



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



DANILO SILVA LUZ

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS DISPERSÕES SÓLIDAS DO ANTIMICROBIANO CLARITROMICINA

Mestrando: Danilo Silva Luz

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Silva Ribeiro

Linha de Pesquisa: Síntese e Caracterização de Cristais Orgânicos e Inorgânicos

Imperatriz – MA

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



DANILO SILVA LUZ

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS DISPERSÕES
SÓLIDAS DO ANTIMICROBIANO CLARITROMICINA**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Imperatriz – MA

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



DANILO SILVA LUZ

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS DISPERSÕES SÓLIDAS DO ANTIMICROBIANO CLARITROMICINA

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

Apresentado em: 21/12/2022

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dr. Ângelo Márcio Leite Denadai
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



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

Silva Luz, Danilo.

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS DISPERSÕES SÓLIDAS DO ANTIMICROBIANO CLARITROMICINA / Danilo Silva Luz. - 2022.

118 p.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-MA, 2022.

1. Ácido Oxálico. 2. Claritromicina. 3. Co-amorfos. 4. Dispersões sólidas. 5. Sais. I. da Silva Ribeiro, Paulo Roberto. II. Título.



AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir a vida me proporcionando força e coragem a cada dia, sendo minha fonte inesgotável de inspiração e renovação. Sem Ti nada seria possível!

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pela confiança, compromisso e paciência culminando numa excelente orientação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais pela partilha de conhecimento, fundamentais em minha jornada acadêmica, sendo exemplos de profissionais.

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

Ao Laboratório de Espectroscopia Óptica e Fototérmica – LEOF pela realização das medidas de FTIR.

Aos meus pais, Ana Dulce Araújo da Silva e Hélio Costa Luz pelos ensinamentos, apoio e confiança, por primarem minha educação, estarem ao meu lado mostrando o melhor caminho e por compreenderem o longo tempo fora de casa.

A minha irmã, Ana Hélia Silva Luz, que sempre esteve disponível em ajudar, pelo grande carinho e incentivo, sendo meu exemplo de força e perseverança.

Aos colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma. Em especial a Raychimam Bezerra, Luís Henrique, Ylana e Jardel Bruno que contribuíram de forma direta e indireta no desenvolvimento deste trabalho.

A CAPES e FAPEMA pelo apoio financeiro, permitindo minha permanência no Mestrado.

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



“Daria tudo que sei pela metade do que ignoro.”
(René Descartes)



RESUMO

A Claritromicina (CLA) é um antibiótico utilizado para o tratamento de doenças causadas por bactérias, tal como a hanseníase. A CLA pertence à Classe II do sistema de classificação biofarmacêutico (SCB), pois apresenta baixa hidrossolubilidade e alta permeabilidade membranar, contribuindo para a redução da sua biodisponibilidade e da sua eficácia terapêutica. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs) é uma alternativa viável para melhorar propriedades físico-químicas, tal como a solubilidade aquosa. Este estudo objetivou a obtenção e a caracterização de novas DSFs de CLA utilizando o ácido oxálico (OXA) como coformador, via evaporação lenta do solvente. Inicialmente, foi realizada a modelagem molecular da CLA e do OXA para compreensão das possíveis interações a nível molecular entre os compostos, estes apresentaram valores baixos de maciez (S), com potencial para interagir no estado neutro. As DSFs de CLA-OXA foram obtidas via evaporação lenta do solvente (ELS). Para tanto, pesaram-se os compostos de partida e suas massas foram solubilizadas em 20,00 mL metanol. As soluções resultantes foram deixadas em repouso à temperatura ambiente (25 ± 1 °C) até a evaporação completa do solvente. Para fins de comparação, caracterizaram-se os compostos de partida antes e após serem submetidos à ELS. Em seguida, os compostos de partida (não recristalizados e recristalizados), os sais e os co-amorfos foram caracterizados por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia por reflectância difusa UV-vis (ERD), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados obtidos por DRXP evidenciaram a formação de dois novos materiais cristalinos para a mistura binária CLA-OXA nas razões molares de 3:1 e 2:1 e de dois novos materiais de natureza amorfa para a CLA-OXA (1:2) e (1:3). Os espectros de FT-IR obtidos para estes novos materiais apresentaram alterações em relação aos espectros apresentados para os compostos de partida, evidenciando a ocorrência de interação intermolecular entre os grupos hidroxila da CLA e os grupos carboxila do OXA. Na análise por UV-VIS dos sais, observou-se a redução das bandas do OXA, os co-amorfos não apresentaram reflectância. Nas curvas endotérmicas obtidas por TG/DTG-DTA simultâneas dos sais, foi possível observar a ausência do evento de sublimação do OXA e o evento de fusão do sal, as curvas dos co-amorfos apresentaram a antecipação do evento de sublimação do material. As curvas térmicas obtidas pela análise DSC dos sais apresentaram a fusão do material em temperatura antecipada ao evento de fusão da CLA, os co-amorfos registraram eventos de sublimação em temperaturas menores ao se comparar com a sublimação do OXA. Desta maneira, os resultados adquiridos neste estudo confirmaram a obtenção de quatro dispersões sólidas inéditas de CLA-OXA, duas do tipo sal e dois co-amorfos. Estes novos materiais mostraram-se promissores para o aumento da hidrossolubilidade e da taxa de dissolução da CLA.

Palavras chave: Dispersões sólidas, Claritromicina, Ácido Oxálico, Sais, Co-amorfos.



ABSTRACT

Clarithromycin (CLA) is an antibiotic used to treat diseases caused by bacteria, such as leprosy. CLA belongs to class II of the biopharmaceutical classification system (SCB), as it has low water solubility and high membrane permeability, contributing to the reduction of its bioavailability and therapeutic efficacy. Obtaining solid drug dispersions (DSFs) is a viable alternative to improve physicochemical properties, such as aqueous solubility. This study aimed to obtain and characterize new CLA DSFs using oxalic acid (OXA) as a coformer, via slow evaporation of the solvent. Initially, molecular modeling of CLA and OXA was carried out to understand the interactions at the molecular level between the compounds, these presented low values of softness (S), with the potential to interact in the neutral state. CLA-OXA DSFs were obtained via slow solvent evaporation (SLS). For that, the starting compounds were weighed and their masses were solubilized in 20.00 mL methanol. The resulting solutions were allowed to stand at room temperature (25 ± 1 °C) until the complete evaporation of the solvent. For comparison purposes, the starting compounds were characterized before and after being submitted to ELS. Then, the starting compounds (non-recrystallized and recrystallized), salts and co-amorphous were characterized by powder X-ray diffraction (XRPD), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), spectroscopy by UV-vis diffuse reflectance (ERD), simultaneous thermogravimetry, derivative thermogravimetry and differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The results obtained by XRPD showed the formation of two new crystalline materials for the CLA-OXA binary mixture in molar ratios of 3:1 and 2:1 and of two new materials of amorphous nature for CLA-OXA (1:2) and (1:3). The FT-IR spectra obtained for these new materials showed changes in relation to the spectra presented for the starting compounds, evidencing the occurrence of intermolecular interaction between the hydroxyl groups of CLA and the carboxyl groups of OXA. In the UV-VIS analysis of the salts, a reduction of the OXA bands was observed, the co-amorphs did not show reflectance. The endothermic curves obtained by simultaneous TG/DTG-DTA of the salts, it was possible to observe the absence of the OXA sublimation event and the salt melting event, the co-amorphs presented the anticipation of the material sublimation event. The thermal curves obtained by the DSC analysis of the salts showed the melting of the material at a temperature earlier than the melting event of CLA, the co-amorphous registered sublimation events at lower temperatures when compared to the sublimation of OXA. In this way, the results acquired in this study confirmed the obtaining of four new solid dispersions of CLA-OXA, two of the salt type and two co-amorphous. These new materials showed promise for increasing the water solubility and CLA dissolution rate.

Keyword: Solid dispersions, Clarithromycin, Oxalic Acid, Salts, Co-amorphous.



TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

LUZ, D. S.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Obtaining and characterization of a new co-amorphous of the antibiotic clarithromycin. In: Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (SBPMat). Foz do Iguaçu – PR, 2022.

LUZ, D. S.; BEZERRA, R. D. S.; SOUSA, A. C.; RIBEIRO, P. R. S. Obtaining and characterization of new solid dispersions of the antimicrobial clarithromycin. In: 2st International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão (ICALC & 2st IMMSEM). Barreirinhas – MA, 2022.

LUZ, D. S.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Avaliação estrutural e térmica do antibiótico claritromicina. I Congresso Nacional de Saúde e Tecnologia (PPGST). Imperatriz – MA, 2022.

PATENTE DEPOSITADA

LUZ, D. S.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. Dispersões sólidas de claritromicina para a produção de medicamentos antimicrobianos. 2022, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220228388. Depósito: 09/11/2022.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação dos fármacos de acordo com o SCB ^[25]	24
Figura 2: Estrutura química da CLA ^[10]	28
Figura 3: Célula unitária da CLA em sua forma II ^[13]	29
Figura 4: Estrutura química do ácido oxálico ^[40]	30
Figura 5: Célula unitária do α -oxálico ^[42]	31
Figura 6: Célula unitária do β -oxálico ^[44]	31
Figura 7: Célula unitária do Ácido Oxálico dihidratado ^[45]	32
Figura 8: Representação da difração de Raios X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar ^[73]	38
Figura 9: Representação dos tipos de movimentos vibracionais dos átomos em uma molécula ^[87]	42
Figura 10: Representação esquemática dos ângulos da radiação incidente e emergente na dispersão especular e na dispersão difusa	43
Figura 11: Representação esquemática da curva TG e sua derivada ^[100]	47
Figura 12: Representação esquemática do porta amostra durante análise DTA ^[103]	48
Figura 13: Representação de uma curva de DSC com os eventos térmicos geralmente observados nos materiais ^[104]	50
Figura 14: Vetor momento dipolo da CLA (a) e do OXA (b)	58
Figura 15: Mapa de potencial eletrostático da CLA (a) e do OXA (b)	59
Figura 16: Orbitais HOMO (a) e LUMO (b) da CLA	60
Figura 17: Orbitais OMO (a) e LUMO (b) do OXA	60
Figura 18: Difrátogramas obtidos por DRXP para a CLANREC e CLAREC (a) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b)	62
Figura 19: Análise por FT-IR da CLANREC, CLAREC e CLACALC	64
Figura 20: Análise por ERD para a CLANREC, CLAREC (a) e suas respectivas derivadas (b)	66
Figura 21: Gráficos das curvas TG/DTG-DTA da CLANREC (a) e CLAREC (b)	67
Figura 22: Gráfico da análise DSC da CLANREC e CLANREC	68



Figura 23: Difrátogramas obtidos por DRXP para o OXA _{NREC} e OXA _{REC} (a) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b).....	69
Figura 24: Análise por FT-IR do OXA _{NREC} , OXA _{REC} e OXA _{CALC}	71
Figura 25: Análise por ERD para o OXA _{NREC} , OXA _{REC} (a) e suas respectivas derivadas (b).....	73
Figura 26: Gráficos das curvas TG/DTG-DTA do OXA _{NREC} e OXA _{REC}	74
Figura 27: Gráfico da análise DSC do OXA _{NREC} e OXA _{REC}	75
Figura 28: CLA (A), CLA-OXA 3:1 (B), 2:1 (C), 1:1 (D), 1:2 (E), 1:3 (F), 1:4 (G) e OXA (H) após o processo por ELS	76
Figura 29: Difrátogramas obtidos por DRXP para a CLA _{REC} , OXA _{REC} e as misturas binárias de CLA-OXA obtidas por ELS	78
Figura 30: Difrátogramas obtidos por DRXP para a CLA _{REC} , OXA _{REC} , CLA-OXA (3:1) e (2:1) e suas misturas físicas (a) seguidas dos seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b)	79
Figura 31: Difrátogramas obtidos por DRXP para a CLA _{REC} , OXA _{REC} , CLA-OXA (1:2) e (1:3) e suas misturas físicas (a) seguidas dos seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b)	81
Figura 32: Monitoramento da estabilidade física dos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) (a) e (1:3) (b)	82
Figura 33: Atribuições das frequências vibracionais FT-IR (cm ⁻¹) observadas para a CLA _{REC} , OXA _{REC} , os sais de CLA-OXA (3:1) (a) e (2:1) (b) e as misturas físicas CLA-OXA (3:1) _{MF} e (2:1) _{MF}	83
Figura 34: Atribuições das frequências vibracionais FT-IR (cm ⁻¹) observadas para a CLA _{REC} , OXA _{REC} , os co-amorfos de CLA-OXA (1:2) (a) e (1:3) (b) e as misturas físicas CLA-OXA (1:2) _{MF} e (1:3) _{MF}	85
Figura 35: Análise no UV-vis da CLA _{REC} , OXA _{REC} , CLA-OXA (3:1) e (2:1) e das misturas físicas (3:1) _{MF} e (2:1) _{MF} (a) e suas respectivas derivadas (b).....	87
Figura 36: Análise no UV-vis da CLA _{REC} , OXA _{REC} , CLA-OXA (1:2) e (1:3) e das misturas físicas de CLA-OXA (1:2) _{MF} e (1:3) _{MF} (a) e suas respectivas derivadas (b)	88



Figura 37: Gráficos das curvas TG/DTG-DTA dos sais de CLA-OXA (3:1) (a) e (2:1) (c) e das MF de CLA-OXA (3:1) _{MF} (b) e (2:1) _{MF} (d)	89
Figura 38: Gráficos das curvas TG-DTG/DTA dos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) (a) e (1:3) (c) e das MF de CLA-OXA (1:2) _{MF} (b) e (1:3) _{MF} (d)	91
Figura 39: Análise DSC da CLAREC, OXAREC e misturas binárias de CLA-OXA...	94
Figura 40: Análise DSC da CLA _{REC} , OXA _{REC} e das misturas físicas.....	96



LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reagentes e solvente utilizados na pesquisa e informações do fornecedor....	51
Tabela 2: Índices de reatividade química da CLA e do OXA	61
Tabela 3: Atribuições das frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) observadas para a CLANREC , CLAREC e CLACALC	64
Tabela 4: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para a CLANREC e CLAREC	67
Tabela 5: Eventos térmicos registrados da CLANREC e CLAREC	68
Tabela 6: Atribuições das frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para a OXANREC e OXAREC	71
Tabela 7: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para o OXAREC e OXANREC	74
Tabela 8: Eventos térmicos registrados do OXAREC e OXANREC	75
Tabela 9: Proporções molares do IFA e coformador utilizados durante o ensaio do sistema CLA-OXA	76
Tabela 10: Atribuições das frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para a CLAREC , OXAREC , os sais de CLA-OXA (3:1) e (2:1) e as misturas físicas $\text{CLA-OXA (3:1)}_{\text{MF}}$ e (2:1)_{MF}	84
Tabela 11: Atribuições das frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para a CLAREC , OXAREC , os co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3), e as misturas físicas $\text{CLA-OXA (1:2)}_{\text{MF}}$ e (1:3)_{MF}	85
Tabela 12: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os sais CLA-OXA (3:1) e (2:1) e suas MF $\text{CLA-OXA (3:1)}_{\text{MF}}$ e (2:1)_{MF}	89
Tabela 13: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os sais CLA-OXA (1:2) e (1:3) e suas MF $\text{CLA-OXA (1:2)}_{\text{MF}}$ e (1:3)_{MF}	92
Tabela 14: Eventos térmicos relacionados as curvas DSC da CLAREC , OXAREC e das misturas binárias	94
Tabela 15: Eventos térmicos relacionados as curvas endotérmicas obtidas por DSC das misturas físicas.....	96



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966 – São Luís – MA
Centro de Ciências Sociais, da Saúde e Tecnologia – CCSST
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM





SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
OBJETIVOS	20
OBJETIVO GERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
2.1 DISPERSÕES SÓLIDAS DE FÁRMACOS	21
2.1.1 Elegibilidade do IFA e Coformador	22
2.1.2 Sais	25
2.1.3 Co-amorfos	26
2.2 CLARITROMICINA (CLA).....	28
2.3 ÁCIDO OXÁLICO (OXA).....	30
2.4 MODELAGEM MOLECULAR DE COMPOSTOS PARA A OBTENÇÃO DE DISPERSÃO SÓLIDA DE FÁRMACO.....	32
2.5 TÉCNICAS PARA A OBTENÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FÁRMACOS.....	34
2.6 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÃO SÓLIDA DE FÁRMACOS	35
2.6.1 Técnicas Espectroscópicas	36
2.6.1.1 <i>Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)</i>	37
2.6.1.1.1 Refinamento pelo método de Rietveld	39
2.6.1.2 <i>Espectroscopia no Infravermelho</i>	40
2.6.1.3 <i>Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD)</i>	43
2.6.2 Técnicas de Análise Térmica.....	45
2.6.2.1 <i>Termogravimetria (TG)</i>	46
2.6.2.2 <i>Análise Térmica Diferencial (DTA)</i>	48
2.6.2.3 <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	49
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
3.1 MATERIAIS	51
3.2 EQUIPAMENTOS.....	51



3.3 MODELAGEM MOLECULAR DOS COMPOSTOS DE PARTIDA (CLA E OXA) UTILIZANDO O MÉTODO BASEADO NA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)	51
3.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	52
3.4.1 Caracterização dos compostos de partida (CLA e OXA)	52
3.4.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e Refinamento pelo Método de Rietveld	53
3.4.1.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	53
3.4.1.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD)	54
3.4.1.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	54
3.4.1.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	54
3.5 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS DE CLA-OXA	55
3.6 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS DE CLA-OXA	56
3.6.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)	56
3.6.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	56
3.6.4 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD)	57
3.6.5 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)	57
3.6.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	57
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
4.1 MODELAGEM MOLECULAR DOS COMPOSTOS DE PARTIDA (CLA E OXA) BASEADA NO ESTUDO UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)	58
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE PARTIDA (CLA E OXA)	61
4.2.1 Caracterização da Claritromicina (CLA)	62
4.2.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)	62
4.2.1.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	63
4.2.1.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD)	65
4.2.1.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)	66
4.2.1.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	68
4.2.2 Ácido Oxálico (OXA)	69
4.2.2.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)	69
4.2.2.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	70



4.2.2.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD).....	72
4.2.2.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA).....	73
4.2.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	74
4.3 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS DE CLA-OXA.....	76
4.3.2 Caracterização das dispersões sólidas de CLA-OXA.....	77
4.3.2.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP).....	77
4.3.2.1.1 Estudo da estabilidade física em função do tempo dos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3)	81
4.3.2.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	83
4.3.2.4 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD).....	86
4.3.2.5 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)	88
4.3.2.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	94
5. CONCLUSÃO.....	98
6. ATIVIDADES A SEREM DESENVOLVIDAS	99
REFERÊNCIAS	100
APÊNDICE	110
I PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	110
II RESULTADOS E DISCUSSÃO	110
II.I COMPOSTOS DE PARTIDA (CLA E OXA)	110
II.II MISTURA BINÁRIA DE CLA-OXA (1:3)_F	113
II.III CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA FÍSICA DE CLA-OXA (1:3).....	116
II.III.I Difração de raios X pelo método do pó.....	116
II.III.II Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA).....	116
II.III.III Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	117
III CONCLUSÃO	118



1 INTRODUÇÃO

Nas diversas áreas da pesquisa científica, a ciência dos materiais está presente em uma grande parte delas. Assim, esta área da ciência pode estar envolvida na caracterização e na obtenção de materiais com atividade biológica, tais como os fármacos. Estes são substâncias bioativas com finalidade medicinal, a eficácia terapêutica destes compostos bioativos está relacionada a diversos fatores, tais como a sua hidrossolubilidade e a sua biodisponibilidade^[1].

Estudos na área da ciência dos materiais têm buscado a interação de fármacos com outros compostos (coformadores) para a obtenção de dispersões sólidas para a melhoria das propriedades físico-químicas dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs). Os coformadores devem possuir elevada hidrossolubilidade, preferencialmente devem ser compostos atóxico e que não apresente efeitos secundários adversos, devendo priorizar os compostos que beneficie o organismo humano, assim propiciando melhorias que resultará em um tratamento mais eficiente quando o fármaco for ingerido^[2].

Para possibilitar as melhorias nos IFAs, primeiramente, há a necessidade de que ocorra interação intermolecular entre fármaco e coformador, podendo resultar na formação de uma dispersão sólida. Estas consistem na dispersão de um IFA em um carregador ou matriz no estado sólido, estes materiais favorecem a melhoria das diversas propriedades inerentes, como aumento na hidrossolubilidade, biodisponibilidade e a redução da forma de dosagem^[3]. Além disso, estas dispersões podem favorecer uma maior estabilidade física do IFA, quando comparados com compostos individuais, principalmente pela existência das interações intermoleculares, tais como ligações de hidrogênio e/ou interações por ligações de van der Waals^[4].

A eficácia de fármacos se encontra diretamente ligada à sua permeabilidade membranar e à sua hidrossolubilidade, estes são fatores que determinam a sua biodisponibilidade. Esta pode ser definida como a quantidade de princípio ativo que atinge a circulação sanguínea^[5]. Buscando aumentar a hidrossolubilidade dos IFAs, estudam-se o desenvolvimento de dispersões sólidas de fármacos tais como hidratos, solvatos, sais, co-amorfos e cocristais que aparecem com o propósito de auxílio na produção de medicamentos para tratamentos mais eficientes e com menos efeitos colaterais.



Muitos tratamentos medicamentosos apresentam efeitos colaterais, assim como ocorre durante o tratamento da hanseníase. Esta enfermidade está entre as doenças cutâneas mais perigosas, caso não se trate durante seus estágios iniciais. A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, no qual desenvolve-se atacando os nervos periféricos e a pele [6]. É causada pelo agente epistemológico *Mycobacterium leprae*, comumente a sua transmissão ocorre pelas vias aéreas superiores e contato físico, tornando a doença com grave risco a saúde pública [6]. Sua forma de tratamento é através da poliquimioterapia (PQT), tratamento prescrito pelo ministério da saúde no Brasil e também recomendado pela organização mundial da saúde (OMS) [7].

O tratamento por poliquimioterapia (PQT) é fundamental para o controle da hanseníase, tendo o objetivo de interromper sua transmissão encerrando a cadeia epidemiológica e promover a cura da doença no paciente [8]. A PQT utiliza associação de fármacos, sendo estes rifampicina, dapsona, clofazimina e, mais recentemente, foi introduzida a claritromicina (CLA). Estes fármacos são administrados de forma combinada em esquemas terapêuticos prescritos aos pacientes de acordo com a classificação da doença [9].

A CLA, conhecida quimicamente como O-6-Metileritromicina, é um antibiótico macrolídeo. A CLA, por apresentar baixa hidrossolubilidade (0,33 mg/mL) e elevada permeabilidade membranar, é classificada pelo sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) como fármaco da classe II [10]. Fármacos com baixa solubilidade em água tendem a apresentar baixa biodisponibilidade e ação terapêutica reduzida [11]. Desta forma, é válida a busca por novas formas farmacêuticas de CLA, visando o aprimoramento de suas propriedades físico-químicas.

Até o momento, poucos estudos foram relatados envolvendo a obtenção de novas dispersões sólidas da CLA. Em estudo realizado por Mohammadi *et al.* (2014) [10], foi obtida uma dispersão sólida do tipo cocrystal a partir da interação da CLA com a ureia na razão molar de 1:3. Pereira *et al.* (2013) [12] obtiveram dispersão sólida amorfa de CLA com o acetato de butirato de carboximetilcelulose na proporção molar de 1:4. Park *et al.* (2015) [13] relatou a obtenção de uma dispersão sólida cristalina utilizando CLA e MgO na razão molar de 1:2.

Diante deste contexto, é de suma importância a realização deste trabalho visando



o desenvolvimento de novas dispersões sólidas de CLA. Os resultados obtidos neste estudo contribuirão para o desenvolvimento da ciência dos materiais com ênfase no desenvolvimento de materiais com aplicação no setor farmacêutico. Além disso, estes resultados poderão favorecer o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas para o tratamento de doenças com origens bacterianas, cujo os micro-organismos sejam sensíveis a CLA.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo a obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do antimicrobiano claritromicina (CLA) utilizando o ácido oxálico (OXA) como coformador.

Objetivos específicos

- Realizar estudos de modelagem molecular dos compostos de partida (CLA e OXA) utilizando o DFT empregando o funcional ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++g(d,p), com o software *Gaussian16*;
- Utilização da técnica por evaporação lenta do solvente para recristalização dos compostos de partida e obtenção do material;
- Realização das caracterizações dos compostos de partida (CLA e OXA) por difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectrofotometria por reflectância difusa UV-vis (ERD), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).
- Realizar a caracterização espectroscópica dos co-amorfos por meio das técnicas de difratometria de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e espectroscopia por reflectância difusa (ERD) no UV-vis;
- Realizar o estudo do comportamento térmico dos co-amorfos, por termogravimetria,



termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Dispersões sólidas de fármacos

A definição de fármacos se faz como substâncias químicas que possuem propriedades medicamentosas, nas quais podem ser utilizados para o tratamento, alívio ou diagnósticos de doenças. A eficácia terapêutica de um fármaco no tratamento de patologias está relacionada às propriedades físico-químicas e características morfológicas [14].

As diversas formas farmacêuticas sólidas possuem vantagens e desvantagens ao compará-las entre si, por exemplo, as que são constituídas por fármacos de baixa hidrossolubilidade podem apresentar eficácia terapêutica reduzida [3]. Uma forma de melhorar a solubilidade em água dos fármacos, é com a obtenção de novas dispersões sólidas farmacêuticas [5]. Estes novos materiais, tem despertado o interesse da indústria farmacêutica.

As dispersões sólidas de fármacos consistem na dispersão de um IFA em uma matriz no estado sólido, objetivando elevar a taxa de dissolução do material, assim, consequentemente aumentar a solubilidade aquosa e sua biodisponibilidade, acarretando em melhorias na ação terapêutica do medicamento, sem que haja acréscimos de riscos aos pacientes [15, 16].

As dispersões sólidas podem ser do tipo sal, cocrystal, co-amorfo, polimorfo, hidrato ou solvato. Estas formas de dispersões sólidas apresentam características estruturais e químicas distintas quando comparadas com o fármaco em sua forma cristalina, podendo causar mudanças no processamento, na absorção, e estabilidade térmica do fármaco [17].

As dispersões sólidas do tipo sal, são sólidos nos quais o seu correspondente contra-íon faz parte da estrutura do material. Com a interação, suas propriedades físico-químicas se tornam diferentes quando comparadas ao fármaco neutro, as dispersões do tipo sal alteram a solubilidade, a taxa de dissolução de um IFA, higroscopicidade e a



estabilidade. Normalmente, os sais apresentam maior biodisponibilidade comparados com os hidratos, devido ao seu maior grau de dissociação, também sendo considerados mais seguros em comparação aos solvatos ^[18].

Dispersões sólidas do tipo cocrystal são materiais nos quais exibem estrutura cristalina constituída por interações não covalentes, sendo formados a partir de duas espécies neutras. Suas características auxiliam consideravelmente no processo de obtenção de um fármaco, à medida que favorece no desenvolvimento dos medicamentos proporcionando uma melhoria de suas propriedades referentes a solubilidade e biodisponibilidade ^[19, 20].

Polimorfos são formas sólidas que se apresentam em mais de uma estrutura cristalina distinta, cada forma apresenta características físico-químicas diferentes, tais como a taxa de dissolução, ponto de fusão, densidade, entre outras. Estes fatores podem influenciar na eficiência do fármaco devido as alterações no mecanismo de ação do mesmo, afetando na qualidade e eficácia do produto farmacológico ^[21].

As dispersões sólidas na forma de hidrato, são compostos químicos, onde sua estrutura cristalina apresenta moléculas de água, que podem estar ou não em razões estequiométricas. Denominamos como solvato, quando o composto químico apresenta em sua estrutura cristalina uma molécula de solvente que não seja água. A presença de moléculas de solvente na estrutura cristalina de um material pode proporcionar maior facilidade na dissolução do composto, portanto, solvatos e hidratos apresentam velocidade de dissolução diferentes daquela apresentada pelos seus respectivos compostos anidros ^[21, 22].

2.1.1 Elegibilidade do IFA e Coformador

A solubilidade aquosa de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica para a maioria dos medicamentos administrados por via oral. Fármacos pouco solúveis são lentamente absorvidos pelo organismo humano quando comparados aos que possuem alta solubilidade em água ^[1]. Várias estratégias que visam o aumento da hidrossolubilidade de fármacos são amplamente exploradas, entre as quais podemos destacar a utilização de dispersões sólidas, na qual consiste em dispersar um IFA em uma matriz sólida que possua elevada hidrossolubilidade ^[5].



Desta forma, as etapas que devem ser seguidas para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos iniciam-se pela escolha do fármaco e do coformador. Para a escolha do fármaco, um pré-requisito é que o mesmo deve apresentar baixa biodisponibilidade devido principalmente à sua baixa hidrossolubilidade, deve-se analisar a molécula do fármaco para a verificação da presença de grupos funcionais, que na presença do coformador possam interagir por meio de ligações de hidrogênio e/ou van der Waals (ligações secundárias) [23].

A taxa de dissolução está diretamente relacionada com a eficiência de um fármaco, atuando na regulagem do quanto o princípio ativo do medicamento será absorvido pelas membranas do sistema gástrico. Aproximadamente 40% dos fármacos comercializados apresentam baixa hidrossolubilidade, e praticamente 90% dos IFA's em desenvolvimento possuem baixa solubilidade aquosa, que prejudica a eficiência de absorção oral e a biodisponibilidade do fármaco, acarretando em uma menor eficácia do medicamento quando ministrado para o devido tratamento do paciente. Os fármacos que apresentam baixa solubilidade estão classificados como Classe II ou IV no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) [23].

Em 1995 o SCB proposto por Amidon *et al.* [24] agrupa os elementos químicos em classes, tendo como critério a sua biodisponibilidade. Conforme esse sistema, os fármacos são divididos em classes I, II, III e IV ao levar em consideração que a biodisponibilidade oral de uma substância esteja relacionada à sua hidrossolubilidade e capacidade de permeabilidade membranar.

Figura 1: Classificação dos fármacos de acordo com o SCB ^[25]

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

Fonte: Adaptado de Benet *et al.* ^[25].

Os fármacos classificados como Classe I apresentam fácil solubilidade e são rapidamente transportados pelas membranas gástricas. No entanto os fármacos pertencentes a Classe II apresenta absorção limitada necessitando melhorias quanto a dissolução. Já os fármacos representantes da Classe III têm sua absorção regulada devido sua permeabilidade, uma vez que possuem alta solubilidade. Os fármacos da Classe IV apresentam grandes limitações para administração oral, pois apresentam baixa permeabilidade e solubilidade. Os fármacos classificados como Classe II e IV são fortes candidatos no estudo e obtenção de novas formulações farmacêuticas devido, ambos apresentarem baixa solubilidade aquosa, sendo os fármacos dessas classes geralmente indicados e escolhidos para estudos quanto a melhoria de sua hidrossolubilidade ^[25, 26].

Após escolha do fármaco, deve-se realizar a busca pelo coformador para a obtenção da dispersão sólida. Este composto deve ser solúvel em água e seguro para o consumo humano ^[11]. Outro requisito importante é quanto à presença de sítios de interação complementares aos apresentados pelo medicamento escolhido, os quais possibilitarão a estruturação da dispersão sólida contribuindo na formação de uma nova fase, sem que, no entanto, ocorra alteração nas propriedades farmacológicas ^[27].

Os sítios de interação que compõem as unidades moleculares do fármaco e coformador podem formar ligação por meio de homosintões, fruto da interação de grupos funcionais similares, ou heterosintões, em que a interação ocorre por meio de grupos



funcionais distintos, no entanto complementares. Os grupos funcionais de ácidos carboxílicos, álcoois, amidas e aminas são relatados como relevantes na formação de sínteses [28].

Assim, a seleção de um coformador se dá, geralmente, analisando partes das moléculas considerando seus grupos funcionais com vista na possível interação com a molécula do fármaco, sendo também considerado o tamanho da molécula, em que compostos de moléculas pequenas podem facilitar o processo de interação [22].

Além das características estruturais, outro ponto considerado diz respeito à análise do valor de pKa. Na literatura, já é bem discutido que, quando a diferença de unidades de pKa (ΔpK_a) entre uma base e um ácido, que participam de uma reação química, for maior que três unidades, há fortes chances de ocorrer uma reação química, com a formação de um sal. Por outro lado, quando o ΔpK_a assumir valores menores ou iguais a zero, um cocrystal será formado como produto da reação. Entretanto, quando o ΔpK_a cair num intervalo de 0 a 3, tanto sais quanto cocrystal podem ser formados, fazendo-se necessário a realização de outras análises para confirmar a natureza química do produto formado [29]. Essas previsões baseadas nos pKa's das moléculas são bastante úteis no planejamento de novas formas sólidas.

2.1.2 Sais

Os sais são definidos como um “composto químico formado por um conjunto de cátions e ânions” [30] segundo a união internacional de química pura e aplicada (IUPAC). O sal farmacêutico se trata de um IFA catiônico ou aniônico, o coformador atua como contra íon (catiônico ou aniônico), que mantém o equilíbrio de carga no complexo. Um sal farmacêutico apresenta estequiometria bem definida por consequência da atração eletrostática entre grupos funcionais [29].

A obtenção de uma dispersão sólida formada por ligações de hidrogênio, nesta é possível que haja transferência de prótons, sendo transferidos do ácido (doador) para a base (receptor) formando o sal [31]. A distinção entre sal e cocrystal é realizada com base na carga dos componentes moleculares do IFA e coformador. Para realizar uma previsão do estado final de ionização da dispersão sólida, pode-se levar em consideração a



constante de ionização conhecida como pKa. Utilizando como exemplo um ácido qualquer HA, a constante é definida como ^[32]:

$$pKa = -\log\left(\frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA]}\right). \quad (1)$$

Embora os valores de pKa sejam adequadamente definidos apenas em solução, a diferença de pKa entre o fármaco e coformador é bem confiável para evidenciar a formação de um sal em estado sólido. É válido o conceito de quando a diferença de pKa entre o ácido e a base conjugada for maior que três forma-se o sal ^[29]. Além do pKa, a facilidade da transferência de prótons em uma dispersão sólida pode variar em função da temperatura e pelos sítios moleculares expostos para interação ^[33], por consequência da ação pela força da ligação de hidrogênio na interação.

As dispersões sólidas do tipo sal e cocrystal, apresentam arranjos de interações intermoleculares que envolvem as suas formações. A compreensão dos tipos de interações intermoleculares que ocorrem entre as moléculas do IFA e coformador, bem como os sítios observados, são essenciais para compreensão dos comportamentos físicos e químicos envolvidas nas dispersões sólidas. De acordo com os estudos realizados por SOUSA LIMA (2018), obteve dispersões sólidas do tipo sal, a partir da interação da Clofazimina com o ácido *p*-aminobenzoico, aumentando a hidrossolubilidade do IFA em até 17 vezes ^[34].

2.1.3 Co-amorfos

Materiais amorfos são identificados por possuírem estrutura atômica desorganizada e organização molecular de curto alcance. Se tratando da estrutura, as moléculas assumem organizações aleatórias nas mais diversas direções, devido à falta de ordenamento tridimensional, elas comumente apresentam padrões de difração de Raios X difusos em materiais amorfos. Se tratando dos parâmetros térmicos, os materiais amorfos apresentam região de transição vítrea (T_g) e não possuem temperatura de fusão definida. A T_g é um evento termodinâmico associado ao relaxamento da estrutura do material amorfo, sensível a taxa de aquecimento ^[16].



As ausências de ordenamentos estruturais e moleculares modificam as propriedades físico-químicas de relevância para compostos farmacêuticos, assim como densidade, dureza e taxa de dissolução. Os principais meios para a amorfização de um IFA se trata da modificação estrutural e a dispersão do princípio ativo em uma matriz carregadora [8, 16].

Quando em seu estado amorfo, os IFA's apresentam baixa energia de atração entre suas moléculas, proporcionando um aumento na hidrossolubilidade aparente e taxa de dissolução maior quando comparado com sua forma cristalina, na qual o processo de solubilização para os sólidos cristalinos exige a ruptura do empacotamento da rede cristalina, tal característica não se encontra no sistema amorfo. O IFA na forma amorfa é termodinamicamente menos estável que a sua forma cristalina. Portanto, a forma amorfa tende a se cristalizar com o tempo, retornando à sua estrutura inicial, na qual é menos hidrossolúvel [16, 23]. Objetivando a melhoria da estabilidade física dos IFAs amorfos, pode-se realizar a obtenção de formas farmacêuticas baseadas na dispersão de moléculas sólidas em carregadores poliméricos ou não-poliméricos. Os não-poliméricos destacam-se as dispersões sólidas (DS) do tipo co-amorfo, pertencente à um sistema fármaco-coformador. A DS do tipo co-amorfo é obtida combinando dois ou mais componentes, estes, ao menos um deve possuir baixo peso molecular, resultando em um sistema monofásico homogêneo amorfo [23].

Para a obtenção de um co-amorfo é necessário que haja interação entre dois ou mais compostos, podendo ser fármaco-coformador ou fármaco-fármaco. Os compostos interagem por meio de ligações intermoleculares fracas, como interações π - π e/ou ligações de hidrogênio. As interações são possíveis devido à presença de grupos funcionais específicos presentes nas moléculas do fármaco e do conformador [23].

Os co-amorfos proporcionam aos IFAs maior estabilidade na forma amorfa e aumento da hidrossolubilidade, colaborando para o aumento da biodisponibilidade do IFA no organismo. Uma maior biodisponibilidade, induz na redução das dosagens para o tratamento, possibilitado a redução dos efeitos colaterais no paciente, assim reduzindo as taxas de desistência durante o tratamento [23, 35].

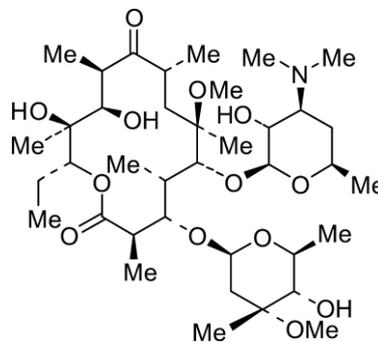
Alguns estudos têm apresentado melhorias quanto a solubilidade aquosa dos IFAs por meio da obtenção de DS do tipo co-amorfo. Constataram-se, a obtenção do co-amorfo

fármaco-fármaco entre ibuprofeno e paracetamol, no qual promoveu o aumento de 6,7 vezes da hidrossolubilidade do ibuprofeno [36]. O estudo a respeito do co-amorfo de triptofano com ofloxacina, antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacteriológicas, resultou no aumento de dez vezes da hidrossolubilidade desse antibiótico [37].

2.2 Claritromicina (CLA)

A Claritromicina (CLA), conhecida quimicamente como O-6-Metileritromicina (Figura 2), é um antibiótico macrolídeo de 14 membros semelhante a eritromicina e azitromicina, liga-se a subunidade ribossômica 50S e 70S das bactérias-alvo, resultando na inibição da síntese de proteínas [10]. Macrolídeos são usados principalmente em infecções otorrinolaringológicas, respiratórias e cutâneas.

Figura 2: Estrutura química da CLA [10]



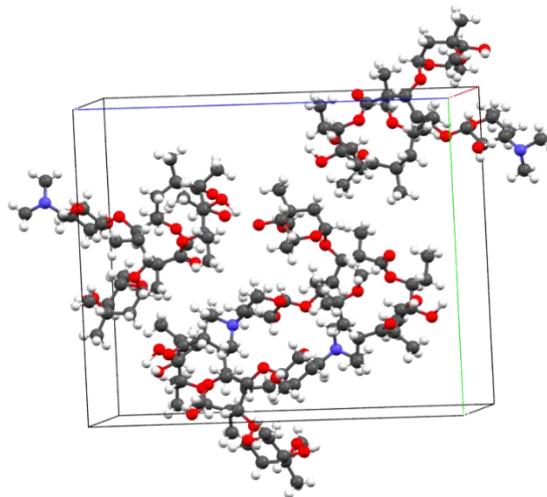
A CLA possui fórmula molecular $C_{38}H_{69}NO_{13}$, massa molar de 747,95 g/mol, $pK_a = 8,99$ e faixa de fusão 217-220 °C. Ela caracteriza-se como um sólido branco, amargo, parcialmente sem cheiro e praticamente insolúvel em água (0,33 mg/mL), possui solubilidade em acetona, é ligeiramente solúvel em etanol (95%), metanol, 0,1 mol/L de HCL e acetonitrila. A baixa solubilidade em água da CLA favorece a redução da a velocidade de absorção pelo organismo, prejudicando a sua biodisponibilidade e eficiência medicinal [12].

Estruturalmente, a CLA possui grupos hidroxila ligados à molécula, favorecendo

as interações por ligações de hidrogênio. A CLA possui diversos polimorfos cristalinos com suas conformações diferindo-se no empacotamento molecular das redes cristalinas, até o momento, foram estudadas dez formas polimórficas da CLA, são elas: Forma 0, I, II, III, IV, V, VI e VII, além das Formas A e B, sendo as mais comuns a forma estável II e a sua forma metaestável I ^[12].

Em temperatura ambiente (25 °C), a forma II é o polimorfo mais estável, possui o grupo espacial $P2_12_12_1$, sistema ortorrômbico apresentando quatro moléculas por célula unitária, com parâmetros de rede $a = 8,849 (<1) \text{ \AA}$, $b = 20,139 (2) \text{ \AA}$ e $c = 23,949 (2) \text{ \AA}$ e volume igual a $4267,9 \text{ \AA}^3$ ^[13]. A Figura 3 apresenta a célula unitária para a forma II da CLA.

Figura 3: Célula unitária da CLA em sua forma II ^[13]



Fonte: Adaptado de Park *et al.* ^[13].

A CLA na sua forma metaestável I apresenta o grupo espacial $P2_12_12$, sistema ortorrômbico com quatro moléculas por célula unitária, com parâmetros de rede $a = 14,285 (3) \text{ \AA}$, $b = 33,895 (7) \text{ \AA}$ e $c = 8,635 (2) \text{ \AA}$ e volume igual a $4367,5 \text{ \AA}^3$. A forma I é obtida secando a forma 0 em um vácuo a 273-323 K ou expondo a forma 0 ao ar em temperatura ambiente. A Forma I mostra um pico endotérmico em torno de 413 K e se transforma para a forma II no qual é a mais estável em temperatura ambiente. A Forma I tem uma taxa intrínseca de dissolução cerca de três vezes maior que a Forma II ^[13].

Por apresentar baixa hidrossolubilidade a CLA é classificada pelo sistema SCB como fármaco da Classe II. Por este motivo, ela pode apresentar ação terapêutica reduzida devido à sua baixa taxa de dissolução. Portanto, é válida a busca por novas formas farmacêuticas de CLA, objetivando o aprimoramento das suas propriedades físico-químicas.

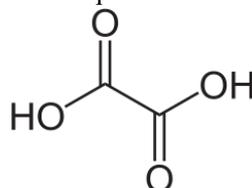
Até o momento, poucos estudos foram publicados envolvendo a obtenção de dispersões sólidas de CLA. Mohammadi *et al.* (2014) estudaram a interação intermolecular da CLA com a ureia pelo método de ELS para obtenção da dispersão sólida do tipo Cocrystal. Como resultado, ligações de hidrogênio entre os grupos NH e C=O da ureia com os OH, O e C=O da CLA, resultando em uma melhor solubilidade em água ^[10]. Pereira *et al.* (2013) obtiveram dispersão sólida amorfa de CLA com o acetato de butirato de carboximetilcelulose na proporção molar de 1:4 pela técnica de ELS ^[12]. Park *et al.* (2015) relatou a obtenção de uma dispersão sólida cristalina utilizando CLA e MgO, com razão molar de 1:2 utilizando a técnica de ELS ^[13].

2.3 Ácido Oxálico (OXA)

O coformador utilizado para este estudo foi o Ácido Oxálico (OXA), que se trata de um ácido dicarboxílico simples. Este composto é formado por uma ligação covalente entre dois ácidos carboxílicos, unidos por ligação simples covalente, possuindo a fórmula molecular $C_2H_2O_4$, assim representado na Figura 04. O OXA possui dois valores de pKa, referentes aos dois grupos carboxílicos, no qual o pK_{a1} é igual a 1,25 e o pK_{a2} é de 4,48. O OXA é encontrado naturalmente em vegetais como alface e espinafre, o composto também está presente no chocolate ^[38, 39].

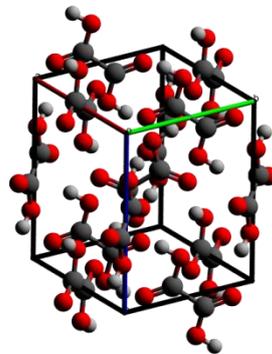
O OXA pode ser encontrado na forma anidra, massa molar igual a 90,03 g/mol e na forma dihidratada com o valor de massa molar igual a 126,07 g/mol.

Figura 4: Estrutura química do ácido oxálico ^[40]



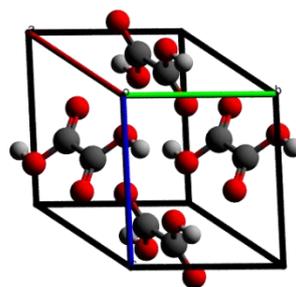
O OXA anidro apresenta duas formas polimórficas (α e β). Ambas podem ser obtidas à temperatura ambiente. A Fase α é a mais estável e ela exibe estrutura cristalina do tipo ortorrômbica, com quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial $Pbca$ e parâmetros de rede em $a = 6,559(1) \text{ \AA}$, $b = 6,094(1) \text{ \AA}$ e $c = 7,852(1) \text{ \AA}$. Na sua estrutura, a forma α exibe moléculas planares que realizam ligações de hidrogênio, na qual, cada molécula da célula unitária interage com outras quatro moléculas adjacentes ^[41, 42]. A Figura 5 apresenta a célula unitária para o α -oxálico.

Figura 5: Célula unitária do α -oxálico ^[42]



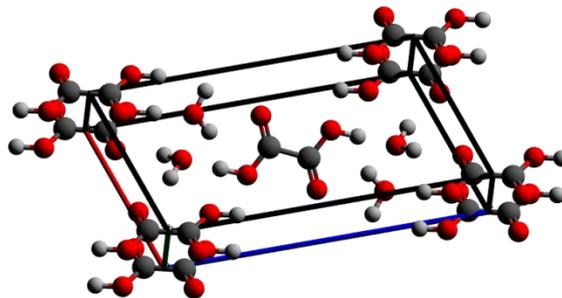
O OXA na fase β , apresenta grupo espacial $P2_1/c$ de estrutura monoclinica com duas moléculas por célula unitária e parâmetros de rede $a = 5,327(1) \text{ \AA}$, $b = 6,013(1) \text{ \AA}$ e $c = 5,446(1) \text{ \AA}$. O arranjo intermolecular do β -oxálico difere do α -oxálico, devido as ligações de hidrogênio formarem dímeros cíclicos, assim como apresentados por ácidos dicarboxílicos, sendo mais fortes das apresentadas no α -oxálico ^[43, 44]. A célula unitária do β -oxálico está apresentada na Figura 6.

Figura 6: Célula unitária do β -oxálico ^[44]



Quando na temperatura ambiente, o OXA apresenta-se na forma hidratada, na qual é mais estável que as formas anidras α e β , contendo duas moléculas de água por célula unitária. O OXA dihidratado possui estrutura cristalina monoclinica, possuindo duas moléculas por célula unitária, pertencendo ao grupo espacial P21/n, com parâmetros de rede $a = 6,119 \text{ \AA}$, $b = 6,607 \text{ \AA}$ e $c = 12,057 \text{ \AA}$, com o parâmetro $\beta = 106,32$. O evento de sublimação é observado em aproximadamente $169 \text{ }^\circ\text{C}$ [45,46]. A Figura 7 apresenta a célula unitária do OXA dihidratado.

Figura 7: Célula unitária do Ácido Oxálico dihidratado [45]



São encontrados nas literaturas estudos no qual o OXA é utilizado como matriz coformadora para a obtenção de dispersões sólidas de IFAs, podendo ser citados os cocristais de ibuprofeno [47] e de paracetamol [48], obtidos pela técnica de evaporação lenta do solvente. Os co-amorfos de cetoconazol [49] e azelnidipina [50], dentre outras demais dispersões sólidas obtidas por este coformador, pois ele é um material que possui certa facilidade em gerar interações intermoleculares.

2.4 Modelagem molecular de compostos para a obtenção de Dispersão Sólida de Fármaco

O estudo da modelagem molecular é importante para o auxílio na compreensão das possíveis interações a nível molecular entre substâncias. Essa ferramenta engloba as técnicas computacionais com os conhecimentos de química teórica e dados experimentais. Por meios de programas de computador apropriados, é possível obter



informações tais como, reatividade, polarizabilidade, as energias relativas das moléculas bem com suas propriedades como momento dipolo, os arranjos geométricos que correspondem as estruturas das moléculas mais estáveis, entre outras ^[51].

Para obtenção dos parâmetros na aplicação computacional, utilizam-se funções que otimizam a energia das estruturas moleculares. Para que isto seja possível, utiliza-se como base principal uma teoria específica, podendo ser empregada uma aproximação baseada na mecânica clássica ou na mecânica quântica. Dentre as aproximações quânticas, temos os métodos *ab initio*, semiempíricos e DFT. Métodos *ab initio* correspondem a aproximações fundamentadas em princípios da mecânica quântica apenas, sem a utilização de parâmetros empíricos. Os métodos *ab initio* correspondem a aproximações fundamentadas nos princípios da mecânica quântica, sem a utilização de parâmetros empíricos ^[52].

O desenvolvimento de novos métodos teóricos foi influenciado a partir do trabalho de Schrödinger. Porém, foram consideradas aproximações para uma simplificação dos cálculos. Inicialmente, é considerada a aproximação de Born-Oppenheimer, considerada no desenvolvimento do método Hartree-Fock, que é um método pioneiro para a realização de cálculos de estrutura eletrônica, que simplificada é alcançado por meio do estudo da teoria funcional da densidade (DFT), que surge com os trabalhos de de Hohenberg e Kohn (1964) ^[53] e de Kohn Sham (1965) ^[54]. Dada a densidade eletrônica do estado fundamental, podemos calcular a função de onda correspondente.

O método da DFT considera Como uma das bases na implementação da DFT, temos um dos teoremas de HK, estabelecendo que o potencial externo em um sistema é funcional único da densidade eletrônica. Na tentativa de implementação de um funcional para obtenção de resultados com maior eficiência, foram desenvolvidos funcionais com base em diferentes parametrizações, pode-se utilizar funcionais desenvolvidos com base na parametrização de funções ou na mecânica quântica. Um exemplo que pode ser citado é o funcional de Becke triparametrizada com correção do termo de correlação com o funcional de Lee-Yang-Parr (B3LYP), que é recomendado principalmente para o estudo de compostos orgânicos, com robustez para descrever sistemas polarizados e com orbitais difusos, com um conjunto de funções de base adequado ^[55].



O funcional empregado no presente trabalho é o ω B97X-D, que foi desenvolvido pelo grupo do pesquisador Head-Gordon. Além de ser um funcional robusto para o estudo propriedades de compostos orgânicos, incluindo o estudo de propriedades termodinâmicas desses compostos, inclui também correções para o estudo de interações. O funcional ω B97X-D possibilita uma melhoria na descrição de forças de dispersão, utilizando parâmetros empíricos na correção, utilizando metodologia de dispersão empírica na correção de interações de longo alcance ^[117].

A partir do estudo teórico, obtivemos os mapas de potencial eletrostático, construídos com uma escala de cores que permite analisar a distribuição de cargas em um sistema químico. A obtenção dos mapas de potencial eletrostático é importante para a compreensão O estudo de orbitais moleculares, de índices de reatividade global e de mapas de potencial eletrostático dos compostos é importante na compreensão de possíveis interações intermoleculares na formação das dispersões sólidas estudadas neste trabalho ^[56].

2.5 Técnicas para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos

A busca pelo aumento da hidrossolubilidade de IFAs pouco solúveis, vem se tornando cada vez mais comum, e conseqüentemente influência no desenvolvimento das técnicas de obtenção das dispersões sólidas de fármacos (DSF), como a co-amorfização, que favorece a biodisponibilidade dos IFAs administrados via oral ^[57]. Busca-se assegurar que ocorram interações por ligações não covalentes entre os compostos, para não alterar a atividade biológica do fármaco quando este se encontrar na composição amorfa. As técnicas para obtenção das DSF podem envolver diversos fatores, como o controle da temperatura, aplicação de pressão, utilização de solventes, além das metodologias assistidas ^[58, 59].

As técnicas de obtenção das DSFs estão em fase de desenvolvimento por isso são mais utilizadas em escala laboratorial. Dentre as mais comumente utilizadas, está a técnica de moagem por moinho de bolas, nas quais obtiveram co-amorfos de tadalafila e mebendazol utilizando aspartame como coformador ^[60], além da técnica de secagem por solvente (*spray-dring*), utilizada por Beyer et al. ^[61] para obtenção do co-amorfo



náproxeno-indometacina, dentre outras diversas maneiras de co-amorfização de compostos ^[62, 63]. Além desses métodos de obtenção, pode-se incluir as técnicas por Moagem Mecanoquímica Líquida Assistida (MMLA) e Evaporação Lenta do Solvente (ELS), esta última foi utilizada neste estudo para obtenção dos sais de CLA-OXA (3:1) e (2:1) e co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3).

A técnica por ELS se trata da evaporação lenta de um solvente em solução contendo um ou mais sólidos. À medida em que o solvente evapora, a solução tende a se tornar mais saturada, favorecendo o processo de recristalização dos solutos. Jiang et al. ^[64] obtiveram cocristais de CLA com diferentes coformadores, como a cafeína, luteolina, sulfanilamida e flavona a partir da aplicação da técnica por ELS. Este método foi utilizado também por Dengale et al. (2014) ^[65] na obtenção do co-amorfo de ritonavir com a indometacina ^[65, 66].

A utilização do método de ELS para a obtenção das novas dispersões sólidas de fármacos tais como os sais e co-amorfos se provou bem desafiadora, pois os compostos de baixa hidrossolubilidade, devem possuir ao menos um tipo de solvente em comum para realização da síntese, esse sendo geralmente orgânico. Alguns outros fatores muito importantes a serem levados em consideração, são eles, a escolha da estequiometria adequada na preparação da síntese, o controle da temperatura, pressão e agitação nas quais as misturas serão submetidas. Tais fatores podem afetar diretamente o material final ^[67].

Diante das técnicas disponíveis empregadas na obtenção das DSF, a escolha do IFA e do(s) coformador(es) se fazem necessários para o início das investigações visando a obtenção de novos materiais, buscando melhorias nas propriedades físico-químicas. Na sequência, a escolha do método de sintetização mais adequado, levando em consideração as características e propriedades dos compostos escolhidos, além do controle das variáveis físicas, a fim de que o produto final apresente boa qualidade, máximo rendimento e estabilidade ^[35].

2.6 Técnicas de caracterização de dispersão sólida de fármacos

Após a obtenção das novas dispersões sólidas se faz necessário a caracterização do material primeiramente confirmando a obtenção das novas dispersões sólidas bem



como investigando suas propriedades físico-químicas e estruturais. As técnicas comumente utilizadas são a difração de raios X (DRX), espectroscopia infravermelho (IR) por FT-IR, Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-VIS (ERD), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) [35]. Estas técnicas foram utilizadas na caracterização das DSs obtidas neste trabalho. Nos tópicos seguintes, são apresentados conceitos e observações gerais destas técnicas.

2.6.1 Técnicas Espectroscópicas

A espectroscopia é um ramo da ciência que estuda a interação entre a matéria e a radiação eletromagnética, as análises espectroscópicas tem como base a radiação emitida e a radiação absorvida pela amostra. As moléculas absorvem luz, os comprimentos de onda que são absorvidos e a eficiência da absorção dependem tanto da estrutura da molécula quanto do meio em que a mesma se encontra, o que torna a espectroscopia uma ferramenta bastante útil para caracterização de pequenas e grandes macromoléculas [68].

O espectro eletromagnético é formado por diversas regiões espectrais, estas se diferenciam por sua energia, ou seja, pelas características associadas a cada onda. As interações moleculares da radiação com a amostra, evidencia que as mesmas diferem de acordo com as regiões distintas ao longo de todo o espectro eletromagnético [69]. Sabe-se que todas as regiões podem ser utilizadas para análises espectroscópicas qualitativas ou quantitativas, as regiões do ultravioleta-visível e do infravermelho (próximo e médio) são as mais empregadas no controle da qualidade de produtos farmacêuticos [68].

Para que ocorra a absorção de radiação, a diferença de energia entre dois níveis energéticos da molécula deve corresponder a energia da radiação. Na região do infravermelho (IV) e do ultravioleta-visível (UV-Vis), são ser estimuladas respectivamente pelas transições vibracionais e pelas transições eletrônicas.

Na espectroscopia deve-se levar em consideração um aspecto importante, que é a interação entre a radiação e a amostra, esta interação depende do estado físico da amostra. A radiação ao incidir na amostra, pode ocorrer diferentes modos de interação, como a dispersão (ou difusão), transmissão e reflexão. Nas amostras no estado sólido são



possíveis os modos de dispersão e transmissão difusa ^[70]. Para a análise de pó a interação da radiação com a amostra é por dispersão, assim, a radiação não atravessa a amostra, e sim é refletida, esta dispersão pode ser difusa ou especular.

As técnicas espectroscópicas empregadas neste estudo foram: difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de *Fourier* (FT-IR) e espectroscopia por reflectância difusa UV-vis (ERD).

2.6.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A técnica de difração de raios X (DRX) possui muito sucesso em fornecer informações de alta confiabilidade quanto a estrutura dos materiais, contribuindo para a identificação e caracterização de compostos. A técnica de difração de raios X pelo método do pó (DRXP) baseia-se na detecção das difrações de um feixe de fótons em amostras de pequenas partículas (pó), na qual é incidida este tipo de radiação. Os fótons detectados fornecem padrões de difração constituído por uma série de picos compreendidos em ângulos de espalhamentos específicos para cada material ^[71].

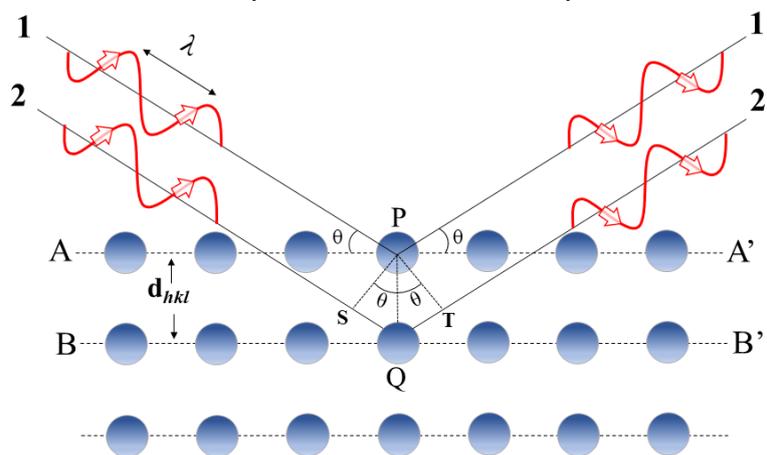
Os raios X é um tipo de radiação eletromagnética no qual encontra-se compreendida entre a radiação γ (gama) e a radiação ultravioleta no espectro eletromagnético. Os raios X foram descobertos pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, quando trabalhava com tubos de raios catódicos. A sua obtenção para fins analíticos, se dá comumente por meio do bombardeio de uma superfície metálica por um feixe de elétrons, quando encontram a superfície do metal são bruscamente freados, durante este processo se gera uma grande produção de calor, sendo cerca 1% da radiação incidente convertida em Raios X ^[72, 73].

Para que ocorra o fenômeno de difração de raios X, um feixe constituído por estes raios deve incidir sobre uma amostra, após a incidência, uma parcela irá sofrer dispersão ou espalhamento em direções distintas. O espalhamento pode ocorrer de forma coerente, onde a onda espalhada possui direção definida, com mesma energia e fase daquele incidente, caracterizando-se o tipo de interação elástica. Outra forma de espalhamento é a do tipo incoerente, no qual, a onda espalhada não apresenta direção definida, com a sua energia e fase diferentes da inicial, esse tipo de interação é considerado inelástico.

Somente com o espalhamento coerente é possível a identificação e descrição de uma amostra [73].

Com o desenvolvimento e utilização da difração de raios X, William Henry Bragg juntamente com seu filho William Laurence Bragg, correlacionaram o ângulo de difração e a distância entre os planos da estrutura cristalina em uma equação, na qual é conhecida como a lei de Bragg [74]. A Figura 8 ilustra a lei de Bragg com o fenômeno da difração de raios X em cristais sólidos.

Figura 8: Representação da difração de Raios X por planos paralelos de átomos (A-A' e B-B') separados por d_{hkl} como distância interplanar [73]



Na representação, ao considerar os planos de átomos paralelos A-A' e B-B' que possuem os mesmos índices de Miller h , k e l , que se encontram separados pela mesma distância interplanar d_{hkl} , supondo a incidência de um feixe de Raios X paralelo, monocromático e coerente (em fase), de comprimento de onda λ sobre os dois planos com angulação θ , os dois raios, identificados como 1 e 2 são difratados pelos átomos P e Q [73].

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

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



na qual, n , corresponde a qualquer número inteiro (1, 2, 3, ...) em que $\sin \theta$ não deve exceder a unidade. A equação relaciona de maneira simples, o comprimento de onda dos Raios X e o espaçamento interatômico com o ângulo do feixe difratado. A magnitude da distância interplanar d_{hkl} , entre os planos de átomos paralelos vizinhos é uma função dos índices de Miller (h , k e l) relacionando os planos da rede cristalina ^[73].

A técnica de DRXP é muito empregada pela indústria farmacêutica para o controle da qualidade e identificação de fases dos medicamento, sendo importante pois propriedades como toxicidade, estabilidade, biodisponibilidade e eficácia terapêutica podem ser afetadas ^[75]. Em pesquisas relacionadas a investigação de novas dispersões sólidas de fármacos, o DRXP aliada a outras técnicas, é de extrema importância para a caracterização e confirmação da obtenção de novas dispersões sólidas, como sais de ibuprofeno ^[76, 77], cocrystalis de paracetamol ^[78], glibenclamida ^[79] e co-amorfo de indometacina ^[80].

2.6.1.1.1 Refinamento pelo método de Rietveld

Os resultados obtidos pela DRXP são muito requisitados quando se precisar identificar amostras de natureza cristalinas e polimorfos de matérias, porém estes dados podem ser reforçados através de métodos de refino de estrutura, assim como metodologia da Le Bail e o refinamento pelo método de Rietveld.

O método de refinamento Rietveld se baseia no ajuste de um difratograma experimental contra uma curva teórica, que possui os picos característicos ao tipo do átomo e sua organização na célula unitária de um sistema cristalino. Os ajustes são por meio de um tratamento matemático dos mínimos quadrados, que tem como objetivo minimizar ao máximo a diferença entre os pontos de um padrão calculado em relação ao padrão dos pontos experimentais de uma material ^[81].

O monitoramento da qualidade do refinamento é acompanhado por índices de concordância, com os mais comuns sendo o índice de perfil ponderado (R_{wp}) e o índice de qualidade do ajuste S , denominado *goodness of fit* (GOF), Equação 3. O GOF é da razão de R_{wp} sobre R_{exp} , esperado estatisticamente ^[82]. As Equações 3, 4 e 5 expressam esses índices.



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

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

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

A equação com Wi refere-se ao inverso da variância dos pontos observados, Y_{obs} é a intensidade observada e Y_{calc} refere-se à intensidade calculada. Os termos N e P são o número de pontos experimentais e os parâmetros ajustados respectivamente. Ao término do refinamento, é aceitável o valor de R_{wp} entre 10% a 20%, e o valor de S seja próximo de 1,0, evidenciando que o valor estatisticamente esperado (R_{exp}) foi alcançado para os dados refinados, garantindo que o perfil da difração de Raios X foi adequado para o composto estudado [82, 83].

2.6.1.2 Espectroscopia no Infravermelho

Para análise e investigação de substâncias e materiais podem ser empregadas diversas técnicas espectroscópicas que utilizam a radiação ultravioleta, visível, infravermelho e raios X. A utilização dessas técnicas torna-se possível devido a capacidade de interação entre a matéria e a radiação, nas quais podem ocasionar transições de nível eletrônico, e também promover as vibrações moleculares a depender do tipo de radiação e características dos compostos estudados [84].

A espectroscopia no infravermelho (IR), estuda os efeitos da transição nos estados vibracionais e rotacionais moleculares, quando uma substância orgânica ou inorgânica absorve radiação na região do infravermelho de espectro eletromagnético. Como resultado da interação da radiação IR com a material é obtido um espectro de absorção, relacionando a intensidade (em absorbância ou transmitância) versus o número de onda,

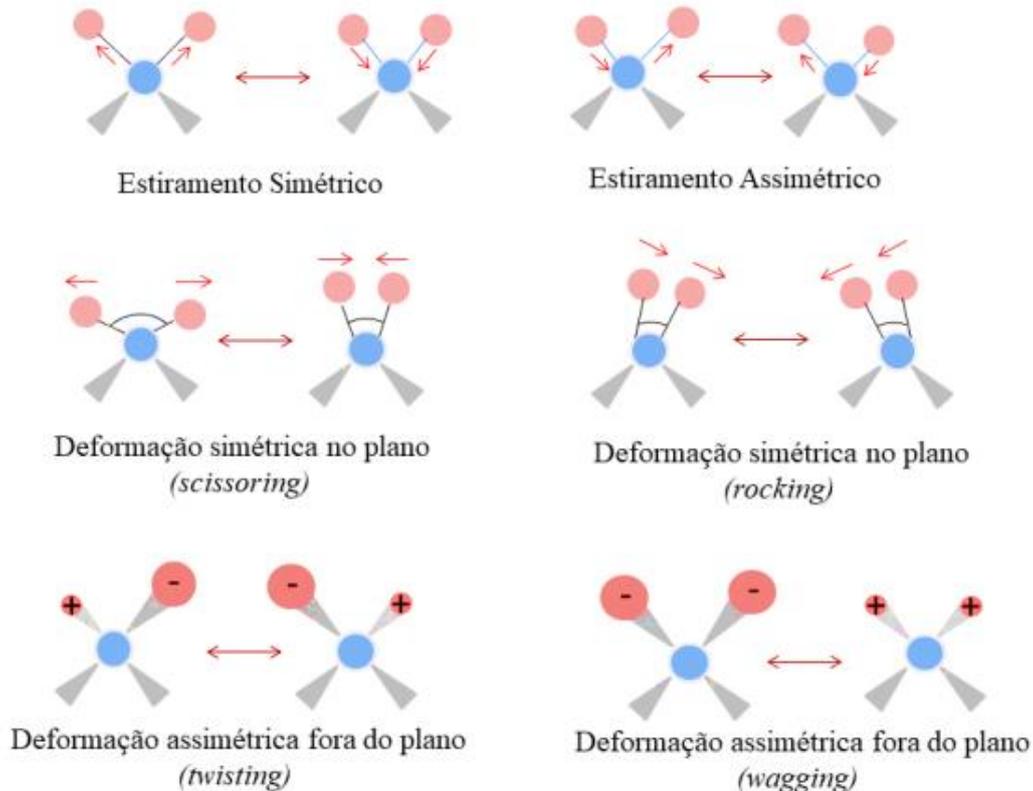


sendo esse característico da identidade da molécula. Desta forma, a utilização do IR é bastante difundida na identificação e caracterização de compostos químicos ^[85].

O infravermelho corresponde a uma faixa que se expande de 10 a 14.000 cm^{-1} no espectro eletromagnético, sendo dividido em 3 partes, sendo estas a região do IR próximo, de 14.000 a 4.000 cm^{-1} , região do IR médio, compreendido entre 4.000 a 400 cm^{-1} é a região do IR distante, que se encontra entre 400 a 10 cm^{-1} . Destas, a região de número de onda média é a mais utilizada na caracterização de amostras que possuem grupos funcionais, uma vez que estes costumam ter vibrações que os caracterizam nessa região. A interação entre a radiação e as moléculas pode ser descrita como condição da transferência do fóton de IR para a molécula, via absorção se a vibração molecular ocasionar. Essa é uma regra de seleção para que a molécula seja ativa e gere sinal ^[85].

As vibrações na molécula variam conforme a direção em assumem no espaço, sendo classificadas como estiramentos ou dobramentos. As vibrações de estiramento são entendidos como flexões que os átomos realizam, quando ligados a um átomo central, um movimento de encurtamento e alongamento no mesmo sentido da ligação. Esse movimento pode ainda acontecer de forma simétrica ou assimétrica dependendo do tipo de grupo de átomos que esteja vibrando. Já nos dobramentos os átomos permanecem em suas posições, e a vibração ocorre formando um eixo perpendicular à ligação gerando deformações para fora e dentro do plano ^[86]. A Figura 10 apresenta os movimentos estiramento e deformação realizados pelos átomos em uma molécula.

Figura 9: Representação dos tipos de movimentos vibracionais dos átomos em uma molécula ^[87]



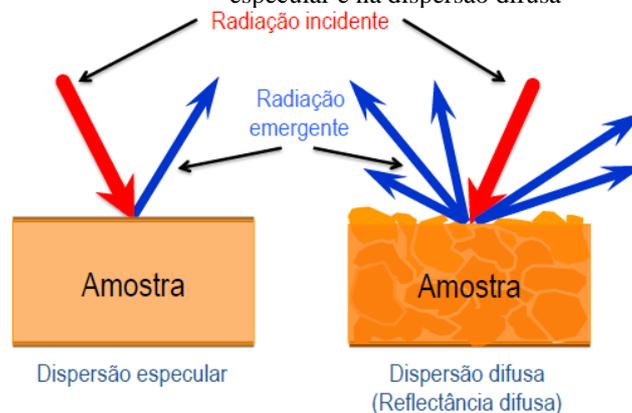
A espectroscopia no infravermelho com transformada de *Fourier* (FT-IR), compartilha o mesmo princípio da espectroscopia no IR. A diferença está centrada apenas no domínio onde o espectro é medido sendo guiado por um interferômetro, consistindo na divisão do feixe de luz em dois caminhos, que em seguida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

A espectroscopia FT-IR se mostra mais vantajosa devido facilidade na preparação das amostras, não havendo a necessidade da utilização de solventes, sendo ainda, rápida e precisa, além de necessitar de pouca amostra para a realização das análises. A FT-IR é bastante viável para a investigação e caracterização de novos materiais, assim, vem sendo empregada na caracterização de novas dispersões sólidas de fármacos ^[88]. Foi relatado a obtenção de cocrystal de etenzamida utilizando ácido glutâmico como coformador, no qual foi caracterizado por FT-IR ^[89], juntamente com o cocrystal do IFA quercetina com isonicotinamida ^[90]. Essa técnica espectroscópica também foi empregada para a caracterização do co-amorfo de budesonida e arginina ^[91].

2.6.1.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD)

Para as amostras no estado sólido a interação da radiação por dispersão é dependente da rugosidade da amostra. Se a superfície for completamente lisa, a dispersão é realizada com um ângulo semelhante ao da radiação incidente, assim representado na Figura 10. Para os casos de superfícies irregulares, ou seja, quando a amostra apresenta rugosidade, após a interação com a amostra a radiação incidente é dispersa em todas as direções em ângulos que divergem dos da radiação incidente, devido as irregularidades da superfície, como demonstrado na Figura 10. O módulo por dispersão difusa é designado de refletância difusa, sendo está a mais comum, sabendo que a maioria das amostras, especialmente as que estão na forma de pó, apresentam irregularidades na superfícies. Por meio da diferença entre a intensidade da radiação incidente e a intensidade da radiação dispersa, pode-se determinar a quantidade de radiação absorvida [92, 93].

Figura 10: Representação esquemática dos ângulos da radiação incidente e emergente na dispersão especular e na dispersão difusa



De acordo com as amostras a análise espectroscópica possui diferenças quanto ao equipamento, particularmente no porta-amostras, para realização de análises em amostras líquidas, acoplam-se acessórios no equipamento permitindo as condições necessárias para a análise. Esses acessórios possuem esferas de integração (esfera de Ulbricht), tendo como função a correção de toda a radiação dispersa. A radiação incidente adentra em uma abertura específica e de acordo com as características da esfera integradora, a radiação



que inicialmente se dispersa pelo interior da esfera é redirecionada para incidir na amostra. A radiação que não é absorvida pela amostra e se dispersa em todas as direções é colimada, finalizando ao sair pela abertura destinada a esse efeito e encaminhada para o detector ^[94].

A teoria da refletância difusa tem como base a descrição da propagação da radiação através de materiais heterogêneos ^[95]. Para a dispersão difusa da radiação, o modelo proposto por Kubelka e Munk ^[96,97] é o mais utilizado. No modelo Kubelka-Munk (K-M), quando se tratando de amostras com espessura infinita não homogêneas, as particularidades geométricas são condensadas em dois parâmetros, o primeiro se trata do coeficiente de dispersão, no qual é designado também por constante de difusão (S) e o segundo é o coeficiente de absorção (K), o mesmo é dependente do comprimento de onda da radiação ^[98, 99]. A intensidade da radiação dispersa por refletância difusa (R_{∞}) é dada pela Equação 6.

$$R_{\infty} = 1 + \frac{K}{S} - \sqrt{\frac{k}{s} \left(2 + \frac{k}{s}\right)} \quad (6)$$

A teoria estabelece ainda, o que se designa por função de remissão $F(R_{\infty})$, na qual é relacionada a intensidade da radiação dispersa com a absorção da radiação pela matéria, demonstrado pela Equação 7.

$$F(R_{\infty}) = \frac{K}{S} \quad (7)$$

A teoria de Kubelka-Munk com base nas Equações 6 e 7, tem como ápice o desenvolvimento matemático de uma relação entre a função de remissão e a intensidade da radiação dispersa por refletância difusa, expressa na Equação 8, designada como equação de Kubelka-Munk ^[97].

$$F(R_{\infty}) = \frac{(1 - R_{\infty})^2}{2R_{\infty}} \quad (8)$$

Onde R_{∞} representa a refletância máxima da superfície da amostra, considerando que a espessura da mesma seja infinita, desta forma, não havendo a possibilidade de



ocorrer transmissão da radiação. Quando não há absorção da radiação pela amostra a intensidade da radiação dispersa é igual ao total da intensidade da radiação incidente, ou seja, é 1, sendo $F(R_\infty)$ igual a zero. A medida em que a radiação dispersa diminui o valor de $F(R_\infty)$ aumenta. Com isso, $(1-R_\infty)$ estar de alguma maneira relacionado com a fração de radiação absorvida pela amostra. Quando aplicada essa teoria, é numa correção do espectro de refletância difusa, onde resulta um espectro semelhante a um de absorção de soluções diluídas.

O modelo proposto por Kubelka e Munk, vem despertando muito interesse e a sua equação tem sido adequada e corrigida permitindo a sua aplicação em diversos tipos de análises e materiais específicos ^[96]. No entanto, devido à sua “simplicidade”, a equação de Kubelka-Munk continua sendo o modelo mais aplicado.

Para realização de uma análise quantitativa por refletância difusa, uma característica crucial para se levar em consideração é a possibilidade da obtenção de uma relação linear entre a função de remissão de Kubelka-Munk e a concentração das espécies absorventes, possuindo certa semelhança no que ocorre na Lei de Lambert-Beer ^[97]. A intensidade da radiação difusa que é dispersa pode ser relacionada com a concentração por meio da Equação 9, onde C representa a concentração da amostra, K corresponde a constante de absorção e $F(R_\infty)$ a função de remissão ^[98].

$$F(R_\infty) = \frac{C}{K} \tag{9}$$

No modelo observado na Equação 9, muitos detalhes experimentais devem ser cuidadosamente abordados e controlados durante a confecção das amostras, como a homogeneidade da amostra, o tamanho das partículas e a densidade. Outra questão importante é o design ótico do acessório para refletância difusa, no qual pode comprometer a repetibilidade dos dados espectrais ^[99].

2.6.2 Técnicas de Análise Térmica

É de extrema importância o conhecimento das propriedades térmicas dos materiais, nos quais podem melhorar os processos de transporte, moldagem e



conservação, elevando a possibilidade de aplicações para determinados materiais. Ao aquecer uma amostra, podem ocorrer mudanças físicas ou químicas estrutura do material. As transformações físicas ocorrem quando o calor fornecido não é suficiente para romper/promover ligações químicas, mas é superior à energia de coesão. As transformações químicas ocorrem quando o calor fornecido é maior que a energia de ligação.

A análise térmica pode ser aplicada para: determinação de constantes térmicas, mudança de fases e equilíbrio de fases, mudanças estruturais, estabilidade térmica, decomposição térmica, reatividade química, análises qualitativas, análises quantitativas de misturas, controle de qualidade, estudos cinéticos, estudos termodinâmicos, efeitos de solvatação e hidratação, além da caracterização de materiais. Nesse tipo de análise, observam-se os eventos térmicos, são eles: mudança de fase, fusão, sublimação, decomposição, transição vítrea, oxidação, redução, combustão, volatilização, catálise heterogênea, adição e decomposição dupla.

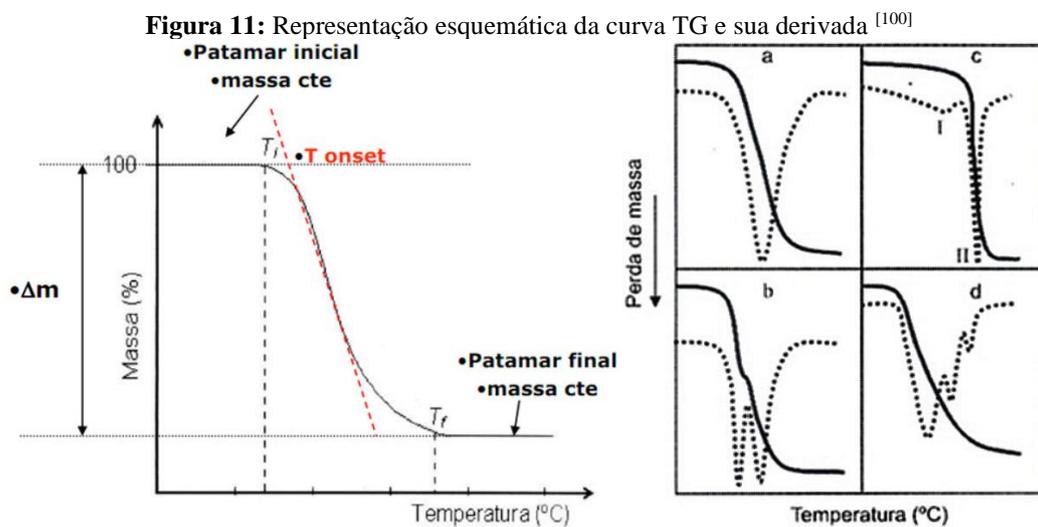
As principais técnicas de análise térmica são: termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termomecânica (TMA) e análise de gás envolvido (EGA). As três primeiras técnicas citadas são de interesse para este estudo.

2.6.2.1 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria (TG) é uma técnica de análise térmica, onde 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 [100].

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 ^[101]. A Figura 11 mostra uma curva TG com exemplos de curvas DTG.



Para o registro da variação de massa da amostra (geralmente, perda) utiliza-se como meio de instrumento uma termobalança, que exhibe elevada sensibilidade, reprodutibilidade e retorno rápido às variações, atuando comercialmente nas pesagens de massas dentro dos valores de 1,0 mg a 100,0 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 ^[102].

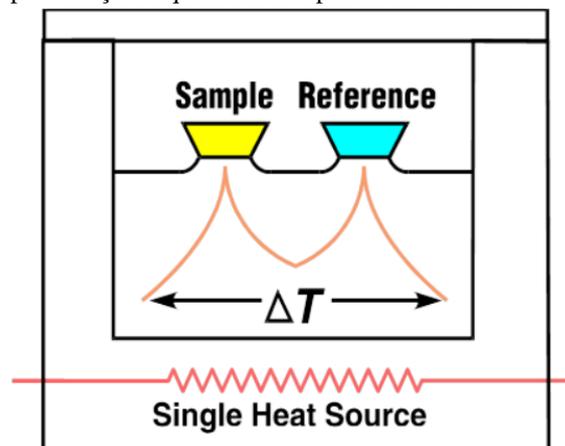
A análise pela termogravimetria abrange inúmeras aplicações, sendo considerados principais os estudos envolvendo a decomposição térmica de compostos e variados tipos de materiais, pesquisas relacionadas à corrosão de metais, avaliação da velocidade de evaporação de substâncias líquidas e sublimação de 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 ^[101].

2.6.2.2 *Análise Térmica Diferencial (DTA)*

A Análise Térmica Diferencial (DTA) é uma técnica de análise térmica na qual determina continuamente a diferença de temperatura entre uma amostra e um material termicamente inerte como referência, na medida em que ambos vão 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 ($dT/dt = Cte$) ^[103]. A Figura 12 esquematiza o local onde coloca-se o cadinho com a amostra e a referência, no qual é medido a variação de entalpia entre eles.

Figura 12: Representação esquemática do porta amostra durante análise DTA ^[103]



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 ^[101].

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 ^[68]. 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 ^[103].

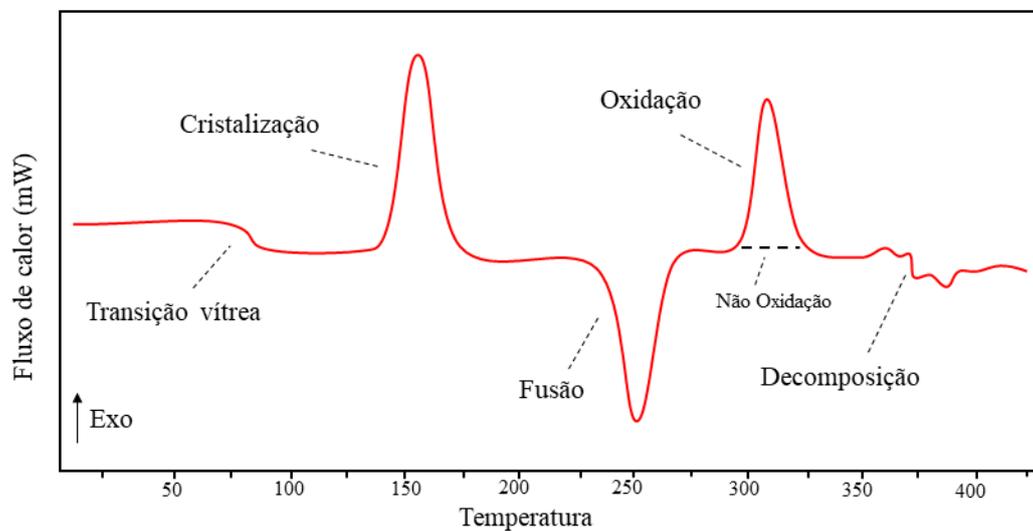
2.6.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise térmica originada da DTA. Na DSC mede-se as temperaturas e o fluxo de calor das transformações sofridas pelas matérias em função da temperatura e do tempo em uma atmosfera específica. As medidas, fornecem informações quantitativas e qualitativas a cerca das mudanças químicas e físicas provenientes dos processos de liberação de calor, absorção de calor ou alterações na capacidade calorífica ^[104].

Para a realização das análises por DSC, inicia adicionando a amostra no forno do equipamento, geralmente em pequenas quantidades (2,0 a 5,0 mg) em cadinho de metal, juntamente a outro cadinho utilizado como referência (geralmente vazio). O cadinho com a amostra e o cadinho referência são submetidos a um aquecimento controlado por programação, onde é medida a variação de entalpia entre a amostra e a referência. Através da variação de temperatura podem ser acompanhados os térmicos como desidratação, transições de fase (fusão, evaporação, sublimação, mudança na estrutura cristalina), decomposição, entre outros fenômenos capazes de gerar variações de entalpia ^[105].

Os eventos de desidratação, alteração na estrutura cristalina e a decomposição são indicados na curva DSC como eventos endotérmicos. Eventos de oxidação, cristalização e algumas reações de decomposição geram efeitos exotérmicos. O DSC também é capaz de mostrar transições envolvidas com a variação de entropia, que são consideradas transições de segunda ordem, como no caso das transições vítreas, que materiais amorfos e certos polímeros apresentam. A Figura 13, apresenta uma curva DSC típica de um material polimérico, com seu perfil gráfico de eventos encontrados na análise ^[106].

Figura 13: Representação de uma curva de DSC com os eventos térmicos geralmente observados nos materiais ^[104]



O DSC é utilizado na caracterização e investigação de propriedades térmicas de materiais inorgânicos, polímeros, cerâmicas e sistemas biológicos. Na área farmacêutica a DSC possui vasta aplicação na caracterização e estudos de pureza dos fármacos, investigação de polimorfos e nas análises de dispersões sólidas ^[107]. Assim, encontram-se reportados na literatura o emprego do DSC na avaliação e caracterização do cocrystal de CLA com ureia ^[10], no sal de fluconazol com ácido oxálico ^[108], além do estudo para determinação da T_g para diferentes co-amorfos obtidos utilizando aminoácidos ^[109].



3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

O fármaco, coformador e o solvente que serão utilizados neste estudo encontram-se listados na Tabela 1.

Tabela 1: Reagentes e solvente utilizados na pesquisa e informações do fornecedor

Composto	Fornecedor	M (g/mol)	T (°C)	Pureza (%)
Claritromicina (CLA)	Ibero Magistral	747,95	217-220 ^a	99,6
Ácido Oxálico (AOX)	Sigma-Aldrich	90,03	101-103 ^a	99,4
Metanol	Sigma-Aldrich	32,04	64,70 ^b	99,8

Nota: (a) faixa de temperatura de fusão, (b) temperatura de ebulição.

3.2 Equipamentos

- Balança analítica, marca Shimadzu Instruments, modelo AUW220D;
- Incubadora B.O.D, modelo BT 60, marca Biothec;
- Estufa para esterilização e secagem com circulação forçada de ar, marca SPLABOR, modelo SP 102;
- Difrátômetro de Raios X, marca PANalytical, modelo Empyrean;
- Analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments*, modelo TG-60;
- Analisador Calorimétrico, marca Shimadzu Instruments, modelo DSC-60;
- Espectrofotômetro com Transformada de Fourier, marca PerkinElmer, modelo Frontier;
- Espectrofotômetro UV-VIS, marca Thermo, modelo Evolution 220 UV.

3.3 Modelagem molecular dos compostos de partida (CLA e OXA) utilizando o método baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Para a realização dos cálculos de otimização de geometria e das frequências vibracionais, foi utilizado o software *Gaussian 16*, que viabiliza a realização de cálculos



de estrutura eletrônica. O software é utilizado para o cálculo de parâmetros energéticos e estruturais, bem como para o cálculo de propriedades eletrônicas e vibracionais de sistemas químicos. O estudo teórico é realizado para a obtenção da geometria otimizada de cada um dos sistemas (CLA e OXA) e para o cálculo de propriedade dos mesmos, para fins de interpretação de propriedades que nos ajudem na compreensão dos principais síntons que podem ocorrer na dispersão sólida. aos principais síntons de interação.

Inicialmente foram realizados os cálculos de otimização de geometria e das frequências vibracionais da CLA e do OXA. A partir desta análise, possibilitou selecionar a conformação energeticamente mais estável para estes compostos. O estudo de modelagem molecular foi realizado por meio da teoria do funcional da densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) empregando-se o funcional ω B97X-D em associação com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p).

As moléculas de CLA e OXA tiveram as superfícies de potencial eletrostático calculadas por meio do software *Gaussian 16* utilizando o funcional híbrido ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). O software *ChemCraft* foi utilizado para obtenção das imagens. Inicialmente, foi realizada otimização de geometria no estado mais estável de energia, e em seguida, foi obtido o mapa de potencial eletrostático (EPM, do inglês, *Electrostatic Potential Maps*), possibilitando interpretações quanto às possibilidades de formação de síntons de interação entre o fármaco e o coformador.

3.4 Procedimentos Experimentais

3.4.1 Caracterização dos compostos de partida (CLA e OXA)

Os compostos de partida (CLA e OXA) foram caracterizados por difração de raios X pelo método do Pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia por reflectância difusa (ERD), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferenciadas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). A fim de verificar se os compostos de partida sofreram polimorfismo quando submetidos à técnica por ELS, as caracterizações foram realizadas nos materiais antes e após o processo de ELS, assim, não recristalizadas



(CLANREC e OXANREC) e recristalizadas (CLAREC e OXAREC).

3.4.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e Refinamento pelo Método de Rietveld

A técnica de difração de raios X se destaca pela caracterização estrutural e conformacional de um composto de acordo com a organização estrutural dos átomos, sendo fundamental na determinação da estrutura e composição de compostos como cocristais e polimorfos^[80]. As amostras foram analisadas por difratometria de raios X pelo método do pó, em difratômetro da marca *PANalytical* modelo *Empyrean*, operando com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$), geometria Bragg-Bretano, monocromador de grafite pirolítico, operando à temperatura ambiente. Os padrões de difração serão obtidos de 5° a 45° (2 θ), utilizando passo de 0,02° e tempo de contagem de 2,0 seg./passo.

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^[81]. Deve-se ter em mente, que ao decorrer do refinamento, o valor de Rwp 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 Rwp atingiu o valor estatisticamente esperado (Rexp) para aqueles dados, contribuindo para a obtenção de um perfil de difração de Raios X totalmente ajustado para a molécula em análise^[81].

Para fins de comparação, os compostos de partida não recristalizados e 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 utilizando o software GSAS II.

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

Os espectros de absorção para os compostos de partida não recristalizados



(CLANREC e OXANREC) e recristalizados (CLAREC e OXAREC), foram obtidos em espectrofotômetro com transformada de Fourier da marca *PerkinElmer*, modelo *Frontier*. As análises foram feitas na região entre 4000 a 600 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} , tomando uma média de 32 varreduras, usando acessório de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge).

3.4.1.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa (ERD)

As análises por espectroscopia por reflectância difusa UV-vis da CLANREC, OXANREC, CLAREC e OXAREC, tiveram os espectros coletados num espectrômetro *Termo Scientific* modelo *Evolution 220*, com acessório para reflectância difusa, na região de 190 a 1100 nm, com tempo de permanência de 1 s e passo de 1 nm. As análises foram realizadas em três repetições, em porta amostra com janela de quartzo, posicionado para retro espalhamento. A partir dos resultados, foram obtidos espectros de reflectância.

3.4.1.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

Os compostos de partida foram caracterizados termicamente, para a obtenção das curvas de TG/DTG-DTA, foi utilizado o equipamento da marca *Shimadzu Instruments* modelo TG-60, o intervalo de aquecimento utilizado foi de 25 à 350 °C, foram realizados ciclos únicos de aquecimento conforme a estabilidade térmica de cada composto sob atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50,00 mL por minuto e razão de aquecimento de 5 °C min. As massas das amostras utilizadas foram entre 5,00 mg e 8,00 mg e dispostas em um cadinho de α -alumina, e em conjunto, utilizou-se um cadinho de α -alumina vazio como referência.

3.4.1.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é empregada para medir a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência em função de uma



programação de temperatura (aquecimento ou resfriamento). Os dados obtidos dizem respeito aos fenômenos físico-químicos capazes de causar variações de calor como fusão, ebulição, sublimação, desidratação, oxidação e decomposição.

Para a realização da técnica por DSC dos compostos de partida, uma massa de aproximadamente 2,00 mg das amostras foi pesada em cadinhos de alumínio, realizou-se um furo na tampa do cadinho e na sequência selou-se o cadinho contendo a amostra, estas, foram analisadas em DSC da marca *Shimadzu Instruments* modelo DSC-60. O intervalo de aquecimento foi de 25 a 250 °C sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min e razão de aquecimento de 5 °C/min. Como referência foi usado um cadinho de alumínio fechado com tampa furada.

3.5 Obtenção das dispersões sólidas de CLA-OXA

Foram obtidas as misturas binárias de CLA-OXA, constituídas por diferentes razões molares para obter a relação estequiométrica da interação entre estes compostos para a obtenção do material. Utilizou-se a técnica por ELS, está baseada na evaporação lenta do solvente de uma solução dos sólidos estudados, neste caso, fármaco e coformador, em quantidades estequiométricas, que é armazenada sob condições de temperatura propícia para recristalização. À medida que o solvente evapora há uma saturação da solução, o que proporciona a recristalização do soluto ^[12]. Nos estudos de Mohammadi e Hemati (2014) ^[10], obtiveram cocristais de CLA com ureia utilizando a técnica de ELS.

Deste modo, foram pesados o fármaco (CLA) e o coformador (OXA), resultando em quatro misturas nas razões molares de 3:1, 2:1, 1:2 e 1:3, com massa total de 100,00 mg para cada amostra. Em seguida, a composição foi colocada em um béquer de 100,00 mL e solubilizada em 20,00 mL de metanol. Posteriormente, a solução foi coberta com filme de PVC onde foram feitos pequenos furos. Os sistemas foram colocados em repouso em incubadora à 25 ±1 °C, onde permaneceram até a completa evaporação do solvente. Em seguida, os materiais foram completamente secados em uma estufa com circulação forçada de ar, à 50 ±1 °C durante 2 horas, assim finalizando a obtenção das dispersões de CLA-OXA, posteriormente, os materiais foram levados para caracterização.



3.6 Caracterização das dispersões sólidas de CLA-OXA

As técnicas empregadas neste estudo foram a difração de raios X pelo método do pó (DRXP), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia por reflectância difusa (ERD), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Estas técnicas foram aplicadas nas dispersões sólidas obtidas e em suas respectivas misturas físicas ((CLA-OXA)_{MF}).

3.6.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

As dispersões sólidas de CLA-OXA e suas respectivas misturas físicas, foram caracterizados por DRXP, utilizando o mesmo procedimento descrito no item 3.4.1.1. Possibilitando comparar os difratogramas colhidos por DRXP dos materiais obtidos por ELS e comparar com as suas misturas físicas, para averiguar se as dispersões sólidas podem ser formadas apenas com o simples contato físico.

3.6.2 Verificação da estabilidade física em função do tempo por DRXP

A estabilidade física dos co-amorfos fora avaliada em função do tempo utilizando a técnica de DRXP. Para tanto, a obtenção dos difratogramas desses compostos foi realizada por difratometria de raios X pelo método do pó, em difratômetro da marca *PANalytical* modelo *Empyrean*, operando com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$), geometria Bragg-Bretano, monocromador de grafite pirolítico, operando à temperatura ambiente. Assim, após a realização da primeira análise, utilizaram-se intervalos de sete dias para a realização das demais, após o término de cada análise, os co-amorfos eram armazenados em dessecadores.

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



Os espectros de absorção para as dispersões sólidas de CLA-OXA e suas respectivas misturas físicas, foram obtidos em espectrofotômetro com transformada de Fourier da marca *PerkinElmer*, modelo *Frontier*. A análise foi realizada na região entre 4000 a 600 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} , tomando uma média de 32 varreduras, usando acessório de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge).

3.6.4 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD)

As análises por espectroscopia por reflectância difusa UV-Vis, tiveram os espectros coletados num espectrômetro *Termo Scientific* modelo *Evolution 220*, com acessório para reflectância difusa, na região de 190 a 1100 nm, com tempo de permanência de 1 s e passo de 1 nm. As análises foram realizadas em três repetições, em porta amostra com janela de quartzo, posicionado para retro espalhamento. A partir dos resultados, foram obtidos espectros de reflectância.

3.6.5 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

As dispersões sólidas e suas respectivas misturas físicas foram caracterizadas por TG/DTG-DTA, para a obtenção e comparação das curvas endotérmicas, assim podendo compreender o perfil térmico das amostras. Utilizou-se o mesmo procedimento aplicados nos compostos de partida, assim como descrito no item 3.4.1.4.

3.6.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As dispersões sólidas e suas misturas físicas foram caracterizadas por DSC, para obtenção e comparação das curvas endotérmicas, possibilitando compreender o perfil térmico das amostras. Utilizou-se o mesmo processo aplicado nos compostos de partida, descritos no item 3.4.1.5.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

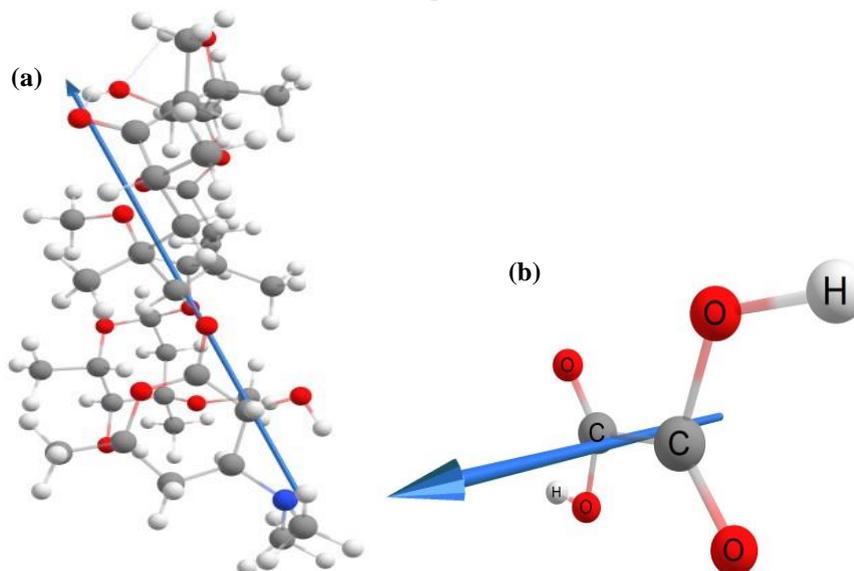
4.1 Modelagem molecular dos compostos de partida (CLA e OXA) baseada no estudo utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Foi realizado o estudo de modelagem molecular da CLA e do OXA, empregando-se o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), como implementado no software Gaussian16.

Os cálculos foram realizados e a geometria otimizada de cada uma das moléculas foi obtida, em metanol. O efeito de solvatação foi estudado empregando-se do método de solvatação IEFPCM. Em seguida, os resultados foram analisados com o auxílio do software *ChemCraft*.

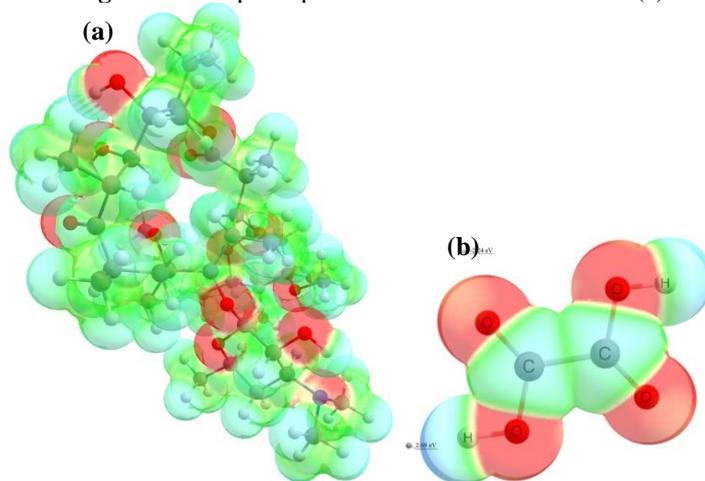
Os valores das propriedades eletrônicas da molécula e dos valores das cargas parciais eletrônicas, bem como o vetor do momento de dipolo representando o sentido que há um melhor nível de interação, a seta aponta para a região mais polar da molécula [51], a Figura 14 (a) mostra a orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 10,2449 Debye para a CLA em metanol. Todas as frequências vibracionais calculadas para as moléculas estudadas neste trabalho são positivas, o que confirma que cada geometria otimizada obtida corresponde a um mínimo na superfície de energia potencial (SEP).

Figura 14: Vetor momento dipolo da CLA (a) e do OXA (b)



Na Figura 14(b) é apresentada a orientação do vetor momento de dipolo, de módulo igual a 0,0002 Debye para o OXA em metanol. A Figura 15, apresentam os mapas de potencial eletrostático da CLA e do OXA, representados por um gradiente de cores, indicando os sítios de alta e baixa densidade eletrônica. A região mais avermelhada representa a porção com maior densidade de elétrons, denominado região nucleofílica, está região é responsável pela doação de elétrons, podendo favorecer a interação intermolecular por meio de ligações hidrogênio. As regiões esverdeadas representam a porção eletrofílica da molécula.

Figura 15: Mapa de potencial eletrostático da CLA (a) e do OXA (b)

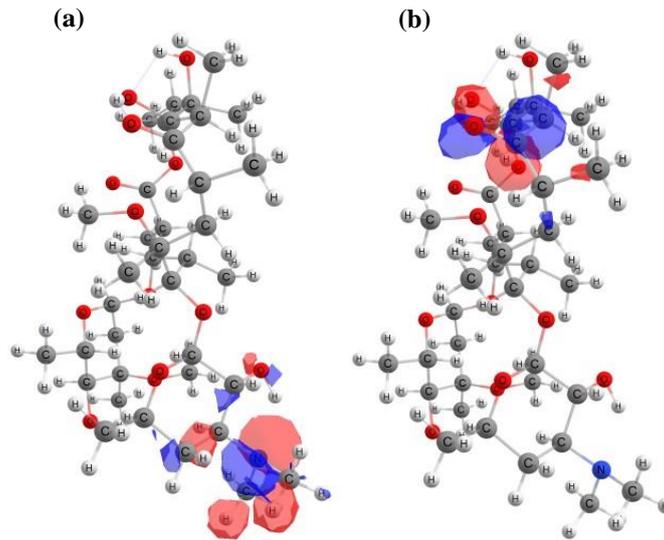


Podemos observar na Figura 15 (a) que os átomos de oxigênio e nitrogênio apresentam uma alta densidade eletrônica, sendo propícios a doarem elétrons. Os átomos de carbono com representação de cores azul e verde, mostram que existe uma baixa densidade eletrônica, sendo propícios a sofrerem ataques eletrofílicos [52]. O mapa de potencial eletrostático do OXA em metanol está representado na Figura 15(b), também com um gradiente de cores, do vermelho ao azul.

A Figura 16, apresenta os orbitais de fronteira HOMO e LUMO da CLA. O LUMO corresponde ao orbital desocupado de mais baixa energia, sendo que a energia do LUMO da CLA em metanol é de 1,45 eV (elétron-volt). Já o HOMO corresponde ao orbital ocupado de maior energia, sendo a energia do HOMO da CLA em metanol é de -

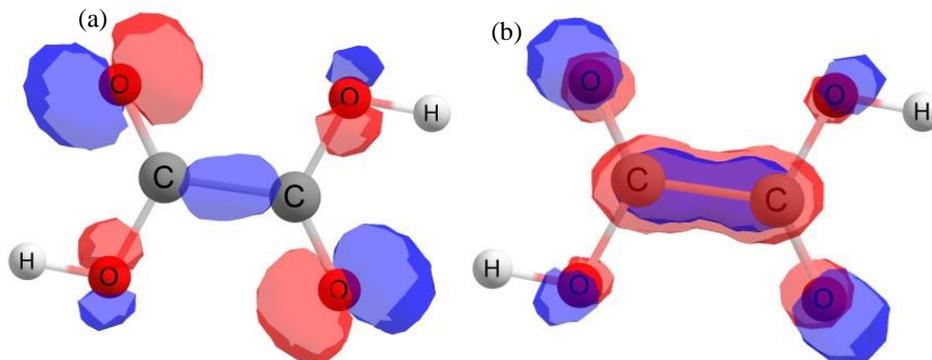
8,23 eV. Deste modo, o gap HOMO-LUMO da CLA em metanol é de 9,69 eV., e seu *gap* HOMO-LUMO de 9.69 eV da CLA em metanol.

Figura 16: Orbitais HOMO (a) e LUMO (b) da CLA



Na Figura 17, apresenta os orbitais de fronteira HOMO e LUMO do OXA, onde o LUMO representa o primeiro orbital desocupado com valor em elétrons-volt (eV) de 0,1556, como o HOMO representando o último orbital ocupado com valor de -9,9613 eV, e seu *gap* HOMO-LUMO de 10.116 eV para o ácido oxálico em metanol.

Figura 17: Orbitais HOMO (a) e LUMO (b) do OXA



Como descrito anteriormente, os valores de *gap* HOMO-LUMO das moléculas estudadas são próximos, sendo 9.6954eV para a CLA e 10.116 eV para o OXA, indicando



que ambas as moléculas se encontram estáveis em sua forma neutra. No entanto, a CLA e o OXA possuem valores baixos de maciez (S), constatando que são moléculas macias, sendo assim bem suscetíveis a realizarem interação em seu estado neutro.

A Tabela 2 mostra os valores dos índices de reatividade química obtidos, onde, o (IP) Potencial de ionização, a (AE) Afinidade eletrônica, a (χ) eletronegatividade, o (μ) Potencial químico, a (η) dureza, a (S) maciez e o (ω) índice de eletrofilicidade foram calculados.

Tabela 2: Índices de reatividade química da CLA e do OXA

	Gap^*	IP^*	AE^*	χ^*	μ^*	η^*	S^{**}	ω^*
CLA	9,69	8,45	-1,70	-3,37	-3,37	-5,08	-0,09	-0,00
OXA	10,11	9,91	-0,14	-4,88	-4,88	-5,02	-0,09	-2,36

* Valores em eV; ** Valores em eV^{-1} .

Observando os índices de reatividade para as moléculas de CLA e OXA, percebe-se uma proximidade entre os valores de Gap, sendo 9.69 eV para a CLA e 10.11 eV para o OXA, isso indica que ambas as moléculas são eletronicamente estáveis em sua forma neutra. Em contrapartida, a CLA e o OXA possuem valores de maciez (S) de -0,09, constatando que são moléculas bem macias, assim sendo bem propensas a realizarem interação em seu estado neutro ^[52].

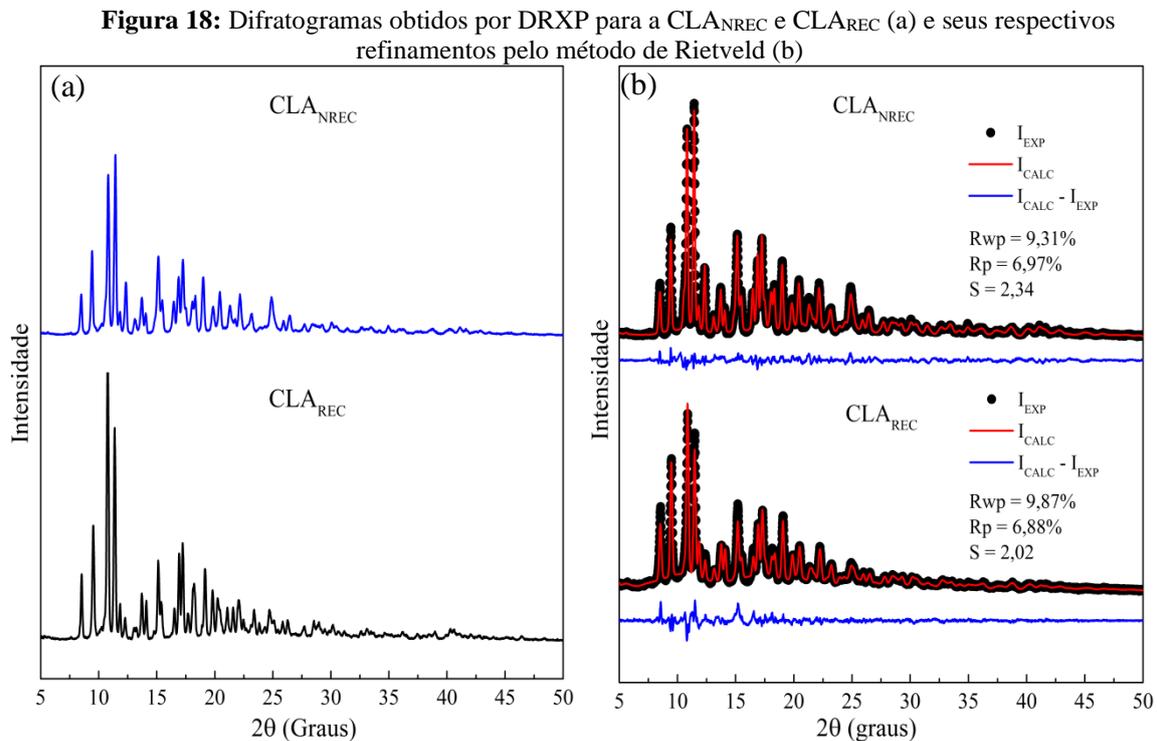
4.2 Caracterização dos compostos de partida (CLA e OXA)

Afim de verificar a forma estrutural dos compostos de partida e seus perfis espectroscópicos e térmicos, realizaram-se as análises por DRXP, FT-IR, ERD, TG/DTG-DTA e DSC do fármaco (CLA) e do coformador (OXA). Para averiguar se os compostos sofrem polimorfismo durante o processo de recristalização por ELS, as técnicas de caracterização foram aplicadas nos compostos não recristalizados ($CLANREC$ e $OXANREC$) e recristalizados ($CLAREC$ e $OXAREC$) [54].

4.2.1 Caracterização da Claritromicina (CLA)

4.2.1.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A CL_{NREC} e CL_{REC} foram analisadas por DRXP e os espectros obtidos foram comparados com os dados teóricos, a fim de verificar a sua forma polimórfica e se a CLA sofreu polimorfismo após a aplicação da técnica de evaporação lenta do solvente (ELS). Na Figura 18 estão os difratogramas da CLA não recristalizada (CL_{NREC}) e CLA recristalizada (CL_{REC}) (a) seguido dos seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b).



De acordo com o difratograma, o fármaco analisado é a Forma II da Claritromicina hemi-hidratada, a célula possui estrutura ortorrômbica e grupo espacial $P2_12_12_1$, com parâmetros de rede $a = 8,849 (<1) \text{ \AA}$, $b = 20,139 (2) \text{ \AA}$ e $c = 23,949 (2) \text{ \AA}$ e volume igual a $4267,9 \text{ \AA}^3$ [12]. As moléculas estão organizadas em um arranjo em zigue-zague densamente compactado que é isoestrutural ao solvato de metanol, conforme Tian (2009) [110]. Os picos cristalográficos da CL_{NREC} e CL_{REC} foram os mesmos, nos quais



apresentaram reflexões em 8,5; 9,5; 10,7; 11,4; 11,9; 12,2; 13,1; 13,6; 14,1; 15,1; 15,4; 16,5; 16,9; 17,2; 17,7; 18,2; 19,2; 19,7; 20,3; 21,1; 21,6; 22,1; 22,5; 23,4; 23,8; 24,3; 24,7; 25,1; 25,8; 26,3; 27,7; 28,5; 28,9; 29,4; 30,2; 30,6; 31,2; 32,6; 33,1; 33,4; 34,6; 36,2; 37,4; 38,0; 38,4; 38,9; 39,9; 40,3; 40,6; 41,1; 41,5; 42,0; 42,7; 44,0; 45,1; 46,4 e 48,4 2θ (Graus) com intensidades relativas variando de 270,0 a 11350,0. Assim, constatando que a CLA não sofreu polimorfismo durante o processo de recristalização.

Através dos refinamentos, comparam-se o perfil de difração teórico com o experimental. Onde o IEXP é o índice experimental, o ICALC é o índice calculado, subtraindo o índice calculado pelo experimental é igual a diferença entre eles. O gráfico dos refinamentos apresenta o padrão de difração da CLANREC e CLAREC, observa-se que a CLANREC possui valor de $R_{wp} = 9,31\%$, $R_p = 6,97\%$ e $S = 2,34$, demonstra que o refinamento foi bem ajustado, uma vez que valores aceitáveis para estes parâmetros são R_{wp} entre 10 e 20% e de S próximo de 1,0, conforme os padrões de otimização do método [81]. Analisando a CLAREC, verificamos que ela possui valor de $R_{wp} = 9,87\%$, $R_p = 6,88\%$ e $S = 2,02$, nos quais são os valores esperados para um refinamento satisfatório. Portanto, afirma-se que não gerou polimorfismo durante o processo de recristalização do composto.

4.2.1.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Realizou-se a análise por FTIR para a CLANREC e CLAREC, para verificar se houve alterações nas bandas devido ao processo de recristalização do fármaco. Os espectros colhidos estão apresentados pela Figura 19 e os valores das bandas espectroscópicas estão discriminados na Tabela 3.

Figura 19: Análise por FT-IR da $CLAN_{REC}$, $CLAREC$ e $CLACALC$

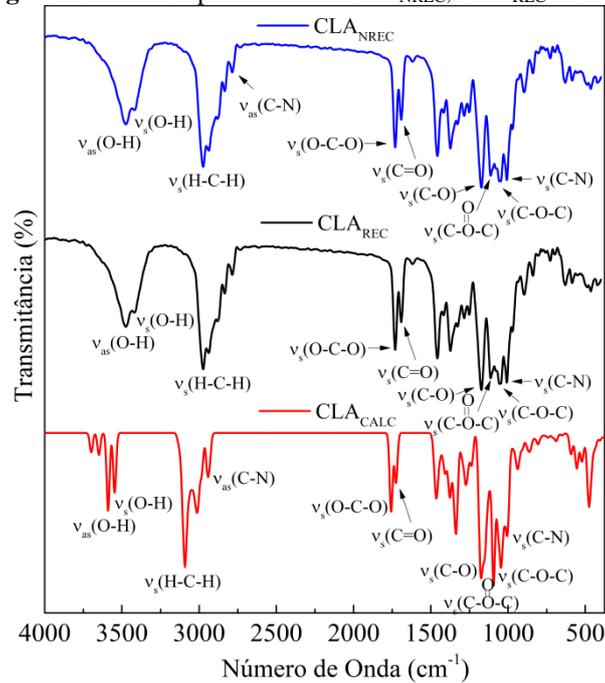


Tabela 3: Atribuições das frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) observadas para a $CLAN_{REC}$, $CLAREC$ e $CLACALC$

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}			Referência
	$CLAN_{REC}$	$CLAREC$	$CLACALC$	
$\nu_{as}(O-H)$	3466	3473	3587	[112]
$\nu_s(O-H)$	3394	3402	3546	[112]
$\nu_s(H-C-H)$	2971	2978	3095	[112]
$\nu_{as}(C-N)$	2784	2781	2937	[111]
$\nu_s(O-C-O)$	1730	1731	1760	[111]
$\nu_s(C=O)$	1688	1687	1730	[111]
$\nu_s(C-O)$	1174	1174	1174	[111]
$\nu_s(C-O=O-C)$	1110	1109	1092	[111]
$\nu_s(C-O-C)$	1051	1051	1045	[111]
$\nu_s(C-N)$	1010	1008	1004	[111]

Analisando os espectros médios de FT-IR obtidos para $CLAN_{REC}$ e $CLAREC$ observou-se apenas a sobreposição das bandas, indicando que o material não sofreu polimorfismo durante a recristalização. A $CLACALC$ apresentou suas principais bandas bem ajustadas aos resultados experimentais. Os principais modos de vibração

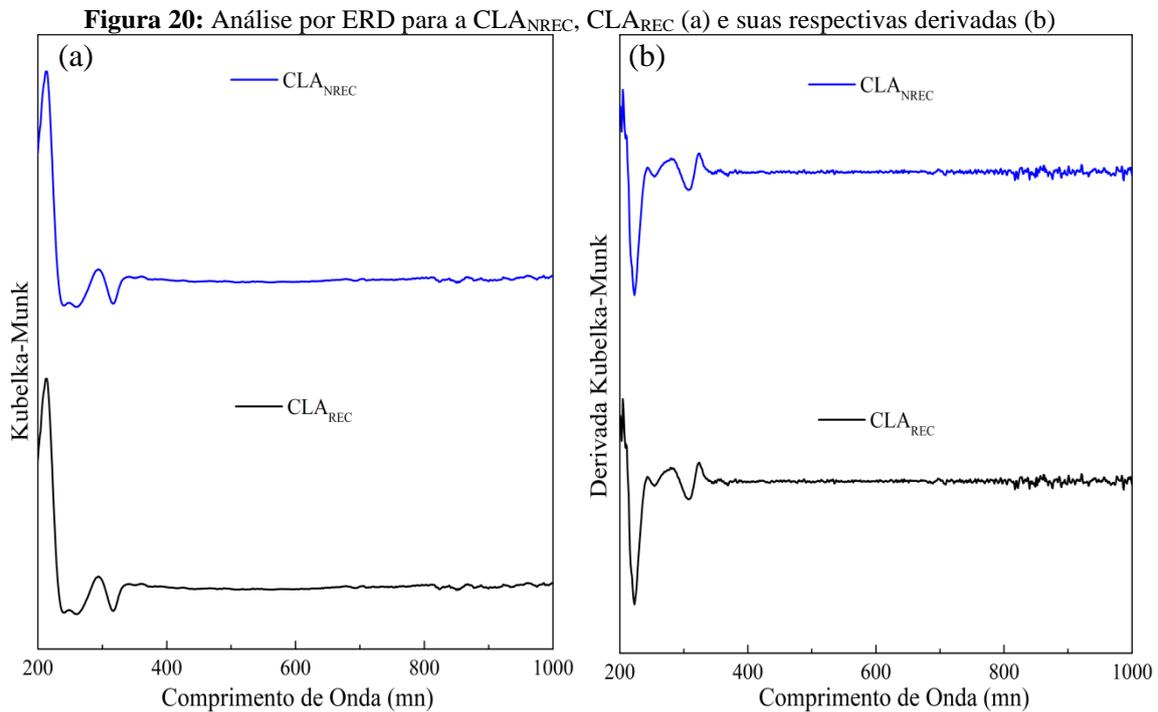


apresentados pela CLA foram atribuídos conforme os estudos de Avramov (2007) ^[111] e Hardikar (2018) ^[112], que obtiveram espectros similares com os obtidos nesse estudo.

As principais bandas de vibrações características da CLA, apresentam picos em 3466 e 3394 cm^{-1} , que correspondem a vibração de deformação ($\delta(\text{O-H})$) da hidroxila, picos em 2971 cm^{-1} referente a vibração de alongamento do ($\nu(\text{H-C-H})$) ^[111]. Pico em 2781 cm^{-1} referente a banda do ($\nu(\text{C-N})$), picos em 1731 cm^{-1} e 1687 cm^{-1} que correspondem a vibração de alongamento ($\nu(\text{O-C-O})$) e ($\nu(\text{C=O})$) do grupo carbonila da lactona. Por fim, observam-se picos em 1174 cm^{-1} das vibrações de alongamento simétrico na lactona ($\nu_s(\text{C-O})$), picos em 1109 cm^{-1} vibrações $\nu(\text{C-O=O-C})$ e 1051 cm^{-1} da vibração do $\nu(\text{C-O-C})$ ^[112].

4.2.1.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD)

Realizou-se as análises por ERD para a CLANREC e CLAREC, afim de verificar se a aplicação da técnica de ELS gera alteração no perfil espectroscópico do composto. A Figura 20 contém os espectros colhidos para a CLANREC e CLAREC na região do UV-vis (a) e suas respectivas derivadas (b).



A coloração de um composto e sua absorção molecular no espectro visível, é causada por transições eletrônicas entre níveis de energia do seu grupo cromóforo [113]. A CLA apresenta coloração branca, exibem absorção no ultravioleta [110]. O espectro obtido para a CLA_{NREC} apresentou absorção na região entre 213 a 318 nm. Nesta região, foram detectadas três bandas de absorção, a primeira em 223 nm bem intensa e outras duas menos intensas em 254 e 308 nm. Para a CLA_{REC} foram detectadas três bandas de absorção, a primeira em 221 nm bem intensa e outras duas menos intensas em 253 e 309 nm. Estes valores foram bem aproximados dos obtidos para a CLA não recristalizada, evidenciando que o material não sofreu polimorfismo.

4.2.1.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

Foram realizadas as análises por TG/DTG-DTA simultâneas para a CLA_{NREC} e CLA_{REC} , para verificar o seu perfil térmico antes e após a aplicação da técnica por ELS.

As curvas obtidas para a CLA estão representadas na Figura 21 (a) e (b), os eventos térmicos registrados estão expressos na Tabela 4.

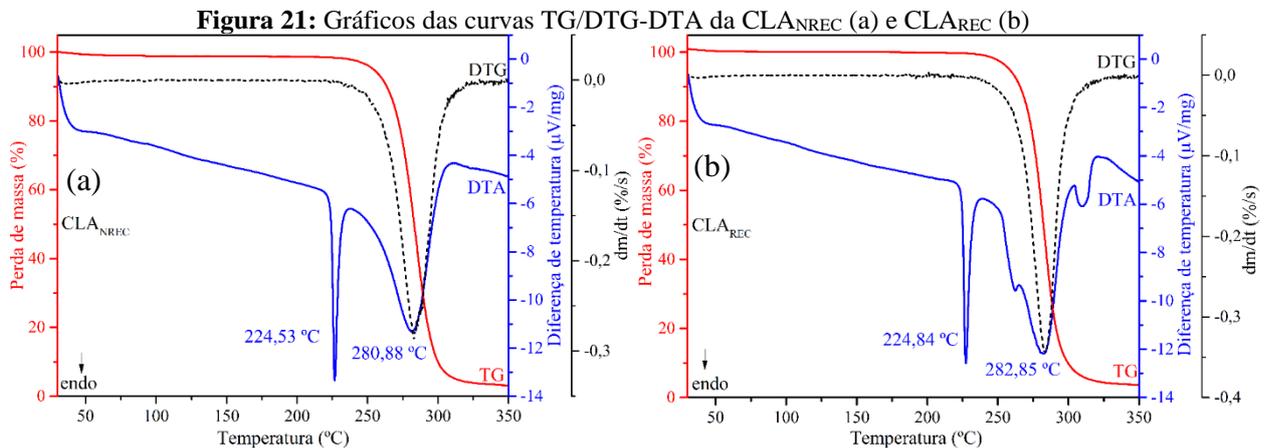


Tabela 4: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para a CLANREC e CLAREC

AMOSTRA	EVENTO TÉRMICO	FAIXA DE TEMPERATURA (°C)	Δm		RESÍDUO %
			mg	%	
CLANREC	Fusão	224,53 – 229,83	-	-	100,00
	Decomposição	263,03 – 299,91	3,45	80,41	19,59
CLAREC	Fusão	224,84 – 231,05	-	-	100,00
	Decomposição	252,85 – 296,71	4,75	84,69	15,31

As curvas obtidas por TG/DTG-DTA para a CLANREC, apresentaram o evento de fusão com T_{Onset} registrando 224,53 °C, este fenômeno é confirmado pelas curvas TG/DTG por não haver perda de massa, na sequência observou-se o evento da decomposição do material, iniciando 263,03 °C, com perda de massa de 84,69%.

As curvas obtidas por TG/DTG-DTA para a CLAREC, apresentaram dois eventos endotérmicos, o primeiro ocorrendo com T_{Onset} registrando 224,84 °C corresponde a fusão do material, pois de acordo com as curvas de TG/DTG, percebe-se que não ocorreu perda de massa durante o evento. A segunda curva endotérmica corresponde a decomposição do material, iniciando em 252,85 °C, registrando uma perda de massa de 80,41%. O processo de recristalização não afetou a temperatura de fusão da CLA. Conforme Junia e Ariza (2013) ^[12], observou-se a temperatura de fusão da CLA em 228,40 °C, esta, estando

bem próxima a temperatura registrada neste estudo. Observou-se o mesmo perfil térmico quando comparado com a CL_{NREC} , evidenciando novamente que a CLA não sofreu polimorfismo após o processo de ELS.

4.2.1.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Foram realizadas as análises DSC da CL_{NREC} e CL_{REC} , afim de verificar o seu perfil térmico antes e após a aplicação da técnica por evaporação lenta do solvente. A Figura 22 apresenta as curvas endotérmicas obtidas experimentalmente, nas curvas estão registradas a temperatura de início (T_{Onset}) do evento observado para a CL_{NREC} e CL_{REC} . As temperaturas de pico (T_{Pico}) do evento, temperatura de termino do evento (T_{Endset}) e a variação de entalpia (ΔH_f) estão discriminadas na Tabela 5.

Figura 22: Gráfico da análise DSC da CL_{NREC} e CL_{REC}

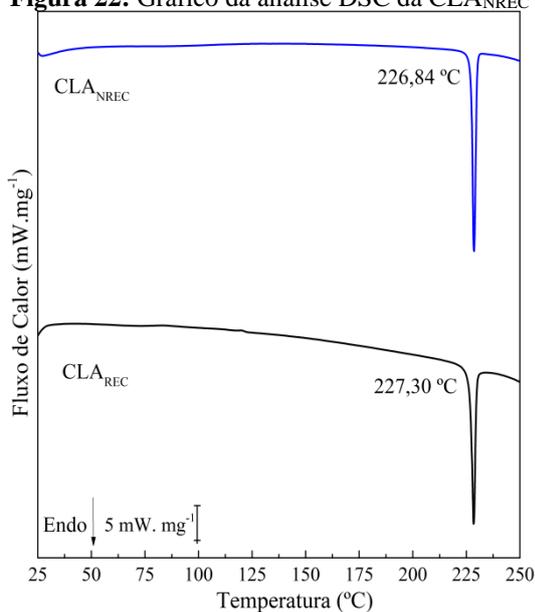


Tabela 5: Eventos térmicos registrados da CL_{NREC} e CL_{REC}

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
CL_{NREC}	Fusão	226,84	227,66	229,06	-78,78
CL_{REC}	Fusão	227,30	228,84	229,89	-74,80

Observando o gráfico da análise por DSC da CLA, observa-se um evento endotérmico para a CL_{NREC} em 226,84 °C e para a CL_{REC} em 227,30 °C, referente a fusão do material, assim como observado anteriormente nos gráficos das curvas TG/DTG-DTA, conforme Junia *et al.* (2013) [12], que obtivera a mesma curva térmica à 228,40 °C. Analisando a Tabela 5, observa-se que tanto a CL_{NREC} quanto a CL_{REC} o

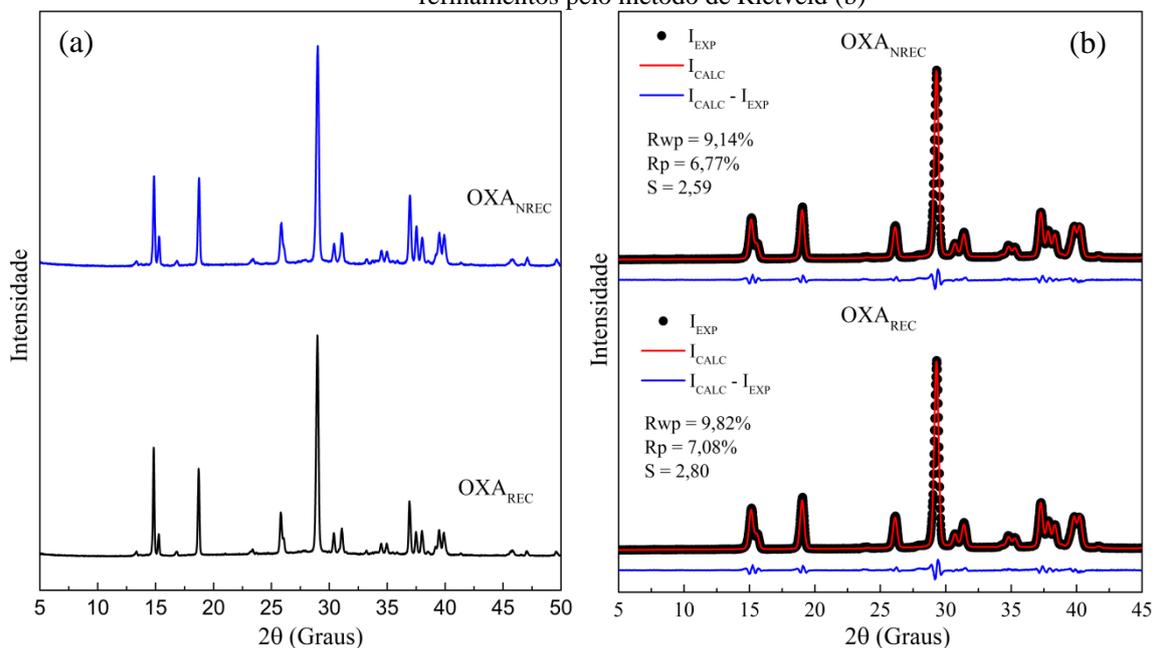
evento de fusão possui os valores de T_{Onset} °C, T_{Pico} , T_{Endset} e ΔH_f bem aproximados, evidenciando que o fármaco não sofreu polimorfismo ao ser submetido a técnica de ELS.

4.2.2 Ácido Oxálico (OXA)

4.2.2.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

Realizaram-se as análises por Difração de Raios X pelo método do Pó para o OXA_{NREC} e OXA_{REC} , para verificar a sua forma polimórfica e se o OXA sofreu polimorfismo durante o processo de recristalização. Os difratogramas colhidos por DRXP estão apresentados na Figura 23 (a), na sequência, os dados foram submetidos ao refinamento pelo método de Rietveld Figura 18 (b), confirmando a fase do coformador.

Figura 23: Difratogramas obtidos por DRXP para o OXA_{NREC} e OXA_{REC} (a) e seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b)



Analisando os picos cristalográficos presentes nos difratogramas da OXA_{NREC} e OXA_{REC} , é possível constatar a semelhança entre os padrões de difração, indicando que ambos os difratogramas correspondem ao mesmo material (ácido oxálico dihidratado)



^[46], estando estes em mesma fase, apresentando reflexões em 13,3; 14,9; 15,3; 16,8; 18,7; 23,4; 25,8; 29,0; 30,4; 31,0; 33,2; 34,5; 34,9; 35,8; 36,9; 37,4; 38,0; 38,5; 39,5; 39,9; 41,4; 48,8; 47,1 e 49,6 2θ (Graus), com intensidades relativas variando de 260,0 a 9703,0. Estes difratogramas foram submetidos ao método de refinamento de Rietveld, confirmando a fase para esse material, não havendo polimorfismo.

Por meio do refinamento, identificou-se que o OXA apresenta-se em sua forma dihidratada, possuindo estrutura cristalina correspondente ao sistema monoclinico, pertencente ao grupo espacial $P2_1/n$, com parâmetros de rede $a = 6,090(1) \text{ \AA}$, $b = 3,496(1) \text{ \AA}$, $c = 11,835(1) \text{ \AA}$ ^[46]. Os valores estatísticos alcançados pelo refinamento do OXA_{NREC} registraram $R_{wp} = 9,14\%$ e $S = 2,59$. A Figura 23 (b), demonstra que o refinamento foi bem ajustado, uma vez que valores aceitáveis para estes parâmetros são R_{wp} entre 10 e 20% e de S próximo de 1,0, conforme os padrões de otimização do método ^[47]. Os dados de difração encontrado para o OXA_{REC} foram refinados obtendo-se ajuste com valores de $R_{wp} = 9,82\%$ e $S = 2,80$ para o OXA recristalizado por ELS, assim como observado nos difratogramas. Comprovando que o processo de recristalização não ocasionou o polimorfismo do OXA.

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

Realizou-se a análise por FTIR para o OXA_{NREC} e OXA_{REC} , a fim de verificar se houve alterações nas bandas devido ao processo de recristalização do coformador. Os espectros colhidos estão apresentados pela Figura 24, os valores das bandas espectroscópicas estão discriminados na Tabela 6.

Figura 24: Análise por FT-IR do OXA_{NREC}, OXA_{REC} e OXA_{CALC}

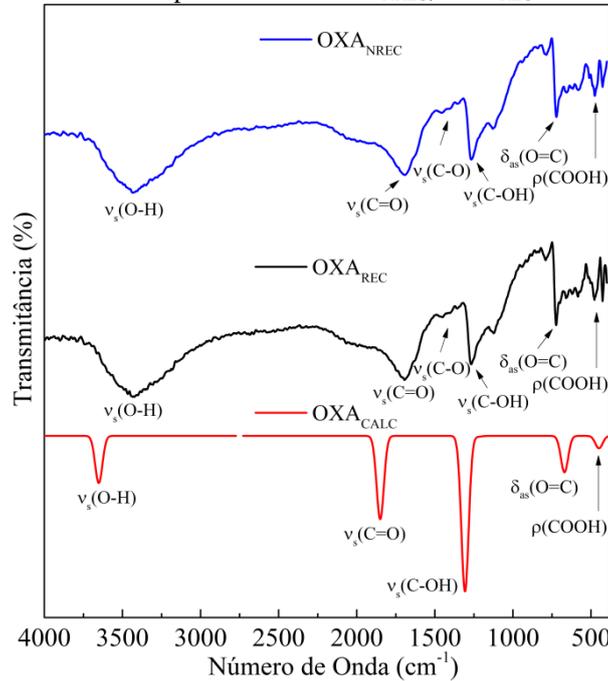


Tabela 6: Atribuições das frequências vibracionais FTIR (cm⁻¹) observadas para a OXA_{NREC} e OXA_{REC}

Atribuições	Número de onda/cm ⁻¹			Referência
	OXA _{NREC}	OXA _{REC}	OXA _{CALC}	
ν_s(O–H)	3439	3443	3647	[114]
ν_s(C=O)	1690	1687	1852	[115]
ν_s(C–O)	1356	1349	-	[116]
ν_s(C–OH)	1264	1260	1302	[115]
δ_{as}(O=C)	588	590	669	[114]
ρ(COOH)	473	473	453	[115]

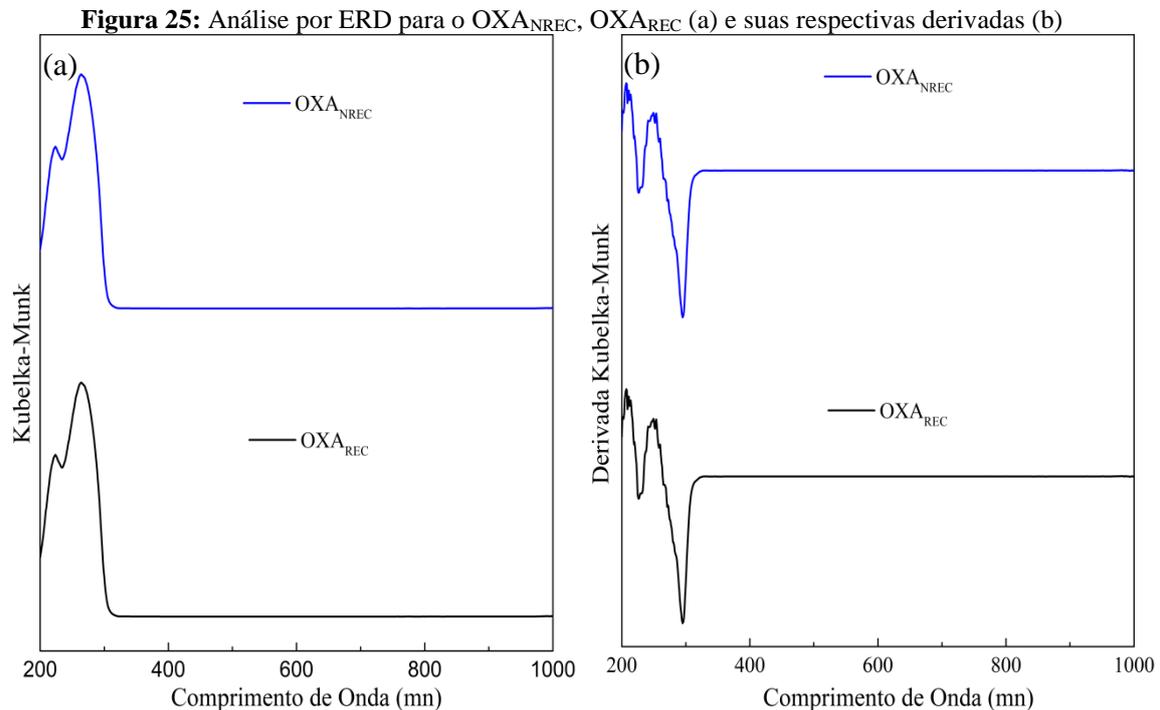
As atribuições dos principais modos de vibração para o OXA_{REC}, foram baseados nos trabalhos de Mohaček-Grošev et al. (2009) [114], Vojta et al. (2016) [116] e Khan (2019) [115]. O OXA, é estabilizado estruturalmente pela ligação covalente entre grupos carboxílicos (–COOH). No espectro de FT-IR, foram então observadas vibrações de alongamento ν(O-H), ocorrendo em números de onda de 3432 e 3490 cm⁻¹ [114, 116]. As vibrações de deformação δ(O=C) e estiramento ν(C–OH), estão atribuídas, respectivamente, aos números de onda de 723 cm⁻¹ e 1254 cm⁻¹. Além destes, os estiramentos simétricos e assimétricos ν_{s,as}(C–O) produzem bandas de ocorrência em 1350



cm^{-1} e 1614 cm^{-1} [115]. Os valores das bandas espectrais obtidos para o OXA_{NREC} e OXA_{REC} foram bem aproximados, constatando que o material não sofreu modificações durante a recristalização.

4.2.2.3 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD)

Realizou-se as análises por ERD para a CLA_{NREC} e CLA_{REC} , para verificar se houve alteração no perfil espectroscópico do coformador após ser submetido ao processo de ELS. A Figura 25 contém os espectros colhidos para ácido oxálico na região do UV-vis (a) e suas respectivas derivadas (b).



A coloração de um composto e sua absorção molecular no espectro visível, é causada por transições eletrônicas entre níveis de energia do seu grupo cromóforo [113]. O OXA apresenta coloração branca, exibem absorção no ultravioleta [109]. No espectro obtido para o OXA_{NREC} , apresentou absorção na região entre 218 a 305 nm, observou-se duas bandas em 228 e 295 nm. Para o OXA_{REC} foram detectadas duas bandas de absorção, a primeira em 225 nm e a segunda em 293 nm. Estes valores foram bem aproximados dos obtidos para o OXA não recristalizado, evidenciando que o material não sofreu polimorfismo.

4.2.2.4 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

Foram realizadas as análises por TG/DTG-DTA para o OXA_{NREC} e OXA_{REC} , afim de verificar o perfil térmico antes e após a aplicação da técnica por ELS. As curvas obtidas para o ácido oxálico estão representadas na Figura 26 (a) e (b), com os eventos térmicos registrados na Tabela 7.

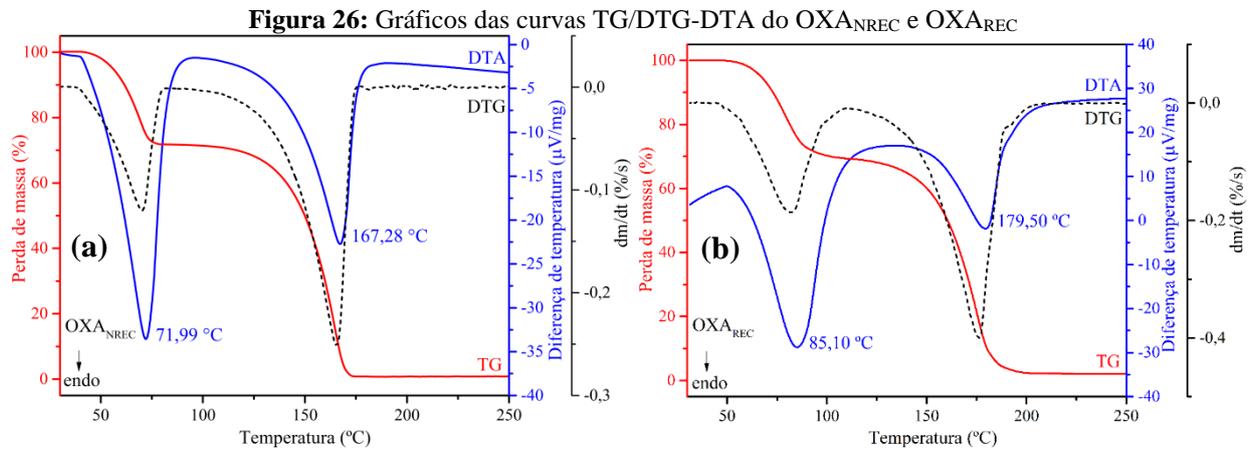


Tabela 7: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para o OXA_{REC} e OXA_{NREC}

AMOSTRA	EVENTO TÉRMICO	FAIXA DE TEMPERATURA (°C)	Δm		RESÍDUO (%)
			mg	%	
OXA _{NREC}	Desidratação	57,91 – 101,61	1,28	28,99	71,01
	Sublimação	154,83 – 189,10	2,32	52,38	18,63
OXA _{REC}	Desidratação	51,16 – 80,87	1,00	25,88	74,12
	Sublimação	144,75 – 174,22	2,16	55,64	18,48

As curvas obtidas por TG/DTG-DTA para o OXA_{NREC} apresentaram dois eventos endotérmicos, o primeiro ocorrendo com o T_{Onset} registrando 57,91 °C, no qual corresponde a desidratação do OXA, ao observar as curvas TG/DTG, verifica-se uma perda de massa de 25,88%, proveniente da perda de água. A segunda curva endotérmica possuindo T_{Onset} em 154,83 °C corresponde a sublimação do ácido oxálico, registrando uma perda de massa de 55,64%, assim comprovando o evento ocorrido. Para o OXA_{REC}, o perfil das curvas TG/DTG-DTA apresentou o evento de desidratação com T_{Onset} registrando 51,16 °C, com perda de massa de 28,99%, seguida da sublimação do OXA, iniciando em 144,75 °C, e com perda de massa de 52,38%. O processo de recristalização não afetou os eventos de desidratação e sublimação do ácido oxálico, constatando que o material não sofreu polimorfismo, estando com valores de temperaturas próximas dos resultados obtidos por Han (2016) [46].

4.2.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Foram realizadas as análises DSC do OXA_{NREC} e OXA_{REC}, para verificar o seu perfil térmico antes e após a aplicação da técnica por evaporação lenta do solvente. A Figura 27 apresenta as curvas de DSC obtidas para o OXA. Nas curvas DSC, são indicadas as temperaturas (T_{Pico}) de cada evento observado, estando as temperaturas de início (T_{Onset}), término (T_{Endset}) e a variação de entalpia ΔH_f de cada evento, discriminadas na Tabela 8.

Figura 27: Gráfico da análise DSC do OXA_{NREC} e OXA_{REC}

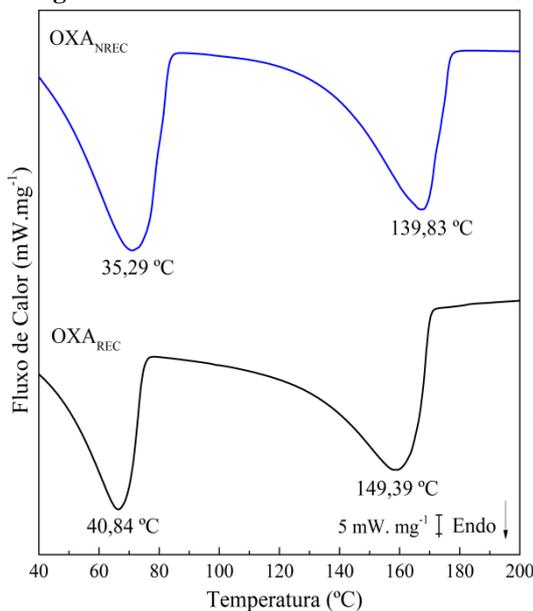


Tabela 8: Eventos térmicos registrados do OXA_{REC} e OXA_{NREC}

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
OXA _{NREC}	Desidratação	35,29	71,05	83,28	-224,33
	Sublimação	139,83	167,01	179,41	-162,57
OXA _{REC}	Desidratação	40,84	67,66	74,33	-180,22
	Sublimação	149,39	160,27	169,94	-206,69

Na análise da curva DSC para a amostra de OXA_{NREC}, foi possível observar no intervalo de temperatura analisado, um primeiro evento endotérmico, com T_{Onset} em 35,29 °C, referente a desidratação do material [46]. Este mesmo evento térmico de desidratação é observado no OXA_{REC} com T_{Onset} em 40,84 °C. A medida em que a temperatura se eleva, um outro evento é registrado nas amostras, onde corresponde a sublimação do material, ocorrendo na T_{Onset} em 139,83 °C para o OXA_{NREC} e 149,39 °C para o OXA_{REC}. Assim como discriminados anteriormente nos gráficos das curvas TG/DTG-DTA, não houve alteração no perfil térmico do OXA após o processo de recristalização, comprovando que não há ocorrência de polimorfismo.

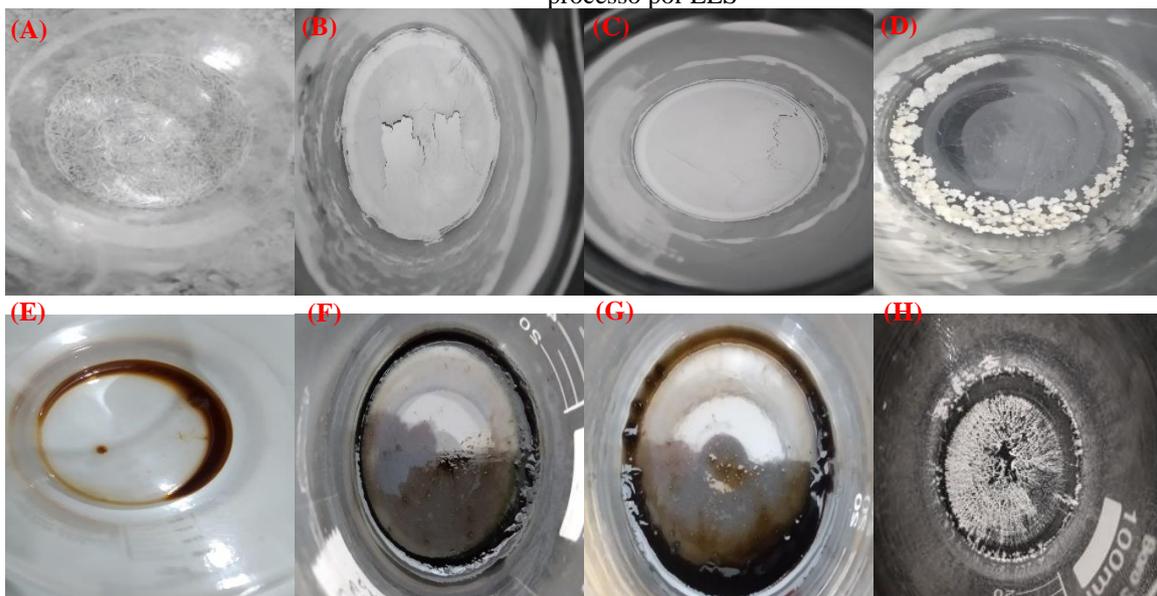
4.3 Obtenção das Dispersões Sólidas de CLA-OXA

As misturas binárias de CLA-OXA (3:1), (2:1), (1:1), (1:2), (1:2), (1:3) e (1:4) foram obtidas via ELS, assim como na Figura 28, visando a obtenção das dispersões sólidas. A estequiometria da interação da CLA como o OXA foi investigada em diferentes proporções molares de IFA ecoformador, conforme mostrado na Tabela 9. Para investigar a interação do fármaco com o coformador, foram realizadas as caracterizações das amostras por DRXP, FTIR, ERD no UV-vis, TG/DTG-DTG e DSC.

Tabela 9: Proporções molares do IFA e coformador utilizados durante o ensaio do sistema CLA-OXA

CLA-OXA (Razão molar)	CLA (mg)	OXA (mg)
3:1	95,06	5,34
2:1	92,59	7,81
1:1	85,92	14,49
1:2	75,09	25,34
1:3	66,68	33,75
1:4	59,97	40,47

Figura 28: CLA (A), CLA-OXA 3:1 (B), 2:1 (C), 1:1 (D), 1:2 (E), 1:3 (F), 1:4 (G) e OXA (H) após o processo por ELS





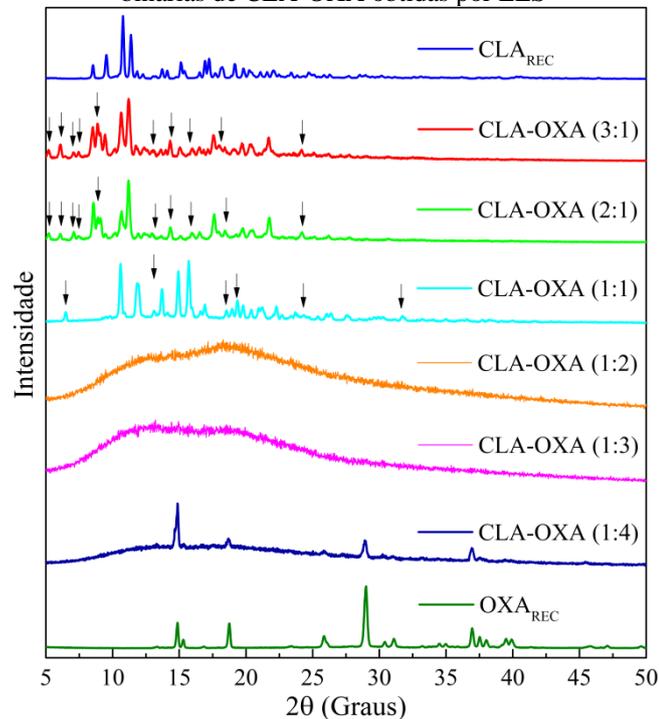
As misturas binárias nas razões molares de 1:1, 1:2 e 1:3, observou-se a formação de cristais, com a 1:1 apresentando uma leve alteração na coloração, ficando levemente esverdeada. As misturas 1:2, 1:3 e 1:4 não apresentaram a formação de cristais, e sim uma característica amorfa, apresentando coloração entre um tom de marrom e verde escuro, com característica pegajosa, evidenciando a obtenção de novos materiais.

4.3.2 Caracterização das dispersões sólidas de CLA-OXA

4.3.2.1 Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

As amostras foram submetidas a caracterização por DRXP e seus difratogramas estão representados pela Figura 29, no qual os padrões de difração dos materiais obtidos a partir das diferentes proporções molares de CLA e OXA, são comparados aos perfis de difração dos compostos precursores recristalizados individualmente. Com base nos padrões de difração relativos a cada proporção molar de CLA-OXA investigada, verificou-se a ocorrência de materiais totalmente cristalinos, parcialmente cristalinos, totalmente amorfos e parcialmente amorfos.

Figura 29: Difratogramas obtidos por DRXP para a CLA_{REC}, OXA_{REC} e as misturas binárias de CLA-OXA obtidas por ELS



Nota: Novos picos (→).

Analisando os difratogramas das misturas binárias, observou-se que na razão molar de 3:1, obteve-se um material de natureza cristalina, com surgimento de dez novos picos, estes apresentando reflexões em 5,17; 6,04; 7,06; 7,50; 8,88; 13,02; 14,34; 15,93; 18,19; e 24,22 2θ (Graus), com intensidades relativas variando de 361,00 a 1108,55. Ao analisar o difratograma de DRXP da razão molar de 2:1, obteve-se mais um material de natureza cristalina, apresentando dez novos picos, com reflexões em 5,17; 6,04; 7,06; 7,42; 8,88; 13,02; 14,33; 15,94; 18,48 e 24,22 2θ (Graus), com intensidades relativas variando de 330,0 a 1613,28. Com base nos difratogramas das amostras de CLA-OXA (3:1) e (2:1), evidenciou-se a obtenção de duas dispersões sólidas, provavelmente dois novos sais de CLA-OXA, devido ao ΔpK_a entre fármaco e coformador ser igual a 7,74 [29].

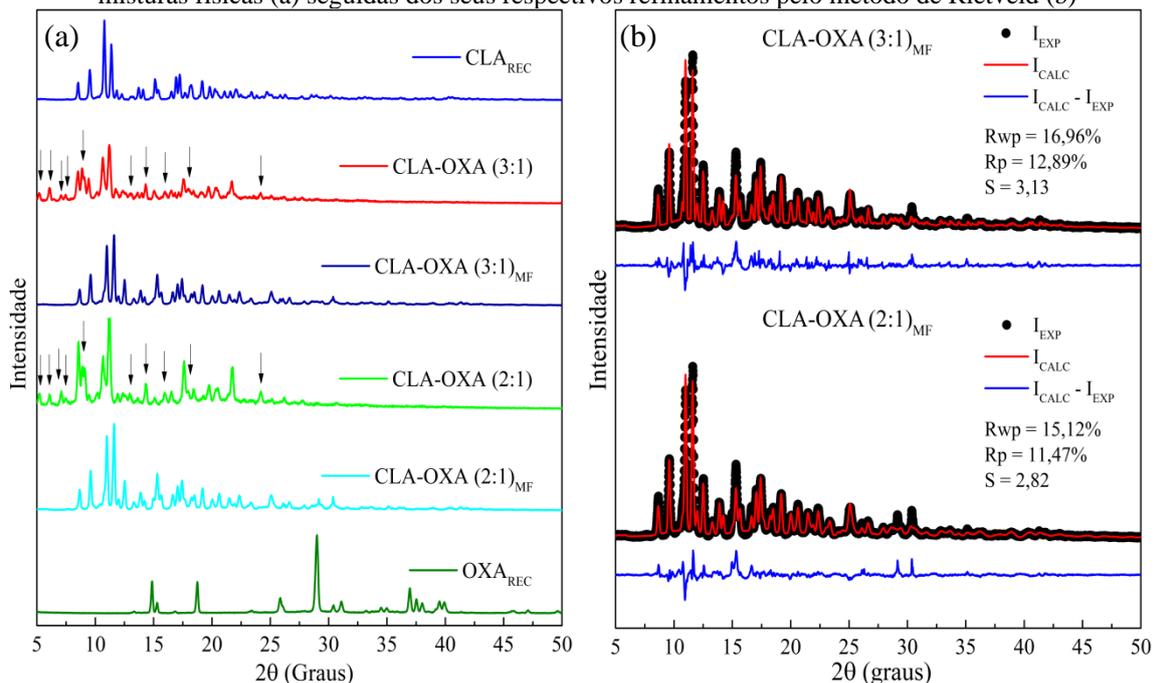
Verificando a razão molar de 1:1, o perfil de difração apresentou o surgimento de seis novos picos com reflexões em 6,48; 13,10; 18,55; 19,28; 24,30 e 31,71 2θ (Graus). Observou-se o deslocamento na linha de base, característico dos materiais amorfos, desta forma, a amostra não se provou totalmente cristalina, constatando que há mistura de dispersões sólidas (sal e co-amorfo), pois nas razões com maiores proporções de OXA,

obtiverá materiais amorfos. Pode-se concluir que a amostra não está na estequiometria ideal.

Analisando os difratogramas das amostras nas proporções equimolares de 1:2 e 1:3, observou-se a ausência de picos no difratograma, característica de materiais de natureza amorfa, evidenciando a obtenção de duas novas dispersões sólidas de CLA-OXA do tipo co-amorfo. A amostra na razão molar de 1:4, observou-se um perfil de difração de característica amorfa, porém possui material cristalino na amostra, com presença de picos com reflexões em 14,84; 18,63; 28,95 e 36,94 2θ (Graus), todos estes proveniente do OXA, constatando um excesso do coformador.

Preparou-se misturas físicas (MF) de CLA-OXA nas proporções molares de (3:1, 2:1, 1:2 e 1:3), com o intuito de verificar se o fármaco e coformador interagem com apenas o contato físico. As misturas físicas foram analisadas por DRXP e seus difratogramas foram refinados pelo método de Rietveld. A Figura 30 (a) contém os difratogramas dos compostos de partida (CLA_{REC} e OXA_{REC}), juntamente dos possíveis sais de CLA-OXA (3:1) e (2:1) e das misturas físicas de CLA-OXA (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF}. A Figura 30 (b) corresponde ao refinamento pelo método de Rietveld da CLA-OXA (3:1)_{MF} e CLA-OXA (2:1)_{MF}.

Figura 30: Difratogramas obtidos por DRXP para a CLA_{REC} , OXA_{REC} , CLA-OXA (3:1) e (2:1) e suas misturas físicas (a) seguidas dos seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld (b)



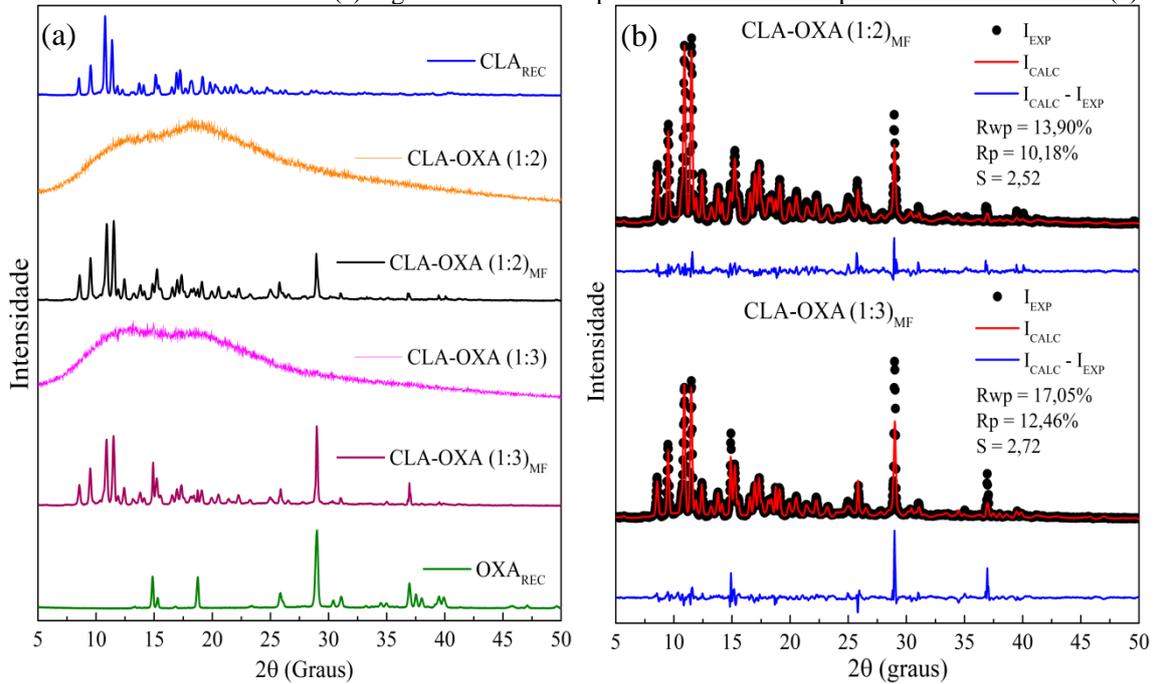


Analisando o difratograma da CLA-OXA (3:1)_{MF}, observa-se que houve apenas a sobreposição de picos ao compara com os compostos de partida. Tal afirmação é comprovada pelo refinamento utilizando o método de Rietveld, onde foi possível refinar a CLA-OXA (3:1)_{MF} utilizando os difratogramas teóricos da CLA e do OXA simultaneamente, obtendo o valor de $R_{wp} = 15,12\%$, $R_p = 11,47\%$ e $S = 3,13$, obtendo sucesso no refinamento, comprovando que os picos da mistura física são os mesmos encontrados na CLA_{REC} e no OXA_{REC}, podendo-se assim dizer que não houve indício de interação com o simples contato físico entre a CLA e o OXA.

Assim como o descrito para a mistura física na razão de 3:1, o mesmo ocorreu para o CLA-OXA (2:1)_{MF}, havendo apenas a sobreposição dos picos, o material foi refinado com sucesso, com valor de $R_{wp} = 15,12\%$, $R_p = 11,47\%$ e $S = 2,82$, considerado um valor baixo por se tratar de uma mistura entre materiais, não havendo indício de interação utilizando apenas o contato físico entre os compostos.

As misturas físicas nas razões molares de 1:2 e 1:3 foram caracterizadas por DRXP. A Figura 31 (a) contém os difratogramas dos compostos de partida (CLA_{REC} e OXA_{REC}), juntamente dos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3) e das misturas físicas de CLA-OXA (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF}. A Figura 31 (b) corresponde ao refinamento pelo método de Rietveld da CLA-OXA (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF}.

Figura 31: Difratogramas obtidos por DRXP para a CLA_{REC} , OXA_{REC} , $CLA-OXA$ (1:2) e (1:3) e suas misturas físicas (a) seguidas dos seus refinamentos pelo método de Rietveld (b)



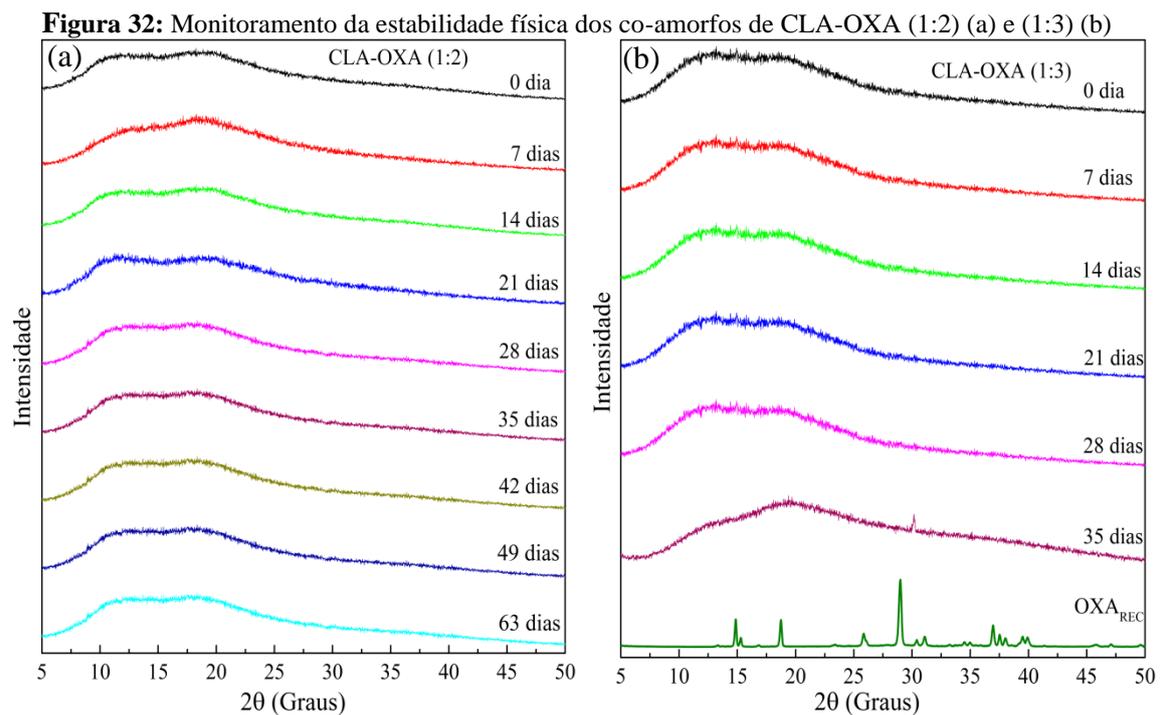
Analisando os difratogramas da mistura física na razão molar de 1:2, observa-se que houve apenas a sobreposição de picos ao compara com os compostos de partida. Tal afirmação é comprovada pelo refinamento utilizando o método de Rietveld, onde foi possível refinar o $CLA-OXA$ (1:2)_{MF} utilizando os difratogramas teóricos da CLA e do OXA simultaneamente, obtendo o valor de $R_{wp} = 13,90\%$, $R_p = 10,18\%$ e $S = 2,52$, obtendo sucesso no refinamento, comprovando que os picos da mistura física são os mesmos encontrados na CLA e no OXA, podendo-se assim dizer que não houve indício de interação com o simples contato físico entre a CLA e o OXA.

Assim como o descrito para a mistura física na razão de 1:2, o mesmo ocorreu para o $CLA-OXA$ (1:3)_{MF}, havendo apenas a sobreposição dos picos. O material foi refinado com sucesso, com valores de $R_{wp} = 17,05\%$, $R_p = 12,46\%$ e $S = 2,72$, considerado valores baixos por se tratar de uma mistura de materiais, não havendo indício de interação entre os compostos por apenas o contato físico.

4.3.2.1.1 Estudo da estabilidade física em função do tempo dos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3)

No estudo de sistemas amorfos uma consideração importante e de relevância, diz respeito a sua estabilidade em relação ao tempo. Tal estabilidade reflete na proporção “ideal” entre IFA e coformador, sendo importante que ambos os componentes formadores da formulação amorfa não cristalizem no armazenamento a longo prazo. A presença em excesso de uns dos componentes pode tornar o co-amorfo mais instável, ocasionando em redução no tempo de estabilidade na fase amorfa [106].

Para verificar a estabilidade física dos co-amorfos utilizou-se a técnica de DRXP, realizando análises dos materiais a cada sete dias, a fim de verificar se as amostras continuam totalmente amorfas. Os difratogramas obtidos estão expressos na Figura 32 para a CLA-OXA (1:2) (a) e para a CLA-OXA (1:3) (b).



Analisando os difratogramas da CLA-OXA (1:2), observa-se que o material permaneceu amorfo em até 63 dias. Para o CLA-OXA (1:3), verifica-se o surgimento de um pico em 35 dias, na posição $30,16^\circ$ 2θ (Graus), correspondendo a um pico do OXA, este sendo encontrado em $30,40^\circ$ 2θ (Graus), a amostra não está mais totalmente amorfa, isto ocorre devido a uma parte do coformador ter recristalizado. Com base na estabilidade física do material, a razão molar de 1:2 se provou mais interessante, por apresentar uma

maior estabilidade física em relação ao tempo.

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

Para a investigação da interação entre a CLA e o OXA na obtenção dos possíveis sais de CLA-OXA (3:1) e (2:1) e os co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3), foi empregada a análise espectroscópica por FTIR nos compostos formadores recristalizados (CLA_{REC} e OXA_{REC}), nas dispersões sólidas e nas misturas físicas de CLA-OXA (3:1)_{MF}, (2:1)_{MF}, (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF}. As Figuras 33 e 34 (a) e (b) apresentam os espectros de FTIR médios ($n = 3$) para estes compostos, as Tabelas 10 e 11 apresentam as atribuições das bandas para os materiais estudados.

Figura 33: Atribuições das frequências vibracionais FT-IR (cm⁻¹) observadas para a CLA_{REC} , OXA_{REC} , os sais de CLA-OXA (3:1) (a) e (2:1) (b) e as misturas físicas CLA-OXA (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF}

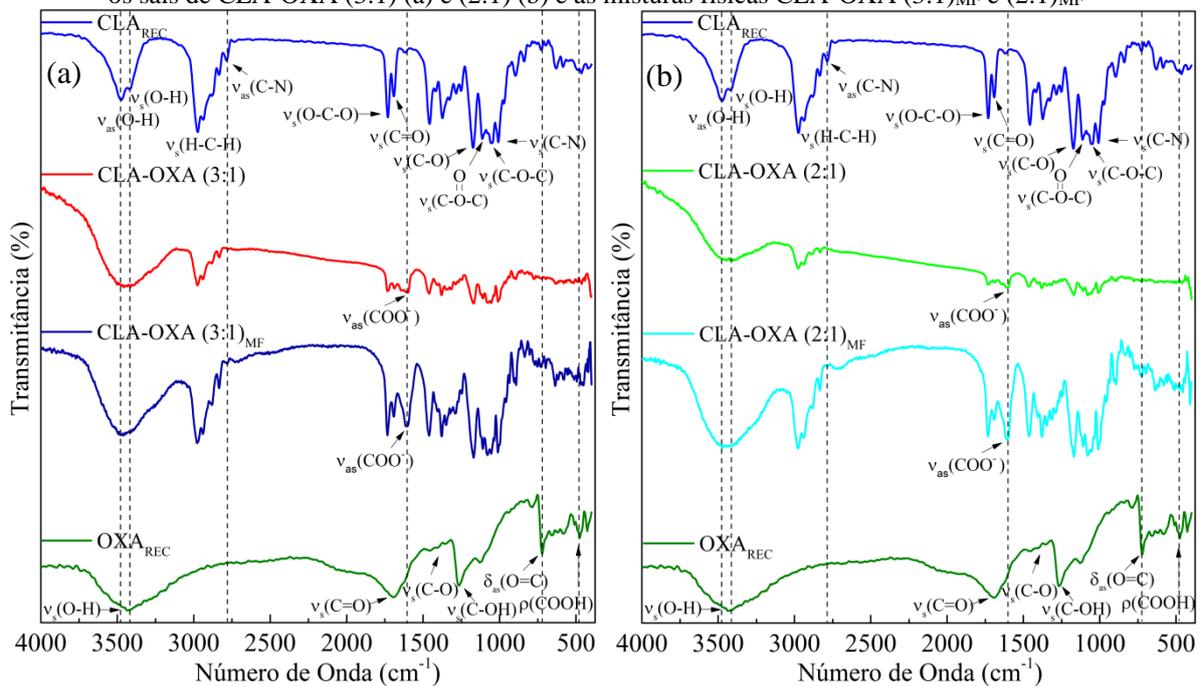




Tabela 10: Atribuições das frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para a CLA_{REC} , OXA_{REC} , os sais de CLA-OXA (3:1) e (2:1) e as misturas físicas CLA-OXA (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF}

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}						Referência
	CLA_{REC}	OXA_{REC}	CLA-OXA (3:1)	CLA-OXA (3:1) _{MF}	CLA-OXA (2:1)	CLA-OXA (2:1) _{MF}	
$\nu_{\text{as}}(\text{O-H})$	3466	-	-	-	-	-	[111]
$\nu_{\text{s}}(\text{O-H})$	-	3443	-	-	-	-	[114]
$\nu_{\text{s}}(\text{O-H})$	3394	-	-	-	-	-	[111]
$\nu_{\text{as}}(\text{C-O})$	-	3119	3128	3120	3124	3124	[115]
$\nu_{\text{s}}(\text{H-C-H})$	2971	-	2978	2977	2973	2975	[112]
$\nu_{\text{as}}(\text{C-N})$	2781	-	-	2779	-	2777	[112]
$\nu_{\text{s}}(\text{O-C-O})$	1730	-	1731	1733	1732	1733	[112]
$\nu_{\text{s}}\text{C=O}$	1687	1687	1681	1683	1681	1685	[11]
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	-	-	1610	1612	1608	1611	[114]
$\nu_{\text{s}}(\text{C-O})$	-	1349	1351	1347	1350	1351	[112]
$\nu_{\text{s}}(\text{C-OH})$	-	1260	1255	1253	1253	1257	[114]
$\nu_{\text{s}}(\text{C-O})$	1174	-	1172	1169	1172	1173	[111]
$\nu_{\text{s}}(\text{C-O-O-C})$	1110	-	1113	1109	1115	1117	[112]
$\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$	1051	-	1055	1052	1050	1052	[112]
$\nu_{\text{s}}(\text{C-N})$	1010	-	1006	1011	1004	1012	[111]
$\delta_{\text{as}}(\text{O=C})$	-	590	-	595	-	592	[115]
$\rho(\text{COOH})$	-	473	-	488	-	490	[114]

Ao comparar os espectros das dispersões sólidas de CLA-OXA (3:1) e (2:1) com os espectros dos compostos de partida (CLA_{REC} e OXA_{REC}), observou-se alterações com grande alargamento de bandas. A ausência da vibração causada pela ligação $\nu_{\text{as}}(\text{C-N})$ presente na CLA_{REC} no comprimento de onda em 2781 cm^{-1} , o surgimento da banda do carboxilato $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ em 1610 e 1608 cm^{-1} nas amostras de CLA-OXA (3:1) e (2:1) respectivamente, devido a desprotonação do grupo carboxílico formando os sais. O desaparecimento da banda $\delta(\text{O=C})$ em 595 cm^{-1} do grupo carboxílico do OXA, seguido do desaparecimento da banda $\rho(\text{COOH})$ em 498 cm^{-1} referente a desprotonação do grupo carboxílico do OXA [114]. A partir dos espectros obtidos por FT-IR, constatou a interação entre o fármaco e coformador por meio do agrupamento carboxílico do OXA, evidenciando a formação de dois novos sais de CLA-OXA.

Comparando os espectros de FT-IR dos compostos de partida com aquele obtidos para as misturas físicas de CLA-OXA (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF}, foram observadas a ausência das bandas das hidroxilas entre a região em 3466 à 3394 cm^{-1} e o surgimento da banda do

carboxilato em 1612 e 1611 cm^{-1} para as amostras de CLA-OXA (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF} respectivamente, evidenciando a interação entre os compostos. Tal fenômeno deve ter ocorrido durante o manuseio das amostras no preparo das mesmas para a análise de FT-IR, pois na análise por DRXP das misturas físicas não houveram indícios de interação.

Para os espectros obtidos por FT-IR dos co-amorfos, observou-se alterações nas bandas quando comparadas com os espectros dos compostos de partida, a Figura 34 (a) e (b) contém os espectros colhidos por FT-IR da CLA_{REC}, OXA_{REC}, da CLA-OXA (1:2) e sua MF (a) e da CLA-OXA (1:3) e sua MF (b). Na Tabela 10 temos as atribuições das frequências vibracionais.

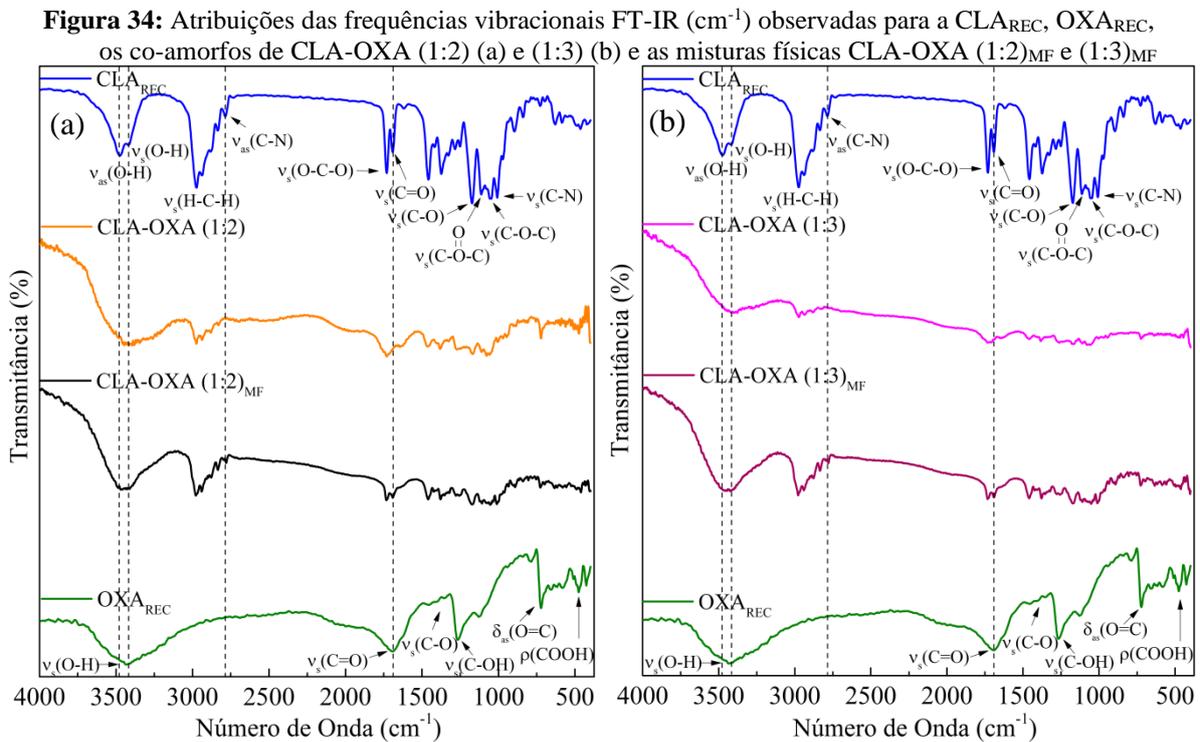


Tabela 11: Atribuições das frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para a CLA_{REC}, OXA_{REC}, os co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3), e as misturas físicas CLA-OXA (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF}

Atribuições	Número de onda/ cm^{-1}						Referência
	CLA _{REC}	OXA _{REC}	CLA-OXA (1:2)	CLA-OXA (1:2) _{MF}	CLA-OXA (1:3)	CLA-OXA (1:3) _{MF}	
$\nu_{as}(\text{O-H})$	3466	-	-	-	-	-	[111]
$\nu_s(\text{O-H})$	-	3443	-	-	-	-	[114]
$\nu_s(\text{O-H})$	3394	-	-	-	-	-	[111]



$\nu_{as}(\text{C-O})$	-	3119	3124	3122	3125	3124	[115]
$\nu_s(\text{H-C-H})$	2971	-	2975	2973	2971	2976	[112]
$\nu_{as}(\text{C-N})$	2781	-	-	2775	-	2774	[112]
$\nu_s(\text{O-C-O})$	1730	-	1729	1734	1734	1731	[112]
$\nu_s(\text{C=O})$	1687	1687	-	1684	-	1688	[11]
$\nu_s(\text{C-O})$	-	1349	1351	1350	1355	1351	[114]
$\nu_s(\text{C-OH})$	-	1260	1253	1256	1252	1253	[112]
$\nu_s(\text{C-O})$	1174	-	1172	1171	1171	1174	[114]
$\nu_s(\text{C-O=O-C})$	1110	-	1116	1115	1119	1115	[111]
$\nu_s(\text{C-O-C})$	1051	-	1052	1054	1057	1051	[112]
$\nu_s(\text{C-N})$	1010	-	1004	1009	1005	1007	[112]
$\delta_{as}(\text{O=C})$	-	590	595	599	597	599	[111]
$\rho(\text{COOH})$	-	473	498	495	497	495	[115]

Ao comparar os espectros de FT-IR dos co-amorfos com os dos compostos de partida, observou-se a ausência das vibrações das hidroxilas $\nu_{as}(\text{O-H})$ e $\nu_s(\text{O-H})$ na região entre 3466 à 3394 cm^{-1} , evidenciando interações por ligações de hidrogênio. Observou-se a ausência da vibração causada pela ligação $\nu_{as}(\text{C-N})$ que está presente na CLA no comprimento de onda em 2781 cm^{-1} , juntamente com o desaparecimento do pico que corresponde a vibração $\nu_s(\text{C=O})$ que está presente na CLA e no OXA em 1687 cm^{-1} . A partir destes resultados, evidenciam a interação através do grupo carboxílico do OXA^[114, 115], formando dois novos co-amorfos de CLA-OXA.

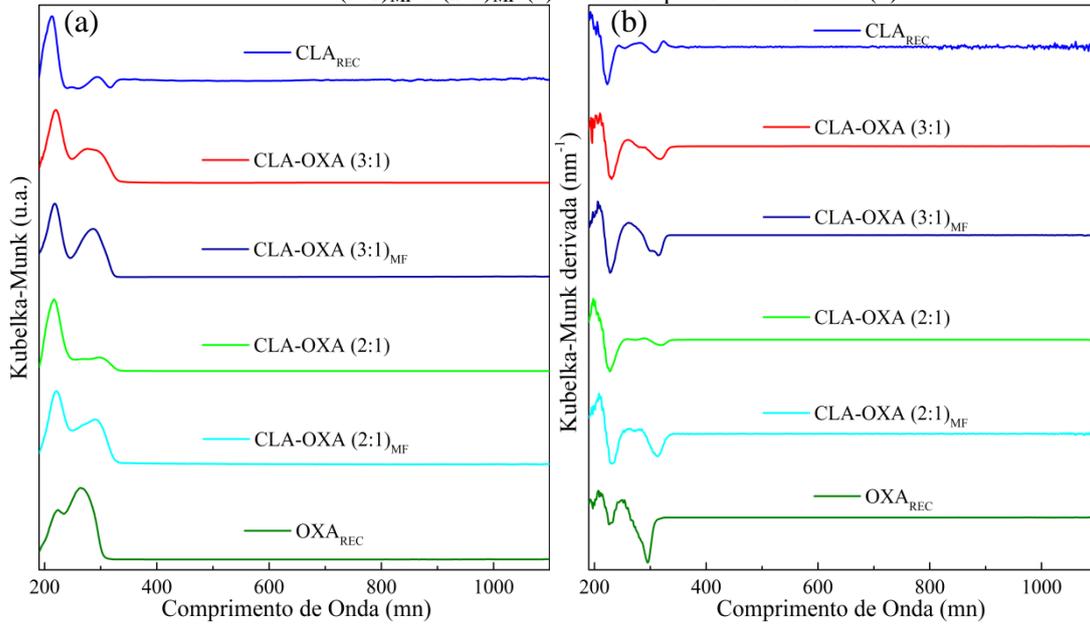
Comparando os espectros de FT-IR dos compostos de partida com aquele obtidos para a mistura física de CLA-OXA (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF}, não foram observadas mudanças, quanto aos deslocamentos significativos ou modificações das bandas espectrais presentes nos compostos de partida. O espectro da mistura física apresenta os modos de vibração da CLA_{REC} sobrepostos aos apresentados pelo OXA_{REC}, evidenciando que os compostos não interagiram através do contato físico, tal como observado por DRXP.

4.3.2.4 Espectroscopia por Reflectância Difusa UV-vis (ERD)

A coloração de um composto e sua absorção molecular no espectro visível, é causada por transições eletrônicas entre níveis de energia do seu grupo cromóforo^[113]. A CLA_{REC} e o OXA_{REC} apresentam coloração branca, exibem absorção no ultravioleta^[110]. Foram realizadas as análises de reflectância no UV-vis dos compostos de partida, dos sais, dos co-amorfos e das suas respectivas misturas físicas, os espectros estão expressos

nas Figuras 35 e 36 (a) e suas derivadas nas Figuras 35 e 36 (b).

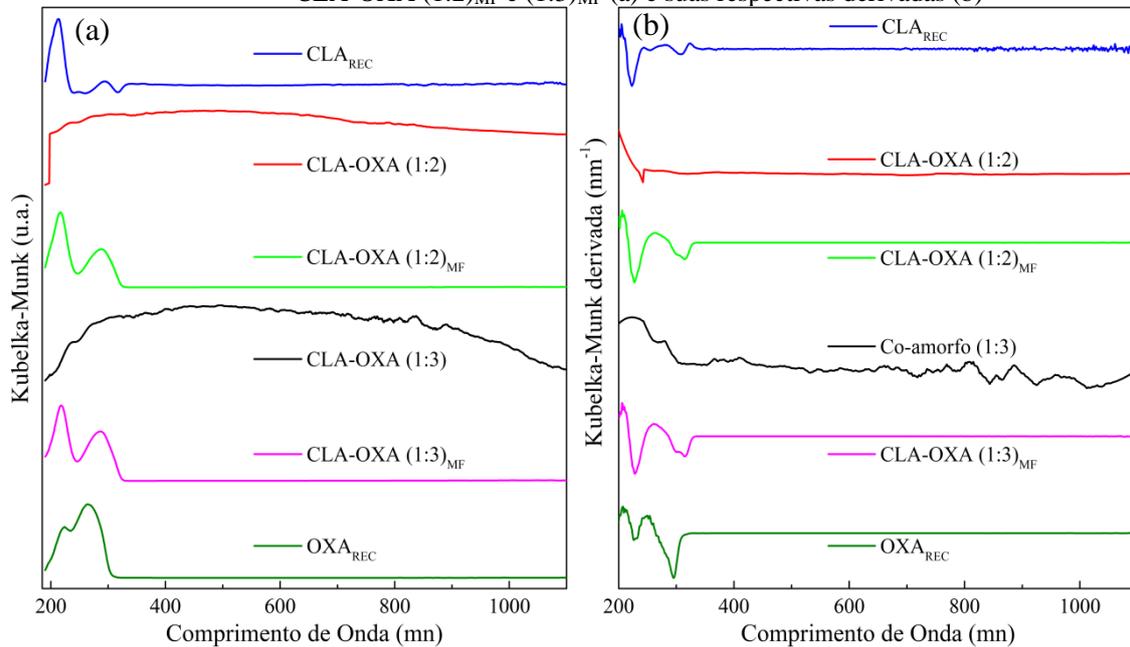
Figura 35: Análise no UV-vis da CLA_{REC} , OXA_{REC} , $CLA-OXA$ (3:1) e (2:1) e das misturas físicas (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF} (a) e suas respectivas derivadas (b)



O espectro obtido para a CLA_{REC} apresentou absorção na região entre 213 a 318 nm. Nesta região, foram detectadas três bandas de absorção, a primeira em 223 nm bem intensa e outras duas menos intensas em 254 e 308 nm. No espectro obtido para o OXA_{REC} , apresentou absorção na região entre 218 a 305 nm, observou-se duas bandas em 228 e 295 nm.

Para os sais, observou-se a redução da intensidade da banda do OXA em 295 nm, indicando dos novos materiais. Ao comparar os compostos de partida com as misturas físicas, observa-se a sobreposição das bandas, constatando que não houve indícios de interação apenas com o contato físico.

Figura 36: Análise no UV-vis da CLA_{REC} , OXA_{REC} , $CLA-OXA$ (1:2) e (1:3) e das misturas físicas de $CLA-OXA$ (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF} (a) e suas respectivas derivadas (b)



Para os co-amorfos, observa-se o desaparecimento das bandas presentes nos compostos de partida, o que indica a formação dos novos materiais. Ao comparar os compostos de partida com as misturas físicas, verifica-se a sobreposição das bandas, não havendo indícios de interação apenas com o contato físico.

4.3.2.5 Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

Foram realizadas a análise por TG/DTG-DTA dos sais, dos co-amorfos e das suas misturas físicas, afim de descobrir os perfis térmicos das dispersões sólidas e das suas misturas físicas. As curvas endotérmicas para os sais de $CLA-OXA$ (3:1) e (2:1) e suas MF de $CLA-OXA$ (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF} estão representadas na Figura 37 (a), (b), (c) e (d) e os valores dos eventos térmicos registrados na Tabela 12.

Figura 37: Gráficos das curvas TG/DTG-DTA dos sais de CLA-OXA (3:1) (a) e (2:1) (c) e das MF de CLA-OXA (3:1)_{MF} (b) e (2:1)_{MF} (d)

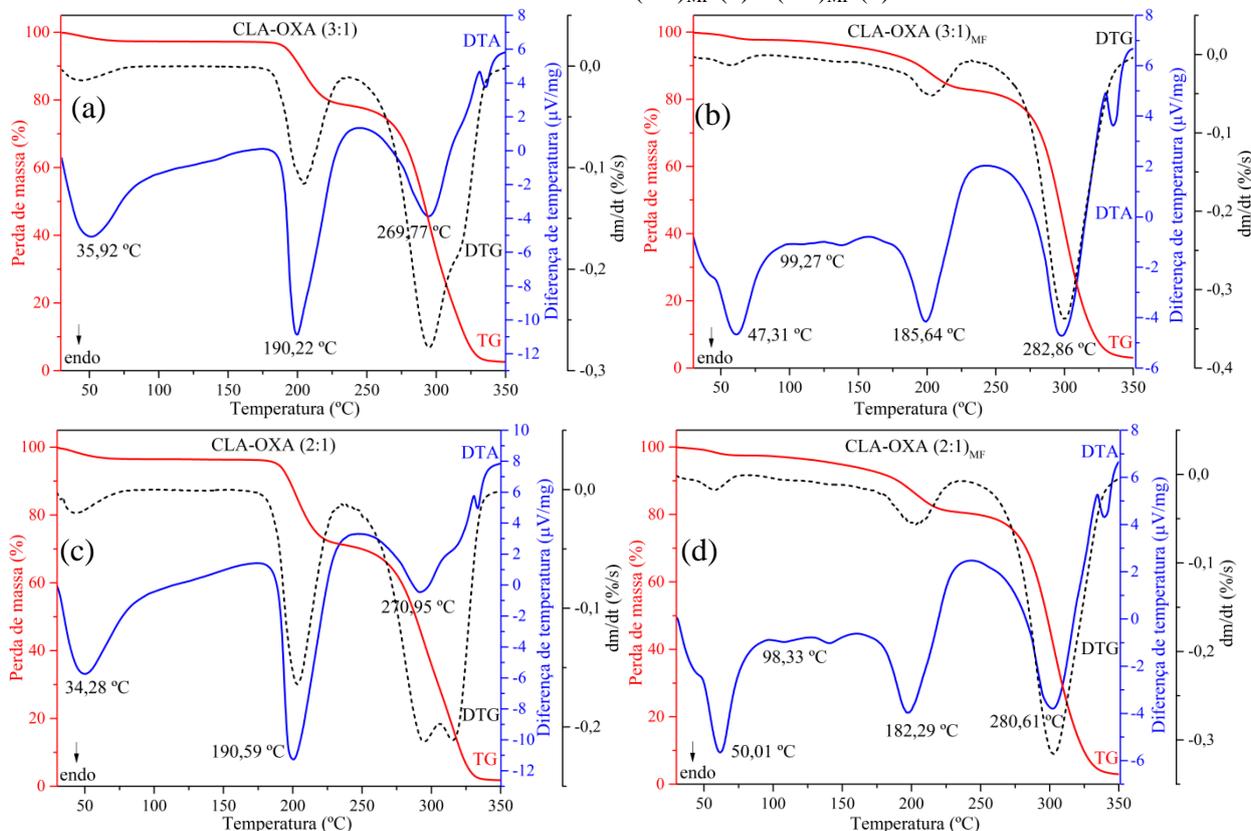


Tabela 12: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os sais CLA-OXA (3:1) e (2:1) e suas MF CLA-OXA (3:1)_{MF} e (2:1)_{MF}

AMOSTRA	EVENTO TÉRMICO	FAIXA DE TEMPERATURA (°C)	Δm		RESÍDUO (%)
			mg	%	
CLA-OXA (3:1)	Desidratação	35,92 – 74,75	0,09	2,28	97,72
	Fusão	190,22 – 225,38	0,71	17,54	80,18
	Decomposição	269,77 – 322,82	2,62	64,28	15,90
CLA-OXA (3:1) _{MF}	Desidratação	47,31 – 75,24	0,06	1,59	98,41
	Fusão	99,27 – 128,66	0,03	0,66	97,75
	Fusão	185,64 – 223,14	0,36	8,69	89,45
CLA-OXA (2:1)	Desidratação	34,28 – 74,55	0,12	3,13	96,87
	Fusão	190,59 – 224,13	0,91	23,11	73,76
	Decomposição	258,51 – 317,28	2,42	61,66	12,10
CLA-OXA (2:1) _{MF}	Desidratação	50,01 – 73,05	0,07	1,66	98,34
	Fusão	98,33 – 126,49	0,03	0,64	97,70
	Fusão	182,29 – 224,67	0,43	10,33	88,01
	Decomposição	280,61 – 332,55	2,84	67,43	20,58



Com base nas análises por TG/DTG-DTA para o sal de CLA-OXA (3:1), o primeiro evento observado corresponde a desidratação do sal, com T_{Onset} em 35,92 °C, observou-se uma perda de massa de 2,28%, confirmando evaporação da água proveniente do OXA e da reação ácido mais base. O segundo evento corresponde a fusão do sal, iniciando em 190,22 °C, registrando uma perda de massa de 17,54%, está redução de massa, ocorre por conta de o sal fundir e simultaneamente ocorrer a quebra das ligações eletrostáticas e de hidrogênio, assim, o OXA se separa da CLA e evapora. O terceiro evento é referente a decomposição do material, com T_{Onset} em 269,77 °C, com uma perda de massa de 64,28%.

Analisando as curvas obtidas por TG/DTG-DTA simultâneas para o sal de CLA-OXA (2:1), observaram-se três eventos endotérmicos, o primeiro evento corresponde a desidratação do sal, com T_{Onset} em 34,28 °C, registrando uma perda de massa de 3,13%, confirmando a evaporação da água proveniente do OXA e da reação ácido mais base. O segundo evento corresponde a fusão do sal, iniciando em 190,59 °C, registrando uma perda de massa de 23,11%, proveniente da evaporação do OXA, assim como descrito para o sal de CLA-OXA (3:1). O terceiro evento é referente a decomposição do sal, com T_{Onset} em 258,51 °C, registrando uma perda de massa de 61,66%. Os sais apresentaram o evento de fusão antecipado ao comparar com a fusão da CLA, confirmando a obtenção de duas novas dispersões sólidas de fármacos do tipo sal.

As curvas obtidas por TG/DTG-DTA para a CLA-OXA (3:1)_{MF} discriminaram quatro eventos endotérmicos, o primeiro é referente a desidratação do OXA, com T_{Onset} em 45,31 °C, com perda de massa de 1,59%. O segundo evento ocorre com T_{Onset} em 99,27 °C, referente a fusão do OXA, devido este, quando em contato com a CLA sofrer fusão ao invés da sublimação. O terceiro evento corresponde a fusão do material, devido a CLA está em contato com o OXA e a energia térmica fornecida durante a análise foi o suficiente para que houvesse a interação, a fusão inicia em 185,64 °C, registrando uma perda de massa de 8,69%, está redução na massa é por conta da evaporação do OXA que se separou da CLA. No quarto evento, observa-se a decomposição da CLA, com T_{Onset} em 282,86 °C e uma perda de massa de 63,02%.

Analisando as curvas obtidas por TG/DTG-DTA para a CLA-OXA (2:1)_{MF} observaram-se três eventos endotérmicos, o primeiro é referente a desidratação do OXA,

com T_{Onset} 50,01 °C, registrando uma perda de massa de 1,59%. O segundo evento é referente a fusão do OXA, ocorrendo em 98,33 °C T_{Onset} . O terceiro evento corresponde a fusão do material, devido a CLA está em contato com o OXA e a energia térmica fornecida durante a análise foi o suficiente para que houvesse a interação, a fusão inicia em 182,29 °C, com perda de massa de 10,33%, referente a evaporação do OXA que se desvinculou da CLA. No quarto evento, observa-se a decomposição da CLA, com T_{Onset} em 280,61 °C e uma perda de massa de 67,43%.

Com base nos dados fornecidos pela análise térmica das misturas físicas, evidenciou a formação das dispersões sólida pelo método da fusão, o OXA estando em contato com a CLA funde, devido ao fármaco não deixar ele sublimar, o coformador no estado líquido interage com a CLA formando os novos materiais. Os co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3) e MF de CLA-OXA (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF} foram analisados termicamente, os eventos endotérmicos estão representados na Figura 38 (a), (b), (c) e (d). A Tabela 13 contém os valores registrados durante a análise térmica das amostras.

Figura 38: Gráficos das curvas TG-DTG/DTA dos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) (a) e (1:3) (c) e das MF de CLA-OXA (1:2)_{MF} (b) e (1:3)_{MF} (d)

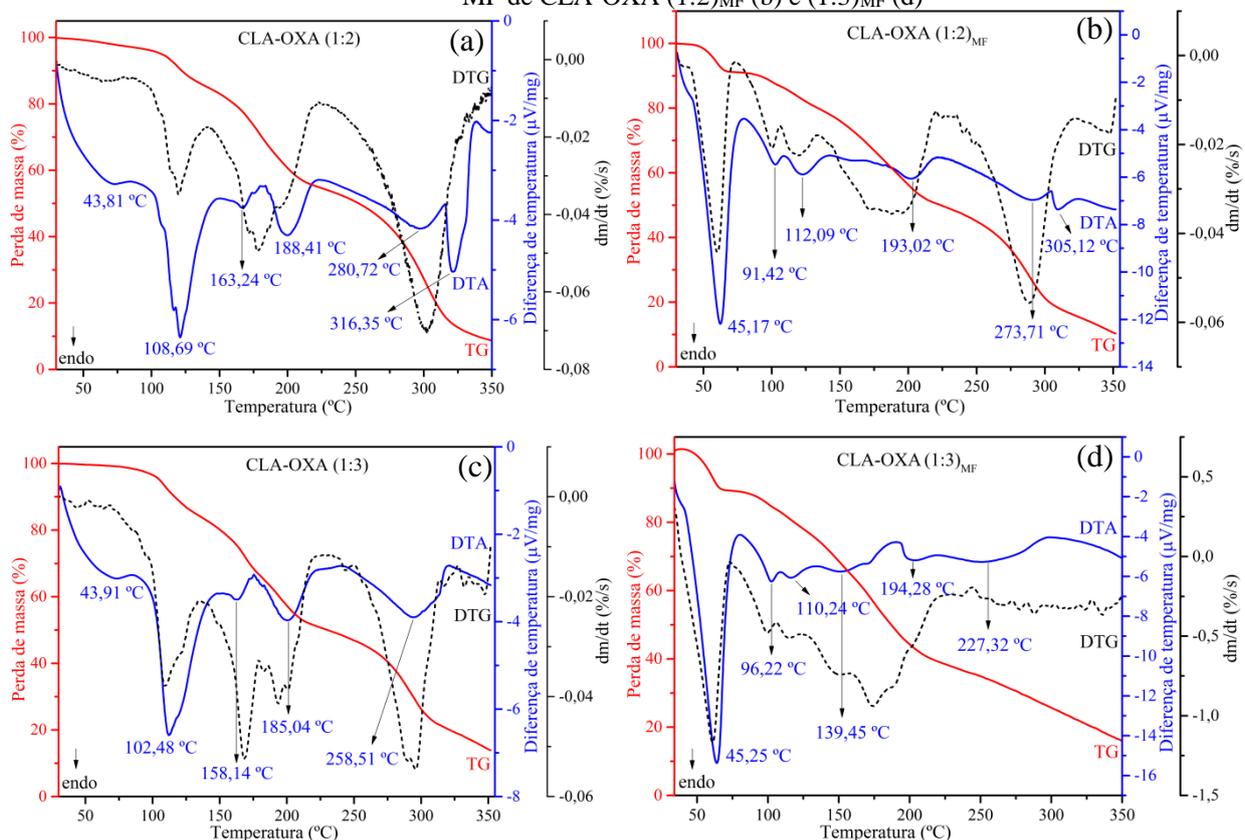




Tabela 13: Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG-DTA para os sais CLA-OXA (1:2) e (1:3) e suas MF CLA-OXA (1:2)_{MF} e (1:3)_{MF}

AMOSTRA	EVENTO TÉRMICO	FAIXA DE TEMPERATURA (°C)	Δm		RESÍDUO %
			mg	%	
CLA-OXA (1:2)	Desidratação	43,81 – 82,07	0,22	2,18	97,82
	Sublimação	108,69 – 136,59	0,89	8,79	91,21
	Fusão	188,41 – 216,38	1,03	10,20	76,47
	Decomposição	280,72 – 315,25	2,45	24,26	52,21
	Decomposição	316,35 – 334,35	0,48	4,81	47,40
CLA-OXA (1:2) _{MF}	Desidratação	45,17 – 71,06	0,41	8,18	91,82
	Fusão	91,42 – 107,11	0,16	3,31	88,51
	Evaporação	112,09 – 136,52	0,30	6,07	82,44
	Fusão	193,02 – 216,21	0,40	8,06	74,38
	Decomposição	273,71 – 303,32	0,85	16,96	57,42
CLA-OXA (1:3)	Decomposição	305,12 – 319,40	0,15	3,12	54,30
	Desidratação	43,91 – 83,29	0,14	1,21	98,79
	Sublimação	102,48 – 135,72	1,36	11,97	88,03
	Fusão	185,04 – 217,69	1,41	12,48	68,36
	Decomposição	258,51 – 317,28	2,78	24,46	43,90
CLA-OXA (1:3) _{MF}	Desidratação	45,25 – 71,14	0,58	11,48	88,52
	Fusão	96,22 – 106,90	0,15	2,97	85,55
	Evaporação	110,24 – 124,12	0,21	4,26	81,29
	Fusão	194,28 – 214,39	0,32	6,29	54,84
	Decomposição	227,32 – 292,35	0,56	11,01	43,83

Com base na análise por TG/DTG-DTA do co-amorfo de CLA-OXA (1:2), o primeiro evento observado corresponde a desidratação do material, com T_{Onset} 43,81 °C, observa-se uma perda de massa de 2,18%. O segundo evento corresponde a sublimação do OXA, iniciando em 108,69 °C e registrando uma perda de massa de 8,79 %, por se tratar de interação por ligações eletrostáticas, estas acabam se rompendo devido ao aumento da temperatura, fazendo com que o OXA se separe de CLA e sublima. O terceiro evento endotérmico ocorre com T_{Onset} em 188,41 °C, corresponde a fusão antecipada da CLA, registrando uma perda de massa de 10,20%, esta perda de massa é consequência de uma parte do material que está sofrendo decomposição. Os dois últimos eventos são referentes a decomposição do material, iniciando em 280,72 °C e somando uma perda de massa de 29,07 %.

O co-amorfo com razão molar de 1:3, apresentou um primeiro evento térmico com T_{Onset} em 43,91 °C, referente a desidratação do material, com uma perda de massa igual a



1,21%. No segundo evento, observa-se a sublimação do OXA, com T_{Onset} 102,48 °C e perda de massa de 11,97 %, por se tratar de interação por ligações eletrostáticas, estas acabam se rompendo devido ao aumento da temperatura, fazendo com que o OXA se separe da CLA e sublima. O terceiro evento, observa-se a fusão antecipada da CLA, com T_{Onset} em 185,04 °C, com perda de massa de 12,48 %, consequência do evento de decomposição do material que ocorre simultaneamente. Por fim, o quarto evento corresponde a decomposição do material, apresentando T_{Onset} em 258,51 °C e registrando uma perda de massa de 24,46%. Analisando as curvas DTA, observa-se que os materiais não apresentam os eventos térmicos característicos da CLA e do OXA, o que evidencia a formação dos novos materiais.

Analisando o gráfico de TG/DTG-DTA para a mistura física (1:2), observa-se o evento de desidratação do OXA com T_{Onset} em 45,17 °C, com perda de massa de 8,18%, o segundo evento corresponde a fusão do OXA devido está em contato com a CLA e a mesma não deixar o OXA sublimar, a energia térmica fornecida pela análise foi o suficiente para que houvesse interação, o evento da fusão inicia em 91,42 °C, registrando uma perda de massa de 3,31%. No terceiro evento térmico, observa-se a evaporação do OXA com T_{Onset} em 112,09 °C e uma perda de massa de 6,07%. No quarto evento, observou-se a fusão da CLA, com T_{Onset} em 193,02 °C, registrando uma perda de massa de 8,06 %, pois ela ocorre simultaneamente com a decomposição do material. Por fim, observa-se a decomposição do material, registrando T_{Onset} em 273,71 °C com término em 319,40 °C, somando uma perda de massa de 20,08 %.

Ao analisar o gráfico da mistura física de CLA-OXA (1:3)_{MF}, observaram-se os mesmos eventos endotérmicos descritos para a mistura física na razão molar de 1:2, com a energia térmica fazendo com que haja interação entre o fármaco e coformador. O primeiro evento corresponde a desidratação do OXA, com T_{Onset} 45,25 °C, com perda de massa de 11,48%. O segundo evento corresponde a fusão do OXA, iniciando em 96,22 °C e perda de massa de 2,97%. No terceiro evento, observou-se a evaporação do OXA com T_{Onset} em 110,24 °C, com perda de massa de 4,26%. O quarto evento se trata da fusão da CLA com T_{Onset} em 194,28 °C e perda de massa de 6,29%, por ocorrer simultaneamente com a decomposição. Por fim, temos a decomposição do material, iniciando em 227,32 °C, registrando uma perda de massa de 11,01%. Com base na análise

térmica, as misturas físicas apresentaram indícios de interação pelo método da fusão.

4.3.2.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras de CLA-OXA (3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4) obtidas pela técnica de ELS foram caracterizadas por DSC, as curvas endotérmicas estão representadas na Figura 39. Os valores de T_{Onset} , T_{Pico} , T_{Endset} e ΔH_f das curvas endotérmicas estão registrados na Tabela 14.

Figura 39: Análise DSC da CLAREC, OXAREC e misturas binárias de CLA-OXA

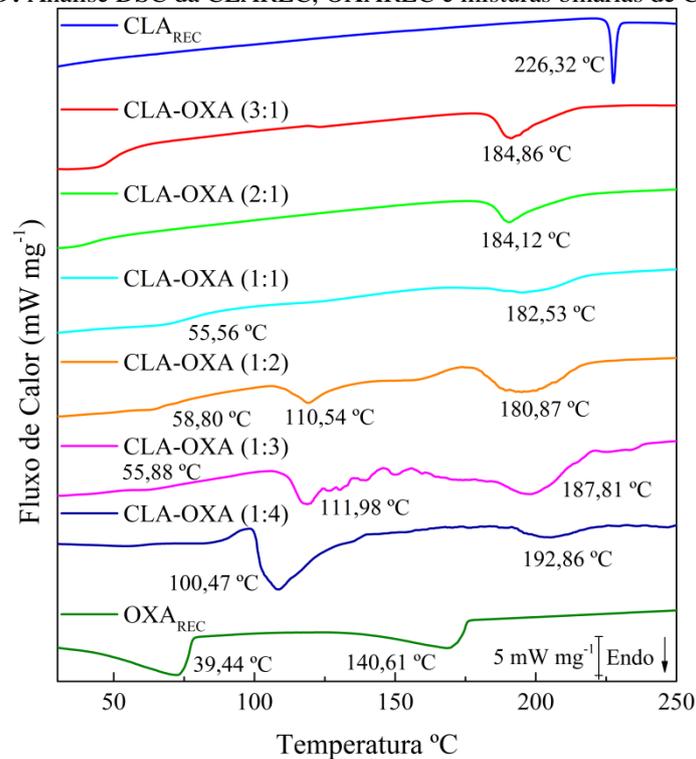


Tabela 14: Eventos térmicos relacionados as curvas DSC da CLA_{REC}, OXA_{REC} e das misturas binárias

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
CLA _{REC}	Fusão	226,32	227,59	229,07	-109,97
CLA-OXA (3:1)	Fusão	184,86	191,20	202,24	-355,38
CLA-OXA (2:1)	Fusão	184,12	190,59	201,87	-375,15
CLA-OXA (1:1)	Desidratação	55,56	61,25	78,33	-126,24



	Fusão	182,53	195,15	215,64	-189,43
CLA-OXA (1:2)	Desidratação	58,80	67,22	69,83	-3,07
	Sublimação	110,54	119,17	127,46	-66,31
	Fusão	180,87	194,96	213,40	-173,16
CLA-OXA (1:3)	Desidratação	55,88	57,66	63,58	-294,34
	Sublimação	111,98	118,81	123,83	-26,83
	Fusão	187,81	198,12	214,84	-74,63
CLA-OXA (1:4)	Sublimação	100,47	108,62	120,48	-230,71
	Fusão	192,86	205,18	217,79	-43,87
OXA _{REC}	Desidratação	39,44	72,39	77,88	1,51x10 ⁶
	Sublimação	140,61	168,39	175,56	-997,95

As curvas obtidas por DSC dos eventos térmicos dos sais de CLA-OXA (3:1) e (2:1), apresentaram um evento endotérmico com T_{Onset} na faixa dos 184,00 °C, este evento se trata da fusão dos sais. A razão equimolar de 1:1, apresentou um evento de perda de água com T_{Onset} em 55,56 °C correspondendo a desidratação do material, seguido de um evento ocorrendo com T_{Onset} em 182,53 °C, no qual corresponde a fusão do material, evidenciando que na razão molar de 1:1 contém mistura de dispersões sólidas, assim como observado na análise por DRXP, essa razão não está na estequiometria ideal. Os sais de CLA-OXA apresentaram o evento de fusão em temperaturas amenas que a fusão da CLA, indícios de um aumento da hidrossolubilidade.

Para o co-amorfo na razão molar de 1:2, observou-se um evento de desidratação com T_{Onset} em 58,80 °C, na sequência ocorre a sublimação do OXA, iniciando em 110,54 °C, por fim, ocorre a fusão antecipada da CLA, apresentando T_{Onset} em 180,87 °C, estes eventos ocorrem devido o rompimento das ligações eletrostáticas entre a CLA e o OXA por conta da elevada temperatura. Para o co-amorfo na razão molar de 1:3, foi possível observar a desidratação ocorrendo com T_{Onset} em 55,88 °C, seguida do evento de sublimação do OXA, registrando a T_{Onset} em 111,98 °C, finalizando com o evento de fusão antecipado da CLA, com T_{Onset} em 187,81 °C, tais eventos é devido ao rompimento da interação entre fármaco e coformador. A razão equimolar de 4:1 contém o excesso de OXA, apresentando a sublimação do OXA com T_{Onset} em 100,47 °C, o evento seguinte corresponde a fusão antecipada do fármaco, registrando T_{Onset} em 192,86 °C.

Foram realizadas as misturas físicas (MF) nas razões molares de 3:1, 2:1, 1:2 e 1:3, afim de comparar com o perfil térmico dos sais, co-amorfos e dos compostos de partida. As MF foram analisadas por DSC e suas curvas endotérmicas estão representadas na Figura 40. A Tabela 15 contém os valores de T_{Onset} , T_{Pico} , T_{Endset} e ΔH_f obtidos durante a análise.

Figura 40: Análise DSC da CLA_{REC} , OXA_{REC} e das misturas físicas

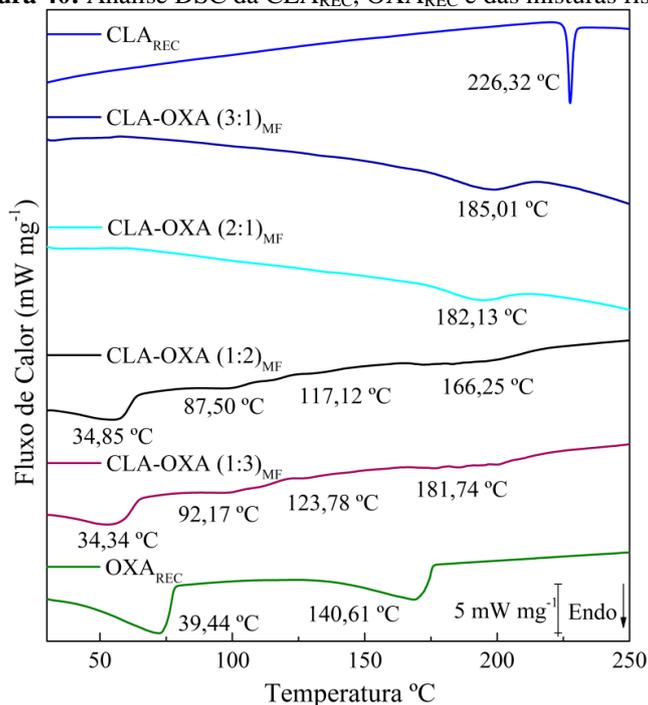


Tabela 15: Eventos térmicos relacionados as curvas endotérmicas obtidas por DSC das misturas físicas

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
		T_{Onset}	T_{Pico}	T_{Endset}	
$CLA-OXA (3:1)_{MF}$	Fusão	185,01	192,45	201,05	-290,14
$CLA-OXA (2:1)_{MF}$	Fusão	182,13	191,80	200,24	-271,66
$CLA-OXA (1:2)_{MF}$	Desidratação	34,85	54,71	63,13	-280,30
	Fusão	87,50	96,12	106,73	-34,00
	Evaporação	117,12	129,41	128,23	9,36
	Fusão	166,25	172,13	213,12	-141,26
$CLA-OXA (1:3)_{MF}$	Desidratação	34,34	55,66	63,48	-295,60
	Fusão	92,17	96,22	104,47	-13,21
	Evaporação	123,78	125,56	132,02	-4,86
	Fusão	181,87	185,84	204,69	-29,68



De acordo com a análise por DSC da CLA-OXA (3:1)_{MF}, a amostra apresentou o evento de fusão com T_{Onset} em 185,01 °C. Para a CLA-OXA (2:1)_{MF} o evento de fusão ocorre com T_{Onset} em 182,13 °C. Com base nos resultados obtidos por DSC, as misturas físicas apresentaram um perfil térmico parecido com os dos sais de CLA-OXA, evidenciando a interação entre a CLA e o OXA. A interação ocorre por conta do OXA em contato com a CLA sofrer fusão ao invés da sublimação, o OXA na fase líquida interage com a CLA, formando a dispersão sólida pelo método da fusão.

A mistura física de CLA-OXA (1:2)_{MF} apresentou quatro eventos endotérmicos, o primeiro ocorrendo com T_{Onset} registrando 34,85 °C correspondendo a desidratação do OXA, o segundo evento ocorre com T_{Onset} em 87,50 °C, no qual corresponde a fusão do OXA, fazendo com que haja a interação entre fármaco e coformador. No terceiro evento, ocorre a evaporação do OXA, com T_{Onset} em 117,12 °C, ocorrendo pelo fato da energia térmica romper as ligações eletrostáticas entre o fármaco e coformador. No quarto evento observamos a fusão da CLA, registrando T_{Onset} em 166,25 °C.

A mistura física de CLA-OXA (1:3)_{MF}, apresentou quatro eventos endotérmicos, o primeiro ocorrendo com T_{Onset} registrando 34,34 °C, correspondendo a desidratação do OXA, o segundo evento ocorre com T_{Onset} em 92,17 °C, no qual corresponde fusão do OXA pelo fato de estar em contato com a CLA. No terceiro evento ocorre a evaporação do OXA, com T_{Onset} em 123,78 °C. No quarto evento, observamos a fusão da CLA, registrando T_{Onset} em 181,87 °C.

As curvas endotérmicas obtidas por DSC para as misturas físicas nas razões molares de 1:2 e 1:3, apresentam um perfil térmico totalmente diferente quando comparadas com os compostos de partida, no entanto, sabe-se que o material não interage com o simples contato físico entre a CLA e o OXA, como evidenciado pelas análises espectroscópicas. O fenômeno que ocorre nas misturas físicas é justificado pela interação das mesmas ao serem expostas a energia térmica aplicada durante as análises por TG/DTG-DTA e DSC, assim como investigado no apêndice deste estudo.



5. CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste trabalho resultou na obtenção de quatro novas dispersões sólidas de claritromicina. Sendo estas, dois sais de CLA-OXA nas razões molares de 3:1 e 2:1 e dois co-amorfos de CLA-OXA nas razões de 1:2 e 1:3, obtidos ao utilizar o ácido oxálico como coformador pela técnica de evaporação lenta do solvente.

As dispersões sólidas de fármacos foram caracterizadas por DRXP, FTIR, ERD, TG/DTG-DTA e DSC. A partir das análises por DRXP, constatou-se a obtenção de dois materiais cristalinos nas razões molares de 3:1 e 2:1, e dois materiais de natureza amorfa nas razões de 1:2 e 1:3. De acordo com os difratogramas dos materiais cristalinos, apresentaram o surgimento de novos picos, evidenciando a obtenção de duas novas dispersões sólidas de CLA-OXA (3:1) e (2:1).

A análise de DRXP confirmou a natureza amorfa dos materiais nas razões de 1:2 e 1:3, por apresentarem o difratograma com ausência de picos e uma linha de base deslocada, característicos de materiais amorfos, evidenciando a formação de uma nova fase distinta daquelas apresentadas por seus precursores, sendo estes dois novos co-amorfos de CLA-OXA (1:2) e (1:3). Partindo do princípio que materiais amorfos tendem a apresentarem maior taxa de dissolução que os materiais cristalinos, os co-amorfos evidenciam um aumento da hidrossolubilidade da CLA. Por se tratar de material amorfo, as misturas de CLA-OXA (1:2) e (1:3) tiveram sua estabilidade investigada ao longo do tempo por DRXP. O co-amorfo (1:2) apresentou estabilidade de pelo menos 63 dias na fase amorfa, o co-amorfo (1:3) apresentou estabilidade de até 35 dias, com o surgimento um pico cristalino proveniente do OXA. Assim, o co-amorfo na razão molar de 1:2 se provou mais interessante, por apresentar maior estabilidade física.

As análises de FTIR evidenciaram a formação dos sais de CLA-OXA, por meio do surgimento da banda do carboxilato $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ em 1610 e 1608 cm^{-1} nas amostras de CLA-OXA (3:1) e (2:1) respectivamente, devido a desprotonação do grupo carboxílico do OXA. Os espectros de FTIR dos co-amorfos apresentaram a interação através dos grupamentos carbonila presente na molécula de CLA com os grupos carboxílicos presentes no OXA. Essa conclusão é consistente com a interpretação do mapa de potencial eletrostático, que apontou tais grupos como mais susceptíveis a interação.

Na análise ERD dos compostos de partida, foram detectadas três bandas de



absorção para a CLA e duas bandas para o OXA. Para os sais, observou-se o a redução da intensidade da banda do OXA em 295 nm, indicando a formação da dispersão sólida. Para os co-amorfos, obtiveram-se perfis de bandas completamente distintas quando comparadas com os compostos de partida, o que indicou a formação dos novos materiais.

Mediante à técnica de TG/DTG-DTA realizadas nas amostras, para os sais observou-se a ausência do evento de sublimação do OXA, apresentando um evento de fusão para os sais, evidenciando a obtenção das dispersões sólidas. Para os co-amorfos, observou-se o evento da desidratação, seguida da sublimação do OXA, pois o mesmo se separa da CLA devido ao rompimento das ligações eletrostáticas por conta do aquecimento. Na sequência verificou-se a fusão da CLA e pôr fim a decomposição da mesma.

As curvas térmicas obtidas pela análise DSC dos sais registraram a fusão em temperaturas amenas que a fusão da CLA, no qual é indício de um aumento da hidrossolubilidade. Para os co-amorfos, observou-se eventos de sublimação para o OXA, devido o mesmo se separar da CLA, por conta de a energia térmica cedida durante a análise romper as ligações dos co-amorfos.

Os resultados adquiridos neste estudo confirmaram a obtenção de quatro dispersões sólidas inéditas de CLA utilizando o OXA como coformador. Nas proporções equimolares de 3:1 e 2:1 obtivera dois novos sais, nas razões de 1:2 e 1:3 obteve-se dois novos co-amorfos. Estes materiais se mostram promissores para o aumento da taxa de dissolução da CLA, possibilitando a melhoria da sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica.

6. PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS

Como perspectivas para trabalhos futuros sugere-se a realização dos ensaios de solubilidade e dos perfis de dissolução da CLA, das dispersões sólidas de CLA-OXA e de suas respectivas misturas físicas.



REFERÊNCIAS

- [1] Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. (2013). Strategies to address low drug solubility in discovery and development. **Pharmacological Reviews**, 65(1), 315-499. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.005660>
- [2] Martins, I. C. B., Desenvolvimento de fármacos: melhoria do desempenho de princípios farmacologicamente ativos por síntese supramolecular. 2013, **Faculdade de Ciências e Tecnologia**.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Habib, M.J., **Pharmaceutical Solid Dispersion Technology**. 2000: CRC Press.
- [6] BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- [7] Oliveira, M.B.B., Diniz, L. M., Leprosy among children under 15 years of age: literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2016. 91(2): p. 196-203.
- [8] Duarte, M. T. C., Ayres, J. A., Simonetti, J. P., Consulta de enfermagem: estratégia de cuidado ao portador de hanseníase em atenção primária. **Texto & Contexto - Enfermagem**, 2009. 18: p. 100-107.
- [9] Pereira, S. V. M., Bachion, M. M., Souza, A. G. C., Vieira, S. M. S., Avaliação da Hanseníase: relato de experiência de acadêmicos de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 2008. 61: p. 774-780.
- [10] Mohammadi, G., V. Hemati, M.-R. Nikbakht, S. Mirzaee, A. Fattahi, K. Ghanbari and K. Adibkia. "In vitro and in vivo evaluation of clarithromycin–urea solid dispersions prepared by solvent evaporation, electrospraying and freeze drying methods." **Powder Technology**, 257: p. 168-174, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.03.014>.
- [11] Shan, N.; M.J. Zaworotko, The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug Discovery Today**, 13(9): p. 440-446, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.03.004>.



- [12] Pereira, J. M.; Ariza, R. M.; Ilevbare, A. G. Interplay of degradation, dissolution and stabilization of clarithromycin and its amorphous solid dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 12, p. 4640-4653, 2013. <https://doi.org/10.1021/mp400441d>.
- [13] Park, J. B.; Park, Y. J.; Kang, C. Y.; Lee, B. J. Modulation of microenvironmental pH and utilization of alkalizers in crystalline solid dispersion for enhanced solubility and stability of clarithromycin. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 5, p. 839-848, 2015. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0471-9>.
- [14] Alves, *Investigação de co-cristais de (R, S)-e (S)-Ibuprofeno*. 2012.
- [15] Aaltonen, J., Allesø, M., Mirza, S., Koradia, V., Gordon, K. C., Rantanen, J., Solid form screening—a review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2009. 71(1): p. 23-37.
- [16] Healy, A.M., Worku, Z. A., Kumar, D., Madi, A. M., Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2017. 117: p. 25-46.
- [17] Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name? **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 5, p. 2147-2152, 2012. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>.
- [18] Elder, D. P., Holm, R., Diego, H. L., Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, 2013. 453(1): p. 88-100.
- [19] Good, D. J., Rodriguez-Hornedo, N, Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth and Design**, 2009. 9(5): p. 2252-2264.
- [20] Melo, A. C. C., Amorim, I. F., Cirqueira, M. D. L., Martins, F. T. Toward novel solid-state forms of the anti-HIV drug efavirenz: from low screening success to cocrystals engineering strategies and discovery of a new polymorph. **Crystal Growth & Design**, 2013. 13(4): p. 1558-1569.
- [21] Araújo, G. L. B., Pitaluga Jr, A., Antonio, S. G., Santos, C. D. O. P., Matos, J. D. R., Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2012. 33(1): p. 27-36.
- [22] Lu, J., Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. **Afr J Pharm Pharmacol**, 2012. 6: p. 581-91.
- [23] Karagianni, A., Kachrimanis, K., Nikolakakis, I., Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. **Pharmaceutics**, 2018. 10(3): p. 98.



- [24] Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R., A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, 1995. 12(3): p. 413-420.
- [25] 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.
- [26] 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
- [27] Korotkova, E. I., Kratochvíl, B., Pharmaceutical Cocrystals. **Procedia Chemistry**, 2014. 10: p. 473-476.
- [28] 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.
- [29] Wouters, J.; Quéré, L. Pharmaceutical salts and co-crystals. **Royal Society of Chemistry**, 2011.
- [30] Wilkinson, A.; McNaught, A. IUPAC Compendium of Chemical Terminology, (the "Gold Book"). **International Union of Pure and Applied Chemistry**, 1997.
- [31] Li, Z. J.; Abramov, Y.; Bordner, J.; Leonard, J.; Medek, A.; Trask, A. V. Solid-State Acid– Base Interactions in Complexes of Heterocyclic Bases with 125 Dicarboxylic Acids: Crystallography, Hydrogen Bond Analysis, and 15N NMR Spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 25, p. 8199-8210, 2006.
- [32] Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**. Tradução da 8ª ed. Editora Thomson, 2006.
- [33] Steiner, T.; Majerz, I.; Wilson, C. C. First O– H– N hydrogen bond with a centered proton obtained by thermally induced proton migration. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 14, p. 2651-2654, 2001.
- [34] Sousa, Marcus Lima et al. **Obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do hansenostático clofazimina**. 2018.
- [35] Chavan, R. B., Thipparaboina, R., Kumar, D., Shastri, N. R., Co amorphous systems: A product development perspective. **International Journal of Pharmaceutics**, 2016. 515(1-2): p. 403-415.



- [36] Bhandari, M. S., Wairkar, S. M., Patil, U. S., Jadhav, N. R., Co-amorphization of Ibuprofen by Paracetamol for Improved Processability, Solubility, and In vitro Dissolution. **Acta Chimica Slovenica**, 2018. 65(3): p. 492-501.
- [37] Zhu, S., Gao, H., Babu, S., Garad, S., Co-amorphous formation of high-dose zwitterionic compounds with amino acids to improve solubility and enable parenteral delivery. **Molecular Pharmaceutics**, 2017. 15(1): p. 97-107.
- [38] Freidig, A. K., Goldman, I. L., Variation in oxalic acid content among commercial table beet cultivars and related crops. **Journal of the American Society for Horticultural Science**, 2011. 136(1): p. 54-60.
- [39] Cefola, M., Pace, B., Application of oxalic acid to preserve the overall quality of rocket and baby spinach leaves during storage. **Journal of Food Processing and Preservation**, 2015. 39(6): p. 2523-2532.
- [40] Suzuki, N., Kawahata, M., Yamaguchi, K., Suzuki, T., Tomono, K., Fukami, T., Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2018. 44(4): p. 582-589.
- [41] Torgesen, J. L., Strassburger, J., Growth of oxalic acid single crystals from solution: solvent effects on crystal habit. **Science**, 1964. 146(3640): p. 53-55.
- [42] Thalladi, V. R., Nüsse, M., Boese, R., The melting point alternation in α , ω -alkanedicarboxylic acids. **Journal of the American Chemical Society**, 2000. 122(38): p. 9227-9236.
- [43] Villepin, J., Novak, A., Bougeard, D., α -And β Phases of oxalic acid, H₂C₂O₄: Vibrational spectra, normal-coordinate calculations, and intermolecular forces. **Chemical Physics**, 1982. 73(3): p. 291-312.
- [44] Bhattacharya, S., Saraswatula, V. G., Saha, B. K., Thermal Expansion in Alkane Diacids Another Property Showing Alternation in an Odd–Even Series. **Crystal Growth & Design**, 2013. 13(8): p. 3651-3656.
- [45] Sabine, T., Cox, G., Craven, B. A neutron diffraction study of α -oxalic acid dihydrate. **Acta Crystallographica Section B**, 1969. 25(12): p. 2437-2441.
- [46] Han, L., Xie, S., Ma, G., Sun, J., Jia, Y., Jing, Y., Test and improvement of the cyclic stability of oxalic acid dihydrate for thermal energy storage. **Thermochimica Acta**, 2016. 645: p. 24-30.
- [47] Othman, M. F., Anuar, N., Rahman, S. A., Taifuddin, N. A., Cocrystal Screening of Ibuprofen with Oxalic Acid and Citric Acid via Grinding Method. in IOP Conference Series: **Materials Science and Engineering**. 2018. IOP Publishing.



- [48] Srivastava, K., Shimpi, M. R., Srivastava, A., Tandon, P., Sinha, K., Velaga, S. P., Vibrational analysis and chemical activity of paracetamol–oxalic acid cocrystal based on monomer and dimer calculations: DFT and AIM approach. **RSC Advances**, 2016. 6(12): p. 10024-10037.
- [49] Fung, M., Bērziņš, K.r., Suryanarayanan, R., Physical stability and dissolution behavior of ketoconazole–organic acid coamorphous systems. **Molecular Pharmaceutics**, 2018. 15(5): p. 1862-1869.
- [50] Pang, W., Lv, J., Wang, J., Yang, C., Guo, W., Solid state characterization of azelnidipine–oxalic acid co-crystal and co-amorphous complexes: The effect of different azelnidipine polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 2017. 138: p. 302-315.
- [51] Jensen, F., Introduction to computational chemistry. 2017: John wiley & sons.
- [52] Young, D., Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. 2004: John Wiley & Sons.
- [53] Hohenberg, P., Kohn, W., Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, 1964. 136(3B): p. B864.
- [54] Kohn, W., Sham, L. J., Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, 1965. 140(4A): p. A1133.
- [55] Tsipis, A. C., DFT flavor of coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, 2014. 272: p. 1-29.
- [56] Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos. 2014: Artmed Editora.
- [57] DENGALÉ, S. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; LÖBMANN, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2016. 100: p. 116-125.
- [58] 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.
- [59] Daurio, D., Nagapudi, K., Li, L., Quan, P., Nunez, F. A., Application of twin screw extrusion to the manufacture of cocrystals: scale-up of AMG 517–sorbic acid cocrystal production. **Faraday Discussions**, 2014. 170: p. 235-249.
- [60] Wu, W., Löbmann, K., Schnitzkewitz, J., Knuhtsen, A., Pedersen, D. S., Grohganz, H., Rades, T., Aspartame as a co-former in co-amorphous systems. **International Journal of Pharmaceutics**, 2018. 549(1-2): p. 380-387.
- [61] Beyer, A., Radi, L., Grohganz, H., Löbmann, 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.
- [62] Hoppu, P., Virpioja, J., Schantz, S., & Juppo, A. M. Characterization of ultrasound extruded and cut citric acid/paracetamol blends. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2009. 98(6): p. 2140-2148.
- [63] Hoppu, P., Virpioja, J., Schantz, S., Juppo, A. M., New processing technique for viscous amorphous materials and characterisation of their stickiness and deformability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2009. 72(1): p. 183-188.
- [64] Jiang, L., Huang, Y., Zhang, Q., He, H., Xu, Y., Mei, X., Preparation and solid-state characterization of dapsone drug–drug co-crystals. **Crystal Growth & Design**, 2014. 14(9): p. 4562-4573.
- [65] Dengale, S. J., Ranjan, O. P., Hussien, S. S., Krishna, B. S. M., Musmade, P. B., Shenoy, G. G., Bhat, K., Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir–Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2014. 62: p. 57-64.
- [66] Cunha, S. D., Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. 2008.
- [67] Mundhe, A. V., Cocrystalization: an alternative approach for solid modification. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, 2013. 3(4): p. 166-172.
- [68] Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J. **Fundamentals of Analytical Chemistry**, 9th Edition. (2014).
- [69] Banwell, C. N. **Fundamentals of Molecular Spectroscopy** - 3rd ed. (1983).
- [70] Willard, H.H. Merritt, L.L. Dean, J.A. **Instrumental Methods of analysis**, 7th edition. (1989).
- [71] Pecharsky, V., Zavalij, P., Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials. 2008: **Springer Science & Business Media**.
- [72] Cullity, B. D., Elements of X-ray Diffraction. 1978.
- [73] Callister Jr, W.D., Rethwisch, D., Ciência e engenharia de materiais: uma introdução (tradução). 2016, Brasil: LTC.
- [74] Bragg, W. H., Bragg, W. L., The reflection of X-rays by crystals. **Proceedings of the Royal Society of London**, 1913. 88(605): p. 428-438.
- [75] Cardoso, T. M., Rodrigues, P. O., Stulzer, H. K., Segatto Silva, M. A., Rosário Matos, J., Physical-chemical characterization and polymorphism determination of two



- nimodipine samples deriving from distinct laboratories. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2005. 31(7): p. 631-637.
- [76] Preskar, M., Vrbanec, T., Vrečer, F., Šket, P., Plavec, J., Gašperlin, M., Solubilization of ibuprofen for freeze dried parenteral dosage forms. **Acta Pharmaceutica**, 2019. 69(1): p. 17-32.
- [77] Lee, T., Wang, Y. W., Initial salt screening procedures for manufacturing ibuprofen. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2009. 35(5): p. 555-567.
- [78] Maeno, Y., Fukami, T., Kawahata, M., Yamaguchi, K., Tagami, T., Ozeki, T., Suzuki, T., Tomono, K., Novel pharmaceutical cocrystal consisting of paracetamol and trimethylglycine, a new promising cocrystal former. **International Journal of Pharmaceutics**, 2014. 473(1): p. 179-186.
- [79] Silva Filho, S. F., Pereira, A. C., Sarraguça, J. M., Sarraguça, M. C., Lopes, J., Freitas, P. F. F., Silva, A. O., Ribeiro, P. R. S., Synthesis of a Glibenclamide Cocrystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2018. 107(6): p. 1597-1604.
- [80] Petry, I., Löbmann, K., Grohganz, H., Rades, T., Leopold, C. S., In situ co-amorphisation of arginine with indomethacin or furosemide during immersion in an acidic medium—A proof of concept study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2018. 133: p. 151-160.
- [81] Rietveld, H., A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Journal of Applied Crystallography**, 1969. 2(2): p. 65-71.
- [82] Snellings, R., Machiels, L., Mertens, G., Elsen, J., Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. **Geologica Belgica**, 2010.
- [83] Gualtieri, A. F., Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld–RIR method. **Journal of Applied Crystallography**, 2000. 33(2): p. 267-278.
- [84] Fifield, F. W., Principles and practice of analytical chemistry. 2000: **Blackwell Science Ltd**.
- [85] Larkin, P., Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation. 2017: **Elsevier**.
- [86] Socrates, G., Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts. 2004: **John Wiley & Sons**.
- [87] Holler, F. J., Skoog, D. A. Crouch, S. R., Princípios de análise instrumental. 2009: **Bookman**.
- [88] Noh, C., Hafizah, C., Azmin, M., Fadhillah, N., Asnawi, A. L., A review: fourier transform infrared application on bioactive compound. 2015.



- [89] Kozak, A., Pindelska, E., Spectroscopic analysis of the influence of various external factors on ethenzamide-glutaric acid (1: 1) cocrystal formation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2019. 133: p. 59-68.
- [90] Wisudyaningsih, B., Setyawan, D., Co-crystallization of quercetin and isonicotinamide using solvent evaporation method. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 2019. 18(5).
- [91] Lu, W., Rades, T., Rantanen, J., Yang, M., *Inhalable co-amorphous budesonide-arginine dry powders prepared by spray drying*. **International Journal of Pharmaceutics**, 2019. **565**: p. 1-8.
- [92] Skoog, D.A., Holler, F.J. Principles of Instrumental Analysis, 6Ed. Conference Record of 51st Asilomar Conference on Signals, **Systems and Computers**, ACSSC 2017 vols. 2017-Octob (1998).
- [93] Willard, H.H. Merritt, L.L. Dean, J.A. Instrumental Methods of analysis, 7th edition. (1989).
- [94] ChenTodd, Z.G., DeutschHuyen, N., DomenKeith, D., Arnold, E.J., Nicolas, F., Roxanne, G., Clemens, G., Thomas, H., Kleiman, J.A., Eric, S., Kazuhiro, M., Turner, T.J. Chapter 5 - UV-Vis Spectroscopy. **Photoelectrochemical Water Splitting** 49–62 (2013).
- [95] Vargas, W.E., Niklasson, G.A. Applicability conditions of the Kubelka–Munk theory. *Appl. Opt.* 36, 5580–5586 (1997).
- [96] Kubelka, P. New Contributions to the Optics of Intensely Light-Scattering Materials. Part I. *J. Opt. Soc. Am.* 38, 448–457 (1948).
- [97] Kubelka, P. Munk, F. Ein Beitrag Zur Optik Der Farbanstriche. *Z. Techn. Phys.* 12, 593–601 (1931).
- [98] Dahm, D.J., Dahm, K.D. Review: Formulae for absorption spectroscopy related to idealised cases. **J Near Infrared Spectrosc.** 22, 249–259 (2014).
- [99] Kortum, G. Reflectance Spectroscopy - Principles, Methods, Applications. (1969).
- [100] Ionashiro, M., F. Caires and D. Gomes, *Giólito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, 2005. 1: p. 80.
- [101] Mothé, C.G. and A.D.D. Azevedo, *Análise térmica de materiais*. São Paulo: Editora, 2002: p. 113-115.
- [102] Denari, G.B. and E. Cavalheiro, *Princípios e aplicações de análise térmica*. São Carlos: IQSC, 2012.



[103] Ionashiro, M. and I. Giolito, Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, 1980. 26(121): p. 17-24.

[104] Nassu, R.T., Estudo do comportamento térmico de óleos e gorduras por calorimetria de varredura diferencial:(DSC). 1994.

[105] 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.

[106] Gabbott, P., Principles and applications of thermal analysis. 2008: **John Wiley & Sons**.

[107] Hatakeyama, T., Liu, Z., **Handbook of thermal analysis**. 1998: Wiley.

[108] Owoyemi, B. C. D., da Silva, C. C., Diniz, L. F., Souza, M. S., Ellena, J., Carneiro, R. L., Fluconazolium oxalate: synthesis and structural characterization of a highly soluble crystalline form. **CrystEngComm**, 2019. 21(7): p. 1114-1121.

[109] Kasten, G., Löbmann, K., Grohgan, H., Rades, T., Co-former selection for co-amorphous drug-amino acid formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, 2019. 557: p. 366-373.

[110] Tian, Jian ET AL. Free transport of water and CO₂ in nonporous hydrophobic clarithromycin form II crystals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 37, p. 13216-13217, 2009.

[111] Avramov Ivić, M. L. et al. The electrochemical behavior of commercial clarithromycin and spectroscopic detection of its structural changes. **Russian Journal of Electrochemistry**, v. 44, n. 8, p. 931-936, 2008.

[112] Hardikar, Sharwaree; Bhosale, Ashok. Formulation and evaluation of gastro retentive tablets of clarithromycin prepared by using novel polymer blend. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**, Cairo University, v. 56, n. 2, p. 147-157, 2018.

[113] Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. Inorganic chemistry. 4 ed. São Paulo: Person, 2012.

[114] Mohaček-Grošev, V., Grdadolnik, J., Stare, J., Hadži, D., Identification of hydrogen bond modes in polarized Raman spectra of single crystals of α -oxalic acid dihydrate. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering*, 2009. 40(11): p. 1605-1614.

[115] Khan, I. M., Alam, K., Alam, M. J., Ahmad, M., Spectrophotometric and photocatalytic studies of H-bonded charge transfer complex of oxalic acid with imidazole: single crystal XRD, experimental and DFT/TD-DFT studies. **New Journal of Chemistry**, 2019.



[116] Vojta, D., Vrankić, M., Bertmer, M., Schaumann, G. E., Dehydration of α -oxalic acid dihydrate: Structural, spectroscopic and thermal study with implications on the disruption of water molecular bridges in soil organic matter. **Thermochimica Acta**, 2016. 643: p. 73-82.

[117] Farrokhpour, H., & Jouypazadeh, H. Description of adenine and cytosine on Au(111) nano surface using different DFT functionals (PW91PW91, wB97XD, M06-2X, M06-L and CAM-B3LYP) in the framework of ONIOM scheme: Non-periodic calculations. **Chemical Physics**, 488–489, 1–10, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2017.03.001>

APÊNDICE

I PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Realizou-se o experimento nos compostos de partida e na mistura binária de CLA-OXA (1:3), afim de investigar o que estava ocorrendo com as misturas físicas (MF) durante as análises térmicas. Para a realização do experimento, utilizou-se uma chapa aquecedora marca *Velp Científica*, balança analítica marca *Shimadzu Instruments* modelo AUW220D, Becker de vidro 100,00 mL e vidro de relógio.

Pesaram-se uma massa de aproximadamente 50,00 mg para o fármaco (CLA), coformador (OXA) e mistura binária de CLA-OXA na razão molar de 1:3, adicionou-se o material no béquer e o mesmo foi coberto com o vidro de relógio. O processo de aquecimento iniciou em 30 °C, na qual a temperatura da chapa aquecedora era aumentada em 5 °C a cada 2 minutos até a temperatura de 130 °C, ao atingir 130 °C o béquer foi retirado da chapa e resfriado em temperatura ambiente (25 ± 1 °C). Na Figura 1 observamos a execução do experimento.

Figura 1: Execução experimental



II RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.I Compostos de partida (CLA e OXA)

Foi realizado o experimento na CLA, não foi observada alteração na coloração do fármaco durante o aquecimento, nenhum evento térmico foi detectado visualmente durante todo o processo. As Figuras 2 e 3 mostram respectivamente a CLA no início e no fim do experimento.

Figura 2: CLA início



Figura 3: CLA final

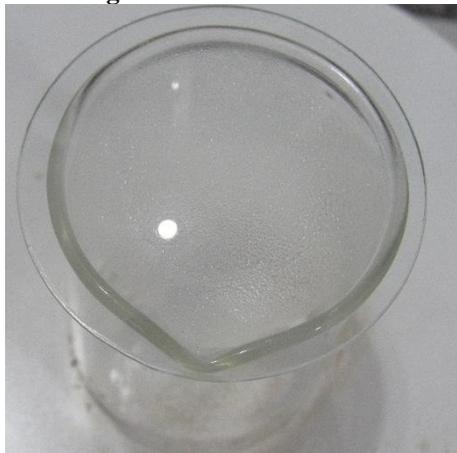


Na sequência realizou-se o experimento para o OXA, a Figura 4 contém o OXA no início do procedimento. Observou-se em aproximadamente 60 °C a condensação da água no vidro de relógio, proveniente da desidratação do OXA, assim como mostrado na Figura 5.

Figura 4: OXA 30 °C



Figura 5: OXA 60 °C



Observou-se também uma mudança na coloração do OXA, em temperatura ambiente ele se apresentava em forma de pequenos cristais translúcidos, após a desidratação ele se apresentou como pó de coloração branca. Assim como apresentado pelas imagens 6 e 7.

Figura 6: OXA 25 °C

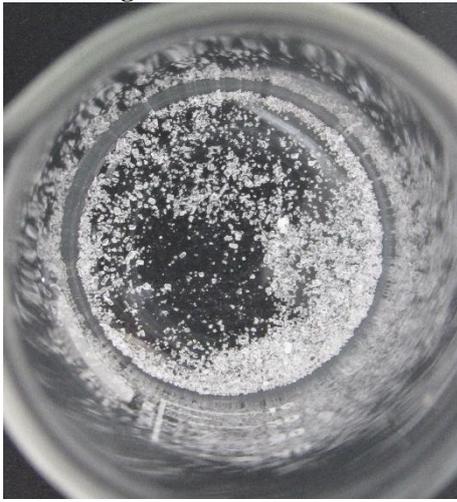


Figura 7: OXA 85 °C

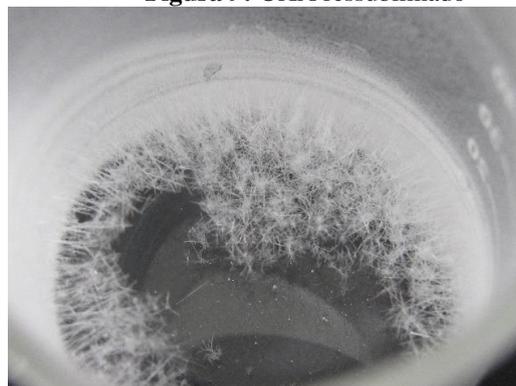


Quando a chapa aquecedora registrou 130 °C, o OXA se apresentava da mesma forma como exposta pela Figura 7. Sabendo que em aproximadamente 140 °C o OXA começa a sublimar, aumentou a temperatura da chapa aquecedora para 160 °C, afim de acelerar o processo de sublimação do OXA. Verificou-se que o OXA ressublimou na forma de pequenos cristais translúcidos em formato de agulhas. A Figura 8 mostra o OXA sublimado e a Figura 9 o OXA ressublimado.

Figura 8: OXA 160 °C



Figura 9: OXA ressublimado



II.II Mistura binária de CLA-OXA (1:3)_F

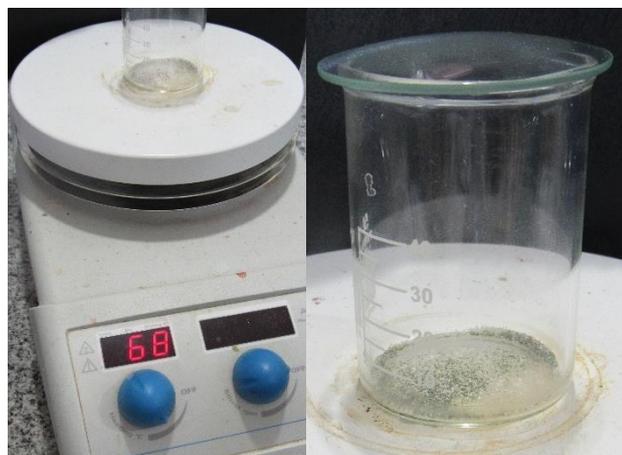
Ao realizar o experimento nas misturas físicas, observou-se um comportamento bem diferente do ocorrido nos compostos de partida. Primeiramente verificou-se a condensação da água em aproximadamente 50 °C, referente a desidratação do OXA, este evento foi o mesmo que ocorreu durante o experimento do OXA, como apresentado pela Figura 10.

Figura 10: CLA-OXA (1:3)_F 51 °C



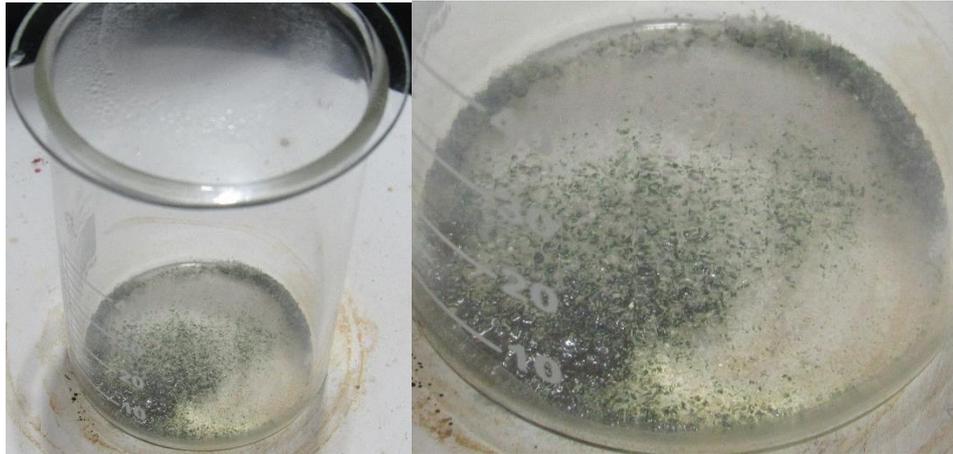
Em aproximadamente 70 °C observou-se uma mudança na coloração do material, este começou a apresentar uma coloração esverdeada, pode-se dizer que nesta etapa está ocorrendo a interação entre a CLA e o OXA. A Figura 11 mostra a alteração da coloração.

Figura 11: CLA-OXA (1:3)_F 68 °C



Na temperatura de aproximadamente 90 °C, observou-se o início da fusão do material, saindo de um aspecto de pó verde, para um estado físico de característica viscosa de coloração verde escura. A Figura 12 mostra a mudança de fase.

Figura 12: CLA-OXA (1:3)_F 88 °C



Em aproximadamente 100 °C, verificou-se a completa fusão do material, como evidenciado pela Figura 13. Coletou-se uma parte do material para a realização da caracterização espectroscópica e térmica.

Figura 13: CLA-OXA (1:3)_F 100 °C



Na temperatura de aproximadamente 110 °C, notou-se que o vidro de relógio começou a apresentar uma coloração levemente esverdeada e vai ficando cada vez mais

verde à medida que a temperatura aumentava. Isto ocorre por conta da recristalização do material no vidro de relógio. As Figuras 14 e 15 mostram o ocorrido.

Figura 14: CLA-OXA (1:3)_F 110 °C

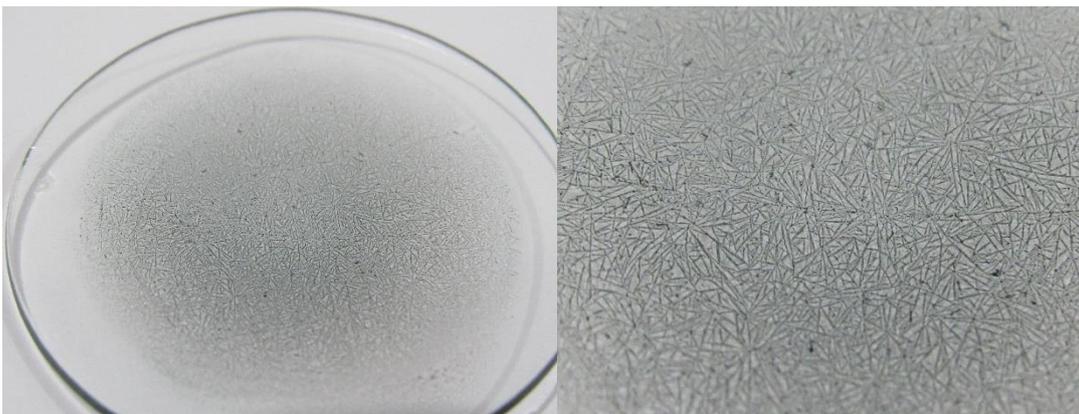


Figura 15: CLA-OXA (1:3)_F 130 °C



Quando a chapa aquecedora registrou 130 °C, o Becker foi colocado para resfriar em temperatura ambiente. Foram registradas as imagens do material após o resfriamento, apresentadas pela Figura 16.

Figura 16: CLA-OXA (1:3)_F após o término do experimento

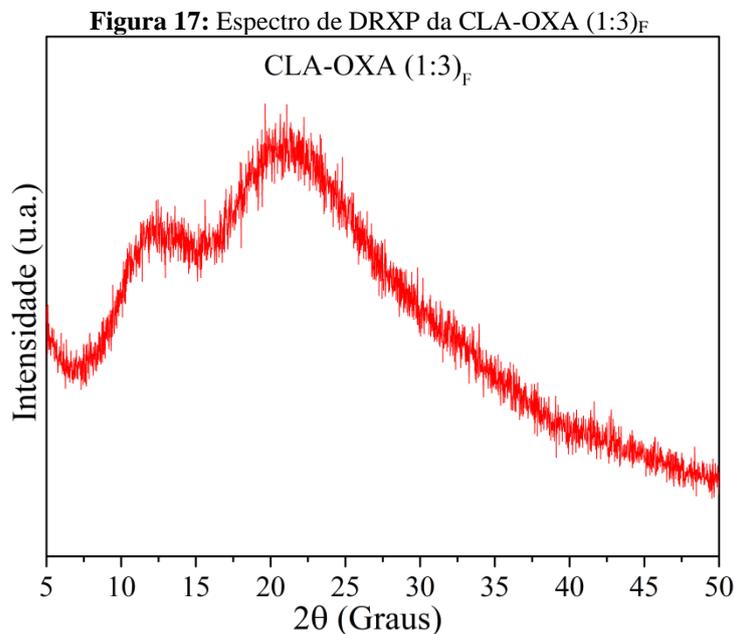


Observou-se a formação de pequenos cristais de cor verde, oriundos da ressublimação do material. Os resultados apresentados evidenciaram a interação da CLA com o OXA pelo método da fusão.

II.III Caracterização da mistura física de CLA-OXA (1:3)

II.III.I Difração de raios X pelo método do pó

A amostra foi analisada por DRXP, de acordo com o espectro colhido, observou-se a ausência de picos, evidenciando a formação de um material de natureza amorfa. Tal fato, indica a obtenção da dispersão sólida pelo método da fusão para a CLA-OXA na razão molar de 1:3. A Figura 17 contém o espectro de DRXP da amostra obtida pelo método da fusão (CLA-OXA (1:3)_F).

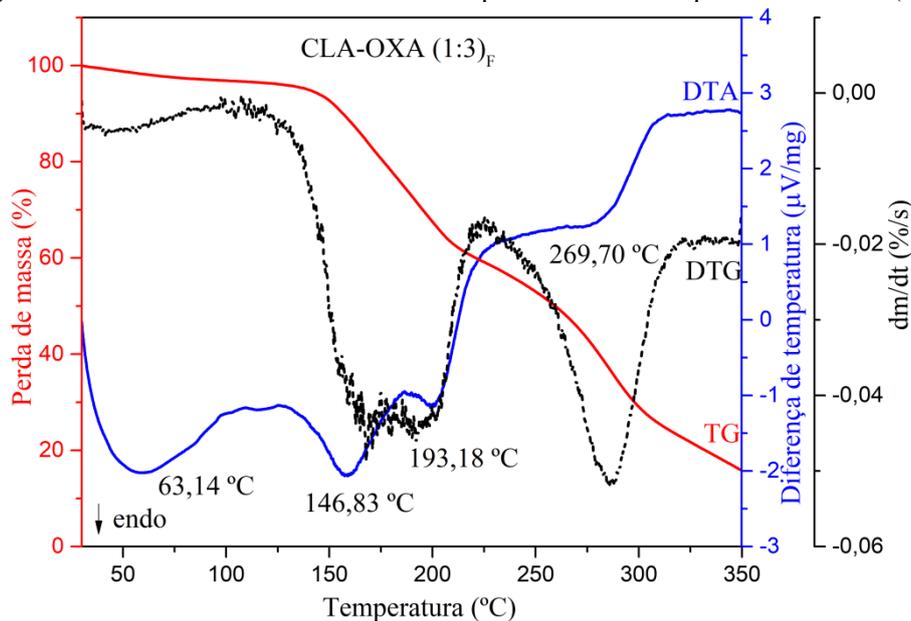


II.III.II Termogravimetria, Termogravimetria Derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

A amostra foi analisada por TG/DTG-DTA, de acordo com as curvas endotérmicas obtidas, verificou-se o primeiro evento com T_{Onset} em 63,14 °C, referente a desidratação do material com perda de massa de 3,02%. O segundo evento ocorre com T_{Onset} em 146,83 °C, referente a sublimação do OXA com perda de massa de 24,72%, o OXA se separa da CLA devido à quebra das ligações por consequência da energia térmica cedida durante a análise. O terceiro evento ocorre com T_{Onset} em 193,18 °C,

correspondendo a fusão da CLA, e registrando uma perda de massa de 9,16%, esta perda de massa é devido o evento de fusão ocorrer simultaneamente com a decomposição do material. O quarto evento endotérmico corresponde a decomposição do material, ocorrendo com T_{Onset} em 269,70 °C e registrando a perda de massa em 31,27%. A Figura 18 contém as curvas endotérmicas obtidas por TG/DTG-DTA da amostra de CLA-OXA (3:1)_F.

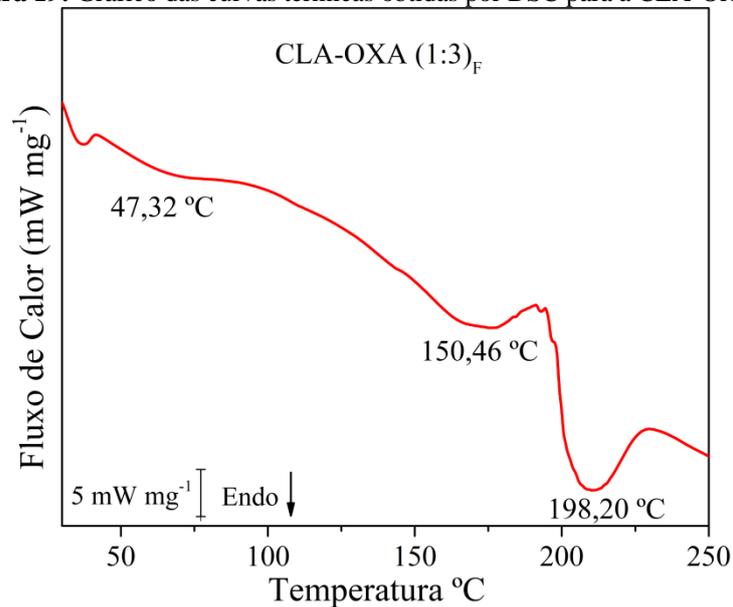
Figura 18: Gráfico das curvas térmicas obtidas por TG/DTG-DTA para a CLA-OXA (1:3)_F



II.III.III Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A amostra foi analisada por DSC, na qual observou-se três eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorre com T_{Onset} em 47,32 °C, onde corresponde a desidratação do material. O segundo evento ocorre com T_{Onset} em 150,46 °C, referente a sublimação do OXA, por consequência da energia térmica cedida durante a análise as ligações são rompidas, separando o OXA da CLA. O terceiro evento endotérmico ocorre com T_{Onset} em 198,20 °C, no qual corresponde a fusão da CLA. A Figura 19 contém as curvas endotérmicas obtidas por DSC para a amostra de CLA-OXA (1:3)_F.

Figura 19: Gráfico das curvas térmicas obtidas por DSC para a CLA-OXA (1:3)_F



III CONCLUSÃO

De acordo com o espectro colhido pela análise de DRXP, observou-se à ausência de picos evidenciando a obtenção da dispersão sólida do tipo co-amorfo para a amostra de CLA-OXA (1:3) obtida pelo método da fusão, na qual a interação ocorre devido o OXA em contato com a CLA fundir ao invés de sublimar, o OXA na fase líquida interage com a CLA formando a dispersão sólida.

A partir da análise por TG/DTG-DTA do co-amorfo, verificou-se que as ligações são rompidas por conta da energia térmica cedida durante a análise, separando o OXA da CLA, com os compostos apresentando os seus eventos térmicos característicos, sendo estes, a sublimação para o OXA e a fusão para a CLA. A análise de DSC apenas confirmou os eventos térmicos discriminados pela análise por TG/DTG-DTA do co-amorfo.