

DOUGLAS LOPES CASSIMIRO

Caracterização e estudo do comportamento térmico dos adutos flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de Química - Campus de Araraquara da Universidade Estadual Paulista - UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientador: Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro

Araraquara

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

C345c Cassimiro, Douglas Lopes
Caracterização e estudo do comportamento térmico dos adutos
flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina / Douglas Lopes
Cassimiro. - Araraquara : [s.n], 2010
136 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto
de Química
Orientador: Clóvis Augusto Ribeiro

1. Química analítica. 2. Análise térmica. 3. Estruturas
supramoleculares. I. Título.

Elaboração: Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química de Araraquara
Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

DOUGLAS LOPES CASSIMIRO

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 28 de junho de 2010.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Profª Drª Mirabel Cerqueira Rezende
Instituto de Aeronáutica e Espaço - IAE, São José dos Campos

DADOS CURRICULARES

DOUGLAS LOPES CASSIMIRO

1. Dados Pessoais

Nascimento: 20 de abril de 1982

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Nova Iguaçu-RJ

Filiação: José Roberto Cassimiro

Lizete França Lopes Cassimiro

Estado civil: solteiro

Profissão: Farmacêutico industrial

Documento de identidade: 11578733 SSP/MG

Cadastro de Pessoa Física: 052.777.076-03

Endereço: Rua Jardel Filho, 360, Bairro Vila Regina

CEP: 39400 - 125, Montes Claros - MG

e-mail: douglas.lopes.cassimiro@gmail.com

2. Formação Acadêmica/Titulação

2.1. Graduação

Bacharel em Farmácia – Habilitação em Farmácia Industrial, Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, concluído em 22 de dezembro de 2007.

2.2. Monitoria

- Química Analítica Instrumental III – Universidade Estadual Paulista (Unesp), Araraquara, SP, 2009.
- Ciências Tecnológicas III (Química analítica) – Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, 2006.
- Formação Profissional II (Química geral) – Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, 2004.

3. Produção bibliográfica

3.1 Resumo apresentado em congressos

- KOBELNIK, M.; DIAS, D.S.; CASSIMIRO, D.L.; RIBEIRO, C. A.; CRESPI, M.S.; CAPELA, J.M.V. "Preparation and thermal study of compound of Mg-diclofenac in solid state". In VII Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2010, Abratec – São Pedro, SP.
- CASSIMIRO, D.L.; KOBELNIK, M.; RIBEIRO, C. A. "Estudo térmico do complexo flunixin-meglumina". In II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamento, 2009, São Pedro, SP.
- CASSIMIRO, D.L.; KOBELNIK, M.; RIBEIRO, C. A. "Estudo térmico do complexo diclofenaco-meglumina". In II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamento, 2009, São Pedro, SP.
- YAMANE, L.S.; CASSIMIRO, D.L.; RIBEIRO, C. A. "Estudo do comportamento térmico de composto diclofenaco-meglumina obtido por diferentes rotas sintéticas". In Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2009, São José do Rio Preto, SP.
- CASSIMIRO, D.L.; CRUZ, S.F.; BEGNINI, M.L.; PIRES, J.N. "Avaliação estatística de interferência na determinação de diclofenaco de potássio por fotometria de chama". In XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, 2006, São João del-Rei, MG.

3.2. Trabalhos científicos publicados

Marcelo Kobelnik, Douglas Lopes Cassimiro, Clóvis Augusto Ribeiro, Diógenes dos Santos Dias, Marisa Spirandeli Crespi. PREPARATION OF THE Ca-DICLOFENAC COMPLEX IN SOLID STATE: Study of the thermal behavior of the dehydration, transition phase and decomposition. 2010. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, *on line* (doi: 10.1007/s10973-010-0787-8)

4. Participação em eventos

- VII Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2010, São Pedro, SP.
- IV Encontro Regional dos Usuários de Técnicas Termoanalíticas, USP, São Carlos, SP, 2009
- II Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamento, 2009, São Pedro, SP.
- Curso Polimorfismo e o Setor Financeiro, Mettler Toledo, Barueri, SP, 2009.
- Semana da Química – Curso Técnicas de Separação Cromatográficas, Unesp, Araraquara, SP, 2008.
- II Simpósio Mineiro de Química, CEFET, Belo Horizonte, MG, 2006.
- Curso Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Belo Horizonte, MG, 2006.
- Curso Tópicos em Química Forense, Belo Horizonte, MG, 2006

Aos meus pais Roberto, Lizete, minha querida avó Ana e a Wanessa pelo amor, carinho, incentivo e força. Obrigado pelo ombro amigo que sei que posso contar por toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro e a Prof^a. Dr^a. Marisa Spirandeli Crespi pela orientação e confiança. Obrigado pelo exemplo de dignidade e profissionalismo. Meus sinceros agradecimentos!

A minha querida e amada Wanessa, que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida.

Aos amigos Jorge e Fabiana, pela amizade e companherismo.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho!

RESUMO

Aduto (do latim *Adductus*, “atraídos”) é o produto de uma adição direta de duas ou mais moléculas distintas, resultando em um produto de reação simples contendo todos os átomos de todos os componentes, com formação de duas ligações químicas e uma redução na multiplicidade da ligação em pelo menos um dos reagentes. Assim, aduto é uma nova espécie química resultante da união direta de moléculas individuais. A meglumina é um carboidrato que se caracteriza pela sua habilidade em formar adutos altamente solúveis em meio aquoso com ácidos carboxílicos. A indústria farmacêutica foi pioneira em explorar essa propriedade, aplicando-a no aperfeiçoamento de medicamentos já existentes. Diante desse contexto, os ácidos carboxílicos envolvidos na formação de adutos com a meglumina apresentam propriedades farmacológicas, mais especificadamente, pertencem à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Com relação à elucidação estrutural dessas espécies, um único trabalho é descrito na literatura o qual contempla o arranjo cristalino da flunixina-meglumina, primeiro aduto dessa classe a ser comercializado. Neste trabalho a flunixina-meglumina e o diclofenaco-meglumina, este último preparado como proposta do estudo, foram caracterizados a partir das técnicas Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). O comportamento térmico da flunixina-meglumina e do diclofenaco-meglumina no estado sólido foi avaliado mediante as técnicas termoanalíticas Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG); Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultânea (TG-DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Foi evidenciado que após a temperatura de fusão das respectivas amostras cristalinas, ocorre a formação de um material com comportamento polimérico sugerindo que os adutos flunixina-meglumina e diclofenaco-meglumina sofrem um processo de auto-montagem que é mantido no estado sólido dando origem a polímeros supramoleculares. A massa molecular ponderal média determinada por medidas de espalhamento de luz do polímero formado pelos adutos flunixina-meglumina mostrou-se elevada, na ordem de $2,0 \cdot 10^5$ kDa.

Palavras-chave: Adutos. Flunixina-meglumina. Diclofenaco-meglumina. Caracterização. Comportamento térmico. Polímeros supramoleculares.

ABSTRACT

An adduct (from the Latin *adductus*, "drawn toward") is a product of a direct addition of two or more distinct molecules, resulting in a single reaction product containing all atoms of all components, with formation of two chemical bonds and a net reduction in bond multiplicity in at least one of the reactants. Thus, an adduct is a new chemical specie that results from the direct union of individual molecules. Meglumine is a carbohydrate characterized by its capability to form soluble adducts in aqueous solutions with carboxylic acids. Pharmaceuticals industry was the first to explore this property, with application to enhance drugs that already exists. In this context, carboxylic acids related to adducts formation with meglumine present pharmacological properties and are included in the class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Actually, it is not well understood the structural and chemical characteristics about adducts formed by association of meglumine and carboxylic acids. Only one work in the literature describes the cristaline sctructure formed by flunixin-meglumine adducts, the first compound in this class to go to market. In this work, two adducts (flunixin-meglumine and diclofenac-meglumine) were characterized by Infrared Absortion Spectroscopy (IR) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Results suggest that the adduct formation of carboxylic acid-meglumine occurs by deprotonation of carboxylic acid and protonation of meglumine. Both adducts in solid state studied in this work were analyzed by Thermogravimetry – Differential Thermal Analysis (TG-DTA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The results for DSC curves presented two cristaline forms for both adducts. Besides, it was noted that after the melting temperature of the respectives cristalines compounds, they present an self-assembly process wich leads to supramolecular polymers. The average molecular weight determined by light scattering for the flunixin-meglumine polymer was high in the order of $2,0 \cdot 10^5$ kDa.

Keywords: Adducts. Flunixin-meglumine. Diclofenac-meclumine. Characterization. Thermal behavior. Supramolecular polymers.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estruturas moleculares do sorbitol e meglumina. 25.
- Figura 2.** Ânion flunixina e o cátion meglumina. 28.
- Figura 3.** Estrutura da flunixina-meglumina sugerida por Cao *et al.*⁷. As linhas pontilhadas indicam ligações de hidrogênio entre os átomos. 29.
- Figura 4.** Arranjo cristalino do aduto flunixina-meglumina para a forma monoclinica obtida por Cao *et al.*⁷ a partir dos dados de DRX de monocristal. 30.
- Figura 5.** Diagrama simplificado de uma termobalança. m_a é a massa da amostra e T é a temperatura. 34.
- Figura 6.** Curvas de aquecimento: (a) para o sistema de Le Chatelier onde as inflexões são respectivamente um evento endo e exotérmico; (b) para o sistema térmico diferencial onde os picos referem-se a processos endo e exotérmico respectivamente. 37.
- Figura 7.** Curvas DSC esquemáticas para um sólido não cristalino. É mostrado um exemplo de pico de relaxação entálpica que aparece no reaquecimento após a amostra ter sido resfriada lentamente (pico endotérmico maior) e depois de submetida a um resfriamento brusco, “quench cooling” (pico endotérmico menor). A transição vítrea pode ser percebida a partir da mudança de posição da linha base. 43.
- Figura 8.** Curva de entalpia em função da temperatura para um material na região de transição vítrea. Vários estados de menor entalpia (linhas tracejadas) podem ser atingidos conforme o tratamento térmico que a amostra é submetida. Razões de resfriamento mais lentas e isothermas, mais prolongadas abaixo da T_g , provocam efeitos semelhantes reduzindo mais acentuadamente a entalpia do sistema o que resulta em picos de relaxação entálpica maiores quando o sistema atinge o equilíbrio com o reaquecimento. 44.

Figura 9. Diagrama de energia livre (G) em função da temperatura (T) para duas fases cristalinas A e B relacionadas enantiotropicamente. 46.

Figura 10. Diagrama de energia livre (G) em função da temperatura (T) para duas fases cristalinas A e B relacionadas monotropicamente. 47.

Figura 11. Espectro de absorção na região do infravermelho do aduto flunixina-meglumina em KBr. a) 3372 cm^{-1} ; b) 3175 cm^{-1} ; c) 2960 e 2926 cm^{-1} ; d) 2862 cm^{-1} ; e) 1603 (ombro) e 1587 cm^{-1} ; f) 1517 cm^{-1} ; g) 1480 cm^{-1} ; h) 1441 cm^{-1} ; i) 1397 cm^{-1} . 53.

Figura 12. Estruturas numeradas dos componentes aniônico flunixina e catiônico meglumina. 55.

Figura 13. Espectro gHMBC do aduto flunixina-meglumina em D_2O . 56.

Figura 14. Curva DSC para uma amostra de flunixina-meglumina. Massa: 5,01 mg, razão de aquecimento: 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa. 63.

Figura 15. Curvas DSC evidenciando a sobreposição dos picos de fusão referentes às duas formas cristalinas (I e II) da flunixina-meglumina, nas diferentes razões de aquecimento: (a) 2,5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, (b) 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e (c) 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Massa da amostra: ~ 5,00 mg, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa. 64.

Figura 16. Curva DSC para uma amostra de flunixina-meglumina recristalizada em metanol evidenciando apenas o pico de fusão em 139 $^{\circ}\text{C}$ da forma cristalina I. Massa: 5,00 mg, razão de aquecimento: 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa 66.

Figura 17. Curvas TG-DTA para uma amostra de flunixina-meglumina. Massa: 5,031 mg, razão de aquecimento: 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), cadinho de α -alumina sem tampa. 67.

Figura 18. Curvas TG/DTG para uma amostra de flunixinina-meglumina. Massa: 5,031 mg, razão de aquecimento: $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), cadinho de α -alumina sem tampa. 68.

Figura 19. Difratoogramas de raios X (método pó). (a) amostra original de flunixinina-meglumina onde existem ambas as formas cristalinas I e II. Os picos de difração da forma II são indicados pelas setas em vermelho (b) amostra recristalizada onde é observada somente a forma I. As posições dos picos de difração são dadas em distância interplanar (Ångstrons). 69.

Figura 20. Curvas DSC para uma amostra de flunixinina-meglumina evidenciando seu comportamento diante do aquecimento (a) e reaquecimento (b). O perfil da curva (b) é obtido independente dos parâmetros experimentais como a massa, razões de aquecimento/resfriamento e atmosfera do forno. Massa: 5,00 mg, razão de aquecimento: $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa. 70.

Figura 21. Difratoograma de raios X (método pó) evidenciando o caráter não cristalino do sólido obtido após resfriamento da amostra fundida da flunixinina-meglumina. 71.

Figura 22. Gráfico relacionando a diferença do índice de refração da solução pelo índice de refração do solvente, nesse caso água ($n=1,333$), em função da concentração do polímero em solução: 0; 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30 g mL^{-1} . O valor determinado para dn/dC a partir do coeficiente angular da reta é $0,202\text{ mL g}^{-1}$ nas condições experimentais. 75.

Figura 23. Gráfico de Debye (curva em vermelho) obtido por espalhamento de luz estático demonstrando a dependência de KC/R_θ em função da concentração do polímero supramolecular em solução aquosa (0; $0,25 \times 10^{-3}$; $0,5 \times 10^{-3}$; $0,75 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-3}$ g/mL). $\bar{M}_w = 2,91 \times 10^5 \pm 8,77 \times 10^4$ kDa e $A_2 = 7,65 \times 10^{-6}$ mL mol g⁻² foram obtidos através dos coeficientes linear e angular da reta, respectivamente. A curva em verde é a intensidade de espalhamento residual em kcps (intensidade da solução – intensidade do solvente). 76.

Figura 24. Espectros de absorção na região do infravermelho obtidos em KBr do aduto flunixinina-meglumina (a) e do polímero supramolecular (b). Os valores de (a) podem ser visualizados na Figura 11. 77.

Figura 25. Curvas DSC demonstrando o processo de despolimerização com tempo para o produto polimérico formado durante a fusão da flunixinina-meglumina: (a) 0 hora, (b) 8 horas, (c) 16 horas, (d) 24 horas e (e) 25 horas. A curva (a) corresponde ao aquecimento do polímero recém formado (controle). Razão de aquecimento: $2,5^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min^{-1}), massa das amostras: $\sim 5,00$ mg, cadinho aberto de alumínio. 80.

Figura 26. Curvas DSC demonstrando o processo de despolimerização com o tempo para o polímero supramolecular formado na fusão da flunixinina-meglumina (Continuação da Figura 24). (f) 26 horas, (g) 27 horas, (h) 28 horas e (i) 29 horas. Razão de aquecimento: $2,5^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N₂ ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), massa das amostras: $\sim 5,00$ mg, cadinho aberto de alumínio. 82.

Figura 27. Difratogramas de raios X (método do pó) obtidos para amostras do polímero supramolecular, formado a partir da fusão da flunixinina-meglumina, em processo de despolimerização com o tempo. 0 hora corresponde ao polímero recém formado (controle). 84.

Figura 28. Micrografias obtidas para o polímero recém formado (a). As setas vermelhas indicam a presença de núcleos cristalinos que aceleram o processo de despolimerização: (b) 16 horas, (c) e (d) 26 horas e (e) 29 horas. As micrografias (c) e (d) correspondem a resoluções de x150 e x2.000, respectivamente. Em (e) é visualizado a morfologia dos cristais da flunixinina-meglumina resultantes da despolimerização enquanto que (f) a morfologia dos cristais da amostra original de flunixinina-meglumina sem aquecimento. 86.

Figura 29. Estruturas dos componentes, aniônico diclofenaco e catiônico meglumina, respectivamente. 88.

Figura 30. Espectro de absorção na região do infravermelho da meglumina neutra, em KBr. a) 3380 cm^{-1} ; b) 2961 cm^{-1} ; c) 2919 cm^{-1} ; d) 2853 cm^{-1} ; e) 1653 cm^{-1} ; f) 1497 cm^{-1} ; g) 1389 cm^{-1} . 89.

Figura 31. Espectro de absorção na região do infravermelho do ácido diclofênico, em KBr. h) 3323 cm^{-1} ; i) 3130–2500 cm^{-1} ; j) 3078 cm^{-1} ; k) 3027 cm^{-1} ; l) 2927 cm^{-1} ; m) 1689 cm^{-1} ; n) 1603 (ombro) e 1580 cm^{-1} ; o) 1507 cm^{-1} ; p) 1453 cm^{-1} . 90.

Figura 32. Espectro de absorção na região do infravermelho do aduto diclofenaco-meglumina em KBr. q) 3470–3145; r) 3063 cm^{-1} ; s) 3036 cm^{-1} ; t) 2968 cm^{-1} ; u) 2920 cm^{-1} ; v) 2852 cm^{-1} ; x) 1605, 1575, 1553, 1506, 1453, 1388 cm^{-1} . 92.

Figura 33. Espectro gHMBC do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O . 94.

Figura 34. Curvas DSC evidenciando a sobreposição dos picos de fusão referentes às duas formas cristalinas (I e II) do diclofenaco-meglumina, nas diferentes razões de aquecimento: (a) 2,5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, (b) 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e (c) 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Massa da amostra: ~ 5,00 mg, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa. 100.

Figura 35. Difrátogramas de raios X (método pó). (a) amostra original de diclofenaco-meglumina onde existem ambas as formas cristalinas I e II. As setas em vermelho indicam os picos correspondentes à forma II. (b) amostra aquecida onde é observada somente a forma I. As posições dos picos de difração são dadas em distância interplanar (Ångstrons). 102.

Figura 36. Curvas TG-DTA para uma amostra de diclofenaco-meglumina. Massa: 5,009 mg, razão de aquecimento: 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ (100 mL min⁻¹), cadinho de α-alumina sem tampa. 103.

Figura 37. Curvas TG/DTG para uma amostra de diclofenaco-meglumina. Massa: 5,009 mg, razão de aquecimento: 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ (100 mL min⁻¹), cadinho de α-alumina sem tampa. 104.

Figura 38. Curva DSC do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina. Massa: 5,03 mg, razão de aquecimento: 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa. 105.

Figura 39. Difrátograma de raios X (método pó) do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina. 106.

Figura 40. Espectros de absorção na região do infravermelho obtidos em KBr do aduto diclofenaco-meglumina (a) e do polímero supramolecular (b). Os valores de (a) podem ser visualizados na Figura 11. 107.

Figura 41. Curva DSC do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina, em processo de despolimerização. (a) polímero recém formado (b) 8 horas após a sua formação. Massa: ~5,00 mg, razão de aquecimento: 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa. 109.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das Técnicas Termoanalíticas	33.
Tabela 2: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do aduto flunixina-meglumina	58.
Tabela 3: Correlações ^1H - ^{13}C direta (gHMQC) no aduto flunixina-meglumina	59.
Tabela 4: Correlações ^1H - ^{13}C à longa distância (gHMBC) no aduto flunixina-meglumina	60.
Tabela 5: Correlação ^1H - ^1H (gCOSY) no aduto flunixina-meglumina	61.
Tabela 6: Hidrogênios vizinhos do cátion meglumina relacionados por HOMODEC no aduto flunixina-meglumina	61.
Tabela 7: Dados de RMN ^1H e ^{13}C da meglumina neutra livre e do cátion meglumina inserido no aduto flunixina-meglumina	62.
Tabela 8: Valores obtidos a partir dos picos de fusão das formas cristalinas I e II da flunixina-meglumina, em diferentes razões de aquecimento.	65.
Tabela 9: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do aduto diclofenaco-meglumina	95.
Tabela 10: Correlações ^1H - ^{13}C direta (gHMQC) no aduto diclofenaco-meglumina	96.
Tabela 11: Correlações ^1H - ^{13}C à longa distância (gHMBC) no aduto diclofenaco-meglumina	97.
Tabela 12: Correlação ^1H - ^1H (gCOSY) no aduto diclofenaco-meglumina	98.
Tabela 13: Hidrogênios vizinhos do cátion meglumina relacionados por HOMODEC no aduto diclofenaco-meglumina	98.

Tabela 14: Dados de RMN ^1H e ^{13}C da meglumina neutra livre e do cátion meglumina inserido no aduto diclofenaco-meglumina 99.

Tabela 15: Valores obtidos a partir dos picos de fusão das formas cristalinas I e II do diclofenaco-meglumina, em diferentes razões de aquecimento 101.

APÊNDICE

- Apêndice A1.** Espectro de RMN ^1H do aduto flunixina-meglumina em D_2O . 119.
- Apêndice A2.** Espectro de RMN ^{13}C do aduto flunixina-meglumina em D_2O . 120.
- Apêndice A3.** Espectro de RMN ^1H do aduto flunixina-meglumina em D_2O ampliado na região do componente aniônico flunixina. 121.
- Apêndice A4.** Espectro gCOSY do aduto flunixina-meglumina em D_2O . 122.
- Apêndice A5.** Espectro de RMN ^1H do aduto flunixina-meglumina em D_2O ampliado na região do componente catiônico meglumina. 123.
- Apêndice A6.** Espectro gHMQC do aduto flunixina-meglumina em D_2O . 124.
- Apêndice A7.** Espectro de RMN ^1H da meglumina (neutra) em D_2O . 125.
- Apêndice A8.** Espectro de RMN ^{13}C da meglumina (neutra) em D_2O . 126.
- Apêndice A9.** Espectro de RMN ^{13}C do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixina-meglumina em D_2O . 127.
- Apêndice A10.** Espectro de RMN ^1H do polímero supramolecular (a) e do aduto flunixina-meglumina (b) em D_2O , ampliados na região da meglumina. 128.
- Apêndice A11.** Espectro de RMN ^1H do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O . 129.
- Apêndice A12.** Espectro de RMN ^{13}C do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O . 130.
- Apêndice A13.** Espectro de RMN ^1H do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliados na região do diclofenaco. 131.

- Apêndice A14.** Espectro de RMN ^1H do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliado na região da meglumina. 132.
- Apêndice A15.** Espectro gHMQC do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O . 133.
- Apêndice A16.** Espectro de RMN ^{13}C do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina em D_2O . 134.
- Apêndice A17.** Espectro de RMN ^1H do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliado na região da meglumina. 135.
- Apêndice A18.** Espectro de RMN ^1H do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliado na região do diclofenaco. 136.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
2.1 Adutos formados a partir de um ácido carboxílico e meglumina	27
2.2 Análise Térmica	31
2.2.1 Termogravimetria (TG)	34
2.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)	36
2.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	38
2.2.4 DSC e o estudo dos sólidos	39
2.2.4.1 Transições de fase termodinâmicas	39
2.2.4.1.1 Estado Vítreo	42
2.2.4.2 Relações termodinâmicas entre fases cristalinas moleculares	45
3. OBJETIVOS	48
4. MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Procedência das amostras sólidas	49
4.2 Preparação do aduto diclofenaco-meglumina	49
4.3 Caracterização estrutural dos adutos flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina	50
4.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	50
4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	50
4.4 Estudo do comportamento térmico dos adutos flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina	50
4.4.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	50
4.4.2 Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultânea (TG-DTA) e Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG)	51
4.5 Técnicas complementares ao estudo do comportamento térmico dos adutos flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina	51

4.5.1 Difractometria de Raios X (DRX)	51
4.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	51
4.5.3 Espalhamento de luz estático	52
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1 Caracterização estrutural do aduto flunixina-meglumina	53
5.1.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)	53
5.1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	55
5.2 Estudo do comportamento térmico do aduto flunixina-meglumina	62
5.2.1 Auto-montagem dos adutos flunixina-meglumina e formação do polímero supramolecular.	70
5.2.1.1 Determinação da massa molecular ponderal média do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixina-meglumina	73
5.2.1.2 Avaliação da formação do polímero supramolecular obtido pela auto-montagem do adutos flunixina-meglumina	77
5.2.1.3 Estudo da despolimerização do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixina-meglumina.	78
5.2.1.3.1 DSC	78
5.2.1.3.2 Difractometria de Raios X (DRX)	83
5.2.1.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	85
5.3 Caracterização estrutural do aduto diclofenaco-meglumina	87
5.3.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)	88
5.3.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	92
5.4 Estudo do comportamento térmico do aduto diclofenaco-meglumina	100
5.4.1 Auto-montagem dos adutos diclofenaco-meglumina e formação do polímero supramolecular.	104
5.4.1.1 Avaliação da formação do polímero supramolecular pelos adutos diclofenaco-meglumina	106
5.4.1.2 Estudo da despolimerização do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina.	108

6. CONCLUSÕES	111
7. PROPOSTAS FUTURAS	112
REFERÊNCIAS	113
APÊNDICE	118

1. INTRODUÇÃO

A meglumina, *(2R,3R,4R,5S)-6-metilaminoexano-1,2,3,4,5-pentol*, conhecida também como N-metilglucamina, é um carboidrato derivado do sorbitol no qual o grupo hidroxila da posição 1 é substituído por um grupo metilamino conforme demonstrado na Figura 1.

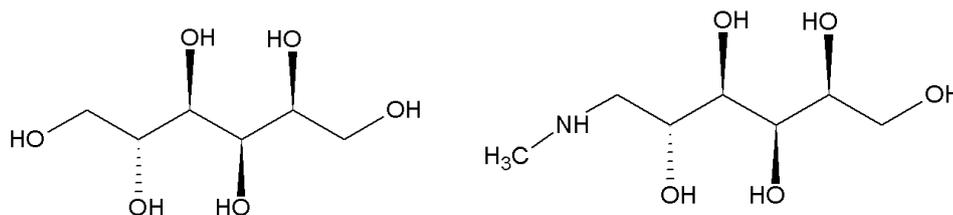


Figura 1. Estruturas moleculares do sorbitol e meglumina, respectivamente.

A maior aplicabilidade da meglumina reside na habilidade da mesma em formar *adutos* com ácidos carboxílicos elevando acentuadamente a solubilidade dos mesmos em meio aquoso, devido ao grande número de grupos hidroxila presente nesse carboidrato.

Tal característica é exclusivamente explorada pela indústria farmacêutica no aperfeiçoamento de medicamentos já existentes, onde a substância farmacologicamente ativa tem sua solubilidade em água elevada, quando obtida na forma de um aduto com a meglumina. O exemplo mais bem sucedido dessa abordagem envolve os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que compreendem em grande parte, ácidos carboxílicos.

Em contraposição ao interesse normalmente centralizado no aumento da solubilidade de ácidos carboxílicos com propriedades farmacológicas, as investigações estrutural e química dessas estruturas ainda é pouco explorada.

O foco deste trabalho é direcionado à caracterização estrutural e ao estudo do comportamento térmico de dois adutos envolvendo a meglumina nos quais os ácidos carboxílicos precursores são a flunixinina e o ácido diclofênico, ambos anti-inflamatórios não esteroidais. O primeiro deles, comumente denominado flunixinina-meglumina foi o primeiro aduto dessa classe comercializado, de uso exclusivamente

veterinário. O segundo aduto estudado foi preparado e nomeado como diclofenaco-meglumina.

A partir do conhecimento obtido é possível sugerir futuramente outras aplicações e não somente o aumento da solubilidade em meio aquoso de ácidos carboxílicos, o que já está bem definido e é visto como a maior aplicação prática da meglumina.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Adutos formados a partir de um ácido carboxílico e meglumina

A maioria dos AINEs conhecidos é classificada como ácidos carboxílicos. Visto que os carboxilatos apresentam solubilidade relativamente maior que as suas formas ácidas em meio aquoso, os AINEs são comumente comercializados como sais de sódio ou de potássio, como é o caso do diclofenaco de sódio ou do ácido acetil salicílico (Aspirina®) permitindo, por exemplo, que essas substâncias exibam uma maior velocidade de dissolução melhorando consequentemente sua absorção por via oral quando comparadas às formas protonadas.^{1,2}

Veronesi³ descreveu detalhadamente a síntese de uma série de vinte adutos bastante solúveis em meio aquoso, obtidos a partir da associação entre o AINE na sua forma ácida, ou seja, o ácido carboxílico praticamente insolúvel em água e a meglumina em quantidades equimolares. O mesmo sucesso foi alcançado também com a glucamina, um carboidrato semelhante à meglumina que se distingue da mesma, por apresentar o grupo amino ao invés do metilamino na posição 6.

Segundo o autor, a maior solubilidade em água do AINE conferida pela meglumina não somente viabilizaria a administração parenteral (injetável) dos anti-inflamatórios mas, permitiria também, por via oral, uma absorção mais rápida e completa, potencializando a atividade anti-inflamatória desses fármacos, sem entretanto, afetar a atividade original do AINE pela associação com a meglumina ou com a glucamina.

Armitage *et al* e Motola *et al*,^{4,5} em trabalhos semelhantes, prepararam espécies altamente solúveis em meio aquoso através da meglumina e as formas ácidas dos AINEs flurbiprofeno e ibuprofeno, respectivamente. Os sólidos produzidos foram caracterizados em razão das suas propriedades físico-químicas distintas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG-DTA) e Difractometria de Raios X (DRX) pelo método do pó.

De acordo com os resultados foi determinado que o aduto flurbiprofeno-meglumina cristaliza-se como um monohidrato. A forma anidra, por sua vez, quando submetida a um regime isotérmico por 24 horas a 100°C, perde sua cristalinidade convertendo-se em um sólido não cristalino ou amorfo bastante higroscópico. Uma

forma di-idratada foi obtida em condições de umidade superiores a 75% para o aduto ibuprofeno-meglumina.

É interessante notar que os primeiros trabalhos a cerca dos adutos formados entre o ácido carboxílico e a meglumina não faziam alusão à elucidação estrutural. Algum entendimento com relação à estrutura dos mesmos veio somente mais tarde com os trabalhos citados a seguir.

Telang *et al*⁶ investigaram por DSC a formação no estado sólido de um aduto envolvendo o ácido indometacina e a meglumina, induzida termicamente. Os autores verificaram por Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho que a formação da nova espécie ocorre mediante a transferência do próton no estado sólido cedido pelo grupo carboxila da indometacina ao grupo metilamino da meglumina.

Cao *et al*⁷ contribuíram para um maior entendimento estrutural desses adutos, ao determinar por DRX de monocristal, a estrutura da espécie formada a partir do ácido carboxílico flunixinina e a meglumina. Conhecida como flunixinina-meglumina, *[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentaidroxi-N-metil-1-hexanamino-2-[2-metil-3(trifluorometil)anilino]nicotinato]*, foi o primeiro aduto dessa classe a ser comercializado.⁸⁻¹²

De acordo com a estrutura cristalina, os componentes do aduto flunixinina-meglumina apresentam-se como íons, os quais estão demonstrados na Figura 2.

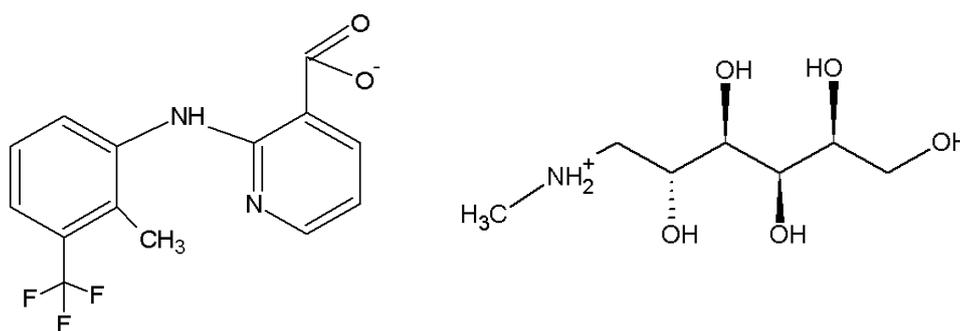


Figura 2. Ânion flunixinina e o cátion meglumina, respectivamente.

Na unidade assimétrica, conforme ilustrado na Figura 3, o componente catiônico meglumina possui a configuração dos quatro centros quirais C19, C18, C17 e C16 atribuídas como *S*, *R*, *R* e *R*, respectivamente. No componente aniônico flunixinina, o substituinte carboxilato é torcido fora do plano do anel piridínico em um

ângulo de $20,7(1)^\circ$ e esta conformação é mantida por uma ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo o fragmento $N2-H2 \cdots O2$. Na outra extremidade uma segunda ligação de hidrogênio ocorre entre $O4-H4 \cdots O1$, envolvendo os grupos hidroxila do cátion meglumina e carboxilato do ânion flunixina, sendo a força responsável pela estabilização desses componentes no aduto.

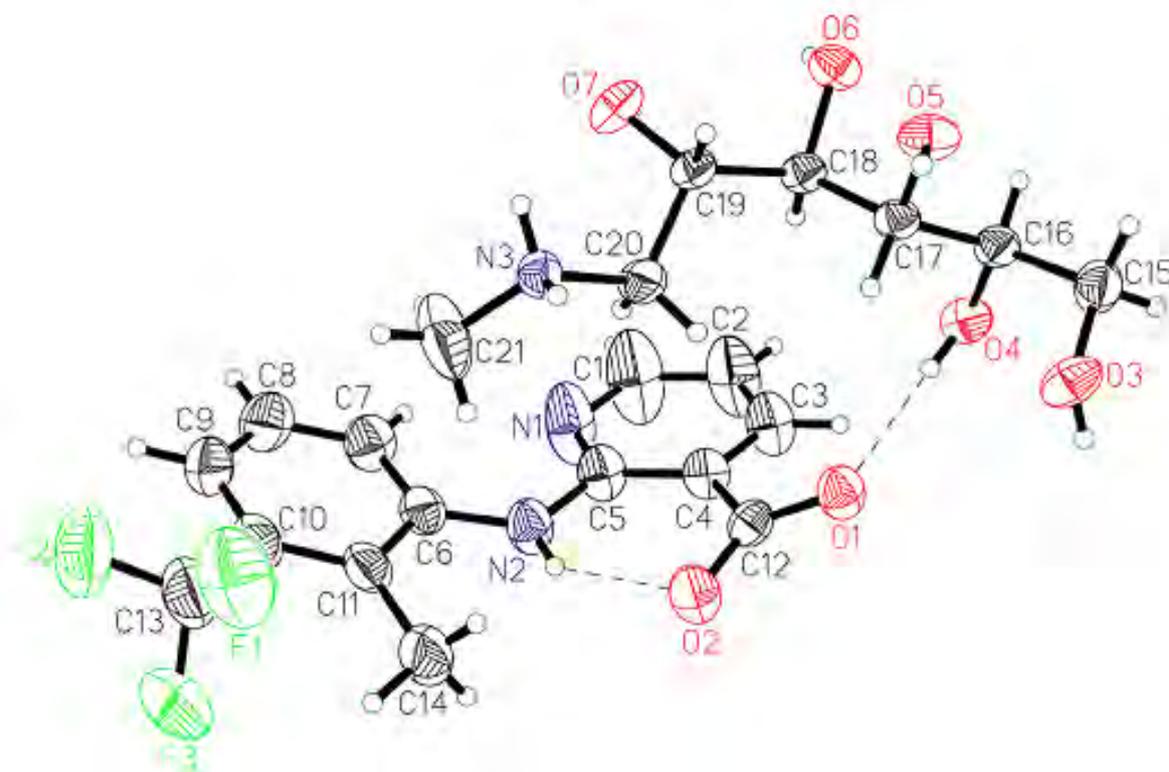


Figura 3. Estrutura do aduto flunixina-meglumina obtida por Cao *et al.*⁷ As linhas pontilhadas indicam ligações de hidrogênio entre os átomos.

Na estrutura cristalina, todos os grupos hidroxila agem simultaneamente como doadores e aceptores de ligação de hidrogênio determinando o empacotamento cristalino como representado na Figura 4.

Apesar da presença de grupos carregados, não há evidências de que interações iônicas estejam envolvidas na estabilização da estrutura cristalina proposta para o flunixina-meglumina. Os cátions meglumina estão dispostos formando camadas paralelas e mantêm-se unidos através de ligações de hidrogênio entre $N-H \cdots O$ e $O-H \cdots O$. Ao mesmo tempo, os ânions flunixina estão arranjados entre duas camadas de cátions.

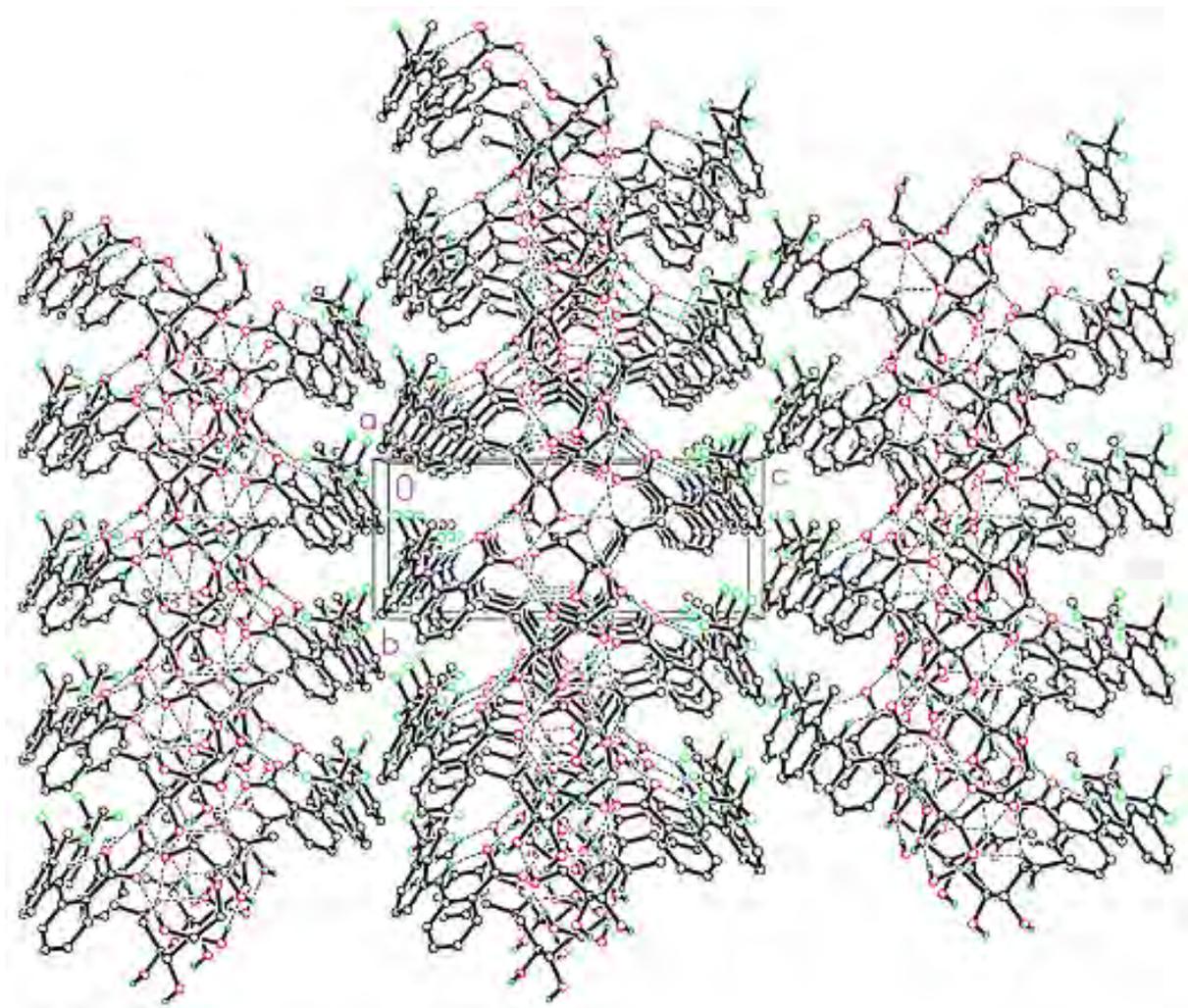


Figura 4. Arranjo cristalino da flunixina-meglumina para a forma monoclinica obtida por Cao *et al*⁷ a partir dos dados de DRX de monocristal.

O termo *complexo* é frequentemente utilizado para designar espécies como a flunixina-meglumina onde ligações intermoleculares são responsáveis pela formação da espécie química. Por recomendação da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) esse conceito deve ser evitado quando uma alternativa mais explícita for aplicável.¹³

À luz da estrutura sugerida por Cao *et al*⁷ o termo aduto mostra-se então mais apropriado de acordo com a abordagem sugerida por Herbstein¹⁴ que contempla a estrutura cristalina dessas espécies.

Segundo esse autor, os componentes em um aduto como a flunixina-meglumina podem ser nitidamente reconhecidos e facilmente separados. Uma consequência imediata dessa conservação da individualidade é a ausência de

ligações covalentes entre os componentes, embora interações dos tipos íon-dipolo e iônica sejam permitidas.

Outra definição pertinente na qual a flunixinina-meglumina poderia ser inserida, permitiria conceituá-la também como uma espécie supramolecular. De acordo com Netto *et al*¹⁵ a Química Supramolecular, definida como a “química além da molécula”, está relacionada a entidades organizadas de alta complexidade, resultantes da associação de duas ou mais espécies químicas, moléculas e/ou íons, unidas por ligações metal-ligante, e/ou interações intermoleculares não covalentes, tais como interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, entre outras.

Em particular, as ligações de hidrogênio desempenham um papel importante na formação das espécies supramoleculares e são definidas como interações que direcionam a associação de um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a um ou mais átomos, grupos de átomos ou moléculas em uma estrutura agregada estável o suficiente a ponto de ser considerada como uma espécie química independente. Devido à força e direcionalidade das ligações de hidrogênio, elas estão presentes como “cimento supramolecular”.

2.2 Análise Térmica

A definição aceita pela Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC), denota o termo *Análise térmica* como uma variedade de métodos de medida ou um grupo de técnicas onde uma propriedade da amostra é monitorada em função do tempo ou da temperatura enquanto a temperatura da amostra, em uma atmosfera específica, é programada.

A análise térmica implica a totalidade de métodos termoanalíticos os quais envolvem a técnica termoanalítica, a partir da qual, realiza-se a medida de uma mudança na propriedade da amostra; e o procedimento termoanalítico, onde cabe a aquisição, avaliação e interpretação dos valores medidos.¹⁶

Entende-se por propriedades da amostra; propriedades termodinâmicas como temperatura, calor, massa, volume; propriedades mecânicas como os módulos elástico, viscoso, complexo; composição química ou estrutura. Em análise térmica um sinal é medido o qual corresponde à *mudança* na propriedade. Somente após a calibração do instrumento esse sinal fornece uma informação quantitativa a respeito

da mudança na propriedade da amostra. Os instrumentos termoanalíticos permitem programas de aquecimento e resfriamento a uma razão fixa linear de mudança de temperatura ou modulação com frequência e amplitude constantes (temperatura modulada), a manutenção de um regime isotérmico, ou alguma sequência e combinação destes.

Na Tabela 1 estão apresentadas as principais técnicas termoanalíticas bem como as propriedades medidas pelas mesmas.

Tabela 1. Classificação das Técnicas Termoanalíticas.

Propriedade Medida	Principais Técnicas
Massa	Termogravimetria Determinação isobárica de variação de massa Detecção de gás desprendido Análise de gás desprendido Análise térmica por radioemanação Análise por produção térmica de partículas
Temperatura	Análise térmica diferencial
Calor	Calorimetria exploratória diferencial*
Dimensões	Termodilatometria
Características mecânicas	Análise termomecânica Análise mecânica dinâmica
Características acústicas	Termossonimetria
Características ópticas	Termoptometria
Características elétricas	Termoeletrometria
Características magnéticas	Termomagnetometria

* com compensação de potência e fluxo de calor.

Fonte: Nomenclatura, Padrões e Apresentação dos Resultados em Análise Térmica.¹⁷

Dentre as técnicas expostas acima, destacam-se a Termogravimetria (Termogravimetry, TG), a Análise Térmica Diferencial (Differential Thermal Analysis, DTA) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (Differential Scanning Calorimetry, DSC) amplamente difundidas. Uma breve explanação das mesmas é apresentada abaixo. A nomenclatura e as abreviaturas seguem o padrão sugerido por Ionashiro & Giolito¹⁷ para a língua portuguesa, segundo recomendação da Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria – ABRATEC.

2.2.1 Termogravimetria (TG)

A TG é uma técnica utilizada para estudar a estabilidade térmica e/ou processos de decomposição térmica de substâncias em diferentes materiais, possuindo aplicações nos mais diversos campos da química básica e tecnológica.

Na TG, a massa de uma substância é continuamente medida enquanto esta é submetida a um programa controlado de temperatura. O registro obtido é um gráfico que relaciona massa (eixo das ordenadas) em função do tempo e/ou temperatura (eixo das abscissas), denominado tecnicamente de curva TG.

O equipamento usado na TG é a termobalança, cujo diagrama básico está representado na Figura 5.

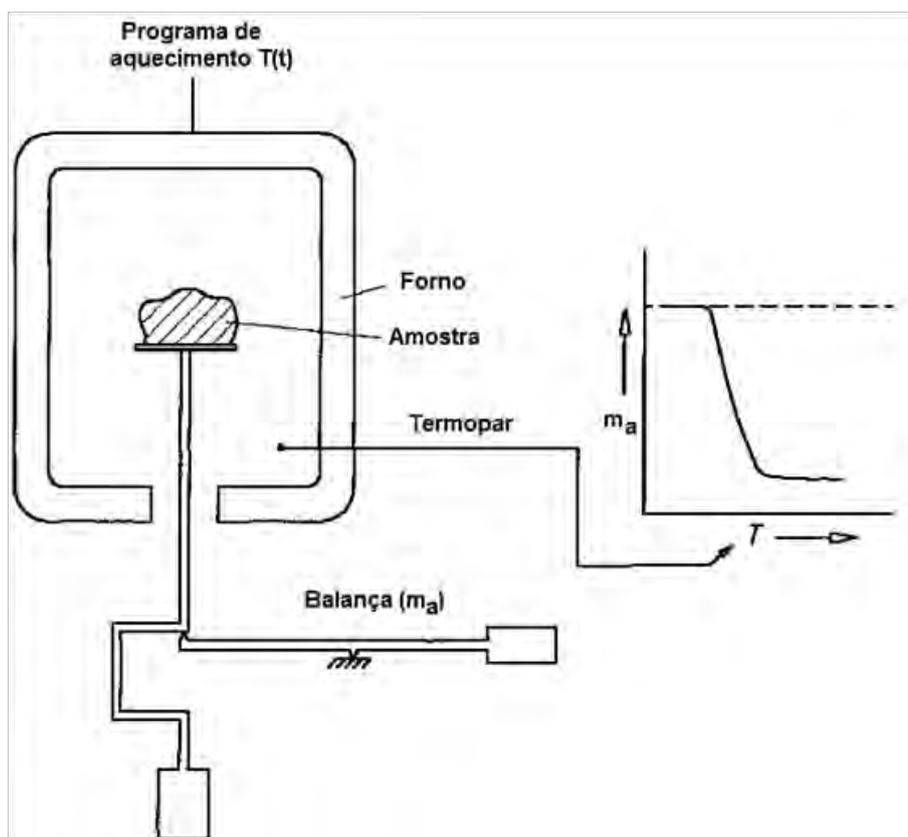


Figura 5. Diagrama simplificado de uma termobalança. m_a é a massa da amostra e T é a temperatura.

Os resultados fornecidos pelos experimentos termogravimétricos podem ser afetados por diversos fatores experimentais, motivo pelo qual alguns cuidados devem ser tomados quanto à realização dos experimentos. Parte deles é controlável

pelo operador e, portanto, é extremamente importante que essas variáveis sejam fixadas para que os resultados sejam reprodutíveis e/ou reproduzíveis. Tais fatores são: razão de aquecimento, massa da amostra, fluxo do gás de purga ou de arraste, compactação da amostra e atmosfera do forno. Outras variáveis, porém mais ligadas ao equipamento utilizado, sendo então consideradas instrumentais nem sempre podem ser controladas pelo operador como: geometria do forno, configuração do suporte de amostra, condutividade térmica dos materiais do forno, etc. Uma discussão mais detalhada a respeito da técnica é apresentada por Wendlandt.¹⁸

De forma geral, com relação aos parâmetros experimentais controláveis pelo operador, pode-se verificar que em um experimento termogravimétrico¹⁹:

(1) O uso de razões de aquecimento elevadas pode deslocar as perdas de massa para temperaturas maiores.

Na verdade as temperaturas dos eventos não são alteradas, o que varia é a velocidade com que o equipamento consegue detectar a variação de massa. Se a velocidade de aquecimento é alta, o fenômeno começa a ocorrer na temperatura característica, porém, como o programador de temperatura continua aquecendo o forno, a variação de massa somente será detectada quando o termopar da amostra (sensor que acompanha a temperatura) já estiver acusando uma temperatura mais alta que aquela em que a perda de massa ocorreu.

(2) Maiores massas de amostra também deslocam as etapas de decomposição para temperaturas mais elevadas.

Quanto menor a quantidade de amostra, mais rapidamente ocorre a homogeneização de temperatura no material e a resposta do detector ocorre numa temperatura aparentemente menor. Cada equipamento apresenta um limite próprio para o valor mínimo de massa que pode ser utilizado, devido à sua sensibilidade, pois quando a massa é muito pequena os resultados são influenciados por ruídos.

(3) Aumentando-se o fluxo do gás de purga ocorre um deslocamento dos eventos de decomposição para menores temperaturas.

Isso pode ser explicado por uma maior velocidade na remoção dos produtos voláteis de decomposição.

(4) Amostras mais compactadas decompõe-se com maior dificuldade elevando as temperaturas das perdas de massa.

O efeito pode ser explicado pela diminuição da superfície efetiva de contato térmico da amostra com a atmosfera ou pela dificuldade na difusão de produtos gasosos originados pela decomposição térmica para o ambiente.

(5) A atmosfera do forno pode retardar as etapas de decomposição quando o gás de purga tem como componente, um ou mais gases, que sejam iguais aos produtos de decomposição da amostra. No caso de oxidação pode ocorrer ganho de massa, muito comum quando a amostra apresenta em sua composição um metal que possua mais de um estado de oxidação.

2.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA) ^{20,21}

É a técnica na qual a diferença de temperatura entre a substância e o material de referência termicamente inerte é medida em função da temperatura ou do tempo, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. O sistema onde se realiza as medidas é denominado Analisador Térmico Diferencial. Comumente esse sistema é configurado em conjunto com uma termobalança, compondo um módulo simultâneo. Como o registro também é dado de forma simultânea, o gráfico gerado é chamado TG-DTA.

Historicamente, as curvas de aquecimento de Le Chatelier acompanhavam a variação na temperatura de uma amostra em função do tempo (Figura 6 (a)), enquanto a mesma era aquecida. Caso não ocorra nenhum fenômeno físico ou químico com a amostra observa-se uma reta para a variação de temperatura em relação ao tempo. Havendo absorção de calor, processo endotérmico, verificava-se uma diminuição na temperatura durante o processo, representada por uma inflexão no perfil temperatura-tempo. Para um processo exotérmico, com liberação de calor, observa-se o aumento na temperatura da amostra e a inflexão na curva pode ser visualizada no sentido inverso.

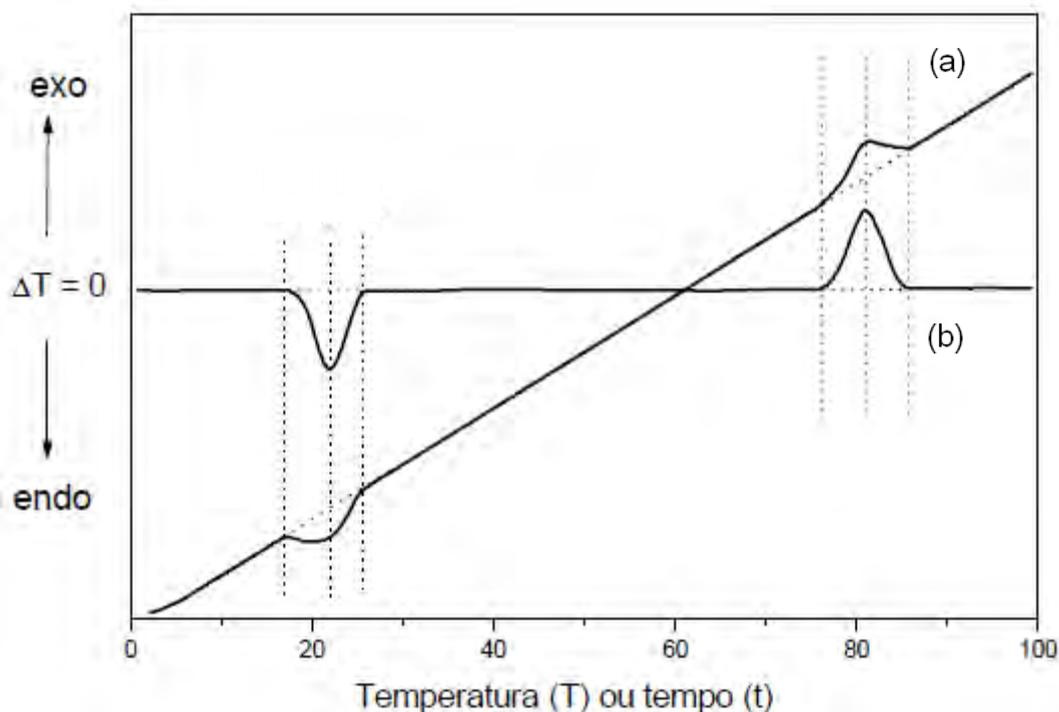


Figura 6. Curvas de aquecimento: (a) para o sistema de Le Chatelier onde as inflexões são respectivamente um evento endo e exotérmico; (b) para o sistema térmico diferencial onde os picos referem-se a processos endo e exotérmico, respectivamente.

Na DTA o potencial de saída do termopar (sensor de temperatura) é a f.e.m., E . A saída entre os termopares da amostra e da referência é amplificada e convertida na diferença de temperatura, ΔT , a partir de um fator de conversão, b , segundo a equação 1.

$$\Delta T = bE \quad (1)$$

b varia com a temperatura e, portanto: $b = f(T)$.

A ΔT é dada pela temperatura da amostra, T_a , menos a temperatura da referência, T_r , na equação 2:

$$\Delta T = T_a - T_r \quad (2)$$

Caso não haja ocorrência de fenômeno físico ou químico, observa-se uma reta paralela ao eixo do tempo, ou seja, ambas as amostra e referência, estão na

mesma temperatura com isso, $\Delta T=0$. Um processo exotérmico é representado por um pico para cima ($T_a > T_r$) enquanto um processo endotérmico é representado por um pico para baixo ($T_a < T_r$) conforme é ilustrado na Figura 6 (b).

2.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) ²¹

Em DSC mede-se a variação de energia que ocorre entre a amostra e a referência termicamente inerte durante o processo de aquecimento/resfriamento em função da temperatura ou do tempo, enquanto a substância e o material referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. Diferentes arranjos de construção utilizam o mesmo nome para o equipamento. O termo DSC foi utilizado primeiramente em 1963, para definir um sistema desenvolvido pela empresa norte-americana Perkin-Elmer. Atualmente tem-se definido:

DSC com Compensação de Potência: arranjo no qual a referência e amostra são mantidas na mesma temperatura, através de aquecedores elétricos individuais. A potência dissipada pelos aquecedores é relacionada com a energia envolvida no processo endotérmico ou exotérmico.

DSC com Fluxo de Calor: o arranjo mais simples é aquele no qual a amostra e a referência, contidas em seus respectivos suportes de amostra, são colocadas sobre um disco de metal. A troca de calor entre o forno e a amostra ocorre preferencialmente pelo disco. Para uma condição de fluxo de calor de estado estacionário, o sinal medido ΔT (diferença de temperatura entre a amostra e a referência), é proporcional à diferença nos fluxos de calor, $\Delta\phi$, entre a amostra, ϕ_A , e a referência, ϕ_R . Representado pela equação 3:

$$\Delta\phi = \phi_A - \phi_R = -k \cdot \Delta T \quad (3)$$

Um processo endotérmico na amostra cria uma $\Delta T < 0$ e $\Delta\phi > 0$, ou seja, flui calor do disco para a amostra. O recíproco ocorre para um processo exotérmico. A constante k deve ser determinada por calibração, usando-se padrões com uma constante física conhecida, por exemplo, entalpia de fusão.

Uma discussão detalhada sobre os princípios do DSC com compensação de potência e para outros arranjos de DSC com fluxo de calor é apresentada por Hemminger.²²

O DSC permite determinações quantitativas, estando a área dos picos relacionada com a energia envolvida no processo, sendo utilizados padrões para calibração do equipamento.

Várias teorias têm sido apresentadas relacionando as áreas dos picos com as energias envolvidas nos processos físico-químicos medidos em DSC, devendo-se considerar que a forma da curva é função de parâmetros da amostra e do equipamento, tal como capacidade calorífica, etc.

Dentre estas propostas, uma das mais simples foi apresentada por Kerr e Kulp²³ que relacionaram a variação de entalpia envolvida com a área do pico por:

$$\frac{m(\Delta H)}{gk} = \int_{T_1}^{T_2} \Delta T \Delta d \quad (4)$$

na qual ΔH é a variação de entalpia, m é a massa da amostra, ΔT é a variação de temperatura entre o início T_1 e o final T_2 do processo, g e k são constantes referentes à amostra, ao suporte de amostra e ao instrumento utilizado. Outras relações mais complexas são apresentadas e discutidas por Wendlandt¹⁸, Brown¹⁶ e Haines²⁴.

2.2.4 DSC e o estudo dos sólidos

2.2.4.1 Transições de fase termodinâmicas

De forma geral pode-se classificar em dois tipos. As transições de fase observadas para uma substância ou material, em decorrência da transferência de energia na forma de calor em um experimento de DSC.

Ehrenfest²⁵ as denominou de transições de fase de primeira e de segunda ordem. Para isto tomou como base o comportamento de algumas funções de estado (energia livre de Gibbs, entropia, entalpia, volume, capacidade calorífica, coeficiente de expansividade térmica, coeficiente de compressibilidade isotérmica) em função

da pressão ou da temperatura. Segundo esta classificação, se um sistema estiver com suas fases em equilíbrio termodinâmico sob uma temperatura constante, os potenciais químicos ou energia livre de Gibbs das duas fases são iguais. Se as derivadas primeiras da energia livre de Gibbs com respeito à temperatura, ou à pressão, forem funções descontínuas na temperatura de transição de fase, diz-se que esta transição é de primeira ordem. Entretanto, caso estas funções sejam contínuas, mas as derivadas segundas das mesmas sejam descontínuas, diz-se que a transição é de segunda ordem.

Usando-se as definições termodinâmicas para as variáveis de estado e assumindo-se grandezas molares sempre que for necessário, tem-se que no equilíbrio entre duas fases θ e σ que:

$$G^\theta = G^\sigma \quad (5)$$

onde G é a energia livre de Gibbs. Suas derivadas primeira em relação à temperatura, ou pressão, definem a entalpia, H , a entropia, S , e o volume, V :

$$\left[\frac{\partial(G/T)}{\partial(1/T)} \right]_P = H \quad (6)$$

$$\left[\frac{\partial G}{\partial T} \right]_P = -S \quad (7)$$

$$\left[\frac{\partial G}{\partial P} \right]_T = V \quad (8)$$

Que poderão, ou não, ser funções contínuas da temperatura. Como funções descontínuas estarão representando uma variação finita de entropia, de entalpia

e/ou de volume e, neste caso, quando a transição de fase ocorrer, a mesma será classificada de primeira ordem.

Casos deste tipo são os mais frequentemente observados, e se manifestam pelo fato de que, a transição de fase ocorrerá com variações na entropia, no volume (o sistema aumenta ou diminui de volume) e na entalpia (o sistema absorve ou libera calor como a fusão de um composto cristalino ou cristalização de um sólido amorfo, respectivamente, em um experimento de DSC).

A derivada segunda da energia livre de Gibbs permite que sejam definidas outras propriedades importantes do sistema, entre elas o coeficiente de expansividade térmica, α , a capacidade calorífica a pressão constante, C_P , e o coeficiente de compressibilidade, K_T .

$$\alpha = \frac{1}{V} \left[\frac{\partial V}{\partial T} \right]_P = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial^2 G}{\partial P \partial T} \right) \quad (9)$$

$$C_P = \left[\frac{\partial H}{\partial T} \right]_P = -T \left[\frac{\partial^2 G}{\partial T^2} \right]_P \quad (10)$$

$$-K_T V = \left[\frac{\partial V}{\partial P} \right]_T = \left[\frac{\partial^2 G}{\partial P^2} \right]_T \quad (11)$$

Espera-se que tanto nas transições de fase de primeira ordem quanto de segunda ordem estas derivadas segunda também sejam funções descontínuas, o que implica que existam diferenças finitas nos valores de α , C_P e de K_T entre as duas fases.

2.2.4.1.1 Estado Vítreo ²⁶

Uma substância no estado vítreo apresenta um conjunto de propriedades que se aproxima daquela do estado líquido, enquanto que outras teriam valores próximos aos esperados se a mesma pudesse se cristalizar perfeitamente. De modo geral, α , K_T e C_P de substâncias no estado vítreo são similares aos valores esperados para um sólido perfeitamente cristalino.

Por outro lado, a estrutura de vidros é muito similar à de líquidos, da mesma forma que são similares os valores do V , de H e de S . Do ponto de vista termodinâmico significaria dizer que os valores das derivadas primeiras da energia livre de Gibbs nos estados líquido e vítreo são similares e, portanto, funções contínuas, enquanto que as derivadas segundas são descontínuas (C_P , α , K_T). Devido a isso a transição vítrea muitas vezes é conceituada como uma transição de fase de segunda ordem.

Ao se considerar a transição vítrea como uma transição de fase de segunda ordem deve-se assumir, necessariamente, que a mesma envolva os dois estados (líquido e vítreo) em equilíbrio.

Assumindo-se que exista um equilíbrio termodinâmico entre o estado vítreo e o estado líquido, pode-se considerar que a variação da temperatura de transição vítrea com a pressão seja dada pela equação:

$$\left[\frac{dT}{dP} \right]_{tr} = \frac{\Delta K_T}{\Delta \alpha} = \frac{TV \Delta \alpha}{\Delta C_P}$$

(12)

Argumentos termodinâmicos demonstram que se uma transição termodinâmica de segunda ordem ocorrer, a magnitude de $(dT/dP)_{tr}$ deverá ser constante e independente das condições experimentais em que estiver sendo medida, o que efetivamente não ocorre no caso da transição vítrea. Um aspecto muito típico é que a temperatura (ou faixa de temperaturas como alguns autores sugerem) na qual essa transição ocorre depende do método de medida, e, para um

mesmo método (como, por exemplo, DSC) depende das condições em que a medida está sendo realizada.²⁷

Os modelos que descrevem a transição vítrea muitas vezes são controversos. Como exemplo pode-se considerar as argumentações sugeridas por Kauzmann²⁸ a favor do modelo cinético de relaxações e a de Gibbs & DiMarzio²⁹ indicando que a transição seja puramente termodinâmica.

De forma simplificada é aceito que quando um sólido não-cristalino, comumente chamado de amorfo, passa de um estado onde o movimento molecular é restrito, chamado de vítreo, para outro no qual há uma maior mobilidade molecular, denominado estado borrachoso, afirma-se que tal sólido sofreu uma transição vítrea.

Em uma curva DSC a transição vítrea é reconhecida como uma mudança na posição da linha base decorrente da variação de C_p quando o sólido passa do estado vítreo para o borrachoso. Frequentemente essa mudança de posição da linha base é acompanhada por um evento endotérmico denominado pico de relaxação entálpica (Figura 7).

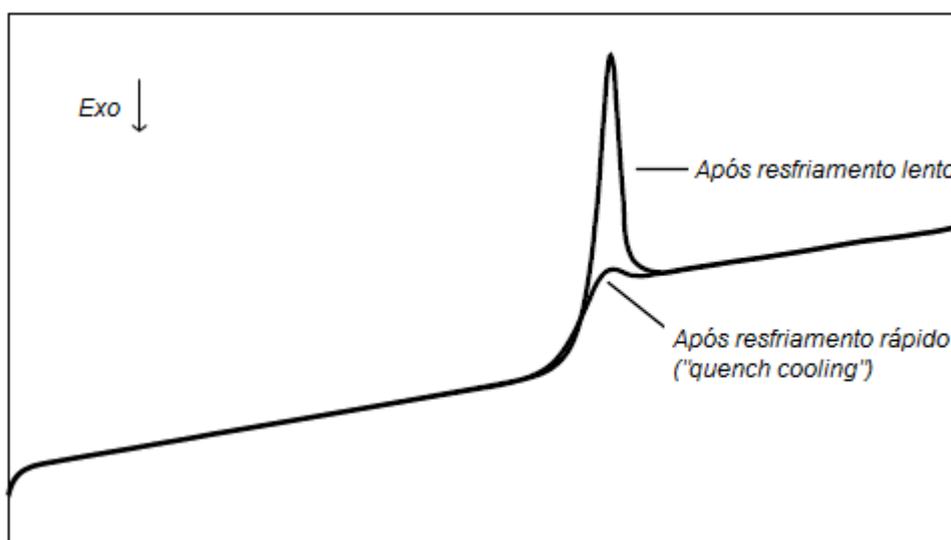


Figura 7. Curvas DSC esquemáticas para um sólido não cristalino. É mostrado um exemplo de pico de relaxação entálpica que aparece no aquecimento após a amostra ter sido resfriada lentamente (pico endotérmico maior) e depois de submetida a um resfriamento brusco, “quench cooling” (pico endotérmico menor). A transição vítrea pode ser percebida a partir da mudança de posição da linha base.

O fenômeno de relaxação entálpica o qual aparece associado à transição vítrea pode ser contemplado a partir da curva de entalpia em função da temperatura, demonstrada na Figura 8. O fenômeno surge quando, o sistema ao ser resfriado lentamente passando pela temperatura de transição vítrea, T_g , ou mantido isotermicamente a temperaturas inferiores a essa temperatura adquire um estado entálpico mais baixo (linha tracejada). Conforme demonstrado pela curva, vários estados são acessíveis. Com o aquecimento, atingindo a T_g , as moléculas ganham maior mobilidade e absorvem energia *relaxando*, ou seja, alcançando o estado de equilíbrio termodinâmico para o material borrachoso. O resultado é um pico endotérmico característico observado na curva DSC vinculado com a mudança de posição de linha base referente à transição vítrea.³⁰

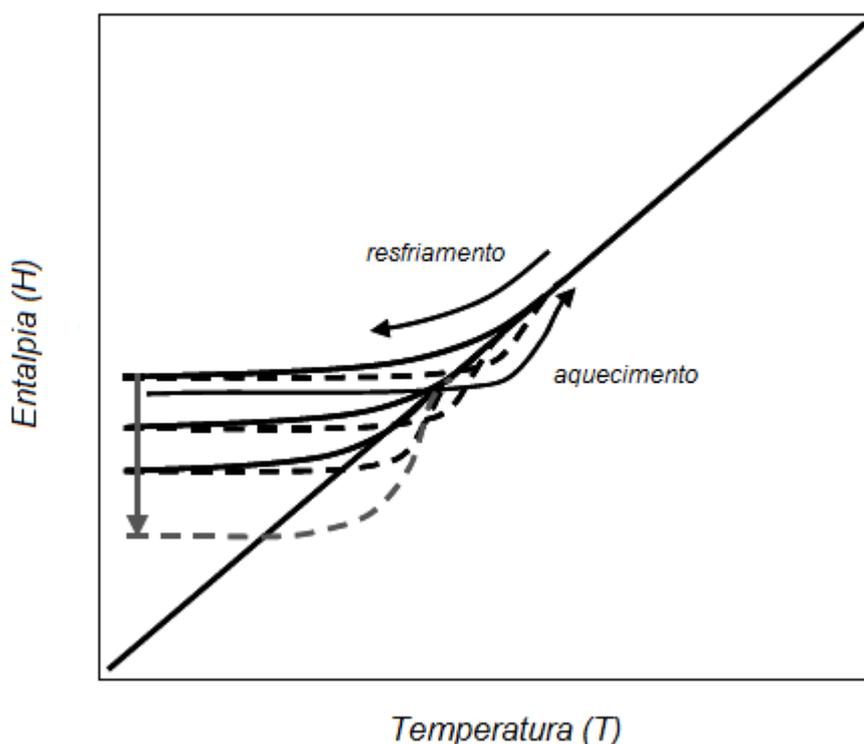


Figura 8. Curva de entalpia em função da temperatura para um material na região de transição vítrea. Vários estados de menor entalpia (linhas tracejadas) podem ser atingidos conforme o tratamento térmico que a amostra é submetida. Razões de resfriamento mais lentas e isotermas, mais prolongadas abaixo da T_g , provocam efeitos semelhantes reduzindo mais acentuadamente a entalpia do sistema o que resulta em picos de relaxação entálpica maiores quando o sistema atinge o equilíbrio com o aquecimento.

2 2.4.2 Relações termodinâmicas entre fases cristalinas moleculares

No estado cristalino os átomos ou moléculas de uma substância podem empacotar-se em uma das sete formas cristalinas fundamentais: triclínica, monoclínica, ortorrômbica, tetragonal, trigonal, hexagonal ou cúbica.

A tendência de uma substância cristalizar em diferentes formas cristalinas é denominada de polimorfismo. As formas cristalinas distintas do mesmo composto são chamadas de polimorfos.

Polimorfos apresentam as mesmas propriedades no estado líquido ou gasoso, mas comportam-se diferentemente no estado sólido. As principais propriedades afetadas são as temperaturas de fusão e sublimação, capacidade calorífica, condutividade, volume, densidade, viscosidade, dureza, cor, índice de refração, solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade, higroscopicidade e reações no estado sólido.³¹

Considerando apenas o aspecto termodinâmico, no caso de cristais moleculares, duas formas ou fases de um mesmo composto podem apresentar uma relação monotrópica ou enantiotrópica. Estes conceitos podem ser facilmente compreendidos em termos de diagramas de energia livre de Gibbs, G , em função da temperatura, T (Figuras 9 e 10).

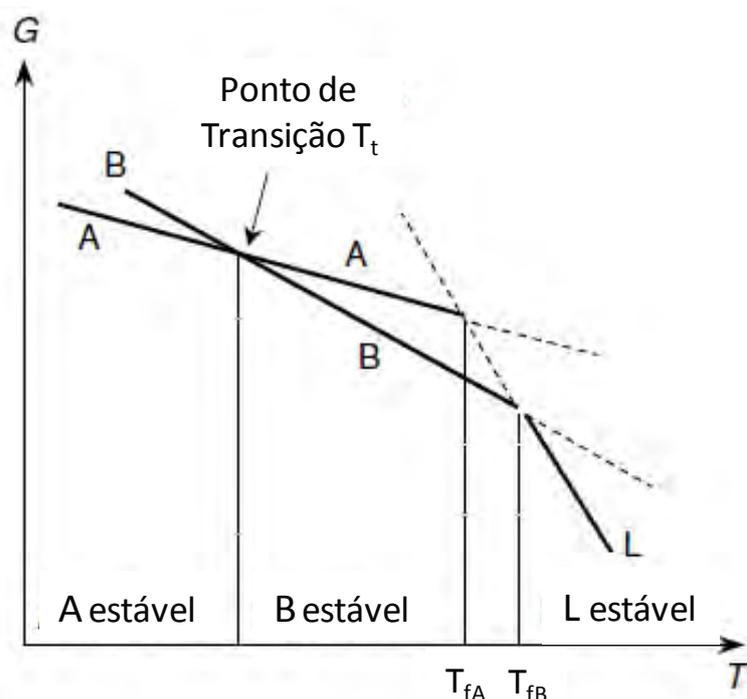


Figura 9. Diagrama de energia livre (G) em função da temperatura (T) para duas fases cristalinas A e B relacionadas enantiotropicamente.

Conforme apresentado no diagrama, em um sistema enantiotrópico existe um ponto de transição, T_t , onde as duas fases A e B estão em equilíbrio termodinâmico reversível, ou seja, $G_A = G_B$. Em temperaturas abaixo da T_t a fase A possui menor energia livre que a fase B sendo, portanto, mais estável termodinamicamente. Após a T_t , B é a fase cristalina mais estável. A interseção das curvas dos sólidos com a curva do líquido, L, indica as temperaturas de fusão T_{fA} e T_{fB} .

Em um sistema monotrópico, de acordo com o diagrama da Figura 10, em qualquer temperatura existe apenas uma fase termodinamicamente estável. O ponto de transição, T_t , ocorre acima da temperatura de fusão T_{fA} e T_{fB} de ambas as fases cristalinas e por isso é chamado de “virtual”. Outra observação importante é que a fase termodinamicamente mais estável apresenta uma maior temperatura de fusão.

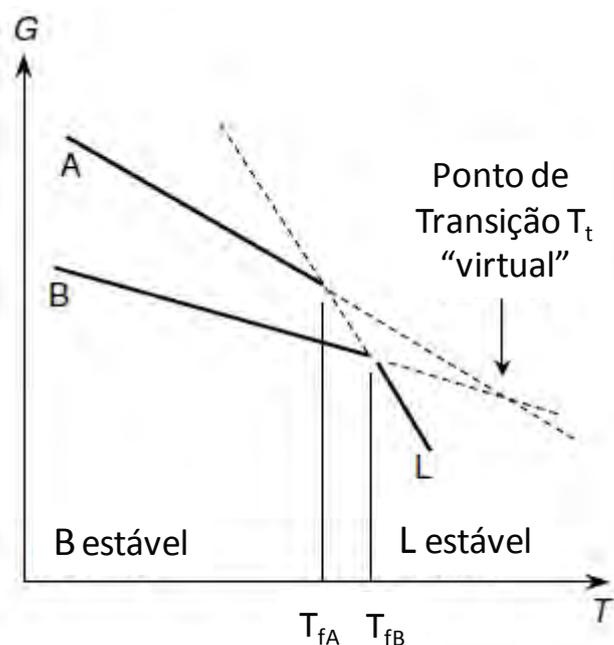


Figura 10. Diagrama de energia livre (G) em função da temperatura (T) para duas fases cristalinas A e B relacionadas monotropicamente.

Uma discussão mais detalhada a respeito das relações termodinâmicas envolvendo os sistemas enantiotrópico e monotrópico foi apresentada por Burger e Ramberger.³² Esses autores propuseram uma série de regras as quais servem de base para a descrição desses sistemas.

Dentre essas a “Regra do Calor de Fusão” afirma que duas fases cristalinas são relacionadas enantiotropicamente quando a forma de maior temperatura de fusão apresenta um menor calor de fusão. Por outro lado, em uma relação monotrópica, a forma de maior temperatura de fusão possui também maior calor de fusão. Tais grandezas são facilmente obtidas em um experimento de DSC, tornando essa técnica indispensável nesse tipo de estudo.

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho compreendem:

- a) caracterização estrutural do aduto flunixinina-meglumina através das técnicas Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear, bem como o estudo do comportamento térmico dessa substância a partir das técnicas termoanalíticas de Calorimetria Exploratória Diferencial, Termogravimetria e Termogravimetria Derivada, Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas;
- b) preparação do aduto diclofenaco-meglumina, sua caracterização estrutural e estudo do comportamento térmico através das mesmas técnicas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Procedência das amostras sólidas

As amostras flunixina-meglumina, [(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentaidroxi-*N*-metil-1-hexanamino-2-[2-metil-3(trifluorometil)anilino]nicotinato], diclofenaco de sódio, 2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil] acetato de sódio e meglumina, (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-metilaminoexano-1,2,3,4,5-pentol, foram cedidas pela empresa UZINAS QUÍMICAS BRASILEIRAS (UCB). O grau de pureza ($\geq 98\%$) dessas substâncias encontra-se no intervalo preconizado pela farmacopéia Européia. ²

4.2 Preparação do aduto diclofenaco-meglumina

O reagente de partida usado para a obtenção do aduto diclofenaco-meglumina é o ácido diclofênico. Este composto foi produzido a partir da adição estequiométrica (1:1) de ácido clorídrico (HCl) concentrado em uma solução aquosa de diclofenaco de sódio conforme a metodologia apresentada a seguir.

Em um erlenmeyer de 250 mL contendo 100 mL de água destilada dissolveu-se 4,02 g de diclofenaco de sódio. Sob agitação constante adicionou-se lentamente à solução 0,30 mL de ácido clorídrico concentrado (97%) com o auxílio de uma pipeta de Pasteur. A reação ocorre instantaneamente observando-se a formação de um precipitado branco que foi isolado através de uma filtração simples. O sólido branco foi posteriormente lavado com água destilada e secado sob vácuo.

Para a preparação do aduto diclofenaco-meglumina procedeu-se da seguinte maneira descrita a seguir.

Quantidades estequiométricas (1:1) do ácido diclofênico (2,07 g) e meglumina (1,27 mg) foram previamente dissolvidos em propanol (20,0 mL) e água destilada (1,0 mL), respectivamente. Em um erlenmeyer de 125 mL as soluções foram misturadas sob agitação constante. Um precipitado branco foi formado após cerca de 2 horas de reação. A suspensão foi concentrada em fluxo de nitrogênio, o sólido isolado através de uma filtração simples e secado sob vácuo.

4.3 Caracterização estrutural

4.3.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos com o emprego do espectrofotômetro Nicolet, FTIR, Impact - 400, com resolução de 4 cm^{-1} , na região compreendida entre $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$, usando-se a técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr).

4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C mono e bidimensionais foram obtidos no Espectrômetro Varian Inova 500. As amostras foram preparadas com óxido de deutério (D_2O).

4.4 Estudo do comportamento térmico dos adutos flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina

4.4.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Foi utilizado um módulo DSC 2910 da TA Instruments, capaz de operar de -150 a 650°C , com termopares diferenciais de cromel-cromel com precisão calorimétrica de 1%, precisão de temperatura de $\pm 0,10^\circ\text{C}$ e reprodutibilidade de $\pm 0,05^\circ\text{C}$. Controlado pelo Software TA Instruments. A calibração do sistema foi realizada com um padrão de índio 99%, conforme as recomendações fornecidas pelo fabricante.

As curvas DSC foram obtidas em atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}). Como suporte de amostra, foi utilizado cadinho de alumínio sem tampa e como referência um similar vazio. A massa das amostras utilizadas foram da ordem de 5,0 mg. As razões de aquecimento utilizadas no estudo foram de 2,5; 5 e $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Convencionalmente adotou-se como exotérmico a disposição dos picos indicados no sentido ascendente.

4.4.2 Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG); Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG-DTA)

As curvas TG, DTG (derivada primeira da curva TG) e DTA foram obtidas no termoanalisador SDT 2960, da TA Instruments. Este sistema é constituído de um comparador de massa horizontal com capacidade máxima de 20,000 mg, sensibilidade de 0,1µg e precisão de ±1% capaz de operar no intervalo de temperatura ambiente a 1500 °C.

As medidas foram realizadas em atmosfera de N₂ (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento igual a 10 °C min⁻¹. As massas das amostras foram da ordem de 5,0 g, suporte de amostra de α-alumina bem como um similar vazio como referência.

4.5 Técnicas complementares ao estudo do comportamento térmico dos adutos flunixin-meglumina e diclofenaco-meglumina

4.5.1 Difractometria de Raios X (DRX)

Para análises de raios X pelo método do pó foi utilizado o difratômetro D5000 - Siemens, com radiação de CuK α . As condições utilizadas foram: corrente de 30 mA e voltagem de 40 kV, linha de base inferior 0,520 V, linha de base superior 1,620 V, tempo de contagem 2s, passo 0,05° s⁻¹, fendas 2/2/0,6 e ângulo de varredura de 4 a 70°(2 θ).

O porta amostra utilizado foi de vidro com 47 mm de diâmetro por 3 mm de espessura, apresentando no centro uma cavidade de 15 ou 20 mm de diâmetro por 1 mm de profundidade, destinado a conter a amostra.

4.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para a obtenção de micrografias foi utilizado um microscópio, JEOL, modelo JSM-T-330A acoplado a um sistema de análise espectroscópica por energia dispersiva de raios X - EDX, as amostras foram recobertas com ouro depositado por "sputtering", através de um metalizador EDWARDS 150B.

4.5.3 Espalhamento de luz estático

Esta técnica foi utilizada na determinação da massa molecular média (\bar{M}_w) do polímero supramolecular formado pela flunixina-meglumina. As medidas de espalhamento de luz estático foram realizadas a 25 °C, conduzidas com o analisador de partículas Malvern Zetasizer NanoZS (Malvern Instruments Ltd., Malvern) que utiliza um laser de He-Ne de 633 nm e ângulo de espalhamento de 173°.

As soluções do polímero foram preparadas utilizando água como solvente, nas concentrações estabelecidas pelo fabricante: $0,25 \times 10^{-3}$; $0,5 \times 10^{-3}$; $0,75 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-3}$ g mL⁻¹. Ambos, o solvente e as soluções foram filtrados em membrana de 0,22 µm.

Como pré-requisito para determinação da massa molecular, foi obtido o incremento do índice de refração específico (dn/dC) a partir da regressão linear do gráfico Δn ($n_{\text{solução}} - n_{\text{solvente, água}}$) versus C.³³ As medidas do índice de refração das amostras foram realizadas em quintuplicata e conduzidas a 25°C, utilizando um refratômetro diferencial de Abbe equipado com lâmpada de sódio como fonte de luz ($\lambda=589$ nm). As soluções do polímero foram preparadas nas concentrações: 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25 e 0,30 g mL⁻¹.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização estrutural do aduto flunixina-meglumina

5.1.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

O espectro de absorção na região do infravermelho do aduto flunixina-meglumina está apresentado na Figura 11 onde estão indicadas as bandas mais características para essa espécie conforme as estruturas dos componentes apresentadas na Figura 2.

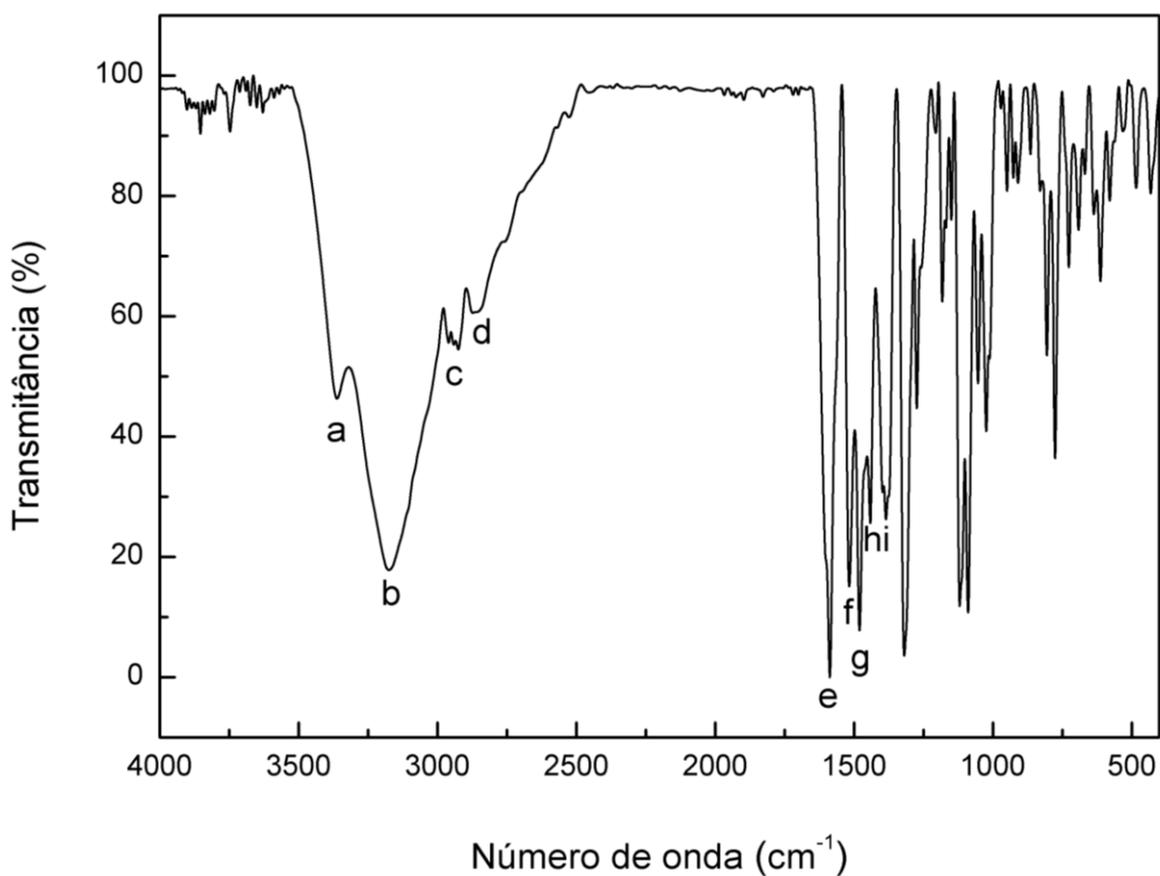


Figura 11. Espectro de absorção na região do infravermelho do aduto flunixina-meglumina em KBr. a) 3372 cm⁻¹; b) 3175 cm⁻¹; c) 2960 e 2926 cm⁻¹; d) 2862 cm⁻¹; e) 1603 (ombro) e 1587 cm⁻¹; f) 1517 cm⁻¹; g) 1480 cm⁻¹; h) 1441 cm⁻¹; i) 1397 cm⁻¹.

Em 3372 cm^{-1} (a) ocorre uma banda de intensidade média possivelmente devido à deformação axial de N—H da amina secundária aromática, presente no componente aniônico flunixina do aduto.

A absorção atribuída à deformação axial do grupo O—H envolvido em ligação de hidrogênio origina uma banda forte e larga centrada em 3175 cm^{-1} (b). Essa evidência está de acordo com o observado para a estrutura cristalina proposta [7] na qual os cátions meglumina são estabilizados através dos grupos hidroxila que agem simultaneamente como aceitadores e doadores da ligação de hidrogênio (Figura 4).

As vibrações de deformação axial assimétrica para os grupos metila e metileno são observadas em (c) 2960 cm^{-1} ($\nu_{as}\text{CH}_3$), 2926 cm^{-1} ($\nu_{as}\text{CH}_2$), enquanto que as vibrações de deformação axial simétrica para os mesmos grupos ($\nu_s\text{CH}_3$ e $\nu_{as}\text{CH}_2$) originam uma única banda de superposição centrada em 2862 cm^{-1} (d).

No intervalo de $1665\text{-}1345\text{ cm}^{-1}$ as vibrações do esqueleto dos anéis aromáticos presentes no componente aniônico flunixina dão origem a bandas de deformação axial das ligações C—C e C—N para os anéis benzênico e piridínico, respectivamente. As bandas encontradas em 1603 , 1587 (e) e 1517 cm^{-1} (f) são atribuídas possivelmente ao anel benzênico já que apresentam valores próximos dos característicos para essa estrutura.

Dois bandas são observadas em 1480 (g) e 1441 cm^{-1} (h) as quais podem ser conferidas às deformações axiais das ligações C—C e C—N do anel piridínico. Valores muito próximos para essas vibrações são encontrados para a piridina, nesse caso, 1486 e 1439 cm^{-1} .³⁴

O grupamento carboxilato possui duas ligações C—O fortemente acopladas cuja força de ligação é intermediária entre as ligações dupla e simples envolvendo os mesmos átomos. Dois modos vibracionais, simétrico e assimétrico, são esperados para esse grupamento. No espectro da flunixina-meglumina é observado apenas uma banda, referente à deformação axial simétrica do ânion flunixina, que ocorre em 1397 cm^{-1} (i). A deformação axial assimétrica do carboxilato ocorre geralmente entre $1650\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ e, portanto, é sobreposta pelas bandas de vibração do esqueleto do anel benzênico que absorvem na mesma região.

5.1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Apêndice – A1 e A2) é possível distinguir duas regiões bem definidas que compreendem a maioria dos deslocamentos químicos (δ) dos componentes flunixina e meglumina no aduto cujas estruturas numeradas estão mostradas na Figura 12.

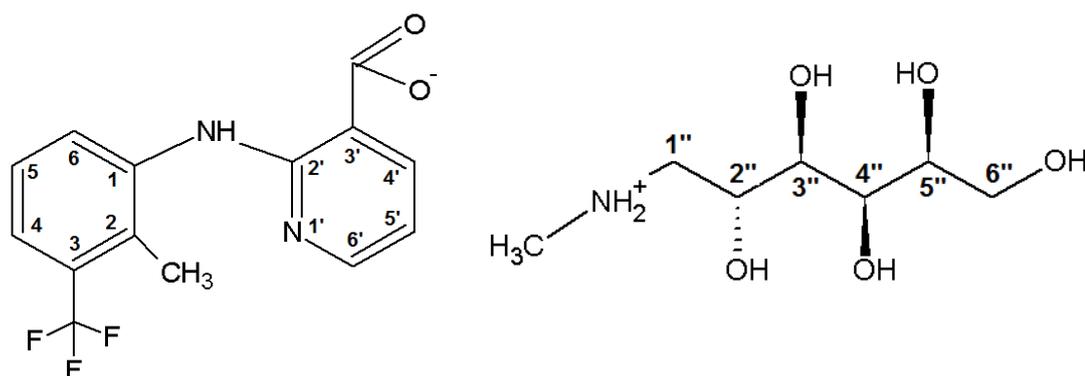


Figura 12. Estruturas numeradas dos componentes aniônico flunixina e catiônico meglumina, respectivamente.

Os sinais de ^1H e ^{13}C correspondentes ao ânion flunixina surgem em campo baixo, no intervalo de 8,1-6,6 ppm para ^1H (com exceção do grupo metila que ocorre em 2,17 ppm) e 174-114 ppm para ^{13}C (com exceção do grupo metila que ocorre em 13,5 ppm). Os sinais dos núcleos do componente catiônico meglumina, por sua vez, aparecem em campo alto no intervalo de 4,0-2,6 ppm para ^1H e 71-33 ppm para ^{13}C .

O espectro de ^1H na região do componente aniônico flunixina (Apêndice – A3) mostra sinais com multiplicidades que estão de acordo com a sua estrutura molecular. A correlação entre ^1H vizinhos obtida através do espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H , gCOSY (Apêndice – A4) permitiu identificar com facilidade o conjunto de sinais atribuídos aos hidrogênios dos anéis piridínico e benzênico. Para o anel piridínico são atribuídos três duplo dubletos em 8,05 (H-4'); 7,86 (H-6') e 6,68 (H-5') enquanto que para o anel benzênico os sinais ocorrem em 7,60 (H-4); 7,33 (H-6) e 7,17 (H-5). Estes sinais são também caracterizados como duplo dubletos, mas apresentam-se coalescidos podendo ser confundidos com dois dubletos e um tripleto, respectivamente.

A região do espectro de ^1H correspondente ao cátion meglumina do aduto (Apêndice – A5) mostra um conjunto de multipletos. A simplificação desses sinais foi obtida através do Descoplamento Homonuclear de ^1H (HOMODEC) o que permitiu, dessa forma, a identificação dos hidrogênios do cátion, especialmente o multipletto observado em 3,71 ppm que corresponde a H-3'' e H-4''.

Os espectros de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C gHMQC (Coerência Heteronuclear Múltiplo-Quântica) (Apêndice – A6) e gHMBC (Coerência Heteronuclear através de Múltiplas Ligações) forneceram, respectivamente, informações sobre as ligações diretas e interações à longa distância (2J e 3J) entre hidrogênios e carbonos nos componentes do aduto.

Sobretudo não é observado nenhuma correlação ^1H - ^{13}C à longa distância no espectro gHMBC (Figura 13) que indique ligações covalentes entre os componentes iônicos flunixina e meglumina, o que condiz com a estrutura molecular sugerida pelo aduto.

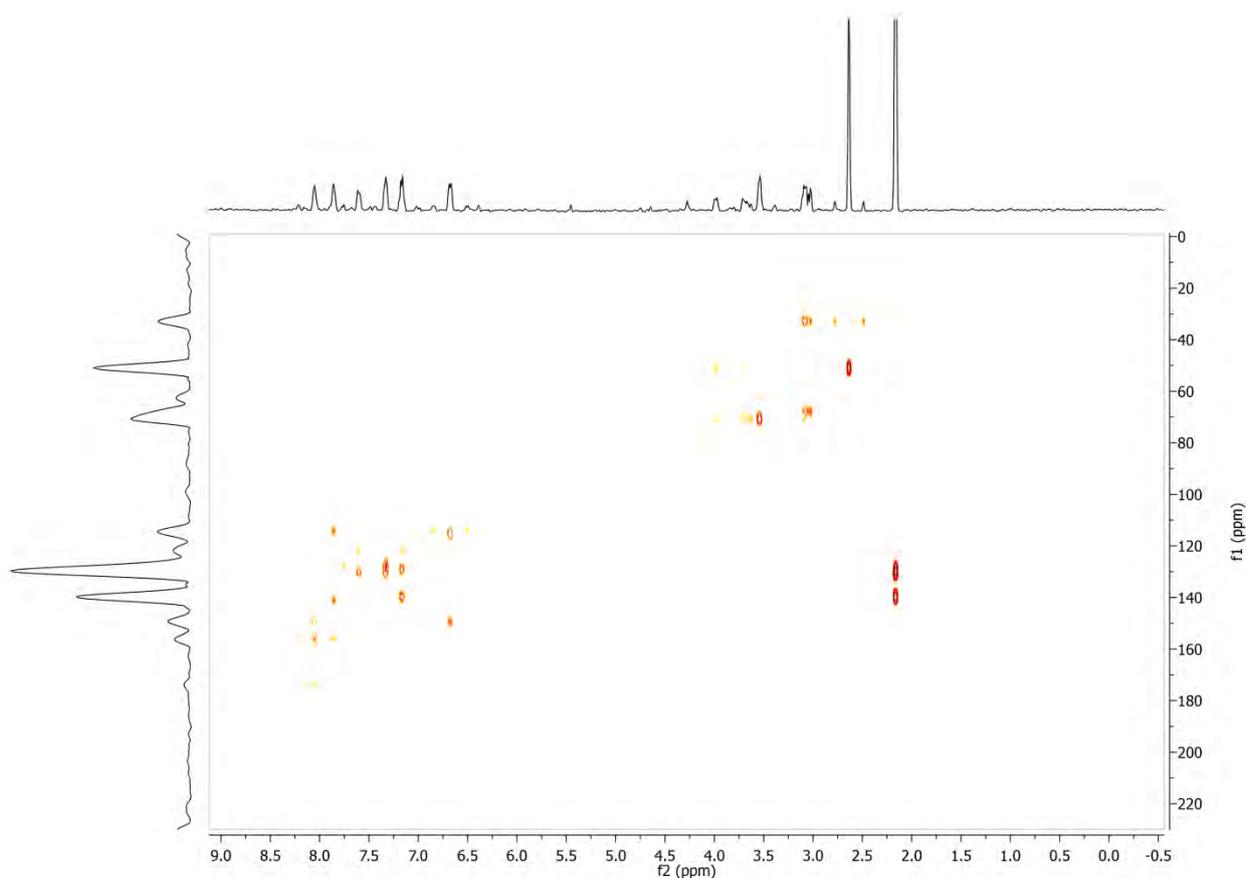


Figura 13. Espectro gHMBC do aduto flunixina-meglumina em D_2O .

Em conjunto esses experimentos auxiliaram na atribuição dos deslocamentos químicos referentes aos carbonos, principalmente os sinais pouco intensos, relacionados aos núcleos quaternários os quais não possuem hidrogênio diretamente ligado e, portanto, não é observado correlação no espectro gHMQC.

Na Tabela 2 estão apresentadas as atribuições de ^1H e ^{13}C correspondentes ao aduto flunixinina-meglumina. As Tabelas 3 e 4 mostram algumas correlações diretas (gHMQC) e a longa distância (gHMBC) entre ^1H - ^{13}C . As correlações entre hidrogênios adjacentes observadas por gCOSY e HOMODEC estão resumidas nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 2: Dados de RMN ^1H e ^{13}C do aduto flunixina-meglumina

Posição	δ (ppm); mult. ^a ; J (Hz) ^b	
	^1H	^{13}C
1*	-	139,9
2*	-	130,6
3*	-	129,4
4	7,60; dd; O (8,0), M (nd)	127,4
5	7,17; dd; O (16,0), M (nd)	126,2
6	7,33; dd; O (8,0), M (nd)	121,6
CH₃^c	2,17; s	13,5
2''*	-	156,2
3''*	-	115,4
COO⁻	-	174,1
4'	8,05; dd; O (9,5), M (2,0)	141,1
5'	6,68; dd; O(12,5), M(5,0)	114,1
6'	7,86; dd; O (7,0), M (2,0)	149,5
1''	3,07; m, geminal (15,0)	51,4
2''	3,99; m	68,3
3''	3,71; m	Não definido
4''	3,71; m	Não definido
5''	3,65; m	Não definido
6''	3,54; m	62,9
CH₃^d	2,64; s	33,2

^a multiplicidade: s=singlete, dd=duplo dublete, m=multiplete.

^b valores das constantes de acoplamento (em Hz), nd=valor não definido. O=orto, M=meta.

* carbono quaternário.

^c metila correspondente ao componente aniônico flunixina.

^d metila correspondente ao componente catiônico meglumina.

Tabela 3: Correlações ^1H - ^{13}C direta (gHMQC) no aduto flunixina-meglumina

Posição; δ (ppm)	
^1H	^{13}C
H-4; 7,60	C-4; 127,4
H-5; 7,17	C-5; 126,2
H-6; 7,33	C-6; 121,6
H-4'; 8,05	C-4'; 141,1
H-5'; 6,68	C-5'; 114,1
H-6'; 7,86	C-6'; 149,5
CH ₃ ; 2,17 ^c	CH ₃ ; 13,5 ^c
H-1''; 3,07	C-1''; 51,4
H-2''; 3,99	C-2''; 68,3
H-3''; 3,71	C-3''; nd ^b
H-4''; 3,71	C-4''; nd
H-5''; 3,65	C-5''; nd
H-6''; 3,54	C-6''; 62,9
CH ₃ ; 2,64 ^d	CH ₃ ; 33,2 ^d

^b nd=correlação não definida.

^c metila correspondente ao componente aniônico flunixina.

^d metila correspondente ao componente catiônico meglumina.

Tabela 4: Correlações ^1H - ^{13}C à longa distância (gHMBC) no aduto flunixinina-meglumina

Posição; δ (ppm); (J) ^e	
^1H	^{13}C
H-4; 7,60	C-2; 130,6; (3J)
	C-6; 121,6; (3J)
H-5; 7,17	C-1; 139,9; (3J)
	C-3; 129,4; (3J)
	C-6; 121,6; (2J)
H-6; 7,33	C-2; 130,6; (3J)
	C-4; 127,4; (3J)
H-4'; 8,05	C-2'; 156,2; (3J)
	C-6'; 149,5; (3J)
	COO ⁻ ; 174,1; (3J)
H-5'; 6,68	C-3'; 115,4; (3J)
	C-6'; 149,5; (2J)
H-6'; 7,86	C-2'; 156,2; (3J)
	C-4'; 141,1; (3J)
	C-5'; 114,1; (2J)
H-1''; 3,07	C-2''; 68,3; (2J)
	CH ₃ ; 33,2; (3J)
CH ₃ ; 2,64 ^d	C-1''; 51,4; (3J)

^d metila correspondente ao componente catiônico meglumina.

Tabela 5 Correlação ^1H - ^1H (gCOSY) no aduto flunixina-meglumina

Posição; δ_{H} (ppm)	
^1H	^1H
H-4; 7,60	H-5; 7,17 H-6; 7,33
H-5; 7,17	H-4; 7,60 H-6; 7,33
H-6; 7,33	H-4; 7,60 H-5; 7,17
H-4'; 8,05	H-5'; 6,68 H-6'; 7,86
H-5'; 6,68	H-4'; 8,05 H-6'; 7,86
H-6'; 7,86	H-4'; 8,05 H-5'; 6,68
H-1''; 3,07	H-2''; 3,99
H-2''; 3,99; m	H-3''; 3,71
H-4''; 3,71	nd ^b
H-5''; 3,65	Nd
H-6''; 3,54	Nd

^b nd=correlação não definida.

Tabela 6: Hidrogênios vizinhos do cátion meglumina relacionados por HOMODEC no aduto flunixina-meglumina

Posição; δ_{H} (ppm)	
^1H	^1H
H-1''; 3,07	H-2''; 3,99
H-2''; 3,99	H-1''; 3,07 H-3''; 3,71
H-5''; 3,65	H-4''; 3,71 H-6''; 3,56

De acordo com a estrutura molecular da flunixinina-meglumina apresentada na Figura 3, espera-se que ocorra pouca diferença nos deslocamentos químicos observados para os componentes separados e unidos no aduto. Uma vez que a formação dessa espécie pode ser vista estruturalmente como uma aproximação desses componentes, mantida pela ligação de hidrogênio.

A pequena mudança nos valores dos deslocamentos químicos (δ) dos sinais de ^1H e ^{13}C , observados para a meglumina neutra livre (solubilizada em D_2O) (Apêndice – A7 e A8) e inserida no aduto na forma do cátion (Apêndice – A1 e A2), fornece uma boa indicativa da fraca interação entre os componentes (Tabela 7).

Tabela 7: Dados de RMN ^1H e ^{13}C da meglumina neutra e do cátion meglumina inserido no aduto flunixinina-meglumina

Posição	δ (ppm)			
	^1H (livre)	^1H (aduto)	^{13}C (livre)	^{13}C (aduto)
1''	2,57	3,07	52,6	51,4
2''	3,81	3,99	71,0*	68,3
3''	3,73	3,71	nd ^b	nd
4''	3,73	3,71	nd	nd
5''	3,66	3,65	nd	nd
6''	3,54	3,54	63,1	62,9
CH_3	2,25	2,64	34,8	33,2

* sobreposto pelo sinal em 71,1 ppm

^b não definido

5.2 Estudo do comportamento térmico do aduto flunixinina-meglumina

A Figura 14 apresenta a curva DSC para uma amostra de flunixinina-meglumina à razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, onde é observada a presença de dois picos endotérmicos decorrentes de transições de primeira ordem (**seção II. 2.4.1**).

O primeiro, mais discreto, de menor calor envolvido, apresenta uma temperatura em torno de 112°C enquanto o segundo, de maior calor envolvido, ocorre em torno de 139°C . Este último encontra-se no intervalo de temperatura de fusão reportado para uma das formas cristalinas da flunixinina-meglumina, obtida em

acetonitrila ou em uma mistura etanol-éter (1:1).¹¹ A fusão foi também confirmada visualmente.

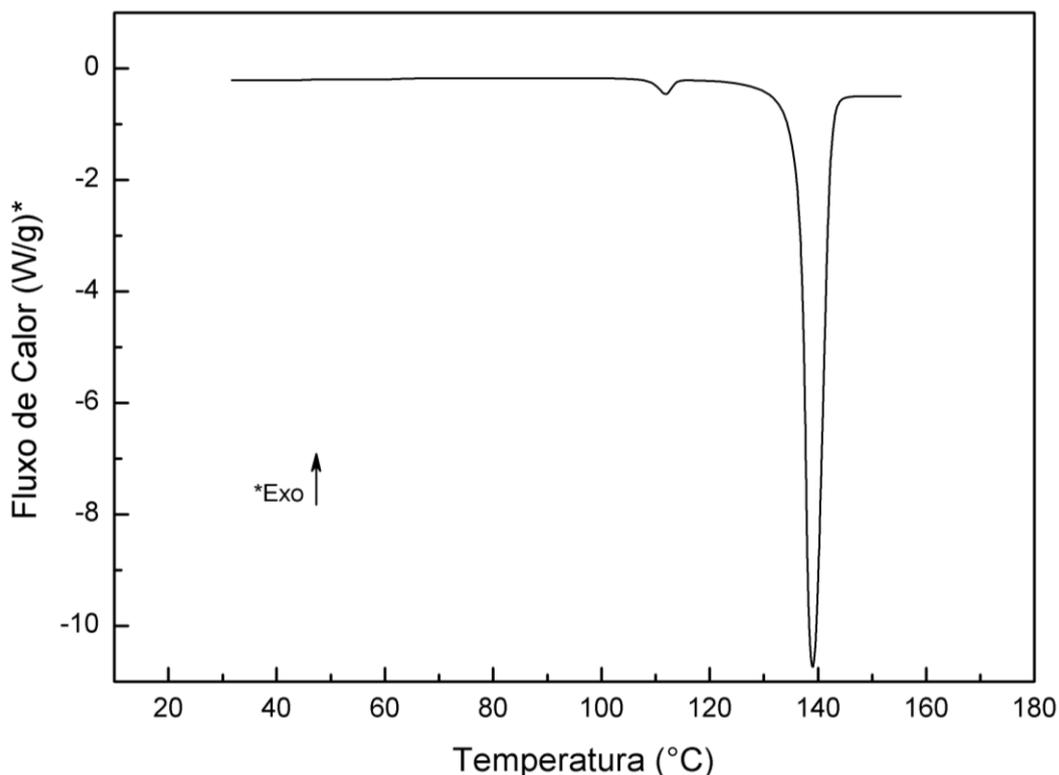


Figura 14. Curva DSC para uma amostra de flunixina-meglumina. Massa: 5,01 mg, razão de aquecimento: 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.

O evento associado ao pico endotérmico ocorrido por volta de 112°C comporta-se de forma semelhante ao que é observado tipicamente para a fusão de um composto cristalino em um experimento de DSC, como mostrado na Figura 15. Um pico atribuído a uma fusão praticamente não demonstra deslocamento com relação à sua temperatura em uma curva DSC, quando se modifica a razão de aquecimento ou a massa da amostra, desde que sejam fixados todos os outros parâmetros que possam interferir no aspecto das curvas.²⁰ Nota-se apenas, com o aumento da razão de aquecimento ou da massa da amostra, um aumento proporcional na área do pico. Tal característica é esperada uma vez que o fluxo de calor pode ser descrito em função, dentre outras variáveis, da razão de aquecimento, β , e da massa da amostra, m de acordo com a Equação 13.

$$\frac{dq}{dt} = mC_p\beta + f(T, t)$$

(13)

Onde o fluxo de calor, dq/dt é composto de duas partes na qual a primeira está relacionada à massa, m , à capacidade calorífica da amostra à pressão constante, C_p e razão de aquecimento, β . A segunda contribuição ao fluxo de calor, $f(T, t)$ é proveniente do processo cinético que pode ocorrer durante o aquecimento.

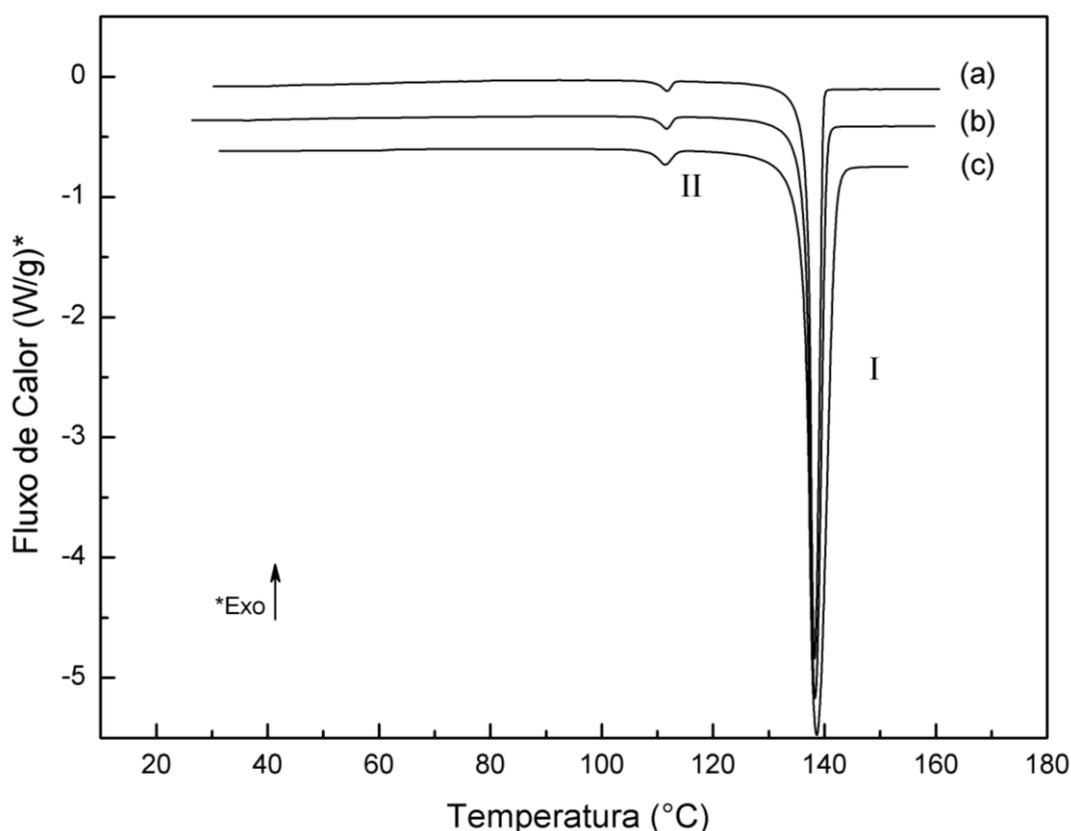


Figura 15. Curvas DSC evidenciando a sobreposição dos picos de fusão referentes às duas formas cristalinas (I e II) da flunixina-meglumina, nas diferentes razões de aquecimento: (a) 2,5°C min⁻¹, (b) 5°C min⁻¹ e (c) 10°C min⁻¹. Massa da amostra: ~ 5,00 mg, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.

Conforme observado na Figura 15, com o aumento da razão de aquecimento, neste caso (a) 2,5; (b) 5 e (c) 10°C min⁻¹ ambos os picos endotérmicos ocorrem praticamente na mesma temperatura, ou seja, não se deslocam para temperaturas

superiores. Dessa forma, assim como o pico que ocorre em torno de 139°C, o pico observado por volta de 112°C é também atribuído a uma fusão. Isso sugere, portanto, que a amostra investigada apresenta duas formas cristalinas ou polimórficas da flunixina-meglumina, as quais se fundem em temperaturas distintas, ou seja, em torno de 112 °C (forma II) e 139 °C (forma I).

Com base na “Regra do Calor de Fusão” de Burger e Ramberger ³² (**seção II. 2.4.2**) duas fases cristalinas são relacionadas monotropicamente, desde que a forma com maior temperatura de fusão ($T_{\text{fusão}}(\text{I}) > T_{\text{fusão}}(\text{II})$) apresente também maior entalpia de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}(\text{I}) > \Delta H_{\text{fusão}}(\text{II})$) nas condições normais de pressão.

Os valores de temperatura de fusão “onset” extrapolados ($T_{\text{fusão}}$) e de entalpia de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}$), derivados das curvas DSC na Figura 15 sugerem, portanto, o comportamento monotrópico para as formas I e II da flunixina-meglumina nas condições experimentais (Tabela 8).

Tabela 8. Valores obtidos a partir dos picos de fusão das formas cristalinas I e II da flunixina-meglumina, em diferentes razões de aquecimento.

Razão de aquecimento/ °C min ⁻¹	Temperatura de fusão “onset” extrapolada ($T_{\text{fusão}}$) / °C		Temperatura de pico / °C		Variação de Entalpia (ΔH) / J g ⁻¹	
	I	II	I	II	I	II
2,5	136,65	109,10	138,21	111,58	118,01	2,27
5	136,69	109,28	138,31	111,79	125,63	2,50
10	137,00	109,53	139,01	111,80	128,04	2,52

Em um sistema monotrópico, a forma I *sempre* possui menor energia livre do que a forma II em todas as temperaturas até a temperatura de transição (T_{tr}), onde a energia livre de Gibbs (G) para ambas é a mesma. Como a T_{tr} para este sistema situa-se acima das temperaturas de fusão das formas cristalinas no diagrama de G vs T, afirma-se que T_{tr} entre I e II seja virtual.

Com relação ao exposto acima, a transição de II→I é termodinamicamente favorável, porém, nenhum pico de transição de fase cristalina foi observado nas curvas DSC para a amostra de flunixina-meglumina nas condições experimentais.

Diante disso percebe-se um impedimento cinético na conversão de II \rightarrow I no estado sólido.

No entanto, a recristalização em baixas temperaturas ($\sim 5^\circ\text{C}$) da flunixina-meglumina em metanol permitiu a obtenção somente da forma cristalina termodinamicamente mais estável I, conforme mostrado pela curva DSC na Figura 16.

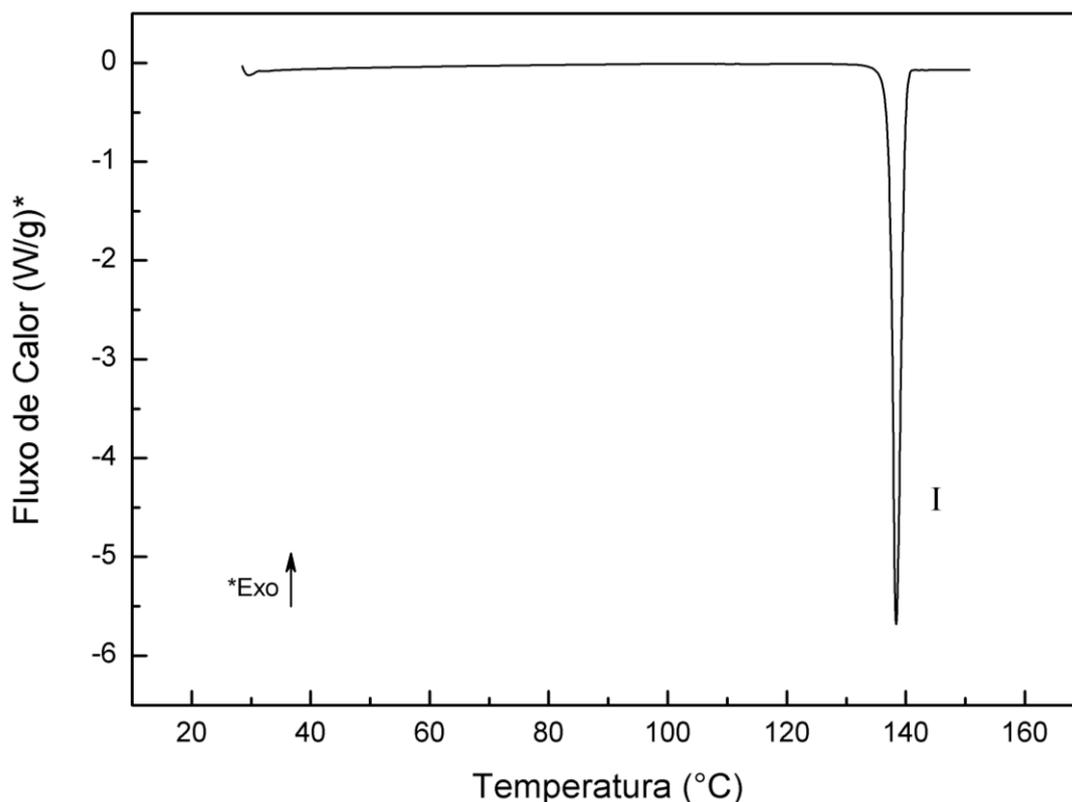


Figura 16. Curva DSC para uma amostra de flunixina-meglumina recristalizada em metanol evidenciando apenas o pico de fusão em 139°C da forma cristalina I. Massa: 5,00 mg, razão de aquecimento: $10^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa.

As curvas TG-DTA e TG/DTG para uma amostra de flunixina-meglumina, aquecida a uma razão de aquecimento igual a $10^\circ\text{C min}^{-1}$, são apresentadas nas Figuras 17 e 18, respectivamente. Como esperado para uma transição de fase, neste caso a fusão das frações cristalinas coexistentes na amostra, não são evidenciadas variações de massa correspondentes às temperaturas de ambos os eventos endotérmicos, notados a partir da curva DTA, aproximadamente em 112 e 139°C , respectivamente.

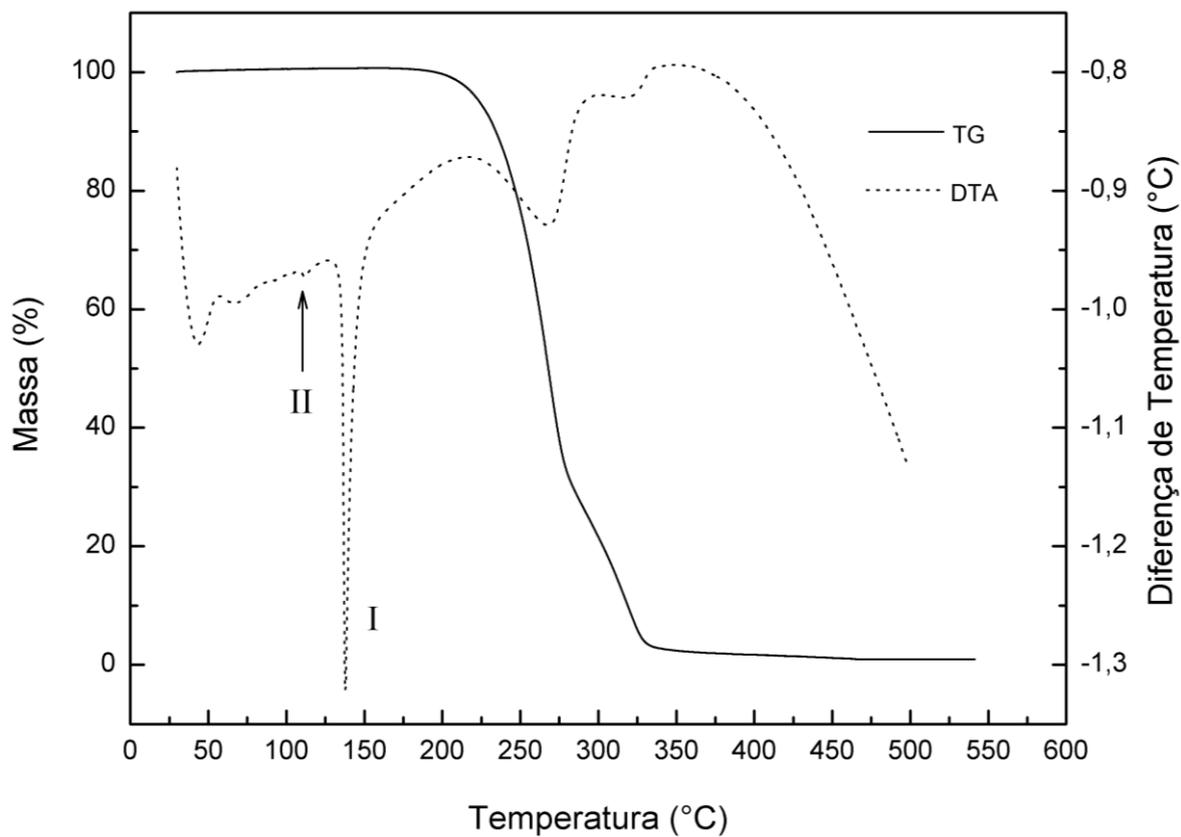


Figura 17. Curvas TG-DTA para uma amostra de flunixina-meglumina. Massa: 5,031 mg, razão de aquecimento: $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), cadinho de α -alumina sem tampa.

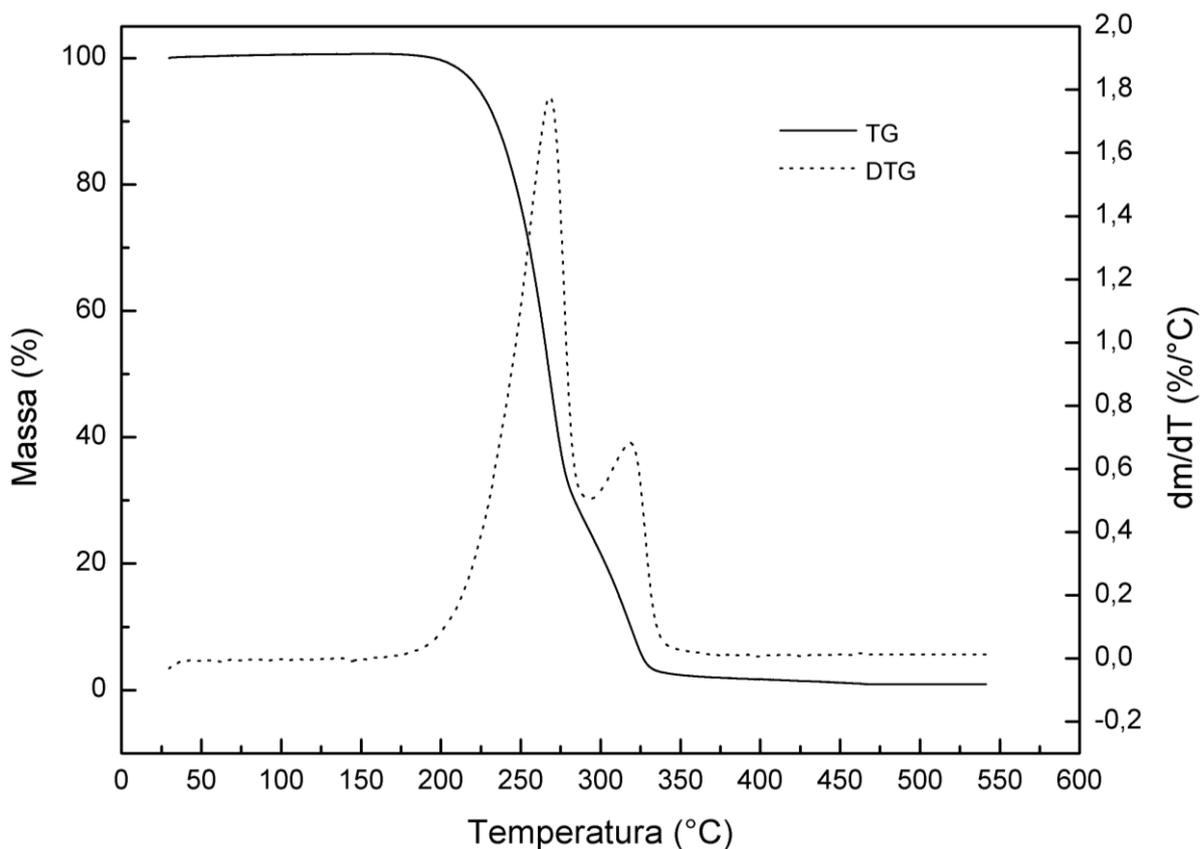


Figura 18. Curvas TG/DTG para uma amostra de flunixina-meglumina. Massa: 5,031 mg, razão de aquecimento: $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), cadinho de α -alumina sem tampa.

Diante do exposto é evidenciado que a amostra de flunixina-meglumina investigada é composta por duas formas cristalinas, as quais possuem temperaturas de fusão distintas conforme indicado pelas curvas DSC.

Os difratogramas de raios X (Figura 19) obtidos para a amostra original de flunixina-meglumina (a), bem como para a flunixina recristalizada em metanol (b) são concordantes com o perfil das curvas DSC demonstrado para as mesmas amostras (Figuras 15 e 16, respectivamente).

Os picos de difração da forma cristalina I, evidenciados a partir da amostra recristalizada em metanol (b) foram identificados na amostra original de flunixina-meglumina (a), que apresenta ambas as formas cristalinas, ou seja, I e II. A partir disso, alguns picos correspondentes à forma cristalina II foram então subtraídos e individualizados.

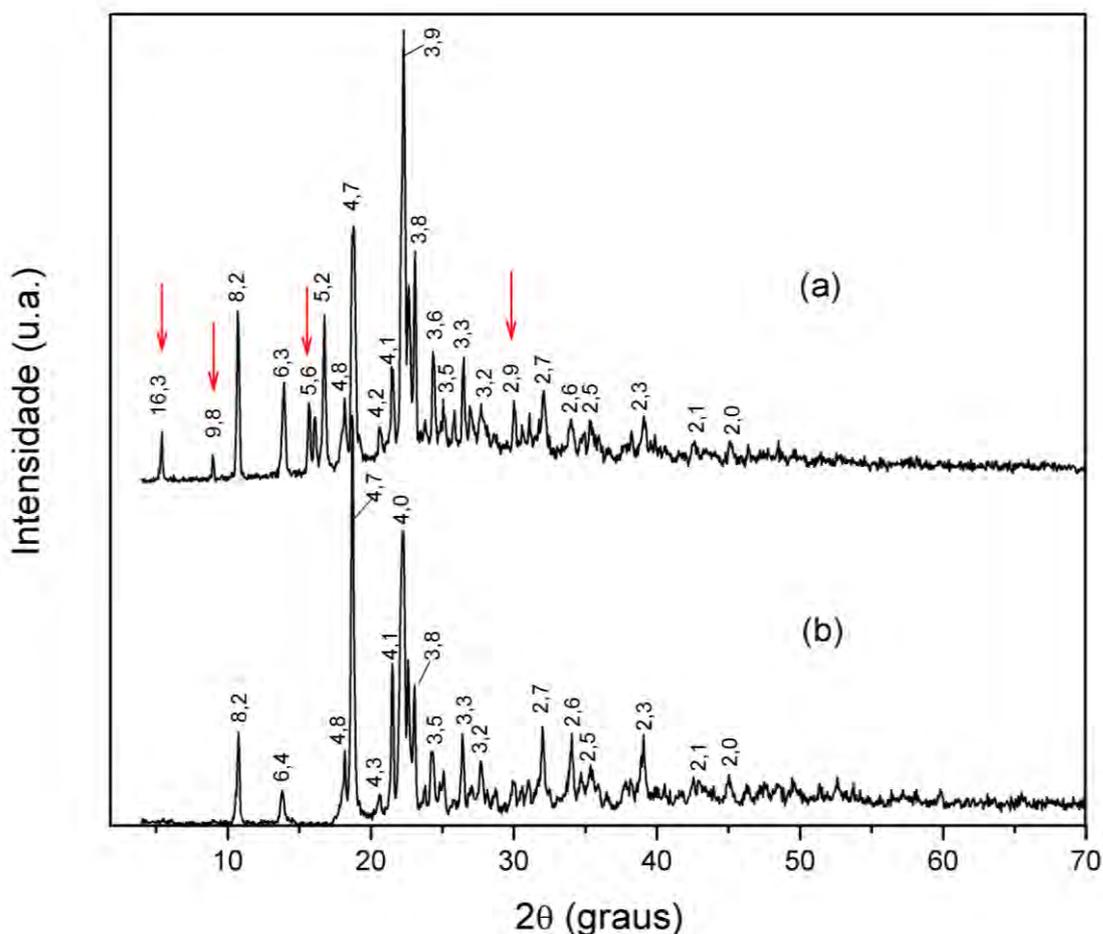


Figura 19. Difratogramas de raios X (método pó). (a) amostra original de flunixina-meglumina onde existem ambas as formas cristalinas I e II. Os picos de difração da forma II são indicados pelas setas em vermelho (b) amostra recristalizada onde é observada somente a forma I. As posições dos picos de difração são dadas em distância interplanar (Ångstrons).

É possível notar pelos difratogramas que a forma cristalina I responde por grande parte dos picos de difração da amostra original de flunixina-meglumina (a). Diante disso, uma maior fração da amostra é composta pela forma termodinamicamente mais estável I do que pela forma cristalina II, menos estável termodinamicamente. Essa relação pôde ser verificada também através das curvas DSC que mostraram uma maior área sob o pico de fusão de I em relação ao II, conforme anteriormente indicado na Figura 15 e na Tabela 8.

5.2.1 Auto-montagem dos adutos flunixina-meglumina e formação do polímero supramolecular

A curva DSC apresentada na Figura 20 mostra o comportamento térmico da flunixina-meglumina reaquecida até 160 °C (curva b). As razões de aquecimento/resfriamento, massa de amostra, fluxo de gás de purga e atmosfera praticamente não interferem no perfil térmico observado. A obtenção do mesmo, neste caso, envolveu inicialmente o aquecimento da amostra original de flunixina-meglumina até 160°C, garantindo a fusão das formas cristalinas, II e I (curva a); seguido de resfriamento em temperatura ambiente e posterior reaquecimento da amostra que corresponde então ao perfil da curva (b).

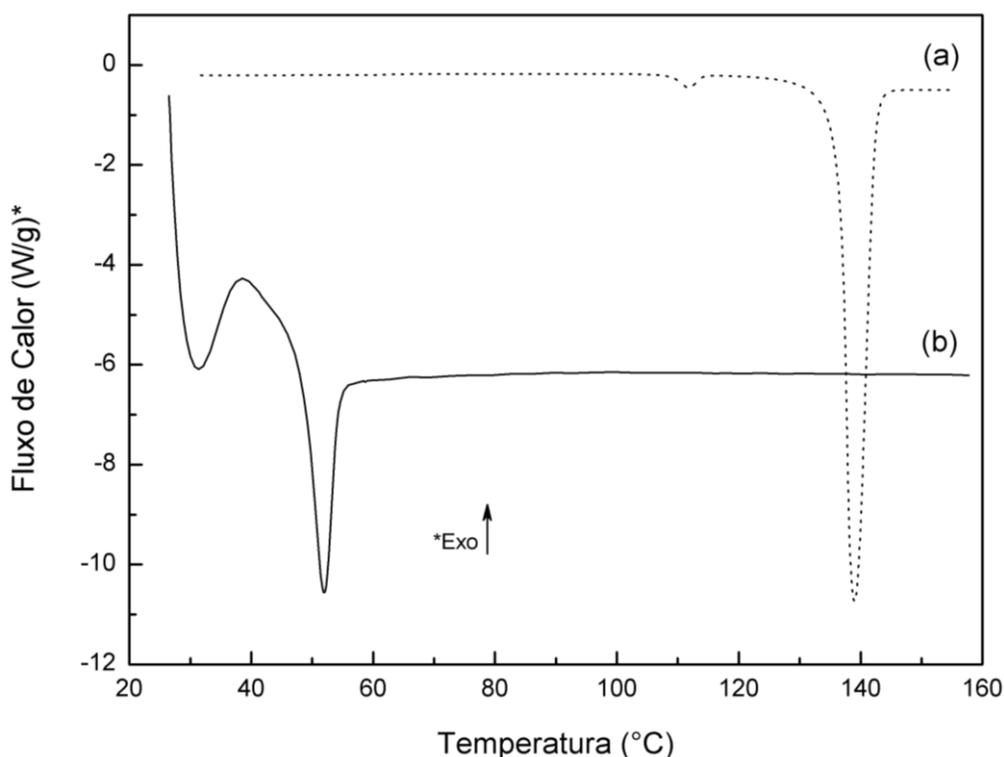


Figura 20. Curvas DSC para uma amostra de flunixina-meglumina evidenciando seu comportamento diante do aquecimento (a) e reaquecimento (b). O perfil da curva (b) é obtido independente dos parâmetros experimentais como a massa, razões de aquecimento/resfriamento e atmosfera do forno. Massa: 5,00 mg, razão de aquecimento: 10°C min⁻¹, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.

Conforme evidenciado pela curva DSC de aquecimento (b), nota-se bastante evidente, a mudança de posição da linha base, característica de uma transição vítrea, juntamente associada a um pico endotérmico em torno de 52°C, atribuído à relaxação entálpica. O valor da temperatura de transição vítrea (T_g) determinado nas condições experimentais é de 49,58°C. Além disso, não é observado no aquecimento da amostra, o pico de fusão da forma cristalina mais estável, visualizado anteriormente em 139°C (a). Essas evidências indicam que o sólido obtido após o resfriamento da amostra fundida seja não cristalino ou amorfo, o que é confirmado pelo difratograma de raios X na Figura 21.

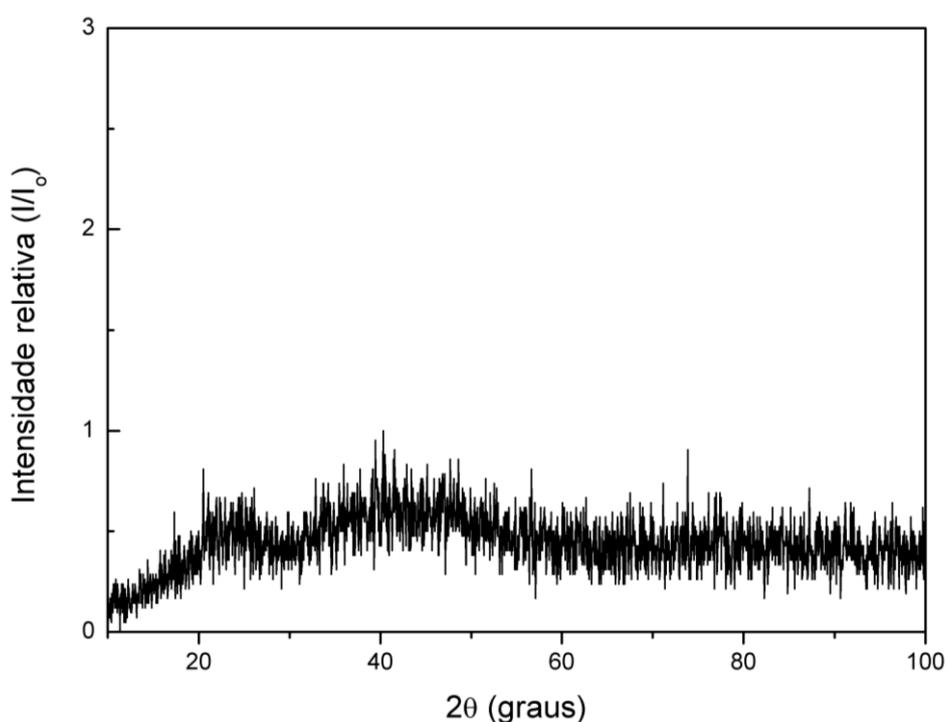


Figura 21. Difratograma de raios X (método pó) evidenciando o caráter não cristalino do sólido obtido após resfriamento da amostra fundida da flunixina-meglumina.

Mecanicamente, a partir da T_g , o material migra de um estado rígido e quebradiço denominado vítreo para um estado borrachoso, de maior mobilidade molecular. Com o ganho de liberdade de movimento ocorre, conseqüentemente, a variação na capacidade calorífica das moléculas em função da temperatura, que é reconhecida pela mudança de posição da linha base em uma curva DSC. Diante disso, conforme discutido anteriormente na **seção II. 2.4.1.1**, essa transição pode ser reconhecida como de segunda ordem.

O pico endotérmico de relaxação entálpica observado por volta de 52°C surge em decorrência do ganho de energia, quando as moléculas adquirem maior mobilidade ao atingir a T_g . Devido a isso, o pico de relaxação é sempre observado em uma curva DSC, vinculado com a mudança de posição de linha base referente à transição vítrea.

O fenômeno de transição vítrea e conseqüentemente a relaxação entálpica são característicos de substâncias amorfas e semicristalinas. Dentre as mesmas os polímeros são exemplos típicos.³⁵

Recentemente, os princípios da química supramolecular foram introduzidos com sucesso no campo da química de polímeros surgindo, a partir de então, uma nova classe de macromoléculas que combina as características de ambas as áreas, denominada *polímeros supramoleculares*.

Estas estruturas são definidas como arranjos de unidades monoméricas, que não necessariamente possuem uma repetição de fragmentos químicos, unidas por interações secundárias resultando diretamente nas propriedades poliméricas (satisfatoriamente descritas pela física de polímeros) observadas no sólido, em soluções concentradas e diluídas.³⁶

As interações secundárias que estão envolvidas na formação e estabilização de um polímero supramolecular são de caráter altamente direcional e reversível, assegurando que os polímeros supramoleculares sempre sejam formados sob condições de equilíbrio termodinâmico. Como exemplo principal desse tipo de interação, tem-se a ligação de hidrogênio. Outros tipos de forças atrativas, também envolvidas nessas estruturas, compreendem as interações de van der Waals, π - π e metal-ligante.³⁷

A característica primordial que define e, portanto, distingue os polímeros supramoleculares dos polímeros de condensação e adição está na presença das interações secundárias reversíveis no processo de auto-montagem ou polimerização, ao invés de ligações covalentes. Em decorrência disso, os mais variados tipos de substâncias potencialmente podem formar polímeros supramoleculares apresentando propriedades altamente diversificadas.

Dentre os muitos exemplos dessa versatilidade há a formação de materiais termicamente autocuráveis (*self-healy*), cristais líquidos supramoleculares, géis termorreversíveis que se reestruturam quando aquecidos acima de sua temperatura de fusão e polímeros termossensíveis de alta massa molecular.³⁸⁻⁴⁰ Esses últimos,

por exemplo, obtidos a partir da polimerização dos macromônmeros *N*6-(4-metoxibenzoil) adenina ou *N*4-(4-*tert*-butilbenzoil) citosina denominados $A^{An}3A^{An}$ e $C^{Pbz}3C^{Pbz}$, respectivamente. Ambos os monômeros polimerizam durante sua temperatura de fusão, produzindo filmes com características mecânicas distintas quando o material fundido é resfriado.

Muitas evidências experimentais sugerem fortemente que durante a fusão, os adutos flunixinina-meglumina polimerizam, o que é mantido após o resfriamento da amostra, resultando na formação de um polímero supramolecular. A primeira delas foi apresentada pela curva DSC na Figura 20 (b) que, conforme discutido anteriormente mostrou eventos comuns em polímeros, como a transição vítrea e a relaxação entálpica.

5.2.1.1 Determinação da massa molecular ponderal média do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixinina-meglumina

O espalhamento é uma interação da radiação com partículas do meio através do qual a radiação é transmitida. Ao incidir na partícula, parte da radiação é espalhada e a intensidade do espalhamento depende, basicamente, do tamanho da partícula. Isto torna a técnica de espalhamento de luz muito útil na determinação da massa molecular ponderal média, \bar{M}_w , de polímeros.

A determinação da massa molecular consiste, então, na medida da intensidade da luz espalhada, I_θ , ao passar por uma solução diluída do polímero. A razão entre a luz incidente e a luz espalhada conhecida como razão de Rayleigh ⁴² é expressa como:

$$R_\theta = \frac{I_\theta}{I_0} r^2 \quad (14)$$

onde R_θ é a razão de Rayleigh, I_θ é a luz espalhada, I_0 é a luz incidente, r é a distância entre a partícula e o observador e θ é o ângulo entre a direção da luz incidente e da luz espalhada .

A equação de Rayleigh pode ser reescrita levando em consideração a massa molecular da molécula em solução ⁴³ sendo definida como:

$$\frac{KC}{R_{\theta}} = \left(\frac{1}{M} + 2A_2C \right) P(\theta)$$

(15)

onde R_{θ} é a razão de Rayleigh .

M: a massa molecular.

A_2 : segundo coeficiente virial.

C: concentração da solução.

P_{θ} : dependência angular da intensidade de espalhamento,
e a constante óptica, K, definida por:

$$K = \frac{2\pi^2}{\lambda_o^4 N_A} \left(n_o \frac{dn}{dC} \right)^2$$

(16)

na qual N_A é a constante de Avogadro.

λ_o : o comprimento de onda da luz polarizada.

n_o : índice de refração do solvente.

dn/dC : incremento do índice de refração específico .

O valor de dn/dC é determinado a partir do coeficiente angular da reta no gráfico que relaciona a diferença no índice de refração solução-solvente, Δn , em função da concentração do polímero em solução.³³ Para o polímero supramolecular o valor do incremento do índice de refração específico obtido nas condições experimentais é igual a $0,202 \text{ mL g}^{-1}$ (Figura 22).

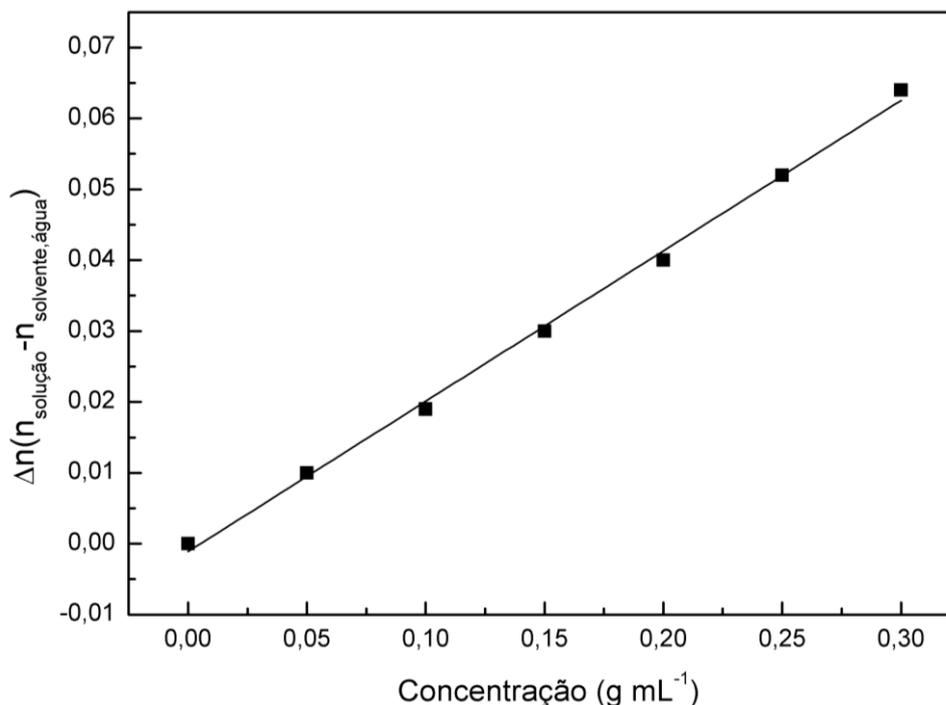


Figura 22. Gráfico relacionando a diferença do índice de refração da solução pelo índice de refração do solvente, nesse caso água ($n=1,333$), em função da concentração do polímero em solução: 0; 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30 g mL⁻¹. O valor determinado para dn/dC a partir do coeficiente angular da reta é 0,212 mL g⁻¹ nas condições experimentais.

O termo $\left(\frac{1}{M} + 2A_2C\right)$ da Equação 15 é uma expansão virial originalmente escrita como $\left(\frac{1}{M} + 2A_2C + 3A_3C^2 + \dots\right)$. A expansão virial descreve as mudanças nas propriedades de espalhamento causadas pelas interações intermoleculares a concentrações finitas. Na maioria dos casos, o terceiro termo é muito pequeno e, portanto, desprezado. Ainda na Equação 15, a dependência angular da intensidade de espalhamento ($P(\theta)$) pode ser reduzida à unidade quando as partículas em solução são consideradas menores do que o comprimento de onda da luz incidente, levando à aproximação descrita pela Equação 17:

$$\frac{KC}{R_\theta} = \frac{1}{M} + 2A_2C$$

(17)

Considerando a Equação 17, o gráfico da relação KC/R_θ em função da concentração, conhecido como gráfico de Debye, é uma reta. A partir do seu coeficiente linear obtém-se o inverso da massa molecular, $1/M$ e a partir do coeficiente angular obtém-se o segundo coeficiente virial, A_2 .

A Figura 23 apresenta o gráfico de Debye determinado para o polímero supramolecular formado pela auto-montagem dos adutos flunixinina-meglumina. A massa molecular ponderal médio (\bar{M}_w), encontrado pelo espalhamento de luz estático, mostra-se elevado, igual a $2,91 \times 10^5 \pm 8,77 \times 10^4$ kDa.

O valor encontrado para o segundo coeficiente virial (A_2) é igual a $7,65 \times 10^{-6}$ mL mol g⁻². Valores positivos de A_2 indicam uma boa interação polímero-solvente, enquanto que valores negativos indicam que as interações polímero-polímero são maiores que as interações polímero-solvente.

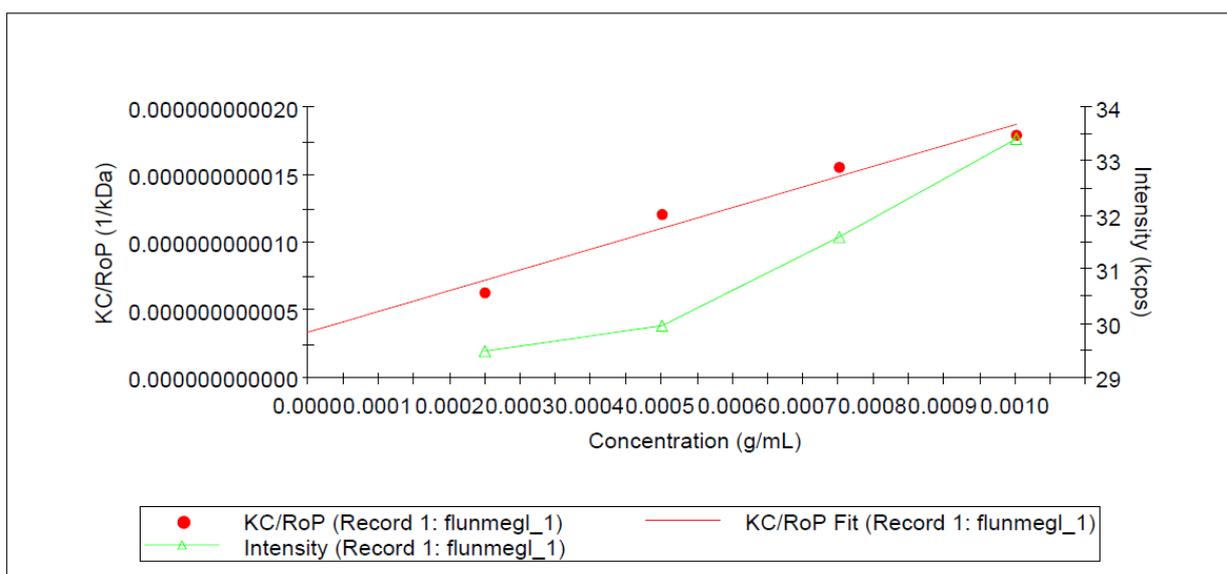


Figura 23. Gráfico de Debye (curva em vermelho) obtido por espalhamento de luz estático demonstrando a dependência de KC/R_θ em função da concentração do polímero supramolecular em solução aquosa ($0; 0,25 \times 10^{-3}; 0,5 \times 10^{-3}; 0,75 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-3}$ g/mL). $\bar{M}_w = 2,91 \times 10^5 \pm 8,77 \times 10^4$ kDa e $A_2 = 7,65 \times 10^{-6}$ mL mol g⁻² foram obtidos através dos coeficientes linear e angular da reta, respectivamente. A curva em verde é a intensidade de espalhamento residual em kcps (intensidade da solução – intensidade do solvente).

5.2.1.2 Avaliação da formação do polímero supramolecular obtido pela auto-montagem dos adutos flunixina-meglumina

A Figura 24 mostra a relação dos espectros no IV do aduto flunixina-meglumina (a) e do polímero supramolecular (b). Fica evidente o alargamento e a sobreposição das bandas do espectro do polímero quando comparadas às do espectro da amostra sem aquecimento, ou seja, antes da auto-montagem. Esta evidência pode estar atribuída ao caráter não cristalino do polímero.⁴⁴ Os espectros no IV não indicam que novas ligações covalentes ocorrem mediante à formação do polímero. Tal observação é condizente com a natureza dos polímeros supramoleculares, visto que essas espécies não são produtos de reações químicas de adição ou condensação, mas da auto-montagem das unidades monoméricas mediante a ação de interações fracas (interações secundárias).

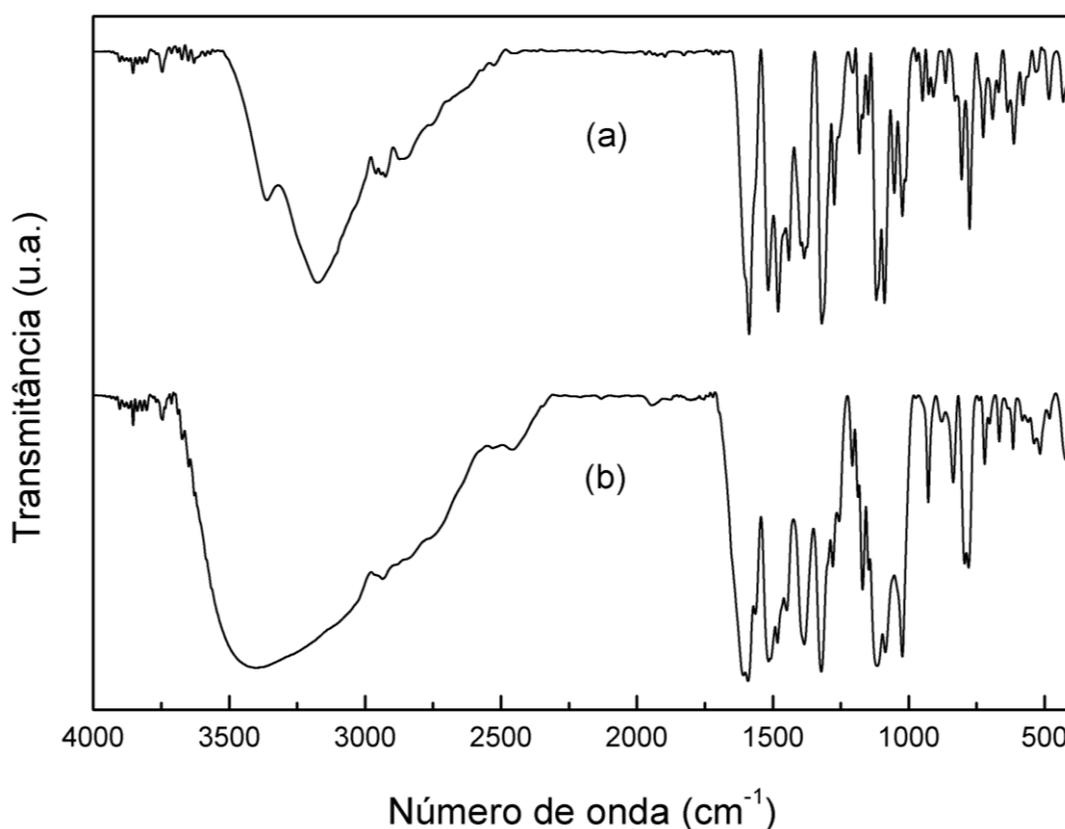


Figura 24. Espectros de absorção na região do infravermelho obtidos em KBr do aduto flunixina-meglumina (a) e do polímero supramolecular (b). Os valores de (a) podem ser visualizados na Figura 11.

Os espectros de RMN de ^{13}C do aduto flunixina-meglumina (Apêndice – A2) e do polímero supramolecular (Apêndice – A9) apresentam o mesmo perfil quando correlacionados.

Por outro lado, quando confrontados os espectros de ^1H , o aspecto dos sinais referentes à meglumina no polímero (Apêndice – A10) mostram modificações quando comparados aos mesmos sinais no espectro da amostra sem aquecimento. Isto pode ser avaliado como uma mudança do ambiente químico dos hidrogênios mediante a auto-montagem dos adutos flunixina-meglumina. Os hidrogênios afetados compreendem os multipletos em 3,7 e 3,5 ppm que correspondem a H-3'' H-4'' e H-6'', respectivamente.

Possivelmente a ligação de hidrogênio seja a interação envolvida na estabilização do polímero formado pelos adutos flunixina-meglumina, em decorrência do grande número de grupos hidroxila presentes na meglumina que agem simultaneamente como aceitadores e doadores da ligação. De forma semelhante, a força e direcionalidade da ligação de hidrogênio entre os grupos hidroxila foram reconhecidas como as forças responsáveis pela dimerização de estruturas formadas por longas cadeias carbônicas, nas quais a meglumina constitui as extremidades polares dessas cadeias. Esses dímeros apresentam comportamento de cristais líquidos.⁴⁵

5.2.1.3 Estudo da despolimerização do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixina-meglumina

5.2.1.3.1 DSC

Existem três mecanismos principais a partir dos quais um polímero supramolecular pode ser obtido. Os mesmos são definidos como crescimento isodesmico, mecanismo anel-cadeia e mecanismo de nucleação-elongação. Neste último as cadeias poliméricas são formadas somente acima de uma certa temperatura e concentração mínima de monômeros.³⁷ Possivelmente este mecanismo governa a auto-montagem dos adutos flunixina-meglumina diante do seu comportamento térmico.

Outro aspecto importante também revelado através da investigação do comportamento térmico desse polímero está na sua estabilidade, a qual pode ser

consideravelmente elevada quando esse material é submetido a um regime isotérmico.

A auto-montagem dos adutos flunixina-meglumina ocorre na fusão da amostra cristalina sendo mantida no estado sólido após o resfriamento da amostra. A presença de núcleos cristalinos remanescentes no material polimérico, decorrentes de uma fusão incompleta da amostra cristalina, conduz à despolimerização do polímero supramolecular de forma acelerada, cerca de 29 horas, resultando no reaparecimento dos adutos.

O tempo de despolimerização pode ser prolongado mantendo a amostra em um regime isotérmico logo após a fusão, fazendo com que não permaneçam cristais no fundido. Uma isoterma de 30 minutos a 160 °C é eficiente para manter o polímero estável por aproximadamente 45 dias após a sua formação. A partir desse período modificações visuais são percebidas, quando o material migra de um filme transparente tornando-se gradativamente opaco sinalizando que a despolimerização ocorre e é influenciada por outras variáveis. Uma sugestão para isso pode ser a presença de partículas de poeira uma vez que amostras do polímero foram mantidas expostas ao ambiente.

O processo de despolimerização acelerado do polímero supramolecular pôde ser acompanhado mediante as modificações apresentadas por amostras desse material com o tempo, observadas a partir das curvas DSC obtidas a 2,5°C min⁻¹ (suficiente para uma boa resolução dos eventos) sob atmosfera de N₂.

Neste estudo as amostras avaliadas não foram submetidas ao regime isotérmico. As amostras poliméricas foram preparadas a partir do aquecimento simultâneo (em um forno) de várias amostras de flunixina-meglumina cristalina até sua temperatura de fusão. Os polímeros recém formados foram então resfriados em temperatura ambiente.

Na Figura 25, a curva DSC (a) refere-se ao aquecimento de uma amostra do polímero, realizado imediatamente após sua formação. É evidenciada a mudança de posição da linha base referente à transição vítrea e o pico endotérmico de relaxação entálpica. Estes eventos ocorrem por volta de 47 e 49°C, respectivamente na razão de aquecimento utilizada no experimento, que neste caso, é igual a 2,5°C min⁻¹. Conforme discutido anteriormente (**seção II. 2.4.1.1**) a T_g e a relaxação entálpica sofrem grande influência das condições experimentais.

A curva (a) é o experimento controle e o tempo 0 (zero) indica o instante em que o polímero foi formado, ou seja, após a fusão da flunixinina-meglumina cristalina.

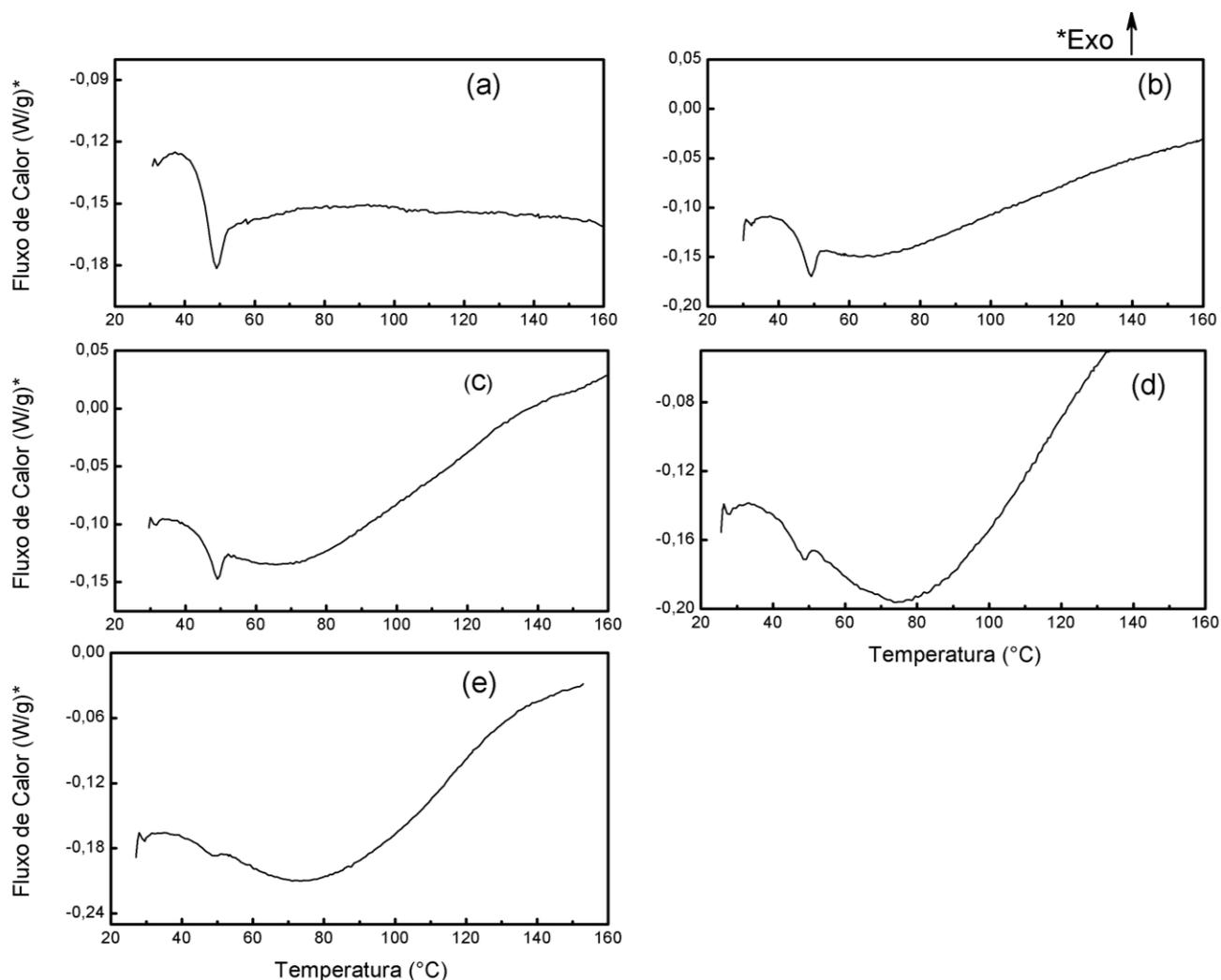


Figura 25. Curvas DSC demonstrando o processo de despolimerização com tempo para o polímero supramolecular formado na fusão da flunixinina-meglumina. (a) 0 hora, (b) 8 horas, (c) 16 horas, (d) 24 horas e (e) 25 horas. A curva (a) corresponde ao aquecimento do polímero recém formado (controle). Razão de aquecimento: $2,5 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), massa das amostras: $\sim 5,00 \text{ mg}$, cadinho aberto de alumínio.

As curvas (b-e) mostram, respectivamente o aquecimento de amostras do polímero efetuado em torno de 8, 16, 24 e 25 horas após sua formação. Nota-se na curva (b) que a linha base, apresenta uma inclinação que se inicia posteriormente a T_g e ao pico de relaxação entálpica, compreendendo todo o aquecimento, até $160 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Uma inclinação mais acentuada da linha base pode ser visualizada para as demais curvas DSC (c-e). Além disso, percebe-se também, uma diminuição progressiva na descontinuidade da linha base, referente à transição vítrea, bem como na intensidade do pico de relaxação entálpica (curvas (d) e (e)).

Os perfis observados nas curvas DSC (b-e) quando confrontados com o apresentado pela curva controle, (a) sugerem uma mudança na estrutura do polímero, como efeito do processo de despolimerização, que se inicia nas primeiras 8 h após a formação do material.

Tal modificação estrutural pode ser percebida através da alteração na capacidade calorífica (C_p) que as amostras do polímero vão apresentando em função do tempo de despolimerização. Isso reflete na inclinação, cada vez mais acentuada, demonstrada pela linha base nas curvas DSC (b-e), durante o aquecimento. Em outras palavras, como o aquecimento das amostras poliméricas ocorre a partir de diferentes intervalos de tempo (8-25 h), as curvas DSC registram o comportamento térmico dessas amostras, com relação à alteração da C_p , em diferentes etapas da despolimerização.

A origem da diminuição na descontinuidade da linha base associada à transição vítrea, e da mesma forma, na intensidade do pico de relaxação entálpica anteriormente observadas nas curvas (d) e (e) pode ser melhor entendida com o avanço do processo de despolimerização conforme apresentado na Figura 26, curvas (f-i).

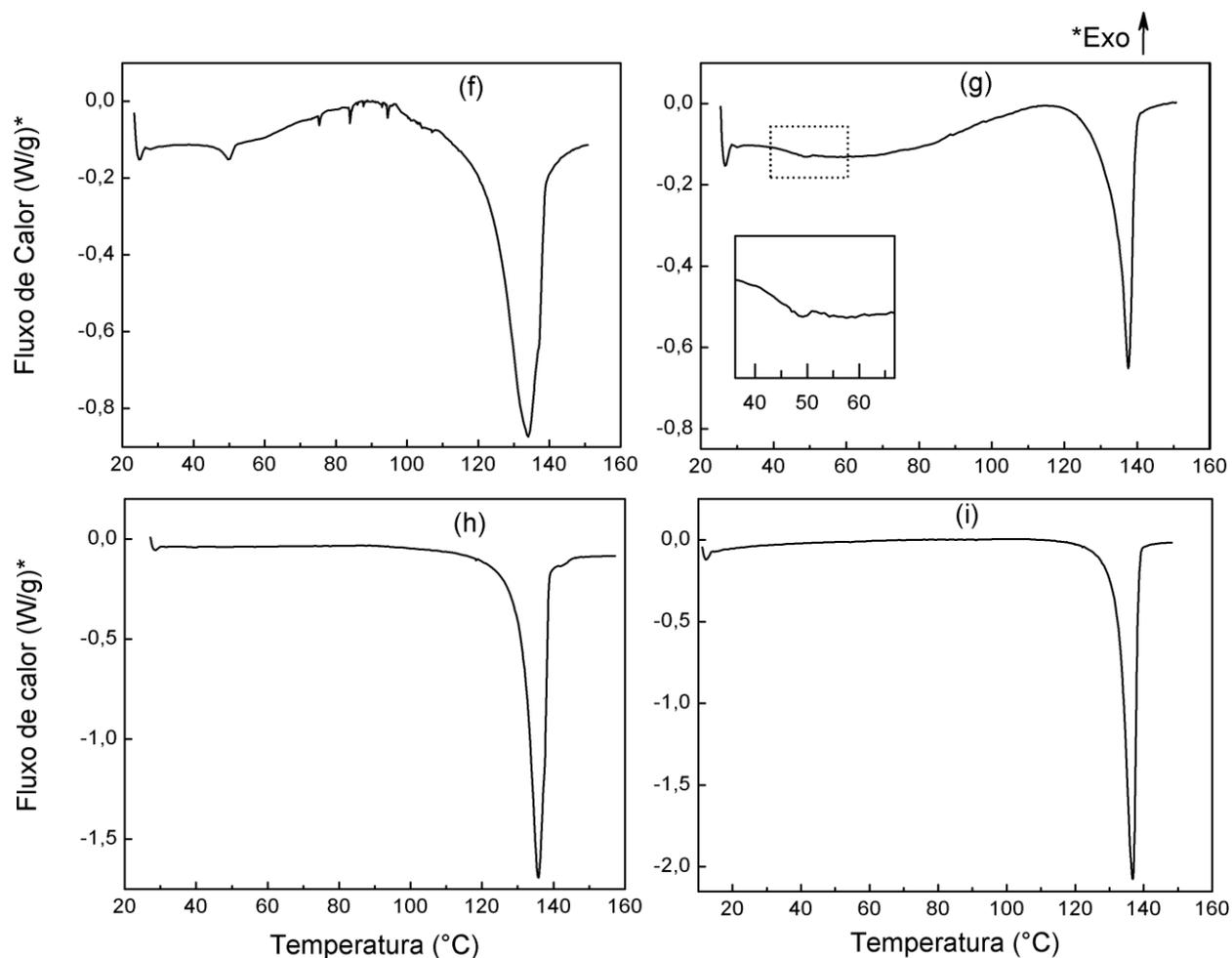


Figura 26. Curvas DSC demonstrando o processo de despolimerização com o tempo para o polímero supramolecular formado na fusão da flunixina-meglumina (Continuação da Figura 25). (f) 26 horas, (g) 27 horas, (h) 28 horas e (i) 29 horas. Razão de aquecimento: $2,5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), massa das amostras: $\sim 5,00\text{ mg}$, cadinho aberto de alumínio.

Na curva (i) é mostrado o aquecimento de uma amostra do polímero, 26 h após a sua formação. Nota-se, além da transição vítrea e do pico de relaxação entálpica, o aparecimento do pico de fusão da forma cristalina termodinamicamente mais estável da flunixina-meglumina (I), em torno de 139°C .

Esses eventos indicam que aproximadamente 26 h após a formação do polímero supramolecular, ocorre uma mistura do polímero e dos adutos flunixina-meglumina, como efeito da despolimerização.

A transição vítrea e, conseqüentemente, a relaxação entálpica são pertinentes à porção polimérica da mistura enquanto que o pico de fusão é atribuído à fração

cristalina. Outro indício que sugere a ocorrência de uma mistura, apresentada pela curva (i), é o formato alargado do pico de fusão.

As demais curvas (g-i) as quais se referem, respectivamente, ao aquecimento das amostras do polímero, conduzido aproximadamente após 27, 28 e 29 h da sua formação já sinalizam o término do processo de despolimerização.

A ocorrência do pico de fusão pertinente à flunixina-meglumina cristalina, cada vez mais definido, é evidenciada concomitantemente ao desaparecimento da descontinuidade da linha base e do pico de relaxação entálpica, atribuídos ao polímero supramolecular. Por volta de 29 h, a curva DSC (i) indica somente a fusão da forma cristalina termodinamicamente mais estável dos adutos flunixina-meglumina.

5.2.1.3.2 Difractometria de Raios X (DRX)

A DRX foi de grande importância na investigação do processo de despolimerização do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixina-meglumina, sobretudo, ao suportar os resultados obtidos a partir das curvas DSC apresentadas nas Figuras 24 e 25. De forma semelhante à avaliação da despolimerização através das curvas DSC, os difratogramas (Figura 27) demonstram o comportamento das amostras do polímero supramolecular não submetidas ao regime isotérmico de 30 minutos a 160 °C.

O fato dos difratogramas serem adquiridos na ausência de aquecimento confirma que as modificações estruturais decorrentes do efeito da despolimerização foram produzidas em temperatura ambiente.

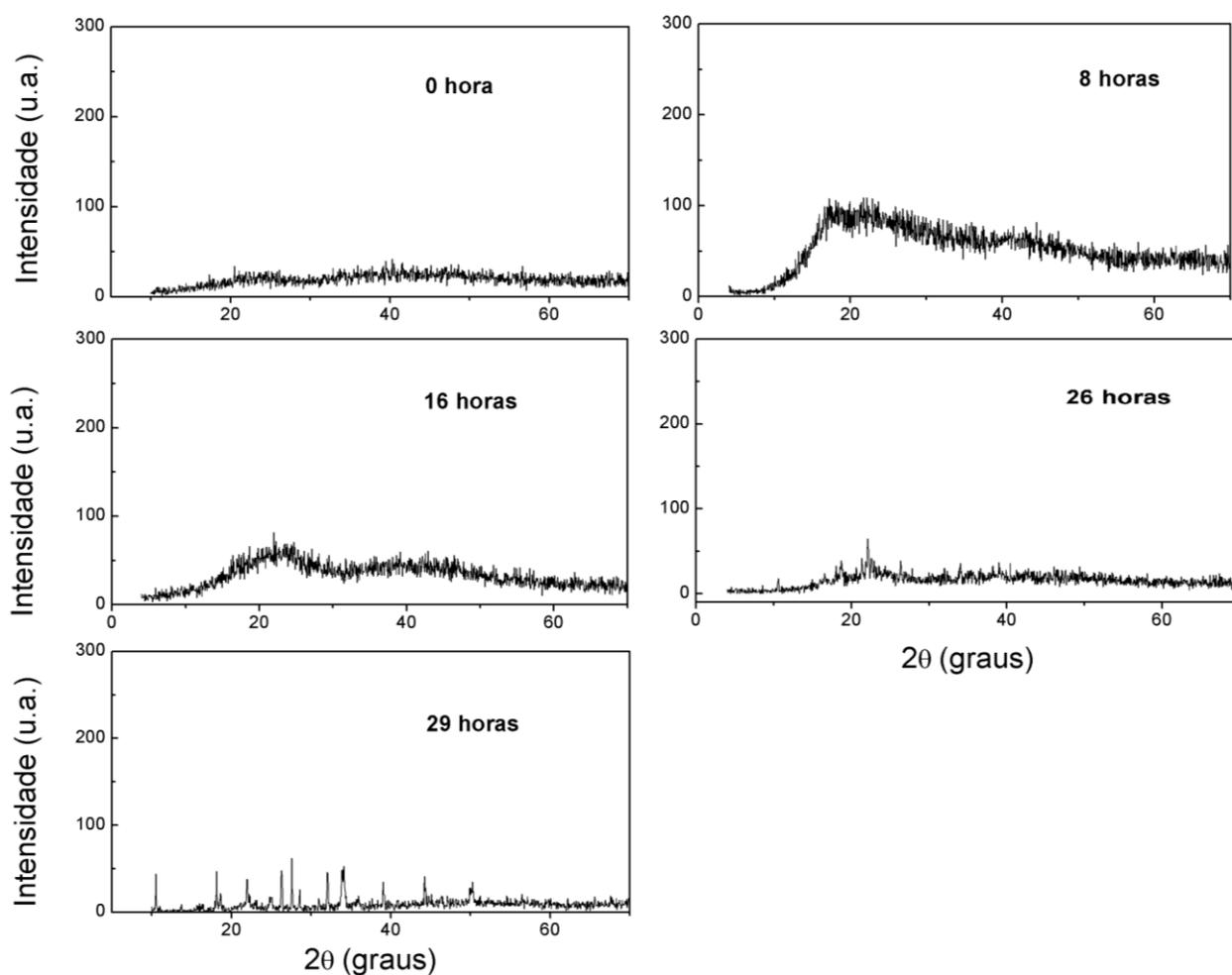


Figura 27. Difratoogramas de raios X (método do pó) obtidos para amostras do polímero supramolecular, formado a partir da fusão da flunixina-meglumina, em processo de despolimerização com o tempo. 0 hora corresponde ao polímero recém formado (controle).

Os difratogramas apresentados na Figura 27 foram adquiridos, respectivamente, para amostras do polímero após 8, 16, 26 e 29 h de sua formação. O experimento controle (tempo 0) indica o instante em que o polímero foi formado, ou seja, após a fusão da flunixina-meglumina cristalina.

Por volta de 8 horas, já há um indício de modificação na estrutura do polímero que progride por 16 horas. Essa observação justifica a alteração na capacidade calorífica (C_p) que as amostras do polímero vão apresentando em função do tempo de despolimerização refletindo na inclinação, cada vez mais acentuada, demonstrada pela linha base das curvas DSC (b-e) na Figura 25.

Em torno de 26 horas percebe-se que o difratograma já evidencia alguns picos de difração o que está de acordo, portanto, com a curva DSC ilustrada na

Figura 26 (f) a qual, nesse mesmo período, demonstrou além do pico de fusão da flunixinina-meglumina, os eventos de transição vítrea e relaxação entálpica relacionados ao material não cristalino, nesse caso, o polímero supramolecular.

Conforme indicado pela curva DSC na Figura 26 (i), o processo de despolimerização finaliza por volta de 29 horas uma vez indicado a ocorrência do pico de fusão bem definido em 139°C, característico da estrutura cristalina dos adutos flunixinina-meglumina (forma I). Na Figura 27, o difratograma de raios X obtido para o mesmo período evidencia o padrão de difração da forma correspondente.

5.2.1.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A olho nu o polímero supramolecular formado pelos adutos flunixinina-meglumina é um filme rígido transparente. Com a evolução da despolimerização esse material vai se tornando opaco. Por MEV, foi possível a visualização das etapas desse processo (Figura 28).

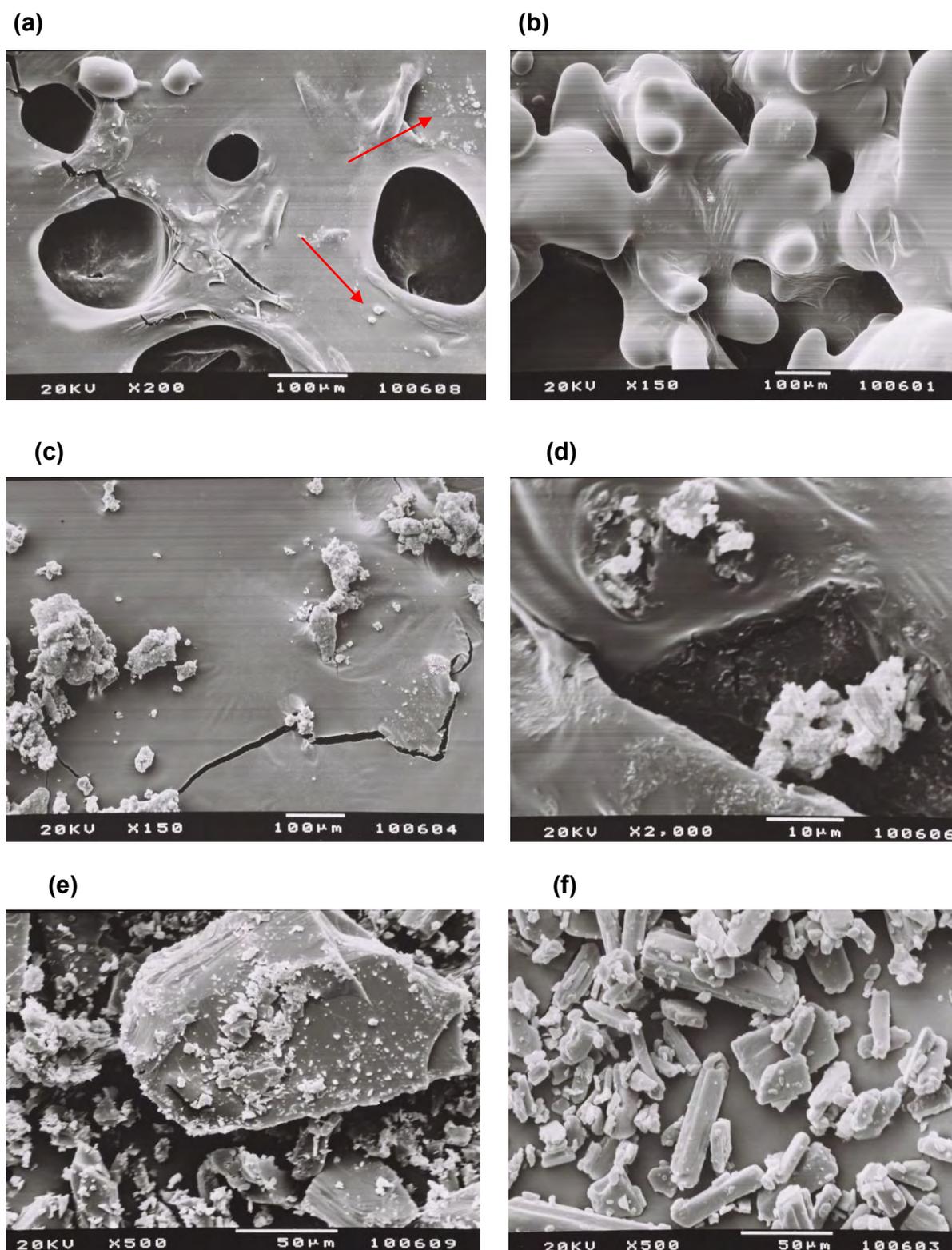


Figura 28. Micrografias obtidas para o polímero recém formado (a). As setas vermelhas indicam a presença de núcleos cristalinos que aceleram o processo de despolimerização: (b) 16 horas, (c) e (d) 26 horas e (e) 29 horas. As micrografias (c) e (d) correspondem a resoluções de x150 e x2.000, respectivamente. Em (e) é visualizado a morfologia dos cristais da flunixina-meglumina resultantes da despolimerização enquanto que (f) a morfologia dos cristais da amostra original de flunixina-meglumina sem aquecimento.

Conforme apresentado na Figura 28 (a), o polímero supramolecular recém-formado apresenta-se como um filme. A presença de núcleos cristalinos (indicados pelas setas) acelera o processo de despolimerização fazendo com que, em curto período tempo, esse filme se torne opaco. A micrografia (b) demonstra as modificações ocorridas em muitos pontos do polímero, 16 horas após a sua formação. Em torno de 26 horas (micrografias (c) e (d)) é possível notar que o processo de despolimerização produz sobre o filme polimérico cristais dos adutos flunixinina-meglumina. A mistura foi indicada anteriormente pelas curvas DSC na Figura 26 (f) e pelo difratograma de raios X, também obtido para o período (Figura 27).

Na micrografia (e) é visualizada a morfologia dos cristais da flunixinina-meglumina resultantes da despolimerização (cerca de 29 horas) enquanto que em (f) a morfologia dos cristais da amostra original de flunixinina-meglumina sem aquecimento.

5.3 Caracterização estrutural do aduto diclofenaco-meglumina

A investigação estrutural do aduto obtido a partir dos reagentes neutros, ácido diclofênico e meglumina fornecem informações importantes que contribuem para o entendimento da formação dessas estruturas binárias. Telang *et al*,⁶ conforme exposto anteriormente, observou que a formação do aduto indometacina-meglumina no estado sólido é acompanhada pela transferência do próton entre o ácido carboxílico e a meglumina, a qual possui caráter básico devido à presença de grupo metilamino. Comportamento semelhante é observado para o aduto diclofenaco-meglumina como evidenciam os espectros IV. Além disso, esta espécie não foi obtida quando se utilizou os sais de diclofenaco de sódio ou potássio como reagentes. Isto demonstra, portanto, que a reação de desprotonação tem papel fundamental na formação dessa classe de substâncias.

A Figura 29 apresenta as estruturas dos componentes iônicos do aduto, ou seja, o ânion diclofenaco e o cátion meglumina.

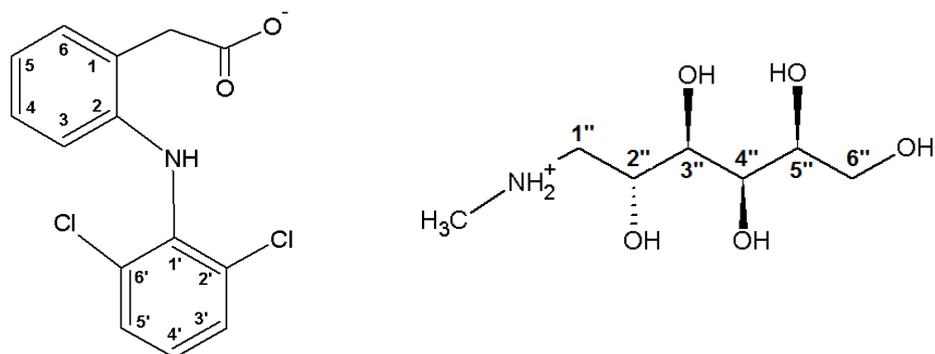


Figura 29. Estruturas dos componentes, aniônico diclofenaco e catiônico meglumina, respectivamente.

Outra característica importante refere-se à interação entre os componentes no aduto diclofenaco-meglumina. Conforme demonstrado pelos espectros de RMN não há indicação de ligações covalentes entre os mesmos, sendo a interação resultado apenas de forças fracas, possivelmente a ligação de hidrogênio, semelhante ao observado para o aduto flunixinina-meglumina.

5.3.1 Espectroscopia de absorção na Região do Infravermelho (IV)

A Figura 30 refere-se ao espectro de absorção do reagente neutro meglumina. A banda alargada entre $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, centrada em 3380 cm^{-1} (a), corresponde à deformação axial de O—H e apresenta-se dessa forma devido à formação de ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo as moléculas desse composto. Essa banda sobrepõe à absorção referente à deformação axial de N—H da amina secundária alifática que ocorre na região de $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ e geralmente é muito fraca.

No intervalo de $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ encontram-se as bandas referentes às vibrações de deformação axial de C—H para os grupos metila e metileno. O primeiro dá origem a uma banda em 2961 cm^{-1} (b), correspondente à deformação axial assimétrica ($\nu_{as}\text{CH}_3$). O grupo metileno por sua vez origina duas bandas em 2919 cm^{-1} (c) e 2853 cm^{-1} (d), atribuídas às vibrações de deformação axial simétrica ($\nu_s\text{CH}_2$) e assimétrica ($\nu_{as}\text{CH}_2$), respectivamente.

O espectro da meglumina neutra mostra também uma banda discreta por volta 1653 cm^{-1} (e) correspondente à deformação angular simétrica no plano de N—H. Em 1497 (f) e 1389 cm^{-1} (g) observa-se, respectivamente, as bandas de

deformação angular simétrica ($\delta_s\text{CH}_3$) e assimétrica ($\delta_{as}\text{CH}_3$) no plano, das ligações C–H do grupo metila.

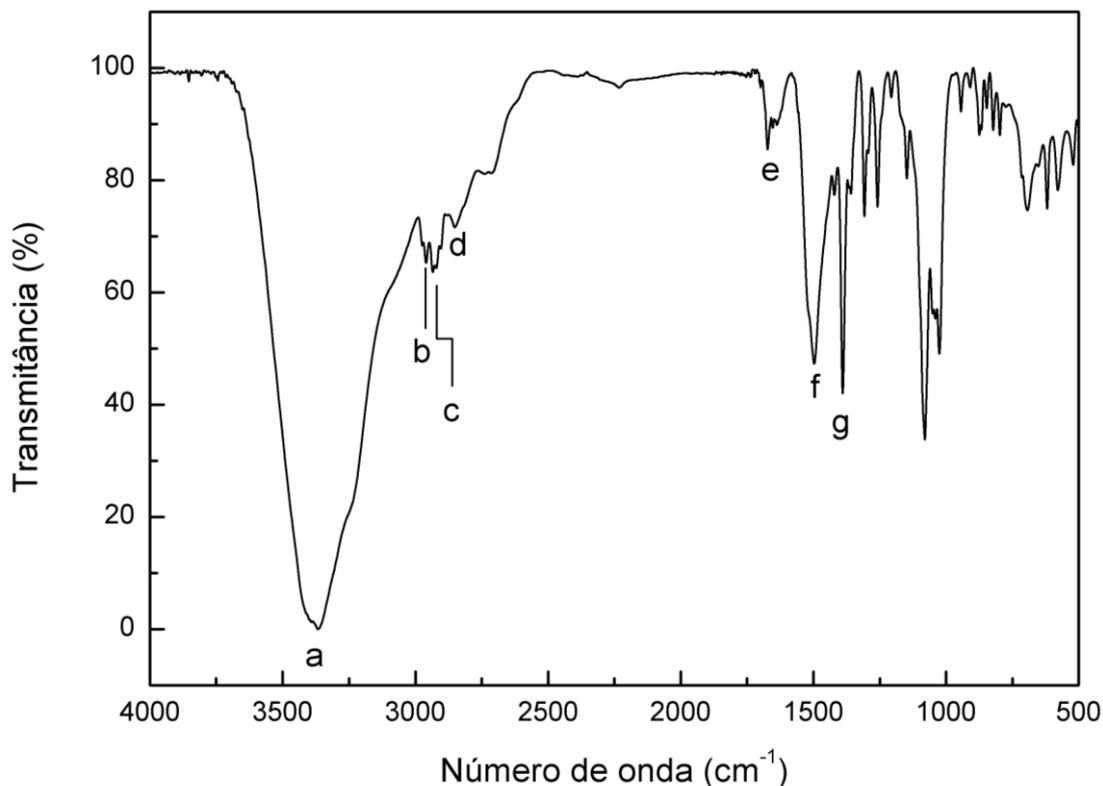


Figura 30. Espectro de absorção na região do infravermelho da meglumina neutra, em KBr. a) 3380 cm^{-1} ; b) 2961 cm^{-1} ; c) 2919 cm^{-1} ; d) 2853 cm^{-1} ; e) 1653 cm^{-1} ; f) 1497 cm^{-1} ; g) 1389 cm^{-1} .

A Figura 31 apresenta o espectro de absorção do reagente ácido diclofênico o qual foi obtido através da acidificação de uma solução aquosa do sal de sódio.

Nota-se para o ácido diclofênico uma banda intensa em 3323 cm^{-1} (h) que corresponde à vibração de deformação axial de N–H da amina aromática secundária.

Os ácidos carboxílicos existem como dímeros no estado sólido, devido à formação de ligações de hidrogênio fortes. Como consequência, a absorção de deformação axial de O–H dos dímeros de ácidos carboxílicos produz uma banda larga, que para o ácido diclofênico ocorre entre $3130\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ (i).

Na mesma região do espectro, aparecem bandas superpostas em 3078 (j), 3027 (k) e 2927 cm^{-1} (l). As duas primeiras referentes à deformação axial de C–H

dos anéis aromáticos e a última correspondente à deformação axial assimétrica do grupo metileno ($\nu_{as}CH_2$).

No intervalo de 1745–1430 cm^{-1} encontram-se as bandas de absorção intensas referentes à vibração de deformação axial de C=O do grupo carboxila em 1689 cm^{-1} (m), e de deformação axial das ligações C^{arom}-C dos anéis aromáticos (vibração do esqueleto) em 1603 (ombro) e 1580 cm^{-1} (n), 1507 cm^{-1} (o) e 1453 cm^{-1} (p).

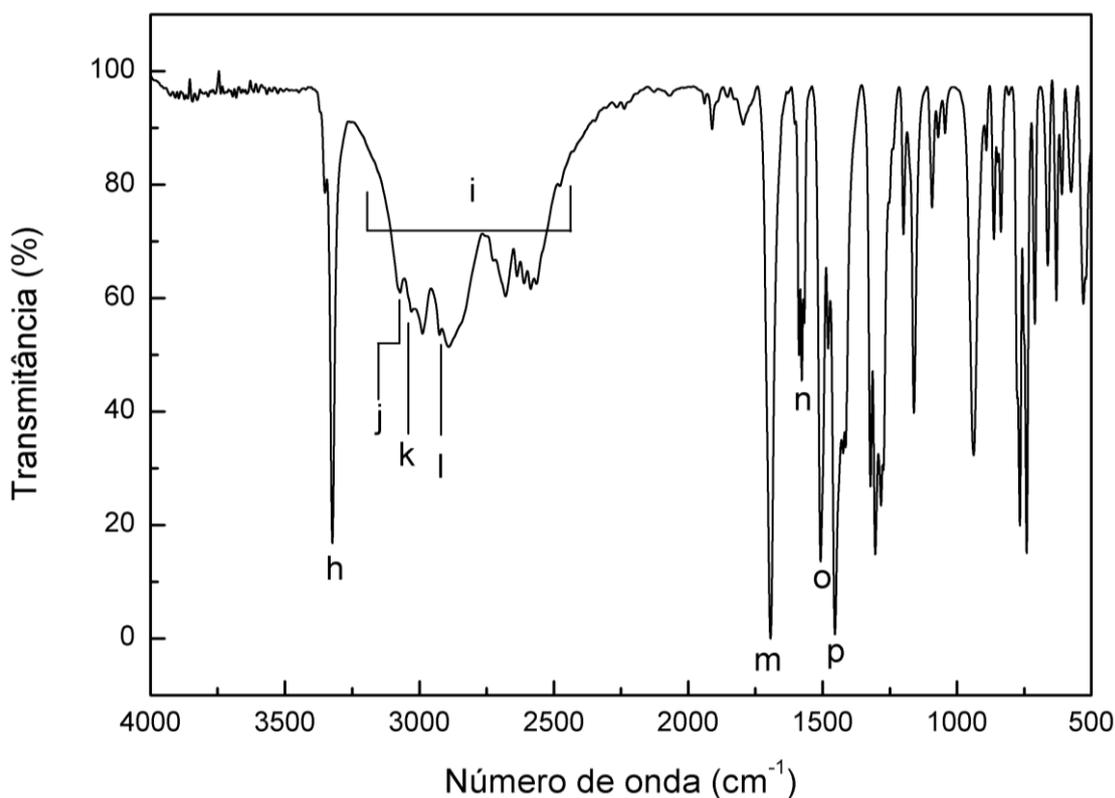


Figura 31. Espectro de absorção na região do infravermelho do ácido diclofênico, em KBr.

h) 3323 cm^{-1} ; i) 3130–2500 cm^{-1} ; j) 3078 cm^{-1} ; k) 3027 cm^{-1} ; l) 2927 cm^{-1} ; m) 1689 cm^{-1} ; n) 1603 (ombro) e 1580 cm^{-1} ; o) 1507 cm^{-1} ; p) 1453 cm^{-1} .

Na Figura 32 é mostrado o espectro de absorção do aduto diclofenaco-meglumina.

A absorção atribuída à deformação axial do grupo O–H do cátion meglumina em ligação de hidrogênio origina uma banda forte e larga entre 3470–3145 cm^{-1} (q). Isto pode ser um indício de que na estrutura cristalina os adutos diclofenaco-

meglumina estejam interagindo através do componente meglumina de forma semelhante ao que ocorre para a flunixinina-meglumina (Figura 4).

Bandas de fraca intensidade podem ser observadas em 3063 cm^{-1} (r) e 3036 cm^{-1} (s) decorrentes da deformação axial de C–H dos anéis aromáticos. As vibrações de deformação axial para os grupos metila e metileno são observadas em 2968 cm^{-1} ($\nu_{as}\text{CH}_3$) (t), 2920 cm^{-1} ($\nu_{as}\text{CH}_2$) (u) e 2852 cm^{-1} ($\nu_s\text{CH}_2$) (v).

Os esqueletos dos anéis aromáticos respondem, por sua vez, pelas bandas encontradas em 1605 , 1575 , 1506 e 1453 cm^{-1} decorrentes da deformação axial das ligações $\text{C}^{\text{---}}\text{C}$ (x).

Como a formação do aduto diclofenaco-meglumina é acompanhada pela transferência do próton entre o ácido diclofênico e meglumina é possível evidenciar as bandas características do íon carboxilato $(\text{C}^{\text{---}}\text{O})_2^-$ em 1553 e 1388 cm^{-1} (x). A primeira provém da deformação axial assimétrica e a segunda é produzida pela deformação axial simétrica. Como esperado, a banda de deformação axial de C=O do grupamento carboxila não é observada no espectro do diclofenaco-meglumina.

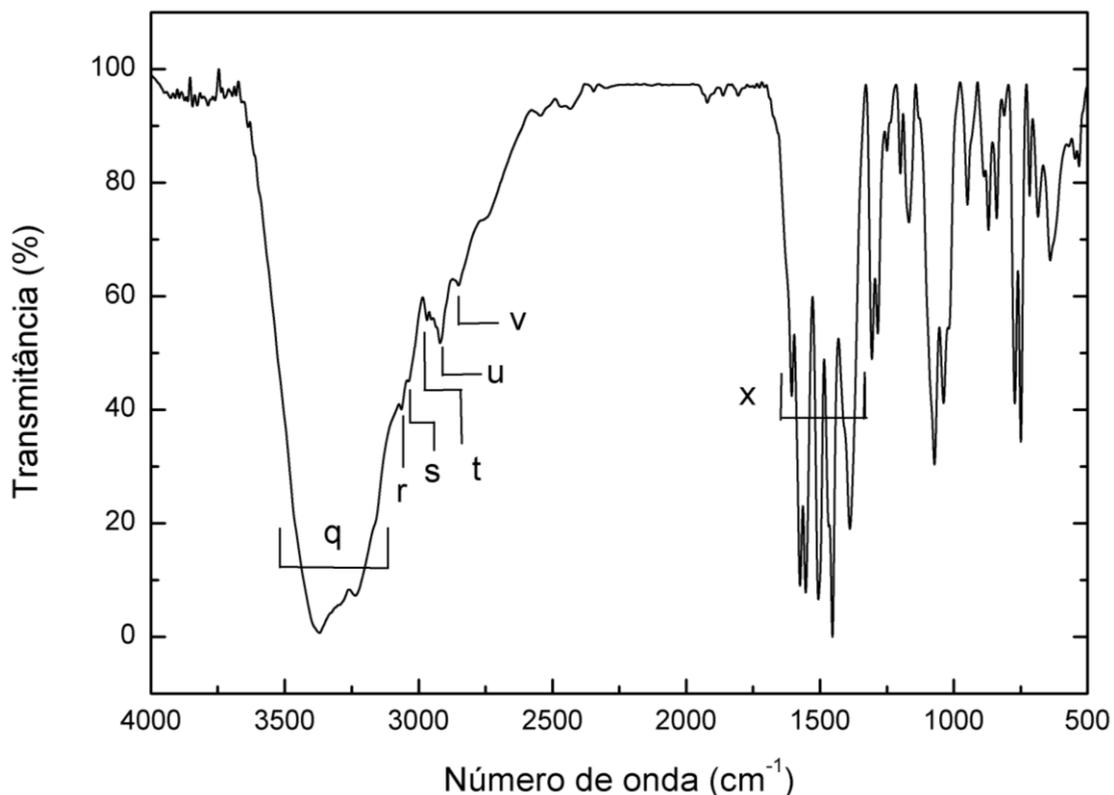


Figura 32. Espectro de absorção na região do infravermelho do aduto diclofenaco-meglumina em KBr. q) 3470–3145; r) 3063 cm^{-1} ; s) 3036 cm^{-1} ; t) 2968 cm^{-1} ; u) 2920 cm^{-1} ; v) 2852 cm^{-1} ; x) 1605, 1575, 1553, 1506, 1453, 1388 cm^{-1} .

5.3.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Apêndice – A11 e A12) do diclofenaco-meglumina, como à flunixina-meglumina, mostram também duas regiões bem definidas que compreendem a maioria dos deslocamentos químicos (δ) dos componentes no aduto.

Os sinais de ^1H e ^{13}C correspondentes ao ânion diclofenaco surgem em campo baixo, no intervalo de 7,4-6,3 ppm para ^1H (com exceção do grupo metileno que ocorre em 3,56 ppm) e 174-114 ppm para ^{13}C (com exceção do grupo metileno que ocorre em 41,7 ppm). Os sinais dos núcleos do componente catiônico meglumina, por sua vez, aparecem em campo alto no intervalo de 4,0-3,0 ppm para ^1H e 71-33 ppm para ^{13}C .

O espectro de ^1H na região do componente aniônico diclofenaco (Apêndice – A13) mostra sinais bem definidos com multiplicidades que estão de acordo com a sua estrutura molecular (Figura 29).

Podem ser observados: um dubleto em 7,41 (H-3', 5'); dois duplo dubletos em 7,18 (H-6) e 7,07 (H-4'); dois duplo tripletos em 7,03 (H-4) e 6,89 (H-5) e um duplo dubleto em 6,40 (H-3).

O grupo metileno do ânion diclofenaco ocorre como um mutipletto em 3,56 ppm na região do componente catiônico meglumina. A sua identificação foi possível mediante HOMODEC o que permitiu a simplificação do espectro de ^1H do cátion (Apêndice – A14).

Os espectros de correlação bidimensional $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ gHMQC (Apêndice – A15) e gHMBC forneceram, respectivamente, informações sobre as ligações diretas e correlações a longa distância (2J e 3J) entre hidrogênios e carbonos nos componentes do aduto.

O espectro gHMBC (Figura 33) não evidencia correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ à longa distância entre os componentes iônicos diclofenaco e meglumina indicando a ausência de ligações covalentes entre os mesmos o que sugere a formação do aduto.

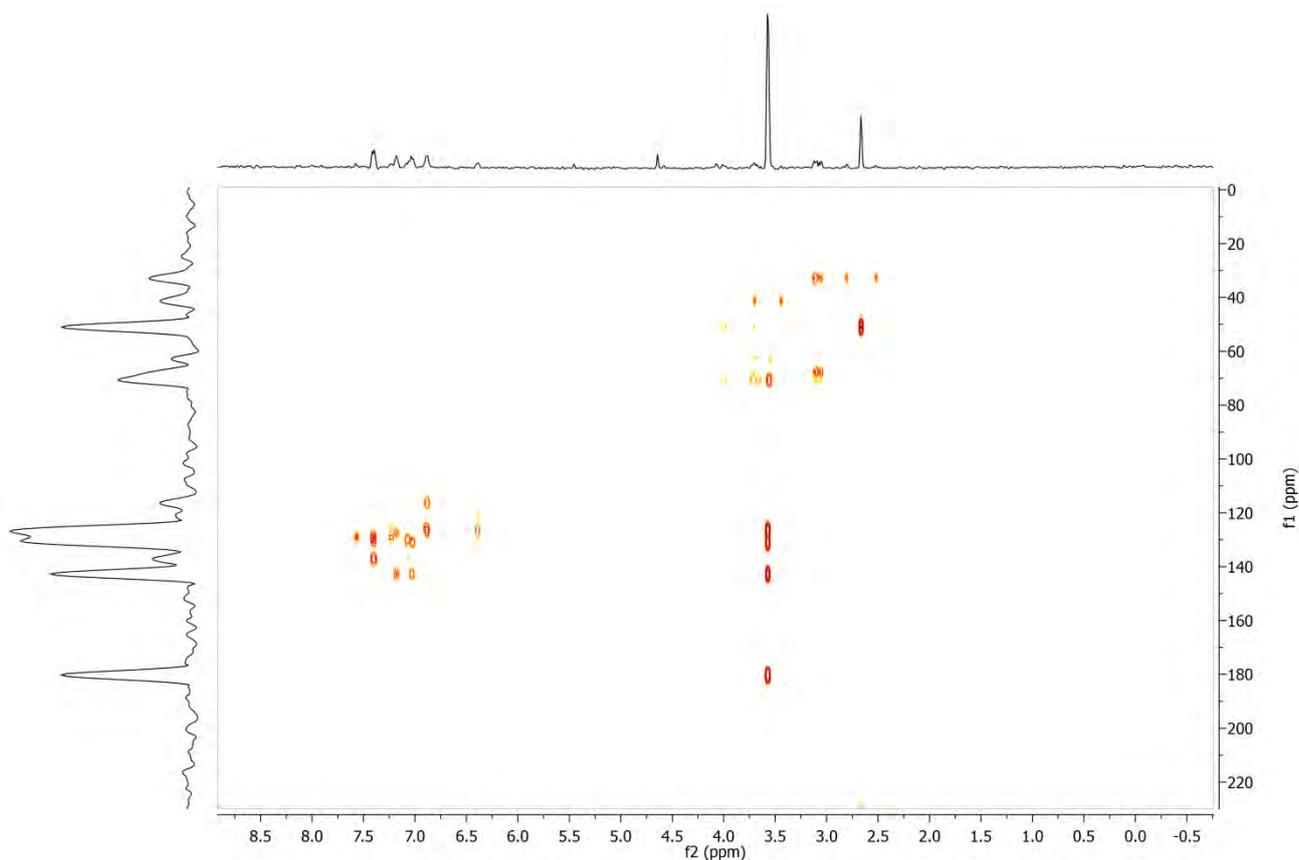


Figura 33. Espectro gHMBC do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O .

Os dados obtidos a partir dos espectros mono e bidimensionais correspondentes aos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C estão apresentados na Tabela 9.

As Tabelas 10 e 11 mostram algumas correlações diretas (gHMQC) e a longa distância (gHMBC) entre ^1H - ^{13}C . As correlações entre hidrogênios adjacentes observadas por gCOSY e HOMODEC estão resumidas nas Tabelas 12 e 13, respectivamente.

Tabela 9. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do aduto diclofenaco-meglumina

Posição	δ (ppm); mult. ^a ; J (Hz) ^b	
	^1H	^{13}C
1*	-	126,7
2*	-	143,0
3	6,40; dd; O (9,5), M(1,0)	116,5
4	7,03; dt; O (7,5), M (1,5)	125,6
5	6,89; dt; O (7,5), M (1,5)	121,7
6	7,18; dd; O (9,0), M (1,5)	131,2
1'*	-	137,3
2'*	-	130,4
3'	7,40; d; O (8,0)	129,2
4'	7,07; dd; O(8,0), O(8,0)	127,5
5'	7,40; d; O (8,0)	129,2
6'*	-	130,4
CH₂^c	3,56; m	41,7
COO⁻	-	180,4
1''	3,10; m, geminal (15,0)	51,3
2''	4,01; m	68,3
3''	3,72; m	Não definido
4''	3,72; m	Não definido
5''	3,67; m	Não definido
6''	3,56; m	62,9
CH₃^d	2,67; s	33,2

^a multiplicidade: s=singlete, dd=duplo dublete, dt=duplo tripleto m=multipleteo

^b valores das constantes de acoplamento (em Hz). O=orto, M=meta

* carbono quaternário

^c metileno correspondente ao componente aniônico diclofenaco

^d metila correspondente ao componente catiônico meglumina

Tabela 10. Correlações ^1H - ^{13}C direta (gHMQC) no aduto diclofenaco-meglumina

Posição; δ (ppm)	
^1H	^{13}C
H-3; 6,40	C-3; 116,5
H-5; 6,89	C-5; 121,7
H-3'; 7,41	C-3'; 129,2
H-5'; 7,41	C-5'; 129,2
CH_2 ; 3,56 ^c	CH_2 ; 41,7
H-1''; 3,10	C-1''; 51,3
H-2''; 4,01	C-2''; 68,3
H-3''; 3,72	C-3''; nd ^b
H-4''; 3,72	C-4''; nd
H-5''; 3,67	C-5''; nd
H-6''; 3,56	C-6''; 62,9
CH_3 ; 2,67 ^d	CH_3 ; 33,2 ^d

^b nd=correlação não definida

^c metileno correspondente ao componente aniônico diclofenaco

^d metila correspondente ao componente catiônico meglumina

Tabela 11. Correlações ^1H - ^{13}C à longa distância (gHMBC) no aduto diclofenaco-meglumina

Posição; δ (ppm); (J) ^e	
^1H	^{13}C
H-3; 6,40	C-4; 125,6; (2J) C-5; 121,7; (3J)
H-4; 7,03	C-2; 143,0; (3J) C-6; 131,2; (3J)
H-5; 6,89	C-3; 116,5; (3J)
H-6; 7,18	C-2; 143,0; (3J) C-4; 125,6; (3J) CH ₂ ^c ; 41,7; (3J)
H-3'; 7,41	C-1'; 137,3; (3J)
H-4'; 7,07	C-2'; 130,4; (3J) C-6'; 130,4; (3J)
H-5'; 7,41	C-1'; 137,3; (3J)
CH ₂ ^c ; 3,56	C-1; 126,7; (2J) C-2; 143,0; (3J) C-6; 131,2; (2J) COO ⁻ ; 180,4; (2J)
H-1''; 3,10	CH ₃ ^d ; 33,2; (3J)
CH ₃ ^d ; 2,67	C-1''; 51,3; (3J)

^c correspondente ao componente aniônico diclofenaco

^d metila correspondente ao componente catiônico meglumina

Tabela 12. Correlação ^1H - ^1H (gCOSY) no aduto diclofenaco-meglumina

Posição; δ_{H} (ppm)	
^1H	^1H
H-3; 6,40	H-4; 7,03
H-4; 7,03	H-3; 6,40 H-5; 6,89
H-5; 6,89	H-4; 7,03 H-6; 7,18
H-6; 7,18	H-5; 6,89
H-3'; 7,41	H-4'; 7,07
H-4'; 7,07	H-3'; 7,41 H-5'; 7,41
H-5'; 7,41	H-4'; 7,07
H-1''; 3,10	H-2''; 4,01
H-2''; 3,99; m	H-1''; 3,10
	H-3''; 3,72
H-4''; 3,71	nd ^b
H-5''; 3,67	H-6''; 3,56
H-6''; 3,56	H-5''; 3,67

^b nd=correlação não definida.

Tabela 13. Hidrogênios vizinhos do cátion meglumina relacionados por HOMODEC no aduto diclofenaco-meglumina

Posição; δ_{H} (ppm)	
^1H	^1H
H-1''; 3,10	H-2''; 4,01
H-2''; 4,01	H-1''; 3,10 H-3''; 3,72
H-5''; 3,67	H-4''; 3,72 H-6''; 3,56

Diante dos resultados obtidos através dos espectros de RMN, é possível verificar que a formação do aduto diclofenaco-meglumina não é acompanhada pelo surgimento de novas ligações covalentes, o que está de acordo com a natureza desse tipo de espécie. A interação entre os componentes é dada possivelmente pela ligação de hidrogênio entre o grupo carboxilato do ânion diclofenaco e a hidroxila do ânion meglumina (Figura 3).

A interação entre os componentes pode ser avaliada mediante a mudança nos valores dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para a meglumina neutra livre (solubilizada em D_2O) (Apêndice – A7 e A8) e inserida no aduto na forma do cátion (Apêndice – A11 e A12) conforme apresentado na Tabela 14.

A mesma avaliação com relação ao efeito do cátion meglumina sobre o ânion diclofenaco quando interagidos no aduto não foi possível. O sal de diclofenaco mostrou-se solúvel apenas em dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) inviabilizando, portanto, a correlação dos deslocamentos químicos quando o mesmo está inserido como componente no aduto, sendo este solúvel apenas em D_2O .

Tabela 14: Dados de RMN ^1H e ^{13}C da meglumina neutra livre e do cátion meglumina inserida no aduto diclofenaco-meglumina

Posição	δ (ppm)			
	^1H (livre)	^1H (aduto)	^{13}C (livre)	^{13}C (aduto)
1''	2,57	3,10	52,6	51,3
2''	3,81	4,01	71,0*	68,3
3''	3,73	3,72	nd ^b	nd
4''	3,73	3,72	nd	nd
5''	3,66	3,67	nd	nd
6''	3,54	3,56	63,1	62,9
CH_3	2,25	2,67	34,8	33,2

* sobreposto pelo sinal em 71,1 ppm

^b não definido

5.4 Estudo do comportamento térmico do aduto diclofenaco-meglumina

O comportamento térmico do diclofenaco-meglumina evidenciado pelas curvas DSC (a-c), obtidas em diferentes razões de aquecimento, é apresentado na Figura 34.

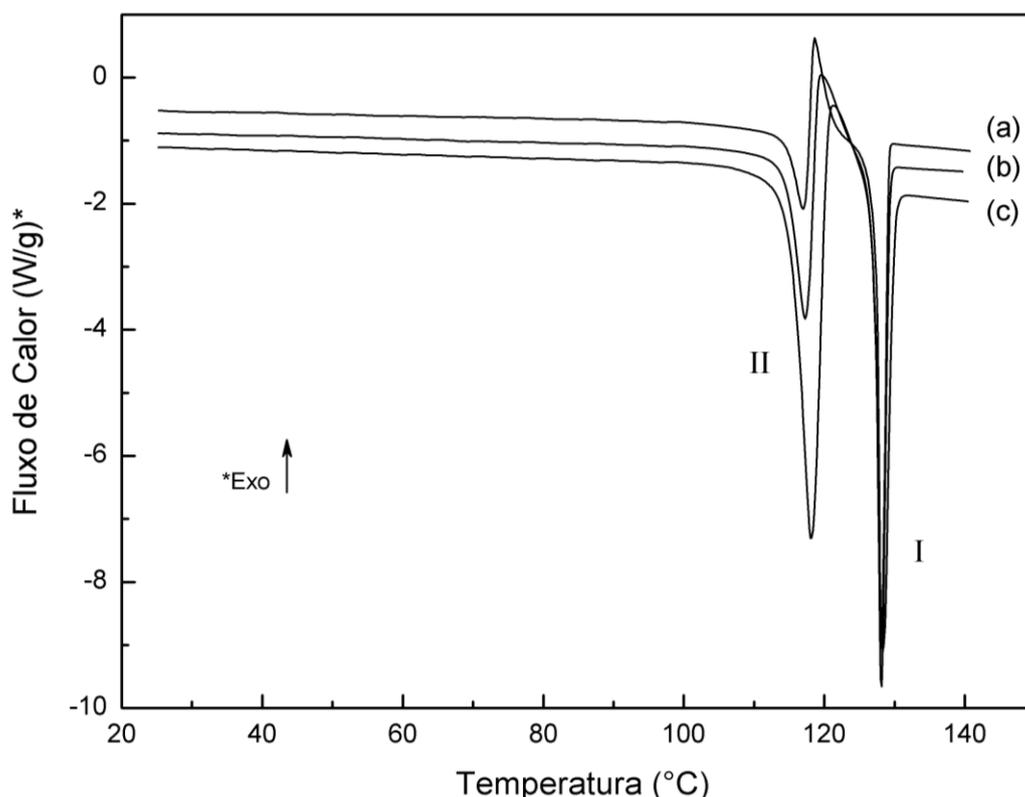


Figura 34. Curvas DSC evidenciando a sobreposição dos picos de fusão referentes às duas formas cristalinas (I e II) do diclofenaco-meglumina, nas diferentes razões de aquecimento: (a) 2,5 °C min⁻¹, (b) 5 °C min⁻¹ e (c) 10 °C min⁻¹. Massa da amostra: ~ 5,00 mg, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.

O pico endotérmico atribuído à fusão da forma cristalina II do diclofenaco-meglumina é observado em torno de 117°C. Como discutido anteriormente, um pico de fusão praticamente não desloca com relação à temperatura em função do aumento na razão de aquecimento²⁰, nesse caso, (a) 2,5; (b) 5 e (c) 10°C min⁻¹. O mesmo comportamento é observado para o segundo pico endotérmico referente à fusão da forma cristalina I que ocorre em torno de 128°C. Nota-se também diante das curvas DSC, a ocorrência de um pico exotérmico de cristalização que desloca

para maiores temperaturas com o aumento da razão de aquecimento (118,46°C (a); 119,58°C (b) e 121,14°C (c)).

Argumentos termodinâmicos³² (**seção II. 2.4.2**) indicam uma relação monotrópica entre as formas I e II do diclofenaco-meglumina, nas condições normais de pressão, uma vez que a forma com maior temperatura de fusão ($T_{\text{fusão}}(\text{I}) > T_{\text{fusão}}(\text{II})$) apresenta também maior entalpia de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}(\text{I}) > \Delta H_{\text{fusão}}(\text{II})$), proporcionalmente ao tamanho relativo das áreas sob os respectivos picos demonstrados pelas curvas DSC.

Os valores de temperatura de fusão “onset” extrapolados ($T_{\text{fusão}}$) e de entalpia de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}$), derivados das curvas DSC na Figura 34 estão apresentados na Tabela 15. Os mesmos sugerem uma aproximação visto que não é possível individualizar perfeitamente os limites dos picos de fusão, devido à presença da transição exotérmica.

Tabela 15. Valores obtidos a partir dos picos de fusão das formas cristalinas I e II do diclofenaco-meglumina, em diferentes razões de aquecimento.

Razão de aquecimento/ °C min ⁻¹	Temperatura de fusão “onset” extraplada ($T_{\text{fusão}}$) / °C		Temperatura de pico / °C		Variação de Entalpia (ΔH) / J g ⁻¹	
	I	II	I	II	I	II
2,5	127,43	114,58	128,42	117,04	98,01	25,09
5	127,47	114,69	128,67	117,12	102,13	40,96
10	127,52	114,80	128,75	117,67	107,05	89,00

O comportamento térmico da amostra de diclofenaco-meglumina apresentado pelas curvas DSC na Figura 34, evidencia que a forma cristalina II menos estável termodinamicamente funde por volta de 117 °C. O fundido em seguida cristaliza na forma mais estável I. Esta forma cristalina, por sua vez, atinge sua temperatura de fusão em torno de 128° C.

Caira *et al*⁴⁶ notaram um comportamento térmico semelhante estudando duas formas do tulobuterol monotropicamente relacionadas. Os autores verificaram que a presença da forma II em amostras da forma I, resultante do processo de

cristalização do composto, favoreceu cineticamente a cristalização do fundido na forma termodinamicamente mais estável.

Os difratogramas de raios X (Figura 35) obtidos para amostra original de diclofenaco-meglumina sem aquecimento (a) bem como para a amostra aquecida até a temperatura de cristalização (b) demonstram que na obtenção do diclofenaco-meglumina ambas as formas cristalinas são formadas. Isto pode ser percebido, pois os picos de difração da forma cristalina I, evidenciados a partir da amostra aquecida (b), foram identificados na amostra original de diclofenaco-meglumina (a), que apresenta ambas as formas cristalinas, ou seja, I e II. A partir disso, alguns picos de difração correspondentes à forma cristalina II foram então reconhecidos.

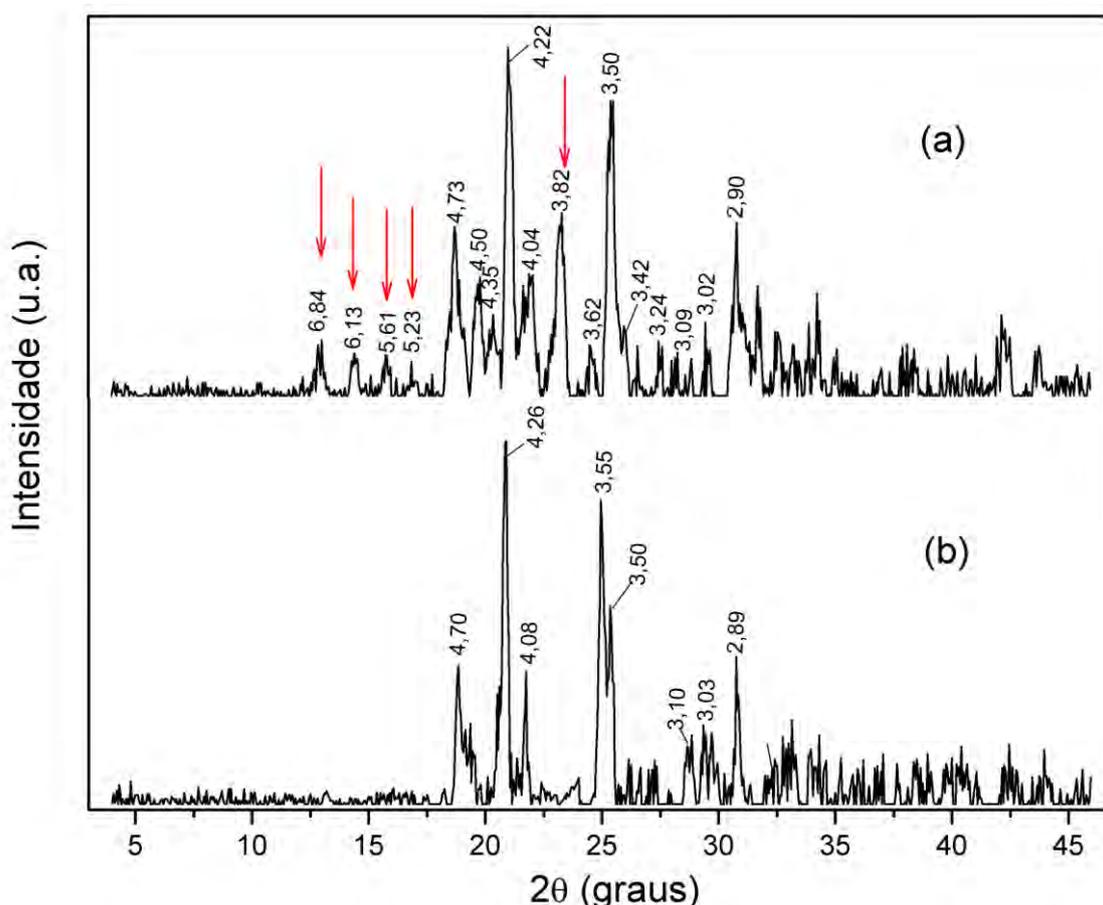


Figura 35. Difratogramas de raios X (método pó). (a) amostra original de diclofenaco-meglumina onde existem ambas as formas cristalinas I e II. As setas em vermelho indicam os picos correspondentes à forma II. (b) amostra aquecida onde é observada somente a forma I. As posições dos picos de difração são dadas em distância interplanar (Ångstrons).

Como esperado, as curvas TG-DTA e TG/DTG não evidenciam variações de massa no intervalo entre 120-140 °C que compreende as transições de fase exo e endotérmicas observadas para o diclofenaco-meglumina (Figuras 36 e 37).

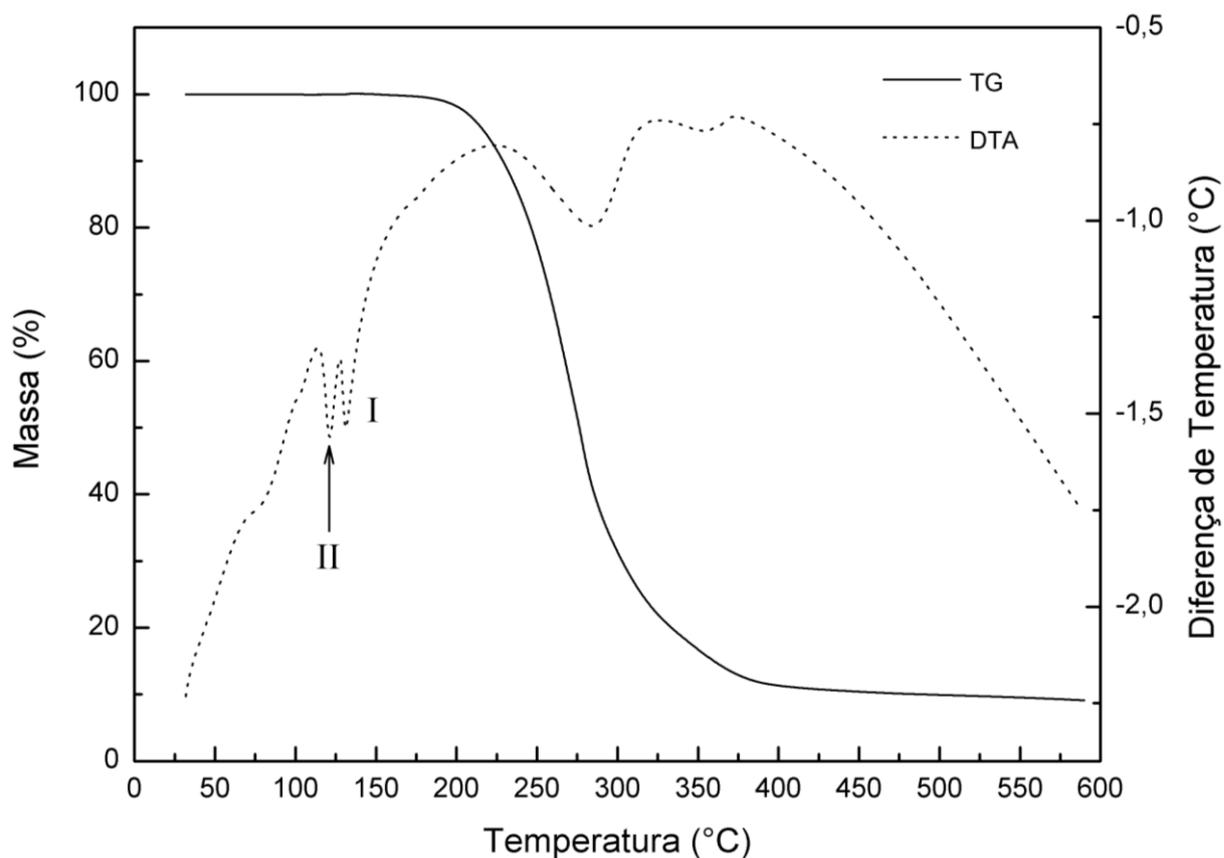


Figura 36. Curvas TG-DTA para uma amostra de diclofenaco-meglumina. Massa: 5,009 mg, razão de aquecimento: $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), cadinho de α -alumina sem tampa.

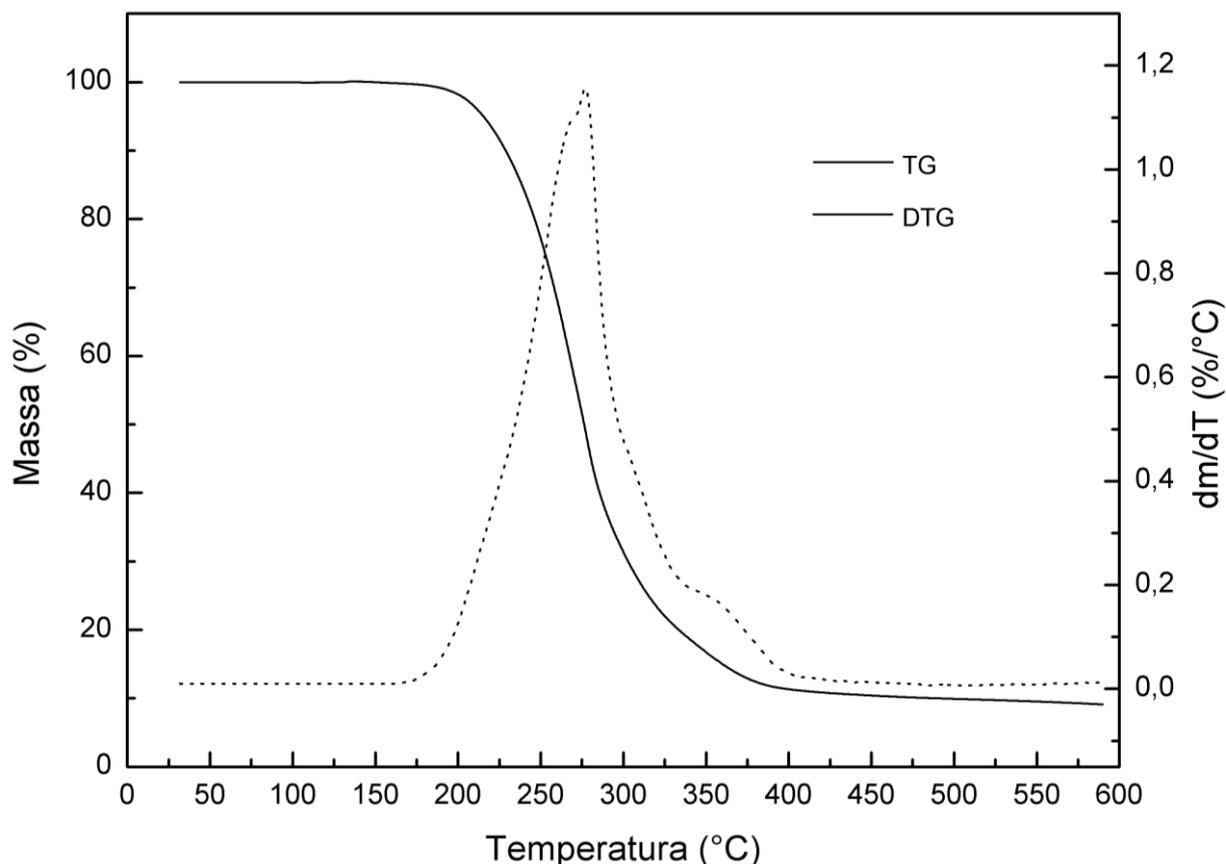


Figura 37. Curvas TG/DTG para uma amostra de diclofenaco-meglumina. Massa: 5,009 mg, razão de aquecimento: $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), cadinho de α -alumina sem tampa.

5.4.1 Auto-montagem dos adutos diclofenaco-meglumina e formação do polímero supramolecular

Muitas evidências experimentais sugerem que ocorra, de forma semelhante ao observado para a flunixina-meglumina, a auto-montagem dos adutos diclofenaco-meglumina após a fusão da amostra cristalina, sendo mantida após o resfriamento da amostra.

A curva DSC para o polímero supramolecular formado, aquecido a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (Figura 38) evidencia a mudança de posição da linha base, característico da transição vítrea, juntamente associada o pico endotérmico em torno de $52\text{ }^{\circ}\text{C}$, atribuído à relaxação entálpica. Nas condições experimentais, o valor da temperatura de transição vítrea (T_g) determinado é igual a $50,29\text{ }^{\circ}\text{C}$. O caráter não cristalino do polímero indicado pela curva DSC é confirmado pelo difratograma de raios X apresentado na Figura 39.

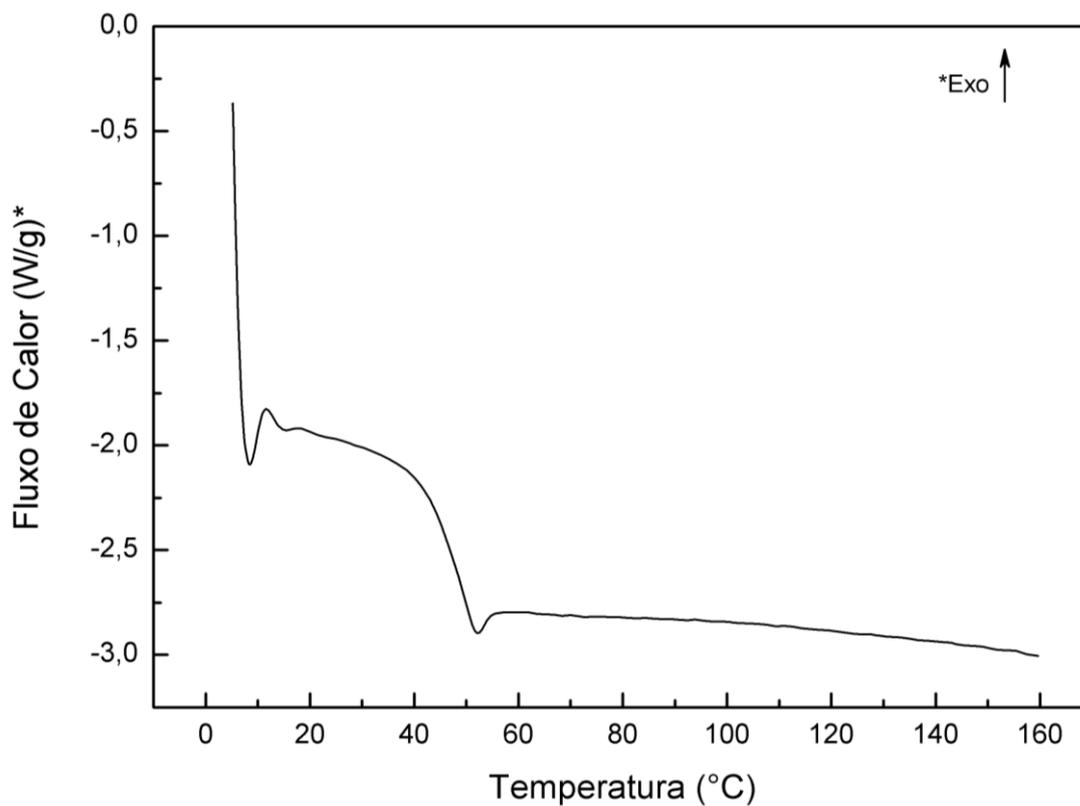


Figura 38. Curva DSC do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina. Massa: 5,03 mg, razão de aquecimento: 10 °C min⁻¹, atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), cadinho de alumínio sem tampa.

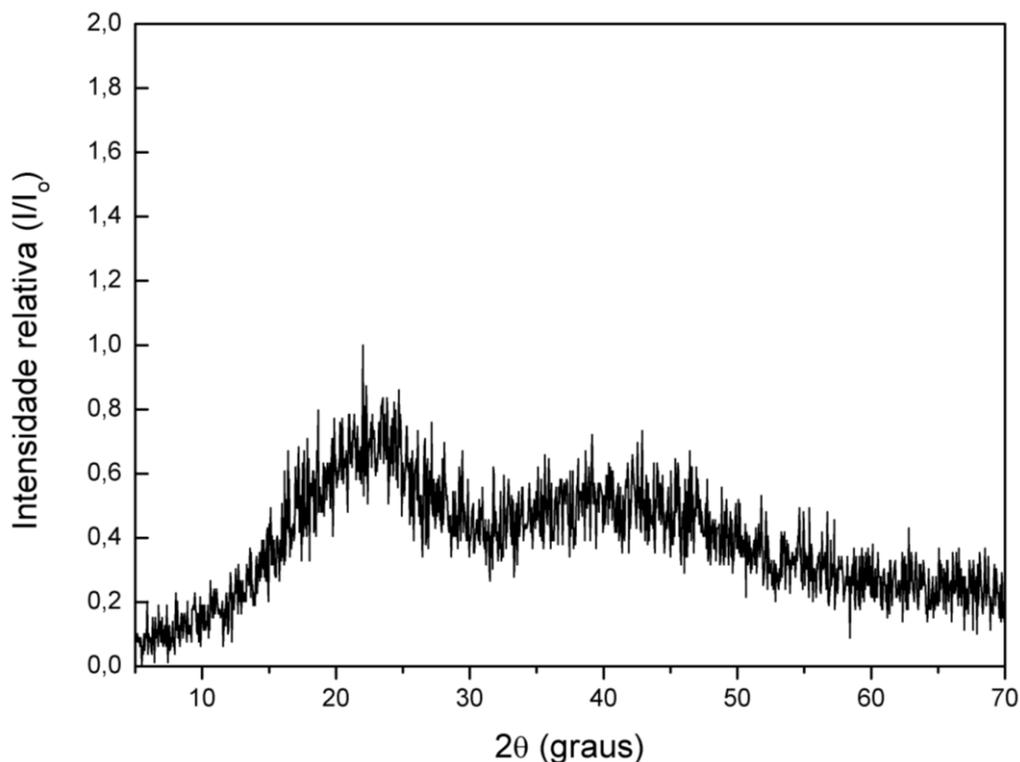


Figura 39. Difratograma de raios X (método pó) do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina.

V.4.1.1 Avaliação da formação do polímero supramolecular pelos adutos diclofenaco-meglumina

A Figura 40 mostra a relação dos espectros no IV do aduto diclofenaco-meglumina (a) e do polímero supramolecular (b). Fica evidente o alargamento e a sobreposição das bandas do espectro do polímero quando comparadas às do espectro da amostra sem aquecimento, ou seja, antes da auto-montagem. Esta evidência pode estar atribuída ao caráter não cristalino do polímero.⁴⁴ Os espectros no IV não indicam que novas ligações covalentes ocorrem mediante à formação do polímero. Tal observação é condizente com a natureza dos polímeros supramoleculares, visto que essas espécies não são produtos de reações químicas de adição ou condensação, mas da auto-montagem das unidades monoméricas mediante a ação de interações fracas (interações secundárias).

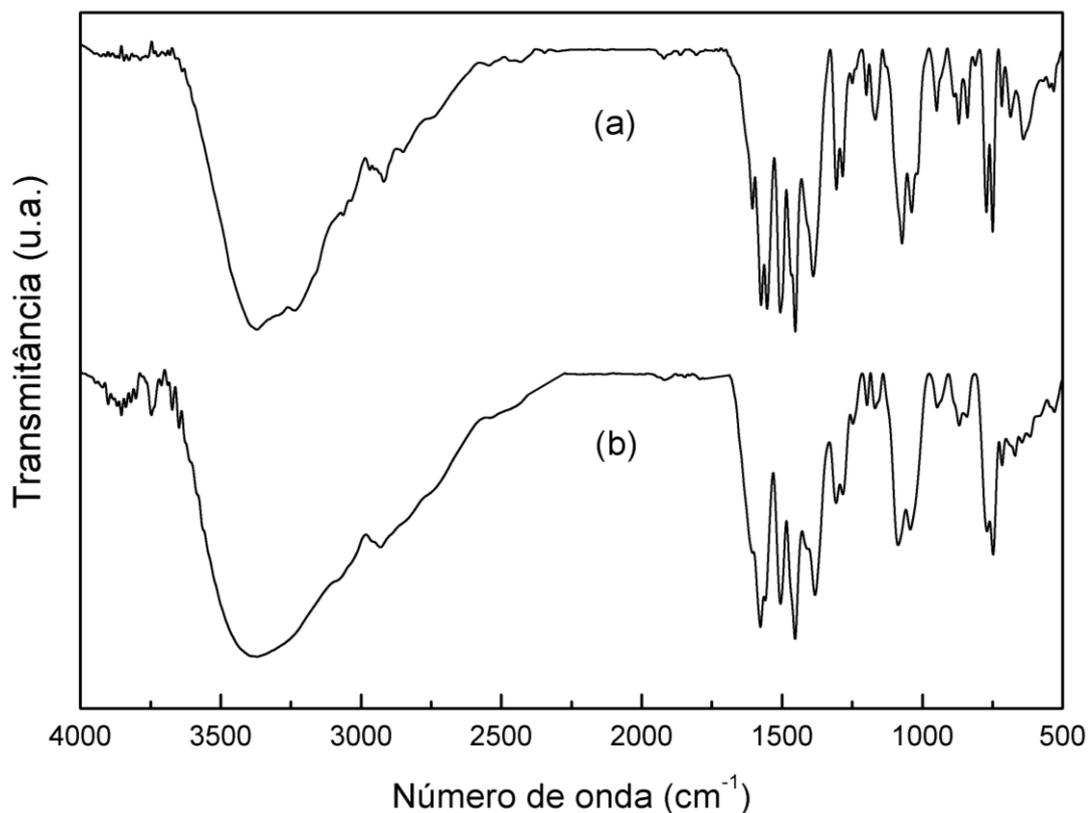


Figura 40. Espectros de absorção na região do infravermelho obtidos em KBr do aduto diclofenaco-meglumina (a) e do polímero supramolecular (b). Os valores de (a) podem ser visualizados na Figura 11.

Os espectros de RMN de ^{13}C do aduto diclofenaco-meglumina (Apêndice – A12) e do polímero supramolecular (Apêndice – A16) apresentam o mesmo perfil quando correlacionados.

Por outro lado, quando confrontados os espectros de ^1H , os sinais referentes ao polímero mostram modificações.

As alterações observadas na região do cátion meglumina entre 3,8-3,5 ppm, relacionadas aos hidrogênios H-3''; H-4'' e H-6'' (Apêndice – A17) sugerem que esses núcleos são mais afetados pela mudança no ambiente químico mediante a auto-montagem dos adutos diclofenaco-meglumina. A formação do polímero supramolecular afeta também os sinais dos anéis benzênicos (7,4-6,4 ppm) que se mostram mais alargados (Apêndice – A18) quando comparados aos da amostra sem aquecimento (Apêndice – A11).

Assim como observado anteriormente para o polímero formado pela flunixinameglumina a auto-montagem afeta principalmente os sinais do componente catiônico meglumina.

Em decorrência do grande número de grupos hidroxila presentes na meglumina que podem agir simultaneamente como aceitadores e doadores da ligação de hidrogênio, esta interação pode estar envolvida na estabilização do polímero supramolecular.⁴⁵

5.4.1.2 Estudo da despolimerização do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina.

O polímero obtido da auto-montagem dos adutos diclofenaco-meglumina, semelhantemente ao polímero flunixinameglumina também sofre um processo de despolimerização acelerada devido à presença de núcleos cristalinos remanescentes no material polimérico, quando a fusão da amostra cristalina é incompleta.

Nessa condição a despolimerização ocorre em um período de 8 horas após a formação do polímero, mas pode ser prolongado submetendo o mesmo a um regime isotérmico logo após a fusão da amostra cristalina no instante que é formado, fazendo com que não permaneçam cristais no material. Uma isoterma de 30 minutos a 160 °C é eficiente para manter o polímero estável por aproximadamente 52 dias (o polímero formado pela flunixinameglumina foi um pouco menos estável, cerca de 45 dias).

A partir desse período modificações visuais são observadas no material indicando que a despolimerização está ocorrendo iniciada por outras variáveis, por exemplo, a presença de partículas já que as amostras do polímero são mantidas expostas ao ambiente. Durante o processo, o polímero migra de um filme transparente a opaco.

Na Figura 41 estão apresentadas as curvas DSC para amostras dos polímeros em despolimerização acelerada, obtidas a uma razão de aquecimento igual a 10 °C min⁻¹.

As amostras poliméricas foram preparadas a partir do aquecimento simultâneo (em um forno) de amostras de diclofenaco-meglumina cristalina até sua temperatura de fusão, não sendo submetidas ao regime isotérmico. Posteriormente

a sua formação, as amostras do polímero foram resfriadas em temperatura ambiente.

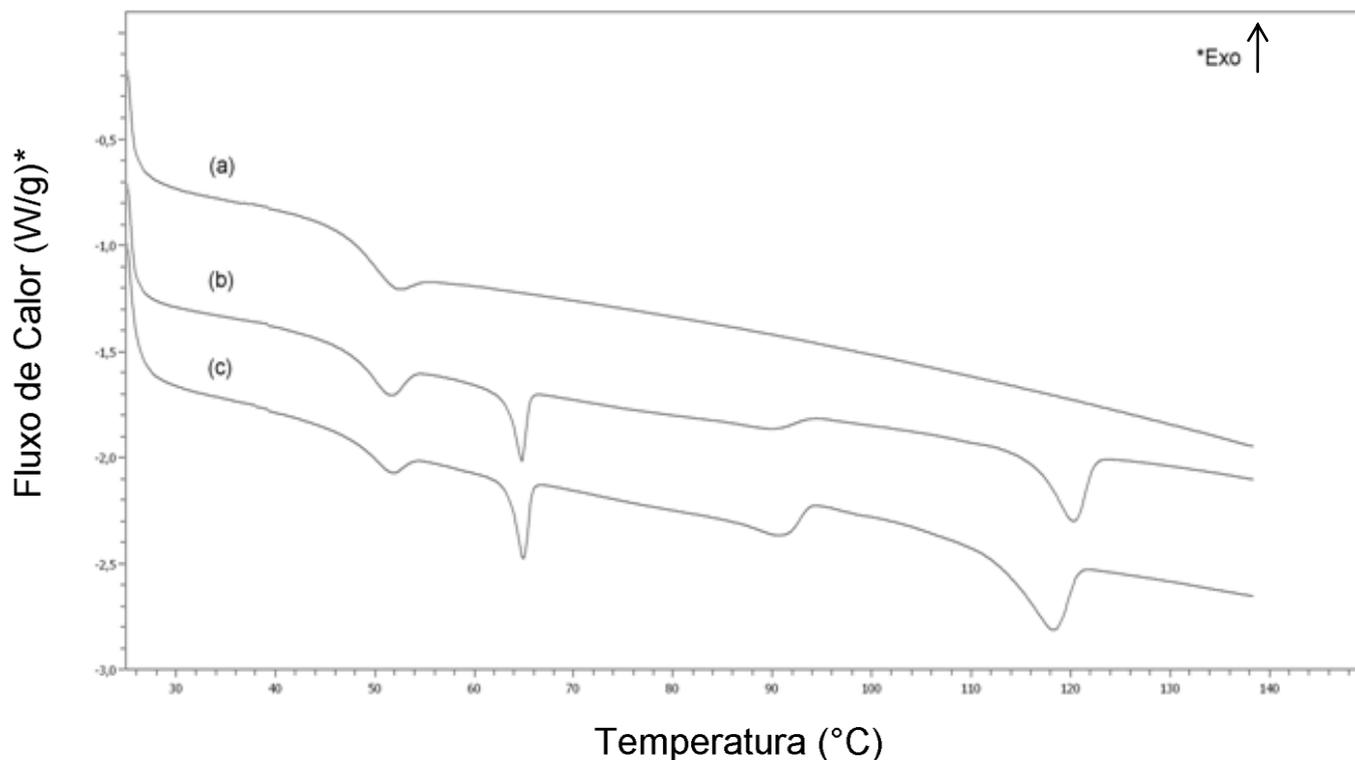


Figura 41. Curvas DSC do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina, em processo de despolimerização. (a) polímero recém formado (b) 8 horas após a sua formação (c) 60 dias após a sua formação. Massa: $\sim 5,00$ mg, razão de aquecimento: $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), cadinho de alumínio sem tampa.

A curva (a) refere-se ao aquecimento de uma amostra do polímero, realizado imediatamente após sua formação. É evidenciada a mudança de posição da linha base referente à transição vítrea e o pico endotérmico de relaxação entálpica.

A curva (b), por sua vez, mostra o aquecimento de uma amostra do polímero, realizado em torno de 8 horas após a sua formação. Diferentemente do polímero formado pela flunixina-meglumina, que despolimeriza resultando nos adutos empacotados na forma cristalina mais estável (Figura 26 (i)), a despolimerização do polímero formado pelo diclofenaco meglumina não produz as formas cristalinas correspondentes para o aduto diclofenaco-meglumina, as quais fundem por volta de 117°C e 128°C (Figura 34).

Os picos endotérmicos observados em torno de 64 e 120°C podem estar relacionados à fusão de intermediários formados na despolimerização, ou seja, estruturas ainda organizadas que podem empacotar em formas cristalinas. A própria natureza dos polímeros supramoleculares contribui para essa sugestão visto que essas estruturas podem se quebrar e se organizar de maneiras distintas em escala de tempo experimental, diante do caráter dinâmico das interações intermoleculares (interações secundárias).³⁶

Ainda na Figura 41, a curva DSC (c) refere-se ao aquecimento de uma amostra do polímero, realizado 60 dias após sua formação. Nota-se que o perfil da curva é semelhante ao apresentado pela curva (b) implicando que as modificações estruturais no polímero decorrentes da despolimerização não evoluíram após 8 horas de experimento.

Associada às modificações observadas por DSC para as amostras do polímero, a despolimerização reflete-se também visualmente. O material inicialmente transparente torna-se opaco após 8 horas de sua formação, ou seja, após a fusão da amostra de diclofenaco-meglumina cristalina.

6. CONCLUSÕES

A investigação estrutural dos adutos flunixinina-meglumina e diclofenaco-meglumina mediante as técnicas IV e RMN revelou aspectos comuns que acompanham a formação destas espécies. Os espectros de absorção no IV mostraram que é condição para a formação dos adutos a transferência do próton, em uma reação ácido-base, entre o ácido carboxílico e a meglumina. Os espectros de RMN bidimensionais gHMBC, por sua vez, evidenciaram a ausência de ligações covalentes entre os componentes, nesse caso, entre os cátions meglumina e os ânions flunixinina e diclofenaco uma vez que a ligação de hidrogênio é a interação responsável pela união destes componentes nos adutos.

A semelhança estrutural entre os adutos refletiu no comportamento térmico observado, nesse caso, a formação de um polímero supramolecular possivelmente mediada pela auto-montagem dos mesmos durante a temperatura de fusão das amostras cristalinas. De acordo com os espectros de RMN ^1H a polimerização afeta especificadamente os sinais do cátion meglumina. Diante desta evidência, ligações de hidrogênio podem ser as interações secundárias responsáveis pelo processo de auto-montagem devido a presença dos grupos hidroxila que agem simultaneamente como doadores e aceitadores da ligação.

7. PROPOSTAS FUTURAS

O conhecimento químico a respeito dos adutos formados pela associação da meglumina e um ácido carboxílico é muito pouco explorado. Dessa forma, aspectos estruturais que poderiam influenciar tanto na formação quanto nas suas propriedades ainda não são conhecidos.

A continuidade deste estudo envolve uma maior compreensão dos aspectos químicos inerentes à formação dessa classe de adutos visando a obtenção de espécies químicas com propriedades específicas, dependendo da natureza do ácido carboxílico utilizado como precursor.

Soma-se a isso a possível obtenção de polímeros supramoleculares a partir da auto-montagem desses adutos, os quais podem demonstrar características interessantes, aplicáveis tecnologicamente.

REFERÊNCIAS

- 1 DURÁN, N.; DURÁN, M.; TASIC, L.; MARCATO, P. D. Tecnologia de nanocristais em fármacos. **Química Nova**, v. 33, p. 151-158, 2010.
- 2 EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 4th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2002.
- 3 THERAPICON S. R. L. (Italy). P. A. Veronesi. **Water soluble salts of an NSAID with meglumine/glucamine**. US 4748174, 01 May 1987, 31 May 1988.
- 4 THE BOOTS COMPANY PLC (England). B. J. Armitage. **Therapeutic agent**. US 4501727, 03 Dez. 1983, 26 Feb. 1985.
- 5 AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION (United States). S. Motola. **Acid addition salt of ibuprofen and meglumine**. US 5028625, 20 June 1989, 2 July 1991.
- 6 TELANG, C.; SIDDHARTHIA, M.; MATHEW, M. Improved physical stability of amorphous state through acid base interactions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 6, p. 2149-2159, 2008.
- 7 CAO, X. J.; SUN, C. R.; PAN, Y. J. The complex of flunixin and meglumine. **Acta Crystallographica**, v. 59, p. 1471-1473, 2003.
- 8 SHERING CORPORATION (United States). M. H. Sherlock. **Substituted nicotinic acids and method for the manufacture thereof**. US 3337570, 12 Dec. 1963, 22 Aug. 1967.
- 9 SHERING CORPORATION (United States). M. H. Sherlock. **Composition and methods for treating inflammation using substituted nicotinic acids**. US 3689653, 06 July 1970, 05 July. 1972.
- 10 SHERING CORPORATION (United States). M. H. Sherlock. **N-methyl-d-glucamine salt of 2(2-methyl-3'-trifluoro-methylanilino) nicotinic acid**. US 3839344, 28 Mar. 1973, 01 Oct. 1974.

11 SHERING CORPORATION (United States). M. H. Sherlock. **N-methyl-d-glucamine salt of 2(2-methyl-3'-trifluoro-methylanilino) nicotinic acid in the treatment of pain**. US 3891761, 08 April 1974, 24 June 1975.

12 THE TRUSTEES OF PRINCETON UNIVERSITY (United States). A. McKillop. **Preparation of substituted anilino-nicotinic acid derivatives**. US 5248781, 21 Sept. 1992, 28 Sept. 1993.

13 INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. **Compendium of chemical terminology**. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org>>. Acesso em: 05 nov. 2009.

14 HERBSTEIN, F. H. **Crystalline molecular complexes and compounds**. New York: Oxford University Press, 2005. v. 1.

15 GODOI NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E. A química supramolecular de complexos pirazólicos. **Química Nova**, v. 31, p. 1208-1217, 2008.

16 BROWN, M. E. **Handbook of thermal analysis and calorimetry**. Amsterdam: Elsevier, 1998. v. 1.

17 IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação de resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, p. 17-24, 1980.

18 WENDLANDT, W. W. **Thermal analysis**. 3th ed. New York: John Wiley & Sons, 1985.

19 CAVALHEIRO, E. T. G.; IONASHIRO, M.; BREVIGLIERE, S. T.; CHIERICE, G. O. A influência de fatores experimentais nos resultados de análises termogravimétricas. **Química Nova**, v. 18, p. 305-308, 1995.

20 IONASHIRO, M. **Giolito**: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: GIZ, 2005.

21 BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERE, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G. O. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC. **Química Nova**, v. 25, p. 849-855, 2002.

22 HEMMINGER, W. **Calorimetry and thermal analysis of polymers**. Hanser: Munique, 1994.

23 KERR, P. F.; KULP, J. L. Multiple differential thermal analysis. **United American Mineralogist**, v. 33, p. 387-419, 1948.

24 HAINES, P. J. **Thermal methods of analysis**: principles, applications and problems. Glasgow: Chapman & Hall, 1995.

25 EHRENFEST, P. Phase transitions In: ATKINS, P. W. **Physical chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 1994. p. 200.

26 YAMAKI, S. B.; PEDROSO, A. G.; ATVARIS, T. D. Z. O estado vítreo dentro da perspectiva do curso de química (físico-química). **Química Nova**, v. 25, p. 330-334, 2002.

27 BROWN, M. E.; GALLAGHER, P. K. **Handbook of thermal analysis and calorimetry**. Amsterdam: Elsevier, 2003. v. 2.

28 KAUZMANN, W. The nature of the glassy state and the behavior of liquids at low temperatures. **Chemical Reviews**, v. 43, p. 219-253, 1948.

29 GIBBS, J. H.; DIMARZIO, E. A. Nature of the glass transition and the glassy state. **The Journal of Chemical Physics**, v. 28, p. 373-383, 1958.

30 GABBOTT, P. **Principles and applications of thermal analysis**. Oxford: Blackwell, 2008.

31 GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.

32 BURGUER, A.; RAMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II. **Microchimica Acta**, v. 72, p. 273-316, 1979.

33 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectroscópica de compostos orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000.

34 AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **D4001-93**: standard test method for determination of weight-average molecular weight of polymers by light scattering. West Conshohocken, 2006. 12 p.

35 WUNDERLICH, B. **Thermal analysis of polymeric materials**. New York: Springer, 2005.

36 BRUNSVELD, L.; FOLMER, E. W.; MEIJER, E. W.; SIJBEMA, R. P. Supramolecular polymers. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 12, p. 4071-4097, 2001.

37 GREEF, T. F. A.; MEIJER, E. W. Supramolecular polymers. **Nature**, v. 453, p. 171-173, 2008.

38 WHITE, S. R.; SOTTOS, N. R.; GEUBELLE, P. H.; MOORE, J. S.; KESSLER, M. R.; SRIRAM, S. R.; BROWN, E. N.; VISWANATHAN, S. Autonomic healing of polymer composites. **Nature**, v. 409, p. 794-797, 2001.

39 NAOUM, M. M.; FAHMI, A. A.; ALAASAR, M. A. Supramolecular hydrogen-bonded liquid crystals formed from 4-(4'-pyridylazophenyl)-4''-substituted benzoates and 4-alkoxybenzoic acids. **Molecular Crystals & Liquid Crystals**, v. 482, p. 57-70, 2008.

40 ESCH, J. V.; FEYTER, S. D.; KELLOGG, R. M.; SCHRYVER, F. D.; FERINGA, B. L. Self-assembly of bisurea compounds in organic solvents and solid substrates. **Chemistry- A European Journal**, v. 3, p. 1238-1243, 1997.

41 SIVAKOVA, S.; BOHNSACK, D. A.; MacKAY, M. E.; SUWANMALA, P.; ROWAN, S. J. Utilization of a combination of weak hydrogen-bonding interactions and phase segregation to yield highly thermosensitive supramolecular polymers. **Journal of American Chemical Society**, v. 127, p. 202-211, 2005.

42 LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C. **Caracterização de polímeros**: determinação de peso molecular e análise térmica. Rio de Janeiro: E-Papers, 2001.

43 ZETASIZER nanoseries user manual. Worcestershire: Malvern Instruments, 2005.

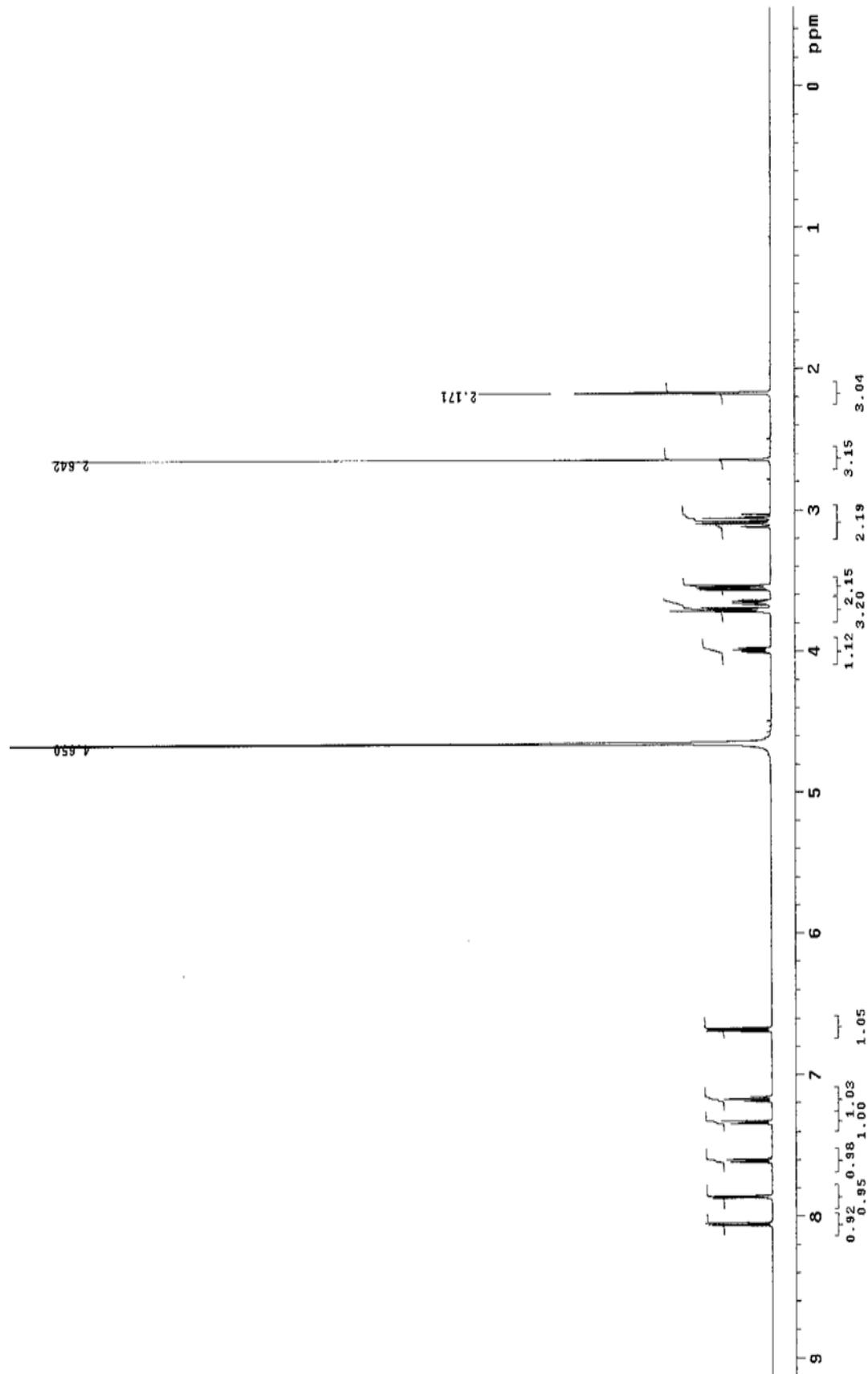
44 EVORA, M. C.; GONÇALEZ, O. L.; DUTRA, R. C. L.; DINIZ, M. F.; WIEBECK, H.; SILVA, L. G. A. Comparação de técnicas FTIR de transmissão, reflexão e fotoacústica na análise de poliamida-6, reciclada e irradiada. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 12, p. 60-68, 2002.

45 PALEOS, M. C.; TSIOURVAS, D. Supramolecular hydrogen-bonded liquid crystals. **Liquid Crystals**, v. 28, p. 1127-1161, 2001.

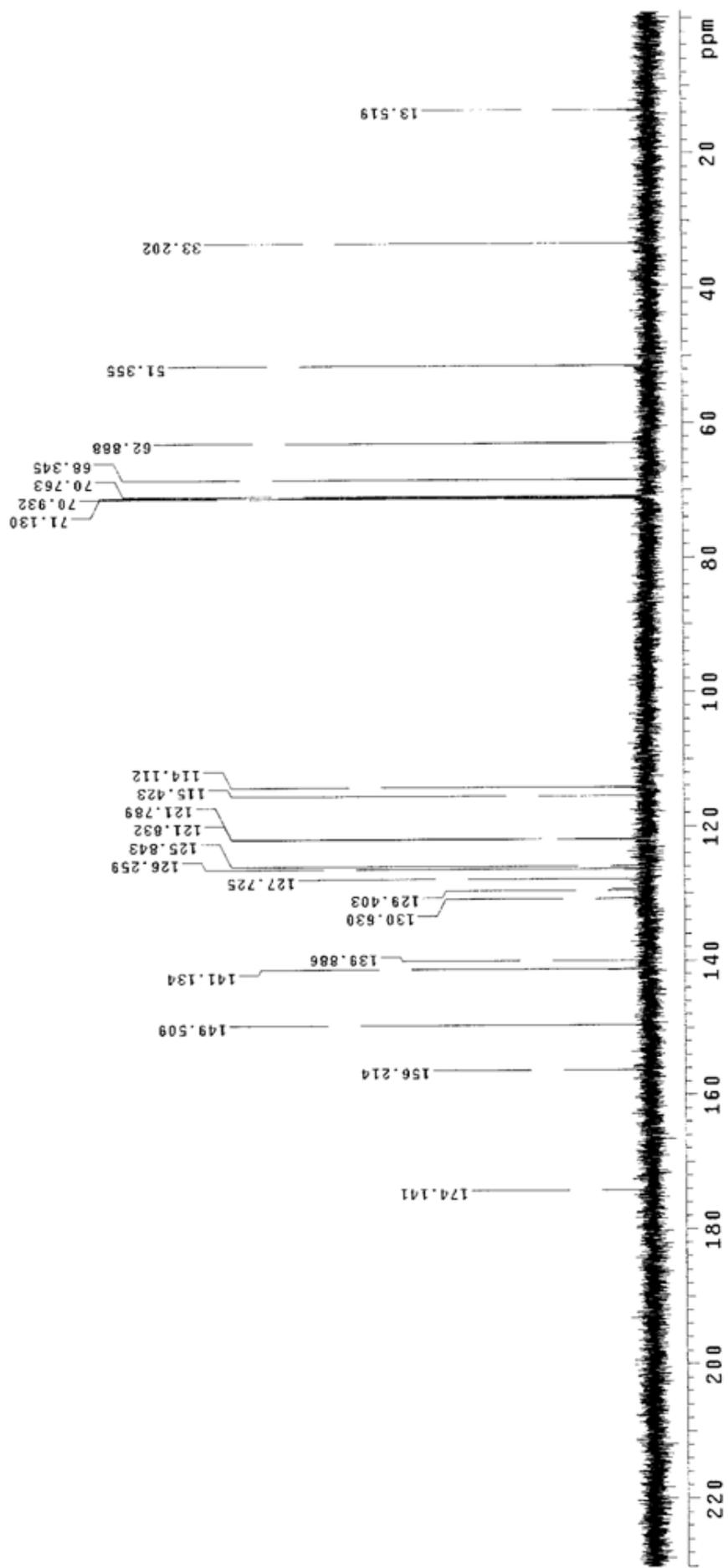
46 CAIRA, M. R.; BOURNE, S. A.; OLIVER, C. L. Thermal and structural characterization of two polymorphs of the bronchodilator tulobuterol. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 597-605, 2004.

APÊNDICE

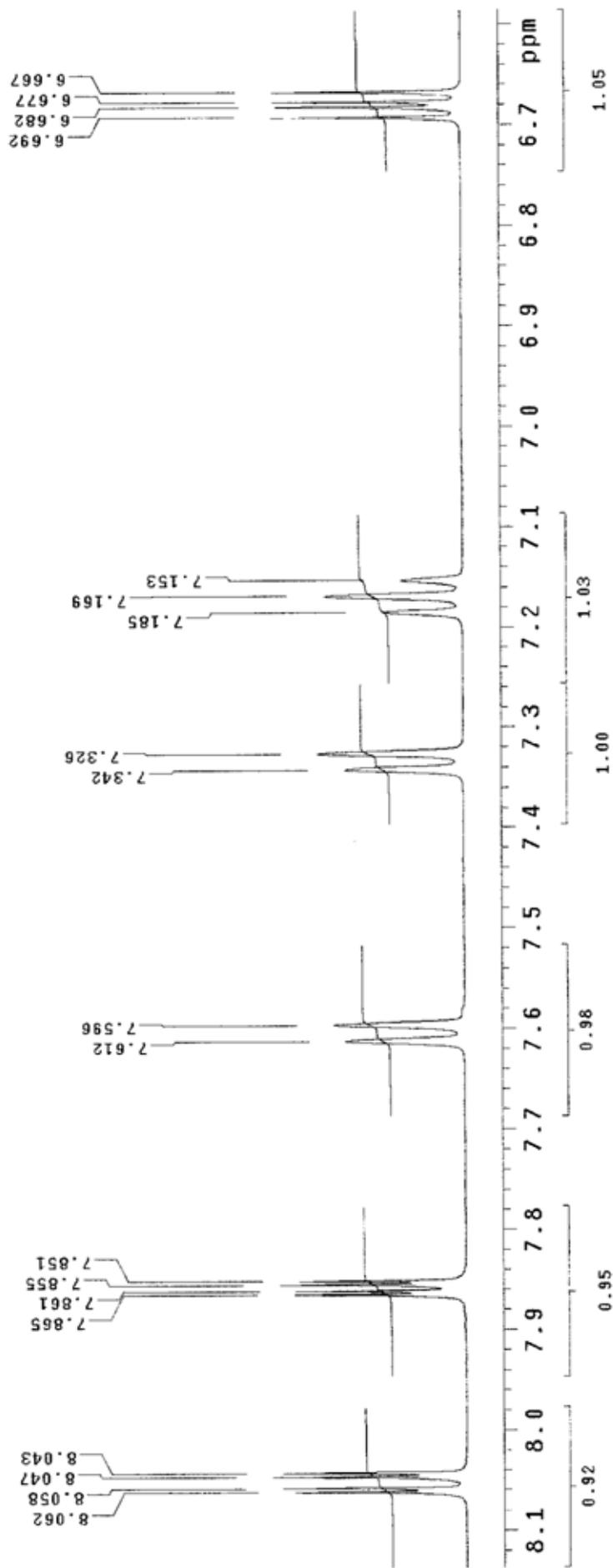
Espectros de RMN mono e bidimensionais ^1H e ^{13}C



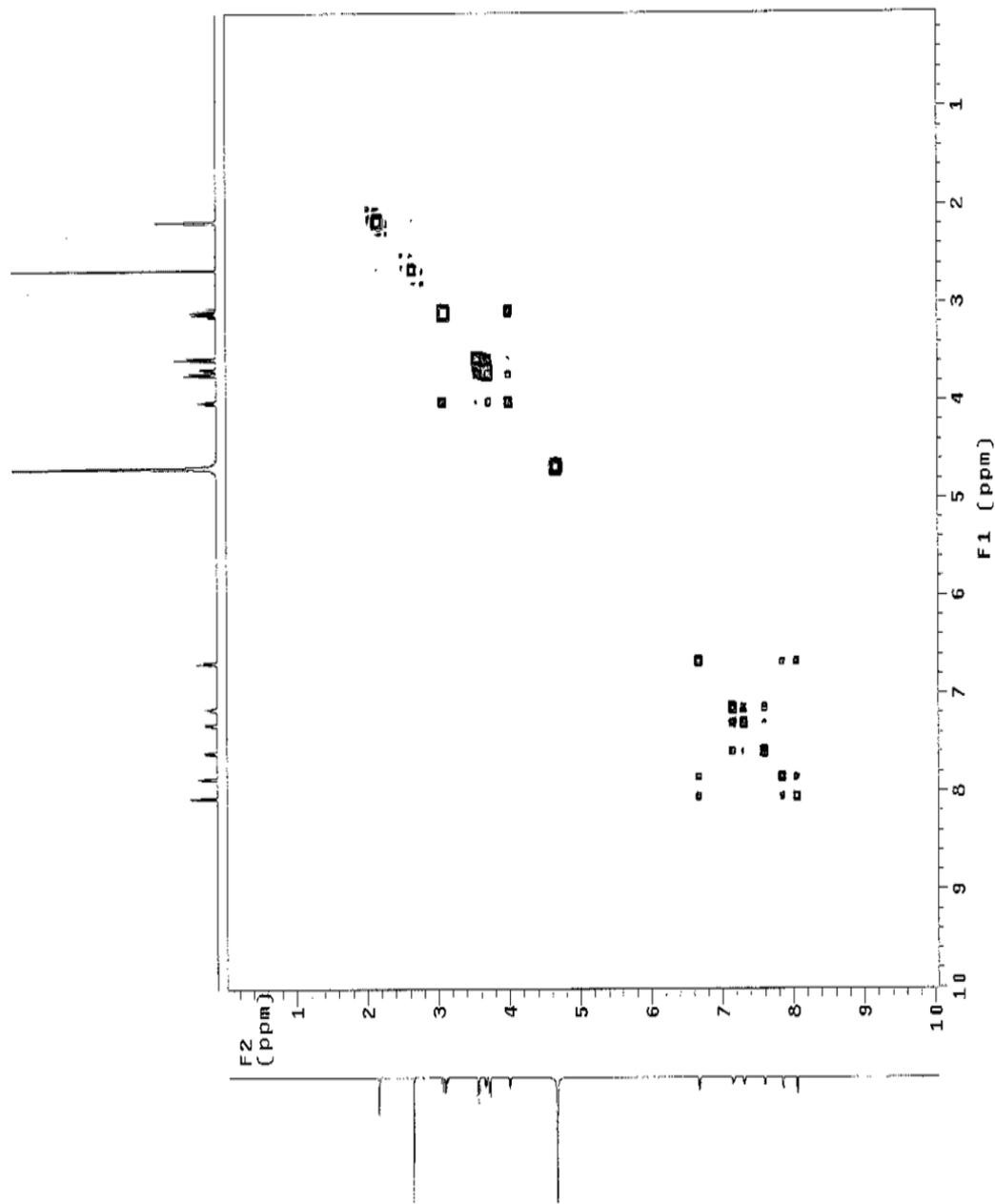
A1. Espectro de RMN ¹H do adulto flunixin-meglumina em D₂O.



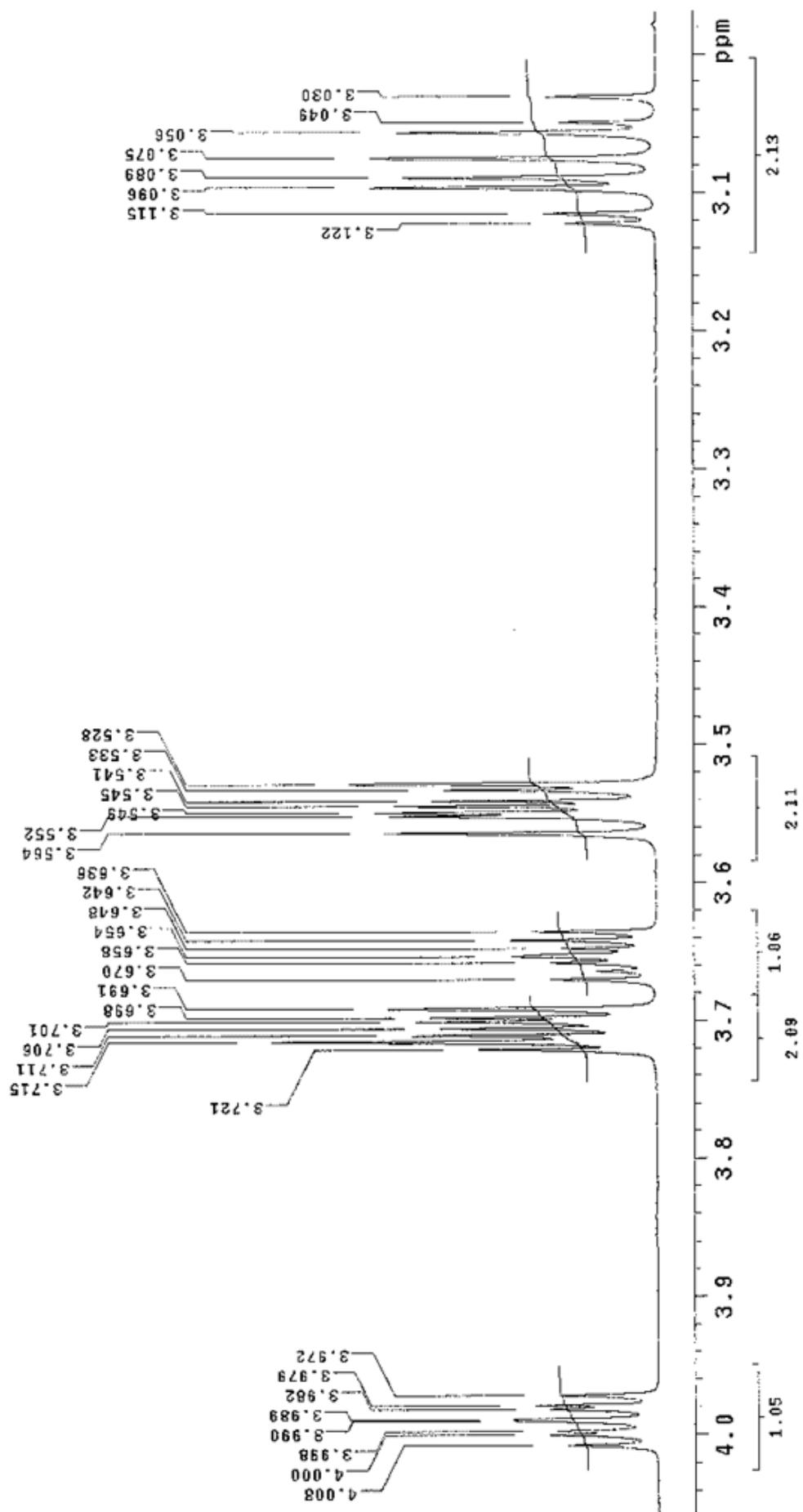
A2. Espectro de RMN ^{13}C do aduto flunitrazepam-meglumina em D_2O .



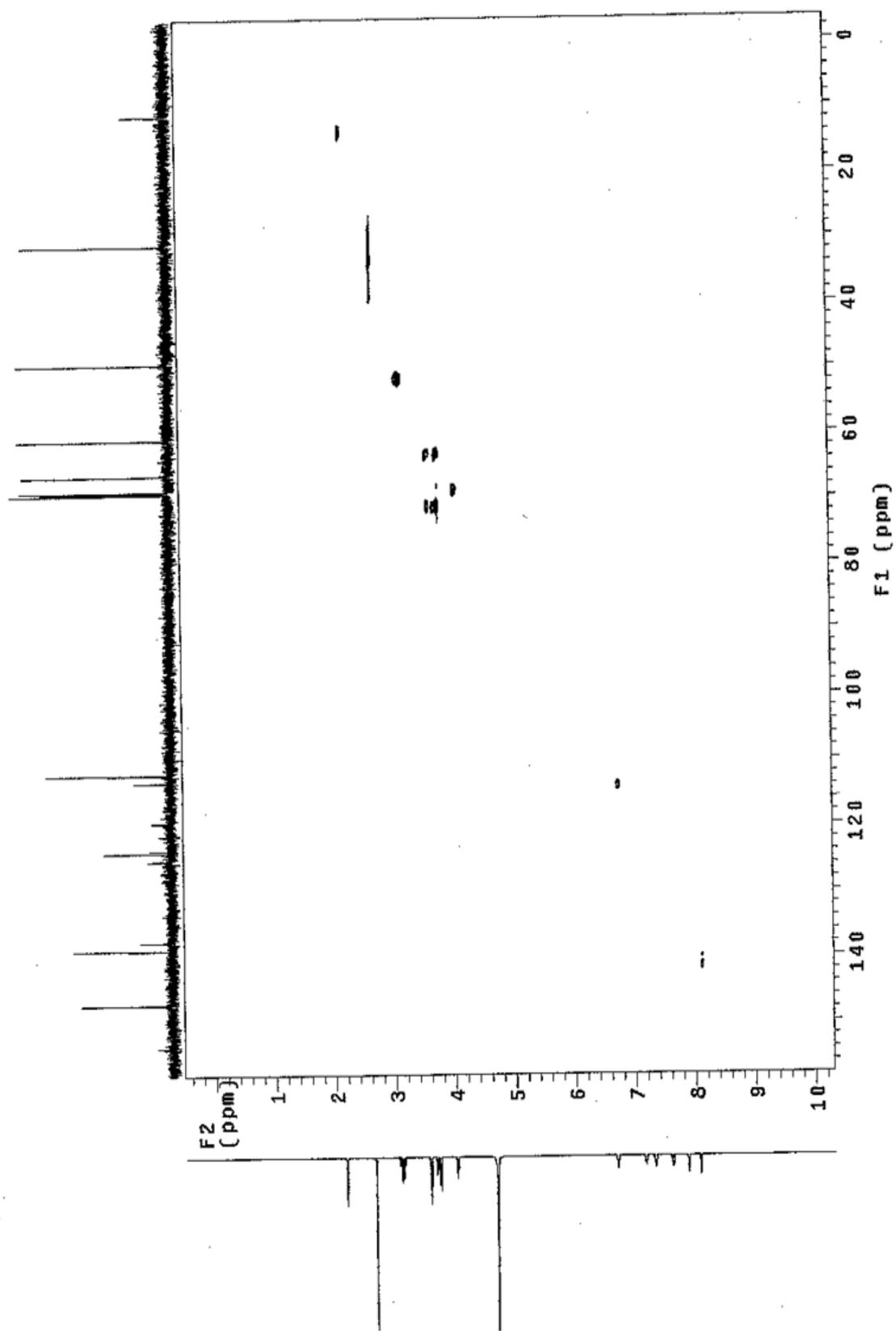
A3. Espectro de RMN ¹H do aduto flunixin-meglumina em D₂O ampliado na região do componente aniônico flunixin

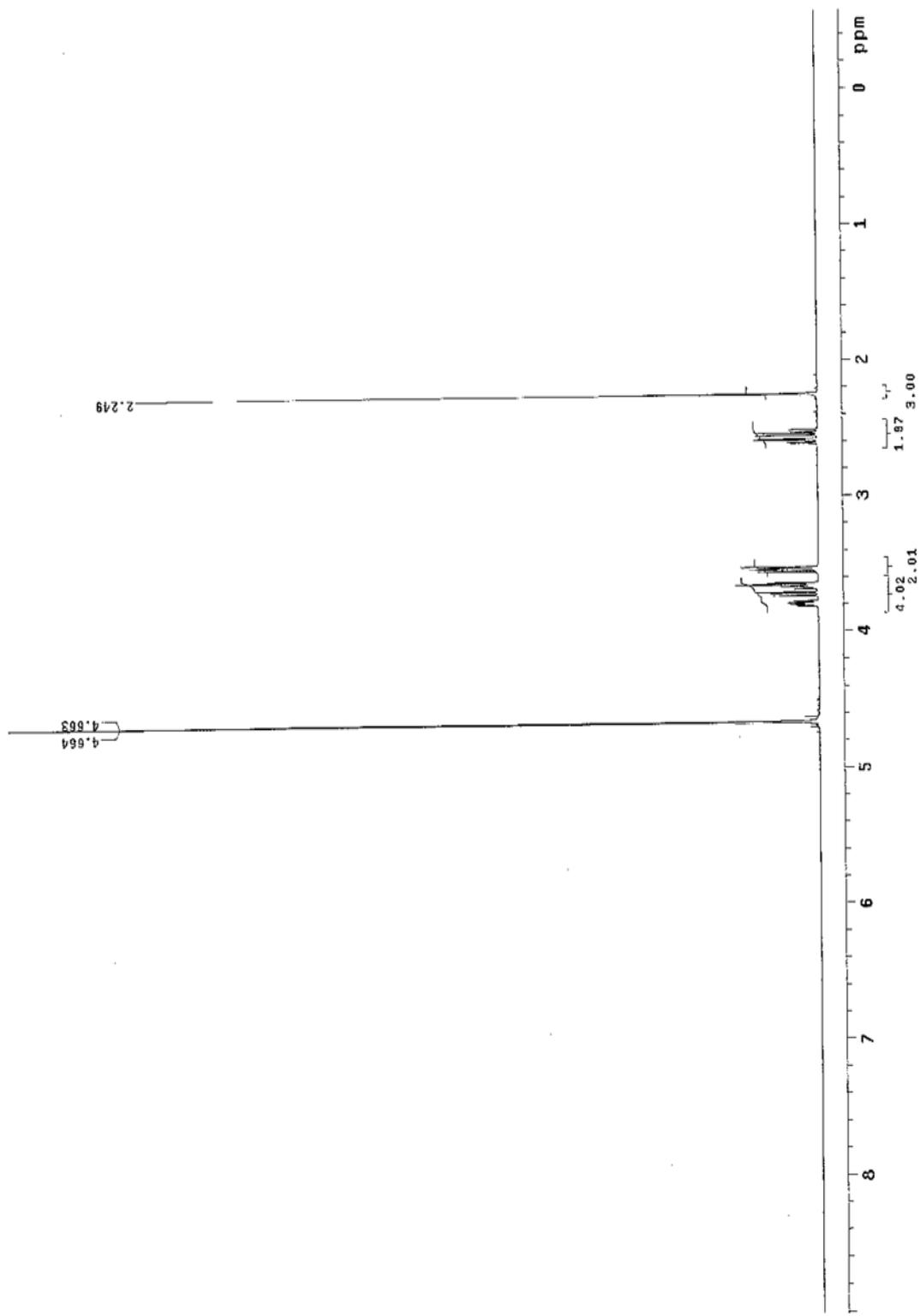


A4. Espectro gCOSY do aduto flunixina-meglumina em D₂O.

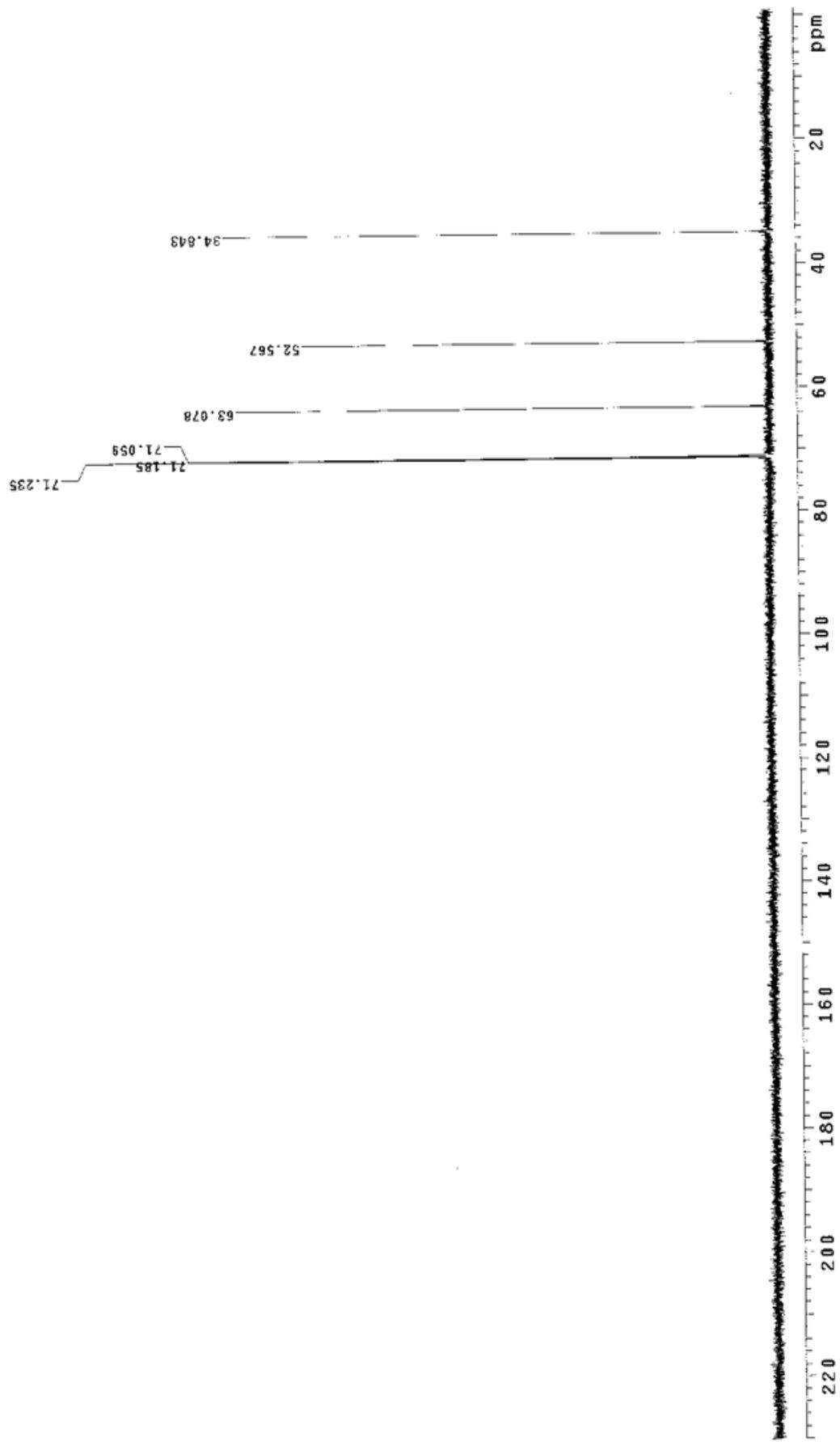


A5. Espectro de RMN ^1H do aduto flunixin-meglumina em D_2O ampliado na região do componente catiónico meglumina

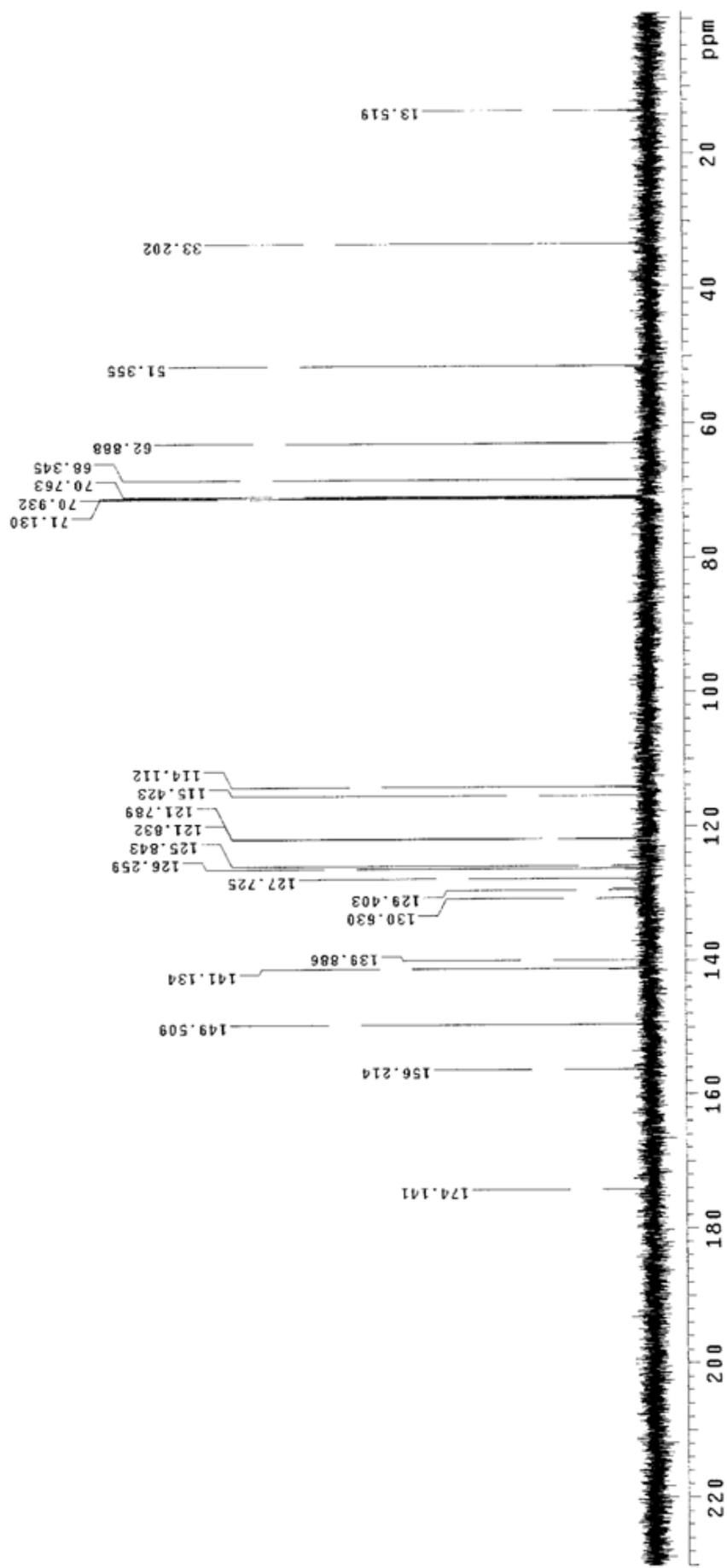
A6. Espectro gHMBC do aduto flunixin-meglumina em D₂O



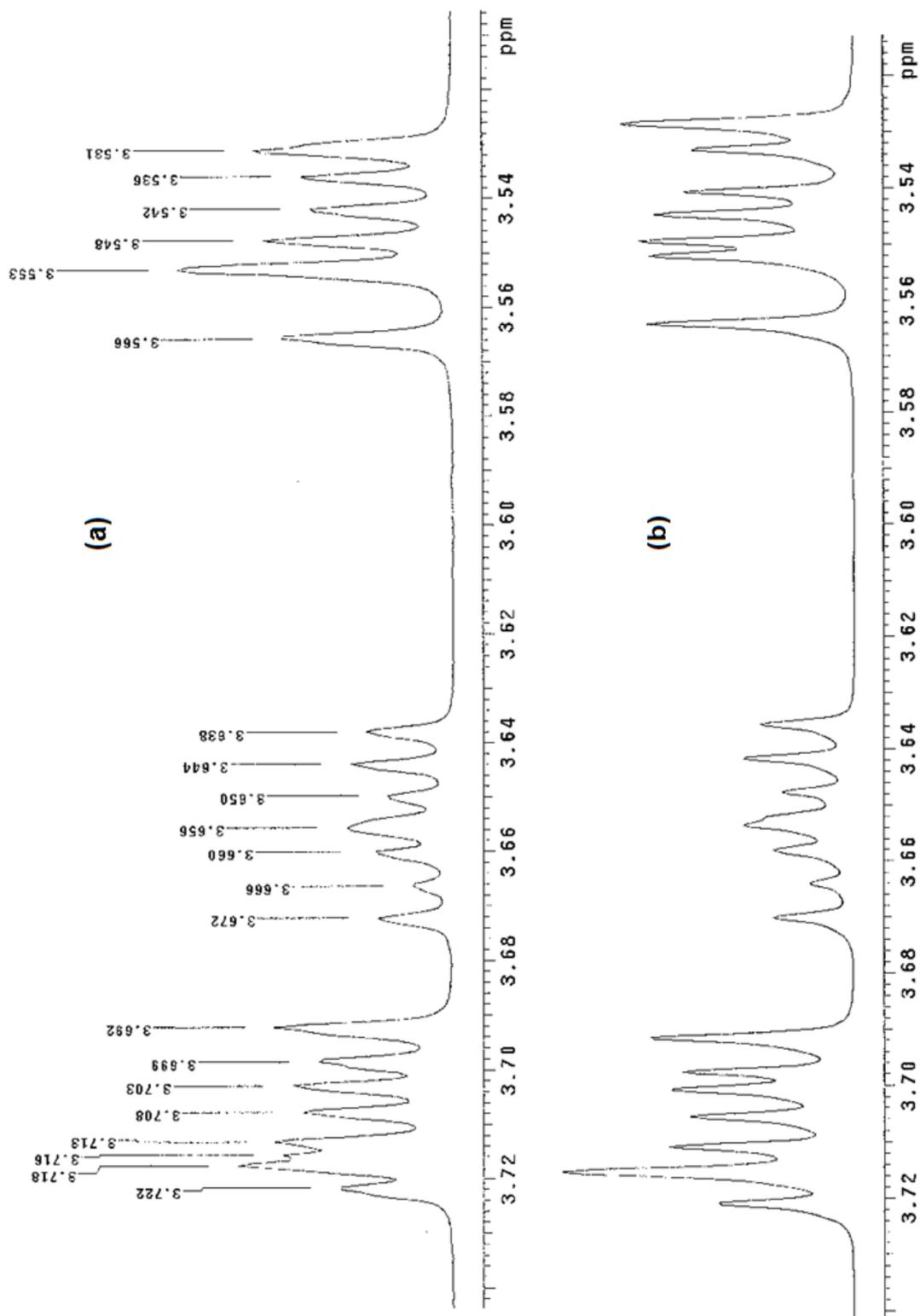
A7. Espectro de RMN ^1H da meglumina (neutra) em D_2O .



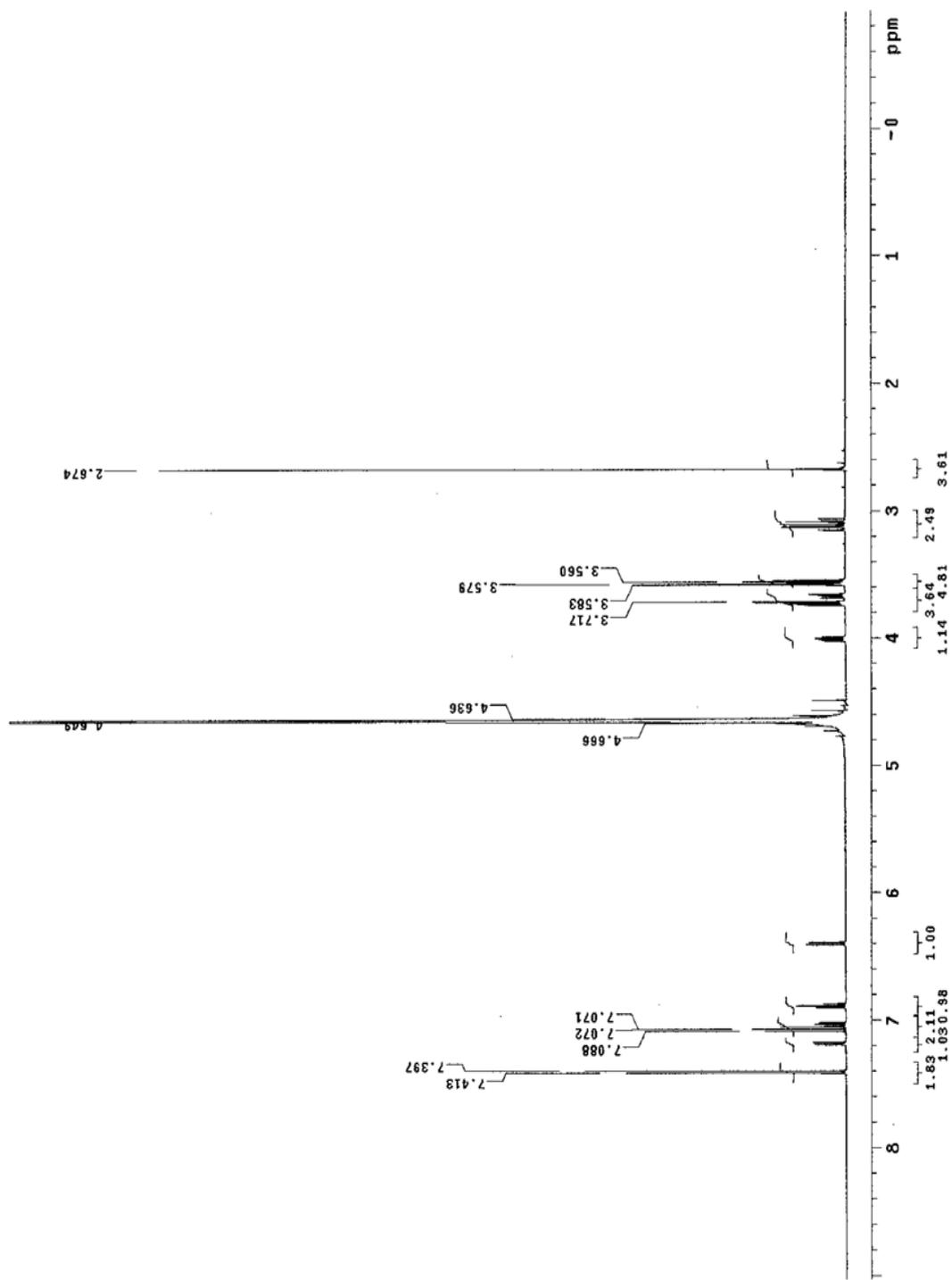
A8. Espectro de RMN ^{13}C da meglumina (neutra) em D_2O .



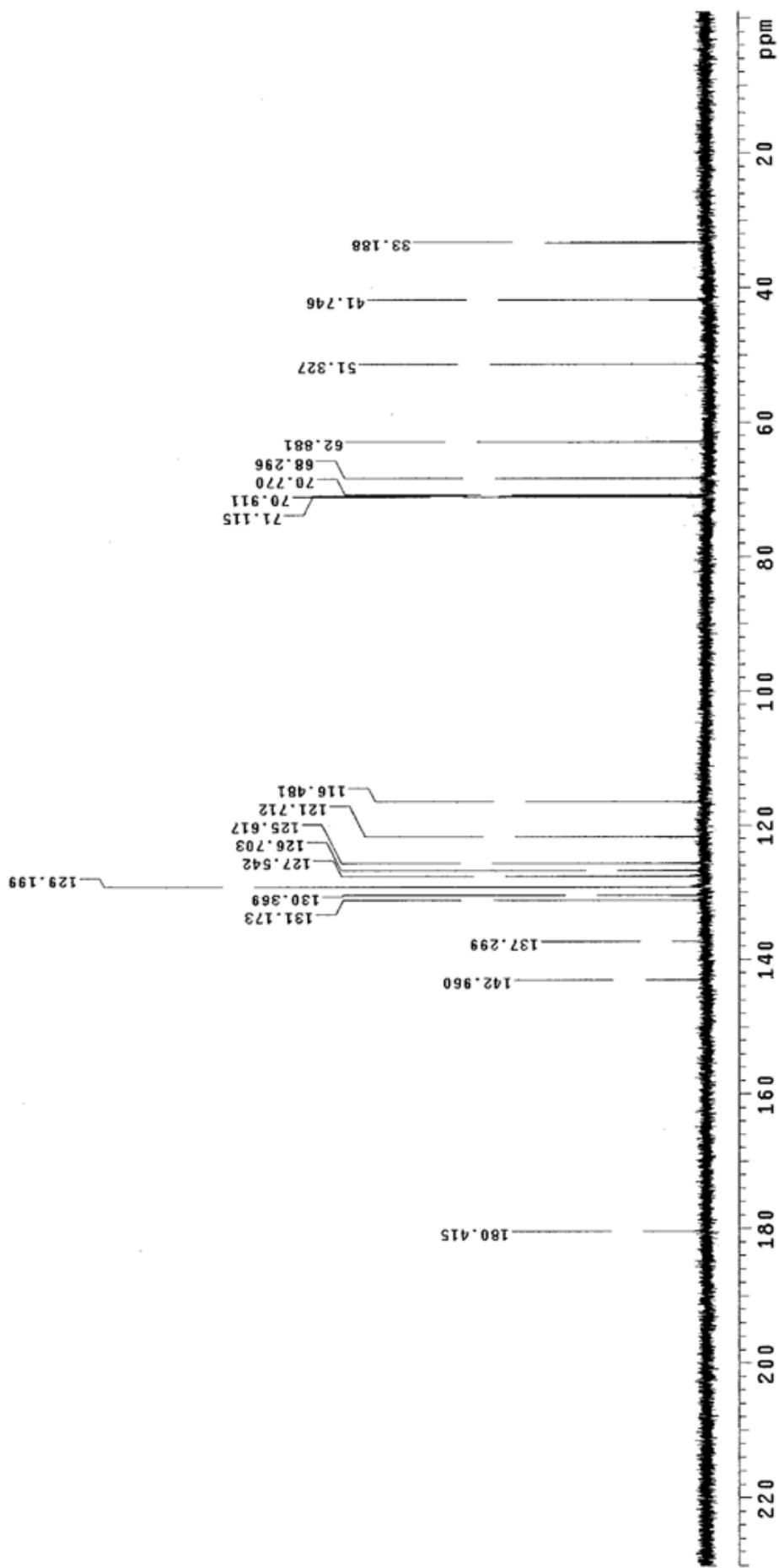
A9. Espectro de RMN ^{13}C do polímero supramolecular formado pelos adutos flunixiná-meglumina em D_2O .

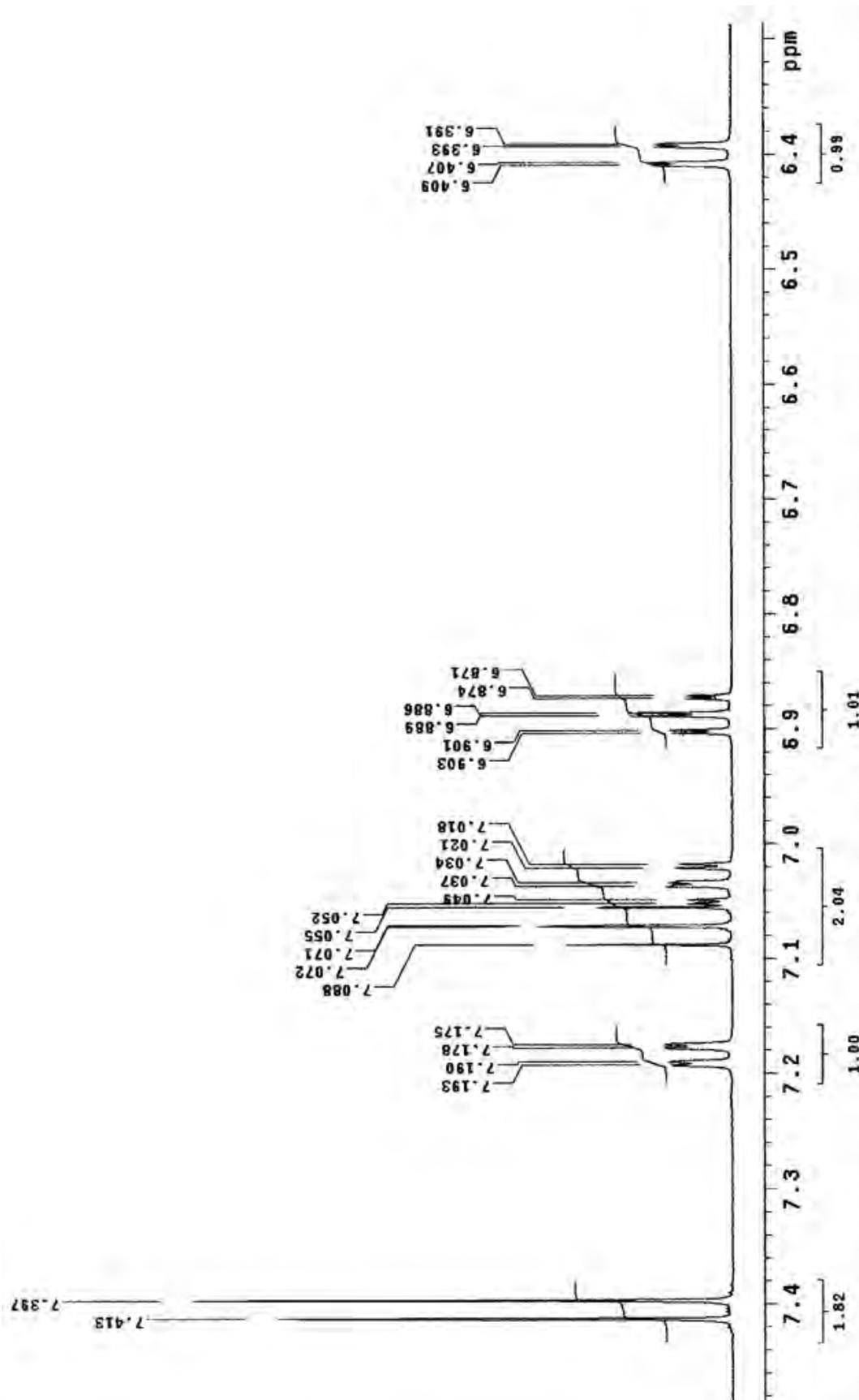


A10. Espectros de RMN ^1H do polímero supramolecular (a) e do adulto flunitrazepam-meglumina (b) em D_2O , ampliados na região da meglumina.

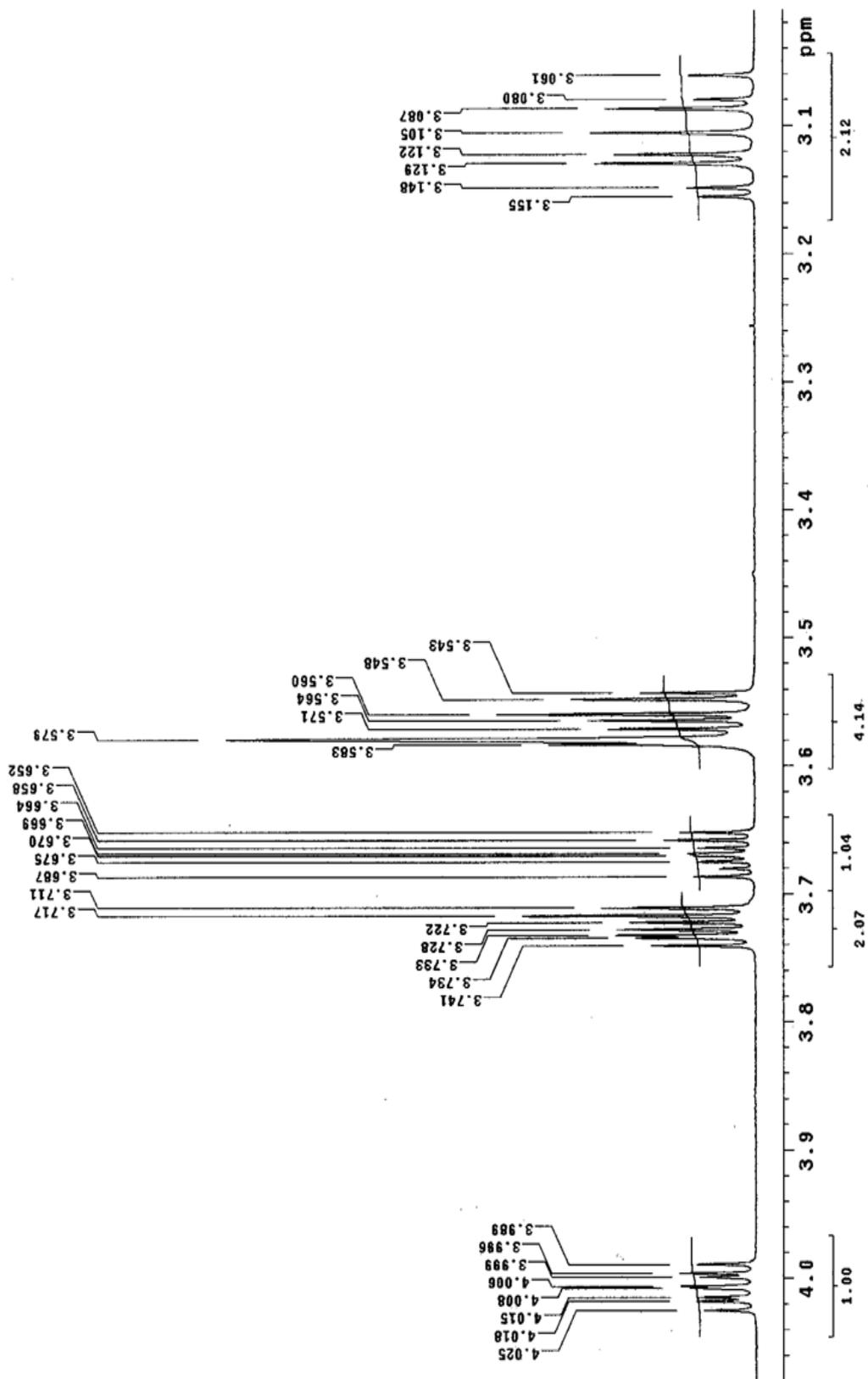


A11. Espectro de RMN ¹H do aduto diclofenaco-meglumina em D₂O.

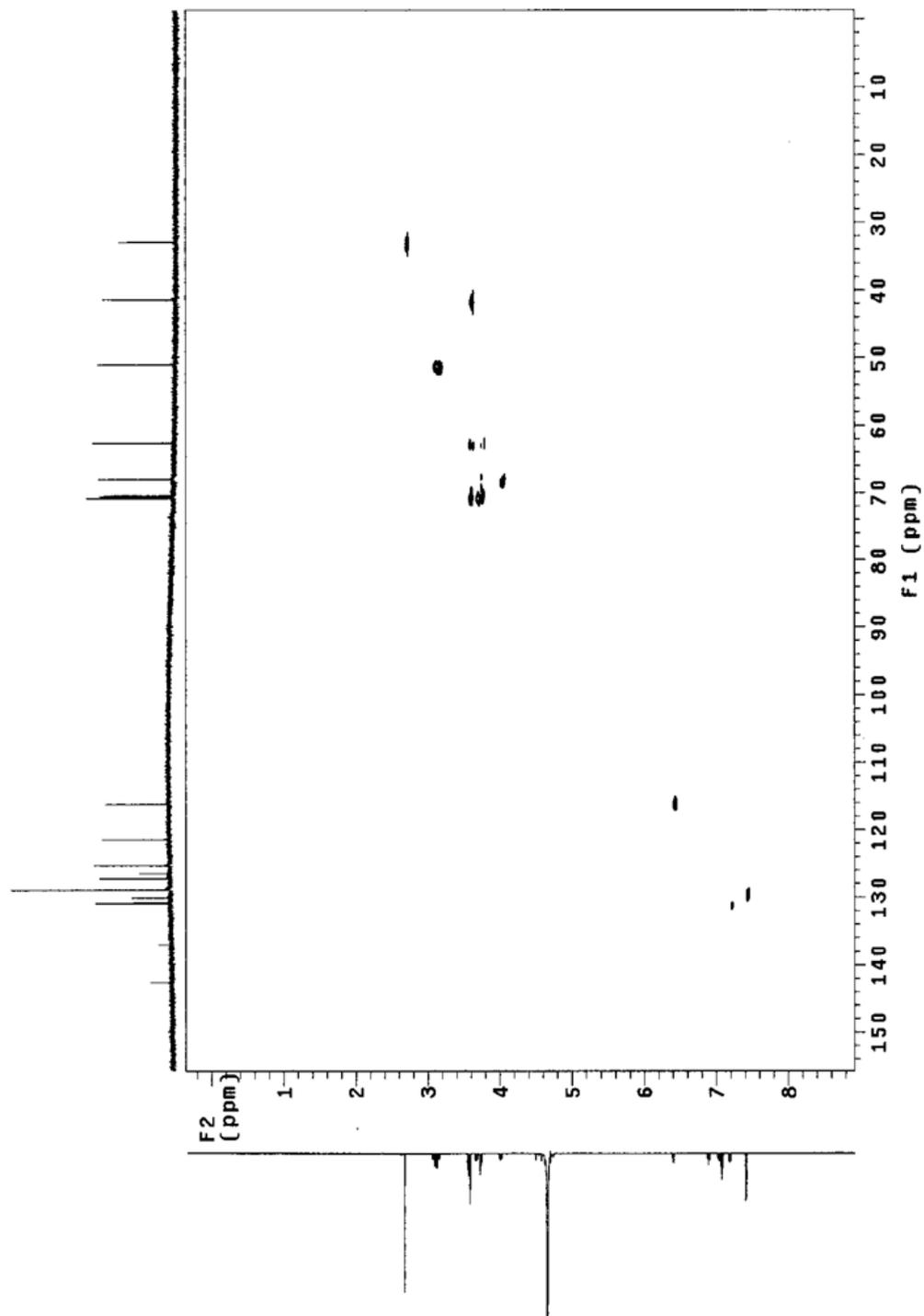
A12. Espectro de RMN ^{13}C do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O .



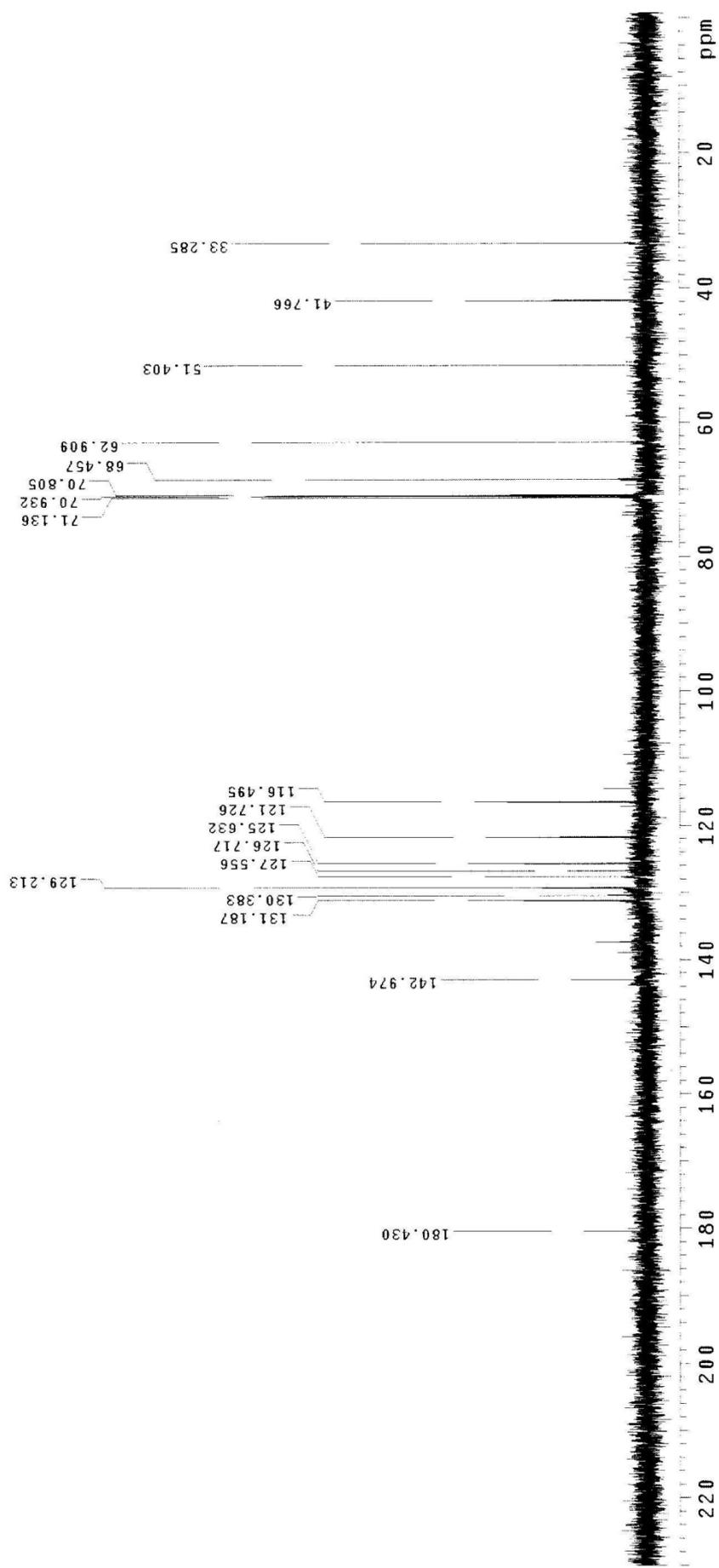
A13. Espectro de RMN ^1H do aduto diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliados na região do diclofenaco.



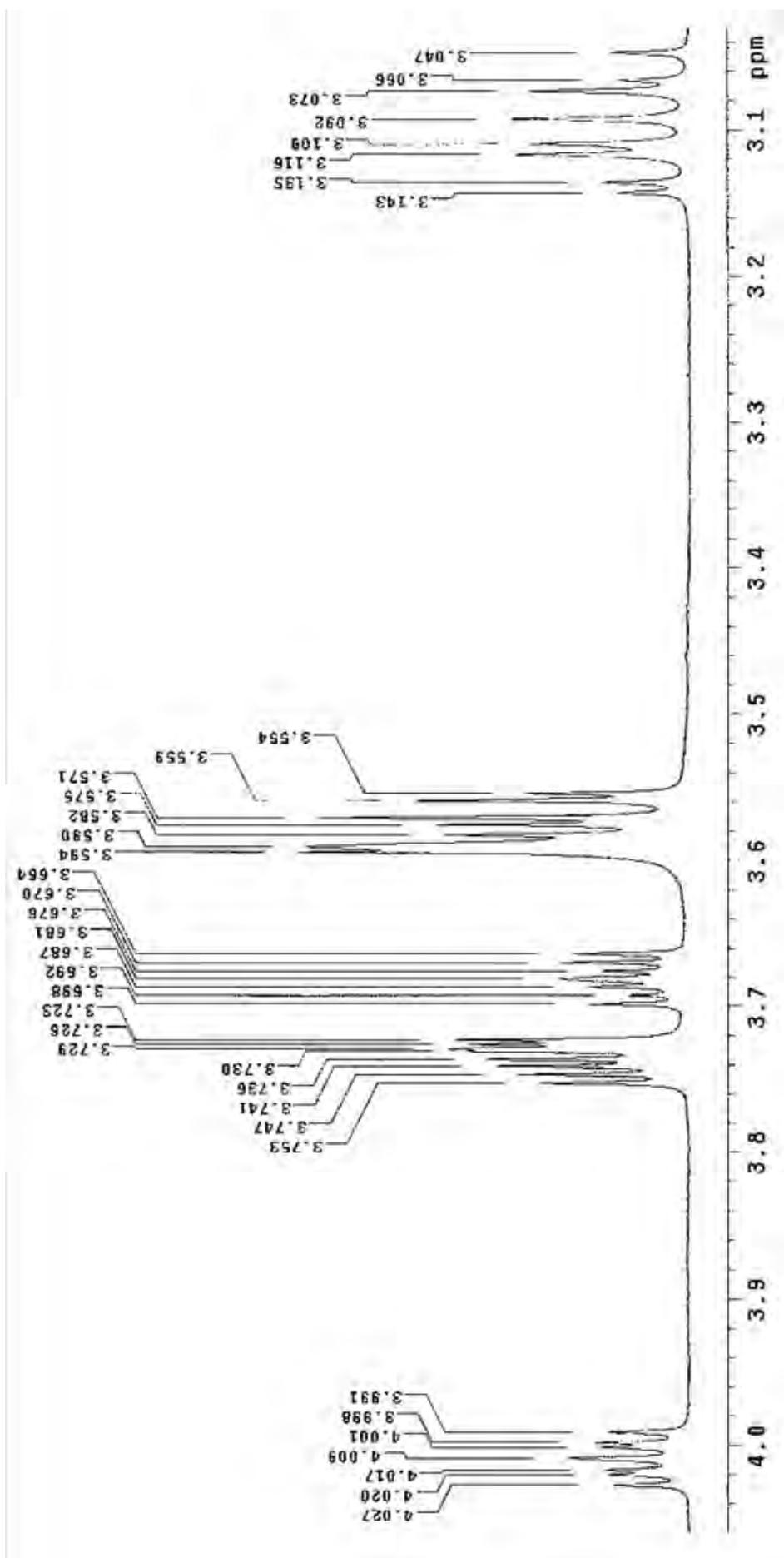
A14. Espectro de RMN ¹H do aduto dicitofenaco-meglumina em D₂O, ampliado na região da meglumina.



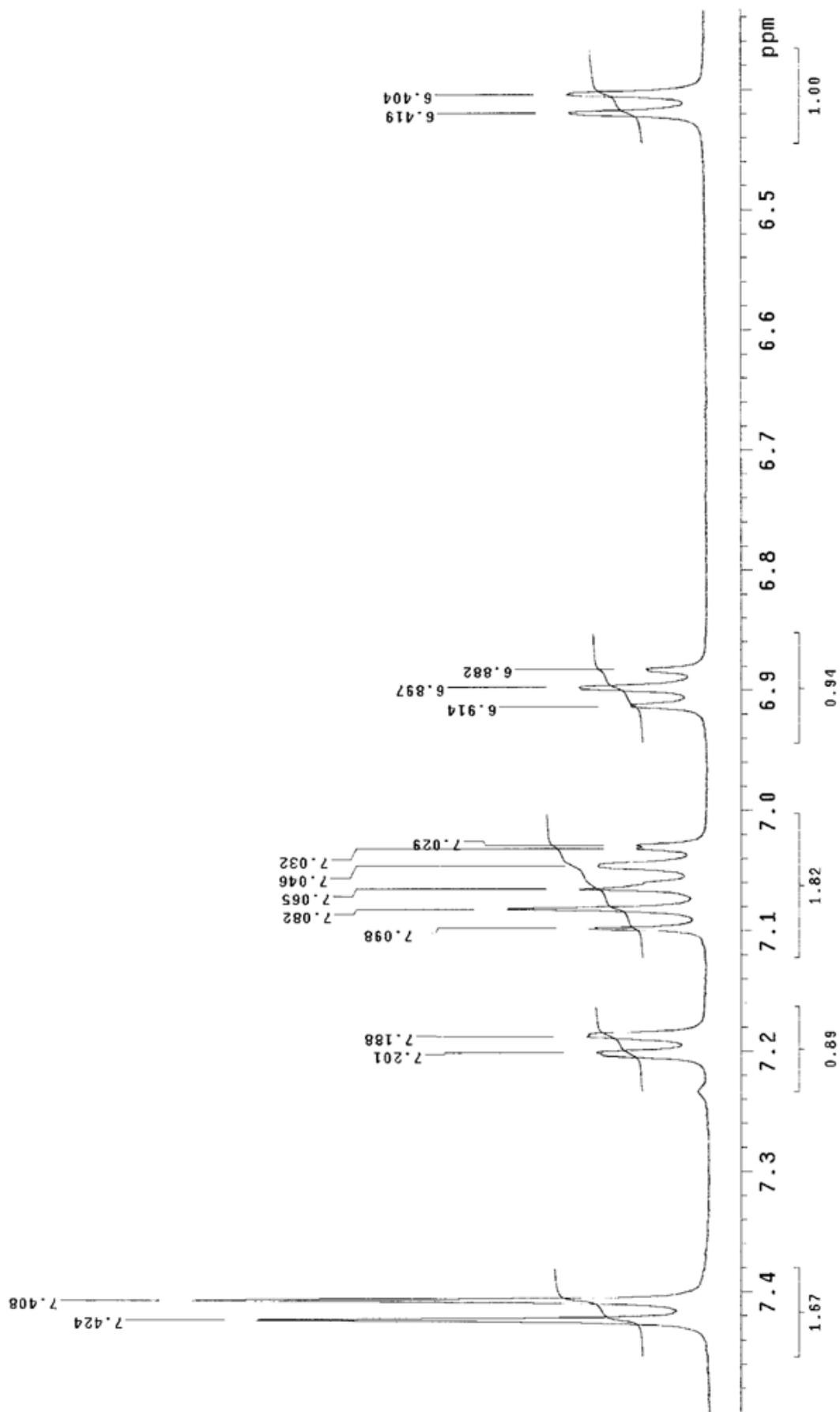
A15. Espectro gHMBC do aduto diclofenaco-meglumina em D₂O.



A16. Espectro de RMN ^{13}C do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina em D_2O .



A17. Espectro de RMN ^1H do polímero supramolecular formado pelos adutos diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliado na região da meglumina.



A18. Espectro de RMN ^1H do polímero supramolecular formado pelo aduto diclofenaco-meglumina em D_2O , ampliado na região do diclofenaco.