

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

FRANCISCO TAUVÂNIO VIEIRA JÚNIOR

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO CO-AMORFO DE
CLORPROPAMIDA COM A TROMETAMINA**

**IMPERATRIZ – MA
2017**

FRANCISCO TAUVÂNIO VIEIRA JÚNIOR

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO CO-AMORFO DE
CLORPROPAMIDA COM A TROMETAMINA**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Silva Ribeiro

Co-Orientador: Prof. Dr. Adenilson Oliveira dos Santos

**IMPERATRIZ – MA
2017**

FRANCISCO TAUVÂNIO VIEIRA JÚNIOR

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO CO-AMORFO DE
CLORPROPAMIDA COM A TROMETAMINA**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Aprovado em: ____ / ____ / 2017.

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dr. José Fábio França Orlanda
Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão-UEMASUL

*“Aos meus pais Tauvânio e Ítala pelo constante incentivo aos estudos;
às minhas irmãs pelo apoio e confiança em minha capacidade;
e, a todos os amigos e familiares que desejam meu sucesso. ”*

“Algo só é impossível até que alguém duvide e resolva provar o contrário.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pela força e coragem renovada a cada dia desta caminhada, a qual me manteve sempre firme e focado em meus objetivos.

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela confiança no meu trabalho, pela oportunidade de participar desta pesquisa ao qual me identifiquei e pela orientação concedida.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, pelas aulas, momentos de descontração e por se mostrarem disponíveis em ajudar.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma por sua contribuição para a execução e desenvolvimento deste trabalho. Em especial à *Francisca Célia da Silva* e *Marcus Lima*.

Aos meus colegas de turma Marcelo Victor, Jardel Bruno, Luana Alves, Valéria Matos, Diego Abreu e Ronilson Lima pelo companheirismo e amizade; aos meus demais colegas: Adriano Bezerra, Nayane Queiroz, Millena Lima, Jheimison Ferreira, Rilleands Soares.

À minha família, pela força e pelo apoio dado todos os dias desta jornada. Ao Prof. MSc. Laécio Nobre de Macêdo e à Prof. Dra. Ana Angélica Mathias Macêdo, por suas amizades e por me oferecerem a oportunidade de fazer esse mestrado.

A Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto – Portugal, na pessoa do professor Jorge Sarraguça, pelas análises de infravermelho e pelo auxílio na construção deste trabalho.

A FAPEMA, pela concessão da bolsa durante o mestrado.

RESUMO

A Clorpropamida (CLP) é um antidiabético oral utilizado para o controle da glicemia em pacientes portadores do *Diabetes Mellitus* Tipo II (DMII). A CLP possui baixa solubilidade aquosa, o que contribui para a redução da sua eficácia terapêutica. A síntese de co-amorfos de fármacos constitui uma forma para aumentar a solubilidade aquosa e consequentemente a sua biodisponibilidade. Assim, este trabalho objetivou sintetizar e caracterizar um novo co-amorfo de CLP, utilizando como coformador a trometamina (TRIS). A síntese deste co-amorfo CLP-TRIS (1:1) foi realizada pelo método da suspensão. Em seguida, o material sintetizado foi caracterizado por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), Espectroscopia Raman, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR) e Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR). Além disso, foi realizado o teste de solubilidade aquosa da CLP e de seu co-amorfo para a comparação dos resultados obtidos. A análise de DRXP da amostra sintetizada neste estudo evidenciou a formação de uma fase amorfa, apresentando um padrão de difração distinto daqueles apresentados pelos compostos cristalinos de partida (CLP e TRIS), além de evidenciar uma boa estabilidade física deste material. Os espectros Raman do co-amorfo também exibiram diferenças espectrais ao serem comparados com aqueles obtidos a partir dos compostos formadores, tais como o desaparecimento de bandas e o *downshift* das bandas de (SO) da CLP e (NH₂) da TRIS evidenciando a participação desses grupos na interação entre a CLP e a TRIS. A partir das análises de FTIR da CLP, da TRIS e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) foi possível observar que o espectro do co-amorfo apresentou diferenças em relação aos espectros da CLP e da TRIS, tais como a ocorrência da banda de OH deslocada para uma região de menor número de onda e a redução de intensidade de algumas bandas associadas ao grupo NH, sendo estes, possíveis sítios de interação intermolecular entre a CLP e a TRIS. A partir da análise de NIR foi possível observar que o espectro do co-amorfo apresentou bandas mais largas quando comparadas com os espectros dos compostos formadores. Além disso observou-se o surgimento de uma banda de terceiro sobretom de NH, sendo este um possível sítio de interação intermolecular. A análise de DSC entre os compostos de partida e o co-amorfo mostrou que o último apresentou propriedades térmicas significativamente diferentes da CLP e da TRIS, pois este material exibiu eventos endotérmicos em temperaturas inferiores às temperaturas de fusão dos seus compostos de partida. Os ensaios de solubilidade aquosa do CLP-TRIS

(1:1) mostraram que este novo material se apresentou cerca de onze vezes mais solúvel que a CLP. Dessa forma, provavelmente, o novo material sintetizado neste estudo favorecerá o aumento da biodisponibilidade da CLP e elevar a sua eficácia terapêutica no tratamento do DMII.

Palavras-chave: Síntese e Caracterização, Co-amorfo, Clorpropamida, Trometamina.

ABSTRACT

Chlorpropamide (CLP) is an oral antidiabetic agent used to control blood glucose in patients with Type II Diabetes Mellitus (DMII). CLP has high membrane permeability and low aqueous solubility, which contributes to the reduction of its therapeutic efficacy. The synthesis of co-amorphous drugs is a way to increase aqueous solubility and hence its bioavailability. Thus, this work aimed to synthesize and characterize a new CLP co-amorphous, using tromethamine (TRIS) as coformer. The synthesis of this co-amorphous CLP-TRIS (1:1) was performed by the suspension method. In the following, the synthesized material was characterized by X-ray powder diffraction (XRPD), Raman Spectroscopy, Differential Scanning Calorimetry (DSC), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Near Infrared Spectroscopy (NIR). In addition, the aqueous solubility test of the CLP and its co-amorphous was performed to compare the obtained results. The XRPD analysis of the sample synthesized in this study showed the formation of an amorphous phase, presenting a diffraction pattern different from those presented by the crystalline starting compounds (CLP and TRIS) besides showing a good physical stability of this material. The Raman spectra of the co-amorphous also showed spectral differences when compared to those obtained from the starting compounds, such as band disappearance and the (SO) downshift of the CLP and (NH₂) of the TRIS bands evidencing the participation of these groups in the interaction between CLP and TRIS. From the FTIR analysis of CLP, TRIS and CLP-TRIS, it was possible to observe that the co-amorphous spectrum presented differences as compared to the CLP and TRIS spectra, such as the occurrence of OH band displaced to a region of lower wavenumber and the reduction of intensity of some bands associated with the NH group, these being possible sites of intermolecular interaction between CLP and TRIS. From the NIR analysis it was possible to observe that the co-amorphous spectrum presented broader bands when compared to the spectra of the forming compounds. In addition, it was observed the appearance of a band of third overtones NH, this being a possible site of intermolecular interaction. DSC analysis between the starting and co-amorphous compounds showed that the latter exhibited significantly different thermal properties of CLP and TRIS, as this material exhibited endothermic events at temperatures below the melting temperatures of its starting compounds. Aqueous solubility assays of CLP-TRIS (1: 1) showed that this new material was about eleven times more soluble than CLP. Thus, probably the new material synthesized in this study will favor the increase in the bioavailability of CLP and

increase its therapeutic efficacy in the treatment of DMII.

Keywords: Synthesis and Characterization, Co-amorphous, Chlorpropamide, Tromethamine.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTIFICOS

Trabalho apresentado: ESTUDO TERMOANALÍTICO DA INTERAÇÃO DA CLORPROPAMIDA COM ÁCIDO *p*-AMINOBENZÓICO.”

Autores: Francisco Tauvânio Vieira Júnior, Paulo Roberto Silva Ribeiro.

Evento: III Simpósio do NUPFARQ: A Atuação da Ciência na Promoção da Vida e No Estudo das Propriedades Óticas dos Materiais.

Realizado por: Universidade Federal do Maranhão – 04 a 06 de novembro de 2015.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo de difratograma de um material amorfo (azul) comparado a de um material cristalino (vermelho).	20
Figura 2 - Exemplos de sínteses supramoleculares.	23
Figura 3 – Estrutura química da clorpropamida.	25
Figura 4 – Difratogramas das formas polimórficas de CLP.	25
Figura 5 – Célula unitária da forma polimórfica III da CLP.	26
Figura 6 – Curvas DSC das formas polimórficas I, II, III e IV de CLP.	26
Figura 7 – Espectro Raman das formas polimórficas I, II, III e IV de CLP.	27
Figura 8 – Estrutura química da trometamina.	28
Figura 9 – Célula unitária da TRIS.	29
Figura 10 – Classificação dos fármacos conforme SCB.	30
Figura 11 – Difração de raios X por planos de átomos.	33
Figura 12 – Esquema do espalhamento: (a) Rayleigh; (b) Raman Stokes; e (c) Raman anti-Stokes, onde a linha tracejada representa um estado virtual. (d) Representação gráfica dos espalhamentos	36
Figura 13 – Principais tipos de vibração molecular.	37
Figura 14 – Exemplo de curva DSC.	41
Figura 15 – Difratômetro de Raios X, marca Rigaku, modelo Miniflex II.	45
Figura 16 – Espectrômetro triplo: Princeton Instruments, modelo Trivista 557.	46
Figura 17 – Espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier da marca PerkinElmer, modelo Frontier.	47
Figura 18 – Espectrômetro (NIR) da marca ABB, modelo FTLA2000.	47
Figura 19 – Analisador Calorimétrico marca Shimadzu Instruments, modelo DSC-60.	48
Figura 20 – Espectrofotômetro UV-VIS, marca Evolution, modelo 220 UV.	49
Figura 21 – Fotos dos materiais sintetizados em diferentes razões molares e dos compostos formadores recristalizados: (A) CLP-TRIS (1:3); (B) CLP-TRIS (1:2); (C) CLP-TRIS (1:1); (D) CLP-TRIS (2:1); (E) CLP-TRIS (3:1); (F) CLP; (G) TRIS.	50
Figura 22 – Difração de raios-X da CLP recristalizada pelo método da suspensão.	51
Figura 23 – Difração de raios-X da TRIS recristalizada pelo método da suspensão	52
Figura 24 – Difração de raios X da CLP e TRIS recristalizadas e dos materiais contendo CLP e TRIS nas proporções molares de 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 e 3:1.	54

Figura 25 – Difração de raios X do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) em diferentes dias após a síntese	56
Figura 26 – Espectros Raman da CLP, TRIS e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtidos na região espectral de 300 a 20 cm^{-1}	57
Figura 27 – Espectros Raman da CLP, TRIS, mistura física equimolar de CLP e TRIS e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtidos na região espectral de 1.600 a 900 cm^{-1}	58
Figura 28 – Espectros no infravermelho médio da CLP, TRIS, Mistura Física e CLP-TRIS (1:1).	60
Figura 29 – Espectros no infravermelho próximo da CLP, da TRIS, da Mistura Física e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1).	62
Figura 30 – Curvas DSC da CLP, da TRIS, da Mistura Equimolar CLP-TRIS _{MF} e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio com razão de aquecimento de 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$	64
Figura 30 – Curva de analítica obtida para a determinação de CLP em solução aquosa.	66
Figura 32 – Curvas dos perfis de solubilidade da CLP e da CLP obtidas a partir da solubilidade do co-amorfo CLP-TRIS (1:1)	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Co-amorfos reportados e seus métodos de síntese.	21
Tabela 2 - Sintões supramoleculares envolvidos na formação de co-amorfos.....	24
Tabela 3 – Limites das regiões espectrais do infravermelho.....	38
Tabela 4 – Solubilidades descritivas comumente encontradas em monografias oficiais.	43
Tabela 5 – Reagentes utilizados nesta pesquisa.	44
Tabela 6 – Razões molares do sistema Fármaco-Coformador CLP-TRIS.....	45
Tabela 7 – Identificação e tempo de coleta das alíquotas de CLP e CLP-TRIS (1:1)....	49
Tabela 8 – Parâmetros de rede da célula unitária da CLP recristalizada comparada com valores apresentados pelo banco de dados CSD ^a	52
Tabela 9 – Parâmetros de rede da célula unitária da TRIS recristalizada comparada com valores apresentados pelo banco de dados CSD ^b	53
Tabela 10 – Comparação dos padrões de DRX da CLP, CLP-TRIS (2:1) e CLP-TRIS (3:1).	55
Tabela 11 – Comparação dos padrões de DRX da TRIS, CLP-TRIS (1:2) e CLP-TRIS (1:3).	55
Tabela 12 – Concentrações, absorbâncias (232 nm) e coeficiente percentual de variação das soluções padrão de CLP utilizadas para a construção da curva analítica.....	66
Tabela 13 – Concentração de CLP e CLP-TRIS (1:1) em função do tempo.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

API	do inglês <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> : insumos farmacêuticos ativos ou, apenas, princípio ativo (fármacos)
PFA	Princípio Farmacologicamente Ativo
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
CLP	Clorpropamida
TRIS	Trometamina
CSD	do inglês <i>Cambridge Structural Database</i> : Banco de Dados Estruturais da Cambridge
DMII	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DRX	Difração de Raios X pelo Método do Pó
IR	Infravermelho
FTIR	do inglês <i>Fourier Transform Infra red</i> ; Infravermelho com Transformada de Fourier
DSC	do inglês <i>Differential Scanning Calorimetry</i> : Calorimetria Exploratória Diferencial
FDA	do inglês <i>US Food and Drug Administration</i> : Agência Reguladora de Medicamentos Americana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivo geral	19
2.2	Objetivos específicos	19
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
3.1	Co-amorfos de Fármacos	19
3.2	Formas Sólidas de Fármacos	22
3.3	Coformador.....	22
3.4	Clorpropamida	24
3.5	Trometamina (TRIS).....	28
3.6	Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)	29
3.7	Técnicas de Síntese de Co-amorfos	30
3.8	Técnicas de Caracterização de Co-amorfos	32
3.8.1	Técnicas Espectroscópicas.....	32
3.8.1.1	Difração de Raios X	32
3.8.1.2	Espectroscopia Raman	35
3.8.1.3	Espectroscopia no Infravermelho (IV).....	38
3.9	Técnica de Análise Térmica - Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)..	40
3.10	Teste de Solubilidade Aquosa.....	42
4	MATERIAIS E MÉTODOS	43
4.1	Equipamentos.....	43
4.2	Reagentes e Solventes.....	44
4.1	Procedimentos experimentais	44
4.1.1	Síntese do co-amorfo de CLP utilizando a TRIS como coformador.....	44
4.2	Caracterização do co-amorfo de CLP-TRIS (1:1)	45
4.2.1	Caracterização por Difração de Raios X pelo método do Pó (DRXP).....	45
4.2.2	Caracterização por Espectroscopia Raman.....	46
4.2.3	Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR).....	46
4.2.4	Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR).....	47
4.2.5	Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	48
4.2.6	Teste de Solubilidade Aquosa	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50

5.1 Síntese do co-amorfo de CLP-TRIS (1:1).....	50
5.2 Difração de Raio X pelo Método do Pó (DRXP).....	51
5.3 Espectroscopia Raman	56
5.4 Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR).....	60
5.4 Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)	62
5.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	63
5.6 Verificação da Solubilidade Aquosa	66
6 CONCLUSÕES.....	69
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	70
REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

O processo de descoberta de fármacos pode ser subdividido em duas fases, a primeira envolve a seleção da melhor estrutura molecular, ou seja, a seleção do Princípio Farmacologicamente Ativo (PFA), enquanto a segunda consiste na seleção da melhor forma sólida. Geralmente, cerca de cinco a dez estruturas moleculares em média passam para a fase de formulação da melhor forma sólida (HUGHES *et al.*, 2011; KRATOCHVÍL, 2011).

Os principais desafios relacionados com a utilização direta de um PFA, enquanto fármaco, por excelência, associa-se diretamente com a baixa hidrossolubilidade, assim como sua biodisponibilidade e estabilidade, podendo, conseqüentemente, interferir na sua eficácia terapêutica (HUGHES *et al.*, 2011; SAVJANI; GAJJAR; SAVJANI, 2012). A fim de encontrar alternativas para melhorar estas propriedades físico-químicas dos fármacos, têm sido estudadas e desenvolvidas novas formas sólidas, tais como polimorfos, sais, solvatos, hidratos e, mais recentemente, cocristais e co-amorfos de fármacos, sendo este último caracterizado pela combinação de dois ou mais componentes que formam um sistema amorfo e homogêneo (KRATOCHVÍL, 2011; SAVJANI *et al.*, 2012; LÖBMANN *et al.*, 2014).

Dentre os fármacos que apresentam baixa solubilidade em água, destaca-se a clorpropamida (CLP) em função do seu amplo uso para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMII). Este fármaco atua de forma a estimular a secreção de insulina pelo pâncreas e ajuda o corpo a usá-la de forma mais eficiente e só deve ser ministrado em pacientes que ainda produzam insulina. A CLP é um fármaco classe II conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), onde medicamentos compreendidos nesta classe possuem baixa hidrossolubilidade e alta permeabilidade membranar (AMIDON *et al.*, 1995; CAETANO, 2006). A síntese de co-amorfos representa uma promissora alternativa para melhorar as propriedades físico-químicas da CLP, com vistas à melhoria da sua hidrossolubilidade. Até o momento, não foram relatados estudos envolvendo a síntese de co-amorfos de CLP.

Desta forma, torna-se necessária a realização de estudos contemplando a síntese e a caracterização de co-amorfos de CLP, visando colaborar para que os medicamentos sejam mais seguros e mais eficazes, evitando a exposição dos consumidores ao risco de falha na terapia medicamentosa.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo geral sintetizar e caracterizar um novo co-amorfo de clorpropamida (CLP), utilizando a trometamina (TRIS) como coformador.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar a interação da CLP com a TRIS, visando a síntese e a caracterização do co-amorfo deste fármaco.
- Caracterizar o co-amorfo sintetizado utilizando as técnicas de Difração de Raios X pelo método do Pó (DRXP); Espectroscopia Raman; Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR); Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR); Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).
- Obter o perfil de solubilidade do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) sintetizado neste estudo e compará-lo com aquele obtido para a CLP.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção apresenta os aspectos gerais sobre os co-amorfos de fármacos, incluindo o estado da arte sobre as formas sólidas de fármacos, o sistema de classificação biofarmacêutica e sobre as técnicas de síntese de co-amorfos, abrangendo conceitos e técnicas utilizadas para sua caracterização.

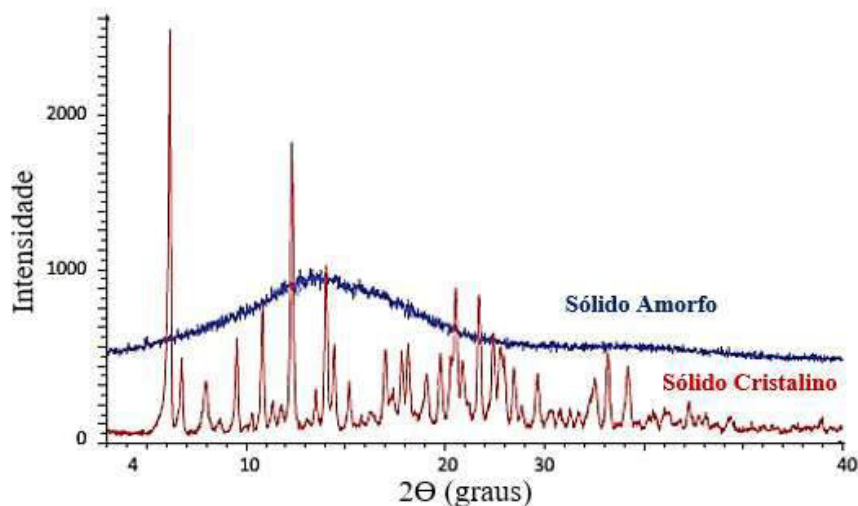
3.1 Co-amorfos de Fármacos

Sistemas de fármacos co-amorfos foram recentemente introduzidos como sistemas potenciais de liberação de fármacos pouco solúveis em água. Como consequência, fármacos em sua forma co-amórfica, apresentam melhor dissolução destes compostos devido a ocorrência de interações intermoleculares entre os compostos formadores (SHAN *et al.*, 2014).

Em comparação com a rede cristalina, o estado amorfo é caracterizado pela ausência de uma ordem molecular de longo alcance, entretanto, as moléculas podem ainda exibir ordem de curto alcance, como por exemplo a formação de dímeros através de ligações de hidrogênio (TAYLOR E ZOGRIFI, 1997; ALLESØ *et al.*, 2009; CHIENG *et al.*, 2009; LÖBMANN *et al.*, 2011, 2012).

A Figura 1 mostra os difratogramas de um material sólido cristalino (vermelho) sendo possível observar a presença de picos e um material sólido amorfo (azul), sendo caracterizado pela completa ausência de picos.

Figura 1 – Exemplo de difratograma de um material amorfo (azul) comparado a de um material cristalino (vermelho).



Fonte: Shah *et al.* (2014).

Formulações de fármacos co-amorfos são caracterizadas pela combinação de dois ou mais componentes que formam um sistema monofásico amorfo e homogêneo (LÖBMANN *et al.*, 2014), sendo o termo amorfo proposto recentemente, em 2009, por Chieng *et al.*, (2009). Foram propostos inicialmente dois tipos básicos de co-amorfos que se diferenciam pelos tipos de combinações.

O primeiro tipo, chamado de fármaco-fármaco, corresponde a combinação de dois fármacos farmacologicamente relevantes destinados às terapias multimedicamentosas, em que ambos os fármacos estabilizam-se mutuamente na forma amorfa. Desta forma, ambos os fármacos atuam como um componente ativo e um excipiente de estabilização ao mesmo tempo, resultando em um sistema amorfo estável, onde ambos os fármacos conseguem uma maior solubilidade e uma maior taxa de dissolução. A Glicazida com Metformina (PUTRA 2016), o Ritonavir com a Indometacina (DENGALÉ *et al.*, 2014) e a Cimetidina e Naproxeno (ALLESØ *et al.*, 2009) são exemplos deste tipo de co-amorfo.

No segundo tipo, chamado de misturas fármaco-excipientes, utilizam-se excipientes de baixo peso molecular para misturas com fármacos que, após a interação,

sejam estáveis e apresentem rápida dissolução (LAITINEN *et al.*, 2013). O Paracetamol com Antipirina, (MARTÍNEZ *et al.*, 2014), a Indometacina com Ácido Cítrico (ALI *et al.*, 2015) e a Furosemida com Triptofano (JENSEN *et al.*, 2015), são exemplos deste tipo de co-amorfo.

Desta forma, nos últimos anos, houve um rápido crescimento na síntese de sistemas co-amorfos de fármacos, consolidando-se assim como uma promissora alternativa na busca por melhoras nas solubilidades dos fármacos. A Tabela 1 apresenta alguns trabalhos sobre co-amorfos e seus métodos de síntese.

Tabela 1 – Co-amorfos reportados e seus métodos de síntese.

Co-amorfo	Método de Síntese	Referência
Indometacina-Naproxeno	Arrefecimento Rápido	Löbmann <i>et al.</i> , (2011)
Indometacina-Triptofano	Moagem Mecanoquímica	Jensen <i>et al.</i> , (2015)
Indometacina-Ranitidina Hidroclorídrica	Moagem Mecanoquímica	Chieng <i>et al.</i> , (2009)
Cimetidina-Naproxeno	Moagem Mecanoquímica	Allesø <i>et al.</i> , (2009)
β-Azelnidipina-Ácido Maleico	Moagem Assistida por Solvente	Han <i>et al.</i> , (2016)
Clozapina-Ácido carboxílico	Evaporação de Solvente	Ali <i>et al.</i> , (2015)
Furosemida-Triptofano	Moagem Mecanoquímica	Jensen <i>et al.</i> , (2015)
Ritonavir-Indometacina	Moagem Assistida por Solvente	Dengale <i>et al.</i> , (2014)
Atorvastatina Cálcica-Nicotinamida	Evaporação de Solvente	Shayanfar <i>et al.</i> , (2013)
Indometacina-Ácido Cítrico	Fusão	Lu e Zografi (1998)
Paracetamol-Ácido Cítrico	Fusão	Hoppu <i>et al.</i> , (2007)
Indometacina-Arginina	Secagem por pulverização	Jensen <i>et al.</i> , (2016)
Simvastatina-Lisina	Secagem por pulverização	Craye <i>et al.</i> , (2015)
Glibenclamida- Serina	Crioterapia	Laitinen <i>et al.</i> , (2014)
Cloridrato de Lurasidona-Sacarina	Evaporação de Solvente	Qian <i>et al.</i> , (2015)
Naproxeno-Prolina	Moagem Mecanoquímica	Jensen <i>et al.</i> , (2014)

3.2 Formas Sólidas de Fármacos

Cada forma sólida possui diferentes características estruturais e químicas, que podem influenciar negativamente o processamento, a estabilidade térmica, a absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do medicamento final. Assim, a escolha do tipo da forma sólida adequada é um dos fatores determinantes para o desenvolvimento de uma nova formulação farmacêutica (DATTA; GRANT, 2004; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Os fármacos têm em sua composição um PFA e um ou mais excipientes que consistem em substâncias farmacologicamente inertes que funcionam como suporte onde o PFA é disperso (MARTINS, 2013). A *Food and Drug Administration* (FDA) designou PFA como sendo “qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser usada na fabricação de um medicamento e que, quando utilizado na produção de um medicamento, torna-se um ingrediente ativo em relação ao medicamento (FOOD; ADMINISTRATION, 2013). Estas substâncias destinam-se a fornecer uma atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças ou para afetar a estrutura e função do corpo” (ALMARSSON; ZAWOROTKO, 2004).

Os PFAs são geralmente desenvolvidos, comercializados e administrados ao paciente em seu estado sólido, em sua grande maioria na forma de comprimidos e cápsulas, proporcionando um armazenamento conveniente, compacto e estável do medicamento. Desta forma, compreender e controlar a química de estado sólido dos fármacos torna-se extremamente importante (MORISSETTE *et al.*, 2004; AAKERÖY; FASULO; DESPER, 2007; MARTINS, 2013).

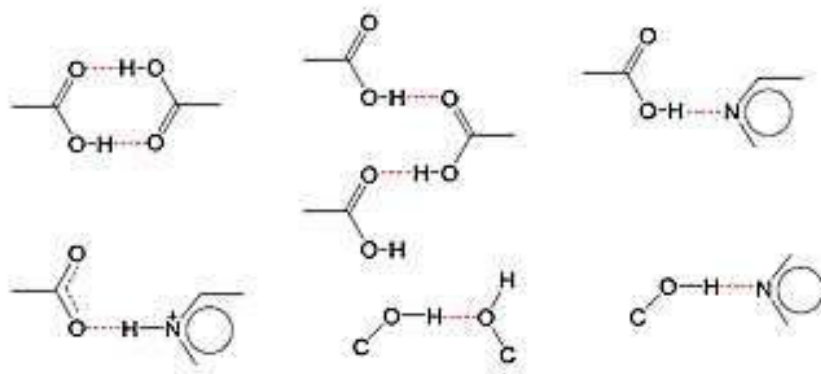
3.3 Coformador

O coformador deve ser uma substância biologicamente aceita e considerada segura para consumo humano, onde sua interação com o fármaco origine um novo composto, mas que mantenha o princípio ativo do fármaco (SHAN; ZAWOROTKO, 2008; THAKURIA *et al.*, 2013). Deste modo, o coformador deve ser um composto atóxico, sem efeitos secundários adversos e que, preferencialmente, esteja incluso na lista EAFUS da FDA. Esta lista compreende mais de 3.000 substâncias adequadas como aditivos alimentares e farmacêuticos (TRASK; JONES, 2005; FOOD, 2013).

A escolha do coformador adequado é realizada com base em determinados sítios da molécula, observando a presença de grupos funcionais específicos e objetivando o

estabelecimento de interações intermoleculares com o ingrediente farmacologicamente ativo. Conforme a área da química designada de Química Supramolecular, o resultado dessas interações intermoleculares são os sintões supramoleculares ou ligações não-covalentes entre grupos funcionais, que são as unidades estruturais básicas que constituem a supermolécula (DATTA; GRANT, 2004; QIAO *et al.*, 2011), dos quais se esperam melhores propriedades físico-químicas, como aumento na solubilidade aquosa, maior estabilidade e melhor biodisponibilidade do material (GOUD *et al.*, 2012). A Figura 2 mostra exemplos de sintões surpramoleculares.

Figura 2 - Exemplos de sintões supramoleculares.

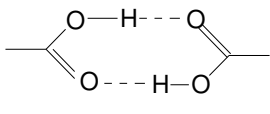
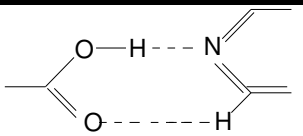
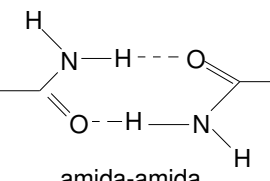
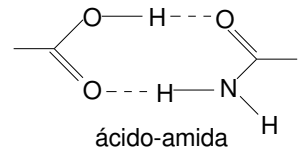
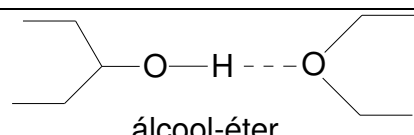


Fonte: Adaptado: Weyna *et al.*, (2009).

Alguns grupos funcionais são mais favoráveis à formação de sintões como por exemplo álcoois, ácidos carboxílicos, aminas e amidas, sendo estruturalmente ligados por ligações de hidrogênio. Tais interações são as mais estudadas na síntese de co-amorfos, pois consistem basicamente na ligação entre um elemento mais eletronegativo e um hidrogênio com carga parcialmente positiva (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

O banco de dados Cambridge Structural Data Base (CSD) é uma ferramenta que auxilia na investigação de coformadores, sendo útil na identificação das interações de hidrogênio mais estáveis na formação dos sintões supramoleculares. A Tabela 2 exemplifica alguns sintões supramoleculares envolvidos na formação de co-amorfos, a partir dos grupos funcionais mais favoráveis a interações, segundo o banco de dados de CSD.

Tabela 2 - Sintões supramoleculares envolvidos na formação de co-amorfos.

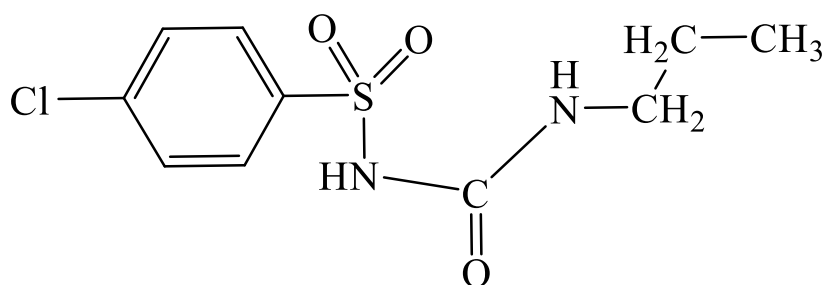
Classificação Química (Exemplo de coformadores)	Sintões supramoleculares típicos usados na engenharia de cristais
<i>I. Ácidos carboxílicos</i> (Ácido acético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico)	  ácido-ácido ácido-piridina
<i>II. Amidas</i> (Nicotinamida, ureia, sacarina)	  amida-amida ácido-amida
<i>III. Álcoois</i> (Manitol, sorbitol, Trometamina)	 álcool-éter

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

3.4 Clorpropamida

A clorpropamida (CLP) ou 4-Cloro-*N*-(propilaminocarbonil) benzenossulfonamida, de fórmula química $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ (Figura 3), é um fármaco usado no tratamento do diabetes tipo II. Nesse tipo de diabetes, o paciente não depende da insulina injetável para o controle glicêmico e não pode ser controlada somente pelo regime alimentício. A CLP atua, então, de forma a estimular a secreção de insulina pelo pâncreas por isso só deve ser ministrado em pacientes que ainda produzam insulina (CAETANO, 2006). A CLP pertence à classe de hipoglicemiantes orais chamado de sulfonilureias, que agem estimulando as células beta das ilhotas de Langerhans para secretar insulina. A CLP, além dos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos, apresenta atividade antidiurética (ZACARELLI, 1987), possui ponto de fusão entre 126 °C e 131 °C, é praticamente insolúvel em água, pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, sendo solúvel em acetona, cloreto de metileno, etanol, metanol e em soluções de hidróxidos alcalinos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

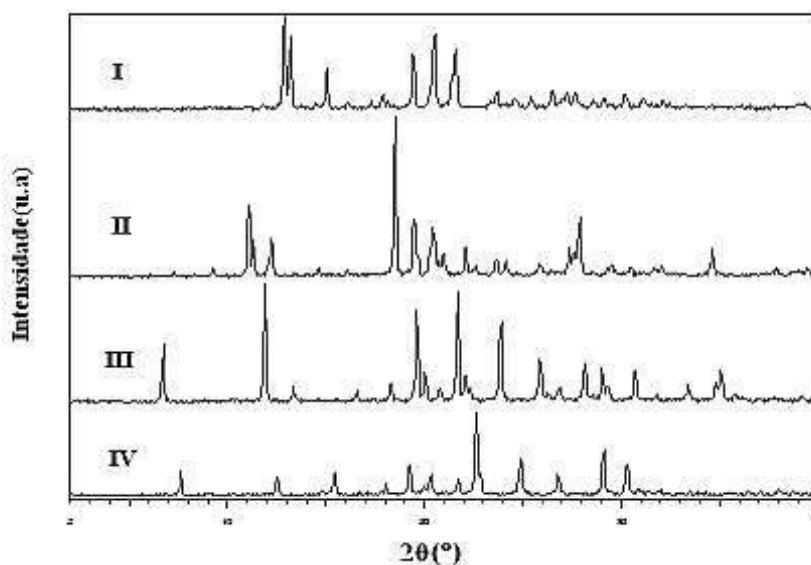
Figura 3 – Estrutura química da clorpropamida.



Fonte: Autor.

A CLP possui cinco formas polimórficas que foram identificadas por difração de raios X, termomicroscopia, infravermelho e DSC (BURGER, 1976), tendo a forma V padrão de difração similar à forma II. A Figura 4 mostra os padrões de difração de raios X obtidos em estudos realizados por Caetano *et al.*, (2016) nessas formas polimórficas de CLP.

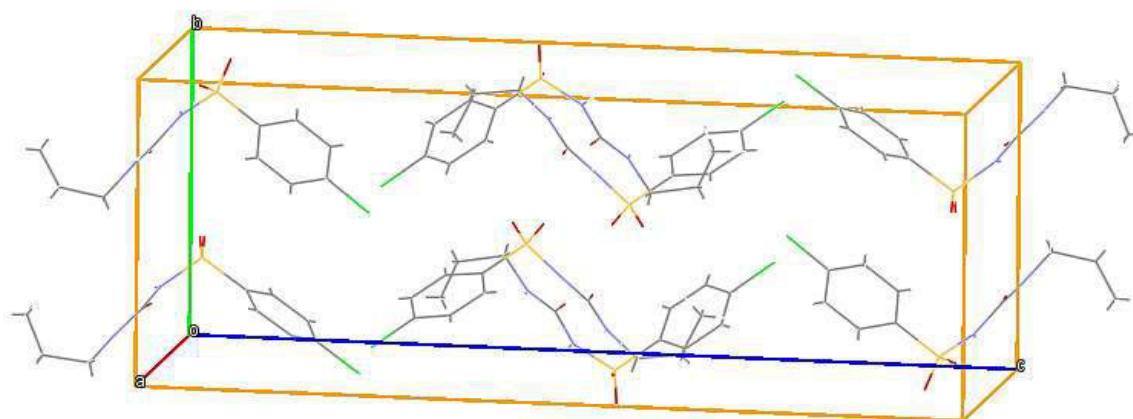
Figura 4 – Difrátogramas das formas polimórficas de CLP.



Fonte: Caetano (2006).

A estrutura cristalina da forma III da CLP, forma mais estável, é caracterizada por possuir uma célula unitária ortorrômbica ($P2_12_12_1$) com quatro moléculas por célula unitária, podendo ser observada na Figura 5.

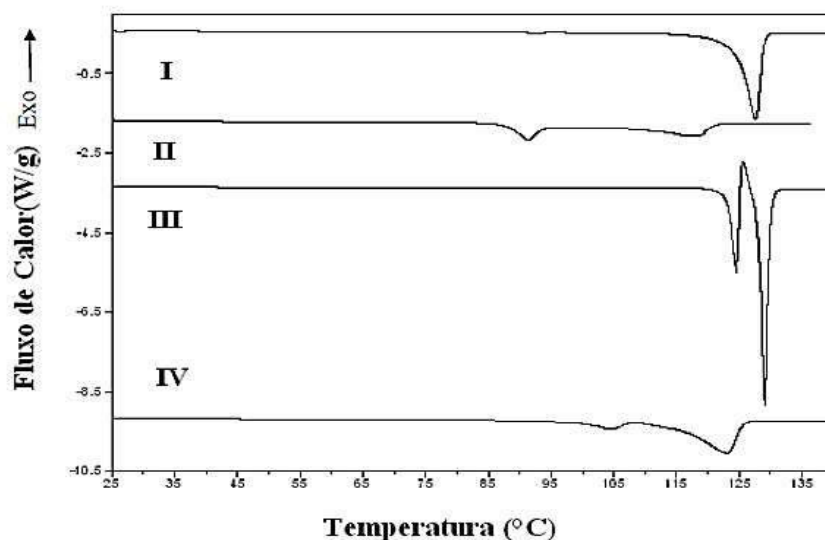
Figura 5 – Célula unitária da forma polimórfica III da CLP.



Fonte: Adaptado de Drebuschak; Chukanov; Boldyreva (2008).

A Figura 6 apresenta as curvas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) das formas polimórficas I, II, III e IV da CLP, onde todos os eventos térmicos dos polimorfos são de natureza endotérmica, o que é típico de eventos relacionados à transição de fase e fusão do material.

Figura 6 – Curvas DSC das formas polimórficas I, II, III e IV de CLP.



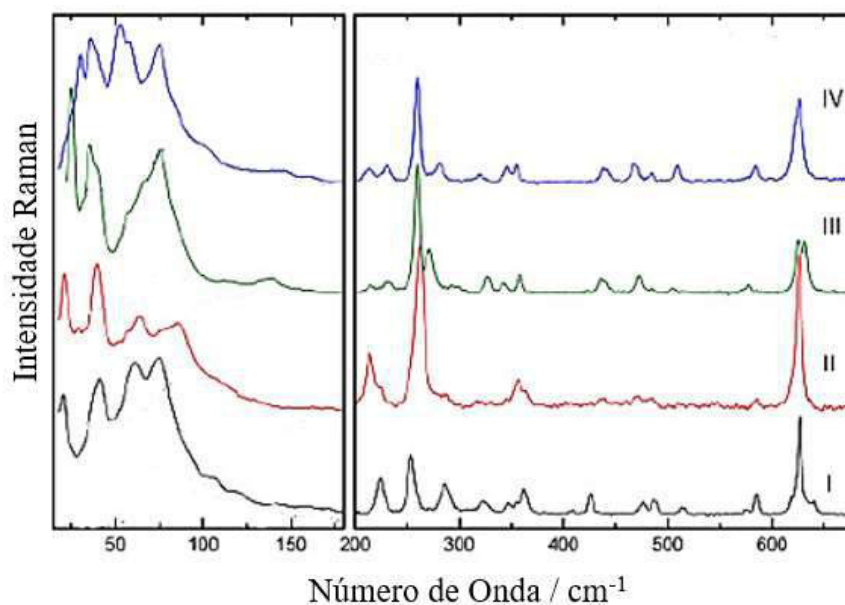
Fonte: Adaptado de Vemavarapu, Mollan, Needham (2002).

Dentre os polimorfos relatados, o polimorfo III é termodinamicamente mais estável à temperatura ambiente quando comparado com outras formas polimórficas de CLP. Além disso, esta forma exibe a mais baixa taxa de dissolução, podendo ser obtida

por recristalização a partir de uma mistura contendo etanol e água como solvente (UEDA; NAMBU, 1984).

As características vibracionais da CLP, assim como observado nas técnicas de difração de raios X e DSC, são diferentes entre seus polimorfos como pode ser observado nos espectros Raman referentes aos polimorfos I, II, III e IV da CLP apresentados na Figura 7.

Figura 7 – Espectro Raman das formas polimórficas I, II, III e IV de CLP.



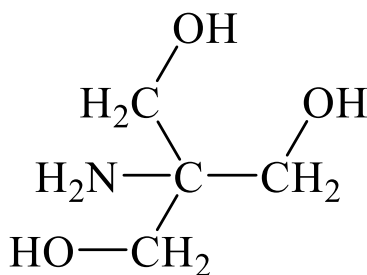
Fonte: Adaptado de Ayala *et al.*, (2012).

As bandas mais significativas entre 700 a 200 cm^{-1} são aquelas em 630 cm^{-1} e 260 cm^{-1} . A principal banda da primeira região, que pode receber contribuições da deformação no plano do anel aromático e no grupo SO_2 . Particularmente, entre 300 a 200 cm^{-1} , as alterações são observadas não só no número de bandas (três, dois, quatro, e quatro bandas são observados em polimorfos I, II, III e IV, respectivamente), mas também nos seus números de onda relativos (AYALA *et al.*, 2012). A segunda região (abaixo de 200 cm^{-1}), determinada pelas deformações da estrutura molecular e da vibração do grupo metil, é especialmente interessante para a identificação visual dos polimorfos (CAETANO, 2006).

3.5 Trometamina (TRIS)

Quimicamente a TRIS é conhecida como tris(hidroximetil)aminometano, possui massa molar de $121,14 \text{ g.mol}^{-1}$ e forma molecular $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ conforme mostra a Figura 8, sendo classificada como um amino-álcool que se apresenta na forma de pó cristalino branco ou quase branco, ou ainda na forma de cristais incolores. Possui elevada solubilidade em água (USP, 2008). A TRIS possui pK_a 8,06, tornando-a uma solução tampão eficaz na faixa de pH de 7 a 9 sendo, portanto, próximo ao pH fisiológico típico do organismo humano (BATES; ROBINSON, 1973; ROY *et al.*, 1975). A trometamina é uma substância amplamente utilizada em áreas como medicina, bioquímica e biologia molecular, principalmente como componente de soluções tampão (BATES; ROBINSON, 1973; SIRIEIX *et al.*, 1997; SWIM, 1961).

Figura 8 – Estrutura química da trometamina.



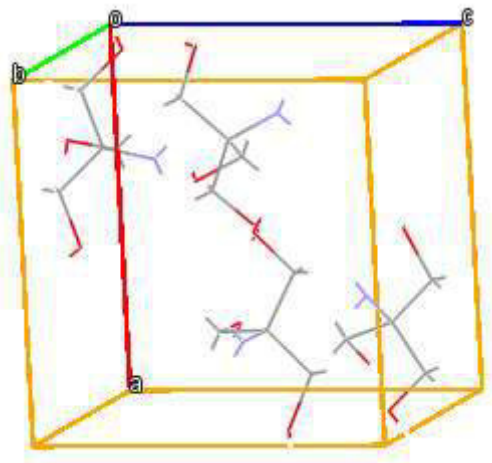
Fonte: Autor.

Em temperatura ambiente (25°C) apresenta estrutura cristalina correspondente ao sistema ortorrômbico, com quatro moléculas por célula unitária conforme apresentado na Figura 9, e pertence ao grupo espacial $\text{Pn}2_1\text{a}$ com parâmetros de rede $a = 8,844(1) \text{ \AA}$, $b = 7,794(1) \text{ \AA}$, $c = 8,795(1) \text{ \AA}$ e densidade de $1,320 \text{ g.cm}^{-3}$.

A TRIS apresenta evento de fusão na faixa de temperatura compreendida entre 168°C e 174°C . Ela é conhecida por existir sob duas formas, com uma transição de fase sólido-sólido da fase α para a fase γ , que ocorre próximo à temperatura de $134,3^\circ\text{C}$, quando passa da fase cristalina ortorrômbica para a fase cúbica de corpo centrado (EILERMAN; RUDMAN, 1980). Nessa transição, a molécula sofre uma grande variação de entalpia, fazendo com que a TRIS seja utilizada como um material de armazenagem de energia térmica orgânico, tendo aplicações em sistema de células solares (DIVI; CHELLAPPA; CHANDRA, 2006). Chien *et al.*, (2010) investigaram o comportamento espectroscópico da TRIS em função da temperatura por DRX e Raman, avaliando essas

transições de fase, além disso, avaliou-se ainda o espectro Raman deste material em função da pressão sob temperatura ambiente.

Figura 9 – Célula unitária da TRIS.



Fonte: Adaptado de Eilerman; Rudman (1980).

A aplicação da TRIS como excipiente farmacêutico tem se destacado nos últimos anos devido à habilidade deste composto em proporcionar melhorias nas propriedades físico-químicas, tais como: maior velocidade de dissolução, alteração na permeabilidade membranar, aumento na estabilidade e, conseqüentemente, melhorando a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (EL-SAYED, 1998).

3.6 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

A absorção oral de um medicamento depende da sua biodisponibilidade, esta pode ser definida como a fração de moléculas de um fármaco que após absorvido, encontra-se na circulação sistêmica (MOURA, 2002). Desta forma, a biodisponibilidade está diretamente relacionada com a solubilidade aquosa e a permeabilidade gastrointestinal, tendo em vista que estas são características específicas de cada fármaco. Partindo desse pressuposto, foi proposto o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), onde este sistema considera dois fatores importantes que afetam a velocidade e extensão da absorção de formas farmacêuticas de liberação imediata: solubilidade e permeabilidade (AMIDON *et al.*, 1995).

A biodisponibilidade de formulações farmacêuticas foi subdividida em quatro classes distintas, a partir do grau de solubilidade aquosa e permeabilidade gastrointestinal

do princípio ativo (AMIDON *et al.*, 1995; BONAMICI, 2009; FALLER; ERTL, 2007), conforme apresentado na Figura 10.

Figura 10 – Classificação dos fármacos conforme SCB.



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

Os fármacos da Classe I dissolvem-se facilmente em meio aquoso e são rapidamente transportados através da membrana intestinal. A absorção dos fármacos de Classe II ocorre mais lentamente quando comparado aos fármacos da Classe I, devido sua baixa solubilidade aquosa. Na Classe III, a permeabilidade através da membrana gastrointestinal é o fator limitante da absorção, onde fármacos pertencentes a esta categoria apresenta perfil de dissolução bem definidos. Os fármacos pertencentes à Classe IV apresentam problemas para a administração oral porque têm solubilidade e permeabilidade baixas (AMIDON *et al.*, 1995; BONAMICI, 2009).

Estudos indicam que 40% das formulações orais comercializadas atualmente, são praticamente insolúveis, e destes, 30% são pertencentes à Classe II e 10% a Classe IV do SCB. Associado a isto, 70% das formulações candidatas a novos fármacos são pertencentes à Classe II e 20% a Classe IV, apresentando assim baixa solubilidade aquosa (KAWABATA *et al.*, 2011; THAYER, 2010).

3.7 Técnicas de Síntese de Co-amorfos

Existem diversas técnicas empregadas na produção de fármacos co-amorfos, onde o emprego de uma em detrimento de outra dependerá das características dos materiais

formadores, sendo as técnicas divididas em dois tipos básicos de processos, os processos de desordem termodinâmica e os processos cinéticos (BATES *et al.*, 2006).

A via termodinâmica tem por princípio a estabilidade termodinâmica dos compostos em suas formas não cristalinas, isto é, os fármacos fundidos ou em solução. Para a obtenção do fármaco amorfo, a massa fundida é vitrificada por arrefecimento rápido como ocorre com os co-amorfos de indometacina com naproxeno (LÖBMANN *et al.*, 2011) e talinolol com naringina (TEJA *et al.*, 2015), ou a droga é precipitada a partir de uma solução seguida pela remoção do solvente como ocorre com os co-amorfos de ritonavir com indometacina (DENGALÉ *et al.*, 2016) e β -azelnidipina com ácido Maleico (HAN *et al.*, 2016).

A via cinética envolve a conversão direta do estado sólido do fármaco cristalino para sua forma amorfa, e pode ser obtido através da introdução contínua de defeitos no cristal, distúrbios através de forças de cisalhamento, esmagamento e impacto durante o processo de moagem (LIEN *et al.*, 2000). Os co-amorfos de cimetidina com naproxeno (ALLESØ *et al.*, 2009) e indometacina com triptofano (JENSEN *et al.*, 2015), são exemplos de sistemas formados por via cinética.

A abordagem de formulações de fármacos co-amorfos está em desenvolvimento, portanto, a maioria dos estudos tem priorizado o entendimento básico desses sistemas usando técnicas preparatórias em escala de laboratório, tais como extrusão, evaporação lenta de solvente e moagem mecanoquímica. Estas técnicas apresentam formas rápidas e fáceis de co-amorfização sendo ideais para estudos laboratoriais, uma vez que são necessárias pequenas quantidades de amostra (SHAH *et al.*, 2014).

Entretanto, nem todos os métodos são aplicáveis para a síntese de determinado fármaco ou coformador. O processo de vitrificação é aplicável apenas para compostos que não se degradam após a fusão. A evaporação lenta de solvente pode não ser aplicável quando os componentes forem pouco solúveis em água, apresentarem pouca solubilidade em solventes orgânicos ou caso os dois componentes não se dissolvam no mesmo solvente em concentrações adequadas. A moagem mecanoquímica pode não ser eficiente para a ruptura da rede cristalina, o que pode não resultar em uma completa co-amorfização. Portanto, as propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes determinam geralmente a técnica preparativa (CRAIG *et al.*, 1999).

3.8 Técnicas de Caracterização de Co-amorfos

3.8.1 Técnicas Espectroscópicas

3.8.1.1 Difração de Raios X

A difração de raios X ocorre quando um feixe de raios X incide sobre um material sólido, sofrendo uma dispersão ou espalhamento em todas as direções, a partir dos elétrons de cada átomo que se encontram no caminho óptico do feixe (CALLISTER; RETHWISCH, 2007). O espalhamento poderá ocorrer de modo coerente ou incoerente, sendo que a identificação das substâncias analisadas é possível somente quando o espalhamento for do tipo coerente (PECHARSKY; ZAVALIJ, 2009).

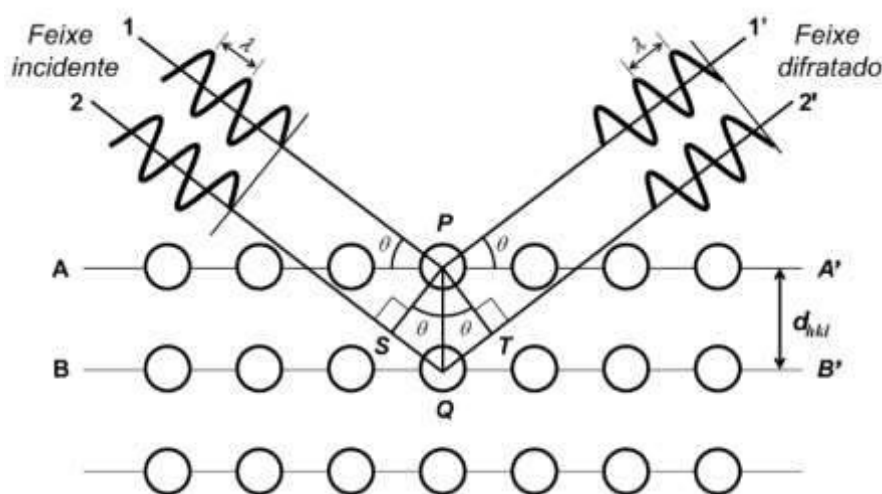
William Henry Bragg e seu filho William Lawrence Bragg (1913) estabeleceram a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos atômicos. Também observaram que para ocorrer uma interferência de natureza construtiva da radiação espalhada, era necessário que o espalhamento obedecesse a condição expressa na Equação 1, denominada de lei de Bragg (BRAGG; BRAGG, 1913):

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

onde n representa a ordem de reflexão, podendo ser qualquer número inteiro (1,2,3,...) consistente com o fato de que $\sin \theta$ não pode exceder a unidade. A magnitude da distância interplanar d_{hkl} é uma função dos índices de Miller (h , k e l) e dos parâmetros da rede cristalina (CALLISTER; RETHWISCH, 2007). Na Figura 11, as linhas horizontais (A–A' e B–B') representam os planos paralelos de átomos, os quais possuem os mesmos índices de Miller h , k e l , e estão separados por um espaçamento interplanar d_{hkl} (PECHARSKY; ZAVALIJ, 2009).

O difratograma ou padrão difratométrico da amostra é construído através da detecção do feixe difratado, sendo expresso por meio de picos que se destacam da linha de base e registrado em um gráfico de curvas de intensidade em função da posição angular 2θ . Cada um dos picos difratométricos correspondem a difração do feixe de raios X por um determinado conjunto de planos da rede cristalina que estão a uma mesma distância interplanar. Cada conjunto de planos, por sua vez, é identificado através dos índices de Miller h , k e l (JENKINS, 1970).

Figura 11 – Difração de raios X por planos de átomos.



Fonte: Callister e Rethwisch, (2007).

Atualmente a técnica de difração de raios X é imprescindível na indústria farmacêutica, muito em virtude da sua utilização na investigação da síntese através da determinação da estrutura dos compostos farmacêuticos (CASTRO *et al.*, 2011; SARDO *et al.*, 2015). Desta forma, esta técnica tem sido uma ferramenta indispensável utilizada na identificação e caracterização de diversos co-amorfos, tais como: co-amorfos de indometacina, clozapina, furosemida, paracetamol entre outros (HOPPU *et al.*, 2007; CHIENG *et al.*, 2009; ALI *et al.*, 2015; JENSEN *et al.*, 2015).

3.8.1.1.1 Refinamento Rietveld

Proposta pelo físico holandês Hugo Rietveld (1967), o método de Rietveld, como é conhecida a técnica, foi primeiramente utilizada para o refinamento de padrões de difração de amostras cristalinas, a partir de difratogramas obtidos por difração de nêutrons. Esta técnica fornece dados estruturais do material e os parâmetros do perfil de difração a partir de uma simulação matemática, onde um padrão de difração já calculado é utilizado para ajustar o padrão de difração experimental. Tal ajuste é realizado pelo método dos mínimos quadrados (RIETVELD, 1967), sendo que o refinamento é obtido a partir da minimização da soma das diferenças quadráticas entre as intensidades calculadas e observadas a cada passo angular do padrão de difração, conforme a Equação 2.

$$S_y = \sum_i \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{calc})^2 \quad (2)$$

Nessa equação y_{obs} é a intensidade observada no i-ésimo passo e y_{calc} é a intensidade calculada no i-ésimo passo.

O método de Rietveld consiste em obter um ajuste matemático tal que os parâmetros do modelo forneçam um padrão de difração calculado que seja mais próximo possível do padrão experimental, considerando a sobreposição dos picos de todas as fases observadas, bem como as contribuições da linha de base (IZUMI; YOUNG, 1993). O monitoramento da qualidade do processo de refinamento é dado pelos parâmetros apresentados nas Equações 3, 4, 5 e 6.

$$\text{R-perfil} = R_p = \frac{\sum |y_{obs} - y_{calc}|}{\sum y_{obs}} \quad (3)$$

$$\text{R-ponderado} = R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs} - y_{calc})^2}{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs})^2}} \quad (4)$$

$$\text{R-esperado} = R_{exp} = \sqrt{\frac{N - P}{\sum \frac{1}{y_{obs}} (y_{obs})^2}} \quad (5)$$

$$\text{Goodness-of-fit} = \text{GOF} = S = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (6)$$

O parâmetro R_p , na Equação 3, tem por função detectar problemas relacionados com o ajuste da linha de base (background), assim como também irregularidades no perfil de pico do difratograma. O parâmetro R_{wp} , na Equação 4, representa o progresso do refinamento de modo que deve ser minimizado afim de assumir

o menor valor possível ao fim do refinamento. O valor de R_{wp} obtido em porcentagem deve ser menor que 10% para refinamentos de boa qualidade. Na equação 5, N , é o número de pontos experimentais e P o número de parâmetros ajustados. Outro parâmetro utilizado para determinar a qualidade do refinamento é o *Goodness-of-fit* (GOF) dado pela Equação 6, que é a razão entre o R_{wp} e seu valor estatisticamente esperado, o R_{ewp} . O valor de GOF deverá ser o mais próximo de 1 para refinamentos de boa qualidade no ajuste entre os difratogramas calculado e experimental, mas valores de GOF até 4 são considerados aceitáveis (YOUNG, 1993).

O método de Rietveld é amplamente aplicado em análises quantitativas de fases, ajustes dos parâmetros de rede da célula unitária e na determinação do tamanho dos cristalitos, e das posições e ocupações atômicas (POST; BISH, 1989). Nos últimos anos, firmou-se como uma das técnicas fundamentais em análise estrutural de materiais cristalinos.

3.8.1.2 Espectroscopia Raman

Em 1923, Adolph Gustav Stephan Smekal previu teoricamente a atividade Raman, entretanto somente após 5 anos esse fenômeno foi, de fato, comprovado experimentalmente pelos físicos indianos Chandrasekhara Venkata Raman e Kariamanickam Srinivasa Krishnan. Raman descobriu que o comprimento de onda visível de uma pequena fração da radiação espalhada por átomos de uma amostra difere da radiação incidente, e que os deslocamentos em comprimento de onda dependem das estruturas químicas dos espalhadores (HOLLER *et al.*, 2009).

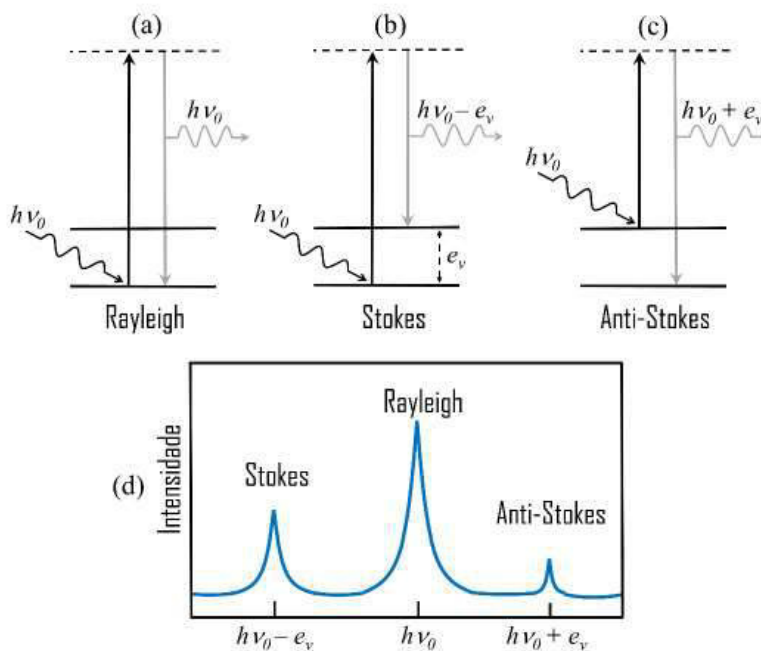
Os espectros Raman são adquiridos irradiando-se a amostra com uma fonte de laser de radiação monocromática visível ou IR-próximo. Durante a irradiação, o espectro da radiação espalhada é detectado por um dispositivo de carga acoplada ou CCD (do inglês, *charge-coupled device*), em algum ângulo (retroespalhamento ou 90°) com um espectrômetro apropriado (BARBILLAT *et al.*, 1999).

George Gabriel Stokes, em 1852, afirmou que o comprimento de onda da luz produzida por fluorescência ou fosforescência é sempre maior do que o da luz excitada. Desta forma, os espectros Raman são referidos como *Stokes* e *anti-Stokes*, conforme o comprimento de onda da luz espalhada. As linhas *Stokes* são resultado da emissão de fótons com energia menor (comprimento de onda maior), que à da excitação incidente, enquanto que as linhas *anti-Stokes* são fruto do espalhamento de fótons com energia

maior. Uma vez que as intensidades das linhas *Stokes* são maiores que as linhas *anti-Stokes*, aquelas são usualmente registradas no espectro Raman (SCHRADER, 2008).

No estado fundamental ($\nu=0$), os modos vibracionais do material podem absorver um fóton de energia $h\nu_0$ e reemitir um fóton de energia menor $h(\nu_0 - \nu_v)$, conforme a Figura 12 (b), onde h é a constante de Planck. Quando a radiação espalhada é de frequência menor que a radiação de excitação, ela é chamada de *espalhamento Stokes*. Já a radiação espalhada de frequência maior do que a radiação de excitação, é chamada de *espalhamento anti-Stokes*, conforme a Figura 12 (c). O espalhamento elástico ocorre quando o fóton espalhado tem mesma energia que o fóton de excitação, conforme a Figura 12 (a). A radiação espalhada de mesma frequência da fonte é chamada de *espalhamento Rayleigh*.

Figura 12 – Esquema do espalhamento: (a) Rayleigh; (b) Raman Stokes; e (c) Raman anti-Stokes, onde a linha tracejada representa um estado virtual. (d) Representação gráfica dos espalhamentos.



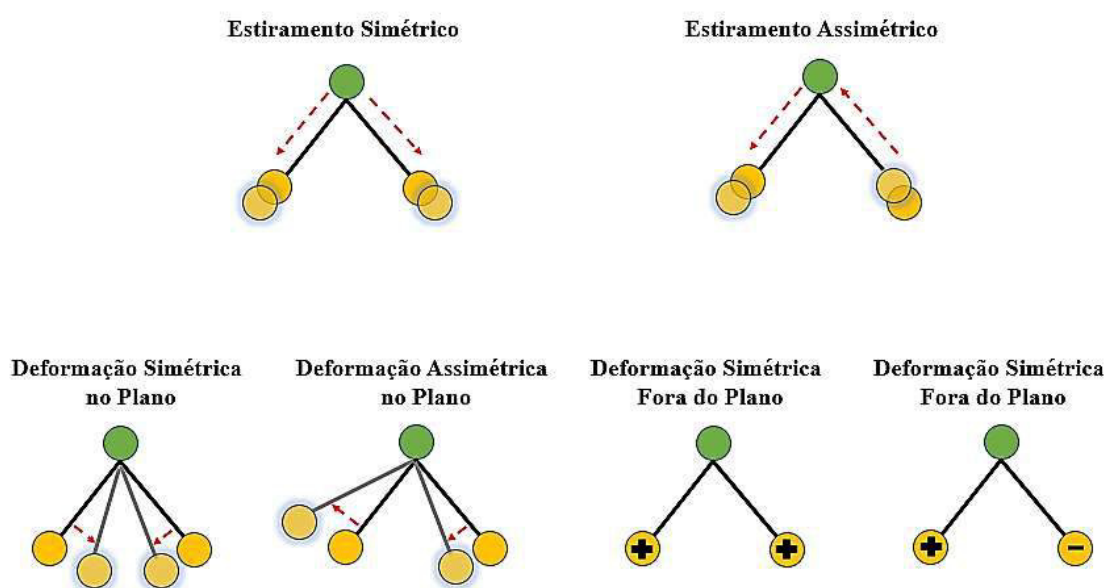
Fonte: Adaptado de Sala, 1996.

Em temperatura ambiente (25 °C), a maior parte dos átomos do material encontram-se no seu estado vibracional fundamental e, conforme a lei de Boltzmann, uma pequena parte está no seu estado vibracional excitado, sendo isto determinado pela temperatura do sistema (CAETANO, 2006).

O espectro Raman está associado às vibrações dos fônons, onde um fônon é definido como um quantum de energia de vibração de uma rede cristalina, podendo estas serem classificadas em: deformações axiais ou estiramento de ligações, resultantes de

movimentos periódicos ao longo das ligações e causando alterações nas distâncias interatômicas, deformações entre os ângulos de ligação em relação a um conjunto arbitrário de coordenadas da molécula, e as rotações intramoleculares e intermoleculares. Tais vibrações dependem assim do arranjo geométrico e da intensidade da força das ligações entre os átomos e são apresentadas esquematicamente na Figura 13. O espectro Raman pode sofrer variação também com a direção e a polarização da luz incidente e espalhada (SALA, 1996).

Figura 13 – Principais tipos de vibração molecular.



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

A espectroscopia Raman tem sido aplicada no estudo de sistemas orgânicos, inorgânicos, biológicos e recentemente vem sendo utilizada na análise e caracterização de produtos farmacêuticos no estado sólido (AYALA, 2007; MAH *et al.*, 2014). Dentre as aplicações destaca-se o estudo das interações entre as formas cristalinas e amorfas dos fármacos e excipientes (HEINZ *et al.*, 2009; ELIASSON; MATOUSEK, 2007). Desta forma observa-se um número cada vez maior de trabalhos envolvendo co-amorfos de fármacos que utilizam esta técnica de caracterização, como por exemplo os co-amorfos de ibuprofeno com o polímero PVP (KAZARIAN; MARTIROSYAN, 2002), de indometacina com o polímero PVP (TAYLOR; ZOGRIFI, 1997) e de indometacina com a carbamazepina (SAVOLAINEN *et al.*, 2009).

3.8.1.3 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Espectroscopia de IV está baseada no estudo das transições vibracionais moleculares que ocorrem quando uma espécie química absorve radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético. Esta técnica é uma das mais importantes no controle de qualidade de medicamentos à elucidação de estruturas moleculares complexas (HOLLER *et al.*, 2009; STUART, 2005).

A espectroscopia no IV envolve a interação ressonante entre os fótons da radiação incidente e os estados vibracionais dos átomos do material, sendo que a energia do fóton absorvido ($h\nu$) deve ser igual à diferença de energia entre dois estados vibracionais distintos E_1 e E_2 , conforme a Equação 7:

$$h\nu = E_2 - E_1 \quad (7)$$

A região do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho compreende radiações com comprimentos de onda entre 0,78 e 1000 μm e números de onda compreendidos entre 12.800 e 10 cm^{-1} podendo ser observado na Tabela 3. Normalmente, ela é subdividida em três regiões: IV próximo (NIR, do inglês *Near Infrared*), IV médio (MIR, do inglês *Mid Infrared*) e IV distante (FIR, do inglês *Far Infrared*), sendo a região do infravermelho médio, de 4000 a 400 cm^{-1} , a mais utilizada para o estudo dos compostos orgânicos, tais como os fármacos (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

Tabela 3 – Limites das regiões espectrais do infravermelho.

Região	Número de onda (cm^{-1})	Comprimento de onda (μm)	Região de Frequência (Hz)
NIR	12800 a 4000	0,78 a 2,5	$3,8 \times 10^{14}$ a $1,2 \times 10^{14}$
MIR	4000 a 200	2,5 a 50	$1,2 \times 10^{14}$ a $6,0 \times 10^{12}$
FIR	200 a 10	50 a 1000	$6,0 \times 10^{12}$ a $3,0 \times 10^{11}$

Nas espectroscopias FIR e MIR são estudados os espectros de vibração molecular, enquanto na espectroscopia NIR estudam-se os harmônicos das vibrações moleculares.

As absorções na região NIR envolvem três diferentes mecanismos, que são os sobretons, que derivam de frequências cerca de duas ou três vezes superiores às de uma transição fundamental, as bandas de combinação que ocorre quando são excitados simultaneamente dois estados vibracionais diferentes, e as transições eletrônicas. Apresenta espectros complexos que são caracterizados geralmente por apresentarem bandas largas e de baixa intensidade provenientes de vibrações moleculares que resultam em transições harmônicas (overtones) e bandas de combinações de modos fundamentais de vibrações moleculares tais como C-H, O-H, N-H, S-H e C=O (BURNS; CIURCZAK, 2007). As informações contidas no espectro são relacionadas aos valores obtidos através de métodos analíticos convencionais onde uma calibração é ajustada. Desta forma, baseiam-se na aplicação da matemática à química analítica (VIANA, 2008).

Visto que cada tipo de material apresenta uma combinação única de átomos, dois compostos não podem produzir exatamente o mesmo tipo de espectro infravermelho, sendo a espectroscopia NIR extremamente útil em análises qualitativas de diversos tipos de materiais.

A Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR do inglês Fourier Transform Infrared) consiste na obtenção do espectro a partir de uma função matemática que converte o domínio do tempo para o domínio da frequência. O FTIR compartilha do mesmo princípio da espectroscopia do IV diferindo apenas no domínio onde o espectro é mensurado (SMITH et al., 2011). Este processo de conversão de domínio é realizado por um interferômetro onde a radiação proveniente de uma fonte incide sobre um separador de feixes que o divide em duas partes iguais, estas então são dirigidas à dois espelhos planos que refletem estes feixes fazendo combinarem-se novamente no separador de feixe. O FTIR é uma técnica de análise que coleta o espectro mais rapidamente, pois não coleta os dados através da variação da frequência da radiação, mas é guiada através do interferômetro que torna as medições espectroscópicas mais eficientes (GRIFFITHS; DE HASETH, 2007).

Desta forma, a espectroscopia FTIR destaca-se por apresentar rapidez, ser uma técnica não destrutiva, apresentar considerável facilidade na preparação das amostras, relativa facilidade de uso e pouco ou nenhum consumo de solvente para a análise das amostras. Assim o FTIR torna-se um instrumento de imprescindível no estudo de novos materiais, possibilitando a avaliação das alterações nas ligações de hidrogênio

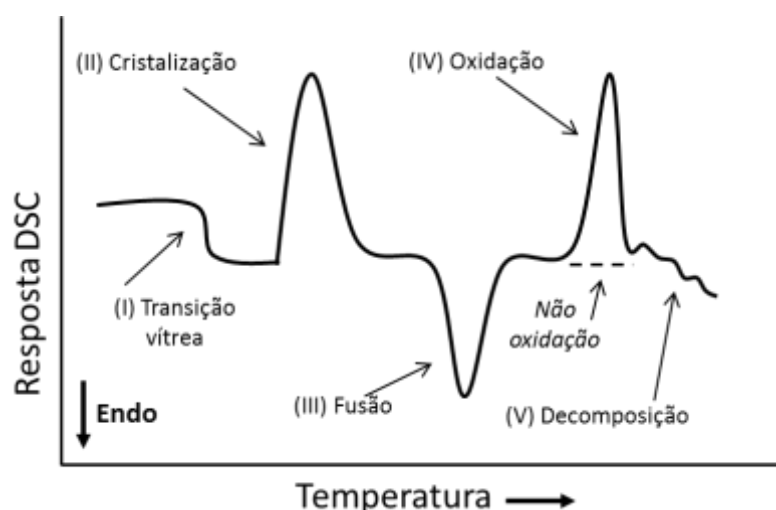
intermoleculares em sólidos mediante observação do deslocamento de bandas, e pela ajuda na elucidação estrutural e identificação de compostos. Por isto, é amplamente utilizada pela indústria farmacêutica para a caracterização do estado sólido de formulações farmacêuticas, tais como polimorfos, solvatos e co-amorfos (GRIFFITHS; DE HASETH, 2007; HOLLER *et al.*, 2009; RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Como exemplos de trabalhos que utilizaram a técnica de espectroscopia IV na caracterização de co-amorfos, temos a β -azelnidipina com o ácido Maleico (HAN *et al.*, 2016), a atorvastatina Cálcica com a nicotinamida (SHAYANFAR *et al.*, 2013) e a glibenclamida com a serina (LAITINEN *et al.*, 2014).

3.9 Técnica de Análise Térmica - Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC - do inglês Differential Scanning Calorimetry) é uma das técnicas mais usadas no estudo térmico dos materiais, por apresentar considerável facilidade no preparo das amostras, tempo reduzido de análise e por ser uma técnica de elevada precisão. Esta técnica mede a diferença de energia fornecida a uma substância e a um material de referência, em função da temperatura, quando ambas são submetidas a uma programação controlada de temperatura. Isso permite, entre outras coisas, determinar a entalpia de transições endotérmicas e exotérmicas (HOLLER *et al.*, 2009; IONASHIRO, 2005). Na Figura 14 são apresentados perfis típicos dessas transições de fase.

Através desta técnica é possível estudar efeitos relacionados a alterações físicas ou químicas tais como ebulição, fusão, oxidação, desidratação e decomposição das amostras, como mostra a Figura 14. Também é utilizada na determinação do calor latente em uma transformação de fase, na determinação do grau de cristalização, e identificação de temperaturas de transições de segunda ordem. Em fármacos, o DSC é utilizado na determinação de pureza e na identificação de polimorfismo, pseudopolimorfismo, cocristais e co-amorfos (CHUN *et al.*, 2013; FERREIRA; BANNACH; PERPETUO, 2015; IONASHIRO, 2005).

Figura 14 – Exemplo de curva DSC.



Fonte: Nassu, 1994.

De acordo com o método utilizado para se medir o fluxo de energia absorvida ou liberada pela amostra, os equipamentos de DSC são classificados em duas categorias: DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor (BANNACH *et al.*, 2011). Quando o DSC é por fluxo de calor, o calor total dH/dT é dado pela Equação 8:

$$\frac{dH}{dT} = C_p \frac{dT}{dt} + f(T, t) \quad (8)$$

onde H é a entalpia, em $J.mol^{-1}$; C_p , a capacidade calorífica específica, em $J. K^{-1} mol^{-1}$; e, $f(T, t)$ a resposta cinética da amostra em $J.mol^{-1}$.

Para a análise de dados das curvas de DSC, a temperatura de transição ou a temperatura inicia (*Tonset*) é definida a partir do início do pico, com a variação de linha de base na forma de degrau e de processos cinéticos. Esta é a temperatura na qual a linha tangente à linha de base intercepta a linha tangente à inclinação da transição, sendo este o ponto mais representativo do início da transformação em análise (HOLLER *et al.*, 2009; NASSU, 1994).

Em co-amorfos esta técnica destaca-se também como ferramenta para a determinação do estado amorfo que se encontra o material analisado, sendo o estado amorfo classificado basicamente de duas formas, o primeiro estado é chamado de “vidro” ou “estado vítreo”, sendo este estado caracterizado pela presença de transição vítrea nas curvas DSC. O segundo estado é chamado de *Equilibrium Supercooled Liquid* ou Líquido

Super-resfriado de Equilíbrio, sendo este estado caracterizado pela presença picos endotérmicos e exotérmicos referentes a eventos de fusão e cristalização (HANCOCK; ZOGRAFI, 1997). Desta forma, a técnica de DSC tem sido bastante utilizada na caracterização de co-amorfos, tais como o de naproxeno com a prolina (JENSEN *et al.*, 2014), o de cloridrato de lurasidona com a sacarina (QIAN *et al.* 2015) e de simvastatina com a lisina (CRAYE *et al.*, 2015).

3.10 Teste de Solubilidade Aquosa

A solubilidade é um fator determinante para a liberação e para a absorção do fármaco, estando diretamente associado a biodisponibilidade. Ela é dependente das características moleculares dos fármacos, mais precisamente quanto a sua habilidade de formar pontes de hidrogênio com as moléculas de água, sendo diretamente proporcional ao número de pontes de hidrogênio formadas com água (BONAMICI, 2009; MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Ela pode ser descrita como um parâmetro termodinâmico que relaciona a quantidade máxima de soluto que se dissolve em um determinado solvente ou solução à temperatura e pressão constantes e específicas (BUENO; RECH, 2009). Existem ainda diversos fatores que influenciam a solubilidade, tais como o solvente, o pH, a temperatura, a pressão, o tamanho de partícula, as polaridades do soluto e do solvente e o polimorfismo (BLACK *et al.*, 2007), podendo ser expressa em termos de quaisquer unidades de concentração, desde que relacionem a massa de soluto por volume de solvente, ambos nas condições máximas de um determinado sólido.

Formulações medicamentosas orais podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade, devido aos efeitos da passagem pelo trato gastrointestinal. Portanto, alguns testes podem ser utilizados para avaliar a qualidade de uma formulação sólida que após ingerida esteja disponível na circulação sistêmica, um destes testes é o teste de solubilidade aquosa, que avalia a solubilidade do fármaco em função do tempo, sendo possível estimar a biodisponibilidade do fármaco no organismo (GONÇALVES; SOUZA; STORPIRTIS, 2009).

As farmacopeias apresentam solubilidades aproximadas de substâncias oficiais em termos do número de partes de volume de solvente requerido para dissolver uma parte de massa do sólido conforme a Tabela 4. Geralmente os valores de solubilidade expressos

em monografias oficiais aplicam-se à temperatura de 25 °C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Tabela 4 – Solubilidades descritivas comumente encontradas em monografias oficiais.

SOLVENTE	TERMO DESCRITIVO (PARTES)
Muito solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1000
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10 000
Praticamente insolúvel	Mais de 10 000

Fonte: Adaptado de Kuminek (2014).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Equipamentos

- Difratorômetro de Raio X, marca *Rigaku*, modelo *Miniflex II*;
- Analisador calorimétrico, marca *Shimadzu Instruments*, modelo *DSC-60*;
- Espectrofotômetro Raman triplo, marca *Princeton Instruments*, modelo *Trivista 557*.
- Espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier, marca *PerkinElmer*, modelo *Frontier*;
- Espectrômetro de Infravermelho Próximo (NIR) modelo *FTLA2000*, marca *ABB*;
- Espectrofotômetro UV-VIS, marca *Evolution*, modelo *220 UV*;
- Estufa com circulação forçada de ar, marca *SP LABOR*, modelo *SP 102*;
- Incubadora shaker, marca *SP LABOR*, modelo *222-SP*.

4.2 Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados para esta pesquisa (API, coformador e solvente) estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Reagentes utilizados nesta pesquisa.

Composto (abreviatura)	Fabricante	g.mol⁻¹	T_{fusão} (°C)	Pureza (%)
Clorpropamida (CLP)	Galena	276,74	126-130	≥ 99,0
Trometamina (TRIS)	Sigma–Aldrich	121,14	168-172	≥ 99,0
Metanol (MeOH)	Vetec	32,04	-97,6	99,8

4.1 Procedimentos experimentais

4.1.1 Síntese do co-amorfo de CLP utilizando a TRIS como coformador

A síntese do co-amorfo foi realizada pelo método da suspensão ou *slurry*, tal como realizado por Sarraguça *et al.*, (2014). Em um béquer foram pesadas a CLP e o coformador TRIS em diferentes proporções molares, e massa final de aproximadamente 400 mg, conforme mostra a Tabela 6. Em seguida adicionaram-se 30 mL de MeOH à mistura agitando-a até a completa solubilização dos componentes. Em uma etapa posterior, as soluções foram levadas para uma incubadora *shaker* e submetidas a um processo de agitação a 150 rpm, por 2 horas, em temperatura controlada de 25 °C. Os materiais resultantes foram coletados e secos a 50°C, por 2 horas, em incubadora com circulação forçada de ar. O mesmo procedimento foi adotado para os compostos de partida, com o intuito de servirem de parâmetros de comparação com o co-amorfo.

Tabela 6 – Razões molares do sistema Fármaco-Coformador CLP-TRIS

CLP- TRIS (Razão molar)	CLP (mg)	TRIS (mg)
3:1	349,06	51,08
2:1	328,17	72,04
1:1	278,21	122,15
1:2	213,27	187,28
1:3	172,91	227,76

4.2 Caracterização do co-amorfo de CLP-TRIS (1:1)

4.2.1 Caracterização por Difração de Raios X pelo método do Pó (DRXP)

Os difratogramas foram obtidos no difratômetro de raios X *MiniFlex II Rigaku* (Figura 15), com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando com tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. Os padrões de difração foram coletados de 5° a 45° (2 θ), utilizando um passo de 0,02° e com tempo de contagem de 2,0 s/passos (BASAVOJU; BOSTROM; VELAGA, 2008; DELORI; FRISCIC; JONES, 2012).

Figura 15 – Difratômetro de Raios X, marca *Rigaku*, modelo *Miniflex II*.



4.2.2 Caracterização por Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram obtidos em espectrofotômetro triplo monocromador da marca *Princeton Instruments*, modelo *Trivista 557* (Figura 16). Um laser de íons hélio-neônio operando na linha de 632,8 nm foi utilizado como fonte de excitação. As fendas da grade de difração foram ajustadas para se obter uma resolução espectral de 2 cm^{-1} nos intervalos de números de onda de 250 a 20 cm^{-1} e 1.600 a 900 cm^{-1} . (AMORIM; KLIER; DE ANGELIS, 2013; BASAVOJU *et al.*, 2008; KOJIMA *et al.*, 2010).

Figura 16 – Espectrômetro triplo: *Princeton Instruments*, modelo *Trivista 557*.



4.2.3 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho médio foram adquiridos por um espectrofotômetro infravermelho com transformada de Fourier da *PerkinElmer*, modelo *Frontier* (Figura 17), utilizando um acessório de refletância total atenuada (ATR) e resolução espectral de 4 cm^{-1} , realizando-se um total 32 varreduras no intervalo de números de onda entre 4000 e 600 cm^{-1} . A coleta e análise dos dados obtidos foram realizados através do software *Perkin Elmer Spectrum*.

Figura 17 – Espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier da marca PerkinElmer, modelo Frontier.



4.2.4 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)

Os espectros de Infravermelho Próximo das amostras foram obtidos por um Espectrômetro de Infravermelho Próximo (NIR), modelo *FTLA2000*, marca *ABB*, equipado com um detector de índio-gálio-arsênio (InGaAs) e acessório de amostra de pó (modelo *ACC101*, marca *ABB*), que possui uma janela de 2 cm de diâmetro permitindo medidas de refletância difusa em uma área de $0,28 \text{ cm}^2$ de iluminação. Os espectros foram adquiridos com uma resolução de 8 cm^{-1} , como uma média de 64 espectros obtidos no intervalo de números de onda entre 10.000 cm^{-1} e 4.000 cm^{-1} . O instrumento foi controlado através do software *GRAMS*.

Figura 18 – Espectrômetro (NIR) da marca ABB, modelo FTLA2000.



4.2.5 Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As medidas de DSC foram obtidas em um analisador calorimétrico *DSC-60* da *Shimadzu Instruments*, utilizando cadinhos fechados de alumínio com tampa selada, contendo aproximadamente 3,0 mg de amostra. Foram realizados ciclos únicos de aquecimento na faixa de temperatura de 25 a 200 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min) e razão de aquecimento de 2 °C/min. Um cadinho de alumínio vazio e fechado foi utilizado como referência (AHER *et al.*, 2010).

Figura 19 – Analisador Calorimétrico marca *Shimadzu Instruments*, modelo *DSC-60*.



4.2.6 Teste de Solubilidade Aquosa

Para o teste de solubilidade da CLP foi preparada uma solução supersaturada, que consistia em 350 mg de CLP em 150 mL de água deionizada (pH = 7,00). Essa solução supersaturada foi colocada ainda sob agitação a 200 rpm, em temperatura ambiente (25°C), por 4 horas e 30 minutos, sendo retiradas alíquotas nos intervalos de tempo em (min) de: 0 a 270 conforme apresentado na Tabela 7.

Para o teste de solubilidade do co-amorfo CLP-TRIS (1:1), foi preparada uma solução supersaturada contendo 503,2 mg deste material (equivalente a 350 mg de CLP) em 150 mL de água deionizada (pH = 7), sob agitação a 200 rpm em temperatura ambiente (25°C), por 4 horas e 30 minutos. Durante este experimento foram retiradas alíquotas em intervalos de tempo (min) de 0 a 270 conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 – Identificação e tempo de coleta das alíquotas de CLP e CLP-TRIS (1:1).

Identificação	Tempo (min)	Identificação	Tempo (min)
T0	0	T11	15
T1	1	T12	20
T2	2	T13	25
T3	3	T14	30
T4	4	T15	60
T5	5	T16	120
T6	6	T17	150
T7	7	T18	180
T8	8	T19	210
T9	9	T20	240
T10	10	T21	270

Em todos os casos, as alíquotas foram diluídas em ácido clorídrico 0,01 mol.L⁻¹ e as suas absorbâncias foram determinadas em 232 nm utilizando-se um espectrofotômetro UV-VIS, marca Evolution, modelo 220 UV (Figura 20). Também foi feita uma curva analítica a partir da relação entre concentrações conhecidas de CLP e suas respectivas absorbâncias obtidas em 232 nm.

Figura 20 – Espectrofotômetro UV-VIS, marca Evolution, modelo 220 UV.



A verificação da solubilidade da CLP em água deionizada deu-se em três repetições, sendo realizada a quantificação conforme a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

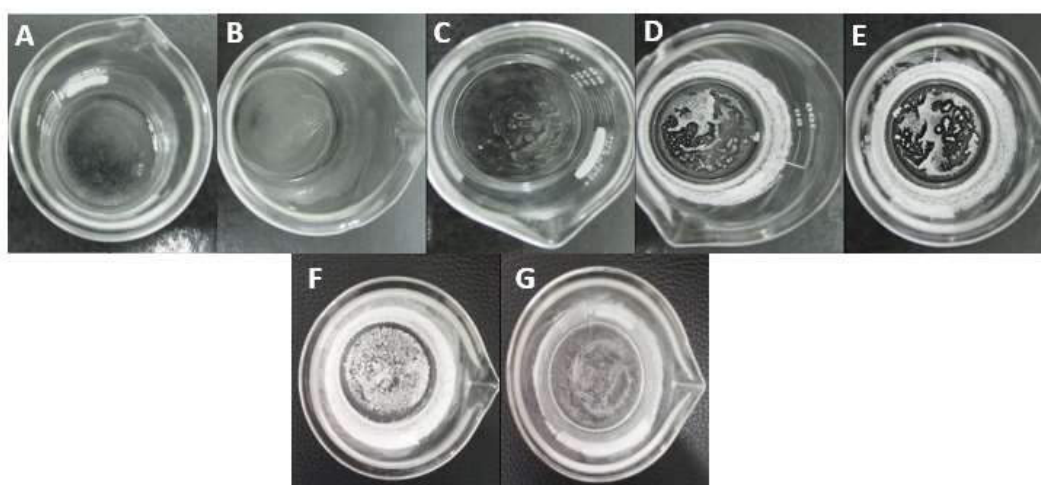
Nesta seção apresentam-se os principais resultados alcançados no desenvolvimento desta pesquisa, onde será abordado aspectos relacionados à síntese e caracterização do co-amorfo de CLP com o coformador TRIS, bem como a avaliação do comportamento do material sintetizado quando inserido em ambiente aquoso. As técnicas de DRXP, Raman, FTIR, NIR, DSC e o teste de solubilidade aquosa foram utilizados para a caracterização das amostras sintetizadas.

5.1 Síntese do co-amorfo de CLP-TRIS (1:1)

A investigação da síntese do co-amorfo pelo método da suspensão foi realizada a partir de diferentes razões molares de CLP e TRIS, conforme descrito na seção 4.1.1. A Figura 21 apresenta os resultados obtidos a partir destas razões molares.

Visualmente, os materiais obtidos nas razões molares CLP-TRIS de (1:1), (1:2) e (1:3) apresentaram um aspecto mais opaco, com a percepção de pouca ou nenhuma partícula na forma de cristal ou policristal. Enquanto que os materiais sintetizados nas proporções molares de (2:1) e (3:1) apresentaram aspecto típico de materiais policristalinos. Ressalta-se que, dentre os materiais sintetizados neste estudo, aquele obtido na razão molar de 1:1 foi o que apresentou aspecto de maior transparência.

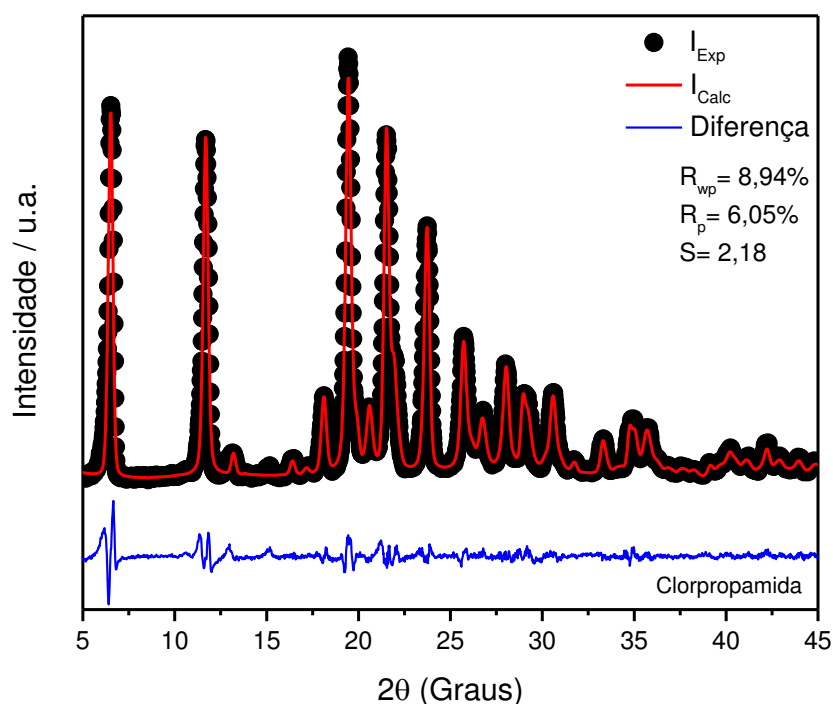
Figura 21 – Fotos dos materiais sintetizados em diferentes razões molares e dos compostos formadores recristalizados: (A) CLP-TRIS (1:3); (B) CLP-TRIS (1:2); (C) CLP-TRIS (1:1); (D) CLP-TRIS (2:1); (E) CLP-TRIS (3:1); (F) CLP; (G) TRIS.



5.2 Difração de Raio X pelo Método do Pó (DRXP)

Os compostos de partida (CLP e TRIS) foram recristalizados empregando o método da suspensão, com o intuito de avaliar a influência deste processo na possível formação de polimorfos e para fins de comparação com os resultados obtidos para o co-amorfo de CLP-TRIS (1:1). A Figura 22 mostra o padrão de DRXP, em associação com o método de Rietveld, para a CLP recristalizada.

Figura 22 – Difração de raios-X da CLP recristalizada pelo método da suspensão



Desta forma, os resultados apresentados na Figura 22 mostram que a CLP mantém a mesma estrutura cristalina, ortorrômbica (grupo espacial $P2_12_12_1$), e cristaliza com quatro moléculas por célula unitária. Obtiveram-se os parâmetros $R_{wp} = 8,94\%$ e $S = 2,18$, que refletem a boa qualidade do ajuste. O refinamento do padrão de difração de raios X, utilizando o método de Rietveld, proporcionou a obtenção de fatores de qualidade R_{wp} e S aceitáveis, isto é, de acordo com os exigidos pelos padrões de otimização do método. A Tabela 8 mostra os parâmetros de rede obtidos pelo refinamento de Rietveld para a CLP recristalizada.

Tabela 8 – Parâmetros de rede da célula unitária da CLP recristalizada comparada com valores apresentados pelo banco de dados CSD ^a.

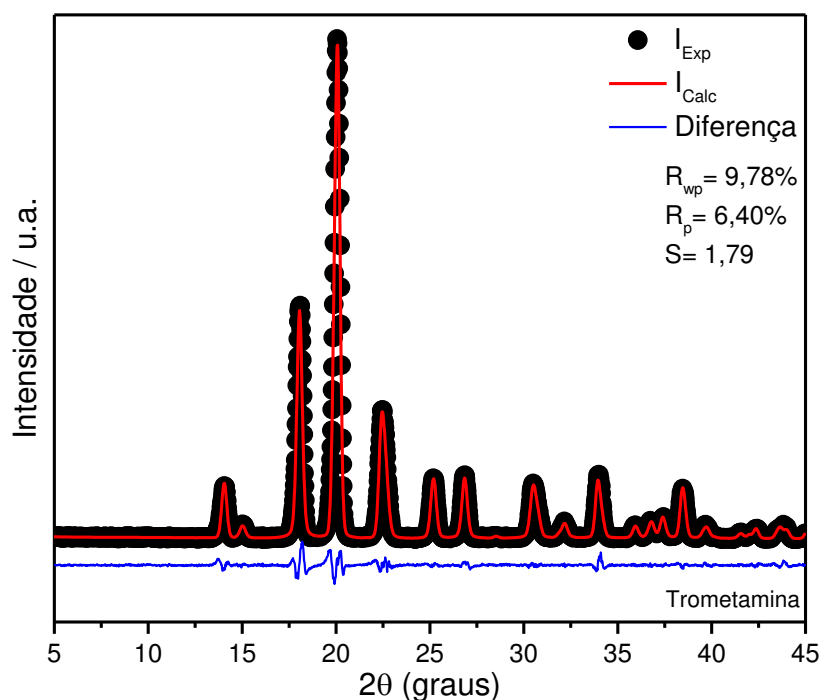
Parâmetros de Rede	CLP publicada ^a	CLP recristalizada
a (Å)	26,673(6)	26,685(3)
b (Å)	5,230(1)	5,237(6)
c (Å)	9,088(2)	9,094(7)
V (Å ³)	1267,677(6)	1271,069(1)
$\alpha = \beta = \gamma$	90°	90°

^a Artigo publicado por Drebuschak; Chesalov; Boldyreva, (2009).

Pode-se observar que os valores dos parâmetros de rede da CLP recristalizada estão próximos dos valores reportados por Drebuschak, Chesalov e Boldyreva (2009), apresentando diferença de valores menor que 1%. Assim, a partir dos resultados obtidos, conclui-se que o processo de recristalização da CLP pelo método da suspensão não gerou polimorfos apresentando-se ainda na forma polimórfica III como pode ser observado a fim de comparação na Figura 4.

A Figura 23 mostra o padrão de DRXP, em associação com o método de Rietveld, para a TRIS recristalizada.

Figura 23 – Difração de raios-X da TRIS recristalizada pelo método da suspensão



Os resultados apresentados na Figura 23 mostram que, após o processo de recristalização, a TRIS também manteve a sua estrutura cristalina, ortorrômbica (grupo espacial $Pn2_1a$), e cristaliza com 4 moléculas por célula unitária. Obtiveram-se os parâmetros de $R_{wp} = 9,78\%$ e $S = 1,79$ que refletem a boa qualidade do ajuste. O refinamento do padrão de difração de raios X utilizando o método de Rietveld, permitiu obter fatores de qualidade R_{wp} e S aceitáveis, isto é, de acordo com os padrões de otimização exigidos pelo método. A Tabela 9 mostra os parâmetros de rede obtidos pelo refinamento de Rietveld para a TRIS recristalizada.

Tabela 9 – Parâmetros de rede da célula unitária da TRIS recristalizada comparada com valores apresentados pelo banco de dados CSD ^b.

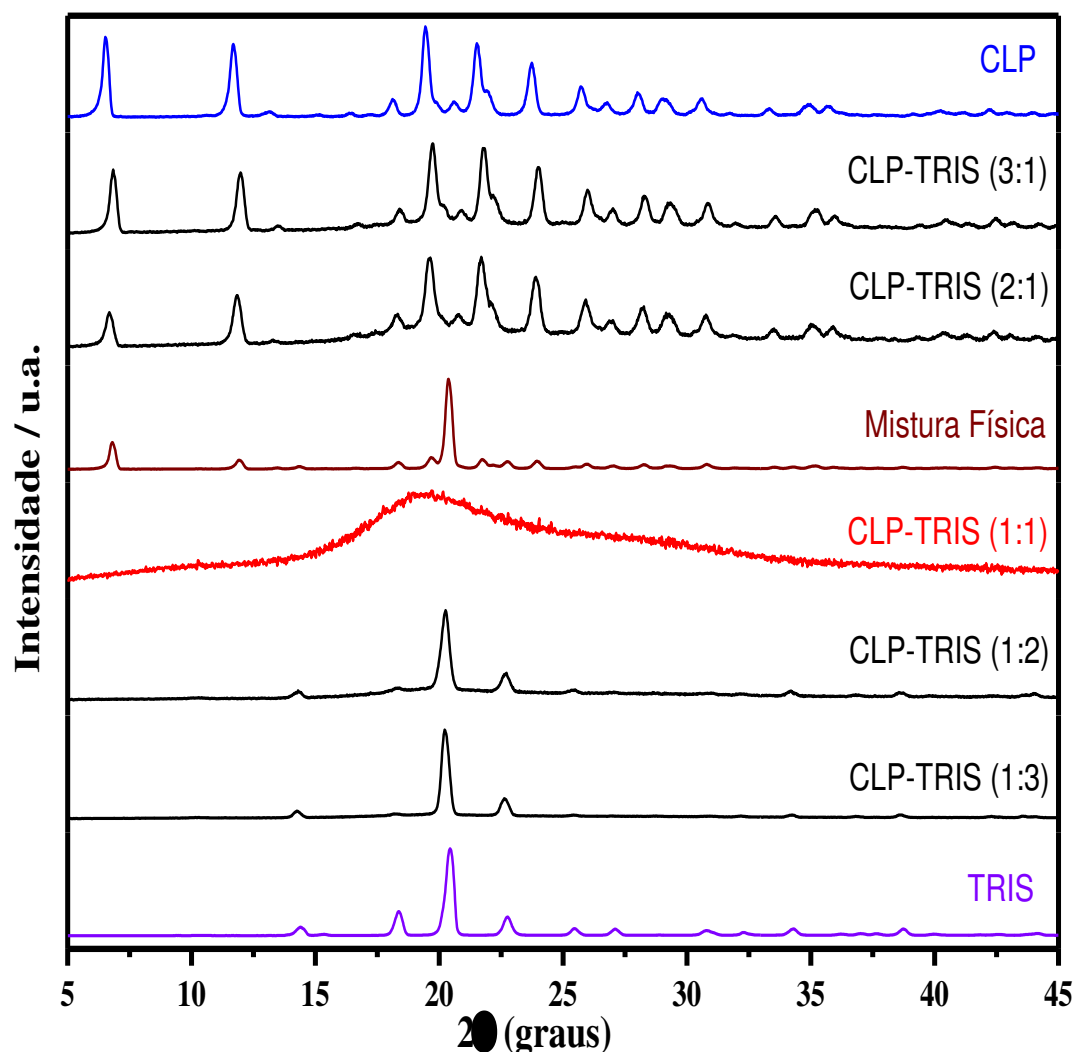
Parâmetros de Rede	TRIS ^b	TRIS recristalizada
a (Å)	8,844(1)	8,835(7)
b (Å)	8,791(1)	8,756(6)
c (Å)	7,791(1)	7,777(6)
V (Å³)	605,673(12)	601,800(9)
$\alpha = \beta = \gamma$	90°	90°

^b Artigo publicado por Castellari; Ottani, (1997).

Pode-se observar que os valores dos parâmetros de rede da TRIS recristalizada estão próximos dos valores reportados por Castellari e Ottani (1997), apresentando diferença de valores menor que 1%. Com a análise dos dados obtidos, conclui-se que a recristalização da TRIS pelo método da suspensão não gerou polimorfos deste composto apresentando-se ainda na forma polimórfica α .

A Figura 24 mostra os padrões de difração obtidos por DRXP dos compostos de partida recristalizados, da mistura física equimolar e dos materiais sintetizados com diferentes razões molares de CLP e de TRIS nas proporções de (3:1, 2:1, 1:1, 1:2 e 1:3).

Figura 24 – Difração de raios X da CLP e TRIS recristalizadas e dos materiais contendo CLP e TRIS nas proporções molares de 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 e 3:1.



Os resultados apresentados na Figura 24 mostram que o sistema CLP-TRIS (1:1) apresentou um padrão de DRX significativamente diferente daqueles obtidos para os compostos de partida e para os materiais obtidos nas demais proporções molares destes compostos. Dessa forma, o material sintetizado na proporção equimolar apresentou uma banda entre 15 e 25 ° (2θ) e ausência de picos, indicando que o material CLP-TRIS (1:1) é amorfo e que esta razão molar proporciona a interação intermolecular entre o fármaco e o coformador para a formação do co-amorfo.

Para a mistura física equimolar dos compostos de partida, observa-se a sobreposição de picos nos padrões de difração, caracterizando a identificação de duas fases cristalinas, evidenciando que a mistura física dos compostos não resulta na formação de um co-amorfo. Para os materiais sintetizados nas demais razões molares de CLP e TRIS observou-se a presença de picos característicos dos compostos de partida, com

destaque para maior intensidade dos picos daquela substância presente em excesso no material, sendo desta forma cristalinos.

Assim, para os materiais CLP-TRIS (2:1) e CLP-TRIS (3:1) os padrões de DRX apresentaram-se semelhantes ao padrão de DRX da CLP, devido parte dos compostos interagirem e formarem o co-amorfo restando o excesso de CLP que é responsável pela maior contribuição nos espectros. Os picos apresentados na Tabela 10 mostram esta similaridade entre os padrões de DRX da CLP. De forma análoga, para os materiais CLP-TRIS (1:2) e CLP-TRIS (1:3) os padrões de DRX apresentaram-se semelhantes àquele da TRIS, com os principais picos apresentados na Tabela 11.

Tabela 10 – Comparação dos padrões de DRX da CLP, CLP-TRIS (2:1) e CLP-TRIS (3:1).

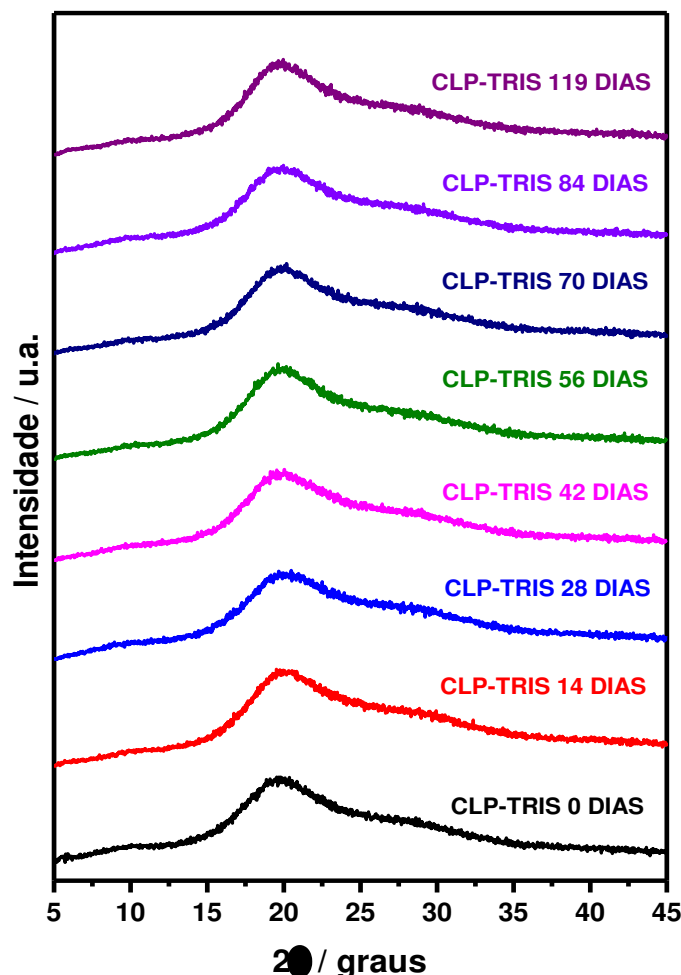
Ângulo	CLP	CLP-TRIS (2:1)	CLP-TRIS (3:1)
Graus (2θ)	6,51	6,71	6,83
	11,70	11,82	11,98
	18,14	18,30	18,42
	19,44	19,63	19,75
	20,59	20,75	20,91
	21,56	21,69	21,82
	23,73	23,89	24,01
	25,74	25,90	25,99
	26,75	26,91	27,03
	28,04	28,24	28,32

Tabela 11 – Comparação dos padrões de DRX da TRIS, CLP-TRIS (1:2) e CLP-TRIS (1:3).

Ângulo	TRIS	CLP-TRIS (1:2)	CLP-TRIS (1:3)
Graus (2θ)	14,40	14,30	14,25
	18,37	18,30	18,22
	20,44	20,25	20,23
	22,76	22,68	22,64
	25,47	25,44	25,43
	34,30	34,20	34,23
	38,74	38,64	38,63
	44,16	44,01	44,10

A Figura 25 mostra os padrões de difração para o co-amorfo CLP-TRIS (1:1) no intervalo de 129 dias após a síntese, afim de se avaliar a estabilidade estrutural do novo material, sendo o dia zero o padrão de difração verificado no dia da síntese.

Figura 25 – Difração de raios X do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) em diferentes dias após a síntese



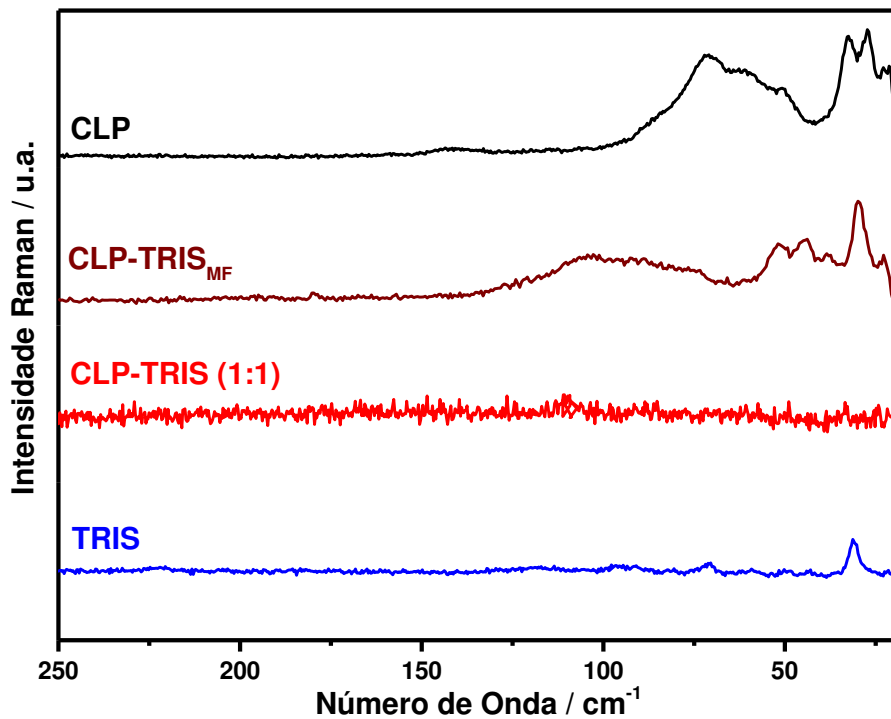
É possível observar que os padrões de difração de raios X não se alteram com o passar do tempo após a síntese, indicando assim que o co-amorfo possui boa estabilidade física. Em termos comparativos, Ueda *et al.*, (2017) relataram um co-amorfo de tranilast com cloridrato de difenidramina que se manteve estável na forma amorfa por 30 dias, segundo o mesmo, este tempo representa uma boa estabilidade. Este é um fator importante para uma possível utilização deste material na indústria farmacêutica, visto que formas sólidas amorfas apresentam uma tendência a cristalizarem-se (SHAN *et al.*, 2014).

5.3 Espectroscopia Raman

Após a verificação da estequiometria de formação do co-amorfo CLP-TRIS (1:1), os compostos formadores (CLP e TRIS), a sua mistura física equimolar e o co-amorfo

CLP-TRIS (1:1) foram analisados por espectroscopia Raman. A Figura 26 mostra os espectros Raman na região de 250 a 20 cm^{-1} .

Figura 26 – Espectros Raman da CLP, TRIS e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtidos na região espectral de 300 a 20 cm^{-1} .



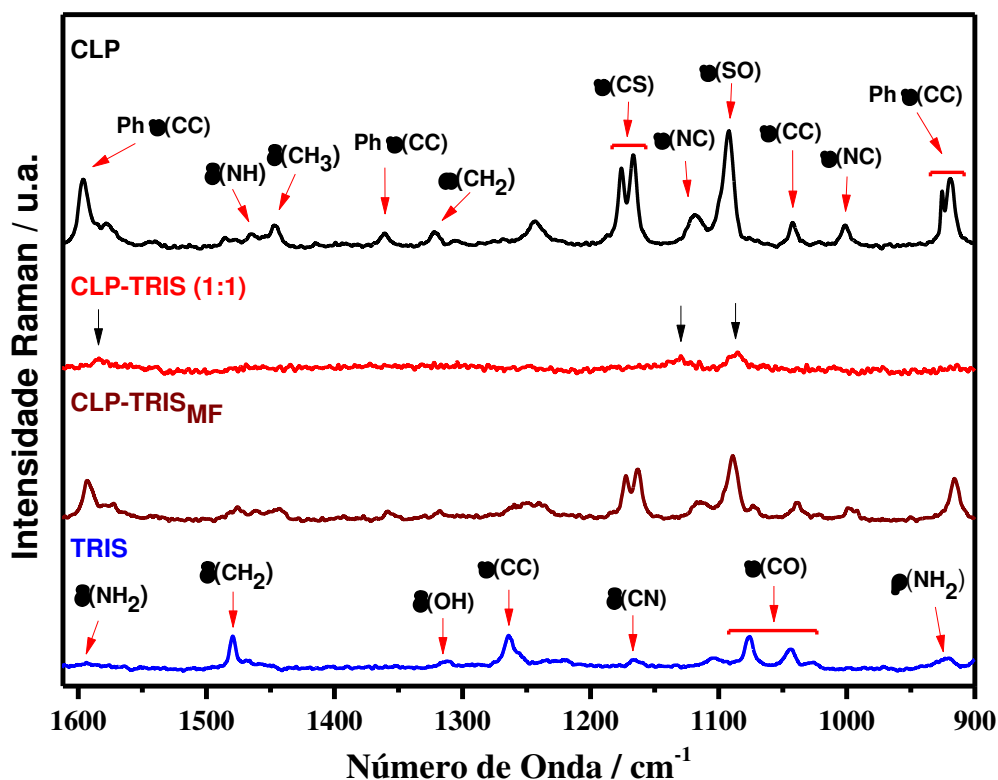
Na maioria dos casos bandas abaixo de 200 cm^{-1} representam modos de vibração que são classificados como modos externos ou modos de rede. Essa região tem sido amplamente utilizada na identificação de novas estruturas cristalinas visto que esta região apresenta as vibrações da rede cristalina e de ligações de hidrogênio (PARROTT *et al.*, 2012). Deste modo, o espectro Raman da CLP (Figura 26) mostra bandas típicas de moléculas aromáticas em frequências inferiores a 200 cm^{-1} , derivando de vibrações moleculares fundamentais e vibrações da rede. Assim como foi observado pela técnica de DRXP, o espectro Raman da CLP é condizente com a forma polimórfica III (Figura 7).

O espectro Raman da TRIS (Figura 26) apresentou alguns modos normais de vibração, na qual as bandas mais significativas estão localizadas em números de onda abaixo de 120 cm^{-1} , observando-se a presença de fortes ligações de hidrogênio (CHIEN *et al.*, 2010). O espectro Raman da mistura física (Figura 26), apresenta bandas vibracionais oriundas dos dois compostos, sendo observado o deslocamento para maiores números de onda das bandas provenientes da CLP, assim como o aumento de intensidade da banda relativa as ligações de hidrogênio da TRIS, indicando assim uma interação entre os compostos promovida apenas pelo contato físico. Para o espectro do co-amorfo (Figura

26), observa-se a completa ausência de informação espectral, ou seja, nenhuma banda foi observada, evidenciando que o material não possui arranjo cristalino, sendo este um comportamento típico de materiais amorfos.

A Figura 27 mostra os espectros Raman da CLP, CLP-TRIS (1:1), CLP-TRIS_{MF} e TRIS na região espectral de 1600 a 900 cm^{-1} .

Figura 27 – Espectros Raman da CLP, TRIS, mistura física equimolar de CLP e TRIS e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtidos na região espectral de 1.600 a 900 cm^{-1} .



O espectro Raman da CLP (Figura 27) mostra a banda em 920 cm^{-1} que está relacionada com o estiramento das ligações (CC) do anel aromático. Em 1002 cm^{-1} apresenta-se uma banda associada com o estiramento da ligação (NC). A banda em 1042,4 cm^{-1} está relacionada com o estiramento da ligação (CC). Em 1091,6 cm^{-1} observa-se a banda associada ao estiramento da ligação (SO). Em 1119,1 cm^{-1} existe uma banda que está relacionada com o estiramento da ligação (NC). Em seguida, o dubleto em 1175,9 cm^{-1} pode ser atribuído ao estiramento da ligação (CS). Em 1322,1 cm^{-1} e em 1447,8 cm^{-1} temos as vibrações de *wagging* do grupo $\omega(\text{CH}_2)$ e deformação angular do grupo $\delta(\text{CH}_3)$ respectivamente. Em 1361,2 e 1596,0 cm^{-1} temos as vibrações envolvendo ligações (CC) do anel aromático. A banda em 1465,0 cm^{-1} é atribuído a deformação angular do grupo $\delta(\text{NH})$ (CAETANO, 2006; CHESALOV *et al.*, 2008; AYALA *et al.*, 2012).

No espectro Raman da TRIS (Figura 27), a banda em $921,2\text{ cm}^{-1}$ é atribuída a deformação do tipo *swing* do grupo (NH_2). As bandas presentes entre 1100 e 1000 cm^{-1} são referentes às vibrações de estiramento do grupo (CO). Em $1165,5\text{ cm}^{-1}$ observa-se a vibração de deformação angular $\delta(\text{HCN})$ seguida do estiramento da ligação (CC) em $1263,9\text{ cm}^{-1}$. Em $1312,7\text{ cm}^{-1}$ temos a vibração de deformação angular referente ao grupo $\delta(\text{OH})$. As bandas em $1478,5$ e $1592,7\text{ cm}^{-1}$ representam as vibrações de deformação angular envolvendo $\delta(\text{CH}_2)$ e $\delta(\text{NH}_2)$, respectivamente (SCHROETTER; BOUGEARD, 1987).

A análise dos espectros Raman dos compostos de partida e da mistura física equimolar (Figura 27), mostra que a mistura equimolar corresponde a soma dos espectros dos compostos formadores, sendo possível observar a redução de intensidade e o alargamento de algumas bandas, o que sugere, assim como observado no espectro Raman na região entre 250 e 20 cm^{-1} , que a interação entre CLP e TRIS se inicia com o contato físico.

A partir da comparação dos resultados de espectroscopia Raman obtidos para os compostos de partida (CLP e TRIS) e para a mistura equimolar destas substâncias comparados com aqueles obtidos para o co-amorfo CLP-TRIS (1:1), observaram-se diferenças significativas entre os espectros, (estas diferenças estão indicadas por setas pretas na Figura 27). Assim, no espectro do co-amorfo, em relação ao espectro da CLP e da TRIS, na região entre 1600 a 900 cm^{-1} , houve o desaparecimento de grande parte das bandas existentes nos compostos formadores, em especial as bandas vibracionais dos grupos (CO), (NH) e (OH) sendo estes prováveis sítios de interação entre as moléculas de CLP e TRIS. Além disso, a banda em $1085,5\text{ cm}^{-1}$ no co-amorfo pode estar relacionada *downshift* da banda de estiramento do grupo (SO) da CLP, o que pode evidenciar a participação deste grupo em ligações intermoleculares com a molécula de TRIS. A banda em $1129,7\text{ cm}^{-1}$ pode estar associada ao *upshift* da vibração de estiramento entre (NC) da CLP. É possível observar em $1586,0\text{ cm}^{-1}$ o *downshift* relacionado a banda de deformação do grupo (NH_2) da TRIS em $1592,7\text{ cm}^{-1}$, sendo este um indicativo de que o grupo (NH_2) da TRIS também participe de ligações de hidrogênio com a CLP.

Para a região dos modos de estiramento de CH e NH não foi observado nenhuma banda. É possível que a ocorrência de luminescência, devido a linha de $632,8\text{ nm}$ do laser, tenha encoberto as bandas nesta região espectral.

Todas estas representações vibracionais de modos internos tanto oriundos da CLP quanto da TRIS demonstra que, na proporção (1:1), um novo material foi formado, onde

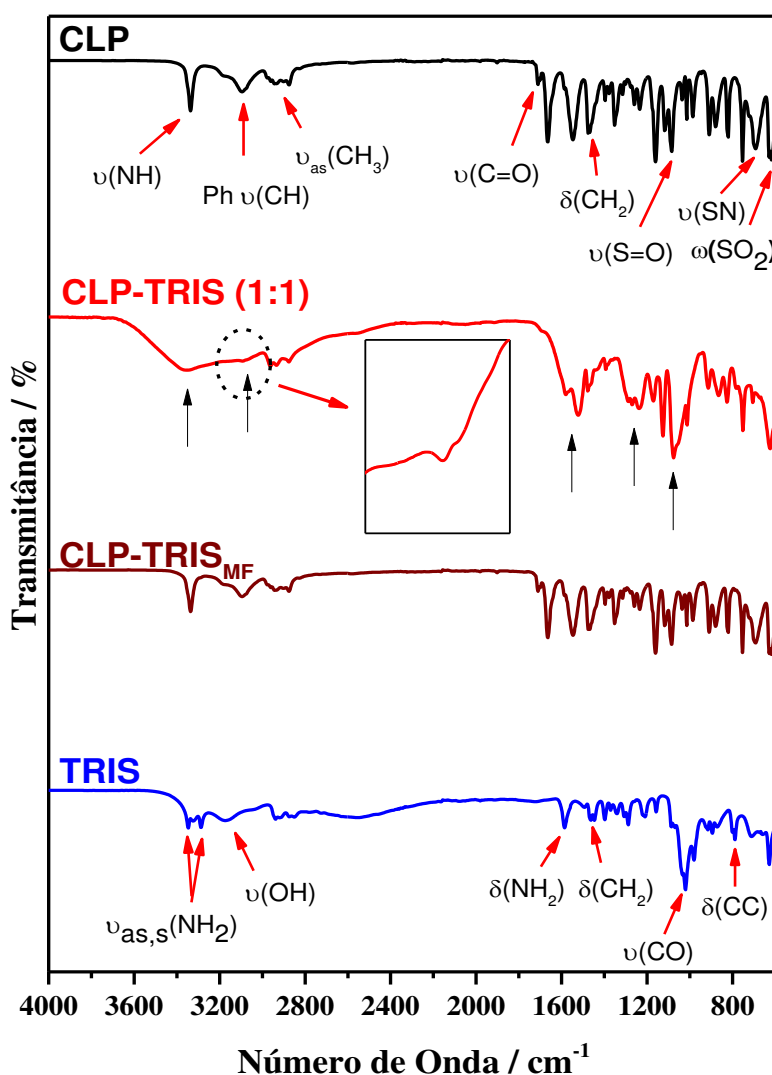
as interações intermoleculares influenciaram também os modos vibracionais de partes (unidades) das moléculas.

5.4 Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR)

A fim de confirmar/avaliar a formação do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) foi realizada a análise espectrométrica das substâncias iniciais, da amostra CLP-TRIS (1:1) e da mistura física, pela técnica de espectroscopia no infravermelho médio na região compreendida entre 4000 e 600 cm^{-1} .

A Figura 28 apresenta os espectros obtidos, onde estão indicadas algumas das absorções características dos compostos de partida, da mistura física e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1).

Figura 28 – Espectros no infravermelho médio da CLP, TRIS, Mistura Física e CLP-TRIS (1:1).



O espectro IV da CLP (Figura 28) mostra um pico em 618 cm^{-1} que está relacionado com a vibração do tipo *wagging* do grupo $\omega(\text{SO}_2)$. As absorções na região com números de ondas em 1084 , 1035 e 703 cm^{-1} podem ser atribuídas a vibração do grupo (SO), (CC) e (SN), respectivamente, assim como vibrações de (CH_3) . Ainda nesta região, foram observadas torções dos grupos (CH_2) . Em 1712 cm^{-1} é possível observar a vibração de estiramento (CO). Absorções na região compreendida entre 2976 e 2830 cm^{-1} estão associadas à estiramentos simétricos “ ν_s ” e assimétricos “ ν_{as} ” das ligações (CC) e (CH), respectivamente. Podemos observar também picos em 3096 e 3338 cm^{-1} , que podem ser atribuídos aos estiramentos (CH) do anel aromático e ao estiramento do grupo (NH), respectivamente (CHESALOV *et al.*, 2008).

O espectro IV da TRIS (Figura 28) mostra uma banda em 792 cm^{-1} que está relacionado com a deformação angular (CC). Duas bandas de absorção com picos em 1036 e 1023 cm^{-1} estão relacionadas com o estiramento do grupo (CO). Também é possível observar bandas de deformação em 1464 e 1586 cm^{-1} associadas com os grupos (CH_2) e (NH_2) respectivamente. A banda de absorção com pico em 3170 cm^{-1} está relacionada ao estiramento $\nu(\text{OH})$. Absorções na região com números de onda entre 3350 e 3290 cm^{-1} para esta molécula podem ser atribuídas aos modos de estiramentos assimétrico e simétrico “ ν_{as} ”, “ ν_s ” do grupo amina (NH_2) (SCHROETTER; BOUGEARD 1987).

A partir da análise dos espectros no infravermelho da CLP, da TRIS e da mistura física equimolar CLP–TRIS_{MF} (Figura 28), observa-se que não há deslocamentos significativos nas bandas observadas, exceto em 1023 cm^{-1} onde ocorre o deslocamento da banda referente a vibração do grupo (CO) da TRIS, indicando a interação entre os compostos formadores apenas com o contato físico tal como foi observado pela técnica de espectroscopia Raman.

A partir da comparação do espectro IV da CLP e da TRIS com aquele obtido para o co-amorfo, observou-se alguns deslocamentos e alargamentos de bandas (representados pelas setas pretas na Figura 28). Desta forma, os modos vibracionais atribuídos ao co-amorfo na região compreendida entre 950 e 600 cm^{-1} , correspondem a soma dos modos vibracionais dos compostos de partida na mesma região espectral. Em 1072 cm^{-1} ocorre um deslocamento das bandas espectrais que podem estar associadas as bandas da CLP em 1082 cm^{-1} atribuída ao grupo (SO) sendo um indicativo da participação deste grupo em ligações de hidrogênio, tal como foi observado pela técnica de espectroscopia Raman.

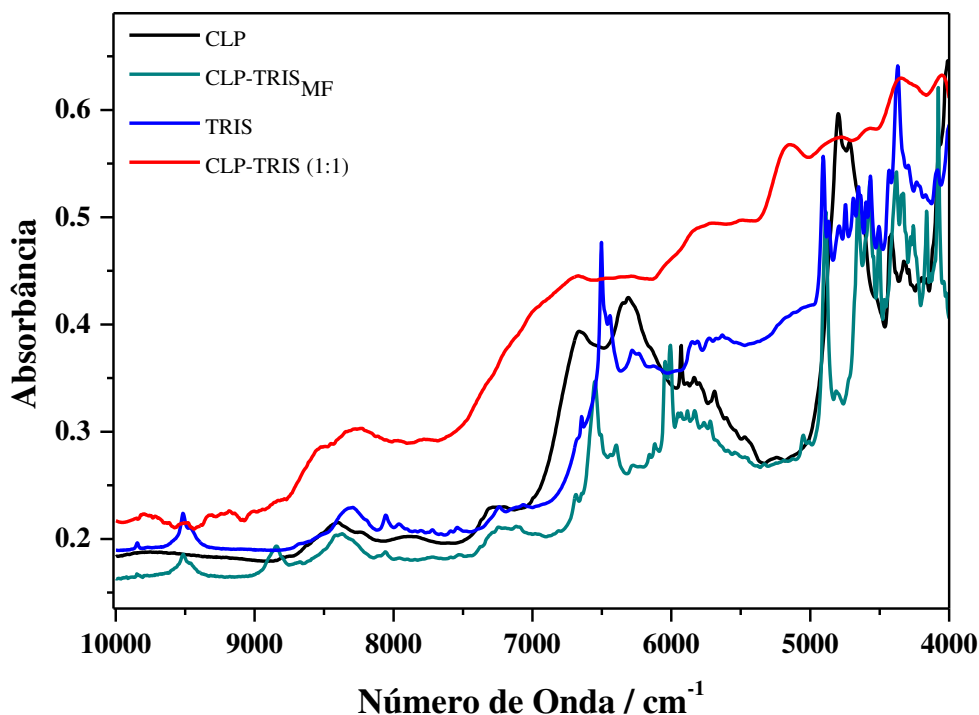
A região compreendida entre 1380 e 1120 cm^{-1} referente a vibrações envolvendo (CH) e (CC) na CLP e na TRIS, mostra um alargamento de banda que pode estar relacionado com a natureza amorfa do material.

O espectro do co-amorfo (Figura 28) mostra o alargamento e o deslocamento da banda referente ao grupo (CO) da CLP de 1712 cm^{-1} para 1570 cm^{-1} . Podemos observar em 3084 cm^{-1} o efeito de redução de intensidade e o deslocamento para menores números de onda da banda de estiramento do grupo (OH) presente na TRIS em 3170 cm^{-1} , o que pode estar associado a presença de ligações de hidrogênio envolvendo este grupo funcional. Em 3358 cm^{-1} temos uma banda associada com o estiramento do grupo (NH), onde se observa uma redução da sua intensidade o que assim como no grupo (OH), pode estar associada a um possível sítio de interação entre as moléculas através da formação de ligações de hidrogênio.

5.5 Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)

A Figura 29 apresenta os espectros NIR dos compostos formadores (CLP e TRIS), da mistura física equimolar e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1).

Figura 29 – Espectros no infravermelho próximo da CLP, da TRIS, da Mistura Física e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1).



Para a CLP (Figura 29) na região entre 5400 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} é possível associar as bandas com as combinações dos grupos $\nu(\text{CH})+\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu(\text{CH})+\delta(\text{CH})$, e $\nu(\text{NH})+\delta(\text{NH})$. Prosseguindo no espectro, podemos observar o primeiro sobretom dos estiramentos do (CH) e (NH) em aproximadamente 6000 cm^{-1} e suas combinações com as deformações do grupo (CH) próximo a 7200 cm^{-1} .

Para a TRIS (Figura 29) podemos observar a combinação das vibrações dos grupos (OH) e (NH) na região entre 4500 e 5000 cm^{-1} . Prosseguindo no espectro, podemos observar o primeiro sobretom dos grupos (OH) e (NH), e na região entre 8500 e 8000 cm^{-1} verificou-se uma banda em 8294 cm^{-1} que é atribuída ao segundo sobretom da ligação (CH). A região entre 10000 e 9000 cm^{-1} verificou-se uma banda em $9.512,2\text{ cm}^{-1}$ atribuída às transições harmônicas do grupo amina (NH_2) (BURNS; CIURCZAK, 2007).

A partir dos resultados obtidos pela análise por NIR das amostras, verificou-se que o espectro da mistura física CLP-TRIS_{MF} (Figura 29) apresentou o surgimento de uma nova banda em 8850 cm^{-1} relacionada ao segundo sobretom do (CH) e o deslocamento da banda em 5930 cm^{-1} da CLP para 6010 cm^{-1} relacionada a combinação do grupo (CO), indicando, assim como nas técnicas de espectroscopia Raman e FTIR, a interação entre os compostos apenas com o contato físico sem a presença de solventes. Já as outras bandas observadas no espectro da CLP-TRIS_{MF} são semelhantes à sobreposição dos espectros da CLP com o espectro da TRIS.

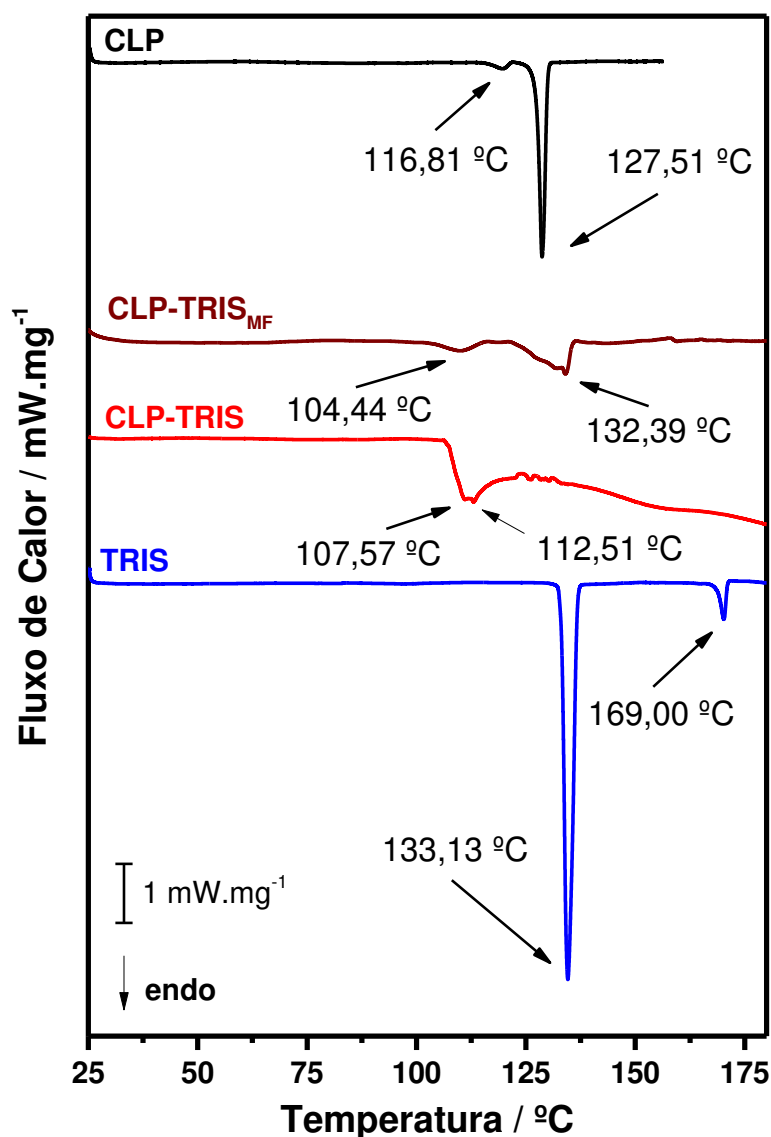
Para o co-amorfo CLP-TRIS (1:1) (Figura 29), podemos observar que o espectro, diferentemente dos espectros dos compostos formadores e da mistura física, possui bandas com característica mais larga o que está relacionado com o estado amorfo deste material. Além disso, o espectro do co-amorfo apresenta bandas que podem ser associadas à somatória das bandas dos compostos formadores, com exceção de novas bandas observadas em 9200 e 8845 cm^{-1} que podem estar associadas ao terceiro sobretom dos grupos (NH) e (CH) (BURNS; CIURCZAK, 2007). Essas bandas podem indicar a participação do grupo (NH) na formação de ligações de hidrogênio assim como pode ser observado pela técnica espectroscópica de FTIR.

5.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Figura 30 apresenta as curvas DSC dos compostos de partida (CLP e TRIS), mistura física CLP-TRIS_{MF} e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1). Os valores de ΔH foram

medidos pela integração da área dos picos endotérmicos e se referem ao calor latente de fusão (ΔH_{fus}) das substâncias, que é definido como a energia necessária para elevar o estado de agitação molecular que leva o composto no estado sólido para o estado líquido e ao calor de transição (ΔH_{s-s}) que é definido como a energia necessária para promover uma transição no estado físico do material (GIRON, 2012).

Figura 30 – Curvas DSC da CLP, da TRIS, da Mistura Equimolar CLP-TRIS_{MF} e do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio com razão de aquecimento de 2 °C/min.



A curva DSC da CLP (Figura 30) apresentou dois eventos endotérmicos onde o primeiro evento está relacionado com a transição de fase sólido-sólido da forma III para a forma I com $T_{onset} = 116,81$ °C, $\Delta H_{s-s} = 0,905$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 119,70 °C. O segundo

evento endotérmico é característico do processo de fusão do material com $T_{\text{onset}} = 127,51$ °C, $\Delta H_{\text{fus}} = 14,38$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 128,70 °C. A curva DSC da TRIS (Figura 30) também apresentou dois eventos endotérmicos onde o primeiro evento está relacionado com a transição de fase sólido-sólido da forma α para a forma γ , com $T_{\text{onset}} = 133,13$ °C, $\Delta H_{s-s} = 18,96$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 134,6 °C. O segundo evento endotérmico, com $T_{\text{onset}} = 169,00$ °C, $\Delta H_{\text{fus}} = 1,37$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 170,24 °C, é característico do processo de fusão da TRIS (CAETANO, 2006; VEMAVARAPU *et al.*, 2002; CHIEN *et al.*, 2010).

A curva DSC da mistura equimolar CLP-TRIS_{MF} (Figura 30) apresentou dois eventos térmicos de natureza endotérmica, onde o primeiro evento apresenta $T_{\text{onset}} = 104,44$ °C, $\Delta H = 2,49$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 110,0 °C, e o segundo evento apresenta $T_{\text{onset}} = 132,40$ °C, $\Delta H = 8,60$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 134,0 °C. Estes eventos podem estar relacionados com a formação do co-amorfo CLP-TRIS, pela indução da interação entre as duas moléculas pelo acréscimo de temperatura.

A curva DSC do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) (Figura 30) apresentou dois eventos térmicos de natureza endotérmica. O primeiro evento, com $T_{\text{onset}} = 107,6$ °C, $\Delta H = 1,85$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 111,0 °C, provavelmente é devido a uma possível quebra nas ligações responsáveis pela formação do co-amorfo CLP-TRIS (1:1). O segundo evento com $T_{\text{onset}} = 112,6$ °C, $\Delta H = 1,71$ kJ.mol⁻¹ e T_{peak} em 113,0 °C, ocorreu possivelmente devido à fusão seguida de decomposição do material. A presença de picos de fusão indica que o material se encontra, conforme relatam Hancock e Zografi (1997), em um estado amorfo denominado de *Equilibrium Supercooled Liquid* ou Líquido Super-resfriado de Equilíbrio, onde o sólido amorfo que se encontra neste estado apresenta características estruturais de um líquido, mas com uma viscosidade bem maior. Ao se observar as características das propriedades térmicas do estado de Líquido Super-resfriado de Equilíbrio, nota-se que as curvas DSC deste tipo de material apresenta eventos térmicos intermediários entre o estado líquido e o estado vítreo, sendo então comum, observar a presença de picos referentes a fusão do material ao invés de um evento característico de transição vítrea comum em materiais amorfos (BHUGRA; PIKAL, 2008).

Deste modo, os resultados apresentados na Figura 30 evidenciam a formação do co-amorfo de CLP-TRIS (1:1). Além disso, este material apresentou eventos térmicos inferiores às temperaturas de fusão dos compostos de partida (CLP e TRIS), sugerindo que o material sintetizado neste trabalho possa ser mais solúvel em água que a CLP, visto que este fato pode evidenciar a existência de forças de ligações fracas que contribuem para uma interação mais forte com as moléculas de água.

5.7 Verificação da Solubilidade Aquosa

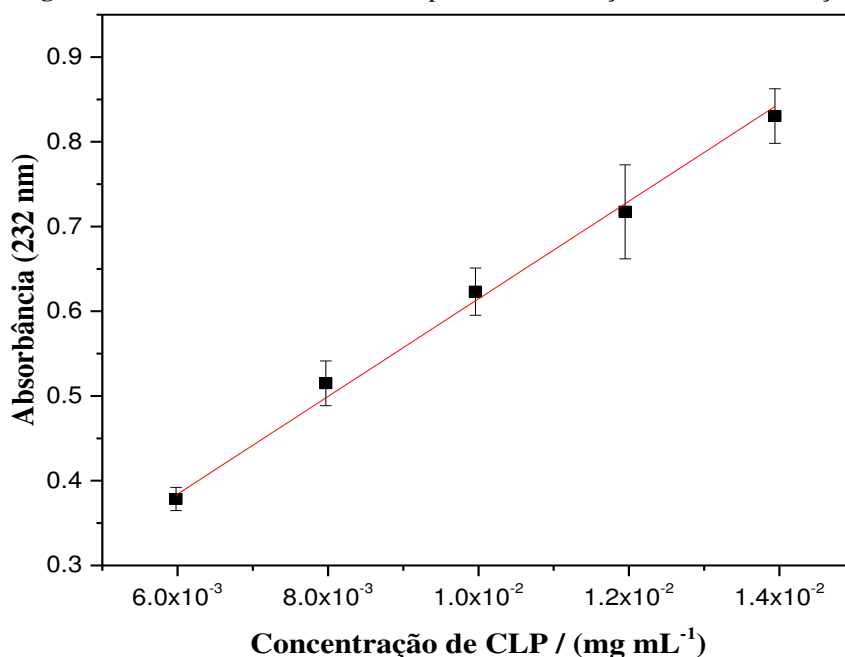
No intuito de se extrair alguma informação sobre a interação do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) com a água, foram realizadas medidas de solubilidade no mesmo.

Para a quantificação da CLP, utilizou-se uma curva analítica (Figura 31) a partir do tratamento matemático pelo método dos mínimos quadrados (m.m.q.) dos valores das concentrações das soluções padrão de CLP *versus* as suas respectivas absorbâncias obtidas em 232 nm e em triplicata, conforme descritas na Tabela 12. A partir deste tratamento matemático foi possível obter os parâmetros da curva com excelente coeficiente de determinação (R^2) 0,99806, coeficiente angular 57,60278 e coeficiente linear de 0,03863, assim como um coeficiente percentual de variação inferior a 7,8% demonstrando uma boa correlação linear entre as variáveis investigadas.

Tabela 12 – Concentrações, absorbâncias (232 nm) e coeficiente percentual de variação das soluções padrão de CLP utilizadas para a construção da curva analítica

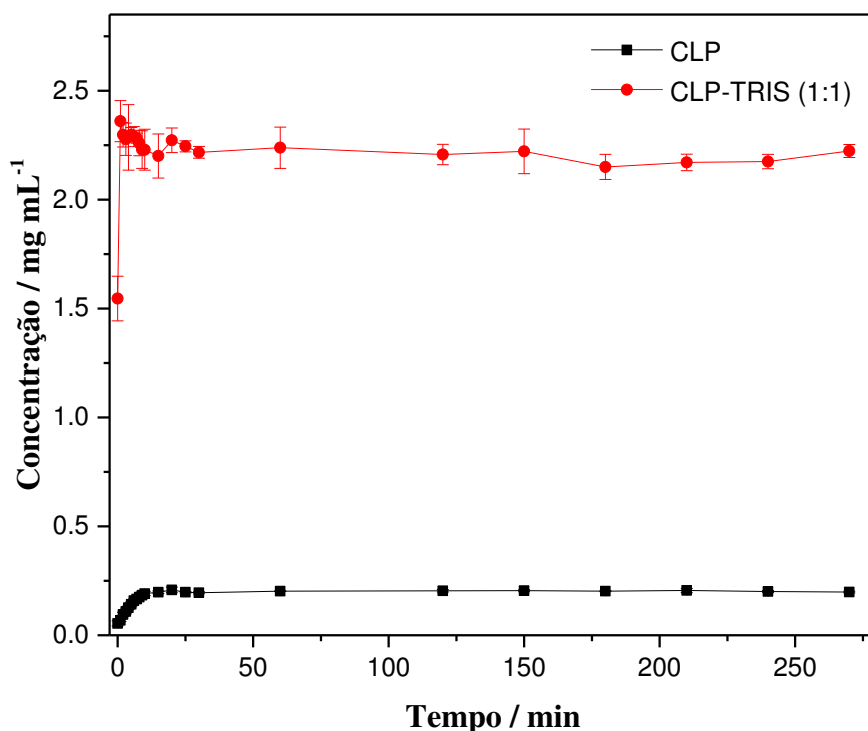
Pontos da curva	Absorbância (232 nm)	Concentração de CLP (mg.mL^{-1})	Coeficiente Percentual de Variação (%)
1	0,235	6×10^{-3}	3,6
2	0,389	8×10^{-3}	5,1
3	0,575	10×10^{-3}	4,5
4	0,729	12×10^{-3}	7,7
5	0,883	14×10^{-3}	3,9

Figura 31 – Curva de analítica obtida para a determinação de CLP em solução aquosa.



A partir da equação da reta fornecida pela curva analítica, foi possível determinar as concentrações (mg mL^{-1}) em água deionizada ($\text{pH} = 7,00$) de CLP e de CLP-TRIS (1:1). Estas concentrações encontram-se representadas em função do tempo (min) na Tabela 13 e sumarizadas na Figura 32.

Figura 32 – Curvas dos perfis de solubilidade da CLP e da CLP obtidas a partir da solubilidade do co-amorfo CLP-TRIS (1:1)



A concentração de equilíbrio é um parâmetro necessário para avaliar a capacidade de desenvolvimento de um fármaco e para otimizar seu desempenho (KOGERMANN *et al.*, 2013). Os resultados obtidos neste estudo de solubilidade demonstraram que a CLP é cerca de onze vezes mais solúvel ($2,36 \text{ mg mL}^{-1}$) quando sintetizada como co-amorfo CLP-TRIS (1:1) em comparação com a CLP pura ($0,21 \text{ mg mL}^{-1}$). Assim, foi possível confirmar a melhoria desta propriedade da CLP (fármaco pouco solúvel em água) quando obtido na sua forma co-amórfica com a TRIS, tendo em vista que a solubilidade é influenciada por diferentes fatores como, por exemplo, o arranjo espacial das moléculas, o ponto de fusão e a maior solubilidade do coformador em relação ao fármaco (CHADHA; RANI; GOYAL, 2016).

Tabela 13 – Concentração de CLP e CLP-TRIS (1:1) em função do tempo.

Tempo (min)	CLP (mg mL⁻¹)	Coefficiente Percentual de Variação (%)	CLP-TRIS (1:1) (mg mL⁻¹)	Coefficiente Percentual de Variação (%)
0	0,05	21,5	1,55	6,6
1	0,07	7,6	2,36	4,0
2	0,10	10,5	2,30	2,4
3	0,11	9,8	2,28	3,3
4	0,12	6,7	2,29	6,6
5	0,14	8,1	2,30	1,4
6	0,16	4,4	2,29	2,0
7	0,17	3,4	2,28	1,0
8	0,17	4,7	2,26	2,6
9	0,18	8,2	2,23	3,9
10	0,19	5,2	2,23	4,2
15	0,20	3,2	2,20	4,6
20	0,21	6,2	2,27	2,5
30	0,20	1,9	2,24	1,1
60	0,19	2,6	2,22	1,2
120	0,20	2,8	2,24	4,3
150	0,20	2,7	2,21	2,1
180	0,20	2,2	2,22	4,6
210	0,20	1,2	2,15	2,7
240	0,20	4,5	2,17	1,7
270	0,20	2,5	2,17	1,5

6 CONCLUSÕES

Nesta pesquisa realizou-se a investigação da síntese de um novo co-amorfo de CLP com o coformador TRIS pelo método da suspensão. Essa técnica apresentou-se vantajosa em relação às demais técnicas principalmente em função do reduzido tempo necessário para a síntese do material desejado.

O co-amorfo CLP-TRIS (1:1) obtido neste trabalho foi caracterizado por DRXP, Raman, FTIR, NIR, DSC e Teste de solubilidade aquosa. O espectro de DRX evidenciou que o material formado não possui arranjo cristalino, evidenciado pela ausência de picos e formação de uma banda amorfa, comprovando a natureza amorfa do material. Também foi possível observar que a estequiometria de formação do material foi de 1:1, assim como sua boa estabilidade física estrutural.

A partir da análise por espectroscopia Raman observou-se o desaparecimento de bandas em comparação com os espectros dos compostos de partida na região dos modos externos, devido à natureza amorfa do material. O Espectro da mistura física apresentou diferenças quando comparado aos espectros dos compostos de partida, indicando uma interação apenas com o contato físico. Foi possível observar também o deslocamento para menores números de onda da banda de estiramento do (SO) da CLP e da banda deformação do (NH₂) da TRIS, indicando possíveis ligações de hidrogênio envolvendo estes grupos funcionais.

Os resultados obtidos por FTIR do co-amorfo em comparação com os compostos formadores evidenciaram o deslocamento de bandas, ao qual estas bandas podem estar associadas as vibrações dos grupos (CH₃), (SO₂), (CH₂) e (CO). Observou-se também o deslocamento para menores números de onda da banda de (OH), assim como a redução de intensidade da banda relacionada ao grupo (NH), que podem estar associados a possíveis sítios de interação entre as moléculas de CLP e TRIS.

Os resultados obtidos por NIR do co-amorfo apresentaram um espectro com bandas largas, sendo esta uma característica de materiais amorfos. Observou-se também novas bandas na região do terceiro sobreton do grupo (NH), podendo indicar a participação deste grupo em ligações de hidrogênio.

A análise das amostras por DSC revelou que o co-amorfo apresentou eventos térmicos distintos e em temperaturas mais baixas que seus compostos de partida, sugerindo que o material formado possua forças de ligação fracas que podem contribuir para uma interação mais forte com moléculas de água.

O teste de solubilidade aquosa evidenciou que o co-amorfo CLP-TRIS (1:1) apresentou uma solubilidade cerca de onze vezes maior que o fármaco, confirmando assim a melhoria desta propriedade da CLP quando obtida na sua forma co-amórfica com a TRIS.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Caracterizar o co-amorfo CLP-TRIS (1:1) por Análise Termogravimétrica (TGA) e Análise Térmica Diferencial (DTA) afim de se estudar o comportamento térmico deste material. Realizar medidas de Difração de Raios X em altas pressões e Espectroscopia Raman em altas pressões com o intuito de avaliar o comportamento deste co-amorfo quando submetido a altas pressões. Propor uma nova formulação farmacêutica (medicamento) contendo o co-amorfo CLP-TRIS (1:1) e a realização dos Testes de Biodisponibilidade e Bioequivalência.

REFERÊNCIAS

- AAKERÖY, C. B.; FASULO, M. E.; DESPER, J. Cocrystal or salt: does it really matter? **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 317-322, 2007.
- AHER, S. DHUMAL, R; MAHADIK, K; PARADKAR, A; YORK, P. Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: Caffeine/maleic acid. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 5, p. 597-602, Dec 23 2010.
- ALLESØ, M. CHIENG, N; REHDER, S; RANTANEN, J; RADES, T; AALTONEN, J. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen–cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. **Journal of Controlled Release**, v. 136, n. 1, p. 45-53, 2009.
- ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? **Chemical Communications**, n. 17, p. 1889-1896, 2004.
- ALI, A. M. A; ALI, A. A; MAGHRABI, I. A. Clozapine-carboxylic acid plasticized co-amorphous dispersions: Preparation, characterization and solution stability evaluation. **Acta Pharmaceutica**, v. 65, n. 2, p. 133-146, 2015.
- AMIDON, G. L. LENNERNÄS, H; SHAH, V. P; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- AMORIM, S. R.; KLIER, A. H.; DE ANGELIS, L. H. Controle de Qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no Infravermelho. **Revista Brasileira de Farmácia** v. 94, n. 3, p. 234-242, 2013.
- AYALA, A. CAETANO, M. W. C; HONORATO, S. B; MENDES FILHO, J; SIESLER, H. W; FAUDONE, S. N; ELLENA, J. Conformational polymorphism of the antidiabetic drug chlorpropamide. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 43, n. 2, p. 263-272, 2012.
- BANNACH, G. PERPÉTUO, G. L; CAVALHEIRO, É. T. G; CAVALHEIRO, C. C. S; ROCHA, R. R. Efeitos da história térmica nas propriedades do polímero pet: um experimento para ensino de análise térmica. **Química Nova**, p. 1825-1829, 2011.
- BASAVOJU, S.; BOSTROM, D.; VELAGA, S. P. Indomethacin-saccharin cocrystal: design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 3, p. 530-41, Mar 2008.
- BATES, S; ZOGRIFI, G; ENGERS, D; MORRIS, K; CROWLEY, K; NEWMAN, A. Analysis of amorphous and nanocrystalline solids from their X-ray diffraction patterns. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 10, p. 2333-2349, 2006.
- BHUGRA, Chandan; PIKAL, Michael J. Role of thermodynamic, molecular, and kinetic factors in crystallization from the amorphous state. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 4, p. 1329-1349, 2008.

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

BONAMICI, D. **Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisenções**. Tese de Doutorado, 171f. Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, 2009.

BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by crystals. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character**, v. 88, n. 605, p. 428-438, 1913.

BUENO, M.; RECH, N. Insumos farmacêuticos-aspectos técnicos, científicos e regulatórios. **Biofarmacotécnica**, v. 1, p. 12-20, 2009.

BURGER, A. Einfluß der Polymorphic des Wirkstoffes auf die Eigenschaften von Tabletten: Chlorpropamid, Teil I. **Pharm. Ind.**, v. 38, p. 306-312, 1976.

BURNS, Donald A.; CIURCZAK, Emil W. (Ed.). **Handbook of near-infrared analysis**. CRC press, 2007.

CAETANO, M. D. W. C. **Polimorfismo da Clorpropamida investigado através de Espectroscopia Vibracional**. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Ceará, 2006.

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

CASTELLARI, C.; OTTANI, S. Anti-Inflammatory Drugs. V.[Tris-(2-hydroxymethyl) methyl] ammonium 2-[(2, 6-Dichlorophenyl) amino] phenylacetate (TRISH. D). **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**, v. 53, n. 4, p. 482-486, 1997.

CRAIG, D. Q. M; ROYALL, P. G; KETT, V. L; HOPTON, M. L. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze-dried systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, n. 2, p. 179-207, 1999.

CHADHA, R.; RANI, D.; GOYAL, P. Novel cocrystals of gliclazide: characterization and evaluation. **Crystal Engineering Communication**, v. 18, n. 13, p. 2275-2283, 2016.

CHESALOV, Y. A; BALTAKHINOV, V. P; DREBUSHCHAK, T. N; BOLDYREVA, E. V; CHUKANOV, N. V; DREBUSHCHAK, V. A. FT-IR and FT-Raman spectra of five polymorphs of chlorpropamide. Experimental study and ab initio calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 891, n. 1, p. 75-86, 2008.

CHIEN, W.M.; KAMISSETTY, V. K.; FALLAS, J. C.; CH, D. X-Ray and Raman spectra studies on thermal energy storage materials - tris (hydroxymethyl) aminomethane. **International Centre for Diffraction Data**, p. 104-111, 2010.

CHIENG, N. AALTONEN, J; SAVILLE, D; RADES, T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 1, p. 47-54, 2009.

CHUN, N.H; WANG, I. C; LEE, M. J; JUNG, Y. T; LEE, S; KIM, W. S; CHOI, G. J. Characteristics of indomethacin–saccharin (IMC–SAC) co-crystals prepared by an anti-solvent crystallization process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 854-861, 2013.

DATTA, S.; GRANT, D. J. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 1, p. 42-57, 2004.

DENGALÉ, S. J; RANJAN, O. P; HUSSEN, S. S; KRISHNA, B. S. M; MUSMADE, P. B; SHENOY, G. G; BHAT, K. Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir–Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 57-64, 2014.

DENGALÉ, S. J; GROHGANZ, H; RADES, T; LÖBMANN, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. **Advanced drug delivery reviews**, v. 100, p. 116-125, 2016.

DELORI, A; FRISCIC, T; JONES, W. The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials. **Crystal Engineering Communication**, v. 14, n. 7, p. 2350-2362, 2012.

DIVI, S.; CHELLAPPA, R.; CHANDRA, D. Heat capacity measurement of organic thermal energy storage materials. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 38, n. 11, p. 1312-1326, 2006.

DREBUSHCHAK, T. N; CHESALOV, Y. A; BOLDYREVA, E. V. A conformational polymorphic transition in the high-temperature ϵ -form of chlorpropamide on cooling: a new ϵ' -form. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 65, n. 6, p. 770-781, 2009.

DREBUSHCHAK, T. N.; CHUKANOV, N. V.; BOLDYREVA, E. V. Two polymorphs of chlorpropamide: the δ -form and the high-temperature ϵ -form. **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**, v. 64, n. 12, p. o623-o625, 2008.

EILERMAN, D.; RUDMAN, R. Polymorphism of crystalline poly (hydroxymethyl) compounds. III. The structures of crystalline and plastic tris (hydroxymethyl) aminomethane. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5656-5666, 1980.

EL-SAYED, G. The role of tromethamine as a dissolution and bioavailability enhancer of oral glibenclamide. **STP pharma sciences**, v. 8, n. 3, p. 169-173, 1998.

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

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Brasília, DF**, 2010.

FERREIRA, L. T.; BANNACH, G.; PERPETUO, G. L. ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DO COCRISTAL DE CETOPROFENO COM ÁCIDO SALÍCILICO OBTIDO PELO MÉTODO MECANOQUÍMICO. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, v. 7, p. 124-127, 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Everything added to food in the United States (EAFUS). 2013.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods applied to pharmaceutical solid forms. **Physico chemical methods in drug discovery and development**, p. 385, 2012.

GONÇALVES, J.; SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Avaliação da permeabilidade de fármacos empregando culturas celulares. **Biofarmacotécnica-Série Ciências Farmacêuticas, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro**, p. 204-211, 2009.

GOUD, N. R; GANGAVARAM, S; SURESH, K; PAL, S; MANJUNATHA, S. G; NAMBIAR, S; NANGIA, A. Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 2, p. 664-680, 2012.

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

HAN, Y; PAN Y; LV, J; GUO, W; WANG, J. Powder grinding preparation of co-amorphous β -azelnidipine and maleic acid combination: molecular interactions and physicochemical properties. **Powder Technology**, v. 291, p. 110-120, 2016.

HANCOCK, B. C.; ZOGRIFI, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 86, n. 1, p. 1-12, 1997.

HOLLER, F. J; SKOOG, D. A; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental**. Bookman, 2009. ISBN 8577804607.

HOPPU, P; JOUPPILA, K; RANTANEN, J; SCHANTZ, S; JUPPO, A. M. Characterization of blends of paracetamol and citric acid. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 373-381, 2007.

HUGHES, J. P; REES, S; KALINDJIAN, S. B; PHILPOTT, K. L. Principles of early drug discovery. **British Journal of Pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

IONASHIRO, M. Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial. **São Paulo: Giz**, v. 1, p. 80, 2005.

IZUMI, F.; YOUNG, R. The Rietveld Method, International Union of Crystallography. **Young, RA, Ed**, p. 13, 1993.

JENKINS, R. **An introduction to X-ray powder diffractometry.** Philips Gloeilampenfabrieken, 1970.

JENSEN, K. T; LÖBMANN, K; RADES, T; GROHGANZ, H. Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, proline. **Pharmaceutics**, v. 6, n. 3, p. 416-435, 2014.

JENSEN, K. T; LARSEN, F. H; CORNETT, C; LÖBMANN, K; GROHGANZ, H; RADES, T. Formation mechanism of coamorphous drug–amino acid mixtures. **Molecular pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 2484-2492, 2015.

JENSEN, K. T; BLAABJERG, L. I; LENZ, E; BOHR, A; GROHGANZ, H; KLEINEBUDDE, P; LÖBMANN, K. Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug–amino acid salts. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 615-624, 2016.

KAZARIAN, S. G.; MARTIROSYAN, G. G. Spectroscopy of polymer/drug formulations processed with supercritical fluids: in situ ATR–IR and Raman study of impregnation of ibuprofen into PVP. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 232, n. 1, p. 81-90, 2002.

KAWABATA, Y; WADA, K; NAKATANI, M; YAMADA, S; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1-10, 2011.

KOGERMANN, K; PENKINA, A; PREDBANNIKOVA, K; JEEGER, K; VESKI, P; RANTANEN, J; NAELAPÄÄ, K. Dissolution testing of amorphous solid dispersions. **International journal of pharmaceutics**, v. 444, n. 1, p. 40-46, 2013.

KOJIMA, T; TSUTSUMI, S; YAMAMOTO, K; IKEDA, Y; MORIWAKI, T. High-throughput cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 399, n. 1-2, p. 52-59, Oct 31 2010.

KRATOCHVÍL, B. Solid Forms of Pharmaceutical Molecules. In: ŠESTÁK, J.; MAREŠ, J. J., *et al* (Ed.). **Glassy, Amorphous and Nano-Crystalline Materials**: Springer Netherlands, v.8, 2011. cap. 8, p.129-140. (Hot Topics in Thermal Analysis and Calorimetry). ISBN 978-90-481-2881-5.

KUMINEK, G. **Aplicação de estratégias no estado sólido visando ao aumento da solubilidade dos fármacos: cloridrato de terbinafina, carvedilol e nevirapina.** Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

LAITINEN, R; LÖBMANN, K; STRACHAN, C. J; GROHGANZ, H; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65-79, 2013.

LAITINEN, R; LÖBMANN, K; GROHGANZ, H; STRACHAN, C; RADES, T. Amino acids as co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: physical properties and stability. **Molecular pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 2381-2389, 2014.

LENZ, E; JENSEN, K. T; BLAABJERG, L. I; KNOP, K; GROHGANZ, H; LÖBMANN, K; KLEINEBUDDE, P. Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin–arginine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 96, p. 44-52, 2015.

LIEN, E. J.; KENNON, L. Molecular structure, properties, and states of matter. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, (Ed: AR Gennaro), Lippincott Williams-Wilkins, USA, p. 159-182, 2000.

LÖBMANN, K; LAITINEN, R; GROHGANZ, H; GORDON, K. C; STRACHAN, C; RADES, T. Coamorphous drug systems: enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. **Molecular pharmaceutics**, v. 8, n. 5, p. 1919-1928, 2011.

LÖBMANN, K; JENSEN, K. T; LAITINEN, R; RADES, T; STRACHAN, C. J; GROHGANZ, H. Stabilized amorphous solid dispersions with small molecule excipients. In: (Ed.). **Amorphous Solid Dispersions**: Springer, 2014. p.613-636.

LU, Q; ZOGRAFI, G. Phase behavior of binary and ternary amorphous mixtures containing indomethacin, citric acid, and PVP. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 8, p. 1202-1206, 1998.

MARTINS, I. C. B. **Desenvolvimento de fármacos: melhoria do desempenho de princípios farmacologicamente ativos por síntese supramolecular**. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2013.

MARTINS, M. S. P. **Síntese e caracterização de redes metalo-orgânicas de fármacos**. Dissertação (Mestrado). Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, 2013.

MARTÍNEZ, L. M; VIDEA, M; LÓPEZ-SILVA, G. A; CARLOS, A; CRUZ-ANGELES, J; GONZÁLEZ, N. Stabilization of amorphous paracetamol based systems using traditional and novel strategies. **International journal of pharmaceutics**, v. 477, n. 1, p. 294-305, 2014.

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 6, p. 620-643, 2002.

MASUDA, T; YOSHIHASHI, Y; YONEMOCHI, E; FUJII, K; UEKUSA, H; TERADA, K. Cocrystallization and amorphization induced by drug–excipient interaction improves the physical properties of acyclovir. **International journal of pharmaceutics**, v. 422, n. 1, p. 160-169, 2012.

MIROSHNYK, I.; MIRZA, S.; SANDLER, N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. **Expert opinion on drug delivery**, v. 6, n. 4, p. 333-341, 2009.

MORISSETTE, S. L; ALMARSSON, Ö; PETERSON, M. L; REMENAR, J. F; READ, M. J; LEMMO, A. V; GARDNER, C. R. High-throughput crystallization: polymorphs,

salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 275-300, 2004.

NASSU, R. T. **Estudo do comportamento termico de oleos e gorduras por calorimetria de varredura diferencial:(DSC)**. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Engenharia de Alimentos, 1994.

PARROTT, E. P. J; FISCHER, B. M; GLADDEN, L. F; ZEITLER, J. A; JEPSEN, P. U. Terahertz spectroscopy of crystalline and non-crystalline solids. In: **Terahertz spectroscopy and imaging**. p. 191-227. Springer Berlin Heidelberg, 2012.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. **Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials**. Springer, 2009.

POST, J. E.; BISH, D. L. Rietveld refinement of crystal structures using powder X-ray diffraction data. **Reviews in Mineralogy and Geochemistry**, v. 20, n. 1, p. 277-308, 1989.

QIAN, S; HENG, W; WEI, Y; ZHANG, J; GAO, Y. Coamorphous lurasidone hydrochloride–saccharin with charge-assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with pH-independent solubility behavior. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 6, p. 2920-2928, 2015.

QIAO, N; LI, M; SCHLINDWEIN, W; MALEK, N; DAVIES, A; TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1, p. 1-11, 2011.

RIETVELD, H. Line profiles of neutron powder-diffraction peaks for structure refinement. **Acta Crystallographica**, v. 22, n. 1, p. 151-152, 1967.

RODRÍGUEZ-SPONG, B; PRICE, C. P; JAYASANKAR, A; MATZGER, A. J; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.

SALA, O. **Fundamentos da espectroscopia Raman e no infravermelho**. Unesp, 1996. ISBN 8571391114.

SARRAGUCA, M. C; RIBEIRO, P. R; SANTOS, A. O; SILVA, M. C; LOPES, J. A. A PAT approach for the on-line monitoring of pharmaceutical co-crystals formation with near infrared spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, n. 1-2, p. 478-84, Aug 25 2014.

SAVJANI, K. T; GAJJAR, A. K; SAVJANI, J. K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. **International Scholarly Research Notices Pharmaceutics**, v. 2012, p. 195727, 2012.

SAVOLAINEN, M; KOGERMANN, K; HEINZ, A; AALTONEN, J; PELTONEN, L; STRACHAN, C; YLIRUUSI, J. Better understanding of dissolution behaviour of

amorphous drugs by in situ solid-state analysis using Raman spectroscopy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 1, p. 71-79, 2009.

SCHRADER, B. **Infrared and Raman spectroscopy: methods and applications**. John Wiley & Sons, 2008. ISBN 3527615423.

SCHROETTER, S.; BOUGEARD, D. The calculated and observed vibrational spectra of the ordered phase of tris (hydroxymethyl) aminomethane. **Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie**, v. 91, n. 11, p. 1217-1221, 1987.

SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 6, p. 2950-2967, 2009.

SHAH, N; SANDHU, H; CHOI, D. S; CHOKSHI, H; MALICK, A. W. Amorphous Solid Dispersions. In: (Ed.). **Theory and Practice**: Springer, 2014.

SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug discovery today**, v. 13, n. 9, p. 440-446, 2008.

SHAYANFAR, A; GHAVIMI, H; HAMISHEKAR, H; JOUYBAN, A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 4, p. 577-587, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectral de compostos orgânicos. In: (Ed.). **Identificação espectral de compostos orgânicos**: Ltc, 2007.

STUART, B. **Infrared spectroscopy**. Wiley Online Library, 2005. ISBN 0471238961.

TAYLOR, L. S. ZOGRIFI, G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. **Pharmaceutical research**, v. 14, n. 12, p. 1691-1698, 1997.

TEJA, A. MUSMADE P. B. KHADE, A. B. DENGAL, S. J. Simultaneous improvement of solubility and permeability by fabricating binary glassy materials of Talinolol with Naringin: solid state characterization, in-vivo in-situ evaluation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, p. 234-244, 2015.

THAKURIA, R; A., JONES, W; LIPERT, M. P; ROY, L; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 101-125, 8/30/ 2013.

THAYER, A. M. Finding solutions. **Chemical & Engineering News**, v. 88, n. 22, p. 13-18, 2010.

TRASK, A. V; JONES, W. Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach. In: (Ed.). **Organic solid state reactions**: Springer, 2005. p.41-70. ISBN 3540229825.

UEDA H; NAMBU N; T, N. Dissolution behavior of chlorpropamide polymorphs. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 32, n. 1, p. 244-250, 1984.

UEDA, H; KADOTA, K; IMONO, M; ITO, T; KUNITA, A; TOZUKA, Y. Co-amorphous formation induced by combination of tranilast and diphenhydramine hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 123-128, 2017.

VEMAVARAPU, C.; MOLLAN, M. J.; NEEDHAM, T. E. Crystal doping aided by rapid expansion of supercritical solutions. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 3, n. 4, p. 17-31, 2002.

VIANA, L. C. **Uso da espectroscopia no infravermelho próximo para predição de propriedades tecnológicas da madeira de eucalyptus. 2008. 111 f. 2008.** Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado em Engenharia Florestal) – Universidade Federal de Lavras, Lavras.

WEYNA, D. R; SHATTOCK, T; VISHWESHWAR, P; ZAWOROTKO, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009.

YOUNG, R. The Rietveld Method, IUCr. **Monographs on Crystallography, Oxford University Press, Oxford**, 1993.

ZACARELLI, M. A. HIPOGLICEMIANTE ORAIS. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 3, n. 2, p. 9-14, 1987.