å, indicando uma ligação forte. Isso é consistente com o sistema coamorfo de tolbutamida com trometamina, que apresentou uma distância H...O de 1,82 Å na fase gasosa [117].

Além disso, o parâmetro de energia livre de Gibbs (G^{298}), apresentado na Tabela 6, revela que a interação ETH-MAD é favorável tanto em etanol (-1,28 kcal/mol) quanto em meio ao vácuo (-3,30 kcal/mol). Esses resultados sugerem que a presença de etanol na dispersão ETH-MAD fortalece as ligações de hidrogênio, o que é ainda corroborado pelos dados de entalpia (H) e energia eletrônica corrigida com energia do ponto zero (E_{ZPVE}). Esses resultados indicam que o sistema binário ETH-MAD se forma espontaneamente, com interações fortes e favoráveis. A estabilidade do sistema coamorfo é amplamente atribuída à ligação de hidrogênio, que evita a cristalização ao reduzir a força motriz termodinâmica [117]. Esse mesmo comportamento físico-químico foi observado para o sistema ETH-MAD na proporção de 1:3.

Tabela 6: Parâmetros termodinâmicos para o heterodímero ETH-MAD calculados com o método ω B97X-D/6-311++G(d,p)

Propriedades	Vácuo (kcal/mol)	Etanol (kcal/mol)
ΔH	-13,87	-8,87
ΔG^{298}	-3,30	-1,28
ΔE_{ZPVE}	-14,18	-9,31

Um estudo abrangente foi conduzido para investigar as propriedades eletrônicas dos compostos ETH e MAD em meios de vácuo e etanol. O estudo focou na distribuição espacial e nas energias dos orbitais moleculares de fronteira (FMOs), na extração de EPs e no cálculo de índices de reatividade química. A Figura 24 ilustra as distribuições espaciais dos FMOs de ETH e MAD nesses diferentes meios. Essas propriedades são essenciais para compreender as interações moleculares, particularmente com receptores biológicos.

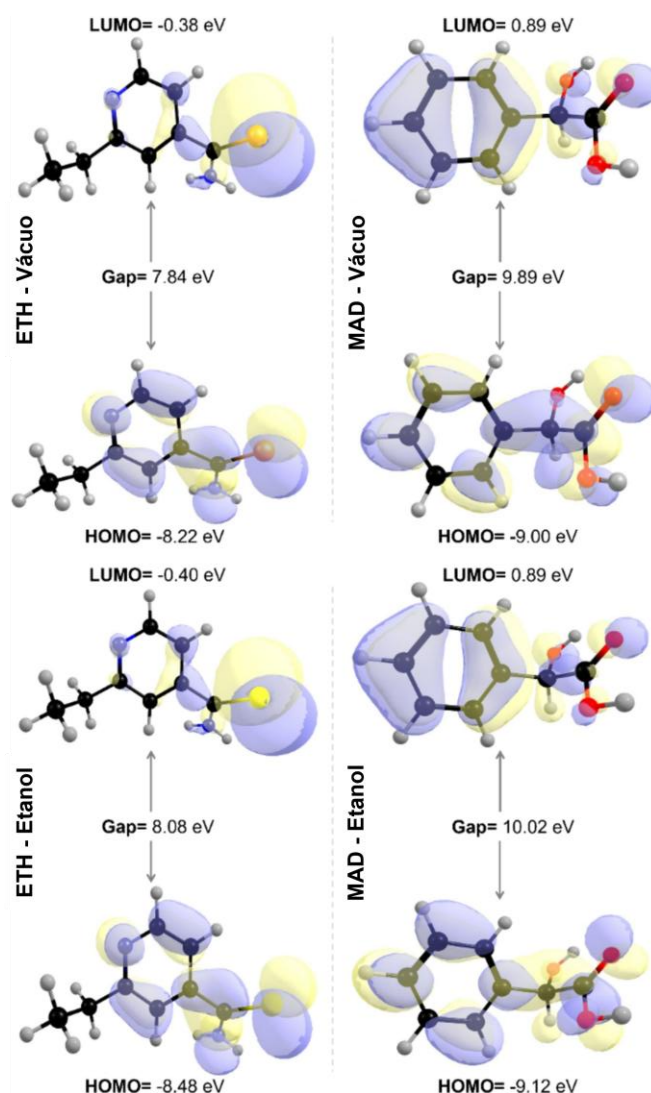


Figura 24: Distribuição dos orbitais HOMO e LUMO para moléculas de ETH e MAD em meio de vácuo e etanol, obtidos a partir de cálculos usando o método ω B97X-D e 6-311++G(d,p).

Em vácuo, a molécula de ETH apresentou energias dos orbitais HOMO e LUMO de -8,22 eV e -0,38 eV, respectivamente. O coformador MAD exibiu valores ligeiramente mais altos para esses orbitais ($\text{HOMO}_{\text{MAD}} = -9,00 \text{ eV}$; $\text{LUMO}_{\text{MAD}} = 0,89 \text{ eV}$). Quando as moléculas estavam em etanol, os efeitos de solvatação resultaram em energias mais negativas em comparação à fase gasosa: $\text{HOMO}_{\text{ETH}} = -8,48 \text{ eV}$; $\text{LUMO}_{\text{ETH}} = -0,40 \text{ eV}$; $\text{HOMO}_{\text{MAD}} = -9,12 \text{ eV}$; $\text{LUMO}_{\text{MAD}} = 0,89 \text{ eV}$. Além disso, o intervalo HOMO-LUMO em vácuo é de 7,84 eV para ETH e 9,89 eV para MAD, enquanto em etanol, ele mudou para 8,08 eV para ETH e 10,02 eV para MAD. Esses resultados sugerem que ambos os sistemas apresentam alta estabilidade eletrônica, baixa reatividade química e características de materiais isolantes em ambos os ambientes [39].

A partir das energias HOMO e LUMO, índices de reatividade química foram calculados. A Tabela 7 apresenta os resultados obtidos para ambos os meios e as relações matemáticas utilizadas.

Tabela 7: Valores dos índices de reatividade química para a ETH e o MAD

Índices de Reatividade	Relação matemática	Vácuo		Etanol	
		ETH	MAD	ETH	MAD
HOMO^a	-	-8,22	-9,00	-8,48	-9,12
LUMO^a	-	-0,38	0,89	-0,40	0,89
Gap^a	LUMO - HOMO	7,84	9,89	8,08	10,02
IP^a	- HOMO	8,22	9,00	8,48	9,12
EA^a	- LUMO	0,38	-0,89	0,40	-0,89
χ^a	- 1/2(LUMO+HOMO)	4,30	4,05	4,44	4,11
μ^a	1/2(LUMO+HOMO)	-4,30	-4,05	-4,44	-4,11
η^a	1/2(LUMO-HOMO)	3,92	4,94	4,04	5,00
ζ^b	1/2 η	0,12	0,10	0,12	1,10
ω^a	$\mu^2/2\eta$	2,35	1,66	2,44	1,68
DM^c	-	4,06	2,60	6,26	3,24

Nota: Valores expressos em: $a = \text{eV}$; $b = \text{eV}^{-1}$ e $c = \text{D}$.

A presença do solvente etanol aumenta os valores da maioria dos índices de reatividade calculados em comparação ao meio de vácuo. Os valores positivos para o potencial de ionização (IP) refletem a energia necessária para remover um elétron da molécula. Em contraste, os valores da afinidade eletrônica (EA) correspondem à variação de energia quando a molécula ganha um elétron. Além disso, os valores de IP e EA se enquadram, ou estão muito próximos, da faixa típica observada para candidatos a fármacos promissores, conforme relatado na literatura: $6,0 \text{ eV} < \text{IP} < 9,0 \text{ eV}$ e $-1,5 \text{ eV} < \text{EA} < 2,0 \text{ eV}$ [205].

Além disso, compostos com alto IP geralmente são mais estáveis e menos reativos, pois não perdem elétrons facilmente. De forma semelhante, compostos com valores elevados de EA tendem a ganhar elétrons mais prontamente, resultando em uma configuração eletrônica mais estável. Por outro lado, compostos com valores baixos ou negativos de afinidade eletrônica podem se tornar instáveis ao adquirir elétrons [180].

Dois outros parâmetros diretamente associados à reatividade química de um sistema são a eletronegatividade (χ) e o potencial químico (μ). A eletronegatividade reflete a capacidade de uma molécula de atrair elétrons, sendo que moléculas apresentam valores positivos de eletronegatividade (ver Tabela 6). Por outro lado, o potencial químico eletrônico de um sistema indica a tendência de um elétron do sistema escapar. A relação

entre esses parâmetros sugere que compostos com alta eletronegatividade frequentemente apresentam menor potencial químico ao ganhar elétrons, contribuindo para sua estabilidade [206]. Esse comportamento decorre da energia liberada com a adição de elétrons, o que reduz o potencial químico do sistema.

Os índices de dureza (η) e suavidade (ζ) fornecem *insights* sobre como um complexo interage com outros sistemas por meio de contatos intermoleculares. A dureza reflete a resistência de uma nuvem eletrônica à deformação, enquanto seu inverso, a suavidade, indica a facilidade de distorção da nuvem eletrônica de uma molécula [177]. Os valores obtidos para ETH e MAD sugerem que as moléculas são mais estáveis e menos reativas em etanol.

Além disso, o índice de eletrofilicidade (ω) está relacionado à estabilidade de sistemas eletrônicos e aos aspectos cinéticos das reações químicas. Ele indica a extensão com que uma molécula pode receber elétrons de um reagente doador de elétrons, como íons ou radicais, para formar ligações químicas [207]. Os valores de eletrofilicidade obtidos no estudo corroboram os resultados para o heterodímero ETH-MAD, com ETH exibindo maior eletrofilicidade e, portanto, maior capacidade de aceitar densidade eletrônica na ligação de hidrogênio formada durante a interação mais estável. Esse índice também é comumente usado para prever como moléculas interagem com alvos biomoleculares [208].

Outro descritor eletrônico relevante para a reatividade de moléculas em sistemas biológicos é o momento dipolar (DM), que indica a polaridade de uma molécula e sua capacidade de interagir com alvos biomoleculares. Conforme mostrado na Tabela 6, em etanol, as moléculas de ETH e MAD apresentam um DM teórico maior do que o calculado para a condição de vácuo, indicando um forte fluxo eletrônico sob o efeito de solvatação [205].

Os EPMs foram gerados a partir das geometrias otimizadas de ETH e MAD em vácuo e etanol, conforme mostrado na Figura 25. As regiões vermelhas representam áreas ricas em elétrons (sítios nucleofílicos). Na molécula de ETH, isso corresponde à região dos átomos de nitrogênio (N). Em meio etanólico, corresponde ao ponto de maior densidade eletrônica, com um potencial de -52,79 kcal/mol. Por outro lado, na molécula de MAD, os sítios nucleofílicos estão localizados ao redor dos átomos de oxigênio (O), alcançando um potencial de -61,38 kcal/mol em etanol.

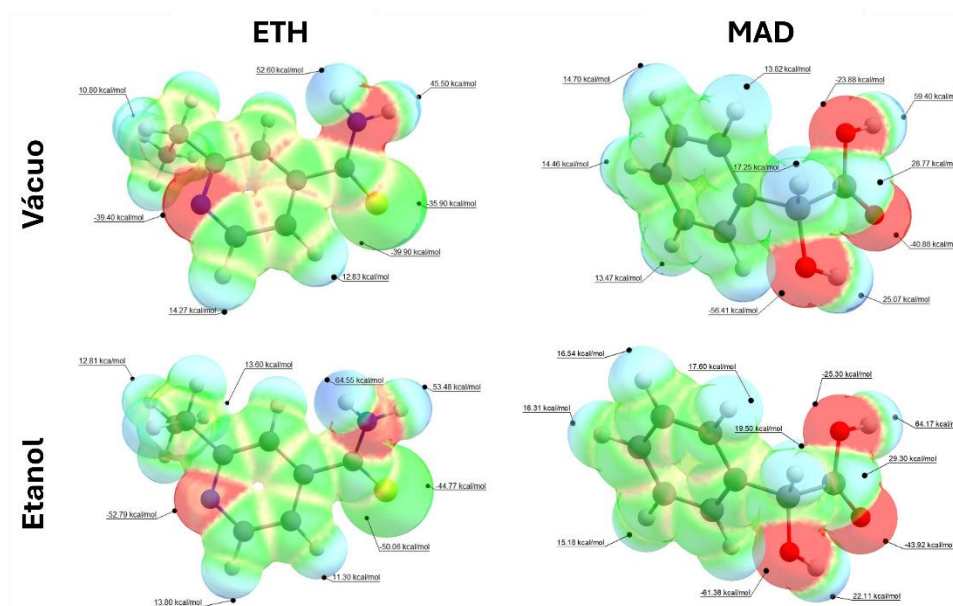


Figura 25: EPM para ETH e MAD mostrando regiões de potenciais mínimo e máximo, calculados usando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de base 6-311++G(d,p), sob condições de vácuo e etanol.

As regiões azuis indicam áreas pobres em elétrons (sítios eletrofílicos), que são deficientes em elétrons, mas capazes de aceitá-los. Os maiores potenciais associados aos sítios nucleofílicos em etanol são 64,55 kcal/mol para ETH e 64,17 kcal/mol para MAD. Essas regiões azuis estão principalmente concentradas ao redor dos átomos de C e H das moléculas. Por fim, as regiões verdes correspondem às áreas onde os potenciais estão próximos de zero.

4.3.4 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

O estudo vibracional experimental de FT-IR combinado com cálculos de DFT, foi realizado nos compostos iniciais (ETH e MAD) e nos sistemas ETH-MAD (1:3) e (1:2) para identificar os principais grupos químicos e detalhar as características estruturais dessa dispersão sólida. A Figura 26(a,b) exibe os espectros de infravermelho (IR) experimentais e calculados (em etanol).

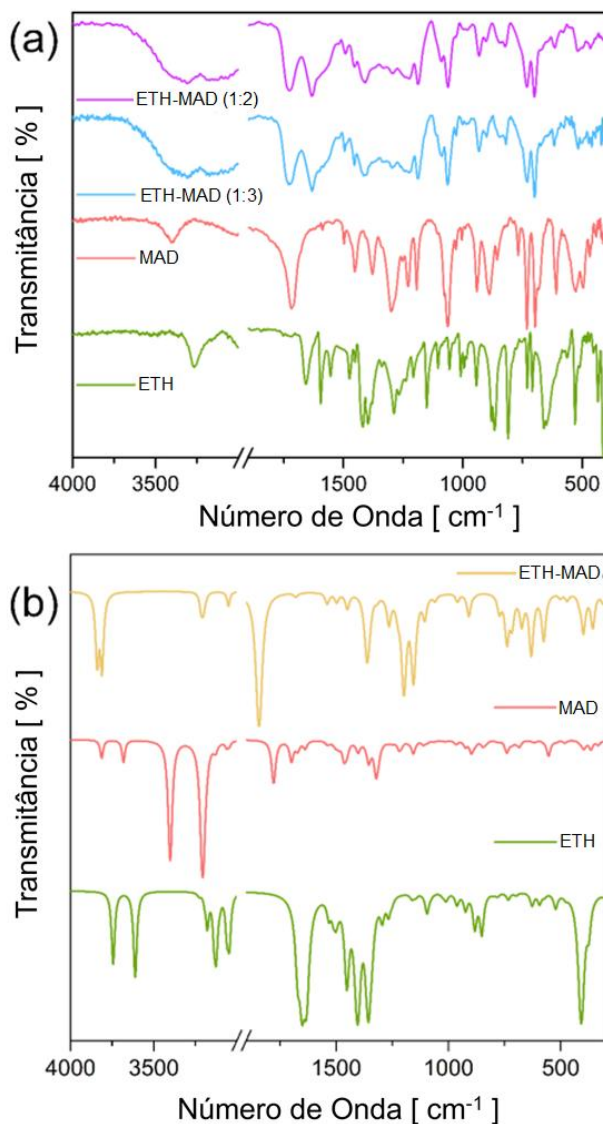


Figura 26: Espectros de IR experimentais dos compostos iniciais e ETH-MAD (1:2) e (1:3) coamorfo em (a). Espectros de IR calculados (em etanol) usando o conjunto de bases ω B97X-D e 6-311++G(d,p) para ETH, MAD e heterodímero ETH-MAD em (b).

Na região de alto número de onda (acima de 3100 cm^{-1}), duas bandas largas são observadas em 3305 e 3142 cm^{-1} para os espectros experimentais de ETH-MAD (1:2) e (1:3), respectivamente. Essas bandas estão associadas às vibrações de alongamento dos grupos CH e CH_2 no ETH. Esses mesmos modos também aparecem no espectro de IR do fármaco ETH em torno de 3390 e 3175 cm^{-1} . De acordo com os cálculos de DFT, o efeito do solvente não influencia significativamente essa região. Por outro lado, uma banda observada perto de 1728 cm^{-1} (1:2) e 1729 cm^{-1} (1:3) é atribuída aos movimentos de alongamento do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) presente no MAD, com pequenas contribuições das vibrações de cisalhamento de COH e do alongamento simétrico $\text{NH}\cdots\text{O}$. Esse modo merece atenção especial, pois está associado à formação de ligações de hidrogênio entre

as moléculas. Notavelmente, foi observado um deslocamento de 16 cm^{-1} (1:2) e 17 cm^{-1} (1:3) entre os comprimentos de onda calculados em condições de vácuo (1778 cm^{-1}) e etanol (1761 cm^{-1}), indicando que o efeito de solvatação influencia fortemente esse grupo.

Além disso, a semelhança entre os espectros dos sistemas coamórficos ETH-MAD nas razões (1:2) e (1:3) está alinhada com os resultados obtidos nos padrões DRXP, sugerindo que os compostos ETH e MAD interagem por meio de forças intermoleculares fracas nessas proporções estequiométricas, formando um sistema multicomponente desordenado. Na região espectral entre 1720 e 1250 cm^{-1} , aproximadamente oito modos ativos de IR são observados para o componente ETH nos espectros experimentais de ETH-MAD (1:2) e (1:3). Essas vibrações estão associadas aos movimentos de alongamento do anel piridina, juntamente com contribuições das vibrações de cisalhamento, balanço, torção e oscilação dos grupos NH_2 e CH_2 . Modos similares foram observados no sal ETH- NO_3 em torno de 1593 e 1596 cm^{-1} [31]. Esses modos também aparecem no espectro de IR do ETH livre, embora deslocados devido às interações intermoleculares entre as unidades ETH e MAD dentro do sistema coamórfico. Em contraste, as bandas observadas em torno de 1244 , 1222 e 1188 cm^{-1} nos espectros de ETH-MAD (1:2) e (1:3) são atribuídas às vibrações da porção CH do MAD.

Nessa região, há uma correlação entre a posição dos modos experimentais e teóricos. Todas as bandas observadas para os dois sistemas coamórficos ETH-MAD no intervalo de comprimento de onda entre 1100 e 700 cm^{-1} envolvem a interação das cadeias de carbono e grupos químicos das moléculas. Notavelmente, bandas em torno de 986 e 731 cm^{-1} mostram modos com pequenas contribuições do átomo de enxofre (S) nos movimentos de alongamento. Além disso, modos de flexão associados à interação do grupo NH da ETH com o átomo de oxigênio (O) do MAD são observados em 881 e 819 cm^{-1} na razão 1:2 e em 882 e 819 cm^{-1} na razão 1:3. Na região de comprimento de onda mais curto (entre 680 e 400 cm^{-1}), modos relacionados tanto às moléculas ETH quanto MAD são detectados simultaneamente, ligados a grupos funcionais específicos de cada unidade, como COH, CH_2 , NH_2 , CO_2 e anéis aromáticos.

Em resumo, os deslocamentos, alargamentos e o aparecimento ou desaparecimento de alguns modos no espectro de IR dos sistemas ETH-MAD (1:2) e (1:3), em comparação com os espectros de IR das moléculas ETH e MAD livres, sugerem a formação das fases coamórficas, corroborando os resultados de DRXP.

4.3.5 Termogravimetria-Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC)

A Figura 27 apresenta os termogramas TG-DSC para a ETH, o MAD e os sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2 e 1:3), fornecendo informações sobre o comportamento térmico e os processos físico-químicos associados ao fluxo de calor nas amostras.

A curva TG para o ETH não mostra perda de massa até aproximadamente 160 °C, indicando sua estabilidade física. A essa temperatura, inicia-se a degradação, marcada por dois picos endotérmicos na curva DSC em 211 e 247 °C, associados ao processo de decomposição do composto. O ETH sofre decomposição completa entre 161 e 275 °C, como observado na curva TG na Figura 27(a). Além disso, o pico estreito e bem definido em 211 °C confirma uma transição sólido-líquido (fusão) próxima ao evento de decomposição.

A Figura 27(b) apresenta o termograma TG-DSC para o coformador MAD. O composto exibe estabilidade térmica até aproximadamente 157 °C. No entanto, em torno de 130 °C, um pico endotérmico relacionado ao processo de fusão é detectado na curva DSC. Acima de 157 °C, ocorre uma perda gradual de massa que se estende até 400 °C, associada à decomposição da amostra. Os eventos endotérmicos detectados em 229, 304, 334 e 374 °C confirmam esse processo em várias etapas.

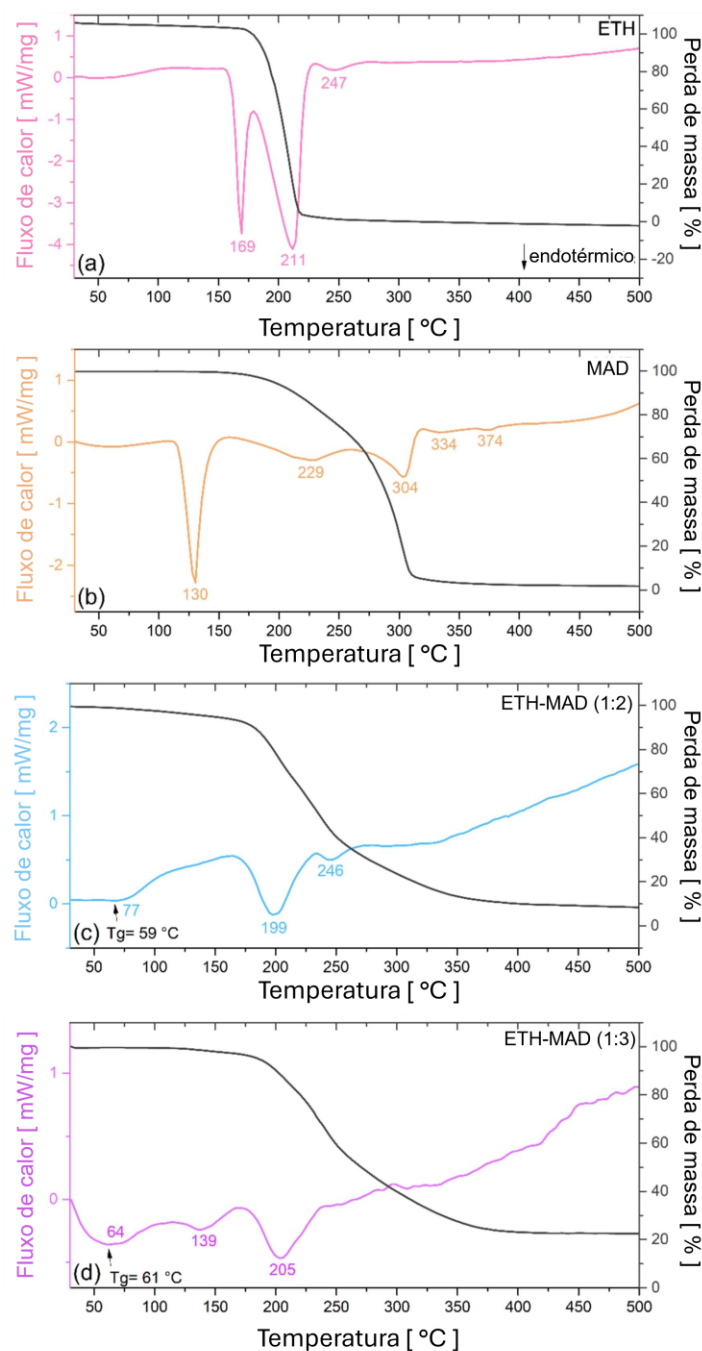


Figura 27: Curvas TG-DSC obtidas para a ETH (a), o MAD (b), os sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2) (c) e ETH-MAD (1:3) (d).

Para análise comparativa, medições TG-DSC foram realizadas nos sistemas coamórficos ETH-MAD nas razões 1:2 e 1:3, conforme mostrado na Figura 27(c) e Figura 27(d). Ambos os sistemas exibiram perfis térmicos semelhantes, embora algumas discrepâncias de temperatura tenham sido observadas durante os eventos. O sistema ETH-MAD (1:2) permanece termicamente estável até aproximadamente 83 °C, enquanto o ETH-MAD (1:3) exibe estabilidade térmica ligeiramente maior, até 120 °C. Notavelmente, variações mínimas de massa são observadas até essas temperaturas,

correspondendo às moléculas de solvente adsorvidas nos materiais. Os amplos eventos DSC registrados em 57 °C para a forma 1:2 e 64 °C para a forma 1:3 confirmam esse processo.

Além disso, na amostra ETH-MAD (1:2), é observada uma queda na linha de base da curva DSC em 59 °C, correspondente à temperatura de transição vítrea (T_g). Nessa temperatura, o material transita de um estado rígido e desordenado para uma estrutura em que os átomos constituintes possuem maior mobilidade. Para o coamórfico ETH-MAD (1:3), a T_g apresenta um deslocamento positivo de 2 °C em comparação à forma 1:2. Um único valor de T_g foi observado para o coamórfico ETH-MAD, sugerindo uma fase amorfa homogênea. Geralmente, um aumento no T_g sugere maior estabilidade física da fase amorfa durante o armazenamento [209]. Essa evidência apoia os resultados estruturais obtidos por DRXP, na qual os compostos se mantiveram na fase amorfa por pelo menos 45 dias para a ETH-MAD (1:2) e 150 dias para o ETH-MAD (1:3).

Para explorar mais detalhadamente os valores de T_g associados aos sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2) e (1:3), a equação de Gordon-Taylor (Equação 7) foi usada para prever as temperaturas de transição vítrea desses compostos. Essa equação é comumente aplicada para estimar o T_g de misturas de polímeros e sistemas coamórficos, fornecendo *insights* sobre as propriedades de miscibilidade e termoestruturais de sistemas multifásicos [210].

$$T_{g_{d,c}} = \frac{W_d T_{g_d} + K W_c T_{g_c}}{W_d + K W_c} \quad (7)$$

Onde $T_{g_{d,c}}$ é a temperatura de transição vítrea do sistema fármaco (d)-coformador (c), W_d e W_c são as frações molares do fármaco e do coformador, respectivamente, T_{g_d} e T_{g_c} são as temperaturas experimentais de transição vítrea dos compostos amorfizados individualmente [50], e K é uma constante derivada da razão das densidades das espécies formadoras (1,378 g/cm³ para ETH [10] e 1,388 g/cm³ para MAD [212]). Usando essa equação, a T_g teórica do sistema coamórfico ETH-MAD (1:2) é de 93,6 °C, enquanto para a razão ETH-MAD (1:3) é de 95,5 °C. Portanto, uma diferença de 32,6 °C e 36,5 °C, respectivamente, é observada para os sistemas binários em comparação com os valores determinados experimentalmente através da curva TG.

O desvio negativo entre a T_g teórica e experimental é esperado devido às interações intermoleculares entre as moléculas de ETH e MAD. Isso implica a formação

de um sistema amorfo multifásico homogêneo e estável, levando a uma mobilidade reduzida entre as espécies químicas precursoras do sistema coamórfico e a uma barreira energética aumentada para a cristalização do fármaco [213], como também observado no sistema coamórfico rifampicina-trometamina [49]. Além disso, acima de 83 °C (1:2) e 120 °C (1:3), conforme mostrado nas curvas TG na Figura 27(c) e Figura 27(d), os sistemas coamórficos iniciam seu processo de termólise, indicado por uma queda acentuada na curva TG até aproximadamente 400 °C. Os picos endotérmicos definidos e as flutuações observadas na linha de base correspondem a esse evento de decomposição.

4.3.6 Perfil de dissolução *in vitro*

Para avaliar como o sistema coamórfico ETH-MAD afeta a solubilidade em comparação à forma cristalina pura do ETH, foram realizadas medições de solubilidade dependentes do tempo para os sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2) e (1:3), bem como para o ETH puro. A concentração de ETH foi determinada por espectroscopia UV-Vis em um comprimento de onda máximo de 290 nm, com base na curva de calibração mostrada na Figura 28. Essa curva de calibração apresentou alta linearidade ($R^2 = 0,9979$) e um coeficiente de variação inferior a 3%.

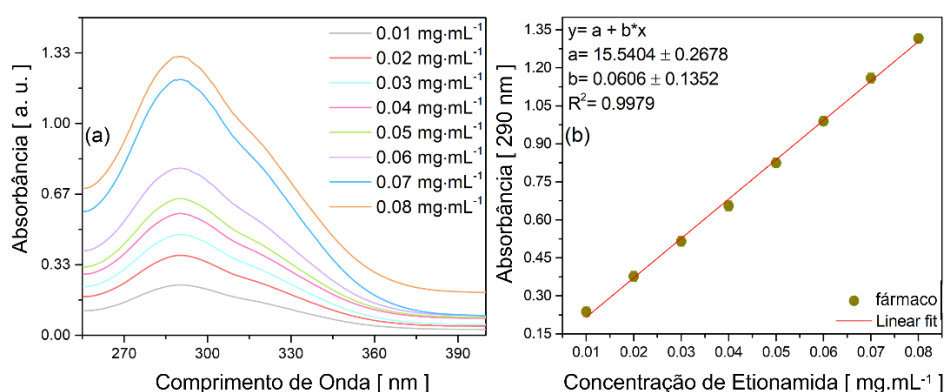


Figura 28: Espectros de absorvância medidos em diversas concentrações de ETH em tampão fosfato (pH 6,80 a 37 ± 1 °C) (a). Curva de calibração obtida para o fármaco ETH (b).

A Figura 29 mostra o perfil de solubilidade do ETH em um tampão fosfato (pH = 6,80 a 37 ± 1 °C) ao longo de 480 minutos, comparando sua base livre cristalina (BLC) com os sistemas coamórficos ETH-MAD (1:2) e (1:3). Esse valor de pH foi escolhido para simular o ambiente intestinal humano, onde o pH geralmente varia de 6,0 a 7,5 e ocorre a maior parte da absorção de fármacos. No entanto, é importante observar que condições clínicas envolvem variações fisiológicas, incluindo flutuações de pH ao longo

do trato gastrointestinal, presença de alimentos e outros fatores biológicos que podem impactar a dissolução e absorção do fármaco.

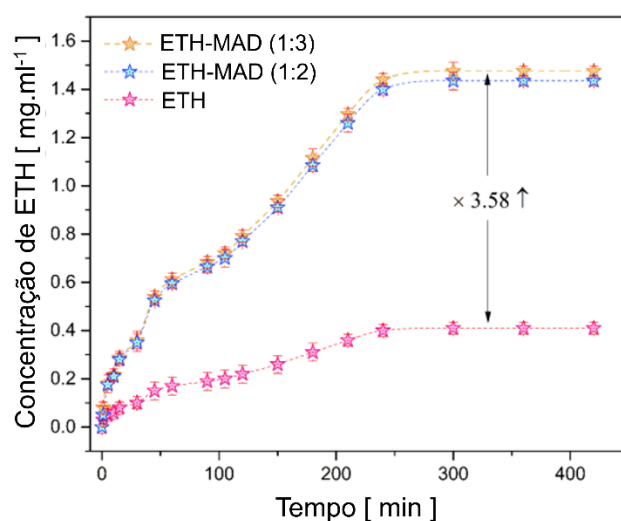


Figura 29: Comportamento do perfil de dissolução da base cristalina livre ETH (rosa) e do ETH-MAD coamórfico nas proporções 1:2 (azul) e 1:3 (laranja) obtidos em solução tampão fosfato.

O ETH apresenta uma taxa de dissolução lenta em sua forma cristalina, levando até 480 minutos para atingir uma solubilidade de aproximadamente $0,41 \pm 0,02 \text{ mg.mL}^{-1}$. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores sobre dispersões sólidas envolvendo o ETH como ingrediente farmacológico ativo [13,32]. Em contraste, os sistemas coamórficos ETH-MAD nas razões (1:3) e (1:2) aumentam significativamente a dissolução do fármaco, alcançando concentrações máximas de $1,47 \pm 0,04 \text{ mg.mL}^{-1}$ e $1,43 \pm 0,03 \text{ mg.mL}^{-1}$, respectivamente. A semelhança nos perfis de dissolução entre essas razões sugere que variar a quantidade de MAD não impacta substancialmente as propriedades de dissolução in vitro. No geral, os sistemas ETH-MAD melhoram o perfil de dissolução em aproximadamente 3,58 vezes e 3,49 vezes, respectivamente, em comparação ao fármaco puro. Esses valores são significativamente maiores do que os $0,25 \text{ mg.mL}^{-1}$ relatados para o sal de ETH com ácido sebácico (1:0,5), conforme descrito por Mannava e colaboradores (2016) [13].

A maior solubilidade do ETH em materiais coamórficos pode ser atribuída a vários parâmetros físico-químicos, especialmente ao alto grau de desordem inerente ao estado amorfo. Essa desordem elimina a necessidade de energia para reorganizar a rede cristalina durante o processo de dissolução. A natureza amorfa também afeta a

molhabilidade das partículas de ETH, facilitando mecanismos que aceleram a dissolução na fase líquida.

Para complementar os resultados de dissolução, um experimento adicional foi realizado com o sistema coamórfico ETH-MND (1:3) em diferentes valores de pH. Essa razão específica foi escolhida devido à sua maior estabilidade estrutural e alta taxa de dissolução em pH 6,8. Considerando que o ETH é uma droga básica e o MND um coformador ácido, a solubilidade do sistema sólido binário deve ser dependente do pH. A Tabela 8 resume os dados de dissolução obtidos ao longo de um período de 420 minutos, dentro da faixa de pH de 1,2 a 6,8.

Tabela 8: Perfil de dissolução do coamorfo ETH-MAD(1:3) sob diferentes condições de pH no intervalo de tempo de 5 a 420 minutos

Tempo (min)	Concentração de ETH dissolvida (mg/mL)			
	pH 1,2 ^a	pH 3,7 ^b	pH 4,5 ^c	pH 6,8 ^d
5	0,08±0,05	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,18 ± 0,04
15	0,16±0,09	0,20 ± 0,07	0,24 ± 0,08	0,29 ± 0,02
30	0,22±0,03	0,26 ± 0,07	0,31 ± 0,08	0,36 ± 0,04
60	0,31 ± 0,03	0,39 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,61 ± 0,02
120	0,47 ± 0,01	0,58 ± 0,03	0,76 ± 0,03	0,79 ± 0,02
180	0,83 ± 0,01	0,95 ± 0,01	1,09 ± 0,02	1,12 ± 0,03
240	1,01 ± 0,08	1,08 ± 0,09	1,45 ± 0,06	1,46 ± 0,02
300	1,09 ± 0,06	1,15 ± 0,08	1,46 ± 0,04	1,47 ± 0,04
360	1,10 ± 0,05	1,22 ± 0,04	1,46 ± 0,04	1,47 ± 0,06
420	1,11 ± 0,03	1,24 ± 0,04	1,47 ± 0,09	1,47 ± 0,02

Nota: ^a HCl (0,1 M); ^b HCl (0,01 M); ^c CH₃COOH (0,1 M) + CH₃COONa (0,1 M); ^d K₂ HPO₄ (0,2 M).

Como mostrado na Tabela 8, o sistema ETH-MND (1:3) apresentou a maior taxa de dissolução em pH 6,8, atingindo a concentração máxima de 1,47 ± 0,02 mg/mL dentro do intervalo de tempo analisado. Em pH mais ácido (1,2 e 3,7), a dissolução ocorreu rapidamente até cerca de 240 minutos; após esse período, a concentração não aumentou tanto quanto em pH 6,8. Em pH 4,5, o sistema coamórfico atingiu sua concentração máxima de forma mais gradual. Sob condições altamente ácidas, a amostra pode entrar em um estado de supersaturação e instabilidade, levando à precipitação, o que pode dificultar uma dissolução adicional. Em contrapartida, valores de pH próximos à neutralidade favorecem a ionização dos compostos, o que geralmente aumenta a solubilidade. A ionização melhora a interação do composto com o meio aquoso, resultando em um perfil de dissolução mais elevado. Esses achados estão em concordância com os dados de dissolução de dispersões sólidas de ETH com ácido salicílico [32], ácido malônico e ácido maleico em pH 6,8 [16].

4.3.7 Predições farmacocinéticas

Conforme mencionado anteriormente, o ETH é um medicamento amplamente utilizado no tratamento da tuberculose, mas certas propriedades farmacocinéticas e químicas limitam sua aplicação clínica. Desenvolver novas formas sólidas deste fármaco é crucial para superar essas limitações. Ferramentas computacionais podem prever parâmetros farmacocinéticos importantes, auxiliando no desenvolvimento de formulações mais eficazes.

O composto ETH-MAD ($C_8H_{10}N_2S \cdot C_8H_8O_3$), com massa molecular de 318,39 g/mol, possui uma área de superfície polar topológica (TPSA) de 127,67 Å². Este parâmetro sugere boa absorção gastrointestinal (GI), mas indica que o composto provavelmente não permeia a barreira hematoencefálica (BBB) [214]. Além disso, prevê-se que o heterodímero ETH-MAD seja um substrato para glicoproteínas, uma proteína de membrana que expulsa substâncias estranhas das células, o que pode influenciar sua distribuição e excreção, como indicado pelo teste positivo para o índice de permeabilidade de glicoproteínas (P-gp).

Lipofilicidade e solubilidade são fatores críticos na distribuição de fármacos no organismo [215]. O heterodímero ETH-MAD apresenta um índice de lipofilicidade (log P) de 2,00, dentro do intervalo desejável de 0 a 3 [216], indicando permeabilidade e solubilidade equilibradas. Um valor de solubilidade calculado de 1,44 sugere solubilidade moderada em ambientes aquosos, implicando que o composto pode dissolver-se tanto em meios polares quanto apolares. Esse valor de solubilidade indica uma taxa de excreção moderada, reduzindo potencialmente o risco de acúmulo em órgãos.

Outros indicadores essenciais para o perfil farmacocinético de fármacos são as enzimas do Citocromo P450 (CYP), que desempenham um papel vital no metabolismo de medicamentos [217]. O heterodímero ETH-MAD não inibe as cinco principais enzimas CYP testadas. Além disso, a resposta negativa avaliada para essas enzimas sugere uma baixa probabilidade de interações medicamentosas e uma meia-vida potencialmente mais longa. O descritor de permeação cutânea (Kp) foi calculado em 8,32 cm/s, indicando absorção transdérmica mínima.

A avaliação da similaridade com fármacos foi realizada utilizando a Regra dos Cinco de Lipinski [218]. Esses índices qualitativos avaliam as propriedades físico-químicas de um composto para determinar se sua administração oral futura é viável. A análise foi conduzida usando cinco filtros (Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge)

relacionados às propriedades farmacocinéticas de fármacos eficazes armazenados em bibliotecas químicas. Para o heterodímero ETH-MAD, nenhum dos filtros foi violado, indicando que este heterodímero apresenta parâmetros semelhantes aos de medicamentos relatados anteriormente. Além disso, o índice de biodisponibilidade de 0,55 reforça seu potencial para circulação sistêmica eficaz.

Adicionalmente, descritores de química medicinal indicaram que o heterodímero ETH-MAD sugere especificidade nas interações com proteínas-alvo, uma vez que nenhum alerta foi detectado para o índice PAINS (*Pan Assay Interference*). No entanto, um alerta de Brenk relacionado ao grupo tiocarbonila indica similaridade com compostos que possuem esse grupo funcional. Por fim, um escore de acessibilidade sintética de 3,77 sugere que, embora a síntese do sistema coamórfico ETH-MAD seja viável, será necessário otimizar o processo de produção, incluindo controle de dosagem, encapsulamento e sistemas de liberação do fármaco, para desenvolvê-lo como uma opção terapêutica viável.

4.3.8 Teste de liberação controlada usando encapsulados esféricos

Para avaliar a liberação controlada do sistema coamórfico ETH-MAD (1:2 e 1:3), cápsulas esféricas de alginato de sódio foram sintetizadas e analisadas quanto à cinética de liberação do ETH em meio líquido, utilizando uma curva padrão analítica (Figura 28). O processo de encapsulamento envolveu gotejamento por complexação polieletrólítica, resultando em esferas de coloração amarelo-claro, indicativas de uma dispersão bem-sucedida dos compostos ETH-MAD na matriz polimérica.

A análise granulométrica, realizada com um paquímetro digital, determinou diâmetros médios de $1,89 \pm 0,07$ mm para a proporção 1:2 e $2,04 \pm 0,05$ mm para a proporção 1:3, conforme mostrado no detalhe da Figura 30(a). A análise por difração de raios X (DRX) confirmou que a natureza amorfa das formulações ETH-MAD foi preservada após o encapsulamento, como ilustrado na Figura 30(a). Apesar de pequenas variações nos padrões de DRX observadas antes (Figura 21(a)) e após o encapsulamento (Figura 30(a)), a fase amorfa permaneceu intacta. Essas diferenças sutis podem ser atribuídas à forma esférica das cápsulas, em contraste com o pó fino utilizado na medição de DRX após o encapsulamento.

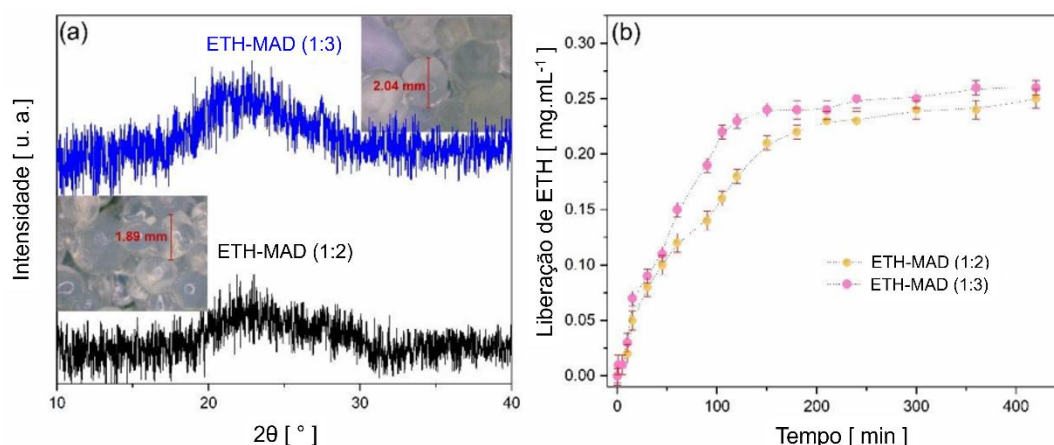


Figura 30: Padrões de DRX obtidos para encapsulados esféricos baseados em alginato de sódio (A). *Inset:* Imagem das células esféricas sintetizadas via complexação de polieletrólitos por gotejamento. Curva cinética de liberação de ETH do coamorfo ETH-MAD (1:2 e 1:3) em solução tampão fosfato (b).

Esses dados sugerem o encapsulamento bem-sucedido das formulações ETH-MAD (1:2) e (1:3) em esferas de alginato de sódio, mantendo sua integridade estrutural. Isso destaca seu potencial como candidatos promissores para o desenvolvimento de futuras terapias antituberculose.

A Figura 30(b) apresenta as curvas cinéticas de liberação do ETH nas formulações coamórficas ETH-MAD (proporções 1:2 e 1:3) em meio aquoso ao longo de 480 minutos. Ambos os sistemas mostram a presença de pequenas concentrações da droga nos minutos iniciais, indicando a maleabilidade das esferas poliméricas. Enquanto as esferas permanecem intactas na fase aquosa, elas facilitam a dispersão do ETH. Após 50 minutos, os perfis de liberação exibem um padrão exponencial com uma liberação mais lenta da droga, atingindo um platô entre 200 e 480 minutos.

Perfis de liberação semelhantes foram observados para ambas as proporções, com liberações máximas de $0,25 \pm 0,01 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ para a proporção 1:2 e $0,26 \pm 0,02 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ para a proporção 1:3 aos 480 minutos. Comparando os resultados de liberação controlada com o perfil de solubilidade mostrado na Figura 29, é evidente que encapsular o ETH-MAD coamórfico em esferas milimétricas de alginato de sódio aumenta significativamente a taxa de dissolução, controlando a liberação da droga ao longo do tempo.

Do ponto de vista clínico, esse perfil de dissolução aprimorado é altamente benéfico, pois sustenta a manutenção de concentrações terapêuticas da droga na corrente sanguínea, correspondendo a um requisito essencial para sistemas de liberação controlada eficazes. Além disso, esses resultados demonstram que o alginato de sódio encapsula de

forma eficiente as dispersões sólidas amorfas de ETH sem alterar significativamente sua integridade estrutural. No entanto, esforços futuros de otimização devem se concentrar na redução do tamanho médio das partículas para melhorar o desempenho e a eficácia do medicamento em aplicações clínicas.

4.4 CONCLUSÃO

Em resumo, novas dispersões sólidas coamórficas de ETH com MAD como coformador, nas razões molares de 1:3 e 1:2 (ETH:MAD), foram sintetizadas com sucesso pelo método de evaporação lenta em meio etanólico. Os sistemas obtidos foram caracterizados por meio de uma investigação experimental abrangente e estudos teóricos. Os resultados de DRXP indicam que a formação coamórfica é favorecida apenas nas razões de 1:3 e 1:2 (ETH:MAD). No entanto, a estabilidade de longo prazo por mais de 150 dias foi observada exclusivamente no sistema ETH-MAD (1:3).

Análises de superfícies de Hirshfeld e cálculos de DFT revelaram que a interação intermolecular entre ETH e MAD envolve uma ligação de hidrogênio (N–H \cdots O) formada entre o grupo amina secundária do ETH e o grupo carboxílico do MAD, confirmando a estabilidade dessa interação tanto em condições de etanol quanto em vácuo. As propriedades eletrônicas calculadas destacaram os sítios nucleofílicos e eletrofílicos, sugerindo uma estabilidade aumentada em etanol. Esses resultados são consistentes com o aumento na temperatura de transição vítrea (59 °C para 1:2 e 61 °C para 1:3), indicando melhoria na estabilidade físico-química durante o armazenamento.

A análise por FT-IR, apoiada por cálculos de DFT, identificou os principais grupos químicos em ETH e MAD, destacando o papel da solvatação na influência dos modos vibracionais dentro do sistema coamórfico. Dados do perfil de dissolução revelam uma melhoria significativa na solubilidade da formulação ETH-MAD (1:3), alcançando um aumento de solubilidade de até 3,58 vezes em comparação ao ETH cristalino. Os índices ADME indicaram boa absorção intestinal e o potencial do ETH-MAD coamórfico para atuar como substrato de glicoproteínas de membrana plasmática, reforçando sua promessa para o tratamento da tuberculose.

Encapsulados à base de alginato de sódio com ETH-MAD (1:3 e 1:2) proporcionaram liberação controlada do fármaco ao longo de 480 minutos, alcançando concentrações máximas de $0,25 \pm 0,01 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (1:2) e $0,26 \pm 0,02 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (1:3). Essa liberação sustentada, aliada à solubilidade aprimorada e à estabilidade física, destaca o potencial do sistema coamórfico ETH-MAD para melhorar a biodisponibilidade do ETH

e mitigar os efeitos adversos na terapia contra a tuberculose. Embora esses achados forneçam uma base robusta para o desenvolvimento de sistemas coamórficos ETH-MAD, estudos futuros *in vivo* são essenciais para validar sua eficácia clínica e segurança, assegurando sua viabilidade como uma nova opção terapêutica para o tratamento da tuberculose.

CAPÍTULO V – Novo sal de Etionamida e Ácido Ftálico com dissolução aprimorada para terapia da tuberculose: percepções a partir de análises estruturais, espectroscópicas e de cálculos DFT

RESUMO

Este estudo relata a síntese e caracterização abrangente de um novo sal farmacêutico formado por Etionamida (ETH) e Ácido Ftálico (PHT), denominado ETH-PHT, projetado para melhorar o perfil de dissolução da ETH e, assim, otimizar o tratamento da tuberculose. Essa nova dispersão sólida foi preparada por evaporação lenta em metanol e caracterizada de forma detalhada por meio de difração de raios X de monocristal (DRX), análise de superfície de Hirshfeld, cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT), medidas térmicas e espectroscopias no infravermelho (IR) e Raman. A análise estrutural confirmou a formação de um sal estabilizado por forte ligação de hidrogênio $N-H^+ \cdots O^-$ ($d = 1,742 \text{ \AA}$). Os dados de DRX revelaram um sistema cristalino triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ (C_i), contendo duas moléculas de ETH e duas de PHT por célula unitária ($Z = 2$). A análise de superfície de Hirshfeld identificou as interações intermoleculares dominantes: $H \cdots H$ (71,5%) e $H \cdots O/O \cdots H$ (19,5%), responsáveis pelo empacotamento cristalino. A análise de vazios cristalinos mostrou um volume de vazio de 11,11% ($88,19 \text{ \AA}^3$), indicando potencial para modulação das propriedades físico-químicas. Cálculos periódicos de DFT demonstraram a estabilidade termodinâmica do sal, com a entropia aumentando para $2192 \text{ kJ/mol}\cdot\text{K}$ e a entalpia para 957 kJ/mol a 1000 K , enquanto a energia livre de Gibbs diminuiu, sugerindo reorganização de fase espontânea. A análise da estrutura eletrônica por DFT revelou um gap de energia direta de $1,58 \text{ eV}$, com hibridização de orbitais p predominando próxima ao nível de Fermi. As medições termoanalíticas indicaram que o sal permanece estável até aproximadamente 339 K , apresentando eventos endotérmicos característicos dos processos de fusão ($9,73 \text{ kJ/mol}$) e decomposição ($290,83 \text{ kJ/mol}$). Além disso, os espectros experimentais de IR e Raman mostraram total concordância com as previsões teóricas, permitindo a atribuição precisa dos modos vibracionais fundamentais observados. Os estudos de dissolução em condições fisiológicas simuladas ($\text{pH } 6,8$; $37 \text{ }^\circ\text{C}$) revelaram que o novo sal alcança uma solubilidade 2,44 vezes maior ($1,01 \text{ mg/mL}$) em comparação com a ETH pura ($0,41 \text{ mg/mL}$). Essa melhora significativa é atribuída à modificação da energia reticular e ao aumento da hidrofobicidade. Os resultados estabelecem o sal de Etionamida-ftalato como uma estratégia promissora para aumentar a solubilidade da ETH, oferecendo potenciais vantagens clínicas no tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Cristais, difração de raios X, dissolução, modos de rede, sais.

5.1 INTRODUÇÃO

Otimizar a biodisponibilidade e o metabolismo de medicamentos continua sendo um desafio significativo para a indústria farmacêutica, visto que sua eficácia depende diretamente da solubilidade e da taxa de dissolução do fármaco [219]. O desenvolvimento de abordagens de baixo custo e mais diretas para aprimorar essas principais propriedades físico-químicas tornou-se um foco central de pesquisa na área [48]. Entre as estratégias exploradas, a produção e o desenho de dispersões sólidas têm ganhado considerável atenção nos últimos anos devido ao seu potencial para melhorar a solubilidade dos medicamentos [18]. Essas dispersões sólidas envolvem a dispersão de um fármaco ou ingrediente farmacêutico ativo (IFA) em uma matriz sólida, tipicamente composta por surfactantes, polímeros ou moléculas orgânicas [80,220,221].

A interação entre o IFA e um coformador pode modificar as características estruturais, térmicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco [19]. Essas alterações impactam diretamente o arranjo das unidades moleculares e as ligações químicas [222], permitindo o ajuste fino da taxa de dissolução, estabilidade física e biodisponibilidade através de uma cuidadosa seleção do coformador [20]. Diversas técnicas de síntese, incluindo a mecanossíntese, a evaporação lenta e a complexação, têm sido empregadas para alcançar propriedades físico-químicas aprimoradas e minimizar os efeitos colaterais [223,224]. As dispersões sólidas podem exibir natureza cristalina (por exemplo, como cocristais, sais, hidratos ou misturas eutéticas) ou natureza amorfa (por exemplo, formas coamórficas), dependendo do coformador, do solvente, da razão estequiométrica e da metodologia de síntese adotada [44,49,114,178,179].

Os sais farmacêuticos, um tipo de dispersão sólida, são formados quando um IFA de propriedades fracamente ácidas ou básicas é combinado com um contra-íon adequado através de interações intermoleculares [25,26]. Esses sais são particularmente relevantes para os medicamentos de Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), que exibem baixa solubilidade e alta permeabilidade, como muitos anti-inflamatórios, antifúngicos e antivirais [27,28]. Numerosos estudos relatam a melhoria das propriedades farmacocinéticas e dos perfis de dissolução para sais farmacêuticos [29,30]. Sais de Etionamida, em particular, têm sido extensivamente investigados na última década usando diferentes coformadores, como ácido oxálico, ácido nítrico, ácido glutárico, ácido malônico, ácido maleico e ácido salicílico, para desenvolver tratamentos de tuberculose mais seguros e eficazes [13,16,31,32].

A Etionamida (ETH), ou 2-etilpiridina-4-carbotioamida ($C_8H_{10}N_2S$), é um medicamento de segunda linha para o tratamento da tuberculose quando os medicamentos de primeira linha (por exemplo, etambutol, isoniazida, pirazinamida e rifampicina) são ineficazes ou levam à resistência [155]. Classificada como um medicamento de Classe II do BCS, a ETH exibe baixa solubilidade aquosa (aproximadamente 0,84 mg/mL) [13]. Dado o aumento da tuberculose multirresistente e o aumento da resistência aos medicamentos, que representam uma ameaça significativa à saúde pública [5], pesquisas focadas na modificação das propriedades físico-químicas da ETH se mostram cruciais. A tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, afeta milhares de pessoas globalmente a cada ano [225]. O relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2024 indicou que mais de 99% da população mundial vive em países com alta incidência da doença. Além disso, a pandemia de COVID-19 sobrecarregou os esforços básicos de prevenção e tratamento da tuberculose, agravando ainda mais o problema [2].

Este cenário desafiador, juntamente com as altas taxas de não adesão ao tratamento da tuberculose, ressalta a importância de estudar as dispersões sólidas de ETH. Mannava e colaboradores [13] relataram o aumento da dissolução de ETH (25 vezes maior do que a forma pura) através da formação de sal com ácido oxálico. Da mesma forma, Diniz e colaboradores [31] sintetizaram um sal de ETH com NO_3^- e observaram um perfil de dissolução superior ao do ETH puro em diferentes condições de pH. Um sal de ETH com ácido maleico também exibiu solubilidade aquosa significativamente aumentada [16]. No entanto, uma revisão bibliográfica completa revela que não há relatos prévios envolvendo estudos de sal de ETH com ácido ftálico (PHT).

O PHT, ou ácido benzeno-1,2-dicarboxílico ($C_6H_4(COOH)_2$), é um ácido dicarboxílico aromático promissor como coformador para o desenvolvimento de dispersões sólidas [33,34]. Suas propriedades físico-químicas únicas, incluindo a aromaticidade e a presença de grupos funcionais carboxílicos, permitem a formação de ligações de hidrogênio e interações $\pi-\pi$ [35], que podem modular a cristalinidade, solubilidade e taxa de dissolução do IFA. Além disso, a estabilidade térmica e química do PHT o torna uma opção atraente para a produção de sais farmacêuticos e cocristais [36,37]. Estudos anteriores destacaram seu potencial como coformador na melhoria da solubilidade de medicamentos, bem como na modificação do perfil de liberação e na redução de efeitos adversos [226,227]. Portanto, o PHT representa uma alternativa potencialmente viável e eficaz para o desenvolvimento de sais farmacêuticos de ETH de alto desempenho. Impulsionada por isso, nossa pesquisa visa preencher esta lacuna de

conhecimento modificando os parâmetros físico-químicos da ETH para aumentar sua dissolução e elucidar os mecanismos de ligação envolvidos na interação ETH-PHT. Os cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT) fornecem insights chave sobre a estrutura, o padrão de ligação/interação, a topologia e a densidade eletrônica das dispersões sólidas [10,117].

Neste capítulo, é relatada pela primeira vez a síntese de um sal de ETH usando PHT como coformador em meio metanólico. Caracterizamos e discutimos minuciosamente as propriedades estruturais, térmicas e espectroscópicas deste novo composto. Além disso, empregamos estudos computacionais baseados na análise da superfície de Hirshfeld e no exame de vazios cristalinos para fornecer uma análise detalhada das interações não covalentes e identificar vazios dentro da célula unitária, respectivamente. Os cálculos de DFT são utilizados para investigar os parâmetros geométricos, termodinâmicos, eletrônicos e vibracionais do sal ETH-PHT. Finalmente, ensaios comparativos de dissolução demonstram solubilidade aprimorada em comparação com o ETH puro sob condições fisiológicas simuladas.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.1 *Materiais*

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados os reagentes: Etionamida (ETH) de massa molar $166,24 \text{ g.mol}^{-1}$, pureza $\geq 97,0$ e Ácido Ftálico (PHT) de massa molar $166,13 \text{ g/mol}$ e pureza $\geq 99 \%$. Como solvente orgânico foi utilizado o metanol de massa molar $32,04 \text{ g.mol}^{-1}$, pureza $\geq 99,8$. Ambos os reagentes e o solvente foram obtidos junto a *Sigma-Aldrich*.

5.2.2 *Procedimentos Experimentais*

5.2.2.1 Obtenção da dispersão sólida salina ETH-PHT

A síntese do sal de ETH-PHT foi realizada utilizando o método de evaporação lenta em meio metanólico, empregando inicialmente uma triagem em sete razões equimolares distintas, conforme detalhado na Tabela 9. O objetivo da triagem foi identificar as condições estequiométricas ideais para a formação de um sal, visto que a variação nas razões dos compostos pode influenciar a nucleação, a pureza da fase e a morfologia cristalina.

Tabela 9: Parâmetros de síntese para a dispersão sólida ETH-PHT, detalhando as razões molares e as quantidades dos compostos precursores utilizados na preparação das soluções

Razões Molares ETH-PHT (mol/L)	Massas (g)		Volume do solvente (mL)	Tempo para nucleação (dias)
	ETH	PHT		
(1:0)	0,1246	0,0000	30,00	7
(3:1)	0,1246	0,0415		15
(2:1)	0,1246	0,0623		10
(1:1)	0,1246	0,1246		10
(1:2)	0,0623	0,1246		10
(1:3)	0,0415	0,1246		15
(0:1)	0,0000	0,1246		7

Para isso, massas dos compostos ETH e PHT foram pesadas com precisão e dissolvidas em 30 mL de metanol. A dissolução foi facilitada por agitação magnética contínua a 360 rpm durante 3 h, com a temperatura controlada a 35 °C. Após a dissolução completa, as soluções foram filtradas através de papel de filtro de 25- μ m, cobertas com uma película plástica contendo 25 orifícios distribuídos aleatoriamente e, em seguida, colocadas em uma estufa a 35 °C para induzir a nucleação da fase sólida a partir do meio líquido. Todos os cristais obtidos foram extraídos da solução, lavados com acetona e secos ao ar, para então serem encaminhados para análise.

5.2.2.2 Caracterização por difração de raios X

As fases cristalinas das amostras de ETH, PHT e ETH-PHT foram caracterizadas por DRXP utilizando um difratômetro *Empyrean* (PANalytical, Malvern). Os dados foram coletados com radiação Cu-K α ($\lambda=1,5418$ Å) a uma voltagem de tubo de 40 kV e corrente de 40 mA, em uma faixa de 5° a 50° 2 θ , com um tamanho de passo de 0,02° e um tempo de permanência de 2 s por passo.

Para a caracterização estrutural de monocristal e determinação dos parâmetros da célula unitária do sal recém-obtido, foi empregado o difratômetro de raios X, modelo D8 *Advance* (Bruker Optics), operando com radiação CuK α ($\lambda = 1,5418$ Å), 40 kV/40 mA. Os dados de difração foram processados utilizando o conjunto de programas Bruker SAINT [228], incluindo uma correção de absorção *multiscanner* através de um programa para correção empírica de absorção de dados de detector de área (SADABS). A solução estrutural inicial foi alcançada por meio de métodos diretos em espaço dual utilizando o ShelXT (pacote SHELX) [229], o que permitiu a localização das posições atômicas primárias de não-hidrogênio dentro do ambiente cristalográfico Olex2 [230].

Mapas de densidade eletrônica subsequentes (sínteses de diferença de Fourier) permitiram a identificação dos átomos de não-hidrogênio remanescentes por meio de ciclos iterativos de refinamento de mínimos quadrados de matriz completa contra dados F2 usando ShelXL [231], com parâmetros de deslocamento anisotrópicos aplicados a todos os átomos de não-hidrogênio. As posições dos átomos de hidrogênio foram determinadas usando restrições geométricas e refinadas com uma aproximação de modelo rígido (*riding model*). A visualização da estrutura e a geração do arquivo de informação cristalográfica (CIF) foram realizadas utilizando o MERCURY (versão 2021.3) [171]. Os dados estruturais refinados finais foram depositados no *Cambridge Structural Database* (número de depósito CCDC 2440616) e podem ser acessados gratuitamente no portal do *Cambridge Crystallographic Data Centre* (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>).

5.2.2.3 Caracterização por Termogravimetria – Análise Térmica Diferencial (TG-DTA)

Os experimentos termoanalíticos por Termogravimetria - Análise Térmica Diferencial (TG-DTA) foram realizados utilizando um analisador térmico NETZSCH STA 449 F3 Jupiter, em um cadinho de platina aberto, com uma taxa de aquecimento de 5 K/min na faixa de 300 a 800 K sob uma atmosfera de argônio com um fluxo de 40 mL/min.

5.2.2.4 Caracterização por Calorimetria Diferencial de Varredura (TG-DSC)

Adicionalmente, as medições de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foram conduzidas utilizando um instrumento SHIMADZU DSC-60 para avaliar a entalpia associada aos eventos térmicos detectados. Este experimento foi realizado em um cadinho de alumina sob as mesmas condições e na mesma faixa de temperatura da análise TG-DTA. O sistema binário (ETH-PHT) e os compostos de partida (ETH e PHT) na forma de pó foram analisados em ambas as medições.

5.2.2.5 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

As medições de Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) foram realizadas em um espectrômetro Bruker, modelo Vertex 70 V - FT-IR utilizando a técnica de pastilha de KBr. As amostras foram misturadas com 2% de KBr anidro (98%, *Sigma-Aldrich*) e prensadas em discos transparentes. Os espectros foram

coletados na faixa de 4000-400 cm^{-1} com uma resolução de 4 cm^{-1} , acumulando 32 *scans* por medição para aumentar a relação sinal-ruído.

5.2.2.6 Caracterização por Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram registrados na faixa de número de onda de 20 a 3300 cm^{-1} usando um espectrômetro LabRAM HR *Evolution*, marca Horiba, equipado com um sistema de resfriamento termoelétrico Peltier e um detector de dispositivo de carga acoplada (CCD). A amostra, na forma de pó, foi analisada por um laser de estado sólido vermelho de 633 nm operando a $\sim 3,0$ mW como fonte de excitação. Cada espectro foi adquirido com um tempo de integração de 200 s, uma resolução espectral de 4 cm^{-1} e 3 *scans* cumulativos.

4.2.2.7 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

As interações intermoleculares dentro da estrutura cristalina foram investigadas utilizando abordagens tanto qualitativas quanto quantitativas. Especificamente, a análise da superfície de Hirshfeld tridimensional (3D) e os gráficos de *fingerprint* bidimensionais (2D) foram gerados utilizando o software Crystal Explorer 17 [171].

As superfícies de Hirshfeld foram construídas com base nas distâncias de contato normalizadas (d_{norm}), que são determinadas pelas menores distâncias interna (d_i) e externa (d_e) de um ponto da superfície ao átomo mais próximo, dimensionadas pelos seus respectivos raios de van der Waals (r_{vdW}) [232]. Os gráficos de *fingerprint*, derivados dos dados de d_e e d_i , forneceram uma separação estatística de todos os contatos intermoleculares dentro da rede cristalina [159], quantificando as contribuições percentuais para cada tipo de interação.

Para avaliar os parâmetros estruturais, termodinâmicos, eletrônicos e vibracionais do ETH-PHT, os cálculos DFT foram realizados utilizando o *Cambridge Serial Total Energy Package* (CASTEP) [233], um software de mecânica quântica de primeiros princípios projetado para modelar materiais cristalinos. Essa abordagem emprega conjuntos de base de ondas planas e pseudopotenciais de conservação de norma para descrever com precisão os efeitos de troca e correlação eletrônica [234]. Os cálculos utilizaram a Aproximação de Gradiente Generalizado (GGA) com o funcional Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) [235], implementado usando uma grade de ponto k de densidade fina Monkhorst-Pack de $2 \times 2 \times 2$ [236], com um corte de energia (*cutoff*) de 750 eV e

critérios de convergência definidos para tolerância de energia por átomo $\leq 1,0 \times 10^{-5}$ eV/átomo.

A otimização de geometria foi realizada usando o algoritmo Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) [237], com os seguintes limites de convergência: 0,03 eV/Å (força máxima), 0,1 GPa (tensão máxima) e 0,001 Å (deslocamento máximo). A estrutura de bandas eletrônicas foi calculada propagando a função de onda ao longo do caminho de alta simetria na zona de Brillouin da célula triclinica (grupo espacial $P\bar{1}$), seguindo a trajetória: Γ (0,000, 0,000, 0,000) \rightarrow F (0,000, 0,500, 0,000) \rightarrow Q (0,000, 0,500, 0,500) \rightarrow Z (0,000, 0,000, 0,500) \rightarrow Γ (0,000, 0,000, 0,000). O sistema utilizado para os cálculos compreendeu 78 átomos dentro da célula unitária triclinica.

5.2.2.8 Perfil de dissolução *in vitro*

O comportamento de dissolução do sistema ETH-PHT foi avaliado sob condições *sink* em um tampão fosfato (pH 6,80) mantido a 37 ± 1 °C. A reprodutibilidade foi garantida pela realização de medições em triplicata. Uma curva de calibração padrão foi estabelecida utilizando ETH base livre cristalina em concentrações que variaram de 0,01 a 0,08 mg/mL. Para manter as condições *sink* (garantindo que a concentração do fármaco permanecesse abaixo de 10% de sua solubilidade de saturação) [238], 10 mg de ETH foram adicionados a 120 mL do tampão, e a solução foi agitada continuamente a 240 rpm por 24 h.

Em intervalos de tempo predeterminados (0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 e 420 min), amostras de 2 mL foram retiradas e imediatamente substituídas por um volume igual de tampão fresco para manter o volume total constante. As alíquotas retiradas foram filtradas usando um filtro de membrana de nylon de 0,2 µm para remover agregados maiores e garantir um tamanho de partícula consistente para os estudos de dissolução. Embora esta etapa não promova uma distribuição estreita do tamanho de partícula, ela padroniza o limite superior de tamanho de partícula (≤ 200 µm), minimizando assim a variabilidade extrema na área de superfície, que é conhecida por influenciar o fluxo de massa gerado pela agitação [238].

Subsequentemente, os filtrados foram analisados utilizando um espectrofotômetro UV-Vis-NIR, modelo *Evolution 220*, marca *Thermo Scientific*, em comprimento de onda de 290 nm. O método demonstrou alta precisão, com um desvio padrão relativo (RSD) inferior a 1% em todos os pontos de tempo para as medições em triplicata. Para fins

comparativos, o perfil de dissolução do ETH base livre cristalina também foi obtido para avaliar potenciais diferenças na cinética de dissolução.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.3.1 Descrição química dos compostos

A formação de dispersões sólidas é um aspecto crucial do desenvolvimento de medicamentos, pois o arranjo estrutural entre as moléculas do fármaco e do coformador impacta diretamente a solubilidade, a estabilidade e a biodisponibilidade do medicamento. Neste contexto, a constante de dissociação ácida (pK_a) é fundamental, regendo as etapas de formação e o mecanismo de reação tanto da ETH quanto do PHT. O valor de pK_a quantifica a acidez do composto, indicando o pH no qual metade de suas moléculas estão ionizadas.

A ETH é um fármaco fracamente ácido com $pK_a \approx 4,34$ [203], enquanto o PHT possui um $pK_a \approx 2,89$ [239], resultando em um $\Delta pK_a \approx 1,45$. Notavelmente, valores de ΔpK_a que variam entre 0 e 3 podem levar à formação de diferentes formas sólidas, como sais, cocristais e sólidos coamorfos [20]. Em um meio metanólico, a ETH sofre protonação, o que modifica significativamente seu pK_a para 7,50. Isso ocorre porque o átomo de nitrogênio (N) dentro do anel piridínico da ETH pode aceitar um próton, aumentando seu pK_a . Essa protonação leva a um novo ΔpK_a de 4,61, um valor característico de formação de sal estável sob estas condições.

A cristalização do sal ETH-PHT em metanol envolve um mecanismo de transferência de prótons. O grupo ácido carboxílico do PHT atua como um doador de prótons, transferindo um próton para o átomo de N da ETH. Este processo forma a base conjugada do PHT (PHT^-), enquanto a ETH é protonada, resultando no sistema ETH^+ . Essa reação é resumida na Equação 8.



Destaca-se que o solvente metanol (MeOH) facilita a protonação/deprotonação das moléculas. A interação subsequente entre as espécies ETH^+ e PHT^- no meio metanólico leva então à formação de um sistema binário iônico, denominado ftalato de etionamida (ETH^+-PHT^-).

5.3.2 Obtenção da dispersão sólida salina ETH-PHT

A triagem do sal ETH-PHT foi realizada em sete razões estequiométricas distintas usando metanol como solvente (Tabela 9). O aspecto microscópico obtido após a recristalização é apresentado na Figura 31.

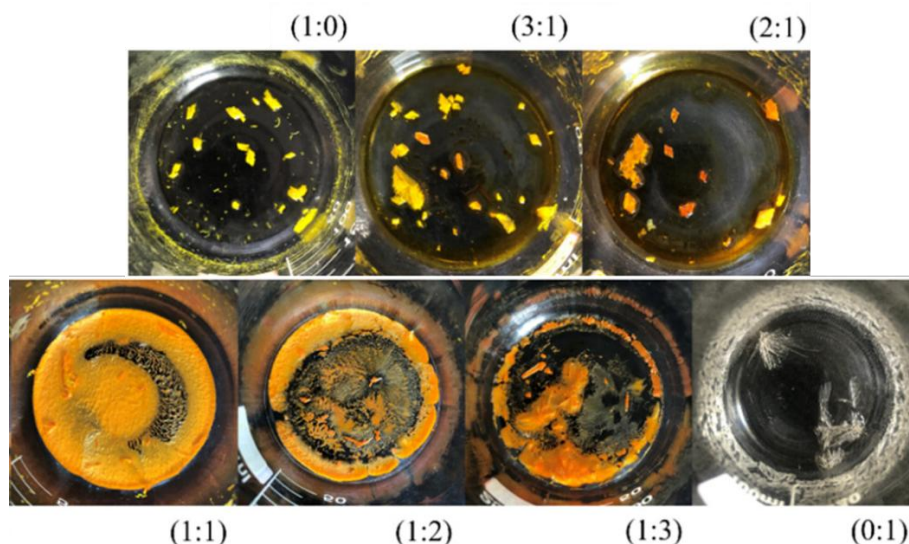


Figura 31: Triagem do sal ETH-PHT por evaporação lenta em metanol, em diferentes razões estequiométricas.

Foi visualmente confirmado que as amostras puras de ETH-PHT nas razões molares nominais de (1:0) e (0:1) cristalizaram como monocristais com hábitos de crescimento prismático e em forma de agulha, respectivamente. Para os compostos binários, o hábito cristalino variou dependendo da concentração do coformador. O aumento da razão molar de PHT leva à formação policristalina, evidente nas razões nominais (1:1), (1:2) e (1:3), que apresentaram resíduo sólido e cristais mal definidos. Em contraste, as razões nominais (3:1) e (2:1) exibiram morfologia de monocristal e cores predominantes derivadas da ETH. Após a cristalização, todas as amostras foram extraídas da solução, lavadas com acetona, secas ao ar e analisadas por difração de raios X pelo método do pó (DRXP) para identificação de fase.

A estrutura cristalina dos compostos precursores, ETH e PHT, foi minuciosamente analisada por DRXP e refinamento de Rietveld, conforme mostrado na Figura 32(a) e na Figura 2(b) respectivamente. Sob condições ambientes (temperatura e pressão), a ETH cristalizou em um sistema monoclinico com o grupo espacial $C1c1$, contendo 4 moléculas por célula unitária ($Z = 4$). As dimensões refinadas da célula unitária da ETH foram: $a = 7,317(7) \text{ \AA}$, $b = 15,042(5) \text{ \AA}$, $c = 7,931(3) \text{ \AA}$, $\beta = 109,05(6)$ e $V = 825,09(8) \text{ \AA}^3$. Estes

dados experimentais estão de acordo com dados relatados anteriormente na literatura para a ETH [10]. Da mesma forma, o PHT cristalizou em um sistema monoclinico (grupo espacial $C2/c$, $Z = 4$), com parâmetros de rede ($a = 5,079(7) \text{ \AA}$, $b = 14,322(1) \text{ \AA}$, $c = 9,631(2) \text{ \AA}$, $\beta = 93,11(8)$, e $V = 699,65(7) \text{ \AA}^3$) consistentes com estudos anteriores [239]. Os parâmetros de qualidade do refinamento de Rietveld (R_{wp} , R_p e S) confirmam a concordância entre os padrões de difração experimentais e teóricos. Estes resultados confirmam a pureza de fase dos materiais de partida e validam a análise estrutural.

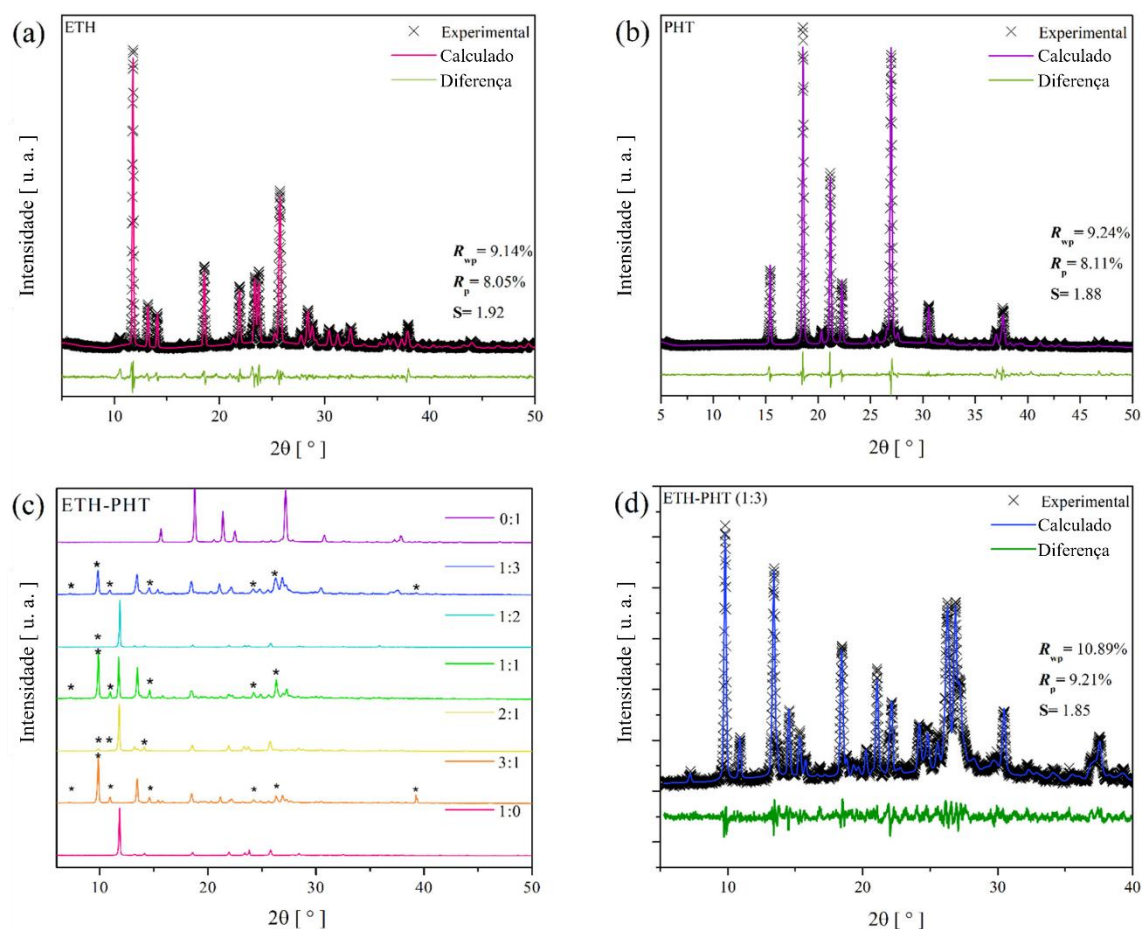


Figura 32: Refinamento de Rietveld para as amostras (a) ETH e (b) PHT recristalizadas em metanol. (c) Padrões de DRXP para os sistemas binários ETH, PHT e ETH-PHT nas diferentes razões molares. (d) Refinamento de Rietveld para o sistema ETH-PHT (1:3).

A Figura 32(c) apresenta uma análise comparativa de DRXP dos sistemas ETH-PHT preparados em razões molares variáveis (1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1) juntamente com os precursores puros ETH (1:0) e PHT (0:1). Os padrões de difração foram avaliados para identificar a formação potencial de sais ou mistura de fases, visto que as razões estequiométricas nominais podem não refletir a composição final da fase sólida devido ao comportamento de cristalização diferencial. Em todos os difratogramas binários, foi

observada evidência de interação entre ETH e PHT no meio metanólico, confirmada pelo aparecimento de novos picos (marcados com asteriscos). As razões nominais (2:1) e (1:2) mostraram principalmente a fase ETH, identificada por um pico proeminente em torno de $2\theta = 11,8^\circ$. Este pico mostra um pequeno desvio para um ângulo maior com o aumento da concentração de PHT (de 2:1 para 1:2), sugerindo a incorporação de PHT dentro da rede cristalina da ETH. Em contraste, as razões nominais (1:3) e (3:1) mostraram padrões de DRXP notavelmente semelhantes, caracterizados por novas reflexões e desvios nos picos correspondentes aos compostos precursores.

Tais mudanças indicam inequivocamente o surgimento de uma nova fase estrutural. Com base nestas descobertas, a razão nominal de 3:1 foi selecionada para determinação da estrutura via difração de raios X de monocristal (DRX), visto que produziu cristais adequados (conforme visto na Figura 31). O padrão de DRXP da razão nominal 1:1 mostrou uma mistura de fases; os três picos registrados em ângulos baixos ($2\theta = 7,37^\circ$, $9,86^\circ$ e $10,96^\circ$) sugerem a presença da nova fase detectada para as razões nominais (1:3) e (3:1), embora um excesso de ETH permaneça na amostra, evidenciado pelo pico em torno de $2\theta = 11,8^\circ$.

A amostra ETH-PHT na razão nominal 3:1 cristaliza no sistema triclinico com o grupo espacial $P\bar{1}(Ci)$. Seus parâmetros de rede resolvidos são $a = 7,1601(3) \text{ \AA}$, $b = 9,7529(3) \text{ \AA}$, $c = 12,7525(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 96,3520(10)$, $\beta = 103,7960(10)$, $\gamma = 110,1460(10)$ e $V = 793,57(5) \text{ \AA}^3$. Este sistema binário possui a fórmula química $C_{16}H_{16}N_2O_4S$, com peso molecular de 332,37 g/mol e uma densidade de 1,391 g/cm³. A célula unitária primitiva contém duas moléculas de ETH e PHT ($Z = 2$).

Notavelmente, a razão molar nominal de 3:1 não resultou em um arranjo molecular de 3:1 na rede cristalina. Em vez disso, a estrutura final compreende uma molécula de ETH protonada e uma molécula de PHT desprotonada, formando um sistema ETH-PHT equimolar. Este desvio é atribuído à transferência de prótons durante a cristalização, impulsionada pela estabilidade termodinâmica do par iônico. Todos os parâmetros cristalográficos estão resumidos na Tabela 10. O arquivo de informação cristalográfica (*cif*) desta resolução estrutural também foi utilizado para refinar o padrão de DRXP do sistema ETH-PHT na razão molar nominal de 1:3, que exibiu uma natureza policristalina. A análise de Rietveld (Figura 32(d)) indica que a razão nominal de 1:3 contém uma pequena quantidade (~5%) de PHT puro como fase extra. Notavelmente, a razão nominal de 1:3 compartilha os mesmos parâmetros estruturais que a razão nominal de 3:1, com apenas ligeiras variações nos parâmetros de rede ($a = 7,161(3) \text{ \AA}$, $b = 9,753(4)$

\AA , $c = 12,753(7) \text{\AA}$, $\alpha = 96.354(10)$, $\beta = 103,789(10)$ e $\gamma = 110.142(10)$). Estas mudanças estão associadas ao hábito de crescimento cristalino e ao excesso da fase ETH.

Tabela 10: Parâmetros cristalográficos para o sal ETH-PHT (1:1)

Natureza	Sal orgânico
Fórmula empírica	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
Razão molar	1:1
Massa molar [g/mol]	332,37
Temperatura [K]	300
Sistema cristalino	Triclínica
Grupo espacial	$P\bar{1}$
a [Å]	7,1601(3)
b [Å]	9,7529(3)
c [Å]	12,7525(4)
α [°]	96,3520(10)
β [°]	103,7960(10)
γ [°]	110,1460(10)
Volume [Å ³]	793,57(5)
Z	2
ρ_{calc} [g/cm ³]	1,391
μ [mm ⁻¹]	0,226
F(000)	348,0
Tamanho de cristalito [mm ³]	$0,584 \times 0,294 \times 0,232$
Cor	Laranja
Radiação	Mo K α ($\lambda = 0,71073$)
Intervalo de 2θ para coleta de dados [°]	5,056 a 56,71
Intervalos de índice	$-9 \leq h \leq 9$, $-13 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$
Reflexões coletadas	38748
Reflexões independentes	3957 [$R_{\text{int}} = 0,0365$, $R_{\text{sigma}} = 0,0226$]
Dados/restrições/parâmetros	3957/ 0 /209
<i>goodness-of-fit</i> em F^2	1,053
Índices R finais [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0432$, $wR_2 = 0,1172$
Índices R finais [todos os dados]	$R_1 = 0,0523$, $wR_2 = 0,1281$
Maior diferença pico/vale/e [Å ⁻³]	0,27/-0,47

Nota: ^a O código CCDC 2440616 contém os dados cristalográficos suplementares deste artigo. Esses dados podem ser obtidos gratuitamente no CSD por meio do endereço <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Doi=https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1021%2Facs.cgd.5c00753&DatabaseToSearch=Published>.

A Figura 33(a) ilustra a estrutura molecular resolvida do sistema ETH-PHT, vista ao longo do eixo a . Este padrão observado confirma as previsões dos descritores

químicos: a ETH está na sua forma protonada, enquanto o PHT está desprotonado, formando um sal através de interações eletrostáticas. Esta interação heterossintônica consiste em uma forte ligação de hidrogênio $\text{N-H}^+\cdots\text{O}^-$, com uma distância de 1,742(16) Å e um ângulo de 177,5°. Além disso, um motivo tipo tioureia $\text{R}_2^2(8)$, envolvendo interações $\text{N-H}\cdots\text{S}$ (2,597 Å (9)) entre os grupos tioamida ($\text{C} = \text{SNH}_2$) da ETH, é observado na estrutura cristalina. Este padrão é característico de sistemas tioamida e também relatado para compostos, como cumarina-tiosemicarbazona [240], 1-(adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-tioureia [241] e O-metil-N-aryl-tiocarbamidas [242], destacando a relevância do sinton $\text{R}_2^2(8)$ na organização supramolecular do sal ETH-PHT. Interações adicionais com o ambiente circundante, e contatos interespécies, também foram detectados. A Figura 33(b) mostra a morfologia do sal cristalizado na razão 1:1, exibindo 14 planos cristalográficos distintos: $(0\bar{1}\bar{1})$, $(\bar{1}10)$, (010) , $(\bar{1}11)$, $(00\bar{1})$, $(\bar{1}00)$, $(10\bar{1})$, $(\bar{1}01)$, (100) , (001) , $(1\bar{1}\bar{1})$, $(0\bar{1}0)$, $(1\bar{1}0)$ e $(0\bar{1}1)$. No entanto, a evaporação descontrolada do metanol durante a cristalização pode ter impedido a formação de todos os planos terminais durante a nucleação [243].

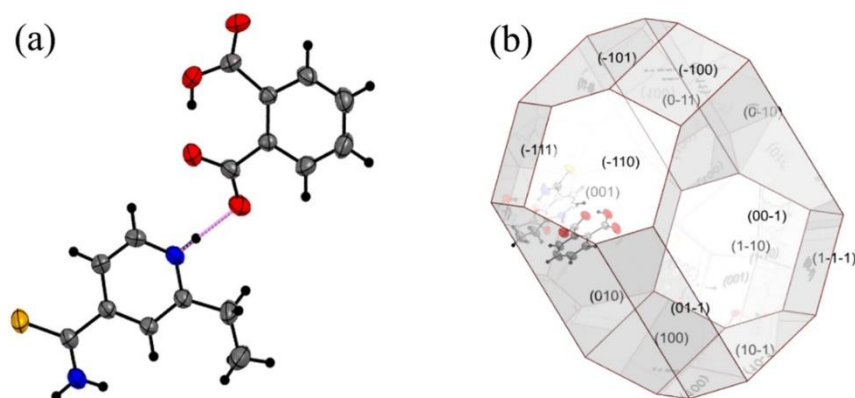


Figura 33: (a) Estrutura molecular do sal ETH-PHT ao longo do eixo a. Código de cores (esferas): cinza – carbono, azul – nitrogênio, amarelo – enxofre, preto – hidrogênio e vermelho – oxigênio. Linha rosa – ligação de hidrogênio. (b) Morfologia prismática do sal ETH-PHT, mostrando seus planos cristalográficos e hábito de crescimento.

Na rede cristalina do sal ETH-PHT, as moléculas de ETH e PHT interagem não apenas por meio de ligações de hidrogênio, mas também através de uma organização supramolecular mediada por interações $\pi\cdots\pi$ entre o anel piridílico da ETH (centroide Cg1) e o anel fenil do PHT (centroide Cg2). Este empilhamento aromático se estende por toda a estrutura cristalina, desempenhando um papel fundamental na manutenção da periodicidade e da ordem tridimensional do sistema. A geometria dessas interações revela dímeros centrossimétricos com uma distância interplanar característica de 4,055 Å entre

Cg1 e Cg2, conforme ilustrado na Figura B 1 apresentada no APÊNDICE B. Os planos dos anéis envolvidos exibem um alinhamento quase paralelo, com ângulos entre suas normais abaixo de 5° . Os parâmetros de empilhamento mostram um deslocamento vertical de 3,5 Å, correspondendo à distância perpendicular entre os planos dos anéis aromáticos. O ângulo de deslizamento (*slipping angle*), que descreve a inclinação relativa entre os anéis, foi calculado como $30,1^\circ$. Estes valores são consistentes com o sistema orgânico baseado em cumarina aciltioureia relatado anteriormente [244], onde interações $\pi \cdots \pi$ fracas são tipicamente caracterizadas por distâncias verticais entre 3,22 e 3,54 Å e ângulos de deslizamento na faixa de $43,3$ a $48,9^\circ$. A natureza fraca dessas interações é ainda mais suportada pelo deslocamento lateral significativo de aproximadamente 2,0 Å, calculado a partir da geometria de empilhamento no sal ETH-PHT.

Além disso, para a preparação do sal ETH-PHT a granel (*in bulk*), o método de lenta evaporação em metanol pode ser empregado, pois provou ser bem-sucedido em experimentos em pequena escala. Para obter quantidades maiores, deve ser usada proporcionalmente mais massa, mantendo a razão estequiométrica nominal de 3:1 (ETH:PHT), que é essencial para atingir a proporção final de 1:1 no sal ETH-PHT (por exemplo, 6,230 g de ETH e 2,075 g de PHT em 1500 mL de metanol). O procedimento descrito na Seção 5.2.2.1 Obtenção da dispersão sólida salina ETH-PHT) permite a escalabilidade do material, visando a produção em maior volume sem comprometer a integridade estrutural e térmica do sal resultante.

5.3.3 Estudo de Interações Intermoleculares via Superfícies de Hirshfeld e 2D-Fingerprint

Para complementar os dados estruturais, foi conduzida uma análise teórica de interações intermoleculares usando superfícies de Hirshfeld (representadas por d_{nom}) combinadas com gráficos 2D-*fingerprint*, conforme ilustrado na Figura 34. A intensidade dos contatos nas superfícies de Hirshfeld é indicada por um gradiente de cores: regiões azuis representam interações com distâncias maiores que o raio de van der Waals (r_{vdW}), enquanto regiões brancas correspondem a distâncias iguais ao r_{vdW} , e regiões vermelhas destacam interações mais curtas que o r_{vdW} [245,246].

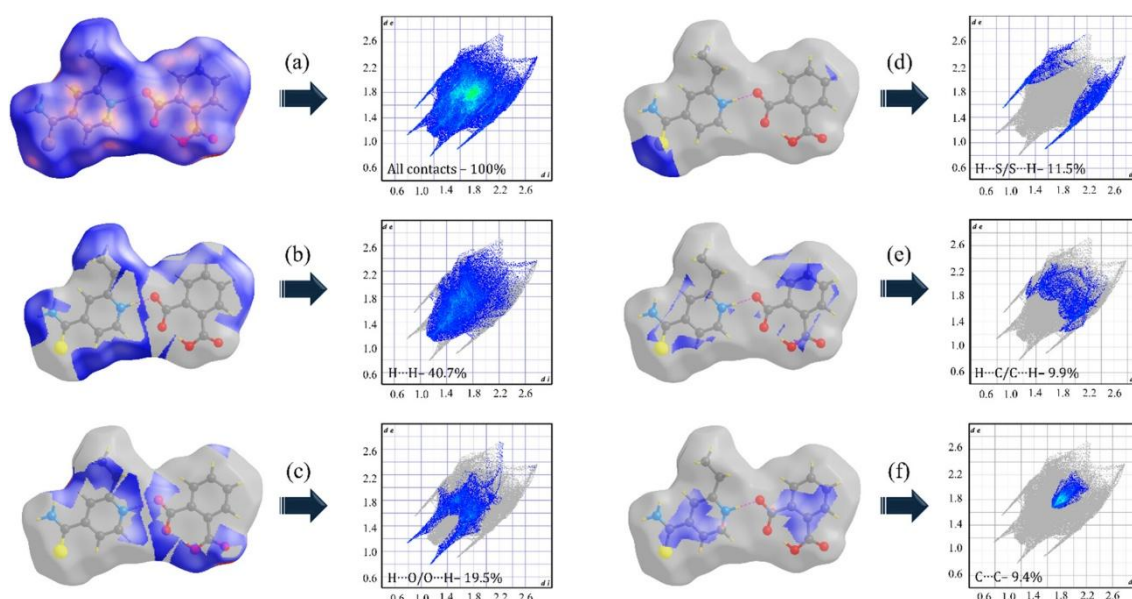


Figura 34: Mapeamento da superfície de Hirshfeld em termos da função d_{norm} e gráficos de impressão digital 2D das interações: (a) cumulativa, (b) $\text{H}\cdots\text{H}$, (c) $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$, (d) $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$, (e) $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$ e (f) $\text{C}\cdots\text{C}$.

Como mostrado no painel esquerdo da Figura 34(a), as regiões avermelhadas estão predominantemente localizadas ao redor dos átomos de S, O, H e N. Isso sugere que vários contatos próximos envolvendo esses átomos contribuem para a estabilidade deste sal. As regiões esbranquiçadas são observadas principalmente ao redor dos anéis cíclicos dos compostos, indicando a presença de interações de empilhamento dentro da rede cristalina. O gráfico *2D-fingerprint*, exibido no lado direito da Figura 34(a), resume todas as contribuições de interações observadas no sal ETH-PHT. A Figura 34(b)–(f) apresenta as superfícies estratificadas e histogramas derivados dos padrões cumulativos na Figura 34(a), fornecendo *insights* detalhados sobre contatos intermoleculares específicos.

As forças de dispersão de London são as interações mais prevalentes dentro do sistema ETH-PHT, com contatos como $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$, $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$, e $\text{C}\cdots\text{C}$, contribuindo com aproximadamente 71,5% das interações da superfície de Hirshfeld. Apesar de representarem apenas 19,5% do total de interações, as ligações de hidrogênio $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$ são os contatos mais intensos observados na rede cristalina. Esta intensidade é demonstrada pelos picos nítidos no histograma da Figura 34(c) (direita), que estão localizados em baixos valores de d_e e d_i [184]. Geralmente, a distribuição de pontos neste intervalo sugere interações fortes, consistentes com aquelas observadas em outras dispersões sólidas relatadas anteriormente na literatura [44,45]. Além disso, contatos menos significativos, com contribuições abaixo de 3%, surgem de forças de van der

Waals entre espécies como $O\cdots O$, $O\cdots S/S\cdots O$, $O\cdots N/N\cdots O$, $C\cdots S/S\cdots C$, $C\cdots N/N\cdots C$, $H\cdots N/N\cdots H$, e $O\cdots C/C\cdots O$.

Um estudo teórico quantitativo, baseado no método de vazios cristalinos (*crystal voids*), foi conduzido para a célula primitiva do sal ETH-PHT. Conforme ilustrado na Figura 35, a célula unitária (ao longo dos eixos *c-a*) é mapeada por isosuperfícies de densidade eletrônica, revelando vazios cristalinos que cobrem 11,11% do volume total ($88,19 \text{ \AA}^3$) em uma área de $274,07 \text{ \AA}^2$. Este achado sugere que as propriedades físico-químicas do sal ETH-PHT poderiam ser potencialmente ajustadas pela introdução de agentes externos, como dopantes ou impurezas com raio atômico e volume molecular controlados. Além disso, porcentagens de vazios abaixo de 15% geralmente indicam alta energia de rede entre os íons constituintes, correlacionando-se com maior estabilidade cristalina. Estas características abrem caminhos para o design racional de materiais com propriedades otimizadas, como solubilidade aprimorada, biodisponibilidade ou desempenho melhorado em aplicações biológicas [43,173].

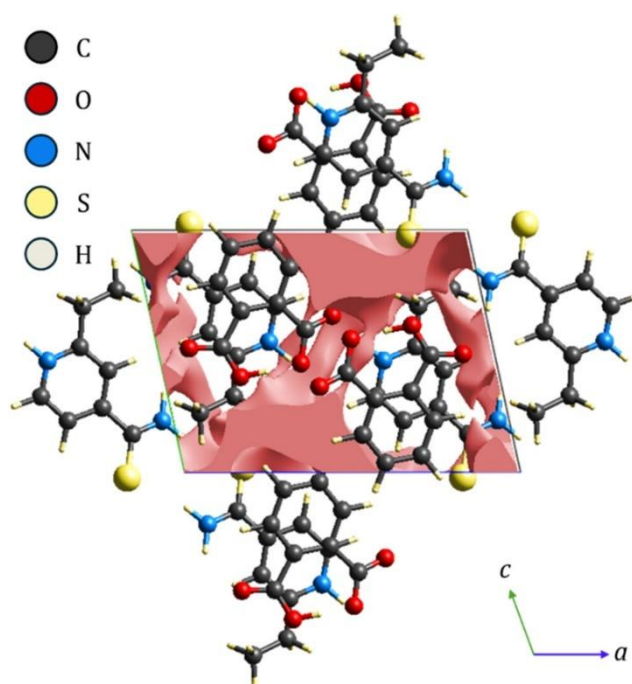


Figura 35: Gráfico dos vazios cristalinos ao longo dos eixos *c-a* para o sal ETH-PHT.

Além das ferramentas computacionais apresentadas, mapas de superfície de Hirshfeld baseados no índice de forma (*shape index*) (Figura B 2(a), APÊNDICE B) e na curvatura (*curvedness*) (Figura B 2(b), APÊNDICE B) foram calculados para uma investigação detalhada da topologia dos contatos no sal ETH-PHT. Ambas as superfícies

são usadas para identificar e caracterizar regiões de proximidade entre as moléculas de ETH e PHT, incluindo ligações de hidrogênio, interações de van der Waals e empilhamento π - π .

O índice de forma mostrado na Figura B 2(a) (APÊNDICE B) destaca áreas com contatos próximos entre moléculas vizinhas. As regiões vermelho/laranja (áreas côncavas) correspondem a sítios aceitadores de contato, particularmente para ligações de hidrogênio e empilhamento π - π . Assim, essas superfícies estão concentradas principalmente ao redor dos átomos de O, S e H, bem como ao redor dos anéis de piridina/benzeno. Em contraste, as regiões azuis (áreas convexas) estão associadas a sítios doadores de contato, observados ao redor de alguns átomos de C, N e O. A presença de padrões complementares (áreas adjacentes vermelhas/azuis) sugere interações direcionais, como ligações de hidrogênio (N-H...O) entre o grupo amida de ETH e o grupo carboxílico de PHT. Além disso, as regiões de tonalidade mais clara (amareladas e verdes) exibem uma superfície mais suave e contínua, indicando sobreposição de anéis aromáticos, o que apoia o contato Cg1 (ETH)...Cg2 (PHT) discutido anteriormente. Essas interações contribuem para a estabilidade do sal e podem influenciar a solubilidade do composto [247].

A superfície de curvatura (*curvedness*) exibida na Figura B 2(b) (APÊNDICE B) ilustra a distinção entre regiões planas (verde), baixa curvatura, e áreas de alto gradiente (azul), alta curvatura. No sal ETH-PHT, as regiões contornadas em azul correspondem predominantemente às ligações de hidrogênio, que são as principais responsáveis pela estabilidade cristalina. Por outro lado, as regiões verdes indicam empilhamento π - π ou interações de van der Waals. A baixa curvatura observada demonstra excelente complementaridade da superfície molecular, particularmente evidente no arranjo de empilhamento π - π entre os anéis aromáticos de ETH e PHT. As extensas regiões planas sugerem que o empilhamento π - π contribui significativamente para a coesão cristalina, enquanto as interações direcionais de ligação de hidrogênio provavelmente desempenham um papel crucial na ruptura da rede cristalina durante os processos de dissolução.

A célula unitária do sal ETH-PHT foi devidamente otimizada usando o método DFT com o funcional GGA/PBE. Estes cálculos DFT propagam a célula primitiva, mostrada na Figura 36(a), para o espaço recíproco, contabilizando totalmente todas as interações intermoleculares previamente identificadas pela análise de superfícies de Hirshfeld. A forte correlação entre os dados experimentais e calculados, resumida na Tabela 11, indica que o funcional GGA/PBE é adequado para determinar e analisar as

propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e espectroscópicas dos sais farmacêuticos.

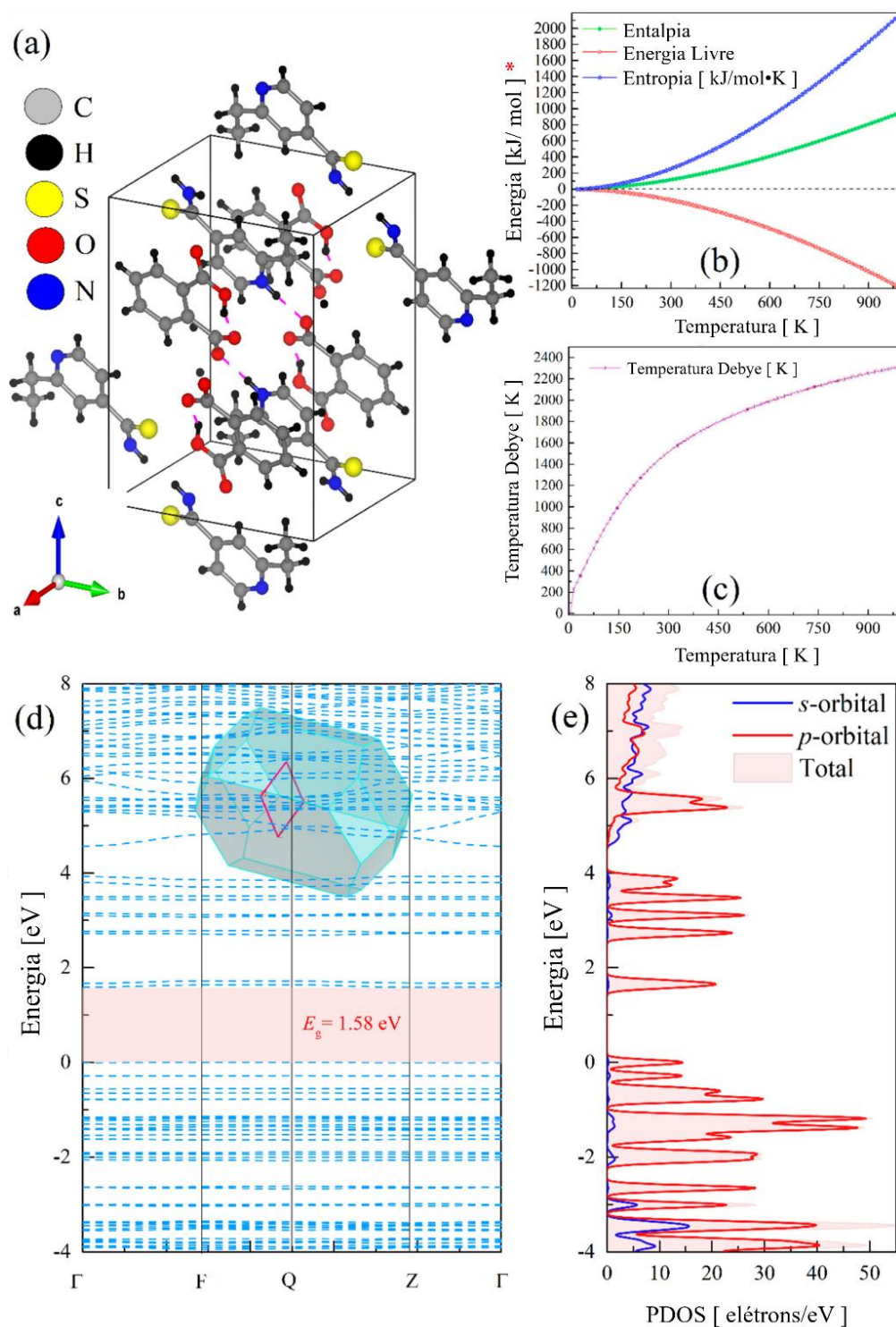


Figura 36: (a) Célula unitária primitiva otimizada do saETH-PHT, gerada com o funcional GGA-PBE utilizando o método DFT. (b) Propriedades termodinâmicas calculadas usando o CASTEP com o funcional GGA-PBE. (c) Temperatura de Debye estimada pelo método DFT para o saETH-PHT. (d) Banda eletrônica da estrutura e (e) contribuições orbitais ao redor do gap calculadas por meio do PDOS.

Tabela 11: Parâmetros estruturais otimizados para o sal ETH-PHT obtidos pelo método DFT/GGA-PBE.

Parâmetros de rede	DRX	DFT	Diferença [%]
a [Å]	7,160	6,960	2,87
b [Å]	9,753	10,181	4,20
c [Å]	12,752	13,441	5,12
α [Å]	96,352	94,609	1,84
β [Å]	103,796	106,314	2,37
γ [Å]	110,146	110,125	0,02

Após a otimização da geometria, os parâmetros termodinâmicos: entropia (S), entalpia (H) e energia livre de Gibbs (G) foram calculados, com seus perfis dependentes da temperatura (0 a 1000 K) exibidos na Figura 36(b). Como demonstrado, a entropia aumenta com a temperatura, indicando uma maior desordem dinâmica dentro da rede cristalina do sal ETH-PHT. Isso reflete um aumento da liberdade configuracional à medida que a energia térmica é introduzida, consistente com a flexibilidade vibracional intrínseca de cristais moleculares orgânicos em temperaturas elevadas. De forma similar, a entalpia, que está associada ao conteúdo total de energia do sistema, exibe uma dependência diretamente proporcional à temperatura. Este comportamento sugere que o aumento na energia vibracional molecular contribui para um aumento na entalpia até que o limite característico de estabilidade termodinâmica do sal seja atingido. Em contraste, a energia livre de Gibbs decai para valores abaixo de 0 kJ/mol com o aumento da temperatura. Isso indica a espontaneidade da formação de uma nova fase estrutural em altas temperaturas, mesmo considerando a decomposição de resíduos orgânicos em temperaturas específicas devido à quebra de ligações químicas. Adicionalmente, a temperatura de Debye foi monitorada em função da temperatura, conforme mostrado na Figura 36(c). A curva exibe uma dependência exponencial positiva, indicando que os átomos e moléculas que compõem o sal ETH-PHT demonstram forte acoplamento estrutural e vibrações térmicas harmonicamente restringidas, com a energia vibracional aumentando sistematicamente com a temperatura.

A evolução dependente da temperatura destes parâmetros termodinâmicos (S, H e G) e da temperatura de Debye aponta para uma interação complexa entre a desordem molecular e a estabilidade da rede no ETH-PHT. À medida que a temperatura aumenta (0–1000 K), a entropia cresce para 2192 kJ/mol·K, refletindo uma progressiva desordem configuracional através da mobilidade molecular aprimorada. Simultaneamente, a entalpia aumenta para 957 kJ/mol devido à energia vibracional acumulada. Este comportamento cooperativo demonstra como a energia térmica é particionada entre

movimentos moleculares aleatórios (S) e estados vibracionais quantizados (H). A diminuição concomitante na energia livre de Gibbs (G) para valores abaixo de 0 eV indica uma reorganização espontânea da fase, onde o impulso entrópico supera o custo entálpico das mudanças estruturais, apesar da dissociação parcial das ligações em temperaturas críticas. O aumento exponencial da temperatura de Debye corrobora este comportamento, mostrando que a rede mantém um forte acoplamento harmônico mesmo quando as vibrações moleculares se tornam mais energéticas, uma assinatura de modos fônicos termicamente robustos que previnem o colapso catastrófico, ao mesmo tempo que permitem transições estruturais controladas [172].

Em conjunto, estas propriedades descrevem um sistema onde a energia térmica aprimorada é sistematicamente convertida em: (i) entropia configuracional através da reorientação molecular, (ii) entalpia vibracional via excitação de fônons, e (iii) transições de fase estabilizadas através da minimização da energia de Gibbs impulsionada pela entropia, tudo isso enquanto preserva a integridade fundamental da rede através de vibrações de Debye fortemente acopladas. Estes dados sugerem uma estrutura de bandas influenciada por interações moleculares dinâmicas e uma densidade de estados projetada (PDOS) dominada por modos fônicos energeticamente estáveis.

A Figura 36(d) exibe a estrutura de bandas eletrônicas do sal ETH-PHT calculada via DFT, mostrando os níveis de energia permitidos em função do vetor de onda k ao longo de direções de alta simetria (Γ , F, Q, Z e Γ) na zona de Brillouin. Duas regiões distintas são observadas: (i) abaixo de 0 eV, a banda de valência exibe estados estreitos e fracamente dispersos, indicando localização eletrônica; (ii) acima de 0 eV, a banda de condução mostra maior dispersão, sugerindo estados mais deslocalizados. A separação de energia entre o máximo da banda de valência e o mínimo da banda de condução revela um band gap direto de $\approx 1,58$ eV, típico de semicondutores orgânicos [248]. Este valor, comparável a materiais como P3HT ($\approx 1,9$ eV) [70], indica que excitações térmicas ou fótons com $\lambda \leq 785$ nm podem promover elétrons através do *gap*, gerando portadores de carga. A natureza direta desta transição favorece ainda mais os processos de absorção e emissão de luz.

Complementando a análise da estrutura de bandas, o gráfico PDOS mostrado na Figura 36(e) ilustra as contribuições predominantes de orbitais atômicos (s e p) de cada elemento constituinte (C, H, N, O e S) do sistema. A distribuição revela uma significativa densidade de estados dos orbitais s e p perto do nível de Fermi, com os orbitais p mostrando estados de energia mais alta ao redor da região do gap eletrônico ($\approx 2,1$ eV).

Estes resultados demonstram que a forte hibridização de orbitais p desempenha um papel fundamental na estrutura eletrônica do sal, particularmente na formação das bandas de valência e condução. A alta densidade de estados p próxima às bordas da banda indica que estes orbitais governam as propriedades de transporte de carga. Além disso, a ausência de contribuições de orbitais de momento angular mais alto (d ou f) no sal ETH-PHT simplifica significativamente sua estrutura de bandas eletrônicas, uma distinção notável de muitos semicondutores inorgânicos. Esta simplicidade inerente, juntamente com suas propriedades semicondutoras observadas, torna-o um candidato especialmente promissor para aplicações que exigem transições eletrônicas p - p eficientes.

5.3.4 Comportamento Térmico por TG-DTA e DSC

A Figura B 3(a) apresentada no APÊNDICE B mostra o termograma TG-DTA para o ETH puro. A curva TG indica que o fármaco permanece termicamente estável até aproximadamente 396 K. Acima desta temperatura, uma queda acentuada na linha de base TG, até cerca de 500 K, revela sua decomposição. Dentro desta faixa de temperatura, dois eventos DTA são observados a aproximadamente 436 K e 468 K, correspondendo a processos endotérmicos de fusão e decomposição, respectivamente [155]. Estes eventos também foram detectados na curva DSC a 436 K e 434 K (Figura B 4), com entalpias associadas de 10,83 kJ/mol (fusão) e 27,12 kJ/mol (decomposição).

A Figura B 3(b) exibe as curvas TG-DTA do coformador PHT. Como mostrado, o PHT não exibiu perda de massa significativa até aproximadamente 386 K. Contudo, acima desta temperatura, é observada uma queda acentuada na linha de base TG, correspondendo à decomposição do material. O pico endotérmico DTA a 488 K confirma este processo, com uma entalpia de 169,21 kJ/mol, conforme quantificado por DSC (Figura B 4, APÊNDICE B).

A Figura 37 mostra os termogramas TG-DTA registrados para o sal ETH-PHT em pó. Antes da análise térmica, o pó foi caracterizado por PXRD e refinado pelo método de Rietveld para confirmar a pureza da fase, conforme relatado na subsubseção 5.2.2.2 Caracterização por difração de raios X). Como mostrado na Figura B 5 (APÊNDICE B), o ETH-PHT pulverizado exibiu bons parâmetros de refinamento ($R_{wp} = 9,87\%$, $R_p = 8,71\%$ e $S = 1,92$), confirmando que a fase desejada e a ausência de moléculas de solvente ou impurezas foram alcançadas no sistema analisado.

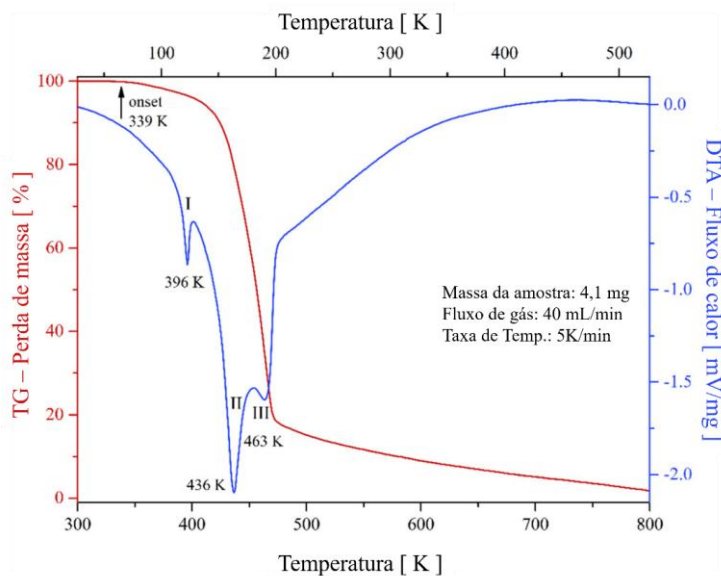


Figura 37: Curvas TG-DTA para o sal ETH-PHT em forma de pó.

As medições TG-DTA revelaram estabilidade térmica do sal ETH-PHT até 339 K, diferindo do comportamento observado para os compostos iniciais. Acima desta temperatura, foi observada uma queda acentuada na linha de base TG, correspondendo à decomposição termo-estrutural do sal, com degradação completa ocorrendo por volta de 800 K. A curva DTA exibe três picos endotérmicos a aproximadamente 396, 436 e 463 K. O primeiro pico está associado à fusão e os outros à decomposição das cadeias de carbono. Estes processos requerem energias de aproximadamente 9,73 kJ/mol (fusão) e 290,83 kJ/mol (decomposição), conforme apresentado na Figura B 4 (APÊNDICE B) via DSC. Notavelmente, a entalpia de decomposição é significativamente maior do que a de fusão, refletindo a maior energia necessária para quebrar as ligações e interações intermoleculares presentes no sal ETH-PHT. A variação observada nas temperaturas de pico entre as técnicas DTA e DSC é principalmente devida a diferenças em seus princípios de medição e condições operacionais, como sensibilidade, calibração, princípio de medição, efeitos térmicos do sistema e tipos de eventos.

A concordância entre o modelo DFT (que foca na dinâmica idealizada da rede e interações eletrônicas) e o comportamento térmico dominante do sal ETH-PHT é sugerida, embora haja discrepâncias observadas nos valores de entalpia. A entalpia calculada por DFT é de 957 kJ/mol, enquanto a entalpia experimental total para a decomposição é de 300,56 kJ/mol. Estas diferenças surgem porque o modelo teórico se concentra em interações ideais, enquanto as medições experimentais levam em conta as complexidades da amostra sintetizada, como a dinâmica energética de quebra de ligação,

transições de fase e efeitos específicos da amostra (por exemplo, defeitos ou parâmetros cristalográficos).

5.3.5 Teoria de Grupo e Estudos Espectroscópicos de Raman e FT-IR

Para complementar as medições espectroscópicas experimentais de IR (Infravermelho) e Raman do sal ETH-PHT, foram realizados cálculos teóricos correspondentes usando DFT de onda plana. Conforme detalhado na Seção 5.3.2 (Obtenção da dispersão sólida salina ETH-PHT), a célula unitária do ETH-PHT é composta por duas moléculas de ETH e duas de PHT, totalizando 78 átomos e 234 graus de liberdade. De acordo com a teoria de grupo [249] para o grupo fator C_i , que contém 39 átomos não equivalentes em sítios de simetria C_1 , a representação irreduzível para este sistema é $3A_g + 3A_u$. Isso resulta em um total de 234 modos vibracionais fundamentais ($\Gamma_{\text{total}} = 117A_g + 117A_u$). Aqui, os modos A_g são ativos no Raman, e os modos A_u são ativos no infravermelho. Subtraindo os três modos acústicos ($\Gamma^{\text{ac}} = 3A_u$), os modos ativos são simplificados para $\Gamma^{\text{Raman}} = 117A_g$ e $\Gamma^{\text{IR}} = 114A_u$.

A Figura 38 mostra uma comparação entre os espectros de IV e Raman experimentais e calculados para o sal ETH-PHT. A concordância entre os dados teóricos e experimentais confirma a precisão dos cálculos DFT periódicos, que consideram integralmente a rede cristalina e todas as interações intermoleculares presentes na estrutura. A Tabela 12 lista os modos vibracionais observados e suas respectivas atribuições.

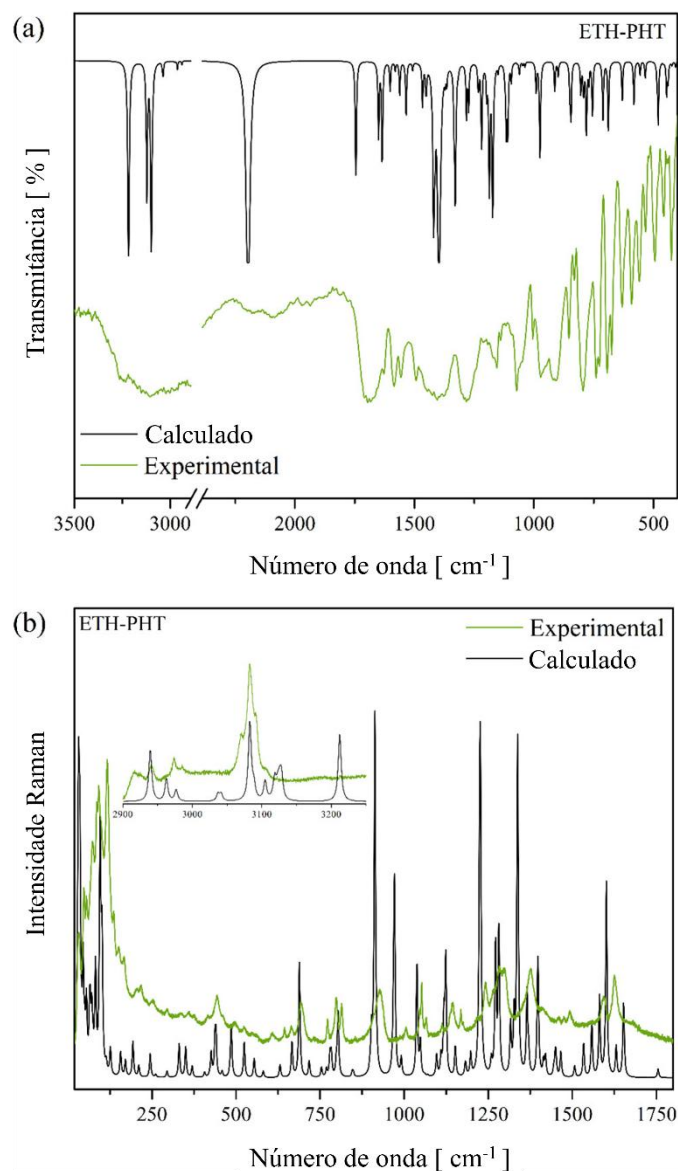


Figura 38: Comparação entre os espectros experimentais (verde) e calculados (preto) de (a) IR e (b) Raman do sal ETH-PHT.

Na região de alto número de onda do espectro de IR ($>3000\text{ cm}^{-1}$), foram identificadas quatro bandas largas, correspondendo aos modos de estiramento dos grupos NH_2 , CH e CH_2 dentro das moléculas de ETH e PHT. Os mesmos modos foram observados no espectro Raman a aproximadamente $3244, 3213, 3183, 3105, 3090, 3082$ e 3070 cm^{-1} , apresentando bandas mais nítidas e definidas. Similarmente, entre 2500 e 3000 cm^{-1} , foram registrados nove modos de estiramento simétrico e antissimétrico do grupo CH_2 na estrutura molecular do ETH, com quatro modos ativos em IV e cinco ativos em Raman.

O espectro de IR exibiu duas bandas de baixa intensidade a 2091 e 2176 cm^{-1} , que foram atribuídas aos modos de estiramento característicos do grupo NH_2 dentro da porção

tioamida do composto ETH. Um modo de IR a 1710 cm^{-1} foi atribuído à vibração de estiramento simétrico do grupo COH presente no coformador PHT. Além disso, modos vibracionais relacionados à ligação de hidrogênio entre o anel imidazólico do ETH e o grupo carboxilato (COO^-) do PHT foram observados a 1696 cm^{-1} (IR) e 1679 cm^{-1} (Raman). Modos semelhantes associados aos grupos COOH e COO^- nesta região espectral foram relatados anteriormente para um sal de ETH com ácido maleico [25]. Na faixa de $1400 - 1655\text{ cm}^{-1}$, foram registrados modos característicos dos grupos químicos envolvidos em interações moleculares dentro das estruturas ETH e PHT. A comparação desses modos com os dos compostos puros [31,250] revela deslocamentos nas posições das bandas, indicando a presença de interações intermoleculares.

Abaixo de 1400 cm^{-1} , foram observadas vibrações diretamente associadas ao acoplamento de interações intermoleculares envolvendo os grupos NH_2 , CN, CNH, CO_2 , CH_3 e CH nas moléculas de ETH e PHT. Estas se relacionam principalmente com movimentos de deformação no plano e fora do plano. Por exemplo, modos Raman detectados a 1283 e 1268 cm^{-1} foram atribuídos a uma combinação de movimentos de flexão (*bending*) do anel piridínico no ETH, com contribuições menores de vibrações de balanço (*rocking*) e agitação (*wagging*) dos grupos NH_2 e CH_2 , respectivamente. Esses modos também apareceram no espectro de IR a 1284 e 1272 cm^{-1} . A 1218 cm^{-1} (Raman) e 1212 cm^{-1} (IR), foram analisados modos de interação fármaco-coformador, caracterizados por vibrações de flexão do anel piridínico no ETH, balanço NH_2 (também no ETH) e torção COH (*twisting*) presente no PHT.

Adicionalmente, na faixa de 1200 e 685 cm^{-1} , juntamente com vibrações envolvendo grupos químicos fundamentais que participam da formação de contato, foram predominantemente observados movimentos de deformação da cadeia cíclica das moléculas de ETH e PHT. Os modos de respiração (*breathing*) foram identificados para o anel piridínico do ETH a 1194 (IR), 831 (Raman), 830 (IR), 815 (Raman), 695 (Raman) e 694 cm^{-1} (IR). Esta vibração corresponde a movimentos rápidos e contínuos de expansão e contração dos átomos que formam o anel piridínicos [42]. Outros movimentos, como flexão e deformações fora do plano, também foram detectados para os anéis moleculares. Além das vibrações de cadeias cíclicas (na faixa de 1200 e 685 cm^{-1}), bandas em torno de 739 cm^{-1} (IR) e 732 cm^{-1} (Raman) nesta região espectral foram atribuídas aos modos de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ e torção $t_w(\text{NH}_2)$ do grupo tioamida, com contribuições de vibrações fora do plano associadas ao anel aromático do ETH. Estas atribuições são consistentes com estudos anteriores sobre compostos contendo enxofre

[251,252], nos quais as interações intermoleculares influenciam significativamente a posição dessas bandas. A ocorrência do modo $\nu(\text{C}=\text{S})$ em uma frequência inferior à esperada para uma ligação $\text{C}=\text{S}$ isolada ($1000 - 1250 \text{ cm}^{-1}$) [253] sugere o envolvimento deste grupo em interações não covalentes dentro do cristal, como observado no motivo $\text{R}_2^2(8)$ do sal ETH-PHT.

Na faixa de $680\text{--}417 \text{ cm}^{-1}$, foram observadas bandas fracas de IV e Raman, primariamente associadas aos modos de flexão e vibrações fora do plano das moléculas livres de ETH e PHT. Especificamente, bandas do coformador PHT foram identificadas em $674, 655, 607, 592, 461, 456, 418$ e 417 cm^{-1} . O ETH puro exibiu bandas em $558, 547$ e 532 cm^{-1} . Adicionalmente, alguns modos em $644, 631, 497, 493, 444$ e 443 cm^{-1} foram atribuídos a vibrações de flexão simultâneas envolvendo ambas as espécies químicas. Mais abaixo no espectro Raman, duas bandas a 376 e 295 cm^{-1} foram atribuídas aos modos de flexão do PHT. Bandas a $359, 337$ e 217 cm^{-1} foram designadas como modos de flexão do sistema ETH-PHT. Para o ETH isoladamente, modos de torção e flexão de sua cadeia de carbono foram observados a $252, 235$ e 205 cm^{-1} . Finalmente, 11 modos detectados abaixo de 200 cm^{-1} estão relacionados a vibrações da rede, que indicam fortemente as interações intermoleculares dentro do sólido cristalino.

Tabela 12: Análise dos modos vibracionais do sal ETH-PHT: ω_{Raman} : modos Raman experimentais, ω_{IR} : modos IR experimentais, Rep. Irred.: representação irredutível, $\omega_{\text{Calc.}}$: números de onda calculados e suas atribuições

$\omega_{\text{Raman}} [\text{cm}^{-1}]$	$\omega_{\text{IR}} [\text{cm}^{-1}]$	$\omega_{\text{Calc.}} [\text{cm}^{-1}]$	Rep. irred.	Atribuição ^a
32	-	32	A _g	<i>trans</i> [ETH-PHT]
48	-	45	A _g	δ [ETH-PHT]
55	-	55	A _g	δ [ETH-PHT]
73	-	71	A _g	$\tau[\text{CH}_3]_{\text{ETH}} + \rho[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
86	-	82	A _g	δ [ETH-PHT]
92	-	96	A _g	δ [ETH-PHT]
98	-	99	A _g	$\tau[\text{CH}_3]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{CO}_2]_{\text{PHT}}$
117	-	114	A _g	<i>trans</i> [ETH-PHT]
137	-	126	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \text{tw}[\text{CO}_2]_{\text{PHT}}$
152	-	157	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \tau[\text{CH}_3]_{\text{ETH}}$
167	-	171	A _g	$\text{sc}[\text{SCN}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
205	-	193	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \tau[\text{CH}_3]_{\text{ETH}}$
217	-	211	A _g	δ [ETH-PHT]
235	-	245	A _g	δ [ETH]
252	-	261	A _g	$\tau[\text{CH}_3]_{\text{ETH}}$
295	-	294	A _g	δ [PHT]
337	-	331	A _g	δ [ETH-PHT]
359	-	350	A _g	δ [ETH-PHT]
376	-	370	A _g	δ [PHT]
-	417	422	A _u	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
418	-	421	A _g	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}}$

-	423	426	A _u	$\tau[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{SCN}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	437	438	A _u	$\tau[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{SCN}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	443	444	A _u	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
444	-	440	A _g	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
-	456	458	A _u	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
461	-	459	A _g	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
-	493	485	A _u	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
497	-	486	A _g	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
-	517	534	A _u	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{SCN}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
525	-	524	A _g	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{SCN}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	532	556	A _u	$\delta[\text{ETH}]$
547	-	554	A _g	$\delta[\text{ETH}]$
-	558	555	A _u	$\delta[\text{ETH}]$
-	592	581	A _u	$\delta[\text{PHT}]$
607	-	630	A _g	$\delta[\text{PHT}]$
-	631	630	A _u	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
644	-	631	A _g	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
665	-	666	A _g	$\delta[\text{PHT}]$
-	674	675	A _u	$\delta[\text{PHT}]$
-	694	689	A _u	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
695	-	688	A _g	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
-	724	717	A _u	$\delta[\text{ETH-PHT}]$
732	-	718	A _g	$\nu[\text{S} = \text{H}]_{\text{ETH}} + \Phi[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	739	755	A _u	$\nu[\text{S} = \text{H}]_{\text{ETH}} + \Phi[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
774	-	769	A _g	$\Phi[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \rho[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	795	794	A _u	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \text{wag}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
798	-	798	A _g	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \text{wag}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
815	-	803	A _g	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	830	845	A _u	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
831	-	845	A _g	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{CO}_2]_{\text{ETH}}$
-	852	850	A _u	$\Phi[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
853	-	849	A _g	$\Phi[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
-	907	898	A _u	$\tau[\text{CCCH-anel}]_{\text{ETH}}$
-	919	913	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
927	-	913	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	972	968	A _u	$\Phi[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
-	1004	992	A _u	$\Phi[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
1006	-	991	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
1046	-	1048	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
1053	-	1061	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
-	1061	1061	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
1066	-	1070	A _g	$\text{tw}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1072	1070	A _u	$\text{tw}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
1080	-	1096	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1096	1095	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
1113	-	1110	A _g	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
-	1117	1116	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
-	1140	1123	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
1145	-	1152	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}}$

-	1155	1150	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
1169	-	1181	A _g	$\text{tw}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
-	1170	1172	A _u	$\rho[\text{CNH}]_{\text{ETH}}$
-	1194	1198	A _u	$\text{br}[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1212	1219	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
1218	-	1224	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{tw}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
1243	-	1234	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
1268	-	1271	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1272	1273	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
1283	-	1281	A _g	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1284	1282	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \rho[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1292	1317	A _u	$\delta[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \rho[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
1296	-	1316	A _g	$\nu[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \rho[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
1376	-	1370	A _g	$\text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1377	1372	A _u	$\text{wag}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1405	1403	A _u	$\text{sc}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \nu[\text{CN}]_{\text{ETH}}$
1409	-	1414	A _g	$\text{sc}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1426	1419	A _u	$\tau[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \nu[\text{CH}]_{\text{PHT}}$
-	1446	1446	A _u	$\nu[\text{anel}]_{\text{PHT}}$
1459	-	1451	A _g	$\text{tw}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
1476	-	1466	A _g	$\nu[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
-	1493	1508	A _u	$\nu[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
1494	-	1507	A _g	$\nu[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
1556	-	1558	A _g	$\nu[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \text{sc}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
-	1557	1561	A _u	$\nu[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \text{sc}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
-	1585	1580	A _u	$\nu[\text{anel}]_{\text{PHT}} + \text{sc}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
1594	-	1601	A _g	$\nu[\text{anel}]_{\text{ETH}}$
1626	-	1630	A _g	$\text{sc}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
-	1628	1635	A _u	$\text{sc}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	1653	1650	A _u	$\nu[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{CNH}]_{\text{ETH}}$
1679	-	1652	A _g	$\nu_{\text{s}}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \nu[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{CO}_2]_{\text{PHT}}$
-	1696	1651	A _u	$\nu[\text{anel}]_{\text{ETH}} + \text{sc}[\text{CO}_2]_{\text{PHT}}$
-	1710	1745	A _u	$\nu_{\text{s}}[\text{COH}]_{\text{PHT}}$
-	2091	2196	A _u	$\nu[\text{NH}]_{\text{ETH}}$
-	2176	2196	A _u	$\nu[\text{NH}]_{\text{ETH}}$
-	2521	2939	A _u	$\nu_{\text{s}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	2653	2962	A _u	$\nu_{\text{s}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
2917	-	2939	A _g	$\nu_{\text{s}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
2941	-	2962	A _g	$\nu_{\text{s}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
2974	-	2976	A _g	$\nu_{\text{as}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	2975	2976	A _u	$\nu_{\text{as}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
2985	-	3036	A _g	$\nu_{\text{as}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
-	3021	3036	A _u	$\nu_{\text{as}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
3070	-	3041	A _g	$\nu_{\text{as}}[\text{CH}_2]_{\text{ETH}}$
3082	-	3082	A _g	$\nu_{\text{s}}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}} + \nu[\text{CH-anel}]_{\text{ETH}}$
3090	-	3088	A _g	$\nu[\text{CH-anel}]_{\text{PHT}}$
-	3104	3105	A _u	$\nu[\text{CH-anel}]_{\text{PHT}}$
3105	-	3104	A _g	$\nu[\text{CH-anel}]_{\text{PHT}}$
3183	-	3125	A _g	$\nu[\text{CH-anel}]_{\text{ETH}}$
3213	-	3128	A _g	$\nu[\text{CH-anel}]_{\text{PHT}}$

-	3239	3128	A _u	$v[\text{CH-anel}]_{\text{PHT}}$
3244	-	3211	A _g	$v_{\text{as}}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$
-	3406	3217	A _u	$v_{\text{as}}[\text{NH}_2]_{\text{ETH}}$

^a Nomenclatura: *trans* = translacional; τ = torção; *sc* = *scissoring*; *tw* = torção (*twisting*); Φ = estiramento fora do plano; *wag* = balanço (*wagging*); v = estiramento; ρ = oscilação (*rocking*); *br* = *breathing*; δ = deformação angular (*bending*); v_{as} = deformação angular; v = e estiramento simétrico.

5.3.6 Avaliação do Perfil de Dissolução

O perfil de dissolução do sal ETH-PHT foi investigado para avaliar como este sistema binário cristalino afeta a solubilidade da ETH em comparação com sua forma cristalina pura. A Figura 39 exhibe a cinética de dissolução em solução tampão (pH 6,80 a 37 °C) ao longo de 480 minutos. Estas condições específicas de pH e temperatura foram escolhidas para simular o ambiente fisiológico humano, visto que a maioria dos compostos farmacêuticos são absorvidos no intestino dentro de uma faixa de pH de 6,0 a 7,5. Contudo, é importante notar que diversos fatores, como processamento de alimentos, interações com fármacos previamente absorvidos, flutuações do pH gastrointestinal, sais biliares e até condições psicológicas, podem levar a variações fisiológicas que impactam diretamente a absorção e distribuição do fármaco na corrente sanguínea [155].

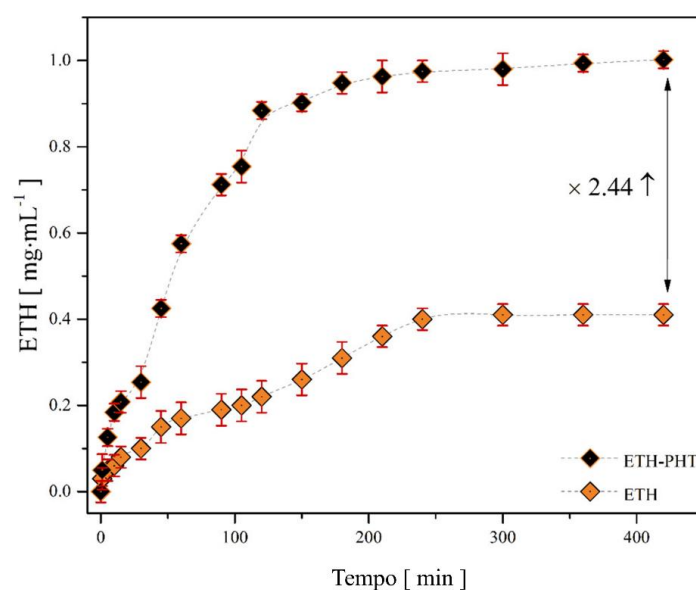


Figura 39: Curvas do perfil de dissolução do ETH cristalino puro (laranja) e do sal ETH-PHT (preto) obtidas em solução tampão fosfato.

A concentração de ETH foi determinada no comprimento de onda máximo de 290 nm, utilizando uma curva de calibração (Figura B 6, APÊNDICE B) obtida por meio de medições de espectroscopia UV-vis. Esta curva demonstrou alta linearidade ($R^2 = 0,9979$) do método, com um coeficiente de variação abaixo de 2%, garantindo uma análise precisa

dos perfis de dissolução da ETH. Inicialmente, a dissolução da ETH cristalina pura foi medida e apresentou um perfil de dissolução lento, atingindo uma concentração máxima de 0,41 mg/mL após 480 minutos. Este achado está em concordância com estudos relatados anteriormente para a forma livre da ETH [13]. Em contraste, o sal ETH-PHT exibiu um perfil de dissolução notavelmente mais rápido e solubilidade aprimorada, alcançando 1,01 mg/mL em 480 minutos. Isso representa uma melhoria de dissolução de aproximadamente 2,44 vezes. Este aprimoramento pode ser atribuído à formação do sistema binário cristalino, que modifica efetivamente as propriedades físico-químicas do fármaco, incluindo sua energia de rede e hidrofilicidade. Os dados sugerem que a formação de sal é uma estratégia eficaz para melhorar a biodisponibilidade da ETH.

Além disso, a melhoria na dissolução (2,44 vezes) observada para o sal ETH-PHT também reflete um aumento intrínseco de solubilidade, em vez de ser apenas um efeito do tamanho de partícula, já que o material foi pré-filtrado ($\leq 200\mu\text{m}$) para excluir agregados grandes. Estudos futuros poderiam explorar frações de tamanho mais estreitas para desvincular essas contribuições.

O perfil de dissolução exibe uma liberação de pico (*burst release*) seguida por uma fase mais lenta, sugerindo o potencial para a entrega imediata e sustentada do fármaco. Este aumento na solubilidade (1,01 mg/mL) em comparação com a ETH pura (0,41 mg/mL) sob condições fisiológicas simuladas (pH 6,8, 37 °C) é atribuído à energia de rede reduzida e à hidrofilicidade aprimorada em relação à forma cristalina pura da ETH.

5.4 CONCLUSÃO

Este estudo projetou, sintetizou e caracterizou com sucesso um novo sal farmacêutico de ETH utilizando o PHT como coformador (ETH-PHT), demonstrando melhorias significativas nas propriedades físico-químicas e de dissolução. O DRX de cristal único revelou que o sal cristaliza no grupo espacial triclinico $P\bar{1}(Ci)$, com a transferência de próton do PHT para o ETH formando uma robusta ligação de hidrogênio $\text{N-H}^+\cdots\text{O}^-$ (1,742 Å) que estabiliza a estrutura iônica. A análise da superfície de Hirshfeld ofereceu insights detalhados sobre as interações intermoleculares, mostrando que, embora os contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ dominem (71,5%), as ligações de hidrogênio $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$ (19,5%), estruturalmente decisivas, criam uma estrutura tridimensional estável, o que contribui para a estabilidade térmica do sal até 339 K. A análise de vazios cristalinos identificou

um volume de vazio de 11,11% ($88,19 \text{ \AA}^3$), sugerindo potencial para modular ainda mais as propriedades através da incorporação controlada de pequenas moléculas.

Os cálculos DFT revelaram propriedades termodinâmicas favoráveis para o sal ETH-PHT, com a entropia aumentando sistematicamente para $2192 \text{ kJ/mol}\cdot\text{K}$ e a entalpia para 957 kJ/mol a 1000 K , enquanto a energia livre de Gibbs diminuiu abaixo de 0 eV , indicando reorganização de fase espontânea em temperaturas elevadas. A análise da estrutura eletrônica mostrou um *band gap* (banda proibida) direto de $1,58 \text{ eV}$, com a hibridização de orbital-p dominando perto do nível de Fermi, sugerindo potencial comportamento semicondutor. A espectroscopia vibracional por meio das técnicas IR e Raman identificou regiões de impressão digital (*fingerprint*) chave, incluindo os modos de vibração do anel piridínico (694 cm^{-1}) e as vibrações de alongamento do carboxilato (1696 cm^{-1}), que serviram como marcadores claros da formação do sal e das interações moleculares.

Os estudos de dissolução do sal ETH-PHT revelaram um aumento de 2,44 vezes na solubilidade ($1,01 \text{ mg/mL}$) em comparação com o ETH puro ($0,41 \text{ mg/mL}$) sob condições fisiológicas simuladas ($\text{pH } 6,8$, $37 \text{ }^\circ\text{C}$). Essa melhoria pode ser atribuída à redução da energia de rede e à maior hidrofília em relação à forma cristalina do ETH puro. O perfil de dissolução exibe uma liberação inicial rápida (*burst release*) seguida por uma fase mais lenta, sugerindo o potencial para liberação imediata e sustentada do medicamento. Embora estes achados demonstrem que o sal ETH-PHT representa uma estratégia promissora para aumentar a solubilidade da ETH, são necessários estudos pré-clínicos *in vivo* adicionais para validar seu potencial terapêutico, especialmente no contexto da tuberculose multirresistente.

CAPITULO VI: CONCLUSÃO GERAL

O conjunto de estudos apresentados nesta tese estabeleceu uma compreensão das propriedades estruturais, eletrônicas e farmacotécnicas para o fármaco Etionamida (ETH), fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de novas estratégias destinadas a superar suas limitações de solubilidade e biodisponibilidade. Combinando análises cristalográficas, espectroscópicas, cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT) e técnicas experimentais de formulação, permitiu correlacionar a estrutura eletrônica e o empacotamento molecular do fármaco com seu comportamento físico-químico e desempenho em sistemas sólidos modificados.

A caracterização detalhada do estado sólido da ETH revelou uma rede cristalina monoclinica altamente compacta, dominada por interações de dispersão e ligações de hidrogênio direcionais, as quais conferem elevada estabilidade térmica e baixa reatividade química. Essa estrutura densamente empacotada, com mínima fração de volume vazio, foi identificada como a principal responsável pelos desafios de dissolução do fármaco. A partir dessas evidências, estabeleceu-se que abordagens convencionais de formulação são insuficientes para romper as fortes interações intermoleculares que governam o cristal, sendo necessárias estratégias de engenharia do estado sólido, como cocristalização e amorfização, capazes de alterar significativamente a paisagem energética da substância.

Seguindo esta linha de raciocínio, foram obtidas duas dispersões sólidas coamórficas de ETH com o ácido málico (MAD), nas razões molares 1:3 e 1:2. A formação de sistemas coamórficos estáveis demonstrou ser uma via eficaz para a desorganização da rede cristalina da ETH, resultando em aumento expressivo da solubilidade e estabilidade físico-química. O sistema ETH–MAD (1:3) apresentou desempenho superior, com elevação de até 3,6 vezes na solubilidade aquosa e liberação controlada do fármaco em matrizes poliméricas de alginato de sódio. Essas descobertas consolidam o potencial do estado coamórfico como estratégia promissora para melhorar a biodisponibilidade da ETH, além de oferecer uma rota viável para o desenvolvimento de formulações, com impacto direto na adesão terapêutica e na redução de efeitos adversos no tratamento da tuberculose.

Além disso, esta tese contemplou a síntese e caracterização de um novo sal farmacêutico de etionamida com o ácido ftálico (ETH–PHT), cuja formação iônica resultou em ganhos significativos de solubilidade e estabilidade térmica. O sal cristalizou em uma estrutura triclinica altamente ordenada, estabilizada por ligações $N-H^+ \cdots O^-$, que

reduziram a energia de rede e aumentaram a hidrossolubilidade relativa do composto. Os estudos de dissolução indicaram uma melhoria de 2,4 vezes na solubilidade em relação à ETH base livre cristalina, evidenciando que a formação de sais representa uma alternativa complementar e eficaz à coamorfização para modular as propriedades farmacotécnicas do fármaco.

Assim, esta tese apresenta resultados relevantes no campo do desenvolvimento de formas sólidas farmacêuticas, fornecendo diretrizes moleculares e metodológicas que podem ser aplicadas não apenas à etionamida, mas também a outros fármacos com desafios semelhantes de solubilidade. Em perspectiva, estudos *in vivo* e avaliações de desempenho farmacocinético serão fundamentais para consolidar a aplicabilidade clínica das formulações desenvolvidas e avançar rumo à implementação de terapias mais eficazes no tratamento da tuberculose.

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2023, <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (2023).
- [2] A.J. Zimmer, J.S. Kinton, C. Oga-Omenka, P. Heitkamp, C. Nawina Nyirenda, J. Furin, M. Pai, Tuberculosis in times of COVID-19, *J Epidemiol Community Health* (1978) 76 (2022) 310–316. <https://doi.org/10.1136/jech-2021-217529>.
- [3] I.S. Pradipta, L.D. Forsman, J. Bruchfeld, E. Hak, J.-W. Alffenaar, Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis, *Journal of Infection* 77 (2018) 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.004>.
- [4] Z. Song, C. Liu, W. He, S. Pei, D. Liu, X. Cao, Y. Wang, P. He, B. Zhao, X. Ou, H. Xia, S. Wang, Y. Zhao, Insight into the drug-resistant characteristics and genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China, *Microbiol Spectr* 11 (2023). <https://doi.org/10.1128/spectrum.01324-23>.
- [5] V. Singh, K. Chibale, Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis, *Acc Chem Res* 54 (2021) 2361–2376. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00878>.
- [6] C.-K. Huang, J.-Y. Huang, C.-H. Chang, S.-J. Tsai, C.-C. Shu, H.-C. Wang, K.-L. Chien, The effect of statins on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with active tuberculosis: A cohort study, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 57 (2024) 498–508. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2024.04.002>.
- [7] J.M. Korth-Bradley, P. Mayer, D. Mansfield, H. Tucker, D. Wu, Comparative Bioavailability Study of Single-Dose Film-Coated and Sugar-Coated Ethionamide Tablets in Healthy Volunteers, *Clin Ther* 36 (2014) 982–987. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.04.014>.
- [8] T. V. Volkova, S. V. Blokhina, A. V. Sharapova, M. V. Ol'khovich, G.L. Perlovich, The solubility of ethionamide and structural analogues in buffer solutions, octanol and hexane at several temperatures, *Thermochim Acta* 640 (2016) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.07.020>.
- [9] M. Kobayashi, Y. Motoki, T. Yamagishi, H. Hirano, M. Nonaka, A. Aono, S. Mitarai, T. Saito, A case of primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with high minimum inhibitory concentration value for bedaquiline, *Journal of Infection and Chemotherapy* 28 (2022) 1193–1197. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.04.028>.
- [10] G. Rajalakshmi, M.S. Pavan, P. Kumaradhas, Charge density distribution and electrostatic interactions of ethionamide: an inhibitor of the enoyl acyl carrier protein reductase (inhA) enzyme of *Mycobacterium tuberculosis*, *RSC Adv.* 4 (2014) 57823–57833. <https://doi.org/10.1039/C4RA07953A>.
- [11] M.S. Raghu, C.B. Pradeep Kumar, K. Yogesh Kumar, M.K. Prashanth, M.Y. Alshahrani, I. Ahmad, R. Jain, Design, synthesis and molecular docking studies of imidazole and benzimidazole linked ethionamide derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents, *Bioorg Med Chem Lett* 60 (2022) 128604. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128604>.

- [12] S. Thee, A.J. Garcia-Prats, P.R. Donald, A.C. Hesselring, H.S. Schaaf, A review of the use of ethionamide and prothionamide in childhood tuberculosis, *Tuberculosis* 97 (2016) 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.09.007>.
- [13] M.K.C. Mannava, K. Suresh, A. Nangia, Enhanced Bioavailability in the Oxalate Salt of the Anti-Tuberculosis Drug Ethionamide, *Cryst Growth Des* 16 (2016) 1591–1598. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01700>.
- [14] B.B. Eedara, I.G. Tucker, S.C. Das, In vitro dissolution testing of respirable size anti-tubercular drug particles using a small volume dissolution apparatus, *Int J Pharm* 559 (2019) 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.035>.
- [15] C.C. De Melo, C.C.P. Da Silva, C.C.S.S. Pereira, P.C.P. Rosa, J. Ellena, Mechanochemistry applied to reformulation and scale-up production of Ethionamide: Salt selection and solubility enhancement, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 81 (2016) 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.10.007>.
- [16] S. Bordignon, P. Cerreia Vioglio, E. Amadio, F. Rossi, E. Priola, D. Voinovich, R. Gobetto, M.R. Chierotti, Molecular Crystal Forms of Antitubercular Ethionamide with Dicarboxylic Acids: Solid-State Properties and a Combined Structural and Spectroscopic Study, *Pharmaceutics* 12 (2020) 818. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090818>.
- [17] B. Auclair, D.E. Nix, R.D. Adam, G.T. James, C.A. Peloquin, Pharmacokinetics of Ethionamide Administered under Fasting Conditions or with Orange Juice, Food, or Antacids, *Antimicrob Agents Chemother* 45 (2001) 810–814. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.810-814.2001>.
- [18] S. Janssens, G. Van den Mooter, Review: physical chemistry of solid dispersions, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61 (2009) 1571–1586. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.12.0001>.
- [19] A.M. Healy, Z.A. Worku, D. Kumar, A.M. Madi, Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals, *Adv Drug Deliv Rev* 117 (2017) 25–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002>.
- [20] G. Bolla, B. Sarma, A.K. Nangia, Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs, *Chem Rev* 122 (2022) 11514–11603. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00987>.
- [21] K. Patel, S. Shah, J. Patel, Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 30 (2022) 165–189. <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00440-0>.
- [22] A.G. Cid, A. Simonazzi, S.D. Palma, J.M. Bermúdez, Solid Dispersion Technology As a Strategy to Improve the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, *Ther Deliv* 10 (2019) 363–382. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0007>.
- [23] R. Laitinen, K. Löbmann, C.J. Strachan, H. Grohgan, T. Rades, Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs, *Int J Pharm* 453 (2013) 65–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>.
- [24] Q. Shi, S.M. Moinuddin, T. Cai, Advances in coamorphous drug delivery systems, *Acta Pharm Sin B* 9 (2019) 19–35. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.08.002>.

- [25] S.S. Bharate, Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019, *Drug Discov Today* 26 (2021) 384–398. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.016>.
- [26] M.S. Hossain Mithu, S. Economidou, V. Trivedi, S. Bhatt, D. Douroumis, Advanced Methodologies for Pharmaceutical Salt Synthesis, *Cryst Growth Des* 21 (2021) 1358–1374. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01427>.
- [27] A. Charalabidis, M. Sfouni, C. Bergström, Panos. Macheras, The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines, *Int J Pharm* 566 (2019) 264–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041>.
- [28] D.P. Elder, R. Holm, H.L. de Diego, Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility, *Int J Pharm* 453 (2013) 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.028>.
- [29] M. Ochi, R. Inoue, Y. Yamauchi, S. Yamada, S. Onoue, Development of Meloxicam Salts with Improved Dissolution and Pharmacokinetic Behaviors in Rats with Impaired Gastric Motility, *Pharm Res* 30 (2013) 377–386. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0878-2>.
- [30] C. Saal, A. Becker, Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 49 (2013) 614–623. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.05.026>.
- [31] L.F. Diniz, P.S. Carvalho, C.C. de Melo, J. Ellena, Development of a salt drug with improved solubility: Ethionamide nitrate, *J Mol Struct* 1137 (2017) 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.036>.
- [32] D. Bernasconi, S. Bordignon, F. Rossi, E. Priola, C. Nervi, R. Gobetto, D. Voinovich, D. Hasa, N.T. Duong, Y. Nishiyama, M.R. Chierotti, Selective Synthesis of a Salt and a Cocrystal of the Ethionamide–Salicylic Acid System, *Cryst Growth Des* 20 (2020) 906–915. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01299>.
- [33] S. Ohba, H. Hosomi, Y. Ito, In Situ X-ray Observation of Pedal-like Conformational Change and Dimerization of *trans* -Cinnamamide in Cocrystals with Phthalic Acid, *J Am Chem Soc* 123 (2001) 6349–6352. <https://doi.org/10.1021/ja0034287>.
- [34] M. Tamil Elakkiya, S. PremKumar, M. Sathiyendran, P. Suresh, V. Shanmugaiah, K. Anitha, Structural, spectral, computational, thermal and antibacterial studies on a co-crystal: 2-Aminopyrazine phthalic acid, *J Mol Struct* 1173 (2018) 635–646. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.07.022>.
- [35] Q. Qi, L.S. Taylor, Improved dissolution of an enteric polymer and its amorphous solid dispersions by polymer salt formation, *Int J Pharm* 622 (2022) 121886. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121886>.
- [36] S. Kundu, N. Kumari, S.R. Soni, S. Ranjan, R. Kumar, A. Sharon, A. Ghosh, Enhanced Solubility of Telmisartan Phthalic Acid Cocrystals within the pH Range of a Systemic Absorption Site, *ACS Omega* 3 (2018) 15380–15388. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02144>.

- [37] M.I. Tamboli, Y. Okamoto, Y. Utsumi, T. Furuishi, S. Wang, D. Umeda, O.D. Putra, K. Fukuzawa, H. Uekusa, E. Yonemochi, Crystal Structures of Antiarrhythmic Drug Disopyramide and Its Salt with Phthalic Acid, *Crystals* (Basel) 11 (2021) 379. <https://doi.org/10.3390/cryst11040379>.
- [38] A.R. Kumar, S. Selvaraj, P. Rajkumar, J. Dhanalakshmi, M. Kumar, S.K. Nagarajan, P. Jayaprakash, G.P.S. Mol, S. Awasthi, S.K. Pandey, Insights into structural, vibrational, and chemical shift characteristics, solvents impact (polar and nonpolar) on electronic properties and reactive sites, ADMET predictions, and ligand-protein interactions for antiviral drugs safole and isosafole: An in-silico approach, *Chemical Physics Impact* 8 (2024) 100443. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100443>.
- [39] J.G. de Oliveira Neto, J.G.S. Filho, E.M. Bittar, L.M. Silva, F.F. de Sousa, H.V. Domingos, L.V. Costa-Lotufo, A.S. Reis, A.O. dos Santos, Structural, thermal, electronic, vibrational, magnetic, and cytotoxic properties of chloro(glycinato-N,O)(1,10-phenanthroline-N,N')-copper(II) trihydrate coordination complex, *J Inorg Biochem* 226 (2022) 111658. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111658>.
- [40] M.C. Ramos, J.G. Oliveira Neto, C.E.S. Nogueira, A.S. Reis, F.F. Sousa, L.M. Silva, A.O. Santos, Structural, Vibrational, Thermal, and Cytotoxic Characterization of Aqua(1,10-Phenanthroline)(L-Serinato)Copper(II) Nitrate Complex Combined with DFT Calculations, *Crystal Research and Technology* 58 (2023). <https://doi.org/10.1002/crat.202300240>.
- [41] W.O. Pereira, J.G. Oliveira Neto, J.R. Viana, G.G.C. Carvalho, C. Pessoa, M.R. Lage, A.S. Reis, F.F. Sousa, A.O. Santos, Synthesis, electronic and vibrational properties, solvation effects, ADME and cytotoxic assay of aqua-(1,10-phenanthroline)-tyrosinato-copper(II) nitrate dihydrate complex: experimental and theoretical studies, *J Mater Sci* 59 (2024) 9502–9518. <https://doi.org/10.1007/s10853-024-09795-y>.
- [42] J.G. Oliveira Neto, J.R. Viana, K.R. Abreu, A.L.A. Butarelli, A.P.A. dos Santos, M.R. Lage, F.F. Sousa, E.B. Souto, A.O. Santos, Antitumor neodymium(III) complex with 1,10-phenanthroline and nitrate ligands: A comprehensive experimental-theoretical study, in silico pharmacokinetic and cytotoxic properties, *J Mol Struct* 1321 (2025) 139757. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139757>.
- [43] J.G. Oliveira Neto, J.R. Viana, A.L.A. Butarelli, A.P.A. Santos, M.R. Lage, A.O. Santos, Synthesis, physicochemical properties, and antitumor cytotoxic activity of the Mg(II) coordination complex containing 1,10-phenanthroline and sulfate ligands, *Inorganica Chim Acta* 556 (2023) 121658. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121658>.
- [44] J.G. Oliveira Neto, J.R. Viana, A.P. Ayala, C.E.S. Nogueira, M.M. Oliveira, A.O. Santos, F.F. Sousa, Crystallographic, intermolecular interactions, vibrational, and computational studies of a new cocrystal of decanoic acid and nicotinamide, *J Mol Struct* 1315 (2024) 138835. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138835>.
- [45] J.G. Oliveira Neto, M. V. Souza Junior, A.P. Ayala, C.E.S. Nogueira, E.B. Souto, A.O. Santos, F.F. Sousa, Structural Design, H-Bonding Interactions, Vibrational Properties, Periodic-DFT Calculations, and Antibacterial Activity of a Nicotinamide Cocrystal Using Tetradecanoic Acid as a Coformer, *Cryst Growth Des* 24 (2024) 9810–9823. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.4c01324>.

- [46] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals, *Acta Crystallogr B* 60 (2004) 627–668. <https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>.
- [47] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>.
- [48] T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov Today* 12 (2007) 1068–1075. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005>.
- [49] L.H.S. Queiroz, R.S. Barros, F.F. Sousa, M.R. Lage, M.C. Sarraguça, P.R.S. Ribeiro, Preparation and Characterization of a Rifampicin Coamorphous Material with Tromethamine Coformer: An Experimental–Theoretical Study, *Mol Pharm* 21 (2024) 1272–1284. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00947>.
- [50] L.F. Diniz, J.C. Tenorio, C. Ribeiro, P. de S. Carvalho, Structural aspects, solid-state properties, and solubility performance of pharmaceutical sertraline-based organic salts, *J Mol Struct* 1273 (2023) 134293. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134293>.
- [51] S. Jacobs, E. Culbertson, Effects of Topical Mandelic Acid Treatment on Facial Skin Viscoelasticity, *Facial Plastic Surgery* 34 (2018) 651–656. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676048>.
- [52] M. Trawally, K. Demir-Yazıcı, S.İ. Dingiş-Birgöl, K. Kaya, A. Akdemir, Ö. Güzel-Akdemir, Mandelic acid-based spirothiazolidinones targeting M. tuberculosis: Synthesis, in vitro and in silico investigations, *Bioorg Chem* 121 (2022) 105688. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105688>.
- [53] M. Matejczyk, P. Ofman, R. Świsłocka, M. Parcheta, W. Lewandowski, The study of biological activity of mandelic acid and its alkali metal salts in wastewaters, *Environ Res* 205 (2022) 112429. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112429>.
- [54] R. Świsłocka, G. Świdorski, J. Nasiłowska, B. Sokołowska, A. Wojtczak, W. Lewandowski, Research on the Electron Structure and Antimicrobial Properties of Mandelic Acid and Its Alkali Metal Salts, *Int J Mol Sci* 24 (2023) 3078. <https://doi.org/10.3390/ijms24043078>.
- [55] U. Bhutani, T. Basu, S. Majumdar, Oral Drug Delivery: Conventional to Long Acting New-Age Designs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 162 (2021) 23–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.02.008>.
- [56] J. Lou, H. Duan, Q. Qin, Z. Teng, F. Gan, X. Zhou, X. Zhou, Advances in Oral Drug Delivery Systems: Challenges and Opportunities, *Pharmaceutics* 15 (2023) 484. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020484>.
- [57] Jie Lu, Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms, *Afr J Pharm Pharmacol* 6 (2012). <https://doi.org/10.5897/AJPP12.044>.
- [58] J. AALTONEN, M. ALLESO, S. MIRZA, V. KORADIA, K. GORDON, J. RANTANEN, Solid form screening – A review, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71 (2009) 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.014>.
- [59] S.R. Pawar, S.D. Barhate, Solubility enhancement (Solid Dispersions) novel boon to increase bioavailability, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 9 (2019) 583–590. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2437>.

- [60] K. Sanabria Ortiz, J.R. Hernández Espinell, D. Ortiz Torres, V. López-Mejías, T. Stelzer, Polymorphism in Solid Dispersions, *Cryst Growth Des* 20 (2020) 713–722. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01138>.
- [61] M.T. França, T. Martins Marcos, P.F.A. Costa, G.C. Bazzo, R. Nicolay Pereira, A.P. Gerola, H.K. Stulzer, Eutectic mixture and amorphous solid dispersion: Two different supersaturating drug delivery system strategies to improve griseofulvin release using saccharin, *Int J Pharm* 615 (2022) 121498. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121498>.
- [62] R. Mannhold, H. Buschmann, J. Holenz, Solid state development and processing of pharmaceutical molecules: salts, cocrystals, and polymorphism, John Wiley & Sons, 2021.
- [63] F. Reyes Figueroa, J.R. Hernández Espinell, M.H. Hernández, V. López-Mejías, T. Stelzer, Polymorphic Phase Transformations in Crystalline Solid Dispersions: The Combined Effect of Pressure and Temperature, *Cryst Growth Des* 22 (2022) 2903–2909. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01289>.
- [64] A.C.C. Melo, I.F. Amorim, M. de L. Cirqueira, F.T. Martins, Toward Novel Solid-State Forms of the Anti-HIV Drug Efavirenz: From Low Screening Success to Cocrystals Engineering Strategies and Discovery of a New Polymorph, *Cryst Growth Des* 13 (2013) 1558–1569. <https://doi.org/10.1021/cg3018002>.
- [65] D.J. Good, N. Rodríguez-Hornedo, Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals, *Cryst Growth Des* 9 (2009) 2252–2264. <https://doi.org/10.1021/cg801039j>.
- [66] A.R. Tekade, J.N. Yadav, A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs, *Adv Pharm Bull* 10 (2020) 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>.
- [67] H. Jain, K.S. Khomane, A.K. Bansal, Implication of microstructure on the mechanical behaviour of an aspirin–paracetamol eutectic mixture, *CrystEngComm* 16 (2014) 8471–8478. <https://doi.org/10.1039/C4CE00878B>.
- [68] K. Chaturvedi, H.S. Shah, K. Nahar, R. Dave, K.R. Morris, Contribution of Crystal Lattice Energy on the Dissolution Behavior of Eutectic Solid Dispersions, *ACS Omega* 5 (2020) 9690–9701. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03886>.
- [69] A.D. McNaught, A.D. McNaught, Compendium of chemical terminology, Blackwell Science Oxford, 1997.
- [70] W. Gong, P.K. Mondal, S. Ahmadi, Y. Wu, S. Rohani, Cocrystals, Salts, and Salt-Solvates of olanzapine; selection of coformers and improved solubility, *Int J Pharm* 608 (2021) 121063. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121063>.
- [71] D.D. Perrin, B. Dempsey, E.P. Serjeant, pKa prediction for organic acids and bases, Springer, 1981.
- [72] A.J. Cruz-Cabeza, Acid–base crystalline complexes and the pKa rule, *CrystEngComm* 14 (2012) 6362. <https://doi.org/10.1039/c2ce26055g>.
- [73] L.F. Diniz, P.S. Carvalho, C.C. Melo, J. Ellena, Reducing the Hygroscopicity of the Anti-Tuberculosis Drug (S, S)-Ethambutol Using Multicomponent Crystal Forms, *Cryst Growth Des* 17 (2017) 2622–2630. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00144>.

- [74] A.J. Cruz-Cabeza, M. Lusi, H.P. Wheatcroft, A.D. Bond, The role of solvation in proton transfer reactions: implications for predicting salt/co-crystal formation using the $\Delta p K_a$ rule, *Faraday Discuss* 235 (2022) 446–466. <https://doi.org/10.1039/D1FD00081K>.
- [75] D. Kim, Y. Kim, Y.-Y. Tin, M.-T.-P. Soe, B. Ko, S. Park, J. Lee, Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs, *Pharmaceutics* 13 (2021) 1318. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081318>.
- [76] J. Liu, H. Grohgan, K. Löbmann, T. Rades, N.-J. Hempel, Co-Amorphous Drug Formulations in Numbers: Recent Advances in Co-Amorphous Drug Formulations with Focus on Co-Formability, Molar Ratio, Preparation Methods, Physical Stability, In Vitro and In Vivo Performance, and New Formulation Strategies, *Pharmaceutics* 13 (2021) 389. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030389>.
- [77] Q. Shi, Y. Wang, S.M. Moinuddin, X. Feng, F. Ahsan, Co-amorphous Drug Delivery Systems: a Review of Physical Stability, In Vitro and In Vivo Performance, *AAPS PharmSciTech* 23 (2022) 259. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02421-7>.
- [78] R. Shelke, V. Velagacherla, U.Y. Nayak, Recent advances in dual-drug co-amorphous systems, *Drug Discov Today* 29 (2024) 103863. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103863>.
- [79] A. Chettri, A. Subba, G.P. Singh, P.P. Bag, Pharmaceutical co-crystals: A green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 76 (2024) 1–12. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgad097>.
- [80] R. Malkawi, W.I. Malkawi, Y. Al-Mahmoud, J. Tawalbeh, Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future, *Adv Pharmacol Pharm Sci* 2022 (2022) 1–17. <https://doi.org/10.1155/2022/5916013>.
- [81] D.G. Dastidar, A. Datta, S. Bhattacharya, M. Chowdhury, Pharmaceutical Cocrystals for Improving Physicochemical Properties of Drugs, in: *Cocrystals in Pharmaceutical Sciences*, Wiley, 2025: pp. 293–328. <https://doi.org/10.1002/9781394302505.ch10>.
- [82] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, *Pharm Res* 12 (1995) 413–420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.
- [83] L.Z. Benet, The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development, *J Pharm Sci* 102 (2013) 34–42. <https://doi.org/10.1002/jps.23359>.
- [84] Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int J Pharm* 420 (2011) 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>.
- [85] A. Salem, E. Khanfar, S. Nagy, A. Széchenyi, Cocrystals of tuberculosis antibiotics: Challenges and missed opportunities, *Int J Pharm* 623 (2022) 121924. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121924>.

- Initio</I> and Density Functional Theory Calculations, *J Comput Theor Nanosci* 6 (2009) 418–427. <https://doi.org/10.1166/jctn.2009.1051>.
- [100] S. Huzinaga, Basis sets for molecular calculations, *Computer Physics Reports* 2 (1985) 281–339. [https://doi.org/10.1016/0167-7977\(85\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0167-7977(85)90003-6).
- [101] Z. Chen, Y. Li, Z. He, Y. Xu, W. Yu, Theoretical investigations on charge transport properties of tetrabenz[*a,d,j,m*]coronene derivatives using different density functional theory functionals (B3LYP, M06-2X, and wB97XD), *J Chem Res* 43 (2019) 293–303. <https://doi.org/10.1177/1747519819861626>.
- [102] K.B. Wiberg, Basis set effects on calculated geometries: 6-311++G** vs. aug-cc-pVDZ, *J Comput Chem* 25 (2004) 1342–1346. <https://doi.org/10.1002/jcc.20058>.
- [103] P. Thanikaivelan, V. Subramanian, J. Raghava Rao, B. Unni Nair, Application of quantum chemical descriptor in quantitative structure activity and structure property relationship, *Chem Phys Lett* 323 (2000) 59–70. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00488-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00488-7).
- [104] P. Tran, Y.-C. Pyo, D.-H. Kim, S.-E. Lee, J.-K. Kim, J.-S. Park, Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs, *Pharmaceutics* 11 (2019) 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>.
- [105] A. Madgulkar, M. Bandivadekar, T. Shid, S. Rao, Sugars as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class II drug: clotrimazole, *Drug Dev Ind Pharm* 42 (2016) 28–38. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1024683>.
- [106] C.J.J. de los Santos, J.I. Pérez-Martínez, M.E. Gómez-Pantoja, J.R. Moyano, Enhancement of albendazole dissolution properties using solid dispersions with Gelucire 50/13 and PEG 15000, *J Drug Deliv Sci Technol* 42 (2017) 261–272. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.030>.
- [107] R. Prasad, P. Radhakrishnan, S.K. Singh, P.R.P. Verma, Furosemide - Soluplus® Solid Dispersion: Development and Characterization, *Recent Pat Drug Deliv Formul* 11 (2018) 211–220. <https://doi.org/10.2174/1872211311666171129120020>.
- [108] P. Franco, E. Reverchon, I. De Marco, PVP/ketoprofen coprecipitation using supercritical antisolvent process, *Powder Technol* 340 (2018) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.09.007>.
- [109] J. Djuris, S. Milovanovic, D. Medarevic, V. Dobricic, A. Dapčević, S. Ibric, Selection of the suitable polymer for supercritical fluid assisted preparation of carvedilol solid dispersions, *Int J Pharm* 554 (2019) 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.015>.
- [110] M. Tabbakhian, F. Hasanzadeh, N. Tavakoli, Z. Jamshidian, Dissolution enhancement of glibenclamide by solid dispersion: solvent evaporation versus a supercritical fluid-based solvent -antisolvent technique, *Res Pharm Sci* 9 (2014). https://journals.lww.com/rips/fulltext/2014/09050/dissolution_enhancement_of_glibenclamide_by_solid.5.aspx.
- [111] M.L. Sousa, M.C. Sarraguça, A.O. Santos, J.M.G. Sarraguça, J. Lopes, P.R. S Ribeiro, A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment, *J Mol Struct* 1214 (2020) 128226. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128226>.

- [112] I. Sarcevic, L. Orola, M. V. Veidis, A. Podjava, S. Belyakov, Crystal and Molecular Structure and Stability of Isoniazid Cocrystals with Selected Carboxylic Acids, *Cryst Growth Des* 13 (2013) 1082–1090. <https://doi.org/10.1021/cg301356h>.
- [113] X. Yang, J. Zhu, Z. Chen, B. Chen, S. Jin, B. Liu, D. Wang, Seven cocrystals of pyrazinamide and organic acids by H-bonds and some noncovalent associations, *J Mol Struct* 1250 (2022) 131770. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131770>.
- [114] M.R. Sá, J.M.G. Sarraguça, F.F. Sousa, M.S.C. Sarraguça, J.A. Lopes, A.D. da S.G. Lima, M.R. Lage, P.R.S. Ribeiro, Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes, *Int J Pharm* 615 (2022) 121500. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121500>.
- [115] K. V. Drozd, A.N. Manin, A. V. Churakov, G.L. Perlovich, Drug-drug cocrystals of antituberculous 4-aminosalicylic acid: Screening, crystal structures, thermochemical and solubility studies, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (2017) 228–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.016>.
- [116] V.K. Pecharsky, P.Y. Zavalij, *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*, Springer, 2003.
- [117] B.D. Cullity, *Elements of X-ray Diffraction*, Hsin Yueh, 1986.
- [118] W.D. Callister, *Ciência e engenharia de materiais: uma introdução*, LTC, 2013.
- [119] W.H. Bragg, W.L. Bragg, The reflection of X-rays by crystals, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* 88 (1913) 428–438. <https://doi.org/10.1098/rspa.1913.0040>.
- [120] T.M. Cardoso, P.O. Rodrigues, H.K. Stulzer, M.A. Segatto Silva, J. do Rosário Matos, Physical-Chemical Characterization and Polymorphism Determination of Two Nimodipine Samples Deriving from Distinct Laboratories, *Drug Dev Ind Pharm* 31 (2005) 631–637. <https://doi.org/10.1080/03639040500216212>.
- [121] Z. Li, H. Qu, L. Fang, S. Wu, J. Gong, A new strategy to design isostructural salts: The case of the antitumor drug dimethylaminomicheliolide, *Chinese Chemical Letters* 34 (2023) 107504. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.05.018>.
- [122] S.F. Silva Filho, A.C. Pereira, J.M.G. Sarraguça, M.C. Sarraguça, J. Lopes, P. de F. Façanha Filho, A.O. dos Santos, P.R. da Silva Ribeiro, Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization, *J Pharm Sci* 107 (2018) 1597–1604. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.029>.
- [123] L. Liu, Y. Li, M. Zhang, Y. Zhang, B. Lou, A Drug–Drug Cocrystal of Dihydromyricetin and Pentoxifylline, *J Pharm Sci* 111 (2022) 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.06.021>.
- [124] Z. Yang, R. Ma, Y. Chen, Y. Zhang, X. Liu, B.-F. Liu, G. Zhang, C. Hao, Drug-drug eutectic mixtures of celecoxib with tapentadol and milnacipran which could improve analgesic and antidepressant efficacy, *J Drug Deliv Sci Technol* 67 (2022) 102995. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102995>.
- [125] F. Santos, M.I.P.S. Leitão, A.R.C. Duarte, Properties of Therapeutic Deep Eutectic Solvents of L-Arginine and Ethambutol for Tuberculosis Treatment, *Molecules* 24 (2018) 55. <https://doi.org/10.3390/molecules24010055>.

- [126] R.K. Al-Shemary, R.K. Mohapatra, M. Kumar, A.K. Sarangi, M. Azam, H.S. Tuli, A. Ansari, P.K. Mohapatra, K. Dhama, Synthesis, structural investigations, XRD, DFT, anticancer and molecular docking study of a series of thiazole based Schiff base metal complexes, *J Mol Struct* 1275 (2023) 134676. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134676>.
- [127] H.M. Rietveld, A profile refinement method for nuclear and magnetic structures, *J Appl Crystallogr* 2 (1969) 65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>.
- [128] R. Snellings, L. Machiels, G. Mertens, J. Elsen, Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks, *Geologica Belgica* (2010).
- [129] A.F. Gualtieri, Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld–RIR method, *J Appl Crystallogr* 33 (2000) 267–278. <https://doi.org/10.1107/S002188989901643X>.
- [130] F.W. Fifield, *Principles and practice of analytical chemistry*, 2000.
- [131] P. Larkin, *Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation*, Elsevier, 2017.
- [132] G. Socrates, *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*, John Wiley & Sons, 2004.
- [133] F.J. Holler, D.A. Skoog, S.R. Crouch, *Princípios de análise instrumental*, Bookman, 2009.
- [134] G.G. Hoffmann, *Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Applications*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2023.
- [135] W. Min, X. Gao, The Duality of Raman Scattering, *Acc Chem Res* 57 (2024) 1896–1905. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00159>.
- [136] M. Ionashiro, F.J. Caires, D.J.C. Gomes, *Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial*, São Paulo: Giz (2005) 28–39.
- [137] T. Lever, P. Haines, J. Rouquerol, E.L. Charsley, P. Van Eckeren, D.J. Burlett, ICTAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014), *Pure and Applied Chemistry* 86 (2014) 545–553. <https://doi.org/10.1515/pac-2012-0609>.
- [138] C.G. Mothé, A.D. de Azevedo, *Análise térmica de materiais*, São Paulo: Editora (2002) 113–115.
- [139] P. Gabbott, *Principles and Applications of Thermal Analysis*, Wiley, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470697702>.
- [140] D.Q.M. Craig, M. Reading, *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*, CRC Press, 2006. <https://doi.org/10.1201/9781420014891>.
- [141] P.K. Gallagher, M.E. Brown, *Handbook of thermal analysis and calorimetry*, (2003).
- [142] T. Hatakeyama, L. Zhenhai, *Handbook of thermal analysis*, 1998.
- [143] V. Todaro, Z.A. Worku, L.M. Cabral, A.M. Healy, In Situ Cocrystallization of Dapsone and Caffeine during Fluidized Bed Granulation Processing, *AAPS PharmSciTech* 20 (2019) 28. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1228-4>.

- [144] B.C.D. Owoyemi, C.C.P. da Silva, L.F. Diniz, M.S. Souza, J. Ellena, R.L. Carneiro, Fluconazolium oxalate: synthesis and structural characterization of a highly soluble crystalline form, *CrystEngComm* 21 (2019) 1114–1121. <https://doi.org/10.1039/C8CE01729H>.
- [145] G. Kasten, K. Löbmann, H. Grohgan, T. Rades, Co-former selection for co-amorphous drug-amino acid formulations, *Int J Pharm* 557 (2019) 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.036>.
- [146] D. V. Bhalani, B. Nutan, A. Kumar, A.K. Singh Chandel, Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics, *Biomedicines* 10 (2022) 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>.
- [147] Y. Gao, J. Liao, X. Qi, J. Zhang, Coamorphous repaglinide–saccharin with enhanced dissolution, *Int J Pharm* 450 (2013) 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.032>.
- [148] L.M. Martínez, M. Vide, G.A. López-Silva, C.A. de los Reyes, J. Cruz-Angeles, N. González, Stabilization of amorphous paracetamol based systems using traditional and novel strategies, *Int J Pharm* 477 (2014) 294–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.021>.
- [149] I. NARMADA, Contemporary Review on Solubility Enhancement Techniques, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 13 (2023) 110–120. <https://doi.org/10.22270/jddt.v13i2.5944>.
- [150] P.R. Dhake, S.T. Kumbhar, V.L. Gaikwad, Biowaiver based on biopharmaceutics classification system: Considerations and requirements, *Pharmaceutical Science Advances* 2 (2024) 100020. <https://doi.org/10.1016/j.pscia.2023.100020>.
- [151] M.B.C. Maymone, S. Venkatesh, M. Laughter, R. Abdat, J. Hugh, M.M. Dacso, P.N. Rao, B.M. Stryjewska, C.A. Dunnick, R.P. Dellavalle, Leprosy: Treatment and management of complications, *J Am Acad Dermatol* 83 (2020) 17–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.138>.
- [152] J.G. Oliveira Neto, R.D.S. Bezerra, F.N.B. Domingos, A.D.S.G. Lima, E.B. Souto, M.R. Lage, L.M. Silva, A.O. Santos, A new coamorphous ethionamide with enhanced solubility: Preparation, characterization, in silico pharmacokinetics, and controlled release by encapsulation, *Int J Pharm* 670 (2025) 125159. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125159>.
- [153] J.D. Durrant, J.A. McCammon, Molecular dynamics simulations and drug discovery, *BMC Biol* 9 (2011) 71. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-9-71>.
- [154] J.G. Oliveira Neto, J. V. Marques, J.G. Silva Filho, E. Antonelli, A.P. Ayala, A.O. Santos, R. Lang, Mixed (NH₄)₂Mn_{0.47}Cu_{0.53}(SO₄)₂(H₂O)₆ Tutton salt: A novel optical material for solar-blind technology, *Opt Mater (Amst)* 157 (2024) 116400. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2024.116400>.
- [155] J.G. Oliveira Neto, A.R.P. Valerio, L.F.L. Silva, L.M. Silva, H.N. Bordallo, F.F. Sousa, A.O. Santos, R. Lang, Design, characterization, and insights theoretical on (NH₄)₂Fe_{0.11}Ni_{0.89}(SO₄)₂(H₂O)₆ crystal: A novel Tutton salt for UV-B optical filters and thermochemical heat storage batteries, *J Solid State Chem* 347 (2025) 125291. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2025.125291>.
- [156] J.G.O. Neto, J.R. Viana, J.B.O. Lopes, A.D.S.G. Lima, M.L. Sousa, M.R. Lage, S.R. Stoyanov, R. Lang, A.O. Santos, Crystal growth, crystal structure

- determination, and computational studies of a new mixed $(\text{NH}_4)_2\text{Mn}_{1-x}\text{Zn}_x(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ Tutton salt, *J Mol Model* 28 (2022) 341. <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05323-4>.
- [157] B.H. Toby, EXPGUI, a graphical user interface for *GSAS*, *J Appl Crystallogr* 34 (2001) 210–213. <https://doi.org/10.1107/S0021889801002242>.
- [158] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, *J Appl Crystallogr* 54 (2021) 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.
- [159] L.M.B. Cardoso, J.G. Oliveira Neto, G.D. Saraiva, F.F. Leite, A.P. Ayala, A.O. Santos, F.F. Sousa, New polymorphic phase of arachidic acid crystal: structure, intermolecular interactions, low-temperature stability and Raman spectroscopy combined with DFT calculations, *RSC Adv* 13 (2023) 34032–34044. <https://doi.org/10.1039/D3RA05388A>.
- [160] M.J. Turner, J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Visualisation and characterisation of voids in crystalline materials, *CrystEngComm* 13 (2011) 1804–1813. <https://doi.org/10.1039/C0CE00683A>.
- [161] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, Gaussian 16. Rev D. 01. Wallingford, CT: Gaussian, (2016).
- [162] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum Mechanical Continuum Solvation Models, *Chem Rev* 105 (2005) 2999–3094. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>.
- [163] G.A. Andrienko, Chemcraft-graphical software for visualization of quantum chemistry computations, See <https://www.chemcraftprog.com> (2010).
- [164] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J Comput Chem* 33 (2012) 580–592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [165] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors, *J Phys Chem A* 111 (2007) 11683–11700. <https://doi.org/10.1021/jp073974n>.
- [166] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations, *J Am Chem Soc* 112 (1990) 8251–8260. <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>.
- [167] R.N. Guzzo, M.J.C. Rezende, V. Kartnaller, J.W. de M. Carneiro, S.R. Stoyanov, L.M. da Costa, Experimental and DFT evaluation of the ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts for calix [4] arenes, *J Mol Struct* 1157 (2018) 97–105.
- [168] C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood, *Mercury 4.0*: from visualization to analysis, design and prediction, *J Appl Crystallogr* 53 (2020) 226–235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>.
- [169] J.G. Oliveira Neto, L.F.L. Silva, T.K.C. Alves, A. Neumann, F.F. Sousa, A.P. Ayala, A.O. Santos, Mixed tutton salts $\text{K}_2\text{Mn}_{0.15}\text{Co}_{0.85}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ and $\text{K}_2\text{Mn}_{0.16}\text{Zn}_{0.84}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ for applications in thermochemical devices: experimental physicochemical properties combined with first-principles calculations, *J Mater Sci* 59 (2024) 14445–14464. <https://doi.org/10.1007/s10853-024-10049-0>.

- [170] J.G. Oliveira Neto, J.R. Viana, K.R. Abreu, L.F.L. Silva, M.R. Lage, S.R. Stoyanov, F.F. Sousa, R. Lang, A.O. Santos, Tutton salt $(\text{NH}_4)_2\text{Zn}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$: thermostructural, spectroscopic, Hirshfeld surface, and DFT investigations, *J Mol Model* 30 (2024) 339. <https://doi.org/10.1007/s00894-024-06089-7>.
- [171] J.G. Oliveira Neto, R.S. Santos, L.F.L. Silva, J. de O. Carvalho, R.F. Jucá, C.A.A.S. Santos, P. de F. Façanha Filho, A.O. Santos, R. Lang, Tutton salt $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$: A promising crystal for bandpass filter and solar-blind devices, *J Mol Struct* 1339 (2025) 142381. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142381>.
- [172] R.D.S. Bezerra, F.N.B. Domingos, A. O. dos Santos, L.M. Silva, A.P. Ayala, E.B. Souto, L.F.L. Silva, F.F. Sousa, R. Lang, J.G. de Oliveira Neto, A Novel Ethionamide-Phthalic Acid Salt with Improved Dissolution for Tuberculosis Therapy: Insights from Structural, Spectroscopic, and DFT-Periodic Calculations Analyses, *Cryst Growth Des* 25 (2025) 6345–6361. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5c00753>.
- [173] J.G. de Oliveira Neto, O.C. da Silva Neto, J.A.O. Rodrigues, J.R. Viana, A. Steimacher, F. Pedrochi, F.F. de Sousa, A.O. dos Santos, Effect of Dy^{3+} Ions on Structural, Thermal and Spectroscopic Properties of L-Threonine Crystals: A Visible Light-Emitting Material, *Quantum Beam Science* 9 (2025) 3. <https://doi.org/10.3390/qubs9010003>.
- [174] C.-G. Zhan, J.A. Nichols, D.A. Dixon, Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies, *J Phys Chem A* 107 (2003) 4184–4195. <https://doi.org/10.1021/jp0225774>.
- [175] J.O. Carvalho, J.G. Oliveira Neto, J.G. Silva Filho, F.F. Sousa, P.T.C. Freire, A.O. Santos, P.F. Façanha Filho, Physicochemical properties calculated using DFT method and changes of 5-methyluridine hemihydrate crystals at high temperatures, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 281 (2022) 121594. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121594>.
- [176] J.A.O. Rodrigues, C.R. Silva, A.D.S.G. Lima, J.G. Oliveira Neto, H.N. Bordallo, R.S.C.M.Q. Antonino, M.R. Lage, A.O. Santos, F.F. Sousa, Molecular spectroscopy, solvent effect, and DFT studies of azithromycin solvate, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 325 (2025) 125057. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.125057>.
- [177] J.A.O. Rodrigues, A.U. Torres, N.A.B. de Sousa, T.J.D. de Sousa, J.G.O. Neto, A.S. Reis, M.R. Lage, A.O. dos Santos, C.C. dos Santos, A.S. de Menezes, F.F. de Sousa, Synthesis, characterization, DFT study, and antibacterial activity of a coordination complex of Cu(II) with 1,10-phenanthroline and l-methionine ligands, *J Mol Struct* 1293 (2023) 136197. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136197>.
- [178] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J Chem Phys* 68 (1978) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [179] S. Muthu, S. Renuga, Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electronegativity and electrophilicity), vibrational spectroscopic investigation and normal coordinate analysis of 5-{1-hydroxy-2-[(propan-2-

- yl)amino]ethyl}benzene-1,3-diol, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 118 (2014) 683–694. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.09.035>.
- [180] J.G. Oliveira Neto, J.R. Viana, M. V. Souza Júnior, L.H.S. Queiroz, A.S. Reis, M.R. Lage, E.B. Souto, F.F. Sousa, A.O. Santos, Dichloro-bis(theophylline)-copper(II) complex: Characterization of the physicochemical, computational pharmacokinetics, molecular docking, and cytotoxicity as potential antitumoral medicine, *Polyhedron* 264 (2024) 117234. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2024.117234>.
- [181] R.G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity Index, *J Am Chem Soc* 121 (1999) 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [182] J.C. dos Santos, J.G. de O. Neto, A.B.N. Moreira, L.M. Silva, A.P. Ayala, M.R. Lage, R. Lang, F.F. Sousa, F. Mendes, A.O. Santos, Exploring the Potential of a New Nickel(II):Phenanthroline Complex with L-isoleucine as an Antitumor Agent: Design, Crystal Structure, Spectroscopic Characterization, and Theoretical Insights, *Molecules* 30 (2025) 2873. <https://doi.org/10.3390/molecules30132873>.
- [183] J.A.O. Rodrigues, J.G. Oliveira Neto, C.C. Santos, C.E.S. Nogueira, F.F. de Sousa, A.S. de Menezes, A.O. dos Santos, Phase changes of tris(glycinato)chromium(III) monohydrate crystal systematically studied by thermal analyses, XRPD, FTIR, and Raman combined with ab initio calculations, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 271 (2022) 120883. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.120883>.
- [184] J.G.O. Neto, J.G. Silva Filho, N.S. Cruz, F.F. Sousa, P.F.F. Filho, A.O. Santos, Growth, structural, vibrational, DFT and thermal studies of bis(β -alanine) nickel(II) dihydrate crystals, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 141 (2020) 109435. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2020.109435>.
- [185] M. Lu, S. Rao, H. Yue, J. Han, J. Wang, Recent Advances in the Application of Machine Learning to Crystal Behavior and Crystallization Process Control, *Cryst Growth Des* 24 (2024) 5374–5396. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c01251>.
- [186] L.M. De Mohac, B. Raimi-Abraham, R. Caruana, G. Gaetano, M. Licciardi, Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying, *J Drug Deliv Sci Technol* 57 (2020) 101750. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101750>.
- [187] M. Ahmad, A.U. Madni, M. Usman, In-Vitro Release and Pharmacokinetics of Anti-tubercle Drug Ethionamide in Healthy Male Subjects, *J Bioanal Biomed* 01 (2009). <https://doi.org/10.4172/1948-593X.1000010>.
- [188] J.C. Colleter, M. Gadret, Structure cristalline de composés antituberculeux. II. Structure cristalline du bromhydrate d'éthionamide. Comparaison avec celle du chlorhydrate d'éthionamide, *Acta Crystallogr B* 24 (1968) 519–525. <https://doi.org/10.1107/S0567740868002761>.
- [189] D.P.L. Renj, R.R.J. Geetha, A. Benifa, M. Amalanathan, M.S.M. Mary, Z. Ratković, J. Muškinja, J. Micheal, Density functional theory calculations, vibrational spectral analysis and topological analysis of 1-acethyl-2(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl) cyclopropane with docking studies, *Chemical Physics Impact* 8 (2024) 100524. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100524>.

- [190] C.R. Jacob, J. Neugebauer, Subsystem density-functional theory (update), *WIREs Computational Molecular Science* 14 (2024). <https://doi.org/10.1002/wcms.1700>.
- [191] A.H. Bakheit, H.A. Abuelizz, R. Al-Salahi, Hirshfeld Surface Analysis and Density Functional Theory Calculations of 2-Benzyloxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-one: A Comprehensive Study on Crystal Structure, Intermolecular Interactions, and Electronic Properties, *Crystals (Basel)* 13 (2023) 1410. <https://doi.org/10.3390/cryst13101410>.
- [192] M.A. Cerny, D.K. Spracklin, R.S. Obach, Human Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Studies: Origins, Innovations, and Importance, *Drug Metabolism and Disposition* 51 (2023) 647–656. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001006>.
- [193] Chemcraft, Chemcraft-graphical software for visualization of quantum chemistry computations. Version 1.8, build 682., See <https://www.chemcraftprog.com> (2020).
- [194] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections, *Physical Chemistry Chemical Physics* 10 (2008) 6615. <https://doi.org/10.1039/b810189b>.
- [195] A.D. McLean, G.S. Chandler, Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, $Z=11-18$, *J Chem Phys* 72 (1980) 5639–5648. <https://doi.org/10.1063/1.438980>.
- [196] A. Fathi Azarbayjani, N. Aliasgharlou, S. Khoshbakht, P. Ghanbarpour, E. Rahimpour, M. Barzegar-Jalali, A. Jouyban, Experimental Solubility and Density Functional Theory Studies of Deferasirox in Binary Solvent Mixtures: Performance of Polarizable Continuum Model and Jouyban–Acree Model, *J Chem Eng Data* 64 (2019) 2273–2279. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.8b01001>.
- [197] K. Sarojini, H. Krishnan, C.C. Kanakam, S. Muthu, Synthesis, structural, spectroscopic studies, NBO analysis, NLO and HOMO–LUMO of 4-methyl-N-(3-nitrophenyl)benzene sulfonamide with experimental and theoretical approaches, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 108 (2013) 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.01.060>.
- [198] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci Rep* 7 (2017) 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- [199] H. Wan, A.G. Holmén, Y. Wang, W. Lindberg, M. Englund, M.B. Någård, R.A. Thompson, High-throughput screening of pK_a values of pharmaceuticals by pressure-assisted capillary electrophoresis and mass spectrometry, *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 17 (2003) 2639–2648. <https://doi.org/10.1002/rcm.1229>.
- [200] L.S. Reddy, S.J. Bethune, J.W. Kampf, N. Rodríguez-Hornedo, Cocrystals and Salts of Gabapentin: pH Dependent Cocrystal Stability and Solubility, *Cryst Growth Des* 9 (2009) 378–385. <https://doi.org/10.1021/cg800587y>.
- [201] J.G. Oliveira Neto, J.A.O. Rodrigues, J.R. Viana, J.D.S. Barros, M.R. Lage, F.F. de Sousa, R.P. Dutra, E.B. Souto, A.O. dos Santos, Antibacterial [Zn(nicotinamide) $_2$ Cl $_2$] complex for the treatment of skin conditions: An experimental-theoretical study of physicochemical, microbiological and in silico

- pharmacokinetic properties, *J Mol Liq* 403 (2024) 124846. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124846>.
- [202] A. Nataraj, V. Balachandran, T. Karthick, 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, *J Mol Struct* 1031 (2013) 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.047>.
- [203] L. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity, *Molecules* 21 (2016) 748. <https://doi.org/10.3390/molecules21060748>.
- [204] R.K. Roy, S. Saha, Studies of regioselectivity of large molecular systems using DFT based reactivity descriptors, *Annual Reports Section “C” (Physical Chemistry)* 106 (2010) 118. <https://doi.org/10.1039/b811052m>.
- [205] J.A. Baird, L.S. Taylor, Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques, *Adv Drug Deliv Rev* 64 (2012) 396–421. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.07.009>.
- [206] P.J. Skrdla, P.D. Floyd, P.C. Dell’Orco, The amorphous state: first-principles derivation of the Gordon–Taylor equation for direct prediction of the glass transition temperature of mixtures; estimation of the crossover temperature of fragile glass formers; physical basis of the “Rule of 2/3,” *Physical Chemistry Chemical Physics* 19 (2017) 20523–20532. <https://doi.org/10.1039/C7CP04124A>.
- [207] S. Sakka, J.D. Mackenzie, Relation between apparent glass transition temperature and liquids temperature for inorganic glasses, *J Non Cryst Solids* 6 (1971) 145–162. [https://doi.org/10.1016/0022-3093\(71\)90053-6](https://doi.org/10.1016/0022-3093(71)90053-6).
- [208] J. Marciniak, M. Andrzejewski, W. Cai, A. Katrusiak, Wallach’s Rule Enforced by Pressure in Mandelic Acid, *The Journal of Physical Chemistry C* 118 (2014) 4309–4313. <https://doi.org/10.1021/jp411738p>.
- [209] M. Li, Z. Jin, D. Han, S. Wu, J. Gong, Co-Former Selection for Coamorphous Amino Acid/Spironolactone Formulations and Exploration of the Amorphization Kinetics of Systems, *Cryst Growth Des* 23 (2023) 1511–1521. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01092>.
- [210] P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties, *J Med Chem* 43 (2000) 3714–3717. <https://doi.org/10.1021/jm000942e>.
- [211] M.N. Martinez, G.L. Amidon, A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals, *The Journal of Clinical Pharmacology* 42 (2002) 620–643. <https://doi.org/10.1177/00970002042006005>.
- [212] J., K.-K.A., P.T., P.M.G., R.H., S.M.K., Leszczynski, *Handbook of Computational Chemistry*, Springer International Publishing, Cham, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27282-5>.
- [213] S.Q. Pantaleão, P.O. Fernandes, J.E. Gonçalves, V.G. Maltarollo, K.M. Honorio, Recent Advances in the Prediction of Pharmacokinetics Properties in Drug Design

- Studies: A Review, ChemMedChem 17 (2022).
<https://doi.org/10.1002/cmdc.202100542>.
- [214] C.A. Lipinski, Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution, Drug Discov Today Technol 1 (2004) 337–341.
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- [215] I. Nyamba, C.B. Sombié, M. Yabré, H. Zimé-Diawara, J. Yaméogo, S. Ouédraogo, A. Lechanteur, R. Semdé, B. Evrard, Pharmaceutical approaches for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly soluble drugs, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 204 (2024) 114513.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114513>.
- [216] A. Rusdin, A. Mohd Gazzali, N. Ain Thomas, S. Megantara, D.L. Aulifa, A. Budiman, M. Muchtaridi, Advancing Drug Delivery Paradigms: Polyvinyl Pyrrolidone (PVP)-Based Amorphous Solid Dispersion for Enhanced Physicochemical Properties and Therapeutic Efficacy, Polymers (Basel) 16 (2024) 286. <https://doi.org/10.3390/polym16020286>.
- [217] S.P.N. Bukke, C. Venkatesh, S. Bandenahalli Rajanna, T.S. Saraswathi, P.K. Kusuma, N. Goruntla, N. Balasuramanyam, S. Munishamireddy, Solid lipid nanocarriers for drug delivery: design innovations and characterization strategies—a comprehensive review, Discover Applied Sciences 6 (2024) 279.
<https://doi.org/10.1007/s42452-024-05897-z>.
- [218] D.J. Berry, J.W. Steed, Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design, Adv Drug Deliv Rev 117 (2017) 3–24. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.003>.
- [219] J.V. Chaves Júnior, J.A.B. Santos, T.B. Lins, R.S. Araújo Batista, S.A. Lima Neto, A. Santana Oliveira, F.H.A. Nogueira, A.P.B. Gomes, D.P. Sousa, F.S. Souza, C.F.S. Aragão, A New Ferulic Acid–Nicotinamide Cocrystal With Improved Solubility and Dissolution Performance, J Pharm Sci 109 (2020) 1330–1337.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.12.002>.
- [220] X. Chen, D. Li, H. Zhang, Y. Duan, Y. Huang, Sinomenine-phenolic acid coamorphous drug systems: Solubilization, sustained release, and improved physical stability, Int J Pharm 598 (2021) 120389.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120389>.
- [221] D. Silva, M.V.C. Lopes, Ž. Petrovski, M.M. Santos, J.P. Santos, S.F. Yamada-Ogatta, M.L.F. Bispo, M.V.N. Souza, A.R.C. Duarte, M.C.S. Lourenço, R.S.B. Gonçalves, L.C. Branco, Novel Organic Salts Based on Mefloquine: Synthesis, Solubility, Permeability, and In Vitro Activity against Mycobacterium tuberculosis, Molecules 27 (2022) 5167.
<https://doi.org/10.3390/molecules27165167>.
- [222] C. Capeletti da Silva, R.R. Coelho, M. Lima Cirqueira, A.C. Campos de Melo, I.M. Landre Rosa, J. Ellena, F.T. Martins, Salts of the anti-HIV drug lamivudine with phthalic and salicylic acids, CrystEngComm 14 (2012) 4562.
<https://doi.org/10.1039/c2ce25386k>.
- [223] M. Du, Z.-H. Zhang, X.-J. Zhao, Cocrystallization of Bent Dipyrindyl Type Compounds with Aromatic Dicarboxylic Acids: Effect of the Geometries of Building Blocks on Hydrogen-Bonding Supramolecular Patterns, Cryst Growth Des 5 (2005) 1199–1208. <https://doi.org/10.1021/cg049595q>.

- [224] Bruker AXS Inc., SAINT Data Reduction Software (Version 8.36), (2019).
- [225] G.M. Sheldrick, A short history of *SHELX*, *Acta Crystallogr A* 64 (2008) 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [226] O. V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program, *J Appl Crystallogr* 42 (2009) 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- [227] G.M. Sheldrick, *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr A Found Adv* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- [228] S.L. Tan, M.M. Jotani, E.R.T. Tiekink, Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing, *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 75 (2019) 308–318. <https://doi.org/10.1107/S2056989019001129>.
- [229] S.J. Clark, M.D. Segall, C.J. Pickard, P.J. Hasnip, M.I.J. Probert, K. Refson, M.C. Payne, First principles methods using CASTEP, *Z Kristallogr Cryst Mater* 220 (2005) 567–570. <https://doi.org/10.1524/zkri.220.5.567.65075>.
- [230] D.R. Hamann, M. Schlüter, C. Chiang, Norm-Conserving Pseudopotentials, *Phys Rev Lett* 43 (1979) 1494–1497. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.43.1494>.
- [231] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *Phys Rev Lett* 77 (1996) 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>.
- [232] H.J. Monkhorst, J.D. Pack, Special points for Brillouin-zone integrations, *Phys Rev B* 13 (1976) 5188–5192. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.13.5188>.
- [233] B.G. Pfrommer, M. Côté, S.G. Louie, M.L. Cohen, Relaxation of Crystals with the Quasi-Newton Method, *J Comput Phys* 131 (1997) 233–240. <https://doi.org/10.1006/jcph.1996.5612>.
- [234] J. Siepmann, F. Siepmann, Sink conditions do not guarantee the absence of saturation effects, *Int J Pharm* 577 (2020) 119009. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.119009>.
- [235] F. Gritti, G. Guiochon, Characteristics of the adsorption mechanism of acido-basic compounds with two p in reversed-phase liquid chromatography, *J Chromatogr A* 1216 (2009) 6917–6930. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.07.064>.
- [236] A. Hameed, Z. Shafiq, M. Yaqub, M. Hussain, H.B. Ahmad, M.N. Tahir, M.M. Naseer, Robustness of a thioamide $\{\cdots\text{H}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})\}_2$ synthon: synthesis and the effect of substituents on the formation of layered to cage-like supramolecular networks in coumarin–thiosemicarbazone hybrids, *New Journal of Chemistry* 39 (2015) 6052–6061. <https://doi.org/10.1039/C5NJ00734H>.
- [237] A. Saeed, M. Bolte, M.F. Erben, H. Pérez, Intermolecular interactions in crystalline 1-(adamantane-1-carbonyl)-3-substituted thioureas with Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 17 (2015) 7551–7563. <https://doi.org/10.1039/C5CE01373A>.
- [238] S.Y. Ho, R.P.A. Bettens, D. Dakternieks, A. Duthie, E.R.T. Tiekink, Prevalence of the thioamide $\{\cdots\text{H}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})\}_2$ synthon—solid-state (X-ray crystallography),

- solution (NMR) and gas-phase (theoretical) structures of O-methyl-N-aryl-thiocarbamides, *CrystEngComm* 7 (2005) 682. <https://doi.org/10.1039/b514254g>.
- [239] J.G. Oliveira Neto, R. Lang, J.A.O. Rodrigues, C.E.O. Gutiérrez, M.A.R. Murillo, F.F. Sousa, J.G.S. Filho, A.O. Santos, Kröhnkite-type $\text{K}_2\text{Mn}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2$ double salt: synthesis, structure, and properties, *J Mater Sci* 57 (2022) 8195–8210. <https://doi.org/10.1007/s10853-022-07188-7>.
- [240] A. Saeed, S. Ashraf, U. Flörke, Z.Y. Delgado Espinoza, M.F. Erben, H. Pérez, Supramolecular self-assembly of a coumarine-based acylthiourea synthon directed by π -stacking interactions: Crystal structure and Hirshfeld surface analysis, *J Mol Struct* 1111 (2016) 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.01.074>.
- [241] I.F.S. Reis, J.R. Viana, J.G. de Oliveira Neto, S.R. Stoyanov, J.W. de M. Carneiro, M.R. Lage, A.O. dos Santos, Synthesis, characterization, and thermal and computational investigations of the l-histidine bis(fluoride) crystal, *J Mol Model* 28 (2022) 222. <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05168-x>.
- [242] J. V. Marques, J.G. de Oliveira Neto, O.C. da Silva Neto, A.O. Santos, R. Lang, Prospects on Mixed Tutton Salt $(\text{K}_{0.86}\text{Na}_{0.14})_2\text{Ni}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ as a Thermochemical Heat Storage Material, *Processes* 13 (2024) 1. <https://doi.org/10.3390/pr13010001>.
- [243] S.A. Steiger, C. Li, A.G. Oliver, N.R. Natale, Synthesis, crystal structures, and Hirshfeld analysis of three hexahydroquinoline derivatives, *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 78 (2022) 1089–1096. <https://doi.org/10.1107/S2056989022009495>.
- [244] P.D. Cunningham, L.M. Hayden, Carrier Dynamics Resulting from Above and Below Gap Excitation of P3HT and P3HT/PCBM Investigated by Optical-Pump Terahertz-Probe Spectroscopy, *The Journal of Physical Chemistry C* 112 (2008) 7928–7935. <https://doi.org/10.1021/jp711827g>.
- [245] D.L. Rousseau, R.P. Bauman, S.P.S. Porto, Normal mode determination in crystals, *Journal of Raman Spectroscopy* 10 (1981) 253–290. <https://doi.org/10.1002/jrs.1250100152>.
- [246] E. Tourwé, K. Baert, A. Hubin, Surface-enhanced Raman scattering (SERS) of phthalic acid and 4-methyl phthalic acid on silver colloids as a function of pH, *Vib Spectrosc* 40 (2006) 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2005.06.005>.
- [247] A. Saeed, A. Khurshid, J.P. Jasinski, C.G. Pozzi, A.C. Fantoni, M.F. Erben, Competing intramolecular NHOC hydrogen bonds and extended intermolecular network in 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl) thiourea analyzed by experimental and theoretical methods, *Chem Phys* 431–432 (2014) 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2014.01.009>.
- [248] A. Saeed, A. Khurshid, M. Bolte, A.C. Fantoni, M.F. Erben, Intra- and intermolecular hydrogen bonding and conformation in 1-acyl thioureas: An experimental and theoretical approach on 1-(2-chlorobenzoyl)thiourea, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 143 (2015) 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.02.042>.
- [249] C.N.R. Rao, R. Venkataraghavan, The C=S stretching frequency and the “-N-C=S bands” in the infrared, *Spectrochimica Acta* 18 (1962) 541–547. [https://doi.org/10.1016/S0371-1951\(62\)80164-7](https://doi.org/10.1016/S0371-1951(62)80164-7).

APÊNDICE A

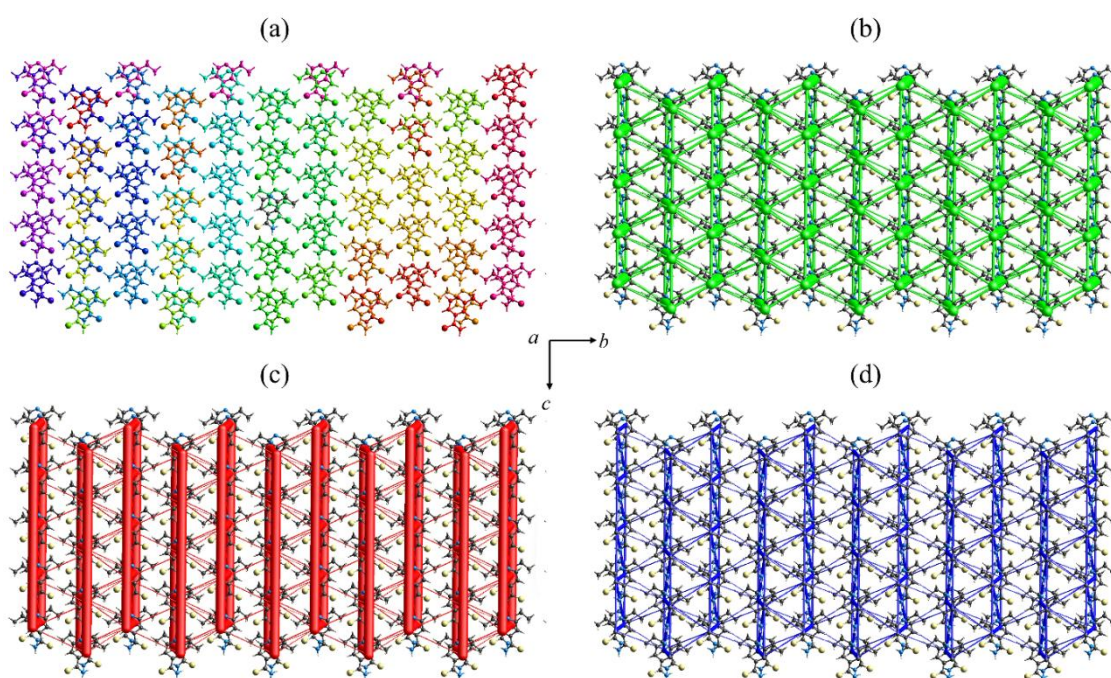


Figura A 1: Estrutura de energia para as moléculas de ETH mapeada em função de: (a) energia de Coulomb, (b) energia de dispersão, (c) energia eletrostática e (d) energia total.

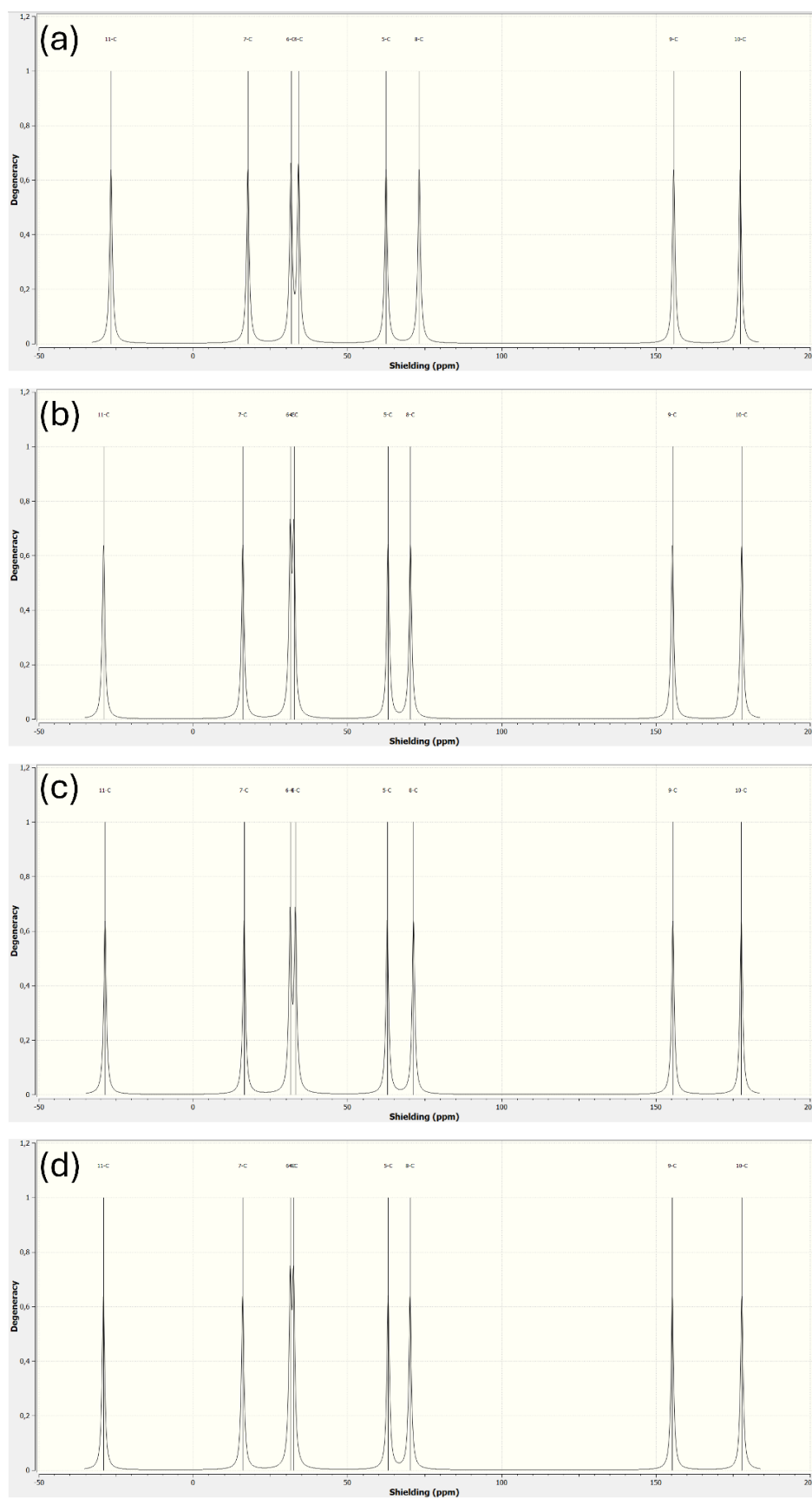


Figura A 2: Espectros de RMN de ^{13}C calculados para a ETH utilizando o método $\omega\text{B97XD/6-311++G(d,p)}$ nas condições de (a) vácuo, (b) metanol, (c) clorofórmio e (d) água (subtraído o valor de TMS).

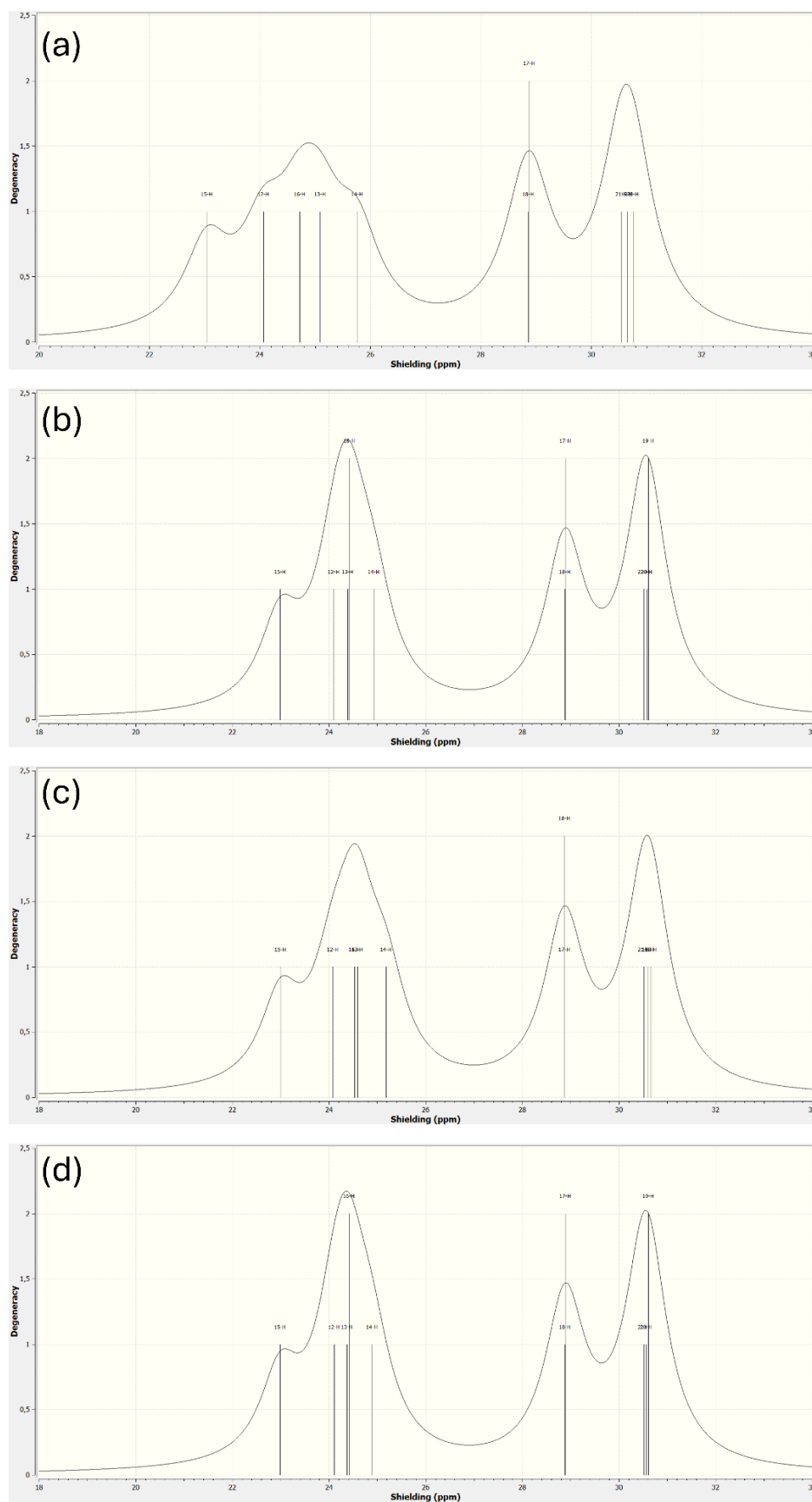


Figura A 3: Espectros de RMN de ^1H calculados para a ETH utilizando o método $\omega\text{B97XD/6-311++G(d,p)}$ nas condições de (a) vácuo, (b) metanol, (c) clorofórmio e (d) água (subtraído o valor de TMS).

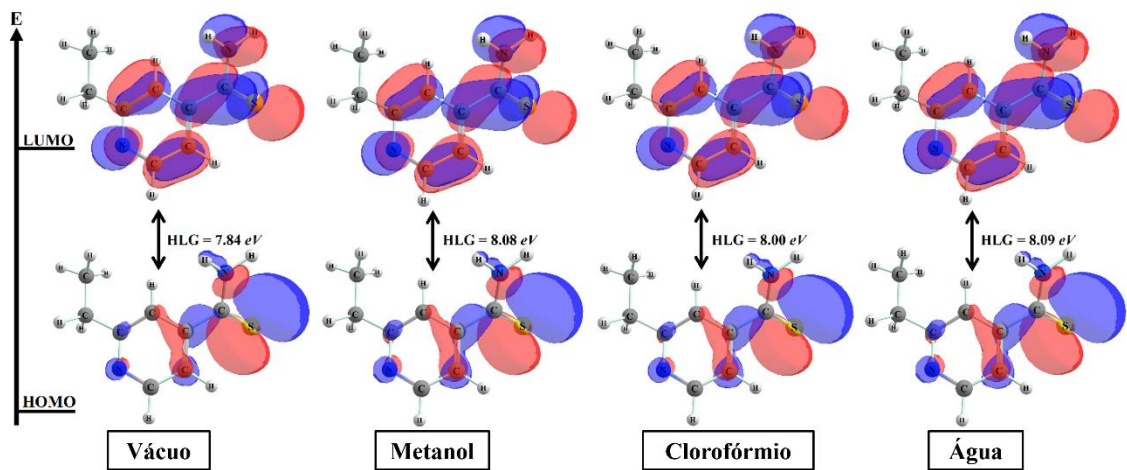


Figura A 4: Superfícies de HOMO e LUMO e diagramas da diferença HOMO–LUMO (HLG) para a ETH calculados a partir do funcional DFT ω B97XD/6-311++G(d,p) em vácuo, metanol, clorofórmio e água. Os gráficos foram gerados utilizando o software Chemcraft (versão 1.8).

Tabela A 1: Energias de interação calculadas para as moléculas de ETH em kJ/mol, utilizando a densidade eletrônica B3LYP/6–311G(d,p)

	N	Operação de simetria	R	E_{ele}	E_{pol}	E_{dis}	E_{rep}
	2	x, y, z	33,86	-	-	-	-
	1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	25,09	-0,1	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	21,55	0,1	-	-	-
	2	x, -y+1/2, z+1/2	25,82	0,1	-	-	-
	1	x, -y+1/2, z+1/2	30,89	-	-	-	-
	2	x, y, z	16,93	-0,2	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	31,32	0,1	-	-	-
	2	x, y, z	21,79	0,0	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	33,92	-	-	-	-
	2	x, y, z	30,96	-0,1	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	17,18	0,4	-	-	-
	1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	22,87	-0,2	-	-	-
	2	x, -y+1/2, z+1/2	23,26	0,2	-	-	-0,1
	2	x, y, z	14,96	-0,4	-	-	-0,1
	1	x+1/2, -y, z	30,61	0,1	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	15,85	0,6	-	-0,1	-
	1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	23,28	-0,1	-	-	-
	2	x, y, z	16,93	-0,2	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	31,92	0,1	-	-	-
	2	x, y, z	30,96	-0,1	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	18,24	0,2	-	-	-
	1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	26,19	-0,1	-	-	-
	2	x, y, z	21,79	-	-	-	-
	1	x+1/2, -y, -z	35,01	-	-	-	-
	2	x, y, z	33,86	-	-	-	-
	1	x+1/2, -y, z	23,24	-	-	-	-
	1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	13,48	-0,2	-	-0,1	-

1	$x+1/2, -y, z$	15,05	-0,6	-	-0,1	-
2	$x, -y+1/2, z+1/2$	14,30	-	-	-0,1	-
0	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	20,35	-	-	-	-
1	$x, -y+1/2, z+1/2$	21,35	-0,1	-	-	-
2	x, y, z	7,92	-52,2	-13,1	-15,5	68,2
2	x, y, z	15,85	0,2	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	7,55	-8,8	-2,1	-10,6	7,1
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	8,66	-2,7	-0,3	-2,0	0,1
2	$x, -y+1/2, z+1/2$	8,89	0,7	-1,3	-13,4	9,9
1	$x+1/2, -y, z$	3,61	-43,8	-7,3	-57,3	86,7
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	9,69	-4,8	-0,8	-5,3	6,5
1	$x+1/2, -y, z$	9,73	-1,4	-0,3	-1,5	0,2
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	15,44	0,3	-	-	-0,1
1	$x+1/2, -y, z$	17,37	-0,2	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	13,48	0,2	-	-0,2	-
1	$x+1/2, -y, z$	20,88	0,1	-	-	-
2	$x+1/2, -y+1/2, z+1/2$	13,80	0,1	-	-0,1	-
0	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	20,35	0,2	-	-	-
1	$x+1/2, -y+1/2, z+1/2$	21,01	-	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	16,33	0,3	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	8,66	-1,4	-0,4	-5,7	2,8
2	$x, -y+1/2, z+1/2$	8,05	-5,0	-1,2	-8,3	15,0
1	$x+1/2, -y, z$	14,93	0,7	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	9,69	0,3	-0,1	-0,8	-
1	$x+1/2, -y, z$	17,45	0,2	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	15,44	-	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	22,62	0,1	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	25,09	-0,1	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	33,07	-	-	-	-
2	$x+1/2, -y+1/2, z+1/2$	24,98	-	-	-	-
0	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	29,36	0,1	-	-	-
1	$x, -y+1/2, z+1/2$	29,58	-	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	30,40	-	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	22,87	0,1	-	-	-
2	$x, -y+1/2, z+1/2$	22,33	-0,1	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	29,67	0,2	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	23,28	0,1	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	31,02	0,1	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	26,19	-	-	-	-
1	$x+1/2, -y, z$	34,19	-	-	-	-
1	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	39,06	-	-	-	-
0	$x+1/2, -y, z$	46,89	-	-	-	-
2	$x, -y+1/2, z+1/2$	38,80	-	-	-	-
0	$x+1/2, y+1/2, z+1/2$	41,92	-	-	-	-
1	$x, -y+1/2, z+1/2$	41,91	-	-	-	-
0	x, y, z	45,59	-	-	-	-
0	x, y, z	47,61	-	-	-	-
0	$x+1/2, -y, z$	45,05	-	-	-	-

1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	37,66	-	-	-	-
2	x+1/2, -y, z	37,15	-	-	-	-
0	x, y, z	44,89	-	-	-	-
0	x+1/2, -y, z	44,56	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	37,91	-	-	-	-
0	x, y, z	45,59	-	-	-	-
0	x+1/2, -y, z	45,47	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	39,77	-	-	-	-
0	x, y, z	47,61	-	-	-	-
0	x+1/2, -y, z	47,69	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	43,03	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	30,92	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	22,54	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	22,54	0,1	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	30,92	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	39,05	-	-	-	-
2	x, -y+1/2, z+1/2	38,09	-	-	-	-
2	x, -y+1/2, z+1/2	39,70	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	37,66	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	37,91	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	39,77	-	-	-	-
1	x, -y+1/2, z+1/2	42,75	-	-	-	-
1	x+1/2, y+1/2, z+1/2	43,03	-	-	-	-

Nota: N – número de moléculas; R – distância média entre as moléculas; E_{ele} – energia eletrônica; E_{pol} – energia de polarização; E_{dis} – energia de dispersão; E_{rep} – energia de repulsão.

Tabela A 2: Parâmetros termodinâmicos calculados para a ETH em diferentes meios de solvatação utilizando o método ω B97XD/6-311++G(d,p)

Parâmetros	Energia [kcal/mol]		
	<i>Água</i>	<i>Metanol</i>	<i>Clorofórmio</i>
ΔG_{solv}	-8,96	-8,67	-6,08
ΔH	-818,38	-818,38	-818,37
ΔE_{ZPVE}	-818,39	-818,39	-818,38

Nota: Energias com diferenças < 0,5 kcal/mol são consideradas indistinguíveis dentro das margens de erro do DFT (ver subseção 4.2.2.5 Modelagem Molecular baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)).

Tabela A 3: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados utilizando o método $\omega\text{B97XD/6-311++G(d,p)}$, tendo como referência o composto TMS, em ppm

Átomos	$\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$			
	<i>Vácuo</i>	<i>Metanol</i>	<i>Clorofórmio</i>	<i>Água</i>
C4	155,23	157,30	156,62	157,42
C5	126,85	126,77	126,84	126,75
C6	157,70	158,49	158,32	158,50
C7	171,65	173,85	173,24	173,92
C8	116,10	119,50	118,35	119,65
C9	33,57	34,58	34,23	34,62
C10	12,03	12,09	12,05	12,09
C11	216,02	218,99	218,34	219,07

$$\delta_{\text{Calc}} = \sigma_{\text{TMS}} - \sigma$$

Tabela A 4: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados utilizando o método $\omega\text{B97XD/6-311++G(d,p)}$, tendo como referência o composto TMS, em ppm

Átomos	$\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$			
	<i>Vácuo</i>	<i>Metanol</i>	<i>Clorofórmio</i>	<i>Água</i>
H12	7,90	7,85	7,88	7,84
H13	6,87	7,54	7,36	7,56
H14	6,20	7,02	6,77	7,05
H15	8,92	8,96	8,96	8,96
H16	7,25	7,54	7,42	7,56
H17	3,10	3,06	3,08	3,06
H18	3,10	3,06	3,08	3,06
H19	1,32	1,36	1,35	1,36
H20	1,21	1,36	1,30	1,36
H21	1,42	1,43	1,44	1,43

$$\delta_{\text{Calc}} = \sigma_{\text{TMS}} - \sigma$$

APÊNDICE B

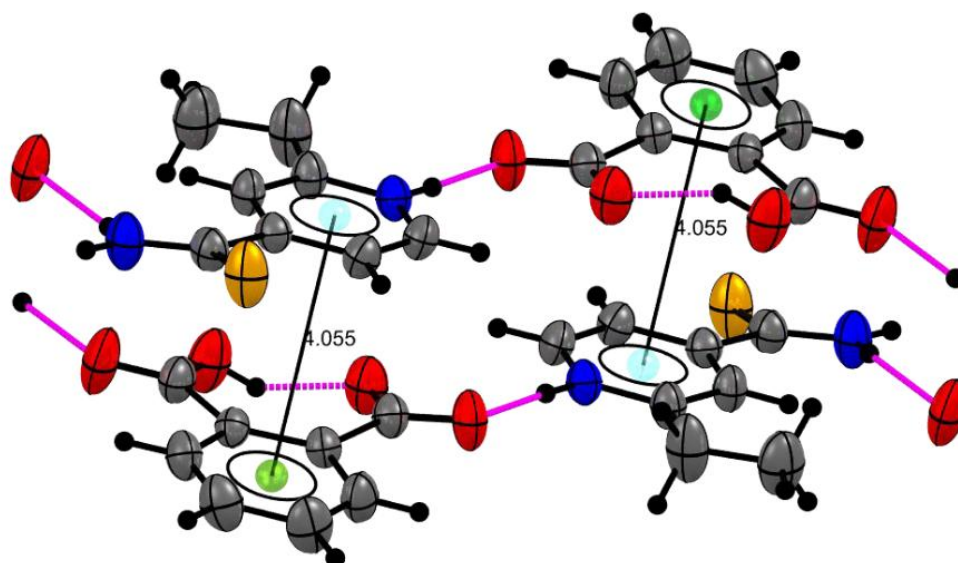


Figura B 1: Visão das interações de empilhamento π - π apresentando o contato Cg1 (ETH – ponto azul-claro)···Cg2 (PHT – ponto verde) com simetria $-x, 1-y, 1-z$. Padrão de cores (esferas): cinza: carbono, azul: nitrogênio, amarelo: enxofre, preto: hidrogênio e vermelho: oxigênio. Linha rosa: ligação de hidrogênio.

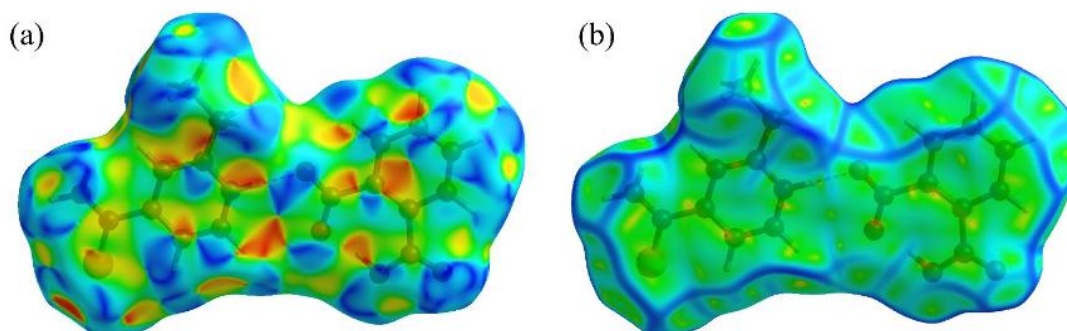


Figura B 2: Mapas de superfície de Hirshfeld do sal ETH–PHT mapeados de acordo com: (a) índice de forma (*shape index*) e (b) curvatura (*curvedness*).

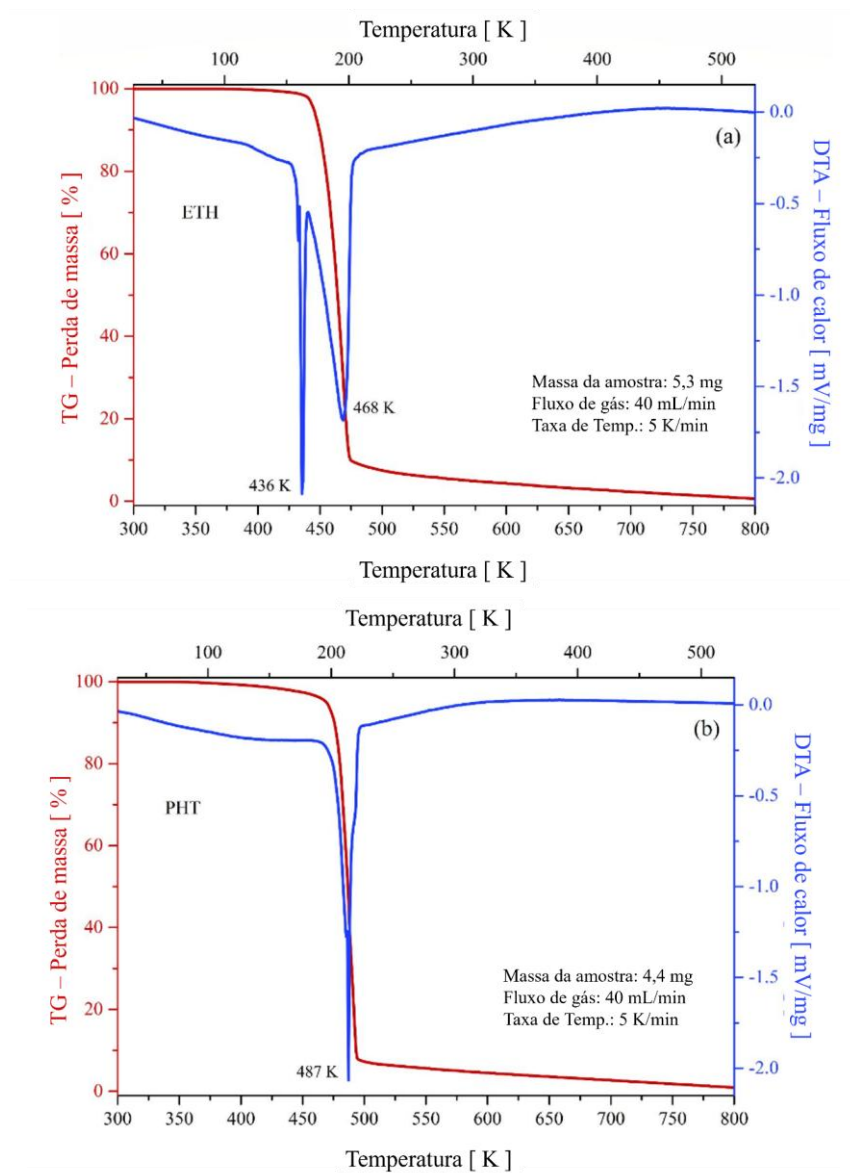


Figura B 3: Curvas TG-DTA para os compostos (a) ETH e (b) PHT em forma de pó.

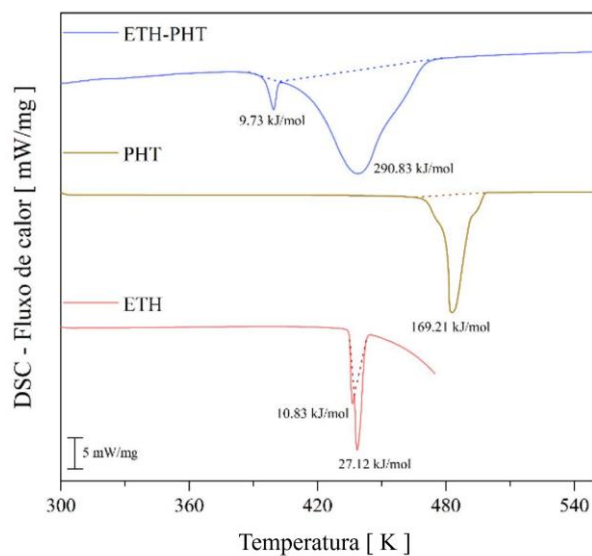


Figura B 4: Curvas DSC para os compostos ETH, PHT e ETH-PHT em forma de pó.

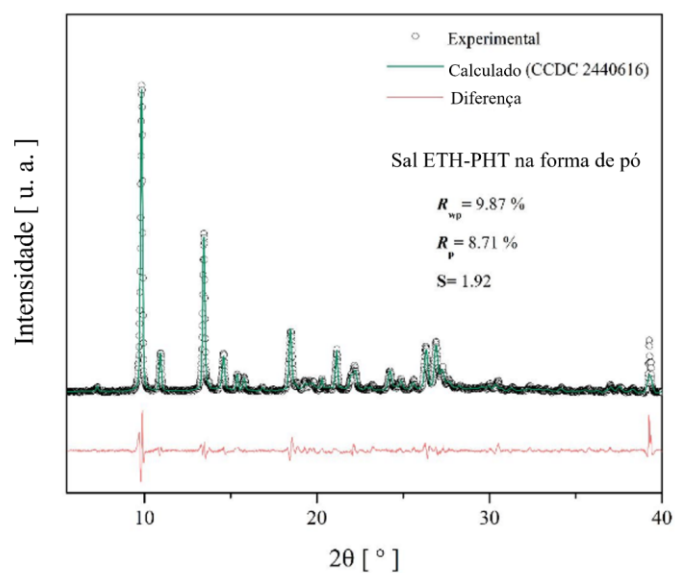


Figura B 5: Refinamento de Rietveld do difratograma de raios X em pó (PXRD) do sal ETH-PHT realizado antes das análises térmicas, FT-IR, espectroscopia Raman e experimentos de dissolução.

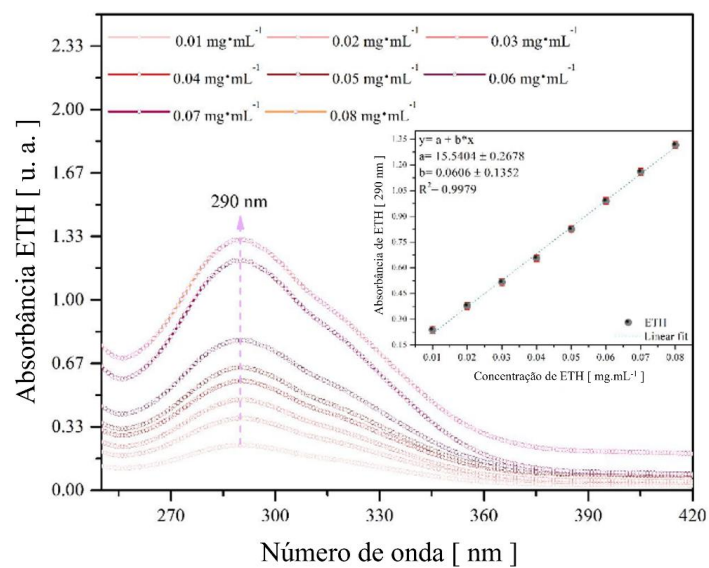


Figura B 6: Espectros de absorvância medidos em diferentes concentrações de ETH em solução tampão fosfato (pH 6,80 a 37 ± 1 °C). *Insert:* curva de calibração obtida para o fármaco ETH em 290 nm.