

ANA CARINA SOBRAL CARVALHO

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS MULTICOMPONENTES  
DO FÁRMACO LORNOXICAM**

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Junior Caires.

ARARAQUARA

2022

C331d

Carvalho, Ana Carina Sobral

Desenvolvimento de novas formas sólidas multicomponentes do fármaco lornoxicam / Ana Carina Sobral Carvalho. -- Araraquara, 2022

130 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara

Orientador: Flávio Junior Caires

1. Agentes anti-inflamatórios. 2. Medicamentos - Formas farmacêuticas. 3. Cristalização. 4. Solubilidade. 5. Análise térmica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

TÍTULO DA TESE: Desenvolvimento de novas formas sólidas multicomponentes do fármaco lornoxicam

**AUTORA: ANA CARINA SOBRAL CARVALHO**

**ORIENTADOR: FLÁVIO JUNIOR CAIRES**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FLÁVIO JUNIOR CAIRES (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru



Profa. Dra. MARIA ERMELINDA DA SILVA EUSÉBIO (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Universidade de Coimbra - Coimbra



Dra. GABRIELA SCHNEIDER RAUBER (Participação Virtual)  
Ciência Aplicada e Tecnologia / Politécnico di Torino, Itália



Prof. Dr. VALDECIR FARIAS XIMENES (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru



Prof. Dr. EVERTON CARVALHO DOS SANTOS (Participação Virtual)  
Departamento de Física / Instituto de Ciências Exatas - UNIFAL - Alfenas



Araraquara, 06 de maio de 2022

## DADOS CURRICULARES

### IDENTIFICAÇÃO:

Nome: Ana Carina Sobral Carvalho

Nome em citações bibliográficas: CARVALHO, A. C. S.; SOBRAL CARVALHO, ANA CARINA; CARVALHO, ANA CARINA SOBRAL; CARVALHO, ANA C.S.; DE CARVALHO, ANA CARINA SOBRAL; C.S. CARVALHO, ANA.

### FORMAÇÃO ACADÊMICA:

**2017-2022** Doutorado em Química.

Instituição: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Araraquara, Brasil.

Título: “Desenvolvimento de novas formas sólidas multicomponentes do fármaco lornoxicam”.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires.

**2021-2021** Doutorado sanduiche/Estágio (12 meses)

Instituição: University of Limerick, UL, Limerick, Ireland.

Título: “Preparation and structural characterization of new solid forms of biologically active molecules to evaluate the physicochemical properties and biological efficiency”.

Supervisor: Prof. Dr. Michael Zaworotko.

**2015-2017** Mestrado em Química.

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso, UFMT, Cuiabá, Brasil.

Título: “Preparação e caracterização de compostos de L-triptofano com  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$  e  $\text{Eu}^{3+}$ ”.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Buzutti de Siqueira

**2011-2015** Graduação em Licenciatura Plena em Química.

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso, UFMT, Cuiabá, Brasil.

Título: “Solo e água: uma perspectiva temática para o ensino de química desenvolvida no contexto do projeto Novos Talentos”.

Orientador: Profa. Dra. Elane Chaveiro Soares

### PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA:

CARVALHO, A.C.S., NASCIMENTO, A.L.C.S., FERNANDES, R.P., EKAWA, B., CAIRES, F.J., MATTOS, C.R.M.O., SANII, R., ZAWOROTKO, M.J. Supramolecular synthons analysis in lornoxicam cocrystals with malonic acid and hydroquinone. Será submetido ao Crystal Growth & Design, 2022.

NASCIMENTO, A.L.C.S., FERNANDES, R.P., CARVALHO, A.C.S., ALVES, R.C., FRIGIERI, I., CHORILLI, M. Insights for Alzheimer's Disease Pharmacotherapy and Current Clinical Trials. Submetido ao Neurochemistry International, 2022.

JÚNIOR, J.B., MOURA, A., **CARVALHO, A.C.S.**, CAIRES, F.J. Green synthesis of a Schiff base ligand and its Co(II), Cu(II) and Zn(II) complexes: Thermoanalytical and Spectroscopic studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2022. Journal code: 10.1007/s10973-022-11293-9/Ms code: JTAC-D-21-01268R1 (10973-11293).

FERNANDES, R.P., EKAWA, B., FERREIRA, L.T., **CARVALHO, A.C.S.**, FREIRE, R.T., CAIRES, F.J. Classification of beer by thermogravimetric and chemometric techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 147, p. 3063-3069, 2022. DOI: 10.1007/s10973-021-10729-y.

JUSTINO, A., **CARVALHO, A.C.S.**, DE VASCONCELOS, L.G., GAI, B.M., STEIN, A.L., SIQUEIRA, A.B. Tryptophan methyl ester: a proposal of the thermal decomposition mechanism. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2021. DOI: 10.1007/s10973-021-11089-3.

DE ALMEIDA, A.C., FERREIRA, P.O., TORQUETTI, C., EKAWA, B., **CARVALHO, A.C.S.**, DOS SANTOS, E.C., CAIRES, F.J. Mechanochemical synthesis, characterization and thermal study of new cocrystals of ciprofloxacin with pyrazinoic acid and p-aminobenzoic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 140, p. 2293-2303, 2020. DOI: 10.1007/s10973-019-08958-3

FERNANDES, R. P., **DE CARVALHO, A. C. S.**, EKAWA, B., DO NASCIMENTO, A. L. S. C., PIRONI, A. M., CHORILLI, M., CAIRES, F. J. Synthesis and characterization of meloxicam eutectics with mandelic acid and saccharin for enhanced solubility. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2020. DOI:10.1080/03639045.2020.1775633.

EKAWA, B. **CARVALHO, A.C.S.**, FERNANDES, R.P., DO NASCIMENTO, A.L.C.S., CAIRES, F.J. Synthesis, thermoanalytical and spectroscopic studies of trivalent lanthanides (Eu-Ho) complexes with the valsartan ligand. *Thermochimica Acta*, v. 686, p. 178532, 2020. DOI: 10.1016/j.tca.2020.178532

**CARVALHO, A.C.S.**, ZANGARO, G.A.C., FERNANDES, R.P., EKAWA, B., NASCIMENTO, A.L.C.S., SILVA, B.F., ASHTON, G.P., PARKES, G.M.B., IONASHIRO, M., CAIRES, F.J. Lornoxicam drug-A new study of thermal degradation under oxidative and pyrolysis conditions using the thermoanalytical techniques, DRX and LC-MS/MS. *Thermochimica Acta*, v. 680, p. 178353, 2019. DOI: 10.1016/j.tca.2019.178353.

FERNANDES, R.P., DO NASCIMENTO, A.L.C.S., **CARVALHO, A.C.S.**, TEIXEIRA, J.A., IONASHIRO, M., CAIRES, F.J. Mechanochemical synthesis, characterization, and thermal behavior of meloxicam cocrystals with salicylic acid, fumaric acid, and malic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 138, p. 765-777, 2019. DOI: 10.1007/s10973-019-08118-7.

ZANGARO, G.A.C., **CARVALHO, A.C.S.**, EKAWA, B., DO NASCIMENTO, A.L.C.S., NUNES, W.D.G., FERNANDES, R.P., PARKES, G.M.B., ASHTON, G.P., IONASHIRO, M., CAIRES, F. J. Study of the thermal behavior in oxidative and pyrolysis conditions of some transition metals complexes with Lornoxicam as ligand using the techniques: TG-DSC,

DSC, HSM and EGA (TG-FTIR and HSM-MS). *Thermochimica Acta*, v. 681, p. 178399, 2019. DOI: 10.1016/j.tca.2019.178399.

NASCIMENTO, A.L.C.S., ASHTON, G.P., PARKES, G.M.B., EKAWA, B., FERNANDES, R. P., **CARVALHO, A.C.S.**, IONASHIRO, M., CAIRES, F.J. Novel solid-state compounds of heavy rare-earth (III) picolates. A pyrolytic study using: TG-DSC-IR, HSM-MS and GC-MS. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, v. 144, p. 104709, 2019. DOI: 10.1016/j.jaap.2019.104709.

NASCIMENTO, A.L.C.S., **CARVALHO, A.C.S.**, EKAWA, B., VALLIM, G.B., NASCIMENTO, L.C., MENDES, R.A., IONASHIRO, M., CAIRES, F.J. Solid-state compounds of ciprofloxacin: Thermal characterization and antimicrobial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* and *C. albicans*, *Brazilian Journal of Thermal Analysis*, 2019, DOI: 10.18362/bjta.v8i1.1.

CAMPOS, F.X., NASCIMENTO, A.L.C.S., COLMAN, T.A.D., GÁLICO, D.A., **CARVALHO, A.C.S.**, CAIRES, F.J., SIQUEIRA, A.B., IONASHIRO, M. Thermal behavior, spectroscopic studies and free radical scavenging potential of some mefenamate trivalent lanthanides (Sm, Eu, Gd, Tb and Dy). *Thermochimica Acta*, v. 651, p. 73-82, 2017. DOI: 10.1016/j.tca.2017.03.002.

MELLO, G.S., **CARVALHO, A.C.S.**, CARDOSO, A.P., SIQUEIRA, A.B. Preparação, Caracterização e Avaliação do Potencial Antioxidante de Compostos L-Triptofano com Mn (II), Ni (II), Cu (II) e Zn (II). *Brazilian Journal of Thermal Analysis*, v. 5, p. 8-15, 2016. DOI: 10.18362/bjta.v5i1.2.

## **CAPÍTULOS DE LIVROS**

**CARVALHO, A.C.S.** Explorando a Química do solo a partir do tema Água. In: SOARES, E. C.; LIMA, T. M. (Org.). *Caderno Pedagógico Para Formação de Novo Talentos*. 1. ed. CUIABÁ: Editora Sustentável, 2017, 48-66p. ISBN: 978-85-67770-21-5

**CARVALHO, A. C. S.**, SOARES, E.C. Solo e Água: uma perspectiva para o Ensino de Química junto ao projeto Novos Talentos/Capes/UFMT. In: Tânia Maria de Lima; Glauce Viana Souza Torres; Renilson Rosa Ribeiro. (Org.). *Extensão universitária em rede: Experiências Vivenciadas no Projeto Novos Talentos/UFMT/CAPEs*. 1ed.Cuiabá: EdUFMT, 2017, v. 1, p. 136-150. ISBN:978-85-327-0620-1

## **PALESTRAS**

“Potencialidades e desafios da cocristalização”. Palestra ministrada na 18ª Semana Nacional de Ciência e Tecnologia 2021 - IFRO - Campus Ji-Paraná.

## **PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS**

- 11th Crystal Forms @Bologna: Walking the walk of polymorphs, co-crystals and solvates, 2021 (Participação e submissão de pôster).

- IX Simpósio de Análise Térmica, Goiânia-GO, 2019. (Participação e apresentação de pôster).
- Participação e apresentação de pôster no IX Congresso Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Bioprocessos e Biotecnologia, Araraquara-SP, 2019.
- Participação no Seminário “Análise térmica na caracterização de fármacos, e estudo de polimorfismo na produção de medicamentos por difração de raios X”, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo-SP.2019.
- Participação na I Escola de Verão em Química, UNESP, Araraquara-SP, 2018.
- 38 ° Reunião Anual da SBQ - Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, 2015. (Participação e apresentação de pôster).
- 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Natal-RN, 2014. (Participação e apresentação de pôster).
- I Escola de Química UFMT/UFSC/UFMG. Cuiabá-MT, 2014. (Participação e apresentação de pôster).
- V Seminário Integrador do PIBID e III Seminário do Programa de Tutoria da UFMT. Cuiabá-MT, 2013. (Participação e apresentação de comunicação oral).
- X Semana de Minicursos das Práticas de Ensino de Química. CUIABÁ-MT, 2013. (Participação e ministração de minicurso).
- IV Seminário Integrador do PIBID e II Seminário do Programa Tutoria. Cuiabá-MT, 2012. (Participação e apresentação de pôster).
- Seminário Educação 2012 - Das crianças nas instituições e das crianças (in)visíveis: entre a sujeição e as possibilidades criativas. Cuiabá-MT, 2012. (Participação).
- XIX Semana de Minicursos das Práticas de Ensino de Química. CUIABÁ-MT, 2012. (Participação e ministração de minicurso).
- XVI Encontro Nacional de Ensino de Química / X Encontro de Educação Química da Bahia. Salvador-BA. 2012. (Participação e apresentação de pôster).
- II Semana Acadêmica da UFMT. CUIABÁ-MT, 2011. (Participação).
- SEMINÁRIO EDUCAÇÃO 2011 - Relações raciais e educação: dez anos de estudos e pesquisas na UFMT. CUIABÁ-MT, 2011. (Participação).
- XVIII Semana de Minicursos das Práticas de Ensino de Química. CUIABÁ-MT, 2011. (Participação).

*Aos meus pais, irmãs, familiares e amigos, que foram meu suporte durante toda a trajetória.*

*A todos aqueles que acreditaram, desacreditaram ou chamaram de loucura.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, que em Sua infinita bondade me possibilitou chegar até aqui, me sustentando em todo o caminho, mesmo apesar de minhas falhas, tem me amado incondicionalmente. Obrigada meu Pai por me amar tanto e cuidar de mim em todos os momentos, mesmo quando não via mais saída o Senhor esteve ali comigo. A Ti seja dada toda Honra, Glória e o Louvor.

Agradeço aos meus pais, Sérgio e Deise, por sempre me apoiarem e me ensinar a seguir em frente mesmo em meio à dificuldades. Obrigada por cada ligação cada noite de oração, cada momento que passamos juntos (mesmo que distantes). Somente quem sai de casa atrás de um sonho sabe o que é deixar para trás os seus amados e sabe o quão importante é ouvir uma voz. Obrigada por toda paciência, e por sempre me esperarem voltar para casa, eu amo vocês.

Agradeço às minhas irmãs Mari e Keila, e aos meus cunhados Alan e Jorge por nunca descreditarem que eu iria conseguir, por estarem sempre apoiando, brigando, rindo, por me darem força nos momentos de crises. Agradeço principalmente por terem me dado os presentes mais preciosos da vida, os meus sobrinhos Calebe, Bella e Sarah, dos quais eu agradeço por cada sorriso, por cada contagem regressiva para o reencontro, e principalmente por me darem o folego para recarregar as baterias com amor e seguir em frente. Eu amo muito vocês, e sou extremamente grata por tudo que fizeram e ainda fazem por mim.

Agradeço imensamente ao meu orientador Flavio, por ter me dado a oportunidade de trabalhar neste grupo e desenvolver em conjunto este trabalho. Obrigada por todos ensinamentos, discussões, conversas sobre a vida, momentos juntos, dos quais contribuíram para que eu me tornasse profissionalmente melhor. Agradeço por ter me auxiliado durante toda a trajetória, incentivado e auxiliado tanto financeiramente quanto mentalmente a realizar um dos maiores sonhos de minha vida. A você toda a gratidão, principalmente por ter acreditado em meu potencial mesmo quando nem eu mesma acreditava mais.

Agradeço às minhas amigas de longa data Marcia e Adriene, por terem tanta paciência comigo, não há palavras que descrevem o amor e gratidão que tenho por ter vocês comigo. São mais de 10 anos caminhando juntas desde o início da graduação, dos quais vou sempre me recordar, a cada etapa, a cada sonho a cada novo objetivo alcançado, vocês estiveram sempre presentes. Obrigada por tudo o que fizeram e ainda fazem por mim. Agradeço também

ao Edu e Cleyton por entenderem nossa amizade e compartilharmos juntos como família. P.S. Beijo para Jojo e Maria's.

Agradeço à minha amiga Juliana por estar sempre presente, por sempre me ouvir, me acolher e me dar palavras de conforto nos momentos que mais precisei. Obrigada por compartilhar de sua amizade comigo, e principalmente por entender que a distância não separa pessoas. Agradeço também ao Douglas por todo incentivo, piadas e conversas (mesmo que eu e Ju sempre falávamos mais). Obrigada por me permitirem fazer parte da vida de vocês.

Agradeço a minha amiga Thalia por estar sempre ao lado mesmo que distante, torcendo para que eu terminasse essa etapa o quanto antes para voltar a ficarmos próximas novamente. Agradeço por cada conversa, cada palavra de apoio, ou de crítica que contribuíram para eu chegar onde cheguei.

Agradeço ainda ao professor Francisco (Chicão), que desde o ensino médio tem acompanhado minha trajetória, e se cheguei onde cheguei devo muito a você por ter incentivado a fazer Química, mesmo quando eu nem sabia o que era isso. Agradeço também ao professor Adriano por todo apoio e incentivo desde a graduação.

Agradeço ao professor Massao, ao qual tenho profunda admiração. Obrigada por todo apoio, auxílio, compartilhamento de conhecimento, conselhos, por ter me recebido tão bem no laboratório. Agradeço por todos os momentos de território livre, churrascos e idas a bares, dos quais contribuíram profundamente para minha formação pessoal e profissional.

Agradeço aos meus queridos amigos de laboratório (LATIG), Bruno, André, Richard, Zé, Willian, Geórgia e Guilherme, por me ensinarem e compartilharem a vida de vocês comigo, por me ensinarem não apenas sobre ciência, mas também sobre a vida. Agradeço por todas discussões, trabalhos em equipe, churrascos, bares, pizzas, momentos alegres e de perrengues. Agradeço por me ensinarem e terem paciência comigo durante todos esses anos. Vocês são como família para mim e levarei comigo para sempre tudo que aprendi com vocês.

Aos meus colegas de laboratório de Bauru, Amanda, Pati, Larissa, Giovanna, Éverton, Rafael, Carol, dos quais fazemos parte da mesma família LATIG. Agradeço a vocês por todos os momentos juntos de discussão, auxílio e conversas dos quais lembrarei para sempre. Em especial agradeço a minha amiga Aniele, da qual durante esta jornada se tornou uma irmã

para mim, mesmo que estando distantes se fez sempre presente, obrigada por tudo e por tanto nega.

Agradeço a todos os amigos que o IQ me proporcionou, Lili, Du, Bel, especialmente por todos os momentos compartilhados no laboratório, todos os cafés, bolos, e momentos que tivemos juntos, fizeram muita diferença para mim e eu agradeço por tudo. Agradeço também à Maria, Max, Renata, por sempre me incentivarem, levarei para sempre comigo

Agradeço a todos os funcionários do IQ, ao pessoal da portaria, moças da limpeza, pessoal da manutenção, pós-graduação, biblioteca, professores, técnicos, enfim a todos dos quais compartilhamos o mesmo espaço de trabalho, agradeço por estarem sempre dispostos e prestativos a auxiliar em todos os momentos.

Agradeço a família que o Crossfit me trouxe, talvez só quem pratica este esporte irá entender a dimensão do que isso significa. Em especial agradeço aos meus treinadores Neemias por todo incentivo, por sempre me auxiliar e me ensinar sobre como a vida é; ao Cesinha por me auxiliar, corrigir, incentivar, acreditar em mim e não me deixar desistir; e à Gi por estar sempre incentivando, corrigindo e rindo da minha cara durante os treinos. Agradeço a todos que dentro e fora do box fizeram e ainda fazem parte da vida em Araraquara. Obrigada por partilharem dos melhores e piores momentos, por permitirem que eu tirasse todo o estresse do dia e acalmasse com apenas um treino. Agradeço por todas as amizades que construí ao longo desses anos, pessoas das quais se tornaram como família para mim aqui. Agradeço aos que abriram as portas de suas casas para que eu pudesse morar durante o término do doutorado. Não conseguirei citar aqui o nome de todos, pois são muitos, e cada uma das pessoas que passou por minha vida trouxe uma contribuição, seja por um simples incentivo de dizer “vai você consegue” ou “só mais uma”, ou por longas horas de conversa sobre a vida. A todos os amigos que se tornaram como família para mim, só tenho gratidão por partilharem da minha vida e dos meus sonhos. Levarei vocês comigo para sempre em meu coração.

Agradeço ao meu supervisor professor Mike, por ter me dado a oportunidade de realizar o intercâmbio e trabalhar em seu grupo na *University of Limerick-IE*. Agradeço por todo auxílio e suporte que recebi durante minha estadia em seu grupo. Agradeço pela oportunidade de poder aprender sobre engenharia de cristais com você em seu grupo. Esta oportunidade contribui muito para meu crescimento pessoal e profissional e sou extremamente grata por isso.

Agradeço a todos os colegas do grupo Crystal Engineering, em especial aos do subgrupo *Cocrystals*: Catiúcia, Rana, Shasha, Julia, Maryam e Yassim, agradeço por todo auxílio paciência e por me ensinarem sempre. Agradeço também ao Sam por todas as conversas e incentivos no laboratório. Agradeço à Varia e Dominick, por me trazerem palavras de conforto e incentivo, nunca esquecerei delas. Em especial agradeço a Catiucia por sempre me auxiliar e ensinar mesmo antes de eu embarcar; à Rana por todo auxílio, ensinamentos, conversas e por me permitir viver e ver a pequena Rosha chegando; à Julia por ser tão paciente e por todo conhecimento compartilhado. Agradeço também a todos os técnicos do *Bernal Institute*, em especial agradeço a Wynette, Sergey, Gordon e Caitriona por todo auxílio durante este período. Agradeço ainda a todos os colegas que o Bernal Institute me proporcionou conhecer e trabalhar junto.

Agradeço a todos os amigos e colegas que fiz em Limerick: Ana, Maryon, Eliezer, Valquiria, Marcos, Priscila, Sarita, Nai, Paloma, Cat, John, Maria, Sean, Carmen, Vicente, Hasnaa, Beatrix, agradeço por tudo.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo nº 143253/2017-4) pela bolsa concedida.

Agradeço ao órgão de fomento na qual “O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

Agradeço aos demais órgãos de fomento que me permitiram trilhar essa jornada: CAPES no escopo do Programa Capes-PrInt/UNESP (código de financiamento 001, processo nº 88887.194785/2018-00), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), *Science Foundation Ireland* (SFI).

Agradeço ainda a todas as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional. A todos vocês a minha gratidão por tudo.

*“O importante é sempre manter a calma e tentar quantas vezes for preciso”.*

*- Cesar Henrique de Azevedo*

## RESUMO

Devido à recorrentes problemas com a solubilidade e biodisponibilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), a modulação das propriedades físico-químicas por meio da prospecção de novas formas sólidas, tais como, sais, cocristais, eutéticos, polimorfos, entre outros, tem recebido grande destaque na comunidade científica. Isso se deve principalmente ao fato de que essas novas formas sólidas podem propiciar melhorias nas propriedades físico-químicas sem alterar a atividade biológica do princípio ativo. Neste sentido, este trabalho objetivou o desenvolvimento de novas formas sólidas multicomponentes do fármaco lornoxicam (LOR), que é um anti-inflamatório não esteroidal, pertencente à classe dos oxicams, que apresenta problemas quando à sua baixa solubilidade aquosa. Por meio da estratégia de engenharia de cristais, foi possível obter 2 cocristais moleculares de LOR com ácido malônico (MLO) e hidroquinona (HDQ), em que foi feito um estudo sobre a influência da formação dos sítions supramoleculares nas propriedades desses cocristais. Foram também obtidos 4 novos sais de LOR, no qual 3 deles apresentam estruturas cristalinas inéditas, nunca antes reportadas. Além disso, obteve-se a formação de 10 novas formas sólidas correspondentes à síntese de cocristais iônicos. Desta maneira o estudo proposto possibilitou a compreensão das interações intermoleculares formadas nos compostos sintetizados e sua influência sobre as propriedades físico-químicas. Assim, os resultados demonstram a potencialidade de se melhorar a solubilidade aquosa de fármacos por meio da modificação da estrutura sólida de materiais farmacêuticos.

**Palavras-chave:** Cocristais iônicos e moleculares, sais, lornoxicam, sítions supramoleculares, propriedades físico-químicas.

## ABSTRACT

Due to recurring problems with the solubility and bioavailability of active pharmaceutical ingredients (APIs), the modulation of physicochemical properties by means of prospection of new solid forms, has received great highlight in the scientific community. This is mainly due to the fact that these new solid forms can improve the physic-chemical properties without interfering in the biological activities of the active principle. In this sense, the objective of this work was the development of new solid forms of lornoxicam drug (LOR), which is a non-steroidal anti-inflammatory (NSAD), belonging to the oxicams class, which has problems regarding its low aqueous solubility. By means of crystal engineering strategies, it was possible to obtain 2 molecular cocrystals of LOR with malonic acid (MLO) and hydroquinone (HDQ), in which was carried out a study regarding the influence of supramolecular synthons formation on the properties of these cocrystals. Was also obtained 4 salts of LOR, in which 3 of them are new and present new crystal structures, not reported before. In addition, was obtained 10 new solid forms of LOR, corresponding to the synthesis of ionic cocrystal. In this way, the proposed study allowed us to understand the intermolecular interactions formed in the synthesized compounds and their influence on the physicochemical properties. Thus, the results have demonstrated the potential to improve the aqueous solubility of drugs by modifying the solid structure of pharmaceutical materials.

**Key-words:** Ionic and molecular cocrystals, salts, lornoxicam, supramolecular synthons, physicochemical properties

## LISTA FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Esquematisação de formas sólidas que podem ser obtidas de um IFA. ....	23
<b>Figura 2:</b> Estrutura química dos fármacos da classe dos oxicams. ....	24
<b>Figura 3:</b> Representação esquemática da classificação pelo sistema BCS. ....	26
<b>Figura 4:</b> Esquema representando a diversidade de formas sólidas que podem existir para um IFA. (Adaptado de: <sup>8</sup> ) .....	28
<b>Figura 5:</b> Homosíntons (I) e heterosíntons (II-VI) supramoleculares presentes nos cocristais deste estudo. ....	33
<b>Figura 6:</b> Tautomerismo do fármaco LOR. ....	37
<b>Figura 7:</b> Escala do parâmetro $\eta$ . ....	38
<b>Figura 8:</b> Representação da zona metaestável da cristalização .....	39
<b>Figura 9:</b> Gráfico do número trabalhos publicados com o tema “mechanochemistry” entre os anos de 2010 e 2022 (Dados coletados da base de dados Web of Science em 24-02-2022). ....	40
<b>Figura 10:</b> Raios X difratados por planos com espaçamento $d$ em um ângulo de difração de $\theta$ . ....	44
<b>Figura 11:</b> Correlação de grupos funcionais em relação ao número de onda correspondente ao observado no FTIR. ....	45
<b>Figura 12:</b> Curvas TG, DTG e DSC simultâneas do lornoxicam em atmosfera de ar (a) e $N_2$ (b). ....	50
<b>Figura 13:</b> Curva DSC em atmosferas de ar e $N_2$ (a), gráfico RLI (b) e PXRD (c) do lornoxicam. ....	52
<b>Figura 14:</b> Imagens de microscopia de DSC do lornoxicam em atmosfera de ar. ....	52
<b>Figura 15:</b> Curva Gram-Schmidt e espectros de infravermelho dos produtos gasosos gerados durante a decomposição da LOR em ar (a) e $N_2$ (b). ....	54
<b>Figura 16:</b> Espectros de massa dos produtos gasosos liberados durante a decomposição térmica do LOR em ar (a) e $N_2$ (b). ....	55
<b>Figura 17:</b> Cromatograma de íons totais (TIC) (a) sem aquecimento, (b) 180 °C, (c) 220 °C e (d) 235°C. ....	56
<b>Figura 18:</b> Decomposição do Lornoxicam utilizando a área do pico em 7,3 minutos. ....	56
<b>Figura 19:</b> Cromatograma de íons extraídos (XIC, do inglês extracted ion chromatograms) $m/z$ 336 (a), $m/z$ 356 (b) e $m/z$ 310 do Lornoxicam após a decomposição térmica. ....	59
<b>Figura 20:</b> Mecanismo de fragmentação proposto e seus respectivos espectros de íons fragmentados (a) $m/z$ 336 (b) $m/z$ 356 e (c) $m/z$ 310. ....	60
<b>Figura 21:</b> Classificação como sal (esquerda) ou cocrystal (direita) de acordo com a transferência de prótons (Fonte: adaptado de <sup>104</sup> ) .....	64
<b>Figura 22:</b> Unidade assimétrica do LORCl (Ref. code XOGCUT). ....	67
<b>Figura 23:</b> Unidade assimétrica do LORBr. ....	67
<b>Figura 24:</b> Unidade assimétrica do LORNa (a) Empacotamento cristalino ao longo de um eixo b (b). ....	68
<b>Figura 25:</b> Comparação dos parâmetros de rede cristalina do IPICUI (a) e LORNa sintetizado (b). ....	69
<b>Figura 26:</b> Unidade assimétrica do LORNa (a) Empacotamento cristalino ao longo de um eixo b (b). ....	69
<b>Figura 27:</b> Difratoograma de raio X experimentais e calculados dos sais de LOR. ....	71
<b>Figura 28:</b> Curva TG em atmosfera de $N_2$ do LOR e dos sais sintetizados. ....	72
<b>Figura 29:</b> Curva DSC em atmosfera de $N_2$ do LOR e dos sais sintetizados. ....	73
<b>Figura 30:</b> Difratoogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LOR antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C). ....	74
<b>Figura 31:</b> Difratoogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORCl antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C). ....	74
<b>Figura 32:</b> Difratoogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORBr antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C). ....	75
<b>Figura 33:</b> Difratoogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORNa antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C). ....	75

<b>Figura 34:</b> Difrátogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORK antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).	75
<b>Figura 35:</b> Géis supramoleculares formados após os ensaios de solubilidade.	76
<b>Figura 36:</b> Teste de solubilidade qualitativo do sal de LORNa	76
<b>Figura 37:</b> Estrutura química utilizada para pesquisa no CSD (a); gráfico com número de compostos encontrados no CSD que são parte da família dos Oxicams(b).	85
<b>Figura 38:</b> Estrutura cristalina do LOR (Ref. code XOGCIH).	87
<b>Figura 39:</b> Empacotamento cristalino por simetria de equivalência (a); Folha 2D de cocristal LORMLO e respectivos motivos (b).	89
<b>Figura 40:</b> Projeção ORTEP do cocristal LORMLO com o esquema de numeração de átomos. Átomos não-hidrogênio são representados como elipsóides com 50% de probabilidade. As ligações de hidrogênio são representadas pela linha azul clara tracejada.	90
Figura 41: Nível secundário de organização de interações de hidrogênio formando $D_2^3(15)$ motif no cocristal LORMLO (a,b).	90
<b>Figura 42:</b> Empacotamento cristalino por simetria de equivalência (a); Folha 2D de cocristal LORHDQ e respectivos motivos (b).	92
<b>Figura 43:</b> Projeção ORTEP do cocristal LORHDQ com o esquema de numeração de átomos. Átomos não-hidrogênio são representados como elipsóides com 50% de probabilidade. As ligações de hidrogênio são representadas pela linha azul clara tracejada.	93
<b>Figura 44:</b> Nível secundário de organização de interações de hidrogênio formando (a) $D_2^3(15)$ , (b) $D_2^3(17)$ e (c) $C_2^2(14)$ motifs no cocristal LORHDQ.	94
<b>Figura 45:</b> Difrátogramas de raios X calculados e experimentais do LOR e dos cocristais LORMLO e LORHDQ.	95
<b>Figura 46:</b> Curva analítica, equação linear (y) e coeficiente de correlação ( $R^2$ ) do lornoxicam em pH=6,8.	96
<b>Figura 47:</b> Dados de solubilidade de LOR e seus cocristais (n = 3, pH 6,8, a 37 °C).	97
<b>Figura 48:</b> Dados PXRD dos resíduos do teste de solubilidade de LOR, LORMLO e LORHDQ após 24h em solução de PBS.	97
<b>Figura 49:</b> Dados PXRD de LOR, LORMLO e LORHDQ antes e depois de 12 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).	98
<b>Figura 50:</b> Curvas TG do LOR, LORMLO e LORHDQ antes e depois de 12 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).	99
<b>Figura 51:</b> Curvas TG (a,b) e DSC (c,d) de LOR, MLO, HDQ, LORMLO e LORHDQ.	100
<b>Figura 52:</b> Representação esquemática da síntese de ICCs.	104
<b>Figura 53:</b> Coformadores selecionados para a síntese dos ICCs.	104
<b>Figura 54:</b> Difrátogramas de raio X do sal LORCl, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações I(a), II (b), III (c), IV (d)	108
<b>Figura 55:</b> Difrátogramas de raio X do sal LORNa, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações V (a), VI (b), VII (c), VIII (d),	109
<b>Figura 56:</b> Difrátogramas de raio X do sal LORK, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações IX (a), X (b).	110
<b>Figura 57:</b> Curvas TG do sal LORCl, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações I(a), II (b), III (c), IV (d)	112
<b>Figura 58:</b> Curvas TG do sal LORNa, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações V(a), VI (b), VII (c), VIII (d)	113
<b>Figura 59:</b> Curvas TG do sal LORK, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações IX(a), X (b).	114
<b>Figura 60:</b> Curvas DSC do sal LORCl, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações I(a), II (b), III (c), IV (d).	115

<b>Figura 61:</b> Curvas DSC do sal LORNa, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações V(a), VI (b), VII (c), VIII (d) .....	116
<b>Figura 62:</b> Curvas DSC do sal LORK, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações IX(a), X (b).....	117

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Critérios de solubilidade definidos pela USP (Adaptado de <sup>22</sup> ). .....	26
<b>Tabela 2:</b> Propriedades físico-química que podem ser alteradas com modificações na forma sólida. (Adaptado de <sup>24</sup> ) .....	27
<b>Tabela 3:</b> Cocristais farmacêuticos disponíveis comercialmente <sup>37,50-54</sup> .....	33
<b>Tabela 4:</b> Produtos intermediários obtidos por análises de LC-MS/MS. ....	58
<b>Tabela 5:</b> Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento de estrutura para os sais relatados neste trabalho. ....	70
<b>Tabela 6:</b> Descrição dos experimentos realizados para obtenção de cocristais pelo método de slurry e mecanoquímico. ....	82
<b>Tabela 7:</b> Número de hits encontrados no CSD para contatos entre frações presentes na estrutura LOR e alguns grupos funcionais que formaram os sítios supramoleculares. ....	86
<b>Tabela 8:</b> Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento de estrutura para os sais relatados neste trabalho. ....	87
<b>Tabela 9:</b> Comprimentos e ângulos das ligações de hidrogênio do cocrystal de LORMLO calculados no software PLATON. ....	91
<b>Tabela 10:</b> Comprimentos e ângulos das ligações de hidrogênio do cocrystal de LORMLO calculados no software PLATON. ....	93
<b>Tabela 11:</b> Distâncias de ligações de hidrogênio nos motivos formados em cocristais de LORMLO....	97
<b>Tabela 12:</b> Distâncias de ligações de hidrogênio nos motivos formados em cocristais de LORHDQ....	98
<b>Tabela 13:</b> Tentativas realizadas para se obter ICCs com diferentes sais de LOR.....	106
<b>Tabela 14:</b> Novos picos de difração presentes nas formas sólidas de LOR .....	107
<b>Tabela 15:</b> Etapas de perda de massa e suas correspondentes temperaturas baseadas na curva TG. .	111

## LISTA DE ABREVIATURAS

**LOR** - Lornoxicam  
**LAG** – liquid-assisted grinding  
**LORMLO** – cocrystal de lornoxicam com ácido malônico  
**LORHDQ** – cocrystal de lornoxicam com hidroquinona  
**MLO** – ácido malônico  
**HDQ** - hidroquinona  
**TG** - termogravimetria  
**DSC** – Calorimetria exploratória diferencial  
**PXRD** – difração de raio X do pó  
**SCXRD** – difração de raio X de monocristal (do inglês single crystal powder diffraction)  
**IF** - Infravermelho  
**IFA** – Insumo farmacêutico ativo  
**CCDC** – Cambridge Structural Data Center  
**CSD** – Cambridge Structural Database  
**AAS** – Ácido acetilsalicílico  
**ASC** – ácido ascórbico  
**CTC** – ácido cítrico  
**SAL** – ácido salicílico  
**SLM** - salicilamida  
**NIC** – nicotinamida  
**INC** - isonicotinamida  
**EtOH** - etanol  
**ACN** - acetonitrila  
**MeOH** - metanol  
**LORK** – sal de lornoxicam potássico  
**LORNa** - sal de lornoxicam sódico  
**LORCl** – sal cloreto de lornoxicam  
**LORBr** – sal brometo de lornoxicam  
**AINE** – anti-inflamatório não esteroidal  
**BCS** – Sistema de Classificação Biofarmacêutico (do inglês Biopharmaceutics Classification System)  
**IUPAC** - International Union of Pure and Applied Chemistry  
**USP** - United States Pharmacopeia  
**FDA** – Food and Drug Administration  
**GRAS** – Generally Recognized as Safe  
**MCC** – cocrystal molecular (do inglês molecular cocrystal)  
**MPM** - materiais farmacêuticos multicomponentes (do inglês multicomponente pharmaceutical materials)  
**ICC** – cocrystal iônico (do inglês ionic cocrystal)  
**PXRD** – difratometria de raio X de pó (do inglês powder X-ray diffraction)  
**SCXRD** - difratometria de raio X de monocristal (do inglês single crystal X-ray diffraction)  
**LC-MS/MS** - Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (do inglês liquid chromatography tandem mass spectrometry)  
**HSM** – microscópio de estágio a quente (do inglês Hot Stage Microscopy)  
**ICTAC** - International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry  
**DTA** – Análise térmica diferencial  
**EGA** – evolved gas analysis

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	22
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	25
2.1 Objetivo Geral.....	25
2.2 Objetivos Específicos.....	25
<b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	25
3.1 Desenvolvimento de formas sólidas no setor farmacêutico.....	25
3.1.1 Polimorfos .....	28
3.1.2 Hidratos e solvatos.....	30
3.1.3 Sais.....	30
3.1.4 Cocristais .....	31
3.1.5 Soluções sólidas e eutéticos.....	33
3.2 Engenharia de cristais no design de formas sólidas multicomponentes .....	34
3.3 Lornoxicam.....	36
3.4 Principais métodos de síntese de materiais multicomponentes .....	37
3.4.1 Cristalização em solução - evaporação de solvente e resfriamento.....	38
3.4.2 Slurry .....	39
3.4.3 Mecanoquímica .....	40
3.5 Caracterização das formas sólidas .....	41
3.5.1 Técnicas termoanalíticas.....	41
3.5.2 Difratomia de raios X.....	43
3.5.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	44
<b>CAPÍTULO I – ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DO LORNOXICAM</b> .....	46
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	47
<b>2. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	47
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	49
3.1 TG/DTG-DSC .....	49
3.2 DSC, DSC-microscopia, HSM e PXRD .....	51
3.3 Análises de gases evoluídos por TG-FTIR e TG-MS em processos oxidativos e condições de pirólise.....	53
3.4 Análise de LC-MS/MS dos resíduos intermediários da decomposição térmica em condição oxidativa do Lornoxicam.....	54
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	61

<b>CAPITULO II – OBTENÇÃO DE SAIS DE LORNOXICAM .....</b>	<b>62</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>2. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>64</b>
2.1 Síntese do cloreto de LOR (LORCl).....	64
2.2 Síntese do brometo de LOR (LORBr) .....	64
2.3 Síntese do LOR sódico (LORNa) .....	64
2.4 Síntese do LOR potássico (LORK).....	65
2.5 Obtenção de monocristais .....	65
2.6 Caracterização dos compostos .....	65
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>66</b>
3.1 Análise estrutural dos sais de LOR .....	66
3.2 Análise de difração de raio X em Pó (PXRD) .....	71
3.3 Comportamento térmico dos sais de LOR .....	71
3.4 Teste de estabilidade acelerada dos sais de LOR.....	73
3.5 Teste de solubilidade qualitativo .....	76
<b>4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>77</b>
<b>CAPÍTULO III – ENGENHARIA DE CRISTAIS APLICADA NA OBTENÇÃO DE COCRISTAIS MOLECULARES DE LORNOXICAM.....</b>	<b>78</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>2. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>80</b>
2.1 Pesquisa no CSD.....	80
2.2 Obtenção dos monocristais .....	81
2.3 Preparação do LORMLO pelo método <i>slurry</i> .....	81
2.4 Preparação do LORHDQ por <i>slurry</i> .....	81
2.5 Caracterização dos compostos .....	83
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>84</b>
3.1 Abordagem dos síntons supramoleculares e análise no CSD .....	84
3.2 Análise das estruturas cristalinas do LOR e cocristais .....	86
3.3 Difração de Raios X do pó (PXRD) .....	94
3.4 Perfil de solubilidade e teste de estabilidade dos cocristais.....	95
3.5 Comportamento térmico dos compostos.....	99
<b>4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>100</b>
<b>CAPÍTULO IV – COCRISTAIS IÔNICOS DE LORNOXICAM .....</b>	<b>102</b>
1. INTRODUÇÃO.....	103
2. PARTE EXPERIMENTAL.....	104

2.1	Preparação do cloreto de LOR (LORCl) .....	104
2.2	Preparação do sal LORNa.....	105
2.3	Preparação do sal LORK .....	105
2.4	Preparação dos cocristais iônicos.....	105
2.5	Caracterização dos compostos .....	105
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>106</b>
3.1	PXRD dos compostos .....	106
3.2	Comportamento térmico dos compostos.....	110
<b>4.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>117</b>
	<b>ALGUMAS CONSIDERAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>118</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>119</b>

## 1. INTRODUÇÃO

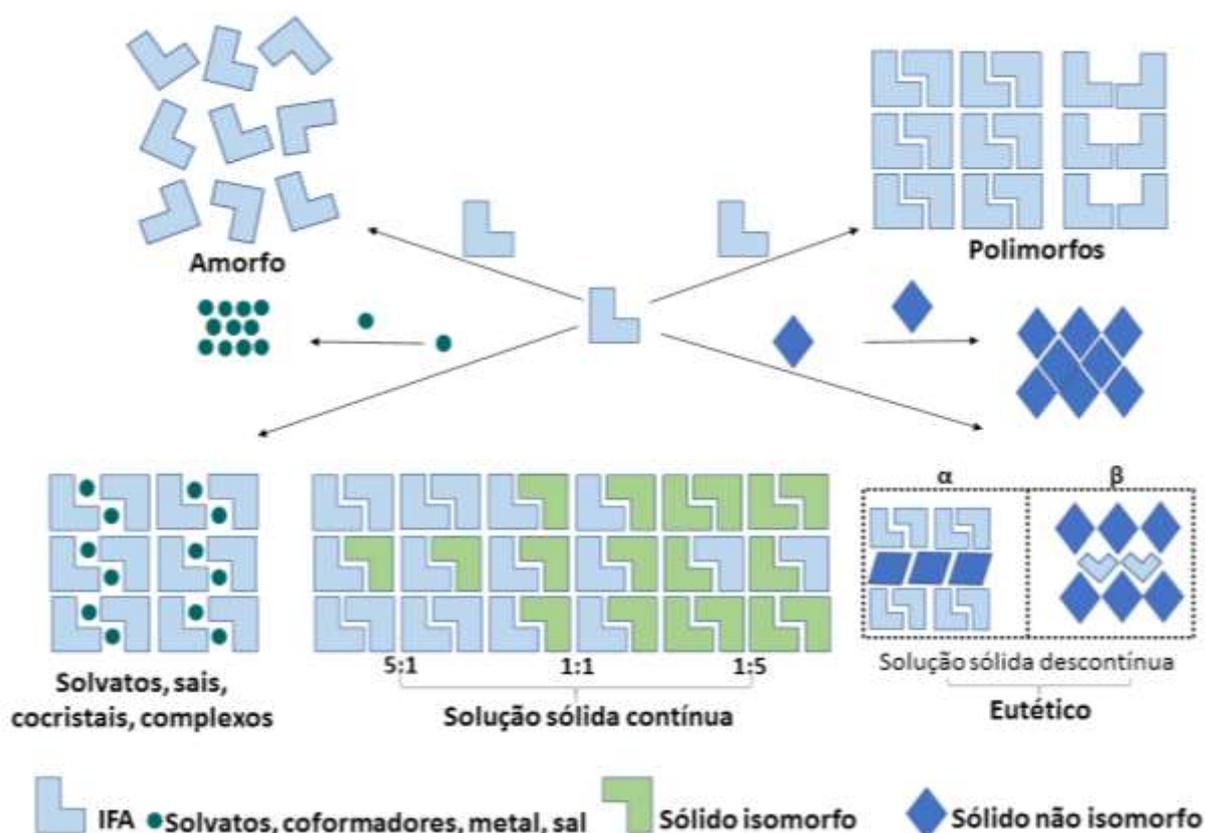
O desenvolvimento de Insumos Farmacêutico Ativos (IFA) é um processo relativamente longo, dividindo-se em várias etapas, que vão desde a descoberta e caracterização de um novo composto que apresente atividade terapêutica, até os estudos pré-clínicos e clínicos. Mesmo após a fase de comercialização, um IFA continua sendo alvo de pesquisas, cujo objetivo é a melhoria de suas propriedades físico-químicas, tais como, a solubilidade em água e a taxa de dissolução, que são fatores importantes na determinação da eficácia de um novo composto, uma vez que a água atua como solvente nos sistemas biológicos<sup>1</sup>.

Dentre as propriedades biofarmacêuticas, a melhora na solubilidade é ainda uma questão chave<sup>2,3</sup>, mostrando-se um dos principais desafios para a indústria farmacêutica. Estima-se que aproximadamente 40% dos medicamentos comercializados atualmente e até 70% dos candidatos a novos fármacos apresentam baixa solubilidade aquosa<sup>4</sup>, o que pode dificultar o processo de desenvolvimento do medicamento, principalmente devido aos potenciais riscos de devido à baixa biodisponibilidade oral e problemas de exposição em estudos farmacológicos e toxicológicos provenientes da necessidade de administração em altas dosagens, decorrentes dos problemas com a baixa solubilidade<sup>4,5</sup>. Neste sentido, diversas abordagens têm sido adotadas para melhorar as propriedades físico-químicas, principalmente em relação à solubilidade aquosa do fármaco, incluindo a obtenção de sais, formas polimórficas, sólidos amorfos, solvatos ou hidratos, cocristais<sup>1</sup>.

Dentre essas abordagens, pode-se destacar a formação de sais, que é uma técnica bem conhecida para modificar e otimizar as propriedades químicas físicas de um sistema ionizável. Propriedades como solubilidade, taxa de dissolução, higroscopicidade, estabilidade, perfis de impurezas e até mesmo o polimorfismo podem ser influenciadas pela utilização de uma variedade de contra-íons farmacologicamente aceitáveis. Além da modificação das propriedades físico-químicas, principalmente em relação à solubilidade e taxa de dissolução, os sais podem também apresentar mudanças nos efeitos biológicos, como a farmacodinâmica e farmacocinética, incluindo a biodisponibilidade e o perfil de toxicidade<sup>6</sup>.

Uma outra abordagem que tem sido um método de grande interesse da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos fármacos são os cocristais. Isso se deve principalmente pelo fato de ser uma forma alternativa de se modificar as propriedades físico-químicas e, assim, melhorar a biodisponibilidade de um fármaco, sem comprometer o efeito

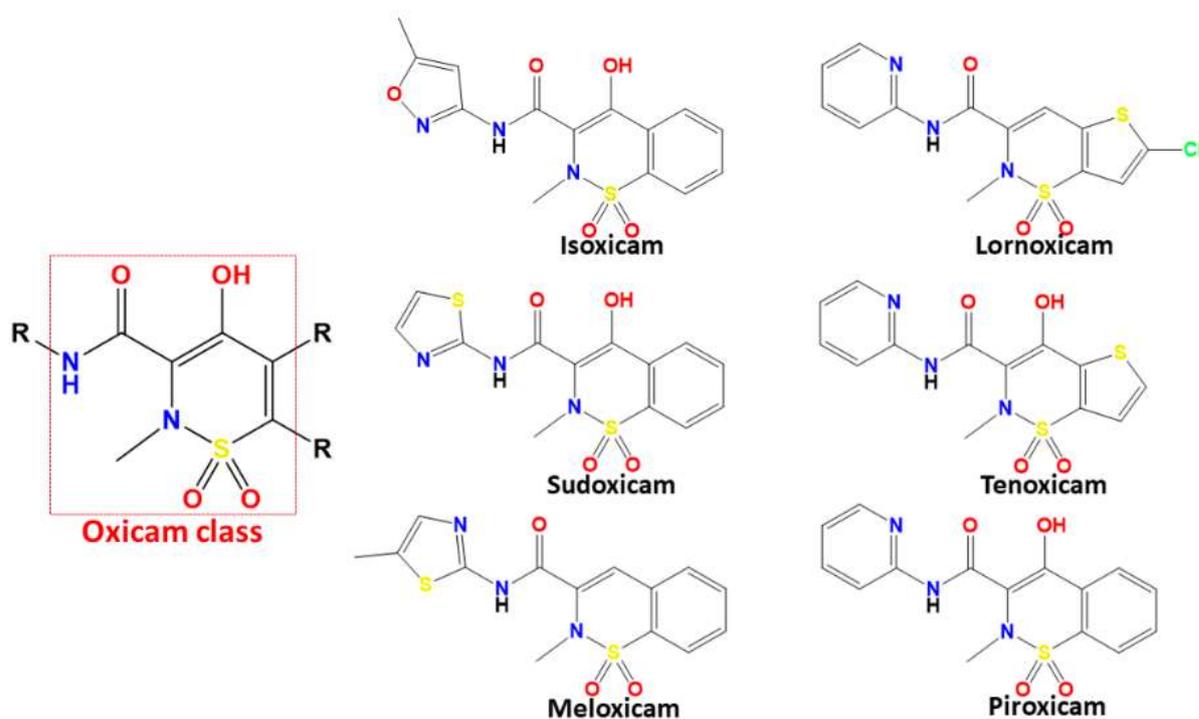
biológico do mesmo <sup>7</sup>. Os cocristais podem ser definidos como uma classe de materiais sólidos monofásicos cristalinos compostos de dois ou mais compostos moleculares e/ou iônicos diferentes geralmente em uma razão estequiométrica que não são nem solvatos nem sais simples<sup>8</sup>. Apesar das vantagens da abordagem dos cocristais, nem todas as moléculas têm funcionalidades complementares que permitem a associação entre o IFA e o coformador, desta maneira, além da formação do cocrystal de interesse<sup>9</sup>, outras formas sólidas podem ser obtidas durante o processo de obtenção, como por exemplo, misturas eutéticas, polimorfos do fármaco, sólidos co-amorfos, sais, solvatos, hidratos, entre outros [10-23], conforme esquematizado na Figura 1. Desta maneira, a caracterização destes compostos é de suma importância para a identificação da forma sólida obtida durante o processo de obtenção dos cocristais.



**Figura 1:** Esquematização de formas sólidas que podem ser obtidas de um IFA.

Dentre os diversos fármacos que vem sendo comercializados, a classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Estima-se que os AINEs sejam usados por aproximadamente 30 milhões de pessoas diariamente<sup>10-12</sup>. Dentre essas drogas pode-se destacar a classe dos oxicams, formada estruturalmente pela classe do ácido enólico das 4-hidroxi-1,2-benzotiazina carboxamidas

(Figura 2), que atuam inibindo a atividade tanto das ciclooxigenases (COX-1 quanto COX-2), exibindo uma nova posição de ligação no sítio ativo da COX, o que a distingue de todos os outros AINEs<sup>13</sup>. Apesar de serem amplamente utilizados, um dos grandes obstáculos da terapia com os AINEs advém de suas baixas solubilidades. Como é o caso do lornoxicam (LOR) um anti-inflamatório não esteroidal pertencente à classe dos oxicams que apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, podendo ser utilizado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos e articulares, como osteoartrite e artrite reumatoide<sup>14-17</sup>. No entanto, apesar de suas propriedades, o LOR apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, pertencendo assim à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)<sup>14,15,18</sup>.



**Figura 2:** Estrutura química dos fármacos da classe dos oxicams.

A molécula de LOR possui múltiplos grupos funcionais tais como amida, piridil, enol e sulfonil que podem atuar como sítios de interação de ligações de hidrogênio, o que torna este fármaco um candidato ideal para explorar novas formulações para melhorar sua solubilidade e consequentemente a biodisponibilidade deste fármaco<sup>10,19</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Preparar, caracterizar e avaliar a solubilidade e estabilidade de novas formas sólidas multicomponentes do fármaco lornoxicam.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- ✓ Preparar cocristais e sais de lornoxicam com diferentes coformadores por diferentes métodos de síntese;
- ✓ Estudar diferentes métodos de síntese dos compostos;
- ✓ Caracterizar os cocristais por meio das técnicas termoanalíticas, espectroscópicas e difratométricas;
- ✓ Avaliar a estabilidade e solubilidade dos compostos obtidos.

## **3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Dentre os diversos medicamentos comercializados atualmente, a classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) destaca-se por ser um dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo<sup>10-12</sup>. De acordo com o Allied Market Research <sup>20</sup>, o mercado global de medicamentos para artrite reumatóide tem sido projetado como um dos segmentos mais lucrativos no mercado farmacêutico mundial, na qual é esperado uma movimentação de cerca de \$125.552 milhões de dólares até 2028, registrando uma taxa de crescimento anual composta (CAGR, do inglês Compound Annual Growth Rate). Apesar de serem amplamente utilizados, esses compostos apresentam uma baixa solubilidade aquosa. Atualmente um dos grandes desafios enfrentados pela indústria farmacêutica tem sido a modulação propriedades físico-químicas desses IFAs. Neste contexto, explorar novas formas sólidas de IFAs tem se mostrado uma alternativa eficaz de se modular propriedades como solubilidade e dissolução desses compostos.

### **3.1 Desenvolvimento de formas sólidas no setor farmacêutico**

Como citado na seção 1, a solubilidade é um fator determinante para indústria farmacêutica no desenvolvimento de IFAs. De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC, do inglês International Union of Pure and Applied Chemistry), a solubilidade pode ser definida como a composição analítica de uma solução saturada, que pode ser expressa em termos da proporção de um determinado soluto em um determinado solvente, na qual pode ser expressa como concentração, molalidade, fração molar, razão molar, entre outras<sup>21</sup>.

Além desta definição da IUPAC, a farmacopeia americana (USP, do inglês United States Pharmacopeia) classifica a solubilidade independentemente do solvente utilizado, apenas em termos de quantificação, dividindo os compostos em classes de solubilidade, conforme apresentado na Tabela 1<sup>22</sup>.

**Tabela 1:** Critérios de solubilidade definidos pela USP (Adaptado de <sup>22</sup>).

Descrição	Quantidade de solvente requerida por parte de soluto
Altamente solúvel	Menos
Muito solúvel	De 1 à 10
Solúvel	De 1 à 30
Moderadamente solúvel	De 30 à 100
Levemente solúvel	De 100 à 1000
Muito pouco solúvel	De 1000 à 10000
Praticamente insolúvel	Acima de 10000

Uma outra classificação para solubilidade que tem sido amplamente utilizada especialmente no setor farmacêutico elaborada pela agência reguladora norte americana de fármacos (FDA, do inglês Food and Drug Administration), na qual classifica os fármacos de acordo com parâmetros de solubilidade e permeabilidade intestinal. Essa classificação é conhecida com Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês *Biopharmaceutics Classification System*), em que define os fármacos em quatro classes: I) alta solubilidade e alta permeabilidade, II) baixa solubilidade e alta permeabilidade. III) baixa solubilidade e alta permeabilidade e IV) baixa solubilidade e baixa permeabilidade, conforme observado na Figura 3.



**Figura 3:** Representação esquemática da classificação pelo sistema BCS.

Estima-se que aproximadamente 40% dos medicamentos comercializados atualmente e até 70% dos candidatos a novos fármacos apresentam baixa solubilidade aquosa [4]. Esses fármacos pouco solúveis em água geralmente requerem altas dosagens para atingir a concentração sistêmica necessária para resultar em algum benefício clínico, podendo assim resultar no aparecimento de diversos efeitos colaterais. Vale ressaltar que a grande maioria desses fármacos que apresentam problemas na solubilidade são classificados como classe II e IV no BCS<sup>22</sup>.

Neste sentido, diversas abordagens surgiram com a finalidade de solucionar esses problemas de solubilidade de modo a garantir propriedades físico-químicas ideais para um IFA. Essas abordagens são tipicamente baseadas na triagem e manipulação da forma sólida de um candidato a medicamento, as quais incluem a obtenção de sais, formas polimórficas, sólidos amorfos, solvatos ou hidratos e cocrystalis [1].

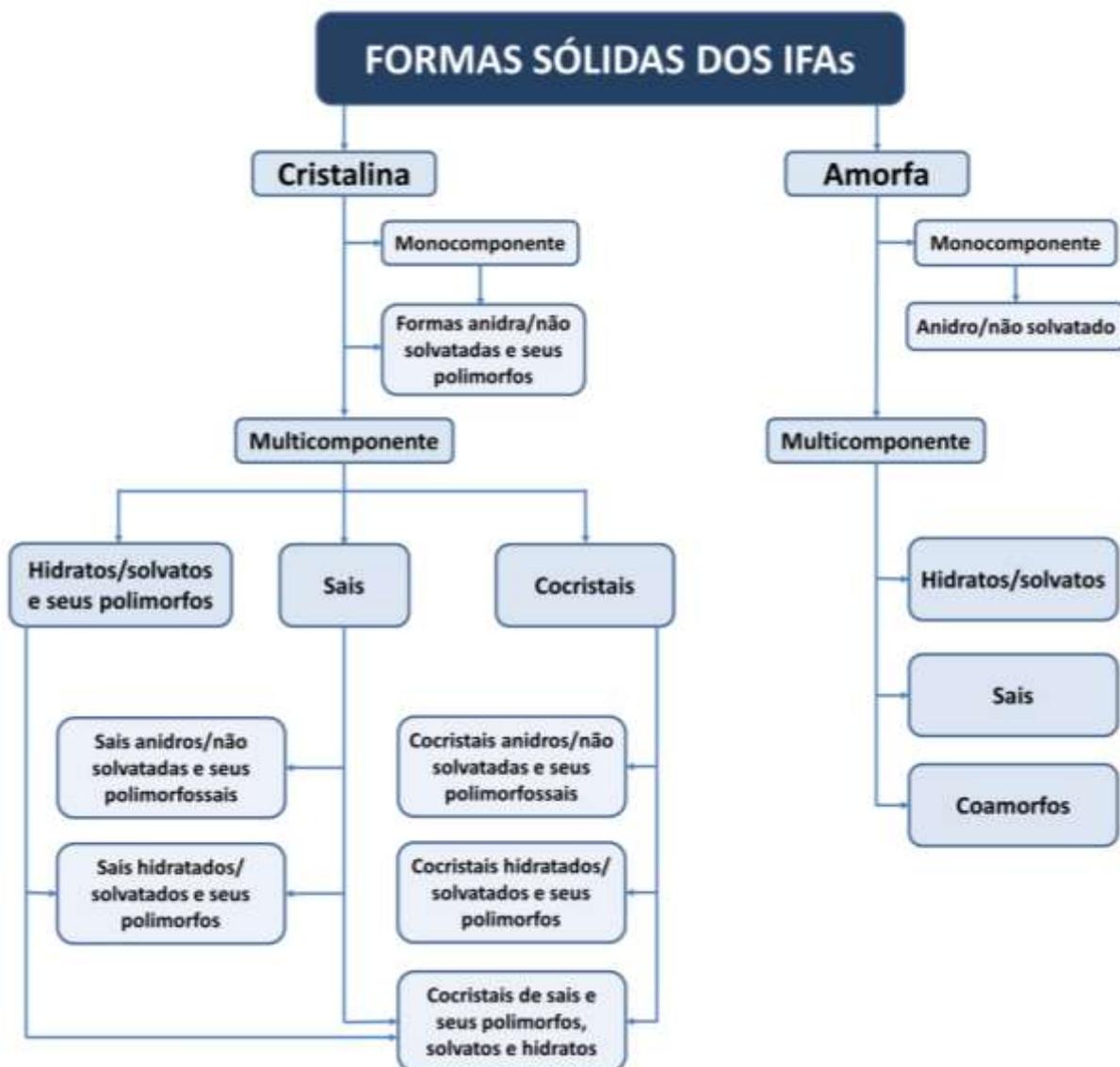
No estado sólido, as várias possibilidades estruturais de um determinado IFA podem influenciar significativamente suas propriedades químicas, físicas e biofarmacêuticas, conforme descrito na Tabela 2. Identificar uma forma sólida ideal de um IFA no início do desenvolvimento do medicamento pode não apenas melhorar o perfil farmacocinético, mas também permitir um fluxo de trabalho de fabricação mais fácil e maior estabilidade<sup>23,24</sup>.

**Tabela 2:** Propriedades físico-química que podem ser alteradas com modificações na forma sólida. (Adaptado de <sup>24</sup>)

Parâmetro	Propriedade
Empacotamento	Volume da célula unitária (para compostos cristalinos apenas), densidade, índice de refração.
Termodinâmica	Ponto de fusão, entalpia, entropia, energia livre, solubilidade.
Espectroscópica	Transição eletrônica, transições vibracionais, transições rotacionais, transições de spin nuclear.
Cinética	Taxa de dissolução, taxa de reações no estado sólido, estabilidade.
Superfície	Energia livre de superfície, tensões interfaciais, habito cristalino.
Mecânica	Dureza, resistência mecânica, compactação, compressão, fluidez.

De modo geral, as formas sólidas podem ser cristalinas ou amorfas, conforme descrito no esquema da Figura 4<sup>8</sup>. Quando o ambiente externo não pode fornecer energia suficiente para um determinado sistema, os movimentos translacionais das moléculas no sistema são

limitados. Como resultado, as partículas tendem a se organizar formando uma rede para minimizar a energia interna do sistema, deixando o sistema organizado. Desta maneira então o composto está em seu estado cristalino, que é a forma mais organizada dos seus constituintes. Por outro lado, no estado amorfo, não há arranjo ordenado de átomos a longo alcance<sup>23</sup>.



**Figura 4:** Esquema representando a diversidade de formas sólidas que podem existir para um IFA.  
(Adaptado de:<sup>8</sup>)

As seções 3.1.1 à 3.1.5 apresentam uma breve revisão de literatura abrangendo os polimorfos, sais, cocristais, hidratos/solvatos, soluções sólidas e eutéticos no campo farmacêutico.

### 3.1.1 Polimorfos

Introduzido inicialmente por McCrone em 1965<sup>25</sup>, os polimorfos podem ser definidos como diferentes formas cristalinas de uma mesma substância<sup>8</sup>. Estima-se que mais de 50%

dos IFAs apresentam mais de uma forma polimórfica<sup>26</sup>. Diversas propriedades que variam em função da forma polimórfica do IFA, como por exemplo: a) químicas: reatividade química e reatividade fotoquímica; b) cinética: taxa de dissolução e estabilidade; c) mecânica: compactabilidade, dureza, fluidez do pó e friabilidade; d) física: condutividade, densidade, higroscopicidade e morfologia das partículas; e) superfície: tensão interfacial, área superficial e energia livre de superfície; e f) termodinâmica: potencial químico, energia livre e solubilidade; entalpia e entropia; capacidade de calor; fusão e sublimação; e pressão de vapor<sup>27</sup>.

Um dos primeiros relatos sobre a influência do polimorfismo em fármacos data de 1967 com um estudo sobre o palmitato de cloranfenicol em suspensão, em que concluiu-se que as formas polimórficas A e B exibiram diferenças nas taxas de dissolução, e biodisponibilidade. Apesar de a forma A ser a mais estável, a forma B, que é metaestável, apresentou maior biodisponibilidade<sup>27</sup>.

O primeiro caso comercial relacionado aos efeitos do polimorfismo em fármacos data de 1998 com o caso do Norvir® (ritonavir), em que no decorrer do seu desenvolvimento apenas uma forma polimórfica foi identificada. Contudo, em 1998, foi descoberto a presença de uma nova forma polimórfica (denominada forma II) em vários lotes de capsulas. Este polimorfo era mais estável, porém menos solúvel. Isso resultou na retirada do medicamento do mercado com uma perda estimada em US\$ 250 milhões em vendas somente em 1998, afetando a qualidade de vida dos pacientes que faziam o uso desse medicamento, uma vez que todo o processo para regulamentação da forma II levou cerca de um ano<sup>27</sup>.

Atualmente, o campo da engenharia de cristais tem se esforçado para compreender as origens do polimorfismo no nível molecular e níveis supramoleculares. O polimorfismo molecular pode ser classificado em duas categorias principais: polimorfismo de empacotamento e polimorfismo conformacional, em que o primeiro ocorre quando uma única conformação de uma molécula se arranja em diferentes estruturas tridimensionais e a última quando uma molécula existe em duas ou mais conformações diferentes em um sólido cristalino<sup>28</sup>. A nível supramolecular, existe ainda o polimorfismo de síntons, que ocorre quando as estruturas polimórficas diferem em suas interações intermoleculares possuindo os mesmos grupos moleculares.

Além disso, quando uma classe especializada de sólidos é cristalizada juntamente com um solvente que preenche os vazios estruturais em um cristal, podendo ser estequiométricos ou não, esses compostos são classificados como solvatos e hidratos<sup>29</sup>.

### 3.1.2 Hidratos e solvatos

Análogo ao polimorfismo, os hidratos e solvatos são, sólidos cristalinos multicomponentes contendo tanto a molécula hospedeira (IFA ou excipiente) quanto a molécula hóspede (água (hidrato) ou outros solventes (solvato)) incorporados na estrutura de rede cristalina<sup>29,30</sup>.

Essa classe de compostos pode apresentar propriedades físico-químicas marcadamente diferentes em relação às formas anidras correspondentes, incluindo ponto de fusão, solubilidade, hábito cristalino e propriedades mecânicas. Na indústria farmacêutica, a escolha se a forma da substância ativa é um solvato ou anidro pode afetar sua biodisponibilidade e a facilidade (ou não) de fabricar o produto, bem como a sua estabilidade<sup>31</sup>.

Entre os diversos compostos descritos na Farmacopeia Europeia (1991), cerca de 31,9% correspondem à hidratos e 11,2% são solvatos. Estatísticas semelhantes para compostos orgânicos relatados a partir de dois estudos separados em 1999 e 2004 indicam que os hidratos (33%) prevalecem sobre os solvatos (10%), além disso a formação de hidratos para compostos orgânicos ocorre mais frequentemente do que a formação de solvatos com solventes orgânicos. Desta maneira, o controle sobre a formação de hidratos em compostos moleculares é de particular interesse para a ciência farmacêutica, uma vez que um terço das substâncias medicamentosas formam hidratos cristalinos<sup>32</sup>.

Como as moléculas de água e outros solventes frequentemente formam ligações de hidrogênio na rede cristalina do IFA e/ou excipiente, fatores como a soma e/ou diferença no número total de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, bem como a polaridade molecular e a presença de átomos/grupos ionizados, podem afetar diretamente a formação do hidrato<sup>30,32</sup>.

### 3.1.3 Sais

A formação de sal é uma das técnicas mais conhecidas para se modificar e otimizar as propriedades físico-químicas de um sistema ionizável<sup>6,33</sup>. Com base nos dados da FDA, é estimado que aproximadamente 43% dos fármacos estão na forma de sais<sup>33</sup>.

Propriedades como solubilidade, taxa de dissolução, higroscopicidade, estabilidade, perfis de impurezas e até mesmo o polimorfismo pode ser influenciado pela utilização de uma variedade de contraíons farmacologicamente aceitáveis. Além da modificação das propriedades físico-químicas, principalmente solubilidade e taxa de dissolução, os sais podem também apresentar mudanças nos efeitos biológicos, como a farmacodinâmica e farmacocinética, incluindo a biodisponibilidade e o perfil de toxicidade<sup>6</sup>.

De acordo com a IUPAC, um sal é definido como um produto químico composto que consiste em um conjunto de cátions e ânions<sup>21</sup>. De acordo com a FDA, um sal é qualquer um dos numerosos compostos que resultam da substituição de parte ou de todo o hidrogênio ácido de um ácido por um metal ou um radical agindo como um metal; um sólido cristalino iônico ou eletrovalente<sup>8</sup>. De acordo com o esquema regulatório vigente, diferentes formas de sal da mesma fração ativa são consideradas diferentes ingredientes ativos. Os sais são formados devido à transferência de prótons entre grupos funcionais. Desta maneira, um sal farmacêutico é composto de um IFA ionizável (aniônico, catiônico ou zwitteriônico) e um contraíon.

Atualmente existe uma ampla gama de contraíons validados e disponíveis para preparar os sais de APIs. Um critério importante na seleção de contraíons é empregar agentes que foram previamente usados em medicamentos aprovados pela FDA e, portanto, são geralmente reconhecidos como seguros (GRAS, do inglês *Generally Recognized As Safe*). Os contra-ânions mais utilizados são cloreto, sulfato, brometo, tartarato, mesilato, maleato e citrato. Os contra-cátions mais frequentes são os íons sódio, cálcio, potássio e magnésio<sup>34</sup>.

Em relação às propriedades dos sais, a presença de ligações de hidrogênios assistidas por cargas permite que as moléculas no sal se dissociem com facilidade, resultando em um pico de solubilidade, melhorando assim a absorção<sup>35</sup>. Além disso, do ponto de vista termodinâmico, os sais geralmente possuem maior entalpia de hidratação, o que resulta em uma maior taxa de dissolução quando comparadas ao fármaco puro.

#### 3.1.4 Cocristais

Nos últimos anos a abordagem de cocrystal tem recebido grande destaque na comunidade científica devido principalmente por ser uma forma alternativa de se modificar as propriedades físico-químicas e, assim, melhorar a biodisponibilidade de um fármaco, sem comprometer a estabilidade termodinâmica do mesmo<sup>7</sup>.

Os cocristais podem ser definidos como materiais sólidos cristalinos monofásicos compostos de dois ou mais compostos moleculares e/ou iônicos diferentes, geralmente em uma razão estequiométrica que não são nem solvatos nem sais simples<sup>8</sup>. Os cocristais farmacêuticos são compostos por um IFA e um ou mais coformadores farmacêuticamente aceitáveis, que pode ser um composto molecular ou um outro API<sup>36</sup>.

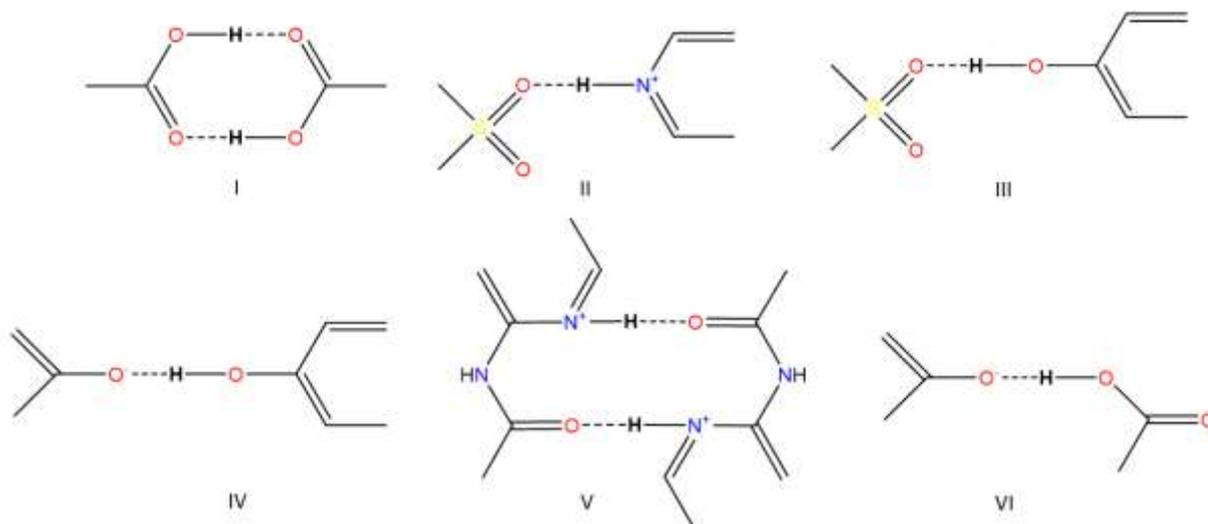
Os cocristais podem ser classificados como “molecular” ou “iônico” dependendo da natureza do coformador. Os cocristais moleculares (MCC, do inglês molecular cocrystal) é composto por dois ou mais coformadores neutros em uma razão estequiométrica e são tipicamente, mas não exclusivamente, sustentados por ligações de hidrogênio. A maioria dos cocristais farmacêuticos relatados enquadram-se nesta categoria<sup>37</sup>. Os cocristais iônicos (ICC, do inglês ionic cocrystal) surgiram recentemente como outra classe de materiais farmacêuticos multicomponentes (MPMs) de interesse científico e prático. Eles podem ser definidos como “MPMs formados a partir de um sal e um composto molecular ou iônico”. A fórmula genérica dos ICCs é  $A^+B^-N$ , onde  $A^+$  é um cátion,  $B^-$  é um ânion e N é uma molécula neutra ou outro sal<sup>38</sup>. Os ICCs são tipicamente sustentados por ligações de hidrogênio assistida por carga e/ou ligações de coordenação (se cátions metálicos estiverem presentes)<sup>37</sup>. Caso um dos componentes do ICC for um IFA, há uma oportunidade considerável de modular a eficácia físico-química e biológica do IFA, pois existem dois componentes do sistema que podem ser trocados<sup>38</sup>.

O processo de formação de um cocrystal ocorre pela interação entre o IFA e um coformador, por meio de interações não covalentes como ligações de hidrogênio, interações  $\pi$ - $\pi$  e interações de Van der Waals. As moléculas do IFA e coformador permanecem unidas entre si por meio de sítios supramoleculares (homosítios ou heterosítios)<sup>35,39</sup>.

Inicialmente introduzido por Desiraju em 1995<sup>40</sup>, os sítios supramoleculares (Figura 5) são formados por ligações de hidrogênio complementares, nas quais os grupos funcionais que engajam nas moléculas de forma auto complementar, tais como os sítios amida-amida<sup>41</sup> e ácido-ácido<sup>42</sup>, são classificadas com homosítios supramoleculares. Contudo, eles também podem ser estabelecidos com diferentes grupos funcionais complementares, formando assim os heterosítios supramoleculares<sup>42,43</sup>. A hierarquia dos sítios supramoleculares tem sido amplamente estudada no campo da engenharia de cristais para o design de cocristais<sup>19,44-46</sup>.

As melhorias das propriedades físico-químicas podem trazer benefícios que vão desde um melhor conforto durante a ingestão, devido ao aumento da solubilidade do IFA, até a diminuição de possíveis efeitos colaterais<sup>47-49</sup>, tornando-se então um método de grande

interesse para a indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos fármacos. Isso pode ser observado pelo número de cocrystal farmacêuticos aprovados para comercialização, conforme descrito na Tabela 3.



**Figura 5:** Homosíntons (I) e heterosíntons (II-VI) supramoleculares presentes nos cocrystal deste estudo.

**Tabela 3:** Cocrystal farmacêuticos disponíveis comercialmente<sup>37,50-54</sup>.

Ano de aprovação	Nome comercial	Empresa farmacêutica	Indicação	Composição
2017	Steglatro®	Merck Sharp & Dohme	Diabetes	Ertugliflozina...ácido L-piroglutâmico
2015	Entresto®	Novartis	Insuficiência cardíaca	[Valsartana sódica]...[sacubitril sódico]
2015	Odomzo®	Novartis	Carcinoma basocelular	[Monofosfato de sonidegibe]...ácido fosfórico
2014	Suglat®	Astellas & Kotobuki	Diabetes	Ipragliflozina...L-prolina
2002	Lexapro®	Forest Laboratories	Depressão	[Oxalato de escitalopram]...ácido oxálico
1999	Cafcit®	Bristol-Myers Squibb	Apneia infantil	Cafeína...[ácido cítrico]
1983	Depakote®	Abbott Laboratories	Epilepsia	Ácido valproico...[valproato de sódio]
1963	Beta-Chlor	Mead Johnson	Sedativo	Hidrato de cloral...betaina

### 3.1.5 Soluções sólidas e eutéticos

Introduzida inicialmente por Van't Hoff em 1890<sup>55</sup>, solução sólida é uma fase homogênea formada a partir de uma reação no estado sólido entre o fármaco e coformador que são miscíveis entre si. De acordo com a IUPAC, solução sólida é um cristal contendo um segundo constituinte que se encaixa e é distribuído na rede hospedeira<sup>21</sup>.

Quando duas moléculas possuem similaridade estrutural (isomorfo (estruturas cristalinas com o mesmo grupo espacial e dimensões de células unitárias) e isoestrutural),

então a forma sólida resultante é geralmente uma solução sólida. Esses compostos apresentam estrutura cristalina, valência, tamanho e eletronegatividade semelhantes. Quando esses materiais interagem, eles podem ter solubilidade ilimitada e se acomodar bem na rede cristalina um do outro, sem perturbar a estrutura da rede parental, formando assim soluções sólidas contínuas, em que os elementos se misturam em qualquer proporção e se distribuem aleatoriamente dentro da estrutura cristalina. Soluções sólidas são estabilizadas por forte interações coesivas<sup>9</sup>.

Geralmente essas soluções sólidas apresentam características peculiares, como por exemplo em relação as propriedades térmicas, elas exibem tanto uma faixa de temperatura de fusão abaixo da qual o material é encontrado na forma sólida e uma faixa de temperatura superior à da fase líquida, coexistindo, portanto, entre as fases sólidas e líquidas. Além disso, estudos reportam melhorias na taxa de dissolução nas soluções sólidas. Neste sentido a indústria farmacêutica há muito tempo investiga soluções sólidas com o objetivo de modificar a taxa de dissolução e absorção de drogas<sup>55,56</sup>.

Quando os materiais têm incompatibilidade atômica, molecular, de tamanho ou forma e assimetria na estrutura do cristal, eles apresentam solubilidade limitada e, portanto, apresentam um limitado encaixe na rede cristalina um do outro, provocando uma tensão e desorganização da estrutura da rede. Esses sistemas não podem formar soluções sólidas contínuas e, em vez disso, tendem a formar soluções sólidas descontínuas, conhecidos como eutéticos<sup>9</sup>. Desta maneira, os eutéticos são formados a partir dos cristais não isomorfos (estruturas cristalinas com diferentes grupos espaciais e dimensões de células unitárias)<sup>9</sup>.

### **3.2 Engenharia de cristais no design de formas sólidas multicomponentes**

O controle sobre o empacotamento de um cristal por meio da manipulação das interações intermoleculares que conectam as moléculas na rede cristalina é de suma importância no design de cristais com propriedades desejadas, uma vez que o arranjo de moléculas na rede cristalina tridimensional pode determinar as propriedades dos materiais sólidos<sup>57,58</sup>. Neste sentido, a engenharia de cristais tem se mostrado uma importante abordagem no desenvolvimento de materiais com propriedades desejadas, uma vez que ela abrange a compreensão das interações intermoleculares dos processos no contexto de empacotamento do cristal e a utilização de tal entendimento no projeto de novos materiais sólidos com propriedades físico-químicas específicas<sup>57,59</sup>.

O termo engenharia de cristais foi introduzido pela primeira vez por Pepinsky em 1955<sup>60</sup>, e posteriormente difundida por Schmidt<sup>61</sup>, que trabalhou com a ideia de se utilizar a engenharia de cristais no controle de reações fotoquímicas no estado sólido. Atualmente a engenharia de cristais evoluiu para abranger uma ampla gama de espécies químicas que vão de moléculas de fármacos à clusters de metais de transição ou cátions de metais de transição. A engenharia de cristais é um tema unificador em que as estruturas cristalinas são tratadas como se fossem sustentadas por uma série de interações supramoleculares repetidas. O primeiro passo em um experimento de engenharia de cristal é portanto, entender as interações que sustentam e direcionam empacotamento do cristal<sup>37</sup>.

Como as moléculas são reconhecidas por meio da formação síntons, que são unidades estruturais cineticamente definidas que transmitem as características essenciais de uma estrutura cristalina<sup>40,57</sup>, a engenharia de cristais pode assim também ser definida como a aplicação dos conceitos da química supramolecular para o estado sólido com particular ênfase na ideia de que os sólidos cristalinos são de fato manifestações de auto-montagem, e essa compreensão facilita o desenvolvimento racional de novas estruturas e composições<sup>36</sup>. A engenharia de cristais tem sido amplamente utilizada no design racional de materiais farmacêuticos multicomponentes, tais como os cocristais, baseando-se no princípio da identificação das possibilidades de formação de síntons supramoleculares entre IFA e coformador, utilizando métodos experimentais e sistemas baseados no conhecimento para o design de formas sólidas<sup>4</sup>.

Um avanço no reconhecimento e classificação dos síntons supramoleculares viáveis no design de cristais moleculares, foi feito no final da década de 1980, na qual foram utilizadas informações depositadas no *Cambridge Structural Database* (CSD) para estabelecer regras empíricas de ligação de hidrogênio. Estes trabalhos ajudaram consideravelmente a previsão de interações entre grupos funcionais aceptores e doadores de ligações de hidrogênio<sup>62</sup>. A identificação e classificação dos síntons supramoleculares, foram então realizadas por meio da abordagem de conjunto gráficos, conhecidos como *motifs*, representado genericamente como  $G_d^a(n)$ . Nos *motifs* as redes complexas de hidrogênio (G) são representadas por quatro padrões: cadeia (C), anel (R), ligações de hidrogênio intramolecular (S) e estruturas discretas (D). Os padrões de ligações de hidrogênio são detalhados pela adição do número de doadores de ligação de hidrogênio (d, como subscrito) e do número de aceptores de ligação de

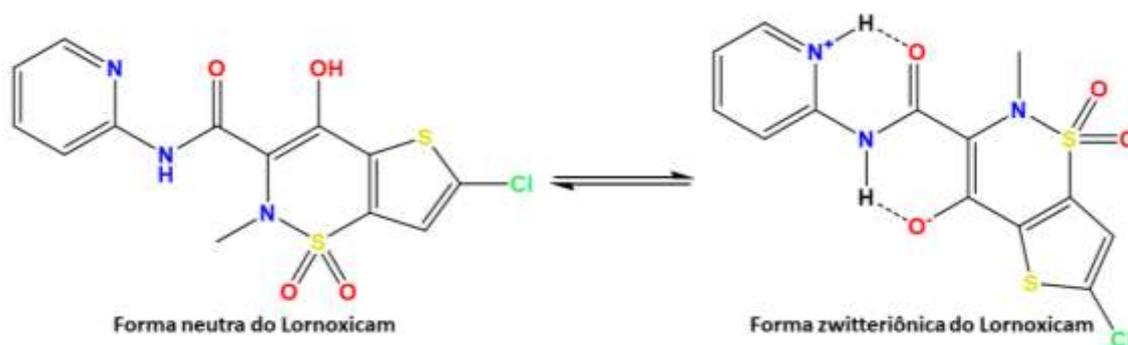
hidrogênio (a, como sobrescrito) ao padrão designado, enquanto o número de átomos envolvidos no padrão de ligação de hidrogênio (n) é indicado entre parênteses <sup>62</sup>.

Utilizando o conceito de sítions supramoleculares, uma série de interações comuns foram identificadas, e sua relevância para a engenharia de cristais pode ser avaliada por meio do CSD<sup>63</sup>, no qual analisando as estruturas de interesse relatadas no CSD é possível entender como as moléculas se organizam no estado sólido e estudar interações específicas, podendo assim fornecer um instrumento útil para analisar motivos estruturais<sup>62</sup> e descobrir novos sítions supramoleculares, sendo muito útil no design de cocrystal e predição de estrutura<sup>64</sup>. Além disso, com base nas propensões das ligações de hidrogênio e complementaridade molecular, também é possível fazer um projeto de cocrystal racional, obtendo uma probabilidade estimada de uma dada interação intermolecular entre IFA e coformador, indicando assim uma probabilidade de formação de cocrystal <sup>65-67</sup>. Em ambos métodos é utilizado o software Mercury que é integrado ao pacote CSD.

### 3.3 Lornoxicam

Lornoxicam (LOR, Figura 6), 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-1,1-dioxo-*N*-pyridin-2-ylthieno[2,3-*e*]thiazine-3-carboxamide, é um anti-inflamatório não esteroide pertencente à classe dos oxicams, que apresenta, propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antitérmicas, utilizado no tratamento de tratar distúrbios musculoesqueléticos e articulares tais como osteoartrite e artrite reumatóide<sup>14-17</sup>.

Assim como outros fármacos da classe dos oxicams<sup>68,69</sup>, o LOR apresenta uma interessante tendência em formar estruturas de tautomerismo ceto-enólico, que podem resultar em formas neutras e zwitteriônicas por transferência intramolecular de prótons<sup>70</sup>. O LOR é uma molécula anfiprótica, que se apresenta como uma zwitterion no estado sólido, a partir da transferência interna de prótons entre o grupo OH β-ceto-enólico para N do grupo piridil, além de apresentar uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo piridil protonado com o O da carbonila ( $N^+-H \cdots O$ ) <sup>16,18</sup>, conforme apresentado na Figura 6.



**Figura 6:** Tautomerismo do fármaco LOR.

Devido à sua baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade, o LOR é classificado com um fármaco classe II do BCS <sup>14,15,18</sup>. A molécula de LOR apresenta múltiplos grupos funcionais tais como amida, piridina, enol, sulfonil, que possibilitam a formação de ligações de hidrogênio, o que faz com que ele seja um candidato ideal para explorar novas formulações para melhorar sua solubilidade e consequentemente a biodisponibilidade desse fármaco <sup>10,19</sup>.

Alguns estudos têm relatado a modificação da forma sólida do LOR, com intuito de melhorar suas propriedades físico-químicas. Dentre eles destacam-se a obtenção de complexos com ciclodextrinas, dispersões sólidas, polimorfos, complexos metálicos, sais e cocrystalos <sup>14-18,71</sup>.

Apesar da literatura reportar a obtenção de novas formas sólidas de LOR, ainda existem poucos estudos referentes à influência do empacotamento nas propriedades do LOR, especialmente na área de cocrystalos. Uma busca na base de dados do CSD retornou apenas 8 estruturas de LOR, na qual, 5 delas são sais, 2 são complexos metálicos e 1 é da forma zwitterionica. Neste sentido explorar o arranjo supramolecular e sua influência no empacotamento é de grande valia.

### 3.4 Principais métodos de síntese de materiais multicomponentes

A síntese de novas formas sólidas pode ser feita por meio de diversas metodologias tanto baseadas em solução quando no estado sólido. Dentre essas metodologias pode-se destacar a cristalização em solução, adição de anti-solvente, método *slurry*, extrusão por fusão a quente, método sonoquímico, moagem mecanoquímica, ressonância acústica, entre outros <sup>72-74</sup>. Nas seções 3.4.1 à 3.4.3 serão apresentados brevemente os princípios de alguns dos principais métodos.

Como cada método requer diferentes quantidades de solventes, o parâmetro  $\eta$  foi introduzido por Friščić em 2009<sup>75</sup>, para relacionar a quantidade de solvente utilizado com o tipo de síntese, conforme a Figura 7. Este parâmetro possibilita a classificação dos métodos de síntese de acordo com a quantidade de solvente, desta maneira, tem-se a moagem pura (NG, do inglês neat grinding) ( $\eta=0$ ), moagem assistida por líquido (LAG, do inglês Liquid assisted grinding) ( $0-2 \mu\text{Lmg}^{-1}$ ), slurring ( $2-12 \mu\text{Lmg}^{-1}$ ), reações em solução ( $\approx 12 \mu\text{Lmg}^{-1}$  ou mais).

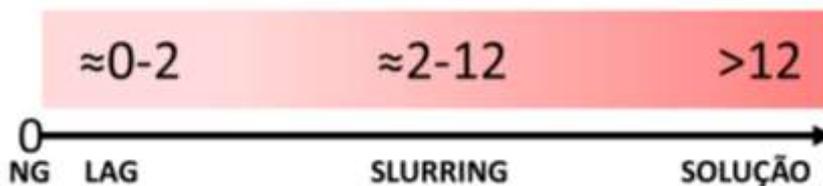


Figura 7: Escala do parâmetro  $\eta$ .

#### 3.4.1 Cristalização em solução - evaporação de solvente e resfriamento

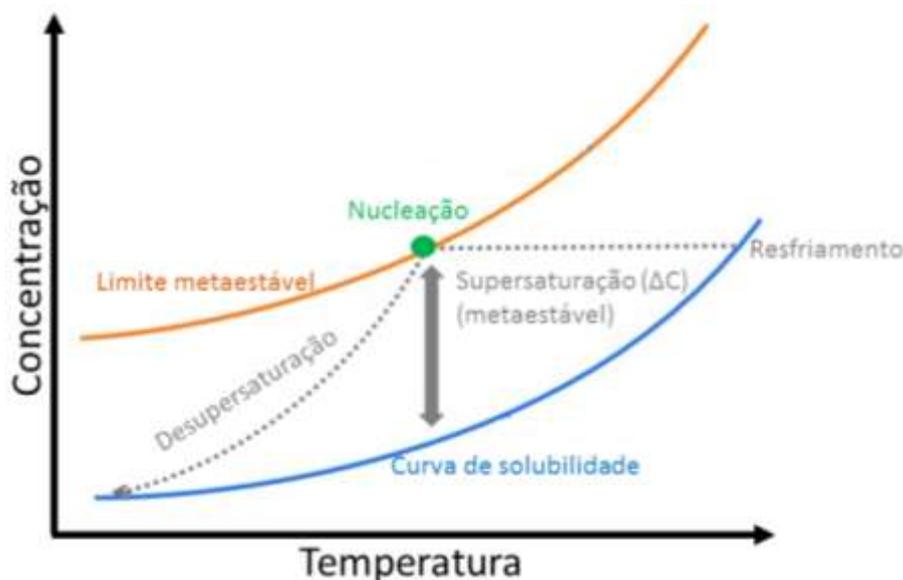
É um método muito utilizado para obtenção de materiais cristalinos, e normalmente empregado para gerar monocristais, que são adequados para estudos de difração para elucidar a estrutura do composto. A técnica envolve a nucleação e crescimento de cristais em uma solução em que ambos os componentes estão totalmente solubilizados, em que a evaporação lenta do solvente provoca a supersaturação do sistema, formando assim os cristais<sup>43,74</sup>.

É importante manter uma taxa lenta de evaporação para garantir formação de um pequeno número de cristais maiores em oposição a um grande número de cristais menores. Contudo dependendo da volatilidade do solvente, o processo evaporativo pode ser muito lento, chegando a relatos de até seis meses para obtenção dos cristais<sup>76</sup>.

A proporção de solvente e a solubilidade relativa dos constituintes no solvente especificado pode ser um fator decisivo. Assim, diagramas de fase ternário podem ser construídos para determinar as condições, tipicamente em uma faixa estreita de condições, sob as quais a formação do composto desejado será favorecido em relação aos constituintes de menor solubilidade<sup>43</sup>. Uma das desvantagens do método é que em produção em maior escala, a evaporação requer muito tempo e produz grandes quantidades de resíduos de solvente<sup>43</sup>.

Por outro lado, o método de cristalização em solução é atrativo quando a solubilidade do produto aumenta com o aumento da temperatura, sendo mais vantajoso que a evaporação de solvente. A cristalização pode ocorrer quando o líquido é resfriado a uma temperatura abaixo da solubilidade de equilíbrio.

O controle da supersaturação é fundamental para atingir os atributos desejados do produto, especialmente a distribuição do tamanho final do cristal e da fase. Uma maneira típica de gerar supersaturação é dissolver uma substância em um solvente à uma temperatura elevada e posteriormente resfriar a solução. À medida que a temperatura é reduzida, o sistema entra no estado supersaturado metaestável (Figura 8). Conforme o resfriamento continua, o limite metaestável será alcançado. Nesse ponto, o processo de nucleação ocorrerá, a supersaturação diminuirá e a concentração de soluto na fase líquida atingirá o equilíbrio na curva de solubilidade.



**Figura 8:** Representação da zona metaestável da cristalização

### 3.4.2 Slurry

Neste método, ocorre a transformação mediada por solvente, em que as dissoluções do hospedeiro e hóspede em um solvente criam uma supersaturação em relação ao componente de interesse<sup>77</sup>. Apesar de ser um método baseado em solução, ele não requer grandes quantidades de solventes para gerar uma solução límpida (totalmente dissolvida). Desta maneira, o método *slurry* baseia-se então em uma mistura de partículas sólidas suspensas em um líquido<sup>43</sup>, na qual a molécula alvo é adicionada à uma suspensão do coformador em um solvente, geralmente em uma razão molar fixa, resultando em valores de saturação no solvente para ambos os componentes com a fração sólida permanecendo em excesso, em que a mistura é mantida sob agitação até completa conversão<sup>74</sup>.

A escolha do solvente para a síntese é crucial para a síntese, em que os componentes individuais devem apresentar solubilidade intermediária em determinado solvente, para

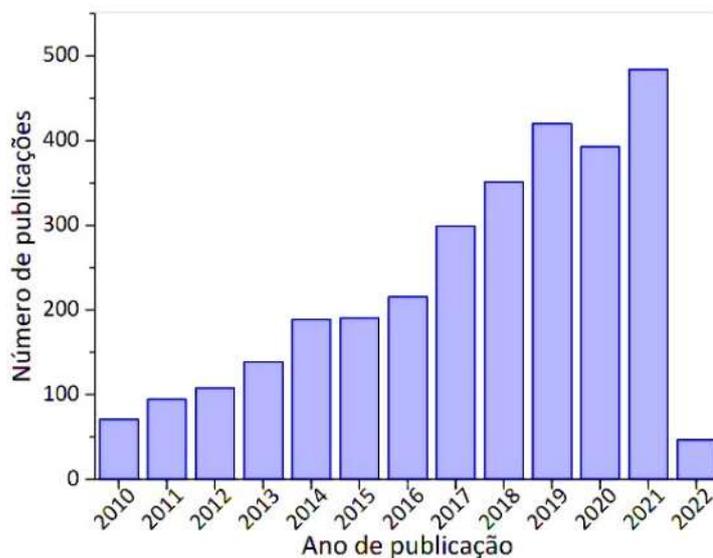
garantir que ambos possam estar em suspensão. Desta maneira, a forma mais solúvel no solvente (menos estável) dissolve-se e a forma menos solúvel (mais estável) precipita-se, a partir da solução, sob constante agitação. Assim, a taxa de conversão no *slurry* depende da força motriz da solubilidade, das quantidade relativa dos compostos de partida e também pela cinética de nucleação e crescimento do sistema <sup>74</sup>.

Em um estudo sobre a obtenção de cocrystal de teofilina com ácido glutárico utilizando diferentes tempos de reação dependendo da concentração da solução e solvente seleção, Zhang et al. constatou que tempo de transformação para cocrystal diminui com o aumento da solubilidade em um determinado solvente, havendo assim uma limitação cinética para a conersão<sup>74</sup>.

Apesar de o *slurry* tipicamente requerer um consumo maior de solvente e tempos de reação mais longos em comparação com outros métodos, o uso de solventes mais verdes como por exemplo água, podem superar as preocupações ambientais e alguns dos custos associados a resíduos de solventes<sup>43,74</sup>.

### 3.4.3 Mecanoquímica

Nos últimos anos o método mecanoquímico tem recebido grande destaque na comunidade científica, principalmente por ser uma técnica amplamente aplicável que permite uma rota mais limpa para transformações químicas, como também oferece oportunidades completamente novas de fazer uma triagem de moléculas e materiais <sup>78,79</sup>. Isso pode ser visto pelo crescente número de publicações com o tema, conforme a Figura 9.



**Figura 9:** Gráfico do número trabalhos publicados com o tema “mechanochemistry” entre os anos de 2010 e 2022 (Dados coletados da base de dados Web of Science em 24-02-2022).

Uma reação mecanoquímica pode ser definida como uma reação química induzida pela absorção direta de energia mecânica, e esta energia pode ser transmitida ao sistema por diferentes modos de ação mecânica (impacto, compressão, cisalhamento, entre outros). A ação mecânica resulta em uma redução do tamanho das partículas, além da criação de sítios ativos para reatividade química - ou a geração de novas superfícies ativas - para outras partículas entrarem em contato, coalescerem e reagirem <sup>79</sup>. A característica proeminente das reações mecanoquímicas é que elas ocorrem no estado sólido e sem a necessidade da utilização de solventes (moagem pura – NG, do inglês *neat grinding*). Curiosamente, diversos estudos tem mostrado que a adição de uma pequena quantidade de uma fase líquida na mistura de reagentes sólidos (moagem assistida por líquido - LAG, do inglês *liquid-assisted grinding*) revelou ter um efeito de aceleração, frequentemente resultando em reações químicas mais limpas com altos rendimentos e seletividades <sup>78,79</sup>.

### **3.5 Caracterização das formas sólidas**

Conforme observado, existe uma ampla variedade de formas sólidas que podem ser formadas durante o processo de desenvolvimento de um fármaco, desta maneira a caracterização destes compostos é de suma importância para a identificação da forma sólida obtida durante o processo de obtenção dos cocrystalis. Dentre os diversos métodos, no setor farmacêutico destacam-se os métodos termoanalíticos, difratométrios e espectroscópicos para caracterização dos compostos tanto para a fase inicial de desenvolvimento quando para a fase de formulação e *scale up*.

A seção 3.5 apresenta uma breve revisão sobre alguns dos métodos de caracterização utilizados.

#### **3.5.1 Técnicas termoanalíticas**

A análise térmica tem sido uma técnica amplamente utilizada pelas indústrias farmacêuticas para controle de qualidade de medicamentos, pois pode fornecer informações importantes relacionadas à estabilidade térmica, determinação de degradação e pureza de substâncias medicamentosas, características físico-químicas da matéria-prima natural, formas cristalinas e estabilidade polimórfica, estudos de compatibilidade de excipientes, correlação de componentes de medicamentos, entre outros <sup>80</sup>.

De acordo com o Conselho da Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) entende-se por Análise Térmica:

“Análise Térmica (TA) é o estudo da relação entre uma propriedade da amostra e sua temperatura, enquanto a amostra é aquecida ou resfriada de maneira controlada”<sup>81</sup>.

Entre as técnicas mais difundidas e utilizadas na Análise Térmica, estão: Termogravimetria (TG, do inglês *thermogravimetry*), Análise Térmica Diferencial (DTA, do inglês *differential thermal analysis*), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC, do inglês *differential scanning calorimetry*).

A Termogravimetria (TG) é uma técnica na qual a massa de uma amostra é ser medida em função da temperatura. A massa da amostra é medida em uma termobalança, que são dispositivos constituídos de balança registradora, forno, programador de temperatura do forno, sistema registrador, controle da atmosfera do forno, suporte de amostra e sensor de temperatura (termopares) <sup>81</sup>.

A Análise Térmica Diferencial (DTA) é uma técnica em que é medida a diferença de temperatura entre uma amostra e um material de referência. Essas medições de temperatura são diferenciais, pois registra a diferença entre a temperatura de referência ( $T_r$ ) e a de amostra ( $T_a$ ), em função da temperatura ou do tempo, vale ressaltar que o aquecimento ou resfriamento, são sempre feitos em ritmo linear. Na DTA, são utilizados três termopares para registrar a variação temperatura: um fica em contato direto com a amostra, o outro em contato com o material de referência (responsáveis por fornecer o sinal  $\Delta T$ ) e o terceiro fica em contato direto com o bloco posicionado nas vizinhanças da parede do forno (utilizado para registrar a temperatura do forno)<sup>81</sup>.

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica na qual as variações de entalpia da amostra são monitoradas em relação a um material de referência termicamente inerte, enquanto ambos são mantidos sob um programa controlado de temperatura. Existem dois tipos de modalidades do DSC, são elas a DSC com compensação de potência e a DSC com fluxo de calor. A DSC com compensação de potência é uma técnica na qual é medida a diferença de potência elétrica entre uma amostra e um material de referência, em função da temperatura. Na DSC com fluxo de calor é medida a diferença na razão de fluxo de calor entre a amostra e um material de referência<sup>81</sup>.

Por meio das técnicas DTA e DSC, é possível acompanhar a variação de energia associada a mudanças físicas ou químicas da amostra, que podem produzir eventos exotérmicos (liberação de calor) ou endotérmicos (absorção de calor). A utilização dessas técnicas permite ainda estudar transições que envolvem variações de entropia, como por exemplo as transições vítreas de certos polímeros<sup>81</sup>.

Além disso, a análise térmica aliada a técnicas como espectrometria de massas e espectroscopia no infravermelho tem sido amplamente utilizada para entender os mecanismos de decomposição térmica. Isso permite a atribuição dos produtos produzidos na reação, podendo subsidiar estudos de degradação forçada do fármaco<sup>80</sup>.

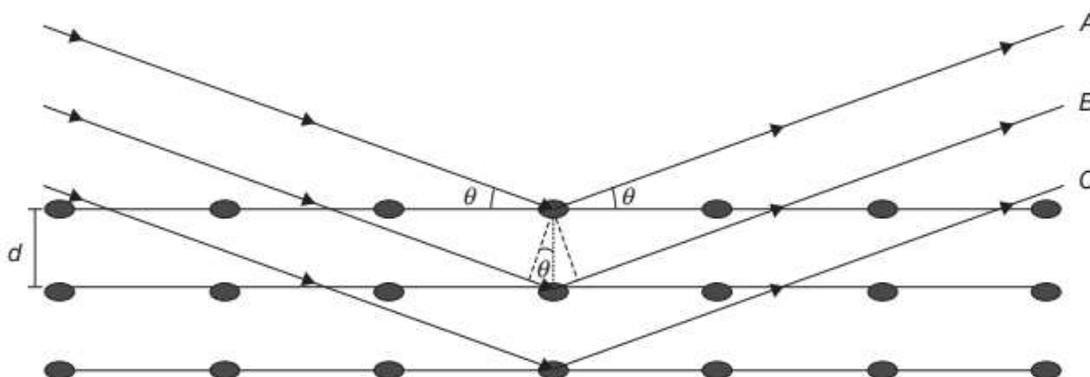
### 3.5.2 Difratometria de raios X

A Difratometria de raios X (XRD, do inglês *X-Ray Diffraction*) é uma técnica utilizada para identificar e quantificar as fases cristalinas presentes nos materiais e para medir as propriedades estruturais destas fases, possibilitando identificar se o composto se apresenta amorfo ou cristalino, e se apresenta o fenômeno de polimorfismo. Ela é uma das principais técnicas de caracterização microestrutural de materiais policristalinos e possui aplicações em diversas áreas do conhecimento<sup>82</sup>.

O padrão de difração dos raios X é único para cada estrutura cristalina, na qual a distribuição da radiação espalhada pode ser entendida considerando que os feixes de raios X difratados se comportam como reflexos dos planos internos da estrutura cristalina, como mostrado esquematicamente na figura 10. Assim, o padrão de difração depende da diferença de caminho percorrido pelos raios X e o comprimento de onda da radiação incidente, e esta condição é expressa pela lei de Bragg (Equação 1)<sup>83</sup>.

$$n\lambda=2d\text{sen}\theta \quad \text{(Equação 1)}$$

em que  $n$  = ordem de difração,  $\lambda$  = comprimento de onda da radiação incidente,  $d$  = distância entre planos adjacentes do cristal e  $\theta$  = ângulo entre o raio incidente e o plano cristalino.



**Figura 10:** Raios X difratados por planos com espaçamento  $d$  em um ângulo de difração de  $\theta$ .

Cada forma sólida de um IFA exibirá um padrão de difração diferente, uma vez que os sinais difratados pela amostra dependem do arranjo espacial dos átomos na estrutura cristalina do cristal. Desta maneira, dependendo da qualidade dos difratogramas, é possível obter dados da estrutura cristalina<sup>84</sup>.

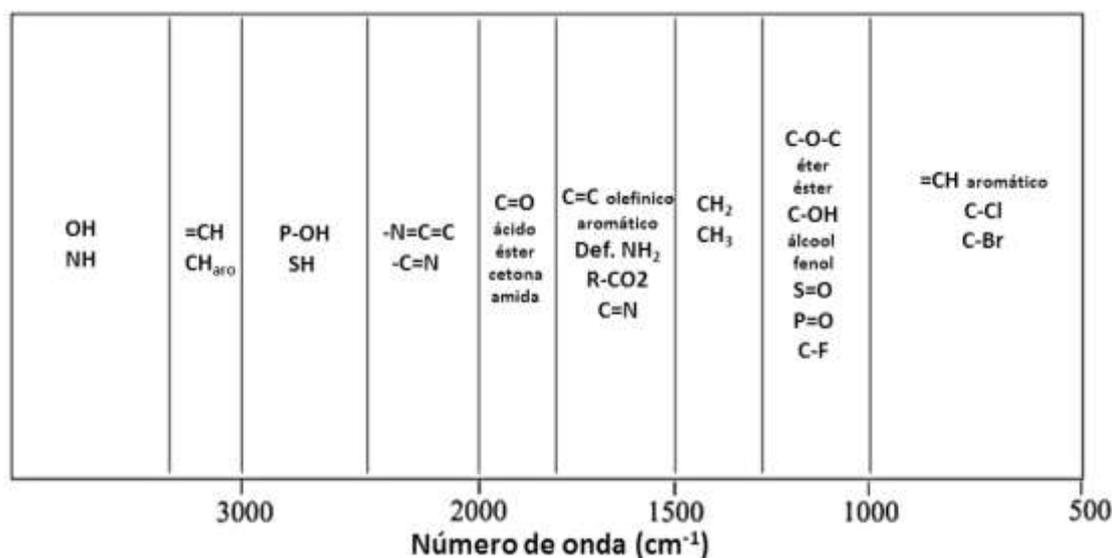
A difratometria pode ser tanto pelo método do pó (PXRD, do inglês Powder X-Ray Diffraction) quanto de monocristal (SCXRD, do inglês *Single Crystal X-Ray Diffraction*). A SCXRD tem recebido grande destaque no campo científico, permitindo validar estratégias de engenharia de cristais com base em motivos de ligação de hidrogênio. Além disso, as estruturas cristalinas permitem a correlação com uma variedade de propriedades de estado sólido, como morfologia, higroscopicidade, porosidade, estabilidade, compressibilidade entre outras, possibilitando assim a prospecção de compostos com propriedades específicas<sup>84</sup>.

### 3.5.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A espectroscopia é o estudo da interação da radiação eletromagnética com a matéria. Quando essa radiação incide sobre a matéria, pode ocorrer uma transição entre os estados energéticos e essas transições ocorrem de formas diferentes podendo dividir-se em vários tipos, como por exemplo, transições eletrônicas, vibracionais e rotacionais. Essas transições vibracionais podem ocorrer quando a molécula apresenta um número muito grande de níveis energéticos quantizados (ou estados vibracionais) associados com as ligações que mantêm a molécula unida<sup>85</sup>. Esta é uma técnica muito utilizada na caracterização de materiais, principalmente por ser uma técnica rápida, que apresenta grande sensibilidade, requer o mínimo de preparo de amostra, não destrutiva, não poluente, e que não gera resíduos tóxicos<sup>86</sup>.

A espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), utiliza a faixa do infravermelho médio (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ), consiste na investigação da interação entre a radiação na região do infravermelho (localizada entre as regiões do visível e de micro-ondas do espectro eletromagnético) e a matéria<sup>85</sup>. Quando a amostra é exposta a radiações de infravermelho, a radiação absorvida é diferente para cada grupo funcional, possibilitando assim a identificação de moléculas por meio das principais vibrações que servem como “*fingerprints*” moleculares, além da identificação de modificações de grupos funcionais através da comparação dos espectros<sup>83</sup>.

Os tipos mais simples de movimento vibracional em uma molécula, ativos no infravermelho, são os modos de estiramento e dobramento. O número de diferentes tipos de vibrações de uma molécula pode assumir é determinado pelo número de átomos e estrutura molecular. Tais modos vibracionais geralmente estão associados a um momento de dipolo permanente capaz de absorver a radiação infravermelha. Assim, um grupo polar como o grupo OH geralmente resulta em forte absorção de FTIR. Um apolar como uma banda dupla carbono-carbono em uma molécula tem fraca ou nenhuma absorção de FTIR. Os dados obtidos da espectroscopia no infravermelho são geralmente apresentados como um espectro infravermelho, que são plotados em função da intensidade de transmissão ou absorção. A intensidade de uma determinada banda é proporcional à magnitude da mudança de dipolo. Assim, na mesma molécula, grupos OH e NH por exemplo, produzem bandas mais intensas do que um grupo CH<sup>83,87</sup>. Cada grupo funcional apresenta modos de vibração específicos que aparecerão como bandas no espectro infravermelho, conforme ilustrado na Figura 11.



**Figura 11:** Correlação de grupos funcionais em relação ao número de onda correspondente ao observado no FTIR.

## **CAPÍTULO I – ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DO LORNOXICAM**

## 1. INTRODUÇÃO

A análise térmica é uma técnica de caracterização que tem sido amplamente utilizada pela indústria farmacêutica para controle de qualidade dos medicamentos. Por meio dela é possível obter informações importantes relacionadas à estabilidade térmica, degradação, pureza, compatibilidade de excipientes, entre outros<sup>88-91</sup>. Além disso, a identificação dos produtos da degradação térmica pode subsidiar estudos de degradação forçada da droga<sup>92</sup>. A análise térmica aliada a técnicas como espectrometria de massas e espectroscopia de infravermelho pode auxiliar nos estudos de mecanismos de decomposição térmica, permitindo atribuir os produtos produzidos nas reações<sup>89-94</sup>.

Apesar da decomposição térmica do lornoxicam em atmosfera inerte e oxidativa ter sido relatada anteriormente<sup>14,17,70,95-98</sup>, o mecanismo e os produtos de degradação térmica não foram reportados. Nesse contexto, neste capítulo será apresentado o estudo detalhado do comportamento térmico em uma atmosfera oxidante (ar seco) e inerte (N<sub>2</sub>) e a identificação dos produtos formados durante as etapas de decomposição térmica do LOR. Para isso, foram realizados estudos utilizando técnicas termoanalíticas, espectroscópicas e difratométricas.

Este capítulo da tese resultou na publicação do trabalho intitulado. “Lornoxicam drug—A new study of thermal degradation under oxidative and pyrolysis conditions using the thermoanalytical techniques, DRX and LC-MS/MS”, publicado no *Thermochimica Acta*, DOI: 10.1016/j.tca.2019.178353:

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

*Lornoxicam* (≥99.98%) utilizado neste trabalho foi doado pela indústria Biolab Farmacêutica, São Paulo-Brasil.

O padrão de difração de raios X do pó (PXRD) foi obtido usando o difratômetro de raios X Rigaku MiniFlex 600 (Rigaku Corporation), empregando radiação CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) com ajuste de 40 KV e 30 mA. As amostras foram analisadas de 5° a 50° (2 $\theta$ ) a 10 °min<sup>-1</sup> (modo contínuo).

As curvas simultâneas de Termogravimetria-Calorimetria Exploratória Diferencial (TG-DSC) foram obtidas com o equipamento TG/DSC 1 (Mettler Toledo). O gás de purga foi ar seco com vazão de 50 mL min<sup>-1</sup>. O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de 30 a 800 °C, utilizando razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> com massa de amostras de cerca de 10,3 mg e cadinhos de  $\alpha$ -alumina de 150  $\mu$ L.

As curvas DSC foram obtidas no equipamento Q10 da TA Instruments, com ar seco como gás de purga e vazão de 50 mL min<sup>-1</sup>, razão de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup>, massa de amostra de aproximadamente 2 mg e cadinhos de alumínio fechados com tampa perfurada.

As análises de calorimetria exploratória diferencial com sistema de microscópio foram realizadas no equipamento da Mettler Toledo DSC 1 stare system acoplado com uma câmera digital OLYMPUS, modelo SC 30, com uma capacidade de captura de 3,3 megapixel e sensor CMOS com zoom de até 6,5. As condições experimentais foram: ar seco como gás de purga (50 mL min<sup>-1</sup>), razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> e massa de amostra de aproximadamente 2 mg. As amostras foram colocadas em cadinhos de  $\alpha$ -alumina sem tampa.

A identificação dos produtos gasosos liberados durante a decomposição térmica foi realizada utilizando o analisador termogravimétrico TG-DSC 1 (Mettler-Toledo) acoplado a um espectrofotômetro de FTIR (Nicolet) com célula de gás e detector DTGS ZnSe. O forno e a célula de gás aquecida (250 °C) foram acoplados por meio de uma linha de transferência de aço inoxidável aquecida (225 °C) de 120 cm e diâmetro de 3,0 mm. Os espectros de FTIR foram registrados na faixa de comprimento de onda de 4000-675 cm<sup>-1</sup>, com uma resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e com 16 varreduras por espectro. A identificação dos produtos gasosos foi baseada nos espectros de referência disponíveis no software do espectrômetro (OMNIC 8.0) e nos dados da literatura.

Além do sistema TG-DSC-FTIR, uma análise adicional dos produtos gasosos foi realizada em um analisador termogravimétrico acoplado a espectrômetro de massas (TG-MS). O sistema era composto por um SDTATGA1150 (Mettler-Toledo) acoplado ao HPR20 Quadrupolo MS (Hiden). Foi utilizado também o *Hot-Stage Microscopy* (HSM-5/Stanton-Redcroft) acoplado a um microscópio estereoscópico (Leica) com um sensor de imagem digital de 5 mega pixels (Celestron) para captura de imagens e um sensor óptico para medir a intensidade de luz refletida (RLI) ao longo do experimento. Foi utilizada massa de amostra de 5 mg, cadinhos de  $\alpha$ -alumina de 6 mm de diâmetro, razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>, atmosfera de ar e nitrogênio. Essas análises foram realizadas em colaboração à *Unidade de Pesquisa de Métodos Térmicos (Thermal Methods Research Unit)*, do departamento de Química da Universidade de Huddersfield-Reino Unido.

As análises de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram feitas em um espectrômetro Nicolet iS10 FTIR, usando o acessório ATR com janela Ge. Os espectros de FTIR foram registrados com 64 varreduras por espectro com resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e a faixa de varredura foi entre 4000-700 cm<sup>-1</sup>.

As análises de cromatografia líquida (LC) foram conduzidas no cromatógrafo 1200 Agilent Technologies LC acoplado a um espectrômetro de massas (MS) AB SCIEX Instruments 3200QTRAP. A separação por LC-MS/MS foi realizada usando uma coluna de fase reversa C-18 (150 mm x 4.6 mm, 5  $\mu$ , Phenomenex®) e uma mistura de água (H<sub>2</sub>O) e acetonitrila (MeCN) contendo 0.1% ácido fórmico (v/v) como fase móvel e razão de 1 mL min<sup>-1</sup>, utilizou-se o modo de eluição por gradiente com o seguinte programa: 0–0,5 minutos (10% MeCN), 0,5–10 minutos (10–90% MeCN), 10–11 minutos (90% MeCN), 11–11.5 minutos (10% MeCN) e 11,5–15 minutos (10% MeCN). O volume de injeção foi de 20  $\mu$ L e a temperatura da coluna foi mantida a 35 °C.

Os compostos intermediários formados durante a decomposição térmica do lornoxicam foram determinados por LC-MS/MS. Os experimentos de MS operados em modo positivo, com uma sonda TurboIonSpray®. Um software *Lightsight*® 2.3 (Nominal Mass Metabolite ID Software, AB SCIEX), foi usado para investigar todos os possíveis intermediários. A aplicação do software foi realizada utilizando os parâmetros de ionização e fragmentação otimizados para o composto inicial; esses parâmetros foram obtidos por infusão direta a uma razão de 10  $\mu$ L min<sup>-1</sup> da solução padrão de Lornoxicam (500  $\mu$ g L<sup>-1</sup>) em H<sub>2</sub>O:ACN (1:1, v/v) contendo 0,1% de ácido fórmico. Os parâmetros de MS foram: cortina de gás à 20 psi, íon spray a 5500 V, gases 1 e 2 a 50 psi, temperatura de 600 °C, potencial de decaimento de 36 V, potencial de entrada de 7,5 V e com o aquecedor de interface ligado. A otimização do monitoramento de reação selecionada (SRM, do inglês selected reaction monitoring ) e experimentos de varredura completa foram executados automaticamente pelo software *LightSight*® 2.3. Diferentes tipos de reações foram investigados, como a oxidação, hidroxilação, redução, clivagem da ligação C-C, entre outros. Todos os experimentos MS/MS obtidas foram combinados com experimentos de fragmentação. As amostras utilizadas para as análises de LC-MS/MS foram obtidas usando o Sistema TG-DSC 1 (Mettler-Toledo), em que aproximadamente 10 mg de amostra foram colocadas em cadinhos de alumina e aquecidos a uma razão de 10 °C min<sup>-1</sup> em atmosfera de ar comprimido, em diferentes temperaturas finais (180 °C, 220 °C e 235 °C).

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

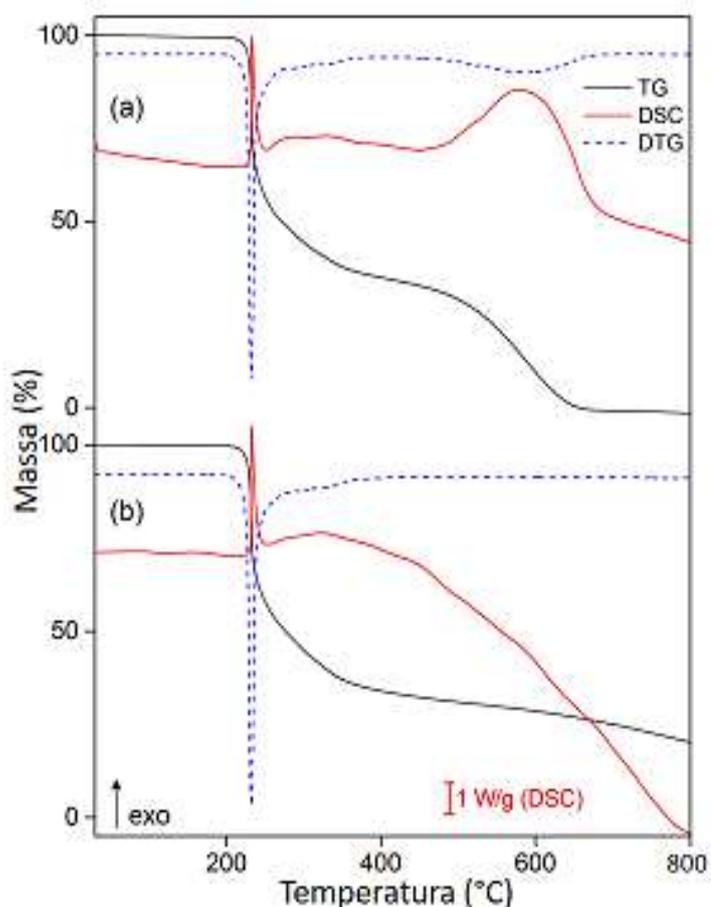
#### **3.1 TG/DTG-DSC**

As curvas TG/DTG-DSC do LOR em atmosferas dinâmicas de ar seco e nitrogênio são apresentadas na Figura 12 (a e b), respectivamente. Essas curvas mostram que a droga é

termicamente estável até 205 °C (ar e N<sub>2</sub>) e sofre decomposição térmica em duas etapas de perda de massa, como sugerido pela curva DTG.

A curva do DTG (Figura 12) sugere que o mecanismo de decomposição térmica em atmosfera de ar ocorre em mais de uma etapa, como visto anteriormente na degradação de outros fármacos<sup>88,99</sup>. Em ambas as atmosferas foi observado que a primeira etapa de perda de massa ocorre na faixa de 205 a 360 °C com perda de massa ( $\Delta m_1$ ) de 63,02% (ar) e 63,97% (N<sub>2</sub>), este processo é acompanhada de um evento exotérmico intenso na mesma faixa de temperatura estando associada a decomposição do LOR. Esta interpretação está em desacordo com muitos trabalhadores anteriores que atribuíram este evento térmico à fusão do fármaco<sup>14,96-98</sup>.

Em atmosfera de ar, o LOR sofre uma nova perda de massa ao longo do intervalo 360-680 °C ( $\Delta m_2 = 38,56\%$ ), que também é acompanhado de um evento exotérmico, atribuído à oxidação completa do material remanescente. Em contraste, em atmosfera de nitrogênio a amostra sofre uma menor perda de massa acima de 360 °C ( $\Delta m_2 = 15,34\%$  até 800 °C) sem qualquer evento térmico na curva DSC, que foi atribuído à lenta pirólise dos produtos de degradação térmica produzidos na primeira etapa.



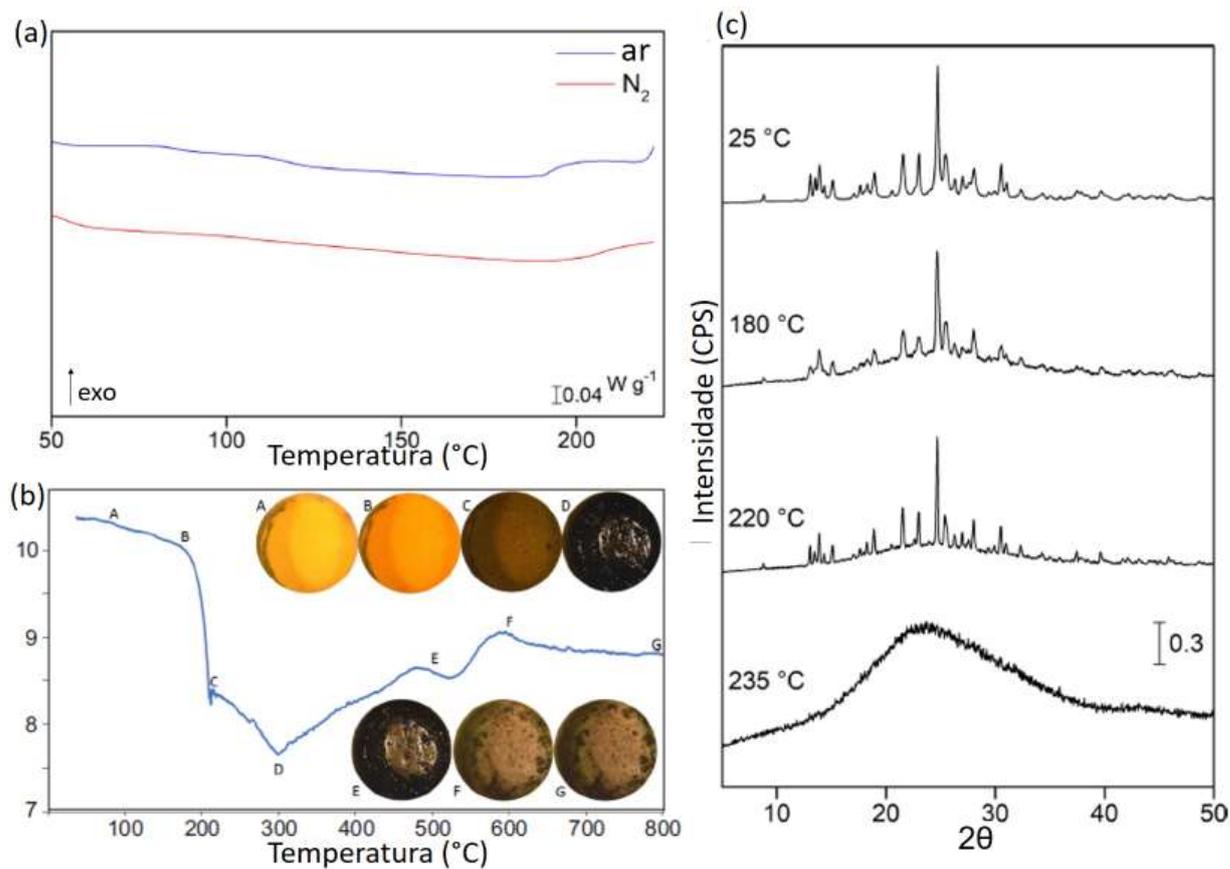
**Figura 12:** Curvas TG, DTG e DSC simultâneas do loroxicam em atmosfera de ar (a) e N<sub>2</sub> (b).

### 3.2 DSC, DSC-microscopia, HSM e PXRD

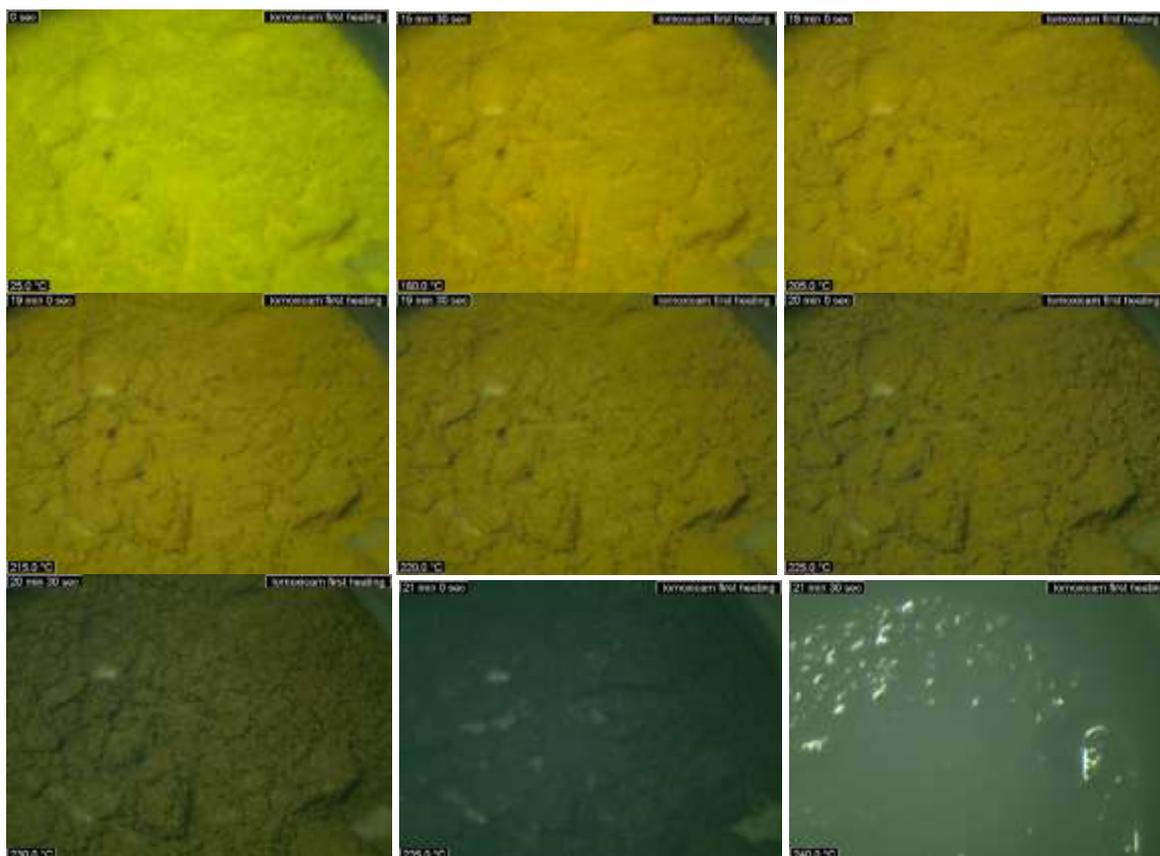
As curvas DSC obtidas em atmosferas de ar e N<sub>2</sub> são apresentadas na Figura 13a. Estas curvas não mostram quaisquer eventos térmicos significativos até 200 °C quando ocorre o início da degradação exotérmica, como visto anteriormente nas curvas TG-DSC. A atmosfera empregada não mostra qualquer influência no comportamento térmico deste composto até 220 °C, o que está novamente de acordo com as curvas TG-DSC.

Para investigar qualquer processo de baixa energia que não pode ser observado usando apenas o DSC, foram utilizadas as técnicas de DSC-microscopia, HSM e PXRD. O HSM e a DSC-microscopia (Figura 13b e 14, respectivamente) permitem a detecção de processos físicos através de alterações ópticas na amostra durante o aquecimento. Fusão, transições cristalinas, decomposição e outros eventos podem ser observados nas imagens obtidas por HSM<sup>100</sup>. A figura 13b mostra a intensidade da luz refletida (RLI) do fármaco obtido em atmosfera de ar, plotada em função da temperatura junto de algumas micrografias. A curva RLI mostra uma mudança gradual na intensidade da luz até 170 °C. Isto corresponde a uma mudança de cor clara de amarelo para laranja, como visto nas micrografias associadas A e B. A causa deste processo é desconhecida, mas não há indicação de qualquer fusão. A intensidade da luz cai acentuadamente na região de 170 a 200 °C, correspondendo a uma mudança de cor de laranja para marrom (micrografia C) à medida que o LOR é aquecido. Em ambas as atmosferas foi observado que o fármaco não sofre o processo de fusão.

Os difratogramas de raio X do pó das amostras aquecidas a diferentes temperaturas são mostrados na Figura 13c. O difratograma obtido à temperatura ambiente (25 °C) mostra que o fármaco adquirido é cristalino, sem evidência de conteúdo amorfo, e corresponde ao polimorfo II<sup>16</sup>. O difratograma a 180 °C mostra um processo parcial de amorfização, indicado pelo aparecimento de um sutil halo de difração sobreposto aos picos de difração. A amostra aquecida a 220 °C mostra uma diminuição na cristalinidade, quando comparada a LOR 25 °C, embora alguns picos ainda sejam observados, indicando que o material ainda apresenta certa cristalinidade resultante da presença de LOR não degradado. Após aquecimento a 235 °C, o material apresenta um caráter amorfo.



**Figura 13:** Curva DSC em atmosferas de ar e N<sub>2</sub> (a), gráfico RLI (b) e PXRD (c) do lornoxicam.



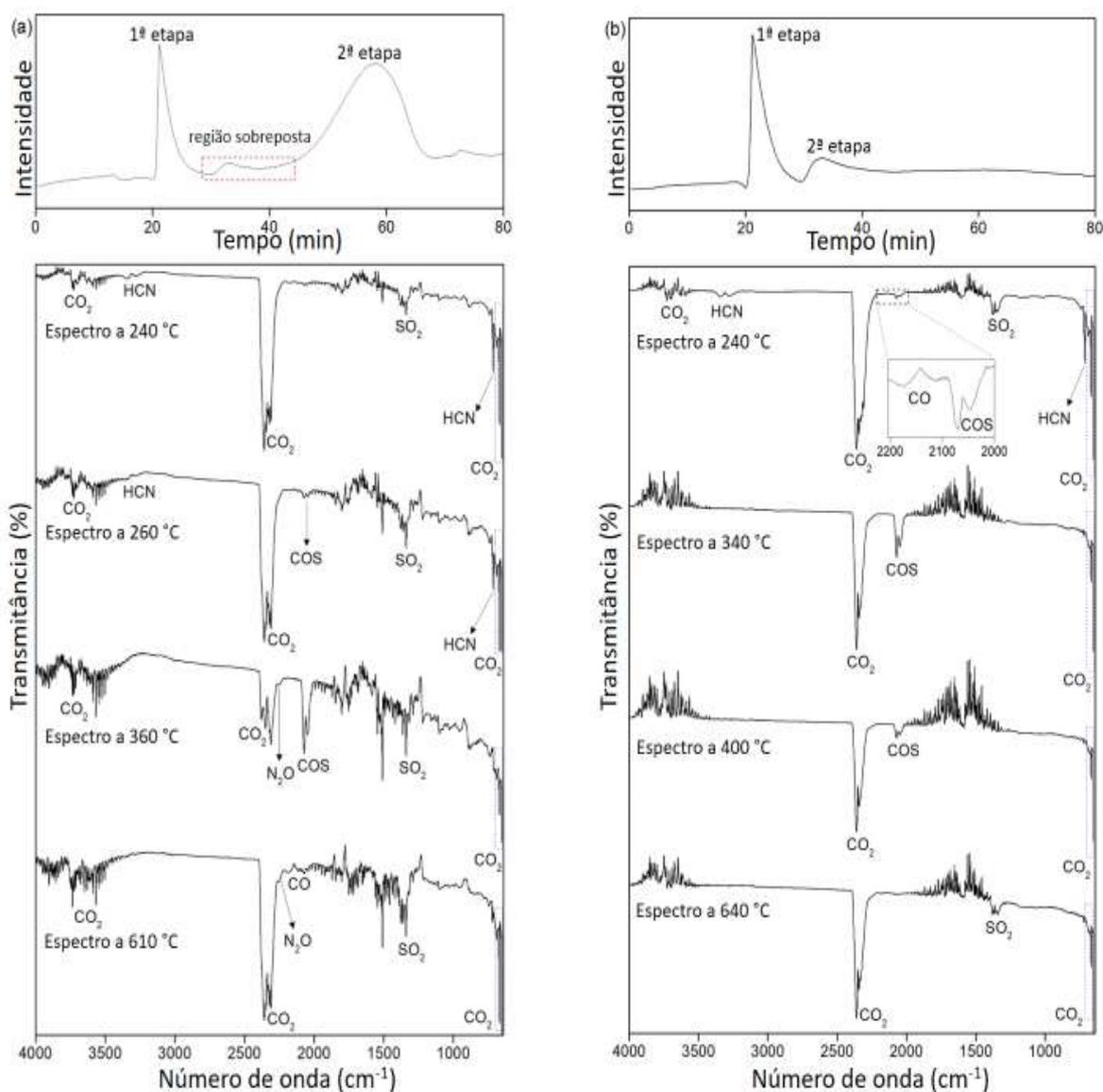
**Figura 14:** Imagens de microscopia de DSC do lornoxicam em atmosfera de ar.

### 3.3 Análises de gases evoluídos por TG-FTIR e TG-MS em processos oxidativos e condições de pirólise

Os dados de TG-FTIR são mostrados na Figura 15. Os perfis de Gram-Schmidt (GS) sugerem pelo menos duas etapas de perda de massa sobrepostas, em acordo com as curvas TG/DTG. O primeiro pico é muito semelhante para ambas as atmosferas ((a) ar e (b) N<sub>2</sub>) e está associado à formação dos mesmos produtos gasosos (CO<sub>2</sub>, COS, SO<sub>2</sub>, HCN), sugerindo que o mecanismo de degradação térmica é independente a atmosfera usada. No entanto, os perfis de GS sugerem que a segunda etapa da perda de massa é significativamente influenciada pela atmosfera utilizada, como indicado anteriormente.

Uma análise mais detalhada do perfil da GS obtida da amostra sob atmosfera de ar mostra um pequeno pico em torno de 360 °C, a mesma faixa de temperatura do segundo pico observado no perfil da GS obtida da amostra em atmosfera de N<sub>2</sub>. Isso sugere que processos semelhantes aos observados sob condições de pirólise são predominantes no início da segunda etapa de perda de massa (Figura 8a, região sobreposta). Entretanto, com o aumento da temperatura, os processos oxidativos tornam-se predominantes, o que resulta no segundo pico na curva GS-ar associado à oxidação de toda a matéria orgânica presente. Isto também pode ser confirmado pela maior variedade e quantidade de produtos gasosos liberados nesta etapa para a análise da amostra obtida sob atmosfera de ar (CO, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, COS, SO<sub>2</sub>) em comparação com aqueles produtos gasosos liberados pela amostra sob atmosfera de N<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub>).

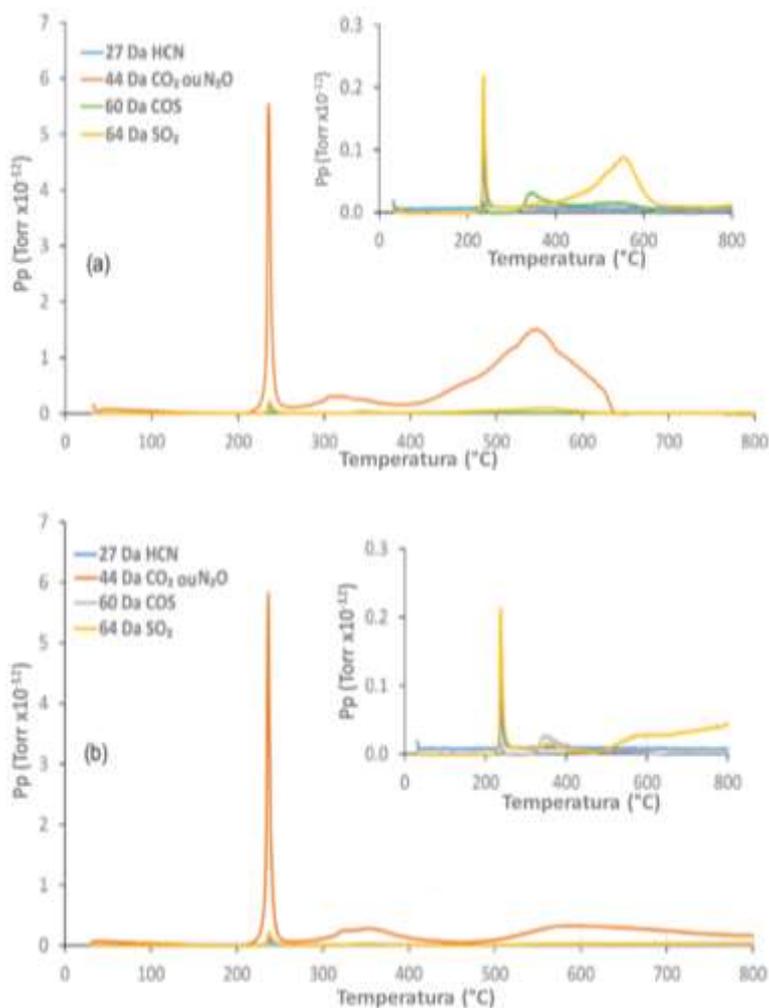
De acordo com os resultados obtidos por TG-FTIR, o primeiro e o início da segunda etapa de perda de massa são pouco influenciados pela atmosfera utilizada, apresentando um perfil semelhante de liberação de produtos gasosos. Por outro lado, com o aumento da temperatura, os processos oxidativos tornam-se predominantes na atmosfera de ar, levando a um aumento significativo da liberação de CO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub>, o que não é observado em uma atmosfera de N<sub>2</sub>, em que os processos de pirólise são responsáveis pela lenta perda de massa na curva TG.



**Figura 15:** Curva Gram-Schmidt e espectros de infravermelho dos produtos gasosos gerados durante a decomposição da LOR em ar (a) e  $N_2$  (b).

### 3.4 Análise de LC-MS/MS dos resíduos intermediários da decomposição térmica em condição oxidativa do Lornoxicam

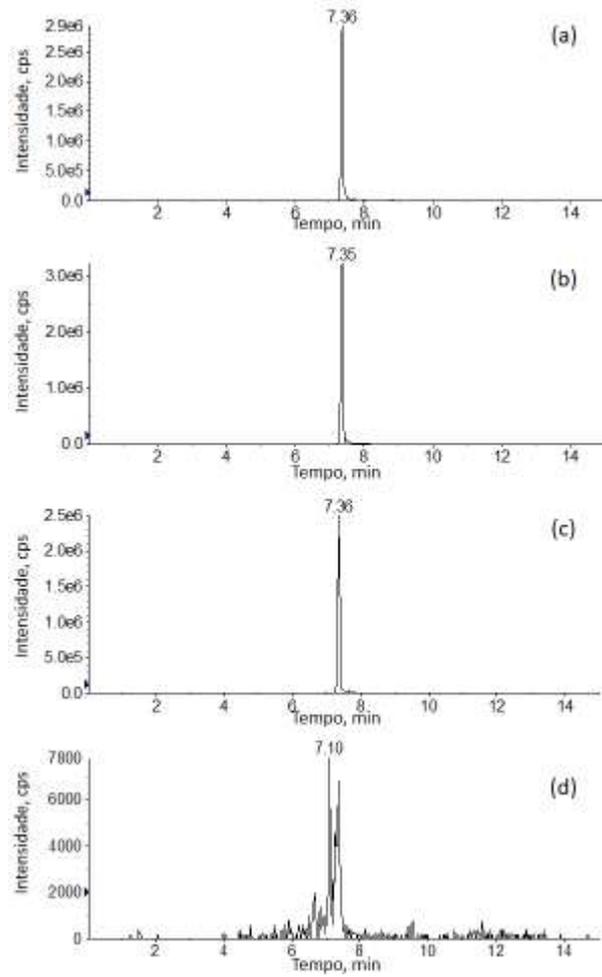
Os espectros de massas obtidos por TG-MS sob condições de oxidação e pirólise são mostrados na Figura 16. Os principais produtos gasosos identificados foram HCN ( $m/z$  27),  $CO_2$  e/ou  $N_2O$  ( $m/z$  44), COS ( $m/z$  60) e  $SO_2$  ( $m/z$  64). É interessante notar que em atmosfera de  $N_2$ , apesar de se obter um fragmento com uma massa de 44 Da, que poderia corresponder à formação de  $N_2O$  e/ou  $CO_2$ , a presença de gás  $N_2O$  não foi observada pelo TG-FTIR, o que indica que este sinal corresponde apenas à liberação de  $CO_2$  da pirólise de LOR.



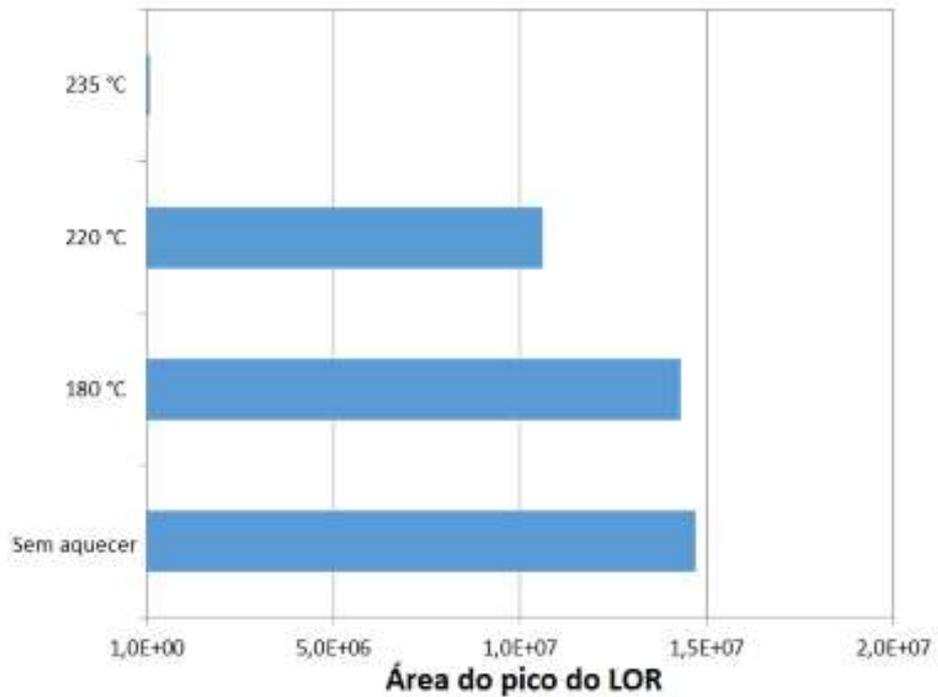
**Figura 16:** Espectros de massa dos produtos gasosos liberados durante a decomposição térmica do LOR em ar (a) e  $N_2$  (b).

Assim, por meio da comparação dos resultados obtidos pelas técnicas acopladas utilizadas neste trabalho foi possível distinguir em qual os produtos gasosos estão sendo liberados durante a decomposição térmica.

Para entender melhor o mecanismo da degradação do LOR, foi utilizada a técnica LC-MS/MS para analisar os resíduos de LOR aquecidos em diferentes temperaturas. Por meio da análise cromatográfica, o cromatograma de íons totais (TIC) do LOR antes e após o aquecimento foi obtido como mostrado na Figura 17. A presença de LOR (MM 371,8 Da) como pico principal obtido em 7,3 minutos e  $m/z$  372 ( $[M+H]^+$ ) foi observada em todos os cromatogramas, exceto no referido à temperatura de 235 °C, em que outro pico poderia ser observado. A comparação da área do pico 7,3 indicou a degradação do LOR entre 220 e 235 °C (Fig. 18). No entanto, a 180 °C, o LOR não sofreu decomposição, pois a área do pico permanece inalterada.



**Figura 17:** Cromatograma de íons totais (TIC) (a) sem aquecimento, (b) 180 °C, (c) 220 °C e (d) 235°C.

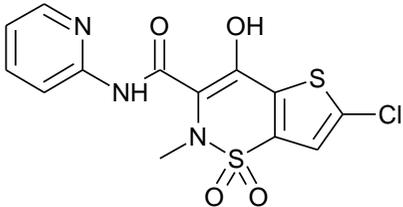
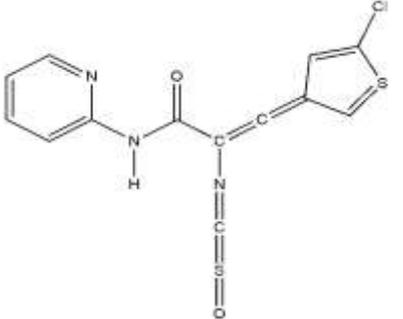
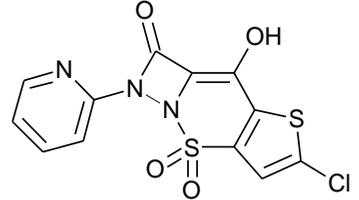
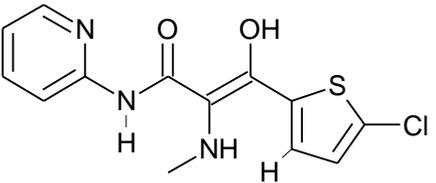


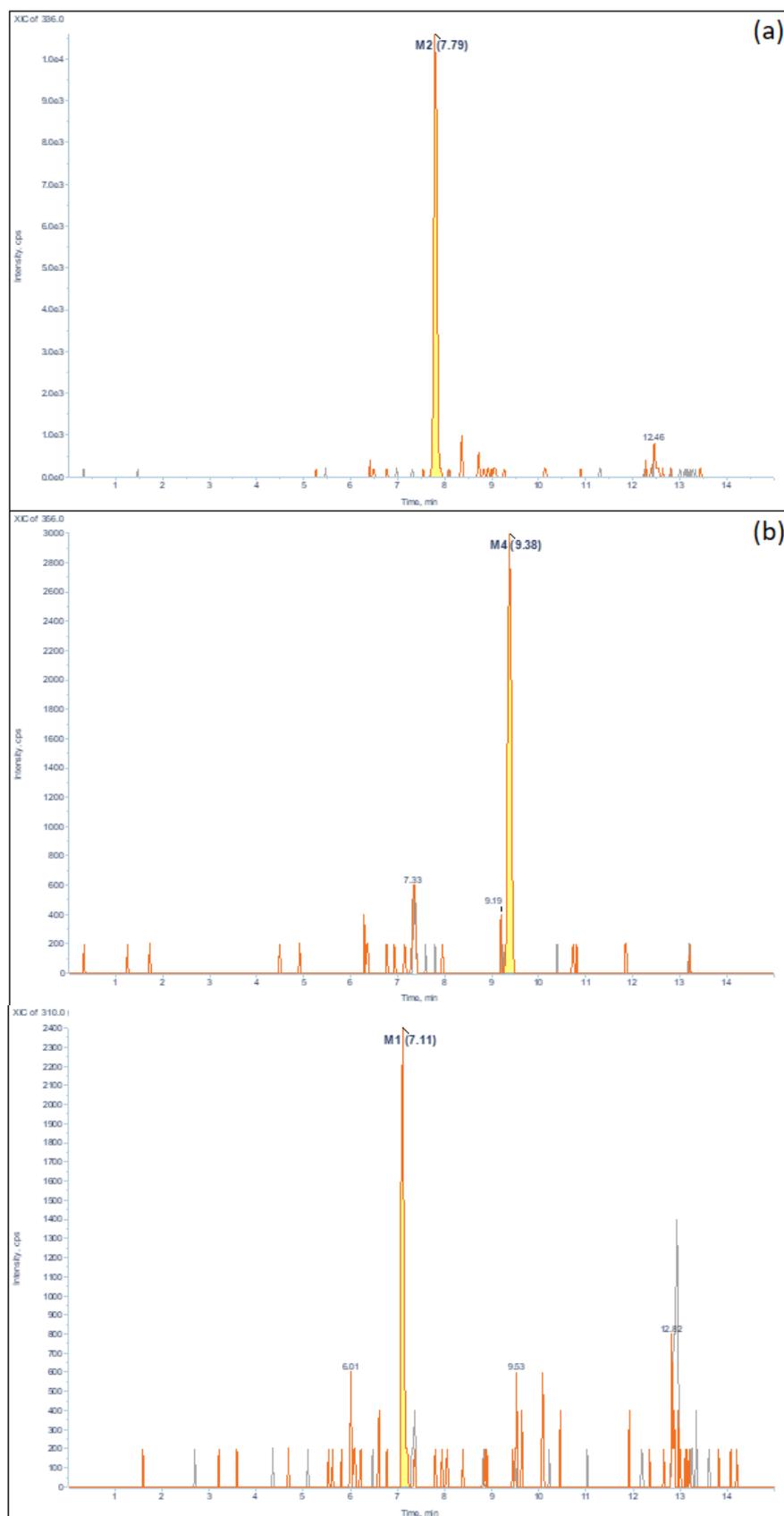
**Figura 18:** Decomposição do Lornoxicam utilizando a área do pico em 7,3 minutos.

Picos adicionais foram observados durante os experimentos de LC-MS/MS das amostras aquecidas a 220 °C e 235 °C, esses picos não foram observados nas amostras em temperatura ambiente e aquecida a 180 °C. A Tabela 4 mostra os principais compostos intermediários detectados, bem como os tempos de retenção e os principais fragmentos durante a degradação térmica. Como pode ser observado dos três compostos intermediários, dois deles foram obtidos a 220 °C e apenas um em 235 °C. Para elucidar a estrutura dos produtos observados em diferentes temperaturas e, portanto, propor uma via de decomposição para o LOR, foram realizados experimentos de MS/MS. O produto intermediário detectado como  $m/z$  336 (MM 335 Da) indica uma perda de 36 Da, quando comparado ao LOR inicial. Essa perda sugere a eliminação do HCl, no entanto, foi observado  $m/z$  338 no mesmo tempo de retenção (7,79 minutos) nos dados do espectro, que correspondem ao isótopo M+2 do cloro ( $^{35}\text{Cl}$  e  $^{37}\text{Cl}$ ). Desta maneira, a eliminação de 36 Da pode ser associado à desidratação (perda de duas moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  (36 Da)). O principal fragmento obtido para  $m/z$  336 foi  $m/z$  121, e refere-se ao íon  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}^+$ .

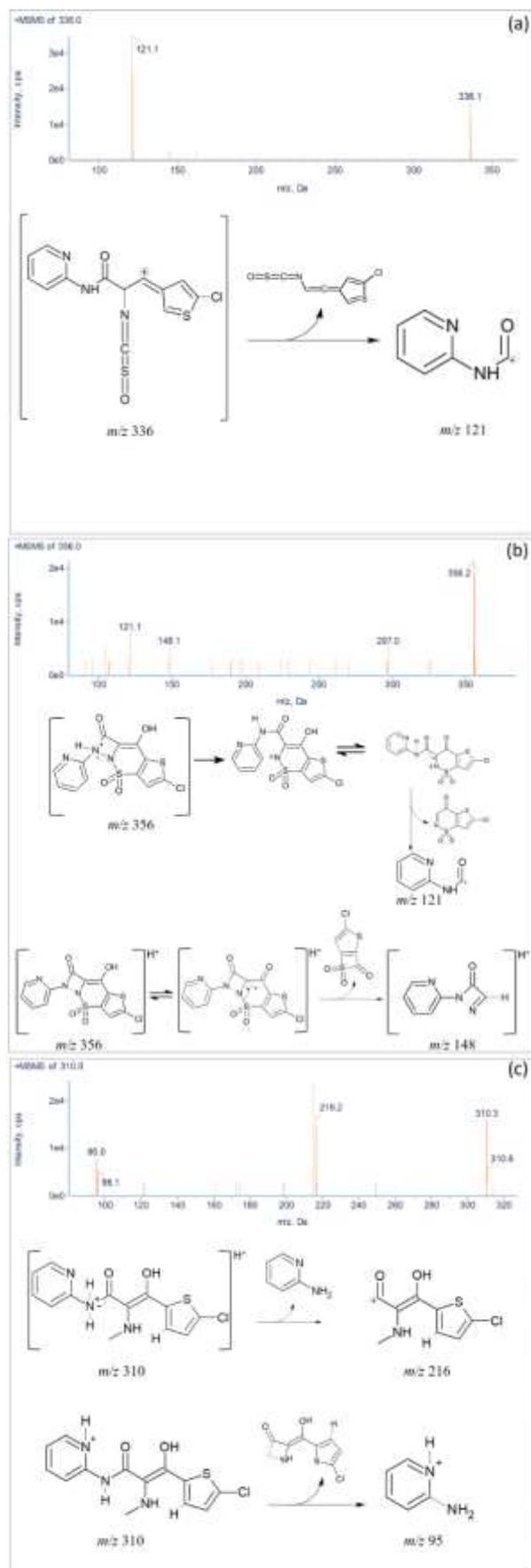
O íon  $m/z$  121 é o mesmo fragmento de íon obtido para o LOR, como mencionado na Tabela 4, o que confirma que a estrutura sofreu uma modificação mínima e mantém a estrutura principal do LOR. O produto intermediário detectado como  $m/z$  356 (MM 355 Da) apresentou  $m/z$  121 como íon fragmentado (referente ao  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}^+$ ). A massa de 16 Da, quando comparado ao LOR foi associado à formação de um anel de cinco membros. Ambos os intermediários foram observados a 220 °C. A 235 °C, apenas o fragmento  $m/z$  310 (MM 309 Da) foi detectado como um produto intermediário. Os íons do fragmento obtido foram  $m/z$  216 ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{SCl}^+$ ) e 95 ( $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2^+$ ). Assim, todas as estruturas propostas foram confirmadas pelos experimentos MS/MS realizadas. Os cromatogramas de íons extraídos e mecanismos de fragmentação para todos os produtos intermediários são mostrados nas Figuras 19 e 20.

**Tabela 4:** Produtos intermediários obtidos por análises de LC-MS/MS.

COMPOSTOS	MM (g mol <sup>-1</sup> )	[M+H] <sup>+</sup> (m/z)	MS/MS	TEMPO DE RETENÇÃO (min)	ESTRUTURA PROPOSTA
LOR	371	372	164, 121, 95	7,3	
Intermediário 1 220 °C	335	336	121	7,7	
Intermediário 2 220 °C	355	356	148, 121	9,3	
Intermediário 3 235 °C	309	310	216, 95	7,1	



**Figura 19:** Cromatograma de íons extraídos (XIC, do inglês extracted ion chromatograms) m/z 336 (a), m/z 356 (b) e m/z 310 do Lornoxicam após a decomposição térmica.



**Figura 20:** Mecanismo de fragmentação proposto e seus respectivos espectros de íons fragmentados (a)  $m/z$  336 (b)  $m/z$  356 e (c)  $m/z$  310.

#### **4. CONCLUSÃO**

O estudo detalhado da decomposição térmica do LOR possibilitou avaliar a sua estabilidade térmica, bem como investigar os produtos gasosos gerados durante seu processo de decomposição. A microscopia *Hot Stage* (HSM) e a DSC-microscopia permitiram a visualização do seu comportamento térmico quando aquecido e estão em concordância com os processos de degradação observados com as curvas TG-DSC, confirmando que o fármaco não sofre processo de fusão, como era descrito anteriormente na literatura. Além disso, a análise por LC-MS/MS dos resíduos sólidos produzidos em diferentes temperaturas permitiu a identificação dos vários produtos de degradação, o que sugere um processo complexo de decomposição térmica desse fármaco.

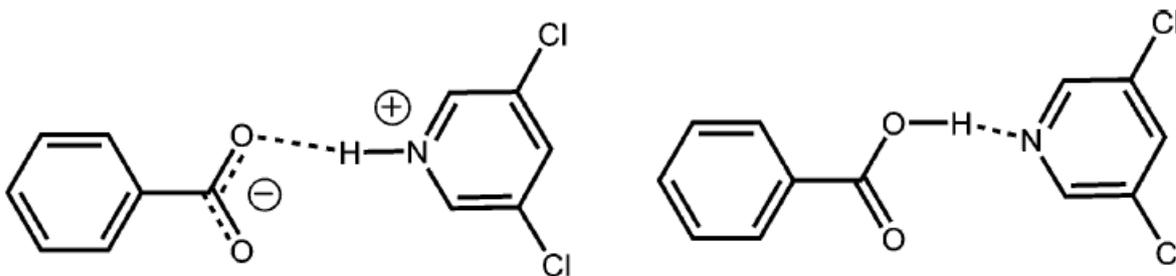
## **CAPITULO II – OBTENÇÃO DE SAIS DE LORNOXICAM**

## 1. INTRODUÇÃO

A formação de sais é uma das formas mais viáveis para a preparação de muitos medicamentos. Mesmo que o medicamento esteja em solução ou na forma sólida, o uso de um sal proporciona maior concentração em solução do que o ácido livre ou base livre (formas não ionizadas)<sup>101</sup>. Vale ressaltar que a formação de sais não se limita apenas à modificação da solubilidade, mas afeta uma série de aspectos farmacêuticos como perfil de impureza, estabilidade físico-química, toxicidade, entre outros.

Um sal nada mais é que um composto iônico que resulta da reação entre um ácido e uma base <sup>102</sup>. Os agentes formadores usados para preparar sais, exercem influências na solubilidade, podendo ocorrer o efeito do íon comum em solução, que influencia diretamente a solubilidade de um sal<sup>102</sup>. O contra-anión mais frequente é o cloreto, seguido pelo sulfato e brometo. O contracation mais frequente é o sódio, seguido por cálcio, potássio e magnésio. Contudo os contrions também se estendem aos íons orgânicos como mesilato, citrato, N-metil-Dglucamina, entre outros. Os sais de sódio são geralmente tão solúveis que também são usados em aplicações em sistemas injetáveis. Um outro ponto importante sobre os sais está relacionado com a solubilidade em função do pH. Uma vez que o pH no trato gastrointestinal varia entre 1 e 7,5 (por exemplo, no estômago em jejum o pH é 1-3, no intestino delgado é 5-7 <sup>103</sup>), é possível então otimizar a absorção em relação ao contraion selecionado para obter uma maior solubilidade.

A compreensão da diferença fundamental entre formação de sal e cocrystal é muito importante tanto para as atividades de pré-formulação quanto para os aspectos de desenvolvimento químico/farmacêutico. Um sal é formado pela transferência de um próton ( $H^+$ ) de um ácido para uma base. No caso do cocrystal, não há tal transferência, enquanto ambas as substâncias neutras (API e formador de cocrystal) estão presentes na rede cristalina. O processo de formação de sal é uma maneira simples de modificar as propriedades de um fármaco com grupos funcionais ionizáveis para superar características indesejáveis do fármaco original. No caso de fármacos não ionizáveis, que são restringidos pela formação de sais, os cocrystal são uma excelente alternativa para melhorar propriedades específicas <sup>101</sup>. Apesar de os cocrystal serem formados por meio de ligações de hidrogênio, a reação entre os componentes também pode resultar na formação de um sal se o próton for transferido do ácido à base<sup>104</sup>. Assim, a formação do sal é confirmada pela transferência de prótons, conforme a Figura 21.



**Figura 21:** Classificação como sal (esquerda) ou cocrystal (direita) de acordo com a transferência de prótons (Fonte: adaptado de <sup>104</sup>)

Visto a importância da formação de sais para a modulação das propriedades físico químicas, este capítulo apresenta um estudo detalhado da síntese, caracterização térmica e estrutural e diferentes sais de LOR com diferentes contraíons como sódio (Na), potássio (K), cloreto (Cl), brometo (Br), com o intuito de avaliar o efeito dos contraíons na estabilidade e solubilidade dos sais de LOR.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

Lornoxicam ( $\geq 99.98\%$ ) utilizado neste trabalho foi doado pela indústria Biolab Farmacêutica, São Paulo-Brasil. Os demais reagentes utilizados foram adquiridos da Sigma Aldrich com pureza acima de 99%.

### 2.1 Síntese do cloreto de LOR (LORCl)

O sal LORCl foi preparado adicionando-se 5 mL de etanol à 250 mg de LOR e mantido sob agitação por 5 minutos. Posteriormente foi adicionado à mistura 2 mL de HCl concentrado (37 %), e mantido sob agitação por 45 min. A mistura foi então filtrada e seca à temperatura ambiente.

### 2.2 Síntese do brometo de LOR (LORBr)

O sal LORBr foi preparado adicionando-se 5 mL de etanol à 250 mg de LOR e mantido sob agitação por 5 minutos. Posteriormente foi adicionado à mistura 2 mL de HBr concentrado (37 %), e mantido sob agitação por 45 min. A mistura foi então filtrada e seca à temperatura ambiente.

### 2.3 Síntese do LOR sódico (LORNa)

Em um frasco de vidro foram adicionados 411,4 mg de LOR e 88,5 mg de NaOH, juntamente com 2 mL de etanol ( $\eta = 4 \text{ mL mg}^{-1}$ ) e mantidos sob agitação por 2h30min até precipitação do sal. Posteriormente o sal foi filtrado e seco à 85 °C por 3h em estufa com circulação de ar (Memmer, UN 110), antes de ser analisado por PXRD.

## 2.4 Síntese do LOR potássico (LORK)

Em um frasco de vidro foram adicionados 768,1 mg de LOR e 268,9 mg de KOH, juntamente com 4 mL de etanol ( $\eta = 4 \text{ mL mg}^{-1}$ ) e mantidos sob agitação por 1h até completa precipitação do sal. Posteriormente o sal foi filtrado e secos à 85 °C por 3h em estufa com circulação de ar (Memmer, UN 110), antes de ser analisado por PXRD.

## 2.5 Obtenção de monocristais

O monocristal de LORBr foi obtido por meio da recristalização do pó, pelo método de evaporação lenta de solvente, em que foi solubilizado em um frasco de vidro 5 mg do sal LORBr em 1,5 mL de nitrometano. O frasco foi então selado com plástico filme com pequeno furo no centro, e mantidos para evaporação de solvente à temperatura ambiente.

O monocristal de LORNa foi obtido por meio da recristalização do pó, na qual foi solubilizado em um frasco de vidro 5 mg do sal LORNa em 1 mL de nitrometano. O frasco foi então tampado e submetido à aquecimento até 85 °C até completa solubilização e posteriormente foi levado à estufa de circulação de ar à 40 °C (Memmer, UN 110), e mantidos até precipitação dos cristais. Similarmente, o monocristal de LORK foi obtido por meio da recristalização do pó, na qual foi solubilizado em um frasco de vidro 5 mg do sal LORK em 1 mL de nitrometano. O frasco foi então tampado e submetido à aquecimento até 85 °C até completa solubilização e posteriormente foi levado à estufa de circulação de ar à 50 °C (Memmer, UN 110), e mantidos até precipitação dos cristais.

Devido ao fato de os padrões de difração do pó para o sal LORCl serem iguais ao padrão de difração calculado do sal de cloreto de LOR, reportado na literatura (CCDC ref.code. XOGCUT), não foi necessário a obtenção de monocristal de LORCl, uma vez que a estrutura cristalina deste sal corresponde à do XOGCUT.

## 2.6 Caracterização dos compostos

As estruturas cristalinas dos novos sais foram determinadas por DRXM usando o difratometro Bruker D8 Quest equipado com detector Photon II ou Photon 100, usando radiação de  $\text{MoK}\alpha$  ou  $\text{CuK}\alpha$ , operando em diferentes temperaturas, em um fluxo aberto de nitrogênio acoplado ao sistema Oxford Cryosystem. As células unitárias, redução de dados e correção de absorção (método multi-scan) foram realizados com o software APEX4<sup>105</sup> (Bruker) incluindo SADABS<sup>106</sup>, os grupos espaciais foram determinados usando o XPREP<sup>107</sup> implementados no APEX4. As estruturas foram resolvidas por meio do método de fase intrínseca e refinadas no pacote do programas do OLEX2 v2.1-3<sup>108</sup>. Todos átomos que não são hidrogênios foram refinados anisotropicamente e posteriormente os hidrogênios foram

adicionados à estrutura em posições idealizadas e refinados de acordo com o modelo escolhido. Os padrões de difração de raio X calculado foram gerados a partir da estrutura do cocristais usando o programa Mercury 2021.2.0 (Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK). Todas as interações intra e intermoleculares foram computadas no Mercury 2021.2.0 e confirmadas no software PLATON<sup>109</sup>.

Os dados de PXRD dos compostos foram coletados nos difratômetros Panalytical Empyrean e Panalytical XPert com fonte de Cu K $\alpha$  operando a 40 kV e 40 mA, coletados de 3° à 40° 2 $\theta$ , com tamanho de passo de 0,013 ° a uma taxa de varredura de 0,044 ° s<sup>-1</sup>.

As curvas TG foram obtidas no equipamento TGAQ50 (TA Instrument), em atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 60 mL min<sup>-1</sup>. O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de 30-400 °C a 10 °C min<sup>-1</sup>, com massa de amostra de aproximadamente 2,5 mg, utilizando cadinhos de alumínio para análise. As curvas DSC foram obtidas no equipamento DSCQ2000 (TA Instrument), em atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 50 mL min<sup>-1</sup>. O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de 40-250 °C a 10 °C min<sup>-1</sup>, com massa de amostra de aproximadamente 2,5 mg, utilizando cadinhos de alumínio para análise.

LOR e sais de LOR foram submetidos a testes de estabilidade acelerada, na qual foi adicionado 15 mg de cada composto em frasco de vidro e estes foram armazenados em uma câmara de umidade sob 75% de umidade relativa (RH) a 40 °C. Alíquotas foram retiradas após 7 e 14 dias e analisadas por PXRD e TG.

Um teste de solubilidade qualitativo foi feito para os sais LORNa e LORK, na qual uma quantidade em excesso de amostras foi adicionada em um frasco contendo 5 mL de meio (tampão fosfato). As suspensões resultantes foram agitadas a 200 Hz em uma incubadora shaker (Incubating Orbital Shaker - VWR) a 37 °C por 24 horas e posteriormente avaliadas qualitativamente. Para o sal LORNa foi feito um teste qualitativo adicionando-se 1mL de água à 5, 10, 15, 20,25 e 35 mg de LORNa.

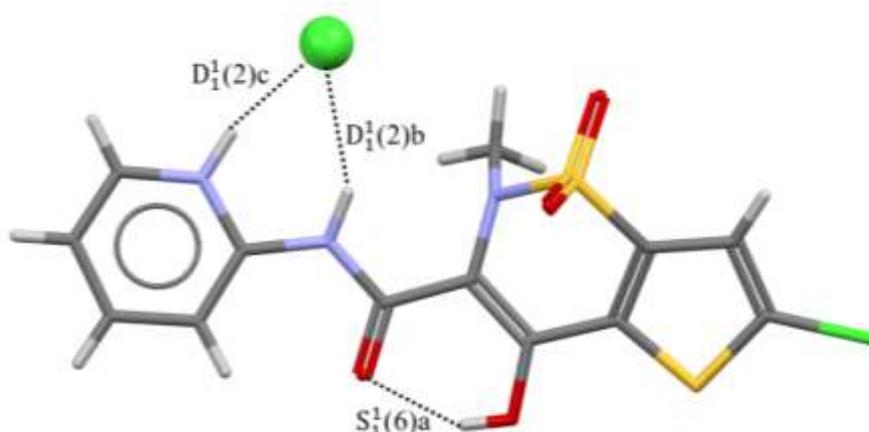
### **3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

#### **3.1 Análise estrutural dos sais de LOR**

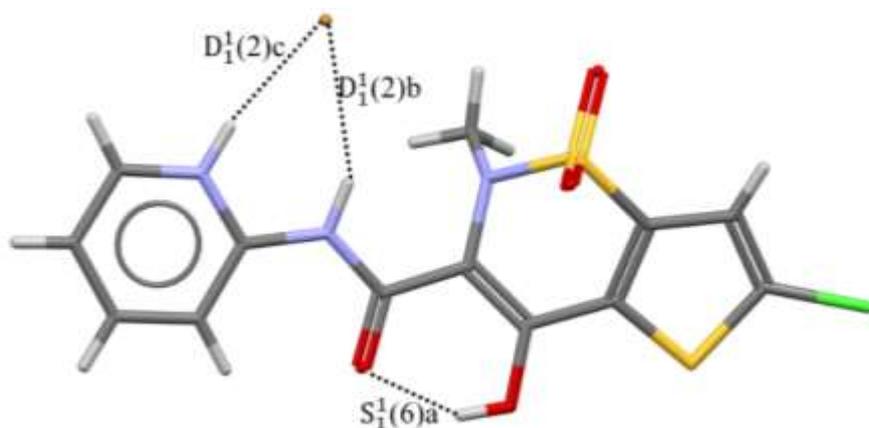
Os principais dados cristalográficos dos sais estão resumidos na Tabela 5. A estrutura cristalina do LORCl sintetizado é a mesma do cloreto de LOR previamente reportado por Suresh e Nangia (2014)<sup>70</sup> e sua estrutura pode ser encontrada na base de dados do CCDC (Ref.code XOGCUT). Ambos os sais LORCl e LORBr são cristalizados no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, com uma molécula comprimida na unidade

assimétrica. Vale ressaltar que não há relatos na literatura sobre a formação do sal de Brometo (LORBr). As estruturas do cristal de LORCl e LORBr são estabilizadas principalmente por meio interações entre N-H...Cl formando uma rede de interações de hidrogênio (Figura 22 e 23). Assim como na molécula de LOR, nenhuma interação do tipo  $\pi$ - $\pi$  entre o anel piridínico foi observada nos sais, uma vez que as distancias medidas entre os centroides são maiores que  $6 \text{ \AA}$ <sup>16</sup>.

Conforme observado na Figura 22 e 23, ambos os sais com HCl e HBr, doam prótons ao grupo piridil. Compreensivelmente, o NH do grupo amida não pode ser protonado por causa de efeitos eletrônicos e estéricos. Em ambos os sais ácidos foi observada a presença de uma interação intramolecular entre o OH do grupo ( $\beta$ -cetoenólico) com o O da carbonila formando  $S_1^1(6)$ a motif. Além disso, em ambos os sais foram observados a formação de  $D_1^1(2)$ b,  $D_1^1(2)$ c e  $R_2^1(6)$  motifs, em que o  $R_2^1(6)$  trata-se de um motif de segundo nível.



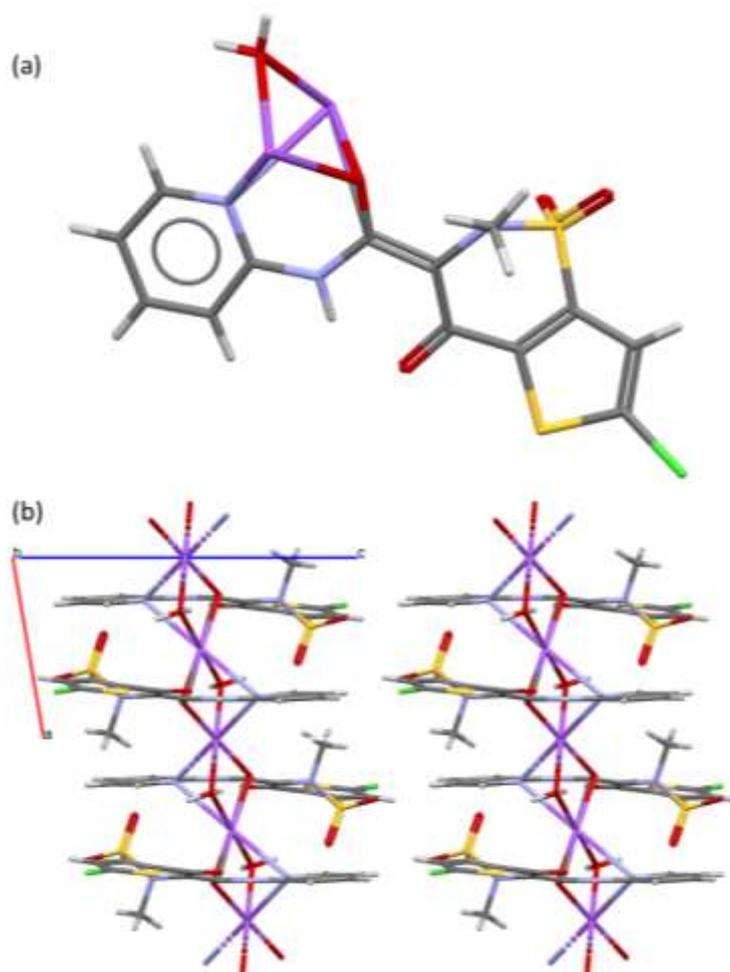
**Figura 22:** Unidade assimétrica do LORCl (Ref. code XOGCUT).



**Figura 23:** Unidade assimétrica do LORBr.

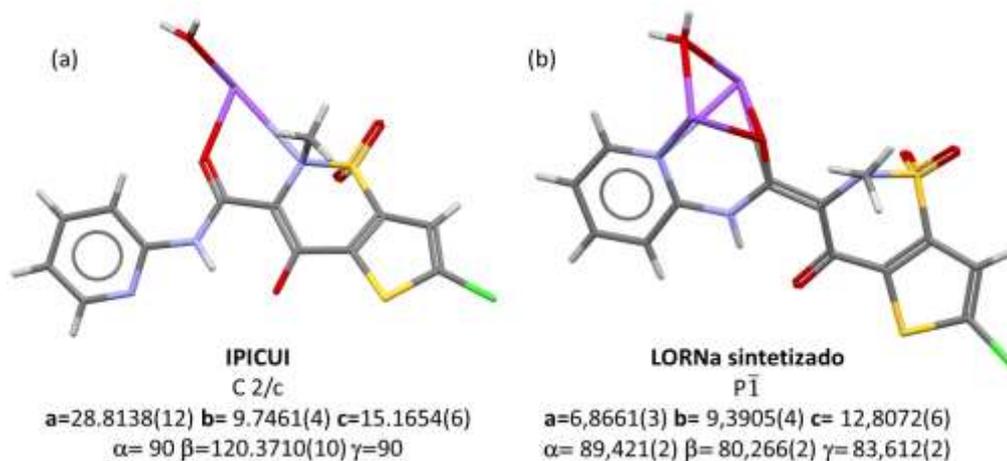
O sal básico de LORNa cristaliza-se no sistema cristalino triclinico e grupo espacial  $P\bar{1}$ , com uma molécula comprimida na unidade assimétrica. A estrutura cristalina do LORNa (Figura 24) revelou a formação de sal hidratado formando uma rede iônica unidimensional,

conforme pode ser observado na Figura 24b. Esta rede iônica é sustentada por infinitas ligações de hidrogênio formando os motivos do tipo  $C_1^1(7)c$ ,  $R_2^2(14)$ ,  $S_1^1(6)a$ ,  $S_1^1(8)a$ , além de um motif de cadeia de segundo nível  $C_2^2(14)$ . Neste sal, é observado a desprotonação tanto do grupo OH ( $\beta$ -cetoenólico), quanto N do grupo piridil. Diferentemente do esperado modo de conformação para sais básicos de LOR<sup>18</sup>, o íon metálico coordena-se pelo N do grupo piridil e pelo O da carbonila, na qual uma molécula de água atua como ponte de coordenação entre os átomos de sódio, conforme observado na Figura 24a e 24b.



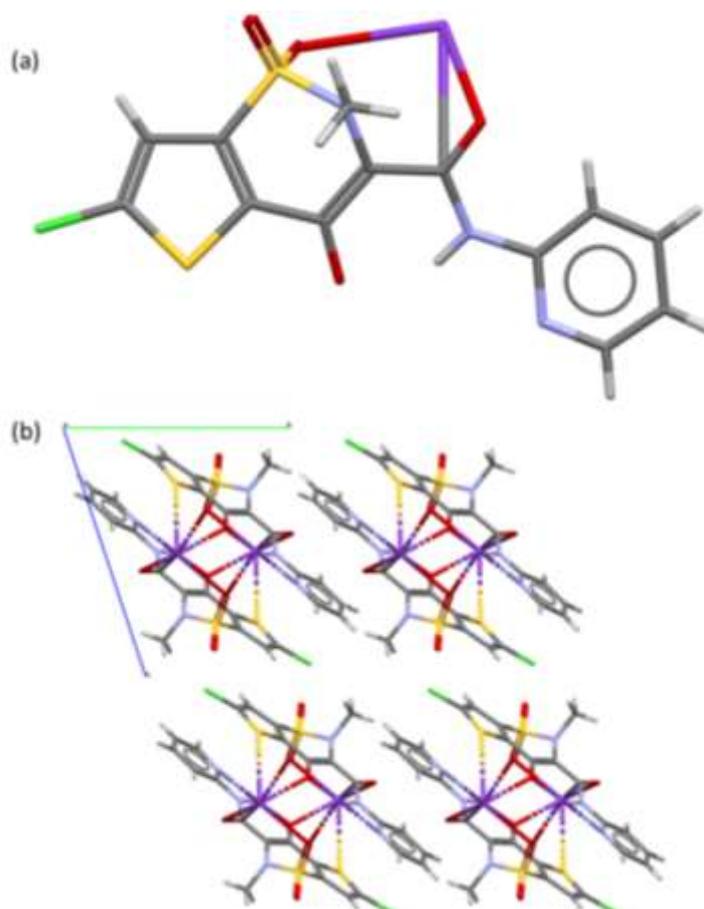
**Figura 24:** Unidade assimétrica do LORNa (a) Empacotamento cristalino ao longo de um eixo b (b).

Comparando a estrutura do LORNa sintetizado com o sal de sódio previamente reportado no CCDC (Ref.code IPICUI), observa-se que o sal de sódio obtido trata-se de um novo polimorfo desse sal, uma vez que apresentam a mesma composição química, porém com formas cristalinas diferente, conforme pode ser observado na Figura 25.



**Figura 25:** Comparação dos parâmetros de rede cristalina do IPICUI (a) e LORNa sintetizado (b).

Assim como LORNa o sal LORK sintetizado é cristalizado no sistema triclinico no grupo espacial  $P\bar{1}$ , com uma molécula comprimida na unidade assimétrica (Figura 26). LORK apresenta uma interação de hidrogênio intramolecular entre o O do grupo  $\beta$ -cetoenólico e o NH da amida formando o motif  $S_1^1(6)$ a. A estrutura do LORK apresenta uma interação de hidrogênio intermolecular formando um anel por meio do motif  $R_1^1(5)$ b. Além disso o O do grupo sulfonil engaja em uma ligação com o potássio, formando assim anel uma vez que ambos O do sulfonil e O da carbonila estão interagindo com o átomo de potássio.



**Figura 26:** Unidade assimétrica do LORNa (a) Empacotamento cristalino ao longo de um eixo b (b).

**Tabela 5:** Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento de estrutura para os sais relatados neste trabalho.

Parâmetros	Compostos			
	LORCl(XOFCUT) <sup>70</sup>	LORBr	LORNa	LORK
Fórmula	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> <sup>+</sup> ,Cl <sup>-</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Br	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>3</sub> NaO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ClKN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Temperatura (K)	-	298	150	296
Fonte de radiação	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54178$ )	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Ortorrômbico	Triclinic	Triclinic
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P 1 $\bar{1}$	P 1 $\bar{1}$
Z/Z'	4/1	4/1	2/1	2/1
a (Å)	6,8795(5)	6,8982(2)	6,8661(3)	7.4606(6)
b (Å)	9,1606(8)	9,4329(2)	9,3905(4)	10.4395(9)
c (Å)	26,201(2)	26,3021(6)	12,8072(6)	11.9107(10)
$\alpha$ (°)	90	90	89,421(2)	68.404(3)
$\beta$ (°)	90	90	80,266(2)	76.051(3)
$\gamma$ (°)	90	90	83,612(2)	70.889(3)
Volume da cela unitária (Å <sup>3</sup> )	1651,2	1711,48	808,79(6)	807.296
R <sub>int</sub>	0,0707	0,1771	0.0632	0,0875
R <sub>1</sub> / wR <sub>2</sub>	-	0,0350/0,0882	0,0386 / 0,0827	0,0493 / 0,1108
Completeness (%)	-	100	99,9	99,9
G.Fit	-	1,043	1,024	1,035

### 3.2 Análise de difração de raio X em Pó (PXRD)

A Figura 27 mostra o padrão PXRD experimental do IFA puro e dos demais sais sintetizados no estado cristalino, sem evidência de conteúdo amorfo. Os padrões experimentais de PXRD estão em concordância com os padrões calculados obtidos por difração de raios X de monocristais, confirmando assim que as novas formas sólidas do LOR correspondem as estruturas cristalinas relatadas na seção 3.1. Comparando as posições de alguns picos de difração entre o calculado e o experimental, observa-se um ligeiro deslocamento, que pode ser associada à expansão térmica dos dados coletados em baixa temperatura<sup>43</sup>.

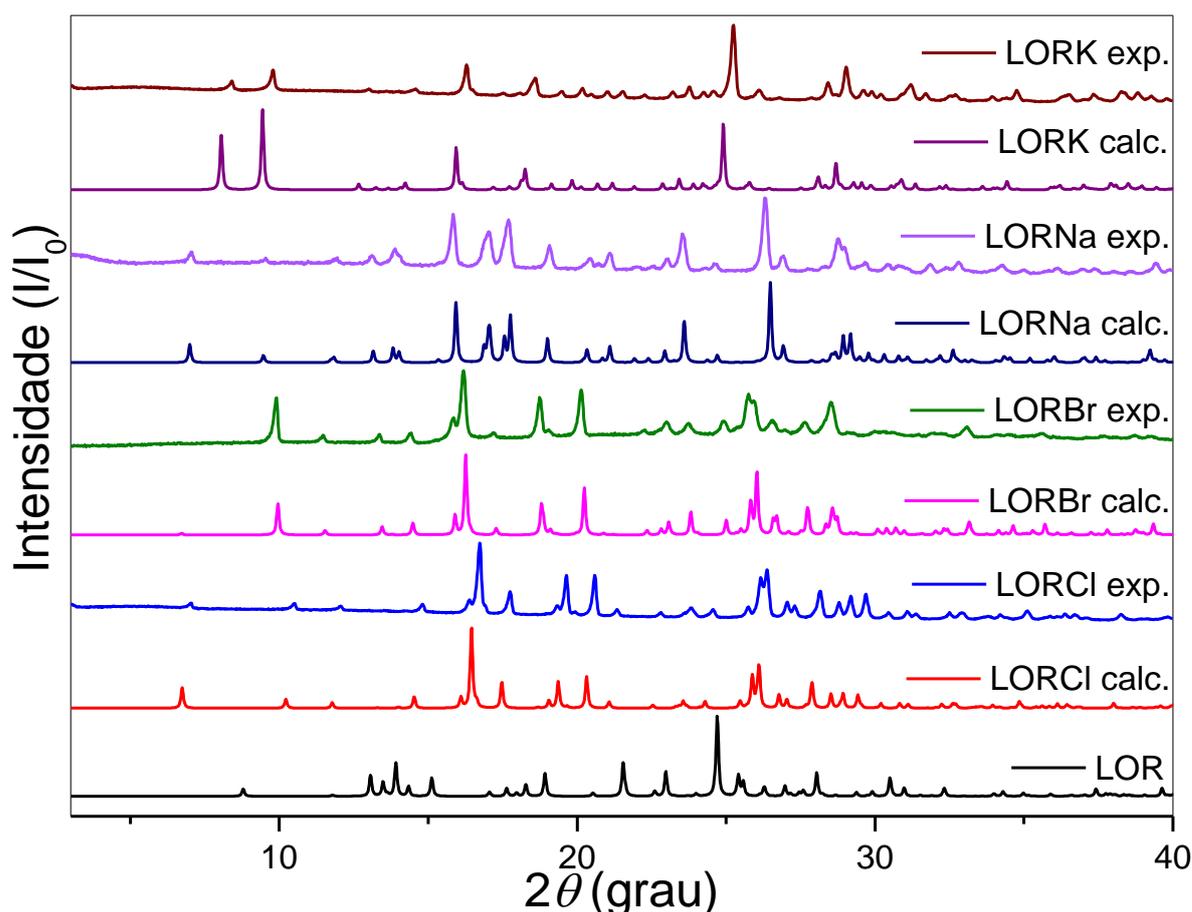


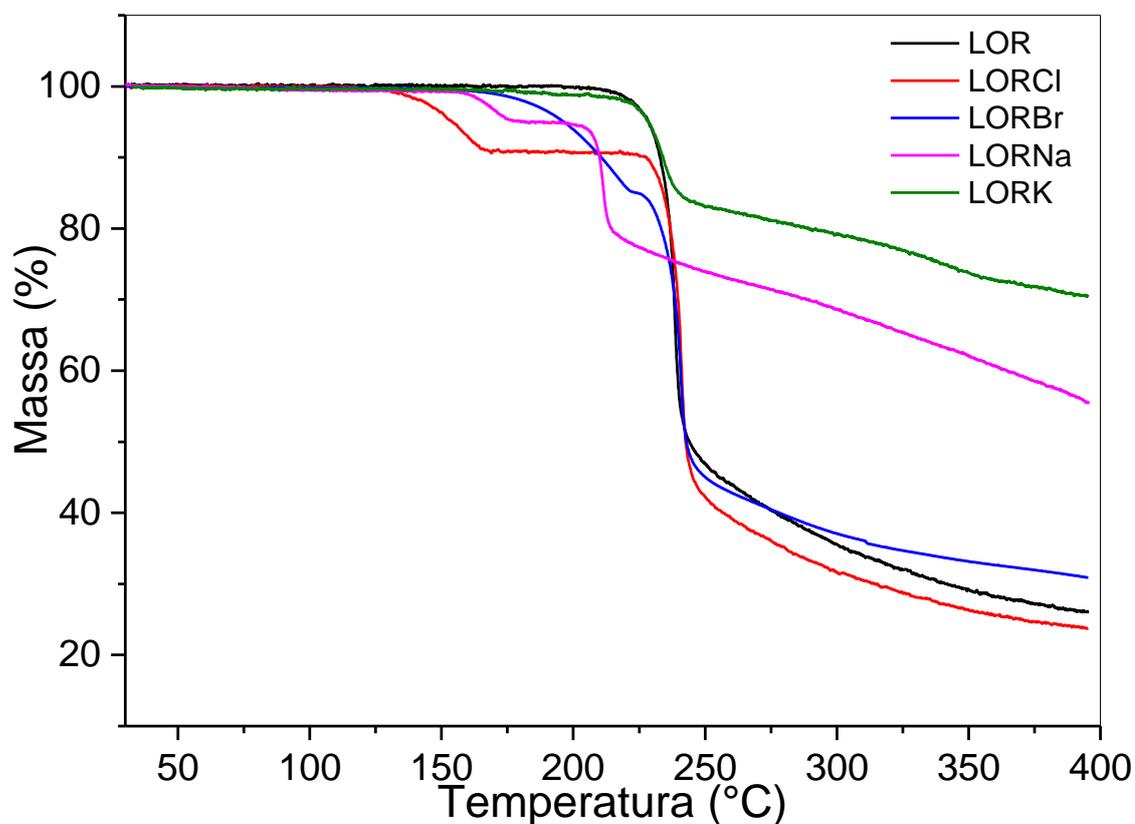
Figura 27: Difratograma de raio X experimentais e calculados dos sais de LOR.

### 3.3 Comportamento térmico dos sais de LOR

As curvas TG do LOR e dos respectivos sais em atmosfera de N<sub>2</sub> são apresentados na Figura 28. LOR, como reportado anteriormente, é termicamente estável até 205 °C e decompõe-se em duas etapas consecutivas até 400 °C, não apresentando evento de fusão, conforme observado na curva DSC (Figura 29). LORCl se decompõe em 3 etapas consecutivas até 400 °C, entre 125 °C – 170 °C, associado a perda de HCl de sua

estrutura. A segunda e terceira etapa ocorrem entre 212-254 °C e 254-400 °C, associados à decomposição do LOR. LORBr é termicamente estável até 160 °C, e decompõe-se em 3 etapas consecutivas entre 160-221 °C, 221-257 °C, 257-400 °C. LORNa decompõe-se em três etapas consecutivas entre 147-178 °C, 178-224 °C e 224-400°C. LORK é termicamente estável até 190 °C e decompõe-se em três etapas consecutivas até 400 °C entre 190-251 °C, 251-357 °C e 357-400 °C.

O processo de pirólise do IFA e dos sais sintetizados mostram que há uma tendência de ordem de estabilidade térmica em que  $LOR > LORK > LORBr > LORNa > LORCl$ , o que mostra que o íon selecionado exerce papel importante na estabilidade térmica do composto. Conforme observado em outros trabalhos, esta diferença na estabilidade térmica pode estar associada ao tamanho do raio iônico dos compostos, uma vez que quanto maior o raio iônico, menor a estabilidade térmica do composto<sup>10</sup>. Na decomposição térmica em atmosfera de  $N_2$  do IFA e de todos sais sintetizados houve formação de resíduo carbonáceo.



**Figura 28:** Curva TG em atmosfera de  $N_2$  do LOR e dos sais sintetizados.

Assim como observado para o LOR, os sais sintetizados não apresentaram eventos referente à fusão, apresentando apenas um evento exotérmico, relacionado a decomposição dos compostos, conforme pode ser observado na curva DSC (Figura 29).

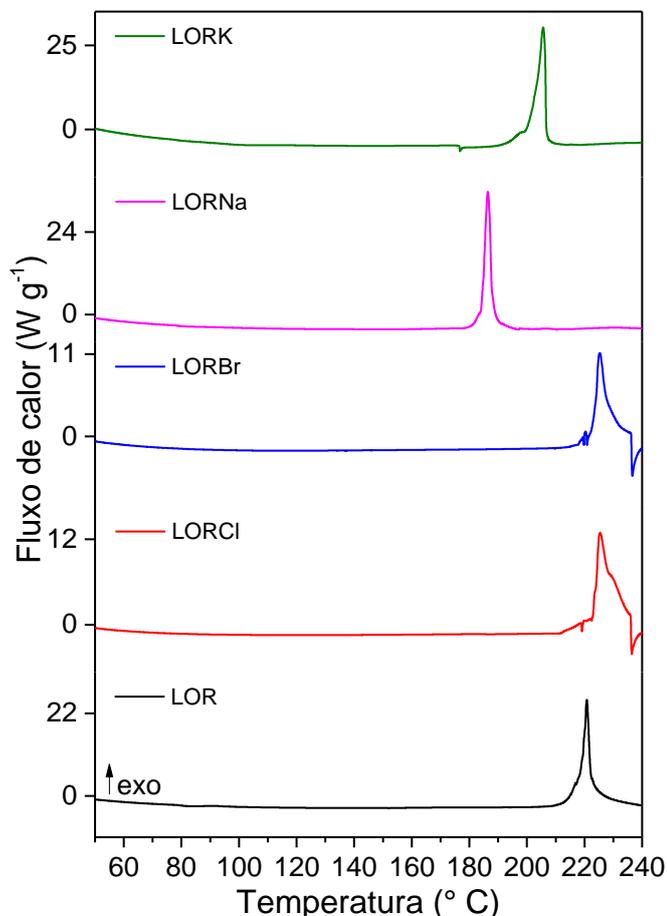


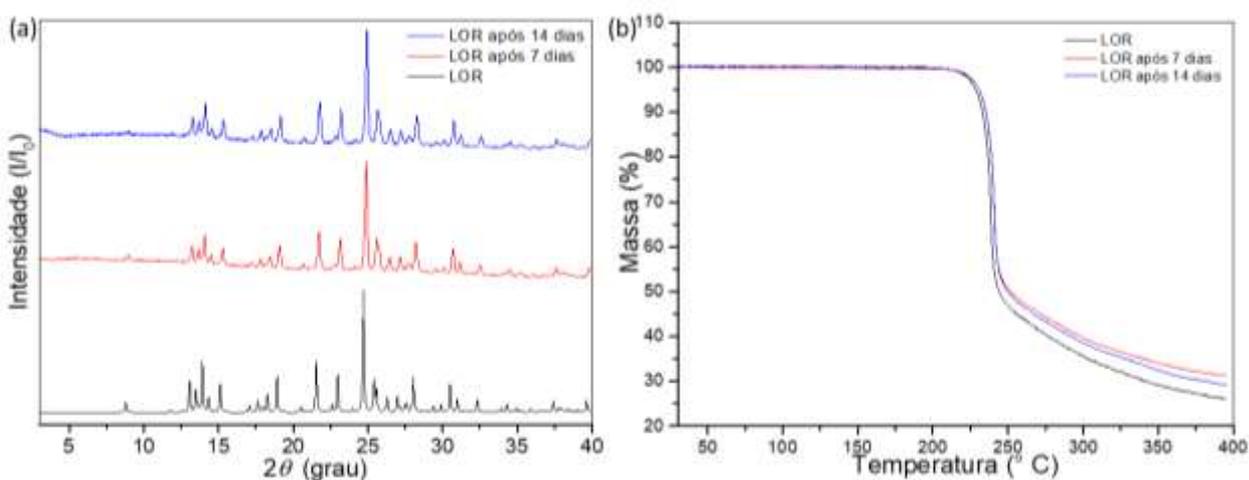
Figura 29: Curva DSC em atmosfera de  $N_2$  do LOR e dos sais sintetizados.

### 3.4 Teste de estabilidade acelerada dos sais de LOR

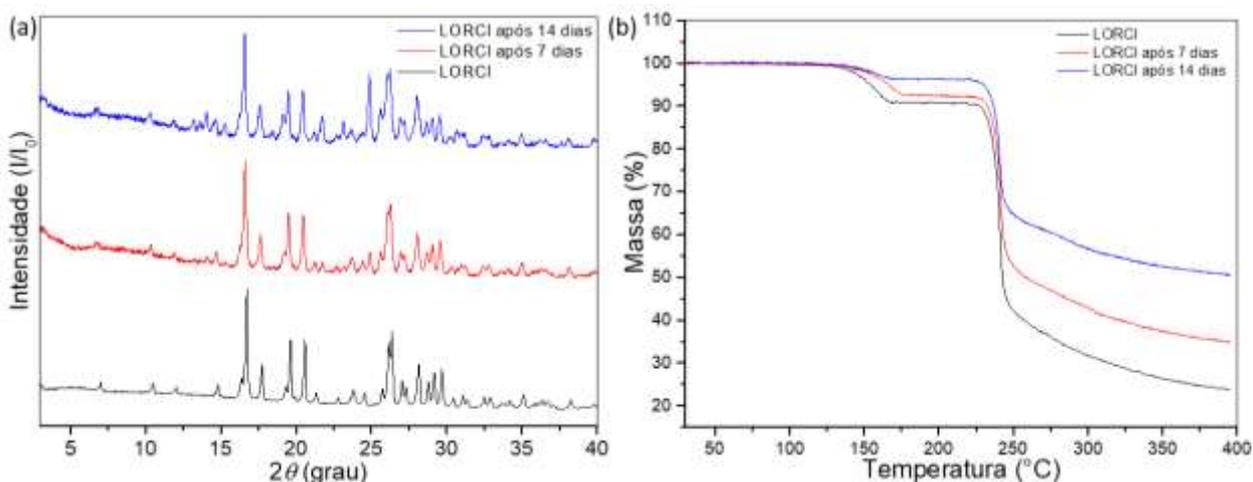
Testes de estabilidade acelerada foram feitos para IFA e sais sob condições de 75 % de umidade relativa (RH, do inglês relative humidity) e 40 °C, na qual os dados de PXRD e TG foram coletados após 7 e 14 dias (Figuras 30, 31, 32, 33 e 34). Não foi observado processos de deliquescência para os sais LORCl, LORBr, LORNa mesmo que em condições de extrema umidade, assemelhando-se ao comportamento higroscópico do fármaco puro (Figura 30), o que permite inferir que a umidade relativa do ar não representa um parâmetro de risco para o manuseio e armazenamento desses compostos no estado sólido. Após 14 dias de experimento, os sais LORCl e LORBr (Figura 31 e 32), apresentaram os mesmos padrões de difração e de comportamento térmico, não havendo absorção de umidade. LORNa apresentou o mesmo perfil de difração quando comparado com os padrões antes e após ser submetido a condições de estresse térmico, assemelhando-se ao comportamento do LOR puro sob condições de

estabilidade aceleradas. Conforme pode ser observado na curva TG (Figura 33), houve uma pequena adsorção de água com  $\Delta m_1=1,5\%$  após 7 dias, contudo essa umidade incorporada ao sólido não interfere na estrutura cristalina do LORNa, uma vez que este manteve o mesmo padrão de difração.

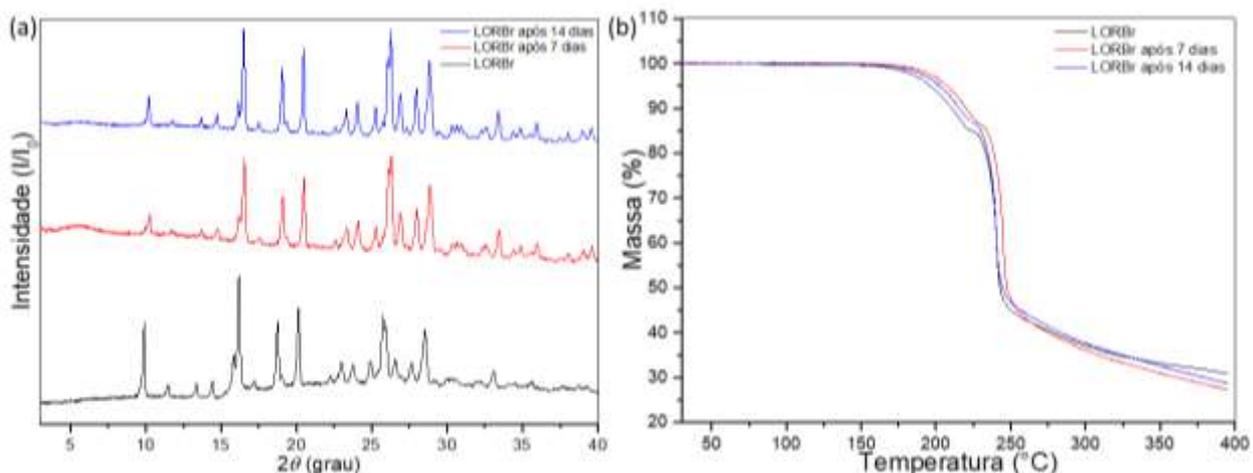
Por outro lado, o sal LORK apresentou indícios de deliquescência após 7 dias de experimento. Além disso, foi observada uma mudança de fase cristalina, conforme pode ser visto no difratograma de raio X (Figura 34a). Além disso, a tendência higroscópica é evidenciada pela menor estabilidade térmica do sal (Figura 34b), acompanhado do primeiro evento de perda de massa correspondente à desidratação do composto ( $\Delta m_1=7,2\%$  após 7 dias;  $\Delta m_1=11,6\%$  após 14 dias).



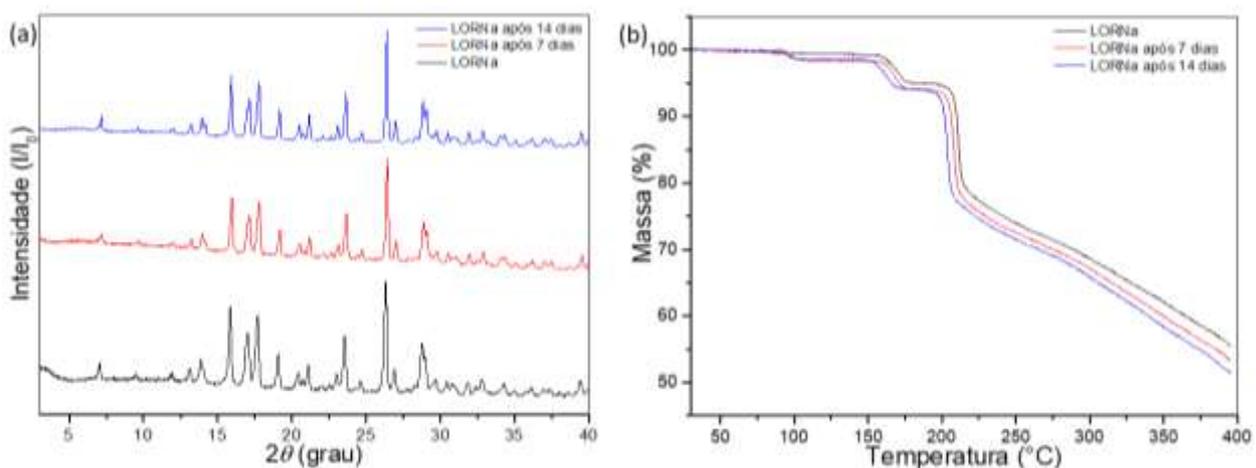
**Figura 30:** Difratogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LOR antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40  $^{\circ}\text{C}$ ).



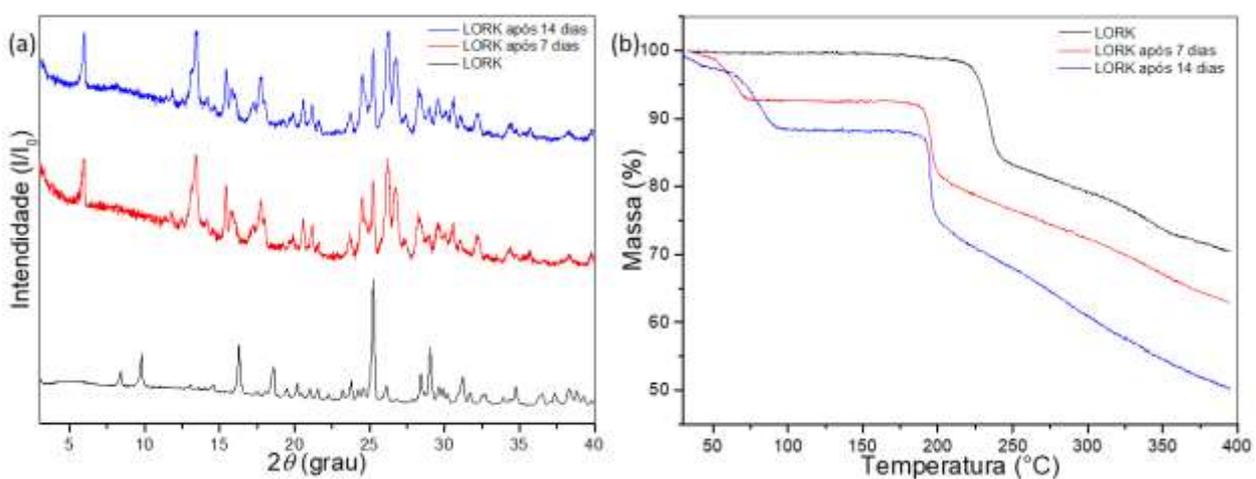
**Figura 31:** Difratogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORCI antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40  $^{\circ}\text{C}$ ).



**Figura 32:** Difratogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORBr antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).



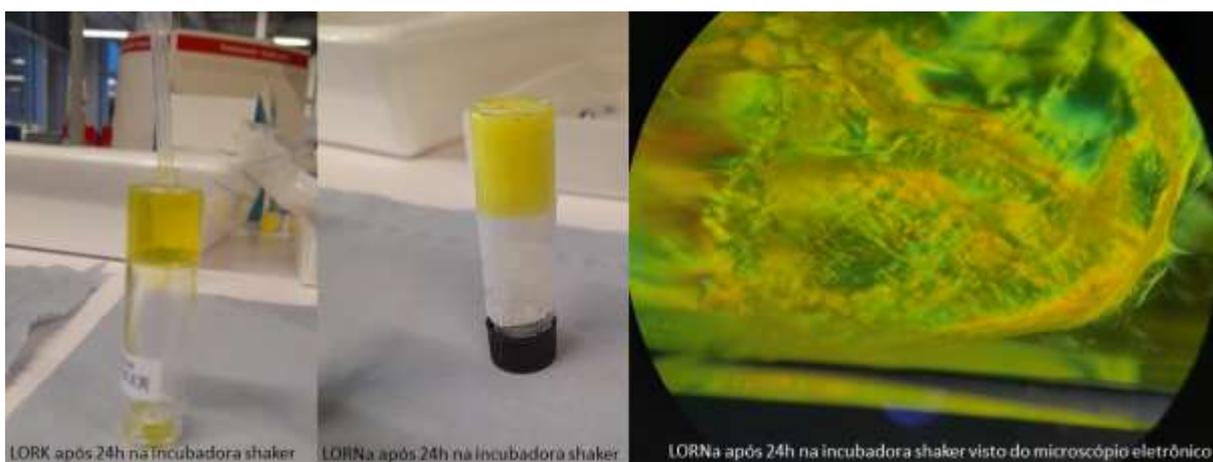
**Figura 33:** Difratogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORNa antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).



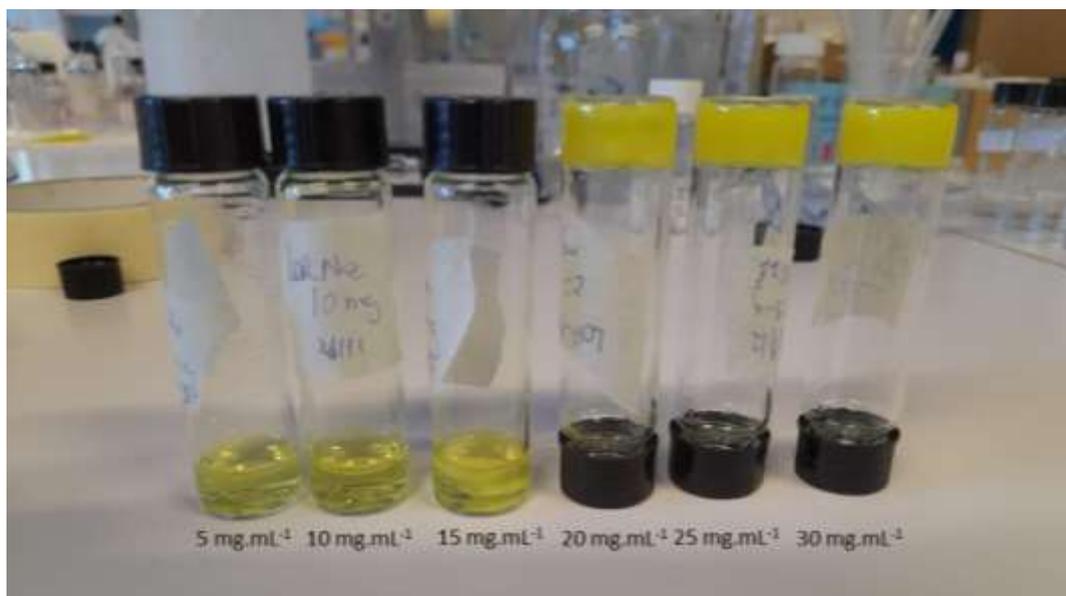
**Figura 34:** Difratogramas de raio X (a) e curvas TG (b) do LORK antes e após 7 e 14 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).

### 3.5 Teste de solubilidade qualitativo

Os sais LORNa e LORK apresentam um interessante comportamento de formação de géis supramoleculares<sup>111</sup> (Figura 35) quando submetidos aos experimentos de solubilidade, impedindo a quantificação do mesmo. Desta maneira, um teste qualitativo foi feito adicionando 1 mL de água em diferentes quantidades do sal LORNa para se fazer uma estimativa da solubilidade. Por meio deste teste foi observado que LORNa apresenta solubilidade de pelo menos 600 vezes maior que o LOR puro (solubilidade LOR em água =  $0,015 \text{ mg.L}^{-170}$ ), uma vez que foi possível solubilizar 10 mg em 1 mL de água, todas as concentrações superiores a esta houve a formação de gel, conforme observado na Figura 36.



**Figura 35:** Géis supramoleculares formados após os ensaios de solubilidade.



**Figura 36:** Teste de solubilidade qualitativo do sal de LORNa

#### 4. CONCLUSÕES

O método de *slurry* utilizando etanol como solvente foi efetivo para obtenção de sais de LOR. Apesar de ser uma metodologia que requer uma quantidade maior de solvente, quando comparado ao método mecanoquímico, a possibilidade de se utilizar solventes de baixa toxicidade faz com que o método se enquadre nos parâmetros dos métodos verdes de síntese.

Foram obtidos quatro sais de LOR, dos quais 3 deles não haviam sido reportados na literatura, evidenciando a importância do estudo. Nos sais LORCl e LORBr, houve a protonação do N do grupo piridil, no qual o mesmo interage com os íons cloro e bromo juntamente com o NH do grupo amida, formando motifs do tipo  $D_1^1(2)$ , além de formar uma interação intramolecular entre o OH  $\beta$ -cetoenólico e oxigênio da carbonila. O sal LORNa trata-se de um sal hidratado que comporta-se como uma rede iônica unidimensional, em que as interações entre o íon metálico e a molécula de LOR ocorre por meio do N do grupo piridil e O  $\beta$ -cetoenólico. Já o sal de LORK as interações com o íon metálico ocorre por meio do O do grupo carbonila e O do grupo sulfonil, formando um anel heptamembrado.

Os sais LORCl, LORBr e LORNa apresentou estabilidade sob condições aceleradas de umidade e temperatura, o que permite inferir que a umidade relativa do ar não representa um parâmetro de risco para o manuseio e armazenamento desses compostos no estado sólido. Em contrapartida, o sal LORK é instável sob condições de estabilidade acelerada, ocorrendo tanto fenômeno de deliquescência quanto mudança de fase cristalina.

Os sais básicos de LOR (LORK e LORNa) apresentam uma solubilidade qualitativa muito superior à do LOR puro, mostrando a eficácia da formação de sais para a melhora das propriedades físico-químicas de um API.

**CAPÍTULO III – ENGENHARIA DE CRISTAIS APLICADA NA  
OBTENÇÃO DE COCRISTAIS MOLECULARES DE LORNOXICAM**

## 1. INTRODUÇÃO

Definidos como sólidos cristalinos em uma mesma fase, os cocristais são materiais formados por dois ou mais compostos diferentes que podem ser tanto molecular quanto iônico, em uma razão estequiométrica definida<sup>8,43</sup>. Tipicamente eles são formados por interações não-covalentes como ligações de hidrogênio,  $\pi$ - $\pi$  e interações Van der Waals, na qual envolve a formação dos sítions supramoleculares<sup>8,10,11,43</sup>.

Inicialmente introduzido por Desiraju em 1995<sup>40</sup>, os sítions supramoleculares são formados por ligações de hidrogênio complementares, em que os grupos funcionais engajam as moléculas de forma auto complementar. A hierarquia dos sítions supramoleculares tem sido amplamente estudada no campo da engenharia de cristais para o design de cocristais<sup>19,44-46</sup>. Utilizando os conceitos dos sítions supramoleculares, um número comum de interações tem sido reconhecidas, e sua relevância para a engenharia de cristais pode ser acessada por meio do CSD<sup>63</sup>, em que ao analisar as estruturas de interesse é possível entender como ocorre o arranjo das moléculas no estado sólido e estudar interações específicas, tornando-se um instrumento útil na análise estrutural dos motivos estruturais possibilitando a descoberta de novos sítions supramoleculares, sendo então uma ferramenta indispensável para *design* de cocristais e na previsão de estruturas<sup>64</sup>. Além disso, baseado nas propensões de ligações de hidrogênio e na complementaridade molecular, é possível fazer um planejamento racional para a escolha dos coformadores, uma vez que é possível obter uma probabilidade estimada de uma determinada interação intermolecular entre API e coformador, indicando assim uma probabilidade de formação de cocrystal<sup>65-67</sup>.

Como proposto inicialmente por Pepinsky em 1955<sup>112</sup> e posteriormente difundida pelo grupo de Schmidt<sup>61</sup>, a engenharia de cristais tem se mostrado uma importante abordagem no desenvolvimento de materiais com propriedades desejadas<sup>57,59</sup>, sendo um tema unificador que abrange uma ampla gama de espécies químicas<sup>37,113</sup>. Isso se deve principalmente ao fato de englobar o entendimento das interações intermoleculares de processos no contexto do empacotamento cristalino e a utilização desse entendimento no projeto de novos materiais sólidos com propriedades físico-químicas específicas<sup>114</sup>. Nesse sentido, a engenharia de cristais pode ser definida como o campo da química que estuda o *design*, as propriedades e as aplicações dos cristais<sup>113</sup>.

Muitos estudos tem reportado a hierarquia dos sítions supramoleculares para fármacos da classe dos Oxycams<sup>19,71,115,116</sup>. A formação dos sítions supramoleculares nas formas neutras e

zwitteriônica dos cocristais de piroxicam com ácidos carboxílicos foi estudada por Childs et. al.<sup>117</sup>. O estudo demonstrou a tendência de formação de heterosíntons em ambas formas tautoméricas do piroxicam. A arquitetura supramolecular dos cocristais de meloxicam foi também estudada por Zaworotko et.al.<sup>19</sup>, e entre os 19 cocristais reportados, a estrutura de seis deles foi determinada e revelaram a interação do ácido carboxílico-azol/NH. Nangia et. al.<sup>116</sup> reportou a obtenção de cocristais de tenoxicam com coformadores fenólicos, na qual API e coformadores interagem via  $O-H \cdots O^-$ .

Alguns estudos tem reportado a obtenção de cocristais de LOR com ácidos carboxílicos<sup>14,17</sup>, compostos fenólicos<sup>14,15</sup> e amidas<sup>71</sup>. Estes estudos enfatizam a tendência de formação de heterosíntons supramoleculares entre Oxicams e coformadores que apresentam grupos carboxílicos, fenólicos e amidas, motivando assim explorar cocristais baseados nesses síntons.

Apesar de a literatura reportar a obtenção de cocristais, as estruturas desses compostos não foram determinadas, e não há estudos relatando a influência do empacotamento nas propriedades do fármaco. Uma busca no CSD por estruturas de lornoxicam retornou apenas 8 resultados, das quais 5 estruturas são de sais de LOR, 2 são de complexos metálicos e 1 da forma zwitterionica do LOR. Neste sentido, esta parte do trabalho teve como objetivo realizar a triagem de cocristais de lornoxicam, explorando o arranjo supramolecular e sua influência no perfil de solubilidade dos compostos.

## **2. PARTE EXPERIMENTAL**

### **2.1 Pesquisa no CSD**

Buscas para determinar o número de hits (resultados encontrados) no CSD para estruturas de Oxicams(Figura 37) foi feita usando o programa ConQuest 2021.2.0<sup>63,118</sup>. Tipos de ligação variáveis foram permitidas para todos os grupos de doadores e aceptores de estruturas de oxicam. As buscas de contato foram realizadas considerando a soma da distância van der Waals de 0 Å para todos as possíveis interações com grupos carboxílicos, fenóis, amidas e aminas. Cada hit foi checado manualmente para facilitar a identificação do tipo de estrutura. Uma triagem por complementaridade molecular foi feita para a forma zwitteriônica do LOR por meio do programa Mercury 2021.2.0.

Baseado na revisão de literatura para cocristais de Oxicams<sup>14,15,117,16,17,19,63,69,71,115,116</sup>, 11 coformadores foram selecionados para a triagem de cocristais (ácido malônico, hidroquinona, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido picolínico, ácido málico, ácido

acetilsalicílico, ácido nicotínico, nicotinamida  $\beta$ -alanina e mezasalinas). Para os experimentos de triagem, foi selecionado o método mecanoquímico e método *slurry*, conforme descrito na Tabela 6. *Lornoxicam* (pureza  $\geq 99,98\%$ ) foi doado pela indústria Biolab Farmacêutica, São Paulo-Brasil. Todos os demais reagentes e solventes foram obtidos da Sigma-Aldrich (pureza  $\geq 99\%$ ) e usado como recebido, sem passar por etapas de purificação. Para identificação das fases de coformadores e cocristais foi utilizado a difração de raio X do pó.

## 2.2 Obtenção dos monocristais

Inicialmente os cocristais de LOR com ácido malônico (MLO) e hidroquinona (HDQ) foram sintetizados por moagem assistida por solvente (LAG). Quantidades estequiométricas de LOR foram reagidas com MLO e HDQ, usando massa total de 300 mg, 45  $\mu\text{L}$  de etanol ( $\eta = 0,15 \mu\text{L mg}^{-1}$ ). Os reagentes foram moídos no moinho de bolas Retsch MM 400, em um jarro de aço inoxidável de capacidade de 10 mL juntamente com uma esfera de aço de 7 mm, utilizando frequência de 15 Hz por 30 minutos. Os compostos foram então secos à 70 °C por 4 horas em uma estufa de circulação de ar (Tecnal, TE-394/1, Brasil). A partir do pó obtido nas moagens procedeu-se para o processo obtenção dos monocristais por recristalização utilizando o método de aquecimento e resfriamento. Para isso, 1 mL de nitrometano foi adicionado à aproximadamente 10 mg de cada composto e estes foram então submetidos a um ciclo de aquecimento e resfriamento no equipamento Crystal16, iniciando em 20 °C, aquecendo até 85 °C e mantendo a esta temperatura por 10 minutos, após isso as amostras foram resfriadas a -10 °C.

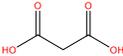
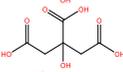
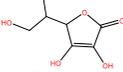
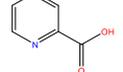
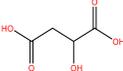
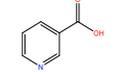
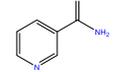
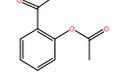
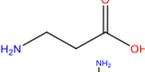
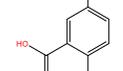
## 2.3 Preparação do LORMLO pelo método *slurry*

MLO (0,0656 g, 0,63 mmol) e LOR (0,2342 g, 0,63 mmol) foram misturados em 900  $\mu\text{L}$  de água deionizada ( $\eta = 3 \mu\text{L mg}^{-1}$ ) e mantidos sob agitação à 350 rpm por 72 h à temperatura ambiente. As misturas foram secas à 85 °C por 5 horas em uma estufa de circulação de ar (Memmer, UN 110).

## 2.4 Preparação do LORHDQ por *slurry*

HDQ (0,0685g, 0,62 mmol) e LOR (0,2314 g, 0,62 mmol) foram misturados em 900  $\mu\text{L}$  de água deionizada ( $\eta = 3 \mu\text{L mg}^{-1}$ ) e mantidos sob agitação à 350 rpm por 72 h à temperatura ambiente. As misturas foram secas à 85 °C por 5 horas em uma estufa de circulação de ar (Memmer, UN 110).

**Tabela 6:** Descrição dos experimentos realizados para obtenção de cocristais pelo método de *slurry* e mecanoquímico.

Estrutura química	Coformador	Método	Solvente	Quantidade de solvente ( $\eta$ )	Tempo de síntese	Cocristal
	Ácido malônico	Slurry NG, LAG	EtOH, água, ACN, acetona, MeOH+água	3; 4; 5 0,15; 0,30; 0,45; 0,8	24h /48h/72h 30min	✓
	Hidroquinona	Slurry NG, LAG	EtOH, água	3; 4; 5 0,15; 0,30; 0,45; 0,8	24h /48h/72h 30min	✓
	Ácido cítrico	Slurry NG, LAG	EtOH, água	4	24h 30min	X
	Ácido ascórbico	Slurry	EtOH	4	24h	X
	Ácido picolínico	Slurry NG, LAG	EtOH	4; 5 0,21	24h 30min	X
	Ácido málico	Slurry NG, LAG	EtOH	4; 5 0,21	24h 30min	X
	Ácido nicotínico	Slurry NG, LAG	EtOH	4	48h 30min	X
	Nicotinamida	Slurry	EtOH	4	48h	X
	Ácido acetilsalicílico	Slurry NG, LAG	EtOH, água, ACN, acetona, MeOH+ água	4, 5	48h 30min	X
	$\beta$ -alanina	Slurry	EtOH, ACN	4, 5	48h	X
	Mesalazina	NG, LAG	EtOH, ACN	0,21	30min	X

## 2.5 Caracterização dos compostos

As estruturas cristalinas dos compostos foram determinadas por SCXRD usando o difratometro Bruker D8 Quest equipado com detector Photon II ou Photon 100, usando radiação de  $\text{MoK}\alpha$  ou  $\text{CuK}\alpha$ , operando em baixa temperatura (100 K) em um fluxo aberto de nitrogênio anexado ao sistema Oxford Cryosystem. As células unitárias, redução de dados e correção de absorção (método multi-scan) foram realizados com o software APEX4<sup>105</sup> (Bruker) incluindo SADABS<sup>106</sup>, os grupos espaciais foram determinados usando o XPREP<sup>107</sup> implementados no APEX4. As estruturas foram resolvidas por meio do método de fase intrínseca e refinadas no pacote do programas do OLEX2 v2.1-3<sup>108</sup>. Todos átomos que não são hidrogênios foram refinados anisotropicamente e posteriormente os hidrogênios serão adicionados à estrutura em posições idealizadas e refinados refinadas de acordo com o modelo escolhido. Os padrões de difração de raio X calculados foram gerados a partir da estrutura do cocristais usando o programa Mercury 2021.2.0 (Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK). Todas as interações intra e intermoleculares foram computadas no Mercury 2021.2.0 e confirmadas no software PLATON<sup>109</sup>.

Os dados de PXRD de todos compostos foram coletados no difratometro Panalytical Empyrean com fonte de  $\text{Cu K}\alpha$  operando a 40 kV e 40 mA, coletados de  $3^\circ$  à  $40^\circ 2\theta$ , com tamanho de passo de  $0,013^\circ$  a uma taxa de varredura de  $0,044^\circ \text{ s}^{-1}$ .

As curvas TG foram obtidas no equipamento TGAQ50 (TA Instrument), em atmosfera de Nitrogênio com fluxo de  $60 \text{ mL min}^{-1}$ . O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de  $30\text{-}400^\circ \text{C}$  a  $10^\circ \text{C min}^{-1}$ , com massa de amostra de aproximadamente 2,5 mg, utilizando cadinhos de alumínio para análise. As curvas DSC foram obtidas no equipamento DSCQ2000 (TA Instrument), em atmosfera de nitrogênio com fluxo de  $50 \text{ mL min}^{-1}$ . O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de  $40\text{-}250^\circ \text{C}$  a  $10^\circ \text{C min}^{-1}$ , com massa de amostra de aproximadamente 2,5 mg, utilizando cadinhos de alumínio para análise.

Para determinar a solubilidade do LOR e dos cocristais, foi utilizado o método em tampão fosfato (pH 6,8). A primeira etapa consistiu na obtenção da curva de calibração (Figura 46), a absorbância de uma concentração conhecida de LOR foi medida a um dado  $\lambda_{\text{max}}$  (LXM 376 nm) em meio tamponado de pH 6,8, em que as medidas foram realizadas no UV-Vis Shimadzu UV1800 em uma faixa de concentração de  $2\text{-}14 \mu\text{g mL}^{-1}$ , conforma descrito na literatura<sup>119,120</sup>. A seletividade foi avaliada para os coformadores na mesma faixa de absorção, utilizando soluções de MLO e HDQ nas mesmas condições do LOR. Para uma avaliação da solubilidade, uma quantidade em excesso de amostras foi adicionada em um frasco contendo 5 mL de meio (tampão fosfato). As suspensões resultantes foram agitadas a

200Hz em uma incubadora shaker (Incubating Orbital Shaker - VWR) a 37 °C por 24 horas. As amostras foram então filtradas em de microfiltros de PTFE de 0,22 µm (Millipore). As soluções foram então diluídas em concentrações apropriadas utilizando meio tampão fosfato para diluição e posterior quantificação por UV-Vís.

LOR e os cocristais foram submetidos a testes de estabilidade acelerada, em que foi adicionado 25 mg de cada composto em frasco de vidro e estes foram armazenados em uma câmara de umidade sob 75% de umidade relativa (RH) a 40°C. Alíquotas foram retiradas após 4 e 12 dias e analisadas por PXRD e TG.

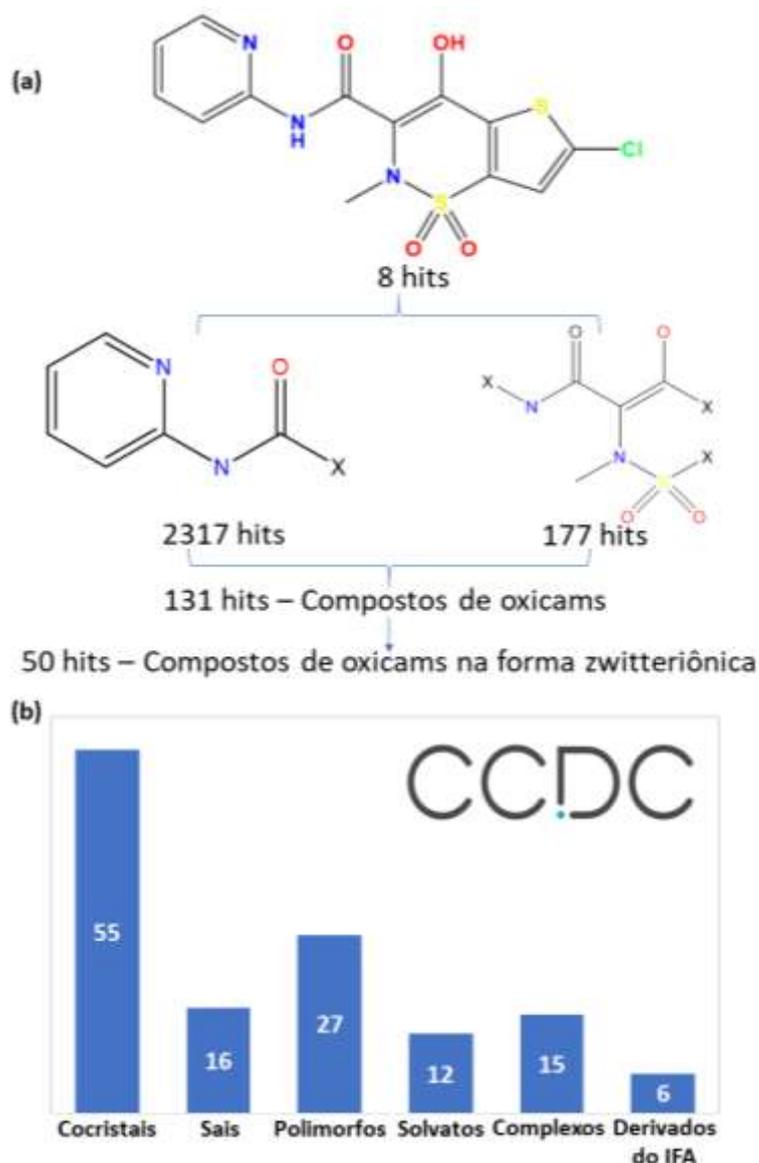
### **3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

#### **3.1 Abordagem dos síntons supramoleculares e análise no CSD**

Analisar um IFA por meio das perspectivas da engenharia de cristal é uma importante etapa no desenvolvimento de cocristais, especialmente pelo fato de ser possível entender a formação dos síntons supramoleculares, uma vez que muitos IFAs possuem múltiplos grupos funcionais que atuam como doador/receptor possibilitando a formação de ligações de hidrogênio<sup>19</sup>.

Uma triagem virtual para cocristais pelo modelo de complementaridade molecular utilizando o programa Mercury 2021.2.0 foi feita, que baseia-se nos descritores moleculares associados com fatores como fração de átomos de nitrogênio e oxigênio, momentos de dipolo, tamanho e formato das moléculas<sup>65</sup>. Os resultados obtidos por complementaridade molecular indicaram que a molécula de LOR não apresenta tendência de interação com os coformadores presentes na biblioteca do programa, não havendo assim a indicação de possível formação de cocristais. Apesar disso, muitos cocristais de oxicams são descritos na literatura <sup>14,15,17,19,69,71,115–117</sup>. Neste sentido, para analisar compostos com estrutura semelhante a LOR, e entender sua propensão para formar sínton supramolecular foi realizado um levantamento detalhado na CSD, possibilitando uma seleção racional de coformadores para o design de cocrystal.

Inicialmente, a estrutura do LOR foi fragmentada em duas partes, como mostra a Figura 37. Entre 2.494 hits encontrados, 131 hits (5%) correspondem a compostos de oxicams, dos quais 50 hits (38%) são compostos zwitteriônicos. Analisando esses 131 hits por tipo de compostos, 55 são cocristais, 16 sais, 27 polimorfos, 12 solvatos de API, 15 são complexos metálicos e 6 compostos são derivados de oxicams.



**Figura 37:** Estrutura química utilizada para pesquisa no CSD (a); gráfico com número de compostos encontrados no CSD que são parte da família dos Oxicams(b).

Uma busca na CSD foi conduzida para investigar a tendência de certos sítios supramoleculares se formarem entre as estruturas depositadas no banco de dados. Foram analisados especialmente sítios supramoleculares formados com frações carboxílicas, álcool, amidas e amins. A pesquisa não revelou tendência a se envolver em interações homosítios, prevalecendo a tendência de formar interações heterosítios como os grupos piridil...carboxílico (112 hits), piridil...amida (42 hits), piridil...álcool (32 hits), carbonil...amida (317 hits), carbonil...álcool (39 hits), carbonil...amina (48 hits), conforme a Tabela 7. Esses resultados indicam a tendência de formar heterosítios supramoleculares com coformadores que apresentam ácidos carboxílicos, amidas, amins e fenóis como grupos funcionais na estrutura.

**Tabela 7:** Número de hits encontrados no CSD para contatos entre frações presentes na estrutura LOR e alguns grupos funcionais que formaram os sítions supramoleculares.

Sítions envolvidos	HO-C=O	O=C-OH	OH	NH <sub>(amina)</sub>	NH <sub>(amida)</sub>
NH <sub>pir.prot</sub>	0	3	0	0	0
NH <sub>amid.prot</sub>	0	1	0	0	0
O <sub>carbox</sub>	0	0	0	9	1
O <sub>ceto</sub>	22	3	1	4	2
O <sub>tiaz.</sub>	1	0	1	7	25
N <sub>tiaz.</sub>	0	24	1	3	7
N <sub>pir.deprot.</sub>	112	3	32	42	181
N <sub>amid.desprot</sub>	3	97	12	1	4
O <sub>carbox</sub>	5	0	39	48	317

Desta forma, com base na análise estatística da formação de heterosítions supramoleculares, uma triagem de cocristais de LOR com onze coformadores farmacologicamente aceitáveis foi conduzida por *slurry*, moagem pura (NG) e moagem assistida por líquido (LAG), conforme descrito na Tabela 6. LOR foi assim reagido com ácido malônico, hidroquinona, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido picolínico, ácido DL-málico, ácido nicotínico, nicotinamida, ácido acetilsalicílico, β-alanina e mesalazina. As tentativas de cocristalização resultaram em dois cocristais de LOR com ácido malônico (MLO) e hidroquinona (HDQ), denominados respectivamente LORMLO e LORHDQ. Para esses cocristais, as tentativas de *slurry*, NG e LAG foram bem-sucedidas com uma variedade de solventes, incluindo água. Embora a triagem tenha sido bem sucedida com quase todos os solventes, neste trabalho optou-se por apresentar apenas os resultados obtidos pelo método *slurry* utilizando água como solvente.

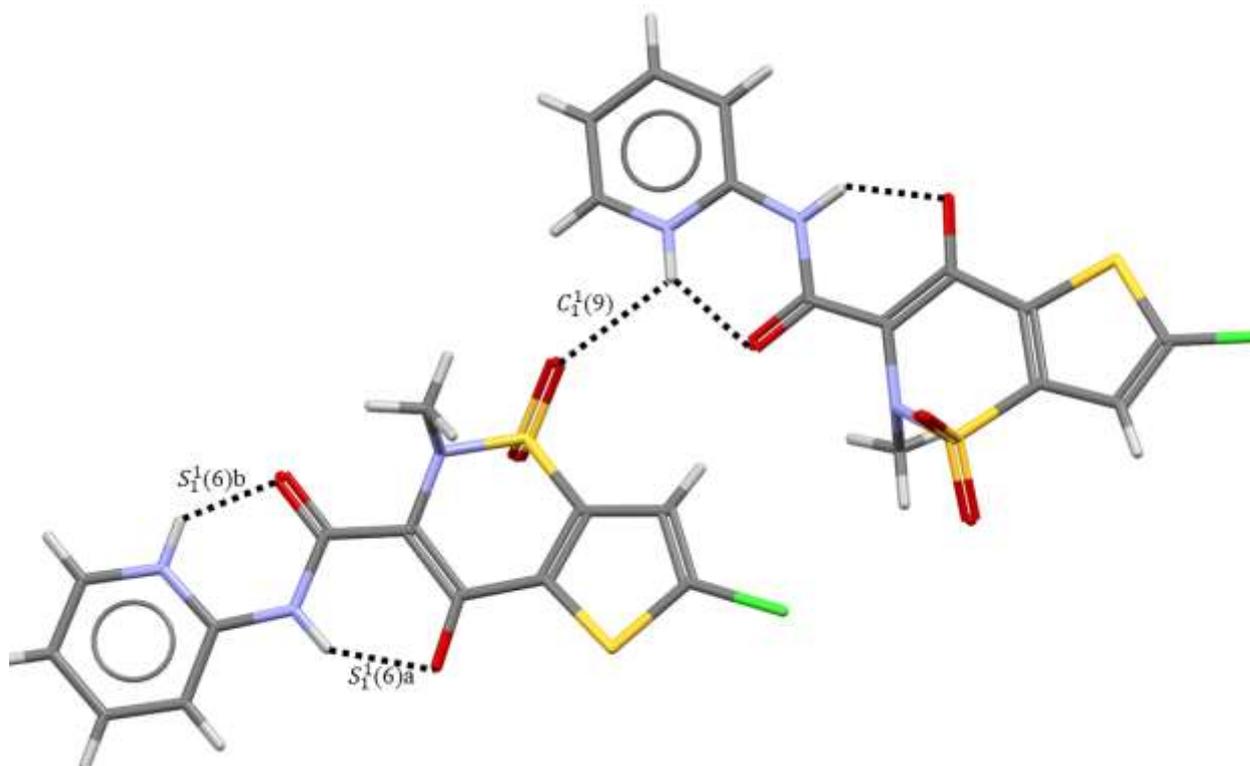
### 3.2 Análise das estruturas cristalinas do LOR e cocristais

A estrutura cristalina do Lornoxicam (LOR) relatada e os novos cocristais moleculares do presente estudo foram analisados em termos dos sítions supramoleculares. Os dados cristalográficos dos cocristais estão resumidos na Tabela 8. Assim como observado em outras fármacos da classe dos oxicans<sup>69,116,117</sup>, LOR é uma molécula anfiprótica que existe como um zwitterion<sup>16,18</sup> que apresenta transferência de próton do grupo OH (β-cetoenólico) para o N do grupo piridil, formando  $S_1^1(6)a$  (NH $\cdots$ O,  $d_{N-H\cdots O}=1.894$  Å,  $D_{N\cdots O}=2.611$  Å,  $\angle_{N-H\cdots O}=139.75^\circ$ ) e  $S_1^1(6)b$  (NH $\cdots$ O,  $d_{N-H\cdots O}=1.870$  Å,  $D_{N\cdots O}=2.545$  Å,  $\angle_{N-H\cdots O}=134.14^\circ$ ) motifs (Ref. code XOGCIH, Figura 38). Esta ligação de hidrogênio intramolecular provê uma conformação

mais rígida ao lornoxicam. Além disso, é observado que o oxigênio do grupo sulfonil engaja com o NH do grupo piridil da molécula vizinha gerando uma cadeia infinita entre as moléculas de LOR por meio do  $C_1^1(9)$  motif (NH $\cdots$ OS H-bonds,  $d_{N-H\cdots O}=2.445 \text{ \AA}$ ,  $D_{N\cdots O}=3.008 \text{ \AA}$ ,  $\angle_{N-H\cdots O}=123.69^\circ$ ).

**Tabela 8:** Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento de estrutura para os sais relatados neste trabalho.

Parâmetros	Composto	
	LORMLO	LORHDQ
Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
Temperatura (K)	100	100
Função de radiação	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54178$ )	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Z/Z'	2/1	2/1
a (Å)	8.5354(5)	8.8474(4)
b (Å)	10.3759(6)	10.3450(4)
b (Å)	10.8896(6)	11.6700(5)
$\alpha$ (°)	89.201(2)	108.462(2)
$\beta$ (°)	88.510(2)	92.651(2)
$\gamma$ (°)	79.568(2)	100.6840(10)
Volume da célula unitária (Å <sup>3</sup> )	948.11(9)	989.25(7)
Rint	0.0751	0.0581
R <sub>1</sub> / wR <sub>2</sub>	0.0491 / 0.1384	0.0461 / 0.0979
Completude (%)	99.3	99.9
G.Fit	1.046	1.040

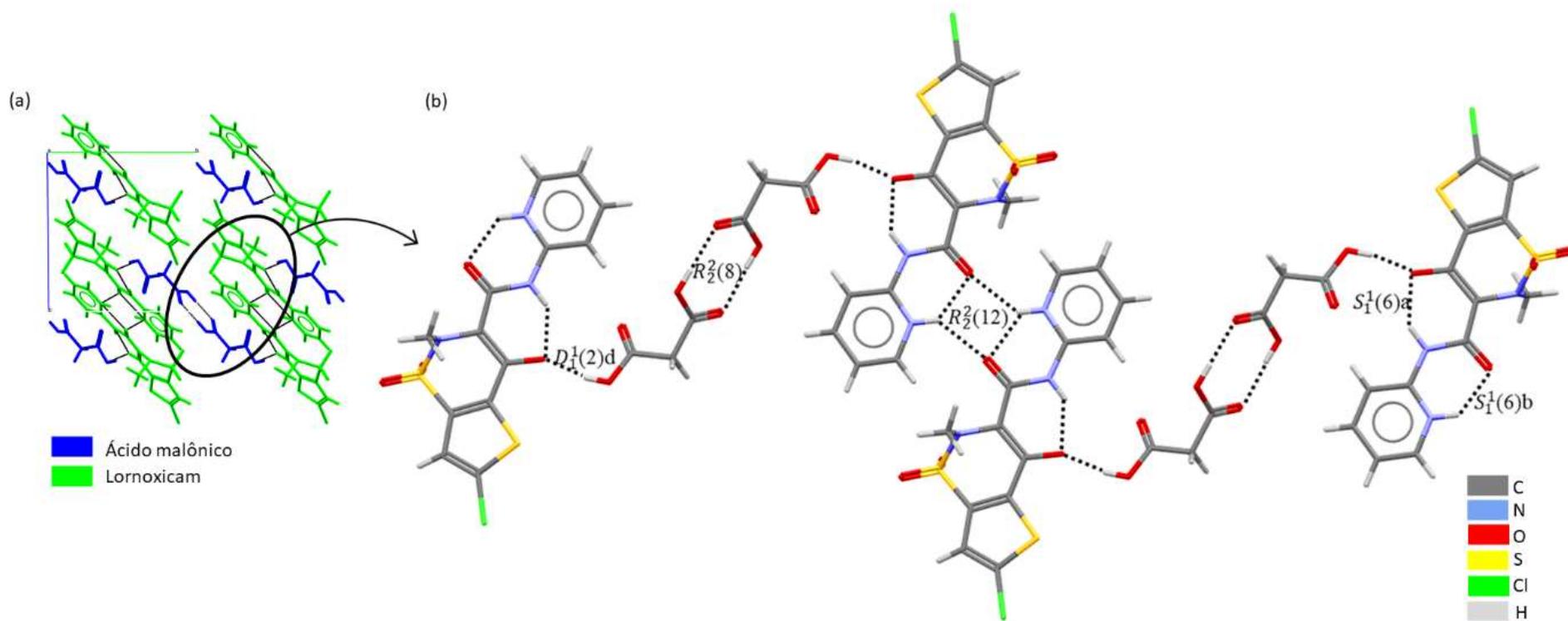


**Figura 38:** Estrutura cristalina do LOR (Ref. code XOGCIH).

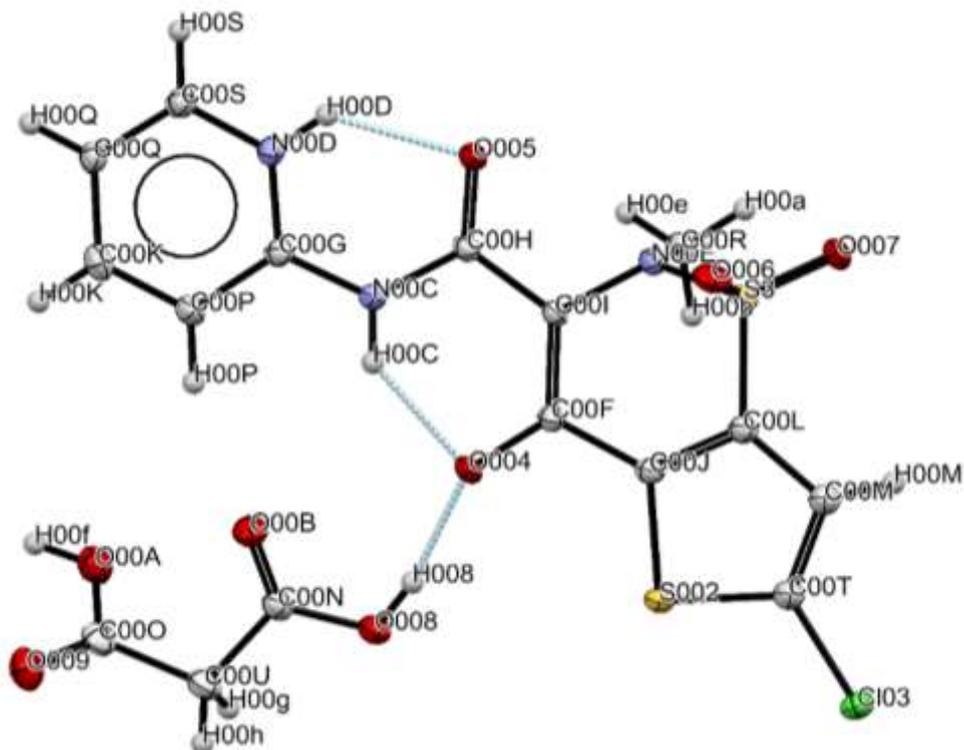
As estruturas de ambos cocristais mostram que a transferência interna de prótons do grupo OH ( $\beta$ -cetoenólico) para o N do grupo piridil, bem como a ligação de hidrogênio intramolecular formadas entre  $N^+-H\cdots O=C$  e  $N-H\cdots O^-$  são mantidas (Figura 39, 40, 41, 42, 43 e 44), conforme observado em outros cocristais de lornoxicam<sup>115-117</sup>. Apesar de manterem essas interações intramoleculares, foi observado um aumento das distâncias dessas ligações de hidrogênio nos cocristais quando comparado com o LOR puro, assim, a força da ligação de H intramolecular nos cocristais é mais fraca do que LOR.

Ambos os cocristais são cristalizados no grupo espacial  $P\bar{1}$  com uma molécula comprimida na unidade assimétrica. As estruturas do cristal de LORMLO e LORHDQ são estabilizadas principalmente por meio interações entre  $O-H\cdots O$  formando uma rede de interações de hidrogênio (Tabela 9 e 10). Assim como na molécula de LOR, nenhuma interação do tipo  $\pi$ - $\pi$  entre o anel piridínico foi observada nos cocristais, uma vez que as distâncias medidas entre os centroides são maiores que 8 Å<sup>16</sup>. Além disso, em ambos os cocristais, o motif  $C_1^1(9)$  característico do empacotamento do LOR foram rompidos dando lugar a um novo motif do tipo  $R_2^2(12)$  entre as moléculas de LOR, conforme observado nas Figuras 39 e 42.

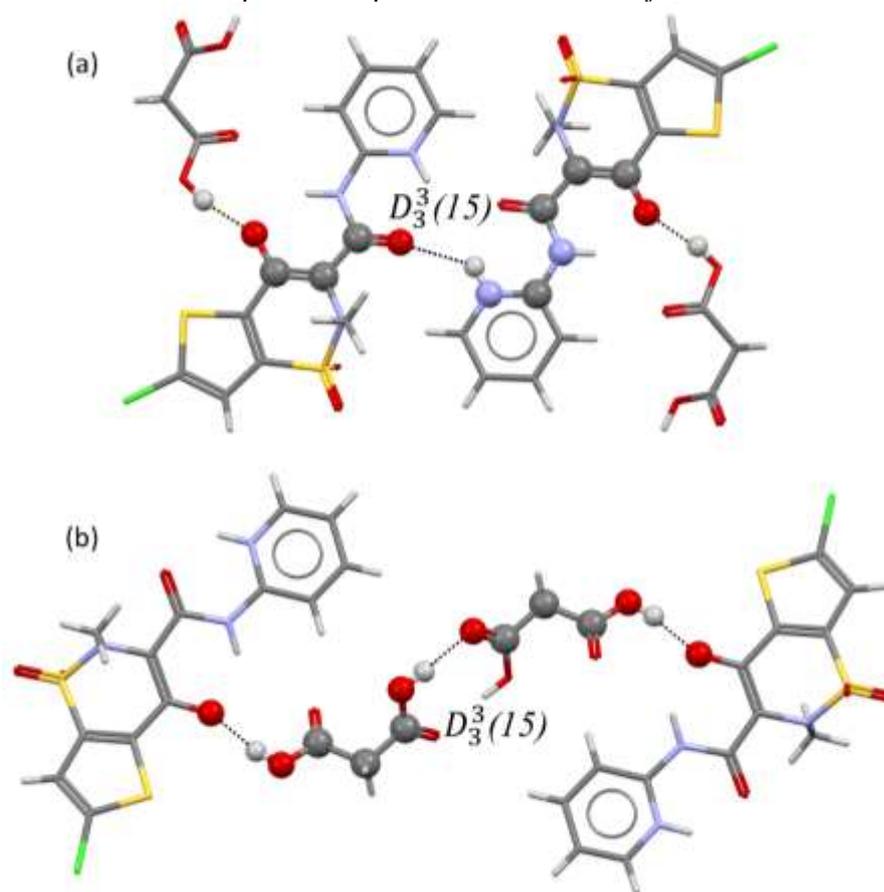
A estrutura cristalina do LORMLO é sustentada por múltiplas ligações de hidrogênio entre o grupo carboxílico do MLO e o grupo enólico do LOR ligados através do motif  $D_1^1(2)$  motif ( $OH\cdots O$ ,  $d_{O-H\cdots O}=1.724$  Å,  $D_{O\cdots O}=2.549$  Å,  $\angle_{O-H\cdots O}=168.27^\circ$ ). Assim como observado em outros cocristais de oxicans com ácidos carboxílicos<sup>19,121,122</sup>, cadeias são formadas por meio de anéis diméricos de MLO ligados através dos grupos carboxílico $\cdots$ carboxílico com o motif  $R_2^2(8)$  ( $OH\cdots O$ ,  $d_{O-H\cdots O}=1.806$  Å,  $D_{O\cdots O}=2.648$  Å,  $\angle_{O-H\cdots O}=177.58^\circ$ ), em que o MLO utiliza uma das unidades de ácidos carboxílicos para formar um dímero centrossimétrico com o MLO vizinho formando uma ponte entre as moléculas de LOR. Dímeros entre moléculas de LOR com interações entre os grupos piridil $\cdots$ carbonil ligados pelo motif  $R_2^2(12)$  ( $NH\cdots O$ ,  $d_{N-H\cdots O}=2.188$  Å,  $D_{N\cdots O}=2.887$  Å,  $\angle_{N-H\cdots O}=136.11^\circ$ ), também foi observado (Figura 39, Tabela 9). Além disso, as moléculas do LORMLO também são mantidas em rede por meio de interações com o grupo sulfonil ( $S=O\cdots O=C$ ,  $d=2.930$  Å). O cocristal de LORMLO também apresentou motifs de hidrogênio de segundo nível (superiores) do tipo  $D_3^3(15)$ , conforme a Figura 41.



**Figura 39:** Empacotamento cristalino por simetria de equivalência (a); Folha 2D de cocrystal LORMLO e respectivos motifs (b).



**Figura 40:** Projeção ORTEP do cocrystal LORMLO com o esquema de numeração de átomos. Átomos não-hidrogênio são representados como elipsóides com 50% de probabilidade. As ligações de hidrogênio são representadas pela linha azul clara tracejada.



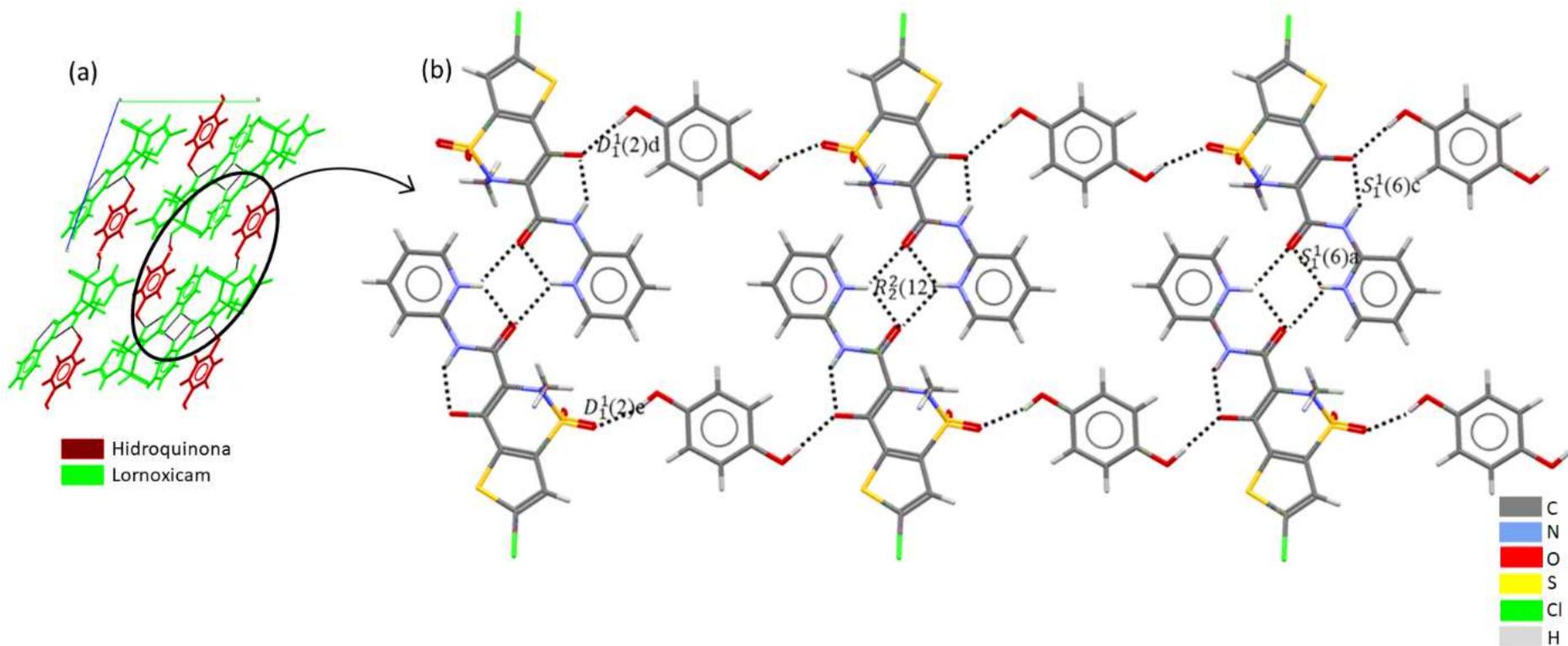
**Figura 41:** Nível secundário de organização de interações de hidrogênio formando  $D_3^3(15)$  motif no cocrystal LORMLO (a,b).

**Tabela 9:** Comprimentos e ângulos das ligações de hidrogênio do cocrystal de LORMLO calculados no software PLATON.

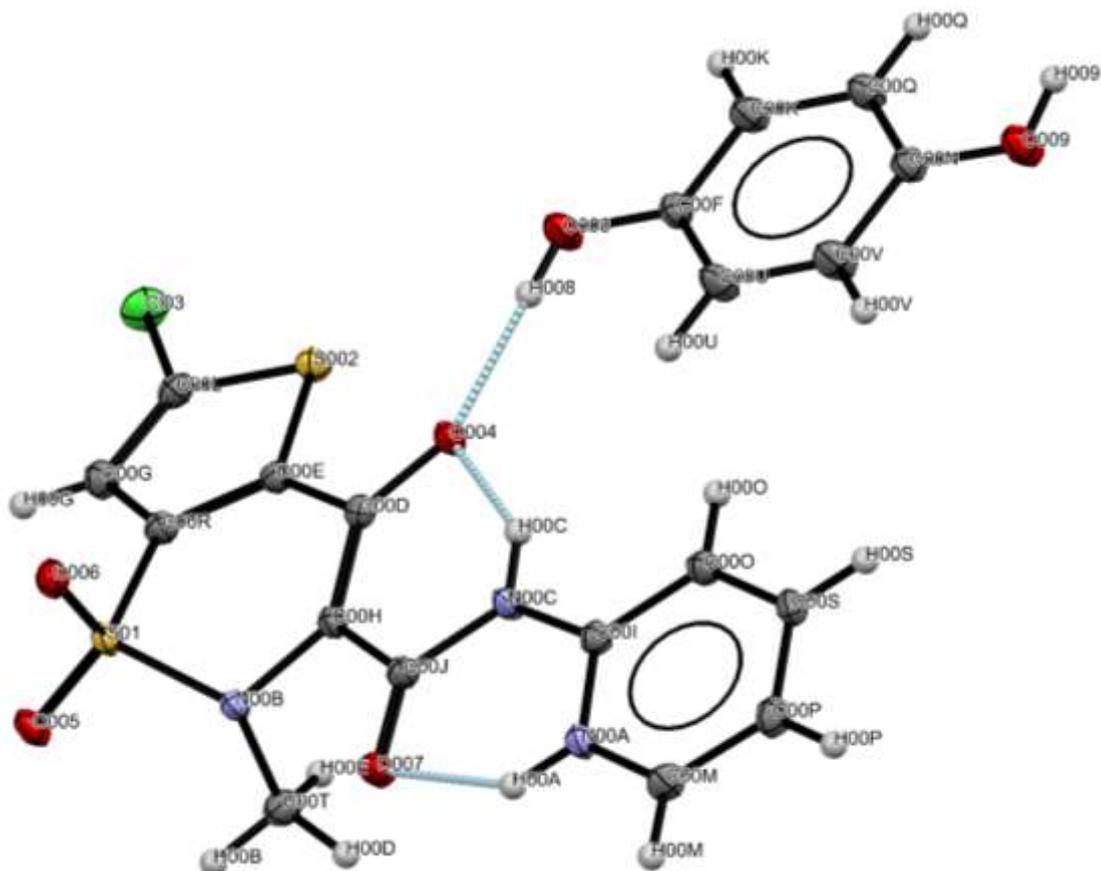
<b>D-H...A</b>	$d_{(D-H)}$ [Å]	$d_{(H...A)}$ [Å]	$D_{(D...A)}$ [Å]	$\angle_{(D...A)}$ [°]
O008...H008...O004	0.8400	1.7200	2.5494(1)	168.00
O00A...H00F...O009	0.8400	1.8100	2.6482(2)	177.00
N00C...H00C...O004	0.8800	1.9000	2.6298(2)	139.00
N00D...H00D...O005	0.8800	2.0000	2.6460(2)	129.00
N00D...H00D...O005	0.8800	2.1900	2.8870(2)	136.00
C00K...H00K...O006	0.9500	2.5500	3.3021(2)	137.00
C00M...H00M...O007	0.9500	2.5400	3.3915(2)	150.00
C00P...H00P...O00B	0.9500	2.2800	3.1482(2)	152.00
C00R...H00A...O007	0.9800	2.4100	2.8165(2)	104.00
C00R...H00B...O008	0.9800	2.5500	3.4535(2)	154.00
C00R...H00E...O008	0.9800	2.5400	3.3915(2)	145.00
C00S...H00S...N00E	0.9500	2.4300	3.3676(2)	171.00

Assim como para o cocrystal LORMLO, a estrutura cristalina do LORHDQ (Figura 42 e 43) mostra o grupo enólico do LOR envolvido na cocrystalização, com o átomo de O ligado com o grupo hidroxila do HDQ por meio do motif  $D_1^1(2)d$  (OH...O,  $d_{O-H...O}=1.948$  Å,  $D_{O...O}=2.788$  Å,  $\angle_{O-H...O}=179.80$  °).

A estrutura cristalina do LORHDQ apresenta um empilhamento, no qual moléculas homogêneas do coformador de cada camada estão em contato próximo com outra molécula, formando um arranjo ondulatório, como observado em outros cocrystalis<sup>123</sup>. Cadeias de anéis diméricos de LOR são formados por grupos piridil...carbonil ligados pelo motif  $R_2^2(12)$  (NH...O,  $d_{N-H...O}=2,192$  Å,  $D_{N...O}=2,846$  Å,  $\angle_{N-H...O}=130,81$  °) (Figura 42, Tabela 10). Além disso, o átomo de oxigênio do grupo sulfonil engaja em ligações de hidrogênio com o grupo OH livre do HDQ estendendo a cadeia com o motif  $D_1^1(2)e$  (OH...OS,  $d_{O-H...O}=1,984$  Å,  $D_{O...O}=2,800$  Å,  $\angle_{O-H...O}=163,58$  °). O cocrystal LORHDQ também apresentou ligações de hidrogênio de segundo nível por meio dos motifs  $D_3^3(15)$ ,  $D_3^3(17)$  e  $C_2^2(14)$ , conforme apresentado na Figura 44.



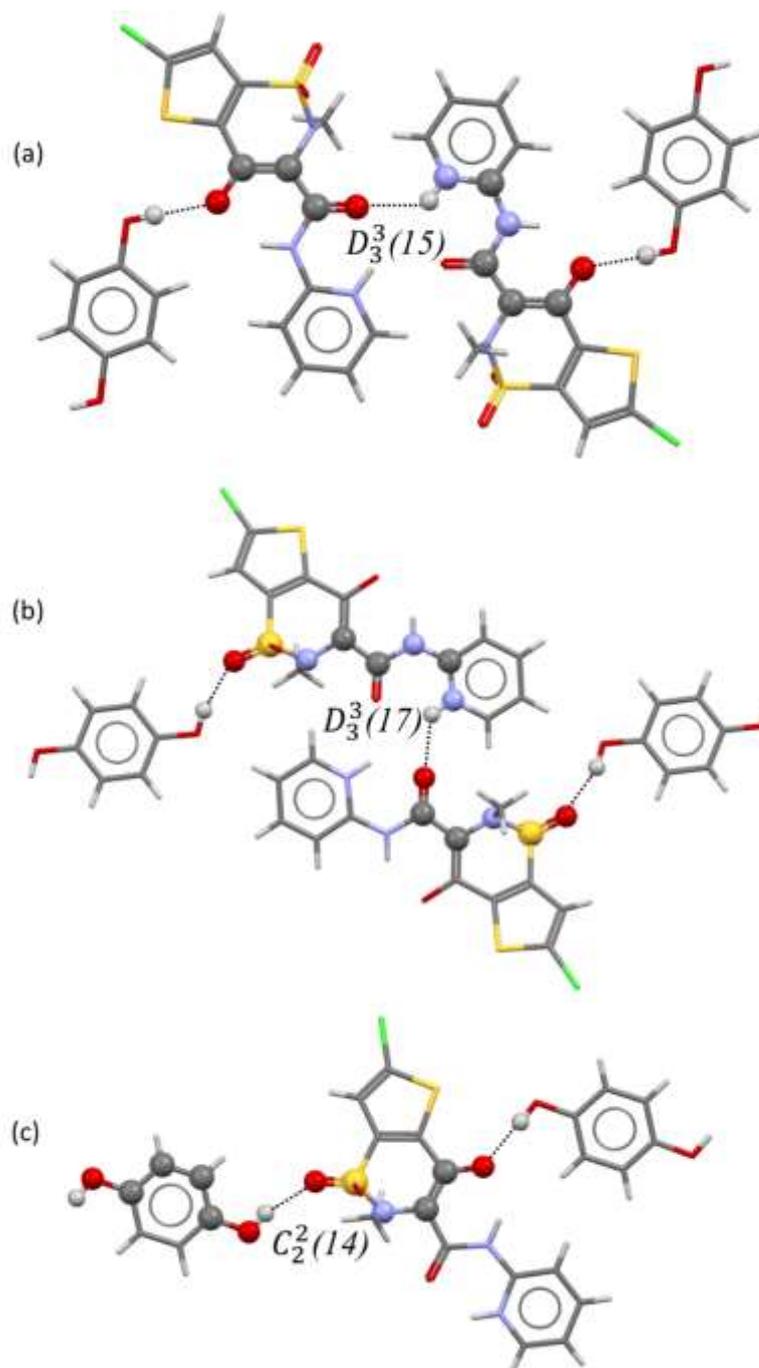
**Figura 42:** Empacotamento cristalino por simetria de equivalência (a); Folha 2D de cocrystal LORHDQ e respectivos motifs (b).



**Figura 43:** Projeção ORTEP do cocrystal LORHDQ com o esquema de numeração de átomos. Átomos não-hidrogênio são representados como elipsóides com 50% de probabilidade. As ligações de hidrogênio são representadas pela linha azul clara tracejada

**Tabela 10:** Comprimentos e ângulos das ligações de hidrogênio do cocrystal de LORMLO calculados no software PLATON.

<b>D-H...A</b>	<b><math>d_{(D-H)}</math> [Å]</b>	<b><math>d_{(H...A)}</math> [Å]</b>	<b><math>D_{(D...A)}</math> [Å]</b>	<b><math>\angle_{(D...A)}</math> [°]</b>
O008...H008...O004	0.8400	1.9500	2.7877(1)	180.00
O009...H009...O005	0.8400	1.9800	2.7998(1)	164.00
N00A...H00A...O007	0.8800	1.9600	2.6217(1)	131.00
N00A...H00A...O007	0.8800	2.1900	2.8459(1)	131.00
N00C...H00C...O004	0.8800	1.9000	2.6342(1)	140.00
C00M...H00M...O007	0.9500	2.5000	3.0013(1)	113.00
C00M...H00M...N00B	0.9500	2.5400	3.4551(2)	162.00
C00P...H00P...O009	0.9500	2.3500	3.2338(1)	154.00
C00S...H00S...O006	0.9500	2.3900	3.1974(1)	142.00
C00S...H00S...O006	0.9500	2.4600	3.0557(1)	121.00
C00T...H00B...O005	0.9800	2.4300	2.8409(1)	105.00
C00T...H00D...O008	0.9800	2.5200	3.4599(2)	162.00
C00V...H00V...O006	0.9500	2.5500	3.3607(2)	143.00

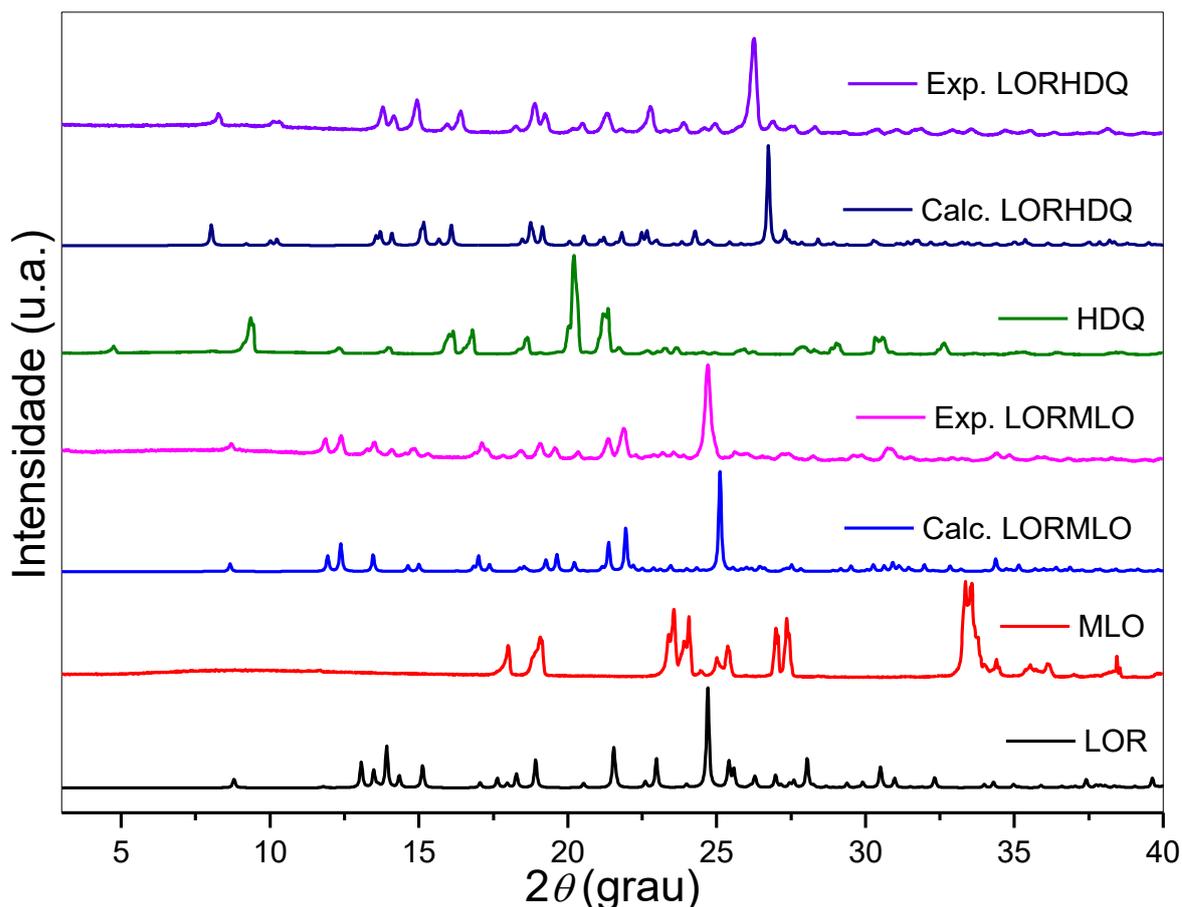


**Figura 44:** Nível secundário de organização de interações de hidrogênio formando (a)  $D_3^3(15)$ , (b)  $D_3^3(17)$  e (c)  $C_2^2(14)$  motifs no cocrystal LORHDQ.

### 3.3 Difração de Raios X do pó (PXRD)

O difratograma de raio X do pó do LOR (Figura 45) mostra que a droga está pura, cristalina, sem evidências de conteúdo amorfo e corresponde ao polimorfo II do LOR<sup>16</sup>. Uma comparação entre os difratogramas experimentais dos componentes isolados com os compostos sintetizados mostraram o aparecimento de novos picos em todos os compostos, confirmando a formação de uma nova forma sólida<sup>39</sup>. Além disso, os picos exibidos nos padrões experimentais de difração do pó estão de acordo com os calculados, apresentando

uma ligeira mudança nas posições dos picos de SCXRD, que pode estar associada à expansão térmica dos dados coletados em baixa temperatura <sup>43</sup>.



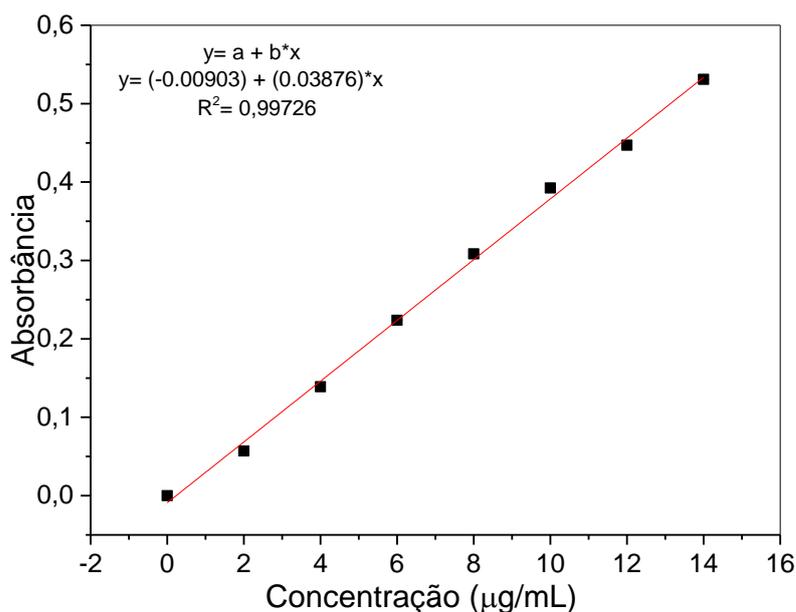
**Figura 45:** Difratogramas de raios X calculados e experimentais do LOR e dos cocristais LORMLO e LORHDQ.

### 3.4 Perfil de solubilidade e teste de estabilidade dos cocristais

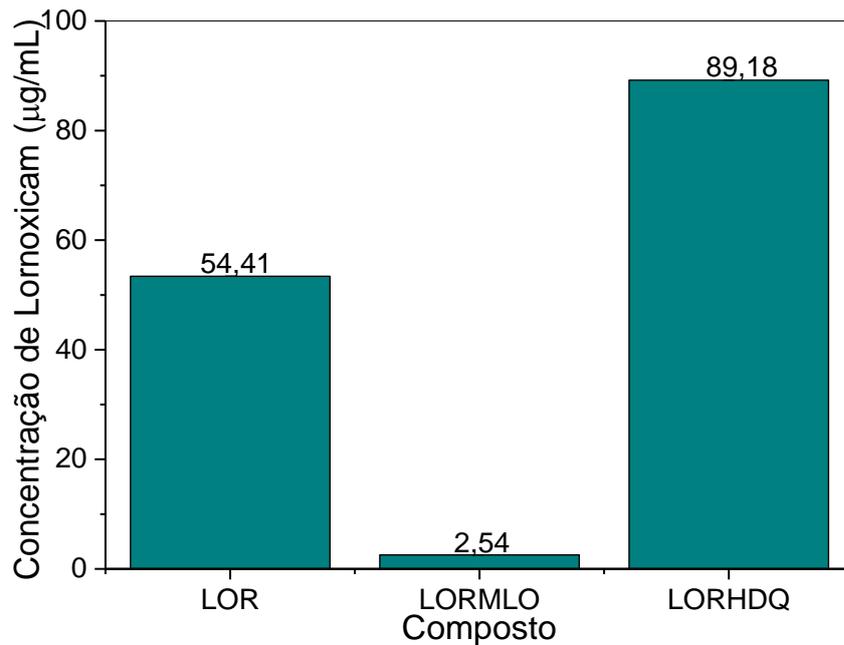
Para a quantificação, foi preparada uma curva analítica (Figura 46) do lornoxicam na faixa de concentração de 2–14  $\mu\text{g mL}^{-1}$  ( $n = 7$ ,  $R^2 = 0,99726$ ). Os dados de solubilidade do LOR e cocristais são apresentados na Figura 47, e os dados de PXRD dos resíduos do experimento após 24 horas em solução de PBS são apresentados na Figura 48. Comparando os cocristais, LORHDQ solubilidade 1,63 vezes maior quando comparado com o fármaco puro. Por outro lado, o cocrystal LORMLO apresentou solubilidade mais baixa que o IFA puro. Este comportamento pode estar associado com as distâncias das ligações de hidrogênio entre o coformador e IFA. Como pode ser observado na Tabela 11 e 12, o principal motif  $D_1^{\frac{1}{2}}(2)$  formado em ambos cocristais apresenta diferenças nas distâncias da ligação  $\text{O}\cdots\text{O}$ , em que para LORMLO a distância é de 2,54 Å e em LORHDQ 2,78Å. Desta maneira para o LORHDQ, essa maior distância da ligação de hidrogênio intermolecular pode resultar em uma energia de rede mais baixa, permitindo assim uma quebra mais fácil do cristal pelo solvente e

aumentando a solubilidade do lornoxicam no cocristal <sup>51</sup>. Além disso, o cocristal LORMLO apresenta um homosínton dimérico robusto entre as moléculas da MLO, que pode resultar em uma maior energia de rede, diminuindo a solubilidade do LOR.

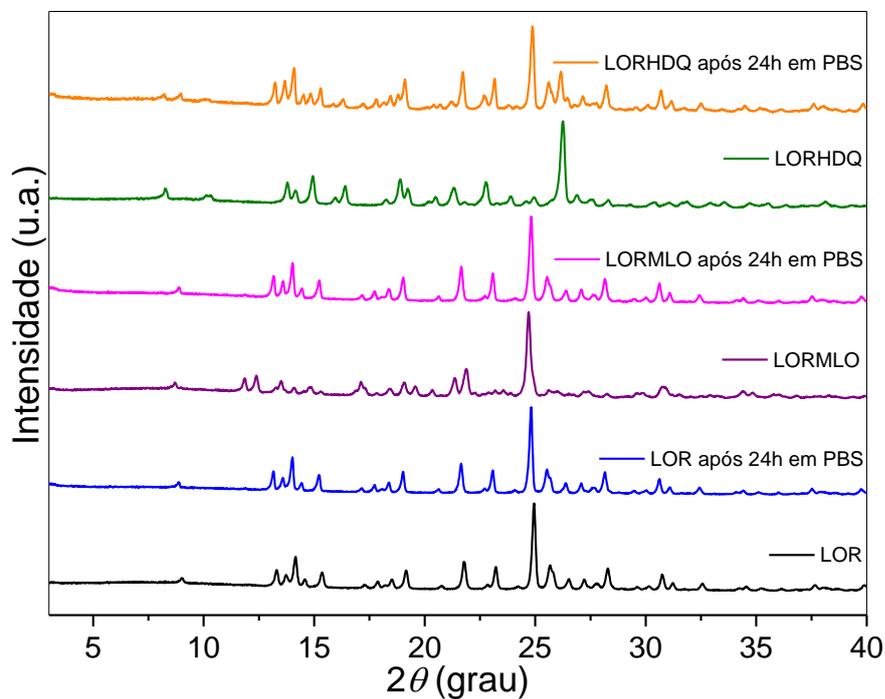
Dados de PXRD dos resíduos de LOR e cocristais após 24h em solução PBS (Figura 48) indicaram que no LOR e LORMLO o padrão de difração é correspondente ao do LOR puro e para LORHDQ o padrão de difração é uma mistura entre os padrões de difração de LOR e do próprio cocristal, que pode estar associado a um possível efeito “*spring and parachute*”. Este conceito tem sido utilizado para explicar o efeito da solubilidade dos cocristais, no qual o mecanismo ocorre quando o cristal se dissocia, e o componente mais solúvel em água é extraído da rede cristalina para o meio aquoso. Assim, devido à desestabilização da estrutura sólida há aumento de energia considerável no sistema, e o IFA forma uma fase metaestável assemelhando-se à fase amorfa da droga, apresentando um pico de solubilidade máxima (efeito *spring*), diminuindo rapidamente para a baixa solubilidade da forma cristalina (mais estável). Quando a fase metaestável do IFA é altamente solúvel, a solubilidade é mantida por tempo suficiente (geralmente horas) na zona metaestável dando origem ao efeito “*parachute*”.<sup>124</sup>



**Figura 46:** Curva analítica, equação linear (y) e coeficiente de correlação (R<sup>2</sup>) do lornoxicam em pH=6,8.



**Figura 47:** Dados de solubilidade de LOR e seus cocristais (n = 3, pH 6,8, a 37 °C).



**Figura 48:** Dados PXRD dos resíduos do teste de solubilidade de LOR, LORMLO e LORHDQ após 24h em solução de PBS.

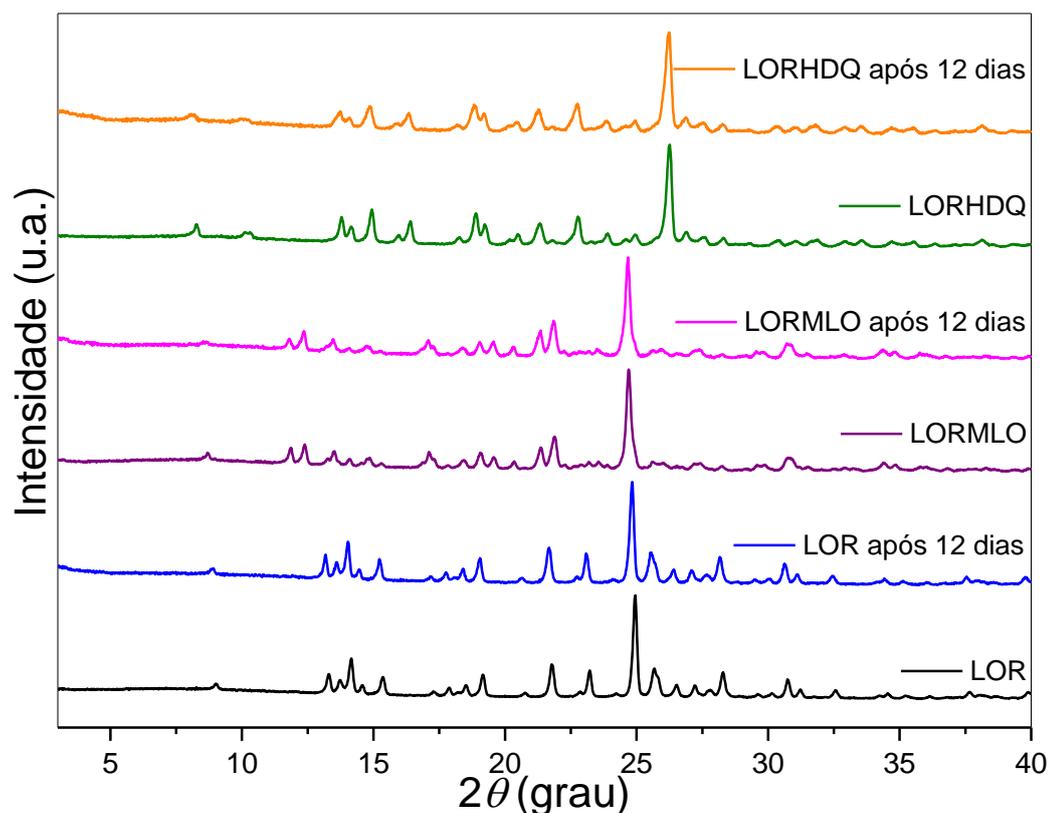
**Tabela 11:** Distâncias de ligações de hidrogênio nos motifs formados em cocristais de LORMLO.

Motif	$d_{(H\cdots A)}$ [Å]	$D_{(D\cdots A)}$ [Å]	$\angle_{(D\cdots A)}$ [°]
$D_1^1(2)d$	1.7200	2.5494(1)	168.00
$R_2^2(8)$	1.8100	2.6482(2)	177.00
$S_1^1(6)a$	1.9000	2.6298(2)	139.00
$S_1^1(6)b$	2.0000	2.6460(2)	129.00
$R_2^2(12)$	2.1900	2.8870(2)	136.00

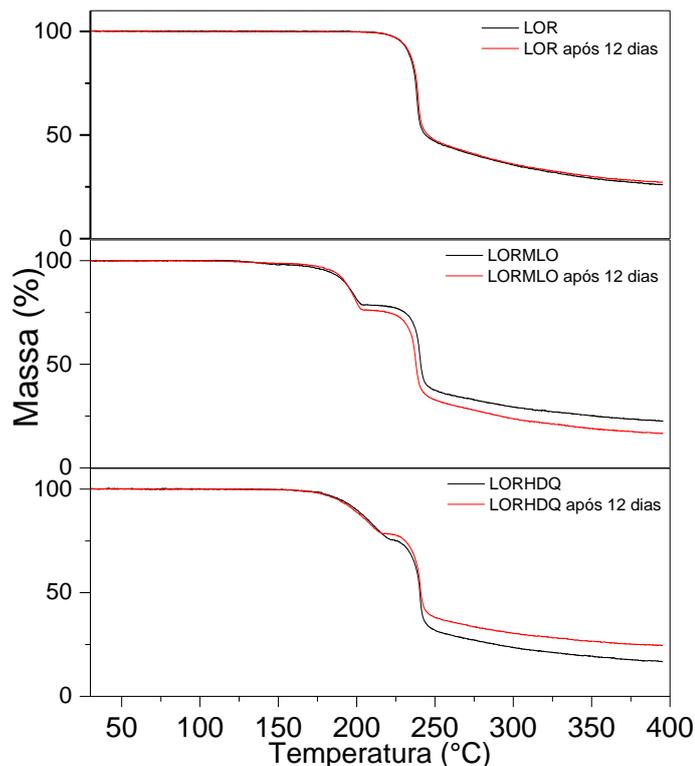
**Tabela 12:** Distâncias de ligações de hidrogênio nos motivos formados em cocrystalis de LORHDQ.

Motif	$d_{(H\cdots A)}$ [Å]	$D_{(D\cdots A)}$ [Å]	$\angle_{(D\cdots A)}$ [°]
$D_1^1(2)d$	1.9500	2.7877(1)	180.00
$D_1^1(2)e$	1.9800	2.7998(1)	164.00
$S_1^1(6)a$	1.9600	2.6217(1)	131.00
$R_2^2(12)$	2.1900	2.8459(1)	131.00
$S_1^1(6)c$	1.9000	2.6342(1)	140.00

Testes de estabilidade acelerada foram feitos para ambos cocrystalis e IFA sob condições de 75 % de umidade relativa (RH, do inglês relative humidity) e 40 °C, na qual dados de PXRD e TG foram coletados após 12 dias (Figuras 49 e 50). Não foi observado processos de deliquescência mesmo que em condições de extrema umidade, assemelhando-se ao comportamento higroscópico do fármaco puro, o que permite inferir que a umidade relativa do ar não representa um parâmetro de risco para o manuseio e armazenamento desses compostos no estado sólido.



**Figura 49:** Dados PXRD de LOR, LORMLO e LORHDQ antes e depois de 12 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).



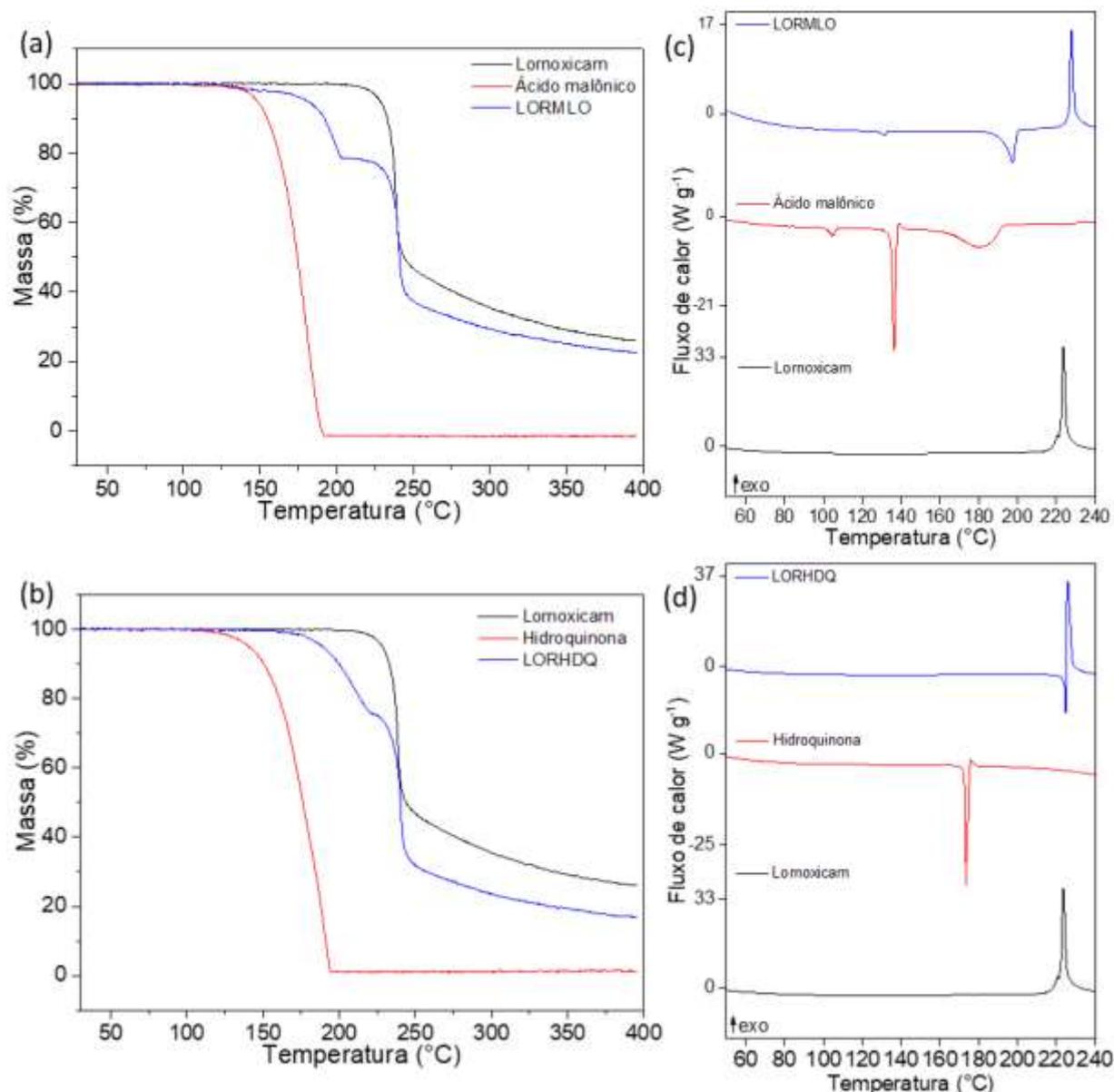
**Figura 50:** Curvas TG do LOR, LORMLO e LORHDQ antes e depois de 12 dias sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C).

### 3.5 Comportamento térmico dos compostos

As curvas TG dos precursores (LOR, MLO e HDQ) e cocristais (LORMLO e HDQ) em atmosfera de nitrogênio são mostradas na Figura 51. O LOR é termicamente estável até 205 °C, se decompõe em duas etapas de perda de massa e não apresenta processos de fusão<sup>80</sup>. A curva TG e DSC do MLO mostra estabilidade térmica até 130 °C e acima desta temperatura a decomposição térmica ocorre em uma única etapa de perda de massa, com um evento endotérmico associado à 180 °C. Os outros eventos endotérmicos na curva DSC são atribuídos à transição de fase do sólido ( $T_p = 105$  °C) e posterior fusão ( $T_p = 137$  °C), conforme reportado na literatura<sup>125</sup>. A curva TG da HDQ mostra uma etapa simples de perda de massa entre 123-210 °C, com dois eventos endotérmicos na curva DSC, atribuídos a parcial sublimação, seguida de fusão (173 °C) e evaporação do composto.

Ambos os cocristais apresentaram estabilidade térmica intermediária entre o fármaco e coformador, e em ambos os cocristais não foram observados processos de fusão, característicos dos coformadores puros. A decomposição térmica do LORMLO em atmosfera inerte ocorre em quatro etapas consecutivas até 400 °C, na qual a primeira e a segunda etapa são atribuídas à perda parcial do MLO, seguida pela decomposição térmica do sistema com liberação do coformador. A terceira e quarta etapa (205-400 °C) na curva TG com um evento exotérmico à 227 °C é associado a decomposição do fármaco. O cocrystal LORHDQ degrada

em três etapas consecutivas entre 158-400 °C, na qual é associado à parcial sublimação da hidroquinona, seguido pela decomposição do material remanescente, conforme a curva DSC em que há a presença de um evento endotérmico à 224 °C seguido por um evento exotérmico à 225 °C.



**Figura 51:** Curvas TG (a,b) e DSC (c,d) de LOR, MLO, HDQ, LORMLO e LORHDQ.

#### 4. CONCLUSÕES

Relatamos aqui um estudo de triagem de cocrystalis LOR usando *slurry*, NG e LAG com 11 coformadores. A pesquisa CSD indicou que os heterosíntons supramoleculares são favorecidos em relação aos homosíntons supramoleculares relacionados em cocrystalis LOR. A arquitetura supramolecular dos cocrystalis de lornoxicam é governada por ligações de hidrogênio que ligam LOR e coformadores por meio de motivos  $D_1^1(2)$  formando heterosíntons

supramoleculares entre o grupo OH  $\beta$ -cetoenólico e o N do grupo piridil. Nas estruturas dos cocristais, o motif  $C_1^1(9)$  característico do empacotamento do LOR foi rompido, dando origem a um novo motif  $R_2^2(12)$  entre duas moléculas de LOR. O cocrystal de LORMLO apresentou síntons supramoleculares robustos formando motifs  $R_2^2(8)$  e  $D_1^1(2)$ , enquanto o LORHDQ formou apenas  $D_1^1(2)$  entre a molécula de LOR e HDQ.

Ambas metodologias (*slurry* e mecanoquímica) foram eficientes na obtenção de cocristais. Apesar das vantagens da mecanoquímica sobre os demais métodos em relação aos princípios da Química Verde, o método de *slurry* mostrou-se eficiente uma vez que a síntese foi reproduzível mesmo utilizando água como solvente. Isso mostra que apesar de no método de *slurry* utilizar uma maior quantidade de solvente quando comparado ao mecanoquímico, a utilização de solventes mais verdes como água e etanol, por exemplo, torna o processo mais limpo, seguindo assim os princípios da química verde.

LORHDQ mostrou uma melhora significativa na solubilidade do LOR, quando comparado ao cocrystal LORMLO. Esse comportamento pode ser associado com as distâncias das ligações de hidrogênio entre o IFA e coformador, nas quais o principal motif intermolecular  $D_1^1(2)$  formado em ambos os cocristais apresentou diferenças nas distâncias O...O, em que LORHDQ apresentou uma maior distância de ligação, podendo então resultar em uma menor energia de rede, permitindo assim o rompimento do cocrystal de maneira mais fácil pelo solvente, aumentando a solubilidade do lornoxicam nos cocristais. Além disso, quando comparado ao LOR puro, ambos os cocristais apresentaram mudanças nas distâncias de ligações de hidrogênio intramoleculares, que podem afetar a solubilidade dos compostos. Ambos os cocristais foram estáveis sob condições de estabilidade acelerada (75%RH, 40 °C, 12 dias) e não foi observado nenhum processo de deliquescência do material.

Essas descobertas podem fornecer uma perspectiva sobre a engenharia de cristais no design de cocristais. As implicações físico-químicas da formação dos cocristais e a influência nas propriedades do IFA podem ser explicadas por meio da análise do empacotamento cristalino. Assim, este estudo fornece *insights* para o projeto de cocristais sob as perspectivas da engenharia de cristais.

## **CAPÍTULO IV – COCRISTAIS IÔNICOS DE LORNOXICAM**

## 1. INTRODUÇÃO

O termo cocristal iônico (ICC) foi introduzido pela primeira vez por Braga em 2010<sup>126</sup>. Os ICCs podem ser definidos como “MPMs formados a partir de um sal e um composto molecular ou iônico”<sup>38</sup>. Apesar de o termo ter sido definido pela primeira vez em 2010, os primeiros trabalhos envolvendo esta classe de compostos datam de 1783, quando Romè de l’Ise observou a mudança de hábito do NaCl quando este era cristalizado com uréia em meio aquoso. Após isso Bunn (1933) e Seifert (1937) atribuíram esta modificação de hábito para a adsorção de ureia em determinadas faces de cristal de NaCl<sup>37</sup>. Posteriormente, em 1843 por Kobell, em seu trabalho sobre compostos formados com cloreto de sódio e glicose<sup>76</sup>.

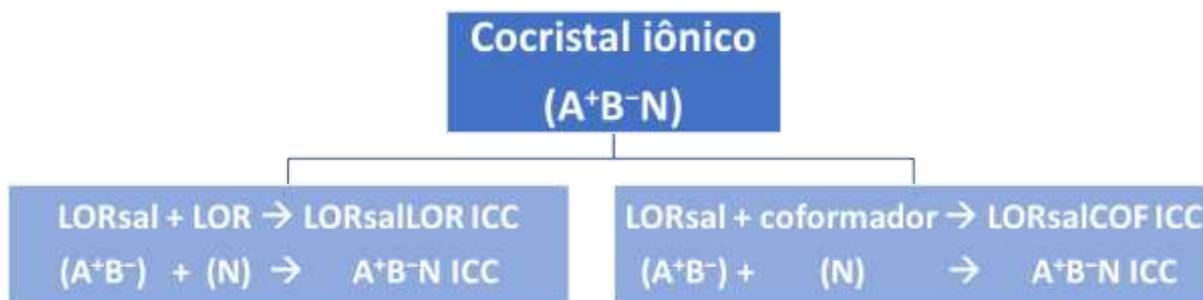
A forma geral de um ICC é  $A^+B^-N$  ( $A^+$  = cátion,  $B^-$  = ânion, N = molécula neutra ou outro sal), podendo ser considerados como sistemas tricomponentes. A composição química de um ICC formado por um IFA como coformador permite que outras variáveis que possam ser alteradas de forma a modular o cocristal para alterar as propriedades físico-químicas da forma sólida do um IFA<sup>76</sup>. Apesar de ainda serem pouco explorados, muitos dos cocristais aprovados para comercialização são ICCs, como é o caso do Steglatro, Entresto e Odonzo<sup>37</sup>.

Os componentes dos ICCs são tipicamente mantidos juntos por meio de ligações coordenadas e/ou interações iônicas. Essas interações geralmente são mais fortes quando comparadas às ligações presentes nos MCCs. Desta maneira, o entendimento e exploração dessas interações permite o melhor controle sobre o planejamento de novos materiais cristalinos<sup>37</sup>.

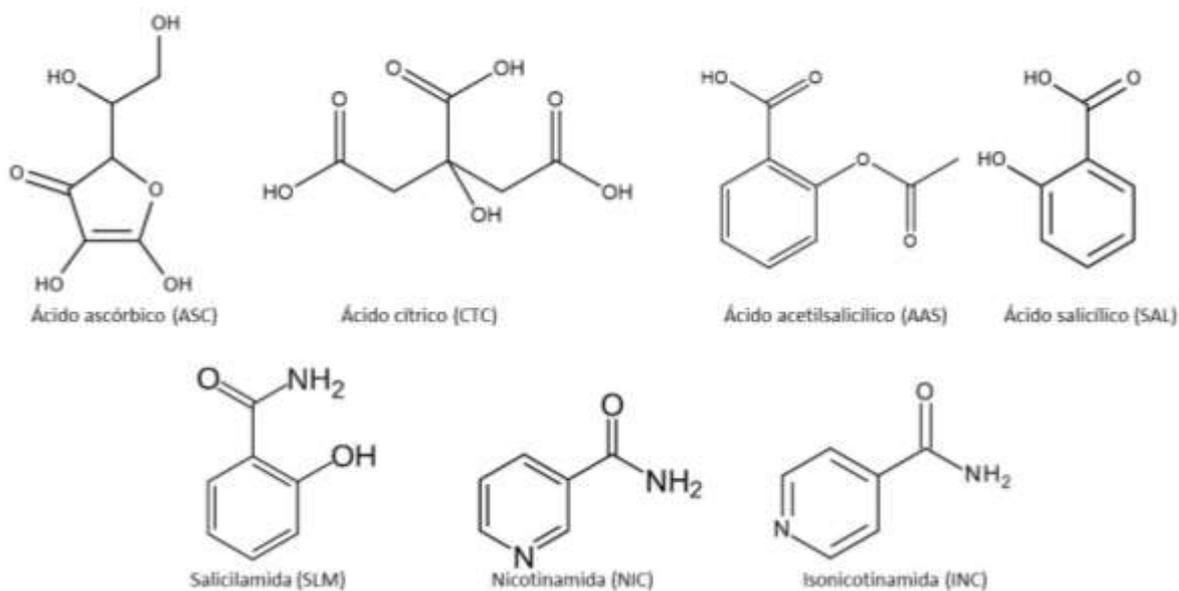
Apesar de alguns cocristais de LOR serem relatados na literatura, esses compostos tratam-se apenas de MCCs, e não foi encontrado nenhum relato de cocristal iônico, o que motiva a exploração deste tipo de formulação. Como a molécula de LOR comporta-se como uma molécula anfiprótica, por meio deste trabalho, buscou-se estudar como os diferentes modos de protonação podem influenciar na formação de ICCs de LOR. Neste sentido, diferentes tentativas de se obter ICCs com sais de sódio (LORNa), potássio (LORK) e cloreto de LOR (LORCl) foram feitas.

Como a fórmula geral de um ICC é  $A^+B^-N$ , duas estratégias de cocristalização foram selecionadas. A primeira foi baseada na cocristalização do próprio IFA atuando como par ácido/base conjugada, na qual foi preparado um sal do LOR ( $A^+B^-$ ) e adicionado outra molécula de LOR (N) à estrutura, conforme o esquema da Figura 52. A segunda foi baseada

na cocristalização do sal de LOR com outro coformador na estrutura, conforme o esquema da Figura 52. Foram selecionados sete diferentes coformadores (Figura 53), de acordo com a estrutura química e possibilidade de interações, na qual foram testados com sais de sódio, potássio e cloreto, utilizando o método *slurry*. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por PXRD, TG e DSC e os resultados indicaram a formação de novas formas sólidas.



**Figura 52:** Representação esquemática da síntese de ICCs.



**Figura 53:** Coformadores selecionados para a síntese dos ICCs.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

As sínteses de cocristsais iônicos de LOR foram feitas por meio do método de *slurry*, utilizando etanol como solvente. A síntese dividiu-se em duas etapas, na qual a primeira etapa foi a de preparação dos sais de LOR. A segunda etapa consistiu na síntese dos ICCs reagindo os sais previamente preparados com a outros coformadores.

### 2.1 Preparação do cloreto de LOR (LORCl)

O cloreto de LOR foi preparado de acordo com o método descrito na literatura <sup>70</sup>. Inicialmente foi preparado uma suspensão contendo 250 mg de LOR em 5 mL de etanol e

mantidos sob agitação por 5 minutos. Posteriormente adicionou-se 2 mL de HCl concentrado (37%), e manteve-se sob agitação à 350 rpm por 45 minutos. A mistura foi filtrada em papel de filtro Whatman, e secos à temperatura ambiente. A formação do sal foi confirmada por PXRD.

### **2.2 Preparação do sal LORNa**

Em um frasco de vidro foram adicionados 411,4 mg de LOR e 88,5 mg de NaOH, juntamente com 2 mL de etanol ( $\eta = 4 \text{ mL mg}^{-1}$ ) e mantido sob agitação por 1h30min até precipitação do sal. Posteriormente o sal foi filtrado e secos à 60 °C por 2h em estufa com circulação de ar (Memmer, UN 110), antes de serem analisadas por PXRD.

### **2.3 Preparação do sal LORK**

Em um frasco de vidro foram adicionados 384,0 mg de LOR e 134,4 mg de KOH, juntamente com 2 mL de etanol ( $\eta = 4 \text{ mL.mg}^{-1}$ ) e mantidos sob agitação por 1h até completa precipitação do sal. Posteriormente o sal foi filtrado e secos à 85 °C por 3h em estufa com circulação de ar (Memmer, UN 110), antes de serem analisadas por PXRD.

### **2.4 Preparação dos cocristais iônicos**

Os compostos foram sintetizados pelo método de *slurry*. Sais de LOR foram reagidos com ácido ascórbico (ASC), ácido cítrico (CTC), ácido acetilsalicílico (AAS), ácido salicílico (SAL), salicilamida (SLM), nicotinamida (NIC) e isonicotinamida (INC). As misturas foram preparadas com razão estequiométrica 1:1 com massa total de 100 mg e 400  $\mu\text{L}$  de etanol ( $\eta = 4 \text{ mL mg}^{-1}$ ). Os compostos foram secos à 60 ° por 4 horas em estufa de circulação de ar (Memmer, UN 110).

### **2.5 Caracterização dos compostos**

Os dados de PXRD de todos compostos foram coletados no difratômetro Panalytical Empyrean com fonte de Cu K $\alpha$  operando a 40 kV e 40 mA, coletados de 3° à 40° 2 $\theta$ , com tamanho de passo de 0,013 ° a uma taxa de varredura de 0,044 ° s $^{-1}$ .

As curvas TG foram obtidas no equipamento TGAQ50 (TA Instrument), em atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 60 mL min $^{-1}$ . O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de 30-400 °C a 10 °C min $^{-1}$ , com massa de amostra de aproximadamente 2,5 mg, utilizando cadinhos de alumínio para análise. As curvas DSC foram obtidas no equipamento DSCQ2000 (TA Instrument), em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min $^{-1}$ . O programa de temperatura consistiu em aquecer as amostras de 40-250 °C a 10 °C min $^{-1}$ , com massa de amostra de aproximadamente 2,5 mg, utilizando cadinhos de alumínio para análise.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todos os materiais de partida e compostos sintetizados foram caracterizados pelas técnicas de termoanalíticas (TG e DSC), difratométricas (PXRD) e espectroscópicas (IR) e os resultados sugerem a formação de dez novas formas sólidas de LOR, conforme descrito na Tabela 13. Todas as tentativas de obtenção de monocristais de ICCs não foram bem sucedidas (métodos testados: evaporação lenta com diferentes solventes, aquecimento/resfriamento em chapa de aquecimento e ciclos de aquecimento/resfriamento no equipamento Crystal 16). Desta maneira neste capítulo serão apresentados apenas os resultados obtidos das 10 novas formas sólidas de LOR.

**Tabela 13:** Tentativas realizadas para se obter ICCs com diferentes sais de LOR.

Sais de LOR	Coformadores							
	LOR	ASC	CTC	AAS	SAL	SLM	NIC	INC
LORCI	X	X	X	✓	✓	X	✓	✓
LORNa	X	✓	✓	✓	✓	X	X	X
LORK	X	X	X	✓	✓	X	X	X

✓ Bem sucedido X Mal sucedido

Foram obtidas 4 novas fases de LOR partindo-se do cloreto de LOR, 4 novas fases de LOR partindo-se do sal de sódio do LOR e 2 novas fases de LOR partindo-se do sal de potássio de LOR. Essas fases foram codificadas de acordo com o experimento, conforme descrito a seguir:

- I. Sal de cloreto de LOR + Ácido acetilsalicílico → LORCIAAS;
- II. Sal de cloreto de LOR + ácido salicílico → LORCISAL
- III. Sal de cloreto de LOR + nicotinamida → LORCINIC
- IV. Sal de cloreto de LOR + isonicotinamida → LORCIINC
- V. LORNa + ácido ascórbico → LORNaASC
- VI. Sal sódico de LOR + ácido cítrico → LORNaCTC
- VII. Sal sódico de LOR + ácido acetilsalicílico → LORNaAAS
- VIII. Sal sódico de LOR + ácido salicílico → LORNaSAL
- IX. Sal potássico de LOR + Ácido acetilsalicílico → LORKAAS
- X. Sal potássico de LOR + ácido salicílico → LORKSAL

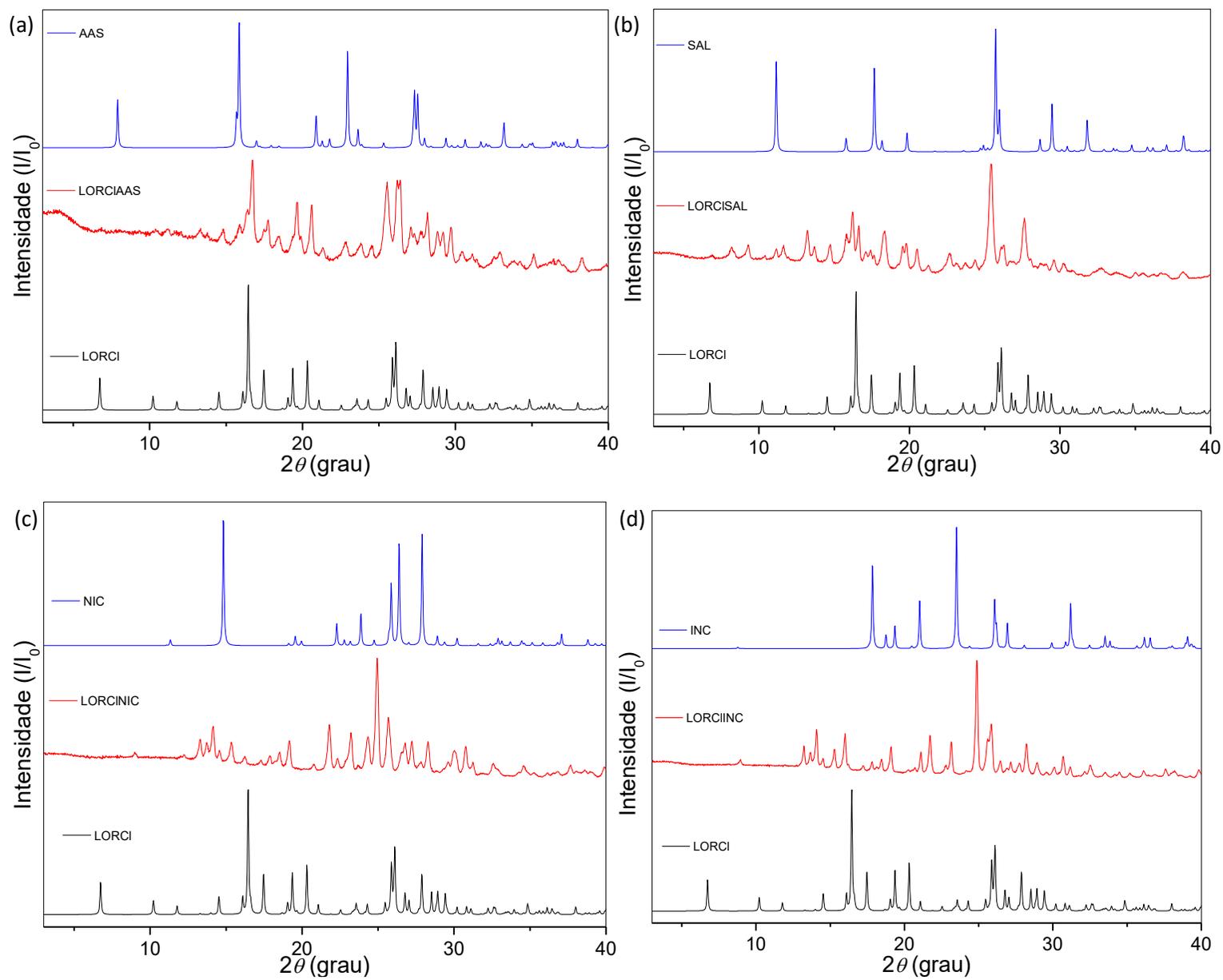
#### 3.1 PXRD dos compostos

Uma comparação entre os difratogramas experimentais dos componentes isolados com os compostos sintetizados mostraram o aparecimento de novos picos em todos os compostos,

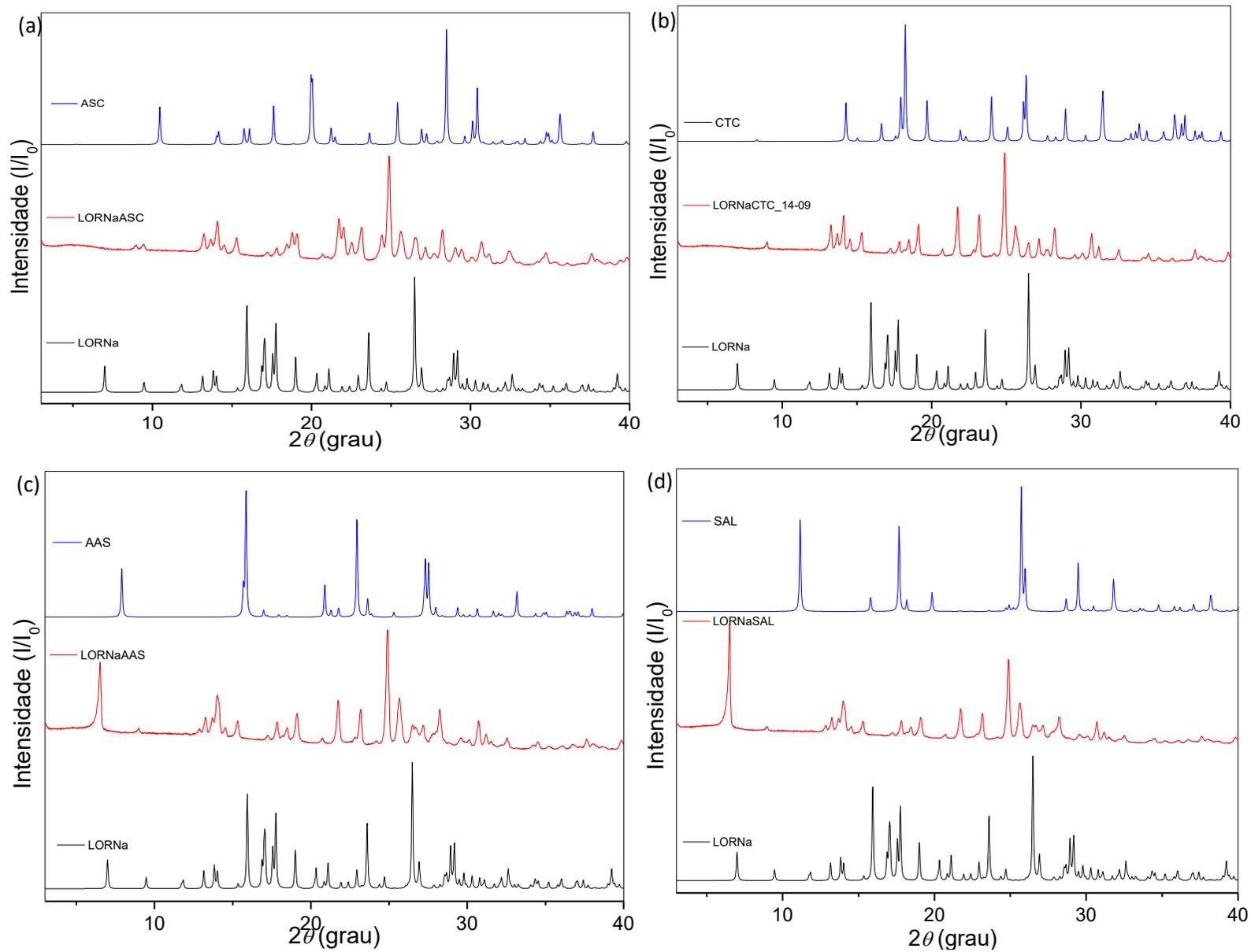
conforme descrito na Tabela 14 e Figuras 54,55 e 56 confirmando a formação de uma nova forma sólida, excluindo a possibilidade de formação de apenas uma mistura física dos componentes <sup>39</sup>. Ao comparar os padrões de difração das amostras LORNaAAS e LORNaSAL, observa-se o mesmo perfil de difração. Isto pode estar associado à uma possível decomposição por hidrólise do ácido acetilsalicílico em ácido salicílico, conforme relatado na literatura <sup>127,128</sup>.

**Tabela 14:** Novos picos de difração presentes nas formas sólidas de LOR

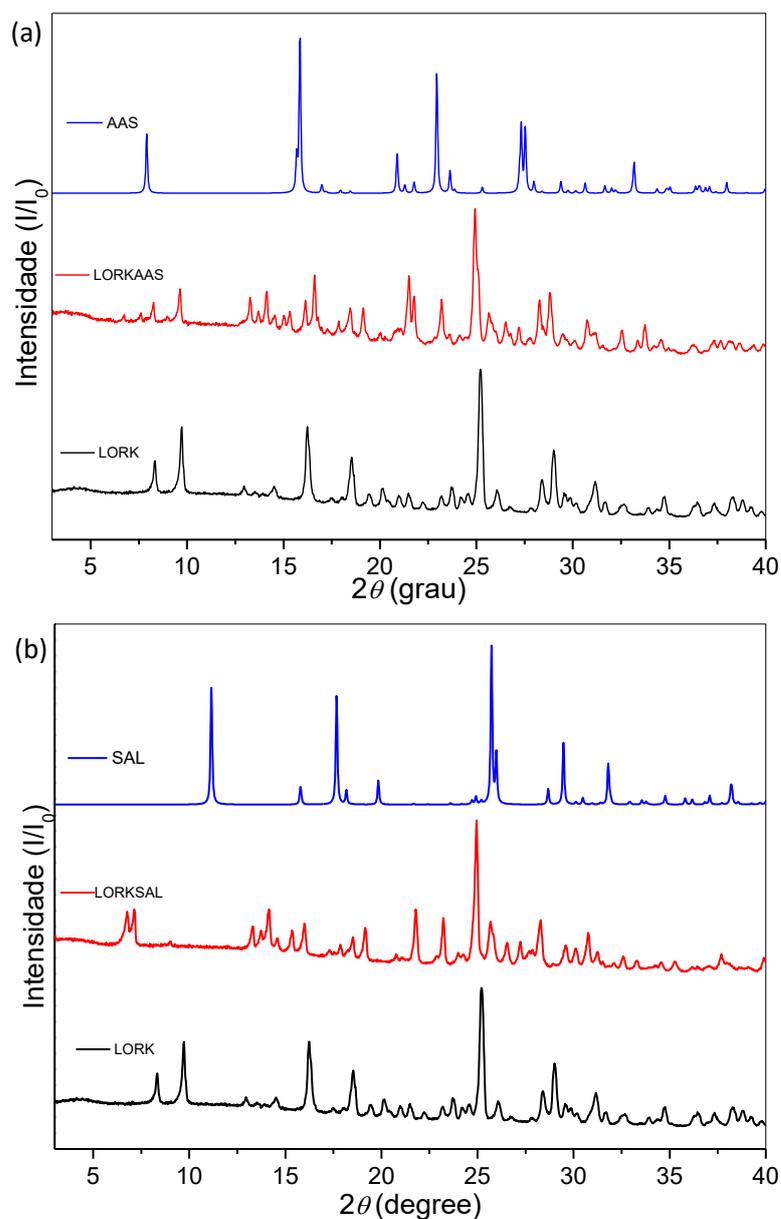
<b>AMOSTRA</b>	<b>NOVOS PICOS DE DIFRAÇÃO</b>
LORCIAAS	11,203; 13,338; 13,770; 18,462;
LORCISAL	8,194; 9,282; 11,169; 13,226; 13,685; 18,360
LORCINIC	9,010; 13,277; 13,736; 14,161; 15,351; 17,935; 21,794
LORCIINC	8,959; 13,226; 13,617; 14,059; 21,726; 23,154
LORNaASC	8,976; 14,518; 15,283; 24,888
LORNaCTC	8,993; 14,535; 25,619
LORNaAAS	6,528; 9,010; 14,535; 18,496; 25,670;
LORNaSAL	6,511; 8,976; 14,535; 18,462; 25,670
LORKAAS	6,749; 7,565; 14,127; 15,062; 18,334; 19,142;
LORKSAL	6,766; 7,140; 15,351; 27,234



**Figura 54:** Difratoigramas de raio X do sal LORCI, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações I(a), II (b), III (c), IV (d)



**Figura 55:** Difractogramas de raio X do sal LORNa, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações V (a), VI (b), VII (c), VIII (d),



**Figura 56:** Difratogramas de raio X do sal LORK, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações IX (a), X (b).

### 3.2 Comportamento térmico dos compostos

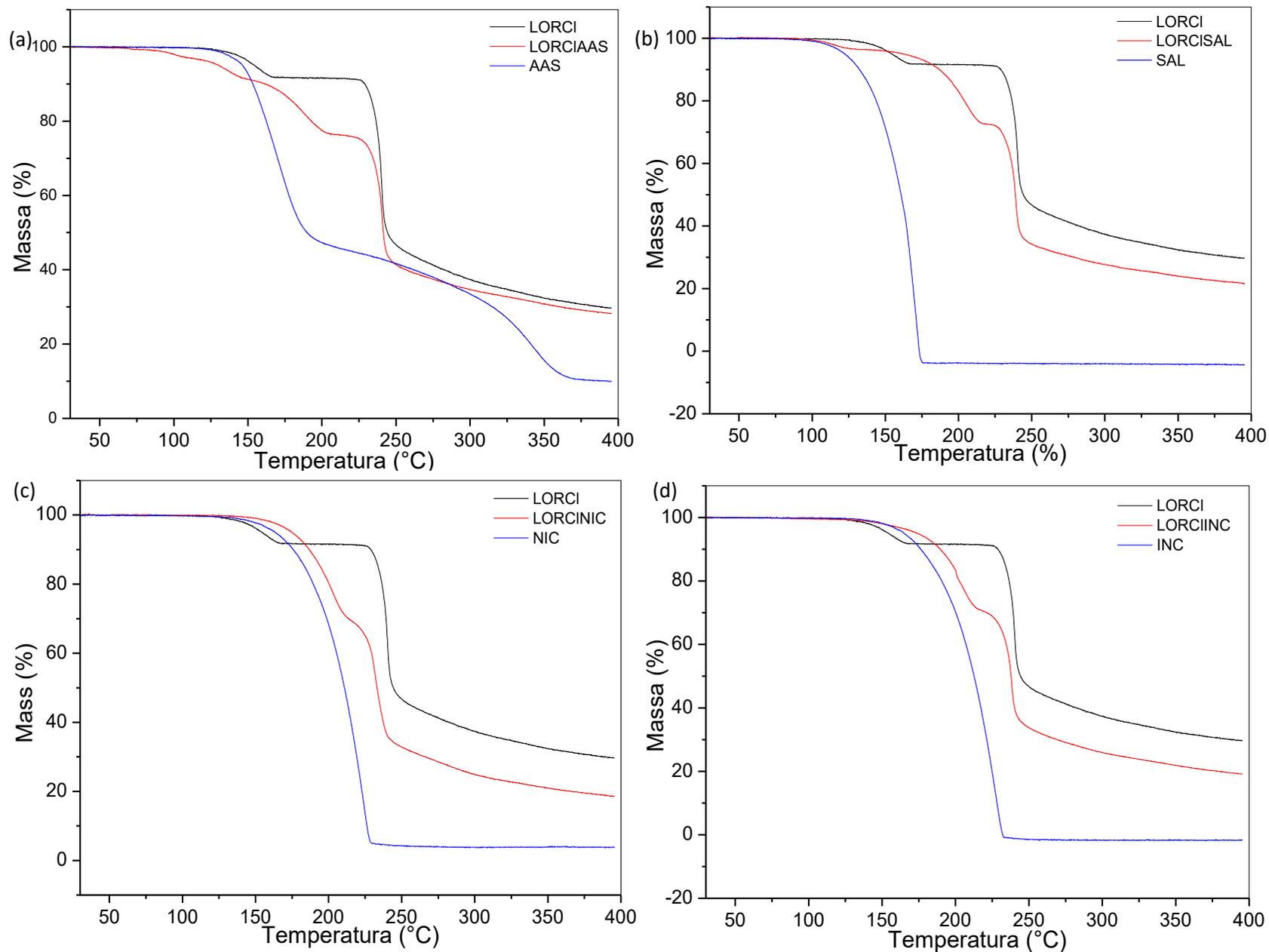
As curvas TG dos precursores e das novas fases sólidas em atmosfera de nitrogênio são mostradas na Figura 57, 58 e 59. LORCl é termicamente estável até 136 °C e decompõe-se em três etapas consecutivas em atmosfera de nitrogênio, não apresentando processo de fusão, conforme observado na Figura 60 e Tabela 15. Similarmente, o sal LORNa é termicamente estável até 136 °C e decompõe-se em três etapas consecutivas em atmosfera de nitrogênio. Em contrapartida, o sal LORK, apresenta uma maior estabilidade térmica, sendo estável até 198 °C e decompõe-se em apenas 2 etapas, apresentando assim um comportamento térmico similar ao do LOR puro.

A decomposição térmica dos coformadores SAL, CTC, NIC e INC ocorrem em apenas uma etapa de perda de massa, sendo estes compostos termicamente estáveis até: 106 °C, 160 °C, 144 °C e 148 °C, respectivamente. ASC é termicamente estável até 197 °C e decompõe-se em duas etapas consecutivas, conforme descrito na Tabela 15. AAS é termicamente estável até 130 °C e decompõe-se em três etapas consecutivas.

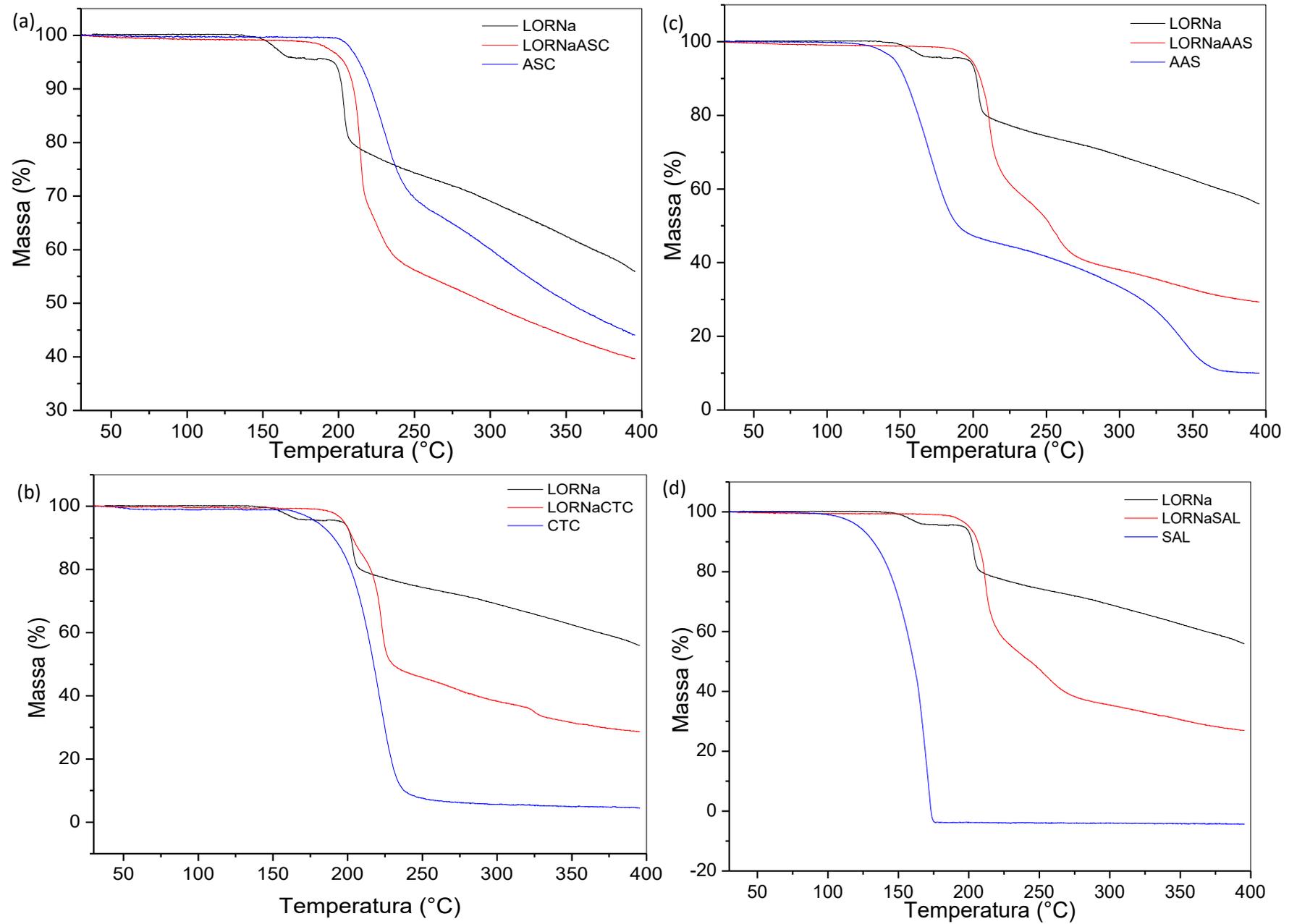
Com exceção do LORCIAAS e LORNaASC, todas as novas formas sólidas apresentaram um comportamento térmico intermediário entre o fármaco e o coformador. Além disso, não foram observados eventos de fusão nos compostos sintetizados, eventos esses que são característicos dos coformadores (Figuras 60, 61 e 62).

**Tabela 15:** Etapas de perda de massa e suas correspondentes temperaturas baseadas na curva TG.

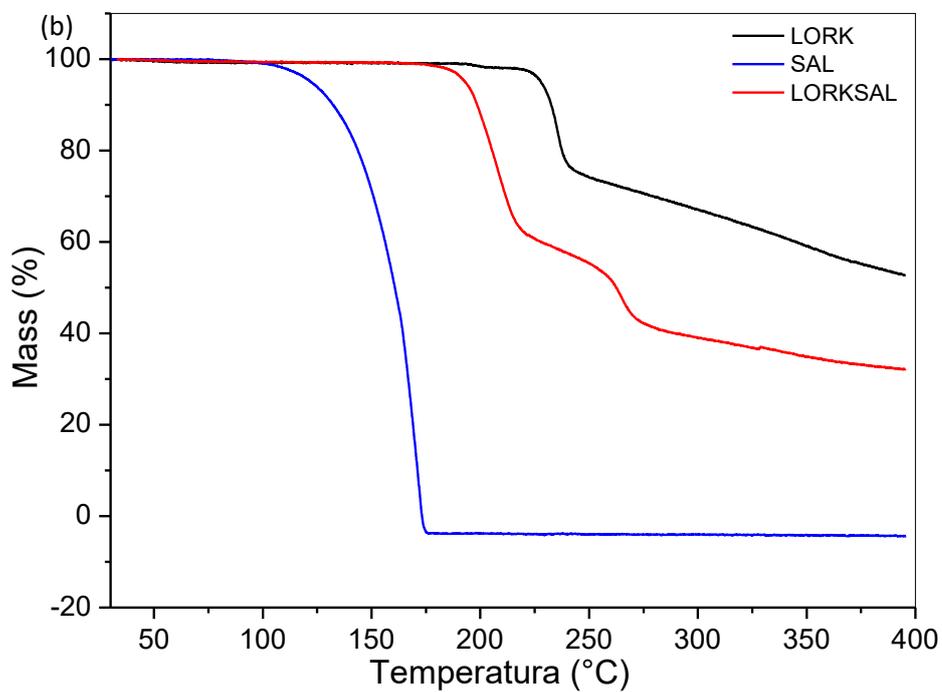
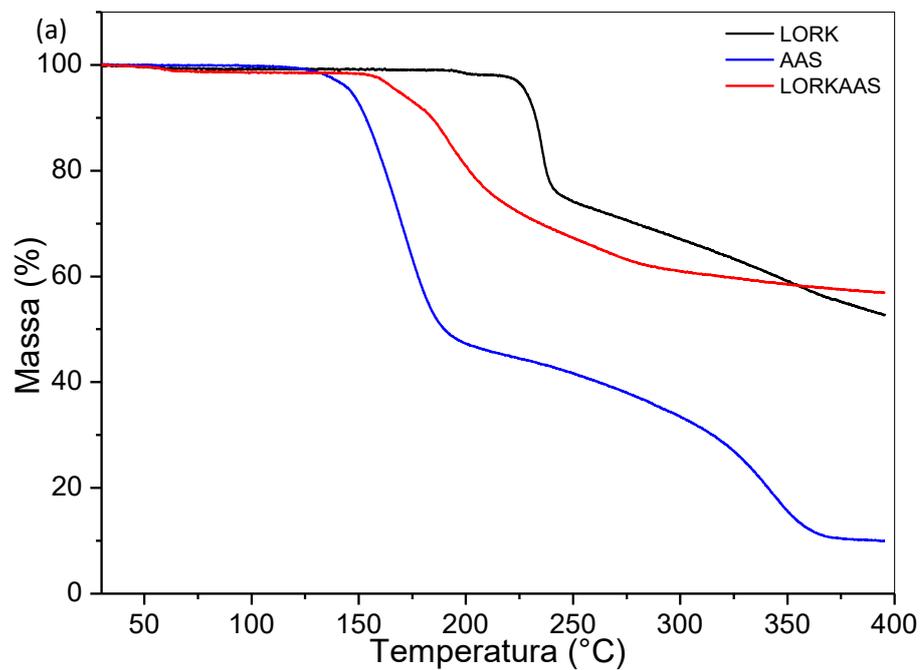
Compostos	$\theta$ (°C) das etapas curvas TG-DSC				
	Primeira	Segunda	Terceira	Quarta	Quinta
LOR	205-360	360-680	-	-	-
LORCI	136-166	166-254	254-400	-	-
LORNa	136-168	168-211	211-400	-	-
LORK	198-249	-	-	-	-
AAS	130-203	203-376	376-400	-	-
SAL	106-179	-	-	-	-
ASC	197-256	256-400	-	-	-
CTC	160-270	-	-	-	-
NIC	144-233	-	-	-	-
INC	148-235	-	-	-	-
LORCIAAS	92-112	112-147	147-207	207-260	260-400
LORCISAL	110-134	134-217	217-256	257-400	
LORCINIC	155-213	213-243	243-400	-	-
LORCIINC	162-217	217-250	250-400	-	-
LORNaASC	186-240	240-400	-	-	-
LORNaCTC	180-234	234-329	329-400	-	-
LORNaAAS	188-228	228-280	280-400	-	-
LORNaSAL	185-227	227-278	278-400	-	-
LORKAAS	157-224	224-400	-	-	-
LORKSAL	180-221	221-280	280-400	-	-



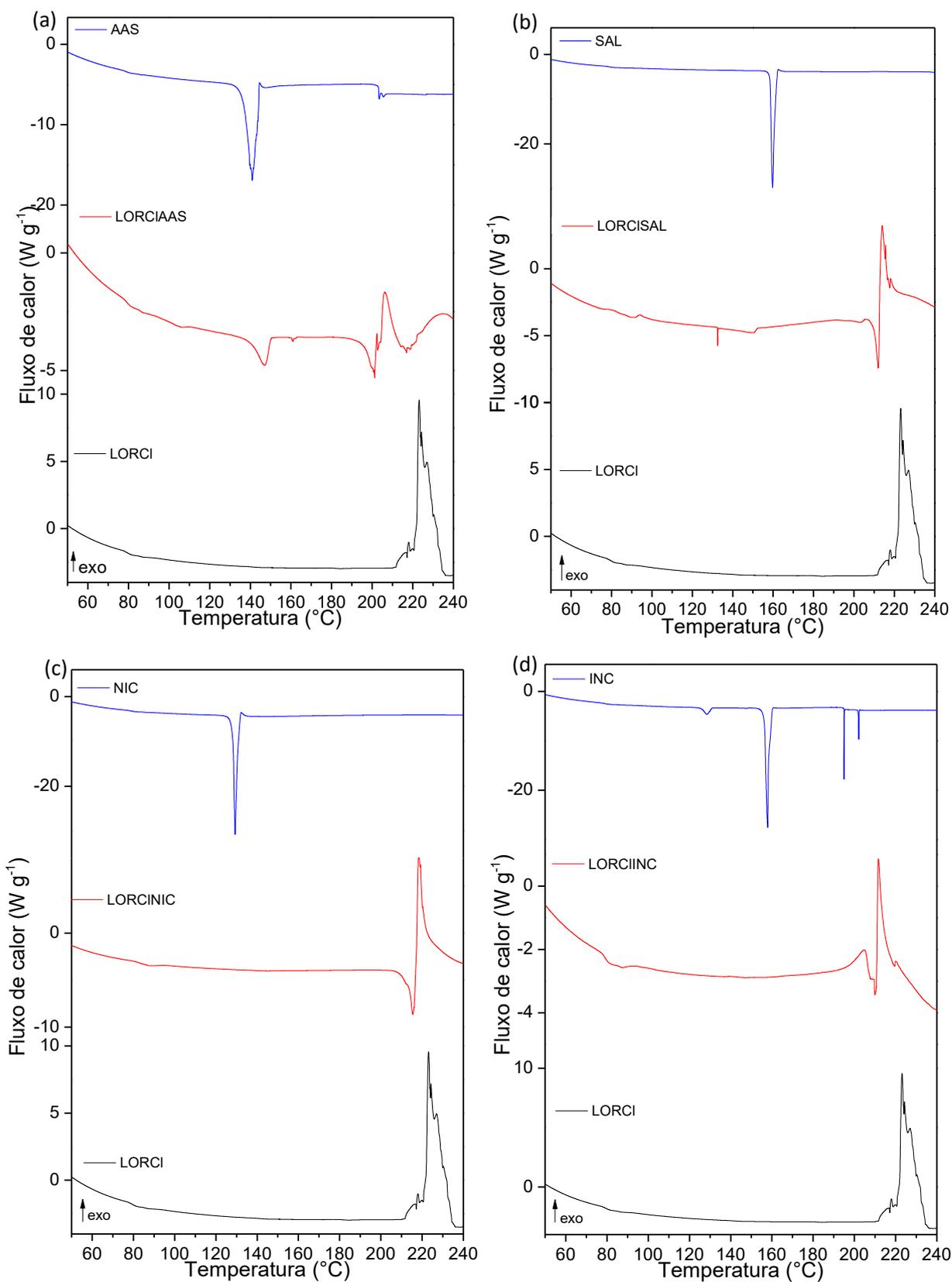
**Figura 57:** Curvas TG do sal LORCl, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações I(a), II (b), III (c), IV (d)



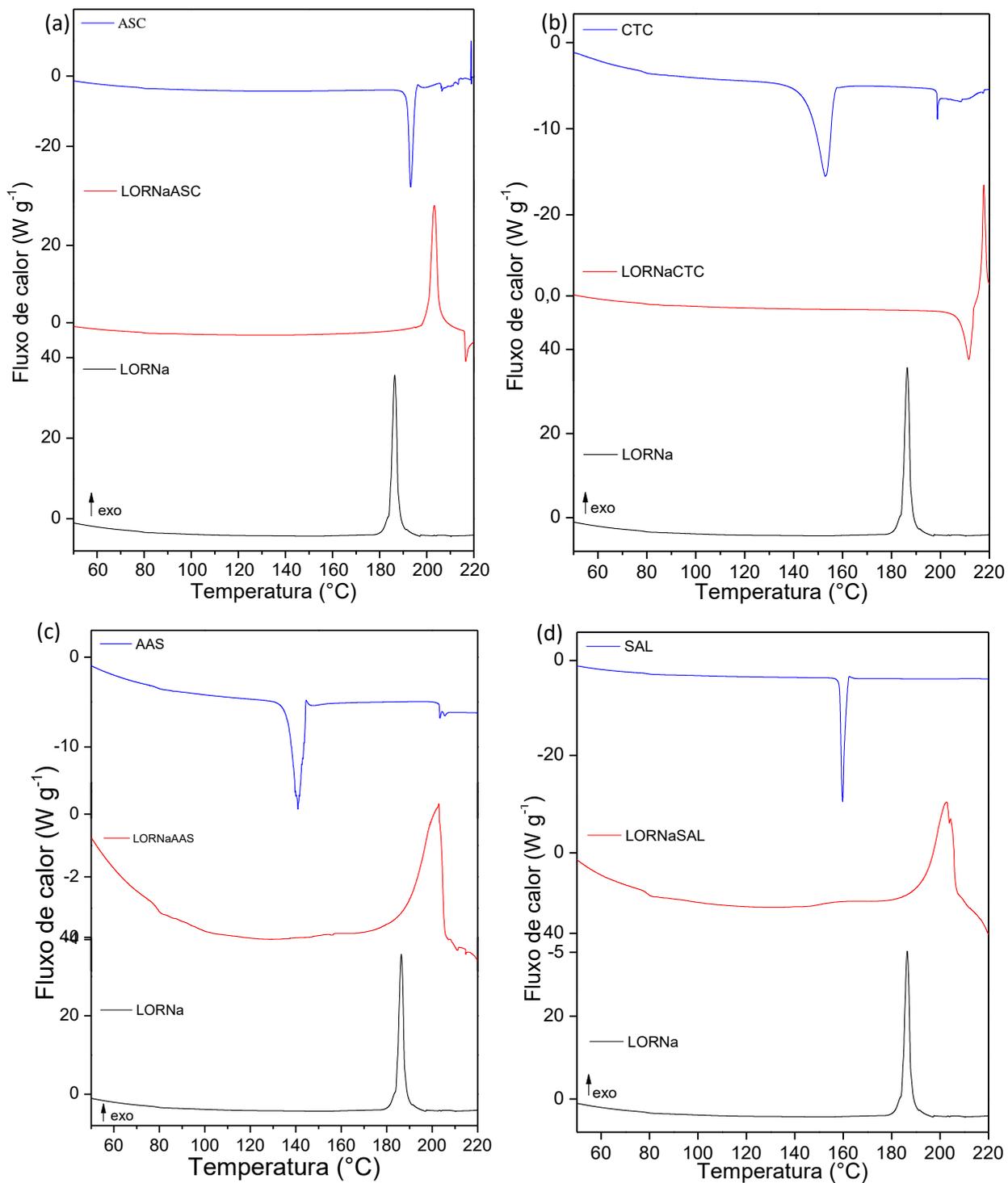
**Figura 58:** Curvas TG do sal LORNa, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações V(a), VI (b), VII (c), VIII (d)



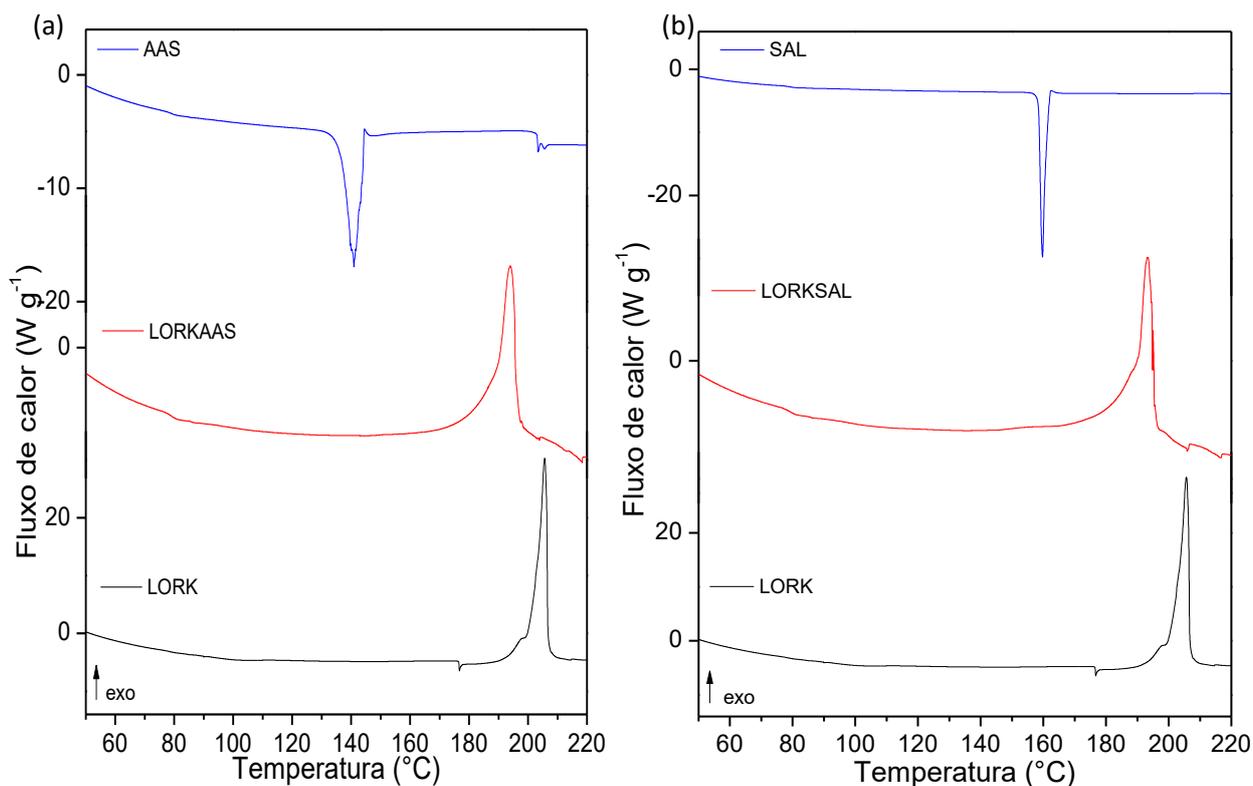
**Figura 59:** Curvas TG do sal LORK, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações IX(a), X (b).



**Figura 60:** Curvas DSC do sal LORCI, cofomadores e novas formas sólidas correspondente às reações I(a), II (b), III (c), IV (d).



**Figura 61:** Curvas DSC do sal LORNa, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações V(a), VI (b), VII (c), VIII (d)



**Figura 62:** Curvas DSC do sal LORK, coformadores e novas formas sólidas correspondente às reações IX(a), X (b).

#### 4. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a efetividade de metodologia de *slurry* para alterar a forma sólida do LOR. Apesar de efetivo, o processo de triagem por novas formas solidas ainda se demonstra desafiador, muitos parâmetros podem influenciar a formação do material desejado, desta maneira o processo de caracterização é de suma importância para a classificação do solido formado.

Neste sentido a difratometria de raios X auxiliaram na observação da formação ou não de nova fase cristalina. Já as técnicas termoanalíticas auxiliaram no processo de triagem, indicando se houve ou não a formação de uma nova forma sólida através da interação dos componentes no estado sólido que levavam a uma modificação no perfil observado nas curvas TG e DSC.

Assim a triagem para cocristais iônicos de LOR por meio do método de *slurry*, resultou na formação de dez novas formas sólidas cristalinas de LOR. Estas novas formas sólidas apresentam comportamento térmico intermediário entre o sal do fármaco e o coformador.

## ALGUMAS CONSIDERAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O desenvolvimento de formas sólidas ainda se demonstra desafiador, uma vez que muitos parâmetros podem influenciar na síntese do material desejado. Neste sentido o processo de caracterização é de suma importância para a identificação e classificação do sólido formado. Diversas estratégias podem ser utilizadas na prospecção de novas formas sólidas, e dentre elas, a engenharia de cristais tem sido de grande valia para o design racional de novas formas sólidas.

Apesar de ser um processo laborioso, na qual diversos parâmetros precisam ser avaliados para a síntese, este trabalho demonstrou a efetividade das metodologias de *slurry* e mecanoquímica para alterar a forma sólida de IFAs buscando a melhora de propriedades físicas e químicas. Foram obtidas 16 novas formas sólidas de LOR, na qual 4 delas foram sais, 2 cocrystal moleculares e outras 10 novas formas sólidas correspondentes aos cocrystal iônicos.

A identificação das estruturas cristalinas dos sais e dos cocrystal iônicos possibilitaram a identificação das interações intermoleculares presentes nas estruturas formando os sinton supramoleculares, permitindo assim correlacionar com as interações com as propriedades físico-químicas das formas sólidas.

Todas as tentativas de obtenção de monocristais para os ICCs testadas neste trabalho foram sem sucesso, impossibilitando assim a identificação da estrutural dos compostos. Além disso a qualidade dos difratogramas não foram suficientes para determinação estrutural pelo método do pó. Desta maneira estudos futuros serão realizados com o intuito de identificar a estrutura cristalina destes compostos e avaliar as propriedades dos mesmos, uma vez que não há relatos na literatura da formação de ICCs de LOR, demonstrando assim ser uma pesquisa inovadora.

Em solução aquosa, apesar de sais básicos de LOR apresentaram qualitativamente uma solubilidade muito maior que do LOR puro, esses sais possuem a tendência de formação de géis supramoleculares, no qual podem ser estudados futuramente para outras aplicações na área de materiais.

## REFERÊNCIAS

1. LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). **Curr. Med. Chem.** 2009, 16 (7), 884–905. <https://doi.org/10.2174/092986709787549299>.
2. BLAGDEN, N.; DE MATAS, M.; GAVAN, P. T.; YORK, P. Crystal Engineering of Active Pharmaceutical Ingredients to Improve Solubility and Dissolution Rates. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 2007, 59 (7), 617–630. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>.
3. AAKERÖY, C. B.; FORBES, S.; DESPER, J. Using Cocrystals to Systematically Modulate Aqueous Solubility and Melting Behavior of an Anticancer Drug. **J. Am. Chem. Soc.** 2009, 131 (47), 17048–17049. <https://doi.org/10.1021/ja907674c>.
4. KUMAR, A.; NANDA, A. Nano Cocrystals: Crystal Engineering from a Nanotechnological Perspective. **Curr. Pharm. Des.** 2020, 27 (21), 2445–2453. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201112094242>.
5. KARASHIMA, M.; KIMOTO, K.; YAMAMOTO, K.; KOJIMA, T.; IKEDA, Y. A Novel Solubilization Technique for Poorly Soluble Drugs through the Integration of Nanocrystal and Cocrystal Technologies. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 2016, 107, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.07.006>.
6. PAULEKUHN, G. S.; DRESSMAN, J. B.; SAAL, C. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection Based on Analysis of the Orange Book Database. **J. Med. Chem.** 2007, 50 (26), 6665–6672. <https://doi.org/10.1021/jm701032y>.
7. LI, S.; YU, T.; TIAN, Y.; LAGAN, C.; JONES, D. S.; ANDREWS, G. P. Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystal Suspensions via Hot Melt Extrusion: Enhancing Cocrystal Yield. **Mol. Pharm.** 2018, 15 (9), 3741–3754. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00979>.
8. AITIPAMULA, S.; R. BANERJEE; A. K. BANSAL; K. BIRADHA; M. L. CHENEY; A. R. CHOUDHURY; G. R. DESIRAJU; A. G. DIKUNDWAR; R. DUBEY; N. DUGGIRALA; P. P. GHOGALE; S. GHOSH; P. K. GOSWAMI; N. R. H. GOUD; R. R. K. R. JETTI; P. KARPINSKI; P. KAUSHIK; D. KUMAR; V. KUMAR; B. MOULTON; A. MUKHERJEE; G. MUKHERJEE; A. S. MYERSON; V. PURI; A. RAMANAN; T. RAJAMANNAR; C. M. REDDY; N. RODRIGUEZ-HORNEDO; R. D. ROGERS; T. N. GURU ROW; P. SANPHUI; N. SHAN; G. SHETE; A. SINGH; C. C. SUN; J. A. SWIFT; R. THAIMATTAM; T. S. THAKUR; R. KUMAR THAPER; S. P. THOMAS; S. TOTHADI; V. R. VANGALA; N. VARIANKAVAL; P. VISHWESHWAR; D. R. WEYNA; M. J. ZAWOROTKO. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? **Cryst. Growth Des.** 2012, 12, 2147–2152. <https://doi.org/dx.doi.org/10.1021/cg3002948>.
9. Cherukuvada, S.; Nangia, A. Eutectics as Improved Pharmaceutical Materials: Design, Properties and Characterization. **Chem. Commun.** 2014, 50 (8), 906–923. <https://doi.org/10.1039/c3cc47521b>.
10. NASCIMENTO, A. L. C. S.; FERNANDES, R. P.; CHARPENTIER, M. D.; TER HORST, J. H.; CAIRES, F. J.; CHORILLI, M. Co-Crystals of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Insight toward Formation, Methods, and Drug Enhancement. **Particuology** 2021, 58, 227–241. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.03.015>.

11. GARG, U.; AZIM, Y. Challenges and Opportunities of Pharmaceutical Cocrystals: A Focused Review on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. **RSC Med. Chem.** 2021, 12 (5), 705–721. <https://doi.org/10.1039/d0md00400f>.
12. BATLOUNI, M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Cardiovascular, Cerebrovascular. **Arq. Bras. Cardiol** 2010, 94 (4), 522–529. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X20100004000>.
13. XU, S.; ROUZER, C.A.; MARNETT, L. J. Oxicams, a Class of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Beyond. **IUBMB Life** 2014, 66 (12), 803–811. <https://doi.org/10.1002/iub.1334>.
14. GADADE, D. D.; KULKARNI, D. A.; RATHI, P. B.; PEKAMWAR, S. S.; JOSHI, S. S. Solubility Enhancement of Lornoxicam by Crystal Engineering. **Indian J. Pharm. Sci.** 2017, 79 (2), 277–286. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000226>.
15. NIJHAWAN, M.; SANTHOSH, A.; BABU, P. R. S.; SUBRAHMANYAM, C. V. S. Solid State Manipulation of Lornoxicam for Cocrystals-Physicochemical Characterization. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 2014, 40 (9), 1163–1172. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.804834>.
16. ZHANG, J.; TAN, X.; GAO, J.; FAN, W.; GAO, Y.; QIAN, S. Characterization of Two Polymorphs of Lornoxicam. **J. Pharm. Pharmacol.** 2013, 65 (1), 44–52. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01573.x>.
17. PATEL, D.M.; SHAH, H.R. ; PATEL, R.J.; PATEL, C. N. Preparation and Characterization of Lornoxicam Co-Crystals. **World J. Pharm. Pharmaceut.Sci.** 2014, 3 (6), 713–732.
18. SURESH, K.; NANGIA, A. Lornoxicam Salts: Crystal Structures, Conformations, and Solubility. **Cryst. Growth Des.** 2014, 14, 2945–2953. <https://doi.org/dx.doi.org/10.1021/cg500231z>.
19. CHENEY, M. L.; WEYNA, D. R.; SHAN, N.; HANNA, M.; WOJTAS, L.; ZAWOROTKO, M. J. Supramolecular Architectures of Meloxicam Carboxylic Acid Cocrystals, a Crystal Engineering Case Study. **Cryst. Growth Des.** 2010, 10 (10), 4401–4413. <https://doi.org/10.1021/cg100514g>.
20. SUSHANT TERDALE, O. S. Anti-Inflammatory Therapeutics Market by Drug Class (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Corticosteroids, and Biologics), Indication Type (Arthritis, Respiratory Diseases, Multiple Sclerosis, Psoriasis, Anti-Inflammatory Bowel Disease (IBD)), An. 2021.
21. IUPAC., in: Compendium of Chemical Terminology; 2012. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
22. KOVVASU, S.P. KUNAMANENI, R. S. K. Cyclodextrins and Their Application in Enhancing the Solubility, Dissolution Rate and Bioavailability. **Innoriginal Int. J. Sci.** 2018, 5 (5), 25–34.
23. COUILLAUD, B. M.; ESPEAU, P.; MIGNET, N.; CORVIS, Y. State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: From Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. **ChemMedChem** 2019, 14 (1), 8–23. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800612>.

24. AALTONEN, J.; ALLESØ, M.; MIRZA, S.; KORADIA, V.; GORDON, K. C.; RANTANEN, J. Solid Form Screening - A Review. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 2009, 71 (1), 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.014>.
25. MCCRONE, W. Polymorphism. In *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*; **John Wiley & Sons**, New York, 1965.
26. RAZA, K. Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs. **SOJ Pharm. Pharm. Sci.** 2014. <https://doi.org/10.15226/2374-6866/1/2/00111>.
27. SANTOS, O. M. M.; REIS, M. E. D.; JACON, J. T.; LINO, M. E. DE S.; SIMÕES, J. S.; DORIGUETTO, A. C. Polymorphism: An Evaluation of the Potential Risk to the Quality of Drug Products from the Farmácia Popular Rede Própria. **Brazilian J. Pharm. Sci.** 2014, 50 (1), 1–24. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100002>.
28. ZIMMER, G.Z.; PAGLIARI, A.B.; SOLNER, V.B.; HÖRNER, M.; BONACORSO, G.H.; ZANATTA, N.; MARTINS, M.A.P. Packing and Conformational Polymorphism in 1,2-Bis(Aminocarbonyl(1- Tert-Butyl-1 H-Pyrazol-(3)5-Yl))Ethanes: Illuminating Examples of Highly Flexible Molecules. **Cryst. Growth Des.** 2021, 21 (8), 4690–4706. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00541>.
29. BHATIA, A.; CHOPRA, S.; NAGPAL, K.; DEB, P. K.; TEKADE, M.; TEKADE, R. K. Polymorphism and Its Implications in Pharmaceutical Product Development; **Elsevier Inc.**, 2018; Vol. 2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00002-6>.
30. HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical Solvates, Hydrates and Amorphous Forms: A Special Emphasis on Cocrystals. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 2017, 117, 25–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002>.
31. BOOTHROYD, S.; KERRIDGE, A.; BROO, A.; BUTTAR, D.; ANWAR, J. Why Do Some Molecules Form Hydrates or Solvates? **Cryst. Growth Des.** 2018, 18 (3), 1903–1908. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00160>.
32. SANII, R.; PATYK-KAŻMIERCZAK, E.; HUA, C.; DARWISH, S.; PHAM, T.; FORREST, K. A.; SPACE, B.; ZAWOROTKO, M. J. Toward an Understanding of the Propensity for Crystalline Hydrate Formation by Molecular Compounds. Part 2. **Cryst. Growth Des.** 2021, 21 (9), 4927–4939. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00353>.
33. BHARATE, S. S. Recent Developments in Pharmaceutical Salts: FDA Approvals from 2015 to 2019. *Drug Discov. Today* 2021, 26 (2), 384–398. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.016>.
34. GUPTA, D.; BHATIA, D.; DAVE, V.; SUTARIYA, V.; GUPTA, S. V. Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations. **Molecules** 2018, 23 (7), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules23071719>.
35. SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. Engineering Cocrystals of Poorlywater-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. **Pharmaceutics** 2018, 10 (3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030108>.
36. ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-Crystals Represent a New Path to Improved Medicines? **Chem. Commun.** 2004, No. 17, 1889–1896. <https://doi.org/10.1039/b402150a>.

37. DUGGIRALA, N. K.; PERRY, M. L.; ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical Cocrystals: Along the Path to Improved Medicines. **Chem. Commun.** 2016, 52, 640–655. <https://doi.org/10.1039/C5CC08216A>.
38. SMITH, A. J.; KIM, S. H.; DUGGIRALA, N. K.; JIN, J.; WOJTAS, L.; EHRHART, J.; GIUNTA, B.; TAN, J.; ZAWOROTKO, M. J.; SHYTLE, R. D. Improving Lithium Therapeutics by Crystal Engineering of Novel Ionic Cocrystals. **Mol. Pharm.** 2013, 10 (12), 4728–4738. <https://doi.org/10.1021/mp400571a>.
39. CHERUKUVADA, S.; GURU ROW, T. N. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. **Cryst. Growth Des.** 2014, 14 (8), 4187–4198. <https://doi.org/10.1021/cg500790q>.
40. DESIRAJU, G. R. The Supramolecular Synthons in Crystal Engineering. **Angew. Chemie Int. Ed.** 1995, 2311–2327. <https://doi.org/10.1002/3527605746.ch19>.
41. GROBELNY, P.; MUKHERJEE, A.; DESIRAJU, G. R. Drug-Drug Co-Crystals: Temperature-Dependent Proton Mobility in the Molecular Complex of Isoniazid with 4-Aminosalicylic Acid. **CrystEngComm** 2011, 13 (13), 4358–4364. <https://doi.org/10.1039/c1ce90016a>.
42. ADALDER, T. K.; SANKOLLI, R.; DASTIDAR, P. Homo- or Heterosynthon? A Crystallographic Study on a Series of New Cocrystals Derived from Pyrazinecarboxamide and Various Carboxylic Acids Equipped with Additional Hydrogen Bonding Sites. **Cryst. Growth Des.** 2012, 12 (5), 2533–2542. <https://doi.org/10.1021/cg300140w>.
43. HASKINS, M. M.; ZAWOROTKO, M. J. Screening and Preparation of Cocrystals: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. **Cryst. Growth Des.** 2021, 21 (7), 4141–4150. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00418>.
44. DUGGIRALA, N. K.; WOOD, G. P. F.; FISCHER, A.; WOJTAS, Ł.; PERRY, M. L.; ZAWOROTKO, M. J. Hydrogen Bond Hierarchy: Persistent Phenol···Chloride Hydrogen Bonds in the Presence of Carboxylic Acid Moieties. **Cryst. Growth Des.** 2015, 15 (9), 4341–4354. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00628>.
45. BUČAR, D. K.; HENRY, R. F.; ZHANG, G. G. Z.; MACGILLIVRAY, L. R. Synthons Hierarchies in Crystal Forms Composed of Theophylline and Hydroxybenzoic Acids: Cocrystal Screening via Solution-Mediated Phase Transformation. **Cryst. Growth Des.** 2014, 14 (10), 5318–5328. <https://doi.org/10.1021/cg501204k>.
46. BOLLA, G.; NANGIA, A. Supramolecular Synthons Hierarchy in Sulfonamide Cocrystals with Syn-Amides and N-Oxides. **IUCrJ** 2019, 6, 751–760. <https://doi.org/10.1107/S2052252519005037>.
47. EVORA, A. O. L.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; SILVA, M. R.; TER HORST, J. H.; CANOTILHO, J.; EUSEBIO, M. E. S. Co-Crystals of Diflunisal and Isomeric Pyridinecarboxamides - a Thermodynamics and Crystal Engineering Contribution. **CrystEngComm** 2016. <https://doi.org/10.1039/C6CE00380J>.
48. JUNG, M. S.; KIM, J. S.; KIM, M. S.; ALHALAWEH, A.; CHO, W.; HWANG, S. J.; VELAGA, S. P. Bioavailability of Indomethacin-Saccharin Cocrystals. **J. Pharm. Pharmacol.** 2010, 62 (11), 1560–1568. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01189.x>.

49. SHEVCHENKO, A.; MIROSHNYK, I.; PIETILÄ, L. O.; HAARALA, J.; SALMIA, J.; SINERVO, K.; MIRZA, S.; VAN VEEN, B.; KOLEHMAINEN, E.; NONAPPA; YLIRUUSI, J. Diversity in Itraconazole Cocrystals with Aliphatic Dicarboxylic Acids of Varying Chain Length. **Cryst. Growth Des.** 2013, 13 (11), 4877–4884. <https://doi.org/10.1021/cg401061t>.
50. KARAGIANNI, A.; MALAMATARI, M.; KACHRIMANIS, K. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. **Pharmaceutics** 2018, 10 (1), 1–30. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>.
51. BRITAIN, H. G. Pharmaceutical Cocrystals: The Coming Wave of New Drug Substances. **J. Pharm. Sci.** 2013, 102 (2), 311–317. <https://doi.org/10.1002/jps.23402>.
52. THAKURIA, R.; SARMA, B. Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. **Crystals** 2018, 8 (2), 101. <https://doi.org/10.3390/cryst8020101>.
53. KAVANAGH, O. N.; CROKER, D. M.; WALKER, G. M.; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical Cocrystals: From Serendipity to Design to Application. **Drug Discov. Today** 2019, 24 (3), 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.023>.
54. O’NOLAN, D.; PERRY, M. L.; ZAWOROTKO, M. J. Chloral Hydrate Polymorphs and Cocrystal Revisited: Solving Two Pharmaceutical Cold Cases. **Cryst. Growth Des.** 2016, 16 (4), 2211–2217. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00032>.
55. LUSI, M. Engineering Crystal Properties through Solid Solutions. **Cryst. Growth Des.** 2018, 18 (6), 3704–3712. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01643>.
56. MANTRI, R.V.; SANGHVI, R.; ZHU, H.J. Solubility of Pharmaceutical Solids. In *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*(Second Edition); 2017; pp 3–22.
57. DESIRAJU, G. R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. **J. Am. Chem. Soc.** 2013, 135 (27), 9952–9967. <https://doi.org/10.1021/ja403264c>.
58. AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Crystal Engineering of Tegafur Cocrystals: Structural Analysis and Physicochemical Properties. **Cryst. Growth Des.** 2014, 14 (12), 6557–6569. <https://doi.org/10.1021/cg501469r>.
59. AAKERÖY, C. B.; CHAMPNESS, N. R.; JANIÁK, C. Recent Advances in Crystal Engineering. **CrystEngComm** 2010, 12 (1), 22–43. <https://doi.org/10.1039/b919819a>.
60. FRAZER, B. C.; DANNER, H. R.; R. P. Single-Crystal Neutron Analysis of Tetragonal BaTiO<sub>3</sub>. **Pastoral Psychol.** 1955, 100 (2), 745–746. <https://doi.org/10.1007/BF01759617>.
61. SCHMIDT, G. M. J. Photodimerization in the Solid State. **Pure Appl. Chem.** 1971, 27 (4), 647–678. <https://doi.org/10.1351/pac197127040647>.
62. CORPINOT, M. K.; BUČAR, D. K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals. **Cryst. Growth Des.** 2019, 19 (2), 1426–1453. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00972>.
63. GROOM, C. R.; BRUNO, I. J.; LIGHTFOOT, M. P.; WARD, S. C. The Cambridge Structural Database. **Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.** 2016, 72 (2), 171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>.

64. HAYNES, D. A.; CHISHOLM, J. A.; JONES, W.; Motherwell, W. D. S. Supramolecular Synthons Competition in Organic Sulfonates: A CSD Survey. **CrystEngComm** 2004, 6, 584–588. <https://doi.org/10.1039/b413797c>.
65. KHALAJI, M.; POTRZEBOWSKI, M. J.; DUDEK, M. K. Virtual Cocrystal Screening Methods as Tools to Understand the Formation of Pharmaceutical Cocrystals - A Case Study of Linezolid, a Wide-Range Antibacterial Drug. **Cryst. Growth Des.** 2021, 21 (4), 2301–2314. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01707>.
66. FÁBIÁN, L. Cambridge Structural Database Analysis of Molecular Complementarity in Cocrystals. **Cryst. Growth Des.** 2009, 9 (3), 1436–1443. <https://doi.org/10.1021/cg800861m>.
67. CAPPUCCINO, C.; CUSACK, D.; FLANAGAN, J.; HARRISON, C.; HOLOHAN, C.; LESTARI, M.; WALSH, G.; LUSI, M. How Many Cocrystals Are We Missing? Assessing Two Crystal Engineering Approaches to Pharmaceutical Cocrystal Screening. **Cryst. Growth Des.** 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c01342>.
68. ARKHIPOV, S. G.; SHERIN, P. S.; KIRYUTIN, A. S.; LAZARENKO, V. A.; TANTARDINI, C. The Role of S-Bond in Tenoxicam Keto-Enolic Tautomerization. **CrystEngComm** 2019, 21 (36), 5392–5401. <https://doi.org/10.1039/c9ce00874h>.
69. EMAMI, S.; ADIBKIA, K.; BARZEGAR-JALALI, M.; SIAHI-SHADBAD, M. Piroxicam Cocrystals with Phenolic Coformers: Preparation, Characterization, and Dissolution Properties. **Pharm. Dev. Technol.** 2019, 24 (2), 199–210. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1455210>.
70. SURESH, K.; NANGIA, A. Lornoxicam Salts: Crystal Structures, Conformations, and Solubility. **Cryst. Growth Des.** 2014, 14, 6, 2945–2953 <https://doi.org/10.1021/cg500231z>
71. FATIMA, K.; BUKHARI, N. I.; LATIF, S.; AFZAL, H.; HUSSAIN, A.; SHAMIM, R.; ABBAS, N. Amelioration of Physicochemical, Pharmaceutical, and Pharmacokinetic Properties of Lornoxicam by Cocrystallization with a Novel Coformer. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 2021, 47 (3), 498–508. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1892744>.
72. YADAV, S.; GUPTA, P. C.; SHARMA, N.; KUMAR, J. Cocrystals: An Alternative Approach To Modify Physicochemical Properties of Drugs. **Ijpcbs** 2015, 5 (2), 427–436.
73. DESHPANDE, A.; PATOLE, T. Co-Crystallization- a Technique for Solubility Enhancement. **IJPSR** 2014, 5 (9), 3566–3576. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(9\).3566-76](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(9).3566-76).
74. KARIMI-JAFARI, M.; PADRELA, L.; WALKER, G. M.; CROKER, D. M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. **Cryst. Growth Des.** 2018, 18 (10), 6370–6387. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933>.
75. FRIŠČIĆ, T.; SCOTT L. CHILDS, S. A. A. R.; JONES, W. The Role of Solvent in Mechanochemical and Sonochemical Cocrystal Formation: A Solubility-Based Approach for Predicting Cocrystallisation Outcome. **CrystEngComm** 2009, 11 (3), 418–426. <https://doi.org/10.1039/b815174a>.

76. DUGGIRALA, N. K.; SMITH, A. J.; WOJTAS, Ł.; SHYTLE, R. D.; ZAWOROTKO, M. J. Physical Stability Enhancement and Pharmacokinetics of a Lithium Ionic Cocrystal with Glucose. **Cryst. Growth Des.** 2014, 14 (11), 6135–6142. <https://doi.org/10.1021/cg501310d>.
77. TAKATA, N.; SHIRAKI, K.; TAKANO, R.; HAYASHI, Y.; TERADA, K. Cocrystal Screening of Stanolone and Mestanolone Using Slurry Crystallization. **Cryst. Growth Des.** 2008, 8 (8), 3032–3037. <https://doi.org/10.1021/cg800156k>.
78. ŠTRUKIL, V. Mechanochemical Organic Synthesis: The Art of Making Chemistry Green. **Synlett** 2018, 29 (10), 1281–1288. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591868>.
79. TAN, D.; GARCÍA, F. Main Group Mechanochemistry: From Curiosity to Established Protocols. **Chem. Soc. Rev.** 2019, 48 (8), 2274–2292. <https://doi.org/10.1039/c7cs00813a>.
80. CARVALHO, A. C. S.; ZANGARO, G. A. C.; FERNANDES, R. P.; EKAWA, B.; NASCIMENTO, A. L. C. S.; SILVA, B. F.; ASHTON, G. P.; PARKES, G. M. B.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J. Lornoxicam Drug—A New Study of Thermal Degradation under Oxidative and Pyrolysis Conditions Using the Thermoanalytical Techniques, DRX and LC-MS/MS. **Thermochim. Acta** 2019, 680 (August), 178353. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2019.178353>.
81. IONASHIRO, M.; CAIRES, F.J.; GOMES, D. J. C. GIOLITO: Fundamentos Da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial/Calorimetria Exploratória Diferencial, 2nd ed.; **Vésper**: São Paulo, 2014.
82. DINIZ, R.; FREITAS, J. T. J.; DINIZ, L. F. Aplicação Da Difração de Raios X Por Monocristais Na Caracterização de Insumos Farmacêuticos Ativos. **J. Exp. Tech. Instrum.** 2021, 4 (03), 92–129. <https://doi.org/10.30609/jeti.v4i03.13040>.
83. BYRN, S. R.; ZOGRAFI, G.; CHEN, X. (SEAN). Solid-State Properties of Pharmaceutical Materials, 1st ed.; **John Wiley & Sons, Inc**: Hoboken, 2017.
84. CERREIA VIOGLIO, P.; CHIEROTTI, M. R.; GOBETTO, R. Pharmaceutical Aspects of Salt and Cocrystal Forms of APIs and Characterization Challenges. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 2017, 117, 86–110. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.001>.
85. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A.; CHOUCHE, S. R. Fundamentos de Química Analítica, 8th ed.; **Thomson**: São Paulo, 2006.
86. BICAS, T. C.; FERNANDES, A.; PRASNIEWSKI, A.; CALEGARI, M. A.; LIMA, V. A.; OLDONI, T. L. C. Uso Da Espectroscopia de Infravermelho Médio Com Transformada de Fourier (IV-TF) Aliada à Quimiometria Para Classificação de Vinhos e Suco de Uva. **Brazilian J. Food Res.** 2017, 8 (2), 89. <https://doi.org/10.3895/rebrapa.v8n2.4913>.
87. DONALD L. PAVIA, GARY M. LAMPMAN, GEORGE S. KRIZ, J. R. V. Introduction to Spectroscopy; **Brooks/Cole**: Belmont, 2009; Vol. 4.
88. WU, C. J.; YOU, J. Z.; WANG, X. J. Thermal Decomposition Mechanism of Piroxicam. **J. Therm. Anal. Calorim.** 2018, 134 (3), 2041–2048. <https://doi.org/10.1007/s10973-018-7308-6>.
89. HOLANDA, B. B. C.; ALARCON, R. T.; GUERRA, R. B.; RINALDO, D.;

- SPAZZINI, F. C. R.; CASTRO, R. A. E.; BANNACH, G. Investigation of Thermal Degradation Products of Mebendazole by Thermal and Spectroscopic Analysis. **J. Anal. Appl. Pyrolysis** 2018, 135 (September), 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.09.017>.
90. FERREIRA, A. P. G.; PINTO, B. V.; CAVALHEIRO, T. G. Thermal Decomposition Investigation of Paroxetine and Sertraline. **J. Anal. Appl. Pyrolysis** 2018, 136 (September), 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.09.022>.
91. SILVA, R. DE C. DA; TEIXEIRA, J. A.; NUNES, W. D. G.; ZANGARO, G. A. C.; PIVATTO, M.; CAIRES, F. J.; IONASHIRO, M. Resveratrol: A Thermoanalytical Study. **Food Chem.** 2017, 237, 561–565. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.146>.
92. BLESSY, M.; PATEL, R. D.; PRAJAPATI, P. N.; AGRAWAL, Y. K. Development of Forced Degradation and Stability Indicating Studies of Drugs - A Review. **J. Pharm. Anal.** 2014, 4 (3), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.09.003>.
93. NASCIMENTO, A. L. C. S.; PARKES, G. M. B.; ASHTON, G. P.; FERNANDES, R. P.; TEIXEIRA, J. A.; NUNES, W. D. G.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J. Thermal Analysis in Oxidative and Pyrolysis Conditions of Alkaline Earth Metals Picolines Using the Techniques: TG-DSC, DSC, MWTA, HSM and EGA (TG-DSC-FTIR and HSM-MS). **J. Anal. Appl. Pyrolysis** 2018, 135, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.09.018>.
94. YOU, J. Z.; WU, C. J.; WANG, X. J. The Thermal Decomposition Mechanism of Irbesartan. **J. Anal. Appl. Pyrolysis** 2018, 134, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.05.014>.
95. MAHMOUD, W. H.; MOHAMED, G. G.; EL-DESSOUKY, M. M. I. Coordination Modes of Bidentate Lornoxicam Drug with Some Transition Metal Ions. Synthesis, Characterization and in Vitro Antimicrobial and Antitumor Activity Studies. **Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.** 2014, 122, 598–608. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.11.069>.
96. JOSEPH, J.; VEDHA HARI, B. N.; RAMYA DEVI, D. Experimental Optimization of Lornoxicam Liposomes for Sustained Topical Delivery. **Eur. J. Pharm. Sci.** 2018, 112 (October 2017), 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.032>.
97. MOUTASIM, M. Y.; ELMESHAD, A. N.; EL-NABARAWI, M. A. A Pharmaceutical Study on Lornoxicam Fast Disintegrating Tablets: Formulation and in Vitro and in Vivo Evaluation. **Drug Deliv. Transl. Res.** 2017, 7 (3), 450–459. <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0367-6>.
98. AL-SUWAYEH, S. A.; TAHA, E. I.; AL-QAHTANI, F. M.; AHMED, M. O.; BADRAN, M. M. Evaluation of Skin Permeation and Analgesic Activity Effects of Carbopol Lornoxicam Topical Gels Containing Penetration Enhancer. **Sci. World J.** 2014, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/127495>.
99. FERNANDES, R. P.; DO NASCIMENTO, A. L. C. S.; CARVALHO, A. C. S.; TEIXEIRA, J. A.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J. Mechanochemical Synthesis, Characterization, and Thermal Behavior of Meloxicam Cocrystals with Salicylic Acid, Fumaric Acid, and Malic Acid. **J. Therm. Anal. Calorim.** 2019, 138 (1), 765–777. <https://doi.org/10.1007/s10973-019-08118-7>.

100. STIEGER, N.; AUCAMP, M.; ZHANG, S. W.; DE VILLIERS, M. M. Hot-Stage Optical Microscopy as an Analytical Tool to Understand Solid-State Changes in Pharmaceutical Materials. **Am. Pharm. Rev.** 2012, 15 (2), 1–8.
101. PINDELSKA, E.; SOKAL, A.; KOLODZIEJSKI, W. Pharmaceutical Cocrystals, Salts and Polymorphs: Advanced Characterization Techniques. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 2017, 117, 111–146. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.014>.
102. SERAJUDDIN, A. T. M. Salt Formation to Improve Drug Solubility. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 2007, 59 (7), 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>.
103. SENSOY, I. A Review on the Food Digestion in the Digestive Tract and the Used in Vitro Models. **Curr. Res. Food Sci.** 2021, 4 (February), 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2021.04.004>.
104. AAKERÖY, C. B.; FASULO, M. E.; DESPER, J. Cocrystal or Salt: Does It Really Matter? **Mol. Pharm.** 2007, 4 (3), 317–322. <https://doi.org/10.1021/mp060126o>.
105. APEX4, Ver. 2021.4-0. **Bruker AXS Inc.**, Madison, Wisconsin, USA 2021.
106. KRAUSE, L.; HERBST-IRMER, R.; SHELDRIK, G. M.; STALKE, D. Comparison of Silver and Molybdenum Microfocus X-Ray Sources for Single-Crystal Structure Determination. **J. Appl. Crystallogr.** 2015, 48 (1), 3–10. <https://doi.org/10.1107/S1600576714022985>.
107. XPREP, Ver. 2014/2. **Bruker AXS, Inc.**: Madison, WI, USA 2014.
108. DOLOMANOV, O. V.; BOURHIS, L. J.; GILDEA, R. J.; HOWARD, J. A. K.; PUSCHMANN, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. **J. Appl. Crystallogr.** 2009, 42 (2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
109. SPEK, A. L. Structure Validation in Chemical Crystallography. **Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.** 2009, 65 (2), 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>.
110. BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G.; CHIERICE, G. O. Correlation between Ionic Radius and Thermal Decomposition of Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Diethanoldithiocarbamates. **Thermochim. Acta** 2000, 356 (1–2), 79–84. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(00\)00465-2](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(00)00465-2).
111. LI, L.; SUN, R.; ZHENG, R.; HUANG, Y. Anions-Responsive Supramolecular Gels: A Review. **Mater. Des.** 2021, 205, 109759. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109759>.
112. PEPINSKY, R. Crystal Engineering: New Concepts in Crystallography. **Phys. Rev.** 1955, 100, 971.
113. BHATTACHARYA, S.; PERAKA, K. S.; ZAWOROTKO, M. J. The Role of Hydrogen Bonding in Co-Crystals. In Co-crystals: Preparation, Characterization and Applications; **Royal Soc. Chem.** 2018; pp 33–71. <https://doi.org/10.1039/9781788012874>.
114. G. R. DESIRAJU AND G. W. Parshall. Crystal Engineering: The Design of Organic Solids; **Elsevier**: Amsterdam, 1989.

115. LI, D.; LI, J.; DENG, Z.; ZHANG, H. Piroxicam-Clonixin Drug-Drug Cocrystal Solvates with Enhanced Hydration Stability. **CrystEngComm** 2019, 21 (28), 4145–4149. <https://doi.org/10.1039/c9ce00666d>.
116. BOLLA, G.; SANPHUI, P.; NANGIA, A. Solubility Advantage of Tenoxicam Phenolic Cocrystals Compared to Salts. **Cryst. Growth Des.** 2013, 13 (5), 1988–2003. <https://doi.org/10.1021/cg4000457>.
117. SCOTT L. CHILDS, K. I. H. Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids. **CrystEngComm** 2007, 7 (7), 1291–1304. <https://doi.org/10.1039/b703292g>.
118. BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R.; KESSLER, M.; MACRAE, C. F.; MCCABE, P.; PEARSON, J.; TAYLOR, R. New Software for Searching the Cambridge Structural Database and Visualizing Crystal Structures. **Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.** 2002, 58 (3 PART 1), 389–397. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003324>.
119. KONDAWAR, M. S.; SHAH, R. R.; WAGHMARE, J. J.; SHAH, N. D.; MALUSARE, M. K. UV Spectrophotometric Estimation of Paracetamol and Lornoxicam in Bulk Drug and Tablet Dosage Form Using Multiwavelength Method. **Int. J. PharmTech Res.** 2011, 3 (3), 1603–1608.
120. FDA. Guidance for Industry - Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. 1995.
121. MARIMUTHU MOHANA, P. T. M. AND C. D. M. Supramolecular Architectures in Two 1:1 Cocrystals of 5-Fluorouracil with 5-Bromothiophene-2-Carboxylic Acid and Thiophene-2-Carboxylic Acid. **Acta Crystallogr C Struct Chem.** 2017, C73 (6), 481–485. <https://doi.org/10.1107/S2053229617007550>.
122. BUČAR, D. K.; HENRY, R. F.; LOU, X.; DUERST, R. W.; BORCHARDT, T. B.; MACGILLIVRAY, L. R.; ZHANG, G. G. Z. Co-Crystals of Caffeine and Hydroxy-2-Naphthoic Acids: Unusual Formation of the Carboxylic Acid Dimer in the Presence of a Heterosynthon. **Mol. Pharm.** 2007, 4 (3), 339–346. <https://doi.org/10.1021/mp070004b>.
123. LIU, G.; LI, H.; GOU, R.; ZHANG, C. Packing Structures of CL-20-Based Cocrystals. **Cryst. Growth Des.** 2018, 18 (11), 7065–7078. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01228>.
124. BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. **Cryst. Growth Des.** 2011, 11, 2662–2679.
125. CAIRES, F. J.; LIMA, L. S.; CARVALHO, C. T.; GIAGIO, R. J.; IONASHIRO, M. Thermal Behaviour of Malonic Acid, Sodium Malonate and Its Compounds with Some Bivalent Transition Metal Ions. **Thermochim. Acta** 2010, 497 (1–2), 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2009.08.013>.
126. BRAGA, D.; GREPIONI, F.; MAINI, L.; PROSPERI, S.; GOBETTO, R.; CHIEROTTI, M. R. From Unexpected Reactions to a New Family of Ionic Co-Crystals: The Case of Barbituric Acid with Alkali Bromides and Caesium Iodide. **Chem. Commun.** 2010, 46 (41), 7715–7717. <https://doi.org/10.1039/c0cc02701d>.
127. ACHARYA, S.; DANIEL, A.; GYADANGI, B.; RAMSAMY, S. Isolation,

Characterization of a Potential Degradation Product of Aspirin and an HPLC Method for Quantitative Estimation of Its Impurities. **J. Chromatogr. Sci.** 2015, 53 (9), 1491–1497. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmv043>.

128. MUKHERJEE, D.; RAY, A. K.; BARGHI, S. Mechanism of Acetyl Salicylic Acid (Aspirin) Degradation under Solar Light in Presence of a TiO<sub>2</sub>-Polymeric Film Photocatalyst. **Processes** 2016, 4 (2). <https://doi.org/10.3390/pr4020013>.