



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



MÔNICA RODRIGUES DE SÁ

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO
CO-AMORFO DE TOLBUTAMIDA COM
TROMETAMINA**

Imperatriz - MA

2018

MÔNICA RODRIGUES DE SÁ

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO
CO-AMORFO DE TOLBUTAMIDA COM TROMETAMINA**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Imperatriz - MA

2018

MÔNICA RODRIGUES DE SÁ

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO CO-AMORFO DE TOLBUTAMIDA COM 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: ____ / Dezembro / 2018

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. Anivaldo Pereira Duarte Júnior
Centro Universitário do Maranhão - UNICEUMA

*“A Deus, por caminhar ao meu lado em todos os momentos
da minha vida
e a minha família, pelo amor incondicional e
ensinamentos para que eu fosse uma pessoa melhor a
cada dia”.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, em toda sua trindade que me permitiu a vida, cuidando com amor de cada detalhe da minha caminhada, me proporcionando a conclusão de mais uma conquista profissional. Sem Ele, nada seria possível!

Ao meu orientador, professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pela confiança, paciência e excelente orientação durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores Dr. Ana Angélica e Ms. Laécio Macêdo (meus pais), pelo grande afeto e palavras de sabedoria ao longo de anos, que foram cruciais para meu crescimento pessoal e profissional, por me permitirem sentir um pedacinho da minha casa e da minha família. Meu eterno amor e gratidão à vocês.

Aos meus pais, Maria das Graças e José Nilson por me encorajarem e me amarem e, pelos ensinamentos cruciais para que me tornasse a pessoa que hoje sou.

A minha irmã Monalice Rodrigues e minha avó Cecília Rodrigues (in memorian) pelo carinho e apoio desde sempre, além de serem meus exemplos de ternura e generosidade.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais pelas aulas concedidas e pela disponibilidade para compartilharem suas experiências, no qual sou imensamente grata. Em especial, aos professores Dr. Adenilson Oliveira, Pedro Façanha e Francisco Ferreira pelo auxílio na orientação das análises de DRX e Raman e por serem profissionais admiráveis.

Ao professor Dr João Lopes da Universidade de Lisboa – Portugal, pelos grandes ensinamentos no período do estágio, o qual me supervisionou e por me permitir o uso dos laboratórios para o desenvolvimento do meu trabalho. Ao professor Dr. Jorge Sarraguça da Universidade do Porto – Portugal, pela contribuição e apoio durante a realização e estudo das análises de FTIR e NIR.

Aos meus amigos cearenses Gleison, João e meu melhor amigo Raychimam, por ser uma pessoa de alma linda e está sempre ao meu lado, fazendo parte da minha rotina, o qual tenho uma grande estima e apreço.

Aos meus colegas de laboratório do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma, em especial Henrique Queiroz e Marcus Lima pela amizade, companheirismo e pelas brincadeiras que puderam tornar o ambiente de pesquisa mais agradável, colaborando direta e indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas de turma Ellen, Rachel, Suzanny, Jefferson, Anderson, Thiago e Danilo pelo compartilhamento de conhecimentos durante horas de estudos e pela união que tivemos em todas as disciplinas. E, especialmente ao Leonardo Sobreira, pelos momentos de carinho e compreensão ao longo dessa jornada.

Aos pastores Eider e Claudia Avelar que me acolheram carinhosamente em sua casa e me ensinaram por meio de suas ações o sentido da compaixão.

A Antônia Miranda por me contagiar de sua alegria todos os dias ao chegar ao laboratório. Pela sua doçura e coragem que são inigualáveis.

A Noelene Lima por ser uma pessoa grandiosa, pela sua benevolência e amizade, no qual se tornou uma pessoa muito especial em minha vida.

A CAPES pela concessão da bolsa de mestrado e, à FAPEMA pelo apoio financeiro à participação de eventos científicos.

**“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não
sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não
sou o que era antes. ”
(Marthin Luther King)**

RESUMO

A tolbutamida (TBM) é um antidiabético oral usado no tratamento da *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DMII). Embora este fármaco possua alta permeabilidade membranar, a sua solubilidade em água é muito baixa, podendo reduzir a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. A síntese de co-amorfos de fármacos tornou-se uma alternativa promissora para aumentar a hidrossolubilidade destes princípios ativos e, consequentemente, a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica destes compostos. Este trabalho objetivou a obtenção e a caracterização de um novo co-amorfo de TBM utilizando como coformador a trometamina (TRIS). A preparação do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) foi realizada pelo método da evaporação de solvente. A estequiometria da interação da TBM com a TRIS foi investigada a partir das preparações dos materiais em diferentes proporções molares da TBM e da TRIS. Posteriormente, o co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) foi caracterizado por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR), Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de *Fourier* (FTIR), e Espectroscopia Raman. Também foi realizado o estudo termoanalítico do material sintetizado por Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA) simultâneas e por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Além disso, foi verificado o perfil de solubilidade aquosa. Os resultados obtidos por DRXP indicaram ausência de picos bem definidos no material TBM-TRIS (1:1) caracterizando a formação de uma fase amorfa na proporção equimolar. Enquanto os difratogramas dos compostos de partida e das misturas binárias TBM:TRIS nas demais razões molares apresentaram picos característicos das formas cristalinas da TBM e da TRIS. O espectro de FTIR do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), em comparação com os espectros dos compostos de partida, mostrou o deslocamento de bandas referente ao grupamento OH da TRIS.Rec e NH da TBM.Rec para números de onda mais baixo, indicando mudanças na estrutura devido a novas formações de ligações de hidrogênio no material. Os resultados obtidos por Espectroscopia Raman mostraram desaparecimento de bandas dos modos vibracionais da rede, devido o material ser amorfo e não apresentar rede cristalina, assim como ausência de bandas relacionadas à carbonila $\nu_s(\text{C=O})$ e ao grupo sulfonil $\nu_{as}(\text{SO}_2^-)$ em 1160 cm^{-1} evidenciando a atuação destes grupos como sítios de interação da TBM.Rec com a TRIS.Rec na formação do co-amorfo. A curva de DSC do material obtido neste estudo não apresentou evento de fusão por se tratar de um material amorfo e apresentou transição vítrea em $84\text{ }^\circ\text{C}$. Os ensaios de solubilidade aquosa apontaram que o co-amorfo de TBM-TRIS 1:1 é cerca de duas vezes mais solúvel que a TBM. Assim, neste estudo foi possível obter, de forma inédita, um co-amorfo da TBM utilizando a TRIS como

coformador. Este novo material dispõe de características promissoras, como boa estabilidade e, maior solubilidade em água, visto que materiais amorfos são mais hidrossolúveis que materiais cristalinos. Dessa forma, este material poderá apresentar maior biodisponibilidade e maior eficácia terapêutica no tratamento da DMII.

Palavras chave: Tolbutamida, Trometamina, Co-amorfo, Caracterização, Preparação.

ABSTRACT

Tolbutamide (TBM) is an oral antidiabetic drug used in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (DMII). Although this drug has high membrane permeability, its water solubility is very low, which may reduce its bioavailability and its therapeutic efficacy. The synthesis of co-amorphous drugs is a promising alternative to increase the hydrosolubility of these active ingredients and hence the bioavailability and therapeutic efficacy of these compounds. This study aims to obtain and characterize a new co-amorphous TBM using tromethamine (TRIS). Initially, the TBM-TRIS co-amorphous preparation (1:1) was performed by the solvent evaporation method. The stoichiometry of the interaction of TBM with TRIS was investigated from preparation of material in different molar ratios of TBM and TRIS. Afterwards, the co-amorphous TBM-TRIS (1:1) was characterized by X-ray Diffraction by Powder Method (PXRD), Near Infrared Spectroscopy (NIR), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Raman Spectroscopy. The thermoanalytical study of the material synthesized by Thermogravimetry (TG) and Differential Thermal Analysis (DTA) and by Differential Scanning Calorimetry (DSC) was also carried out. In addition, the aqueous solubility test. The results obtained by PXRD indicated absence of well defined peaks in the TBM-TRIS material (1:1) characterizing formation of an amorphous phase in the equimolar proportion. While the diffractograms of the starting compounds and TBM-TRIS binary mixtures in the other molar ratios showed peaks characteristic of the crystalline forms of TBM and TRIS. The FTIR spectrum of the co-amorphous TBM-TRIS (1:1), compared to the spectral of the starting compounds, showed the band shift for the OH group of TRIS and NH of TBM for number of waves lower, indicating changes in structure due to the formation of hydrogen bonds in the material. The results obtained by Raman Spectroscopy showed disappearance of bands of the vibrational modes of the lattice, due to the fact that the material is amorphous and has no crystalline lattice, as well as the absence of bands related to carbonyl $\nu_s(\text{C=O})$ and sulfonyl groups as sites of interaction of TBM with TRIS in the formation of these groups $\nu_{as}(\text{SO}_2^-)$ in 1160 cm^{-1} evidencing the performance of these groups as sites of interaction of TBM with TRIS in the formation of the co-amorphous. The DSC curve of the material obtained in this study did not present a melting event because it was an amorphous material and presented a glass transition at $84\text{ }^\circ\text{C}$. Aqueous solubility assays have shown that the co-amorphous TBM-TRIS 1:1 is about twice as soluble as TBM. Thus, in this study it was possible to obtain, in an unprecedented way, a co-amorphous of the TBM using the TRIS as coformer. This new material has promising characteristics, such as good stability

and possible higher solubility in water, since amorphous material are more water soluble than crystalline material. Thus, this material may present greater bioavailability and greater therapeutic efficacy in the treatment of (DMII).

Keyword: Tolbutamide, Tromethamine, Co-amorphous, Characterization, Preparation.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- **SÁ, M. R.**; SARRAGUÇA, J. M. G.; SARRAGUÇA, M. C.; LOPES, J. P. M. A.; FAÇANHA FILHO, P. F.; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A NEW CO-AMORPHOUS OF TOLBUTAMIDE WITH TROMETHAMINE. In: Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas, 2017, Ribeirão Preto. 11º Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas, 2017.
- **SÁ, M. R.**; FAÇANHA FILHO, P. F.; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE UM NOVO CO-AMORFO DA TOLBUTAMIDA COM A TROMETAMINA. In: Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química/Escola de verão Paraense em Química, 2017, Marabá. III Encontro Regional da SBQ/Escola de verão Paraense em Química, 2017.
- **SÁ, M. R.**; SANTOS, A. O.; RIBEIRO, P. R. S. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO DE POLIMORFOS DO ANTIDIABÉTICO TOLBUTAMIDA. In: 23º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência de Materiais, 2018, Foz do Iguaçu. 23º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência de Materiais, 2018.
- **SÁ, M. R.**; SANTOS, A. O.; SOUSA, F. F.; RIBEIRO, P. R. S. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL, VIBRACIONAL E TÉRMICA DE UM NOVO CO-AMORFO DE TOLBUTAMIDA UTILIZADO PARA O TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPO II. In: 23º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência de Materiais, 2018, Foz do Iguaçu. 23º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência de Materiais, 2018.
- OLIVEIRA NETO, J. G.; MAGALHÃES JÚNIOR G.A.; BEZERRA, R. D. S.; OLIVEIRA, M. S.; SOBREIRA, L. R.; **SÁ, M. R.** SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MICORESFERAS DE ALGINATO E QUISTOSANA FUNCIONALIZADAS COM FERRO E NÍQUEL PARA A REMOÇÃO POR ADSORÇÃO DE TIOFENO EM ISSO-OCTANO. In: Congresso Brasileiro de Química, 2017, Gramado. Congresso Brasileiro de Química, 2017.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração de algumas diferentes formas utilizadas para aplicação de fármacos	27
Figura 2: Exemplos de alguns coformadores utilizados na síntese de co-amorfos conforme relatado na literatura.	30
Figura 3: Esquema com exemplos de homosintões e heterosintões	32
Figura 4: Estrutura química da tolbutamida	34
Figura 5: Célula unitária da TBM Forma I ^L (a) e seu perfil difratométrico (b).....	35
Figura 6: Célula unitária da TBM Forma II (a) e seu perfil difratométrico (b)	35
Figura 7: Estrutura química da trometamina.....	37
Figura 8: Célula unitária da trometamina Forma α (a) e seu perfil difratométrico (b)	37
Figura 9: Representação da difração de Raios X por dois planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por uma distância interplanar d_{hkl}	41
Figura 10: Representação do movimento vibracional dos átomos	45
Figura 11: Representação dos espalhamentos pela incidência de luz monocromática na amostra	47
Figura 12: Representação dos tipos de espalhamento	47
Figura 13: Representação das intensidades referente aos tipos de espalhamento	47
Figura 14: Curva de DTA idealizada para uma amostra de polímero	51
Figura 15: Curva de DSC idealizada para uma amostra de polímero	52
Figura 16: Esquema da síntese utilizada para a obtenção do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) pelo método da evaporação do solvente	57
Figura 17: Difratômetro de Raios X modelo <i>Miniflex</i> e marca <i>Rigaku II</i>	58
Figura 18: Espectrômetro FTIR e FTNIR modelo FTLA2000 marca ABB	59
Figura 19: Espectrômetro com Transformada de Fourier (FTIR), modelo Frontier da marca PerkinElmer.....	59
Figura 20: Espectrômetro Raman modelo T644000 da marca Jobin-Yvon.....	60
Figura 21: Analisador Termogravimétrico modelo DTG-60 da marca Shimadzu Instruments	61
Figura 22: Calorímetro modelo DSC-60 da marca Shimadzu Instruments.....	62
Figura 23: Espectrofotômetro UV-VIS, modelo 220 UV da marca Evolution	63
Figura 24: Estrutura tridimensional da TBM enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d).....	64

Figura 25: (a) e (b) Estruturas da TBM com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da TBM com superfície em corte evidenciando os átomos das moléculas. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d).	65
Figura 26: (a) e (b) Estruturas da TRIS com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da TRIS com superfície em corte evidenciando os átomos das moléculas. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d).	66
Figura 27: Representação das moléculas de TBM e TRIS com os possíveis grupos funcionais envolvidos na interação para a formação do co-amorfo obtido neste estudo	67
Figura 28: Compostos de partida (TBM e TRIS): TBM.Rec (a) e TRIS.Rec (g) e em diferentes proporções molares recristalizados pelo método da evaporação do solvente: TBM-TRIS 3:1 (b), TBM-TRIS 2:1 (c), TBM-TRIS 1:1 (d), TBM-TRIS 1:2 (e) e TBM-TRIS 1:3 (f)	67
Figura 29: Difratomogramas da TBM.NR(a) e TBM.Rec(b) refinados pelo método de Rietveld	69
Figura 30: Difrátograma da TRIS.Rec refinado pelo método de Rietveld	69
Figura 31: Difrátograma da mistura física equimolar de TBM-TRIS(1:1) refinado pelo método de Rietveld	70
Figura 32: Difratomogramas da TBM.Rec, do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), da mistura física equimolar dos compostos de partida e da TRIS.Rec obtidos pelo método da evaporação do solvente	71
Figura 33: Difratomogramas da TBM.Rec, proporções da mistura binária do sistema TBM – TRIS e TRIS.Rec sintetizados pelo método da evaporação do solvente	72
Figura 34: Difratomogramas do monitoramento do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1) durante 90 dias	73
Figura 35: Espectros no Infravermelho Próximo da TBM.Rec, do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), da TBM-TRIS _{MF} e da TRIS.Rec	74
Figura 36: Espectros no infravermelho da TBM.Rec, co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física e TRIS.Rec	75
Figura 37: Espectros de Raman obtidos para as substâncias TBM.Rec, Co-amorfo TBM-TRIS (1:1), TBM-TRIS _{MF} e TRIS.Rec na região com número de onda entre 30 e 150 cm ⁻¹	79
Figura 38: Co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), MF e TRIS.Rec na região com número de onda entre 150 e 1700 cm ⁻¹	80

Figura 39: Espectros de Raman obtidos para as substâncias TBM.Rec, Espectros de Raman obtidos para as substâncias TBM.Rec, Co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), MF e TRIS.Rec na região com número de onda entre 2800 e 3500 cm^{-1}	84
Figura 40: Curvas TG-DTG/DTA obtidas para a TBM.Rec (a), Co-amorfo de TBM-TRIS 1:1 (b), mistura física equimolar (c) e TRIS.Rec (d)	88
Figura 41: Curvas DSC da TBM.Rec, Co-amorfo TBM-TRIS (1:1), TBM-TRIS _{MF} e TRIS.Rec	92
Figura 42: Curva analítica obtida para a determinação de TBM em solução aquosa	94
Figura 43: Curvas dos perfis de solubilidade da TBM e da TBM obtidas a partir da solubilidade do co-amorfo TBM-TRIS 1:1	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos fármacos de acordo com o SCB	28
Tabela 2: Classificação (SCB) de fármacos disponíveis para comercialização.	29
Tabela 3: Relações das regiões espectrais do infravermelho.	44
Tabela 4: Solubilidades descritivas comumente encontradas em monografias oficiais	54
Tabela 5: Técnicas utilizadas para a caracterização do material sintetizado.....	55
Tabela 6: Compostos utilizados na pesquisa e informações do fornecedor	56
Tabela 7: Proporções molares do IFA e coformador utilizados durante o ensaio do sistema TBM-TRIS	58
Tabela 8: Identificação e tempo de coleta das alíquotas de TBM e Co-amorfo (TBM-TRIS 1:1)	62
Tabela 9: Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da TBM	76
Tabela 10: Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da TRIS ...	76
Tabela 11: Frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) da TBM.Rec, do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física equimolar e TRIS.Rec	78
Tabela 12: Identificação das principais frequências no espectro Raman da TBM.Rec para a região espectral entre 150 e 1700 cm^{-1}	81
Tabela 13: Identificação de algumas frequências no espectro Raman da TRIS.Rec para a região espectral entre 150 e 1700 cm^{-1}	82
Tabela 14: Identificação das frequências no espectro Raman da TBM.Rec para a região espectral entre 2800 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}	85
Tabela 15: Identificação das frequências no espectro Raman da TRIS.Rec para a região espectral entre 2800 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}	85
Tabela 16: Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da TBM.Rec, do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física equimolar e TRIS.Rec	87
Tabela 17: Eventos térmicos (perda de massa) observados nas curvas TG/DTG-DTA dos componentes de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec), mistura física equimolar e co-amorfo.....	89
Tabela 18: Parâmetros termodinâmicos (propriedades termoanalíticas) verificadas nas curvas DSC dos componentes de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec) e mistura física equimolar	92
Tabela 19: Absorbância (228 nm), concentração e coeficiente percentual de variação das soluções padrão de TBM utilizadas para a construção da curva analítica.....	94

Tabela 20: Concentração e coeficiente percentual de variação da TBM e co-amorfo de TBM-TRIS 1:1 em função do tempo.....	95
--	----

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	19
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
2.1	Dispersões sólidas de fármacos	21
2.2	Co-amorfos	24
2.3	Seleção do IFA (Insumo Farmacêutico Ativo) e Coformador	27
2.4	Guia empírico e teórico	31
2.5	Tolbutamida (TBM)	33
2.6	Trometamina (TRIS)	36
2.7	Técnicas de Co-amorfização	38
2.8	Técnicas Empregadas na Caracterização de Co-amorfos de Fármacos	39
2.8.1	Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP).....	39
2.8.1.2	<i>Método de Rietveld</i>	42
2.8.2	Espectroscopia no Infravermelho	43
2.8.3	Espectroscopia Raman	46
2.8.4	Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	49
2.8.5	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	51
2.8.6	Estudo do perfil de solubilidade aquosa	53
3.	METODOLOGIA.....	55
3.1	Materiais	55
3.2	Procedimentos Experimentais	56
3.2.1	Análise conformacional utilizando o software <i>Gaussian 09W</i>	56
3.2.2	Obtenção do co-amorfo TBM-TRIS (1:1)	57
3.2.3	Caracterização do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) obtido neste estudo	58
3.2.3.1	Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)	58
3.2.3.2	<i>Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)</i>	59
3.2.3.3	<i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i>.....	59
3.2.3.4	<i>Espectroscopia Raman</i>	60
3.2.3.5	<i>Termogravimetria/Análise Térmica Diferencial (TG-DTA)</i>	60
3.2.3.6	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial</i>	61
3.2.3.7	<i>Estudo do perfil de solubilidade</i>	62

4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
4.1	Análise conformacional da TBM e da TRIS	64
4.2	Obtenção do Co-amorfo de TBM-TRIS (1:1)	66
4.3	Caracterização dos compostos de partida e do co-amorfo TBM-TRIS (1:1)	68
4.3.1	Caracterização Estrutural	68
4.3.1.1	<i>Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e refinamento pelo Método de Rietveld.....</i>	68
4.3.2	Caracterização Espectroscópica.....	73
4.3.2.1	<i>Espectroscopia no Infravermelho Próximo</i>	73
4.3.2.2	<i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier</i>	75
4.3.2.3	<i>Espectroscopia Raman</i>	78
4.3.3	Caracterização Térmica.....	87
4.3.3.1	<i>Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial (TG/DTG-DTA) simultâneas</i>	87
4.3.3.2	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	91
4.3.4	Estudo do Perfil de Solubilidade	93
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	98
6.	PERSPECTIVAS FUTURAS	99
	REFERÊNCIAS	100

1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* Tipo II (DMII) é uma doença crônica capaz de gerar distúrbios metabólicos na produção ou uso do hormônio insulina presente no organismo. Dessa maneira, o corpo não responde de forma eficiente à produção da insulina ou sua quantidade é insuficiente para o transporte do açúcar para as células, causando assim a hiperglicemia (altos níveis de glicose no sangue). Essa patologia é considerada como uma das principais doenças que acomete a população mundial nos últimos anos, podendo atingir cerca de 380 milhões de pessoas até por volta do ano de 2025 [1]. Com o propósito de controlar o nível da glicose, são realizados alguns métodos de tratamentos farmacológicos, por meio do uso direto da insulina ou de agentes hipoglicemiantes, como é o caso das sulfoniureias e as biguaninas [2].

Dentre os hipoglicemiantes orais, ressalta-se que a tolbutamida (TBM), pertencente à classe das sulfoniureias, apresenta resultados relevantes no tratamento do DMII. A TBM atua estimulando a liberação da insulina pelas células beta do pâncreas, aumentando a secreção deste hormônio para a circulação sanguínea [3], auxiliando assim no tratamento de pacientes com DMII. Entretanto, o uso da TBM tem apresentado limitações quanto à sua aplicação terapêutica, em função da baixa solubilidade aquosa deste fármaco, contribuindo para a redução da sua biodisponibilidade [4].

A baixa solubilidade em água dificulta não somente na taxa de dissolução como também no processo de absorção do princípio ativo, de forma a reduzir, consideravelmente, a eficácia terapêutica dos fármacos pouco hidrossolúveis. Desse modo, o desenvolvimento de dispersões sólidas de fármacos tais como os sais, hidratos, solvatos, cocrists e co-amorfos vem ganhando destaque nos últimos anos como forma de aumentar a solubilidade em água destes fármacos [5].

Os co-amorfos são caracterizados por serem uma mistura amorfa obtida a partir de duas espécies neutras unidas, onde uma delas geralmente é de baixo peso molecular [6]. Estes materiais têm se destacado no campo farmacêutico, tendo em vista seu potencial para melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água por meio do aumento da dissolução devido à natureza amorfa do material [7]. Até o momento, não foram registrados estudos que visam a síntese e a caracterização de co-amorfos da TBM.

Diante deste contexto, a realização deste estudo foi de suma importância, pois resultou na preparação e na caracterização de uma nova forma farmacêutica da TBM. Este novo material demonstrou ser amorfo, com boa estabilidade à temperatura ambiente (25 °C). Assim, o novo material obtido neste trabalho apresenta uma tendência para o aumento da biodisponibilidade e

poderá apresentar maior eficácia terapêutica, haja vista que o aumento da solubilidade aquosa favorece a absorção de fármacos no meio gastrointestinal.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste item são abordados aspectos gerais sobre as dispersões sólidas de fármacos, compreendendo temas como co-amorfos e suas principais particularidades, incluindo conceitos, sínteses e técnicas de caracterizações. Além disso, são apresentadas algumas informações no que tange a utilização do insumo farmacêutico ativo (IFA), buscando identificar e fundamentar sua escolha para a co-amorfização.

2.1 Dispersões sólidas de fármacos

Os fármacos ou IFAs são designados como a principal substância química responsável pelo princípio ativo do medicamento, apresentando estrutura química definida dotada de propriedades farmacológicas [4]. Sua finalidade medicamentosa é responsável por proporcionar ao indivíduo os benefícios ao qual se deseja atingir. Dessa forma, a eficácia terapêutica de um fármaco está associada às propriedades físico-químicas, características estruturais (estado morfológico), tamanho de partículas e polimorfismo [8].

O processo de obtenção de um IFA deve ser minucioso, onde as vias de administração podem ser consideradas um dos principais fatores na eficiência do medicamento. Dentre estas vias estão a intramuscular, subcutânea, intravenosa e ingestão oral [9]. Contudo, a via classificada mais segura, conveniente e econômica é a via oral, sendo que as formulações sólidas (comprimidos) têm sido usadas com predominância dentre as formulações farmacêuticas comerciais [10].

Ao longo dos anos, a indústria farmacêutica busca melhorar as propriedades físico-químicas dos IFAs, visto que a baixa taxa de dissolução e a reduzida hidrossolubilidade podem afetar consideravelmente a eficácia terapêutica dos fármacos. Assim, uma das abordagens utilizadas com o intuito de sanar essas dificuldades, consiste na obtenção de dispersões sólidas de fármacos [11]. Estas dispersões sólidas são obtidas a partir de uma mistura sólida de duas ou mais espécies químicas. É importante ressaltar que tais espécies não devem apresentar danos ao indivíduo, visando assim a melhoria da biodisponibilidade oral do IFA, aumentando a taxa de dissolução, ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absorptivas [12]. Assim, a modificação da ação terapêutica dos fármacos a partir do uso de dispersões sólidas possibilitou estudos referentes à obtenção desses materiais em sua forma cristalina, repercutindo na primeira geração de dispersões por volta da década de 60 [13].

Todavia, a cristalinidade do material provoca a não liberação do fármaco de forma eficaz, devido a esta conformação estrutural ser mais estável termodinamicamente. Dessa

forma, notou-se que a obtenção de dispersões sólidas no estado amorfo poderia ser mais eficiente e atrativa quanto ao aumento da solubilidade aquosa, iniciando a segunda geração de dispersões sólidas, identificadas pela preparação de sistemas em que o fármaco se encontra disperso de forma irregular [14].

O sistema amorfo obtido para o produto fármaco-coformador promove uma redução do tamanho da partícula da molécula contribuindo para a sua parcial uniformização, dessa maneira, à medida que o sistema é dissolvido o fármaco estará no meio da dissolução apresentando partículas muito pequenas (micropartículas). Este fator contribui para o aumento da superfície de contato, maior molhabilidade devido à existência de suportes hidrofílicos a elevada porosidade das partículas, redução de aglomerações e a presença do fármaco em seu estado amorfo [15].

Os materiais amorfos possuem elevada solubilidade aparente e maior taxa de dissolução do que sólidos em sua forma cristalina, assim, a dissolução desses materiais permite a criação de um curto estado supersaturado, no qual a permeabilidade ideal pode ser atingida. Embora o estado supersaturado não seja termodinamicamente estável, quando comparado à solubilidade saturada, pode possibilitar uma melhoria na permeabilidade, mediante a grande área superficial do trato gastrointestinal [16].

A conversão de um fármaco em sua forma cristalina para um sistema amorfo oferece um aumento na solubilidade e taxa de dissolução [17]. Entretanto, é possível evidenciar um fenômeno associado à dificuldade quanto ao uso de sistemas amorfos na indústria farmacêutica. Compostos amorfos apresentam um potencial de cristalização ao passar do tempo, pois embora as moléculas no estado vítreo estejam cineticamente “congeladas”, elas ainda exibem movimento mesmo com uma taxa muito menor. Esse fenômeno é chamado de relaxamento, que auxilia um composto amorfo a cristalizar-se a uma forma termodinamicamente mais estável. Por esse motivo, a alta instabilidade de fármacos amorfos pode promover prejuízo na biodisponibilidade destas substâncias [7].

Ressalta-se ainda que em componentes amorfos individuais, as interações intermoleculares ocorrem entre moléculas iguais, originando a formação de homodímeros. Os homodímeros são, frequentemente, de forma semelhante no sistema cristalino e, dessa forma, a recristalização ocorre em uma taxa bastante alta. Por outro lado, em sistemas amorfos obtidos a partir de dois componentes essas interações intermoleculares acontecem entre moléculas distintas originando os heterodímeros. Assim, para que esse sistema recristalize-se é necessário que as ligações intermoleculares nos heterodímeros sejam quebradas, seguido de um rearranjo das moléculas para a formação dos homodímeros. Consequentemente, há o estabelecimento de

uma ordem a longo alcance na rede cristalina, levando um tempo mais longo, menor probabilidade de recristalização, estabilidade física prolongada e, além disso, interações mais fortes [7].

Estudos que propõem a previsibilidade da estabilidade física de dispersões sólidas podem ser cruciais no fornecimento de informações que possibilite o modo correto de armazenamento e manuseio de compostos amorfs, contribuindo para uma melhor aceitação desses materiais no mercado. Outro fator para sanar essa dificuldade é a utilização de formulações com excipientes farmacêuticos que promovam a estabilização do composto, ou diminua cineticamente sua tendência à recristalização [18].

Dessa maneira, há uma variedade de formas farmacêuticas disponíveis como dispersões sólidas, onde suas particularidades permitem a distinção de características específicas durante a utilização dos fármacos, podendo acarretar em mudanças de estabilidade térmica, processamento e absorção do medicamento. Tal fato confere na necessidade de um sistema mais rigoroso no que diz respeito à seleção da forma apropriada, sendo um dos elementos determinantes para o desenvolvimento de uma nova formulação do IFA. Dentre algumas formas existentes, destacam-se os polimorfos, solvatos, hidratos, cocrists e co-amorfos [19].

Os polimorfos são destacados como formas sólidas que podem apresentar-se em duas ou mais formas cristalinas no estado sólido. Os polimorfos de um fármaco tendem a exibir propriedades físico-químicas distintas, tais como: ponto de fusão, solubilidade, densidade, entre outras características. Tais aspectos permitem provocar desvios de qualidade e desempenho nos medicamentos, tendo em vista que as propriedades físico-químicas podem ocasionar alterações indesejáveis na eficácia e qualidade farmacológica do produto [20].

Os solvatos são obtidos quando nas formas sólidas dos fármacos encontram-se dispostas moléculas do solvente de cristalização na estrutura cristalina. Da mesma maneira, quando o solvente estrutural é designado como a água, a nomenclatura denominada para esta forma sólida é de hidrato. A formação de hidratos é destacada com facilidade, devido a capacidade que a molécula de água apresenta em atuar como doadoras e receptoras de ligação de hidrogênio. Entretanto, o uso de materiais anidros alcança maior viabilidade, dado que estes geralmente apresentam maior solubilidade aquosa [21].

Os sais são denominados compostos iônicos, originados pela substituição total ou parcial de átomos de hidrogênios ácidos de uma molécula por um metal ou radical que desempenha função de um metal. Sendo o principal estado em que se encontram a maioria dos IFAs disponibilizados no comércio, devido, essencialmente a maior taxa de solubilidade

quando comparados aos fármacos originais, auxiliando no aumento da biodisponibilidade do API [22]

Os cocristais são designados como material com arranjo cristalino originado a partir de moléculas distintas, como por exemplo, um IFA e um coformador [23]. Tais moléculas são unidas geralmente por ligações de hidrogênio, gerando uma única estrutura cristalina com padrões cristalográficos diferentes dos compostos iniciais, que de forma isolada são sólidos em temperatura ambiente (25 °C e 1 atm) [24]. Além dos cocristais outra classe de materiais que também vem sendo alvo de estudo no desenvolvimento de novos materiais são os co-amorfos.

2.2 Co-amorfos

Uma substância amorfa ou vítrea é designada por ser dotada de uma estrutura que não contém ordenação espacial a longo alcance (em termos atômicos) e periodicidade, onde não há certa regularidade nos arranjos dos componentes moleculares como ocorre em sistemas cristalinos. Além disso, outra característica observada em materiais amorfos é a presença de uma região de transição vítrea que permite ressaltar a identidade de sistemas amorfos, seja em qualquer material orgânico ou inorgânico [25].

A indústria farmacêutica tem estudado amplamente o sistema amorfo para o desenvolvimento de fármacos, de modo que foi apontado dois tipos de sólidos amorfos relevantes para o avanço da ciência farmacêutica, onde se destaca o fármaco (princípio ativo) em seu estado amorfo de modo isolado, ou disperso em uma matriz (em forma de soluções). Estas chamadas de dispersões sólidas. Ambos propõem aumentar a taxa de solubilidade aquosa, todavia apresentam peculiaridades distintas [26].

Para que um IFA seja amorfo sua estrutura tridimensional é modificada, havendo a transformação do produto farmacêutico ativo cristalino em um sistema amorfo, gerando um enfraquecimento de energia atrativa entre as moléculas do fármaco. Por outro lado, em uma solução a estrutura é alterada por meio da dispersão das moléculas do IFA em um meio sólido [27]. Em relação ao uso de fármacos amorfos, apesar de sua alta solubilidade, a principal desvantagem apresentada está em sua instabilidade física, dado a tendência inerente de sua recristalização para estrutura cristalina pouco solúvel que se torna inviável a administração de fármacos nessas condições [7].

A instabilidade física de um fármaco também compromete a ação do princípio ativo, devido à diminuição do perfil de dissolução para uma perda parcial ou total da melhoria à solubilidade. Diante do fato em que os fármacos amorfos apontam inviabilidade quanto à sua

manipulação, um foco relevante dentro de tal perspectiva está na estabilidade da forma amorfa por meio da utilização de coformadores, permitindo a formação do conjunto fármaco-coformador. Assim, esta combinação permite a obtenção de um co-amorfo que vem ganhando interesse considerável devido à possibilidade de superação de deficiências associadas à estabilidade. Além disso, destaca-se a melhoria da solubilidade aquosa de muitos fármacos através do desenvolvimento de sistemas co-amorfos [28].

Os co-amorfos são caracterizados por ser uma mistura amorfa obtida a partir de dois ou mais componentes que interagem entre si originando um sistema monofásico, onde um deles geralmente é de baixo peso molecular. Diferentemente dos cocristais que apresentam uma estrutura ordenada devido ao arranjo espacial dos átomos, nos co-amorfos é constituído de um sistema desprovido de organização estrutural ao longo alcance [29], caracterizado pela existência de bandas largas nos difratogramas de Raios X [30]. Eles não possuem a integridade cristalina do IFA, provocando um aumento da hidrossolubilidade como resultado da natureza amorfa do material [7]. Assim, para estes materiais amorfos não haverá energia reticular a ser superada, além da existência de uma maior mobilidade molecular, conferindo no favorecimento do processo de dissolução do fármaco e uma absorção mais rápida [31].

Sistemas amorfos obtidos pela interação de fármacos e moléculas pequenas (coformadores) como a ureia, ácido cítrico, ácido tartárico já foram relatados, sendo que o termo co-amorfo foi introduzido somente em um estudo desenvolvido por Chieng et al. [32]. Neste caso, considerou-se para denominação de co-amorfo a presença de dois componentes essenciais podendo ser composto por: fármaco-fármaco ou fármaco-excipiente. Estes que são unidos por interações intermoleculares fracas, através de ligações de hidrogênio envolvendo grupos funcionais específicos que estão presentes nas moléculas do IFA e do coformador [33].

O primeiro co-amorfo de fármaco foi sintetizado por Yamamura et al. [31], combinando a cimetidina como o naproxeno, no qual o trabalho aponta uma melhoria na hidrossolubilidade e taxa de dissolução do material devido à estabilização da forma amorfa de ambos os medicamentos por meio da ligação de hidrogênio [34]. Lobmann [35] também sintetizou um co-amorfo do conjunto fármaco-fármaco de sinvastatina e glipizida por moagem mecanoquímica. Este material foi desenvolvido como possível candidato promissor para formulações destinadas ao tratamento de distúrbios metabólicos. Por meio dos resultados obtidos foi possível identificar uma maior estabilidade física desse material quando comparado aos fármacos em seu estado amorfizado. Vale ressaltar ainda que a glipizida é um antidiabético pertencente a mesma classe da TBM, também com baixa solubilidade aquosa [35].

Moinuddin et al. [36] desenvolveram um co-amorfo de hidroclorotiazida (HCT) e atenolol (ATE), fármacos utilizados para o tratamento de hipertensão e doenças cardiovasculares. Este material possui alta estabilidade física e aumento da taxa de dissolução da HCT. Assim, é muito atrativa a obtenção de co-amorfos com a finalidade de melhorar as propriedades físico-químicas e a performance terapêutica de inúmeros medicamentos que apresentam ação limitada devido à sua baixa solubilidade aquosa [36].

Foram relatados também a utilização de aminoácidos (arginina, histidina, lysina) como excipientes co-amorfizantes, resultando em aumento da T_g e, conseqüentemente, aumento da estabilidade física no co-amorfo de valsartam [37]. Assim como o emprego de polímeros nas dispersões sólidas para estabilização de fármacos, evidenciando um aumento da T_g quando comparado com fármacos amorfos individuais [7].

A tendência de unir fármacos de diferentes classes ou com demais coformadores propicia o uso do IFA para um tratamento mais eficiente para o qual o fármaco se destina, uma vez que o excipiente favorece a melhoria das diversas propriedades inerentes não somente a biodisponibilidade como também a redução da forma de dosagem, contribuindo para estratégias de preparação de potenciais candidatos para novas formulações destinadas à combinação de IFA-coformador [36]. Esses sistemas tendem a exibir uma maior estabilidade física do que compostos individuais, principalmente pela existência das interações intermoleculares, tais como ligações de hidrogênio e ou/ interações π - π . [36].

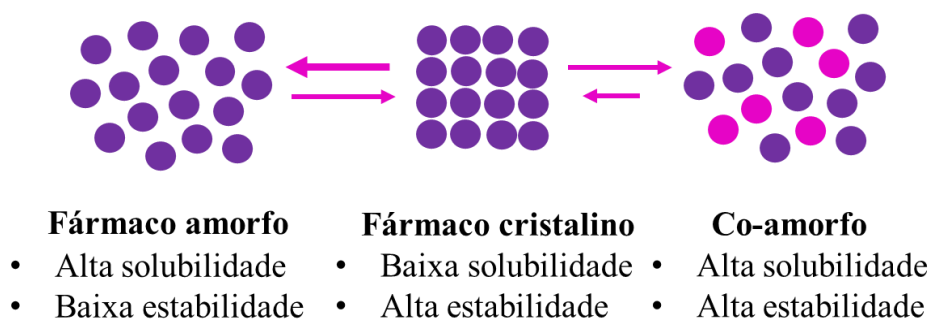
Embora, todas as formas sólidas apresentem suas peculiaridades e benefícios no desenvolvimento de fármacos, a síntese de co-amorfos vem ganhando interesse considerável devido à possibilidade de superação de deficiências associadas à estabilidade. Além disso, destaca-se a melhoria da solubilidade aquosa de muitos fármacos por meio do desenvolvimento desses materiais, onde tal fator interfere diretamente na absorção do fármaco pelo organismo de forma a implicar em sua eficácia [38].

Assim os co-amorfos surgem como uma abordagem promissora para questões relacionadas à instabilidade de fármaco. Muito embora seja observado ainda a necessidade de estudos mais aprofundados quanto a forma de armazenamento e etapas de produção de co-amorfos, visto que aspectos como umidade podem atuar como uma barreira facilitando o processo de recristalização [39]. Ainda assim é possível o uso de estratégias visando o desenvolvimento de aplicação de revestimentos farmacêuticos para a proteção de sistemas amorfos que poderão melhorar a estabilidade em longo prazo. Dessa forma, será possível preservá-los contra humidade, gases como oxigênio, além de estresse mecânico,

compreendendo como um processo que deve ser avaliado conforme a característica de cada material no suporte de calor, estresse mecânico e exposição a solventes [40].

A Figura 1 ilustra os aspectos diferentes entre fármacos em seu estado amorfo, fármacos na forma cristalina e co-amorfos de fármacos. Observa-se que a transformação do fármaco de sua forma amorfa para a fase cristalina ocorre de forma mais espontânea devido à organização das moléculas em seu menor estado de energia, todavia, é necessária uma aplicação de energia para tornar-se um composto cristalino em amorfo. Por outro lado, a recristalização de um co-amorfo ocorre de forma mais lenta [7].

Figura 1: Ilustração de algumas diferentes formas utilizadas para aplicação de fármacos



Fonte: Adaptada de Dengale et al. [7].

2.3 Seleção do IFA (Insumo Farmacêutico Ativo) e Coformador

A seleção do fármaco e do coformador é a etapa inicial para o desenvolvimento do co-amorfo, no qual está baseada na baixa hidrossolubilidade, e consequentemente, na reduzida biodisponibilidade do IFA. Nesta etapa verifica-se a estrutura da molécula visando identificar os prováveis grupamentos funcionais que poderão interagir de forma adequada com os coformadores através das ligações secundárias (ligação de hidrogênio, Van der Waals) ou interações do tipo π - π [39].

A eficiência de um fármaco administrado por via oral está diretamente relacionada com sua capacidade de ser solúvel em água, influenciando no percentual de aproveitamento de uma substância pelo nosso organismo. Estima-se que mais de 90% dos novos insumos farmacêuticos ativos (IFA) em desenvolvimento apresentam pouca solubilidade aquosa [41] característica presente nos medicamentos pertencentes às classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). O SCB (do inglês BCS *Biopharmaceutical Classification System*) foi proposto no ano de 1995 por Amidon et al. [42] visando diferenciar

as classes de fármacos a partir do estudo sobre a biodisponibilidade de formulações a serem comercializadas.

Conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, os fármacos são divididos em classes I, II, III, IV (Tabela 1), de acordo com suas principais propriedades relacionadas à absorção, [43] estando fundamentadas em aspectos onde a biodisponibilidade oral de uma substância está associada à sua solubilidade e permeabilidade membranar [44].

Tabela 1: Classificação dos fármacos de acordo com o SCB

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

Fonte: Adaptada de Amidon et al. [42].

Os fármacos pertencentes à Classe I são considerados de fácil absorção, pois dissolvem facilmente em meio aquoso, além de serem rapidamente transportados através da membrana. Em contrapartida, para os fármacos da Classe II a absorção ocorre de maneira mais vagarosa, necessitando um processo de dissolução mais rápido. Na Classe III a absorção do IFA é controlada pela sua permeabilidade, onde o fármaco apresenta um perfil de dissolução bem definido. Na Classe IV os fármacos exibem grandes dificuldades na administração oral, enfatizando a necessidade de melhoria tanto na solubilidade quanto na permeabilidade [44].

Para que um fármaco seja considerado fracamente solúvel este deve apresentar solubilidade inferior a 100 µg/mL. Cerca de 40% das formulações farmacêuticas orais comercializadas atualmente, no qual cerca de 30% está associada à classe II e 10% à classe IV do SCB. Além disso, a Classe II é apontada como maior destaque (compreende 70% dos fármacos) no estudo de formulações candidatas a novos fármacos e a classe IV com segunda maior parcela (compreende 20% dos fármacos), devido ambas apresentarem baixa solubilidade aquosa [45].

Mediante aos dados relatados sobre a contribuição da hidrossolubilidade na eficácia terapêutica de um fármaco, o desenvolvimento e produção de medicamentos com IFAs pouco hidrossolúveis podem exibir algumas limitações. Estas encontram-se principalmente relacionadas à necessidade do uso de maiores quantidades do princípio ativo ou aumento da

dosagem para a garantia da eficácia do medicamento, podendo inviabilizar na aceitação desses produtos que poderá encontrar-se com qualidade comprometida em função do aumento dos efeitos colaterais. Por esta razão, a melhoria da solubilidade é um dos fatores mais importantes dentro da perspectiva do desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas [46].

Desta forma, a investigação sobre a síntese de co-amorfos pode proporcionar um avanço no estudo de melhorias de propriedades físico-químicas de fármacos pouco solúveis, tornando-se relevantes e primordiais para a investigação de novas formas sólidas de fármacos. A Tabela 2 apresenta exemplos de fármacos classificados entre as quatro classes distintas quanto à sua solubilidade e permeabilidade de acordo com o SCB [46] [47].

Tabela 2: Classificação (SCB) de fármacos disponíveis para comercialização.

Classe I	Classe II
Cloridrato de metformina, paracetamol, propranolol, teofilina, verapamil, diltiazem, sulfato de pseudoefedrina	Ácido mefenâmico, carbamazepina, glipizida, tolbutamida, cetoconazol, danazol, felodipina, glibenclamida, gliclazida, griseofulvina, nicardipina, felodipina, nisoldipina,
Classe III	Classe IV
Captopril, cimetidina, enalprilato, neomicina, alendornato, aciclovir, ranitidina	Furosemida, hidroclorotiazida, itrazonazol, cefuroxima, ciclosporina, tobramicina

Fonte: Adaptada de Babu et al. [46] e Kawabata et al. [47].

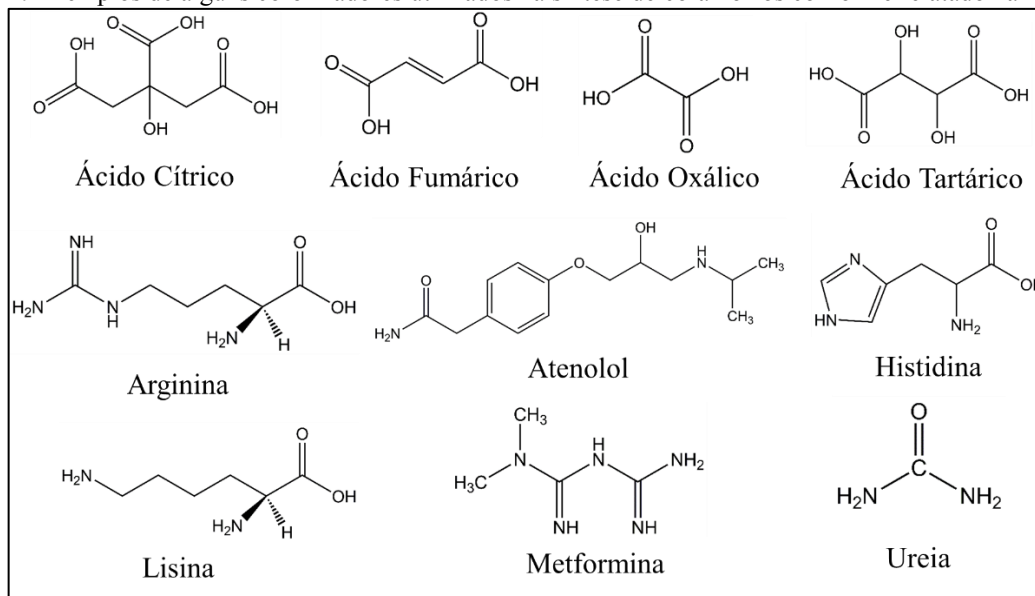
Considerando a primeira etapa como a escolha do IFA adequado para a síntese do co-amorfo a segunda etapa envolve a seleção do coformador e se configura como um passo desafiador e de suma importância no desenvolvimento do material. O coformador selecionado deve atender alguns critérios fundamentais visando garantir a segurança para o consumo humano, assim como qualidade e eficácia durante o uso do medicamento [44].

O coformador deve ser um composto farmacêuticamente aceitável e atóxico, preferencialmente sem nenhum efeito secundário adverso, devendo estar incluído na lista do FDA que engloba mais de 3000 substâncias utilizadas como aditivos alimentares. Sua contribuição está na interação dos grupos funcionais presentes em sua estrutura unidos aos grupamentos disponíveis no fármaco, de modo que a interação entre eles origine um composto com formulação modificada, todavia, seja mantido o princípio ativo presente no fármaco [23].

Para a escolha do coformador é fundamental o estudo estrutural do composto visando observar se este apresenta grupos funcionais complementares às interações moleculares com o

IFA, mediante ligações de hidrogênio e/ou por interações de Van der Waals e do tipo π - π . Tais interações são promovidas pelos sítios da molécula, onde as ligações de hidrogênio formadas a partir do sistema IFA-coformador permitirão um aumento de hidrossolubilidade desse material quando comparado à solubilidade aquosa do IFA, a seguir (Figura 2) tem-se exemplos de alguns conformadores utilizados para sínteses de co-amorfos, conforme relatado na literatura [48].

Figura 2: Exemplos de alguns conformadores utilizados na síntese de co-amorfos conforme relatado na literatura.



Vale ressaltar ainda a importância do tamanho da molécula do conformador, principalmente pelo fato de moléculas grandes dificultarem no processo de interação com o fármaco. O uso de moléculas pequenas tais como: ácido cítrico, nicotinamida, ureia e ácidos carboxílicos podem facilitar esse processo de interação. Dessa forma, a triagem do conformador é basicamente realizada de acordo com a estrutura da molécula, por meio da observação dos grupos funcionais específicos, resultando em interações que poderão modificar algumas propriedades físico-químicas do material [48].

Além disso, para um mesmo IFA é possível existir diferentes conformadores que poderão ser usados para a formação de um novo composto decorrente do resultado direto das interações entre IFA e o conformador [49], sendo essas interações denominadas de ligações não covalentes. Estas ligações correspondem às interações atrativas existentes entre um elemento mais eletronegativo e um hidrogênio com carga parcialmente positiva [50].

Assim, a escolha do fármaco e conformador deve ocorrer de maneira criteriosa, constituindo de uma oportunidade significativa para diversificar o número de formas existentes de um IFA por meio da síntese de um co-amorfo, ressaltando o crescente interesse no campo

farmacêutico de produtos com potenciais para melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos poucos solúveis em água, tal como a TBM. Este antidiabético apresenta uma biodisponibilidade limitada, devido à baixa hidrossolubilidade, que permite o desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica do fármaco, que poderá atender critérios de patenteabilidade, a saber: utilidade, atividade inventiva e novidade, além de promover uma melhor absorção dos princípios ativos [51].

2.4 Guia empírico e teórico

O entendimento sobre as características estruturais das moléculas e planos de interação entre fármaco e coformador são muito bem aplicados e compreendidos mediante o uso da ferramenta de modelagem molecular. Esta, envolve a constituição das etapas do planejamento para a descrição da correlação a nível molecular entre um composto e seu receptor, identificando seus padrões de interação, baseando-se nos estudos computacionais [21].

Estes métodos envolvem um grupo de técnicas computadorizadas, fundadas em termos de procedimentos de química teórica e/ou dados experimentais. Consistindo na interligação de conceitos de química aplicada associados à modelagem molecular, visando analisar propriedades moleculares e estruturas, mediante a química computacional e artifícios de visualização gráfica. Estes proporcionam a existência de uma representação tridimensional, obtida por um conjunto de condições específicas [52].

Os estudos de modelagem molecular envolvem três principais estágios. Onde inicialmente o modelo é designado para descrever as interações intra e intermoleculares no sistema. Os dois modelos mais usados baseiam-se em princípios de mecânica quântica e mecânica molecular, permitindo calcular a energia de qualquer arranjo dos átomos e moléculas no sistema. Além disso, é possível determinar como a energia do sistema varia conforme as posições dos átomos e moléculas se modificam [53].

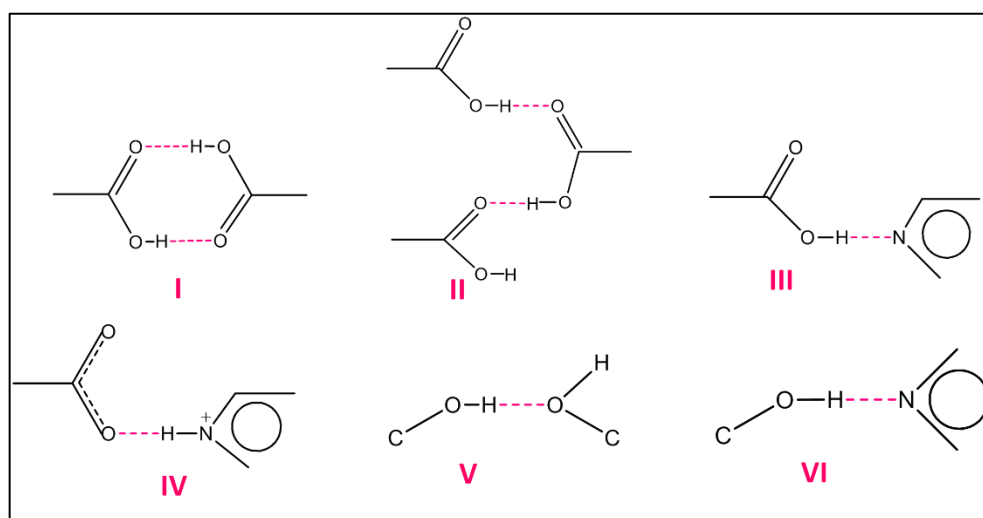
O segundo estágio compreende o próprio cálculo como uma minimização de energia, dinâmica molecular ou busca conformacional apropriada. Em seguida, tem-se o último estágio como a análise do cálculo, não apenas para calcular as propriedades, mas como também a verificação se este foi executado completamente. Esse tipo de recurso tem sido bem abordado e se tornado altamente bem sucedido em estudos para prever a possível formação de cocristais e/ou co-amorfos, bem como nas demais perspectivas de novos materiais farmacêuticos. Neste sentido, aliam-se fundamentos de modelagem e química supramolecular, por meio do estudo

empírico teórico das interações que predominarão a estrutura do composto, com base na formação dos sintões [53].

Os sintões supramoleculares ou ligações não covalentes são resultado das interações intermoleculares entre os grupos funcionais que compõem a unidade da molécula. Estes podem ser destacados em duas categorias, sendo estas: homosintões, onde as interações ocorrem entre grupos funcionais similares, e, os heterosintões definidos pelo estabelecimento das interações entre grupos funcionais distintos, porém, complementares [54].

Os sítios de interação podem ser relatados pelo maior favorecimento à formação de sintões, sendo estes, principalmente os grupos funcionais de ácidos carboxílicos, álcoois, amidas e aminas, que são estruturados por ligações de hidrogênio. Estas interações são estudadas e observadas na preparação de co-amorfos, devido consistir na ligação entre um elemento mais eletronegativo e um hidrogênio com carga parcialmente positiva [55].

Figura 3: Esquema com exemplos de homosintões e heterosintões



Fonte: Adaptado de Weyna et al. [55].

Os principais sintões de interação (Figura 3) foram estudados por Weyna et al. [55] que notou a existência de uma hierarquia com predominância de formação de determinados sintões em relação aos demais. Como exemplo, tem-se o heterosintão supramolecular III favorecido em comparação aos homosintões supramoleculares I e II; ao mesmo tempo que o VI é supostamente preferido ao homosintão V. Assim, os sintões estão completamente associados às alterações de propriedades físico-químicas de novos compostos, quando comparado suas substâncias formadoras, obtido do resultado direto da interação entre IFA e coformador.

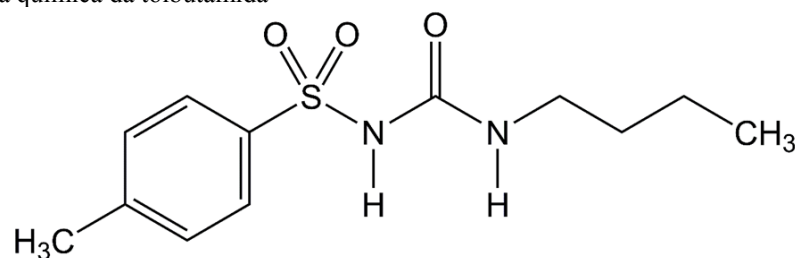
2.5 Tolbutamida (TBM)

A tolbutamida (TBM) é utilizada como antidiabético pertencente à primeira geração de hipoglicemiantes com menor potência de ação e administradas em doses maiores, ela atua no estímulo da liberação da insulina pelas células β do pâncreas, aumentando a secreção deste hormônio para a circulação sanguínea e contribuindo para a melhoria do controle glicêmico [3]. Este hipoglicemiante é absorvido pela mucosa digestiva, iniciando sua ação dentro de 1 a 2 horas, sua meia-vida biológica é relatada entre cerca de 3 a 5 horas, sendo um composto metabolizado especialmente pelo fígado e excretado por vias renais, apresentando solubilidade aquosa de 109 mg/L e biodisponibilidade de 85% [57].

De acordo com o (SCB) este IFA está inserido na classe II, exibindo baixa solubilidade em água e alta permeabilidade membranar, sendo estes principalmente, fatores limitantes que conferem uma menor velocidade de dissolução e uma atividade terapêutica comprometida do princípio ativo [53]. Neste contexto, torna-se altamente relevante a busca de meios que visem melhorar a taxa de hidrossolubilidade deste fármaco, com o objetivo de aperfeiçoar propriedades físico-químicas em formulações que contenham esse IFA e, assim, pesquisas e estudos envolvendo a TBM têm sido amplamente abordados [58].

A tolbutamida (TBM) (Figura 4), denominada quimicamente de 1-butil-3- (4-metilfenil) sulfonilureia, apresenta fórmula molecular $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ e massa molar de 270,35g/mol. Ela é um sólido cristalino branco com baixa solubilidade aquosa na faixa de 109 mg/L em 37 °C e boa solubilidade em solventes apolares, tais como: metanol, etanol e clorofórmio [59]. Este fármaco possui densidade de 1,245 g/cm³ a 25 °C e ponto de fusão em aproximadamente 128 °C, sendo classificada como ácido fraco (pKa = 5,16).

De acordo com Donaldson et al. [60] a TBM foi sintetizada pela primeira vez por Makhnenko e Sysoeva em 1959 por meio de sua cristalização em n-hexano em uma solução de benzeno. As ligações de hidrogênio e interações de Van der Waals são responsáveis pela estabilização da estrutura molecular da TBM, no qual devido à rotação livre dos átomos de nitrogênio presentes na molécula é possível atribuir mais de uma conformação estrutural para esse fármaco. Desse modo, atualmente são encontradas seis formas polimórficas para esse IFA, são elas: I^L, I^H, II, III, IV e V, podendo ser obtidas por meio da cristalização em diferentes processos de sínteses e solventes ou misturas de solventes e, posteriormente caracterizadas por DRX, FTIR, Raman, MEV e DSC [60].

Figura 4: Estrutura química da tolbutamida

Fonte: Adaptada de Donaldson et al. [60].

Svard et al. [51] relataram o uso do tolueno para a preparação da forma II a partir do polimorfo I^L, por sua vez Thirunahari et al. [61] obtiveram o polimorfo II por meio de uma solução usando a forma I^L dissolvida em etanol e água [61]. Simmons et al. [62] prepararam o polimorfo III dissolvendo a TBM em etanol a 60 °C e, posteriormente, submeteu a substância ao resfriamento à temperatura ambiente.

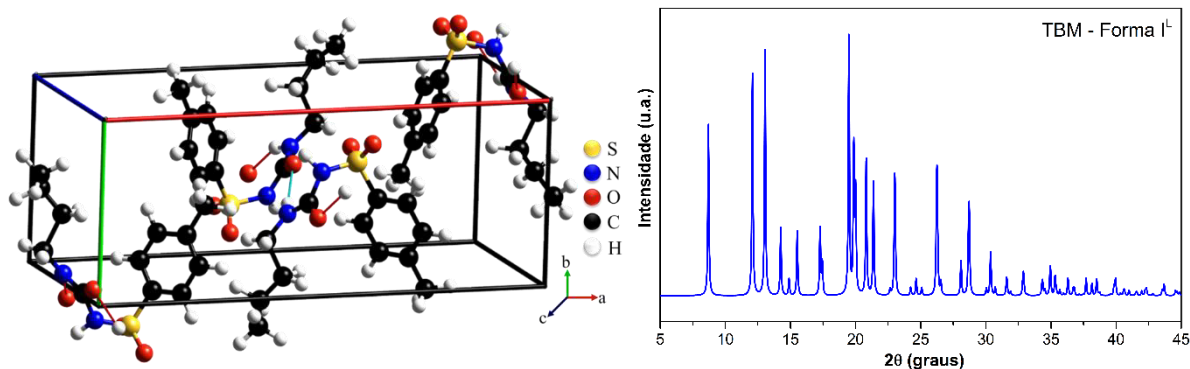
Os polimorfos I^L, III e IV apresentam transição de fase para o polimorfo I^H e posteriormente o ponto de fusão dessas formas é destacada em 128 °C referente à fusão da forma I^H. Para a forma II é evidenciado um pico de fusão em 117 °C seguido de uma recristalização da fase I^H. Para o polimorfo V o pico relacionado ao ponto de fusão encontra-se em 102 °C, neste caso, não foi relatada nenhuma transição de fase [61]. É possível ressaltar ainda que dentre as seis formas polimórficas a forma I^H é considerada a mais estável, além disso, esta fase apresenta sistema cristalino ortorrômbico assim como as formas I^L e V, diferentemente das fases II, III e IV que são relatadas com sistema monoclinico [59].

Kimura et al. [63] realizaram o estudo dos polimorfos I, II, III, IV da TBM quanto à taxa de dissolução e a biodisponibilidade deste fármaco em teste “in vivo” (cachorros). Neste estudo eles puderam observar que nos polimorfos II e IV há uma maior taxa de dissolução quando comparado à forma III que por sua vez é maior que a do polimorfo I, resultado concordante com o ensaio da biodisponibilidade. Assim, há um aumento deste parâmetro de acordo com cada forma polimórfica considerada, a saber: I > III > V ≈ II. Desse modo, os autores ressaltaram que a taxa de dissolução reflete claramente na biodisponibilidade do material em estudo e, além disso, são fundamentais para o desenvolvimento de formulações sólidas da TBM [63].

O polimorfo I^L da TBM apresenta estrutura cristalina referente ao sistema ortorrômbico, possuindo quatro moléculas por célula unitária e pertencente ao grupo espacial Pna2₁, com parâmetros de rede a=19,626(9) Å, b=7,803(4) Å e c=9,058(4) Å e volume de

1387,3 (11) Å³. A célula unitária do cristal de TBM é mostrada na Figura (5a), assim como seu perfil difratométrico Figura (5b) [61].

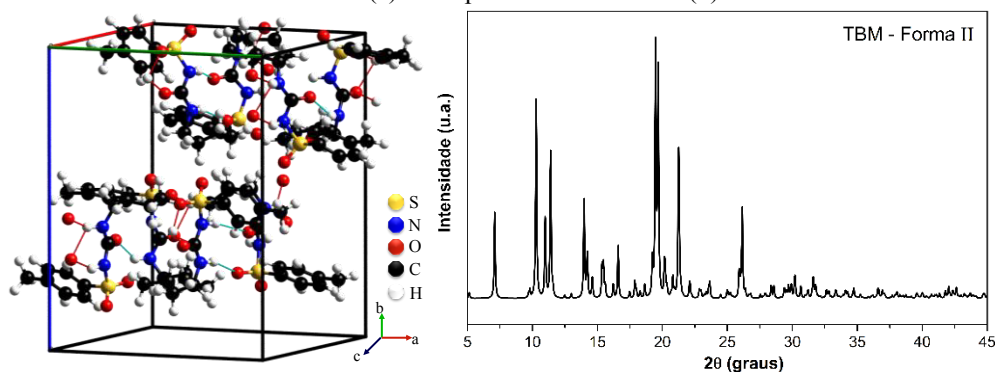
Figura 5: Célula unitária da TBM Forma I^L (a) e seu perfil difratométrico (b)



Fonte: CSD – código de referência ZZZPUS14 [61]

Em aproximadamente 110 °C este fármaco apresenta-se em uma nova conformação estrutural devido a presença do fenômeno de polimorfismo, adquirindo uma nova estrutura cristalina denominada Forma II, relativa ao sistema monoclinico, com grupo espacial P_c, parâmetros de rede a=9,0256(2) Å, b=17,443(5) Å, c=17,790(5) Å e β=94,268(3) Å e volume de 2745,21(13) Å³, exibindo oito moléculas por célula unitária, como mostrado na Figura 6(a), bem como perfil de difração apresentado na Figura 6(b) [64].

Figura 6: Célula unitária da TBM Forma II (a) e seu perfil difratométrico (b)



Fonte: CSD – código de referência ZZZPUS15 [59]

Destri et al. [65] estudaram a morfologia de cristais de polimorfos do pó microcristalino da TBM, no intuito de verificar as principais ocorrências para a geração de polimorfismo desse fármaco. Assim, foi evidenciada a presença de três distintos microcristais de TBM, com hábitos de crescimento distintos para a mesma cristalização industrial. O

resultado obtido indica que para o mesmo processo foi induzida duas morfologias mais facilmente cultivadas, ambas com o sistema monoclinico e uma terceira forma foi possivelmente adquirida devido às condições de precipitação, como por exemplo, o efeito do solvente ter diminuindo ao final do processo [65].

Samie et al. [66] utilizando a TBM com a piperazina (PPZ - um fármaco anti-helmítico) produziram sais por moagem líquido-assistida que modificou a solubilidade e a taxa de dissolução da TBM, aumentando-a em 80 vezes, quando comparada com a taxa do IFA puro. Notou-se também na análise de DSC do conjunto TBM-PPZ dois picos referente à fusão desse sistema, devido à presença de dois polimorfos da TBM, que levam a formação de dois sais polimórficos quando triturados com a PPZ.

Veiga et al. [67] sintetizou um dispersão sólida de TBM com β -ciclodextrina, do tipo complexo de inclusão por meio de quatro métodos de síntese, a saber: coprecipitação, liofilização, *spray-drying* e *kneading*. No qual foi observado um perfil de dissolução aumentado 30 vezes para o complexo quando comparado à TBM, permitindo uma maior solubilidade e biodisponibilidade do fármaco. Destacou-se ainda que a síntese por liofilização apresentou-se como um forte potencial para produção em escala industrial.

2.6 Trometamina (TRIS)

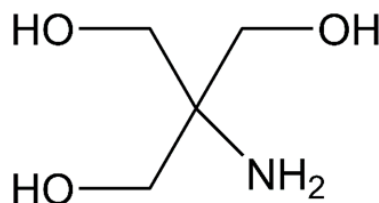
A trometamina (TRIS) (Figura 7) é uma substância sólida com alta solubilidade aquosa e de interesse considerável na bioquímica e biologia molecular, em padronizações de ácidos fortes e preparo de soluções tampões [10]. Sua primeira utilização foi relatada em 1946. Desde então, a TRIS vem sendo amplamente utilizada nas áreas da medicina e da farmácia, provando possuir aplicações importantes no estudo das alterações do equilíbrio ácido-base e restauração do pH dos fluidos corporais ao normal [23].

Rooks et al. [23] relataram o uso da TRIS para a síntese do cocrystal de cetorolaco de trometamina com potente ação analgésica e antiinflamatória, utilizando este cocrystal no intuito de comparar seu poder de ação com o sulfato de morfina para alívio da dor no tratamento pós-operatório, constatando que este composto apresentou melhores resultados e se mostrou um analgésico seguro e eficaz para o alívio da dor.

A TRIS é conhecida quimicamente como tris (*hidroximetil*) *aminometano*. Este composto apresenta massa molar igual a 121,14 g/mol e fórmula molecular $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$. É considerado um amino-álcool (composto que possui grupo funcional hidroxil e amino sobre uma estrutura química de alcanos). Ele é um pó cristalino branco ou cristais incolores, sua densidade

é de $1,320 \text{ g/cm}^3$ e o $\text{pK}_a = 8,1$; resultando em uma solução tampão com boa eficiência nas faixas de pH entre 7,1 e 9,1, equivalente ao pH fisiológico [69].

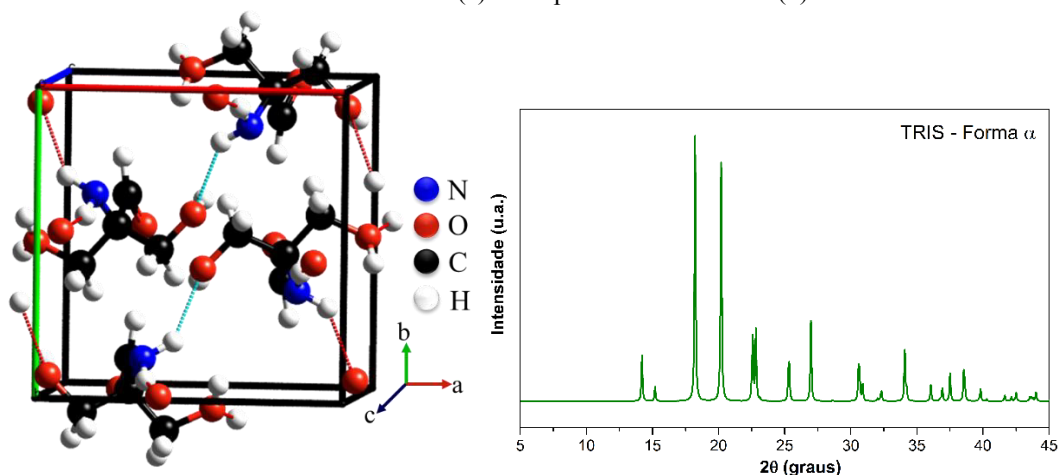
Figura 7: Estrutura química da trometamina



Fonte: Adaptada de Kendi. [68].

A TRIS apresenta estrutura cristalina referente ao sistema ortorrômbico à temperatura ambiente (25°C), com célula unitária conforme destacado na Figura 8(a) e seu perfil difratométrico Figura 8(b), onde esse sistema possui quatro moléculas por célula unitária e pertence ao grupo espacial $Pn2_1a$ de ausência sistemática, com parâmetros de rede $a = 8.844 (1) \text{ \AA}$, $b = 7.794 (1) \text{ \AA}$ e $c = 8.795 (1) \text{ \AA}$. Sua temperatura de fusão na faixa de 168 a 174°C , existindo duas formas polimórficas desse composto relatadas na literatura [68].

Figura 8: Célula unitária da trometamina Forma α (a) e seu perfil difratométrico (b)



Fonte: CSD – código de referência THXMAM01 [68]

A transformação polimórfica da TRIS ocorre a uma temperatura próxima a 134°C , em uma transição de fase sólido-sólido passando da fase cristalina ortorrômbica para a fase cúbica de corpo centrado. Essa transição caracterizada por uma alta variação de entalpia, fator que confere a TRIS um material atraente para aplicação em armazenamento de energia térmica de estado sólido, em sistemas de células solares [24].

A TRIS possui a capacidade de auxiliar no aumento da solubilidade aquosa de fármacos. Assim, a sua aplicação como excipiente farmacêutico tem se destacado nos últimos anos, aperfeiçoando as propriedades físico-químicas de princípios ativos pouco solúveis em água e contribuindo na melhoria da biodisponibilidade, velocidade de dissolução, permeabilidade e estabilidade [70]. Além disso, destaca-se também sua utilização como coformador na síntese de co-cristais de gliclazida e glibenclamida, usando como método moagem mecanoquímica e evaporação lenta de solvente, respectivamente [71] [72].

2.7 Técnicas de Co-amorfização

O interesse pelo desenvolvimento dos co-amorfos permitiu a utilização de diferentes metodologias de síntese que foram sendo exploradas de acordo com as características de cada material. As técnicas de co-amorfização envolvem métodos que atuam no comportamento químico dos materiais possibilitando a interação entre o IFA-coformador por meio da amorfização desses compostos unidos.

Algumas dessas principais metodologias de síntese são: secagem por pulverização (*spray-dring*) que foi utilizada para a síntese de co-amorfos de indomecitina-arginina [70]; a extrusão por fusão para a obtenção do co-amorfo de indomecitina-cimetidina [71]; moagem por moinho de bolas usada para o desenvolvimento do co-amorfo de itraconazol e ácido fumárico [72], método da suspensão, eficiente na síntese de co-cristais de fármacos, como cocrystal furosemida e nicotinamida [73] e o método da evaporação do solvente no qual foi utilizado nesta pesquisa para a síntese e a investigação do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1).

O método da evaporação do solvente consiste na preparação de uma solução supersaturada por meio da dissolução dos compostos (IFA e o coformador) utilizando um solvente capaz de diluir estes componentes. Sendo a solução submetida à evaporação em um sistema controlado. A escolha desse método de síntese irá depender principalmente da estabilidade física da solução e das propriedades do fármaco e dos coformadores utilizados, como estabilidade térmica, ponto de fusão e tendência de cristalização, vale ressaltar ainda a importância da remoção completa do solvente residual após a evaporação [74].

Para o emprego desse método é fundamental considerar as solubilidades dos reagentes, à medida que estes devem ser solúveis no solvente selecionado. A escolha da estequiometria adequada poderá influenciar em toda a preparação do material, implicando consideravelmente nos aspectos finais do resultado obtido. Assim, o controle das condições e parâmetros do processo de síntese são considerados fundamentais para definição do tempo de obtenção dos

materiais, sendo que estes podem ser controlados por temperatura, pressão e agitação, por exemplo [75]. Com isso, esse método permite favorecer a interação do IFA-coformador por meio da homogeneização obtida durante o processo de síntese. Este fato origina um aumento da relação entre o fármaco e coformador por meio de ligações intermoleculares, promovendo a indução das transformações estruturais e químicas destes materiais, mediante a formação de um composto amorfo [76].

Dengale et al. [77] empregaram a técnica de evaporação do solvente utilizando metanol para sintetizar co-amorfo de ritonavir e indometacina, enfatizando que o processo controlado sob pressão reduzida de 40 °C foi indispensável para a obtenção do co-amorfo. Outras dispersões sólidas também com sistemas controlados foram obtidas com sucesso por meio dessa metodologia [72]. Destaca-se ainda que podem ser usados diferentes métodos de síntese para obtenção de compostos farmacêuticos e, ainda, cada processo pode fornecer novos materiais não detectados por outras metodologias, sendo disponíveis uma variedade de abordagens, e portanto, cada uma adequada para sistemas de IFA-coformador específicos [77].

Para que seja iniciada a investigação dos co-amorfos de fármacos torna-se necessário a escolha do IFA e dos prováveis coformadores que farão parte da nova formulação. Em seguida, é imprescindível a seleção do método de preparação adequado e do controle das variáveis do processo, visando garantir a qualidade e estabilidade do produto final. Para que, posteriormente, seja iniciada a etapa de caracterização do material para a avaliação de suas propriedades estruturais e físico-químicas [33].

2.8 Técnicas Empregadas na Caracterização de Co-amorfos de Fármacos

As principais técnicas de caracterizações abordadas para as análises de co-amorfos farmacêuticos são: Difração de Raios X, Espectroscopia no Infravermelho, Espectroscopia Raman, Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial [33]. Estas foram utilizadas para verificação da formação do co-amorfo de TBM-TRIS. A seguir serão destacados os principais fundamentos de cada técnica de caracterização relatada.

2.8.1 Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)

Os Raios X são denominados como um tipo de radiação eletromagnética de alta energia e baixo comprimento de onda [79]. Dessa forma, essa radiação está localizada entre a

região do raios gama e raios ultravioletas do espectro eletromagnético. Os Raios X podem ser gerados quando um feixe de elétrons é acelerado e colide com um determinado objeto metálico. Estes foram descobertos em 1895 pelo físico Wilhelm Conrad Röntgen, que ao utilizar os tubos de raios catódicos, descobriu um novo tipo de radiação e o definiu como Raios X [80].

O fenômeno de difração de Raios X ocorre quando um feixe desses raios incide sobre um respectivo material onde uma fração desse feixe sofre uma dispersão ou um espalhamento em diferentes direções. Essa dispersão é ocasionada pelos átomos ou íons que se encontram dispostos na trajetória do feixe. O espalhamento relatado pode ocorrer de modo coerente ou incoerente, neste caso, a difração de Raios X que auxiliará na descoberta de uma dada substância só irá ocorrer se este espalhamento for de forma coerente [81].

Durante o desenvolvimento da técnica de difração de Raios X outros critérios foram sendo abordados. Principalmente, em relação ao estudo de materiais sólidos, conforme foi estabelecido por William Henry Bragg e seu filho William Laurence Bragg que lhes rendeu o prêmio Nobel de física em 1915 ao apresentar a relação entre os ângulos de difração e a distância entre os planos, o qual originou a lei de Bragg [82]. Na Figura 9 está representado o estudo sobre a difração de Raios X em cristais sólidos desenvolvido por Bragg.

No qual nas linhas horizontais (A-A' e B-B') está representado os planos de átomos paralelos que possuem os equivalentes índices de Miller h , k e l , que encontram-se separados por um espaçamento interplanar d_{hkl} . Um feixe de Raios X paralelo, monocromático e coerente (em fase) com comprimento de onda λ , incidem (1 e 2) e difratam (1' e 2') sobre os dois planos A-A' e B-B' de acordo com um ângulo θ [79].

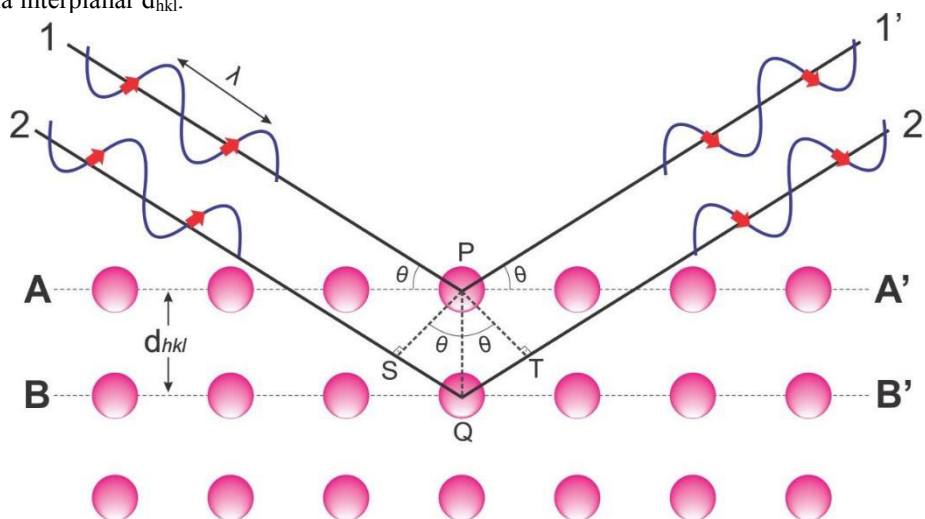
William Henry Bragg e William Laurence Bragg ressaltaram ainda que para ocorrer interferência construtiva (espalhamento coerente) da radiação espalhada, seria fundamental que esse espalhamento seguisse a condição expressa conforme a Equação 1, que ficou conhecida como lei de Bragg:

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

Onde n corresponde a qualquer número inteiro (1,2,3,4...), sendo que o $\sin \theta$ não pode exceder a unidade, e assim, a diferença do caminho óptico (SQT) entre os feixes espalhados pelos planos A e B, deve ser igual ao comprimento de onda da radiação incidente ($n\lambda$). Dessa forma, é obtida uma expressão que relaciona o comprimento de onda dos Raios X e o espaço interatômico, ao ângulo do feixe difratado. Além disso, o espaço interplanar d_{hkl} é designada

como uma função do índices de Miller (h, k e l) relacionado ao conjunto de planos de um cristal e dos parâmetros da rede cristalina [79].

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



Fonte: Adaptada de Callister et al. [79].

Outra característica dessa técnica é sua utilização para amostras em forma de pó em virtude de alguns compostos não serem obtidos na forma de monocristais. Desse modo, o recurso utilizado para o estudo cristalográfico desses materiais é chamado de Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP). Neste método é obtido o padrão de difração do pó da amostra. Garantindo a confiabilidade e exatidão nos resultados obtidos, que pode ser seguido também de uma das ferramentas que auxiliam no estudo e aplicação dos resultados desta técnica, chamado método de Rietveld, relatado mais adiante [83].

Assim, A difração de raios X é uma das técnicas mais eficientes na caracterização estrutural e conformacional de um dado composto, capaz de fornecer informações qualitativas e quantitativas sobre determinados compostos, visando sua identificação e determinação de acordo com a organização estrutural dos átomos levando em consideração a característica de cada material [84]. Por meio dessa técnica torna-se possível a obtenção de difratogramas de amostras investigadas, assim como a viabilidade de comparações para o conhecimento de novas formas cristalinas ou amorfas [85].

Esta técnica atualmente é considerada indispensável para o ramo da indústria farmacêutica devido a sua ampla utilização para a determinação estrutural e investigação na síntese de compostos farmacêuticos, tais como: polimorfos, cocristais e co-amorfos. A fim de

identificar novas fases e características que possam influenciar de maneira relevante na manipulação e eficácia de um medicamento [86].

2.8.1.2 Método de Rietveld

O padrão de difração de uma substância tem por característica exibir informações específicas inerentes a cada material. Com isso, por meio do progresso dos recursos computacionais é possível utilizar a técnica de difração de Raios X aliada ao refinamento desenvolvido por Rietveld para o estudo e aplicação de compostos farmacêuticos [87].

O método de Rietveld apresenta como ponto fundamental o ajuste de um difratograma a um perfil difratométrico. Este pode ser designado como um conjunto de picos individuais cujas características dos picos, como: largura, altura, posição, forma e área encontram-se correlacionados com o tipo de átomo e sua posição no agrupamento atômico ordenado de um padrão cristalino [88].

Para o ajuste do difratograma é utilizado um tratamento matemático (método de Rietveld) para o refinamento de estruturas cristalinas, este método foi desenvolvido por Hugo Rietveld em 1969, fundamentado à cerca da análise das intensidades do padrão de difração de Raios X dos compostos. Assim, é possível determinar precisamente a identidade de uma dada substância correlacionando seu difratograma refinado [89].

Para a análise estrutural seguindo o método de Rietveld é destacada três etapas principais. A primeira refere-se a criação de um padrão de difração de Raios X calculado por um modelo teórico, em seguida (segunda etapa) é realizada a comparação do perfil de difração calculado com o obtido experimentalmente e a terceira etapa corresponde a diminuição do erro entre os difratogramas calculado e experimental, utilizando o método de mínimo quadrados com parâmetros selecionados para a realização do refinamento [90].

Desse modo, os parâmetros instrumentais e estruturais são selecionados e executados simultaneamente a fim de permitir o ajuste de cada passo do perfil de difração. Este processo pode ser supervisionado por meio de determinados índices de concordância capaz de fornecer informações à cerca da confiabilidade do refinamento que está sendo executado. Os fatores mais empregados seguem: índice de perfil ponderado (R_{wp}), índice de qualidade do ajuste S (denominado de *goodness of fit* - GOF). Onde S é destacado como a relação entre R_{wp} e R_{exp} (fator ponderado estatisticamente) [88]. Conforme podem ser definidos de acordo com as equações 2, 3 e 4.

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

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

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

Assim, W_i equivale ao inverso da variância de cada observação ($=1/y_i$), sendo Y_{obs} e Y_{calc} , referente aos padrões de intensidade observadas e calculadas. Os termos N e P referem-se ao número de pontos experimentais e o número de parâmetros ajustados, respectivamente. Ressalta-se ainda que ao decorrer do refinamento, o valor de R_{wp} pode variar em torno de 10% à 20%. E para que seja garantido o padrão de confiabilidade do refinamento é necessário observar os valores de S , onde ao se aproximar de 1,0 revela-se que o R_{wp} atingiu o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) para aqueles dados, contribuindo para a obtenção de um perfil de difração de Raios X totalmente ajustado para a molécula em análise [91].

2.8.2 Espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia no infravermelho é responsável por estudar a interação da radiação eletromagnética com a matéria, dado que cada substância possui frequências de vibrações específicas referentes aos níveis de energia da molécula. Assim, essa técnica é fundamentada no estudo das transições vibracionais moleculares que ocorrem a medida que uma espécie química absorve radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético [92].

O espectro de absorção de uma substância é considerado como um parâmetro característico da identidade de cada molécula, contendo informações sobre suas propriedades físico-químicas. Sua utilização tem sido amplamente relatada para a caracterização e identificação de compostos químicos, consistindo em uma das técnicas mais atuais na aplicação da determinação quantitativa e qualitativa de materiais orgânicos e inorgânicos [93].

A faixa do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho contempla três regiões espectrais, com número de ondas entre 12800 a 10 cm^{-1} , são elas: IR próximo (NIR, do inglês *Near IR*), IR médio (MIR, do inglês *Mid IR*) e IR distante (FIR, do inglês *Far IR*), conforme indicado na Tabela 3. As regiões FIR e MIR são responsáveis por fornecer informações de rotação e vibração molecular, enquanto o NIR estuda os harmônicos das vibrações moleculares [94], no qual a região referente ao infravermelho médio, 4000 a 400 cm^{-1}

¹ é considerada a mais aplicada para estudos de substâncias orgânicas, como por exemplo os fármacos.

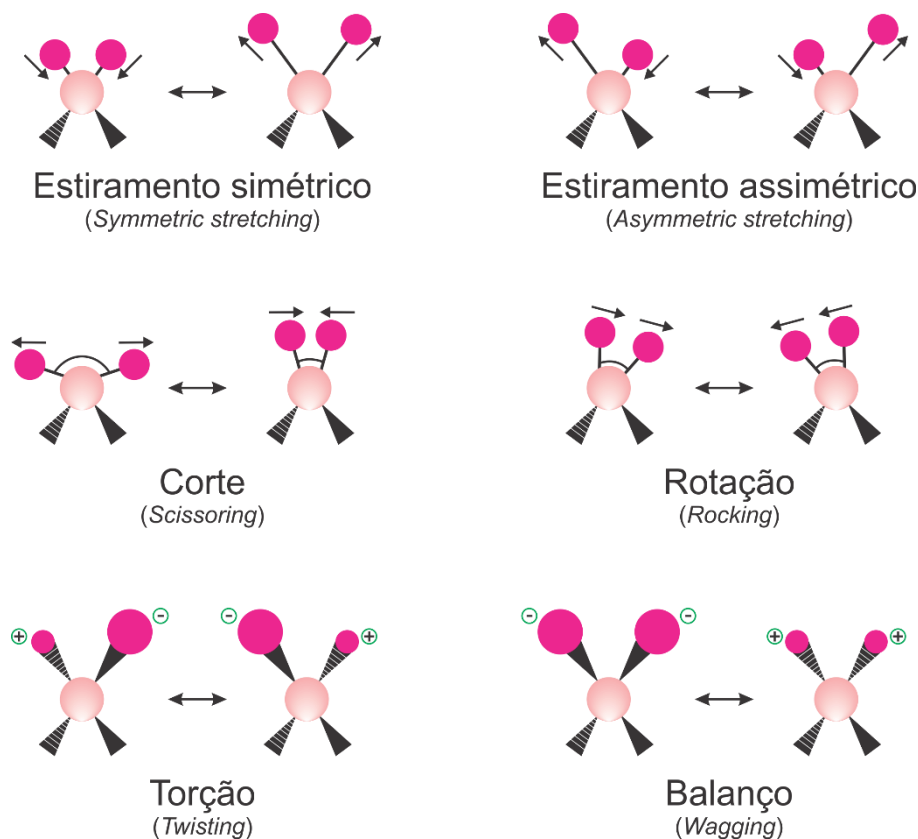
Tabela 3: Relações das regiões espectrais do infravermelho.

Região	Comprimento de onda (λ), μm.	Número de onda ($\bar{\nu}$), cm^{-1}
Próximo – NIR	0,78 a 2,5	12800 a 4000
Médio – MIR	2,5 a 50	4000 a 200
Distante – FIR	50 a 1000	200 a 10

Fonte: Holler et al. [80].

A absorção da luz é associada com a natureza das ligações moleculares entre os átomos de cada molécula, todavia, tais ligações não são consideradas estáticas, e sim, vibram constantemente promovendo estiramento e compressão das moléculas, sendo estes os movimentos vibracionais dos átomos (Figura 10), originando um movimento de ondas dos átomos, com frequência característica de acordo com os elementos envolvidos [95]. Assim, quando é incidida uma radiação sobre uma amostra, essa radiação pode ser absorvida, transmitida ou refletida, porém, a molécula só absorverá a radiação IR quando ocorrer uma variação no momento de dipolo elétrico da molécula de um dado composto, ocasionado pelo seu movimento rotacional ou vibracional [80].

Quando ocorre a vibração de uma molécula é iniciada uma oscilação regular no seu momento dipolo, produzindo um campo que poderá interagir com o campo elétrico relacionado à radiação. Caso a frequência da radiação seja equivalente a uma frequência de vibração natural da molécula, acontecerá a absorção da radiação, gerando uma variação na amplitude de vibração molecular [80]. Dessa maneira, a radiação incidente ao percorrer através de um material será absorvida tão somente estiver na frequência correspondente ao modo vibracional da molécula, onde a intensidade da radiação transmitida será registrada, resultando em um gráfico como função da frequência, propiciando a obtenção de bandas de absorção do espectro do composto [96].

Figura 10: Representação do movimento vibracional dos átomos

Fonte: Adaptada de Holler et al. [80].

A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR – do inglês *Fourier Transform Infra Red*) utiliza o mesmo princípio da espectroscopia por IR, divergindo no domínio onde o espectro é medido, pois nesta técnica os dados não são coletados variando a frequência da radiação IR, tal radiação (em todos os comprimentos de onda da faixa empregada), é guiada por um interferômetro, consistindo na divisão de um feixe de luz em dois caminhos, que refletidos de volta se recombinam produzindo um padrão de interferência. Esta técnica de análise é relatada como uma maneira eficiente de realizar medições espectroscópicas com IR. Pode-se utilizar, além disso, o acessório de Refletância Total Atenuada (ATR), onde a amostra está em contato físico com o cristal, que deve apresentar alto índice de refração. Esse processo ocorre quando um feixe de IR incidente no cristal a um ângulo de incidência, atinge a superfície, e ocorre o fenômeno de reflexão total se propagando ao longo da superfície do cristal até a extremidade oposta. O feixe de IR que penetra numa pequena profundidade na amostra sofre uma atenuação, determinando assim o termo ATR que advém deste fato [97].

A espectroscopia FTIR coleta o espectro de forma mais ágil, sendo destacada por apresentar rapidez de análise, facilidade na preparação de amostras com a utilização de pequena ou nenhuma quantidade de solvente, natureza não destrutiva e simplicidade no manuseio da

técnica. Assim, torna-se relevante sua aplicação como instrumento fundamental para o estudo do desenvolvimento de novos materiais, por proporcionar a análise estrutural e identificação de compostos, mediante a averiguação de alterações conformacionais de substâncias por meio das ligações intermoleculares e interatômicas [98]. Vale ressaltar ainda sua contribuição para a indústria e a ciência farmacêutica nas caracterizações de polimorfos, sais, cocristais e co-amorfos [21].

A técnica por FTIR tem sido amplamente usada para a caracterização espectroscópica de dispersões sólidas de fármacos, tais como o co-amorfo de naproxano na proporção (1:1) com indometacina pela técnica de spray-drying [99]; o co-cristal utilizando meloxicam como IFA e diferentes coformadores ácidos (maléico, fumárico e benzóico) [100], cocristais de gliclazida com resorcinol (GCZ-RES) e sais de tolbutamida com piperazina (TOL-PPZ) [63].

2.8.3 Espectroscopia Raman

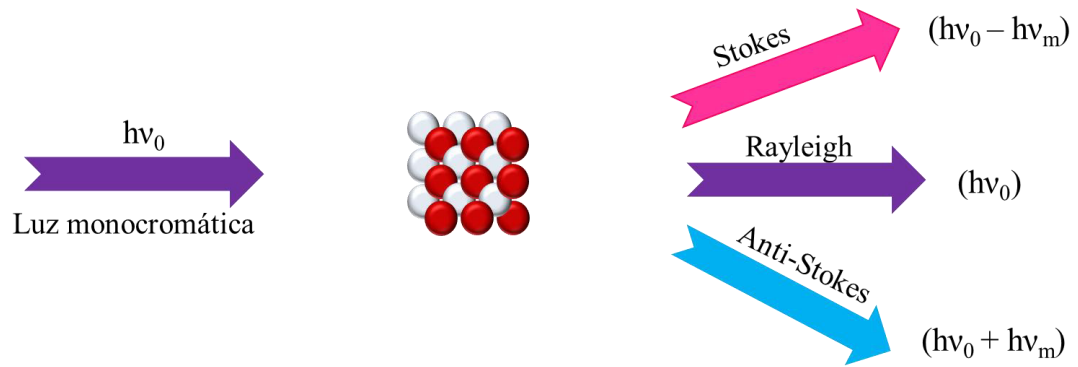
A descoberta do efeito Raman foi realizada em 1928 pelo físico indiano Chandrasekhar Venkata Raman que relatou suas observações experimentais a respeito do fenômeno do espalhamento da luz através da matéria. Raman descobriu que o comprimento de onda da radiação incidente difere do comprimento de onda visível de uma pequena fração da radiação espalhada por determinadas moléculas, sendo essa diferença ocasionada devido às características das estruturas químicas das moléculas responsáveis pelo espalhamento [101].

A irradiação de uma molécula por meio da incidência de luz monocromática permite originar dois tipos de espalhamento de luz distintos, são eles: elástico e inelástico. No espalhamento elástico não é possível evidenciar ocorrência de nenhuma alteração de frequência do fóton ou em seu comprimento de onda e energia. Todavia, no espalhamento inelástico há um deslocamento de frequência dos fótons referente à excitação, em que o fóton poderá perder ou ganhar uma certa quantidade de energia. Dessa maneira, o espalhamento Raman é considerado inelástico [102].

Para a obtenção dos espectros Raman a amostra é irradiada utilizando uma potente fonte de *laser* de radiação monocromática na região do visível ou do infravermelho próximo, conforme representado na Figura 11, no qual o espectro da radiação espalhada é medido segundo um ângulo de 90° em relação ao raio incidente, com espectrômetro apropriado. A origem dos espectros está esquematizada na Figura 12, onde a amostra é irradiada por um feixe

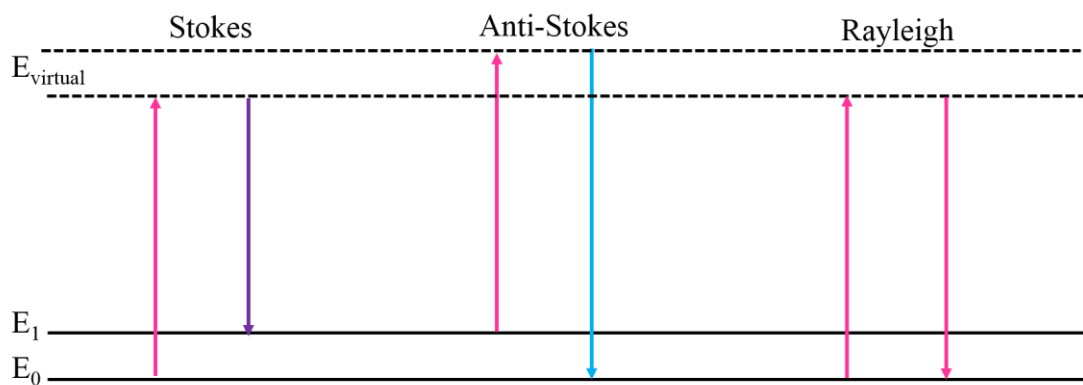
de energia $h\nu_0$, considerando que a excitação envolverá um estado virtual de nível de energia, evidenciado pela linha tracejada [80].

Figura 11: Representação dos espalhamentos pela incidência de luz monocromática na amostra



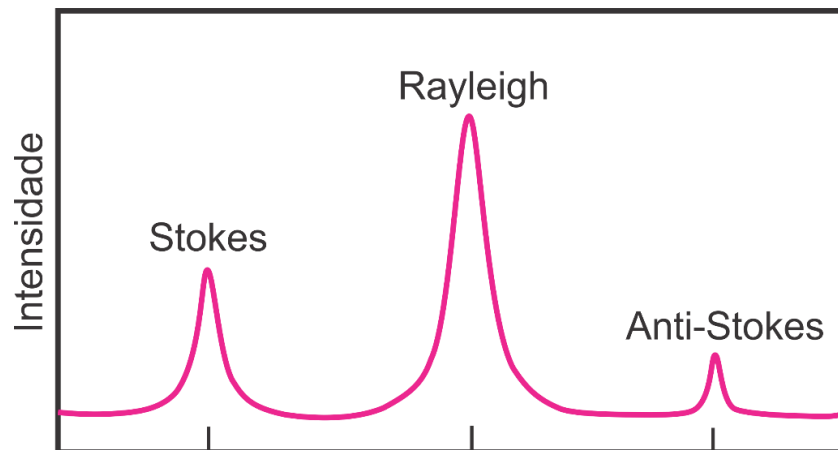
Fonte: Adaptada de Holler et al. [80].

Figura 12: Representação dos tipos de espalhamento



Fonte: Adaptada de Holler et al. (2009).

Figura 13: Representação das intensidades referente aos tipos de espalhamento



Fonte: Adaptada de Holler et al. [80].

Assim, a molécula no nível fundamental ($E = 0$) pode absorver um fóton de energia $h\nu_o$, reemitindo um fóton de energia ($h\nu_e = h\nu_o \pm h\nu_m$). Quando a radiação espalhada exibe frequência menor que a radiação incidente, ou seja, tem um fóton de energia $h\nu_e = h\nu_o - h\nu_m$, esta é denominada de *espalhamento Stokes*. Assim, a molécula é excitada do nível fundamental de energia (E_0) para o primeiro nível de excitação (E_1) passando antes, por um estado virtual de energia (E_{virtual}). Por outro lado, a radiação espalhada que possui frequência maior que a radiação de excitação é chamada de *espalhamento Anti-Stokes*, neste caso, o fóton absorve energia da molécula, ou seja, $h\nu_e = h\nu_o + h\nu_m$, e esta adquire um estado excitado pelo fóton, posteriormente retornando ao estado fundamental em um nível inferior ao qual se encontrava inicialmente. Este tipo de espalhamento envolve a transição de uma molécula que já se encontra no primeiro nível de excitação (E_1) para o nível fundamental (E_0) passando de forma momentânea para o nível virtual de energia [80].

Entretanto, ocorre um terceiro tipo de espalhamento em que a radiação espalhada pela amostra possui o mesmo comprimento de onda da radiação incidente ($h\nu_e = h\nu_o$). Este fenômeno é conhecido como espalhamento Rayleigh [80].

Por conseguinte, a diferença de energia entre a radiação espalhada e a incidente corresponde à energia com que átomos de moléculas vibram. Este processo possibilita a aquisição de informações relacionadas à simetria, estrutura, âmbito eletrônico e modo em que os átomos estão ligados à molécula [101].

Os espectros Raman também permitem relacionar a intensidade do sinal obtido com as frequências energéticas onde ocorre cada vibração, onde a intensidade do sinal Raman depende da intensidade da radiação incidente e da característica da amostra a ser analisada. No entanto, as frequências vibracionais obtidas estão relacionadas à três fatores, sendo esses: as massas atômicas das amostras, os arranjos geométricos e as forças entre estes enlaces químicos [103] [104].

Dessa maneira, a utilização de metodologias empíricas para identificação e caracterização de substâncias, conforme foi proposto por Sert et al. [105] em seu estudo sobre a otimização estrutural e vibracional da TBM, pois as vibrações referente aos grupos funcionais são destacadas independentemente das demais vibrações que compõem a molécula. Tais modos vibracionais podem ser observados nas mesmas frequências ou com deslocamentos minuciosamente pequenos e com perfis espectrais identificáveis [105].

A espectroscopia Raman utiliza a luz espalhada para conceder informações a respeito das vibrações moleculares, sendo destacada como uma técnica complementar à espectroscopia

no infravermelho. Contudo, para que uma molécula possa apresentar atividade Raman, é imprescindível que ocorra variação no fator polarizabilidade (distorção ou deformação da nuvem eletrônica) durante a vibração da molécula [80].

Essa técnica tem se tornando de grande relevância para estudos de propriedades dos materiais, sejam eles orgânicos ou inorgânicos, sendo aplicada com sucesso na análise e caracterização de dispersões sólidas, assim como estudos de polimorfos. Tais aplicações envolvem a abordagem das interações entre as formas cristalinas e amorfas de IFAs, sendo possível evidenciar, por exemplo, a obtenção de novos materiais [106].

Yamamoto et al. [72] empregou o espalhamento Raman para identificar a formação de co-amorfos de Itraconazol e ácido fumárico (ITZ-FA), comprovando a eficiência dessa técnica na caracterização do material obtido. Thirunahari et al. [61] investigaram o fenômeno do polimorfismo na tolbutamida por espectroscopia Raman, utilizando a técnica para evidenciar as principais alterações observadas nas diferentes formas polimórficas. Com isto, a espectroscopia Raman tem se destacado por sua confiabilidade e sensibilidade na análise de dispersões sólidas, tais como: os co-amorfos [72].

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

A termogravimetria é considerada uma técnica de análise na qual a massa de um composto é medida continuamente em função da temperatura ou do tempo, por meio do aquecimento ou resfriamento, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. O registro obtido é uma curva termogravimétrica ou curva TG, que possibilita o fornecimento de informações à cerca da estabilidade da amostra, sobre a composição e estabilidade dos produtos intermediários e do resíduo produzido [107].

Para um melhor entendimento sobre os eventos ocorridos na curva TG, muitas vezes, é fundamental o emprego da termogravimetria derivada DTG. Esta consiste na aplicação de um arranjo matemático, no qual é obtida a derivada primeira da curva TG (dm/dT), ou seja, uma curva DTG, cuja área dos picos é proporcional à perda ou ganho de massa referente a um evento térmico. A termogravimetria é considerada um método quantitativo por natureza, visto que variações de massa podem ser determinadas de modo preciso, contudo, as faixas de temperatura em que as variações de massa correm são qualitativas, pois dependem das características da amostra e do aparelho [108].

Para o registro da variação de massa da amostra (geralmente, perda) utiliza-se como meio de instrumento uma termobalança, que exibe elevada sensibilidade, reprodutibilidade e retorno rápido às variações, atuando comercialmente nas pesagens de massas dentro dos valores de 1,0 mg a 100 mg. Dentre os principais componentes da termobalança, estão: balança registradora, forno, suporte de amostra e sensor de temperatura, sistema registrador, programador da temperatura do forno e controle da atmosfera do forno. Geralmente os fornos possuem capacidade de operar em temperaturas de 100 a 1200 °C, todavia, são encontrados fornos que atingem temperaturas de até 2400 °C [109].

A análise por termogravimetria abrange inúmeras aplicações, sendo considerados principais os estudos envolvendo a decomposição térmica de compostos e variados tipos de materiais, pesquisas relacionadas à corrosão de metais, avaliação da velocidade de evaporação de substâncias líquidas e sublimação de sólidos. A TG também é aplicada no estudo sobre o desenvolvimento de materiais, assim como no setor farmacêutico na observação da estabilidade de fármacos e medicamentos, relacionando aspectos relacionados a cinéticas de degradação [108].

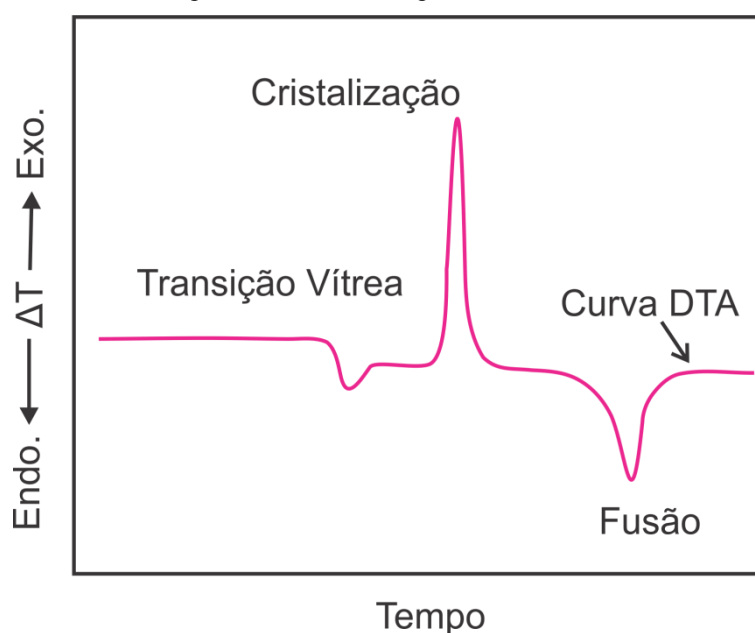
A análise térmica diferencial, a DTA é considerada uma técnica de análise que determina continuamente a diferença de temperatura entre uma amostra e um material utilizando como referência que seja termicamente inerte, conforme ambos estão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Essas medições de temperatura são diferenciais, onde é registrado a diferença entre a temperatura de referência T_r e a temperatura da amostra T_a , de forma que $(T_r - T_a = \Delta T)$, em função da temperatura ou do tempo, onde o aquecimento ou resfriamento são realizados em padrão linear ($dT/dt = Cte$) [110].

Mudanças de temperatura da amostra são ocasionadas pelas transições ou reações entálpicas (endotérmica ou exotérmica) que proporcionam informações quanto a modificações físicas, sejam elas, vaporização, absorção e fusão, por exemplo, e em relação as reações químicas, tais como: oxidação, desidratação e decomposição. Comumente, as transições de fase e desidratações produzem efeitos endotérmicos, enquanto a cristalização e oxidação são consideradas exotérmicas. Sendo reações de decomposição podendo ocorrer endotermicamente ou exotermicamente. Esses fenômenos são induzidos pela variação de temperatura na amostra [108].

As principais aplicações da DTA incluem o estudo e caracterização de polímeros, estudo da estabilidade térmica de produtos fabricados à altas temperaturas para aplicação nas indústrias de cerâmicas e metalurgia, determinação da temperatura de fusão ou de decomposição de compostos orgânicos [80]. Atualmente são dispostos no mercado

equipamentos que realizam medições de TG simultaneamente com medições de DTA (TG-DTA), possuindo como principal objetivo a obtenção de maior resolução em temperaturas específicas, onde acontece pequenas e sucessivas variações de massa, na qual dificultam a análise ou interpretação das típicas curvas de TG mediante sua simples visualização [110]. Na Figura 14 é apresentada a ilustração de um esquema de amostra de polímero em função da temperatura e do tempo com os principais eventos térmicos idealizados para uma curva de DTA [111].

Figura 14: Curva de DTA idealizada para uma amostra de polímero



Fonte: Adaptada de Hatakeyama et al. [111].

2.8.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica empregada no estudo do comportamento térmico de substâncias, apresenta simplicidade na análise, tempo reduzido e disponibilidade. Esta técnica consiste na medida da diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência (inerte de modo térmico), em função da temperatura, enquanto estes são submetidos a uma variação de temperatura controlada, de modo que a amostra e a referência sejam mantidas em condições isotérmicas, uma em relação à outra. As medidas de DSC auxiliam no fornecimento de informações sobre mudanças físicas e químicas que envolve os processos endotérmicos (absorção de calor), exotérmicos (liberação de calor) ou mudanças na capacidade calorífica [112].

Os equipamentos de DSC podem ser classificados em duas categorias distintas em relação ao método usada para medição do fluxo de energia absorvido ou liberado pela amostra, são eles: DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor, o calor total dH/dT é determinado de acordo com a equação 5:

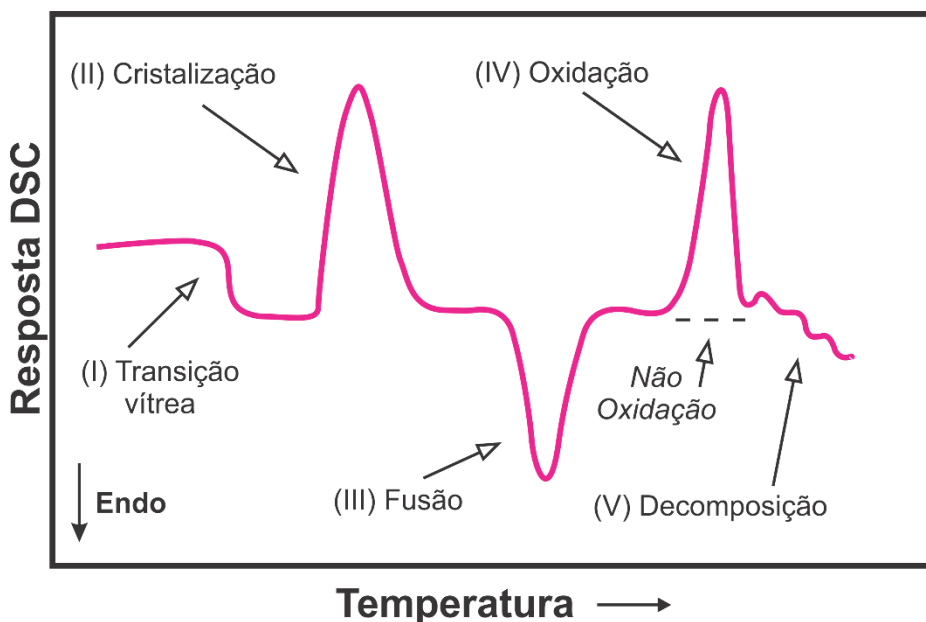
$$\frac{dH}{dT} = C_p \frac{dT}{dt} + f(T, t) \quad (5)$$

Onde:

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

A DSC pode proporcionar informações sobre a determinação da caracterização e medidas específicas, como por exemplo, a transição vítrea (T_g) de um composto, por meio da observação da alteração da linha de base. Além disso, são possíveis de serem determinadas entalpias de transições endotérmicas e exotérmicas, pontos de fusão e ebulição, pureza, entre outras. Sendo possível relacionar tais aspectos com as propriedades físico-químicas da amostra capazes de causar as demais variações de calor [108]. Trata-se de uma técnica utilizada no campo farmacêutico para estudos de determinação de pureza, identificação de polimorfos cocristais e co-amorfos [78].

Figura 15: Curva de DSC idealizada para uma amostra de polímero



Fonte: Adaptada de Nassu [112].

Para a análise dos dados obtidos a partir das curvas de DSC, as temperaturas de transição encontram-se indicadas pelo início do pico ou temperaturas iniciais (T_{onset}) com variação da

linha de base com configuração de degrau e de processos cinéticos [80]. Nesta temperatura a linha tangente à linha de base intercepta outra linha tangente à inclinação da transição; de tal forma que este é destacado como ponto de maior representatividade do princípio da transformação em análise [113]. Na Figura 15 é exibido um padrão idealizado de uma curva DSC para uma amostra de polímero, identificada com as transformações térmicas principais durante o uso tanto do DSC quanto DTA [112].

2.8.6 Estudo do perfil de solubilidade aquosa

A solubilidade aquosa é considerada um dos aspectos fundamentais na liberação e absorção de um fármaco, estando completamente correlacionada à sua biodisponibilidade oral [114]. Para que um fármaco seja apontado com alta solubilidade aquosa deve ser levado em consideração suas características moleculares em função de sua habilidade em formar pontes de hidrogênios com a molécula de água. Onde, comumente a solubilidade aquosa é diretamente proporcional à quantidade de pontes de hidrogênio que podem ser formadas com a água [42] [115].

São inúmeros os motivos que justificam a necessidade de fármacos mais solúveis em água, uma vez que anteriormente a absorção, através das membranas biológicas, o mesmo precisa encontra-se solubilizado. Para fármacos fracamente solúveis, com velocidade de dissolução lenta, poderá resultar em uma biodisponibilidade incompleta, e conseqüentemente, um menor efeito do medicamento, existindo possivelmente a necessidade de uma maior dosagem [44].

A solubilidade pode ser designada como um parâmetro termodinâmico que associa a quantidade máxima de um soluto que pode ser dissolvido em um dado solvente ou solução à temperatura e pressão constantes. Sendo possível ser influenciada por solventes, pH, temperatura, pressão, tamanho da partícula e o fenômeno do polimorfismo, por exemplo. Ela pode ser determinada por meio de qualquer unidade de concentração, que relacione massa do soluto pelo volume de solvente, encontrando-se ambos nas condições máximas de um dado sólido [115].

Devido a predisposição à dificuldades que algumas formulações medicamentosas podem apontar em relação a sua biodisponibilidade, principalmente pelos efeitos da passagem pelo trato gastrointestinal, são aplicados alguns testes experimentais. Estes ensaios visam a avaliação da qualidade da formulação sólida, que posteriormente ao ser ingerida encontra-se disponível na circulação sistêmica. Para isto, emprega-se o teste de solubilidade aquosa, que

analisa a solubilidade de um fármaco em função do tempo. Assim, torna-se possível estimar o a biodisponibilidade de um fármaco no organismo [116].

A determinação oficial da solubilidade de fármacos são disponíveis nas farmacopeias, acompanhadas de demais especificações. Estas apresentam solubilidades aproximadas relacionados à termos de número de parte de volume de solvente necessário para dissolver uma parcela de massa do sólido (1 g de sólido no número de mL do solvente) [5]. Os valores de solubilidades estão disponíveis em monografias oficiais, onde geralmente os valores expressos aplicam-se à temperatura de 25 °C [116], conforme Tabela 4.

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: Adaptada de Kuminek [5].

3. METODOLOGIA

Neste item serão apresentados os reagentes utilizados, particularidades sobre a síntese e os parâmetros adotados nas técnicas instrumentais para o desenvolvimento e caracterização do co-amorfo de TBM-TRIS. Este co-amorfo foi obtido e caracterizado por diferentes técnicas, conforme disposto na Tabela 5.

Tabela 5: Técnicas utilizadas para a caracterização do material sintetizado

Técnica	Laboratório	Local
Difração de Raios X pelo método do pó (DRXP)	Laboratório de Difração de Raios X	Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz (UFMA)
Espectroscopia na região do Infravermelho Próximo (NIR)	Laboratório de Química Aplicada	Universidade do Porto – Portugal (UP)
Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	Laboratório de Química Aplicada	Universidade do Porto – Portugal (UP)
Espectroscopia Raman	Laboratório de Espectroscopia Vibracional	Universidade Federal do Pará (UFPA)
Termogravimetria/Análise Térmica Diferencial (TG/DTA)	Laboratório de Análise Térmica	Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz (UFMA)
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	Laboratório de Análise Térmica	Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz (UFMA)
Estudo do Perfil de solubilidade aquosa	Laboratório de Análise Térmica	Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz (UFMA)

3.1 Materiais

Os fármacos e reagentes utilizados durante os experimentos encontram-se resumidos na Tabela 6, onde estão acompanhados de informações como: fornecedor, peso molecular, pontos de fusão e ebulição e pureza.

Tabela 6: Compostos utilizados na pesquisa e informações do fornecedor

Composto	Fornecedor	MM (g mol ⁻¹)	T _{fusão} (°C)	Pureza (%)
Tolbutamida (TBM)	<i>Sigma-Aldrich</i>	270,35	126-132	97,0
Trometamina (TRIS)	<i>Sigma-Aldrich</i>	121,14	168-174	99,8
Metanol (MeOH)	<i>Sigma-Aldrich</i>	32,04	-97,6	99,8

3.2 Procedimentos Experimentais

3.2.1 Análise conformacional utilizando o software *Gaussian 09W*

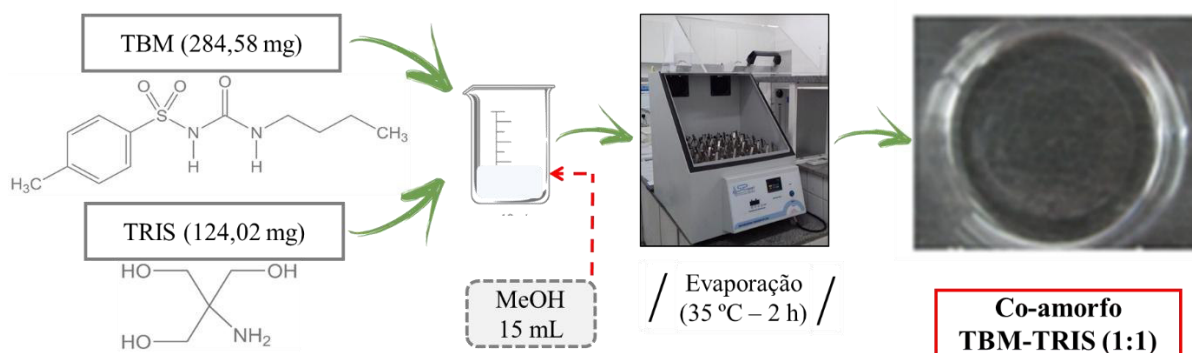
Para a realização da análise conformacional utilizou-se o software de referência *Gaussian 09W* aliado ao *GaussView 5.0*, sendo este interface gráfica do *Gaussian*. Trata-se de um programa da sequência *Gaussian* de programas que engloba o estudo de estruturas eletrônicas. Ele tem como objetivo fundamental pressupor energias, estruturas moleculares, frequências de vibração de sistemas moleculares e outras funções. Neste estudo foi aplicada sua eficiência em otimização de energias das estruturas dos componentes de partida (TBM e TRIS), possibilitando o cálculo do potencial eletrostático de ambas as moléculas, para fins de interpretações relacionados aos principais sítios de interação.

Na etapa inicial, realizou-se uma análise conformacional das estruturas da TBM e da TRIS e entre as duas, de forma que foi selecionado a conformação energeticamente mais estável para estes compostos, no intuito de se obter o estado de menor energia destas moléculas. A modelagem molecular foi executada através da Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) por meio do funcional híbrido B3LYP concomitantemente a um conjunto de funções 6-31G(d).

3.2.2 Obtenção do co-amorfo TBM-TRIS (1:1)

A preparação do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) foi realizada de acordo com a metodologia proposta por Mundhe [69], denominado método da evaporação do solvente (Figura 16). Para tanto, fez-se a dissolução dos compostos em solvente, seguida da recristalização da mistura. Inicialmente, foi preparada uma mistura equimolar de TBM e TRIS (massa total de aproximadamente 400 mg). Em seguida, esta mistura foi transferida para um béquer de 150 mL, onde foram adicionados 15 mL de metanol até a completa solubilização dos componentes. Posteriormente, a solução resultante foi submetida ao processo de agitação a 150 rpm por cerca de 2 horas à 35 °C até a evaporação do solvente. O material resultante foi coletado e seco em estufa com circulação forçada de ar a 35 °C por 2 horas afim de eliminar prováveis resíduos do solvente utilizado, sendo a amostra identificada pelo código TBM-TRIS 1:1. Logo após, as amostras foram caracterizadas por técnicas espectroscópicas e de análise térmica. Para fins de comparação e também para a verificação da ocorrência de polimorfismo a partir do processo de co-amorfização, os compostos de partida (TBM e TRIS) também foram submetidos ao mesmo processo de obtenção do co-amorfo, sendo denominados de TBM.Rec e TRIS.Rec. A mistura física equimolar destes compostos (TBM-TRIS_{MF}) também foi analisada por estas técnicas.

Figura 16: Esquema da síntese utilizada para a obtenção do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) pelo método da evaporação do solvente



A estequiometria da interação da TBM como a TRIS também foi investigada a partir da aplicação do método da evaporação do solvente em diferentes proporções molares de IFA e coformador, conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7: Proporções molares do IFA e coformador utilizados durante o ensaio do sistema TBM-TRIS

TBM-TRIS (Razão molar)	TBM (mg)	TRIS (mg)
1:1	284,51	124,02
1:2	217,8	189,42
1:3	175,75	229,83
2:1	336,59	73,36
3:1	358,45	52,08

3.2.3 Caracterização do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) obtido neste estudo

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

A Difractometria de Raios X fornece informações cruciais a respeito da formação de novos materiais, à medida que se torna possível comparar os padrões de difração obtidos a partir das análises. Assim, é possível evidenciar a formação de um co-amorfo mediante suas características específicas quando relacionado com os compostos de partida. Para tanto, a análise foi realizada por meio do difratômetro de Raios X, modelo *MiniFlex II*, marca Rigaku (Figura 17), 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 seg./passo.

Figura 17: Difratorômetro de Raios X modelo *Miniflex* e marca *Rigaku II*.

Para fins de comparação, os compostos de partida recristalizados e não recristalizados foram analisados por DRXP e os resultados obtidos foram comparados com os dados relatados no banco de dados cristalográficos CCDC ConQuest, versão 5.36 da *Cambridge Structural*

Database System (CSD System, 2016). Posteriormente, os difratogramas foram submetidos ao método estatística de refinamento pelo Método de Rietveld.

3.2.3.2 Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)

As amostras foram analisadas por espectrômetro de Infravermelho Próximo com Transformada de Fourier (FTNIR) modelo FTLA2000 e marca ABB (Figura 18), no qual é equipado com um detector de índio-gálio-arsênio (InGaAs) e acessório de amostra de pó ACC101 e marca ABB, dispondo de janela de 2 cm de diâmetro possibilitando medidas de refletância difusa em uma área de $0,28 \text{ cm}^{-1}$ de iluminação. Os espectros foram obtidos com uma resolução de 8 cm^{-1} com uma média de 64 espectros, adquiridos no intervalo de números de onda entre 10.000 cm^{-1} e 4.000 cm^{-1} . O controle do instrumento foi realizado por meio do software Grams LT versão 7.0.

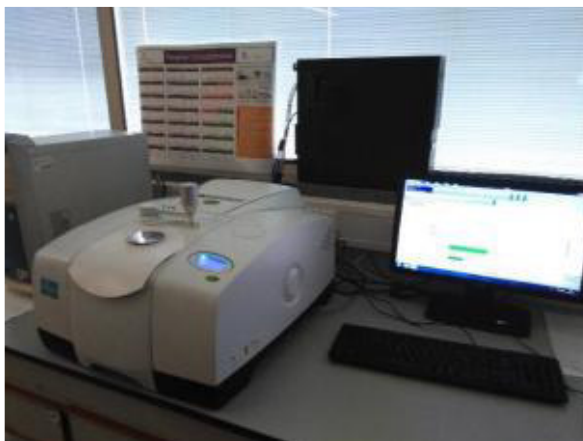
Figura 18: Espectrômetro FTIR e FTNIR modelo FTLA2000 marca ABB



3.2.3.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção para os compostos de partida (TBM, TBM.Rec, TRIS e TRIS.Rec), mistura física equimolar e co-amorfo TBM-TRIS (1:1) foram obtidos em espectrofotômetro com transformada de Fourier da marca PerkinElmer, modelo Frontier (Figura 19), na região entre 600 a 4000 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras, usando acessório de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge).

Figura 19: Espectrômetro com Transformada de Fourier (FTIR), modelo Frontier da marca PerkinElmer



3.2.3.4 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram obtidos utilizando um espectrômetro triplo da marca Jobin-Yvon, modelo T64000 (Figura 20). Este equipamento possui detector CCD (Dispositivo sensível à carga) resfriado a ar, apresentando sistema micro-Raman disposto na geometria de retroespalhamento. A fonte de excitação utilizada foi um laser de argônio operando na linha de 514 nm, potência de 20 mW e com resolução espectral de 2 cm^{-1} . Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente na região espectral de 30 a 3500 cm^{-1} .

Figura 20: Espectrômetro Raman modelo T644000 da marca Jobin-Yvon

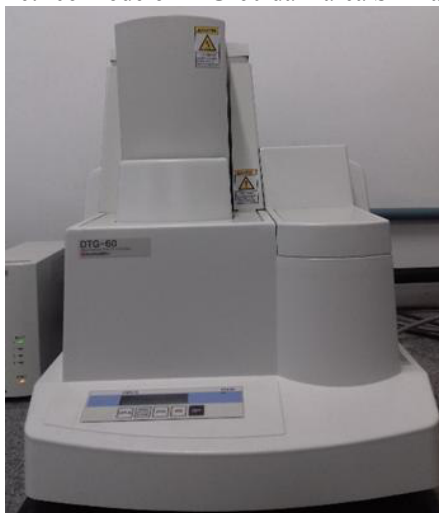


3.2.3.5 Termogravimetria/Análise Térmica Diferencial (TG-DTA)

O material obtido neste estudo (co-amorfo TBM-TRIS 1:1) bem como seus compostos formadores (TBM e TRIS) e a mistura física equimolar destes compostos (TBM-TRIS_{MF}) foram

analisados simultaneamente em um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments* e modelo *DTG-60* (Figura 21), possuindo balança do tipo “*Top plan*” de guia diferencial paralela. Para a obtenção das curvas de TG/DTG-DTA foram realizados ciclos únicos de aquecimento conforme a estabilidade térmica de cada composto sob atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL min^{-1} e razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. As massas das amostras utilizadas foram entre 3 mg e 4 mg e dispostas em um suporte de amostra de α -alumina, outro suporte de mesmas características também foi usado como referência durante a análise.

Figura 21: Analisador Termogravimétrico modelo DTG-60 da marca Shimadzu Instruments



3.2.3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas de DSC dos compostos foram obtidas um calorímetro da marca *Shimadzu Instruments* e modelo *DSC-60* (Figura 22), utilizando aproximadamente 2,0 mg da amostra que foi inserida em cadinho de alumínio fechado com tampa furada, usando faixa de aquecimento entre 21 a $190 \text{ }^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min) razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C/min}$. Como referência foi utilizado um cadinho de alumínio vazio fechado com furo.

Figura 22: Calorímetro modelo DSC-60 da marca Shimadzu Instruments

3.2.3.7 Estudo do perfil de solubilidade

Para o estudo da solubilidade aquosa da TBM foi preparada uma solução supersaturada, contendo 33,11 mg de TBM em 250 mL de água desionizada (pH=7). Esta solução supersaturada foi colocada sob agitação a 300 rpm, em 35 °C durante 5 horas, no qual foram retiradas alíquotas utilizando filtros de 0,22 milímetros nos intervalos de tempo em (min) de 0 a 300, de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8: Identificação e tempo de coleta das alíquotas de TBM e Co-amorfo (TBM-TRIS 1:1)

Identificação	Tempo (min)	Identificação	Tempo (min)
T0	0	T80	80
T5	5	T100	100
T10	10	T120	120
T15	15	T140	140
T20	20	T160	160
T25	25	T180	180
T30	30	T200	200
T35	35	T220	220
T40	40	T240	240
T45	45	T260	260
T50	50	T280	280
T55	55	T300	300
T60	60	-	-

No teste de solubilidade do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), foi preparada uma solução supersaturada contendo 40,4 mg deste composto, que equivale a 33,11 mg de TBM em 250 mL

de água desionizada ($\text{pH}=7$), disposta sob agitação a 300 rpm em temperatura de 35 °C, por 6 horas. Sendo retirada durante o ensaio alíquotas dentro dos intervalos de tempo em minutos de 0 a 360, conforme na Tabela 8.

Para ambos os sistemas, foi utilizado ácido clorídrico 0,1 mol/L, com a determinação da absorbância em um comprimento de onda de 228 nm, usando o espectrômetro UV-VIS, modelo 220 UV da marca Evolution (Figura 23). Além disso, foi preparada uma curva analítica baseada na associação entre concentrações conhecidas de TBM e suas respectivas absorbâncias a partir de 228 nm.

Para averiguação da solubilidade da TBM em água desionizada foi realizada três repetições. Para isto, foi adaptada a metodologia empregada por Kaur et al. [117] em associação com o método aplicado para teste de dissolução, disposto na Farmacopeia Britânica [118].

Figura 23: Espectrofotômetro UV-VIS, modelo 220 UV da marca Evolution



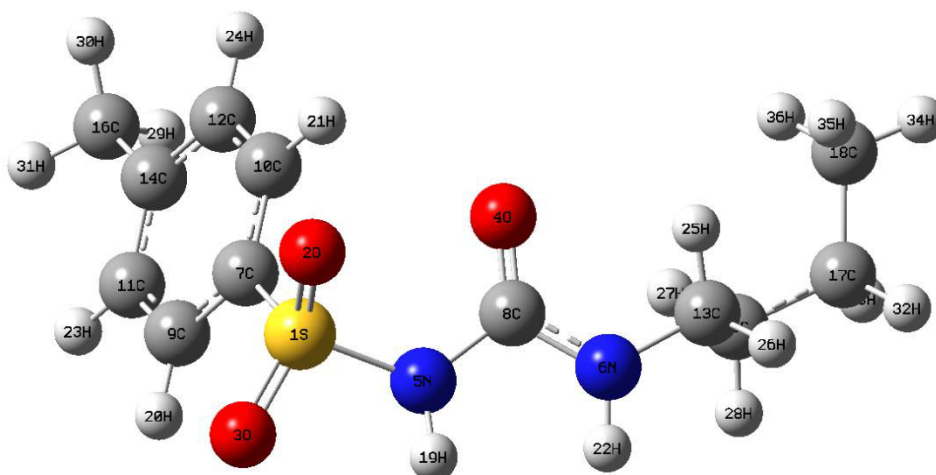
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio do estudo sobre as características do conjunto fármaco-coformador obtidas a partir da interação da TBM com a TRIS, foi possível alcançar resultados como: eficiência do método da evaporação do solvente na formação do co-amorfo TBM–TRIS (1:1), destacando os resultados abordados pela síntese, análise conformacional da TBM e da TRIS, caracterização estrutural por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP), refinamento pelo Método de Rietveld para a confirmação de fases dos compostos de partida utilizados, Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR), Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de *Fourier* (FTIR), Espectroscopia Raman, caracterização térmica por Análise Térmica Diferencial (DTA) e por Termogravimetria (TG) simultâneas, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e estudo do perfil de solubilidade do fármaco e co-amorfo deste fármaco.

4.1 Análise conformacional da TBM e da TRIS

Neste estudo, as propriedades da TBM e da TRIS foram modeladas com base em características estruturais químicas observadas na literatura [60]. Na Figura 24 obteve-se a representação tridimensional da TBM enumerada e derivada dos cálculos obtidos pelo método B3LYP/6-31 G(d), no qual encontra-se o estado de menor energia desta molécula.

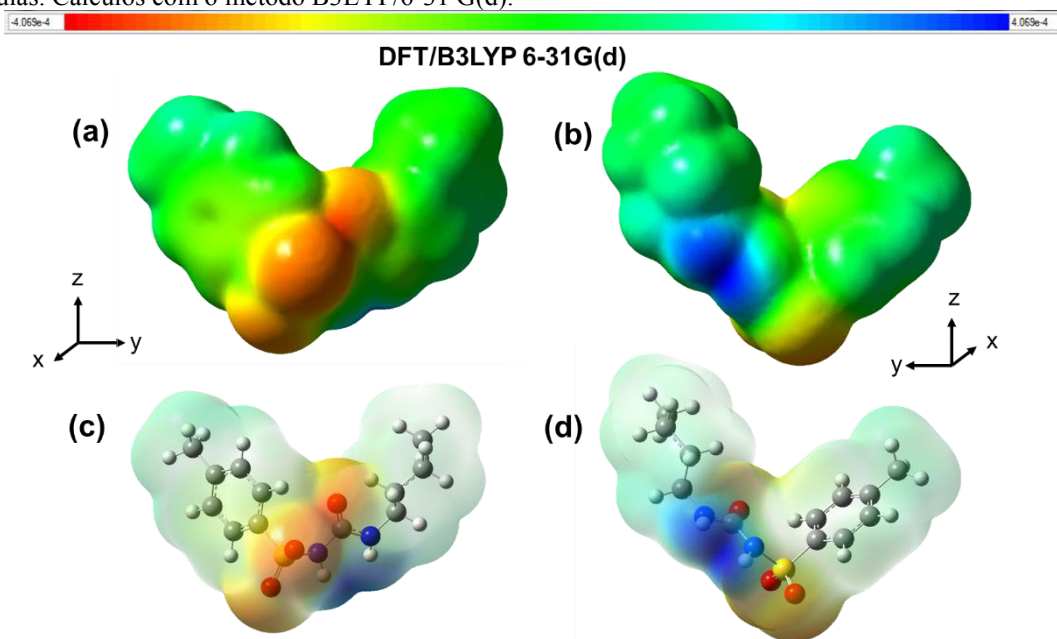
Figura 24: Estrutura tridimensional da TBM enumerada derivada dos cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d)



A Figura 25 apresenta a estrutura da TBM com sua superfície sólida, demonstrando o potencial eletrostático, e na mesma posição com superfície em corte. Os resultados do mapa do potencial eletrostático (EPM, do inglês *Electrostatic Potential Maps*) apresentam soma

importância, por proporcionar a realização da investigação da região de maior probabilidade de ocorrência das interações na formação do co-amorfo. Além disso, fornece evidências do grau de atividade da estrutura, que promove a busca por sínteses inéditas.

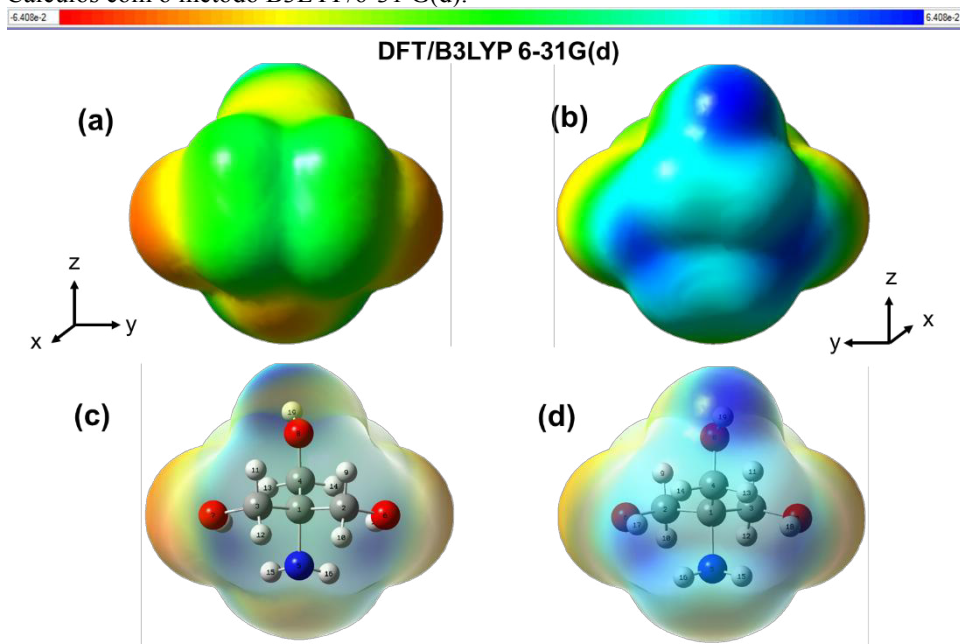
Figura 25: (a) e (b) Estruturas da TBM com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da TBM com superfície em corte evidenciando os átomos das moléculas. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d).



Conforme o EPM obtido para a TBM foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo) que estão apresentadas em vermelho, e, em contrapartida as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo), indicadas em azul. Mediante estes resultados pode-se verificar na estrutura do IFA que as regiões de mais alta densidade eletrônica encontram-se localizadas principalmente, junto aos dois oxigênios do grupo sulfonil, indicando que estes dois átomos de oxigênio sejam fortes receptores de hidrogênio, viabilizando sua participação nas interações do tipo ligações de hidrogênio com a TRIS na formação do co-amorfo. A presença de densidades eletrônicas que também podem induzir esse tipo de interação pode ser notada ainda nas regiões próximas à carbonila do grupamento ureia. Por outro lado, as regiões preenchidas pelo anel aromático e o nitrogênio da ureia evidenciam uma baixa densidade eletrônica que por sua vez, podem permitir uma interação com regiões de alta densidade eletrônica da TRIS na formação do co-amorfo.

Na Figura 26 encontra-se disposta a estrutura da TRIS com superfície sólida para a molécula, apresentando as diferenças de potencial eletrostáticos compreendendo dois ângulos distintos, e mesma posição com superfície em corte.

Figura 26: (a) e (b) Estruturas da TRIS com superfície sólida mostrando as diferenças de potencial eletrostático em dois ângulos diferentes. (c) e (d) Estrutura da TRIS com superfície em corte evidenciando os átomos das moléculas. Cálculos com o método B3LYP/6-31 G(d).

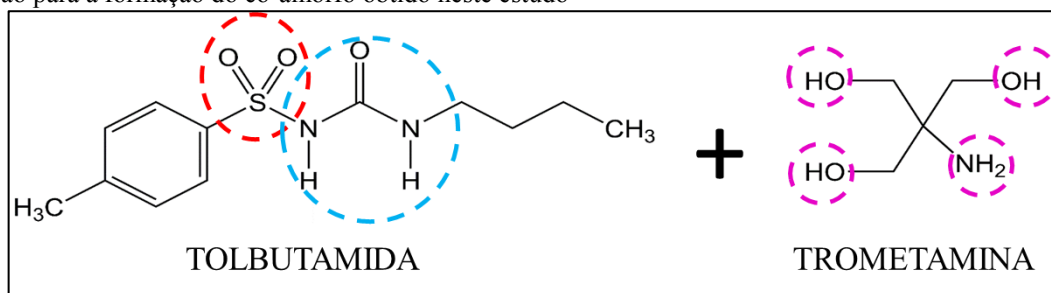


Nota-se que nessas estruturas as regiões que apresentam mais alta densidade eletrônica na TRIS estão localizadas nos dois oxigênios da hidroxila e no nitrogênio do grupo amina, propondo que essa região seja forte receptora de prótons, e, que possivelmente participe das interações do tipo ligação de hidrogênio com a TBM na formação do co-amorfo. Todavia, por meio dos dados da Figura 26, verifica-se que a maior parte do mapa eletrostático da TRIS, apresenta baixa densidade eletrônica, localizada sobretudo próxima aos três hidrogênios ligados aos oxigênios, sugerindo que essa molécula inicie uma interação com regiões de alta densidade eletrônica da TBM.

4.2 Obtenção do Co-amorfo de TBM-TRIS (1:1)

A evaporação do solvente é considerada uma técnica que apresenta eficiência para estudos de novas formas farmacêuticas, tais como os co-amorfos. Na Figura 27 estão apresentadas as moléculas de TBM e TRIS, com destaque para os prováveis grupos funcionais envolvidos na interação entre estes compostos, (sulfonilureia na molécula de TBM e os grupos hidroxila e amina da TRIS).

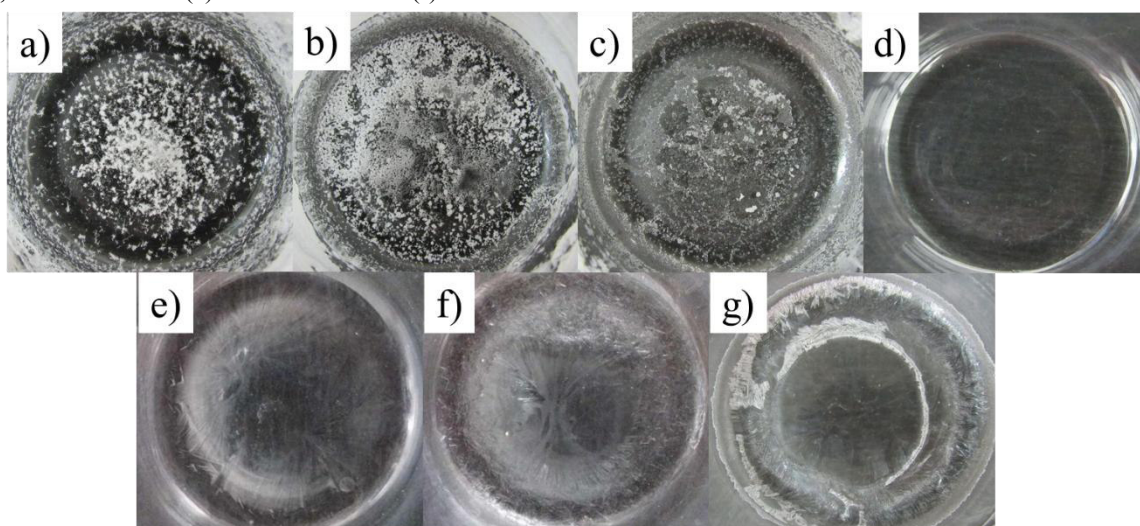
Figura 27: Representação das moléculas de TBM e TRIS com os possíveis grupos funcionais envolvidos na interação para a formação do co-amorfo obtido neste estudo



Neste item são apresentados os aspectos macroscópicos dos compostos de partida (TBM e TRIS) recristalizados pelo método da evaporação do solvente (Figuras 28(a) e 28(g)), do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) (Figura 28(d)) e dos materiais obtidos por diferentes razões molares destes compostos (Figuras 28(b), (c), (e) e (f)).

Na Figura 28(a) a TBM.Rec apresenta-se como um sólido policristalino e de coloração branca, mais opaca e na Figura 28(g) a TRIS.Rec mostra-se com aspecto de pequenos cristais em forma de agulhas. Nas Figuras de 28(b) até 28(f) são apresentados os materiais obtidos pelo método da evaporação do solvente a partir das misturas binárias de TBM-TRIS nas diferentes proporções molares (fármaco:coformador).

Figura 28: Compostos de partida (TBM e TRIS): TBM.Rec (a) e TRIS.Rec (g) e em diferentes proporções molares recristalizados pelo método da evaporação do solvente: TBM-TRIS 3:1 (b), TBM-TRIS 2:1 (c), TBM-TRIS 1:1 (d), TBM-TRIS 1:2 (e) e TBM-TRIS 1:3 (f).



Observou-se que nos materiais onde há o excesso estequiométrico de um dos compostos de partida (TBM ou TRIS), a saber as razões molares de 1:3; 1:2; 2:1 e 3:1; ocorreu a formação de material amorfo e também material cristalino. A seguir, a partir da análise destes

materiais por DRXP foi possível observar que o material cristalino equivale à fase que está estequiometricamente em excesso.

Enquanto que o material obtido na proporção molar de TBM-TRIS (1:1) (Figura 28d) apresentou-se completamente amorfo, transparente e com considerada viscosidade. A amorfização do material foi confirmada por DRXP, evidenciando que a interação da TBM com a TRIS ocorre na razão estequiométrica de 1:1.

4.3 Caracterização dos compostos de partida e do co-amorfo TBM-TRIS (1:1)

4.3.1 Caracterização Estrutural

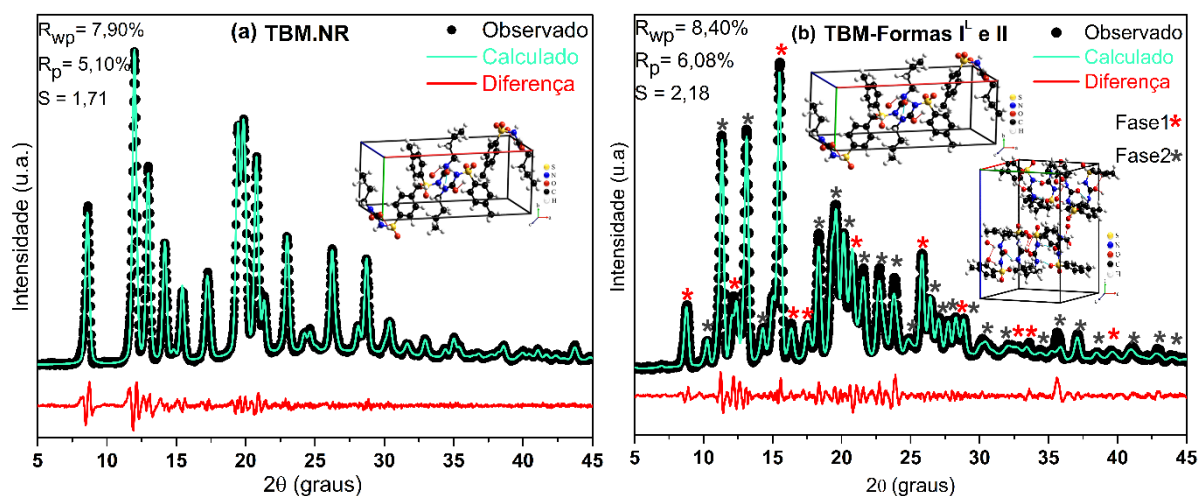
4.3.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e refinamento pelo Método de Rietveld

O polimorfismo atua em diferentes condições de formação de um determinado material, dado que as formas polimórficas apresentam características distintas referentes à solubilidade e propriedades de fusão [20]. Visto que, esse fenômeno pode ocorrer na TBM e na TRIS, estes compostos foram submetidos ao mesmo procedimento de obtenção do co-amorfo.

As Figuras 29(a) e (b) mostram os difratogramas da TBM.NR (Não Recristalizada) e TBM.Rec (Recristalizada) e o seu respectivo refinamento pelo método de Rietveld, a fim de verificar e confirmar a fase polimórfica obtido pelo processo de recristalização pelo método da evaporação do solvente.

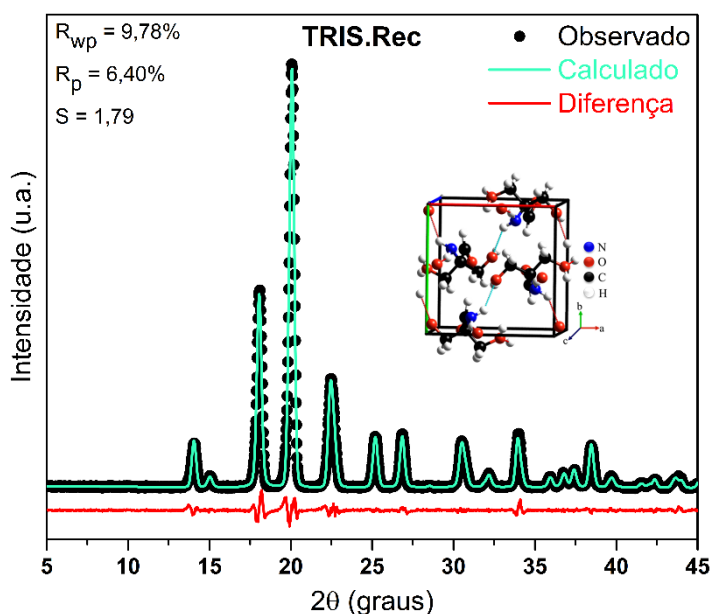
Os resultados indicaram que na TBM.Rec há a presença de uma mistura de fases originada de duas formas polimórficas da TBM, a Forma I^L (Fase 1) de estrutura cristalina ortorrômbica, grupo espacial Pna2₁ e Fase II (Fase 2) apresentando estrutura monoclinica de grupo espacial P_c, destacando uma maior predominância da fase II com 70,59 % e fase I^L com 29,41 %. Este resultado foi comprovado pelo método de Rietveld com valores médios de R_{wp} = 6,94% e S = 1,64 para qualidade de ajuste, possuindo fatores de qualidade R_{wp} e S aceitáveis conforme os dos padrões de otimização do método. Sendo R_{wp} aceitável entre 10% e 20% e S próximo de 1 [91]. Assim, foi possível evidenciar o método da evaporação do solvente e as condições de análise como cruciais na geração do polimorfismo para o fármaco TBM, garantindo que a síntese utilizada favorece a ocorrência de polimorfismo, podendo tornar-se um fator relevante na interação da TBM com a TRIS para a obtenção do co-amorfo [61].

Figura 29: Difratomogramas da TBM.NR(a) e TBM.Rec(b) refinados pelo método de Rietveld



A Figura 30 apresenta o padrão de difração da TRIS.Rec e seu respectivo refinamento pelo Método de Rietveld. Observa-se que a TRIS apresenta a Fase α com estrutura cristalina correspondente ao sistema ortorrômbico. Este conjunto possui quatro moléculas por célula unitária e pertence ao grupo espacial $Pn21a$ [119]. Este resultado foi comprovado pelo Método de Rietveld com valores médios de $R_{wp} = 9,78\%$ e $S = 1,79$. Assim, foi possível indicar que durante o processo de recristalização desse composto não foi gerada nenhuma fase polimórfica. Destacando ainda que a TRIS foi usada também como coformador para a síntese de cocristais de glibenclamida, utilizando método de evaporação lenta do solvente [120] e em cocristais de gliclazida pelo método da moagem mecanoquímica. Trabalhos estes desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa (NUPFARQ) [121].

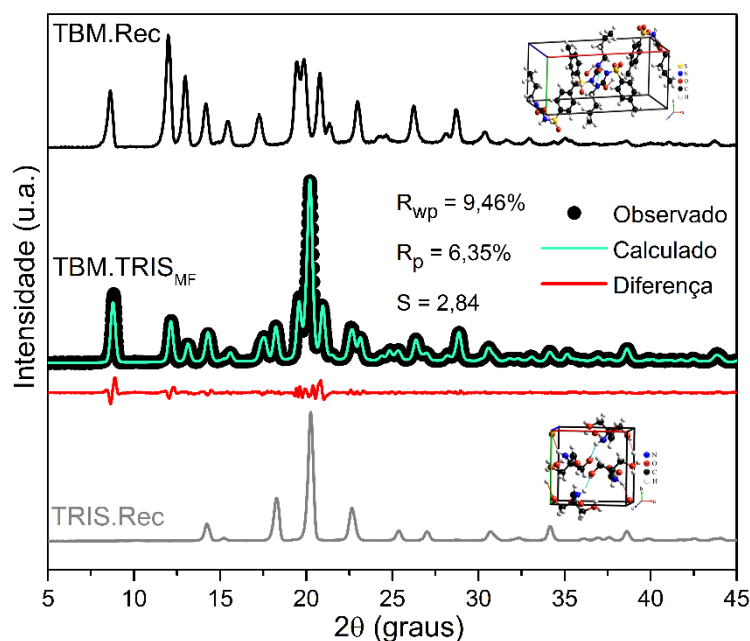
Figura 30: Difrátograma da TRIS.Rec refinado pelo método de Rietveld



A Figura 31 está relacionada com o difratograma da mistura física de TBM-TRIS na proporção molar de 1:1 e seu respectivo refinamento pelo método de Rietveld. Onde foi possível detectar a existência da forma polimórfica I^L para a TBM com uma contribuição de 67,50% e estrutura cristalina ortorrômbica, pertencente ao grupo espacial $Pna2_1$. Observou-se também a presença da fase α referente a TRIS com uma parcela de 32,50%, com estrutura cristalina ortorrômbica de grupo espacial $Pn21a$.

Estes comportamentos evidenciam a existência das duas fases cristalinas dos componentes de partida presentes na mistura física. Indicando que não houve interação entre o fármaco e coformador no ato da mistura, mediante a ausência de picos cristalinos referentes a uma nova fase. Este resultado confirmado pelo método de Rietveld com valores de $R_{wp} = 9,46\%$ e $S = 2,84$ para qualidade de ajuste, sendo os fatores de qualidade R_{wp} e S adquiridos considerados aceitáveis conforme os dos padrões de otimização do método.

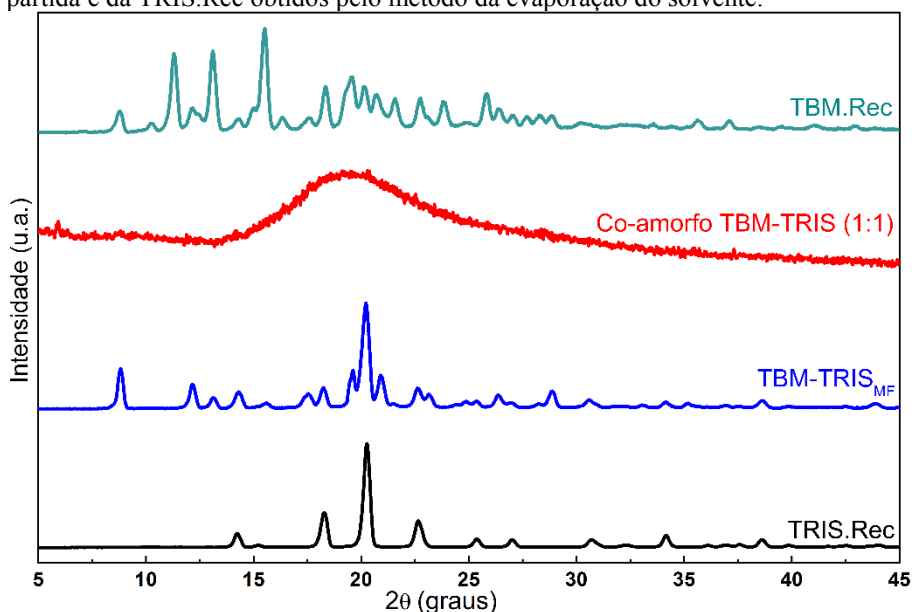
Figura 31: Difratograma da mistura física equimolar de TBM-TRIS(1:1) refinado pelo método de Rietveld



A Figura 32 apresenta os difratogramas da TBM.Rec, da TRIS.Rec, da mistura física equimolar destes compostos e do co-amorfo TBM-TRIS (1:1). Os difratogramas dos compostos formadores utilizados neste estudo (TBM e TRIS), foram analisados individualmente após o processo de recristalização, sendo investigado também a possibilidade de interação destes pelo contato direto entre as duas substâncias por meio do processo de mistura física na ausência de solvente.

O difratograma experimental da TBM.Rec, no intervalo de difração coletado e parâmetros utilizados, foram identificados, principalmente, pelos picos em 8,76°, 10,20°, 11,25°, 12,13°, 12,52°, 13,08°, 14,24°, 15,01°, 15,45°, 16,33°, 17,55°, 18,27°, 19,48°, 20,15° e 20,70° (2 θ), entre outros. Tal difratograma condiz com as formas I^L e II da TBM, de acordo com a caracterização realizada por Thirunahari et al. [61]. Para o TRIS.Rec o difratograma experimental também confirma a natureza do composto, semelhante à primeira caracterização estrutural realizada em 1982 por Kendi et al. [68], apresentando como principais picos de difração 14,0°, 18,0°, 20,0°, 22,5°, 25,1°, 26,8°, 30,48°, 33,90° e 38,49° (2 θ).

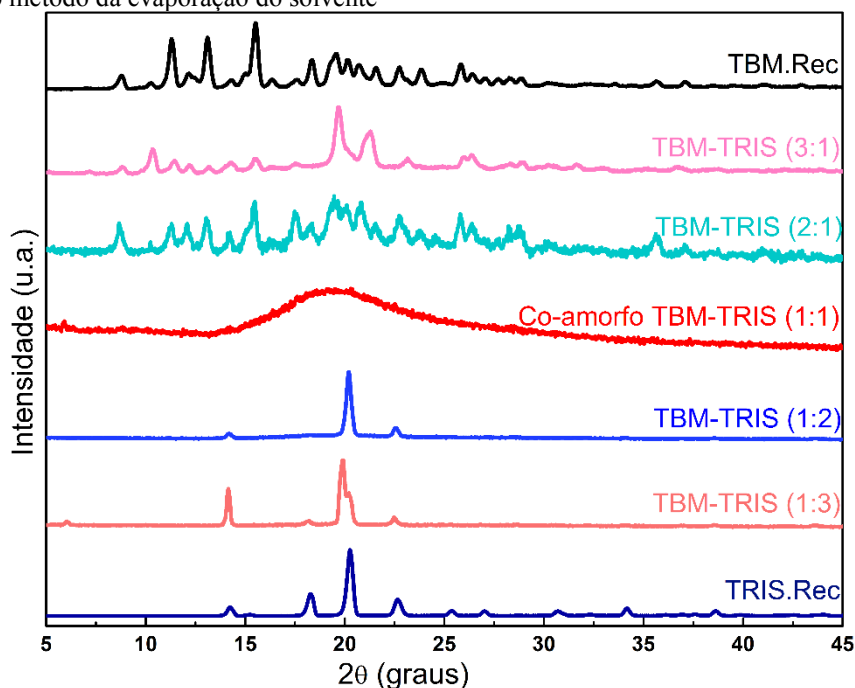
Figura 32: Difratogramas da TBM.Rec, do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), da mistura física equimolar dos compostos de partida e da TRIS.Rec obtidos pelo método da evaporação do solvente.



A partir dos difratogramas pode-se constatar que o espectro da mistura física equimolar (TBM-TRIS_{MF}) apresenta similaridade nos perfis de difração dos compostos individuais, correspondendo apenas à soma dos difratogramas dos compostos de partida, garantindo que não houve interação entre o fármaco e o conformador. Para a proporção 1:1 de TBM-TRIS é possível observar que o difratograma apresenta ausência de picos definidos obtidos pela junção da estrutura dos compostos iniciais, evidenciando a formação de um material amorfo (co-amorfo). Assim, pode-se afirmar que houve a formação de um novo material pela metodologia proposta, indicando ser possivelmente um material co-amorfo, que pode ser caracterizado principalmente, pela interação de um IFA-conformador que possui como produto final um material que não aponta ordenação espacial de longo alcance [7].

A Figura 33 mostra os padrões de difração dos materiais obtidos a partir das misturas binárias nas diferentes razões molares de TBM e TRIS. Verifica-se a presença de organização cristalina obtida para as misturas nas proporções de 1:3; 1:2; 2:1 e 3:1, haja vista que é observado a presença dos principais picos da fase que encontra-se estequiometricamente em excesso. A substância que possui maior concentração exibe predominância de arranjo conformacional na mistura [122], tais observações podem ser feitas a partir da comparação dos difratogramas dos sistemas TBM-TRIS com os perfis de difração dos compostos individuais. Enquanto que o material obtido na proporção molar 1:1 apresenta-se como amorfo.

Figura 33: Difratogramas da TBM.Rec, proporções da mistura binária do sistema TBM – TRIS e TRIS.Rec sintetizados pelo método da evaporação do solvente

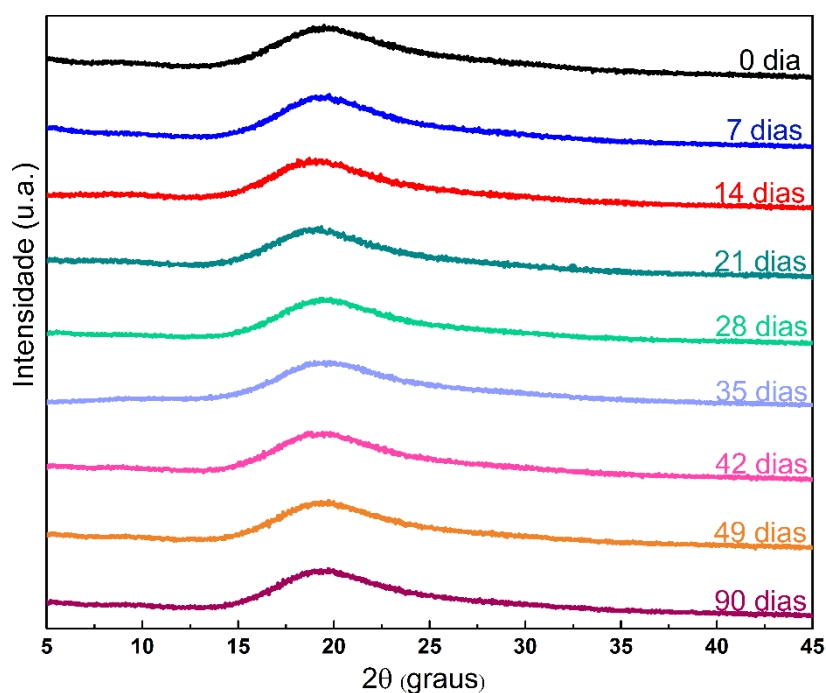


A estabilidade física do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1) também foi avaliada em função do tempo, conforme indicado na Figura 34. Para tanto, a obtenção dos difratogramas desse composto foi realizada em intervalos de 7 dias e indicaram a presença de um padrão amorfo estável por pelo menos 90 dias. Essa característica permite evidenciar uma boa estabilidade física para o co-amorfo obtido, visto que o co-amorfo de hidroclorotiazida e atenolol (HCT-ATE 1:1) sintetizado por Moinuddin et al. [36] recrystalizou-se após 30 dias da sua obtenção.

O co-amorfo de TBM-TRIS também apontou estabilidade física maior que o co-amorfo de tranilast e cloridrato de difenidramina (TRL-DPH 1:1) obtido por Ueda et al. [123] que permaneceu estável apenas durante 30 dias. Este fator sugere que a estabilidade física do co-amorfo obtido neste trabalho forneça uma abordagem potencial para o desenvolvimento

deste material no campo farmacêutico, em virtude de os fármacos amorfos apresentarem inviabilidade de manipulação devido sua alta instabilidade. Além disso, Dengale et al. [7] afirma que a presença de coformadores aumenta a estabilidade de co-amorfos por até 6 meses, enquanto alguns fármacos amorfos iniciam seu processo de recristalização em até 7 dias [123] [36].

Figura 34: Difratomogramas do monitoramento do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1) durante 90 dias



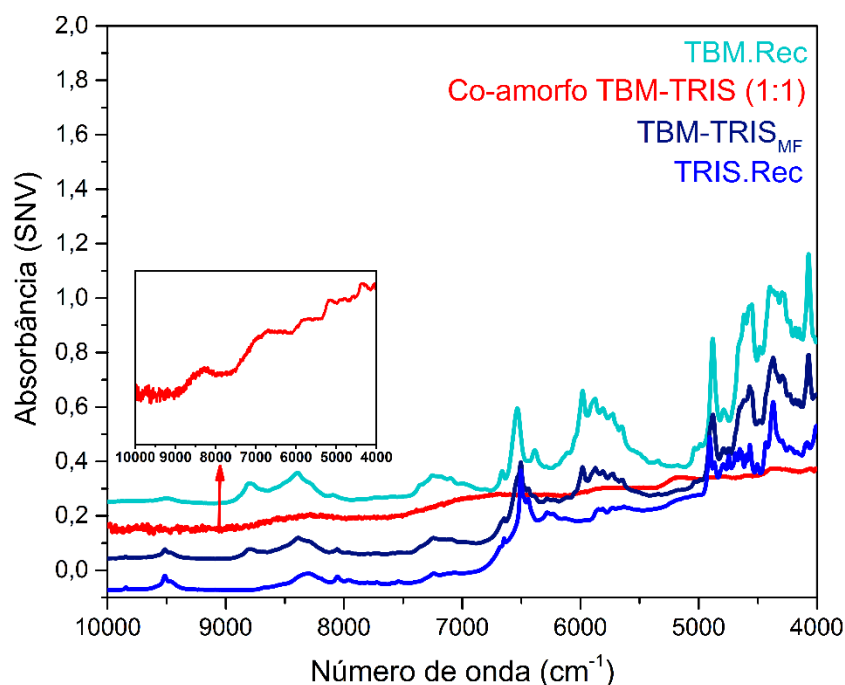
4.3.2 Caracterização Espectroscópica

4.3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho Próximo

Os espectros NIR dos componentes de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec), da mistura física equimolar destes compostos e do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) encontram-se na Figura 35. Para a TBM.Rec na região de números de onda mais altos pode-se observar as bandas correspondentes ao terceiro sobretom de vibração do C-H aromático (9500 cm^{-1}) e o C-H alifático ($9000\text{ a }8000\text{ cm}^{-1}$). Em cerca de 7100 cm^{-1} é identificada a banda referente ao segundo sobretom do grupo amida. Na região entre 6500 cm^{-1} e 5500 cm^{-1} evidencia-se uma banda intensa originada a partir da existência de uma sobreposição do primeiro sobretom das vibrações da amida e das vibrações alifáticas do C-H [124].

As bandas mais intensas localizam-se na região de 5000 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} apontando uma combinação de bandas relacionadas com as vibrações associadas às amidas e vibrações alifáticas C-H. Em relação ao espectro da TRIS.Rec, as principais bandas podem ser vistas no intervalo de 9500 cm^{-1} a 8500 cm^{-1} correspondentes ao terceiro sobretom de vibração do grupo amina e CH_2 , respectivamente [125]. Na região de 6600 cm^{-1} são obtidas as bandas devido ao segundo sobretom de O-H e as bandas de RNH_2 em 6500 cm^{-1} também são visíveis no espectro. As bandas entre 5000 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} são principalmente devido às combinações de bandas das vibrações referentes aos grupos amina, álcool e metil [126].

Figura 35: Espectros no Infravermelho Próximo da TBM.Rec, do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), da TBM-TRIS_{MF} e da TRIS.Rec



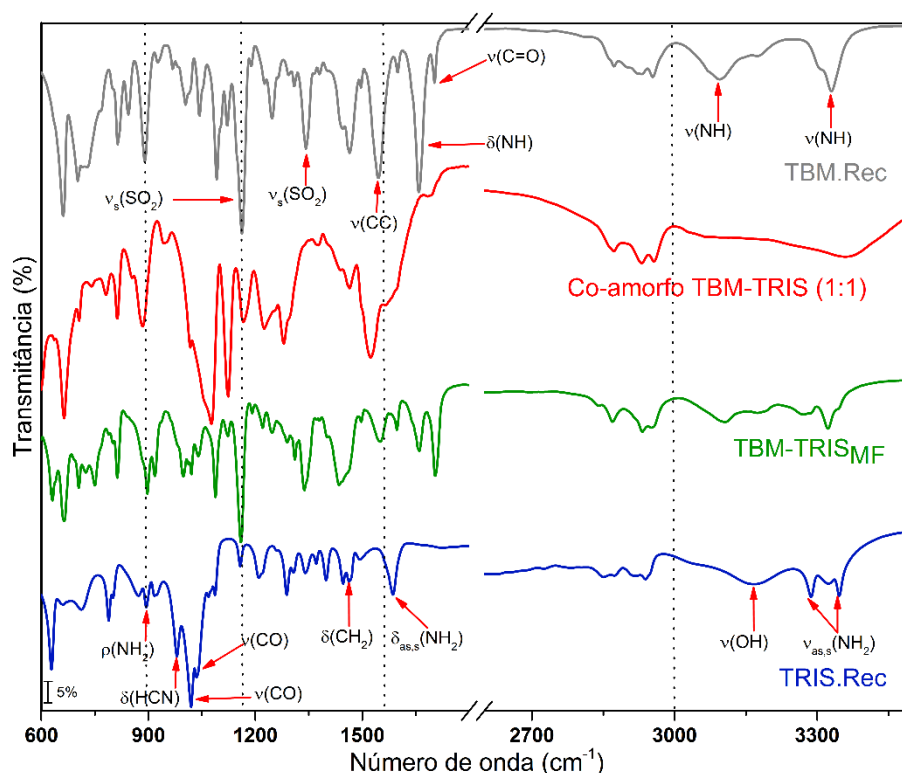
O espectro da TBM-TRIS_{MF} apresenta bandas equivalentes ao somatório das bandas características dos compostos de partida. Enquanto que o espectro NIR do co-amorfo apresenta bandas intensas e largas sem qualquer definição. Neste caso, há duas razões principais para essa ocorrência, primeiramente devido às características intrínsecas ao material, no qual em materiais amorfos as ligações entre as moléculas são mais fracas devido a desordem entre os átomos, diferentemente de substâncias cristalinas. Este fato permite o surgimento de bandas mais largas na região do infravermelho. O segundo motivo está relacionado às propriedades refletivas do material. O composto amorfo é transparente e quase não reflete luz. Uma vez que o espectro foi coletado em refletância difusa, o sinal aponta baixa intensidade e definição. Isto

também confere em um aumento da linha de base do espectro do co-amorfo em comparação com os materiais cristalinos [127].

4.3.2.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

Com o intuito de confirmar a interação do fármaco com o coformador e verificar a formação do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) foi realizada a análise espectrométrica dos compostos de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec), do material TBM-TRIS (1:1) e da mistura física equimolar (TBM-TRIS_{MF}) pela técnica Infravermelho Médio com Transformada de Fourier. Os espectros destes materiais encontram-se na Figura 36.

Figura 36: Espectros no infravermelho da TBM.Rec, co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física e TRIS.Rec



Na região do infravermelho os principais modos vibracionais da TBM.Rec envolvem os grupos sulfonil e amida, que exibem frequência entre 1200 e 4000 cm^{-1} [128]. Destacam-se absorções de estiramento atribuídas ao grupo funcional N-H em regiões de 3097 cm^{-1} e 3329 cm^{-1} e um dobramento de N-H em 1662 cm^{-1} situado próximo ao estiramento da carbonila C=O, indicando uma sobreposição de bandas nessa região. Notam-se ainda absorções da região entre 1344 e 1160 cm^{-1} referentes ao grupo sulfonil SO_2^- e absorções de estiramento C=C de

aromáticos em 1550 cm^{-1} . Sendo possível confirmar a identidade da substância. Os resultados estão de acordo com os dados encontrados relatados por Souza et al. [129].

Tabela 9: Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da TBM

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}		
	TBM ^a	TBM.Rec ^b	Referência
NCS	1003	1002	[105] [129]
$\nu(\text{CN})$	1046	1042	
$\nu(\text{SO}_2^-)$	1166	1160	
$\nu(\text{S=O})$	1248	1242	
$\nu(\text{SO}_2^-)$	1344	1344	
$\nu(\text{C=C})$	1550	1546	
$\delta(\text{NH})$	1660	1662	[128]
$\nu(\text{C=O})$	1666	1702	
(CH ₃)	2922	2922	
(CH ₃)	2952	2956	
$\nu(\text{NH})$	3099	3097	[105]
$\nu(\text{NH})$	3320	3329	

^aPrincipais bandas de absorção do espectro FTIR da TBM relatadas na literatura; ^bprincipais bandas de absorção do espectro FTIR detectadas neste trabalho.

Tabela 10: Identificação de algumas absorções no espectro FTIR característicos da TRIS

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}		
	TRIS ^a	TRIS.Rec ^b	Referência
$\nu(\text{CC})$	804	785	[131]
$\delta(\text{HCC})$	895	895	
$\delta(\text{HNC})$	983	980	
$\nu(\text{CC})$	1023	1023	
$\nu(\text{CO})$	1036	1041	
$\delta(\text{CH}_2)$	1464	1464	
$\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	1665	1587	[130]
$\nu(\text{OH})$	3166	3366	
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	3099	3286	[132]
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	3320	3348	

^aPrincipais bandas de absorção do espectro FTIR do TRIS relatadas na literatura; ^bprincipais bandas de absorção do espectro FTIR detectadas neste trabalho.

Para o coformador TRIS.Rec, as principais frequências de absorção no espectro experimental também podem assegurar a identidade do composto, encontrando-se de acordo com os modos de vibração relatados em outros estudos para essa substância [130]. No presente estudo, o espectro de absorção FTIR obtido apresenta os principais modos vibracionais dos

compostos de partida. As Tabelas 9 e 10 apresentam as principais bandas de absorções no espectro de FTIR para as moléculas de TBM e TRIS, relacionando os dados encontrados experimentalmente com aqueles observados na literatura.

A partir da comparação do espectro FTIR da mistura física equimolar TBM-TRIS_{MF} com o espectro dos compostos de partida, observa-se que não ocorreu qualquer deslocamento significativo ou modificação nas bandas espectrais resultantes. Todavia, observam-se contribuições das vibrações dos compostos iniciais apresentando-se em bandas referentes às vibrações dos grupamentos funcionais destes compostos, além de casos em que algumas bandas da TBM são sobrepostas às bandas do coformador. Desta maneira, conclui-se que o espectro desta mistura consiste apenas na soma das contribuições dos seus constituintes individuais. Nota-se ainda que este espectro diverge consideravelmente em relação ao obtido para o co-amorfo TBM-TRIS (1:1), evidenciando assim que o material obtido neste estudo resultou da interação entre o coformador e o IFA.

Os espectros no infravermelho obtidos para a amostra co-amorfo (TBM-TRIS 1:1) apresentam diferenças espectrais significativas entre seus componentes de partida, indicadas na Tabela 11, com o aparecimento de novos modos vibracionais. Onde é possível verificar o deslocamento da banda de O-H referente a TRIS de 3166 cm^{-1} para 3366 cm^{-1} no co-amorfo, bem como um alargamento significativo dessa banda, evidente no espectro do composto. Essas alterações podem ser consideradas como forte indicativo de mudanças que ocorrem na ligação intermolecular de hidrogênio devido à conversão amorfa. Tais aspectos foram mencionados por Lobman et al. [35] em seu co-amorfo de sinvastatina e glipizada. Além disso, não foi possível observar no espectro a presença das bandas inerentes às vibrações de N-H e NH_2 da TBM e da TRIS, porém destaca-se uma possível sobreposição dessas vibrações presentes nessa mesma região [35].

As bandas relacionadas aos modos vibracionais de estiramento da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e dobramento do N-H do grupo amida em 1702 cm^{-1} e 1662 cm^{-1} , respectivamente, presentes no fármaco, encontram-se alargadas em forma de uma única banda com o aparecimento de um ombro no espectro do co-amorfo, sendo deslocadas para menores números de onda em 1576 cm^{-1} , indicando mudanças na rede por meio das ligações de hidrogênio. Ainda em comparação com os espectros da TBM.Rec e da TRIS.Rec o material estudado apresenta deslocamentos de bandas nas regiões entre 1344 e 1160 cm^{-1} relativo às vibrações do grupo sulfonil com o aparecimento de bandas mais alargadas características de compostos amorfos. Assim, a partir destas alterações é possível sugerir a obtenção de um co-amorfo inédito de TBM; onde possivelmente estão envolvidas ligações de hidrogênio, uma vez que, quando se forma uma

ligação de hidrogênio os modos vibracionais são modificados para alguns modos específicos. Estes dados correlacionam-se com aqueles obtidos por DRXP, que também indicaram a formação de um padrão estrutural de um material amorfo.

Tabela 11: Frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) da TBM.Rec, do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física equimolar e TRIS.Rec

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}			
	TBM.Rec	Co-amorfo	Mistura física	TRIS.Rec
$\nu(\text{SO}_2^-)$	1160	1122	1160	-
$\nu(\text{SO}_2^-)$	1344	1280	1339	-
$\delta(\text{NH})$	1662	1576	1659	-
$\nu(\text{C=O})$	1702	1576	1706	-
$\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	-	-	3268	3286
$\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	-	-	3286	3348
$\nu(\text{NH})$	3097	-	3107	-
$\nu(\text{NH})$	3329	-	3323	-
$\nu(\text{OH})$	-	3366	3177	3166

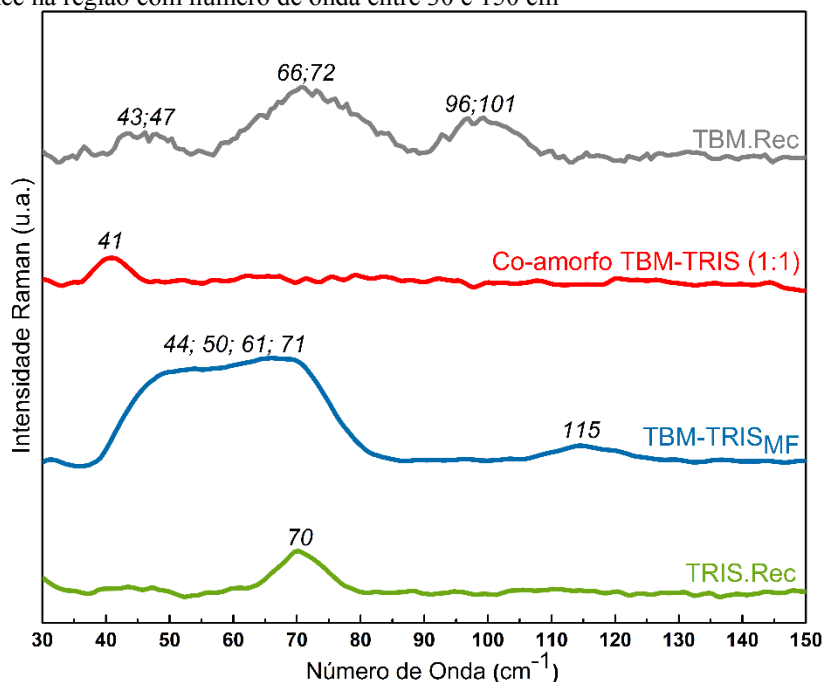
4.3.2.3 Espectroscopia Raman

Os espectros de espalhamento Raman obtidos por meio da análise à temperatura ambiente (25 ± 1 °C) dos compostos de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec), da mistura física equimolar TBM-TRIS_{MF} e do co-amorfo TBM-TRIS (1:1) na região compreendendo os modos de rede, com números de onda entre 30 e 150 cm^{-1} são apresentados na Figura 37. Nestes espectros estão indicadas as principais bandas vibracionais que caracterizam cada uma dessas substâncias.

O espectro Raman da TBM.Rec indica a presença de bandas inerentes à moléculas aromáticas com frequências inferiores à 150 cm^{-1} , resultantes das vibrações moleculares fundamentais conjuntamente com as vibrações da rede cristalina, como por exemplo: as vibrações provindas de ligações de hidrogênio que são verificadas nessa região. Estas bandas podem ser evidenciadas nos modos referente à 43, 47, 66, 72, 96 e 101 cm^{-1} , podendo estar associadas à deformação do anel ou da cadeia de carbono. Provavelmente, onde tais modos podem ser explicados a partir da característica de fármacos com moléculas grandes, como é o caso da TBM, que podem apresentar rotações em um certo eixo e, conseqüentemente, exibirem deformações vibracionais de baixa energia [132].

Os espectros Raman da TRIS.Rec nesta região são definidos como a presença dos modos da rede cristalina envolvendo as vibrações das ligações de hidrogênio, possivelmente, (intermoleculares) que são destacadas em mais baixa frequência (modos externos), sendo notado a partir da banda em 70 cm^{-1} . O número menor de modos vibracionais do coformador ao compará-lo com o espectro do fármaco na mesma região pode estar associado ao número de átomos desse composto [132] [133]. A análise do espectro da mistura física entre TBM e TRIS evidenciou a presença de bandas em 44, 50, 61, 71 e 115 cm^{-1} próximas aos números de onda relacionados às bandas notadas nos constituintes de partida separadamente, assegurando apenas a somatória dos modos vibracionais da rede cristalina da mistura física.

Figura 37: Espectros de Raman obtidos para as substâncias TBM.Rec, Co-amorfo TBM-TRIS (1:1), TBM-TRIS_{MF} e TRIS.Rec na região com número de onda entre 30 e 150 cm^{-1}



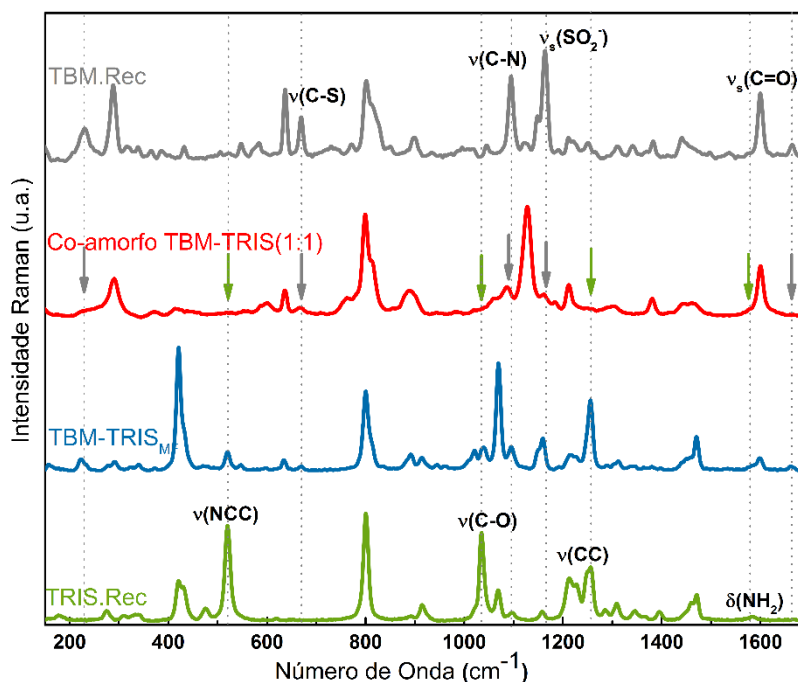
Para o co-amorfo, o espectro obtido na região entre 30 e 150 cm^{-1} , relativo aos modos de rede, evidencia diferenças significativas. Primeiramente, ausência de bandas dos modos vibracionais da rede, devido principalmente ao material ser amorfo e não apresentar rede cristalina, diferentemente de seus compostos formadores (TBM.Rec e TRIS.Rec). Assim, é possível confirmar a identidade de um material amorfo, conforme relatado por Azad et al. [134]. Entretanto, é possível notar uma banda em 41 cm^{-1} de baixa intensidade, possivelmente atribuída a uma pequena contribuição do modo vibracional pertencente ao fármaco. Este fenômeno pode ser devido à ocorrência do processo de interação entre a TBM.Rec e a TRIS.Rec, no qual um dado modo vibracional do fármaco pode ter se deformado e deslocado para região

diferente, sendo evidenciado em valores de baixo número de onda, provavelmente por se tratar de uma vibração de baixa energia, conforme o perfil da banda analisada.

Com isso, o espectro Raman do material destaca a formação de um novo composto, com configuração diferente, sendo este um co-amorfo que possivelmente encontra-se estabilizado por interações de hidrogênio e ligações secundárias como foi evidenciado por meio da análise do espectro FTIR. Portanto, os modos relativos à vibração externa da molécula do co-amorfo tornam-se cruciais no auxílio da identificação desses materiais.

A Figura 38 apresenta os espectros Raman resultantes da análise das substâncias TBM.Rec, do co-amorfo TBM-TRIS (1:1), da TBM-TRIS_{MF} e da TRIS.Rec, compreendendo a região com número de onda de 150 a 1700 cm^{-1} .

Figura 38: Co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), MF e TRIS.Rec na região com número de onda entre 150 e 1700 cm^{-1}



Mediante o espectro Raman da TBM.Rec verificou-se a ocorrência de diversas bandas características desse antidiabético. As principais atribuições dos modos vibracionais do IFA foram identificadas com base nos trabalhos realizados por Shimada et al. [135], Colthup [103], Sert et al. [105], Zhang et al. [136], Karakaya et al. [137] e Veiga et al. [67], para a denominação das bandas de vibração da TBM.Rec observadas na espectroscopia Raman, conforme dispostas na Tabela 12.

Desse modo, a banda em 290 cm^{-1} está relacionada a uma vibração de baixa energia, sendo associada à deformação da carbonila $\delta(\text{C=O})$. A região vibracional para o estiramento do

grupo $\nu(\text{C-N})$ é verificada em 1090 cm^{-1} , seguida da banda em 799 cm^{-1} referente a vibração dos modos internos do $\delta(\text{C-H})$. Observou-se também que as bandas verificadas entre $570\text{-}705\text{ cm}^{-1}$ (584 cm^{-1} , 636 cm^{-1} , 670 cm^{-1}) são referentes às vibrações de estiramento do grupo $\nu(\text{C-S})$.

Tabela 12: Identificação das principais frequências no espectro Raman da TBM.Rec para a região espectral entre $150\text{ e }1700\text{ cm}^{-1}$.

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})		
	TBM ^a	TBM.Rec ^b	Referência
$\delta(\text{C=O})$	296	290	[135]
$\nu(\text{C-S})$	583	584	[103]
$\nu(\text{C-S})$	636	636	
$\nu(\text{C-S})$	670	670	
$\delta(\text{CH})$	796	799	[105]
$\nu(\text{C-N})$	1095	1090	
$\delta(\text{CH}_2)$	1217	1215	
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2^-)$	1140	1160	[136]
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2^-)$	1436	1438	
$\nu(\text{C=C})$	1602	1599	[137]
$\nu(\text{C=O})$	1670	1665	[67]

^aPrincipais bandas do espectro Raman da TBM relatadas na literatura; ^bprincipais bandas do espectro Raman detectadas neste trabalho.

Em torno de 1160 cm^{-1} à 1438 cm^{-1} são observados os modos de estiramento assimétrico relacionados ao grupo sulfonil $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2^-)$; para a banda representada em 1215 cm^{-1} o modo de vibração relaciona-se a deformação do $\delta(\text{CH}_2)$. Sendo a banda em 1599 cm^{-1} associada ao estiramento do grupo ($\nu\text{C=C}$), enquanto a vibração referente ao estiramento do grupo carbonila, $\nu(\text{C=O})$ é caracterizada em 1665 cm^{-1} .

Tais modos vibracionais encontram-se dentro de sua faixa de região de vibração específica conforme relatado por Socrates et al. [126] observados nos espectros Raman. Estas atribuições permitem evidenciar que os modos vibracionais identificados nos espectros Raman são também observados pelo FTIR em regiões relativamente próximas, possibilitando a confirmação da presença das bandas referentes aos grupos funcionais constituintes da molécula.

Para o espectro Raman da TRIS constatou-se a presença de uma banda intensa em 519 cm^{-1} referente ao modo de deformação de $\delta(\text{NCC})$. Enquanto a região em 891 cm^{-1} corresponde

ao estiramento do grupo $\nu(\text{HCC})$ e a banda indicada em 916 cm^{-1} compreende a vibração de deformação do tipo *swing*, $\rho(\text{NH}_2)$. A banda em 1158 cm^{-1} está remetida ao modo de deformação da vibração $\delta(\text{HNC})$ e as vibrações correspondentes às regiões de 1067 e 1033 cm^{-1} são referentes ao estiramento $\nu(\text{CO})$ presente na TRIS.

Observa-se também a existência de uma banda larga e de baixa intensidade em 1584 cm^{-1} , que é atribuída à deformação do grupo amina $\delta(\text{NH}_2)$. A banda de alta intensidade presente em 1476 cm^{-1} é relacionada à deformação de $\delta(\text{CH}_2)$, enquanto as bandas em 1309 e 1257 cm^{-1} estão associadas aos modos de deformação da hidroxila, $\delta(\text{OH})$ e estiramento $\nu(\text{CC})$, respectivamente. Sendo estes modos vibracionais semelhantes aos modos relatados por Schroetter et al. [131] em seus estudos sobre esse composto.

A Tabela 13 apresenta as principais bandas no espectro Raman na região com números de onda entre 150 e 1700 cm^{-1} , para a molécula da TRIS obtidas experimentalmente neste trabalho associando as bandas encontradas para este composto em trabalhos publicados em periódicos científicos.

Tabela 13: Identificação de algumas frequências no espectro Raman da TRIS.Rec para a região espectral entre 150 e 1700 cm^{-1}

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})		
	TRIS ^a	TRIS.Rec ^b	Referência
$\delta(\text{NH}_2)$	1589	1584	[131]
$\delta(\text{CH}_2)$	1479	1476	
$\delta(\text{OH})$	1309	1309	
$\nu(\text{CC})$	1260	1257	
$\delta(\text{HNC})$	1162	1158	
$\nu(\text{CO})$	1073	1067	
$\nu(\text{CO})$	1040	1033	
$\rho(\text{NH}_2)$	917	916	[138]
$\nu(\text{HCC})$	894	891	
$\delta(\text{NCC})$	524	519	

^aPrincipais bandas do espectro Raman da TRIS relatadas na literatura; ^bprincipais bandas do espectro Raman detectadas neste trabalho.

O espectro Raman da mistura física exibiu bandas relacionadas aos compostos de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec), no qual não foram observados surgimento, desaparecimento ou deslocamento de modos vibracionais que garantissem a existência de um novo composto, no entanto, a queda de intensidade de algumas bandas indica uma pequena interferência mesmo no ato da mistura. Em contra partida, o espectro Raman obtido do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) apresentou diferenças significativas em relação aos espectros obtidos para a TBM.Rec e

TRIS.Rec. As principais distinções estão indicadas no espectro do co-amorfo por setas cinzas (quando comparado ao espectro da TBM.Rec), setas verdes (quando comparado ao espectro da TRIS.Rec).

Assim, em comparação com o espectro da TBM.Rec, na região de 150 a 1700 cm^{-1} , observa-se uma diminuição de intensidades das bandas, além de desaparecimento de bandas mais fracas presentes no fármaco, tais fenômenos podem estar associados a uma diminuição da interação entre as moléculas da TBM e da TRIS à medida que é formado o novo material [117].

Verificou-se que a banda da TBM.Rec presente em 1160 cm^{-1} que é atribuída ao modo de vibração de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2^-)$, encontra-se deslocada para o número de onda 1125 cm^{-1} no espectro do co-amorfo, de modo que a banda permanece com aspectos de perfil e intensidade semelhantes ao do IFA, observando-se além disso uma superposição de bandas fracas nessa região (1061 cm^{-1} e 1186 cm^{-1}) [139]. Notou-se ainda no espectro do co-amorfo ausência das bandas referentes aos modos vibracionais da TBM.Rec (setas cinza), enfatizando o desaparecimento da banda em 1665 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento simétrico da carbonila $\nu_s(\text{C}=\text{O})$ pertencente ao grupo sulfonilureia. Sendo estes comportamentos uma provável evidência deste grupo atuar como sítio de interação da TBM.Rec com a TRIS.Rec na formação do co-amorfo. Assim como a ausência da banda em 229 cm^{-1} no co-amorfo, relacionada a uma vibração de baixa energia, provavelmente inerente ainda à região relatada como os modos de rede em até 250 cm^{-1} [140], comprovando a inexistência do caráter cristalino do composto. E, confirmando os resultados obtidos a partir da análise deste material por FTIR, onde é possível notar também alargamentos e deslocamentos de bandas no espectro do co-amorfo.

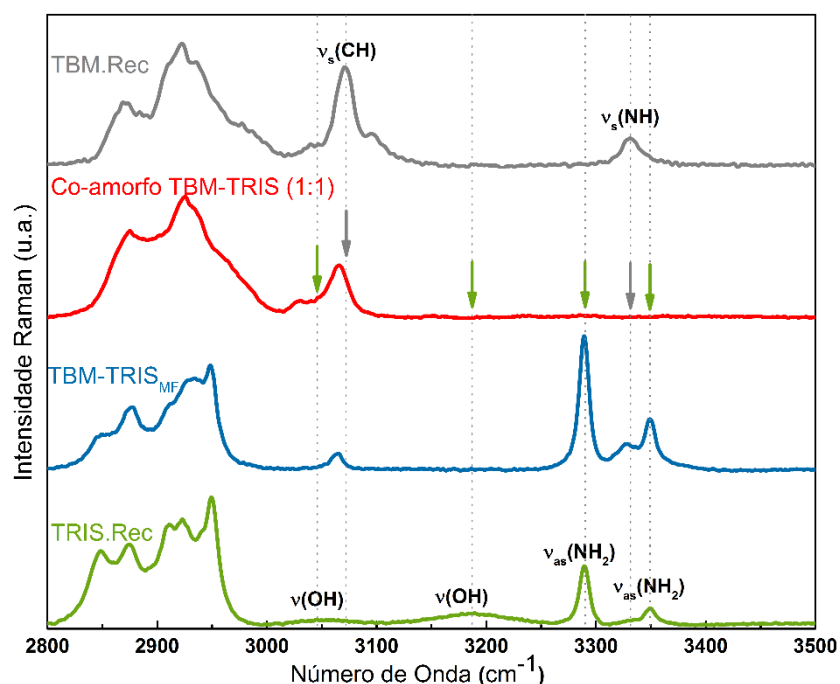
Em relação ao espectro da TRIS.Rec verifica-se que o co-amorfo sintetizado não apresentou em seu espectro a presença das bandas em 1067 e 1033 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{CO})$ e deformação $\delta(\text{NH}_2)$ da molécula do coformador em 1584 cm^{-1} . Também não foi constatada a contribuição das bandas atribuídas ao estiramento $\nu(\text{NCC})$ em 519 cm^{-1} , que se encontram ausentes ou possivelmente encobertas por modos vibracionais da molécula de TBM.Rec, no espectro do co-amorfo. Outra situação envolve o provável deslocamento (*downshift*) da vibração $\nu(\text{CC})$ em 1257 cm^{-1} para 1213 cm^{-1} . Tais modificações também podem indicar alterações na estrutura do material formado, assim como a existência dos grupos C-O e NH_2 como sítio de interação da TRIS.Rec com a TBM.Rec na estruturação do material sintetizado.

Os resultados descritos acima sugerem uma forte alteração para o co-amorfo, quando comparado aos constituintes separadamente. Uma vez que nesta região, as bandas são atribuídas

aos modos internos da molécula, tamanha mudança, quanto ao desaparecimento de modos, por exemplo, leva à conclusão de que a fase do co-amorfo é diferenciada daquelas da TBM.Rec e da TRIS.Rec. Além disso, este fator contribui para a comprovação das características intrínsecas à materiais amorfos diferentemente das formas cristalinas do fármaco e do coformador. Pode-se ainda inferir destas questões que as interações intermoleculares, dependentes da natureza das unidades constituintes das moléculas, podem influir no posicionamento e/ou deformação das moléculas.

A Figura 39 apresenta os espectros Raman resultantes da análise das substâncias TBM.Rec, co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física equimolar e TRIS.Rec incluindo a região com número de onda entre 3500 e 2800 cm^{-1} .

Figura 39: Espectros de Raman obtidos para as substâncias TBM.Rec, Espectros de Raman obtidos para as substâncias TBM.Rec, Co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), MF e TRIS.Rec na região com número de onda entre 2800 e 3500 cm^{-1}



Para o espectro Raman da TBM.Rec na região investigada verificou-se bandas relativas aos modos vibracionais de estiramento assimétricos do grupo $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ em 2870 cm^{-1} e 2921 cm^{-1} e observa-se vibrações do tipo estiramento simétrico $\nu_s(\text{CH})$ em 3071 cm^{-1} . Por volta de 3328 cm^{-1} é verificada uma banda referente ao estiramento simétrico $\nu_s(\text{NH})$. Estas foram identificadas por Sert et al. [105] que também relatou a presença destas vibrações em regiões com número de onda similares no FTIR. Na Tabela 14 estão expostas as bandas de

espalhamento Raman destacadas na literatura comparadas às obtidas experimentalmente para a molécula da TBM.

Tabela 14: Identificação das frequências no espectro Raman da TBM.Rec para a região espectral entre 2800 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})		
	TBM ^a	TBM.Rec ^b	Referência
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2950	2870	[105]
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2987	2921	
$\nu_{\text{s}}(\text{CH})$	3079	3071	
$\nu_{\text{s}}(\text{NH})$	3324	3328	

^aPrincipais bandas do espectro Raman da TBM relatadas na literatura; ^bprincipais bandas do espectro Raman detectadas neste trabalho.

O espectro Raman da TRIS.Rec evidencia a existência das principais bandas que caracterizam este coformador (Tabela 15), no qual Emmons et al. [130] apontou a existência de bandas largas intensas atribuídas ao estiramento assimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ em 2848 cm^{-1} e estiramento assimétrico e simétrico $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH})$ na região de 2874 cm^{-1} e estiramento assimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ em 2951 cm^{-1} . E, bandas largas em 3052 e 3186 cm^{-1} respectivas aos estiramentos da hidroxila $\nu(\text{OH})$. Em 3290 e 3350 cm^{-1} as bandas são pertencentes aos modos de estiramento assimétrico e simétrico do grupo amino $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$, $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ respectivamente conforme relatado por Schroetter et al. [131].

Tabela 15: Identificação das frequências no espectro Raman da TRIS.Rec para a região espectral entre 2800 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})		
	TRIS ^a	TRIS.Rec ^b	Referência
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2850	2848	[140]
$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH})$	2874	2874	
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2951	2948	
$\nu(\text{OH})$	3052	3052	
$\nu(\text{OH})$	3194	3186	
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	3295	3290	[131]
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	3356	3350	

^aPrincipais bandas do espectro Raman da TRIS relatadas na literatura; ^bprincipais bandas do espectro Raman detectadas neste trabalho.

Ao comparar este espectro com o observado para espectro Raman do co-amorfo, evidencia-se que as bandas inerentes ao grupo NH_2 não encontram-se presentes no material

(setas verde), bem como também não foi observado no espectro de FTIR referente a este grupamento. A banda de OH também não aparece no espectro do co-amorfo, indicando uma possível interação desse grupamento com grupos funcionais da TBM.Rec. Visto que tal banda também encontra-se deslocada para maiores números de onda (blueshift) no FTIR (3366 cm^{-1}), possivelmente, devido um enfraquecimento das ligações de hidrogênio no novo composto. Em consequência disto, tais comportamentos indicam estes grupos funcionais como um forte sítio de interação da TRIS.Rec com a TBM.Rec na formação do co-amorfo. Da mesma forma, identificou-se ausência de bandas do coformador atribuídas às ligações de CH_2 com bandas em 2948 cm^{-1} .

A região de 2800 a 3500 cm^{-1} também apontou no espectro do co-amorfo mudanças significativas em relação ao fármaco. As diferenças mais importantes (setas cinza) ocorrem em 3071 cm^{-1} com o deslocamento da banda do grupo $\nu_s(\text{CH})$ para 3066 cm^{-1} apresentando um perfil de banda mais alargada. Outras alterações foram atribuídas ao desaparecimento da banda referente ao modo vibracional $\nu_s(\text{NH})$ em 3328 cm^{-1} e modificações relacionadas ao aspecto das bandas de $\nu_s(\text{CH}_3)$ entre 2921 e 2870 cm^{-1} , sendo estas menos definidas e mais largas. Estas alterações evidenciam uma diminuição de interação intramolecular entre as moléculas da TBM.Rec e TRIS.Rec quando o novo material é formado. Além disso, devido a característica amorfa do composto haverá maior variação das vibrações, de forma que as bandas serão mais largas. É válido notar ainda que os desaparecimentos ou aparecimentos de bandas em uma região dos modos internos denotam uma provável modificação na simetria dos sítios relacionadas as unidades envolvidas nas alterações observadas. Para a mistura física os modos vibracionais pertencentes a hidroxila (OH) do coformador não foram constatados, porém, todas as outras bandas apareceram de modo similar aos compostos de partida com algumas reduções de intensidade, devido à possível interação que ocorre de forma muito rápida entre a TBM e a TRIS [128].

Na Tabela 16 encontram-se destacadas as principais alterações referentes aos grupos funcionais observados no co-amorfo quando comparado com os componentes de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec) e mistura física equimolar.

Deste modo, por meio das análises dos espectros Raman dos constituintes (TBM.Rec e TRIS.Rec), co-amorfo e mistura física foi possível verificar a formação do co-amorfo, além disto, permitiu-se a confirmação de que os principais grupos funcionais relativos ao IFA e ao coformador estão envolvidos na estruturação de uma nova fase amorfa deste material, provavelmente, por meio das ligações de hidrogênio entre o grupo sulfonil da TBM e o grupo

amino da TRIS, o que demonstrado também por meio da modelagem molecular destes compostos e no estudo por FTIR.

Tabela 16: Frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) da TBM.Rec, do co-amorfo (TBM-TRIS 1:1), mistura física equimolar e TRIS.Rec

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}			
	TBM.Rec	Co-amorfo	Mistura física	TRIS.Rec
$\nu(\text{NCC})$	-	-	520	519
$\nu(\text{CO})$	-	-	1040	1067
$\nu(\text{SO}_2^-)$	-	-	1159	-
$\nu(\text{CC})$	1160	1125	1257	1257
$\delta(\text{NH}_2)$	-	1213	1578	1584
$\nu(\text{C=O})$	-	-	1665	-
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	1665	-	2948	2948
$\nu(\text{OH})$	-	-	-	3052
$\nu_{\text{s}}(\text{CH})$	-	-	3066	-
$\nu(\text{OH})$	3071	3066	-	3186
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	-	-	3290	3290
$\nu_{\text{s}}(\text{NH})$	-	-	3327	-
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	3328	-	3350	3350
	-	-		

4.3.3 Caracterização Térmica

4.3.3.1 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial (TG/DTG-DTA) simultâneas

Para a realização da caracterização térmica dos materiais de partida TBM.Rec e TRIS.Rec, mistura física equimolar TBM-TRIS_{MF} e co-amorfo TBM-TRIS (1:1) utilizou-se a técnica de Termogravimetria/Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial Simultânea (TG/DTG-DTA). Dessa maneira, as (Figuras 40(a), (b), (c) e (d)) apresentam as curvas de TG/DTG-DTA para estes materiais, onde é possível identificar os eventos de perdas de massa dispostos na Tabela (17).

Figura 40: Curvas TG-DTG/DTA obtidas para a TBM.Rec (a), Co-amorfo de TBM-TRIS 1:1 (b), mistura física equimolar (c) e TRIS.Rec (d)

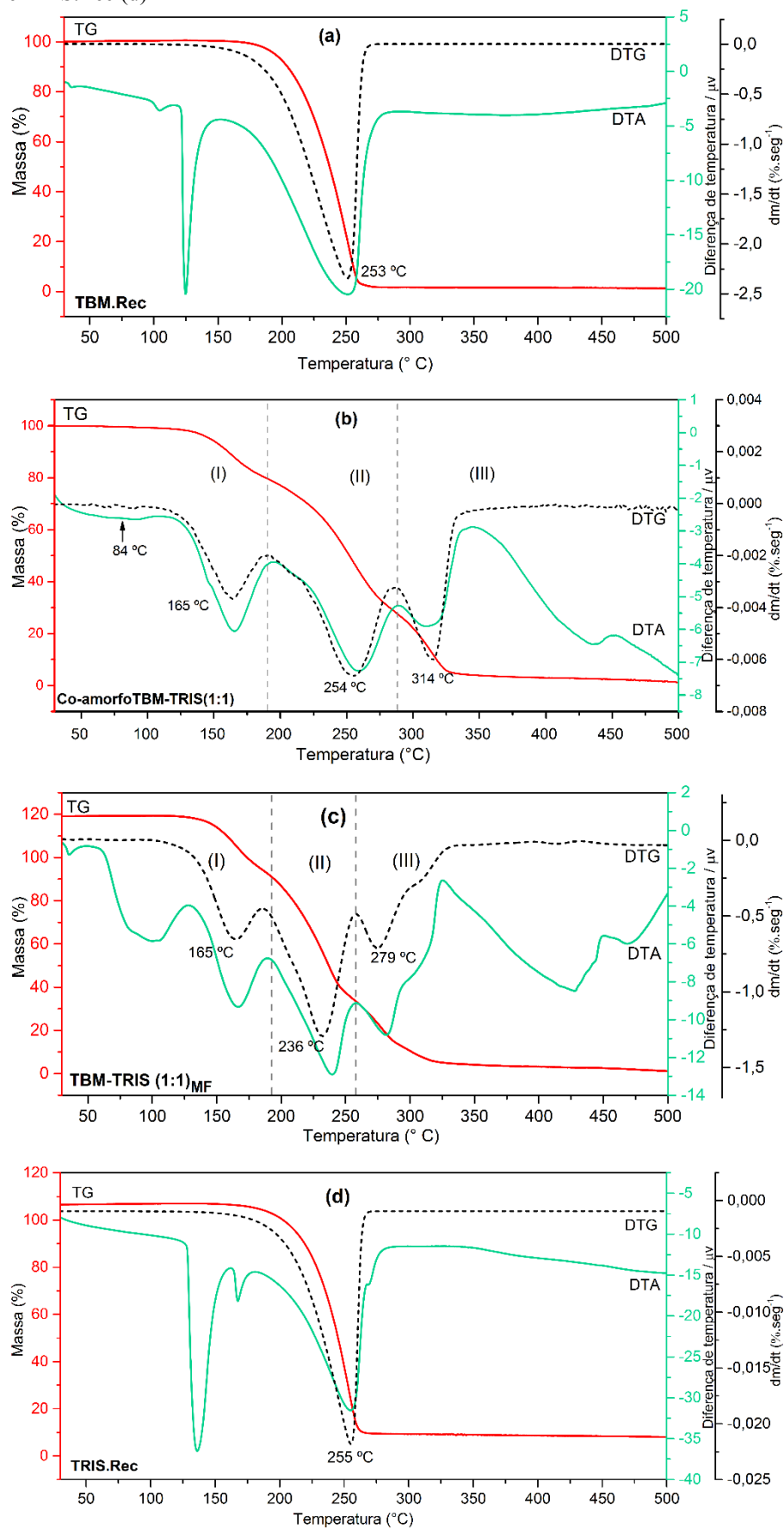


Tabela 17: Eventos térmicos (perda de massa) observados nas curvas TG/DTG-DTA dos componentes de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec), mistura física equimolar e co-amorfo

Amostra	Evento térmico (perda de massa)	Faixa de temperatura (°C)	Δm		Resíduo %
			mg	%	
TBM.Rec	1º	183 – 257	3,374	98,54	1,46
TRIS.Rec	1º	207 – 265	4,131	95,76	4,24
Mistura física equimolar	1º	165 – 184	0,797	21,13	0,00
	2º	236 – 250	1,891	50,12	
	3º	279 – 291	1,085	28,75	
Co-amorfo	1º	134 – 185	0,709	14,88	10,23

Na curva DTA da TBM.Rec (Figura 40(a)) constatou-se quatro eventos endotérmicos. Os dois primeiros eventos são referentes às duas transições de fase sólido-sólido da TBM. A primeira transição ocorreu em 34 °C (T_{onset}) que equivale à transição da forma I^L para a forma I^H , conforme relatada por Thirunahari et al. [61] e evidenciada na análise por DRXP. Enquanto que a segunda transição ocorrida em 99 °C (T_{onset}) é relativa à transição da forma II para a forma I^H também relatada por estes autores e evidenciada por DRXP. Assim, a recristalização da TBM ocorreu em uma mistura de fases (Forma I^L e Forma II). O terceiro evento endotérmico em 121 °C (T_{onset}) é atribuído à fusão da Forma I^H da TBM. Constatou-se que ambas as Fases (I^L e II) transitam para seu o polimorfo mais estável, Forma I^H , apresentando uma temperatura de fusão próxima à preconizada por [63]. Assim, a sua principal variação de perda de massa ocorreu em um estágio após o evento térmico referente à fusão (mostrado na curva de DTA como evento endotérmico com pico em 125 °C. Este evento refere-se à decomposição do IFA, evidenciado na curva TG [131].

A análise realizada nas curvas TG/DTG detecta a degradação térmica do fármaco ocorrendo em um único evento bem definido, iniciando próximo de 183 °C (T_{onset}) e com pico (curva DTG) em 253 °C. Este evento apresentou uma perda de massa de 3,374 mg equivalente a 98,54 % da massa inicial (3,424 mg), considerando para a TBM uma massa total perdida até a temperatura de 290 °C, comportamento térmico semelhante ao relatado por Veiga et al. [141].

De acordo com a análise realizada para a TRIS.Rec Figura 40(d) destaca-se na curva de DTA um evento endotérmico 129 °C (T_{onset}) que está em concordância com a transição de fase sólido-sólido da TRIS (α -Ortorrômbico para γ -Cúbico de corpo centrado) [119]. Posteriormente, ressalta-se um segundo pico endotérmico em torno de 164 °C (T_{onset}) atribuído à fusão do coformador relatado por Zhai et al. [142]. O material apresentou ainda em seu comportamento térmico evento endotérmico característico de decomposição, com um estágio

de perda de massa. A variação da perda de massa ocorreu logo após a curva de fusão da amostra, com início próximo à 207 °C (T_{onset}) e com temperatura de pico 255 °C (observados na curva de DTG). A análise de TG/DTG para o evento de decomposição indica que a amostra teve perda de massa de 4,131 mg, equivalente a 95,76 % de sua massa inicial (4,314 mg), salientando uma perda de massa quase em sua totalidade para este evento [142].

A Figura 40(c) apresenta as curvas TG, DTG e DTA da TBM-TRIS_{MF} (1:1). Na curva de DTA observou-se um evento endotérmico em 32 °C (T_{onset}) relacionado à transição de fase sólido-sólido da TBM (Forma I^L para Forma I^H), tal como observado na curva DTA da TBM.Rec (Figura 40(a)). O segundo evento endotérmico com T_{onset} = 63 °C indica a sobreposição de quatro eventos endotérmicos: a segunda transição sólido-sólido da TBM; a transição de fase sólido-sólido da TRIS e as fusões da TBM e da TRIS, respectivamente. Assim, na mistura física não há evidências de interação da TBM com a TRIS. Visto que, observa-se eventos em temperaturas características as temperaturas dos eventos analisados nos compostos de partida. Isto acontece devido à proximidade de temperaturas em que são verificados as transições de fase e fusão do fármaco e coformador.

A análise Termogravimétrica (TG) da TBM-TRIS_{MF} evidencia eventos de perda de massa referente à decomposição dos componentes desta mistura, sendo que ela ocorre em três estágios distintos. No primeiro estágio, identifica-se a decomposição em 165 °C na curva DTG, indicando a perda de 0,797 mg de massa, equivalente a 21,13 % da massa total (3,772 mg), a segunda decomposição é identificada em 236 °C, perdendo 1,891 mg de massa correspondente a 50,12%. Para o terceiro estágio de decomposição denota-se uma perda de massa de 28,75% do total proporcional a 1,085 mg, este evento ocorre em 279 °C. Assim, a presença de três eventos de decomposição pode ser ocasionada devido a junção entre o fármaco e coformador na mistura física, implicando na formação de substâncias intermediárias durante o aquecimento. Este fato contribui para o surgimento de eventos respectivos às temperaturas de decomposição dos novos constituintes, inferindo nas perdas de massas de compostos mais voláteis primeiramente, seguida daqueles menos voláteis pertencentes as moléculas da TBM e da TRIS.

Ao analisar as curvas TG/DTG do co-amorfo TBM-TRIS 1:1 (Figura 40b), verificam-se três eventos relacionados aos três estágios de perda de massa do co-amorfo (massa inicial de 4,763 mg). O primeiro evento está localizado na região I, compreendendo a faixa de 134 °C (T_{onset}), cuja perda de massa equivale a 0,709 mg (14,88% da massa inicial). A segunda etapa de decomposição foi observada entre 218 °C (T_{onset}) com perda de massa de 2,188 mg (44,47% da massa inicial). A terceira etapa de decomposição do material resultou na perda de massa de 1,449 mg (30,42% da massa inicial) e ela teve início em 293 °C (T_{onset}). Assim, o resíduo foi de

10,23% da massa inicial, indicando a ocorrência de degradação parcial do composto até 500 °C. Desse modo, a partir destas análises verificou-se que o co-amorfo apresenta boa estabilidade térmica com início de decomposição em 134 °C.

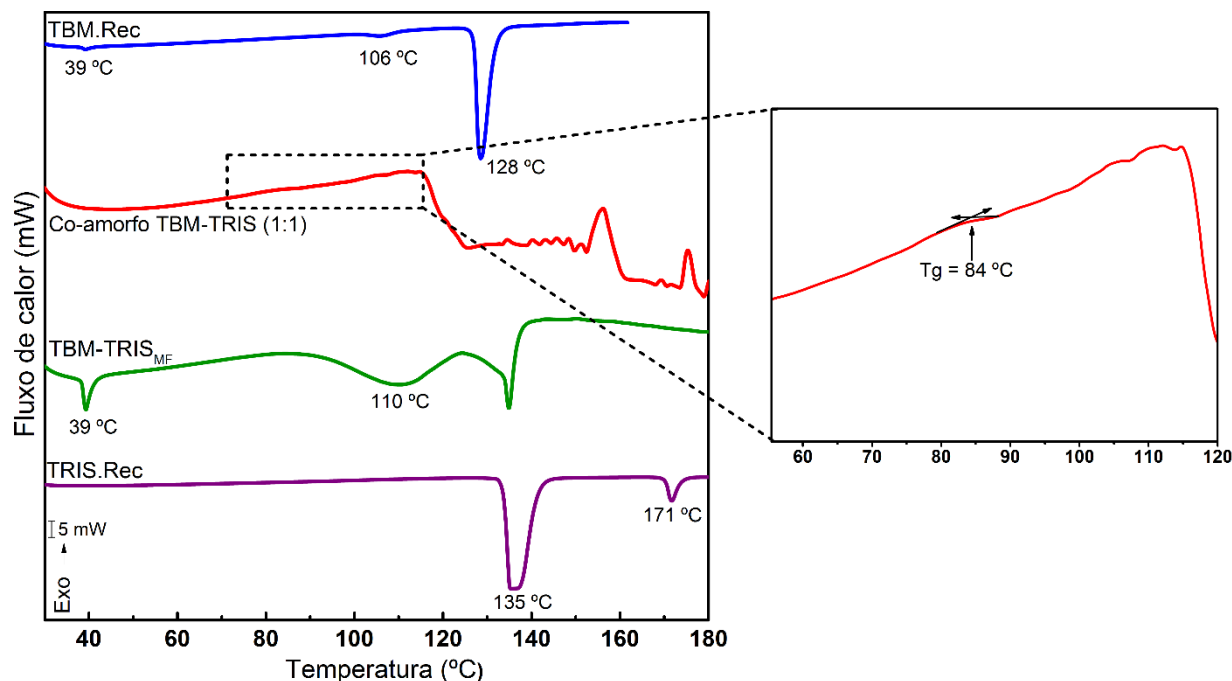
A curva DTA para este composto aponta para a presença de um evento de transição vítrea. A temperatura desta transição (T_g) ocorre em 84 °C, evidenciada a partir do deslocamento da linha de base. Este fenômeno ressalta a natureza amorfa do material, sendo uma característica intrínseca a tais substâncias [143]. Recentemente, alguns co-amorfos de fármacos foram obtidos. Estes materiais apresentaram T_g mais baixa, a saber: o co-amorfo de ritonavir e indometacina (RTV-IND) com T_g de 47 °C [77], de indometacina e arginina (IND-ARG) $T_g = 37$ °C [50] e co-amorfo de sinvastatina e glipizina (SVS-GPZ) $T_g = 47$ °C [50]. Em relação a estes co-amorfos, a T_g mais elevada apresentada pelo co-amorfo obtido neste trabalho permite inferir que o co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) é mais estável. Onde segundo Huang et al. [37] quanto maior a T_g , maior será a estabilidade do material. Além disso, Dengale et al. [77] identificou que a co-amorfização de fármacos (sistema binários) implica no aumento da T_g quando comparado com fármacos amorfos individuais, onde a adição de substâncias co-amorfizantes aumenta a estabilidade, contribuindo para a obtenção de T_g s altas e maiores que a temperatura ambiente, oferecendo vantagens de processamento e fabricação para possíveis aplicações.

4.3.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Também foi realizada a caracterização térmica dos sistemas TBM.Rec, co-amorfo, mistura física equimolar e TRIS.Rec a partir da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A Figura 41 apresenta as curvas de DSC para estes materiais, no qual são indicadas as temperaturas (T_{onset}) de ocorrência dos eventos térmicos observados, tais como: transições de fase sólido-sólido, fusão e transição vítrea, cujos principais parâmetros termodinâmicos observados (propriedades termoanalíticas) encontram-se sumarizados na Tabela 18.

A curva DSC da TBM.Rec Figura 41 apresenta dois eventos endotérmicos característicos das transições de fase da TBM. O primeiro evento ($T_{onset} = 37$ °C) equivale à transição de fase da TBM (Fase I^L para I^H). O segundo evento ($T_{onset} = 102$ °C) está relacionado com a outra transição de fase existente (Fase II para I^H), visto que a substância é composta por uma mistura de fases. Tais eventos apresentam temperaturas próximas aos eventos analisados nas curvas de DTA desse material, e, descritos também por Svard et al. [51].

c

Figura 41: Curvas DSC da TBM.Rec, Co-amorfo TBM-TRIS (1:1), TBM-TRIS_{MF} e TRIS.Rec**Tabela 18:** Parâmetros termodinâmicos (propriedades termoanalíticas) verificadas nas curvas DSC dos componentes de partida (TBM.Rec e TRIS.Rec) e mistura física equimolar

Amostra	Principais Eventos	Temperaturas (°C)			ΔH (KJ/mol)
		Onset	Pico	Endset	
TBM.Rec	1°	37	39	57	0,6
	2°	102	106	110	2,01
	3°	127	128	131	47,4
TRIS.Rec	1°	134	135	141	56,6
	2°	170	171	174	5,2
Mistura física (equimolar)	1°	38	39	45	3,47
	2°	93	110	121	27,3

A curva de DSC da mistura física exibiu comportamento típico que possibilitou observar eventos relacionados à mistura entre as substâncias, sendo verificado inicialmente um pico com $T_{\text{onset}} = 38$ °C associado a primeira transição de fase do fármaco, em seguida nota-se um pico alargado em temperatura de 93 °C (T_{onset}) e pico em 110 °C pertencente aos eventos de transição do IFA e fusões antecipadas da TBM.Rec e TRIS.Rec. Neste caso, estes picos são exibidos tanto no fármaco quanto no coformador separadamente. Este mesmo comportamento

é observado na curva de DTA da mistura física, que contribui significativamente para a constatação de uma somatória de picos relativos aos seus constituintes (fármaco e coformador). Um evento de decomposição também é indicado na curva de DSC da mistura física com início em 133 °C (T_{onset}).

Mediante a comparação das curvas de DSC dos componentes de partida recristalizados (TBM.Rec e TRIS.Rec) com aquela obtida para o co-amorfo TBM-TRIS (1:1), observou-se a ausência das transições de fase sólido-sólido típicas dos compostos de partida, a ausência do evento de fusão material e a presença da transição vítrea em 84 °C, evidenciando a ocorrência da interação entre a TBM com a TRIS resultando na formação de um material amorfo, conforme observado na curva DTA do co-amorfo.

Em função da ocorrência da T_g no novo material obtido neste estudo, é possível considerar uma alteração drástica da mobilidade molecular no sistema TBM-TRIS (1:1), assim como a formação de interações intermoleculares mais fracas que podem favorecer uma maior interação com as moléculas de água, resultando no aumento da solubilidade da TBM presente no co-amorfo. Vale ressaltar que a T_g deste material ocorre em temperatura próxima às temperaturas de ocorrência da T_g característica de outros compostos orgânicos amorfos [77]. Após a ocorrência do evento da T_g são exibidos eventos relacionados com a degradação do co-amorfo, conforme observado na sua curva TG. Vale ressaltar que, a aparência de uma única T_g e ausência do pico de fusão confirma a formação da fase amorfa (homogênea), à medida que um componente é dissolvido no outro [7], onde desta forma, evidencia-se a obtenção de um co-amorfo monofásico de TBM-TRIS (1:1), detectado também pela não existência de cristalinidade dessa substância no difratograma de DRXP, que permaneceu estável por pelo menos 90 dias. Desta maneira, pode-se confirmar termicamente a formação do co-amorfo de TBM por meio de sua interação com a TRIS.

4.3.4 Estudo do Perfil de Solubilidade

O teste de solubilidade aquosa permitiu avaliar o perfil de solubilidade do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1), mediante a informações a respeito da interação deste composto com a água e posteriormente, realizando o comparativo para medida de solubilidade empregada na TBM.

Para a quantificação da TBM, foi utilizada a curva analítica, conforme representada na Figura 42 como a curva padrão, obtida por meio do tratamento matemático pelo método dos

mínimos quadrados (m.m.q), associando os termos de concentrações das soluções padrão de TBM e suas absorvâncias a partir de 228 nm.

Figura 42: Curva analítica obtida para a determinação de TBM em solução aquosa

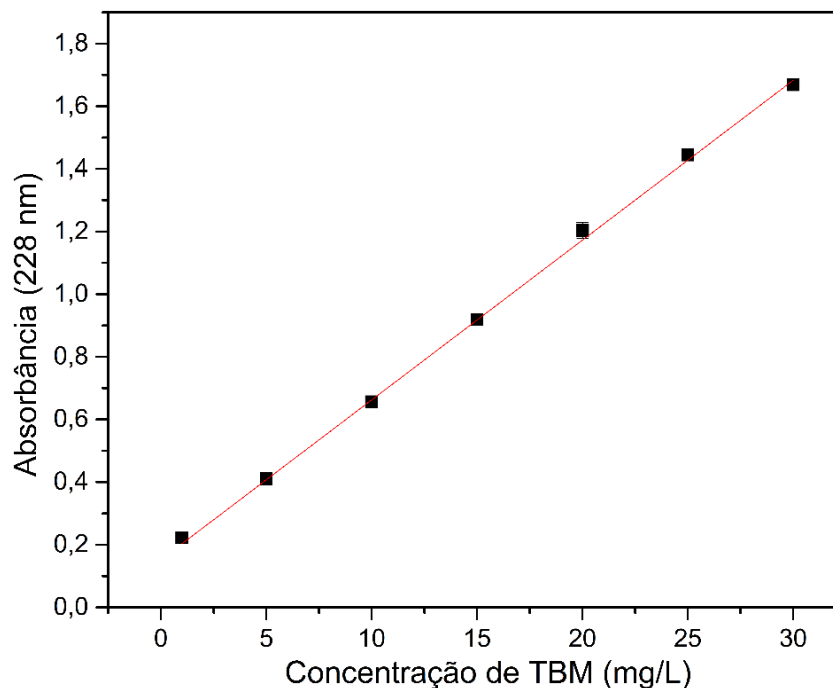


Tabela 19: Absorvância (228 nm), concentração e coeficiente percentual de variação das soluções padrão de TBM utilizadas para a construção da curva analítica

Pontos	Absorvância (228 nm)	Concentração de TBM (mg/L)	Coeficiente percentual de variação (%)
1	0,222	1,0	8,10
2	0,411	5,0	3,65
3	0,656	10	0,96
4	0,919	15	1,85
5	1,204	20	2,01
6	1,445	25	1,11
7	1,669	30	1,02

O coeficiente de variação percentual foi calculado de acordo com a realização em triplicata das amostras e apontaram uma variação inferior a 8,11% e encontram-se descritos na Tabela 19. Os parâmetros obtidos para a curva exprimem um bom coeficiente de determinação (R^2) de 0,999, com coeficiente angular 0,999. Tais fatores evidenciam uma ótima correlação linear entre as variáveis investigadas neste estudo.

Assim, a equação da reta alcançada por meio da curva analítica permitiu a determinação das concentrações (mg/L) em água desionizada (pH = 7) de TBM e co-amorfo de TBM-TRIS 1:1. Tais concentrações encontram-se exibidas em função do tempo (min) disposta na Tabela 20 e sumarizadas na Figura 43.

Tabela 20: Concentração e coeficiente percentual de variação da TBM e co-amorfo de TBM-TRIS 1:1 em função do tempo

Tempo (min)	TBM (mg/L)	Coeficiente percentual de variação (%)	Co-amorfo TBM-TRIS (1:1) (mg/L)	Coeficiente percentual de variação (%)
0	0,152	0,822	0,306	1,143
5	0,155	1,322	0,370	1,432
10	0,156	1,083	0,382	0,680
15	0,157	0,789	0,384	0,213
20	0,159	0,754	0,386	0,440
25	0,163	1,042	0,388	0,322
35	0,165	0,964	0,391	0,434
45	0,166	0,279	0,398	0,424
55	0,169	0,739	0,414	0,700
60	0,170	1,411	0,418	0,196
80	0,175	1,428	0,419	0,569
140	0,183	0,513	0,423	0,212
180	0,188	1,000	0,425	0,200
200	0,188	0,436	0,427	1,873
240	0,189	1,269	0,427	0,796
260	0,192	0,244	0,427	0,375
280	0,192	0,244	0,427	0,187
300	0,192	0,244	0,427	0,726

De acordo com Kogermann et al. [145] experimentos de solubilidade permitem compreender e controlar possíveis transformações físico-químicas, a fim de alcançar especificações desejadas de um fármaco e sua biodisponibilidade. A solubilidade é uma propriedade termodinâmica, onde a concentração de equilíbrio é um parâmetro crucial para avaliar a capacidade de desenvolvimento de um fármaco e otimizar seu desempenho.

Desse modo, os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a TBM apresenta uma solubilidade inicial de 0,152 mg/L e segue com um aumento gradativo ao longo de 260 minutos (Tabela 20), onde posteriormente, é possível verificar um processo de estabilização da solubilidade deste fármaco, que atinge seu ponto de equilíbrio (platô) com uma solubilidade

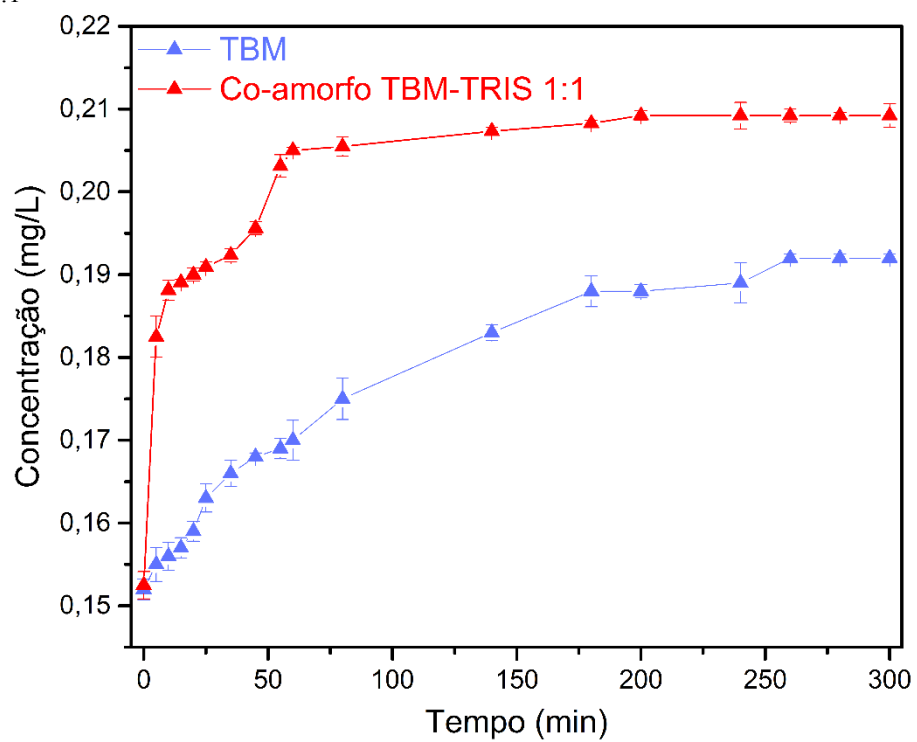
máxima de 0,192 mg/L com alcance em um período de 300 minutos para confirmação do ensaio.

Para o teste realizado no co-amorfo de TBM-TRIS 1:1, notou-se inicialmente uma solubilidade de 0,306 mg/L (Tabela 20), visto que é possível identificar um aumento abrupto desse parâmetro logo nos primeiros minutos do teste, quando comparado à TBM. Neste aspecto o perfil de solubilidade do co-amorfo denota um aumento crescente da solubilidade ao longo de 300 minutos (Figura 43), todavia, a situação de equilíbrio no qual foi atingida a solubilidade máxima ocorreu em 200 minutos, um tempo consideravelmente menor em relação a TBM. Este fato sugere uma melhor hidrossolubilidade do co-amorfo sobressalente ao IFA, no qual a característica amorfa do material permite afetar diretamente no aumento da molhabilidade das partículas do fármaco, e consequentemente, na presença de mecanismos que aumentam a taxa de dissolução desses compostos [146].

Conforme destacado por Bolla et al. [147] em geral, os co-amorfos apresentam maior solubilidade que sais, que por sua vez, são mais solúveis do que o IFA puro. Esta principal característica está relacionada também com a presença do coformador, onde neste caso, a solubilidade da TBM é grandemente afetada pela presença da TRIS na formação do co-amorfo, tendo em vista que a solubilidade é influenciada por fatores como: arranjo espacial das moléculas, ponto de fusão e maior solubilidade do coformador, sendo a TRIS uma substância com alta solubilidade aquosa e capacidade de interação com a TBM, devido os principais grupos de sintões complementares indicarem a formação de interação observada também na modelagem molecular destes compostos.

Além disso, o teste de solubilidade demonstrou que o co-amorfo de TBM-TRIS 1:1 é duas vezes mais solúvel que o fármaco, apresentando uma solubilização mais rápida e atingindo o platô em um menor tempo, confirmando assim a melhoria dessa propriedade e enfatizando a abordagem na aplicação de dispersões sólidas mais solúveis, mediante os resultados dos testes de solubilidade aquosa e dissolução dispostos na literatura, como é o caso de dispersões usando TBM em complexo de inclusão [148] e dispersão sólida a partir da gliclazida e da clofazimina, por exemplo [149], [147]. Sendo tais aspectos essenciais para o desenvolvimento de formulações de medicamentos na indústria farmacêutica.

Figura 43: Curvas dos perfis de solubilidade da TBM e da TBM obtidas a partir da solubilidade do co-amorfo TBM-TRIS 1:1



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho realizou-se a investigação referente à preparação de um novo co-amorfo de TBM utilizando como coformador a TRIS, aplicando a técnica de evaporação do solvente. O novo co-amorfo foi obtido com êxito a partir da metodologia proposta, assim como observou-se o favorecimento da formação do co-amorfo de forma simples, econômica e com tempo diminuto. Assim, é possível notar que esta técnica de preparação apresentou ótimas vantagens em relação ao tempo de produção, além de auxiliar na promoção da química verde, mediante a pouca quantidade de solvente empregada.

O co-amorfo foi caracterizado por DRXP, por espectroscopia no infravermelho NIR e FTIR, espectroscopia Raman e por TG/DTG-DTA e DSC. O difratograma de DRXP evidenciou ausência de picos bem definidos, característicos de materiais cristalinos, ressaltando a presença de um pico largo que pôde comprovar o aspecto amorfo do material, de forma a implicar na existência de uma nova fase, diferente dos seus constituintes. Além disso, este composto permaneceu estável por pelo menos 90 dias. A partir da análise por NIR verificou-se o aparecimento de bandas largas sem qualquer definição, originada de ligações fracas constituintes do co-amorfo, assim como sua baixa capacidade de reflectância. As análises de FTIR e Raman permitiram denotar que o grupo sulfonil e carbonila pertencente à TBM.Rec e os grupos amino e hidroxila relacionado à TRIS.Rec são os grupos moleculares envolvidos na interação do co-amorfo de TBM-TRIS (1:1), assim também conforme foi notado no estudo do mapa do potencial eletrostático.

Mediante à análise térmica de TG/DTG-DTA foi possível revelar que o co-amorfo apresenta estabilidade térmica até cerca de 130 °C, assim como não foi observado temperaturas de fusão ou eventos semelhantes aos componentes de partida. E, por meio da curva de DSC do co-amorfo foi verificado a presença de temperatura de transição vítrea (Tg) que caracteriza a fase amorfa desse composto. O teste de solubilidade aquosa evidenciou que o co-morfo de TBM-TRIS 1:1 apontou uma solubilidade cerca de duas vezes mais solúvel que o fármaco, bem como uma rapidez maior na solubilização nos primeiros minutos, confirmando assim a melhoria desta propriedade da TBM, quando obtida na sua forma co-amórfica. Deste modo, tais afirmações indicam o co-amorfo como potencial forma farmacêutica para o tratamento da DMII.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectivas futuras, pretende-se realizar os seguintes procedimentos com o co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) obtido neste trabalho:

- Utilizar o co-amorfo de TBM-TRIS (1:1) na produção de medicamentos para o tratamento do DMII e realizar teste “*in vivo*” a partir dos medicamentos produzidos; em colaboração com o professor Prof. Dr. João Pedro de Almeida Lopes da Universidade de Lisboa, Portugal;
- Preparação de novos co-amorfos e/ou co-cristais de TBM empregando o uso de outros coformadores.

REFERÊNCIAS

1. Sartorelli, D. S. and Cardoso, M. A., *Associação entre carboidratos da dieta habitual e diabetes mellitus tipo 2: evidências epidemiológicas*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2006. **50**(3): p. 415-426.
2. Guidoni, C. M. Olivera, C. M. X. Freitas, O, and Pereira, L. R. L., *Assistência ao diabetes no Sistema Único de Saúde: análise do modelo atual*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. **45**(1): p. 37-48.
3. Zacarelli, M. A., *Hipoglicemiantes orais*. Angiologia e Cirurgia Vascular, 1987. **3**(2): p. 9-14.
4. Martins, I. C. B., *Desenvolvimento de fármacos: melhoria do desempenho de princípios farmacologicamente ativos por síntese supramolecular*. 2013, Faculdade de Ciências e Tecnologia.
5. Kuminek, G., *Aplicação de estratégias no estado sólido visando ao aumento da solubilidade dos fármacos: cloridrato de terbinafina, carvedilol e nevirapina*. 2014.
6. Pajula K, Wittoek L, Lehto V.P, Ketolainen J, Korhonen O. *Phase separation in coamorphous systems: in silico prediction and the experimental challenge of detection*. Molecular pharmaceutics, 2014. **11**(7): p. 2271-2279.
7. Dengale, S.J, Grohgan H, Rades T, Lobmann K. *Recent advances in co-amorphous drug formulations*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016. **100**: p. 116-125.
8. Alves, *Investigação de co-cristais de (R, S)-e (S)-Ibuprofeno*. 2012.
9. Lima, N.G.P.B., *Trissoralen um medicamento de baixa dosagem: estudos termoanalíticos da compatibilidade do fármaco-excipientes e determinação de parâmetros de qualidade para cápsulas magistrais*. 2014.
10. SILVA, J.A, Apolinário A.C, Souza M.S.R, Damasceno B.P, Medeiros A.C. *Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas*. Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada, 2010. **31**(3): p. 125-131.
11. 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, 2012. **422**(1): p. 160-169.
12. Habib, M.J., *Pharmaceutical solid dispersion technology*. 2000: CRC Press.
13. Alves, L.D.S, Lyra M.A, Rolim L.A Rolim-Neto P.J. *Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas*. Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada, 2012. **33**(1): p. 17-25.
14. Vilhelmsen, T., H. Eliassen, and T. Schæfer, *Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions*. International Journal of Pharmaceutics, 2005. **303**(1): p. 132-142.

15. de Lima, A.C., M.V. Chaud, and M.P.D. Gremiao, *Solubilidade de dispersões sólidas de Praziquantel em Polivinilpirrolidona*. 2008.
16. Pajula K, Lehto V.P, Ketolainen J, Korhonen O. *Computational approach for fast screening of small molecular candidates to inhibit crystallization in amorphous drugs*. Molecular Pharmaceutics, 2012. **9**(10): p. 2844-2855.
17. Hancock, B.C. and G. Zografi, *Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997. **86**(1): p. 1-12.
18. Davis, M.T, Egan D.P, Kuhs M, Albadarin A.B, Griffin C.S, Collins J.A. Walker G.M. *Amorphous solid dispersions of BCS class II drugs: A rational approach to solvent and polymer selection*. Chemical Engineering Research and Design, 2016. **110**: p. 192-199.
19. SILVA. K.E.R.D, Alves L.D, Soares M.F, Passos R.C, Faria A.R, Rolim-Neto P.J. *Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica*. Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada, 2009. **30**(2): p. 129-135.
20. Araújo, G.L.B.D., *Caracterização no estado sólido dos polimorfos de tibolona*. 2009, Universidade de São Paulo.
21. Rodríguez-Spong B, Prince C.P, Jayasanker A, Matzer A.J, Rodríguez-Hornedo N. *General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2004. **56**(3): p. 241-274.
22. Aakeröy, C.B., M.E. Fasulo, and J. Desper, *Cocrystal or salt: does it really matter?* Molecular pharmaceutics, 2007. **4**(3): p. 317-322.
23. Shan, N. and M.J. Zaworotko, *The role of cocrystals in pharmaceutical science*. Drug Discovery Today, 2008. **13**(9): p. 440-446.
24. Sarraguça, 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, 2014. **471**(1): p. 478-484.
25. Callister, W.D., *Ciência e engenharia de materiais: uma introdução*. 2013: LTC.
26. Simonelli, A., S. Mehta, and W. Higuchi, *Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1969. **58**(5): p. 538-549.
27. Rathbone, M.J., *Advances in Delivery Science and Technology*. 2013.
28. Chiou, W.L. and S. Riegelman, *Pharmaceutical applications of solid dispersion systems*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971. **60**(9): p. 1281-1302.
29. Good, D.J. and N.r. Rodríguez-Hornedo, *Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals*. Crystal Growth and Design, 2009. **9**(5): p. 2252-2264.

30. Grohgan, H, Lobmann K, Priemel P, Jesen K.T, Graeser K, Strachan C, Rades T. *Amorphous drugs and dosage forms*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2013. **23**(4): p. 403-408.
31. Soares, J.C.J., *Ajuste de liberação de fármaco a partir de dispersões sólidas utilizando blendas poliméricas processadas por extrusão a quente*. 2015, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
32. Chieng N, Aatolnen 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, 2009. **71**(1): p. 47-54.
33. Chavan, R.B, Thipparabiona R, Kumar D, Shastri N.R. *Co amorphous systems: A product development perspective*. International Journal of Pharmaceutics, 2016. **515**(1-2): p. 403-415.
34. Yamamura, S, Momose Y, Takahashi K, Nagatani S. *Solid-state interaction between cimetidine and naproxen*. Drug Stability, 1996. **1**: p. 173-178.
35. Löbmann, K, Strachan C, Grohgan, H, Rades T, Korhonen O, Laitinen R. *Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012. **81**(1): p. 159-169.
36. Moinuddin, S.M., Ruan S, Huang Y, Gao Q, Shi Q, Cai B, Cai T. *Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: Enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile*. International Journal of Pharmaceutics, 2017. **532**(1): p. 393-400.
37. Huang Y, Zhang Q, Wang J.R, Lin K.L, Mei X. *Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan*. Pharmaceutical Development and Technology, 2017. **22**(1): p. 69-76.
38. Serajuddin, A., *Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999. **88**(10): p. 1058-1066.
39. Beyer A, Grohgan, H, Lobmann K, Rades T, Leopold C.S. *Influence of the cooling rate and the blend ratio on the physical stability of co-amorphous naproxen/indomethacin*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2016. **109**: p. 140-148.
40. Laitinen R, Lobmann K, Strachan C.J, Grohgan, H, Rades T. *Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 2013. **453**(1): p. 65-79.
41. Williams, III, R.O., A.B. Watts, and D.A. Miller, *Formulating poorly water soluble drugs*. 2012: Springer.
42. Amidon, G.L, Lennernas H, Shah V.P, Crison J.R. *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*. Pharmaceutical Research, 1995. **12**(3): p. 413-420.

43. Benet, L.Z., *The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **102**(1): p. 34-42.
44. Bonamici, D., *Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisenções*. 2009, Universidade de São Paulo.
45. Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu L.X, Amidon G.L. *A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan*. Molecular Pharmaceutics, 2006. **3**(6): p. 631-643.
46. Babu, N.J. and A. Nangia, *Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals*. Crystal Growth & Design, 2011. **11**(7): p. 2662-2679.
47. Kawabata, Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. *Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **420**(1): p. 1-10.
48. Lu, Q. and G. Zografi, *Phase behavior of binary and ternary amorphous mixtures containing indomethacin, citric acid, and PVP*. Pharmaceutical Research, 1998. **15**(8): p. 1202-1206.
49. Qiao, N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. *Pharmaceutical cocrystals: an overview*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **419**(1): p. 1-11.
50. Jensen, K.T, Blaabjerg L.I, Lenz E, Bohr A, Grohgan H, Kleinebudde P, Rades T, Lobmann K. *Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2016. **68**(5): p. 615-624.
51. Svärd, M, Valavi M, Khamar D, Kuhs M, Rasmuson A.C. *Thermodynamic Stability Analysis of Tolbutamide Polymorphs and Solubility in Organic Solvents*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **105**(6): p. 1901-1906.
52. Ramachandran, K.I, Deepa, G. and Namboori, K. *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*. Springer Science & Business Media; 2008.
53. Leach, A.R. *Molecular Modelling principles and applications*. Pearson education; 2001.
54. Desiraju, G.R. *Supramolecular synthons in crystal engineering – a new organic synthesis*. Angewandte Chemie International Edition in English. 1995. **34**(21): p. 2311-2327.
55. Weyna, D.R, Shattock T, Vishweshwar P, Zaworotko M.J *Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution*. Crystal Growth and Design, 2009. **9**(2): p. 1106-1123
56. Yalkowsky, S.H. and R.M. Dannenfelser, *Aquasol database of aqueous solubility*. College of Pharmacy, University of Arizona, Tucson, AZ, 1992.

57. Iqbal, S., G. Jacob, and I. Zaaferany, *Synthesis and characterization of tolbutamide–molybdenum complex by thermal, spectral and X-ray studies*. Journal of Saudi Chemical Society, 2010. **14**(4): p. 345-350.
58. Nath, N.K. and A. Nangia, *Novel form V of tolbutamide and a high Z' crystal structure of form III*. Crystengcomm, 2011. **13**(1): p. 47-51.
59. Türk, M. and D. Bolten, *Polymorphic properties of micronized mefenamic acid, nabumetone, paracetamol and tolbutamide produced by rapid expansion of supercritical solutions (RESS)*. The Journal of Supercritical Fluids, 2016. **116**: p. 239-250.
60. Donaldson J, Leary J.R, Ross S.D, Thomas M.J, Smith C.H. *The structure of the orthorhombic form of tolbutamide (1-n-butyl-3-p-toluenesulphonylurea)*. Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry, 1981. **37**(12): p. 2245-2248.
61. Thirunahari, S, Aitipamula S, Chow P.S, Tan R.B. *Conformational polymorphism of tolbutamide: A structural, spectroscopic, and thermodynamic characterization of Burger's forms I–IV*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010. **99**(7): p. 2975-2990.
62. Simmons, D, Ranz R.J, Gyanchandani N.D, Picotte P. *[Form III was prepared by dissolving TB in ethanol at 60° C, slowly adding warm water and allowing it to cool to room temperature] Polymorphism in pharmaceuticals II-Tolbutamide*. Canadian Journal Pharmaceutical Sciences, 1972. **7**: p. 121-123.
63. Kimura, K., F. Hirayama, and K. Uekama, *Characterization of tolbutamide polymorphs (Burger's forms II and IV) and polymorphic transition behavior*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999. **88**(4): p. 385-391.
64. Hasegawa, G, Komasa T, Bando R, Yoshihashi Y, Yonemochi E, Fujii K, Uekusa H, Terada K. *Reevaluation of solubility of tolbutamide and polymorphic transformation from Form I to unknown crystal form*. International journal of pharmaceutics. 2009 **18**(369): p. 12-18.
65. Destri, G.L, Marrazzo A, Rescifina A, Punzo F. *Crystal morphologies and polymorphs in tolbutamide microcrystalline powder*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **102**(1): p. 73-83.
66. Samie, A., G.R. Desiraju, and M. Banik. *Salts and Cocrystals of the Antidiabetic Drugs Gliclazide, Tolbutamide, and Glipizide: Solubility Enhancements through Drug–Coformer Interactions*. Crystal Growth & Design, 2017. **17**(5): p. 2406-2417.
67. Veiga, F., C. Fernandes, and P. Maincent, *Influence of the preparation method on the physicochemical properties of tolbutamide/cyclodextrin binary systems*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001. **27**(6): p. 523-532.
68. Kendi, E. *Molecular and crystal structure of tris (hydroxymethyl) aminomethane*. Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials, 1982. **160**(1-4): p. 139-144.
69. Bates, R.G. and R.A. Robinson. *Tris (hydroxymethyl) aminomethane. Useful secondary pH standard*. Analytical Chemistry, 1973. **45**(2): p. 420-420.

70. Lenz, E, Lobmann K, Rades T, Knop T, Kleinebudde, P. *Hot melt extrusion and spray drying of co-amorphous indomethacin-arginine with polymers*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **106**(1): p. 302-312.
71. Arnfast, L, Kamruzzaman M, Lobmann K, Aho J, Baldursdottir S, Rades T, Rantanen J. *Melt Extrusion of High-Dose Co-Amorphous Drug-Drug Combinations*. Pharmaceutical Research, 2017. **34**(12): p. 2689-2697.
72. Yamamoto, K, Kojima T, Karashima M, Ikeda Y, *Physicochemical Evaluation and Developability Assessment of Co-amorphouses of Low Soluble Drugs and Comparison to the Co-crystals*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2016. **64**(12): p. 1739-1746.
73. Sarraguça, M.C, Ribeiro P.R, Santos A.O, Lopes J.A, *Batch statistical process monitoring approach to a cocrystallization process*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015. **104**(12): p. 4099-4108.
74. Mundhe, A.V., *Cocrystalization: an alternative approach for solid modification*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2013. **3**(4): p. 166-172.
75. Qiao, N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. *Pharmaceutical cocrystals: an overview*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **419**(1-2): p. 1-11.
76. Thakuria, R, Delori A, Jones W, Lipert M.P, Roy L, Rodríguez-Honedo N. *Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 2013. **453**(1): p. 101-125.
77. Dengale, S.J, Ranjan O.P, Hussien S.S, Krishna B.S, Musmade P.B, Shenoy G.G Bhat K. *Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir–Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **62**: p. 57-64.
78. Ali, A.M.A., A.A. Ali, and I.A. Maghrabi, *Clozapine-carboxylic acid plasticized co-amorphous dispersions: Preparation, characterization and solution stability evaluation*. Acta Pharmaceutica, 2015. **65**(2): p. 133-146.
79. Callister, W. and D. Rethwisch, *The structure of crystalline solids*. Materials Science and Engineering: An Introduction, 2007: p. 38-63.
80. Skoog, D.A., F.J. Holler, and S.R. Crouch, *Principles of instrumental analysis*. 2017: Cengage Learning.
81. Pecharsky, V. and P. Zavalij, *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. 2008: Springer Science & Business Media.
82. Bragg, W.H. and B. WL Bragg. *The reflection of X-rays by crystals*. in *Proc. R. Soc. Lond. A*. 1913. The Royal Society.
83. Raje, N, Manna S, Ghonge D.K, Roy S.B, Reddy A.V. *Impurity characterization and thermal decomposition mechanism of ammonium diuranate during in-situ synthesis of*

- U3O8 using simultaneous TG–DTA–FTIR and PXRD measurements.* Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, 2014. **109**: p. 21-28.
84. Karki, S, Fábíán L, Friscic T, Jones W. *Powder X-ray diffraction as an emerging method to structurally characterize organic solids.* Organic letters, 2007. **9**(16): p. 3133-3136.
 85. Sardo, M, Santos S.M, Babaryk A.A, López C, Alkorta I, Elguero J, Claramunt R.M, Mafra L. *Diazole-based powdered cocrystal featuring a helical hydrogen-bonded network: Structure determination from PXRD, solid-state NMR and computer modeling.* Solid State Nuclear Magnetic Resonance, 2015. **65**: p. 49-63.
 86. Sun, M, Hu X, Zhou X, Gu J. *Determination of minor quantities of linezolid polymorphs in a drug substance and tablet formulation by powder X-ray diffraction technique.* Powder Diffraction, 2017. **32**(2): p. 78-85.
 87. Antonio, S.G., *Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos.* 2010.
 88. Snellings, R, Machiels L, Mertens G, Elsen J. *Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks.* Geologica belgica, 2010.
 89. Rietveld, H., *A profile refinement method for nuclear and magnetic structures.* Journal of Applied Crystallography, 1969. **2**(2): p. 65-71.
 90. Iyengar, S.S., N.V. Phadnis, and R. Suryanarayanan, *Quantitative analyses of complex pharmaceutical mixtures by the Rietveld method.* Powder Diffraction, 2001. **16**(1): p. 20-24.
 91. Gualtieri, A.F., *Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld–RIR method.* Journal of Applied Crystallography, 2000. **33**(2): p. 267-278.
 92. Smith, B.C., *Infrared spectral interpretation: a systematic approach.* 1998: CRC press.
 93. SOTELO, F., *Aplicação da espectroscopia de infravermelho próximo na caracterização de petróleo. Simulação de uma unidade de destilação atmosférica.* São Paulo, 2006.
 94. VIANA, L.C., *Uso da espectroscopia no infravermelho próximo para predição de propriedades tecnológicas da madeira de eucalyptus.* 2008. 111 f. 2008, Dissertação (Mestrado em Engenharia Florestal)—Universidade Federal de Lavras, Lavras.
 95. Coates, J., *Interpretation of infrared spectra, a practical approach.* Encyclopedia of analytical chemistry, 2000.
 96. Günzler, H. and H.-U. Gremlich, *IR spectroscopy. An introduction.* 2002.
 97. Griffiths, P.R. and J.A. De Haseth, *Fourier transform infrared spectrometry.* Vol. 171. 2007: John Wiley & Sons.

98. Blanco, M. and A. Peguero, *Analysis of pharmaceuticals by NIR spectroscopy without a reference method*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2010. **29**(10): p. 1127-1136.
99. Beyer, A, Radi L, Grohgan H, Lobmann K, Rades T, Leopold C.S. *Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen–indomethacin*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2016. **104**: p. 72-81.
100. Myz, S, Shakhtshneider T.P, Tumanov N.A, Boldyreva E.V. *Preparation and studies of the co-crystals of meloxicam with carboxylic acids*. Russian Chemical Bulletin, 2012. **61**(9): p. 1798-1809.
101. Das, R.S. and Y. Agrawal, *Raman spectroscopy: recent advancements, techniques and applications*. Vibrational Spectroscopy, 2011. **57**(2): p. 163-176.
102. Singh, R., *CV Raman and the Discovery of the Raman Effect*. Physics in Perspective, 2002. **4**(4): p. 399-420.
103. Colthup, N., *Introduction to infrared and Raman spectroscopy*. 2012: Elsevier.
104. Larkin, P., *Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation*. 2017: Elsevier.
105. Sert, Y, Karakaya M, Çirak Ç, Eskiurt B, Kurekçi M. *Structural optimization and vibrational analysis of an antidiabetic drug: tolbutamide*. Journal of Sulfur Chemistry, 2015. **36**(4): p. 450-461.
106. Heinz, A, Strachan C.J, Gordon K.C, Rodes T. *Analysis of solid-state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2009. **61**(8): p. 971-988.
107. Ionashiro, M., F. Caires and D. Gomes, *Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, 2005. **1**: p. 80.
108. Mothé, C.G. and A.D.D. Azevedo, *Análise térmica de materiais*. São Paulo: Editora, 2002: p. 113-115.
109. Denari, G.B. and E. Cavaleiro, *Princípios e aplicações de análise térmica*. São Carlos: IQSC, 2012.
110. Ionashiro, M. and I. Giolito, *Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica*. Cerâmica, 1980. **26**(121): p. 17-24.
111. Hatakeyama, T, Liu Z. *Handbook of thermal analysis*. Wiley; 1998.
112. Nassu, R.T., *Estudo do comportamento termico de oleos e gorduras por calorimetria de varredura diferencial:(DSC)*. 1994.
113. Ionashiro, M., *Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, 2005. **1**: p. 80.

114. Panchagnula, R, Thomas N.S, *Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research*. International journal of pharmaceutics, 2000. **201**(2): p. 131-150.
115. Martínez, L.M, Videia M, López-Silva G.A, Carlos A, Cruz-Angeles J, González N. *Stabilization of amorphous paracetamol based systemas using traditional and novel strategies*. International journal of pharmaceutics, 2014. **477**(2): p. 294-305.
116. Brasil, MS. *Farmacopeia brasileira*. Diário oficial da união. 2010; 1:546.
117. Kaur, R, Grant D.J, Eaves T. *Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide II*. Journal of pharmaceutical sciences, 1980. **69**(11): p. 1321-1326.
118. Commision B.P *British pharmacopeia*. British pharmacopeia commision, London. 2009.
119. Eilerman, D. and R. Rudman, *Polymorphism of crystalline poly (hydroxymethyl) compounds. III. The structures of crystalline and plastic tris (hydroxymethyl) aminomethane*. The Journal of Chemical Physics, 1980. **72**(10): p. 5656-5666.
120. Silva Filho, S.F.d., *Síntese, caracterização e estudo do comportamento térmico do cocrystal de glibenclamida com trometamina*. 2016.
121. Silva, F.C.d., *Síntese e caracterização de um novo cocrystal de gliglazida com trometamina*. 2016.
122. Maher, E.M, Ali A.M, Salem H.F, Abdelrahman A.A. *In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine co-amorphous dispersion with selected carboxylic acids*. Drug Delivery, 2016. **23**(8): p. 3088-3100.
123. 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, 2017. **106**(1): p. 123-128.
124. Workman Jr, J. and L. Weyer, *Practical guide and spectral atlas for interpretive near-infrared spectroscopy*. 2012: CRC Press.
125. Lin-Vien, D, Colthup N.B, Fateley W.G, Grasseli J.G. *The handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules*. 1991: Elsevier.
126. Socrates, G., *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*. 2001: John Wiley & Sons.
127. Ning, Y.-C. and R.R. Ernst, *Structural identification of organic compounds with spectroscopic techniques*. 2005: Vch Verlagsgesellschaft MbH.
128. França, R.P., *Preparação e análise estrutural de formas cristalinas dos fármacos glicosamina e tolbutamida*. 2016.
129. SOUZA, K., *Preparação e Caracterização de Estruturas Polimórficas da Tolbutamida e Nifedipina*. 2005.

130. Emmons, E.D, Emmons E.D, Fallas J.C, Kamisetty V.K, Chien W.M, Covington A.M, Chellapa R.S, Gramsch S.A, Hemley R.J, Chandra D. *High-pressure Raman spectroscopy of Tris (hydroxymethyl) aminomethane*. The Journal of Physical Chemistry B, 2010. **114**(17): p. 5649-5656.
131. Schroetter, S. and D. Bougeard, *The calculated and observed vibrational spectra of the ordered phase of tris (hydroxymethyl) aminomethane*. Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie, 1987. **91**(11): p. 1217-1221.
132. Kanesaka, I. and K. Mizuguchi, *Vibrational study of hydrogen bonds and structure of Tris (hydroxymethyl) aminomethane*. Journal of Raman spectroscopy, 1998. **29**(9): p. 813-817.
133. Mishra S, Tandon P, Ayala A.P. *Study on the structure and vibrational spectra of efavirenz conformers using DFT: Comparison to experimental data*. Spectrochimica Acta Part A. Molecular and biomolecular spectroscopy, 2012. **1**(88): p. 116-123.
134. Azad, M., J. Moreno, and R. Davé, *Stable and Fast-Dissolving Amorphous Drug Composites Preparation via Impregnation of Neusilin® UFL2*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. **107**(1): p. 170-182.
135. Shimada, H., Y. Nibu, and R. Shimada, *Pressure effects on inter-and intramolecular vibrations in hydrogen-bonded L-ascorbic acid crystal*. Journal of Raman Spectroscopy, 2008. **39**(1): p. 32-39.
136. Zhang, J, Liu A, Han Y, Ren Y, Gong J, Li W, Wang J. *Effects of self-assembled monolayers on selective crystallization of tolbutamide*. Crystal Growth & Design, 2011. **11**(12): p. 5498-5506.
137. Karakaya, M, Kurekçi M, Eskiuyurt B, Sert Y, Çirak Ç. *Experimental and computational study on molecular structure and vibrational analysis of an antihyperglycemic biomolecule: Gliclazide*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2015. **135**: p. 137-146.
138. Khoma, R.E, Shishkin O.V, Baumer V.N, Ennan A.A. *Synthesis, crystal structure, vibrational spectra, and thermochemical transformations of tris (hydroxymethyl) aminomethane*. Russian Journal of Inorganic Chemistry, 2014. **59**(1): p. 1-6.
139. Antipin, M.Y, Lyssenko K.A, Suponitsky K.Y, Karapetyan H.A, Petrosyan A.M. *Infrared and Raman spectra, structure and electron density distribution of L-arginine dioxalate*. Journal of Molecular Structure, 2006. **792**: p. 194-200.
140. Cavaignac, A.L, Lima R.J, Façanha Filho P.F, Moreno A.J, Freire P.T. *High-temperature Raman study of L-alanine, L-threonine and taurine crystals related to thermal decomposition*. Physica B: Condensed Matter, 2016. **484**: p. 22-26.
141. Veiga, M.-D. and F. Ahsan, *Study of tolbutamide-hydroxypropyl-γ-cyclodextrin interaction in solution and solid state*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2000. **48**(6): p. 793-797.
142. Zhai, M, Zhang S, Sui J, Tian F, Lan XZ. *Solid–solid phase transition of tris (hydroxymethyl) aminomethane in nanopores of silica gel and porous glass for thermal*

- energy storage*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2017. **129**(2): p. 957-964.
143. Newman, A., *Pharmaceutical amorphous solid dispersions*. 2015: John Wiley & Sons.
 144. Chien, W.M, Kamisetty V.K, Fallas J.C, Ch D. *X-Ray and raman spectra studies on thermal energy storage materials-tris (hydroxymethyl) aminomethane*.
 145. Kogermann K, Penkina A, Predbannikova K, Jeeger K, Veski P, Rantanen J, Naelapaa K. *Dissolution testing of amorphous solid dispersions*. International journal pharmaceutics, 2013. **444**(1): p. 40-46.
 146. Gonçalves J.E, 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.
 147. Bolla G, Nangia A. *Clofazimine mesylate: a high solubility stable salt*. Crystal Growth & Design. 2012. **12**(12): p. 6250-6259.
 148. Sano A, Kuriki T, Handa T, Takeuchi H, Kawashima Y. *Particle design of tolbutamide in the presence of soluble polymer or surfactant by the spherical crystallization technique: improvement of dissolution rate*. Journal of pharmaceutical sciences. 1987. **76**(6): p. 471-474.
 149. Barzegar-Jalali M, Valizadeh H, Shadbad M.R. Adbikia K, Mohammadi G, Farahani A, Arash Z, Nokhodchi A. *Cogrinding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide)*. Powder Technology. 2010. **197**(3): p. 150-158.