



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JÚLIO DE MESQUITA FILHO**

BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA

**ESTUDO TERMOANALÍTICO E
ESPECTROSCÓPICO DE MISTURAS
BINÁRIAS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS
COCRISTAIS FARMACÊUTICOS DE
GENFIBROZILA E SINVASTATINA COM
DIVERSOS COFORMADORES**

ORIENTADOR: PROF. DR. GILBERT BANNACH

**Bauru
08/2019**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JÚLIO DE MESQUITA FILHO**

BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA

**ESTUDO TERMOANALÍTICO E
ESPECTROSCÓPICO DE MISTURAS
BINÁRIAS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS
COCRISTAIS FARMACÊUTICOS DE
GENFIBROZILA E SINVASTATINA COM
DIVERSOS COFORMADORES**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais.

Bauru

08/2019

Holanda, Bruno Barreto da Cunha.

ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DE MISTURAS
BINÁRIAS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS COCRISTAIS FARMACÊUTICOS
DE GENFIBROZILA E SINVASTATINA COM DIVERSOS COFORMADORES
/ Bruno Barreto da Cunha Holanda, 2019

142 f. : il.

Orientador: Gilbert Bannach

Tese (Doutorado)- Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2019.

1. Cocristais. 2. Genfibrozila. 3.
Sinvastatina. 4. Análise térmica. 5. Polimorfismo
I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de
Ciências. II. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 22 dias do mês de agosto do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro do Departamento de Química da Faculdade de Ciências (Unesp/Bauru), reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. GILBERT BANNACH - Orientador(a) do(a) Depto. de Química / Universidade Estadual Paulista (Unesp/Bauru), Prof. Dr. ÉDER TADEU GOMES CAVALHEIRO do(a) Departamento de Química e Física Molecular / Instituto de Química (USP/São Carlos), Prof. Dr. RONI ANTÔNIO MENDES do(a) Instituto de Ciência e Tecnologia da Universidade Federal de Alfenas / Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL - Alfenas, Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru, Prof. Dr. AROLD GERALDO MAGDALENA do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA, intitulada **ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DE MISTURAS BINÁRIAS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS COCRISTAIS FARMACÊUTICOS DE GENFIBROZILA E SINVASTATINA COM DIVERSOS COFORMADORES**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. GILBERT BANNACH

Prof. Dr. ÉDER TADEU GOMES CAVALHEIRO

Prof. Dr. RONI ANTÔNIO MENDES

Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES

Prof. Dr. AROLD GERALDO MAGDALENA

Produção Bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

HOLANDA, BRUNO B.C.; BANNACH, GILBERT ; RAMOS SILVA, M. ; EUSÉBIO, M. ERMELINDA S. ; CASTRO, RICARDO A.E. . Polymorphism of gemfibrozil: Investigation by thermal and spectroscopic methods. THERMOCHIMICA ACTA, v. 675, p. 113-118, 2019.

HOLANDA, BRUNO B.C.; ALARCON, RAFAEL T. ; GUERRA, RENAN B. ; RINALDO, DANIEL ; SPAZZINI, FABIOLA C.R ; CASTRO, RICARDO A.E. ; BANNACH, GILBERT . Investigation of thermal degradation products of mebendazole by thermal and spectroscopic analysis. JOURNAL OF ANALYTICAL AND APPLIED PYROLYSIS, v. 135, p. 76-84, 2018.

HOLANDA, BRUNO B. C.; ALARCON, RAFAEL T. ; GAGLIERI, CAROLINE ; DE SOUZA, AGUINALDO R. ; CASTRO, RICARDO A. E. ; ROSA, PAULO C. P. ; TANGERINO, DÉBORA J. A. ; BANNACH, GILBERT . Thermal studies, degradation kinetic, equilibrium solubility, DFT, MIR, and XRPD analyses of a new cocrystal of gemfibrozil and isonicotinamide. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (Online), v. 136, p. 2049-2062, 2018.

HOLANDA, BRUNO B.C.; GUERRA, RENAN B. ; LEGENDRE, ALEXANDRE O. ; ALMEIDA, DÉBORA F.; FRAGA-SILVA, THAIS F.C. ; FINATO, ÂNGELA C. ; VENTURINI, JAMES ; BANNACH, GILBERT . Thermal, spectroscopic and biological studies on solid ibuprofen complexes of heavy trivalent lanthanides and yttrium. Thermochimica Acta (Print), v. 647, p. 47-54, 2017.

DE OLIVEIRA, DEBORAH STOLTE BEZERRA LISBÔA ; DE OLIVEIRA, LUIZA STOLTE BEZERRA LISBÔA ; ALARCON, RAFAEL TURRA ; **DA CUNHA HOLANDA, BRUNO BARRETO** ; BANNACH, GILBERT . Use of curcumin and glycerol as an effective photoinitiating system in the polymerization of urethane dimethacrylate. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. online, p. online, 2017.

T. ALARCON, RAFAEL; **B. DA C. HOLANDA, BRUNO**; R. DE OLIVEIRA, ARTHUR; G. MAGDALENA, AROLD; BANNACH, GILBERT. Production and Characterization of the New Thermoplastic Polymer by Linseed Oil and Glycerol Following Green Chemistry Principles. Revista Virtual de Química, v. 9, p. 163-175, 2017.

ALARCON, R.T.; **HOLANDA, B.B.C.** ; RINALDO, D.; CAIRES, F.J.; ALMEIDA, M.V.; BANNACH, G. Synthesis, thermal studies and conversion degree of dimethacrylate polymers using new non-toxic coinitiators. Química Nova (Online), p. 1, 2017.

TEÓFILO FERREIRA, LAURA; **BARRETO DA CUNHA HOLANDA, BRUNO**; TURRA ALARCON, RAFAEL ; BANNACH, GILBERT . Estudo Térmico, Caracterização Espectroscópica e Difração de Raio X do Cocrystal de Ácido Salicílico com Ácido Nicotínico Obtido por Síntese Mecanoquímica. BRAZILIAN JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS, v. 6, p. 07-11, 2017.

ALARCON, R.T.; **HOLANDA, B.B.C.**; GAGLIERI, C.; DE ALMEIDA, M.V.; BANNACH, G. Recristalização do inositol pelo método por saturação de vapor com diferentes solventes: Estudo térmico, cristalográfico e morfológico. BRAZILIAN JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS, v. 6, p. 1-7, 2017.

GUERRA, RENAN B.; GÁLICO, DIOGO A.; **HOLANDA, BRUNO B. C.**; BANNACH, GILBERT. Solid-state thermal and spectroscopic studies of the anti-inflammatory drug sulindac using UV-Vis, MIR, NIR, DSC, simultaneous TG-DSC, and the coupled techniques TG-EGA-MIR and DSC-optical microscopy. JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY, v. 123, p. 2523-2530, 2016.

GUERRA, R. B.; GALICO, DIOGO A.; **HOLANDA, B.B.C.**; TREU-FILHO, O.; LEGENDRE, A. O.; BANNACH, GILBERT. New complexes of lighter trivalente lanthanides with indomethacin anti-

inflammatory drug: Synthesis, thermal properties and spectroscopy study in the solid state. Brazilian Journal of Thermal Analysis, v. 4, p. 13-20, 2015.

GÁLICO, D.A. ; **HOLANDA, B.B.C.** ; GUERRA, R.B.; LEGENDRE, A.O. ; RINALDO, D. ; TREU-FILHO, O. ; BANNACH, G. Thermal and spectroscopic studies on solid ibuprofen complexes of lighter trivalent lanthanides. Thermochimica Acta (Print), v. 575, p. 226-232, 2014.

GÁLICO, D. A. ; **HOLANDA, B.B.**; PERPÉTUO, G. L. ; SCHNITZLER, E. ; TREU-FILHO, O. ; BANNACH, G. Thermal and spectroscopic studies on solid Ketoprofen of lighter trivalent lanthanides. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (Dordrecht Online), v. 108, p. 371-379, 2012.

Resumos expandidos publicados em anais de congressos

GUERRA, R.B.; GÁLICO, D.A.; **HOLANDA, B.B.C.**; BANNACH, G. Utilização das técnicas acopladas TG-FTIR na caracterização térmica do metalofármaco de lantânio e sulindaco. In: IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2014, Serra Negra-SP. IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2014.

GUERRA, R.B.; GÁLICO, D.A.; **HOLANDA, B.B.C.**; ALARCON, R.T.; BANNACH, G. Estudo térmico do anti-inflamatório sulindaco. In: IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2014, Serra Negra-SP. IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2014.

HOLANDA, B.B.C.; GUERRA, R.B.; LEGENDRE, A.O.; BANNACH, G. Síntese e caracterização de complexos de hólmio(III), itérbio(III) e lutécio(III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido. In: IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, 2014, Serra Negra-SP. IX Congresso Brasileiro de Análise térmica e Calorimetria, 2014.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; BANNACH, G.; LEGENDRE, A.O. Estudo termooanalítico do complexo de neodímio(III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido. In: VI Encontro dos Usuários das Técnicas Termooanalíticas, 2013, São Carlos-SP. VI Encontro dos Usuários das Técnicas Termooanalíticas (VI ENUTT), 2013.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; FUGITA, R.A.; BANNACH G. Síntese e caracterização de complexos do fármaco ibuprofeno com samário, érbio e túlio. In: XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP - 2ª Fase, 2011, SÃO PEDRO - SP. Livro de resumos do XXIII CIC, 2011, 2ª Fase, 2011.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; FUGITA, R.A.; BANNACH, G. Síntese e caracterização de complexos do fármaco ibuprofeno com samário, érbio e túlio. In: XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP - 1ª Fase, 2011, Bauru - SP. Livro de resumos do XXIII CIC, 2011, 1ª fase, 2011.

GÁLICO D.A.; **HOLANDA, B.B.C.**; GUERRA, R.B.; FUGITA, R. A.; PERPÉTUO, G. L. ; BANNACH G. . Estudo termooanalítico do complexo do fármaco naproxeno com lantânio. In: V Encontro dos usuários das técnicas termooanalíticas, 2011, São Carlos -

GÁLICO, D.A.; **HOLANDA, B.B.C.**; GUERRA, R.B.; FUGITA, R.A.; PERPÉTUO, G. L.; BANNACH G. Estudo termooanalítico dos complexos do fármaco cetoprofeno com os metais gadolínio, térbio e disprósio. In: V Encontro dos usuários das técnicas termooanalíticas, 2011, São Carlos - SP. Livro de resumos do V ENUTT, 2011 p.53, 2011.

GUERRA, R.B.; GÁLICO D.A.; **HOLANDA, B.B.C.**; FUGITA, R.A.; BANNACH G. Síntese e caracterização térmica de complexos de indometacina com lantânio, térbio e disprósio. In: XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP - 1ª Fase, 2011, Bauru - SP. Livro de resumos do XXIII CIC, 2011, 1ª fase, 2011.

FUGITA, R.A.; GÁLICO D.A. ; GUERRA, R.B.; **HOLANDA, B.B.C**; PERPÉTUO, G.L.; BANNACH G. Estudo do comportamento térmico do composto natural bioativo curcumina. In: XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP - 1ª Fase, 2011, Bauru - SP. Livro de resumos do XXIII CIC, 2011, 1ª fase, 2011.

GÁLICO D.A.; **HOLANDA, B.B.C**; CARVALHO, C.T.; SCHNITZLER E.; KOZLOWSKI JR, V.A.; BANNACH G. Estudo termoanalítico do fármaco cetoprofeno e de seus complexos com lantânio, cério e praseodímio. In: VII CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 2010, SÃO PEDRO - SP. VII CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 2010.

GÁLICO, D.A.; BANNACH G.; **HOLANDA, B.B.C**; GUERRA, R.B.; SANTOS, L.S; GALHIANE, M.S. Síntese e Caracterização Térmica de Complexos do Fármaco Cetoprofeno com Lantânio, Cério, Praseodímio e Neodímio. In: XXII Congresso de iniciação científica da UNESP, 1ª FASE, 2010, Bauru - SP. Livro de Resumos do XXII CIC, 2010, 2010. p. 6245-6248.

HOLANDA, B.B.C; BANNACH G. ; GÁLICO, D. A.; GUERRA, R.B.; RISSATO, S. R. ; GALHIANE, M. S . Síntese de complexos do fármaco ibuprofeno com lantânio e neodímio. In: XXII Congresso de iniciação científica da UNESP, 1ª Fase, 2010, Bauru - SP. Livro de resumos do XXII CIC, 2010, 1ª Fase, 2010. p. 6253-6255.

Resumos publicados em anais de congressos

HOLANDA, B.B.C; BANNACH, G.; LEGENDRE, A. O. . ESTUDO TERMOANALÍTICO DE UM COMPLEXO DE ÍTRIO (III) COM O FÁRMACO IBUPROFENO NO ESTADO SÓLIDO. In: 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2014, Natal-RN. 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2014.

GÁLICO D.A.; FUGITA, R.A.; GUERRA, R.B.; **HOLANDA, B.B.C**; PERPÉTUO, G. L.; BANNACH, G. . Estudo termoanalítico dos complexos do fármaco cetoprofeno com os metais túlio, itérbio e lutécio. In: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2012, Águas de Lindoia - SP. Livro de resumos da 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2012, 2012.

GÁLICO, D.A.; BANNACH G.; **HOLANDA, B.B.C**; GUERRA, R.B.; FUGITA, R. A.; PERPÉTUO, G. L. Estudo mecânico quântico do antiinflamatório cetoprofeno. In: VI Encontro de Verão de Física do ITA, 2011, São José dos Campos - SP. Livro de resumos do VI EVFITA, 2011, 2011. p. 24-25.

GÁLICO D.A.; BANNACH G.; **HOLANDA, B.B.C**; GUERRA, R.B.; FUGITA, R. A. ; PERPÉTUO, G. L. . Síntese e Caracterização Térmica de Complexos do Fármaco Cetoprofeno com Lantânio, Tébrio e Lutécio. In: VI Encontro de Verão de Física do ITA, 2011, São José dos Campos - SP. Livro de resumos do VI EVFITA, 2011, 2011. p. 21-21.

HOLANDA, B.B.C; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; FUGITA, R.A.; BANNACH G. Síntese e caracterização do fármaco ibuprofeno com lantânio, cério, praseodímio e neodímio no estado sólido. In: 16º Encontro Nacional de Química Analítica, 2011, Campos do Jordão -SP. 16º Encontro Nacional de Química Analítica, 2011, 2011.

GUERRA, R.B.; GÁLICO, D. A.; **HOLANDA, B.B.C**; FUGITA, R.A. ; BANNACH G. . Síntese e caracterização térmica de complexos de indometacina com lantânio, térbio e érbio. In: 16º Encontro Nacional de Química Analítica, 2011, Campos do Jordão -SP. 16 Encontro Nacional de Química Analítica, 2011, 2011.

GÁLICO D.A.; FUGITA, R.A.; GUERRA, R.B.; **HOLANDA, B.B.C**; PERPÉTUO, G.L.; BANNACH, G. Estudo térmico e espectroscópico da curcumina. In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de

Química, 2011, FLORIANÓPOLIS - SC. Livro de Resumos da 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, 2011.

GÁLICO D. A.; FUGITA, R.A.; GUERRA, R.B.; **HOLANDA, B.B.C.**; PERPÉTUO, G. L.; BANNACH, G. Estudo termoanalítico dos complexos do fármaco cetoprofeno com os metais lantanídeos leves. In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, FLORIANÓPOLIS - SC. Livro de Resumos da 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011.

Apresentações de Trabalho

HOLANDA, B.B.C.; ALARCON, R. T.; SOUZA, A.R.; BANNACH, G. Investigação de Novos Cocristais de Genfibrozila e Isonicotinamida. 2016.

HOLANDA, B.B.C.; LEGENDRE, A.O.; BANNACH, G.; GUERRA, R.B. Estudo termoanalítico de um complexo de ítrio(III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido. 2014.

HOLANDA, B.B.C.; GUERRA, R.B. ; LEGENDRE, A. O. ; BANNACH, G. . Síntese e caracterização de complexos de hólmio(III), itérbio(III) e Lútecio(III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido. 2014.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D. A. ; GUERRA, R. B. ; BANNACH, G. ; LEGENDRE, A. O. . Estudo termoanalítico do complexo de neodímio(III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido. 2013.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; FUGITA, R. A. ; BANNACH G. . Síntese e Caracterização de complexos do Fármaco Ibuprofeno com Samário, Erbó e Túlio. 2011.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; BANNACH, G. Síntese e Caracterização de complexos do Fármaco Ibuprofeno com Samário, Erbó e Túlio. 2011.

HOLANDA, B.B.C.; GUERRA, R.B; GÁLICO, D.A.; FUGITA, R.A.; BANNACH, G. Síntese e caracterização térmica do fármaco ibuprofeno com os lantanídeos gadolínio, térbio e disprósio no estado sólido. 2011.

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D. A. ; GUERRA, R. B. ; FUGITA, R. A. ; BANNACH, G. . Síntese e Caracterização do fármaco ibuprofeno com lantânio, cério, praseodímio e neodímio no estado sólido. 2011. (Apresentação de Trabalho/Outra).

HOLANDA, B.B.C.; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; RISSATO, S. R. ; GALHIANE, M. S . Síntese de complexos do fármaco ibuprofeno com lantânio e neodímio. 2010. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

Participação em bancas de trabalhos de conclusão

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

NEVES, F.T.A.; **HOLANDA, B.B.C.**; TELASCREA, M.. Participação em banca de MARIANA PACCOLA JACON. Avaliação dos parâmetros de solubilidade do composto antifúngico da classe dos azóis. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade do Sagrado Coração.

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

VIII Simpósio de Análise Térmica. 2017. (Simpósio).

56º Congresso Brasileiro de Química.

37º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Estudo termoanalítico de um complexo de ítrio(III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido. 2014. (Congresso).

VI encontro dos usuários das técnicas termoanalíticas. 2013. (Encontro).

16º Encontro Nacional de Química Analítica. Síntese e caracterização de complexos do fármaco ibuprofeno com lantânio, cério, praseodímio e neodímio no estado sólido. 2011. (Congresso).

V Encontro dos Usuários das Técnicas Termoanalíticas. Síntese e caracterização térmica do fármaco ibuprofeno com os lantânídeos gadolínio, térbio e disprósio no estado sólido. 2011. (Congresso).

XXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp (2ª Fase). (Congresso).

XXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp (1ª Fase). (Congresso).

XXII Congresso de Iniciação Científica da Unesp (1ª Fase). (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

BANNACH G.; **HOLANDA, B.B.C.**; GÁLICO D.A.; GUERRA, R.B.; CUNHA, T. A.S.; RIBEIRO, W.C.; MAZINI, M.C.; GALHIANE, M.S; REPULHO, V.F.; PERPÉTUO, G.L.; SANTOS, L.S; RISSATO, S.R.; SILVA FILHO, L.C.; UCHIDA, M.A.; GOUVEIA, A.F. VII Semana da Química da UNESP - CAMPUS BAURU, 2010. .

BANNACH, G.; **HOLANDA, B.B.C.**; SANCHES, J.G.; FERREIRA, P.O.; FERREIRA, L.T.; FREDERICO, I.E.; ALARCON, R.T.; GUERRA, R.B.; FARIA, F.L.; GALICO, D.A.; NOVA, C.V.; JESUS, D.M.; TODESCATO, V.S.; PERPETUO, G.L.; REPULLIO, V.F.; FEITOZA, A.C.; SILVA, R.M.; CAIRES, F.J.; SCALVI, L.V.A.; LISBOA FILHO, P.N.; SILVA FILHO, L.C.; RINALDO, D.; LEGENDRE, A.O. VII Simpósio de Análise Térmica – Bauru –SP, 2015.

Outros

2018 - 2018

Vínculo: Bolsista didático, Enquadramento Funcional: Docente temporario, Carga horária: 4

Outras informações

Disciplina ministrada "Laboratório de Química Geral" (04 créditos-30h) Curso: Engenharia Mecânica.

2016 - 2016

Vínculo: Bolsista didático, Enquadramento Funcional: Docente temporário, Carga horária: 8, Regime: Dedicção exclusiva.

Outras informações

Disciplina ministrada "Química Geral" (02 créditos-30h cada turma) Cursos: Engenharia Civil, Engenharia Elétrica, Engenharia Mecânica

2015 - 2016

Vínculo: Bolsista didático, Enquadramento Funcional: Docente temporário, Carga horária: 8, Regime: Dedicção exclusiva.

Outras informações

Disciplina ministrada "Química Geral" (02 créditos - 30h) Curso: Engenharia de Produção

2015 - 2016

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Docente Temporário, Carga horária: 8, Regime: Dedicção exclusiva.

Outras informações

Disciplina ministrada "Química Orgânica e Analítica" (04 créditos - 60h) Curso: Bacharelado em Física

*“Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele lança
toda a força de sua alma, todo o universo conspira a seu favor”.*

Johann Wolfgang von Goethe

Dedicatória

Dedico esse trabalho a minha Mãe, Maria de Lourdes e meu irmão, Michel, pelo amor, carinho e por sempre estarem ao meu lado me incentivando e me encorajando a sempre fazer o meu melhor.

Agradecimentos

É chegada a hora de passar pelo último desafio que é a pós-graduação, e não poderia deixar de agradecer a todos os envolvidos, direta ou indiretamente, nesta trajetória.

Primeiramente sou grato a Deus pela vida, saúde, família e amigos e sempre me guiar pelos caminhos corretos e com determinação.

À minha mãe, Maria de Lourdes, e meu irmão, Michel Holanda, por sempre me apoiarem em todas as minhas decisões, pelas conversas e pelas broncas quando me sentia desmotivado ou sem perspectiva, sem vocês eu não seria nem metade da pessoa que eu sou hoje.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gilbert Bannach, por todos os ensinamentos e por ter acreditado em mim depois de todos esses anos, por ter me aconselhado diversas vezes e me encorajado a fazer sempre o meu melhor.

Aos orientadores durante meu estágio no programa de doutorado sanduíche junto a universidade de coimbra, Ricardo Castro e Ermelinda Eusébio, vocês me mostraram como o essa pesquisa é fascinante e em tão pouco tempo me ensinaram muita coisa que eu vou levar para o resto da minha vida. Desejo que a vida permita trabalharmos juntos novamente.

Aos meus amigos, que por muitas vezes me ajudaram nos momentos difíceis dessa jornada e também sempre prestativos nos trabalhos acadêmicos. Além disso, sou grato pelos ótimos momentos fora da universidade. Todos que passaram pela minha vida, sem exceção, tiveram sua parcela de contribuição.

Ao Prof. Dr. Paulo Rosa, da UNICAMP, por ter aberto as portas para estabelecer uma parceria e me ajudar a realizar uma parte do trabalho.

À CAPES, FAPESP e CNPq pelo auxílio financeiro. Á UNESP e ao Departamento de química pelas instalações.

E a todos que se mostraram prestativos quando solicitados.

RESUMO

Neste trabalho são estudadas novas formas sólidas dos fármacos genfibrozila(GEM) e sinvastatina(SIM) e suas misturas binárias com os coformadores isonicotinamida (INCT), picolinamida (PA), nicotinamida (NA),benzamida (BZ), niacina (NCN) e pirazinamida (PZN) com uso do método mecanoquímico. Os fármacos são agentes antilipêmicos pertencentes à classe dos fibratos (GEM) e estatinas (SIM). A ênfase do trabalho é na formação de cocristais, no entanto, a existência de polimorfismo também foi estudada. A caracterização dos polimorfos e misturas binárias foram realizadas com uso de técnicas termoanalíticas: termogravimetria - análise térmica diferencial (TG-DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termomicroscopia de luz polarizada (PLTM) e também por técnicas espectroscópicas: espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio (FTIR) e difratometria de raios X pelo método do pó (PXRD) e de monocristal (SCXRD). Com isso, primeiramente, foram investigadas evidências da existência de polimorfismo dos fármacos quando submetidos a um tratamento térmico e também de moagem. A GEM exibiu polimorfismo mediante cristalização a partir do fundido, com relação monotrópica com a forma de partida, a qual acredita-se possuir estrutura semelhante à forma partida. Já a SIM não apresentou indícios de polimorfismo. Com relação ao método mecanoquímico de moagem, os fármacos e coformadores não apresentaram polimorfismo nas condições selecionadas. Em seguida, foram estudados os doze sistemas propostos. Foi constatado a formação de cocristais para o sistema GEM:INCT (1:1; mol:mol) e GEM:PA (2:1; mol:mol). Os demais sistemas continham apenas uma mistura física, sendo identificada a composição eutética para os sistemas com GEM. Ambos os cocristais demonstraram novos pontos de fusão, novas fases cristalinas e deslocamentos nas bandas dos grupos funcionais envolvidos na interação entre os componentes em comparação aos compostos puros. A obtenção do monocristal de GEM:INCT permitiu resolver a estrutura e identificar as interações intermoleculares presentes no cocrystal. O cocrystal de GEM:PA não formou cristais adequados para difração não sendo possível resolver a estrutura desse sistema. O cocrystal GEM:INCT apresentou uma melhora na solubilidade e uma maior taxa de dissolução em comparação com a GEM. Já o cocrystal GEM:PA não apresentou melhora na taxa de dissolução, pois o cocrystal é instável no meio em que o teste foi realizado. Em relação à estabilidade física, ambos os cocristais se mostram estáveis em ensaios realizados pelo período de 20 semanas. Diagramas de fases binários sólido-líquido foram construídos baseados nos dados DSC. Estes diagramas se mostraram como uma importante ferramenta neste estudo, pois foi possível identificar a estequiometria correta dos cocristais bem como a composição correta das misturas eutéticas, as quais são importantes para formulações farmacêuticas de interesse industrial. Os resultados obtidos mostra a relevância das técnicas utilizadas para síntese e caracterização de cocristais e polimorfos. O cocrystal GEM:INCT apresenta ser um sistema promissor para solucionar o problema de baixa solubilidade da GEM, tornando-se interessante realizar ensaios biológicos *in vivo* para estudar a eficácia na farmacocinética em comparação com a GEM pura.

Palavras-chave: Genfibrozila, Sinvastatina, cocrystal, polimorfismo, análise térmica, diagrama de fases binário, equilíbrio de solubilidade, dissolução intrínseca.

ABSTRACT

In this work, new solid forms of the drugs gemfibrozil (GEM) and simvastatin (SIM) and their binary mixtures with coformers isonicotinamide (INCT), picolinamide (PA), nicotinamide (NA), benzamide (BZ), niacin (NCN) and pyrazinamide (PZN), through mechanochemistry method are studied. The drugs are antilipemic agents belonging to the fibrates (GEM) and statins (SIM) classes. The focus of this work is on the formation of cocrystals, however, the existence of polymorphism was also studied. The characterization of the polymorphs and binary mixtures were performed using thermoanalytical techniques: thermogravimetry - differential thermal analysis (TG-DTA), differential scanning calorimetry (DSC), polarized light thermomicroscopy (PLTM) and also by spectroscopic techniques: medium infrared (FTIR), powder X-ray diffraction (PXRD) and single crystal X-ray diffraction (SCXRD). Thereby, first of all, it was investigated evidence of polymorphism of the drugs studied when they were submitted to thermal treatment and also mechanochemistry grinding. GEM presented polymorphism by crystallization from the melt, exhibiting a monotropic relationship with the starting form, which is believed to have a similar structure with the starting form. The SIM did not exhibit evidence of polymorphism. About the mechanochemistry grinding method, the drugs and coformers did not show polymorphism in chosen conditions. Afterwards, the twelve system proposed were studied. It was confirmed the formation of cocrystal to the system GEM:INCT (1:1; mol:mol) and GEM:PA (2:1; mol:mol). The other systems only formed physical mixture with identification of the eutectic composition to the GEM systems. Both cocrystals formed presented new melting points, new crystalline phases, and displacements of bands related to the functional groups involved in the interaction between the components in comparison with the pure compounds. The obtaining of single crystal to the GEM:INCT system allowed to solve the structure and thus to identify the intermolecular interactions present in the cocrystal. The GEM:PA cocrystal did not form single crystal suitable to diffraction, therefore, it was not possible to solve the structure to this system. The GEM:INCT cocrystal exhibited an improvement on equilibrium solubility and intrinsic dissolution rate in comparison with the pure GEM. The GEM:PA cocrystal did not show improvement in intrinsic dissolution rate due to the instability in the environment that test was performed. About the physical stability, both cocrystals presented stable in performed tests over 20 weeks. Solid-liquid binary phase diagrams made based on DSC data. These diagrams are a very important tool in the study due to the identification of correct stoichiometry of cocrystals as well as the correct composition of eutectic mixtures, which are important to the pharmaceutical formulations in industry. The results obtained show the relevance of the techniques used for the synthesis and characterization of cocrystals and polymorphs. The cocrystal GEM:INCT is a promising system to solve the poor solubility problem of GEM, making it interesting to carry out biological tests *in vivo* to test the efficacy in the pharmacokinetics in comparison with the pure GEM.

Keywords: Gemfibrozil, Simvastatin, cocrystal, polymorphism, thermal analysis, binary phase diagram, Equilibrium solubility, Intrinsic Dissolution.

Lista de Figuras

Figura 1: Formas de otimização das propriedades físico-químicas de um API (adaptado de [12]).	25
Figura 2: Relação entre polimorfos a) enantiotrópico b) monotrópico	28
Figura 3: Formação de um cocrystal X•Y (X e Y são duas moléculas distintas)	30
Figura 4: Cocrystalização de carbamazepina com nicotinamida e (B) Cocrystalização de carbamazepina com sacarina. Legenda de Cores: Cinza: Carbono (C); Roxo/Azul: Nitrogênio (N); Vermelho: Oxigênio (O); Amarelo: Enxofre (S)[41].	32
Figura 5: Representação esquemática de alguns tipos sítions supramoleculares presentes em cocristais.	33
Figura 6: Ácido carboxílico Dímero (I) e <i>Catemer</i> (II)(adaptado de [48]).	33
Figura 7: A representação esquemática de estruturas na base de dados CSD para os diferentes cocristais de carboxamida-ácido carboxílico, onde N representa o número de estruturas (adaptado de [49]).	35
Figura 8: Representação e ocorrência de sítions formados por ligação de hidrogênio encontrados em estruturas de amidas cíclicas e primárias com ácidos carboxílicos (adaptado de [49]).	36
Figura 9: Componente de maior ponto de fusão (A) fundido e recristalizado antes do componente (B) ser colocado em contato com (A), criando uma zona de mistura (adaptado de [59]).	38
Figura 10: Estruturas moleculares dos APIs.....	44
Figura 11: Estruturas moleculares dos coformadores a foram utilizados.....	45
Figura 12: (a) Representação de um diagrama de fases binário sólido-líquido de uma mistura eutética (A+B) (b) o mesmo diagrama com informações adicionais	46
Figura 13: Esquema de mudança de entropia em um sistema eutético	47
Figura 14: Curvas TG/DTA (a) INCT (m = 5,12 mg), (b) PA (m = 5,19 mg), (c) NA (m = 5,04 mg), (d) BZ(m = 5,21 mg), (e) NCN (m = 5,15 mg) e (f) PZN (m = 5,10 mg) ..	55
Figura 15: Cristais de INCT formados após a sublimação.	56
Figura 16: Curva DSC Cíclica INCT (m = 1,45 mg)	56
Figura 17: Curva DSC Cíclica NA (m = 1,58 mg)	57
Figura 18: Curva DSC Cíclica PA (m = 1,65 mg)	58
Figura 19: Curva DSC Cíclica BZ (m = 1,51 mg)	59

Figura 20: Curva DSC Cíclica NCN (m = 1,70 mg)	60
Figura 21: Curva DSC Cíclica PZN (m = 1,43 mg)	61
Figura 22: Curva TG/DTG-DTA Genfibrozila (m = 5,25 mg)	62
Figura 23: (a) Curva DSC Genfibrozila comercial (m = 1,85 mg) (b) Imagens de PLTM com ampliação de 200X	62
Figura 24: Curvas DSC obtidas nos ciclos de aquecimento/resfriamento, partindo da GEM fundida, $ \beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, exceto para o segundo resfriamento (m = 1,75 mg). 64	
Figura 25: Imagens de PLTM obtidas em ciclos de resfriamento e aquecimento GEM, partindo com o composto fundido, $ \beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, ampliação 200×.	65
Figura 26: DSC Ciclos de aquecimento e resfriamento da GEM comercial até temperatura limite (a) 65 °C e (b) 80 °C, $ \beta = 5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$: 1- primeiro aquecimento, 2- primeiro resfriamento, 3- segundo aquecimento, 4- segundo resfriamento (m = 1,73 mg).	65
Figura 27: Difrátogramas de pó da GEM comercial (preto), forma I, e cristalizada a partir do fundido (vermelho) forma II.	66
Figura 28: (a) e (b) representam os difratogramas de pó obtidos em diferentes experimentos de cristalização a partir do fundido realizados em capilar de raios X. A forma I é exibida para comparação.	67
Figura 29: Difrátogramas da GEM comercial (preto), GEM cristalizada a partir do fundido (vermelho) e GEM cristalizada a partir do fundido após contato mecânico (azul).	67
Figura 30: Espectros FTIR da GEM: a) líquida; cristalizada a partir do fundido no cristal do ATR, coletados após b) 5 minutos do espectro (a); c) 30 minutos do espectro (a); d) GEM comercial, forma I, para comparação.	68
Figura 31: Curva TG/DTG-DTA GEM:INCT 1:1 (m = 5,10 mg)	69
Figura 32: Curva DSC cíclica do sistema GEM:INCT 1:1 (m = 1,80 mg)	70
Figura 33 Curvas DSC obtidas para a (a) GEM, (b) GEM:INCT 5:1, (c) GEM:INCT 4:1, (d) GEM:INCT 3:1, (e) GEM:INCT 2:1, (f) GEM:INCT 1:1, (g) GEM:INCT 1:2, (h) GEM:INCT 1:3, (i) GEM:INCT 1:4, (j) GEM:INCT 1:5, e (k) INCT	71
Figura 34: Diagrama de fases binário sólido-líquido do Sistema GEM:INCT. Os quadrados sobre as linhas tracejadas representam o <i>solidus</i> ; os círculos representam o <i>liquidus</i> ; os triângulos representam as formas puras e os losangos representam a transição de fase da INCT II para a INCT I. Os símbolos pretos foram realizados a uma taxa de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e os brancos a $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$	73

Figura 35: Difractogramas (a) GEM, (b) GEM:INCT 2:1, (c) GEM:INCT 1:1, (d) GEM:INCT 1:2 (e) INCT.....	74
Figura 36: Imagens da célula unitária do cocrystal GEM:INCT.....	75
Figura 37: ORTEP do cocrystal GEM:INCT em forma de elipsóides desenhados ao nível de 50 % de probabilidade. (Os átomos de hidrogénio são desenhados como esferas de raio arbitrário).....	76
Figura 38: Imagens da superfície de Hirsfeld gerada pelo software Crystal explorer[108] com base na ficha cristalográfica obtida para o sistema GEM:INCT.	78
Figura 39: Espectros FTIR (a) GEM, (b) GEM:INCT 1:1, (c) GEM:INCT 1:2, (d) GEM:INCT 1:3, (e) GEM:INCT 1:4, (f) GEM:INCT 1:5, e (g) INCT.....	79
Figura 40: Curvas de solubilidade 24 hrs, 48 hrs, e 72 hrs da (a) GEM (b) GEM:INCT 1:1	80
Figura 41: Gráfico de barras em 24 hrs, 48 hrs, e 72 hrs da (a) GEM (b) GEM:INCT 1:1	80
Figura 42: Curva TG/DTG-DTA GEM:PA (m = 4,98 mg)	82
Figura 43: Curvas DSC (a) GEM (m = 1,85 mg); (b) GEM+PA(5:1) (m = 1,61 mg); (c) GEM+PA(2:1) (m = 1,42 mg); (d) GEM+PA(1:5) (m = 1,55 mg); (e) PA forma II (m = 1,75 mg).....	83
Figura 44: Imagens de PLTM obtidas durante o aquecimento do sistema GEM:PA. ...	83
Figura 45: Diagrama de fases binário sólido-líquido sistema GEM:PA.	84
Figura 46: Espectros PXRD da (a) PA forma I, (b) PA forma (II), (c) GEM:PA 2:1 e (d) GEM pura	85
Figura 47: Espectros FTIR do sistema (a) GEM, (b) GEM:PA 2:1 e (c) PA pura.....	86
Figura 48: Curva TG-DTA (a) GEM+NA (m = 5,23 mg), (b) GEM+BZ (m = 5,30 mg), (c) GEM+NCN (m = 5,05 mg) e (d) GEM+PZN (m = 5,18 mg).....	87
Figura 49: Curva DSC GEM, Mistura GEM+NA, NA pura.	88
Figura 50: Curva DSC GEM, Mistura GEM+BZ, BZ pura.	89
Figura 51: Curva DSC GEM, Mistura GEM+NCN, NCN pura.....	89
Figura 52: Curva DSC GEM, Mistura GEM+PZN, PZN pura.	90
Figura 53: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+NA	91
Figura 54: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+BZ	91
Figura 55: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+NCN.....	92
Figura 56: Diagrama de fases binário sólido-liquido do sistema GEM+NA	92
Figura 57: Curvas IDR da GEM e dos sistemas GEM:INCT, GEM+NA e GEM:PA...	94

Figura 58: PXRD dos ensaios de estabilidade sob condições de temperatura/umidade controlada do sistema GEM:INCT 1-1: (a) partida e após 20 semanas, (b) partida e sob a condição 40°C/75%.	95
Figura 59: PXRD dos ensaios de estabilidade sob condições de temperatura/umidade controlada do sistema GEM:PA 2:1: (a) partida e após 20 semanas, (b) partida e sob a condição 40°C/75%.	96
Figura 60: Curvas TG (a) GEM:INCT (massa = 4,95 mg) (b) GEM:PA(m = 5,11 mg), após 20 semanas do ensaio de estabilidade física.....	97
Figura 61: Curva TG/DTG-DTA da sinvastatina	98
Figura 62: Curva DSC cíclica sinvastatina.....	99
Figura 63: Curva TG/DTG-DTA dos sistemas (a) SIM+INCT, (b) SIM+PA, (c) SIM+NA, (d) SIM+BZ, (e) SIM+NCN e (f) SIM+PZN.	100
Figura 64: Curvas DSC sistema SIM+INCT	102
Figura 65: Curvas DSC sistema SIM+PA	103
Figura 66: Curvas DSC sistema SIM+NA	103
Figura 67: Curvas DSC sistema SIM+BZ	104
Figura 68: Curvas DSC sistema SIM+NCN.....	104
Figura 69: Curvas DSC sistema SIM+PZN.....	105
Figura 70: Difrátogramas sistema SIM+INCT	106
Figura 71: Espectros FTIR sistema SIM+INCT.....	106

FIGURAS ANEXO I

Figura A1: Curva DSC cíclica sistema GEM:PA.....	119
Figura A2: Curva TG/DTG-DTA GEM+NA.....	119
Figura A3: Curva TG/DTG-DTA GEM+BZ	120
Figura A4: Curva TG/DTG-DTA GEM+NCN	120
Figura A5: Curva TG/DTG-DTA GEM+PZN	121
Figura A6: DSC Cíclo GEM+NA	121
Figura A7: Curva DSC cíclico sistema GEM+BZ	122
Figura A8: Curva DSC cíclico sistema GEM+NCN.....	122
Figura A9: Curva DSC cíclico sistema GEM+PZN.....	123
Figura A10: Difrátogramas sistema GEM+NA.....	123
Figura A11: Difrátogramas sistema GEM+BZ	124
Figura A12: Difrátogramas sistema GEM+NCN	124

Figura A13: Difrátogramas sistema GEM+PZN	125
Figura A14: Espectros FTIR sistema GEM+NA.....	125
Figura A15: Espectros FTIR sistema GEM+BZ	126
Figura A16: Espectros FTIR sistema GEM+NCN	126
Figura A17: Espectros FTIR sistema GEM+PZN	127
Figura A18: Difrátogramas de partida e após os ensaios de dissolução a) GEM:INCT e b) GEM:PA.....	127
Figura A19: Curva DSC Sinvastatina.....	128
Figura A20: Curva TG/DTG-DTA SIM+INCT	128
Figura A21: Curva TG/DTG-DTA SIM+PA	129
Figura A22: Curva TG/DTG-DTA SIM+NA.....	129
Figura A23: Curva TG/DTG-DTA SIM+BZ	130
Figura A24: Curva TG/DTG-DTA SIM+NCN	130
Figura A25: Curva TG/DTG-DTA SIM+PZN	131
Figura A26: Curva DSC Cíclico sistema SIM+INCT	131
Figura A27: Curva DSC Cíclico sistema SIM+PA	132
Figura A28: DSC Cíclico SIM+NA	132
Figura A29: DSC Cíclico SIM+BZ	133
Figura A30: DSC Cíclico SIM+NCN.....	133
Figura A31: DSC Cíclico SIM+PZN	134
Figura A32: Difrátogramas sistema SIM+PA	134
Figura A33: Espectros FTIR sistema SIM+PA	135
Figura A34: Difrátogramas sistema SIM+NA	135
Figura A35: Espectros FTIR sistema SIM+NA	136
Figura A36: Difrátogramas sistema SIM+BZ	136
Figura A37: Espectros FTIR sistema SIM+BZ	137
Figura A38: Difrátogramas sistema SIM+NCN.....	137
Figura A39: Espectros FTIR sistema SIM+NCN.....	138
Figura A40: Difrátogramas sistema SIM+PZN.....	138
Figura A41: Espectros FTIR sistema SIM+PZN.....	139

Lista de Tabelas

Tabela 1: Definições de cocrystal.....	29
Tabela 2: Um resumo dos dados da CSD que se refere às interações de ácido carboxílico e outros grupos funcionais e sua tendência em formar homossíntons supramoleculares vs. heterossíntons supramoleculares.....	34
Tabela 3: Número e porcentagem de estruturas cristalinas de AB e A'B ⁺ dentro de três diferentes faixas de ΔpK_a	37
Tabela 4: Métodos utilizados para obter cocrists farmacêuticos usando scCO ₂	41
Tabela 5: Valores 2 θ dos picos de difração mais intensos da GEM comercial, forma I, e GEM cristalizada a partir do fundido, forma II.	68
Tabela 6: Parâmetros do cristal obtido para o sistema GEM:INCT.	76
Tabela 7: Principais dados espectroscópicos das bandas de estiramento e dobramento envolvidos na formação do cocrystal	79
Tabela 8: Dados de equilíbrio de solubilidade (concentração mg mL ⁻¹).....	81
Tabela 9: Medida do pH da solução tampão no fim do teste de solubilidade.	81
Tabela 10: Valores 2 θ para as reflexões mais intensas nos difratogramas de pó da GEM, PA forma I, PA forma II e cocrystal GEM:PA.....	85
Tabela 11: Dados da velocidade de dissolução intrínseca.....	93
Tabela 12: Intervalo de temperatura dos eventos térmicos θ , porcentagens de perdas de massa e temperaturas de picos observadas em cada etapa da curva TG-DTA dos sistemas.....	101
Tabela 13: Dados PXRD da GEM comercial.	139
Tabela 14: Dados PXRD da GEM cristalizada do fundido.	141

Sumário

1. Introdução	24
1.1 Polimorfismo.....	26
1.2 Aspectos Termodinâmicos em polimorfismo: Enantiotropia e Monotropia.....	27
1.3 Cocristais.....	28
1.4 Estratégias na escolha dos coformadores da síntese do cocrystal.....	31
1.5 Metodologias de síntese de cocristais	37
1.5.1 Método de contato de Kofler	38
1.5.2 Extrusão por fusão a quente	38
1.5.3 Método Mecanoquímico.....	39
1.5.4 Evaporação de Solvente	40
1.5.5 Método antissolvente.....	40
1.5.6 Método por fluido supercrítico.....	40
1.6 Fármacos Antilipêmicos	42
1.6.1 Fibratos.....	42
1.6.2 Estatinas.....	43
1.7 Coformadores.....	44
1.8 Teoria do Ponto de Fusão.....	45
2. Estudos de Caso	47
3. Objetivos	48
4. Materiais e métodos	49
4.1 Moagem mecanoquímica assistida de solvente (LAG).....	49
4.2 Termogravimetria-análise térmica diferencial (TG-DTA)	50
4.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	50
4.4 Polarized light thermal microscopy (PLTM)	50
4.5 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD) e difração de raios X de monocristal (SCXRD)	51
4.6 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR).....	51
4.7 Equilíbrio de Solubilidade	51
4.8 Dissolução intrínseca e ensaios de estabilidade física	53
5. Resultados e Discussão	53
5.1 Coformadores.....	53

5.1.1	Termogravimetria e análise térmica diferencial (TG-DTA)	53
5.1.2	Calorimetria Exploratória diferencial (DSC)	56
5.2	Genfibrozila	61
5.2.1	Termogravimetria-análise térmica diferencial (TG-DTA).....	61
5.2.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e PLTM	62
5.2.3	Análises PXRD e FTIR	66
5.3	Sistemas	69
5.3.1	Sistema genfibrozila e isonicotinamida (GEM:INCT).....	69
5.3.2	Sistema Genfibrozila e picolinamida (GEM:PA).....	82
5.3.3	Demais sistemas (GEM+NA, GEM+BZ, GEM+NCN e GEM+PZN)	87
5.4	Dissolução intrínseca e Estabilidade Física	93
5.5	Sinvastatina (SIM)	97
5.5.1	Análise Térmica	97
5.6	Sistemas sinvastatina + coformadores(SIM+INCT, SIM+PA, SIM+NA, SIM+BZ, SIM+NCN e SIM+PZN)	99
5.6.1	Análise térmica.....	99
5.6.2	PXRD e FTIR.....	105
6.	Conclusão.....	107
7.	Referencias	108
	(Anexo I).....	119

Lista de abreviaturas

AAS – Atomização antissolvente
API – Active Pharmaceutical Ingredient
ASTM – American Society for Testing and Materials
BZ - Benzamida
CSD – Cambridge Structural Database
CSS – Cocrystalização com solvente supercrítico
d – Distância
DTG – Termogravimetria Derivada
DTA – Análise Térmica Diferencial
DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial
DFT – Teoria da Densidade Funcional
EPM – Mapa de Potencial Eletrostático
FDA – Food and Drug Administration
FWHM – Largura a meia altura
GRAS – Geralmente Reconhecido Como Seguro
GEM – Genfibrozila
GAS – Cristalização antissolvente gasosa
HDL – lipoproteínas de alta densidade
HME – extrusão por fusão a quente
HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês, *High performance liquid chromatography*)
INCT – Isonicotinamida
LAG – Moagem Assistida por Líquido (do inglês, *Liquid Assisted Grinding*)
LDL – lipoproteínas de baixa densidade
MIR – Infravermelho Médio
NA – Nicotinamida
NCN – Niacina
ORTEP - Do inglês *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program*
P&D – Pesquisa e Desenvolvimento
PA- Picolinamida
PLTM – Termomicroscopia de Luz Polarizada
PXRD – Difração de Raios X Pelo Método do Pó
PZN - Pirazinamida
RAM – Mistura Acústica Ressonante
RESS – Rápida expansão de soluções supercríticas
scCO₂ – Gás Carbônico Supercrítico
SCXRD – Difração de Raios X de Monocristal
SAS – Cristalização com antissolvente supercrítico
SDG – Moagem com Gota de Solvente
SEA – Atomização melhorada por fluido supercrítico
SIM – Sinvastatina
IDR – Taxa de dissolução intrínseca
TG – Termogravimetria
UV-vis – Ultravioleta-visível
VLDL – lipoproteínas de densidade muito baixa
X – Fração Molar

1. Introdução

Nos dias atuais, existência de diversos tipos de enfermidades exigem uma alta demanda em pesquisa e desenvolvimento (P&D) com o objetivo de encontrar novas moléculas que possam apresentar função medicamentosa. No campo de pesquisa e desenvolvimento dessas novas moléculas, muitos desafios estão sendo encontrados, com isso, mais caras e complexas estão se tornando a introdução de novas moléculas no mercado [1]. As principais causas responsáveis pela grande desaprovação de uma molécula como medicamento envolvem sua toxicidade e biodisponibilidade, que estão ligadas às características da molécula em estudo [2]. Dentre as causas que explicam estes inúmeros fracassos estão problemas derivados de sua biodisponibilidade e toxicidade, que podem estar relacionados ao escasso conhecimento acerca da natureza da molécula em estudo [2].

O desenvolvimento de uma nova molécula farmacologicamente ativa “API” (do Inglês “Active Pharmaceutical Ingredient”) é dividido em várias etapas que incluem: (1) descoberta/caracterização de um composto com atividade terapêutica; (2) estudos pré-clínicos e (3) estudos clínicos. Introduzir um novo fármaco na área terapêutica é um processo longo (cerca de doze anos, em média) e bastante oneroso, com probabilidade de sucesso pequena. De cada cem mil novos compostos descobertos, apenas duzentos e cinquenta são submetidos aos ensaios pré-clínicos e, apenas cinco entram em ensaios clínicos (testes em humanos). Ao final, estima-se que apenas uma molécula chegue ao mercado e, para isso, deve ser segura, eficaz e/ou capaz de melhorar a qualidade de vida dos pacientes [3].

Atualmente, no âmbito de P&D, há um notável e crescente interesse no estudo de compostos denominados “cocristais” tendo em vista suas potencialidades em melhorar algumas propriedades de drogas que já estão inseridas no mercado [4]. A formação de cocristais [5, 6] tem sido um importante método de construção de formas cristalinas de moléculas como alternativas a polimorfos ou sólidos multicomponentes, tais como sais, solvatos ou hidratos [7]. A utilização de APIs para cocrystalização aparece como uma alternativa inovadora para melhorar propriedades físicas e químicas da forma sólida desses compostos. Solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade química e higroscopicidade são algumas propriedades que influenciam diretamente na eficácia terapêutica de muitos fármacos. A indústria farmacêutica procura incessantemente alternativas para solucionar esses problemas, principalmente o que se refere a

solubilidade, pois, muitos medicamentos são descartados devido à sua baixa solubilidade em meio aquoso [8, 9].

A combinação de múltiplos agentes terapêuticos em doses unitárias tornou-se uma estratégia popular de desenvolvimento de fármacos, pois a monoterapia (ou seja, visando um receptor específico) não é mais considerada eficaz no manejo de muitos distúrbios complexos, como doenças infecciosas, HIV / AIDS, câncer, diabetes e doença cardiovascular [10].

O uso de combinações de medicamentos que tenham uma dosagem que seja de baixo custo, eficaz e com múltiplos alvos pode ajudar a reduzir a carga de comprimidos sem o risco adicional de eventos adversos ou resistência a medicamentos, melhorando assim a adesão do paciente ao tratamento simplificado da doença. As combinações de medicamentos também facilitariam a redução de custos de fabricação, reduzindo o fluxo de saída relacionado a embalagens e prescrições de medicamentos. Os produtos combinados de dose fixa, podem incluir combinações fármaco-fármaco simples ou combinações fármaco-dispositivo (a palavra dispositivo entende-se como coformador no escopo deste trabalho) [10].

O objetivo da engenharia de cristais é a síntese de estruturas moleculares sólidas com propriedades desejadas ou melhoradas. Existem várias maneiras de se aperfeiçoar essas propriedades, principalmente a sua solubilidade em água, visto que a mesma atua como solvente nos principais sistemas biológicos. Dentre elas: obtenção de sais, formas polimórficas, solvatos ou hidratos e cocrystal [11]. Todas essas possibilidades estão ilustradas na Figura 1.

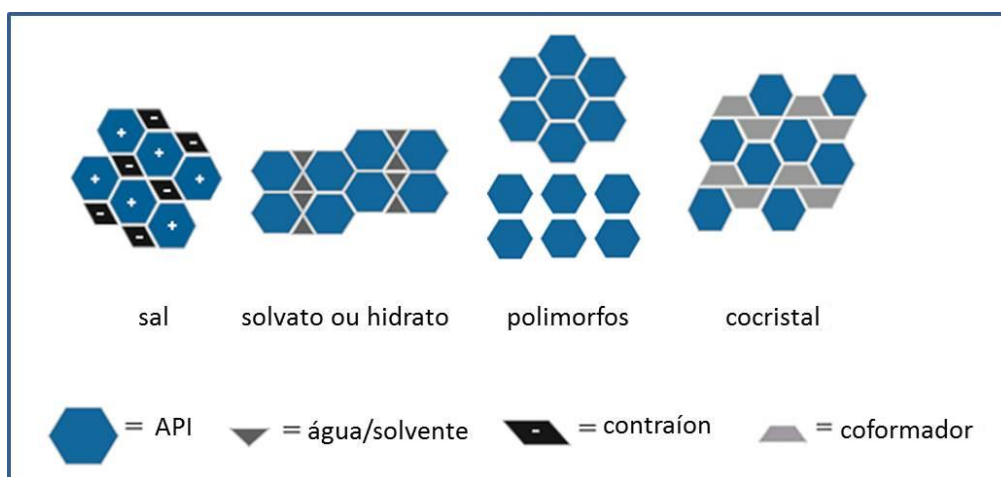


Figura 1: Formas de otimização das propriedades físico-químicas de um API (adaptado de [12]).

1.1 Polimorfismo

Polimorfismo pode ser definido como a propriedade de uma substância apresentar duas ou mais formas diferentes exibindo arranjos e/ou conformações distintas devido ao estabelecimento de interações intermoleculares diferentes, no entanto, deve manter a mesma composição química [13, 14]. Em uma definição mais geral, estados amorfos e solvatos estão também inclusos no conceito de polimorfismo [15]. Uma vez que diferentes interações intra e intermoleculares estão presentes no arranjo molecular, tais como, interações de van der Waals e ligações de hidrogênio, os sólidos irão apresentar diferentes valores de energia livre e, conseqüentemente, suas propriedades físico-químicas serão também diferentes, como por exemplo, solubilidade [16-18], estabilidade química e física [19, 20], ponto de fusão [21, 22], absorção de umidade e compressibilidade [23, 24].

No ramo farmacêutico, há um destacado interesse nesse fenômeno, visto que, muitos produtos (fármacos formulados) são administrados em forma oral de dosagem, e as formas mais comuns que abrangem essa administração oral são comprimidos e cápsulas [25].

De fato, toda a existência de um fármaco é afetada pelas propriedades da forma sólida, e o objetivo final do desenvolvimento de formas sólidas é encontrar e selecionar o sólido com as melhores características para o uso pretendido [25]. Além disso, o fármaco será, na maioria dos casos, manuseado como um sólido em alguns estágios do processo de fabricação, e suas propriedades de manuseio e estabilidade pode depender criticamente da forma sólida [25]. Para além do processo de fabricação, condições de estocagem, validade e transporte são conceitos de suma importância. Quando o fármaco é estocado durante o seu período de validade, é mandatório que a forma sólida não se transforme com o tempo. Caso isso ocorra, importantes propriedades do fármaco podem mudar drasticamente. No entanto, a estabilidade termodinâmica depende do ambiente a que este está submetido. Um solvato, por exemplo, representa uma forma metaestável sob condições ambientes, mas termodinamicamente qualquer forma metaestável tende a se transformar na forma estável com o tempo [26]. A cinética de transformação polimórfica, no entanto, é específica para cada caso. Sendo assim, a existência de uma forma mais estável não necessariamente implica que um polimorfo metaestável não possa ser desenvolvido [26]. Existem na literatura alguns casos clássicos que ilustram o que foi dito acima, tais como o palmitato de cloranfenicol [27] e ritonavir [28].

1.2 Aspectos Termodinâmicos em polimorfismo: Enantiotropia e Monotropia

Com base em diferenças presentes nas propriedades termodinâmicas, as formas polimórficas podem apresentar relação enantiotrópica ou monotrópica, baseando-se na existência de uma transformação sólido-sólido reversível ou não.

Em um sistema enantiotrópico há uma transição reversível entre as formas que ocorre em temperatura inferior ao ponto de fusão, por outro lado, o sistema monotrópico é caracterizado pela ausência de transição reversível entre os polimorfos em temperatura abaixo do ponto de fusão.

Sob a visão dos aspectos termodinâmicos da relação entre as formas polimórficas, como dito anteriormente, a forma cristalina metaestável (menos estável) sempre irá se transformar na forma mais estável, e levando essa informação para o ponto de vista farmacêutico, a forma mais estável nem sempre será a preferida pela indústria, visto que, devido a maior estabilidade, a forma mais estável tende a apresentar uma solubilidade menor e consequentemente uma biodisponibilidade menor [29, 30]. No processo de pré-formulação de um medicamento é trivial estudar a possível ocorrência de transição polimórfica do polimorfo estável a temperatura ambiente e assim investigar o seu comportamento mediante a submissão a alterações de temperatura na qual o fármaco será submetido nos estudos de estabilidade e processamento. Um possível polimorfo pode ser caracterizado com auxílio de diagramas que envolvem a energia livre de Gibbs em função da temperatura (Figura. 2 (a) e (b)). Em suma, esses diagramas fornecem informação clara e objetiva das relações entre os polimorfos [14]. Sob as condições experimentais, apenas uma forma é considerada como estável, sendo a(s) outra(s) considerada(s) como metaestável(is).

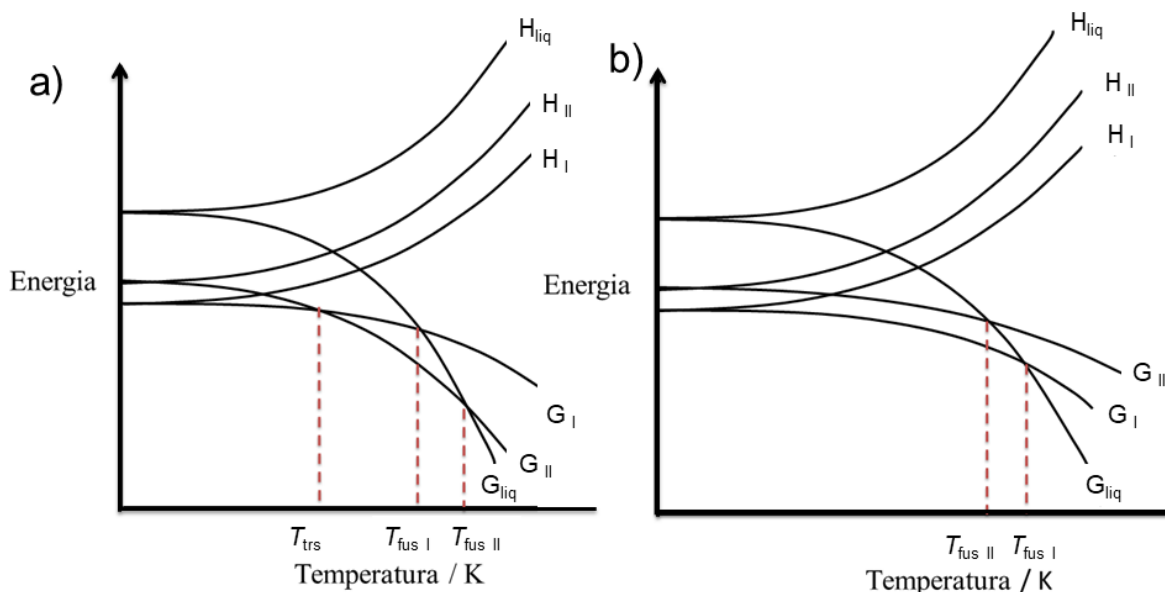


Figura 2: Relação entre polimorfos a) enantiotrópico b) monotrópico

No diagrama representado na Figura 2, G representa a energia livre de Gibbs e H a entalpia. A Figura 2(a) exibe a relação de enantiotropia para o par de polimorfos denominados como I e II. As curvas G_I e G_{II} cruzam-se em determinado ponto, sendo esse considerado como temperatura de transição ($T_{trs, I \rightarrow II}$) que se encontra antes do ponto de fusão dos polimorfos. Nesta temperatura, ambos polimorfos são capazes de coexistir formando uma mistura em equilíbrio, apresentando a mesma estabilidade. No enantiotropismo, os polimorfos são capazes de transitar de uma forma para a outra reversivelmente. A curva representada pelo símbolo G_{liq} , é referente à fase líquida e o cruzamento com as curvas G_I e G_{II} representa o ponto de fusão de cada polimorfo.

Já no sistema monotrópico que está representado na Figura 2(b), não há uma transição sólido-sólido abaixo do ponto de fusão. Aqui é possível observar que a forma I será sempre a forma mais estável em qualquer temperatura e nunca se converterá na forma II abaixo do ponto de fusão. É importante ressaltar que monotropia está relacionada com a existência de formas polimórficas metaestáveis[31].

Sendo assim, a investigação e caracterização de polimorfos, são aspectos fundamentais no início de estudos de pré-formulação de fármacos.

1.3 Cocristais

Nos últimos 15 anos, estudos envolvendo cocristais despertaram uma grande atenção no conceito de engenharia farmacêutica. Cocristais são cristais moleculares multicomponentes em que todos os componentes estão em uma razão estequiométrica

definida e são constituídos por duas ou mais moléculas quimicamente diferentes no estado sólido sob condições ambientes [32, 33].

Atualmente têm-se duas importantes vertentes: Cocrystal e Cocrystal farmacêutico. Alguns autores apresentam várias definições para cocristsais (Tabela 1). Uma definição abrangente utilizada por Aakeröy [34] é que cocristsais são materiais cristalinos estruturalmente homogêneos contendo dois ou mais componentes presentes em quantidades estequiométricas definidas. Os componentes dos cocristsais são reagentes moleculares neutros discretos que são sólidos em temperatura ambiente.

Tabela 1: Definições de cocrystal

Autor	Definição de cocrystal	Ano	Referência
Aakeröy, C. B.	<i>“compounds constructed from discrete neutral molecular species...all solids containing ions, including complex transition-metal ions, are excluded” “made from reactants that are solids at ambient conditions” “structurally homogeneous crystalline material that contains two or more neutral building blocks that are present in definite stoichiometric amounts”</i>	2005	[34]
Trask, A. V.	<i>“a crystalline complex of two or more neutral molecular constituents bound together in the crystal lattice through noncovalent interactions, often including hydrogen bonding”</i>	2006	[6]
Vishweshwar, P.	<i>“are formed between a molecular or ionic API and a co-crystal former that is a solid under ambient conditions”</i>	2006	[35]
Childs, S. L.	<i>“crystalline material made up of two or more components, usually in stoichiometric ratio, each component being an atom, ionic compound, or molecule”</i>	2007	[11]
Stahly, G. P.	<i>“a molecular complex that contains two or more different molecules in the same crystal lattice”</i>	2007	[36]
Bond, A.	<i>“synonym for multi-component molecular Crystal”</i>	2007	[37]
Bhogala, B.R	<i>“multi-component solid-state assemblies of two or more compounds held together by any type or combination of intermolecular interactions”</i>	2008	[38]

Devido às suas características cristalinas, os cocristais apresentam maior estabilidade com relação à umidade e ao armazenamento. Além disso, possuem menor tendência em sofrer transformações de fases e são estáveis durante os processos de granulação úmida, formação de comprimidos, compactação, etc. [39].

O termo “cocrystal farmacêutico” representa essencialmente um composto formado entre um API molecular ou iônico e um coformador geralmente conhecido como seguro (GRAS, do inglês “Generally Recognized as Safe”) [8]. Um coformador pode ser um excipiente farmacêutico ou outra droga [40].

Os cocristais farmacêuticos estão emergindo como uma opção atraente e alternativa para polimorfos, sais, solvatos e manipulação de hábito cristalino no desenvolvimento de formas farmacêuticas. O uso de cocristais permite que as propriedades físico-químicas do API possam ser modificadas sem alterar o princípio ativo do fármaco [41]. Dentre as principais propriedades que podem ser alteradas, destacam-se a solubilidade, a taxa dissolução, biodisponibilidade e estabilidade física. Há relatos que cocristais farmacêuticos podem melhorar outras propriedades essenciais dos APIs, tais como fluidez, estabilidade química, compressibilidade e higroscopicidade [42].

Dessa forma, um cocrystal farmacêutico, como já citado, é resultante da interação entre um API e um coformador, ambos no estado sólido, sem que ocorra transferência de prótons entre essas duas espécies (Figura 3).

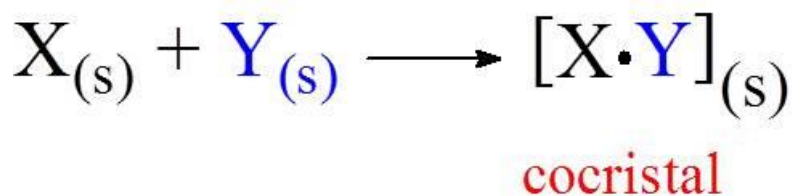


Figura 3: Formação de um cocrystal $X \cdot Y$ (X e Y são duas moléculas distintas)

A formação de cocristais farmacêuticos deve ser previamente investigada para que a síntese do cocrystal possa apresentar uma maior probabilidade de sucesso. A seguir serão apresentadas algumas estratégias na escolha dos coformadores que são utilizadas na chamada “triagem” na síntese dos cocristais.

1.4 Estratégias na escolha dos coformadores da síntese do cocrystal.

Por definição, a engenharia de cristal envolve a modificação do empacotamento de cristal de um material sólido alterando o arranjo interno das moléculas que regulam a quebra e a formação de ligações não covalentes. No caso de formulações farmacêuticas sólidas, a mistura cristalina de excipientes inertes estabelece interações de ligações de hidrogênio com os APIs, o que favorece sua solubilidade e outras propriedades [43].

Os cocristais apresentam estrutura em que dois ou mais componentes são estabilizados em um arranjo cristalino por interações de Van der Waals, interações de empilhamento π - π e principalmente por ligações de hidrogênio [44].

As ligações de hidrogênio são interações intermoleculares com caráter direcional forte. Estas ligações ocorrem entre um átomo de hidrogênio e um átomo com alta eletronegatividade (N,O,F) de maneira que o hidrogênio atue como "elo" para interação entre as moléculas que interagem [45]. São as interações intermoleculares não-covalentes com maior força sob o ponto de vista energético e de distâncias interatômicas. Ligações de hidrogênio fracas também têm sido citadas como tendo um papel fundamental na obtenção das estruturas cristalinas de cocristais. A interação π - π pode ocorrer, por exemplo, entre compostos orgânicos que contêm grupos aromáticos. São causadas por sobreposição intermolecular de orbitais p em sistemas π que são conjugados. Quanto maior for o número de elétrons π , mais forte será essa interação. Nas interações de Van der Waals, são destacadas as forças de London ou dipolo-instantâneo, dipolo-induzido, as interações dipolo permanente-dipolo induzido e dipolo permanente-dipolo permanente [46].

No caso de sistemas multicomponentes, o agente cocrystalizante (coformador) traz características distintas para um sistema de cristalização, aumentando assim a sua diversidade em termos de formas sólidas resultantes de APIs, em outras palavras, cada API cocrystalizado com um diferente coformador irá apresentar características físico-químicas próprias. Para ilustrar este conceito, a Figura 4 mostra como o empacotamento cristalino da carbamazepina foi modificado através da cocrystalização com dois diferentes coformadores, nicotinamida e sacarina. Estas estruturas ilustram como a incorporação de um segundo componente molecular altera o arranjo das moléculas e o ambiente ao redor dos dímeros de carbamazepina [41]. Sendo assim, um passo inicial

importante na projeção de um cocrystal é, portanto, a seleção de um agente cocrystalizador apropriado levando em consideração as funções orgânicas do API alvo.

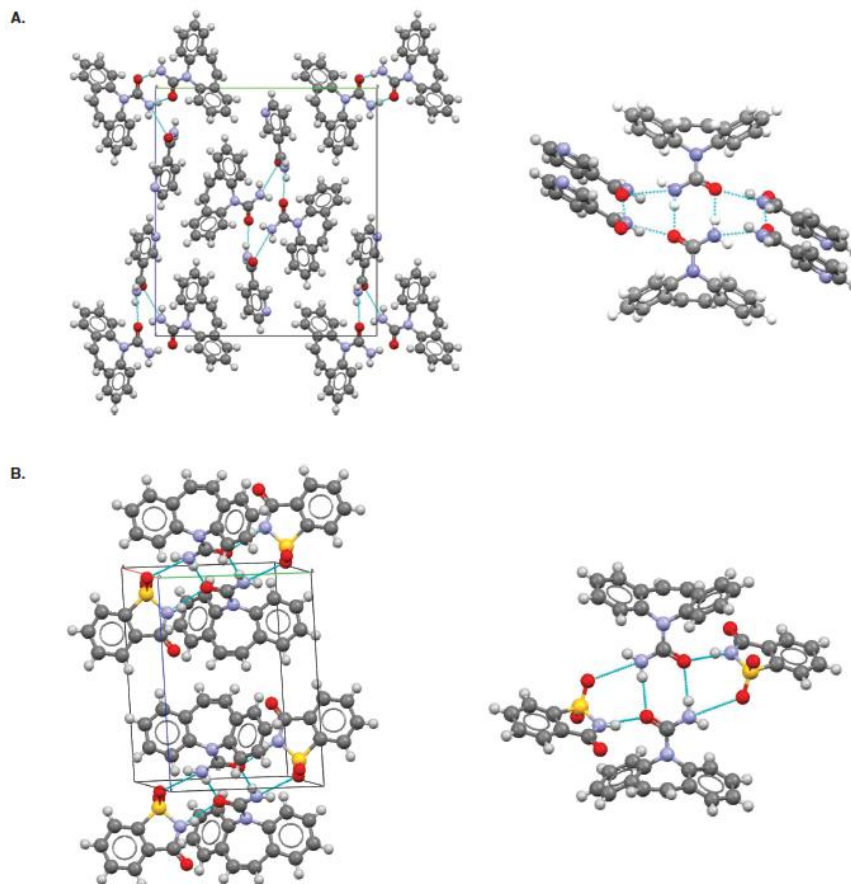


Figura 4: Cocrystalização de carbamazepina com nicotinamida e (B) Cocrystalização de carbamazepina com sacarina. Legenda de Cores: Cinza: Carbono (C); Roxo/Azul: Nitrogênio (N); Vermelho: Oxigênio (O); Amarelo: Enxofre (S)[41].

As unidades estruturais que ligam as moléculas de API e coformador a qual leva a formação de um cocrystal designam-se por **síntons supramoleculares**, e são classificados como **homossíntons**: que são compostos por grupos funcionais complementares idênticos, por exemplo, dímeros de ácidos carboxílicos, dímeros de amidas, e **heterossíntons**: que são compostos que possuem diferentes grupos funcionais complementares, tais como, ácido...amida, ácido...nitrogênio aromático [47, 48]. A Figura 5 exemplifica alguns tipos de síntons que podem ser estabelecidos entre API e coformadores.

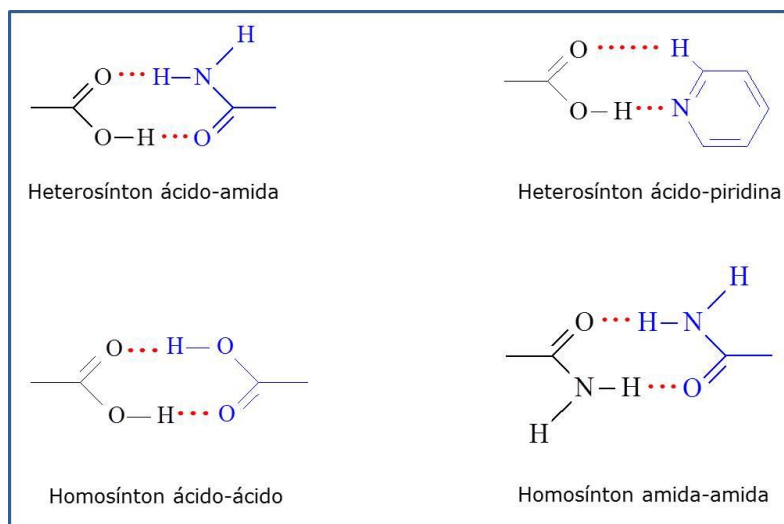


Figura 5: Representação esquemática de alguns tipos sítions supramoleculares presentes em cocristais.

Está bem documentado que os ácidos carboxílicos tendem a exibir dois motivos primários de auto-organização e formação de homossíntons supramoleculares: dímero I ou catemer II (Figura 6) [48]. Entretanto, a ocorrência na forma de dímero (31%) é muito maior em relação aos *catemers* (3%), com isso, é possível averiguar que homossíntons supramoleculares não são dominantes na formação de cocristais, mas ainda tendem a formar quando não há presença de outros grupos funcionais doadores/aceptores para formação da ligação de hidrogênio.

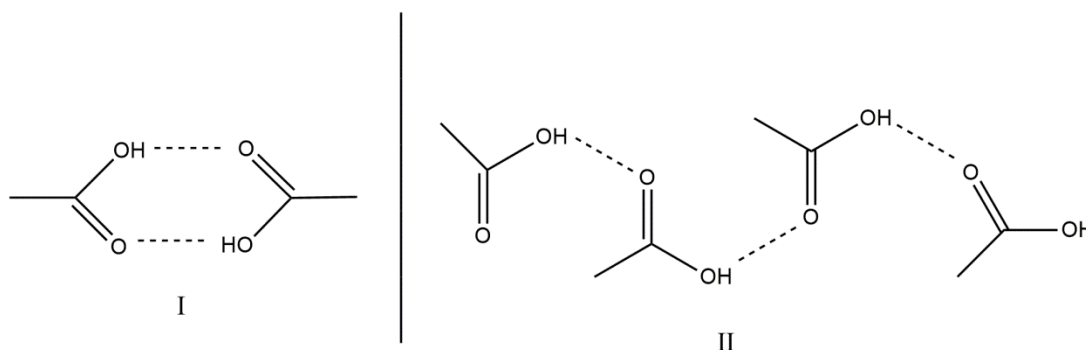


Figura 6: Ácido carboxílico Dímero (I) e *Catemer* (II)(adaptado de [48]).

Com as informações acima apresentadas, surge a questão de qual seria a melhor combinação de sítions supramoleculares para obtenção de cocristais ser alcançada com sucesso. Os seguintes grupos funcionais são todos complementares e relevantes neste contexto: átomos de nitrogênio básicos que fazem parte de um sistema conjugado, N_{arom} , ânions cloreto, amidas primárias, compostos carbonílicos e álcoois. A análise detalhada contendo COOH e um dos grupos funcionais supracitados está listada na Tabela 2.

Tabela 2: Um resumo dos dados da CSD que se refere às interações de ácido carboxílico e outros grupos funcionais e sua tendência em formar homossíntons supramoleculares vs. heterossíntons supramoleculares

Grupos funcionais presentes	Dados obtidos		
	Nº. de estruturas	Homossíntons	Heterossíntons
COOH	5690	1787 (31%) COOH dímero 149 (3%) COOH <i>catemer</i>	
COOH e N _{arom}	607	45 (7%) COOH ... COOH	468 (77%) COOH ... N _{arom}
COOH e Cl ⁻	267	3 (1%) COOH ... COOH	172 (64%) COOH ... Cl ⁻
COOH e CONH ₂	177	52 (29%) CONH ₂ ... CONH ₂ 8 (5%) COOH ... COOH	101 (57%) COOH ... CONH ₂
COOH e O=C	597	167 (28%) COOH ... COOH	161 (27%) COOH ... O=C
COOH e OH	1176	235 (20%) COOH ... COOH 314 (26%) OH ... OH	540 (46%) (OH)C=O ... OH 502 (43%) COOH ... OH

Fonte: Adaptado de Shattock [48].

Em suma, pode-se observar a grande ocorrência de formação de cocristais envolvendo heterossíntons, sendo assim, esse aspecto apresenta grande relevância na escolha dos APIs e seus coformadores. A Figura 7 exibe uma representação esquemática do número de cocristais com a formação heterossíntons supramoleculares de ácido...carboxamidas, sendo N o número de estruturas relatadas. A Figura 8 exibe os síntons formados por ligação de hidrogênio amidas primárias e cíclicas com ácidos.

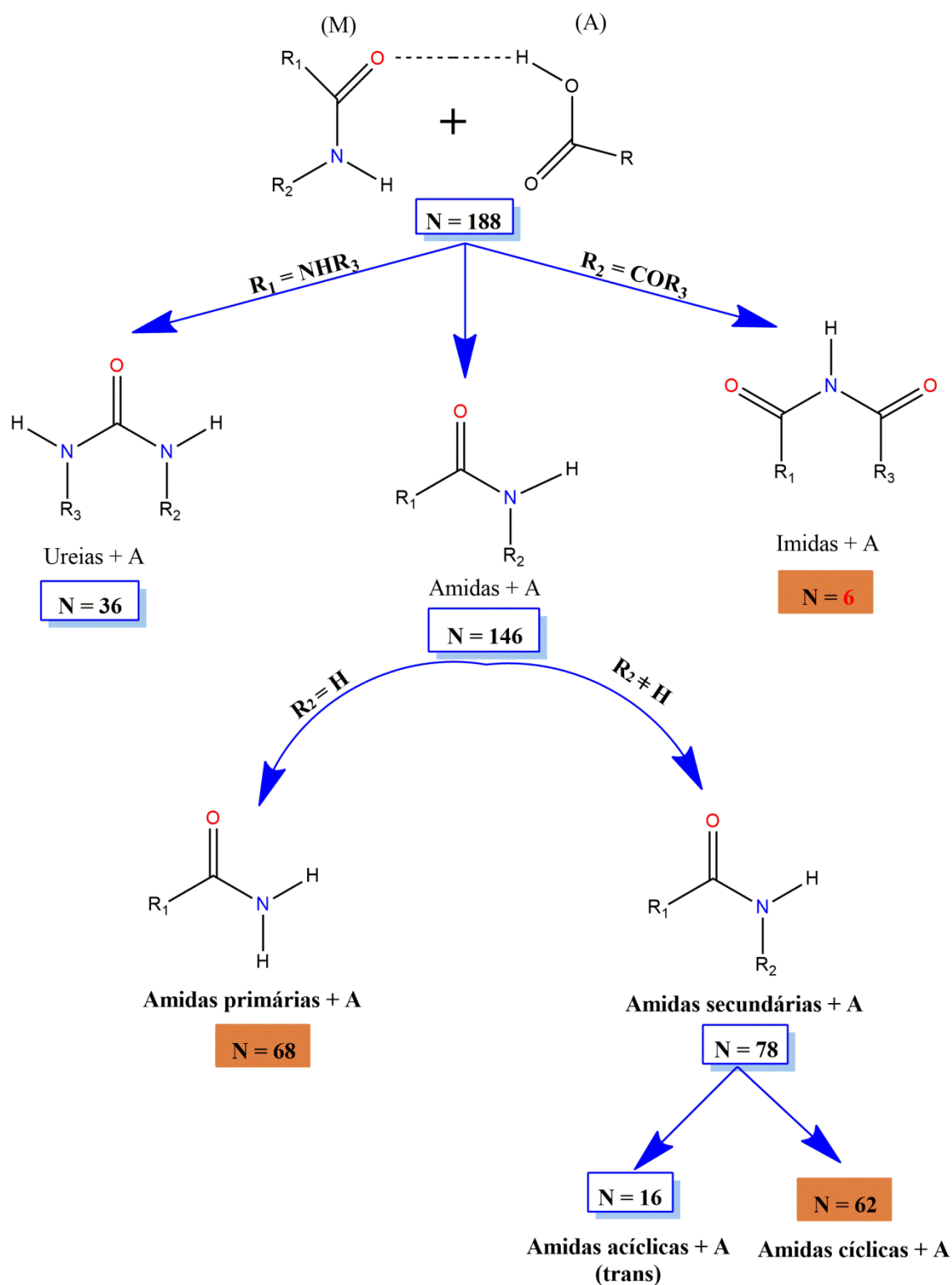


Figura 7: A representação esquemática de estruturas na base de dados CSD para os diferentes cocristais de carboxamida-ácido carboxílico, onde N representa o número de estruturas (adaptado de [49]).

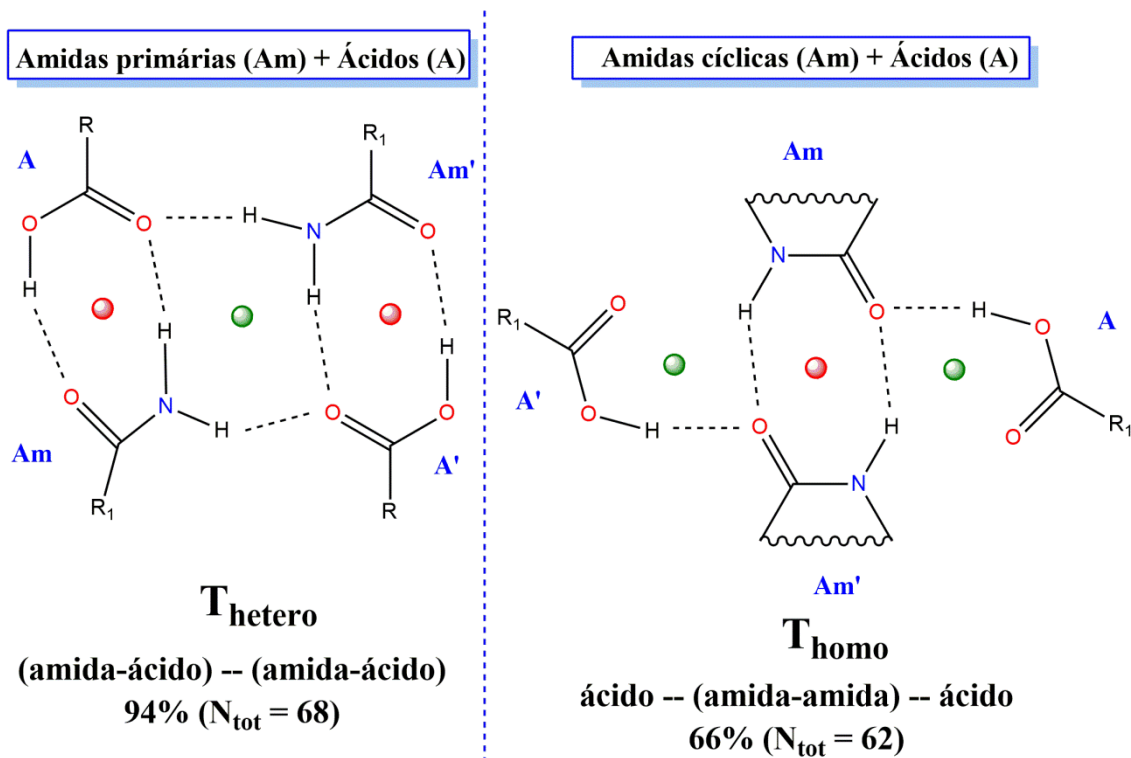


Figura 8: Representação e ocorrência de síntons formados por ligação de hidrogênio encontrados em estruturas de amidas cíclicas e primárias com ácidos carboxílicos (adaptado de [49]).

Outro fator muito importante na escolha dos compostos para a formação de cocrystal é referente ao pKa dos componentes. As previsões de pKa podem ser usadas para conduzir um projeto na direção desejada e assim melhorar as previsões na obtenção de um cocrystal [50].

Na indústria farmacêutica, é geralmente aceito que a reação de um ácido e uma base produzirá um sal se o ΔpK_a [pK_a (base) - pK_a (ácido)] apresente um valor de no mínimo 2, e este critério é frequentemente usado na seleção de contra-íons durante a seleção de sal [51, 52]. O uso de regras de ligação de hidrogênio, formação de síntons supramoleculares e conjuntos de gráficos podem ajudar na concepção e análise em sistemas de cocrystal. No entanto, a total confirmação da interação entre os compostos para a formação do cocrystal, baseado nessa regra, ainda não é possível, ou seja, a confirmação da formação do cocrystal deve ser feita empiricamente [53, 54].

Essa regra auxilia muito na compreensão de fatores para desenvolver metodologias bem sucedidas de triagem de cocrystal e a obtenção destes como fases adequadas para entrega de fármaco. A Tabela 3 mostra o número de estruturas que formam cocrystal e sais levando-se em conta a regra do pKa.

Tabela 3: Número e porcentagem de estruturas cristalinas de AB e A⁻B⁺ dentro de três diferentes faixas de ΔpK_a .

Faixa	ΔpK_a	AB(cocrystal)	A ⁻ B ⁺ (sal)
1	< -1	2076 (99.1 %)	18 (0.9 %)
2	[-1, 4]	495 (40.7 %)	720 (59.3 %)
3	> 4	26 (0.8 %)	3130 (99.2 %)

Fonte: Adaptado de Cruz-Cabeza [55]

A regra do pKa pode ser uma ferramenta valiosa em estratégias para o desenvolvimento de novos cocrístaís ou sais

1.5 Metodologias de síntese de cocrístaís

O processo de formação de cocrístaís ainda não é totalmente compreendido. Não está claro se a formação de fases intermediárias (por exemplo, fase amorfa) precede a cocristalização, por isso, métodos de cocristalização ainda permanecem totalmente empíricos. Os métodos usados hoje em dia podem ser classificados como:

- (1) Térmicos (*hot stage* – método de kofler, Extrusão a quente)
- (2) Mecânicos (moagem, moagem assistida por solvente)
- (3) Método baseado em solvente (evaporação de solvente, método antissolvente, fluído supercrítico).

Para os métodos baseados em solvente, a seleção do solvente é crucial, já que sua potencial mudança irá alterar as interações intermoleculares e potencialmente levará a melhores resultados nos processos de cocristalização [56].

Na indústria o método comumente utilizado para cocristalização é o de cristalização por meio de uma solução supersaturada na presença de um coformador. Como é um método que requer um controle das condições de supersaturação muito rigoroso, métodos alternativos estão sendo estudados para suprir a grande demanda imposta pela indústria, visto que esse método apresenta algumas limitações (serão apresentadas posteriormente) [56]. A seguir serão destacados os métodos mais comuns utilizados atualmente na produção de cocrístaís.

1.5.1 Método de contato de Kofler

Este método, conhecido como técnica de Kofler é um método que é realizado com o auxílio da termomicroscopia de luz plana polarizada (PLTM). Este método pode fornecer uma indicação rápida e qualitativa na triagem de cocristais. O método consiste em dois componentes que são separados por pequenos componentes de vidro que permitem que os compostos sejam fundidos separadamente. Quando os compostos são fundidos e os separadores são retirados para que possam interagir na chamada zona de mistura (Figura 9). Recorrendo-se a PLTM é possível averiguar se há alguma interação entre os compostos [57, 58].

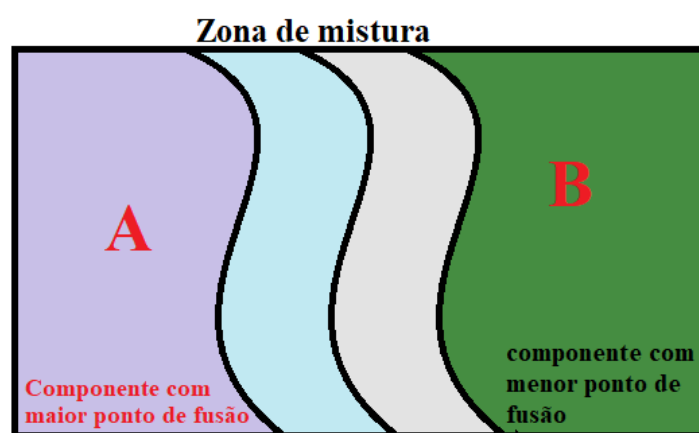


Figura 9: Componente de maior ponto de fusão (A) fundido e recristalizado antes do componente (B) ser colocado em contato com (A), criando uma zona de mistura (adaptado de [59])

1.5.2 Extrusão por fusão a quente

A extrusão por fusão a quente (do inglês, *Hot melt extrusion*- HME) é o processo de alterar as propriedades físicas de uma substância, forçando-a através de um orifício sob condições controladas para formar um produto de forma e densidade uniforme [60]. A extrusão pode ser operada como um processo contínuo, que é capaz de proporcionar um fluxo de produto consistente com velocidade de produção relativamente alta. Um equipamento de extrusão consiste em duas partes diferentes:

- (1) Sistema de transporte: este é responsável por transportar o material para conferir um grau de mistura distributiva e dispersiva.
- (2) Sistema de matriz: é o sistema responsável por originar o material na forma desejada

A extrusão pode ser classificada como um sistema fundido sob controle de temperatura ou um sistema viscoso semi-sólido. Na extrusão fundida, o calor é aplicado ao material de modo a controlar a sua viscosidade e permitir que ele flua através da

matriz. Enquanto que o sistema viscoso semi-sólido utiliza dispersões multifásicas concentradas contendo uma elevada proporção de sólidos misturados com a fase líquida [61].

A cocrystalização por HME tem sido explorada como um método eficaz para a produção de cocristais de alta qualidade, incorporando-os simultaneamente num material de matriz funcional com implicações na formulação.

O método proposto para a produção simultânea e formulação de cocristais farmacêuticos é livre de solvente e passível de fabricação contínua, dando-lhe grande potencial para utilização na produção comercial de produtos farmacêuticos baseados em cocristais [62].

1.5.3 Método Mecanoquímico

Mecanoquímica se refere a reações, normalmente de sólidos, induzidas pelo uso de energia mecânica, com moagem em um moinho de bolas. Está sendo amplamente estudada, pois parte do princípio que é possível promover reações entre sólidos de forma rápida e quantitativa com ausência de solvente ou com o uso limitado deste [63].

Dentre os métodos mecanoquímicos destacam-se a moagem a seco e a moagem assistida por solvente.

1.5.3.1 Moagem a seco

Moagem a seco (do inglês, *neat grinding*) é um método ausente de solvente. Este método consiste em misturar os componentes em proporção estequiométrica adequada em um almofariz e pistilo ou em um moinho de bolas. O tempo de moagem varia de 20 até 60 minutos em média [64].

1.5.3.2 Moagem assistida por solvente.

Esse método é conhecido de duas maneiras: LAG (do inglês, *Liquid-assisted grinding*) ou SDG (do inglês, *solvent-drop grinding*). Esse método é semelhante à moagem a seco, com exceção que uma pequena porção de solvente é utilizada durante o processo de moagem. O solvente tem sido usado para aumentar a seletividade supramolecular, estequiométrica e polimórfica em sistemas cristalinos. O efeito do solvente é semelhante a de um catalisador, já que este não faz parte do produto final. Suas vantagens incluem um aumento do desempenho na produção de cocristais, controle de polimorfos, aumento da cristalinidade do produto final e ainda permitem o

uso de uma vasta quantidade de coformadores adequados para a cocrystalização [65, 66]. Esse método é amplamente preferível em relação a moagem a seco, visto suas vantagens sobre o processo de moagem a seco.

Os métodos mecanoquímicos apresentam algumas limitações, tais como, alto consumo de energia, além de ser uma técnica de baixa-escala de produção.

1.5.4 Evaporação de Solvente

Esta é a técnica mais frequentemente empregada na produção de cocrystalais. Os componentes (API e coformador) são dissolvidos em um solvente comum em uma razão estequiométrica e deixados para evaporação completa. Durante o processo de evaporação do solvente, a solução contendo os compostos sofre algumas mudanças, como, a criação de ligações de hidrogênio entre distintos grupos funcionais formando os sítios supramoleculares que dão origem a produtos mais termodinamicamente estáveis. A seleção do solvente é de suma importância nesse caso, pois se a solubilidade dos dois componentes não for semelhante o componente com menor solubilidade irá precipitar ocasionando a obtenção dos componentes separadamente (sem interação).

A preparação de cocrystalais por esta técnica não requer equipamento sofisticado e resulta em cocrystalais de alta qualidade e pureza. Entretanto, apresenta algumas desvantagens, tais como o uso de grandes quantidades de solvente, é uma técnica de pequena escala e requer um controle rigoroso na supersaturação da solução [47, 56].

1.5.5 Método antissolvente

A cocrystalização pelo método de antissolvente é considerada um método eficaz na síntese de cocrystalais de alta qualidade. O processo consiste em gerar supersaturação por meio da adição de um solvente na solução contendo o API-Coformador, no qual o cocrystal produzido seja insolúvel ou parcialmente solúvel e assim favorecer a precipitação do sólido [67, 68].

1.5.6 Método por fluido supercrítico

O uso de fluido supercrítico tem encontrado várias aplicações na engenharia de partículas e no desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos, ao mesmo tempo em que também tem sido usado para a síntese de cocrystalais farmacêuticos. O trabalho realizado na área de fluido supercrítico é bastante significativo, pois há vários métodos em que o papel do fluido varia de um para outro. Um fluido supercrítico é um

ótimo solvente, podendo ser qualquer substância em uma temperatura e pressão acima do seu ponto crítico. Nesse ponto não há distinção entre as fases líquida e gasosa, sendo assim, apresenta a habilidade única de se difundir através de sólidos ou dissolver materiais como um líquido. O dióxido de carbono (CO₂) é o fluido supercrítico mais comumente usado porque não é tóxico, não inflamável, barato, abundante e possui temperatura e pressão crítica moderada (31,0 ° C e 7,39 MPa) [69].

Na literatura são relatados alguns métodos de obtenção de cocristais farmacêuticos usando scCO₂ (do inglês - *Supercritical* CO₂) [69]. Na Tabela 4 são exibidos esses métodos:

Tabela 4: Métodos utilizados para obter cocristais farmacêuticos usando scCO₂.

Método	Sigla (em inglês)	Função do CO₂
Rápida expansão de soluções supercríticas	RESS	Solvente
Cocristalização com solvente supercrítico	CSS	Potenciador de Solvente e Mobilidade Molecular
Cristalização com antissolvente supercrítico	SAS	Anti-solvente
Atomização e cristalização anti-solvente	AAS	Potenciador de spray ou anti-solvente
Atomização melhorada por fluido supercrítico	SEA	Potenciador de spray ou anti-solvente
Cristalização antissolvente gasosa	GAS	Anti-solvente

Fonte: Adaptado de Pando et al [69]

Os métodos que utilizam scCO₂ apresentam como vantagens baixo impacto ambiental (solvente verde), etapas de processos reduzida, produtos finais livres de solventes, e o uso de temperaturas moderadas que evitam a degradação do produto[70].

Além dos métodos acima descritos, outros são utilizados na obtenção de cocristais, tais como: *slurring* [71], Sonocristalização-cocristalização por ultrassom [72], Liofilização[73], *Spray drying* [74], *Resonant Acoustic Mixing* (RAM) [75]. Todos esses métodos apresentam vantagens e desvantagens, apresentando-se como ferramentas muito importantes na pesquisa e obtenção de novos cocristais buscando sempre melhorar as características físico-químicas dos fármacos e assim aprimorar a qualidade dos mesmos.

1.6 Fármacos Antilipêmicos

Drogas antilipêmicas são usadas para reduzir os teores de lipídios do sangue (triglicérides e colesterol). Existem algumas doenças em que ocorre elevação de lipídios na corrente sanguínea, cuja causa é a dislipidemia ou hiperlipoproteinemia (os lipídios circulam ligados à proteína). Os lipídios são insolúveis e se ligam às proteínas para se tornarem solúveis [76, 77].

Os lipídios e o colesterol são transportados através da corrente sanguínea na forma de complexos macromoleculares de lipídios e proteínas, conhecidos como lipoproteínas. As lipoproteínas consistem num cerne central de lipídio hidrofóbico (triglicerídeos ou ésteres de colesterol) envolvido por um revestimento mais hidrofílico de substâncias polares - fosfolipídios, colesterol livre e apolipoproteínas associadas. Existem quatro classes principais de lipoproteínas. Além disso, diferem quanto a seu tamanho e densidade, e esta última propriedade, que é determinada por ultracentrifugação, constitui a base de sua classificação em:

- lipoproteínas de alta densidade (HDL);
- lipoproteínas de baixa densidade (LDL);
- lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL);
- quilomícrons.

Cada uma dessas classes de lipoproteínas desempenha um papel específico no transporte dos lipídios na circulação. São utilizados diversos fármacos para reduzir o teor de colesterol das LDL do plasma [76, 77].

As principais classes de substâncias utilizadas clinicamente são:

- Estatinas;
- Fibratos;
- Resinas de ligação de ácidos biliares.

1.6.1 Fibratos

Classificam-se como fibratos os compostos derivados do ácido fíbrico, incluindo bezafibrato, ciprofibrato, genfibrozila, fenofibrato e clofibrato. Esses fármacos produzem acentuada redução das VLDL circulantes e, por conseguinte, dos triglicerídios, com redução moderada (de cerca de 10%) nas LDL e aumento de cerca de 10% nas HDL. Os fibratos estimulam a lipoproteína lipase, com consequente aumento da hidrólise dos triglicerídios em quilomícrons e partículas de VLDL, e

liberam ácidos graxos livres para armazenamento no tecido adiposo ou para metabolismo no músculo estriado. Além disso, essas substâncias provavelmente diminuem a produção hepática de VLDL e aumentam a captação hepática de LDL [76, 77].

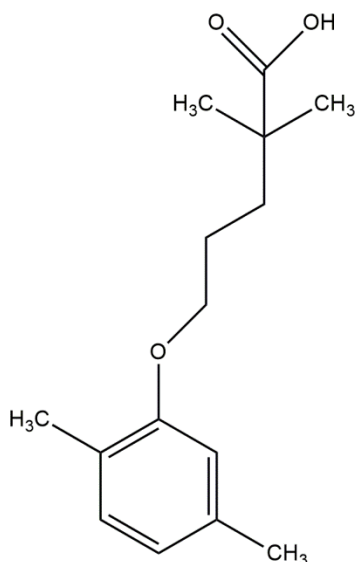
1.6.2 Estatinas

Em 1976, as estatinas foram isoladas a partir de uma colônia, *Penicillium citrinum*, e identificadas como inibidoras da biossíntese do colesterol. Posteriormente, estabeleceram que as estatinas atuassem inibindo a HMG-CoA redutase. A primeira estatina estudada em seres humanos foi a compactina, renomeada mevastatina, que demonstrou o potencial terapêutico dessa classe de fármacos. No entanto, a primeira estatina (lovastatina; antes conhecida como mevinolina) foi aprovada para uso em seres humanos, e foi isolada do *Aspergillus terreus*. Desde a aprovação da lovastatina pelo FDA (do inglês “*Food and Drug Administration*”) dos Estados Unidos em 1987, cinco outras estatinas foram aprovadas. Uma destas, a sinvastatina é derivada quimicamente modificada da lovastatina. Mais estatinas estão em desenvolvimento [76-79].

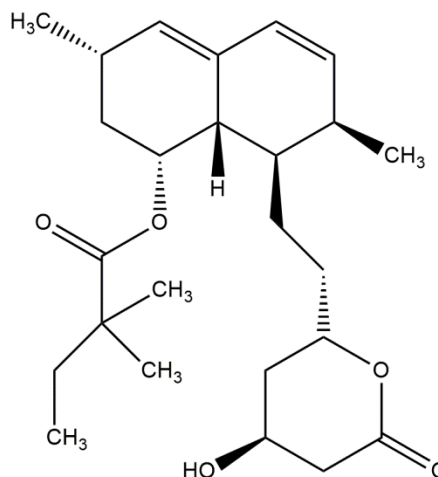
As estatinas exercem seu principal efeito através da redução de níveis de LDL, inibindo a ação da HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalônico [76, 77].

As estatinas atingem os níveis de colesterol do sangue inibindo a colesterogênese no fígado, o que resulta em aumento da expressão do gene receptor de LDL. Em resposta ao conteúdo reduzido de colesterol livre sem hepatócitos, SREBP ligada à membrana são clivadas através de protease e translocada para o núcleo. Os fatores de transcrição são então ligados pelo elemento de resposta ao esterol do gene receptor de LDL, aumentando a transcrição e finalmente acentuando a síntese dos receptores de LDL. A degradação dos receptores de LDL também é reduzida. O número maior de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos resulta em remoção aumentada de LDL do sangue, diminuindo assim os níveis de LDL colesterol [76, 77].

Genfibrozila (fibrato) e a sinvastatina (estatina) são os fármacos escolhidos para esse trabalho (Figura 10). Eles pertencem à classe 2 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, em Inglês). Isso significa que esse API apresenta facilidade para atravessar biomembranas, mas é pouco solúvel em água [80].



Genfibrozila



Sinvastatina

Figura 10: Estruturas moleculares dos APIs.

1.7 Coformadores

Para a síntese do cocrystal uma molécula complementar deve ser selecionada, esta é chamada de coformador. De preferência, os coformadores são moléculas escolhidas a partir da lista GRAS preparada pela Food and Drug Administration (FDA) USA, que compreende mais de 3000 moléculas [81, 82]. Aditivos alimentares, conservantes, excipientes, vitaminas, minerais, aminoácidos, biomoléculas e seus APIs podem ser selecionados como coformadores [15].

Além disso, com as estratégias de síntese de cocristsais, potenciais coformadores são escolhidos buscando uma maior potencialidade naqueles que são capazes de estabelecer várias ligações de hidrogênio com o API, com isso, cresce a possibilidade de encontrar compostos adequados para a formação de cocrystal [83]. László Fábián [84] mostra alguns exemplos de moléculas que têm apresentado grande sucesso como coformadores.

Levando-se em consideração todas as estratégias até aqui citadas e averiguando os grupos funcionais presentes no API de interesse, os coformadores, contendo os grupos amida e piridina, foram escolhidos para o escopo deste trabalho. A Figura 11 mostra a estrutura dos coformadores escolhidos para esse trabalho.

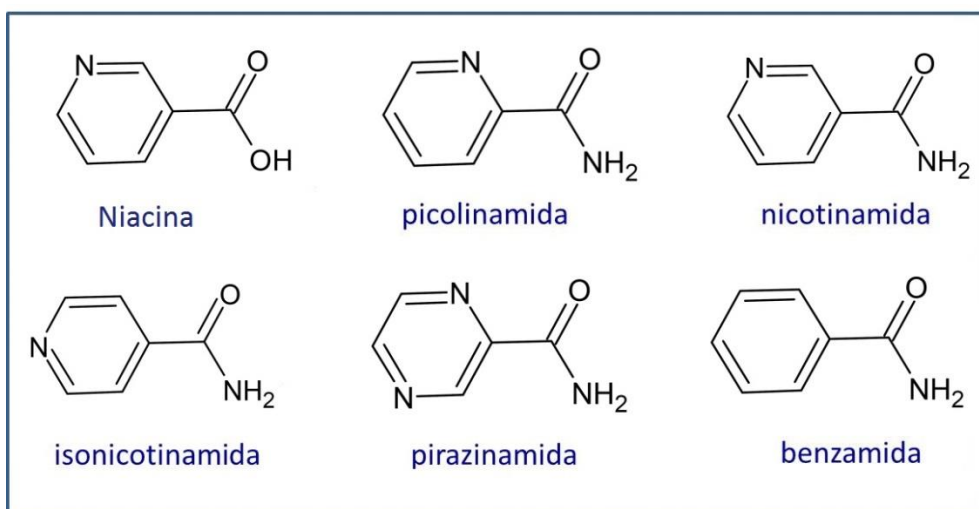


Figura 11: Estruturas moleculares dos coformadores a foram utilizados

1.8 Teoria do Ponto de Fusão

O comportamento típico de um sólido impuro contendo dois componentes está exibido no diagrama de fases na Figura 12. Nas extremidades do diagrama estão representadas as amostras em suas formas puras, sendo elas, os componentes “A” e “B”. As linhas marcam a temperatura de transição sólido-líquido. O ponto de fusão diminui à medida que a composição se aproxima da estequiometria correta da mistura eutética. Quando sistema alcança a menor temperatura de fusão possível, esta é denominada como temperatura de fusão da composição eutética.

Um sólido impuro é tipicamente heterogêneo em nível microscópico, com regiões puras de cada componente. Quando um sólido impuro é aquecido, a fusão microscópica ocorre em uma região pura do composto de menor ponto de fusão (composto A, Figura 12(a, b)). Essa fusão microscópica não é visível a olho nu.

A fusão preliminar do composto A nas Figuras 12(a, b) forma pequenas regiões de líquido que começa a dissolver o composto B. Conforme o composto B é dissolvido no líquido fundido (tornando-o mais impuro), o ponto fusão do sólido em equilíbrio começa a diminuir. O composto B irá continuar a se dissolver no fundido até que o mesmo alcance a composição eutética e o sistema irá fundir nesta composição até que o menor componente (a impureza) esteja completamente dissolvido. Quando o sistema está fora da composição eutética correta a linha de fusão segue para a direita ou esquerda conforme o componente que esteja em excesso, aumentando a temperatura de fusão da mistura baseado na composição eutética do fundido alcançando temperaturas mais próximas do composto puro que está em excesso.

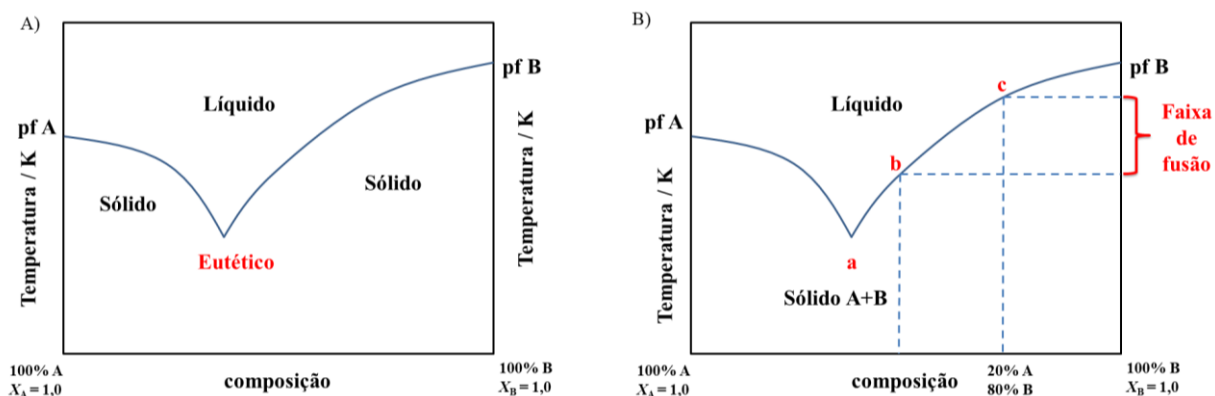


Figura 12: (a) Representação de um diagrama de fases binário sólido-líquido de uma mistura eutética (A+B) (b) o mesmo diagrama com informações adicionais

A fusão de um sólido puro ocorre em temperaturas mais altas em relação a de um sólido impuro. O ponto de fusão é a temperatura em que as fases sólidas e líquidas estão em equilíbrio, e a mudança de energia livre (ΔG°) para o processo (sólido $\rightleftharpoons$ líquido) é zero. Sabe-se que pela relação da energia livre que esse valor é dependente das mudanças de entalpia (ΔH) e entropia (ΔS).

Durante o processo, as mudanças de entalpia em um sólido puro e um sólido impuro são parecidas, pois as forças intermoleculares que são rompidas são as similares. Com isso, o principal parâmetro termodinâmico responsável pela diminuição do ponto de fusão da mistura é a entropia.

Sabe-se que sólidos possuem mobilidade molecular reduzida, portanto, há uma ligeira diferença de entropia de um sólido puro e um sólido impuro. Entretanto, há uma notória diferença na entropia de líquido puro (menor entropia) em relação a um líquido impuro (maior entropia).

A equação (1) que representa a energia livre de Gibbs, conforme haja uma grande diferença de entropia haverá consequentemente uma diminuição no ponto de fusão.

$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

Um esquema geral é mostrado na Figura 13.

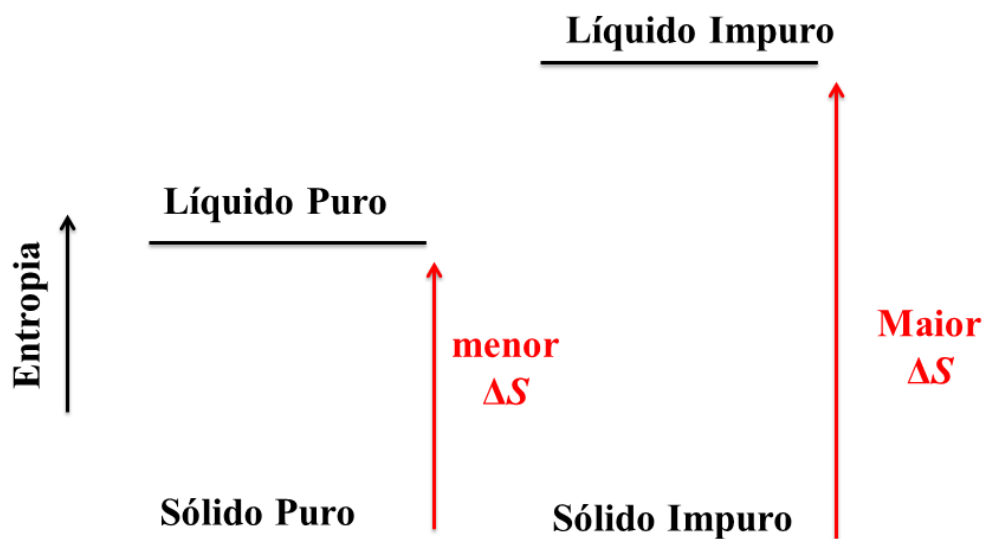


Figura 13: Esquema de mudança de entropia em um sistema eutético

2. Estudos de Caso

A seguir serão apresentados alguns estudos de caso já presentes na literatura dos benefícios do uso de cocristais como importante ferramenta para melhorar as propriedades físico-químicas dos APIs.

Shimpin et al [85] publicaram um trabalho com o objetivo de melhorar o perfil de solubilidade e dissolução do fármaco tadalafila (TDF) via cocrystalização com ácido malônico pelo método de *slurry*. Para a caracterização do cocrystal formado foi usado PXRD (do inglês, Powder X-ray diffraction), espectroscopia Raman, calorimetria exploratória diferencial (DSC) e SCXRD (do inglês, single crystal X-ray diffraction). Os autores relatam os ótimos resultados obtidos quando em comparação com a tadalafila pura, demonstrando o potencial promissor do cocrystal formado.

Em outro trabalho Putra et al [86] relataram a obtenção de um novo cocrystal de epalrestat com cafeína. Este medicamento é conhecido por ser um inibidor para aldose redutase e é usada no tratamento em neuropatia diabética. Foi notório o aumento da solubilidade o qual apresentou valores duas vezes maiores do que o fármaco puro. Os autores ainda destacam o aspecto cinético por meio de testes de dissolução intrínseca. Os resultados apontam uma velocidade de dissolução quatro vezes maior do cocrystal obtido em relação ao fármaco puro. Tais resultados apresentam benefícios da cocrystalização em relação a esses aspectos físico-químicos.

Hickey et al. [87] relataram a obtenção de um cocrystal de carbamazepina: sacarina e fizeram um estudo de comparação com a carbamazepina comercial sob o nome de Tegretol®. Os benefícios da utilização da carbamazepina: sacarina de

cocrystal incluem (i) a ausência de polimorfismo e estabilidade química equivalente ao polimorfo anidro, (ii) as propriedades de dissolução favorável e estabilidade da suspensão, e (iii) o perfil semelhante de absorção oral em cães comparado com o produto comercial.

Elder et al. [88] realizaram um trabalho relatando uma comparação entre a formação de sais e cocristais. Além disso, as abordagens sobre solubilidade, polimorfismo, taxa de dissolução, estabilidade física e efeito de íon comum na produção de novas formas sólidas classificadas acima, são sucintamente detalhados. Os autores apresentam em seus resultados as vantagens e desvantagens da formação de sais e cocristais. Eles concluem que a seleção da forma mais adequada sal/cocrystal não deve levar em conta somente a solubilidade aquosa ideal, mas sim um melhor equilíbrio entre a solubilidade e as melhores propriedades físico-químicas.

Além dos estudos citados acima, muitos outros trabalhos vêm sendo realizados com o intuito de desenvolver novas moléculas visando buscar melhorias das propriedades físico-químicas de alguns fármacos, quando na forma de cocristais, como, por exemplo: 1,2,4-tiadiazol (neuroprotetor), curcumina (anti-inflamatório, antibiótico, antifúngico, entre outras aplicações), ácido flufenâmico (anti-inflamatório)[89-91]. Para os pacientes, essas melhorias podem trazer benefícios que vão desde um melhor conforto durante a ingestão, devido a uma melhor solubilidade do API, até a diminuição de possíveis efeitos colaterais, confirmando o crescente interesse da comunidade científica e da indústria nessa área [92-95].

Estes estudos aqui exemplificados confirmam mais uma vez, a utilidade de cocristais como uma maneira adequada de desenvolvimento de novas formas sólidas de fármacos presentes no mercado, os quais podem melhorar as propriedades físico-químicas sem alterar o princípio ativo do fármaco sob estudo. Além disso, poucos cocristais fármaco-fármaco são relatados, permitindo explorar o estudo de combinação de fármacos com objetivo de trazer melhorias em aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos.

3. Objetivos

A introdução apresentada demonstra o papel promissor de estudos de cocristais na produção de novas moléculas com possíveis potenciais farmacêuticos melhorando propriedades físico-químicas dos APIs existentes. Tendo como fundamento todas

essas informações até aqui apresentadas, surgiu à motivação desse trabalho, que baseou-se na obtenção de novas formas sólidas caracterizadas como cocristais utilizando o método mecanoquímico como principal técnica de síntese.

Especificamente, o presente trabalho teve como objetivo a síntese de cocristais do API genfibrozila (GEM), sinvastatina (SIM) com os coformadores isonicotinamida (INCT), nicotinamida (NA), picolinamida (PA), ácido nicotínico (NCN), benzamida (BZ) e pirazinamida (PZA) e a caracterização desses compostos foi realizada utilizando-se técnicas termoanalíticas, tais como: termogravimetria-análise térmica diferencial (TG-DTA), Calorimetria exploratória diferencial (DSC), termomicroscopia de luz plano polarizada (PLTM) e espectroscópicas tais como difração de raios X pelo método do pó (PXRD), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), difração de raios X de monocristal (SCXRD). Além disso, para alguns sistemas foram realizados ensaios de solubilidade e dissolução intrínseca com auxílio das técnicas de HPLC e UV-VIS.

4. Materiais e métodos

Genfibrozila (GEM— $C_{15}H_{22}O_3$; MM—250,33 g mol⁻¹) 99,5% e sinvastatina (SIM, $C_{25}H_{38}O_5$; MM—418,57 g mol⁻¹) 98,5% grau farmacêutico e os coformadores isonicotinamide (INCT), picolinamida (PA), nicotinamida (NA) ($C_6H_6N_2O$; MM—122,12 g mol⁻¹), benzamida (BZ, C_7H_7NO ; MW—121,13 g mol⁻¹), niacina (NCN, $C_6H_5NO_2$; MM—123,11 g mol⁻¹) e pirazinamida ($C_5H_5N_3O$; MM—123,11 g mol⁻¹) 99% foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chem. Co. (St. Louis, MO, USA) e usados sem purificação.

4.1 Moagem mecanoquímica assistida de líquido (LAG)

A moagem foi realizada em razão molar variando de 5:1 até 1:5 (GEM:Coformador) e 1:1 para os sistemas com sinvastatina com massa total de 50 mg usando 10 µL de etanol no moinho Retsch MM400. A mistura foi colocada dentro de um jarro de aço inoxidável de 10 mL com duas esferas de 7 mm de diâmetro dentro. As condições usadas foram 15 Hz e 30 min.

4.2 Termogravimetria-análise térmica diferencial (TG-DTA)

As curvas TG-DTA simultâneas para cada amostra foram obtidas com o uso do equipamento Netzsch modelo STA 449 F3. Aproximadamente 5 mg de amostra foram pesadas e colocadas em um cadinho aberto de α -alumina 200 μ L. Como parâmetros de análise foi utilizada razão de aquecimento (β) de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ com um vazão de ar de 50 mL min^{-1} em atmosfera dinâmica de ar seco. A faixa de temperatura das análises foi 30 – 400 $^{\circ}\text{C}$ para os sistemas com genfibrozila e 30 – 800 $^{\circ}\text{C}$ para os sistemas com sinvastatina.

4.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas com o equipamento Mettler-Toledo DSC 1 STARE. A massa de amostra utilizada foi entre 1 e 2 mg em cadinho de alumínio de 40 μ L com tampa hermeticamente fechada. Os parâmetros de análise usados foram razão de aquecimento (β) de 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera dinâmica de ar seco com vazão de ar de 50 mL min^{-1} . As faixas de temperatura variaram de acordo com o ponto de fusão de cada composto. Os ciclos de aquecimento/resfriamento foi 25 $^{\circ}\text{C}$ até a temperatura do ponto de fusão de cada amostra. O resfriamento foi realizado até temperatura de -35 $^{\circ}\text{C}$.

Para o estudo do polimorfismo da GEM, foi utilizado outro equipamento DSC. As curvas DSC para essa parte do trabalho foram obtidas em um calorímetro Perkin Elmer DSC7 com um sistema de resfriamento em -8 $^{\circ}\text{C}$ (etilenoglicol-água, 1:1, v/v) e sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 20 mL min^{-1} . Aproximadamente 2 mg de amostra foram pesadas e colocadas em cadinhos de alumínio de 10 μ L com tampa hermeticamente fechada.

Em ambos os casos um cadinho vazio hermeticamente fechado foi utilizado como referência.

4.4 Termomicroscopia de luz polarizada (PLTM)

As imagens de termomicroscopia de luz polarizada foram obtidas utilizando um *hot stage* Linkam, modelo DSC600, um microscópio Leica DMRB e uma vídeo câmera sony CCD-IRIS/RGB. As imagens foram obtidas com uma magnitude de 200 vezes em tempo real utilizando o software de vídeo Linkam.

4.5 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD) e difração de raios X de monocristal (SCXRD)

Os difratogramas de raios X pelo método do pó foram obtidos com o uso do equipamento Rigaku miniflex-600, com fonte de radiação Cu K α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), submetido a tensão de 40 kV e corrente de 15 mA. As amostras foram colocadas em suporte de vidro e expostas à radiação, com varredura ($4^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$) de 4° min^{-1} .

Para o estudo do polimorfismo da GEM, foi utilizado o equipamento Rigaku MiniFlex 600, equipado com o detector D/teX Ultra: silicon strip. A radiação utilizada foi Cu K α ($\lambda = 1.541862 \text{ \AA}$) com varredura de 4° min^{-1} , pertencente a faculdade de farmácia da universidade coimbra e também foi utilizado um difratometro ENRAF-NONIUS, equipado com um detector CPS120 da INEL. Os dados foram coletados utilizando um capilar de vidro em geometria de Debye-Scherrer utilizando um monocromador Cu K α ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$) com varredura de 4° min^{-1} .

Para a análise de raios X de monocristal da estrutura cristalina foi utilizado um difratometro Bruker–Nonius Kappa Apex II CCD, com radiação Mo K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, monocromador de grafite), a $T = 293$. A estrutura foi resolvida pelo método direto e pela síntese de Fourier convencional (SHELXS-97). O refinamento das estruturas foi efetuado pelos mínimos quadrados das matrizes (SHELXL-97).

4.6 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

Os espectros no infravermelho foram obtidos com uso do espectrômetro Bruker, modelo Vertex 70, utilizando cristal de diamante como acessório ATR e espectrômetro Nicolet 380 FTIR, com sistema Smart Orbit, utilizando cristal de diamante como acessório ATR na faixa de número de onda de $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$ (64 scans, resolução de 2 cm^{-1}).

4.7 Equilíbrio de Solubilidade

A solubilidade foi determinada usando o método *shake-flask* de equilíbrio. Para cada meio de solubilização, 10 mg de GEM, INCT e GEM:INCT foram adicionados separadamente em tubos contendo 10 mL de HCl 1 M, tampão de acetato de sódio pH 4,5, tampão fosfato de potássio pH 5,8, tampão fosfato de potássio pH 6,8 e tampão fosfato de potássio pH 7,4. As soluções foram preparadas em triplicata de acordo com o método descrito nas diretrizes da classificação biofarmacêutica (do inglês, *BCS guidelines*)[96]. A INCT apresenta bandas de absorção máxima no UV em 220 e 270,

enquanto a GEM possui bandas de absorção em 210, 225 e 276 nm. A partir destes resultados, um método de separação foi necessário para determinar a quantidade de GEM. Os estudos foram realizados em um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa usando uma coluna C18 com boa resolução entre INCT e GEM, contagem de pratos maior do que 8800, e o fator de cauda de 1,08 mostrando uma separação rápida e completa. O método foi validado pela avaliação de parâmetros de linearidade, precisão, exatidão e robustez. Para estabelecer linearidade, um mínimo de cinco concentrações é recomendado [97]. A curva de calibração foi construída para GEM construindo-se um gráfico de concentração em função da área do pico das soluções padrão preparada na faixa de 0,2-2,0 mg mL⁻¹. O coeficiente de correlação da equação de regressão linear R^2 foi 0,9958.

A quantidade de amostra de GEM e GEM:INCT foi suficiente para alcançar a saturação, a qual foi caracterizada pelo depósito de compostos não solubilizados. Em seguida, os tubos foram protegidos da luz e agitados a 100 rpm em temperatura ambiente (25 ± 2 °C) em um agitador, modelo LS 4600 digital Alpax (Diadema, São Paulo, Brasil). Após 24, 48 e 72 h de agitação, 0,5 mL foi recolhido de cada e uma quantidade equivalente de solução tampão foi adicionada. As amostras foram filtradas em filtros hidrofílicos de PTFE (25 mm de diâmetro, 0,45 µm de porosidade da Merck-Millipore Ltda., Dublin, Irlanda), e diluídas com uso de solução apropriada. A concentração de GEM em cada meio foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência usando o sistema cromatográfico (Merck-Hitachi D-7000 HPLC, Tokyo Japão) equipado com detectores de matriz de fotodiodos modelo L-7455 em 276 nm, pump L-7100, autosampler L-7200, HSM software. A coluna usada foi a C18 (Thermo ODSC18, 4.6 mm× 250 mm, 5 µm), e a fase móvel era composta de acetonitrila e tampão fosfato pH 2,5 (50:50 v/v) com vazão de 1 mL min⁻¹ a 25 °C. O pico de pureza foi calculado para indicar o perfil de degradação da GEM por similaridade entre os espectros em diferentes tempos[97].

As soluções padrão de GEM e INCT foram preparadas separadamente para todos os meios, dissolvendo estes em 1 mL de metanol em um frasco de 25 mL. Após completa solubilização, o frasco foi preenchido até a marca. As curvas de calibração foram preparadas por diluições das soluções padrão na faixa de 0,2 - 2,0 mg mL⁻¹ em três replicatas. Após as medidas do equilíbrio de solubilidade, os valores de pH em cada meio foi determinado usando um medidor de pH, Kasvi, modelo K38-2014B (Paraná, Brasil).

4.8 Dissolução intrínseca e ensaios de estabilidade física

Os experimentos de dissolução intrínseca foram realizados no equipamento SOTAX USP tipo 2, de acordo com as condições descritas na farmacopeia USP [98], incluindo aquelas referidas na monografia do comprimido de genfibrozila (USP38-NF33 2S) ($T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 7.5, tampão fosfato, 200 rpm.). Aproximadamente 50 mg de genfibrozila e 75 mg de cocrystal foram comprimidos em um disco rotativo de aço inoxidável com um raio de 8 mm aplicando 2,0 toneladas por 10 segundos usando uma prensa hidráulica. O disco com a amostra comprimida foi exportada para o meio de dissolução de 900 mL e foi realizado em triplicata. As concentrações de GEM foram determinadas por medidas de absorbância no comprimento de onda de 276 nm, com uso de calibração apropriada e não a havendo interferência dos coformadores no comprimento de onda utilizado. Os espectros foram coletados em intervalos de 5 minutos durante o período de 120 minutos.

Os ensaios de estabilidade física foram realizados utilizando as câmaras BINDER em três condições distintas de temperatura/umidade controladas, sendo elas $25\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%$, $30\text{ }^{\circ}\text{C}/65\%$ e $40\text{ }^{\circ}\text{C}/75\%$ durante o período de 20 semanas. As amostras eram analisadas por difração de raios X e termogravimetria a cada 6 semanas, com exceção da última análise que foi realizada após 8 semanas.

5. Resultados e Discussão

5.1 Coformadores

5.1.1 Termogravimetria e análise térmica diferencial (TG-DTA)

Foram obtidas curvas TG/DTA de todos os coformadores para avaliar o comportamento térmico de cada amostra. A Figura 14 exibe as curvas TG/DTA de cada coformador. Percebe-se que os compostos apresentam perda de massa em apenas uma etapa sem massa residual presente ao término de cada experimento. Os coformadores INCT, PA, NA e BZ apresentaram um evento endotérmico na curva DTA sem perda de massa associada. Tais eventos foram atribuídos à fusão dos compostos. A temperatura onde ocorreu o início da perda de massa para cada um desses compostos foi INCT ($160\text{ }^{\circ}\text{C}$), PA ($125\text{ }^{\circ}\text{C}$), NA ($155\text{ }^{\circ}\text{C}$), BZ ($160\text{ }^{\circ}\text{C}$) sem evento aparente na curva DTA e a perda de massa ocorreu no intervalo das temperaturas supracitadas até temperatura próxima de $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, com exceção da PA ($210\text{ }^{\circ}\text{C}$) e INCT ($285\text{ }^{\circ}\text{C}$). Devido à ausência

de picos indicando eventos térmicos na curva DTA associados a essa perda de massa, foram realizados testes qualitativos os quais corroboraram a sublimação das amostras. Tais testes consistiam em aquecer a amostra entre duas lamínas de vidro e analisar por FTIR (dados não exibidos) a fina camada de sólido formada após o resfriamento da amostra. A Figura 15 mostra a visão dos pequenos cristais de INCT formados após o teste (o mesmo ensaio foi repetido para as demais amostras).

As amostras NCN e PZN apresentaram, assim como as outras amostras, perda de massa em apenas uma etapa e com início do processo em temperatura de (165 °C) e (150 °C), respectivamente. Entretanto, ambos os compostos exibiram uma ligeira perda de massa e em seguida um evento endotérmico associado na curva DTA. Esse evento endotérmico, apesar da perda de massa, é atribuído à fusão da amostra. Tal comportamento pode ser explicado pelo fato das amostras iniciarem o processo de sublimação. Tal evento de sublimação envolveu uma maior quantidade de amostra devido a maior temperatura que o sistema se encontrava, lembrando que essas amostras são as que possuem o maior ponto de fusão dentre as seis aqui estudadas.

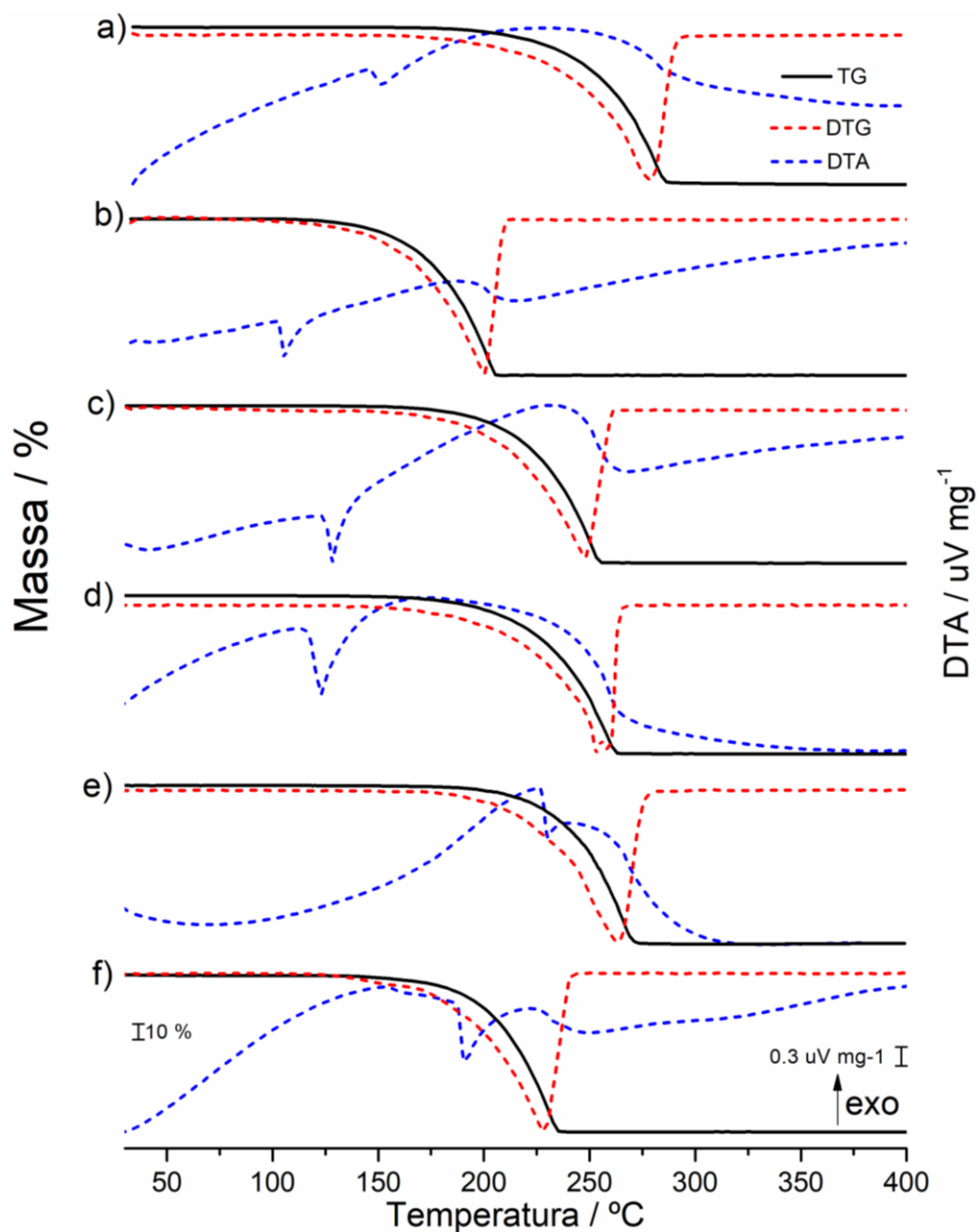


Figura 14: Curvas TG/DTA **(a)** INCT (m = 5,12 mg), **(b)** PA (m = 5,19 mg), **(c)** NA (m = 5,04 mg), **(d)** BZ(m = 5,21 mg), **(e)** NCN (m = 5,15 mg) e **(f)** PZN (m = 5,10 mg)

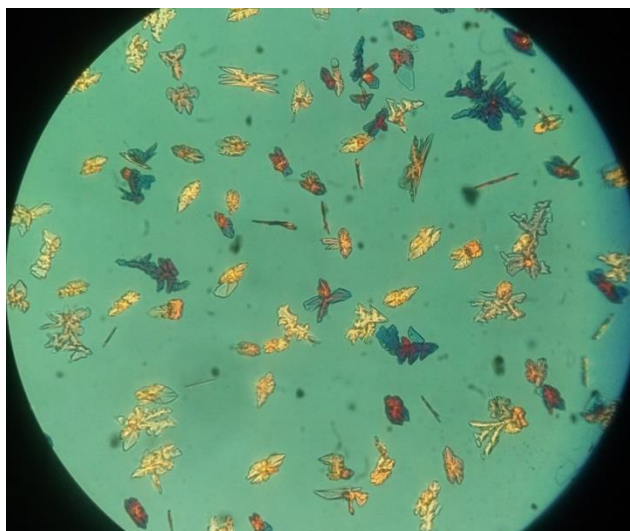


Figura 15: Cristais de INCT formados após a sublimação.

5.1.2 Calorimetria Exploratória diferencial (DSC)

A curva DSC da amostra de INCT (Figura 16) revela dois picos endotérmicos ($T = 129,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 13,28\text{ J g}^{-1}$ e $T = 160,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 204,64\text{ J g}^{-1}$). O primeiro é referente a uma transição de fase da forma II para a forma I e o segundo pico é referente ao processo de fusão. Na etapa de resfriamento, foi observado apenas um pico exotérmico ($T = 125,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 184,28\text{ J g}^{-1}$) relacionado a cristalização da INCT. Os ciclos seguintes não apresentaram o primeiro evento endotérmico, indicando que a INCT cristaliza na forma I.

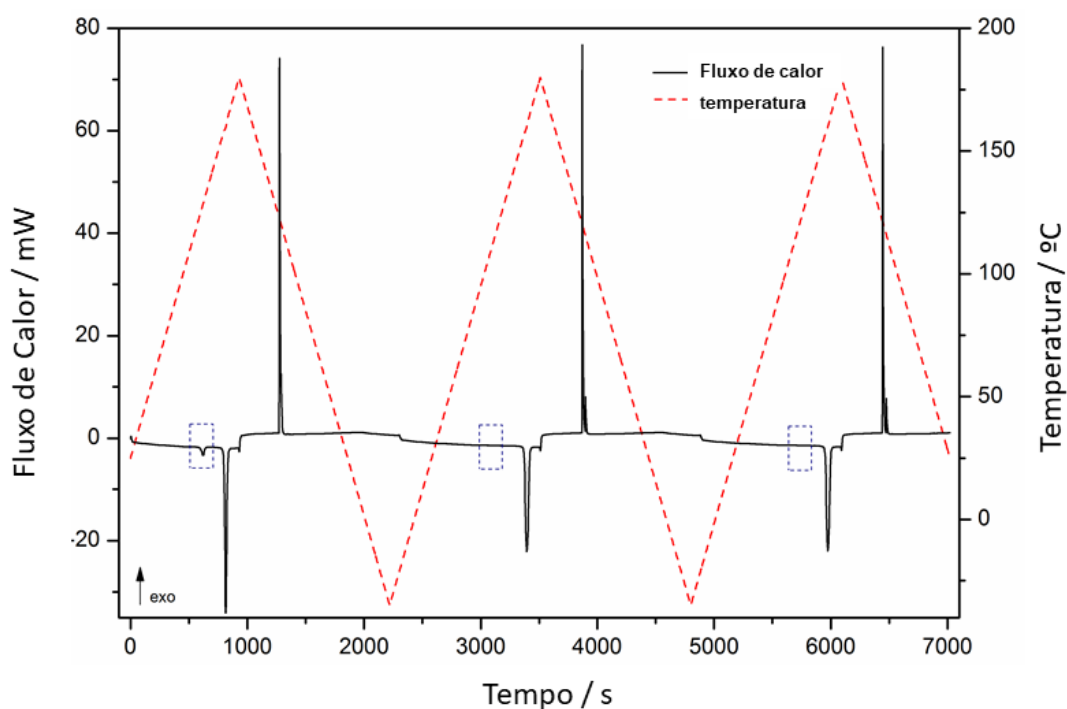


Figura 16: Curva DSC Cíclica INCT ($m = 1,45\text{ mg}$)

A Figura 17 contém o comportamento térmico mediante a submissão a ciclo de aquecimento do coformador NA. Nesta imagem é possível observar que no primeiro aquecimento aparece apenas um evento endotérmico sem perda de massa associado a fusão do composto ($T = 128,8\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 194,81\text{ J g}^{-1}$). Em seguida durante o resfriamento é possível notar um evento exotérmico ($T = 67,05\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 125,42\text{ J g}^{-1}$) atribuído à cristalização a partir do fundido. Durante o segundo aquecimento há um evento exotérmico atribuído a uma transição sólido-sólido de uma fase metaestável para a fase estável ($T = 64,04\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 23,15\text{ J g}^{-1}$) seguida pela fusão da forma estável em temperatura igual no primeiro aquecimento.

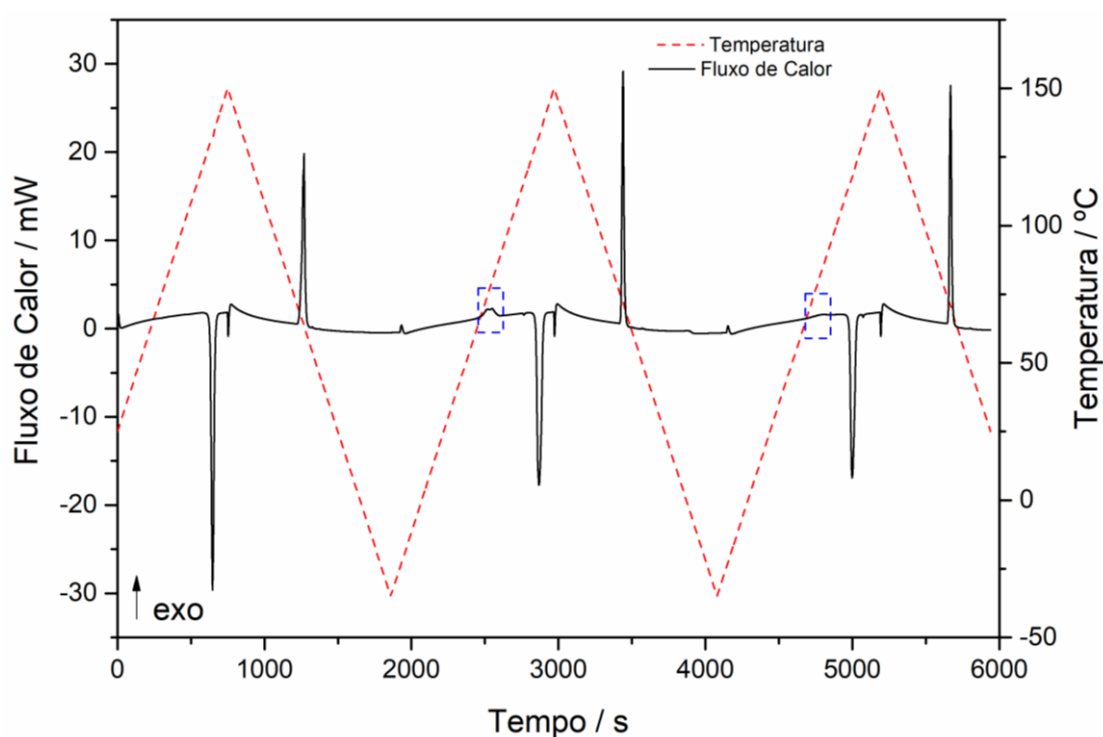


Figura 17: Curva DSC Cíclica NA (m = 1,58 mg)

A Figura 18 exibe o ciclo de aquecimento e resfriamento para o coformador PA. No primeiro aquecimento destaca-se a presença de dois eventos endotérmicos, sendo o primeiro deles ($T = 69,29\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 6,79\text{ J g}^{-1}$) relacionado a transição polimórfica da forma II para a I, sendo a forma II a estável sob a temperatura ambiente[99]. O segundo evento é atribuído à fusão da forma I ($T = 107,19\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 170,69\text{ J g}^{-1}$). Durante o resfriamento é possível notar dois eventos exotérmicos ($T = 62,53\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 149,15\text{ J g}^{-1}$ e $T = 40,70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 4,56\text{ J g}^{-1}$) os quais são atribuídos a cristalização da PA em suas distintas formas polimórficas. Tal afirmação é confirmada no aquecimento seguinte, pois novamente há uma transição sólido-sólido da forma II para a forma I a qual é seguida pela fusão da forma I. Devido às entalpias de mudança de fase cristalina

apresentar valores similares, sugere-se que a forma II cristaliza primeiro seguido pela cristalização da forma I, no entanto para confirmar tal afirmação seria necessário realizar medidas de difração de raios X com controle de temperatura. No resfriamento e aquecimento subsequentes o comportamento acima descrito se repete.

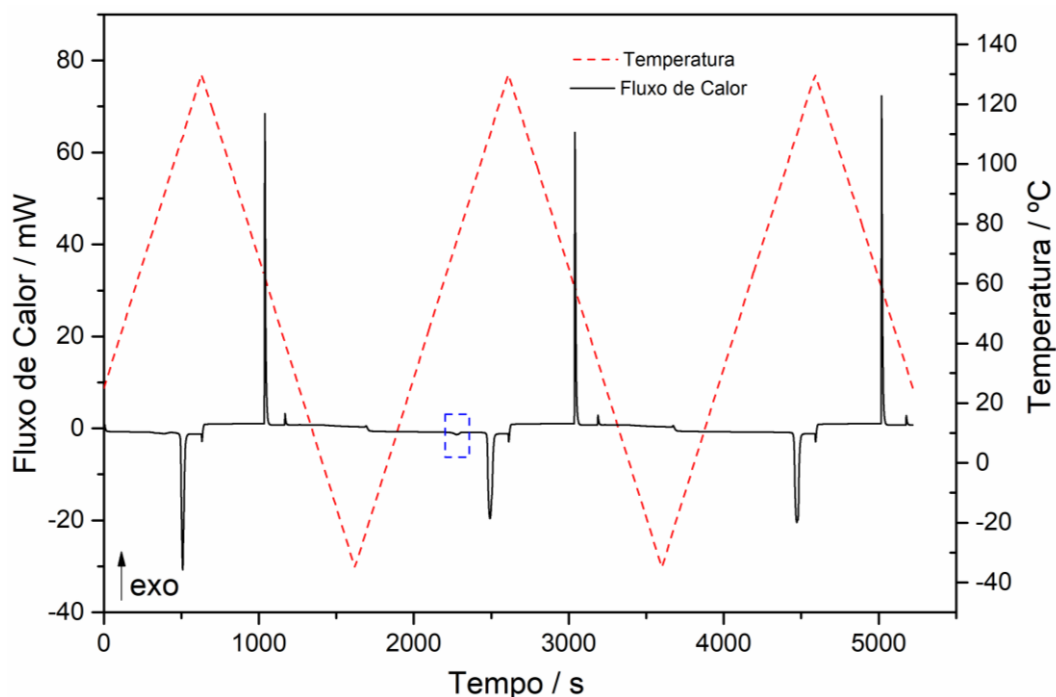


Figura 18: Curva DSC Cíclica PA (m = 1,65 mg)

A curva DSC cíclica da benzamida (BZ) está exibida na Figura 19. Essa curva apresentou comportamento semelhante à curva DSC cíclica da NA. No primeiro aquecimento é possível observar apenas o evento endotérmico ($T = 126,23\text{ °C}$, $\Delta H = 188,09\text{ J g}^{-1}$) atribuído a fusão do composto. Durante o resfriamento observa-se um evento exotérmico ($T = 93,54\text{ °C}$, $\Delta H = 149,72\text{ J g}^{-1}$), associado à cristalização da amostra. Durante o aquecimento seguinte da amostra, observa-se um evento exotérmico ($T = 61,48\text{ °C}$, $\Delta H = 10,91\text{ J g}^{-1}$), associado à transição de fase metaestável a qual é seguida pela fusão da forma estável. Os demais ciclos de aquecimento e resfriamento apresentam o comportamento semelhante ao discutido acima.

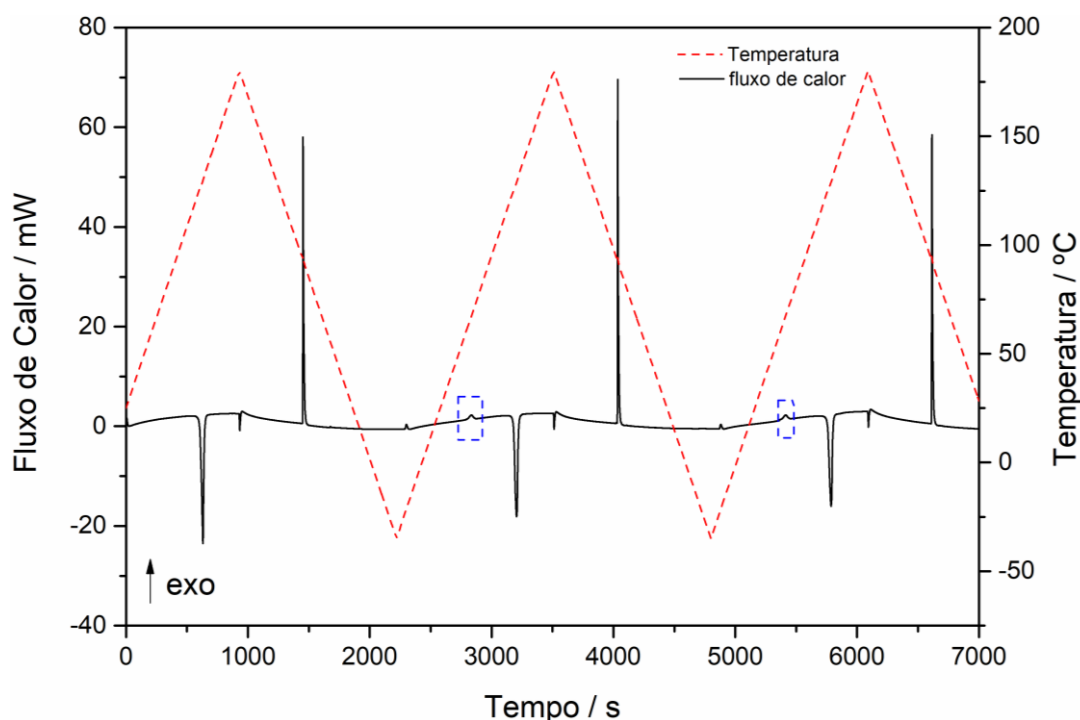


Figura 19: Curva DSC Cíclica BZ (m = 1,51 mg)

A Figura 20 exibe o perfil do ciclo do ácido nicotínico (NCN). Durante é possível notar nessa curva que o perfil dela após completar o primeiro ciclo de aquecimento e resfriamento se repete e se assemelha ao perfil da picolinamida. No primeiro aquecimento existem dois eventos endotérmicos. O primeiro deles ($T = 181,75\text{ °C}$, $\Delta H = 9,80\text{ J g}^{-1}$) é associado a transição da fase estável para a metaestável e o segundo ($T = 236,24\text{ °C}$, $\Delta H = 215,03\text{ J g}^{-1}$) é atribuído a fusão da fase metaestável. No resfriamento, observam-se dois eventos exotérmicos ($T = 228,37\text{ °C}$, $\Delta H = 186,79\text{ J g}^{-1}$ e $T = 182,76\text{ °C}$, $\Delta H = 8,15\text{ J g}^{-1}$) os quais são atribuídos as duas formas polimórficas do NCN, e assim como na picolinamida, sugere-se que a forma mais estável cristaliza primeiro seguida pela cristalização da forma metaestável.

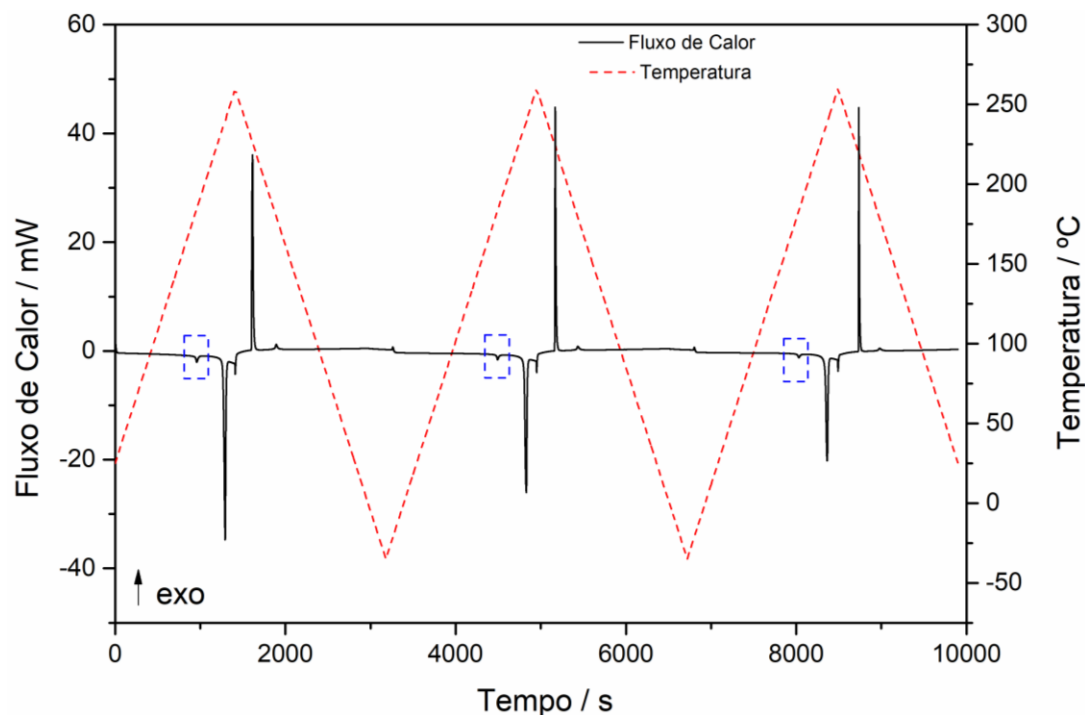


Figura 20: Curva DSC Cíclica NCN ($m = 1,70 \text{ mg}$)

Por fim, a Figura 21 exibe os ciclos de aquecimento e resfriamento da pirazinamida (PZN). Este composto apresenta perfil semelhante ao da INCT. No primeiro aquecimento é possível observar dois eventos endotérmicos. O primeiro evento é endotérmico ($T = 160,09 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 14,88 \text{ J g}^{-1}$) o qual é atribuído a transição da forma α para a forma γ . O segundo evento ($T = 190,18 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 256,24 \text{ J g}^{-1}$) é atribuído a fusão forma γ . No resfriamento observa-se apenas o evento exotérmico ($T = 182,05 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 236,30 \text{ J g}^{-1}$) relacionado com a cristalização da forma γ . A cristalização nessa forma é confirmada pelo aquecimento seguinte, pois só há um pico endotérmico associado com a fusão desta forma. Os demais ciclos apresentam comportamento semelhante ao descrito.

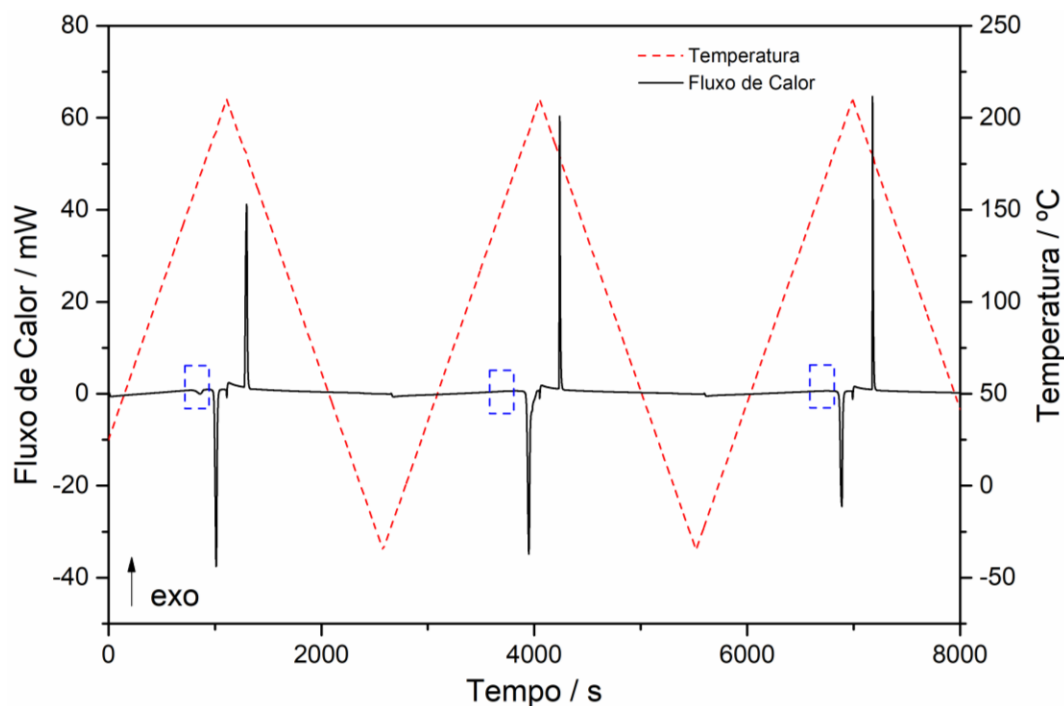


Figura 21: Curva DSC Cíclica PZN (m = 1,43 mg)

Tais análises são necessárias, pois é conhecido que há possibilidade de formação de cocrystal a partir do fundido. O entendimento do comportamento térmico das amostras a serem combinadas é de suma importância na triagem de cocristsais. A seguir será descrito o comportamento térmico da GEM seguida da discussão das misturas binárias entre a GEM e cada coformador.

5.2 Genfibrozila

5.2.1 Termogravimetria-análise térmica diferencial (TG-DTA)

As curvas TG/DTG-DTA da GEM são exibidas na Figura 22. O evento endotérmico (59 °C) na curva DTA da GEM não está relacionado com perda de massa e é, portanto, atribuído ao processo de fusão. A GEM apresentou estabilidade térmica até temperatura próxima de 199,0 °C seguida de uma perda de massa em apenas uma etapa, a qual foi atribuída à decomposição térmica do composto. Este evento foi associado ao pico endotérmico na curva DTA. Nenhum resíduo foi formado ao final do experimento.

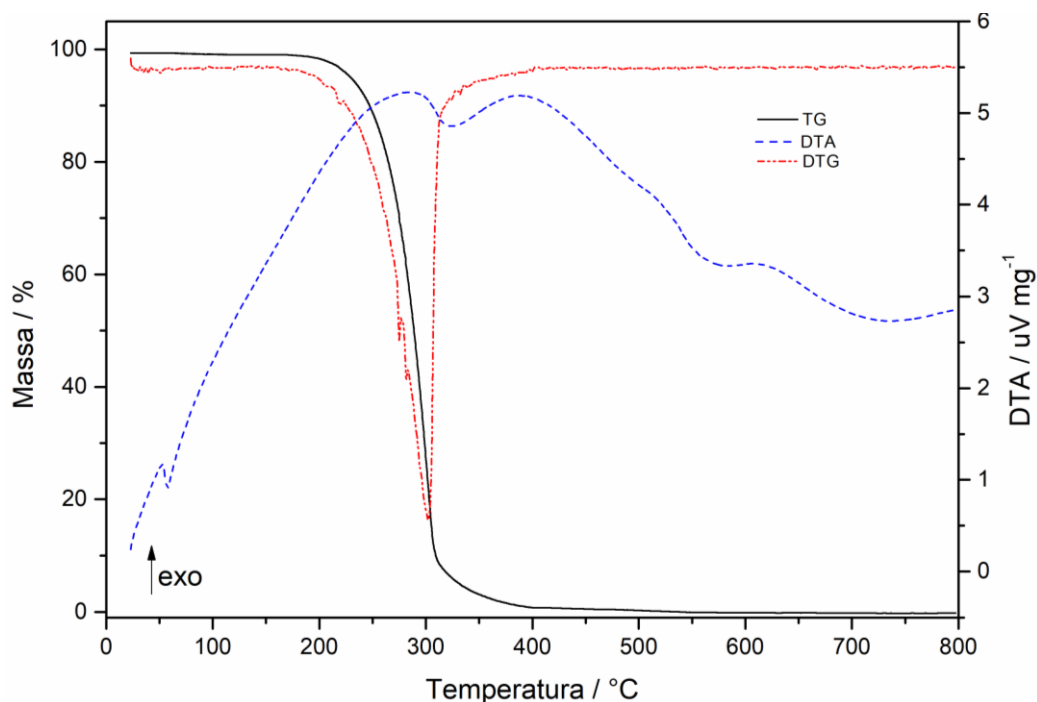


Figura 22: Curva TG/DTG-DTA Genfibrozila (m = 5,25 mg)

5.2.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e PLTM

Os estudos de DSC estão correlacionados com as imagens obtidas por PLTM. Na curva DSC da GEM é possível observar apenas o processo de fusão ($T = 59,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 28,3\text{ kJ mol}^{-1}$) partindo-se do composto obtido comercialmente, confirmado por imagens obtidas por PLTM, Figura 23.

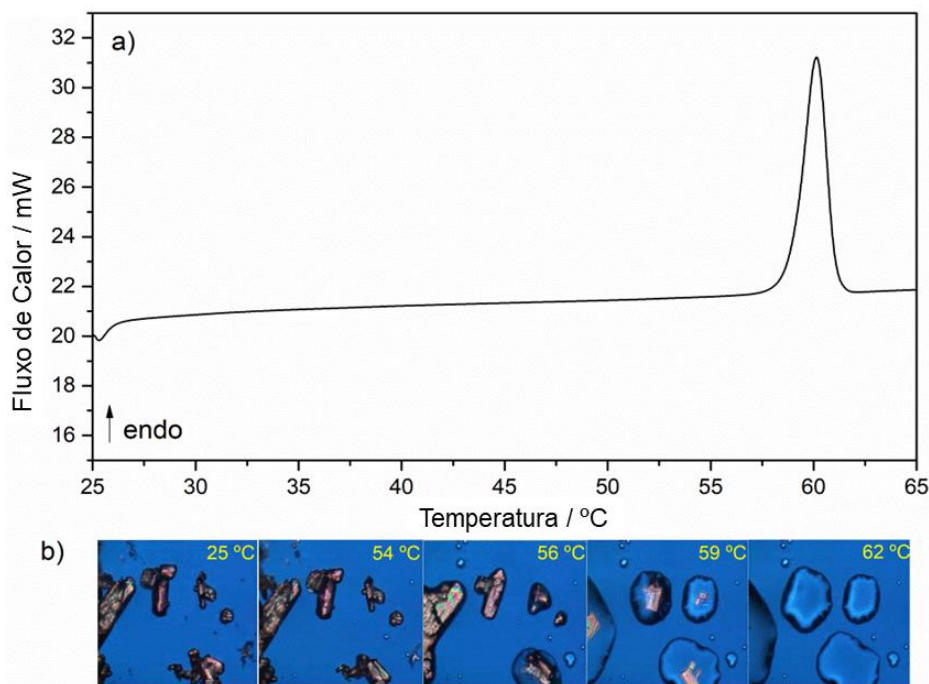


Figura 23: (a) Curva DSC Genfibrozila comercial (m = 1,85 mg) (b) Imagens de PLTM com ampliação de 200X

O comportamento térmico da GEM (obtidas no equipamento DSC7), avaliado em ciclos de aquecimento e resfriamento, começando com a GEM fundida, está representado na Figura 24. Dois ciclos de aquecimento e resfriamento foram realizados com uma razão de aquecimento $|\beta| = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, exceto para o segundo resfriamento. Nestas condições foi observada uma cristalização parcial da GEM no resfriamento. Ambos DSC (Figura 24 (a)) e PLTM (Figura 25) não exibiram um processo de cristalização completo, restando uma pequena parte da amostra que permaneceu no estado líquido e conforme a temperatura diminuiu ocorreu uma vitrificação do líquido em $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 25). Este comportamento é provavelmente devido ao aumento da viscosidade causada pela diminuição da temperatura. De fato, a mobilidade reduzida das moléculas previne a cristalização completa da GEM. O processo de transição vítrea é mais evidente para uma alta taxa de resfriamento (Figura 24 (c)), obtida sob resfriamento *quench* (resfriamento abrupto). As curvas DSC, Figura 24(b) e 24(d), confirmam a transição vítrea em $T_g = -32\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta C_p = 0,2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\text{ }^{\circ}\text{C}$, e o processo de cristalização é concluído assim que a fluidez da amostra permite no aquecimento subsequente ($T = 25\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$, Figura 24 b and d). Tal processo é chamado de ***cold crystallization*** [100]. A Figura 25 exibe as imagens de PLTM para o processo de *cold crystallization*.

Qualquer processo de cristalização tem a taxa de nucleação e etapas de crescimento do cristal diretamente relacionado com a temperatura. A taxa de nucleação tende a aumentar quando a temperatura diminui de T_m (temperatura de fusão) em direção a T_g (temperatura de transição vítrea). Então, os experimentos foram realizados com uma razão de aquecimento e resfriamento de $|\beta| = 5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, com o intuito de oferecer tempo suficiente para o processo de cristalização ocorrer. Dois comportamentos de cristalização foram observados (Figura 26). Quando a GEM é aquecida até $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, mesmo limite de temperatura usado na Figura 24, e resfriada até $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, o processo de cristalização começa em temperatura próxima de $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ na etapa de resfriamento. Entretanto, quando a GEM é aquecida a temperaturas acima de $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida resfriada, o processo de cristalização não ocorre na etapa de resfriamento, mas apenas na etapa de aquecimento seguinte. Este comportamento está provavelmente relacionado com um tipo de “efeito memória” no evento de cristalização [30], em outras palavras, quando a amostra funde e é mantida a uma temperatura que não seja alta o suficiente para destruir interações de curto alcance presentes no estado sólido, o líquido irá manter algum tipo de memória cristalina o qual aumenta a taxa de cristalização

[101]. Esse tipo de efeito foi observado em cristalização de polímeros, por exemplo, em estudos de polipropileno [102, 103]. As moléculas de GEM estão associadas em dímeros na estrutura cristalina resolvida [104], e as moléculas apresentam uma considerável cadeia alifática. Esta cadeia é provavelmente responsável pelo comportamento similar observado em outros processos de cristalização de polímeros.

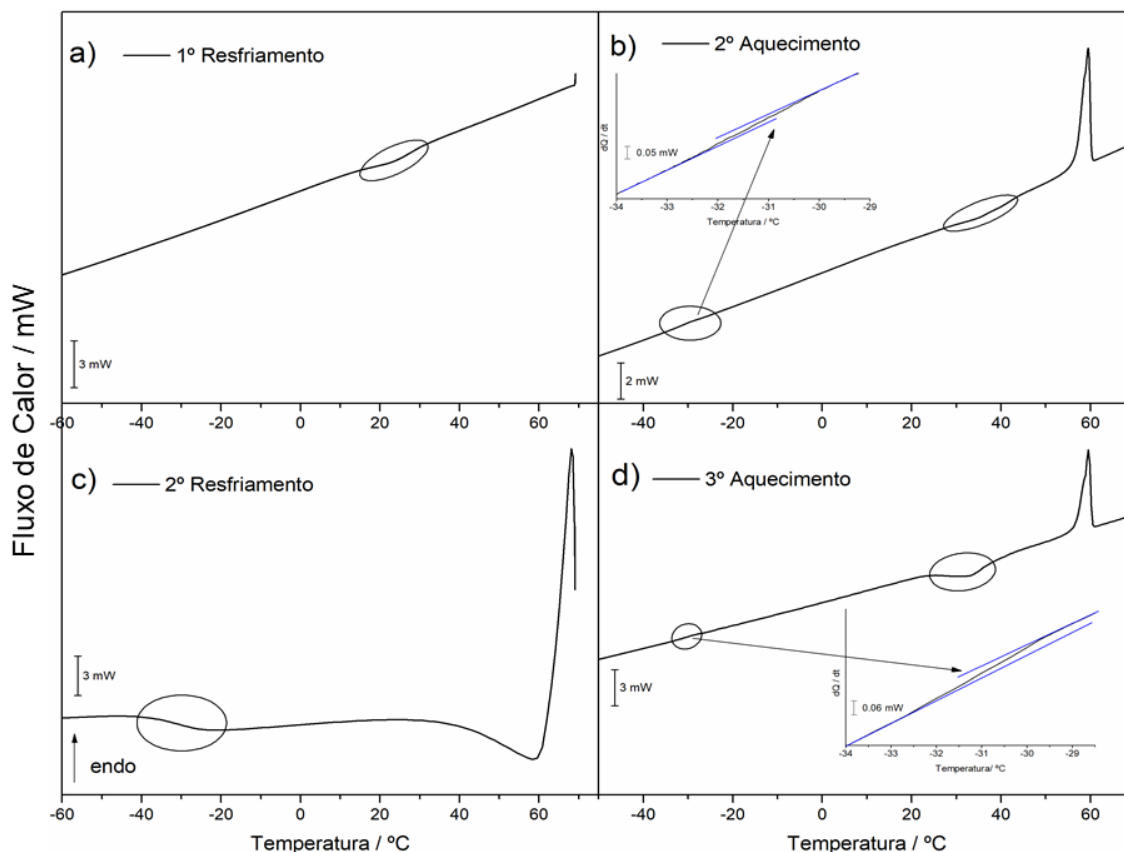


Figura 24: Curvas DSC obtidas nos ciclos de aquecimento/resfriamento, partindo da GEM fundida, $|\beta| = 10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, exceto para o segundo resfriamento ($m = 1,75 \text{ mg}$).

Pode ser observado outro comportamento padrão da GEM, Figura 26 (a) e (b), no qual os valores de T e ΔH são ligeiramente maiores no primeiro aquecimento ($T = 59,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 28,3 \text{ kJ}$) do que no segundo aquecimento ($T = 58,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 25,9 \text{ kJ mol}^{-1}$), levantando a possibilidade da existência de uma nova forma polimórfica. No entanto, é necessária a confirmação por outras técnicas, por exemplo, difração de raios X.

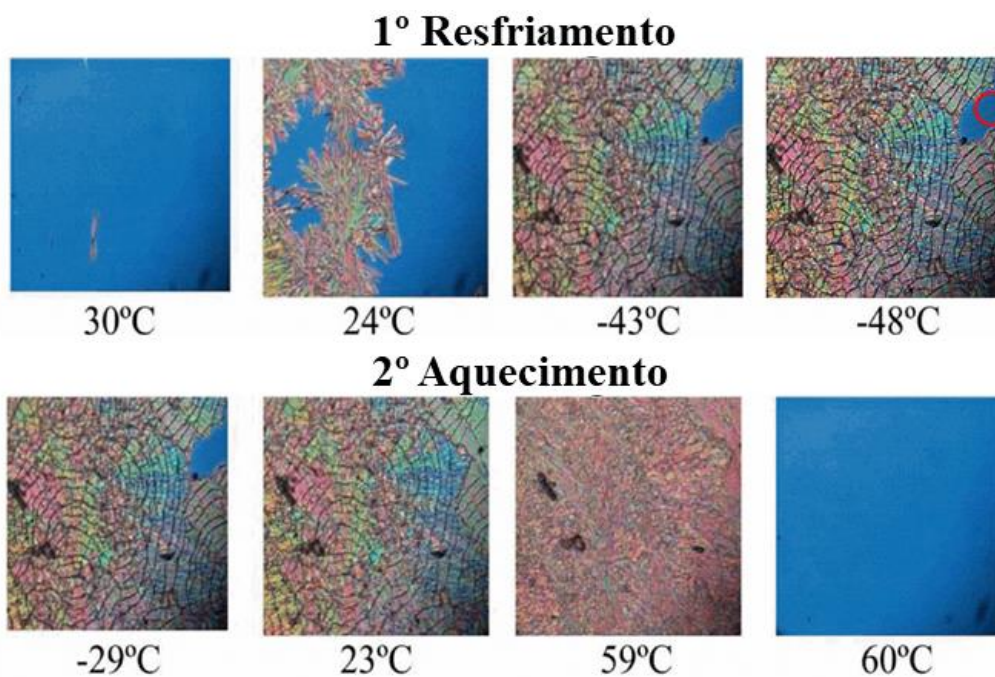


Figura 25: Imagens de PLTM obtidas em ciclos de resfriamento e aquecimento GEM, partindo com o composto fundido, $|\beta| = 10 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$, ampliação 200 $\times$.

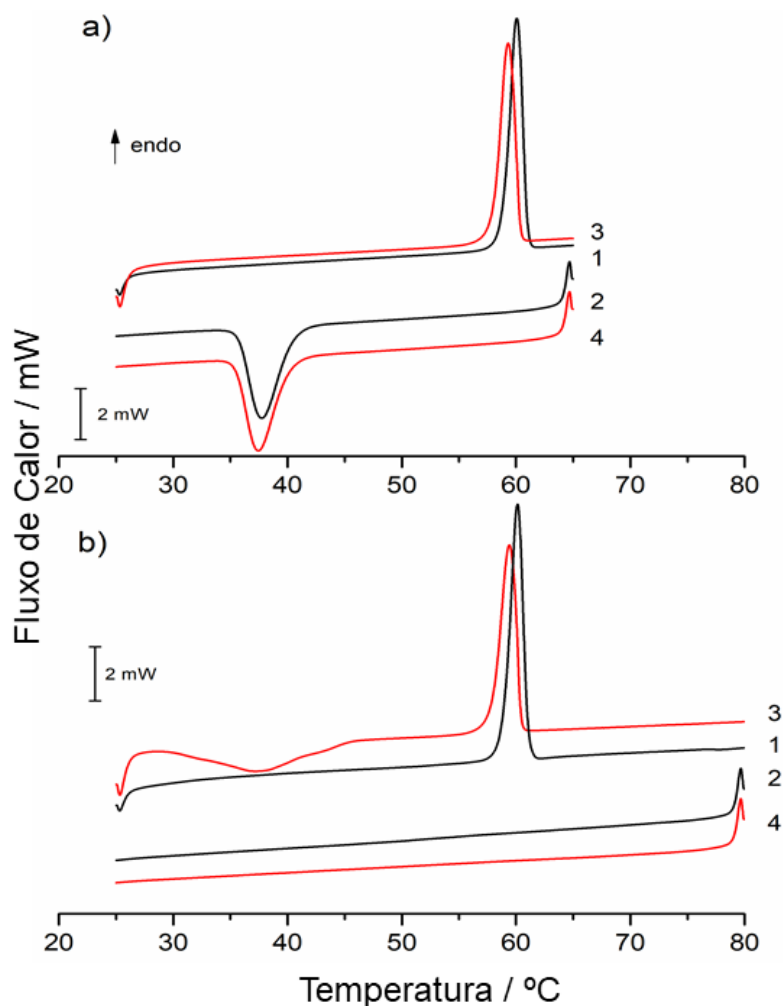


Figura 26: DSC Ciclos de aquecimento e resfriamento da GEM comercial até temperatura limite (a) 65 $^\circ\text{C}$ e (b) 80 $^\circ\text{C}$, $|\beta| = 5 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$: 1- primeiro aquecimento, 2- primeiro resfriamento, 3- segundo aquecimento, 4- segundo resfriamento ($m = 1,73 \text{ mg}$).

5.2.3 Análises PXRD e FTIR

A existência de duas formas polimórficas foi investigada por PXRD e FTIR. Os difratogramas da GEM comercial e da GEM recristalizada a partir do fundido são mostradas na Figura 27. Para preparar o novo polimorfo, a GEM comercial foi colocada diretamente no suporte de amostra e aquecida até 65 °C por 5 minutos, e em seguida foi deixada em temperatura ambiente até cristalizar. Os valores dos seis picos mais intensos são mostrados na Tabela 5 (a informação completa está no anexo I como Tabela A1 e Tabela A2). Os resultados confirmam, sem dúvidas, a identificação de duas formas polimórficas da GEM.

De acordo com as regras de calor de fusão de Burger and Ramberger [31], as duas formas são monotropicamente relacionadas. É possível sustentar que a GEM forma I é a fase estável e a forma II é a metaestável. Muitas vezes, a cristalização a partir do fundido, no tubo capilar de vidro para realizar medidas de raios X, a mistura origina uma mistura de polimorfos (Figura 28), que no aquecimento não sofre nenhuma transição sólido-sólido até a fusão. A conversão da fase metaestável para a estável foi observada em temperatura ambiente, a qual pode ser acelerada quando submetida a um estresse mecânico, Figura 29.

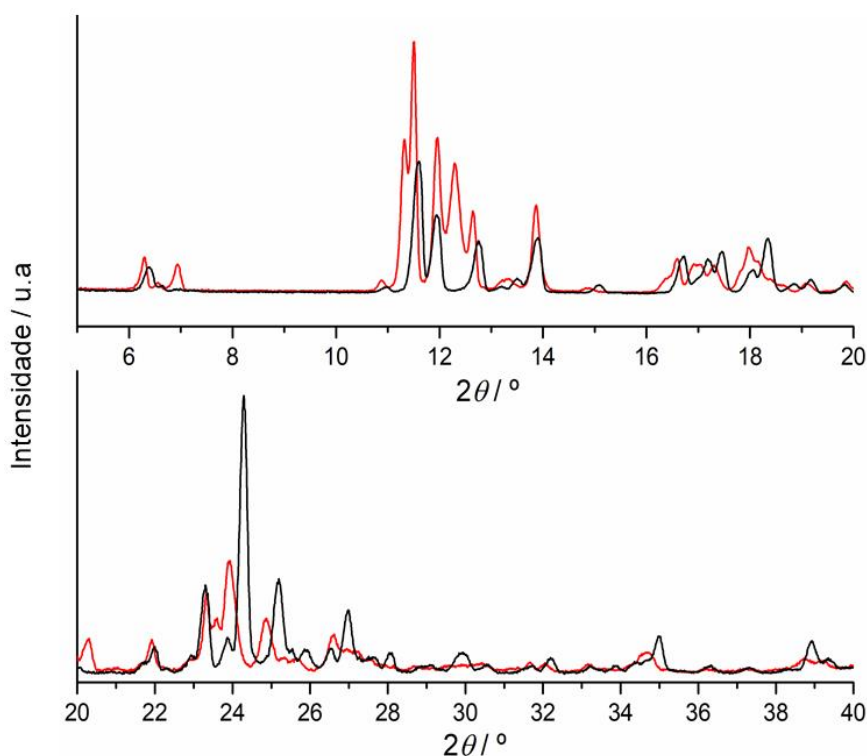


Figura 27: Difratogramas de pó da GEM comercial (preto), forma I, e cristalizada a partir do fundido (vermelho) forma II.

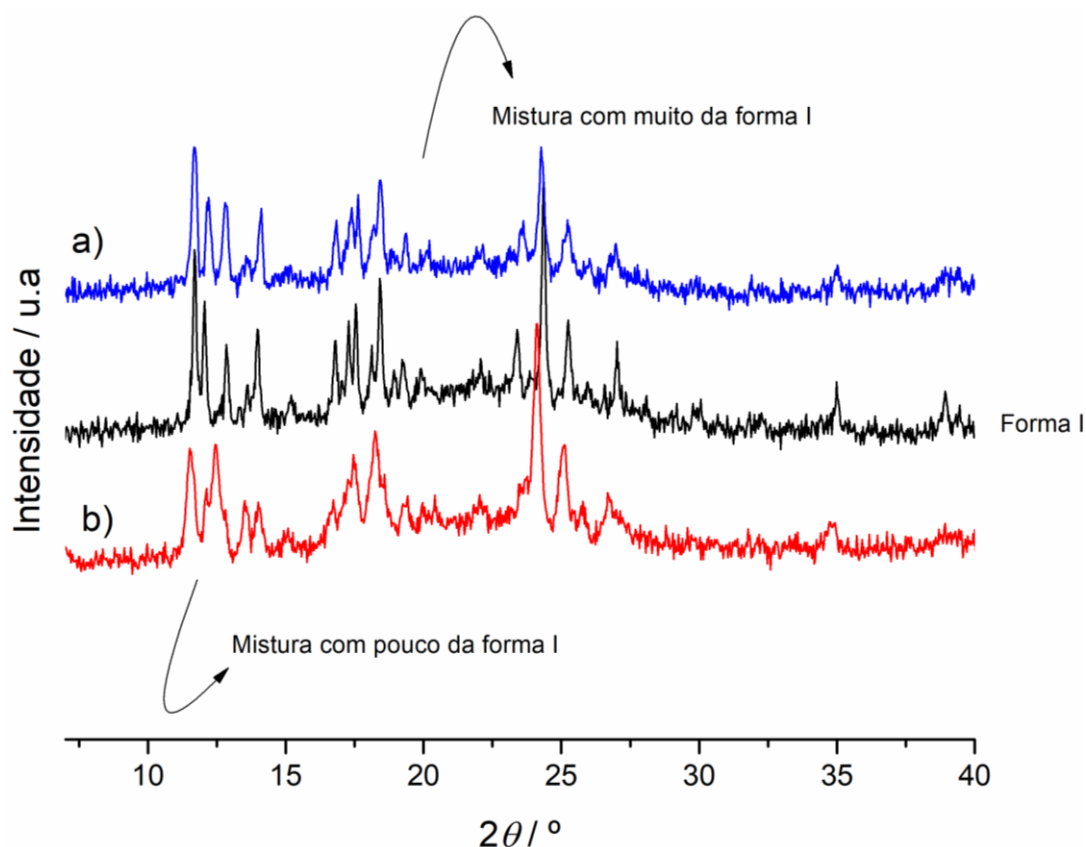


Figura 28: (a) e (b) representam os difratogramas de pó obtidos em diferentes experimentos de cristalização a partir do fundido realizados em capilar de raios X. A forma I é exibida para comparação

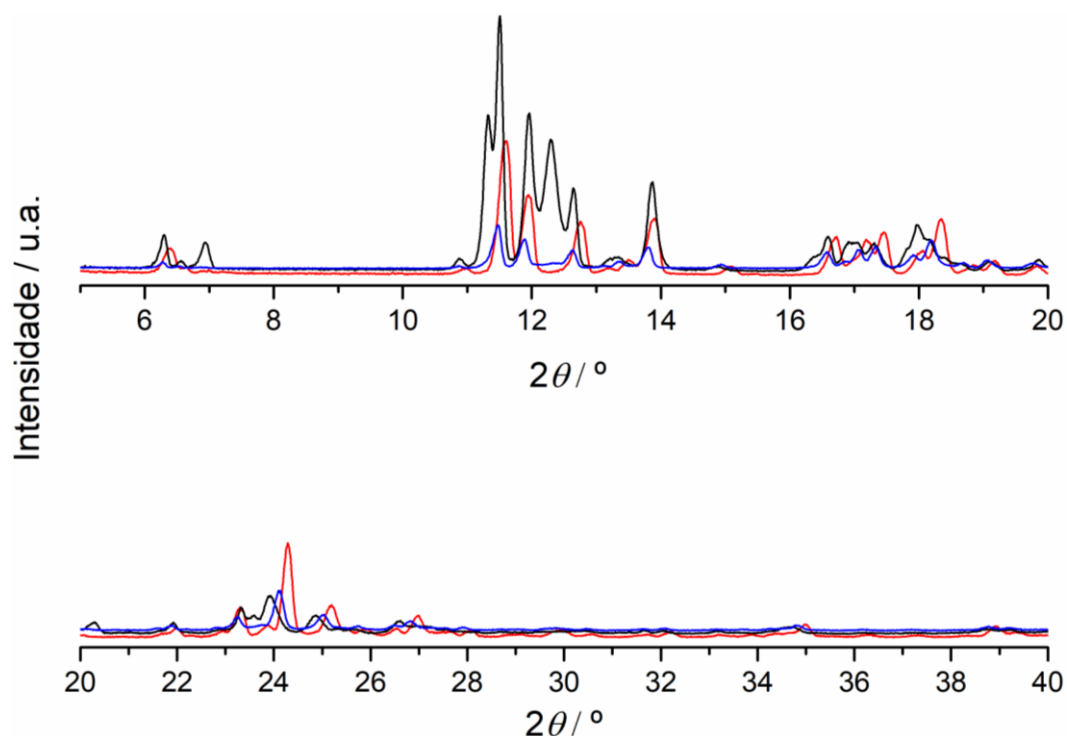


Figura 29: Difratogramas da GEM comercial (preto), GEM cristalizada a partir do fundido (vermelho) e GEM cristalizada a partir do fundido após contato mecânico (azul).

Tabela 5: Valores 2θ dos picos de difração mais intensos da GEM comercial, forma I, e GEM cristalizada a partir do fundido, forma II.

GEM comercial, forma I		GEM cristalizada do fundido, forma II	
$2\theta / ^\circ$	Intensidade / u.a	$2\theta / ^\circ$	Intensidade / u.a
11,60	100,0	11,32	57,6
11,96	58,0	11,50	100,0
12,77	38,1	11,94	58,6
13,90	41,5	12,28	47,1
18,35	41,2	12,63	31,3
24,29	67,6	13,85	33,7

As análises de FTIR foram realizadas na forma I e o processo de cristalização do fundido foi também seguido no cristal de ATR sem aplicação de pressão para evitar a transformação de fase. Os espectros são mostrados na Figura 30. As diferenças detectadas entre os espectros são muito sutis. As regiões onde é possível observar estas pequenas diferenças são destacadas na Figura 30. Os resultados apontam para uma mistura de ambas as formas, sugerindo que ambos os espectros são muito similares. É possível notar uma evolução do espectro da amostra fundida em direção à forma I. Devido a esse comportamento, é possível sugerir que ambas as formas apresentam interações intermoleculares similares.

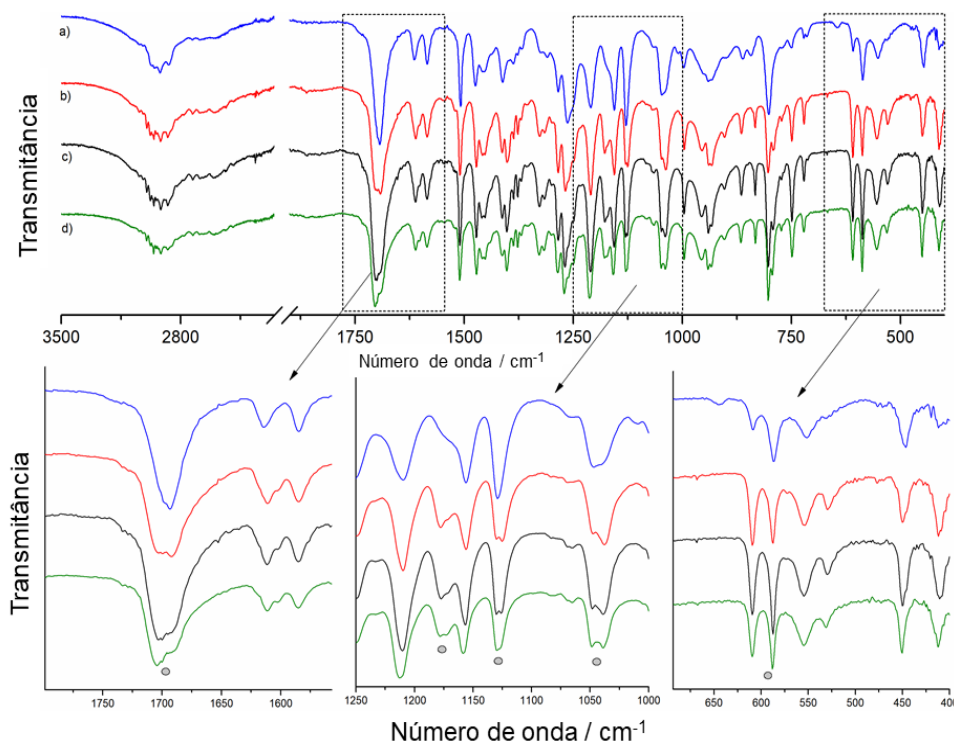


Figura 30: Espectros FTIR da GEM: a) líquida; cristalizada a partir do fundido no cristal do ATR, coletados após b) 5 minutos do espectro (a); c) 30 minutos do espectro (a); d) GEM comercial, forma I, para comparação.

5.3 Sistemas

5.3.1 Sistema genfibrozila e isonicotinamida (GEM:INCT)

5.3.1.1 Análise térmica

As curvas TG/DTG-DTA mistura binária GEM+INCT (1:1) são exibidas na Figura 31. No sistema GEM+INCT, foi notado um evento endotérmico na curva DTA em temperatura próxima de 93 °C sem perda de massa relacionada na curva TG. Esse evento foi atribuído à fusão da amostra a qual se manteve estável até 160 °C e apresentou perda de massa em apenas uma etapa com um pico exotérmico na curva DTA (263 °C). A perda de massa ocorreu até temperatura próxima de 300 °C sem a formação de resíduo final. As curvas TG/DTG-DTA desse sistema apresentaram o primeiro indício de formação de cocrystal e também que a formação do mesmo não altera significativamente a estabilidade térmica em relação ao API e coformador em suas formas puras.

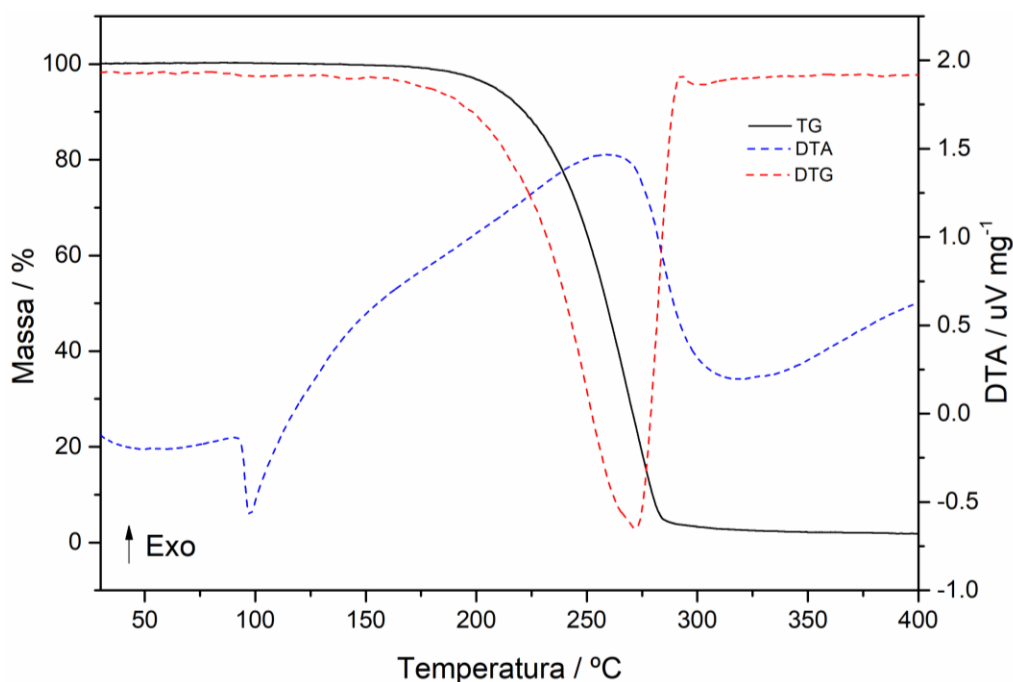


Figura 31: Curva TG/DTG-DTA GEM:INCT 1:1 (m = 5,10 mg)

A Figura 32 exibe os ciclos de aquecimento e resfriamento para a mistura binária GEM + INCT (1:1 mol/mol). No primeiro aquecimento é possível observar um pico endotérmico (93,0°C, $\Delta H = 119,37 \text{ J g}^{-1}$), que foi atribuído a fusão da amostra (linhas tracejadas verdes). O pico exotérmico nos ciclos de resfriamento (linhas tracejadas azuis) é atribuído à cristalização da INCT. Como discutido anteriormente, a GEM

quando aquecida a uma temperatura acima de 75 °C não cristaliza no resfriamento. Com isso, a cristalização da INCT atua como núcleo para que seja possível a cristalização da GEM durante o resfriamento, pois o pico exotérmico está um pouco alargado e aparentando conter eventos sobrepostos. A cristalização da GEM e da mistura foram confirmadas durante o segundo e terceiro aquecimento, pois é possível observar o ponto de fusão mistura binária além de um pico pequeno no ponto de fusão do API (~60 °C) em sua forma pura. Esta informação é de grande relevância, pois indica que um cocrystal entre esses dois compostos pode ser formado a partir dos compostos fundidos.

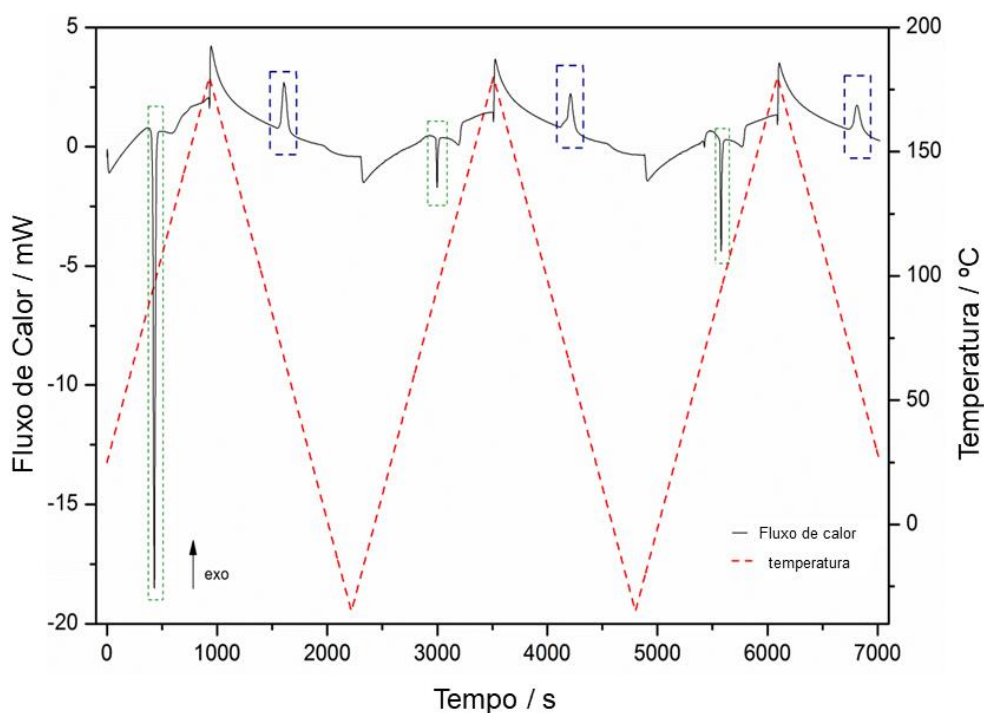


Figura 32: Curva DSC cíclica do sistema GEM:INCT 1:1 (m = 1,80 mg)

As curvas DSC das demais proporções (5:1 até 1:5, GEM+INCT) foram realizadas para averiguar o comportamento dos eutéticos formados. O ponto invariante em 93 °C claramente indica a formação de um novo composto diferente dos originais, visto que, se caso essa mistura se tratasse apenas de uma mistura eutética entre os compostos o ponto de fusão da mistura deveria obrigatoriamente apresentar um ponto de fusão menor que dos compostos puros. As curvas DSC estão apresentadas na Figura 33.

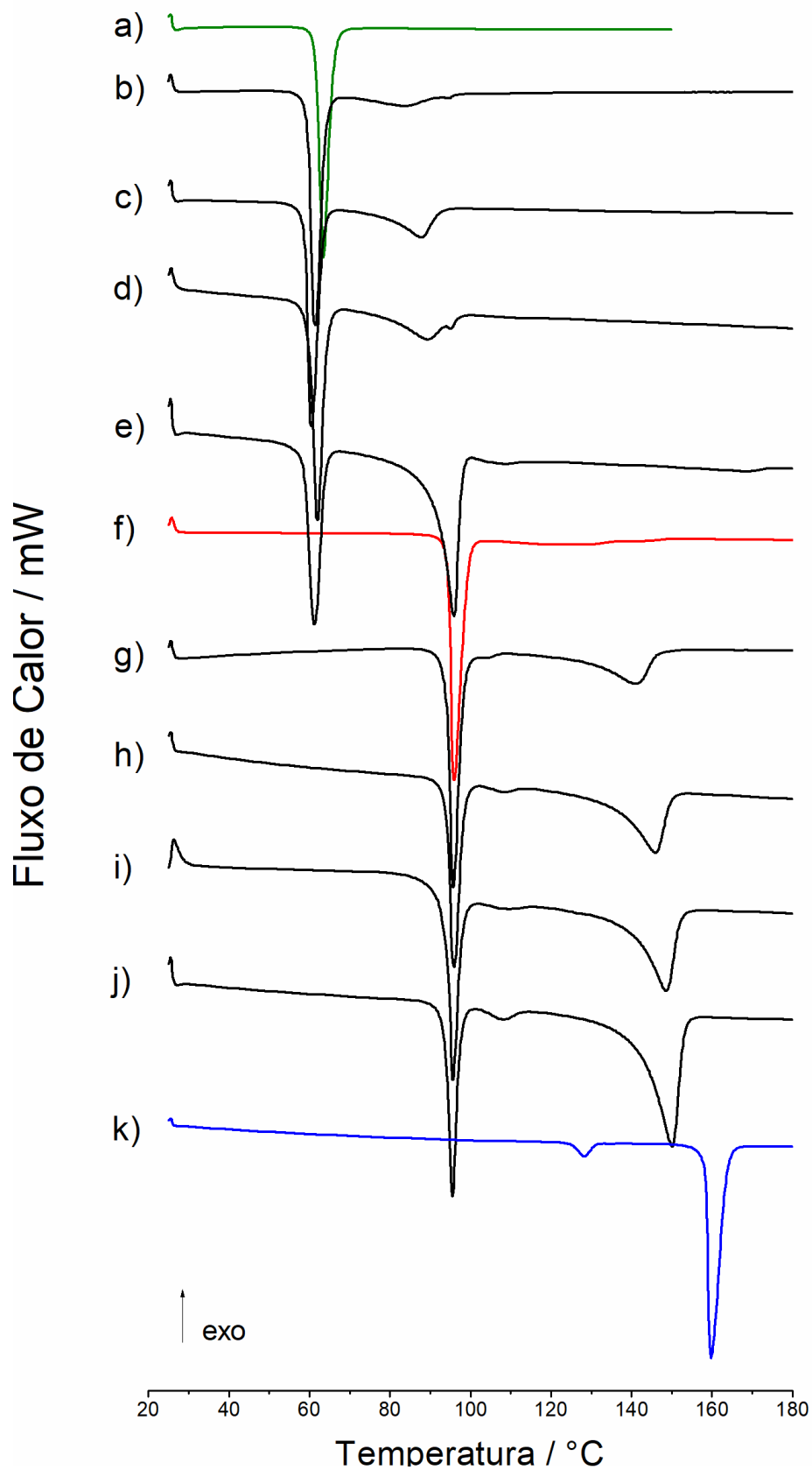


Figura 33 Curvas DSC obtidas para a (a) GEM, (b) GEM:INCT 5:1, (c) GEM:INCT 4:1, (d) GEM:INCT 3:1, (e) GEM:INCT 2:1, (f) GEM:INCT 1:1, (g) GEM:INCT 1:2, (h) GEM:INCT 1:3, (i) GEM:INCT 1:4, (j) GEM:INCT 1:5, e (k) INCT

5.3.1.2 Diagrama de fases binário sólido-líquido

A obtenção de diagramas de fases sólido-líquido entre um API e potenciais coformadores é de extrema relevância, tendo em vista que exibem resultados conclusivos a respeito da formação do cocrystal e da sua composição correta, possibilitando assim a identificação de outras composições binárias em uma possível formulação farmacêutica, por exemplo, as misturas eutéticas. O diagrama resultante desse sistema está exibido na Figura 34 e é característico de um sistema peritético. Um sistema peritético consiste na fusão incongruente da amostra, em outras palavras, quando a mistura funde apenas um dos componentes passa para o estado o líquido e o outro componente permanece em sua forma original, ou seja, a mistura quando funde origina um líquido com composição diferente da original [105].

Sob o aspecto termodinâmico, é possível realizar a construção de um diagrama do comportamento teórico da formação de uma mistura eutética com o uso da equação Schröder-van Laar (2).

$$T_x = \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{R}{\Delta H_{fus}} \ln(x) \right)^{-1} \quad (2)$$

Na qual, T_x é a temperatura de fusão da mistura, T_{fus} é a temperatura de fusão do composto puro, ΔH_{fus} é a entalpia de fusão do composto puro e R é a constante dos gases.

Um sistema com um ou mais compostos não miscíveis no estado sólido, presentes em duas fases (sólido(s) e líquido(ℓ)) e que estão em contato mútuo, apresentam equilíbrio termodinâmico, ou seja, a energia livre do sistema é próxima de zero. A temperatura (T_x) na qual as fases coexistem e estão em equilíbrio à pressão constante é relacionada com a fração molar do líquido fundido, onde ΔH_{fus} é o calor de fusão molar, e T_{fus} é a temperatura de fusão do composto puro. Em temperatura constante, ΔH_{fus} é considerado constante. Com isso o ponto eutético de uma mistura binária ideal pode ser encontrado por aproximação, estipulando diversos valores de frações molares para cada composto e o encontro das curvas é considerado o ponto eutético (vide Figura 12)[106].

As linhas tracejadas são denominadas como linhas *solidus*. Essas linhas representam o início da fusão (T_{onset}) dos compostos eutéticos formados e os quadrados pretos alocados sobre essas linhas representam o valor do ponto de fusão para cada composição da mistura. A linha preta cheia representa a linha *liquidus*, a qual

corresponde à temperatura de pico do último evento observado na curva DSC. Para esse sistema, quando a fração molar de INCT (X_{INCT}) está entre 0 e 0,5 e a temperatura é menor que 59 °C, há uma mistura de dois sólidos: GEM e GEM:INCT (cocrystal). Conforme a temperatura aumenta, é iniciado o processo de fusão o qual origina dois sistemas diferentes. Quando $X_{\text{INCT}} < 0,05$ a fusão origina GEM + L, onde L representa a fase líquida (fusão) e quando $X_{\text{INCT}} > 0,05$ o sistema origina GEM:INCT + L. Quando $X_{\text{INCT}} > 0,5$, há uma mistura de dois sólidos GEM:INCT e INCT II. O processo de fusão desses sólidos fornece um sistema chamado INCT II. Nesse sistema, os símbolos losangos representam a transição sólido-sólido da INCT em excesso, como discutido anteriormente. Por fim, o ponto P representa o ponto de fusão peritético e quando a fração molar é igual a 0,5, a fusão incongruente do cocrystal é seguida pela fusão da INCT.

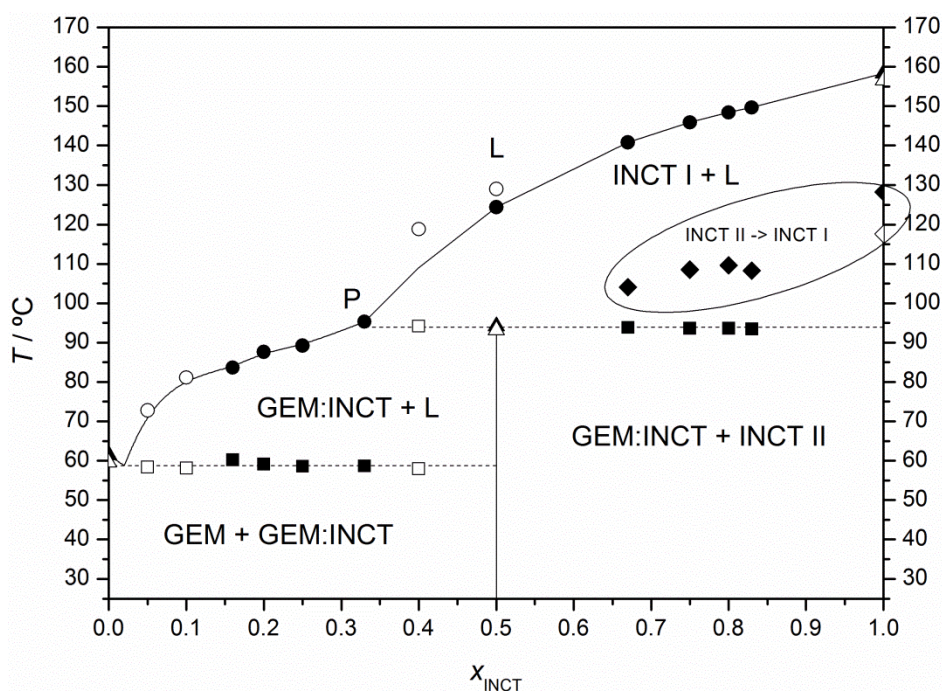


Figura 34: Diagrama de fases binário sólido-líquido do Sistema GEM:INCT. Os quadrados sobre as linhas tracejadas representam o *solidus*; os círculos representam o *liquidus*; os triângulos representam as formas puras e os losangos representam a transição de fase da INCT II para a INCT I. Os símbolos pretos foram realizados a uma taxa de 10 °C min⁻¹ e os brancos a 2 °C min⁻¹.

5.3.1.3 Difração de raios X pelo método do pó (PXRD), difração de raios X de monocristal (SCXRD) e análise de superfície de Hirshfeld.

Os difratogramas das misturas binárias GEM:INCT na proporção molar 1:1, 2:1 e 1:2, foram usados para confirmar a formação do cocrystal por comparação dos picos de difração 2θ da misturas com os picos dos compostos puros. Estas três misturas originaram difratogramas diferentes da soma simples dos espectros dos compostos

puros, claramente indicando um sólido com nova fase cristalina. Além disso, picos correspondentes ao excesso de cada um dos componentes puros são identificados, corroborando os resultados obtidos por DSC para indicar a proporção correta do cocrystal obtido. As linhas vermelhas mostram o excesso da fase cristalina pertencente a GEM, o qual apresenta valores 2θ de: 11,5; 11,8; 13,8; 16,6; 18,0 e 19,6. O excesso pertencente à fase cristalina da INCT é representado pelas linhas tracejadas em azul, e apresenta valores 2θ de: 19,2; 20,7; 25,7; 26,5 e 30,8. Além disso, foram destacados em linhas tracejadas verdes os picos de difração 2θ onde há mudanças que caracterizam a formação do cocrystal. Os valores 2θ de difração do cocrystal são: 6,2; 10,2; 14,4; 21,5; 27,1 e 28,6. A Figura 35 exibe os difratogramas da GEM, misturas binárias (2:1; $X_{\text{GEM}} = 0,67$) (1:1; $X_{\text{GEM}} = 0,50$) and (1:2; $X_{\text{GEM}} = 0,33$) and INCT. Assim, a técnica de difração de raios X pelo método do pó confirma a formação do cocrystal.

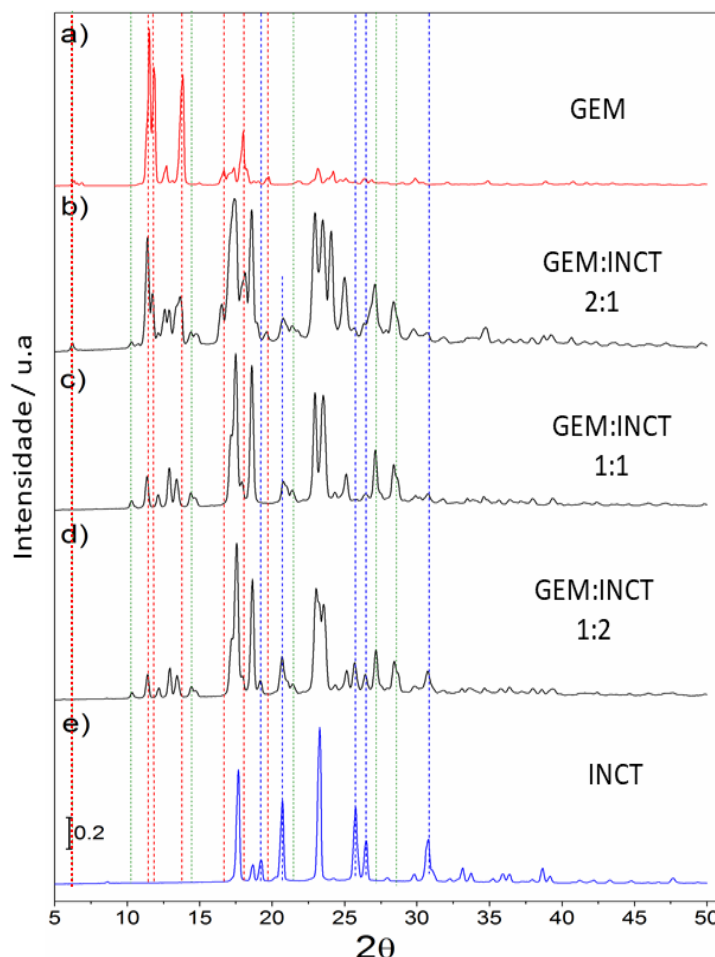


Figura 35: Difratogramas (a) GEM, (b) GEM:INCT 2:1, (c) GEM:INCT 1:1, (d) GEM:INCT 1:2 (e) INCT.

Para esse sistema foi realizado, além do método mecanoquímico de síntese, a obtenção do cocrystal por evaporação de solvente. Diversos solventes foram utilizados

na tentativa de se obter um monocristal desse novo cocrystal, entretanto, apenas com o etanol foi possível obter um cristal adequado para a análise.

A estrutura cristalina da GEM:INCT consiste no empacotamento cristalografico de duas moléculas de GEM e duas moléculas de INCT. A estrutura da GEM não é planar e duas moléculas estão associadas por interações de van der Waals (H11C...H15B) sem nenhuma interação ligação de hidrogênio. As duas moléculas de INCT estão conectadas por interações do tipo ligação de hidrogênio (N1...O4) para formar um dímero sem interação entre os dímeros formados. Estas duas formas estão conectadas por meio de fortes interações do tipo ligação de hidrogênio (O1...N1, O2...N2) ao longo do eixo a. Os parâmetros cristalográficos e ligações de hidrogênio no cristal GEM:INCT estão listados na Tabela 6 seguida pelas imagens da estrutura em detalhes nas Figuras 36 e 37.

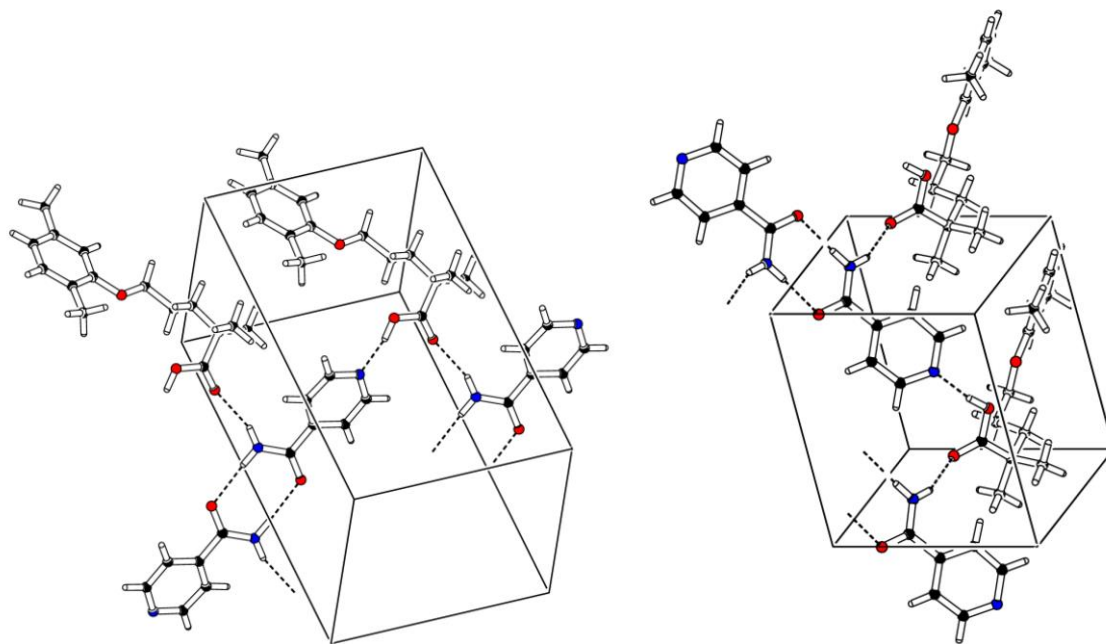


Figura 36: Imagens da célula unitária do cocrystal GEM:INCT

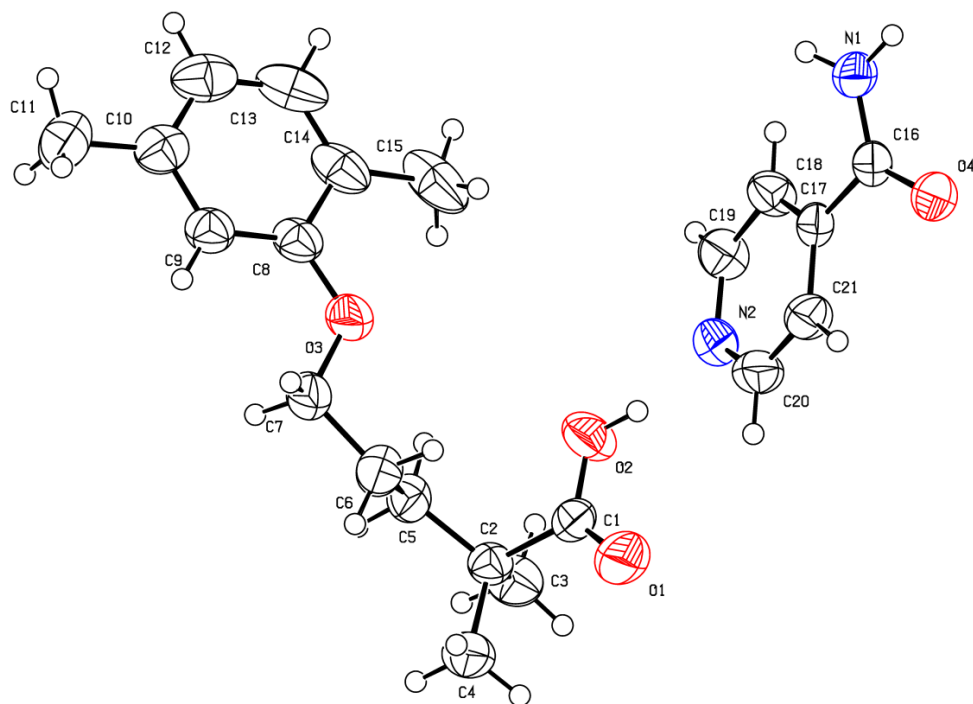


Figura 37: ORTEP do cocristal GEM:INCT em forma de elipsóides desenhados ao nível de 50 % de probabilidade. (Os átomos de hidrogênio são desenhados como esferas de raio arbitrário)

Tabela 6: Parâmetros do cristal obtido para o sistema GEM:INCT.

Parâmetros	Cristal GEM:INCT
Fórmula Química	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄
Massa molecular	372,46
Temperatura/K	293
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P -1
<i>a</i> /Å	7,6550(18)
<i>b</i> /Å	9,006(2)
<i>c</i> /Å	16,017(4)
α /°	99,963(6)
β /°	100,266(5)
γ /°	105,192(6)
<i>V</i> /Å ³	1020,12
<i>Z</i>	2

Para melhor visualização, a formação do dímero e interações de ligações de hidrogênio entre as moléculas de GEM e INCT foi feito a análise da superfície de Hirshfeld.

Análise de superfície de Hirshfeld é uma ferramenta muito utilizada dentro do campo da engenharia de cristais na tentativa de definir o espaço ocupado por uma molécula em um cristal e assim compreender as interações intermoleculares presentes [107]. O tamanho e forma da superfície de Hirshfeld fornece a visualização das interações intermoleculares próximas. O software CrystalExplorer[108], o qual é usado para gerar a superfície, exibe a superfície 3D e a impressão digital de cada contato em um gráfico 2D, utilizando como dados de entrada a ficha cristalográfica do composto em estudo. As superfícies são construídas baseadas na distribuição eletrônica a qual é calculada como soma das densidades eletrônicas dos átomos esféricos[109, 110].

A distancia da superfície de Hirshfeld até o núcleo mais próximo dentro da superfície é classificada como d_i , e para fora da superfície é denominada como d_e . Devido aos tamanhos distintos dos átomos presentes no cristal, à representação de uma superfície envolvendo simultaneamente os contatos próximos entre átomos grandes e pequenos poderia se tornar difícil ou mesmo impossível, portanto, a representação da superfície é feita de forma normalizada, a qual denominada como d_{norm} . Tal normalização é feita com base na equação (3),

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (3)$$

onde r_i^{vdW} e r_e^{vdW} representam os raios de van der Waals dos átomos internos e externos, respectivamente. Na exibição da superfície normalizada são usadas as cores vermelho-branco-azul, a qual vermelho representa a mais próximo a e azul a mais distante [109].

Como cada molécula tem seu próprio conjunto de densidade eletrônica esféricas, dois compostos não irão apresentar a mesma superfície de Hirshfeld. Portanto foi possível realizar uma comparação no cocrystal quando analisada a superfície da molécula de GEM e de INCT. A Figura 38 (a) exibe a superfície gerada para a molécula de GEM em contato com duas moléculas de INCT e o gráfico de impressão digital indica que a contribuição dos contatos para a superfície de Hirshfeld são (N-H) = 3,1% e (O-H) = 10,61%. Quando foi gerada a superfície em volta da INCT(Figura 38(b)) os valores encontrados foram (N-H) = 9,4% e (O-H) = 26,7%.

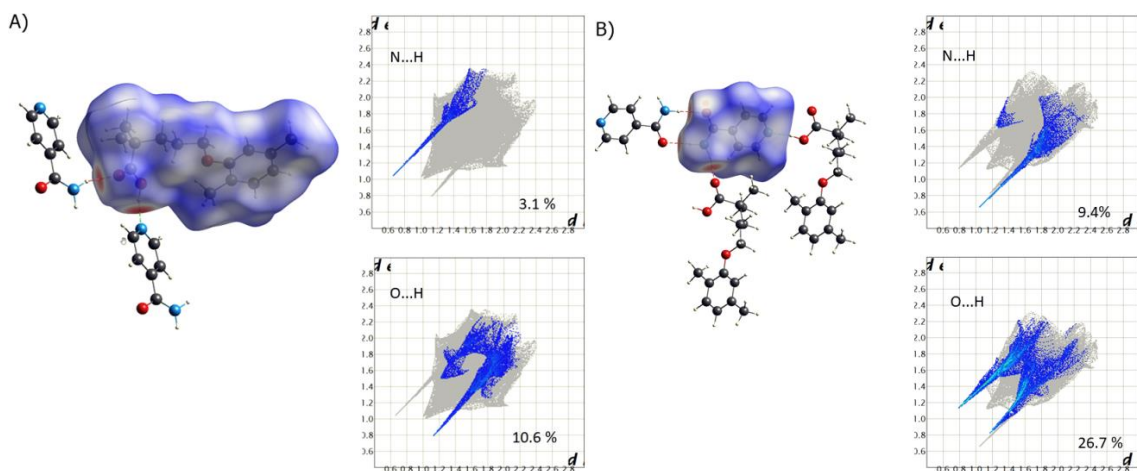


Figura 38: Imagens da superfície de Hirshfeld gerada pelo software Crystal explorer[108] com base na ficha cristalográfica obtida para o sistema GEM:INCT.

5.3.1.4 FTIR

A comparação dos espectros no infravermelho médio do cocrystal e dos compostos puros foi realizada com o objetivo de corroborar os resultados obtidos e entender como a cocrystalização entre os compostos afeta os estiramentos e dobramentos dos grupos funcionais envolvidos na formação do novo cocrystal. Para a GEM, o sítio de interação foi pelo grupo carboxilato. Para INCT, os sítios envolvidos foram N-H_{amida} e N-H_{aromático}.

É evidente um deslocamento no número de onda e redução da transmitância dos grupos funcionais envolvidos na formação do novo composto conforme a quantidade de INCT em excesso diminui e a composição da mistura se aproxima da ideal. Os principais sítios de mudança são destacados por linhas roxas tracejadas na Figura 39 e os valores de estiramento e dobramentos dos grupos funcionais envolvidos, bem como as diferenças encontradas, estão dispostos na Tabela 7.

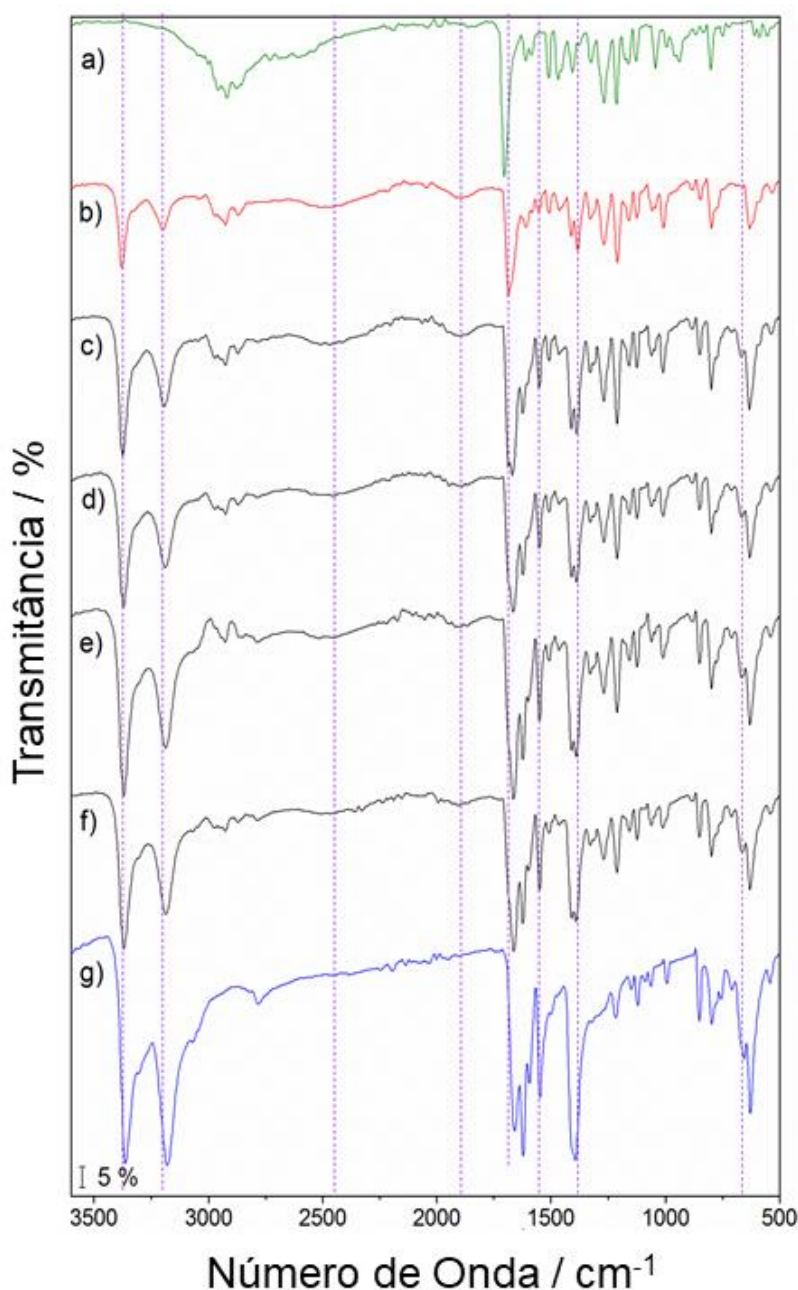


Figura 39: Espectros FTIR (a) GEM, (b) GEM:INCT 1:1, (c) GEM:INCT 1:2, (d) GEM:INCT 1:3, (e) GEM:INCT 1:4, (f) GEM:INCT 1:5, e (g) INCT

Tabela 7: Principais dados espectroscópicos das bandas de estiramento e dobramento envolvidos na formação do cocrystal

Sistema	$\nu\text{N-H}_a / \text{cm}^{-1}$	$\nu\text{N-H}_s / \text{cm}^{-1}$	$\nu\text{C=O} / \text{cm}^{-1}$	$\nu\text{C=N} / \text{cm}^{-1}$	$\delta\text{C-H}_{\text{oop}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu\text{O}\cdots\text{H}_{\text{ácido}} / \nu\text{N}\cdots\text{H}_{\text{aromático}} (\text{Synthon}) / \text{cm}^{-1}$
GEM	-	-	1705*	-	-	-
GEM:INCT	3378	3199	1686	1381	-	1907,2460
INCT	3363	3169	1659**	1393	664	-
$ \Delta\nu $	15	30	19* 27**	12	-	-

$\nu\text{N-H}_a$ and $\nu\text{N-H}_s$ = Estiramentos axiais assimétricos e simétricos do grupo NH_2 , respectivamente. $\nu\text{C=O}$ ácido; ** $\nu\text{C=O}$ amida, $\delta\text{C-H}_{\text{oop}}$ dobramentos angulares fora do plano..

5.3.1.5 Equilíbrio de solubilidade

O perfil do equilíbrio de solubilidade da GEM e GEM:INCT em diferentes meios de dissolução é mostrado na Figura 40 e os dados com os valores de concentração (mg mL^{-1}) em função do pH são apresentados na Tabela 8. Para melhor visualização do perfil de solubilidade foram construídos gráficos de barras que estão exibidos na Figura 41.

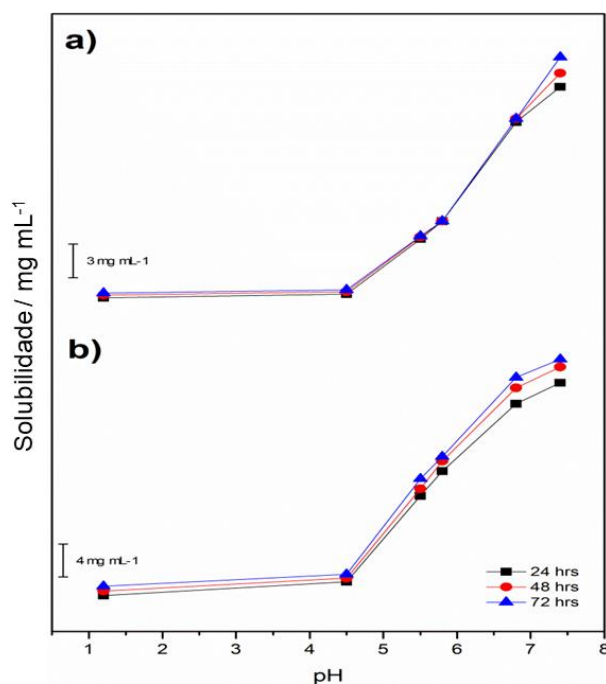


Figura 40: Curvas de solubilidade 24 hrs, 48 hrs, e 72 hrs da (a) GEM (b) GEM:INCT 1:1

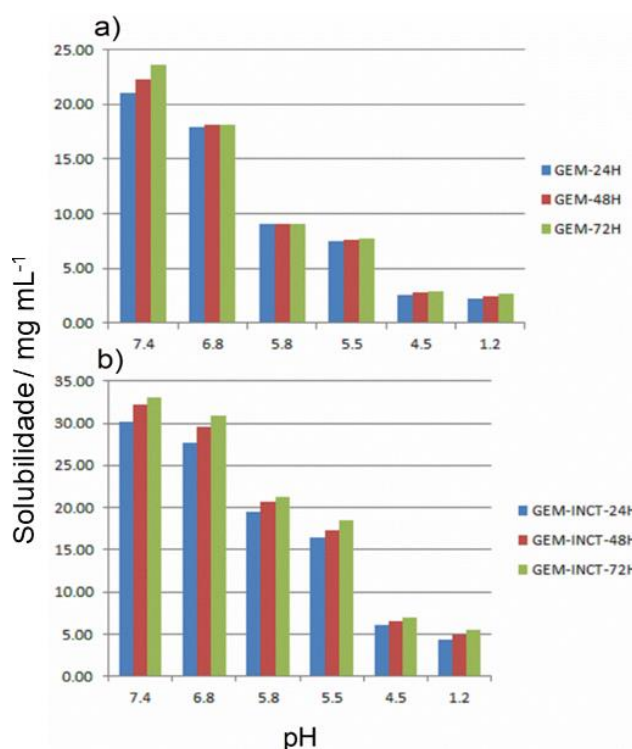


Figura 41: Gráfico de barras em 24 hrs, 48 hrs, e 72 hrs da (a) GEM (b) GEM:INCT 1:1

Tabela 8: Dados de equilíbrio de solubilidade (concentração mg mL⁻¹)

pH	GEM -24 Hrs	GEM -48 Hrs	GEM -72 Hrs
7,4	20,9964	22,2156	23,6421
6,8	17,8651	18,1584	18,1618
5,8	9,0292	9,0531	9,0423
5,5	7,4536	7,6284	7,7068
4,5	2,5471	2,7546	2,9231
1,2	2,2114	2,4562	2,6344

pH	GEM:INCT-24 Hrs	GEM:INCT-48 Hrs	GEM:INCT-72 Hrs
7,4	30,1845	32,1254	33,0434
6,8	27,6532	29,5841	30,8502
5,8	19,4584	20,6933	21,2292
5,5	16,4521	17,3265	18,5426
4,5	6,0286	6,4574	6,9466
1,2	4,3569	4,8964	5,4804

O equilíbrio de solubilidade do cocrystal apresentou valores maiores em meio básico de acordo com os comprimidos de GEM na monografia USP [97].

Como um ácido fraco monoprotico, GEM exibe o comportamento de perfil de solubilidade semelhante à de outros ácidos carboxílicos fracos, com solubilidade reduzida quando o pH < pKa 4.42 e maior solubilidade quando pH > pKa 4.42. Em meio alcalino, a solubilidade da GEM aumenta aproximadamente 9,5 vezes em comparação aos valores de solubilidade em pH 1,2 HCl 1 M.

Os valores de solubilidade em todos em todas as condições (pH = 1,2; 4,5; 5,5; 5,8; 6,8; 7,4) do cocrystal GEM:INCT foram maiores comparados com a solubilidade da GEM em sua forma pura. Os valores máximos de solubilidade foram encontrados em meio de tampão fosfato pH 7,4. Vale ressaltar que os valores na faixa de pH entre 1,2 e 5,8 foram em média o dobro para o cocrystal em relação a GEM pura. Para ambas as soluções, os valores finais de pH não mostraram uma variação significativa com apresentado na Tabela 9.

Tabela 9: Medida do pH da solução tampão no fim do teste de solubilidade.

Solução Tampão	Inicial	24 H	48 H	72 H
HCl 0.1 M	1,21	1,22	1,25	1,26
pH 4.5 tampão acetato	4,49	4,51	4,55	4,58
pH 5.8 tampão fosfato	5,78	5,79	5,81	5,82
pH 6.8 tampão fosfato	6,80	6,82	6,85	6,85
pH 7.4 tampão fosfato	7,41	7,42	7,42	7,43

5.3.2 Sistema Genfibrozila e picolinamida (GEM:PA)

5.3.2.1 Análise térmica

As curvas TG/DTG-DTA do Sistema GEM:PA estão mostradas na Figura 42. O sistema GEM+PA apresenta apenas um evento endotérmico na curva DTA sem perda de massa em temperatura próxima de 44 °C, a qual foi atribuída ao processo de fusão da mistura. A mistura é estável até 125 °C. A perda de massa ocorre em duas etapas. A primeira etapa ($T = 120 - 202$ °C; $\Delta m = 26.5$ %) está relacionada com a evaporação da picolinamida presente, e a segunda etapa ($T = 202 - 260$ °C; $\Delta m = 73.5$ %) está relacionada com a decomposição térmica do material remanescente. Nenhum resíduo foi observado ao final do experimento.

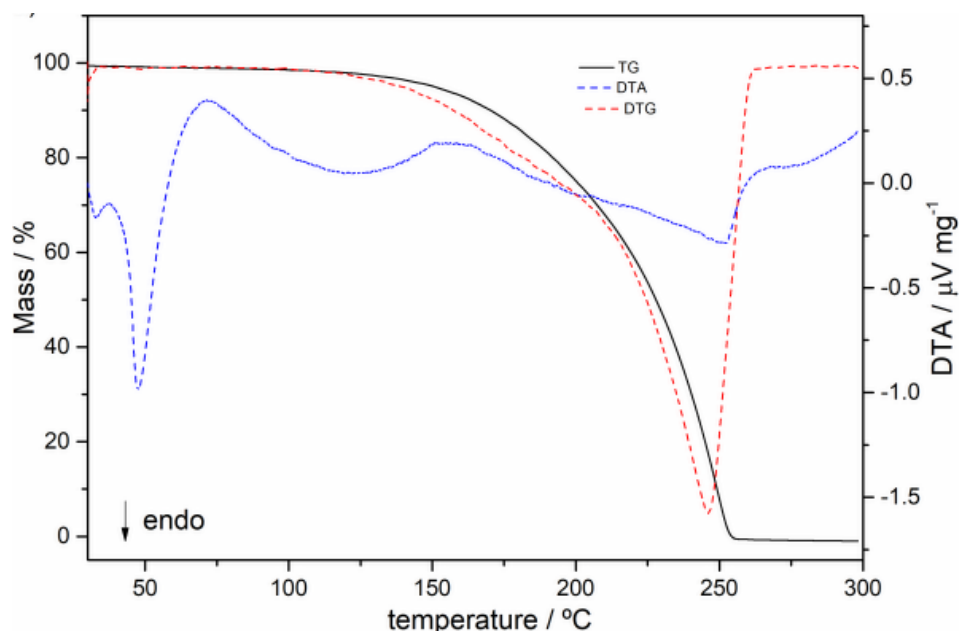


Figura 42: Curva TG/DTG-DTA GEM:PA (m = 4,98 mg)

As curvas DSC dos compostos puros e das misturas são exibidas na Figura 43(a-e). As curvas DSC da mistura binária GEM:PA na proporção 5:1, 2:1 e 1:5 estão exibidas na Figura 23 (b), (c) e (d), respectivamente. A curva mostra apenas um evento endotérmico atribuído à fusão da mistura ($T = 38,6$ °C; $\Delta H = 115,68$ J g⁻¹). A Curva DSC cíclica desse sistema está exibida na Figura A1 presente no Anexo I, na qual é possível observar que após a fusão, não há cristalização e, portanto, não há formação do cocrystal, indicando que o sistema não é reversível nas condições aqui apresentadas.

Uma diminuição considerável no ponto de fusão é um indicativo que há algum tipo de interação entre os compostos.

Esse sistema foi estudado por PLTM, Figura 44. As imagens de PLTM exibem um processo de fusão incongruente, em que apenas a GEM funde permanecendo PA no estado sólido que funde posteriormente com o aumento da temperatura. Esta afirmação pode ser confirmada com a análise do diagrama de fases binário sólido-sólido que será discutido abaixo.

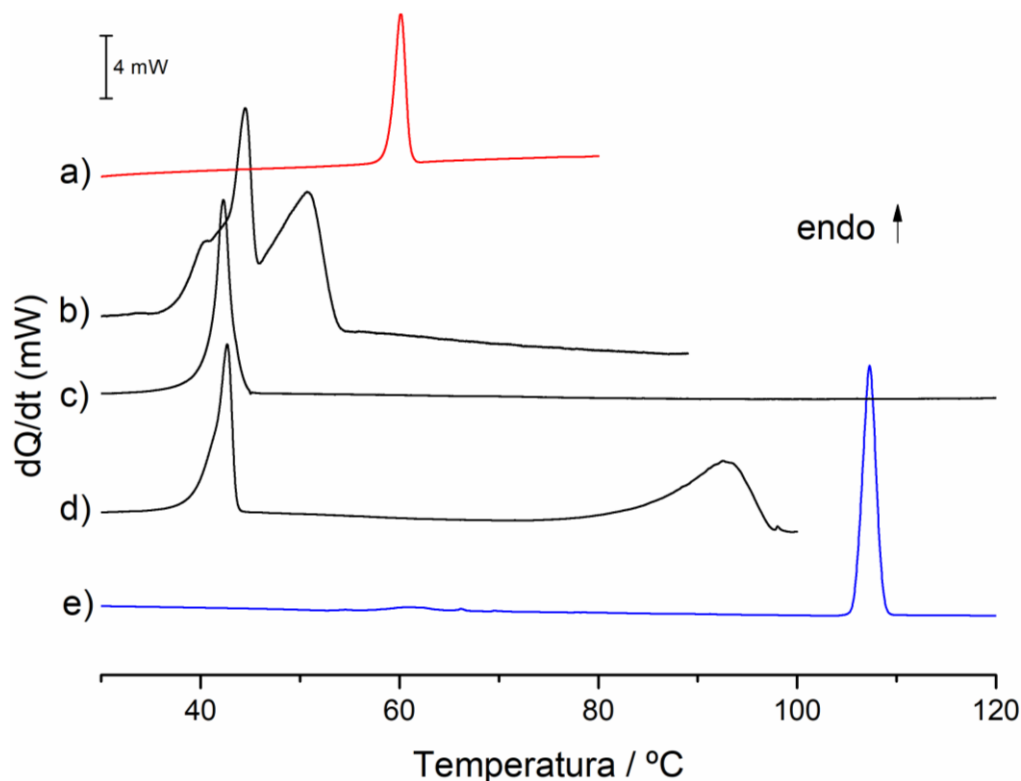


Figura 43: Curvas DSC (a) GEM ($m = 1,85$ mg); (b) GEM+PA(5:1) ($m = 1,61$ mg); (c) GEM+PA(2:1) ($m = 1,42$ mg); (d) GEM+PA(1:5) ($m = 1,55$ mg); (e) PA forma II ($m = 1,75$ mg)

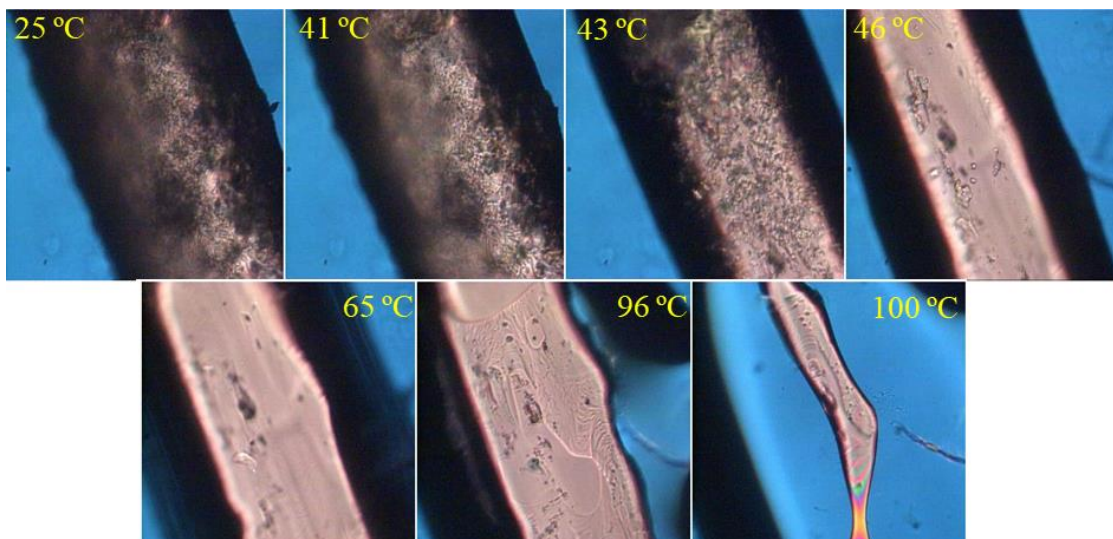


Figura 44: Imagens de PLTM obtidas durante o aquecimento do sistema GEM:PA.

5.3.2.2 Diagrama de Fases Binário sólido-sólido

Neste caso em particular, o diagrama de fases aparenta ter o perfil de um diagrama característico de uma mistura eutética (Figura 45), entretanto, as análises de DRX confirmam a formação de novos picos de difração que são diferentes da soma simples dos espectros dos compostos puros. Assim como no sistema GEM:INCT, o sistema GEM:PA apresenta um ponto peritético com a fusão incongruente da mistura. Nesse sistema há dois pontos de fusão invariantes ($T = 38,6\text{ °C}$ e $T = 39,1\text{ °C}$) que estão muito próximos sendo difícil distingui-los. Foi visto por PLTM que há um processo de fusão incongruente a qual funde apenas a GEM restando picolinamida no estado sólido. Quando há um excesso de GEM na mistura há formação de uma mistura eutética entre a GEM e picolinamida remanescente a qual apresenta um ponto de fusão em $42,7\text{ °C}$ (losangos azuis). Esse comportamento pode ser bem observado quando a fração molar de PA está entre 0 e 0,33 (composição correta do cocrystal). Por outro lado, quando há apenas excesso de picolinamida, não é possível observar um evento de fusão em $42,7\text{ °C}$, pois não há formação de mistura eutética devido à ausência de GEM em excesso na mistura, portanto, é possível apenas observar o evento de fusão do cocrystal e a fusão do excesso de picolinamida.

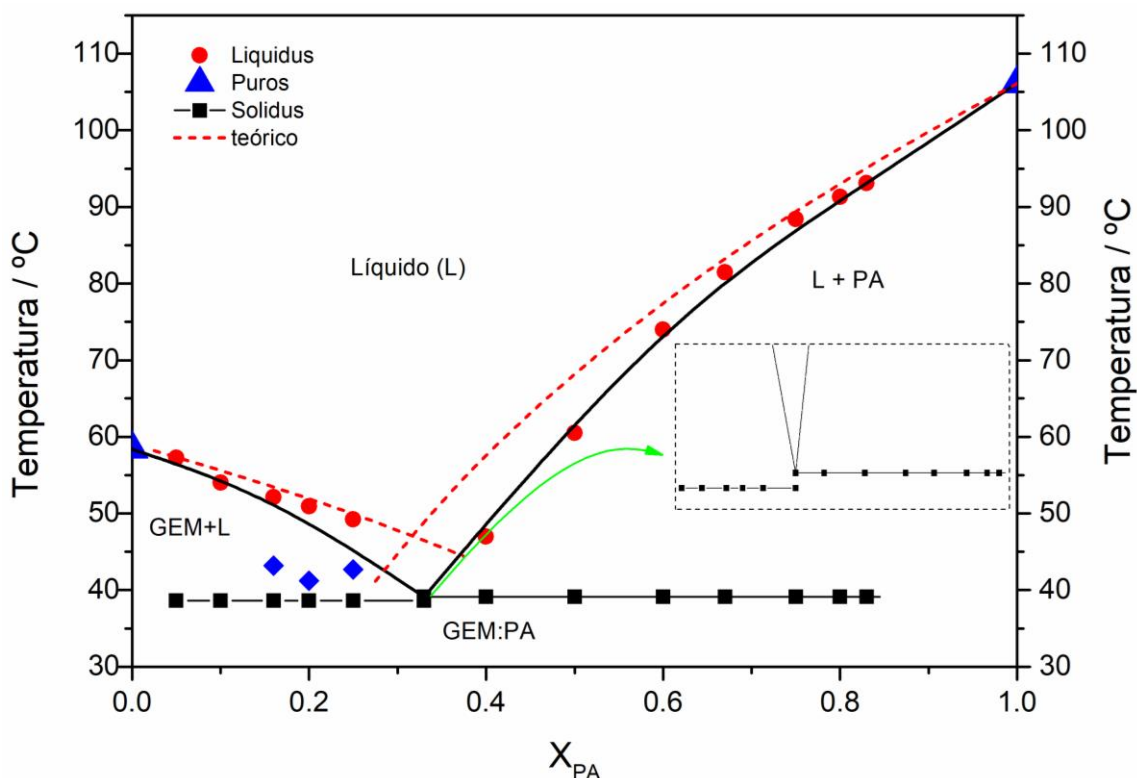


Figura 45: Diagrama de fases binário sólido-líquido sistema GEM:PA.

5.3.2.3 PXRD e ATR-FTIR

A Figura 46 exibe os espectros de DRX de 5° até 40° (2θ) dos compostos puros e da mistura sintetizada na proporção 2:1 GEM:PA. Os principais picos de difração de cada espectro foram destacados na Figura 46 com uso de linhas tracejadas. Aqui, o surgimento dos picos característicos do cocrystal (linhas tracejadas negras) é inquestionável, pois diferem de seus respectivos materiais de partida.

A PA apresenta duas formas polimórficas, e ambos os espectros são exibidos para comparação onde a cor do espectro e das linhas tracejadas representam cada uma das formas da PA (azul para forma I e vermelho para forma II). Além disso, o espectro de cor verde representa a GEM. Os valores destacados pelas linhas tracejadas na Figura 46 estão exibidos na Tabela 10.

Tabela 10: Valores 2θ para as reflexões mais intensas nos difratogramas de pó da GEM, PA forma I, PA forma II e cocrystal GEM:PA.

	Compostos			
	GEM	PA I	PA II	GEM:PA (2:1)
valores 2θ	6,38	9,00	10,91	6,00
	12,73	15,66	18,82	8,18
	13,92	19,56	21,31	13,01
	16,72	23,92	28,51	16,38
	24,29	27,95	32,59	26,16

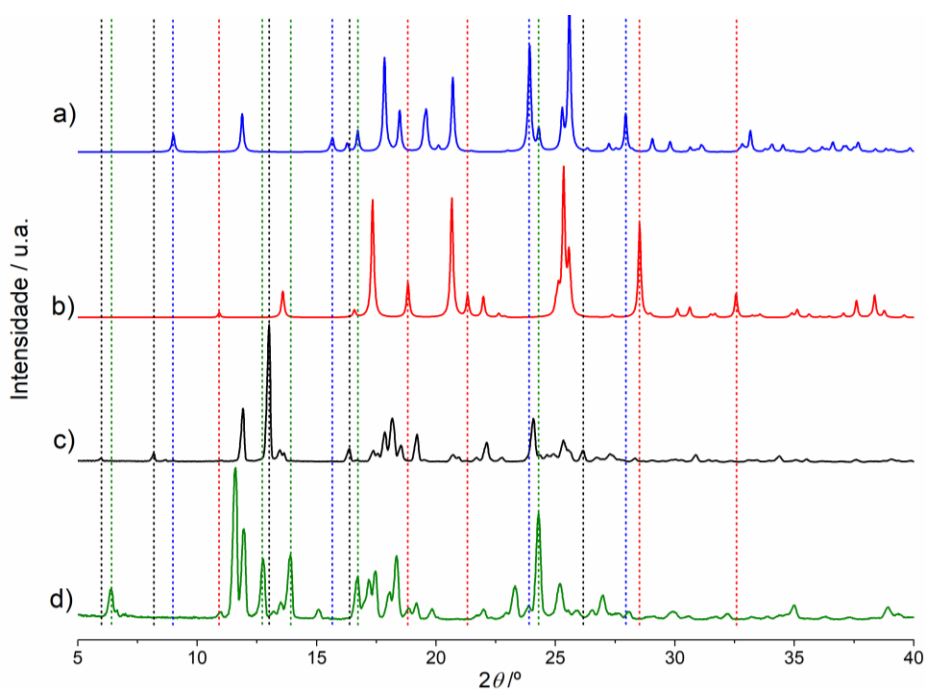


Figura 46: Espectros PXRD da (a) PA forma I, (b) PA forma (II), (c) GEM:PA 2:1 e (d) GEM pura

A Figura 47 apresenta os espectros comparativos dos compostos puros e do cocrystal. Está reportado na literatura que a GEM tem uma estrutura em forma de dímero com formação de homossínton supramolecular pelo grupo funcional ácido carboxílico o qual apresenta uma banda de estiramento C=O correspondente em 1705 cm^{-1} [104, 111]. Foi visto que a PA está presente em sua forma II e que suas moléculas estão conectadas por ligações de hidrogênio como um tetrâmero [99] a qual possui sítios de interação pelo grupo amida e $N_{\text{aromático}}$, podendo estabelecer síntons do tipo $O-H_{\text{ácido-carboxílico}} \cdots N-H_{\text{amida}}$ e $O-H_{\text{ácido-carboxílico}} \cdots N-H_{\text{aromático}}$ com a GEM. No espectro FTIR da PA, Figura 47 (c), os valores exibidos para os estiramentos assimétrico e simétrico do sítio $N-H_{\text{amida}}$ estão em 3408 e 3155 cm^{-1} , respectivamente. O valor dos estiramentos foi de 1659 para o C=O e 1385 cm^{-1} para C=N. Quando é realizada uma comparação dos espectros, é possível observar um deslocamento no valor do número de onda do estiramentos assimétrico e simétrico do grupo $N-H_{\text{amida}}$ alterando os valores para 3422 e 3174 cm^{-1} . Nenhum deslocamento foi observado para os estiramentos do grupo C=O PA e C=N na PA. Entretanto, há uma diferença notória na intensidade das bandas. Em relação à GEM a um ligeiro deslocamento no número de onda referente ao estiramento do grupo C=O alterando o valor para 1705 cm^{-1} . Os resultados permitem sugerir que a PA mantém a interação por ligação de hidrogênio formando dímeros, entretanto, pode interagir com a GEM pelo $N_{\text{aromático}}$ e $N-H_{\text{amida}}$.

Vale acrescentar que para esse sistema foram realizadas várias tentativas de obtenção de monocristal, no entanto, não foram obtidos cristais adequados para medidas de difração de raios X de monocristal, com isso, a estrutura não pôde ser resolvida.

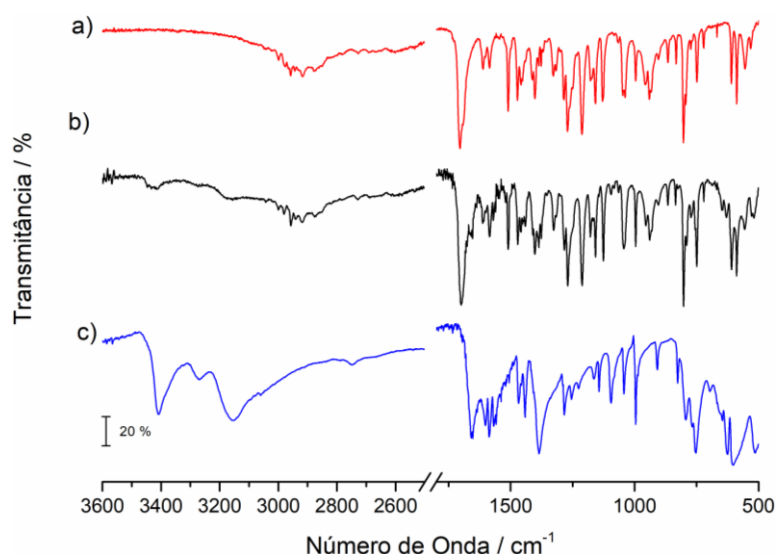


Figura 47: Espectros FTIR do sistema **(a)** GEM, **(b)** GEM:PA 2:1 e **(c)** PA pura.

5.3.3 Demais sistemas (GEM+NA, GEM+BZ, GEM+NCN e GEM+PZN)

5.3.3.1 Análise térmica

As curvas TG-DTA dos sistemas GEM+NA, GEM+BZ, GEM+NCN e GEM+PZN estão exibidas na Figura 48(a-d), respectivamente.

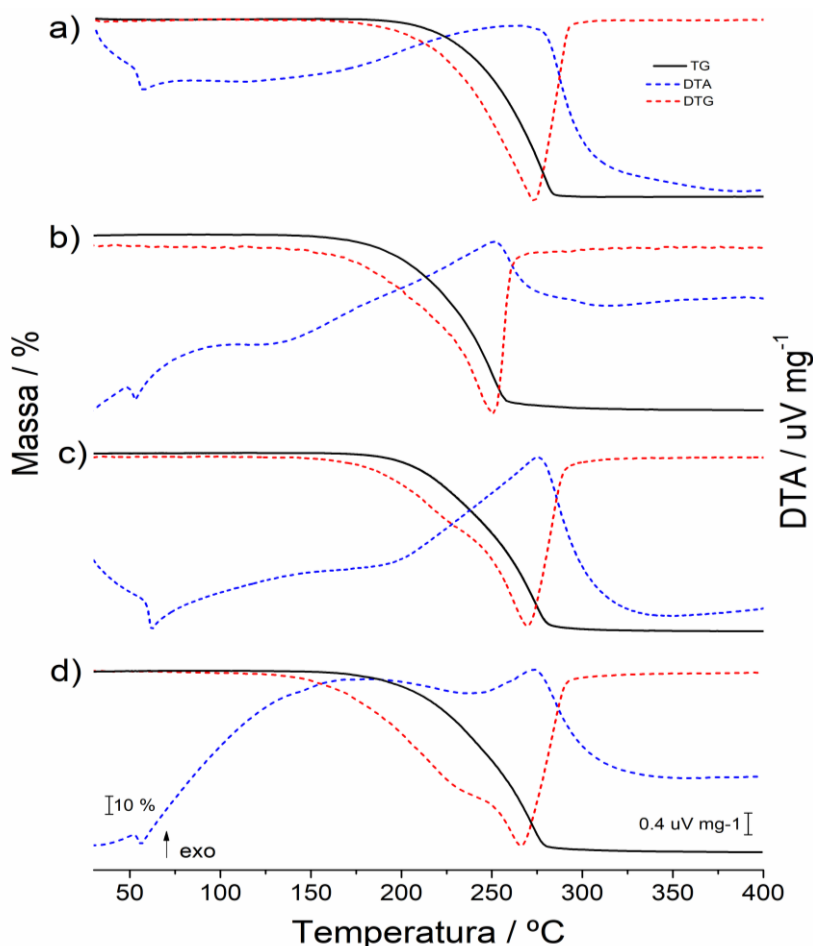


Figura 48: Curva TG-DTA **(a)** GEM+NA ($m = 5,23$ mg), **(b)** GEM+BZ ($m = 5,30$ mg), **(c)** GEM+NCN ($m = 5,05$ mg) e **(d)** GEM+PZN ($m = 5,18$ mg)

Todos os sistemas apresentaram um evento endotérmico na curva DTA sem perda de massa associada, os quais foram atribuídos à fusão de cada sistema. As perdas de massa ocorreram em uma etapa (GEM+NA) e duas etapas (GEM+BZ, GEM+NCN e GEM+PZN) com eventos sobrepostos. A faixa de temperatura de perda de massa ocorreu da estabilidade térmica (180 °C GEM+NA; 160 °C GEM+BZ; 180 °C GEM+NA; 170 °C GEM+PZN) até temperatura máxima próxima de 300 °C. Após o experimento, não houve formação de resíduo. Os eventos são atribuídos à sublimação dos coformadores (conforme discutido anteriormente) e a decomposição térmica da GEM.

Aqui serão mostradas as curvas dos compostos puros para melhor compreensão dos resultados, entretanto, não serão discutidas as características da curva da GEM, pois já foi realizado anteriormente. As curvas DSC dos sistemas e dos compostos puros estão exibidas nas Figuras 49-52.

As curvas DSC do sistema GEM+NA e GEM+BZ estão exibidas nas Figuras 49-50. Em ambos os sistemas apenas um evento endotérmico está presente tanto na mistura como nos coformadores puros. Para o sistema GEM+NA o evento endotérmico associado à fusão da mistura ocorre à ($T = 52,04\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = 109,05\text{ J g}^{-1}$) e para o sistema GEM+BZ ocorre à ($T = 55,46\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = 119,32\text{ J g}^{-1}$). É possível destacar uma diminuição no ponto de fusão da mistura em relação aos compostos puros para ambos os sistemas. Esse comportamento é característico de mistura eutética.

As curvas DSC dos sistemas GEM+NCN e GEM+PZN estão exibidos nas Figuras 51-52, respectivamente. Ambas as curvas apresentam apenas um evento endotérmico ($T = 57,83\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = 99,67\text{ J g}^{-1}$ GEM-NCN) e ($T = 57,26\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = 97,06\text{ J g}^{-1}$ GEM-PZN) quando estão na composição eutética (9-1 com excesso de GEM).

Como anteriormente, os dados DSC foram usados para a construção do diagrama de fases binário sólido-sólido que serão discutidos a seguir.

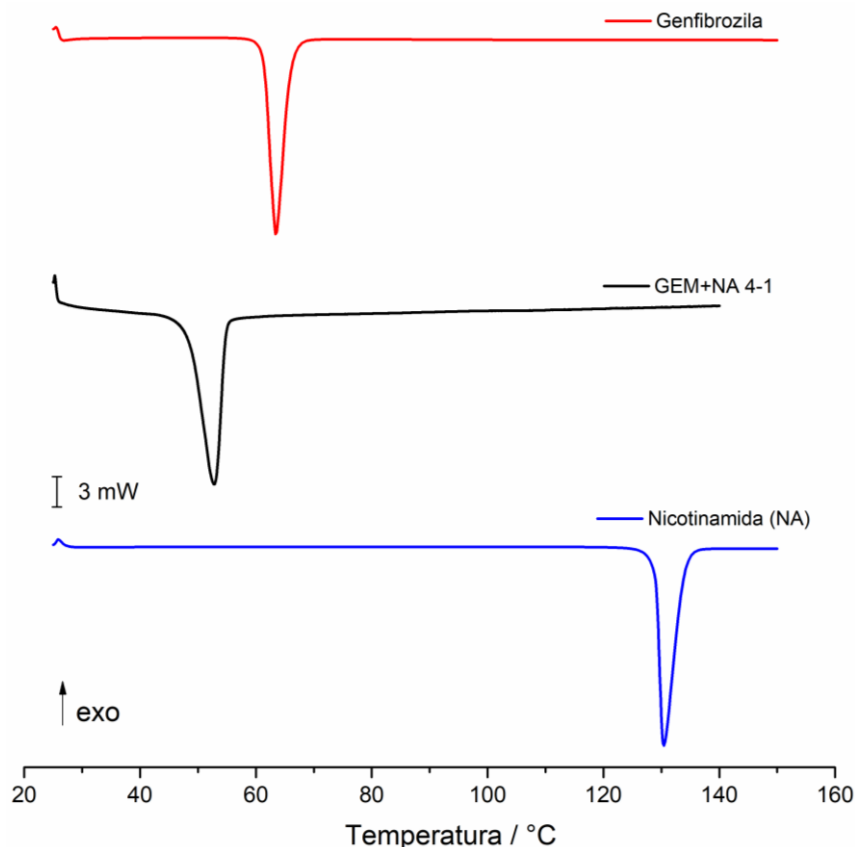


Figura 49: Curva DSC GEM, Mistura GEM+NA, NA pura.

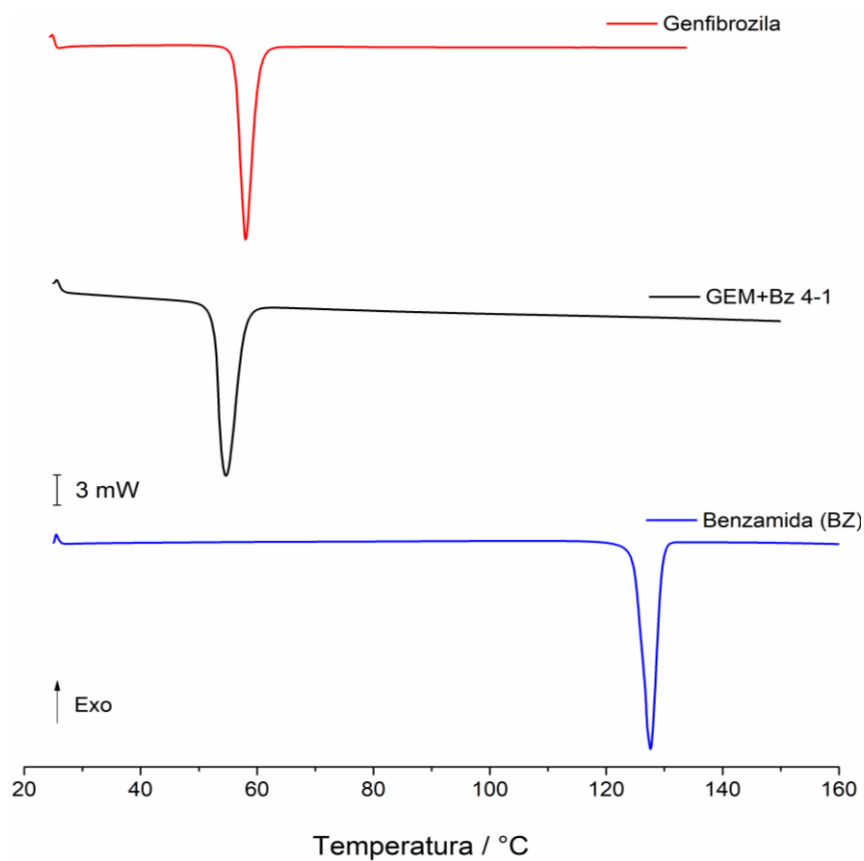


Figura 50: Curva DSC GEM, Mistura GEM+BZ, BZ pura.

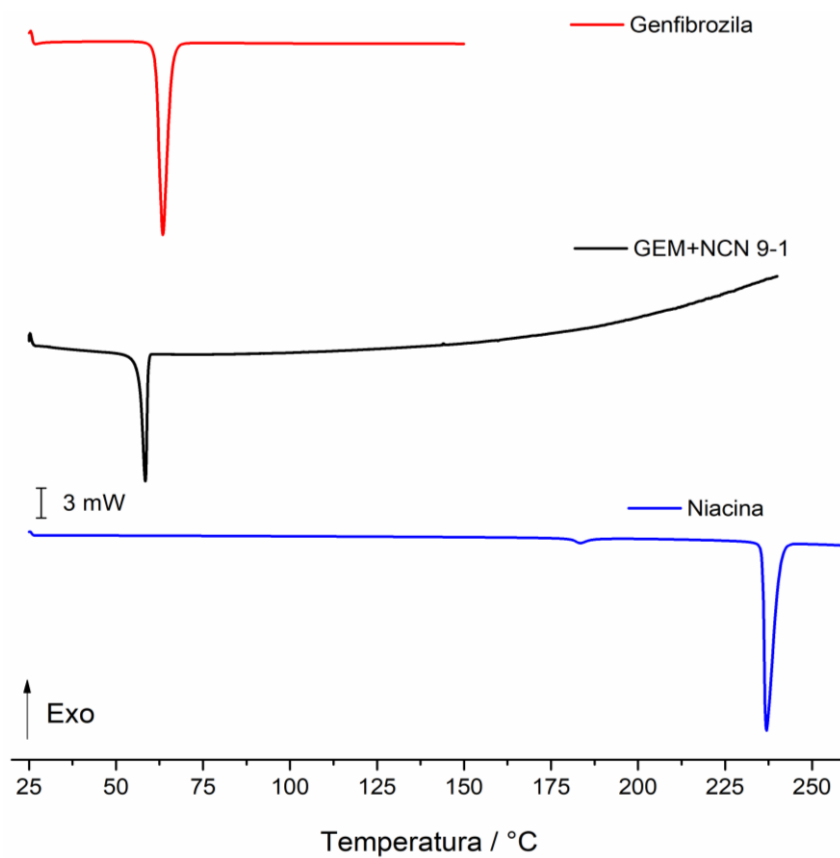


Figura 51: Curva DSC GEM, Mistura GEM+NCN, NCN pura.

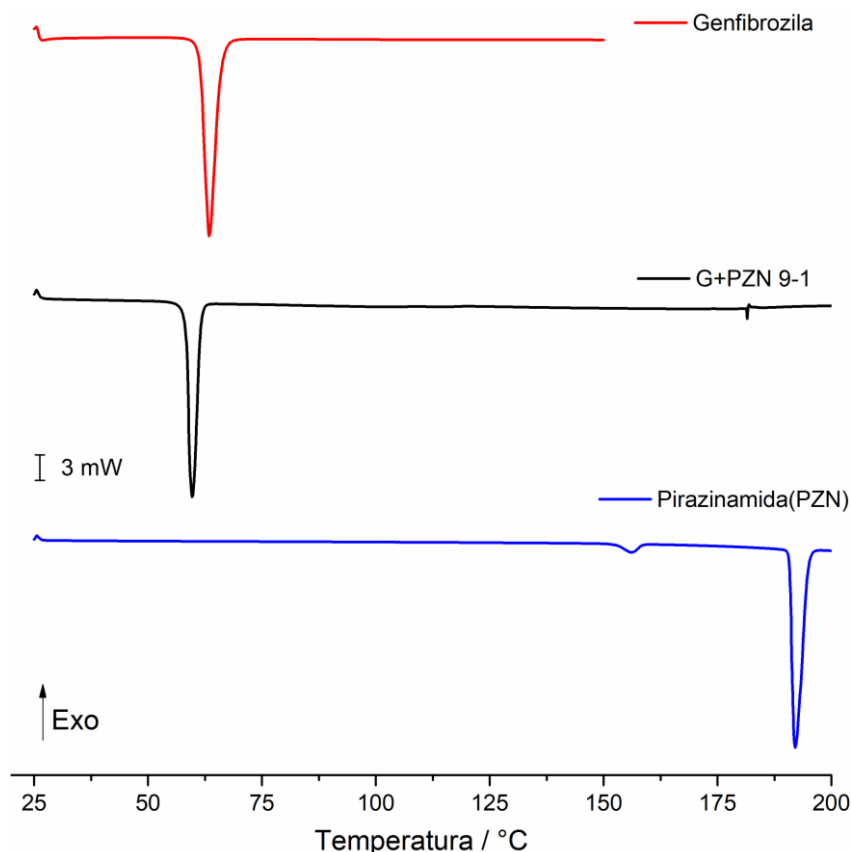


Figura 52: Curva DSC GEM, Mistura GEM+PZN, PZN pura.

Além disso, foram realizados, assim como para os sistemas GEM:INCT e GEM:PA, experimentos de DSC cíclico para averiguar se poderia haver a formação de cocrystal a partir do fundido. As curvas DSC cíclicas estão exibidas nas Figuras A6-A9 presentes no Anexo I. Nenhum indício de alteração de comportamento foi evidenciado, ou seja, é possível afirmar que não houve formação de cocrystal por esse método para nenhum dos sistemas apresentados nesta seção.

5.3.3.2 Diagramas de fases binário sólido-líquido.

Os diagramas de fases dos sistemas GEM+NA, GEM+BZ, GEM+NCN e GEM+PZN foram construídos baseados nos dados das curvas DSC resultantes das misturas com diferentes proporções molares. Todos os diagramas apresentados nesta seção representam o perfil de uma mistura binária eutética. Os diagramas dos sistemas GEM+NA, GEM+BZ, GEM+NCN e GEM+PZN estão exibidos nas Figuras 53-56.

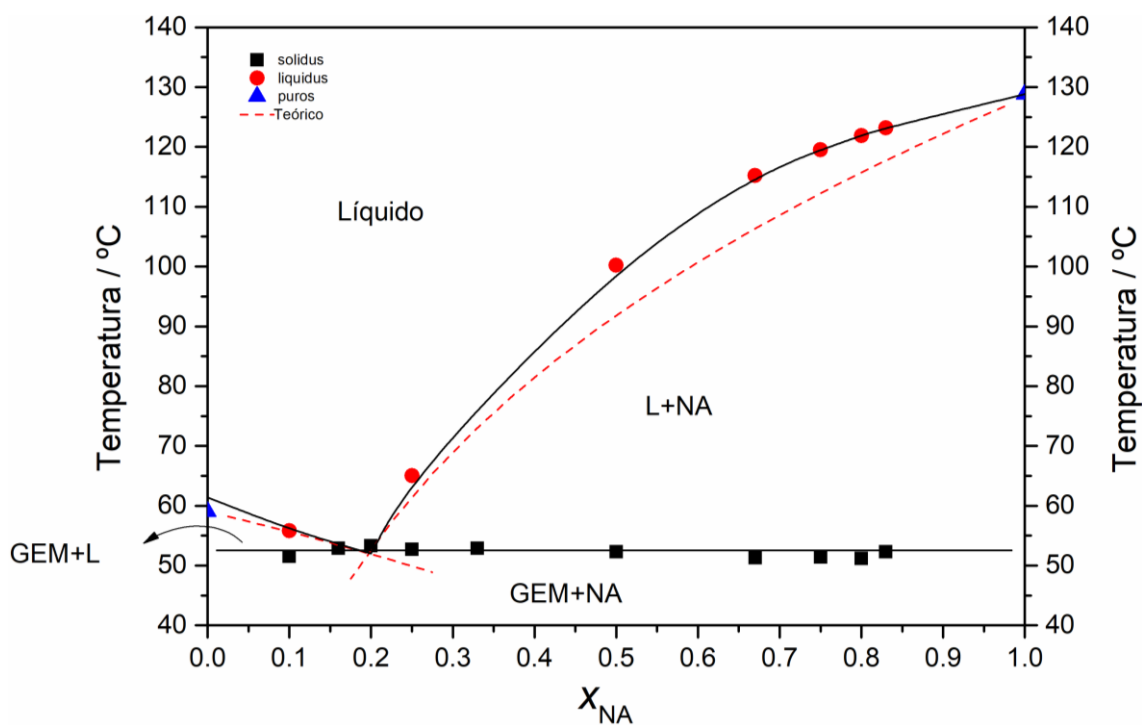


Figura 53: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+NA

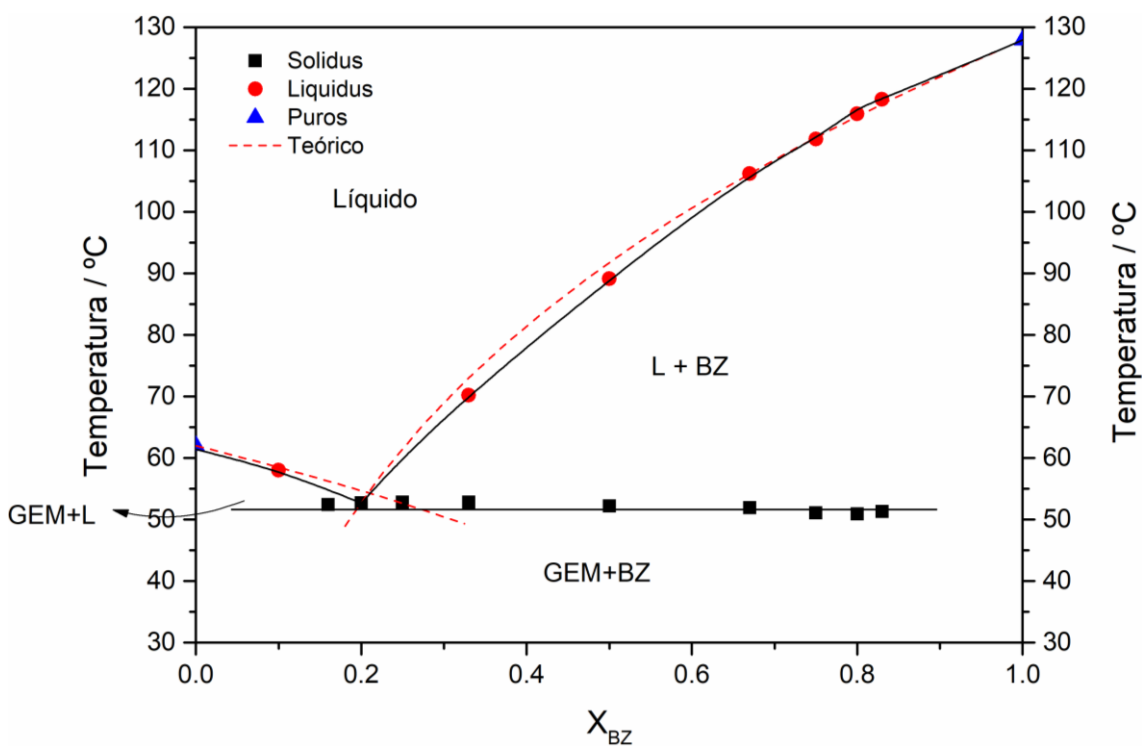


Figura 54: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+BZ

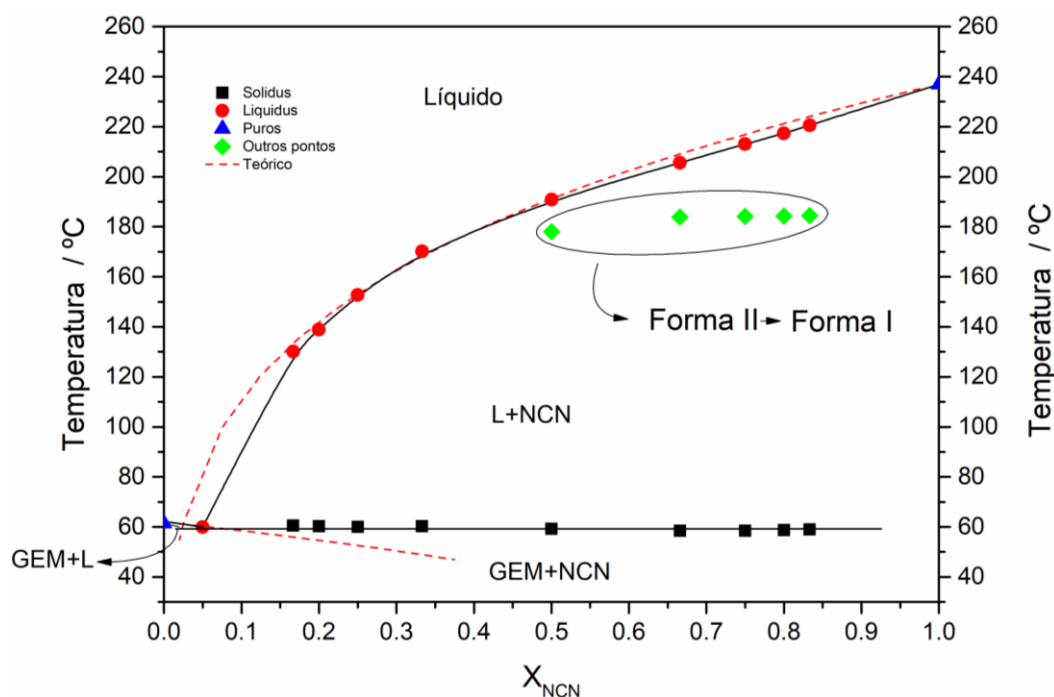


Figura 55: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+NCN

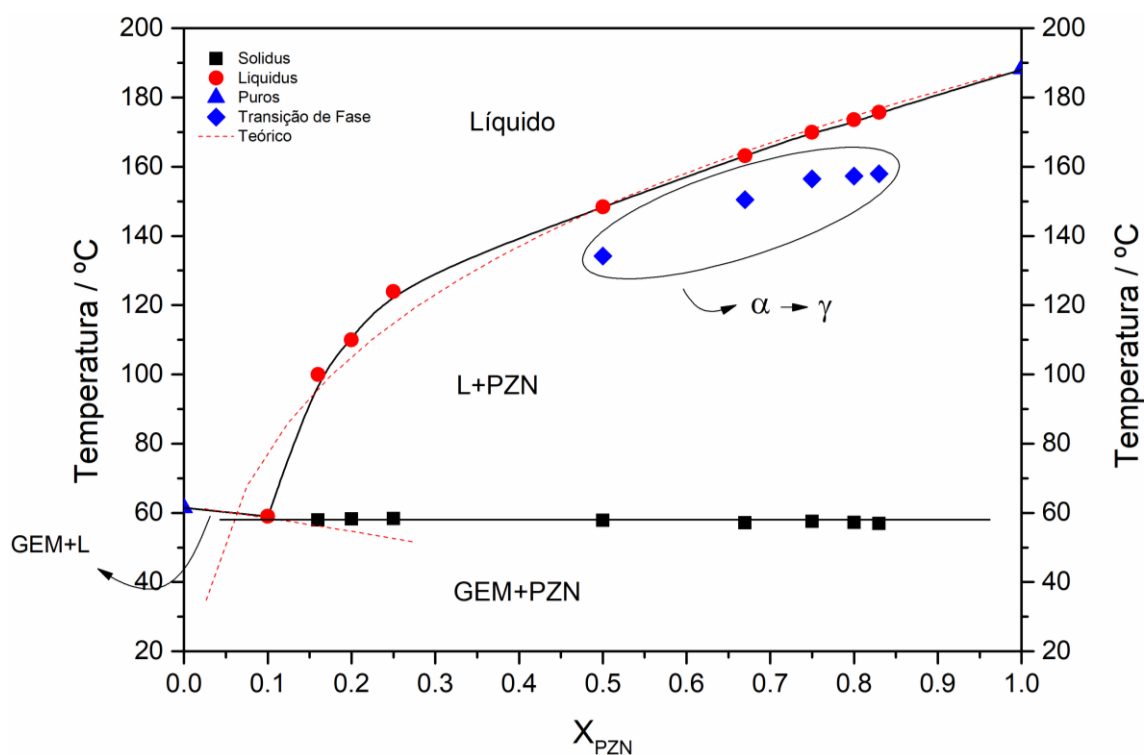


Figura 56: Diagrama de fases binário sólido-líquido do sistema GEM+NA

5.3.3.3 PXRD e FTIR

Os difratogramas de raios X de pó e os espectros no infravermelho de cada sistema estão exibidos nas Figuras A10-A17 presentes no anexo I. Cada sistema apresentou exatamente o espectro soma das formas puras sem alteração de nenhum pico

de difração 2θ e números de onda de cada banda presente em comparação com os compostos puros. Os resultados corroboram as análises realizadas das curvas DSC.

5.4 Dissolução intrínseca e Estabilidade Física

A taxa de dissolução intrínseca (IDR) dos sistemas GEM:INCT, GEM:PA e GEM+NA foram avaliados em comparação com a GEM pura, sob condições descritas na monografia da farmacopeia americana (USP)[98]. As curvas obtidas de massa dissolvida em função do tempo para GEM e os sistemas são apresentadas na Figura 57. Os resultados mostram que nos primeiros trinta minutos os sistemas e a GEM apresentam perfil de dissolução intrínseca semelhante, exceto o sistema GEM:PA, o qual apresentou valores abaixo dos demais. No entanto com o passar do tempo (acima de 45 minutos) é possível avaliar que o sistema GEM:INCT apresentou valores superiores ao da GEM, pura e o eutético GEM passou a apresentar valores menores. Os resultados obtidos para GEM:INCT nesse experimento corroboram com os resultados obtidos do equilíbrio de solubilidade discutido anteriormente. Os padrões de PXRD foram avaliados após cada experimento para verificar se as fases cristalinas de todos os sistemas eram mantidas quando submetidas às condições experimentais (tampão fosfato pH 7,5). Foi confirmado que a GEM:INCT permaneceu na mesma forma cristalográfica após cada experimento, entretanto, a forma cristalina da GEM:PA alterou-se e o difratograma final apresentou-se semelhante ao da GEM pura, indicado que sob as condições do experimento o cocrystal GEM:PA não é estável (Figura A18 presente no anexo I). Tal comportamento justifica o valores menores do sistema GEM:PA em relação a GEM, pois pode ter havido a solubilização da picolinamida o qual fez com que o meio de dissolução ficasse saturado e assim impedindo uma maior dissolução da GEM. Os valores de cada experimento estão exibidos na Tabela 11.

Tabela 11: Dados da velocidade de dissolução intrínseca.

Composto	Taxa de dissolução intrínseca (IDR)
GEM	$385 \pm 10 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
GEM:INCT	$385 \pm 4.0 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
GEM+NA	$402 \pm 12 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
GEM:PA	$352 \pm 12 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$

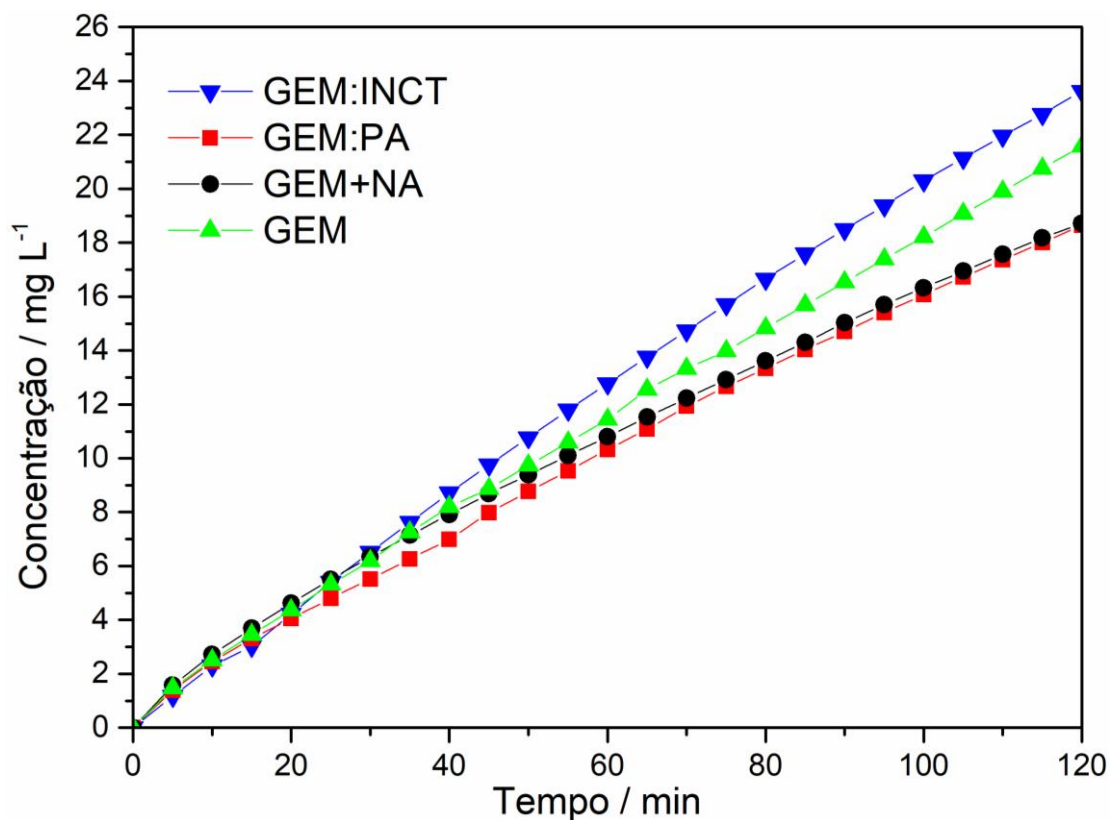


Figura 57: Curvas IDR da GEM e dos sistemas GEM:INCT, GEM+NA e GEM:PA

Foram realizados também ensaios de estabilidade física sob condições de temperatura e umidade controlada. As condições foram estabelecidas em 25 °C / 60%, 30 °C / 65% e 40 °C / 75%. Os ensaios foram realizados durante 20 semanas e os sólidos foram analisados por difração de raios X pelo método do pó para averiguar se fase cristalina do cocrystal era mantida. As Figuras 58 e 59 exibem os difratogramas obtidos para os sistemas GEM:INCT e GEM:PA após 6, 12 e 20 semanas e sob as condições acima descritas.

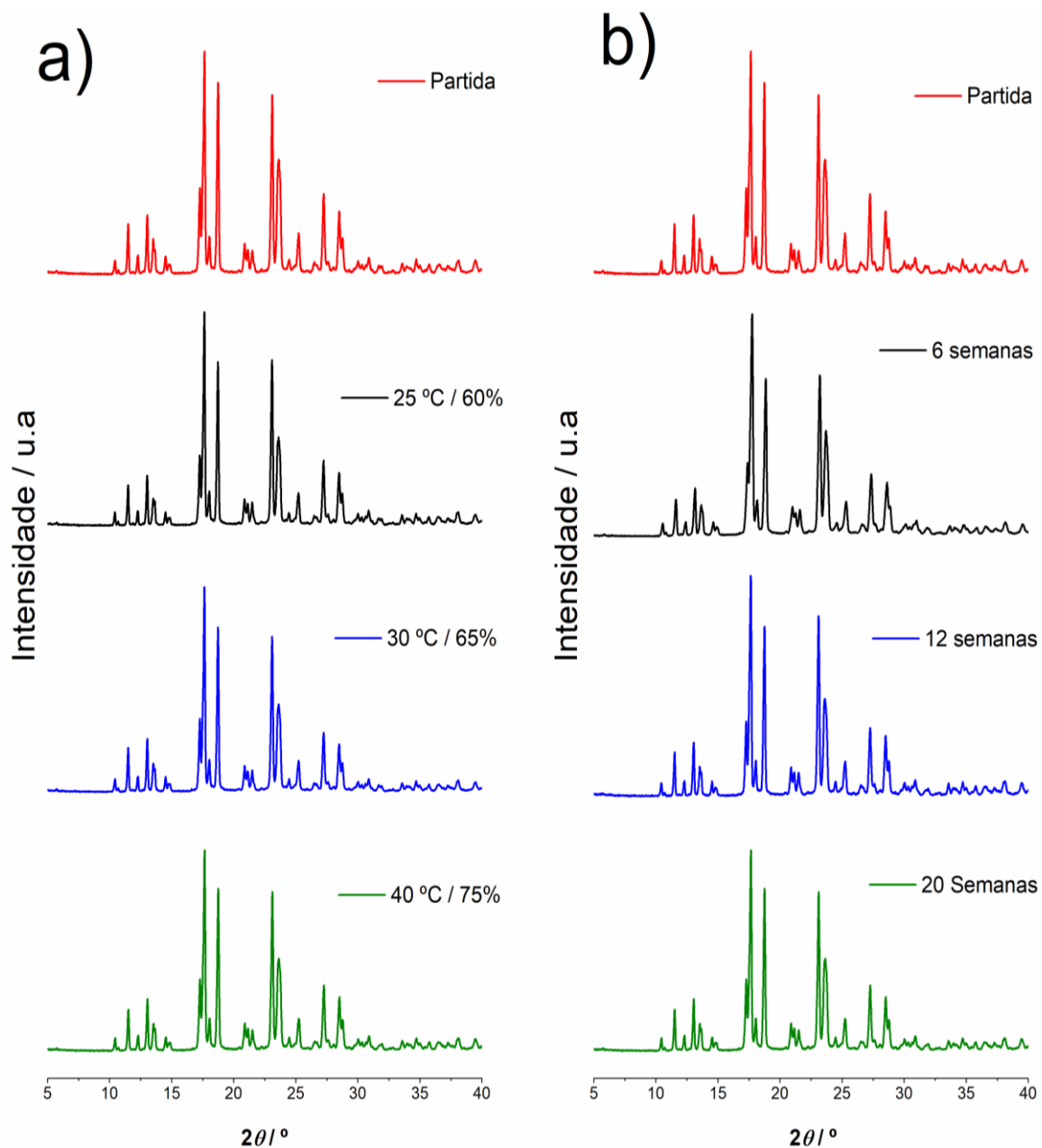


Figura 58: PXRD dos ensaios de estabilidade sob condições de temperatura/umidade controlada do sistema GEM:INCT 1-1: (a) partida e após 20 semanas, (b) partida e sob a condição 40°C/75%.

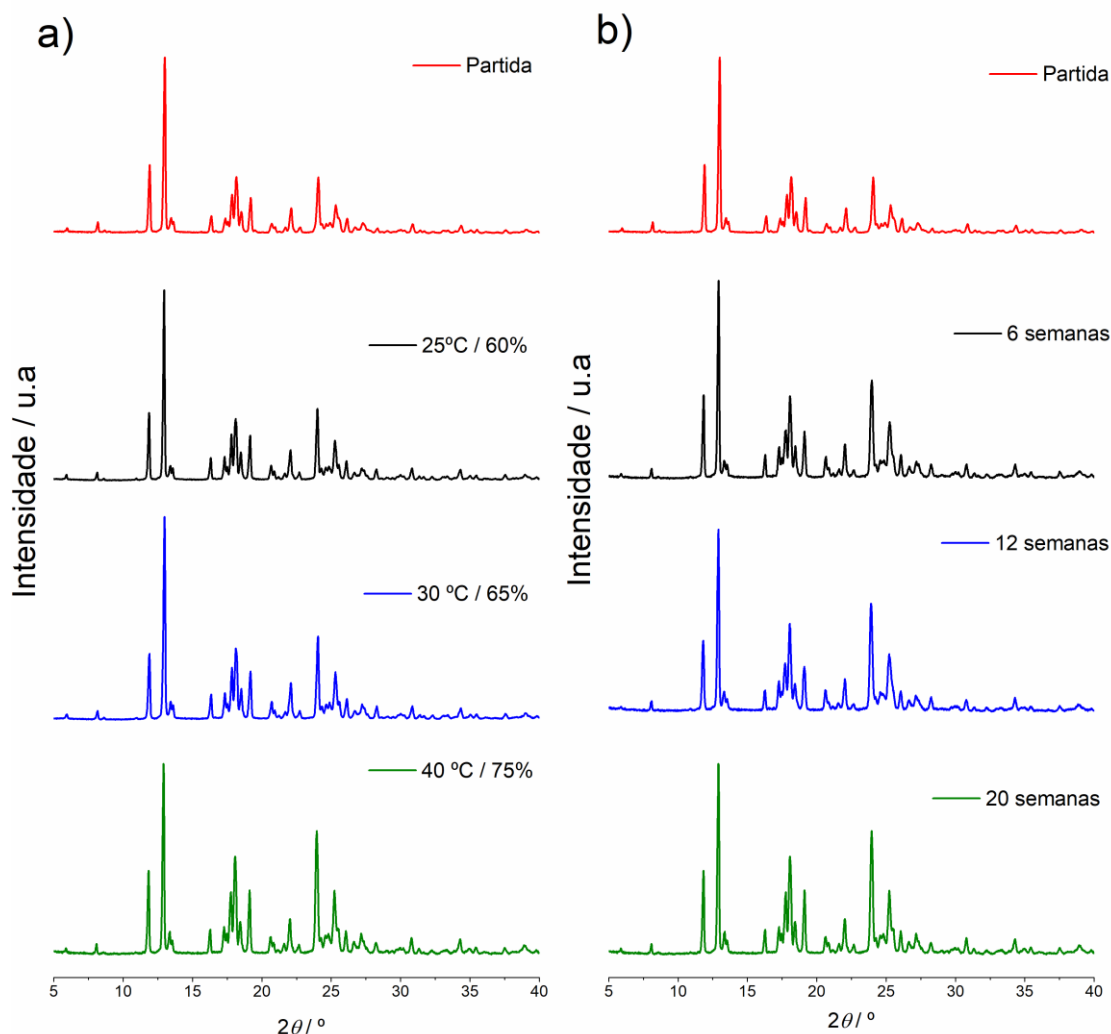


Figura 59: PXRD dos ensaios de estabilidade sob condições de temperatura/umidade controlada do sistema GEM:PA 2:1: (a) partida e após 20 semanas, (b) partida e sob a condição 40°C/75%.

Tanto o cocrystal do sistema GEM:INCT quanto do sistema GEM:PA apresentaram-se estáveis sob estas condições, mantendo a fase cristalina do cocrystal.

Também foram obtidas curvas termogravimétricas (Figura 60) para avaliar se sob a condição de 40 °C/ 75% houve alguma adsorção de água pelos cocristais. Em comparação da amostra de partida com a amostra após 20 semanas sob esta condição, foi possível observar que o perfil é similar indicando que os compostos não adsorveram moléculas de água. Ambos os sistemas apresentaram o comportamento descrito acima.

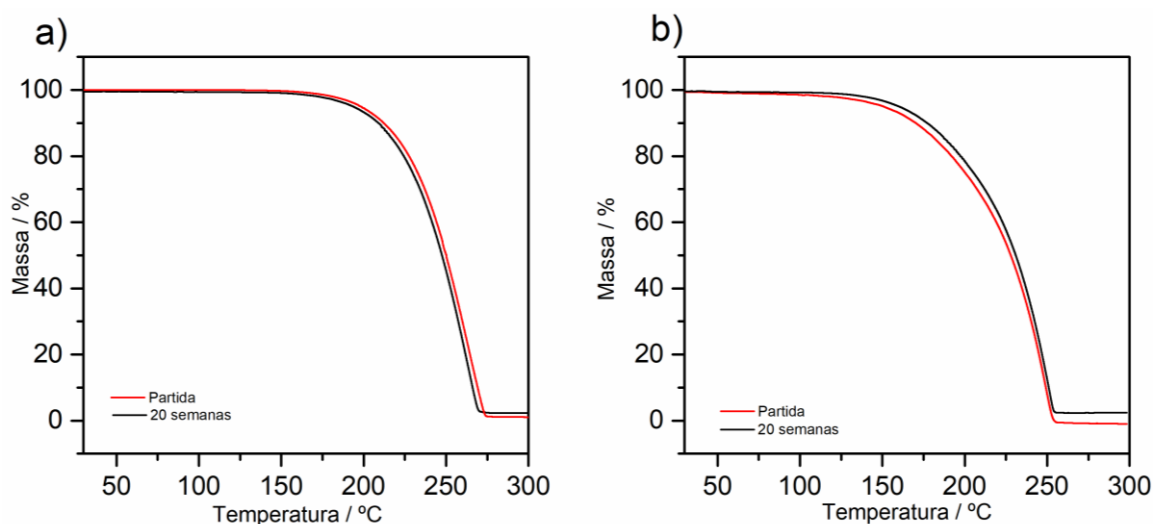


Figura 60: Curvas TG (a) GEM:INCT (massa = 4,95 mg) (b) GEM:PA(m = 5,11 mg), após 20 semanas do ensaio de estabilidade física.

Essas informações são valiosas para a indústria, pois pode influenciar diretamente na logística de produção, estocagem, transporte e também em tempo de validade quando o medicamento chega ao mercado.

5.5 Sinvastatina (SIM)

5.5.1 Análise Térmica

As curvas TG/DTG-DTA da sinvastatina pura estão exibidas na Figura 61. A partir da curva TG é possível notar não há nenhuma perda de massa da amostra até a temperatura de 210 °C, a qual foi atribuída como temperatura de estabilidade térmica da amostra nessas condições. No entanto, há um evento endotérmico associado na curva DTA em temperatura 140°C que representa a fusão da amostra. A decomposição térmica da sinvastatina ocorre em três etapas consecutivas e/ou sobrepostas, sem massa residual ao término do experimento. A primeira etapa ocorre no intervalo de temperatura 210 – 361 °C com uma perda de massa de 65,26 %. Na curva TG observa-se apenas um evento, no entanto, a curva DTG revela um ombro, sugerindo a presença de eventos sobrepostos indicando que se trata de uma degradação complexa, com picos exotérmicos associados na curva DTA nas temperaturas de 270 e 340 °C. A segunda perda de massa (11,73%) ocorre no intervalo de temperatura de 361 – 450 °C, a qual também apresentou eventos sobrepostos de acordo com a curva DTG e sem pico correspondente na curva DTA devido a reações endotérmicas e exotérmicas que ocorrem simultaneamente. Por fim a ultima perda de massa foi de 23,01% e ocorreu no intervalo de temperatura de 450 – 610 °C a qual é referente à oxidação do material

carbonizado, com pico exotérmico intenso associado à curva DTA em temperatura de 515 °C.

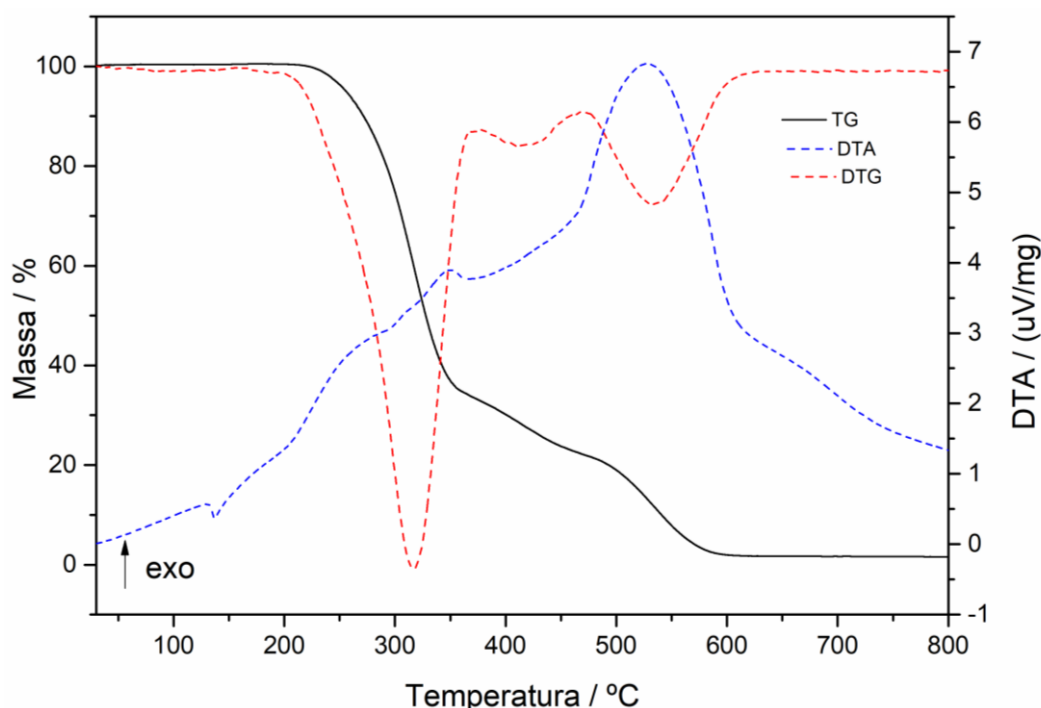


Figura 61: Curva TG/DTG-DTA da sinvastatina

A curva DSC da sinvastatina exibe apenas um evento endotérmico ($T = 139,83\text{ °C}$, $\Delta H = 70,18\text{ J g}^{-1}$). Foi obtida também a curva DSC cíclica da sinvastatina para averiguar se, após a fusão e seguido resfriamento da amostra, pudesse haver polimorfismo. A Figura 62 exibe o ciclo completo de aquecimento e resfriamento da sinvastatina, e a partir da curva é possível afirmar que a amostra não cristaliza sob as condições usadas nesse experimento. A curva DSC do primeiro aquecimento é mostrada na Figura A19 presente no anexo I.

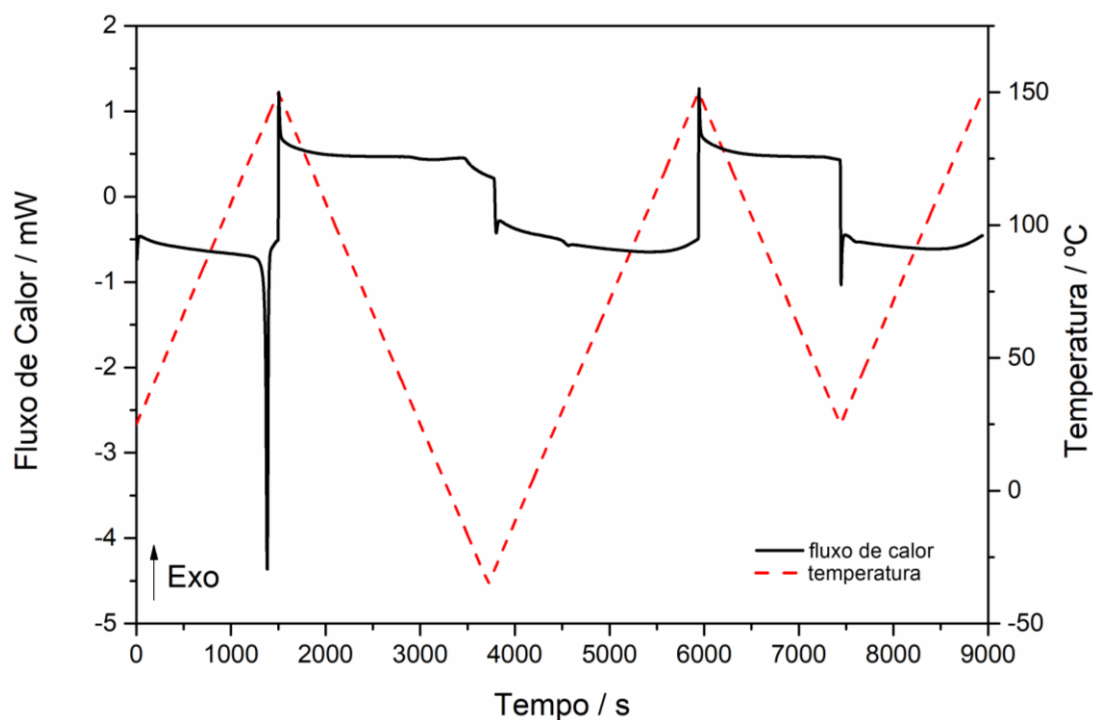


Figura 62: Curva DSC cíclica sinvastatina

5.6 Sistemas sinvastatina + coformadores(SIM+INCT, SIM+PA, SIM+NA, SIM+BZ, SIM+NCN e SIM+PZN)

5.6.1 Análise térmica

Devido à similaridade no perfil das curvas TG/DTG-DTA as amostras serão exibidas em conjunto e os seus dados apresentados na Tabela 12.

As curvas TG/DTG-DTA dos sistemas são apresentadas em conjunto na Figura 63 (a-f) e as curvas individuais de cada sistema estão mostradas nas Figuras A20-A25 presentes no Anexo I. As curvas TG-DTA mostram que todos os compostos se apresentaram na forma anidra, e sua decomposição térmica ocorreu em quatro etapas para todos os sistemas. As estabilidades térmicas encontradas para cada amostra foi: SIM+INCT (173 °C), SIM+PA (135 °C), SIM+NA (180 °C), SIM+BZ (140 °C), SIM+NCN (160 °C) e SIM+PZN (148 °C). A primeira e segunda etapa é referente à perda de massa decorrente do início da decomposição térmica da sinvastatina e sublimação dos coformadores. As perdas de massa da terceira etapa são ainda referentes aos processos de degradação térmica das amostras e a última perda de massa é referente ao processo de oxidação do material carbonizado remanescente o qual apresenta um pico intenso na curva DTA. As curvas DTG indicam que as perdas de massa ocorrem

por meio de um mecanismo complexo de degradação térmica devido à existência de eventos sobrepostos. As perdas iniciais e intermediárias não apresentam eventos de destaque na curva DTA devido à ocorrência de processos exotérmicos e endotérmicos simultâneos. Nenhuma massa residual estava presente ao término de cada experimento

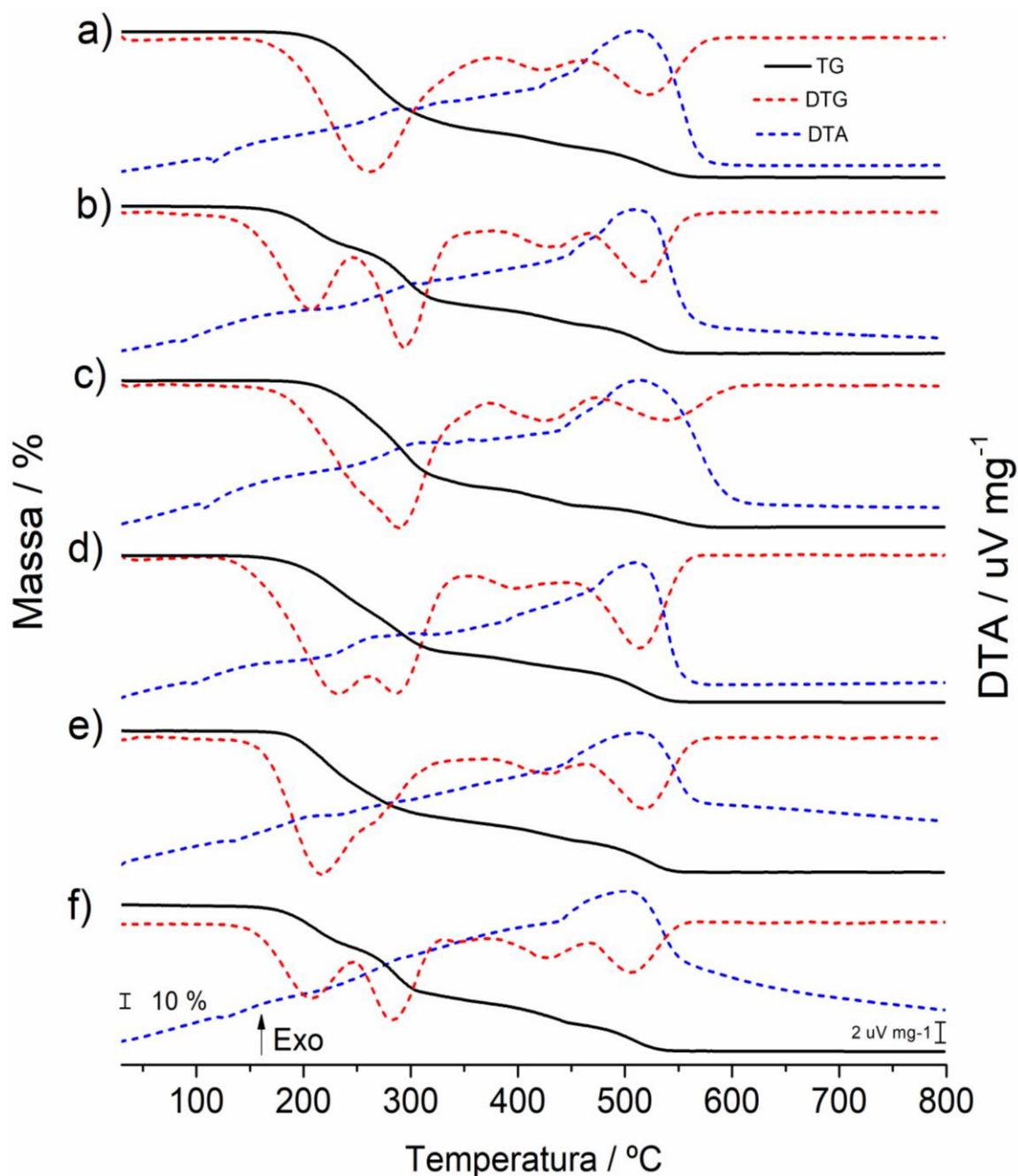


Figura 63: Curva TG/DTG-DTA dos sistemas (a) SIM+INCT, (b) SIM+PA, (c) SIM+NA, (d) SIM+BZ, (e) SIM+NCN e (f) SIM+PZN.

Tabela 12: Intervalo de temperatura dos eventos térmicos θ , porcentagens de perdas de massa e temperaturas de picos observadas em cada etapa da curva TG-DTA dos sistemas.

Compostos		Etapas			
		Primeira	Segunda	Terceira	Quarta
Sinvastatina (SIM) m = 5,23 mg	θ °C	25 - 361	361-450	450-800	-
	perda / %	65,26	11,73	23,01	-
	pico/°C	270 (exo) / 340(exo)	-	350.8(exo)	-
SIM+INCT m = 5.16 mg	θ °C	173-306	306-385	385-462	462-800
	perda / %	57,01	12,66	10,27	20,06
	pico/°C	287(exo)	316-343 (endoterma)	-	510(exo)
SIM+PA m = 5.07 mg	θ °C	135-244	244-338	338-460	460-800
	perda / %	27,35	38,28	14,90	19,47
	pico/°C	74.9(endo)	320(exo)	448-475 (exoterma)	511(exo)
SIM+NA m = 5.21 mg	θ °C	180-328	328-393	393-458	458-800
	perda / %	66,68	8,36	10,33	14,63
	pico/°C	300(exo)	356(exo)	-	515(exo)
SIM+BZ m = 5.40 mg	θ °C	140-261	261-374	374-455	455-800
	perda / %	37,47	31,86	8,77	21,90
	pico/°C	265(exo)	303(exo)		510(exo)
SIM+NCN m = 5.30 mg	θ °C	160-142	142-258	258-374	374-800
	perda / %	57,10	12,14	8,89	21,87
	pico/°C	203(exo)	-	-	515(exo)
SIM+PZN m = 5.22 mg	θ °C	148-242	242-320	320-460	460-800
	perda / %	27,20	33,04	21,32	18,44
	pico/°C	-	265- 305(exoterma)	-	501(exo)

Foram obtidas curvas DSC com o objetivo de identificar o ponto de fusão de cada mistura. As curvas DSC dos sistemas em comparação com os compostos puros estão apresentadas nas Figuras 64-69. Como é possível notar, os pontos de fusão de cada mistura apresentaram-se menores em comparação ao ponto de fusão dos compostos puros, o que indica a formação de uma mistura eutética. Entretanto, posteriores análises por PXRD e FTIR irão confirmar se os sistemas binários correspondem a misturas eutéticas ou cocristais. As temperaturas e entalpias de fusão encontradas para cada sistema foram: SIM+INCT ($T = 108,04$ °C; $\Delta H = 71,25$ J g⁻¹); SIM+PA ($T = 85,20$ °C; $\Delta H = 39,48$ J g⁻¹); SIM+NA ($T = 106,60$ °C; $\Delta H = 75,22$ J g⁻¹); SIM+BZ ($T = 95,96$ °C; $\Delta H = 49,24$ J g⁻¹); SIM+NCN ($T = 134,70$ °C; $\Delta H = 60,69$) e SIM+PZN ($T = 125,96$ °C; $\Delta H = 60,48$ J g⁻¹). Além disso, foram realizadas curvas DSC cíclicas dos sistemas, com

intuito de averiguar se poderia haver formação de cocrystal a partir do fundido. Nenhuma evidencia de cocrystal foi encontrada para nenhum sistema. A Figura de cada DSC cíclico realizado encontra-se exibida nas Figuras A26-A31 presentes no anexo I.

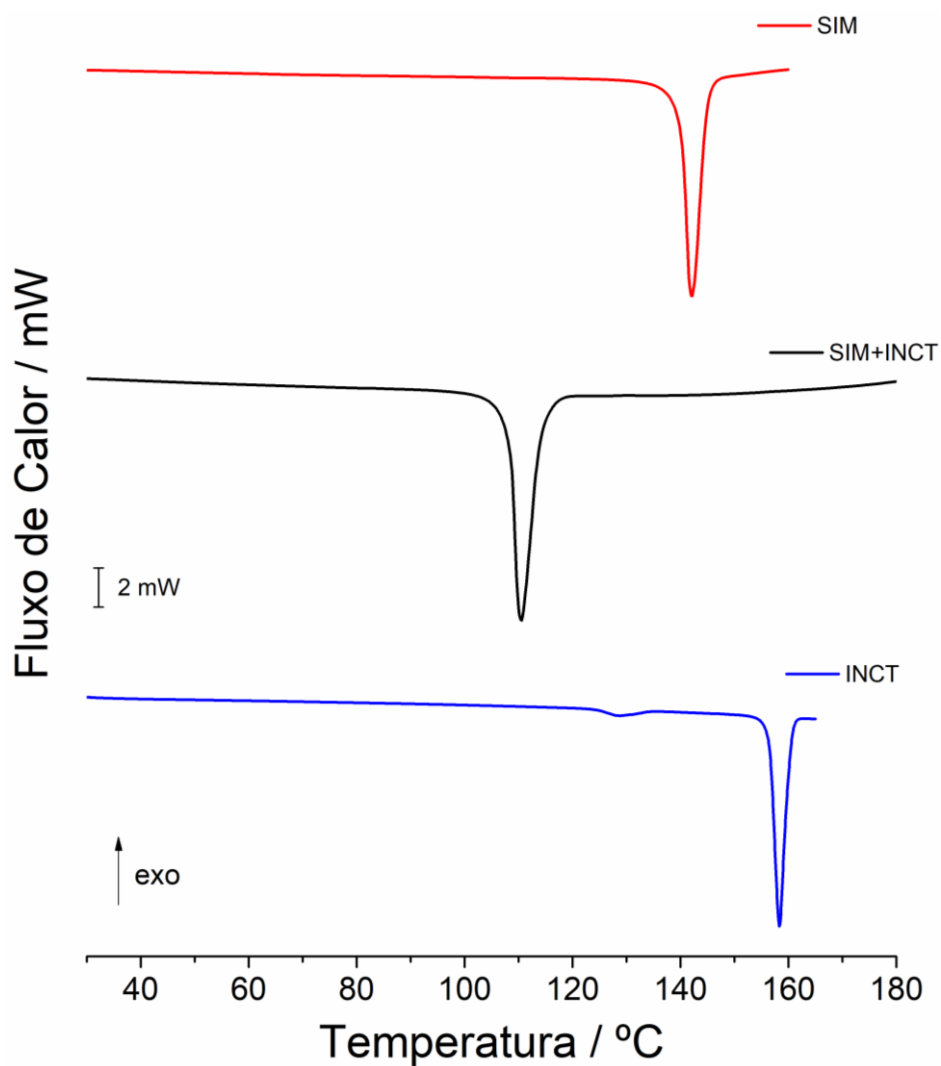


Figura 64: Curvas DSC sistema SIM+INCT

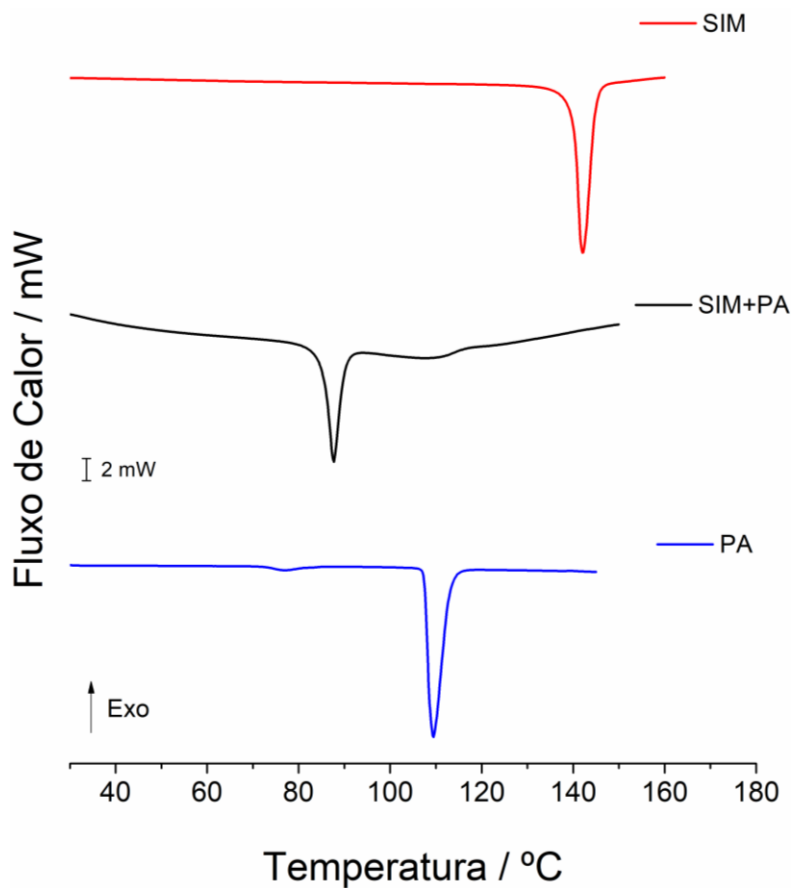


Figura 65: Curvas DSC sistema SIM+PA

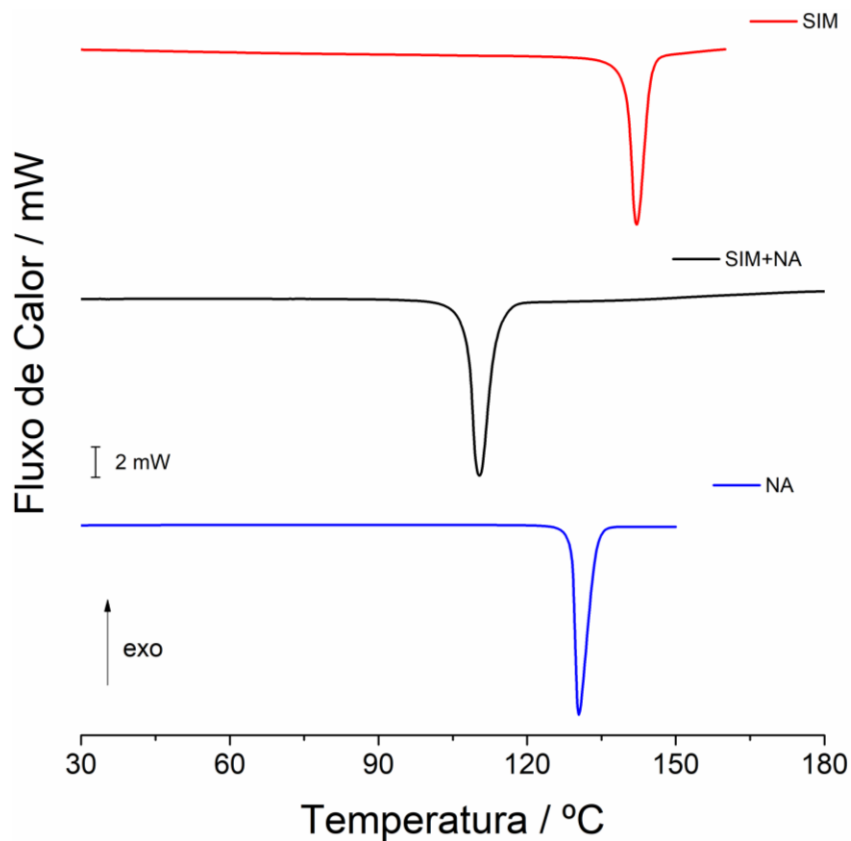


Figura 66: Curvas DSC sistema SIM+NA

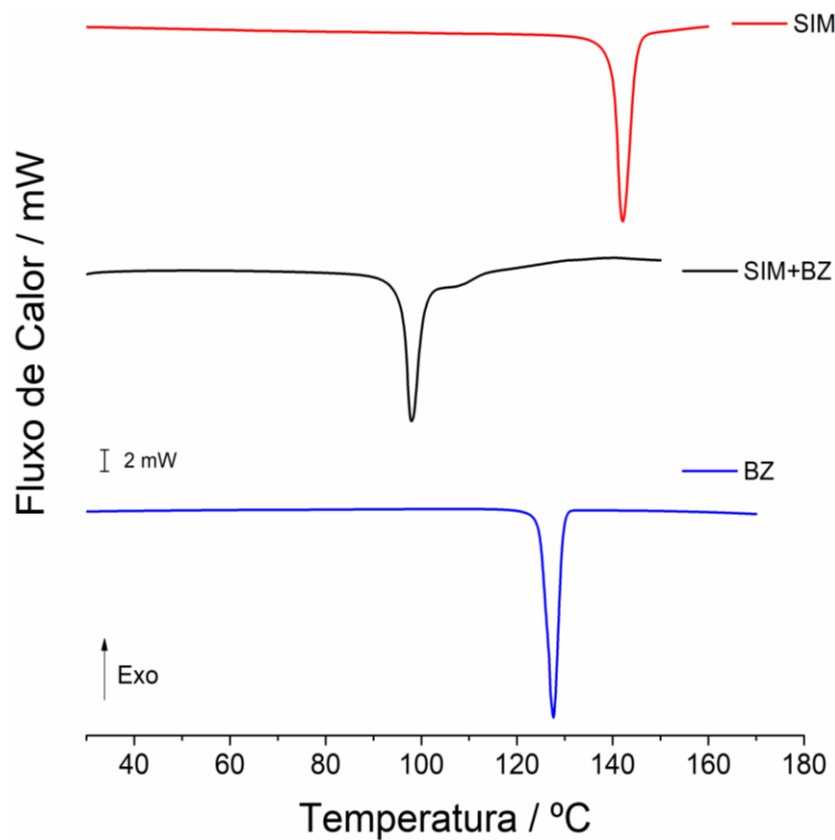


Figura 67: Curvas DSC sistema SIM+BZ

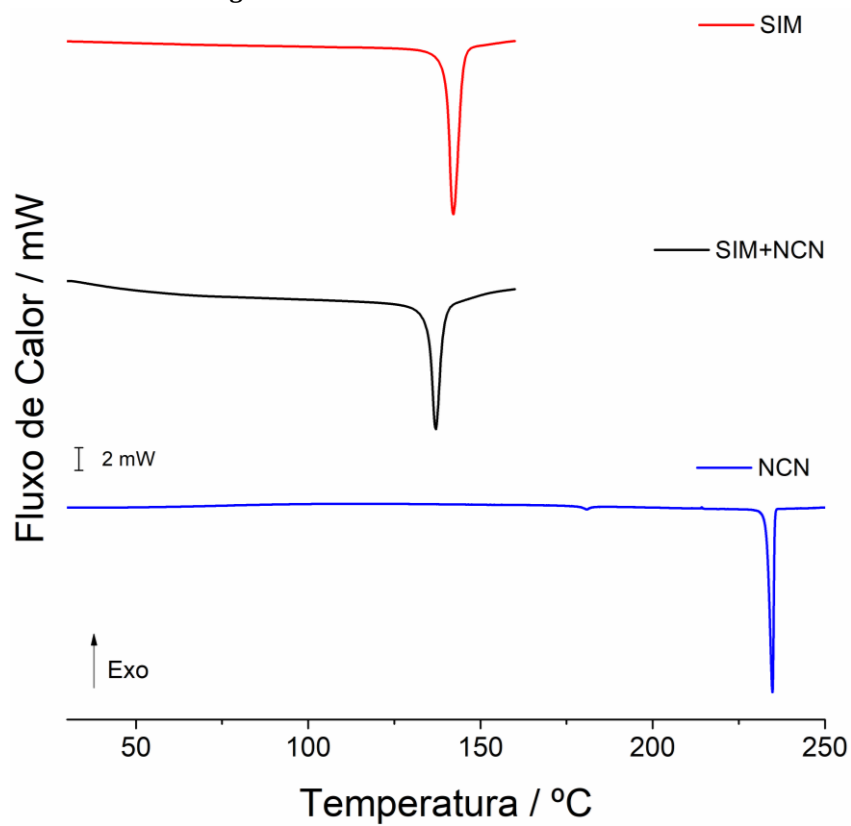


Figura 68: Curvas DSC sistema SIM+NCN

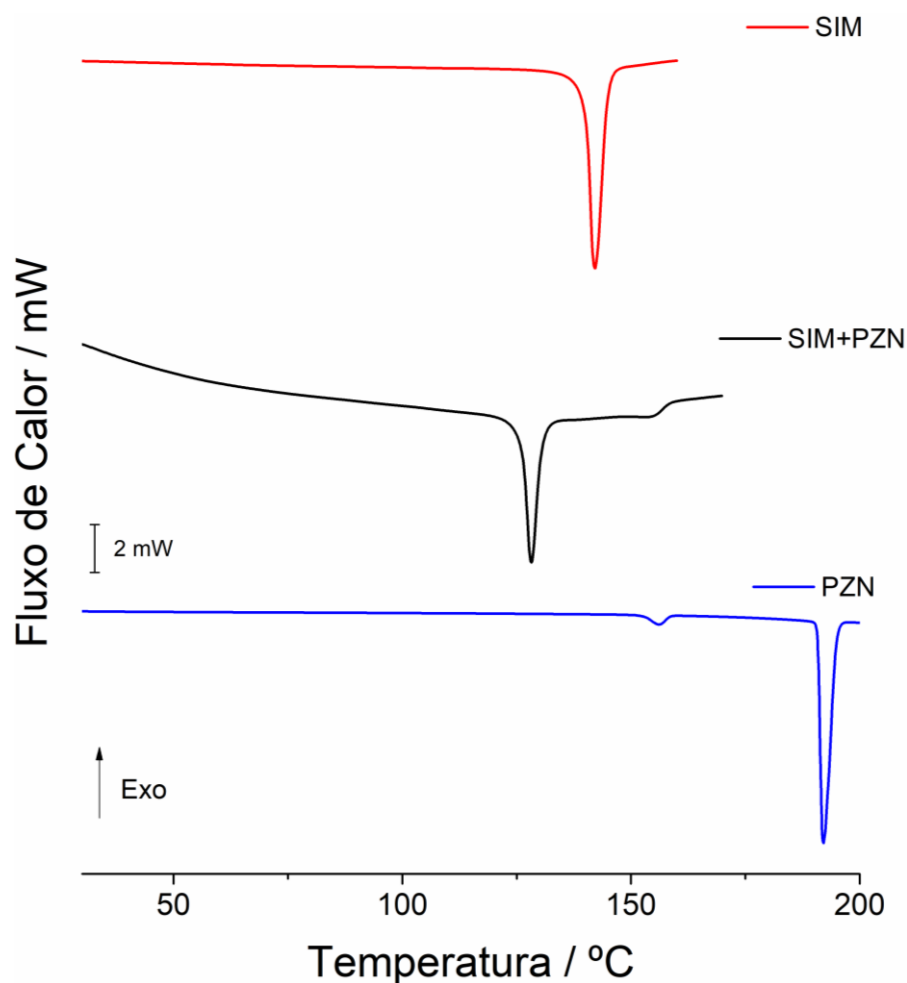


Figura 69: Curvas DSC sistema SIM+PZN

5.6.2 PXRD e FTIR

Por fim, foram realizados experimentos de difração de raios X pelo método do pó e espectroscopia na região do infravermelho médio com objetivo de confirmar se houve ou não a formação de cocrystal nesses sistemas. Como exemplo, serão apresentados somente os espectros do sistema SIM+INCT, sendo os demais exibidos nas Figuras A32-A41 presentes no anexo I.

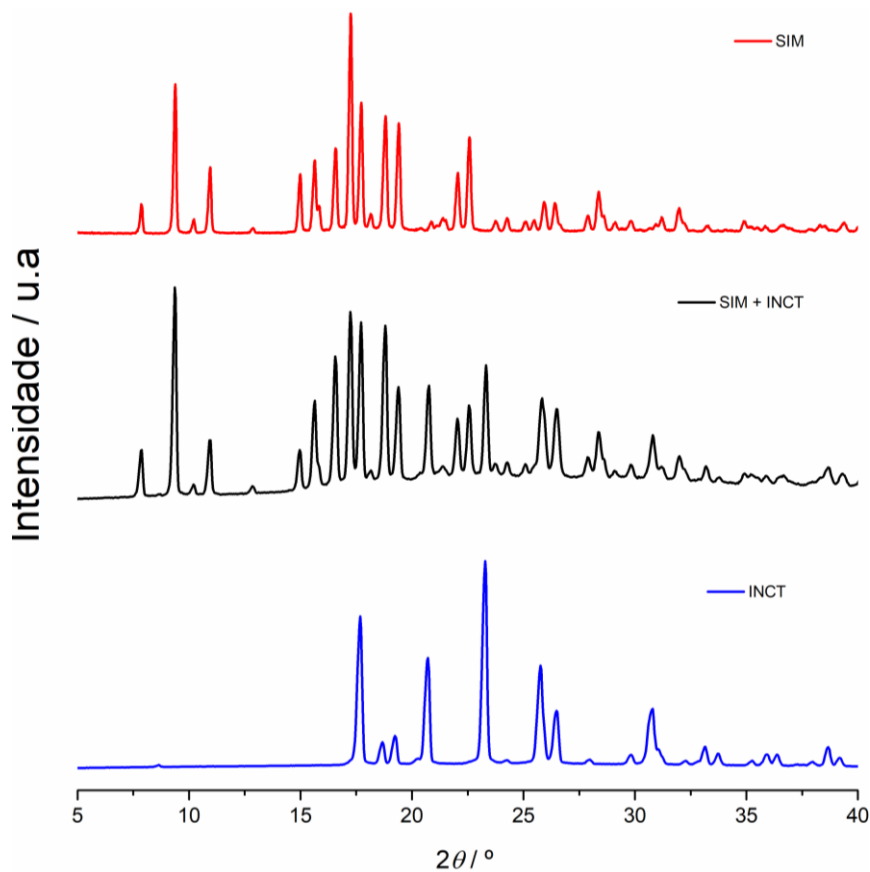


Figura 70: Difrátogramas sistema SIM+INCT

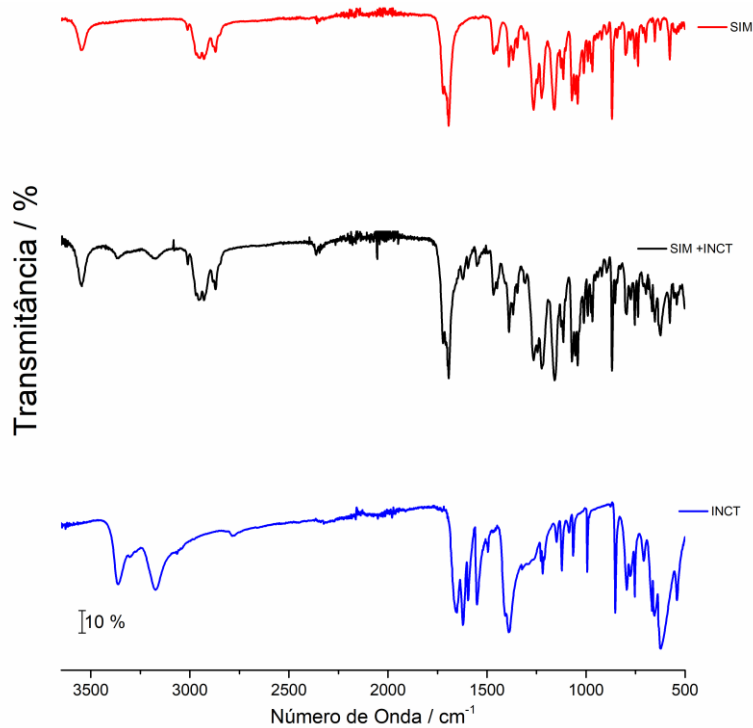


Figura 71: Espectros FTIR sistema SIM+INCT

Como é possível observar nas Figuras 70 e 71, nenhuma mudança ocorreu em relação aos compostos puros. O difratograma e o espectro no infravermelho do sistema

SIM+INCT correspondem à simples soma dos difratogramas e espectros dos compostos puros, confirmando a não formação de cocrystal para esse sistema. O mesmo comportamento foi exibido para os demais sistemas, concluindo que não houve formação de cocrystal pelo método de moagem. Portanto, os resultados apresentados nessa seção corroboram com os resultados obtidos por DSC.

6. Conclusão

Foram estudados doze sistemas envolvendo os API genfibrozila e sinvastatina com seis coformadores. Dentre os doze sistemas, apenas os sistemas genfibrozila:isonicotinamida e genfibrozila:picolinamida apresentaram formação de novos cocristais, sendo que nos demais houve somente mistura física, com identificação da composição eutética para os sistemas com genfibrozila.

Com uso das técnicas termoanalíticas, foi possível averiguar a estabilidade térmica de cada mistura, bem como as dos compostos puros. No sistema GEM:INCT não houve quase nenhuma variação da estabilidade térmica em relação a GEM pura, concluindo que o processo de cocrystalização não altera a estabilidade térmica em relação a GEM. Já no sistema com a picolinamida houve uma redução significativa na estabilidade térmica em comparação a GEM pura, no entanto, se apresentou semelhante a curva da picolinamida pura. Os demais sistemas apresentaram estabilidade térmica semelhante a do componente individual com menor estabilidade térmica. O uso da termogravimetria indicou que independentemente da formação do cocrystal ou mistura binária em composição eutética, não houve alteração no perfil de decomposição térmica em relação aos compostos puros.

As curvas DSC se mostraram uma ferramenta importante na triagem dos sistemas. Com uso desta técnica, foi possível averiguar os comportamentos dos cocristais e misturas físicas em relação aos compostos puros. Neste trabalho foi constatado que a formação de cocristais apresentou pontos de fusão menor (GEM:PA) e intermediário (GEM:INCT) em relação aos compostos puros. Para os demais sistemas o ponto de fusão apresentou-se sempre menor em relação aos compostos puros. Também vale ressaltar que quanto maior a diferença entre os pontos de fusão entre os componentes, menor foi miscibilidade entre os mesmos no equilíbrio sólido-líquido, consequentemente menor foi a diferença no ponto de fusão em relação ao componente com menor ponto de fusão.

Os resultados DSC também permitiram realizar a construção dos diagramas de fase sólido-líquido e assim identificar a estequiometria correta dos cocristais formados bem como das composições eutéticas nos demais sistemas.

As análises de PXRD e FTIR corroboraram as observações realizadas por DSC, permitindo confirmar a formação dos cocristais para os sistemas GEM:INCT e GEM:PA e não formação para os demais sistemas. Além disso, a difração de raios X de monocristal foi importante para obter os parâmetros da estrutura que foi resolvida para o sistema GEM:INCT.

O cocrystal GEM:INCT apresentou maior solubilidade e maior perfil de dissolução intrínseca em relação a GEM pura, confirmando a viabilidade e vantagem da formação do cocrystal deste sistema como método para melhorar esses parâmetros da GEM. Já o cocrystal GEM:PA não apresentou-se estável nos meios de dissolução aqui estudados, por esse motivo, apresentou menores valores em relação a GEM pura.

Por fim, os cocristais se mostraram estáveis em condições de umidade e temperatura controlada durante o período de 20 semanas.

Os resultados mostram os benefícios que os cocristais podem trazer para solucionar problemas recorrentes dos fármacos referentes à baixa solubilidade. Devido a esse fator, possíveis testes *in vivo* podem ser realizados para testar a eficácia dos cocristais aqui obtidos e possivelmente testar para demais compostos pertencentes a família da genfibrozila, além de permitir estudo de transposição para escala industrial.

7. Referencias

- 1- JOSHI, H.N. Drug development and imperfect design. **International Journal of Pharmaceutics**, 343, 1, 1-3, 2007.
- 2- MAXIMIANO, F.P., COSTA, G.H.Y., SOUZA, J.D., CUNHA-FILHO, M.S.S.D. Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. **Química Nova**, 33, 1714-1719, 2010.
- 3- FERREIRA, F., POLLI, M., FRANCO, Y., FRACETO, L. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, 6, 1, 14-24, 2009.
- 4- SEKHON, B.S. Pharmaceutical co-crystals – a review. **ARS Pharmaceutica**, 50, 99-117, 2009.
- 5- STEED, J.W. The role of co-crystals in pharmaceutical design. **Trends in Pharmacological Sciences**, 34, 3, 185-193, 2013.

- 6- TRASK, A.V., MOTHERWELL, W.D.S., JONES, W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. **International Journal of Pharmaceutics**, 320, 1, 114-123, 2006.

- 7- FRIŠČIĆ, T., CHILDS, S.L., RIZVI, S.A.A., JONES, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, 11, 3, 418-426, 2009.

- 8- KOROTKOVA, E.I., KRATOCHVÍL, B. Pharmaceutical Cocrystals. **Procedia Chemistry**, 10, 473-476, 2014.

- 9- QIAO, N., LI, M., SCHLINDWEIN, W., MALEK, N., DAVIES, A., TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, 419, 1, 1-11, 2011.

- 10- THIPPARABOINA, R., KUMAR, D., CHAVAN, R.B., SHASTRI, N.R. Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids. **Drug Discovery Today**, 21, 3, 481-490, 2016.

- 11- CHILDS, S.L., HARDCASTLE, K.I. Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids. **Crystal Growth & Design**, 7, 7, 1291-1304, 2007.

- 12- SCHULTHEISS, N., NEWMAN, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. **Crystal Growth & Design**, 9, 6, 2950-2967, 2009.

- 13- MCCRONE, W.C. **Physics and chemistry of the organic solid state**. Wiley Interscience, New York, (1965).

- 14- BERNSTEIN, J. **Polymorphism in Molecular Crystals**. 1 ed., Oxford Science Publications, Oxford, (2002).

- 15- **Food and Drug Administration, Guidance for Industry, ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism**, in: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm072866.pdf>, 2007, acessado em em: 30/01/2019.

- 16- PANDEY, K.U., DALVI, S.V. Understanding stability relationships among three curcumin polymorphs. **Advanced Powder Technology**, 30, 2, 266-276, 2019.

- 17- HANEEF, J., CHADHA, R., GUPTA, V., MANDAL, S.K. Novel polymorph of ambrisentan: Characterization and stability. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 153, 102-109, 2018.

- 18- GRACIN, S., RASMUSON, A.C. Polymorphism and crystallization of p-aminobenzoic acid. **Crystal Growth & Design**, 4, 5, 1013-1023, 2004.

- 19- LI, Y., YIN, Q., HUANG, Q., GUO, M., HAO, H., LOU, Y., SU, N., HE, M., WANG, Y. Estimation and confirmation of the thermodynamic stability relationships of the enantiotropic polymorphs of glycolide. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, 118, 26-33, 2018.

- 20- GARNERO, C., CHATTAH, A.K., LONGHI, M. Stability of furosemide polymorphs and the effects of complex formation with β -cyclodextrin and maltodextrin. **Carbohydrate Polymers**, 152, 598-604, 2016.

- 21- LARA-OCHOA, F., PÉREZ, G.E., MIJANGOS-SANTIAGO, F. Calorimetric determinations and theoretical calculations of polymorphs of thalidomide. **Journal of Molecular Structure**, 840, 1, 97-106, 2007.

- 22- RIETVELD, I.B., BARRIO, M., LLOVERAS, P., CÉOLIN, R., TAMARIT, J.-L. Polymorphism of spironolactone: An unprecedented case of monotropy turning to enantiotropy with a huge difference in the melting temperatures. **International Journal of Pharmaceutics**, 552, 1, 193-205, 2018.

- 23- HUANG, X., WU, Y., WEI, S., LIAO, C., CHEN, Q. Preparation and characterization of carboxymethylated β -chitins and their abilities of moisture absorption and retention. **International Journal of Biological Macromolecules**, 47, 2, 223-227, 2010.

- 24- LISTIOHADI, Y., HOURIGAN, J.A., SLEIGH, R.W., STEELE, R.J. Moisture sorption, compressibility and caking of lactose polymorphs. **International Journal of Pharmaceutics**, 359, 1, 123-134, 2008.

- 25- HILFIKER R., B.F., VON RAUMER M. **Polyorphism in the pharmaceutical industry**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, (2006).

- 26- LOHANI, S., GRANT, D.J.W. Thermodynamics of polymorphs. in: R. Hilfiker(**Polymorphism in the Pharmaceutical Industry**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, (2006), 21-42.

- 27- AGUIAR, A.J., ZELMER, J.E. Dissolution Behavior of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate and Mefenamic Acid. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 58, 8, 983-987, 1969.

- 28- BAUER, J., SPANTON, S., HENRY, R., QUICK, J., DZIKI, W., PORTER, W., MORRIS, J. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. **Pharmaceutical Research**, 18, 6, 859-866, 2001.

- 29- PRADO, L.D., ROCHA, H. V. A., Estado sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão, in: Revista Virtual de Química, 2015, pp. 2080-2112.

- 30- BERNSTEIN, J. Polymorphism - A Perspective. **Crystal Growth & Design**, 11, 3, 632-650, 2011.

- 31- BURGER, A., RAMBERGER, R. Polymorphism of pharmaceuticals and other molecular-crystals. 2. Applicability of thermodynamic rules. **Mikrochimica Acta**, 2, 3-4, 273-316, 1979.

- 32- DOUROUMIS, D., ROSS, S.A., NOKHODCHI, A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 117, 178-195, 2017.

- 33- BRAGA, D., MAINI, L., GREPIONI, F. Mechanochemical preparation of co-crystals. **Chemical Society Reviews**, 42, 18, 7638-7648, 2013.

- 34- AAKERÖY, C.B., SALMON, D.J. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. **CrystEngComm**, 7, 72, 439-448, 2005.

- 35- VISHWESHWAR, P., MCMAHON, J.A., BIS, J.A., ZAWOROTKO, M.J. Pharmaceutical co-crystals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 95, 3, 499-516, 2006.

- 36- STAHLY, G.P. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, 7, 6, 1007-1026, 2007.

- 37- BOND, A.D. What is a co-crystal? **CrystEngComm**, 9, 9, 833-834, 2007.

- 38- BHOGALA, B.R., NANGIA, A. Ternary and quaternary co-crystals of 1,3-cis,5-cis-cyclohexanetricarboxylic acid and 4,4'-bipyridines. **New Journal of Chemistry**, 32, 5, 800-807, 2008.

- 39- BABU, N.J., NANGIA, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, 11, 7, 2662-2679, 2011.

- 40- MASUDA, T., YOSHIHASHI, Y., YONEMOCHI, E., FUJII, K., UEKUSA, H., TERADA, K. Cocrystallization and amorphization induced by drug-exipient interaction improves the physical properties of acyclovir. **International Journal of Pharmaceutics**, 422, 1, 160-169, 2012.

- 41- MIROSHNYK, I., MIRZA, S., SANDLER, N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. **Expert Opinion on Drug Delivery**, 6, 4, 333-341, 2009.

- 42- LU, J., ROHANI, S. Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocrystal. **Organic Process Research & Development**, 13, 6, 1269-1275, 2009.

- 43- LARA-OCHOA, F., ESPINOSA-PÉREZ, G. Crystals and Patents. **Crystal Growth & Design**, 7, 7, 1213-1215, 2007.

- 44- AAKERÖY, C.B., DESPER, J., FASULO, M., HUSSAIN, I., LEVIN, B., SCHULTHEISS, N. Ten years of co-crystal synthesis; the good, the bad, and the ugly. **CrystEngComm**, 10, 12, 1816-1821, 2008.

- 45- STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, 41, 1, 48-76, 2002.

- 46- PERLSTEIN, J. The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology (International Union of Crystallography, Monographs on Crystallography, 9) By Gautam R. Desiraju (University of Hyderabad) and Thomas Steiner (Freie Universität Berlin). Oxford University Press: Oxford and New York. 1999. xiv + 507 pp. \$150. ISBN 0-19-850252-4. **Journal of the American Chemical Society**, 123, 1, 191-192, 2001.

- 47- WEYNA, D.R., SHATTOCK, T., VISHWESHWAR, P., ZAWOROTKO, M.J. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. **Crystal Growth & Design**, 9, 2, 1106-1123, 2009.

- 48- SHATTOCK, T.R., ARORA, K.K., VISHWESHWAR, P., ZAWOROTKO, M.J. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Carboxylic Acid center dot center dot center dot Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That also Contain a Hydroxyl Moiety. **Crystal Growth & Design**, 8, 12, 4533-4545, 2008.

- 49- MORAGUES-BARTOLOME, A.M., JONES, W., CRUZ-CABEZA, A.J. Synthon preferences in cocrystals of cis-carboxamides:carboxylic acids. **CrystEngComm**, 14, 7, 2552-2559, 2012.

- 50- DA SILVA, C.C.P., PEPINO, R.D.O., DE MELO, C.C., TENORIO, J.C., ELLENA, J. Controlled Synthesis of New 5-Fluorocytosine Cocrystals Based on the pKa Rule. **Crystal Growth & Design**, 14, 9, 4383-4393, 2014.

- 51- BLAGDEN, N., BERRY, D.J., PARKIN, A., JAVED, H., IBRAHIM, A., GAVAN, P.T., DE MATOS, L.L., SEATON, C.C. Current directions in co-crystal growth. **New Journal of Chemistry**, 32, 10, 1659-1672, 2008.

- 52- MUKHERJEE, A., DESIRAJU, G.R. Combinatorial Exploration of the Structural Landscape of Acid–Pyridine Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, 14, 3, 1375-1385, 2014.

- 53- CHILDS, S.L., STAHL, G.P., PARK, A. The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State. **Molecular Pharmaceutics**, 4, 3, 323-338, 2007.

- 54- KALE, D.P., ZODE, S.S., BANSAL, A.K. Challenges in Translational Development of Pharmaceutical Cocrystals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 106, 2, 457-470, 2017.

- 55- CRUZ-CABEZA, A.J. Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. **CrystEngComm**, 14, 20, 6362-6365, 2012.

- 56- KARAGIANNI, A., MALAMATARI, M., KACHRIMANIS, K. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. **Pharmaceutics**, 10, 1, 18, 2018.

- 57- MCNAMARA, D.P., CHILDS, S.L., GIORDANO, J., IARRICCIO, A., CASSIDY, J., SHET, M.S., MANNION, R., O'DONNELL, E., PARK, A. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. **Pharmaceutical Research**, 23, 8, 1888-1897, 2006.

- 58- PERPÉTUO, G.L., CHIERICE, G.O., FERREIRA, L.T., FRAGA-SILVA, T.F.C., VENTURINI, J., ARRUDA, M.S.P., BANNACH, G., CASTRO, R.A.E. A combined approach using differential scanning calorimetry with polarized light thermomicroscopy in the investigation of ketoprofen and nicotinamide cocrystal. **Thermochimica Acta**, 651, 1-10, 2017.

- 59- BERRY, D.J., SEATON, C.C., CLEGG, W., HARRINGTON, R.W., COLES, S.J., HORTON, P.N., HURSTHOUSE, M.B., STOREY, R., JONES, W., FRIŠČIĆ, T., BLAGDEN, N. Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients. **Crystal Growth & Design**, 8, 5, 1697-1712, 2008.

- 60- CROWLEY, M.M., ZHANG, F., REPKA, M.A., THUMMA, S., UPADHYE, S.B., KUMAR BATTU, S., MCGINITY, J.W., MARTIN, C. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 33, 9, 909-926, 2007.

- 61- CASSEMIRO, E., PEIXOTO, J.A., CALDEIRA, V.M., **Aplicação da tecnologia de extrusão por fusão a quente para solubilização de fármacos insolúveis.**, in: <https://www.scribd.com/document/356090887/Aplicacao-Da-Tecnologia-de-Extrusao-Por-Fusao-a-Quente-Para-Solubilizacao-de-Farmacos-Insoluveis-16-05-2017>, 2017, acessado em em: 06/06/2019.

- 62- BOKSA, K., OTTE, A., PINAL, R. Matrix-Assisted Cocrystallization (MAC) Simultaneous Production and Formulation of Pharmaceutical Cocrystals by Hot-Melt Extrusion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 103, 9, 2904-2910, 2014.

- 63- JAMES, S.L., ADAMS, C.J., BOLM, C., BRAGA, D., COLLIER, P., FRIŠČIĆ, T., GREPIONI, F., HARRIS, K.D.M., HYETT, G., JONES, W., KREBS, A., MACK, J., MAINI, L., ORPEN, A.G., PARKIN, I.P., SHEAROUSE, W.C., STEED, J.W., WADDELL, D.C. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. **Chemical Society Reviews**, 41, 1, 413-447, 2012.

- 64- TRASK, A.V., VAN DE STREEK, J., MOTHERWELL, W.D.S., JONES, W. Achieving Polymorphic and Stoichiometric Diversity in Cocrystal Formation: Importance of Solid-State Grinding, Powder X-ray Structure Determination, and Seeding. **Crystal Growth & Design**, 5, 6, 2233-2241, 2005.

- 65- SHAN, N., TODA, F., JONES, W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. **Chem. Commun.**, 20, 2372-2373, 2002.

- 66- TRASK, A.V., MOTHERWELL, W.D.S., JONES, W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. **Chem. Commun.**, 7, 890-891, 2004.

- 67- WANG, I.-C., LEE, M.-J., SIM, S.-J., KIM, W.-S., CHUN, N.-H., CHOI, G.J. Anti-solvent co-crystallization of carbamazepine and saccharin. **International Journal of Pharmaceutics**, 450, 1, 311-322, 2013.

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

- 69- PANDO, C., CABAÑAS, A., CUADRA, I.A. Preparation of pharmaceutical co-crystals through sustainable processes using supercritical carbon dioxide: a review. **RSC Advances**, 6, 75, 71134-71150, 2016.

- 70- PADRELA, L., RODRIGUES, M.A., VELAGA, S.P., MATOS, H.A., DE AZEVEDO, E.G. Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 38, 1, 9-17, 2009.

- 71- TAKATA, N., SHIRAKI, K., TAKANO, R., HAYASHI, Y., TERADA, K. Cocrystal Screening of Stanolone and Mestanolone Using Slurry Crystallization. **Crystal Growth & Design**, 8, 8, 3032-3037, 2008.

- 72- JORDENS, J., GIELEN, B., XIOURAS, C., HUSSAIN, M.N., STEFANIDIS, G.D., THOMASSEN, L.C.J., BRAEKEN, L., VAN GERVEN, T. Sonocrystallisation: Observations, theories and guidelines. **Chem. Eng. Process.**, 139, 130-154, 2019.

- 73- EDDLESTON, M.D., PATEL, B., DAY, G.M., JONES, W. Cocrystallization by Freeze-Drying: Preparation of Novel Multicomponent Crystal Forms. **Crystal Growth & Design**, 13, 10, 4599-4606, 2013.

- 74- ALHALAWEH, A., VELAGA, S.P. Formation of Cocrystals from Stoichiometric Solutions of Incongruently Saturating Systems by Spray Drying. **Crystal Growth & Design**, 10, 8, 3302-3305, 2010.

- 75- AM ENDE, D.J., ANDERSON, S.R., SALAN, J.S. Development and Scale-Up of Cocrystals Using Resonant Acoustic Mixing. **Organic Process Research & Development**, 18, 2, 331-341, 2014.

- 76- GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G. . **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. ed., McGraw-Hill, Rio de Janeiro, (2003).

- 77- RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., MOORE, P.K. **Farmacologia**. 5ª ed., Elsevier editora, Rio de Janeiro, (2003).

- 78- BRENNER, G.S., ELLISON, D.K., KAUFMAN, M.J. Lovastatin. in: H.G. Brittain(**Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, Academic Press, (1992), 277-305.

- 79- ELLISON, D.K., MOORE, W.D., PETTS, C.R. Simvastatin. in: H.G. Brittain(**Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, Academic Press, (1993), 359-388.

- 80- YU, L.X., AMIDON, G.L., POLLI, J.E., ZHAO, H., MEHTA, M.U., CONNER, D.P., SHAH, V.P., LESKO, L.J., CHEN, M.L., LEE, V.H.L., HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, 19, 7, 921-925, 2002.

- 81- THAKURIA, R., SARMA, B. Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. **Crystals**, 8, 2, 101, 2018.

- 82- **Food and Drug Administration, Food Additive Status List:** , in: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/food-additive-status-list#ftnN>, 2018, acessado em em: 12/05/2019.

- 83- THAKURIA, R., DELORI, A., JONES, W., LIPERT, M.P., ROY, L., RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, 453, 1, 101-125, 2013.

- 84- FÁBIÁN, L. Cambridge Structural Database Analysis of Molecular Complementarity in Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, 9, 3, 1436-1443, 2009.

- 85- SHIMPI, M.R., ALHAYALI, A., CAVANAGH, K.L., RODRÍGUEZ-HORNEDO, N., VELAGA, S.P. Tadalafil–Malonic Acid Cocrystal: Physicochemical Characterization, pH-Solubility, and Supersaturation Studies. **Crystal Growth & Design**, 18, 8, 4378-4387, 2018.

- 86- PUTRA, O.D., UMEDA, D., NUGRAHA, Y.P., FURUISHI, T., NAGASE, H., FUKUZAWA, K., UEKUSA, H., YONEMOCHI, E. Solubility improvement of epalrestat by layered structure formation via cocrystallization. **CrystEngComm**, 19, 19, 2614-2622, 2017.

- 87- HICKEY, M.B., PETERSON, M.L., SCOPPETTUOLO, L.A., MORRISETTE, S.L., VETTER, A., GUZMÁN, H., REMENAR, J.F., ZHANG, Z., TAWA, M.D., HALEY, S., ZAWOROTKO, M.J., ALMARSSON, Ö. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 67, 1, 112-119, 2007.

- 88- ELDER, D.P., HOLM, R., DIEGO, H.L.D. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, 453, 1, 88-100, 2013.

- 89- SUROV, A.O., CHURAKOV, A.V., PROSHIN, A.N., DAI, X.-L., LU, T., PERLOVICH, G.L. Cocrystals of a 1,2,4-thiadiazole-based potent neuroprotector with gallic acid: solubility, thermodynamic stability relationships and formation pathways. **Physical Chemistry Chemical Physics**, 20, 21, 14469-14481, 2018.

- 90- KHO, K., NUGROHO, D., SUGIH, A.K. Preparation and Characterization of Highly Water Soluble Curcumin – Dextrose Cocrystal. **2018**, 7, 2, 9, 2018.

- 91- AITIPAMULA, S., WONG, A.B.H., CHOW, P.S., TAN, R.B.H. Cocrystallization with flufenamic acid: comparison of physicochemical properties of two pharmaceutical cocrystals. **CrystEngComm**, 16, 26, 5793-5801, 2014.

- 92- JUNG, M.-S., KIM, J.-S., KIM, M.-S., ALHALAWEH, A., CHO, W., HWANG, S.-J., VELAGA, S.P. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 62, 11, 1560-1568, 2010.

- 93- SHIRAKI, K., TAKATA, N., TAKANO, R., HAYASHI, Y., TERADA, K. Dissolution Improvement and the Mechanism of the Improvement from Cocrystallization of Poorly Water-soluble Compounds. **Pharmaceutical Research**, 25, 11, 2581-2592, 2008.

- 94- YADAV, A.V., SHETE, A.S., DABKE, A.P., KULKARNI, P.V., SAKHARE, S.S. Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. **Indian J. Pharm. Sci.**, 71, 4, 359-370, 2009.

- 95- GOOD, D.J., RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, 9, 5, 2252-2264, 2009.

- 96- Reviewer Guidance. **Validation of Chromatographic Methods**, in: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reviewer-guidance-validation-chromatographic-methods>, 1994. Acessado em: 15/01/2018.

- 97- PHARMACOPEIAL FORUM (PF) ONLINE. **Gemfibrozil**. 29(6), 1890, 2018. Disponível em: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>, acessado em: 13/11/2017.

- 98- PHARMACOPeIAL FORUM (PF) ONLINE. **Gemfibrozil Tablets**. 41(3), 2018. Disponível em: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>, acessado em: 20/12/2018.

- 99- ÉVORA, A.O.L., CASTRO, R.A.E., MARIA, T.M.R., ROSADO, M.T.S., SILVA, M.R., CANOTILHO, J., EUSÉBIO, M.E.S. Resolved structures of two picolinamide polymorphs. Investigation of the dimorphic system behaviour under conditions relevant to co-crystal synthesis. **CrystEngComm**, 14, 24, 8649-8657, 2012.

- 100- MATHOT, V.B.F., POEL, G.V., PIJERS, T.F.J. Benefits and potentials of high performance differential scanning calorimetry (Hper DSC). in: M.E. Brown, P.K. Gallagher(1st edition)**Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry**, Elsevier Science B.V., (2008), 269-342.

- 101- SISTI, L., FINELLI, L., LOTTI, N., BERTI, C., MUNAD, A. Memory effect in melting behaviour, crystallization kinetics and morphology of poly(propylene terephthalate). **E-Polymers**, 54, 1-19, 2003.

- 102- VARGA, J. Melting memory effect of the beta-modification of polypropylene. **Journal of Thermal Analysis**, 31, 1, 165-172, 1986.

- 103- CHO, K., SAHEB, D.N., CHOI, J., YANG, H. Real time in situ X-ray diffraction studies on the melting memory effect in the crystallization of β -isotactic polypropylene. **Polymer**, 43, 4, 1407-1416, 2002.

- 104- BRUNI, B., CORAN, S., DI VAIRA, M., GIANNELLINI, V. 5-(2,5-Dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid (gemfibrozil). **Acta Crystallographica Section E**, 61, 7, 1989-1991, 2005.

- 105- RAGER, T., HILFIKER, R. Chapter 12 Application of Phase Diagrams in Co-crystal Search and Preparation. in: **Pharmaceutical Salts and Co-crystals**, The Royal Society of Chemistry, (2012), 280-299.

- 106- GALLUS, J., LIN, Q., ZUMBÜHL, A., FRIESS, S.D., HARTMANN, R., MEISTER, E.C. Binary Solid-Liquid Phase Diagrams of Selected Organic Compounds. A Complete Listing of 15 Binary Phase Diagrams. **Journal of Chemical Education**, 78, 7, 961-964, 2001.

- 107- MOHD ZUBIR, M.Z., JAMALUDIN, N.S., ABDUL HALIM, S.N. Hirshfeld surface analysis of some new heteroleptic Copper(I) complexes. **Journal of Molecular Structure**, 1193, 141-150, 2019.

- 108- TURNER, M.J., MCKINNON, J.J., WOLFF, S.K., GRIMWOOD, D.J., SPACKMAN, P.R., JAYATILAKA, D., SPACKMAN, M.A. **CrystalExplorer17**, University of Western Australia, 2017, disponível em: <http://crystalexplorer.scb.uwa.edu.au/>.

109- SPACKMAN, M.A., JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, 11, 1, 19-32, 2009.

110- ANJALIN, F.M., KANAGATHARA, N., MARCHEWKA, M.K., MOHANKUMAR, V. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and vibrational spectral studies on P-nitroanilinium p-toluene sulphonate single crystal. **Journal of Molecular Structure**, 1183, 78-86, 2019.

111- HOLANDA, B.B.C., ALARCON, R.T., GAGLIERI, C., DE SOUZA, A.R., CASTRO, R.A.E., ROSA, P.C.P., TANGERINO, D.J.A., BANNACH, G. Thermal studies, degradation kinetic, equilibrium solubility, DFT, MIR, and XRPD analyses of a new cocrystal of gemfibrozil and isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, accepted: <https://doi.org/10.1007/s10973-10018-17873-10978>, 2018.

(Anexo I)

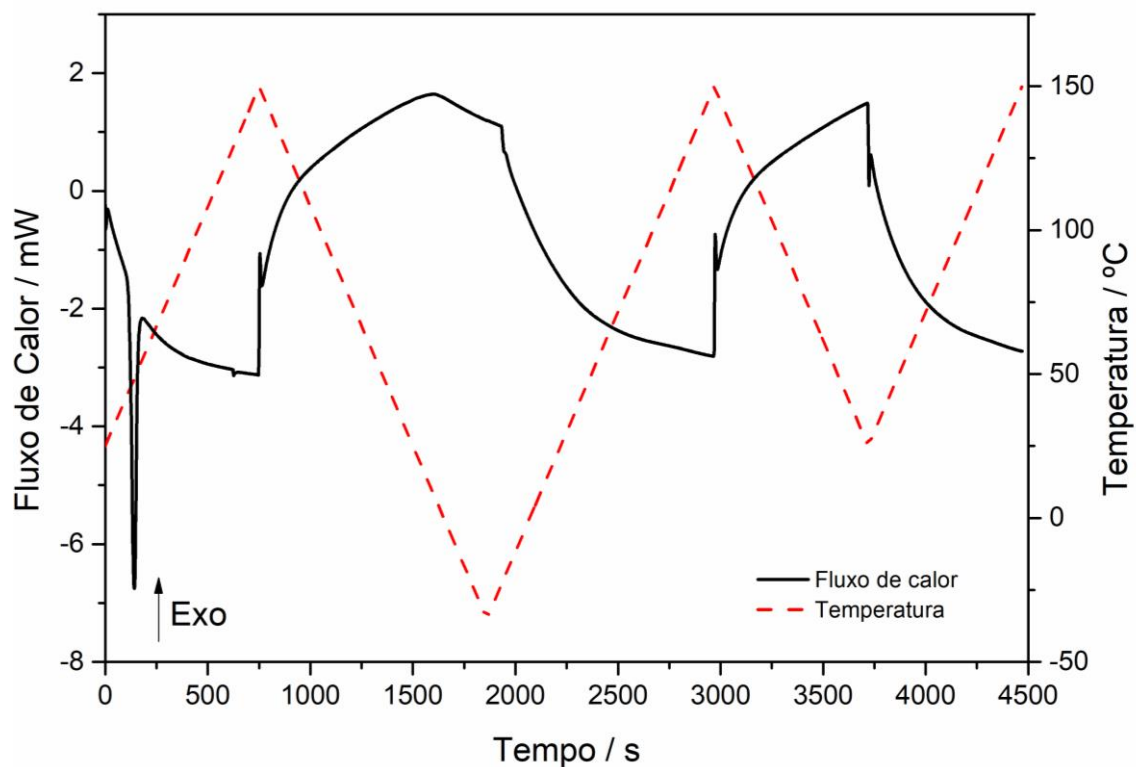


Figura A1: Curva DSC cíclica sistema GEM:PA

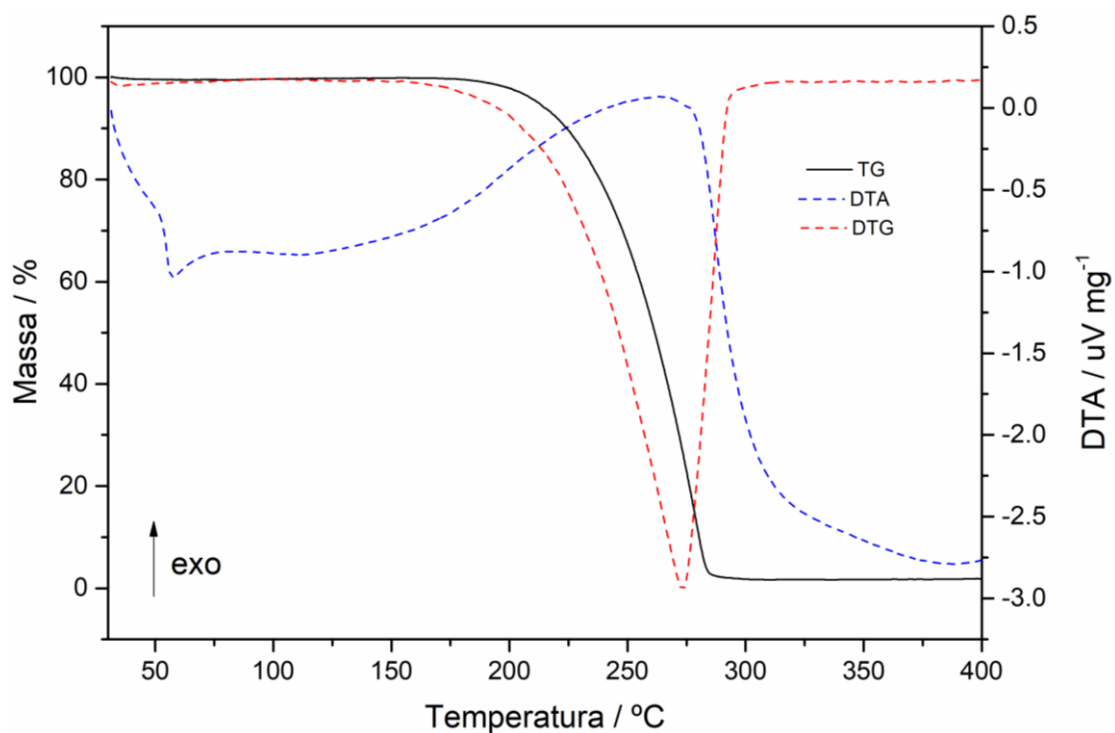


Figura A2: Curva TG/DTG-DTA GEM+NA

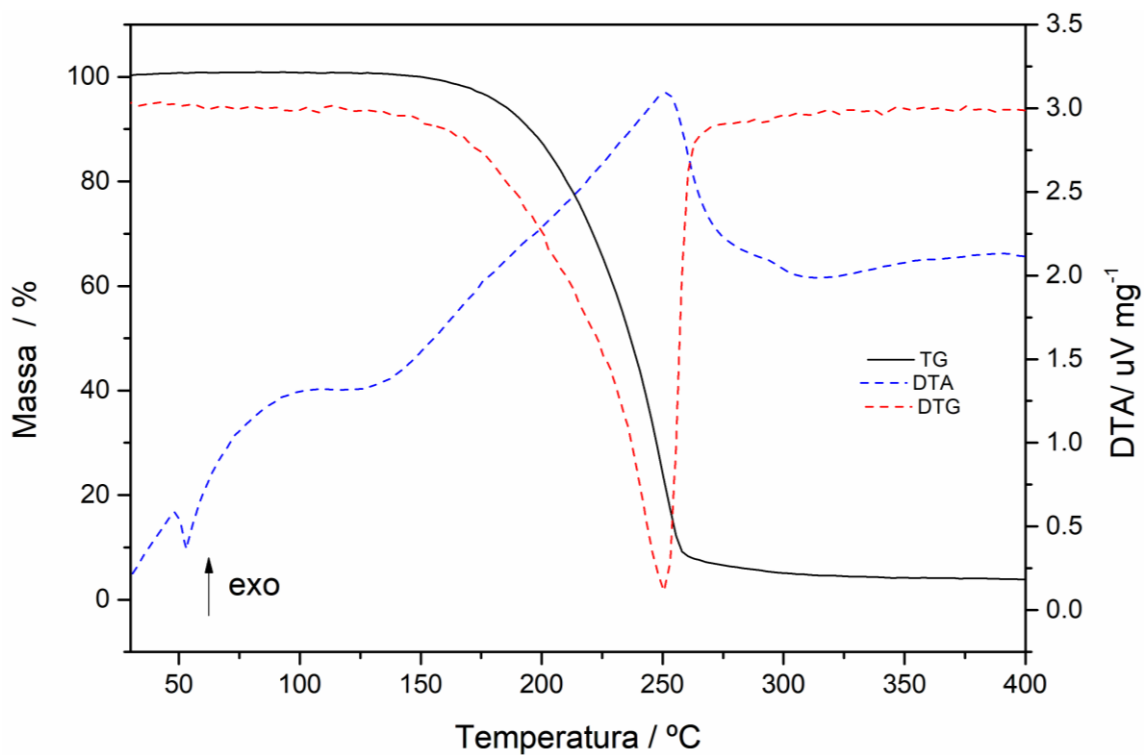


Figura A3: Curva TG/DTG-DTA GEM+BZ

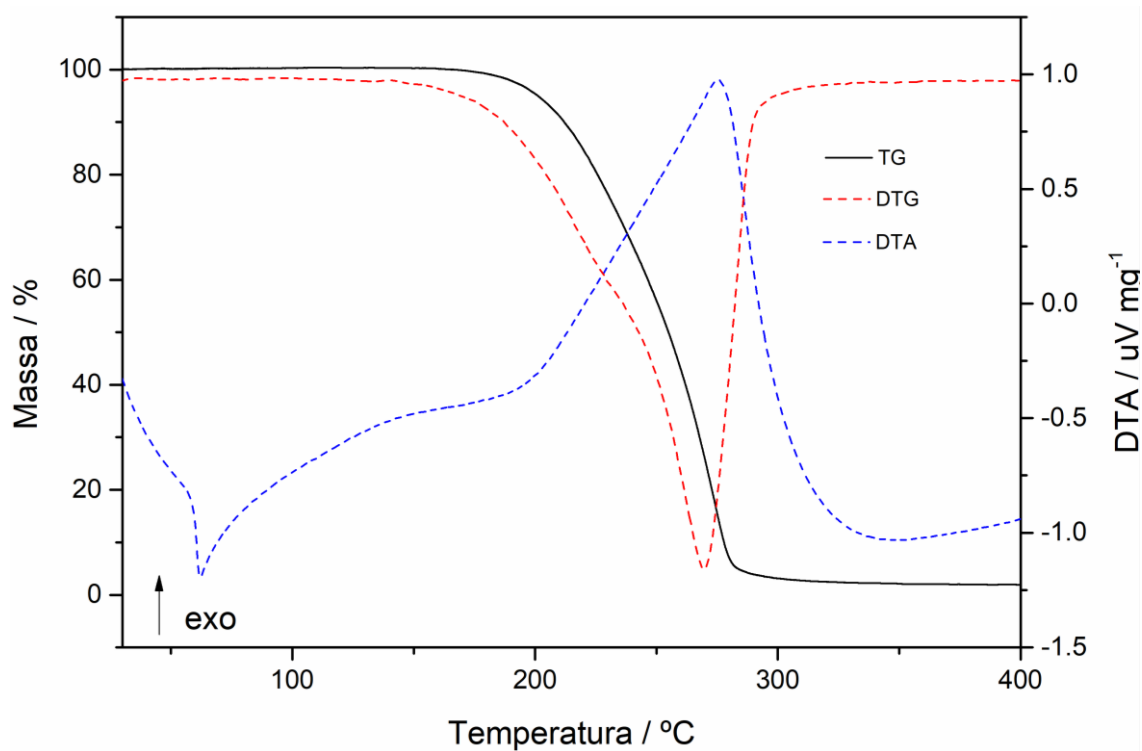


Figura A4: Curva TG/DTG-DTA GEM+NCN

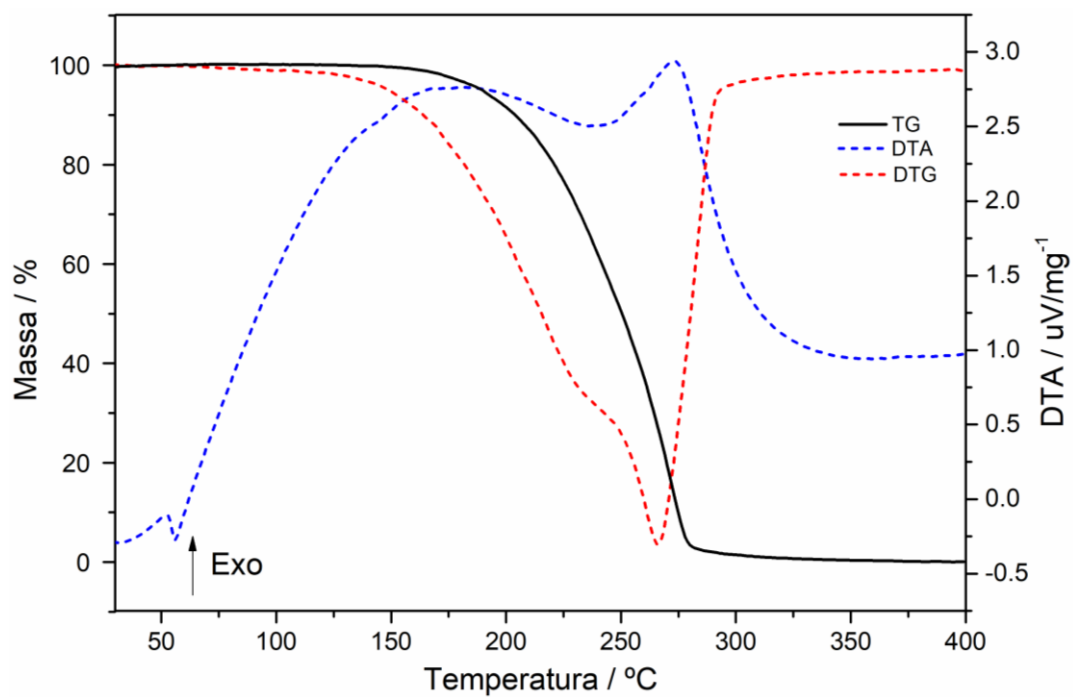


Figura A5: Curva TG/DTG-DTA GEM+PZN

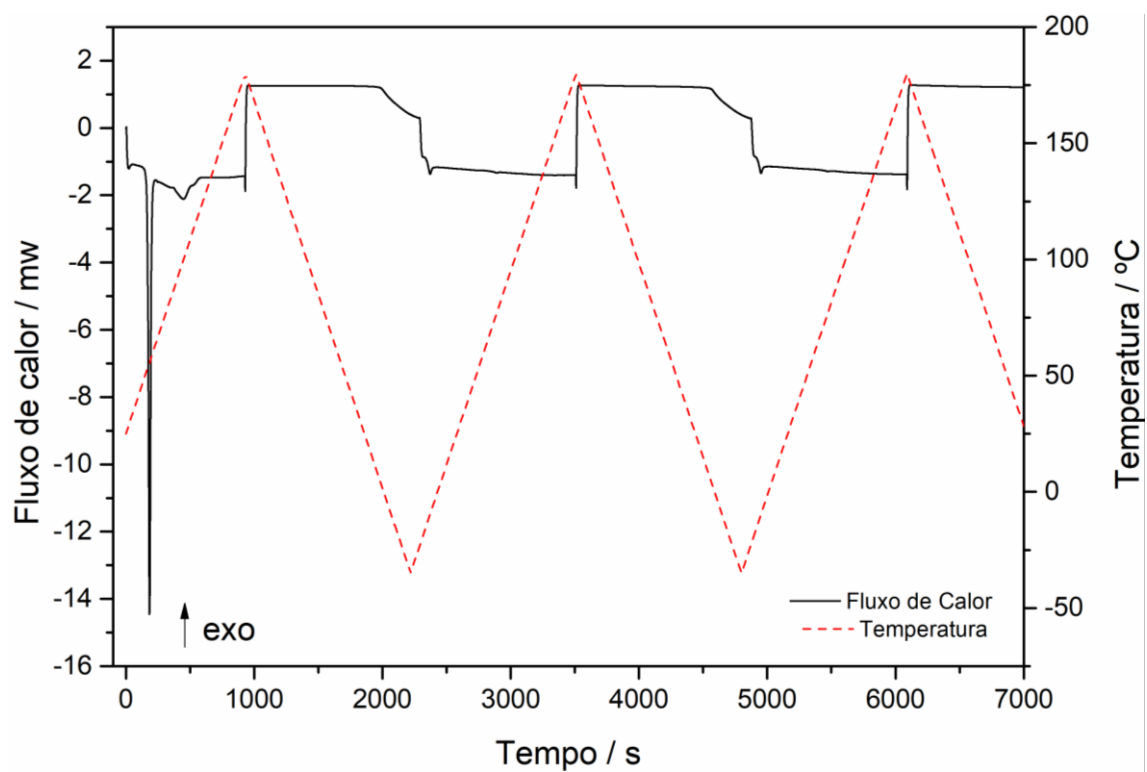


Figura A6: DSC Ciclo GEM+NA

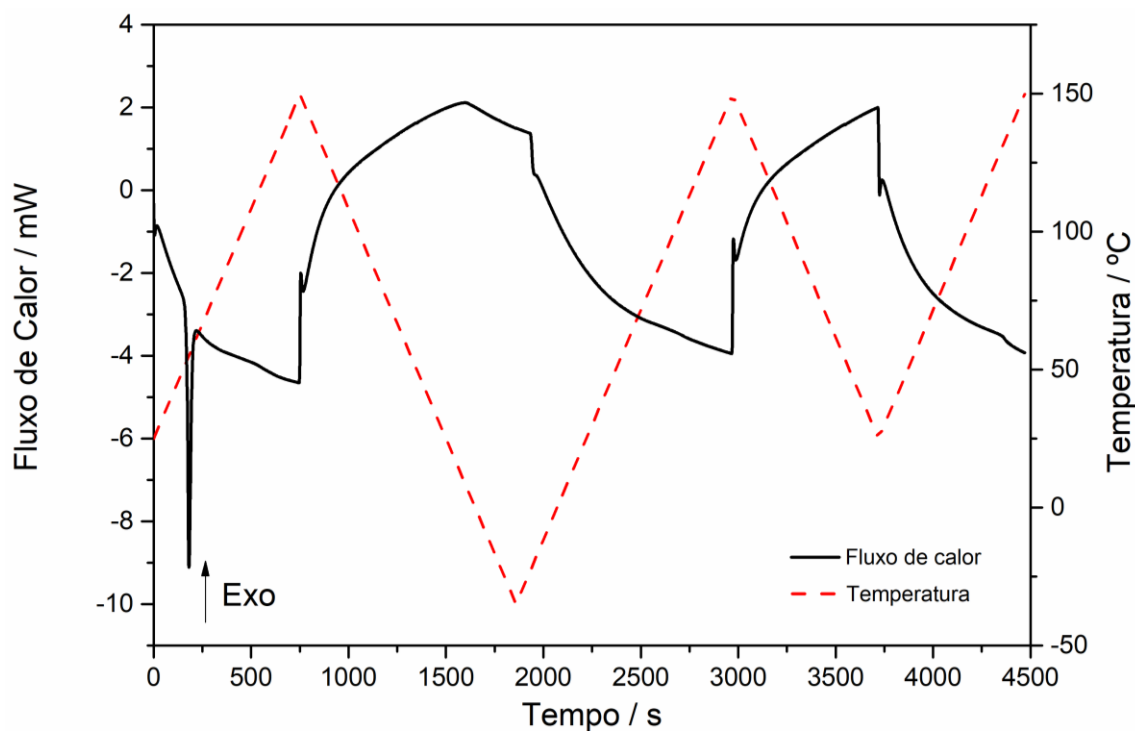


Figura A7: Curva DSC cíclico sistema GEM+BZ

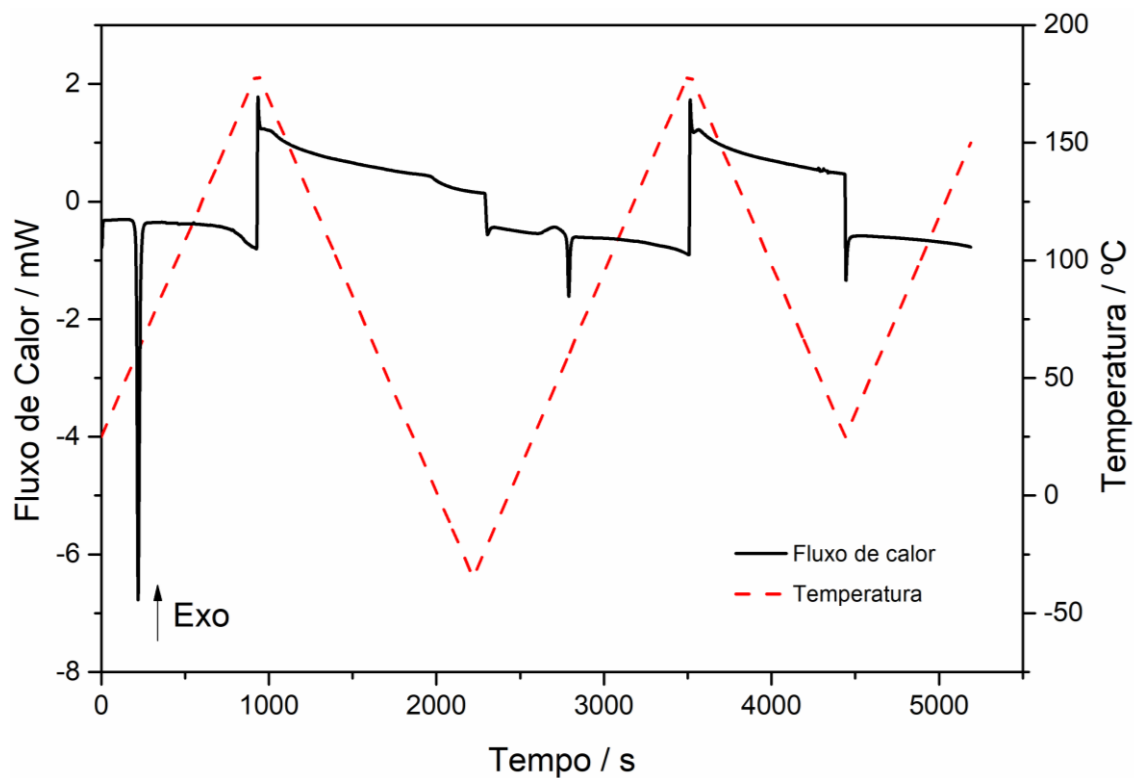


Figura A8: Curva DSC cíclico sistema GEM+NCN

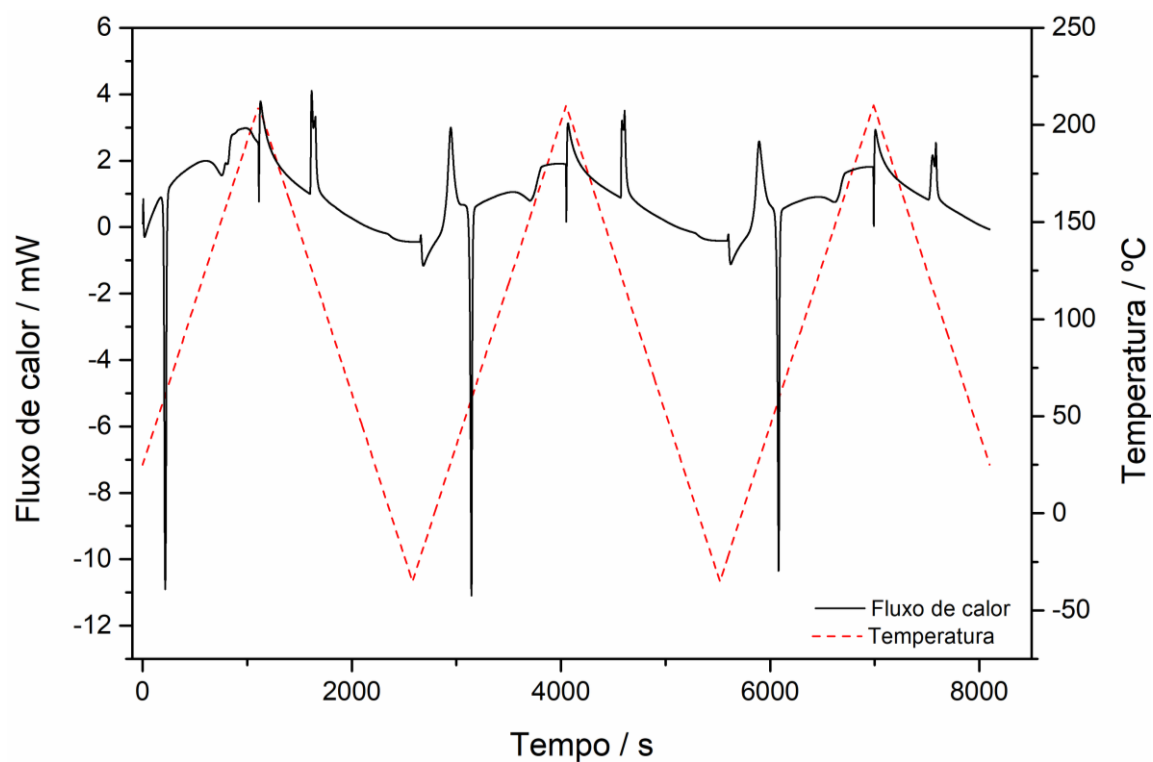


Figura A9: Curva DSC cíclico sistema GEM+PZN

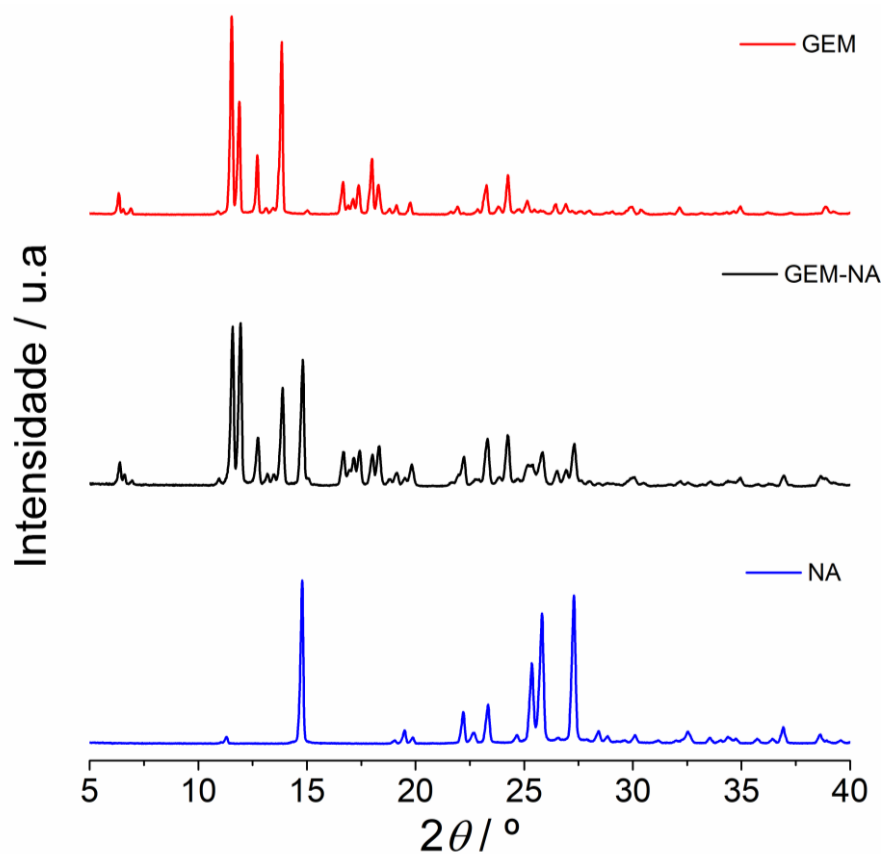


Figura A10: Difractogramas sistema GEM+NA

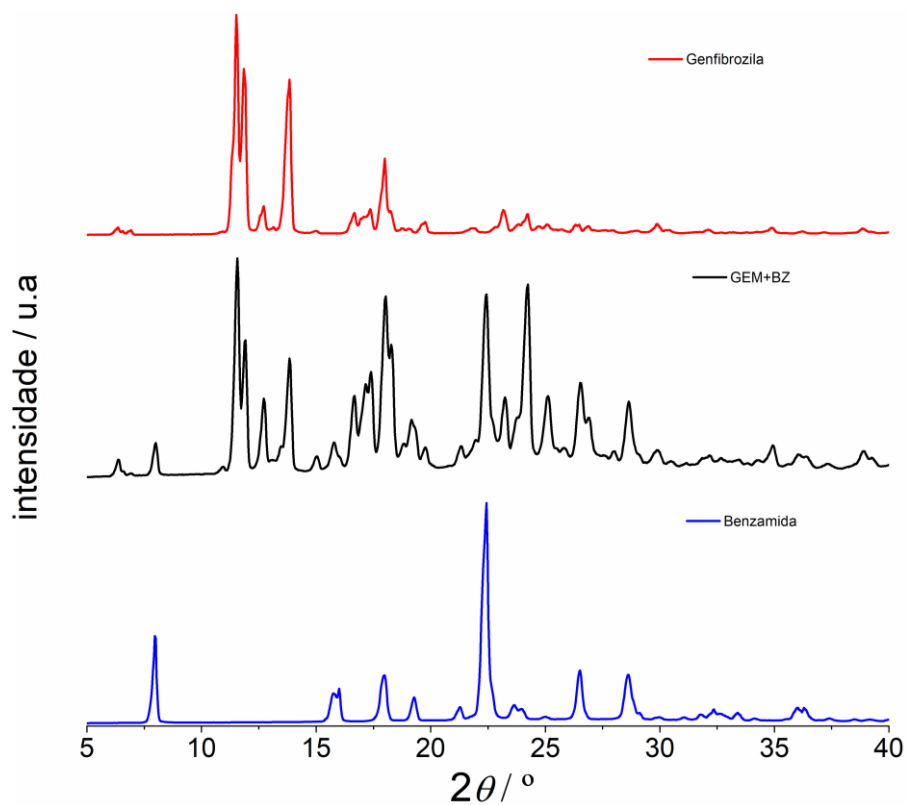


Figura A11: Difratomogramas sistema GEM+BZ

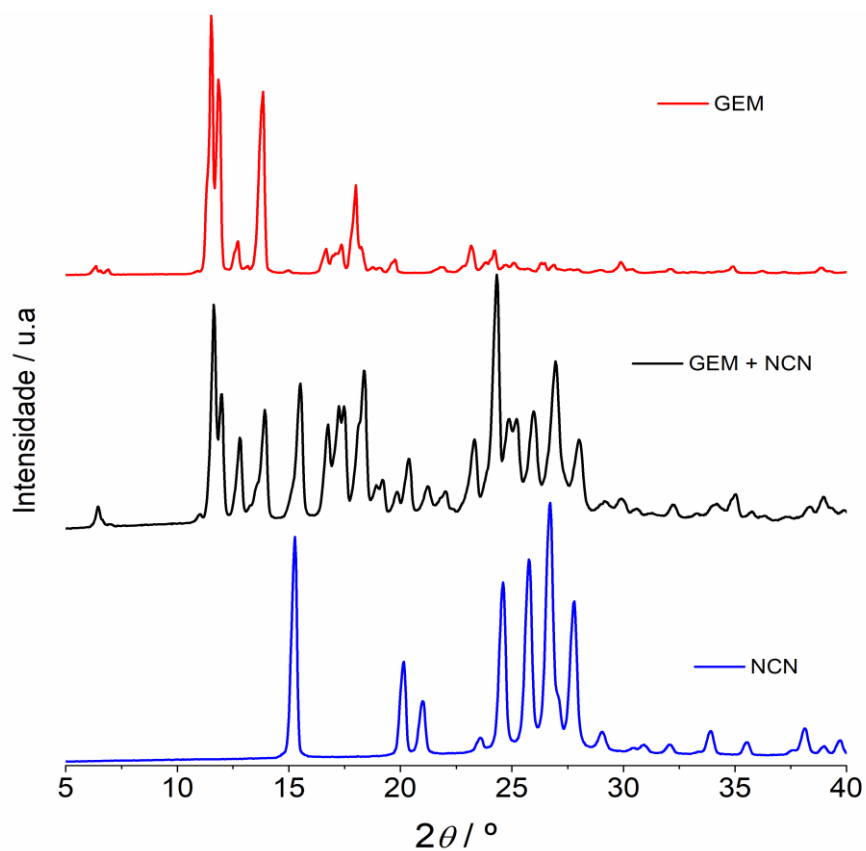


Figura A12: Difratomogramas sistema GEM+NCN

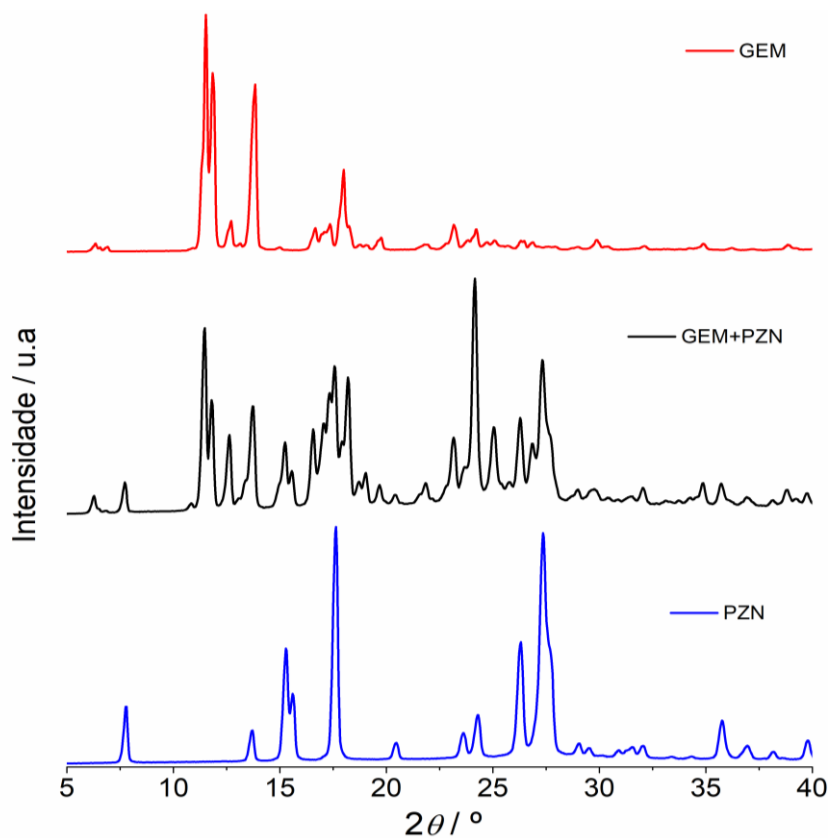


Figura A13: Difractogramas sistema GEM+PZN

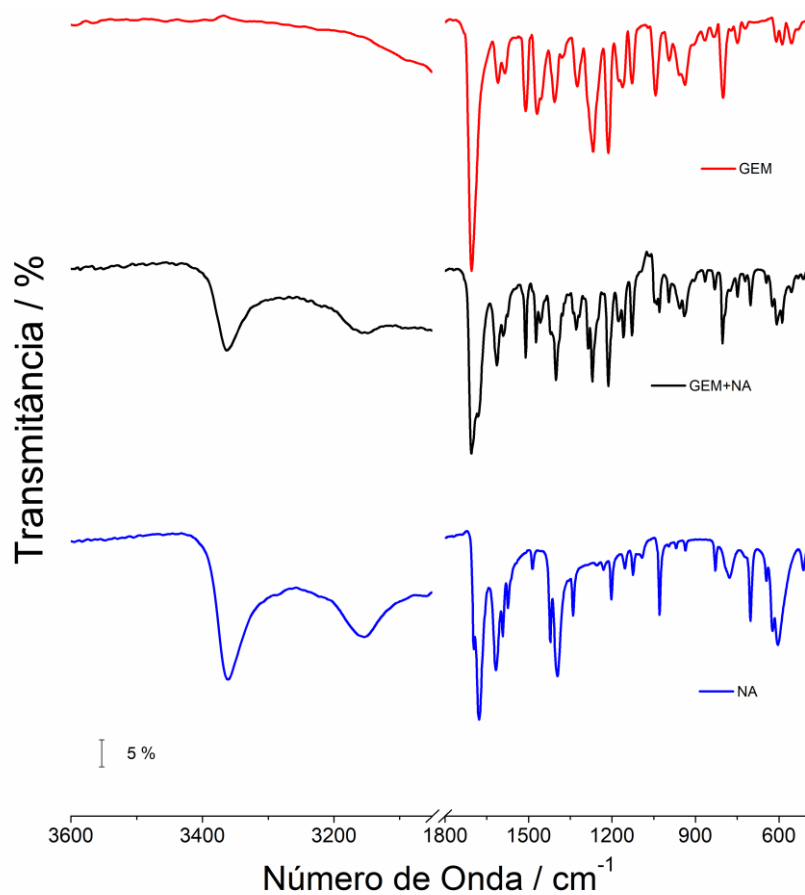


Figura A14: Espectros FTIR sistema GEM+NA

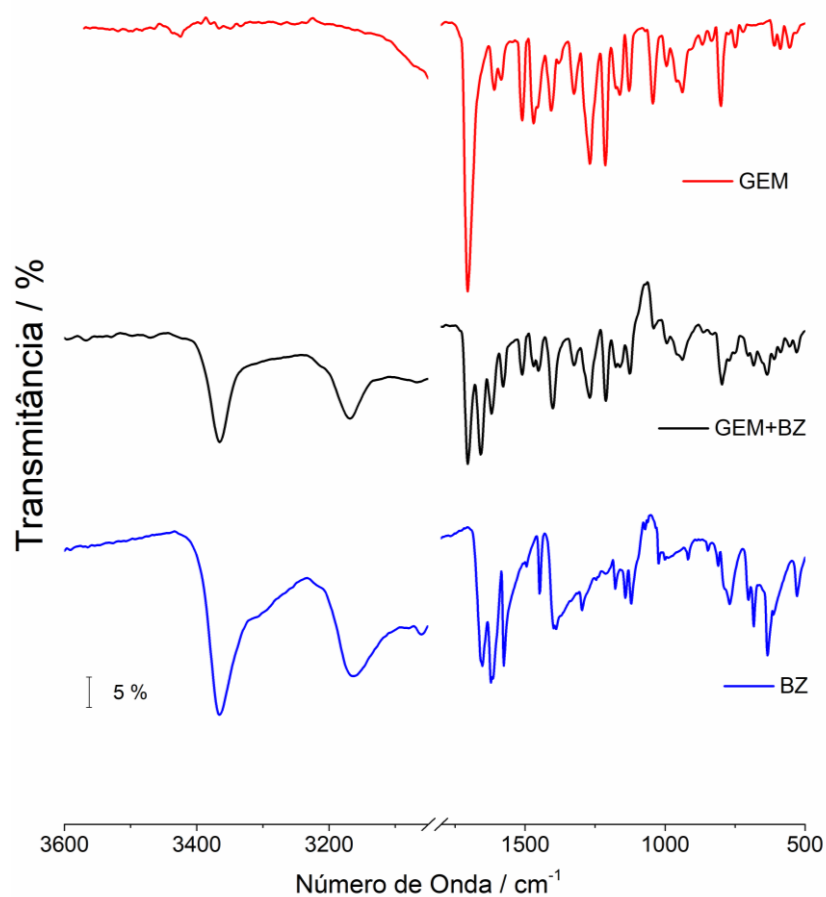


Figura A15: Espectros FTIR sistema GEM+BZ

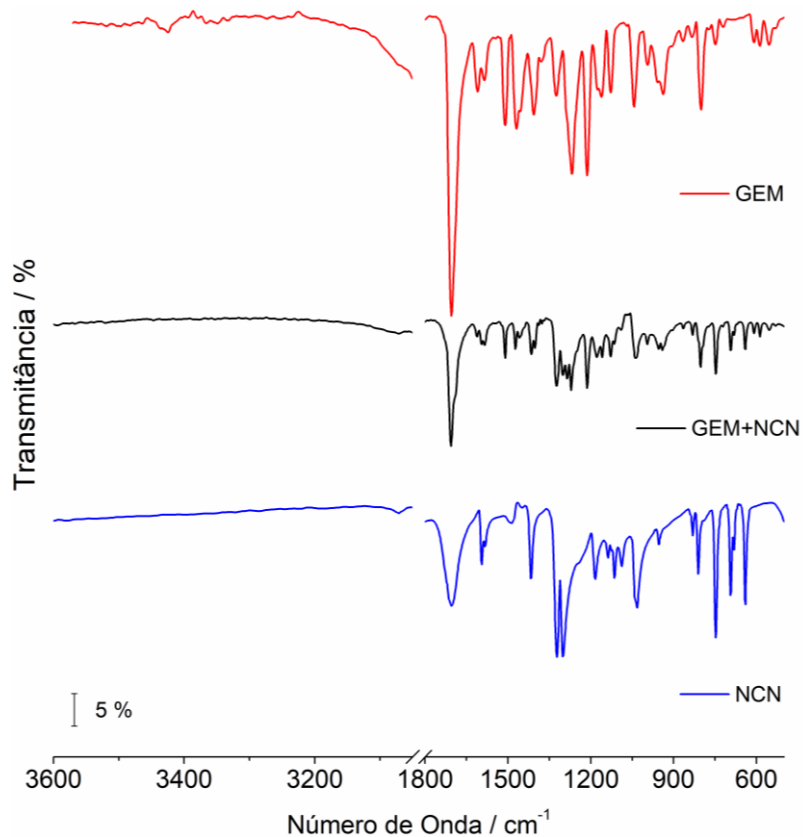


Figura A16: Espectros FTIR sistema GEM+NCN

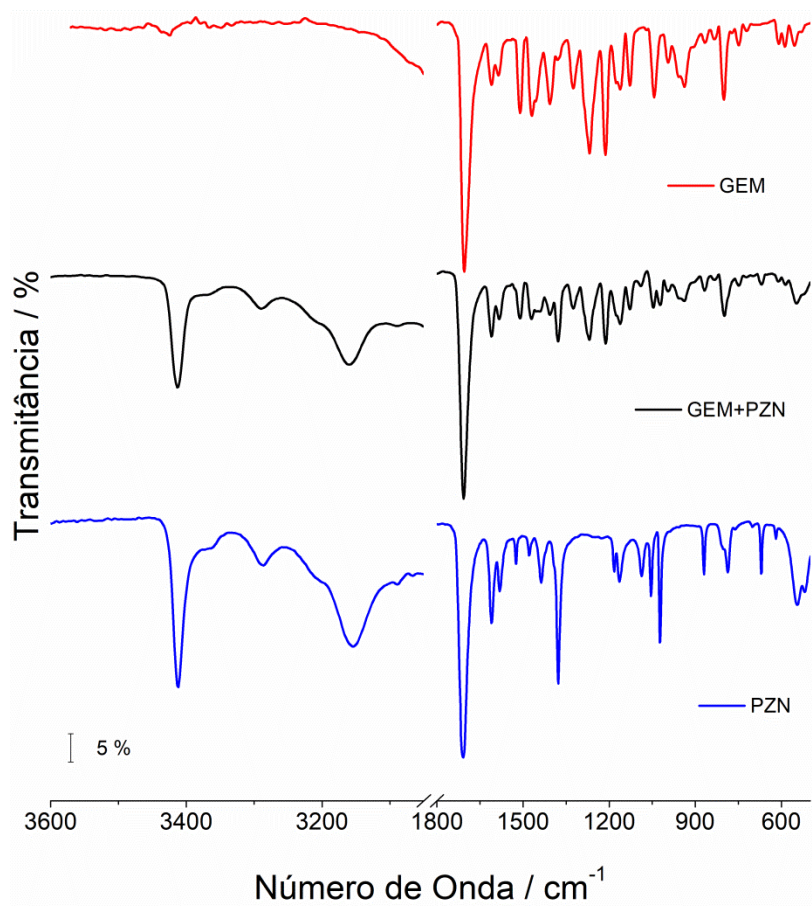


Figura A17: Espectros FTIR sistema GEM+PZN

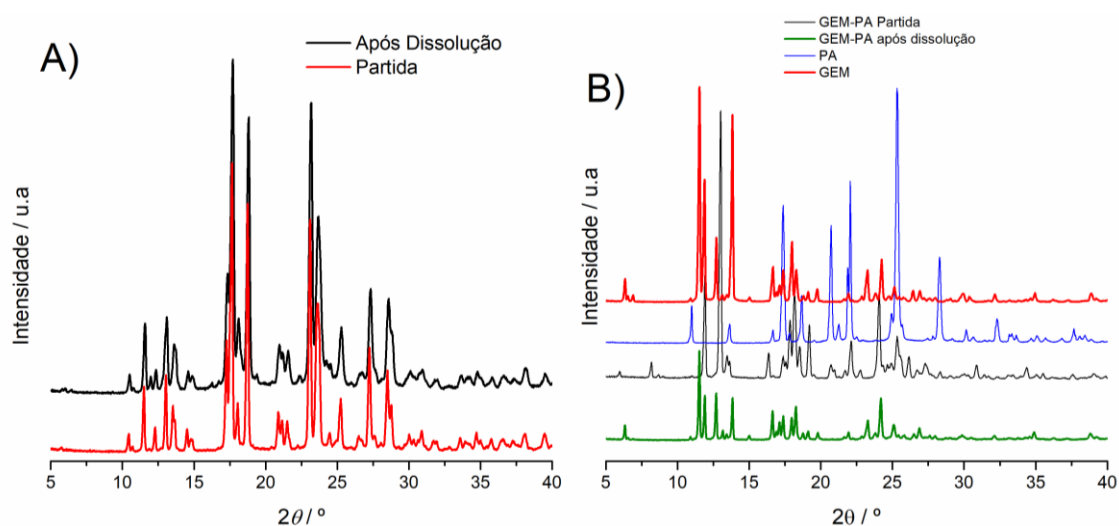


Figura A18: Difractogramas de partida e após os ensaios de dissolução a) GEM:INCT e b) GEM:PA

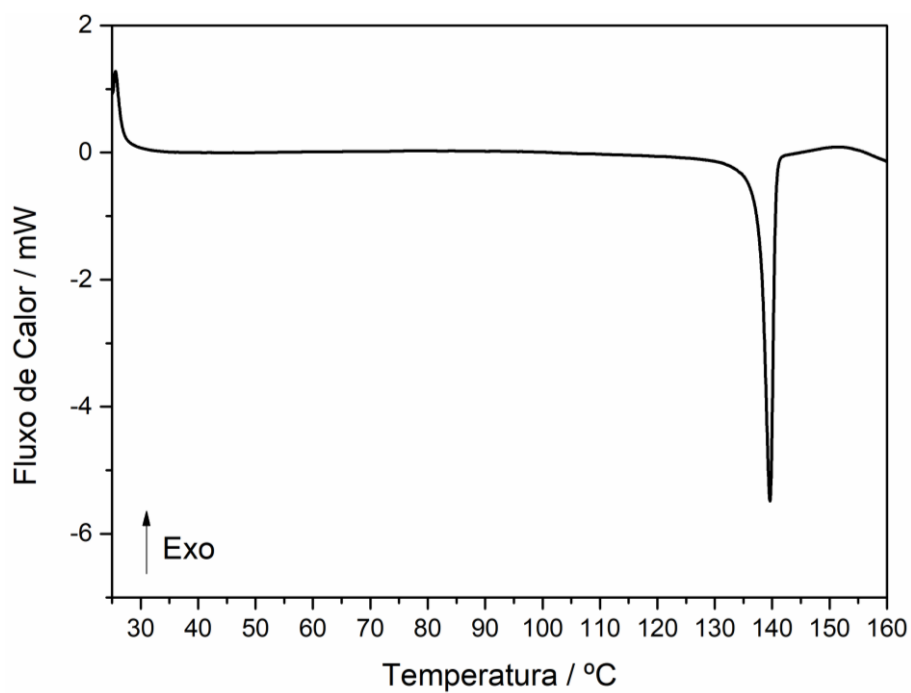


Figura A19: Curva DSC Sinvastatina

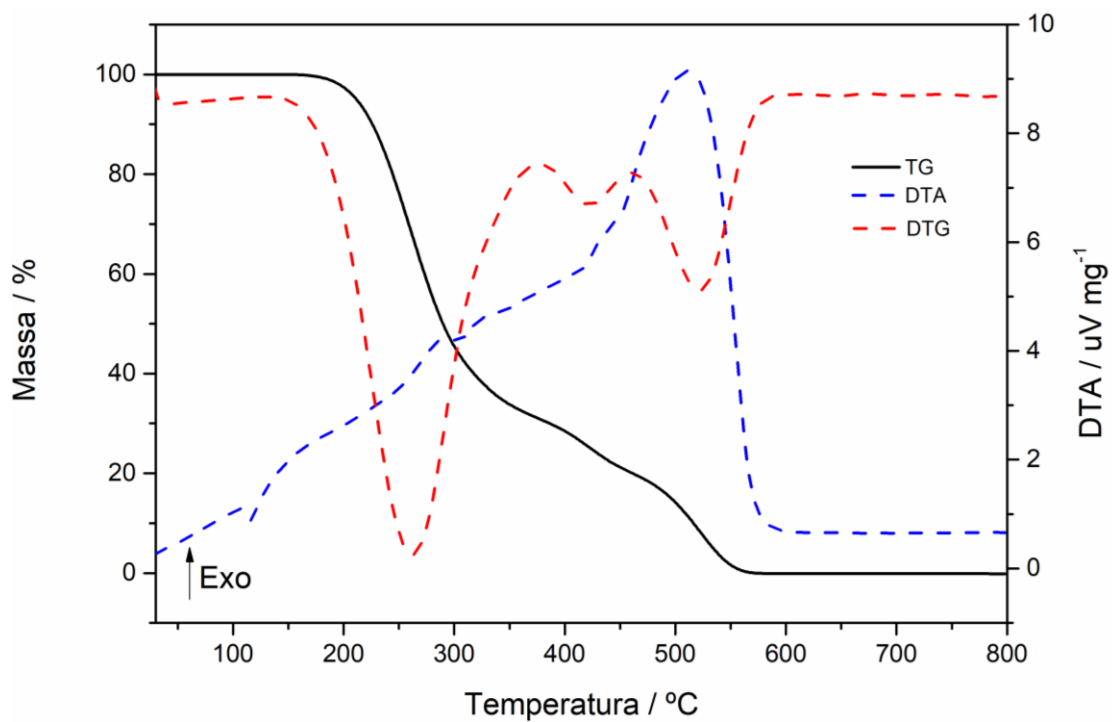


Figura A20: Curva TG/DTG-DTA SIM+INCT

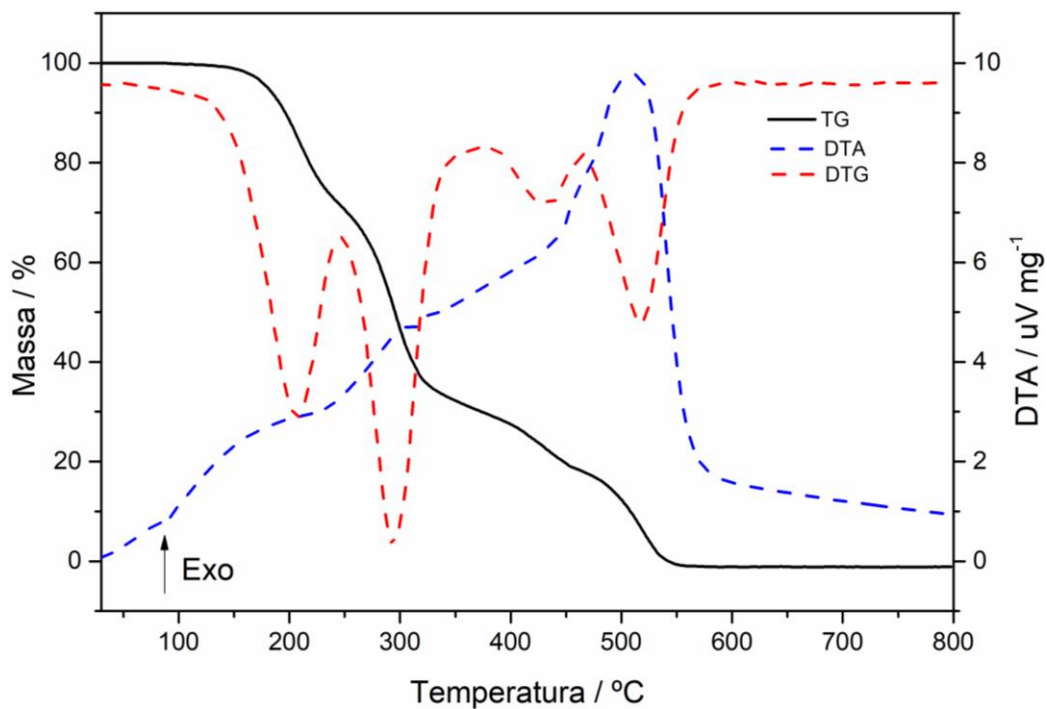


Figura A21: Curva TG/DTG-DTA SIM+PA

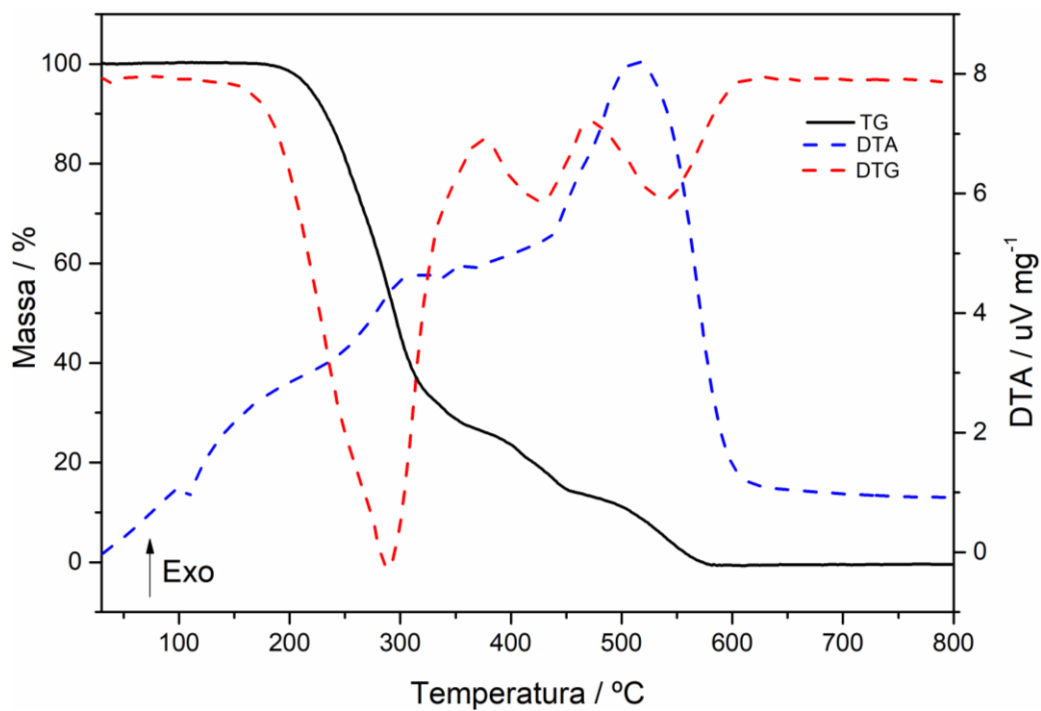


Figura A22: Curva TG/DTG-DTA SIM+NA

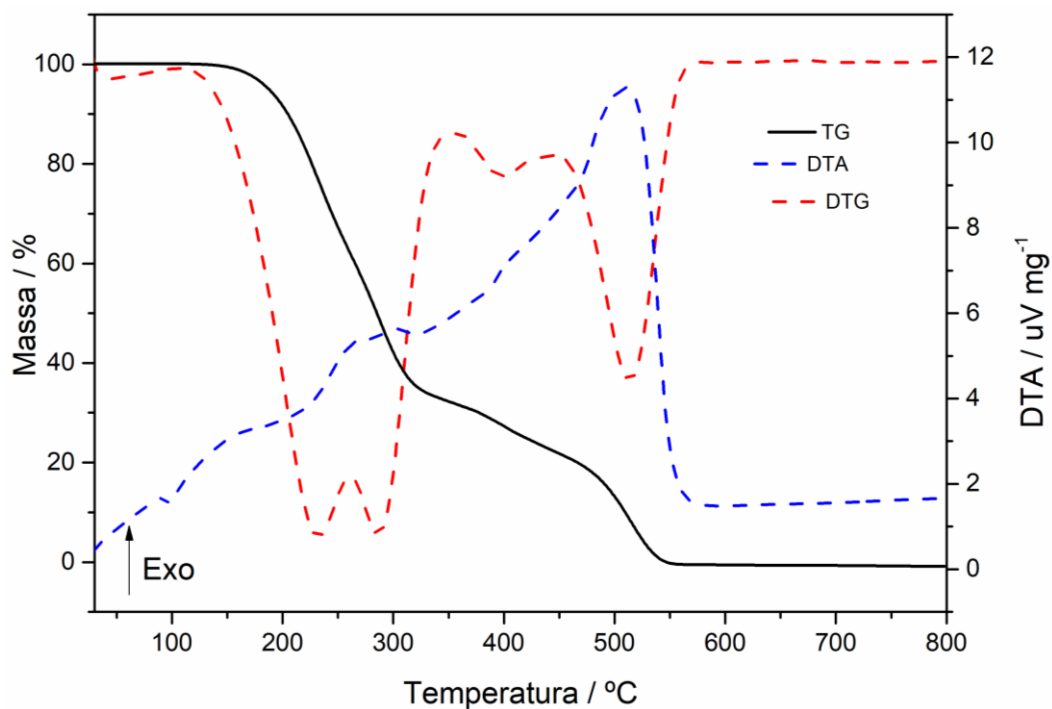


Figura A23: Curva TG/DTG-DTA SIM+BZ

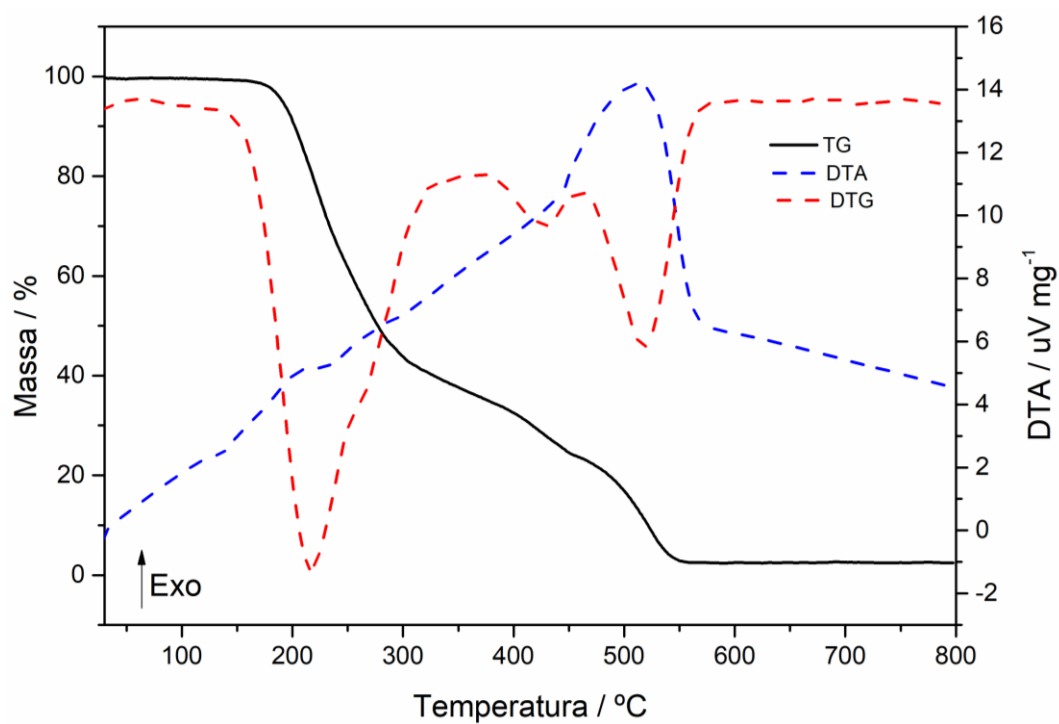


Figura A24: Curva TG/DTG-DTA SIM+NCN

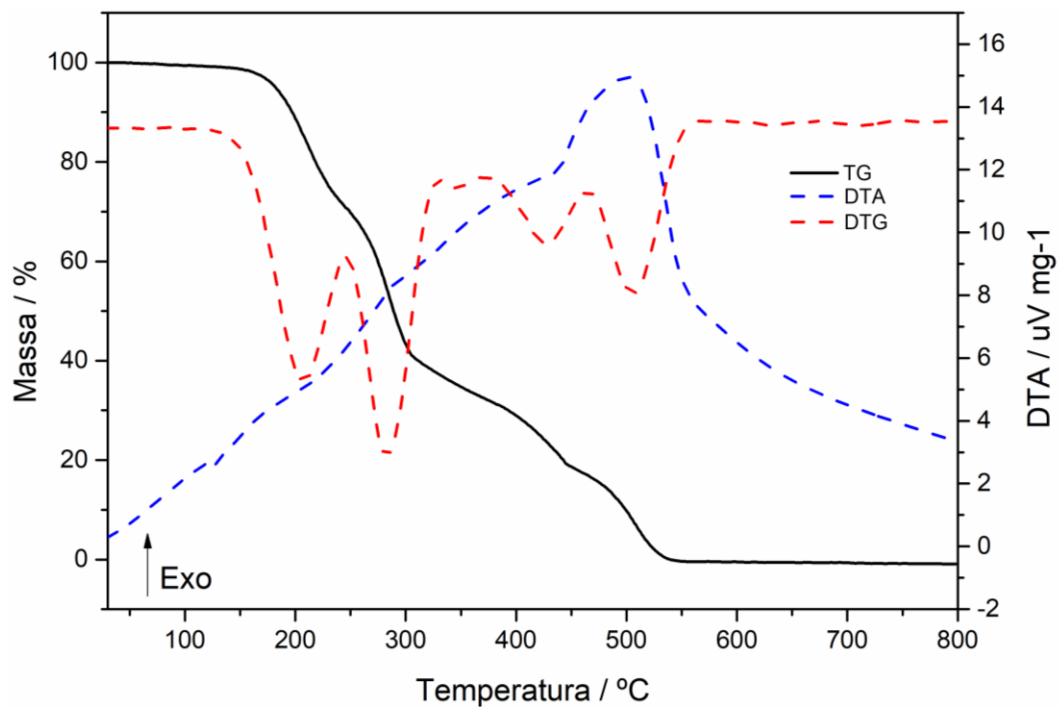


Figura A25: Curva TG/DTG-DTA SIM+PZN

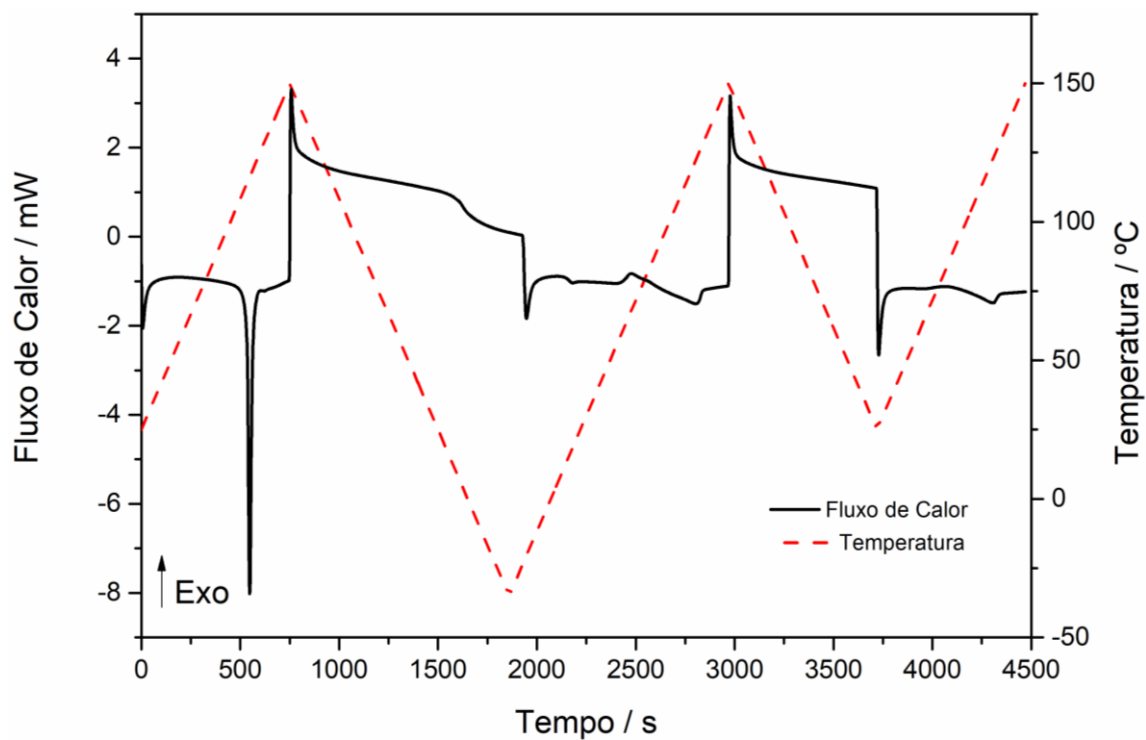


Figura A26: Curva DSC Cíclico sistema SIM+INCT

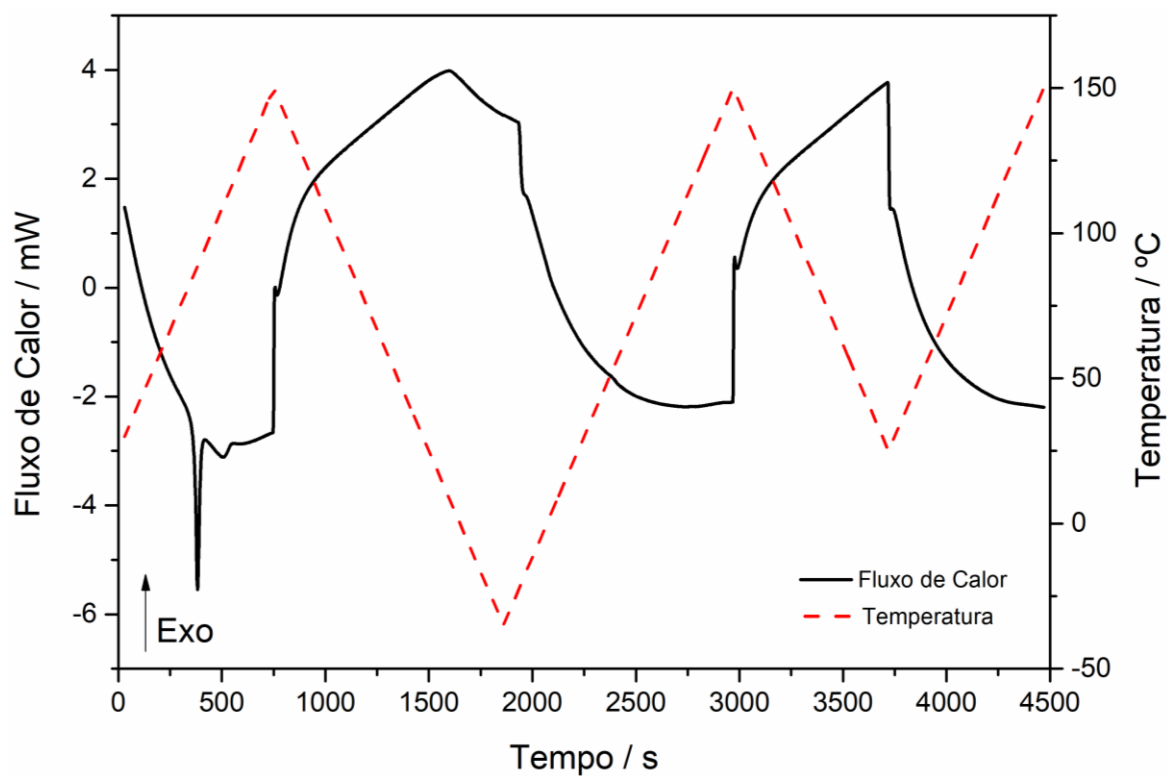


Figura A27: Curva DSC Cíclico sistema SIM+PA

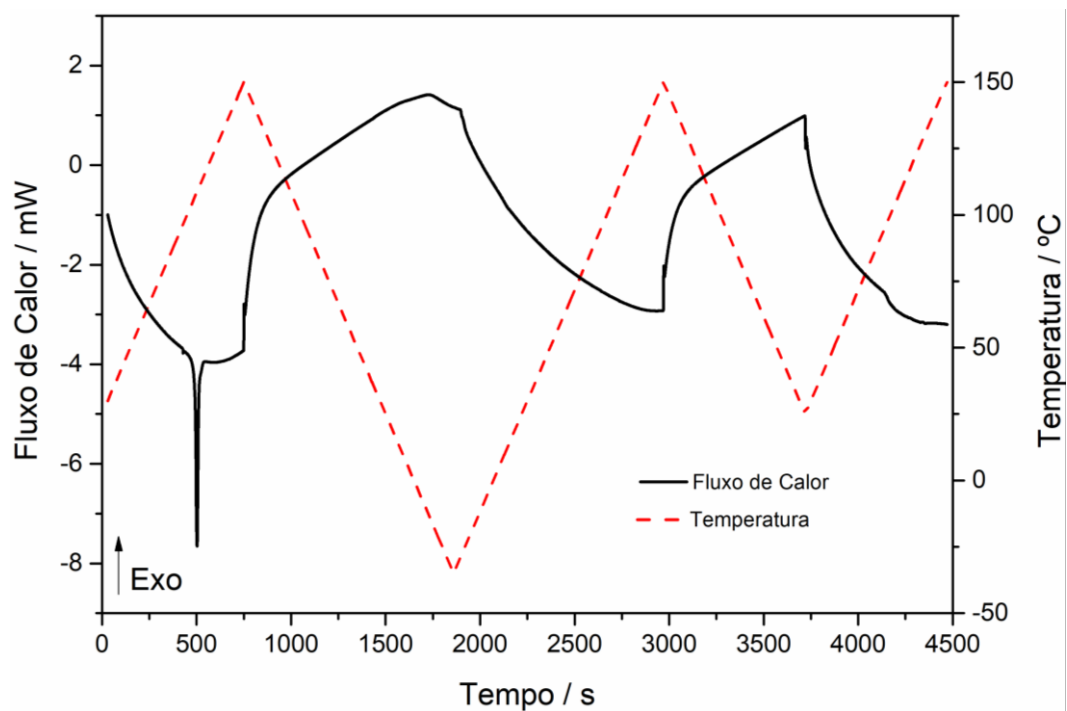


Figura A28: DSC Cíclico SIM+NA

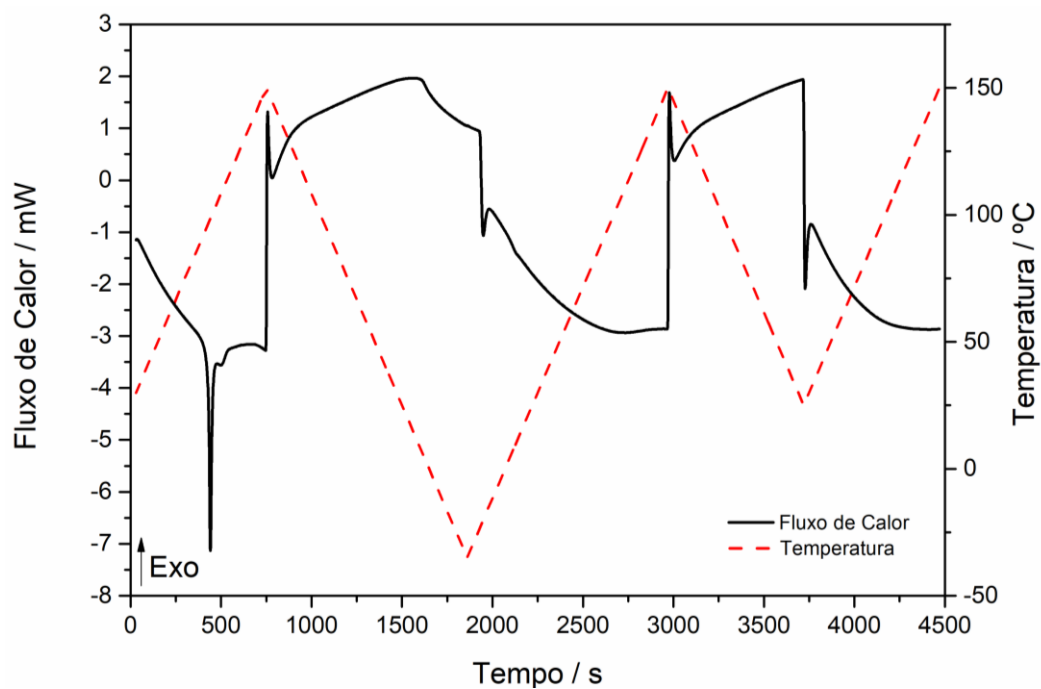


Figura A29: DSC Cíclico SIM+BZ

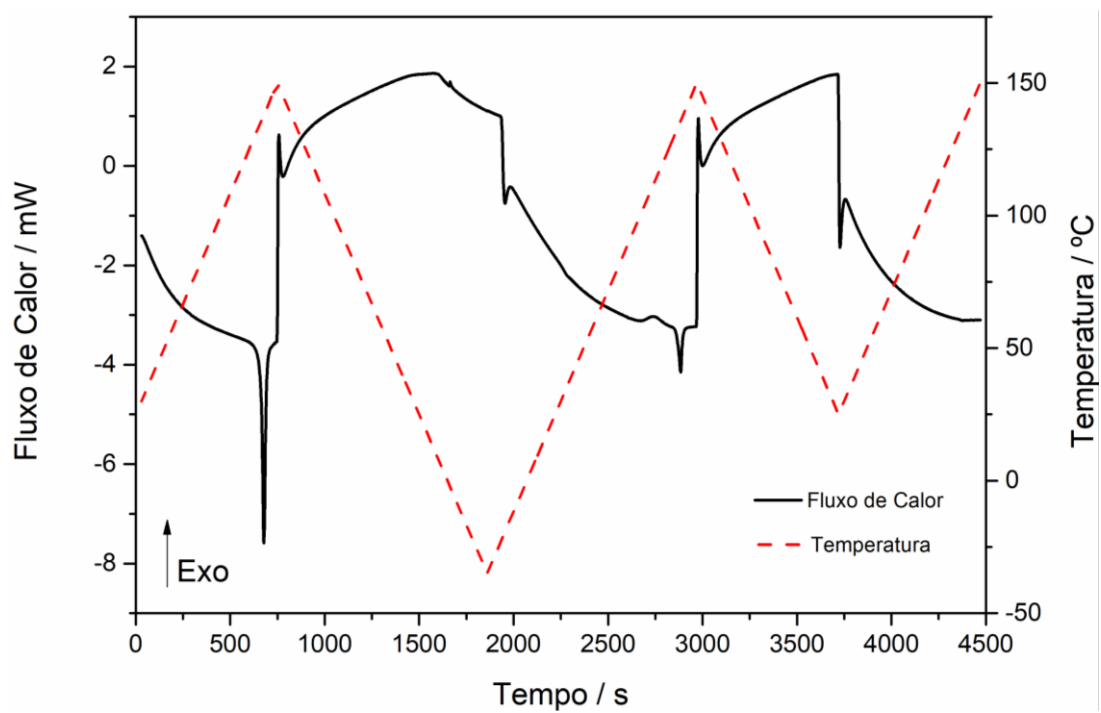


Figura A30: DSC Cíclico SIM+NCN

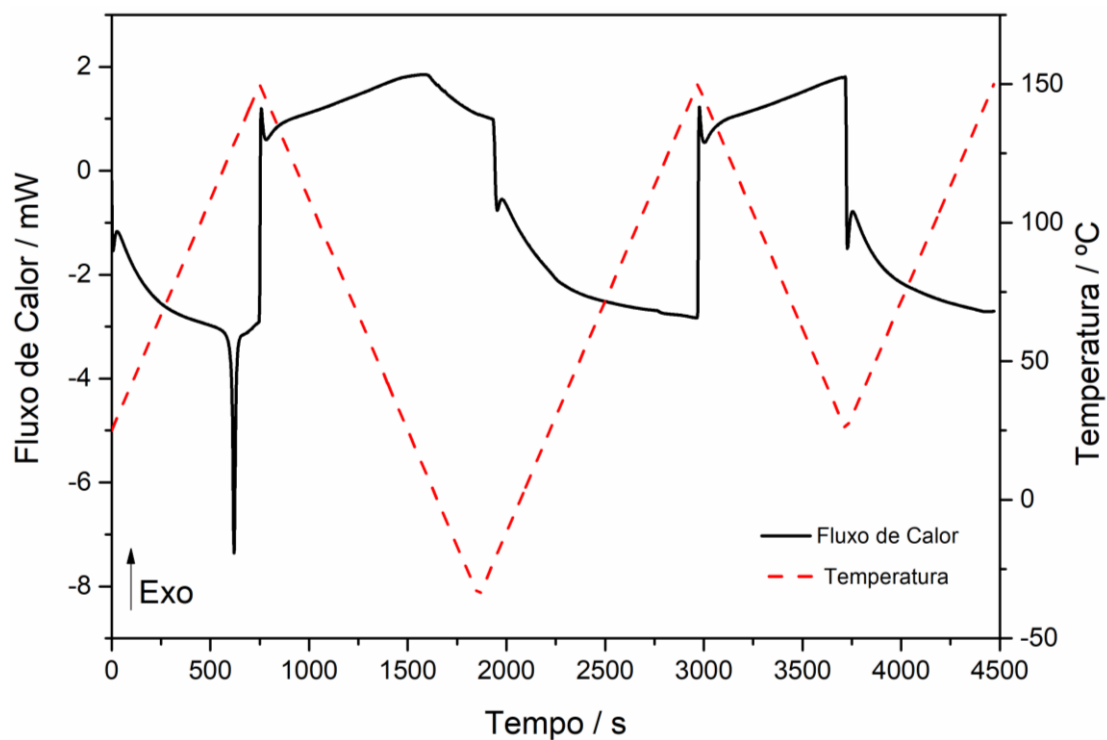


Figura A31: DSC Cíclico SIM+PZN

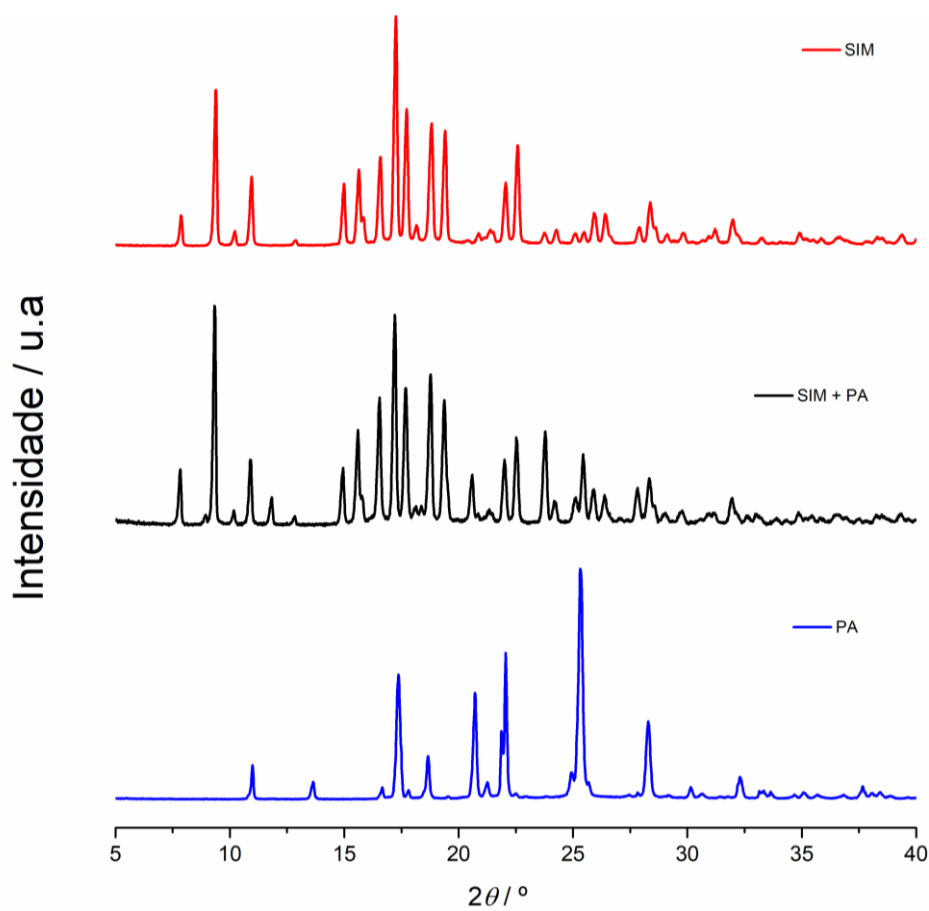


Figura A32: Difrátogramas sistema SIM+PA

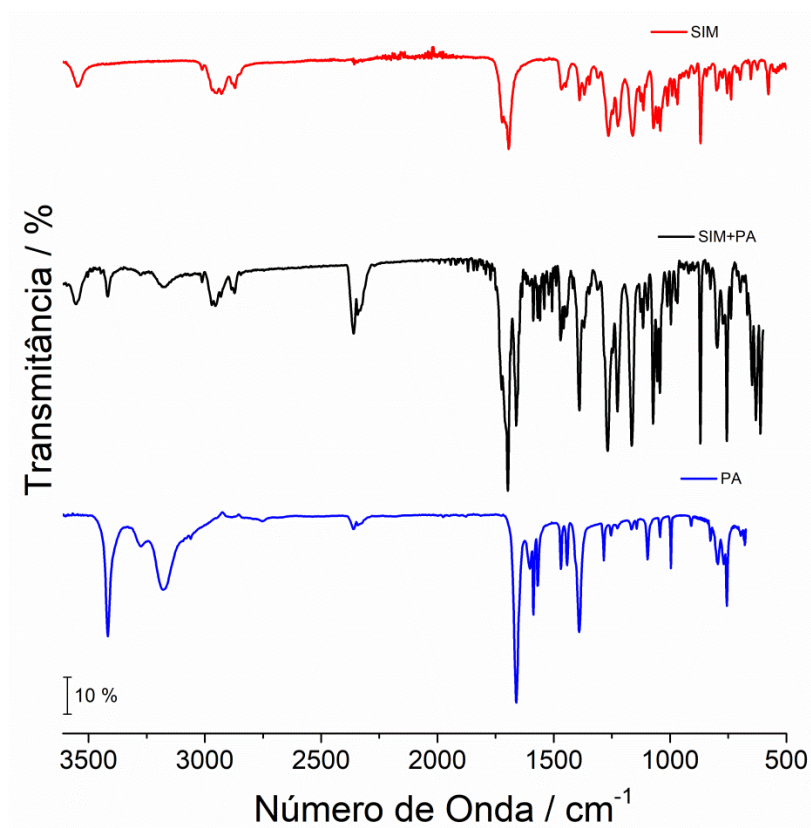


Figura A33: Espectros FTIR sistema SIM+PA

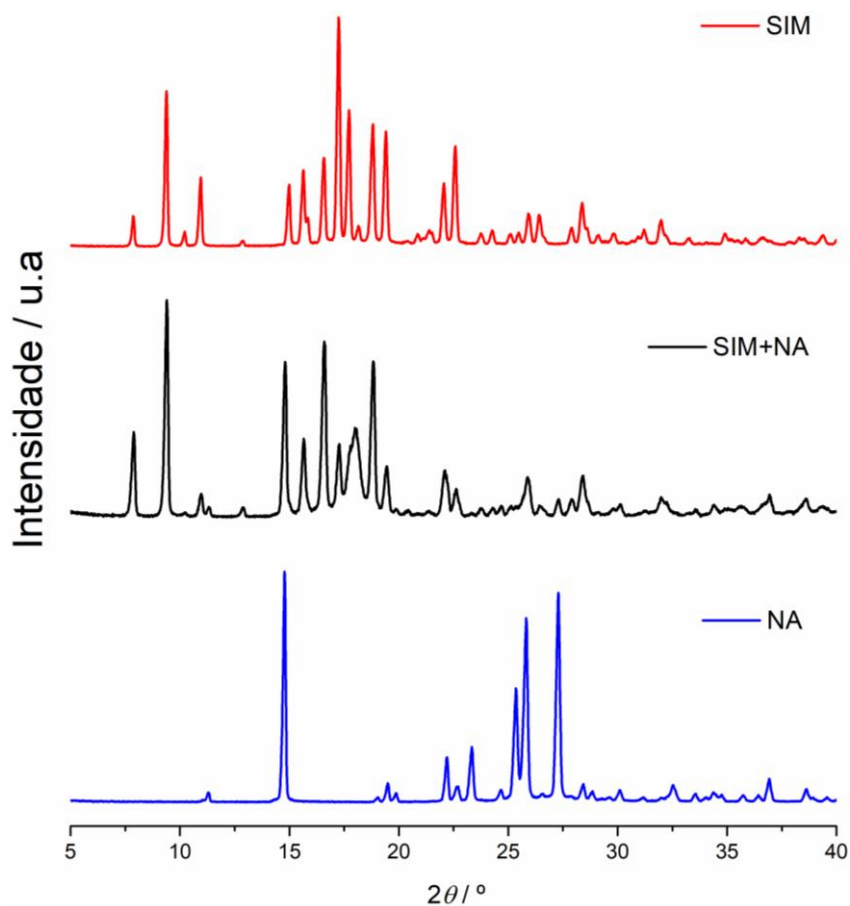


Figura A34: Difractogramas sistema SIM+NA

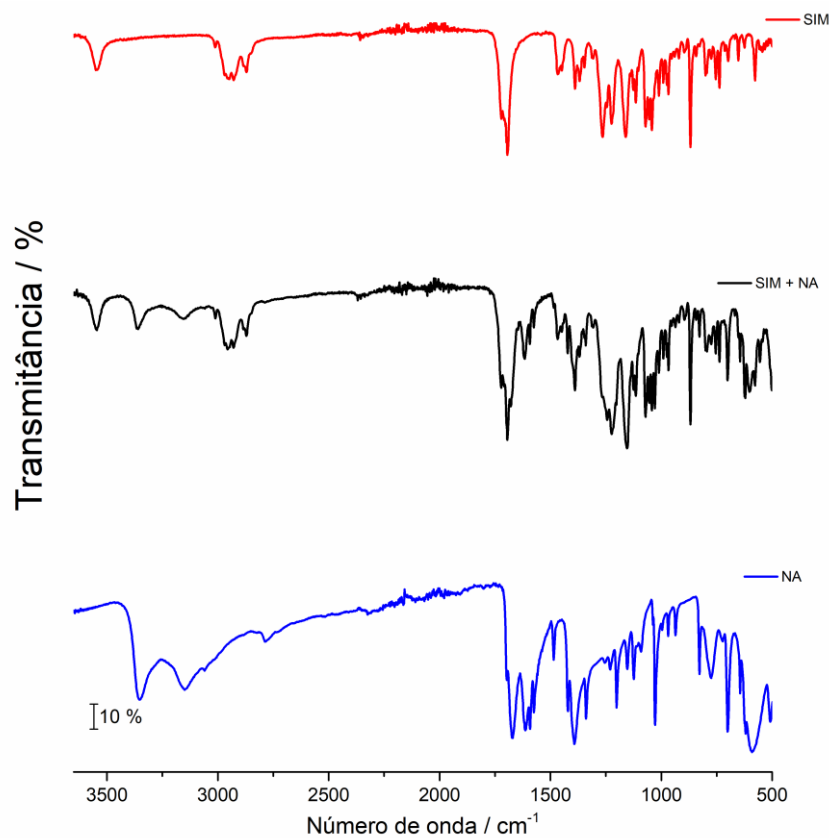


Figura A35: Espectros FTIR sistema SIM+NA

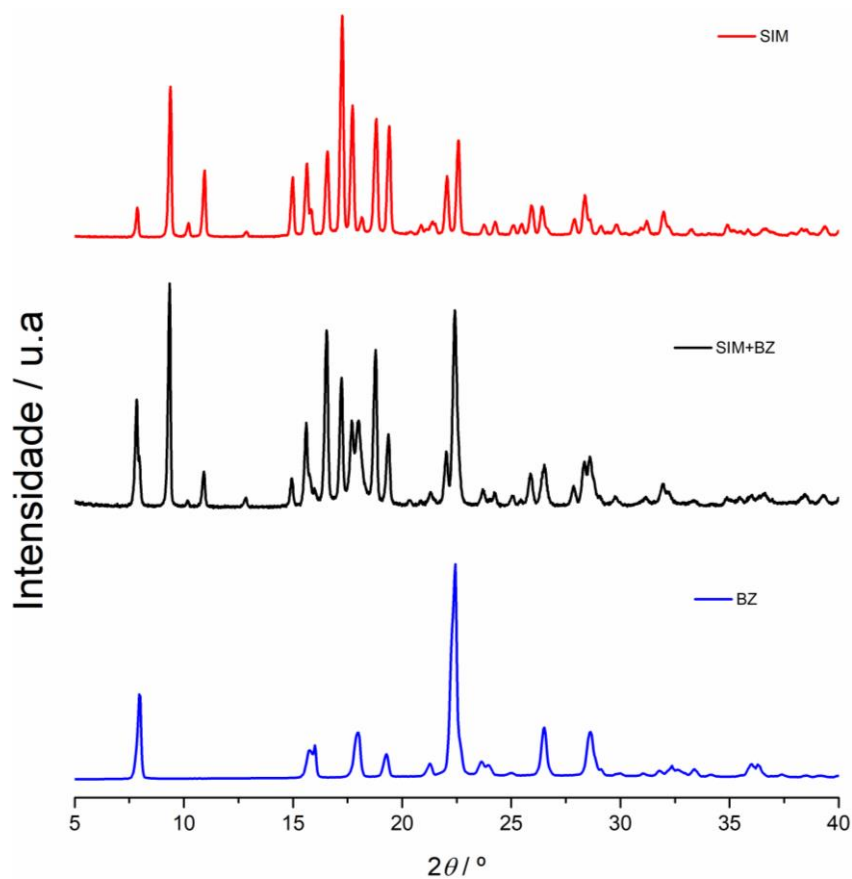


Figura A36: Difrátogramas sistema SIM+BZ

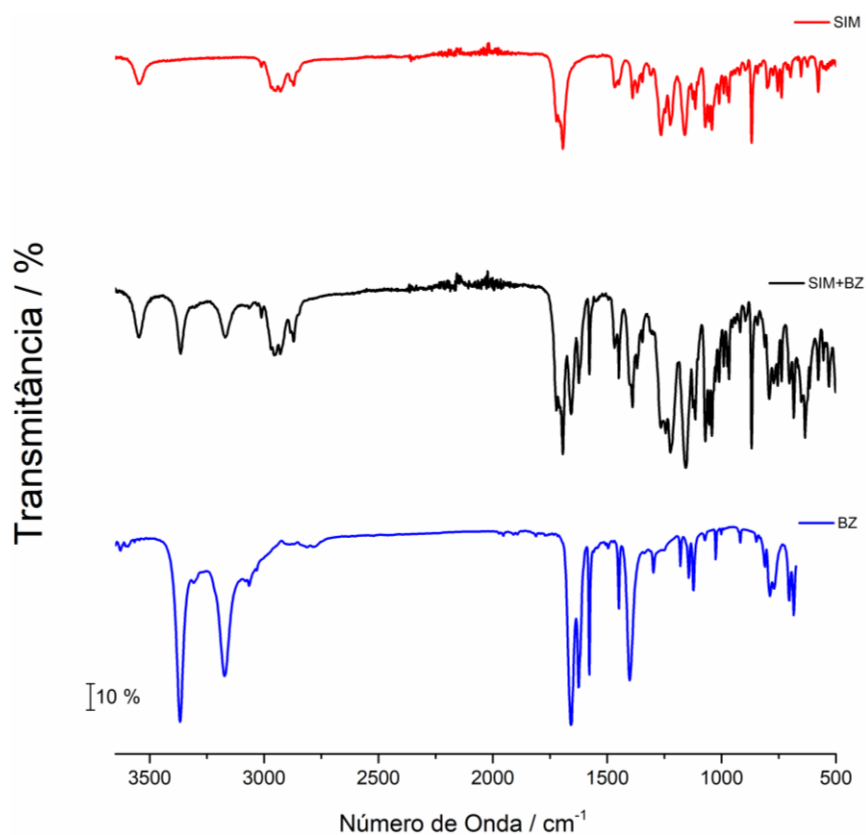


Figura A37: Espectros FTIR sistema SIM+BZ

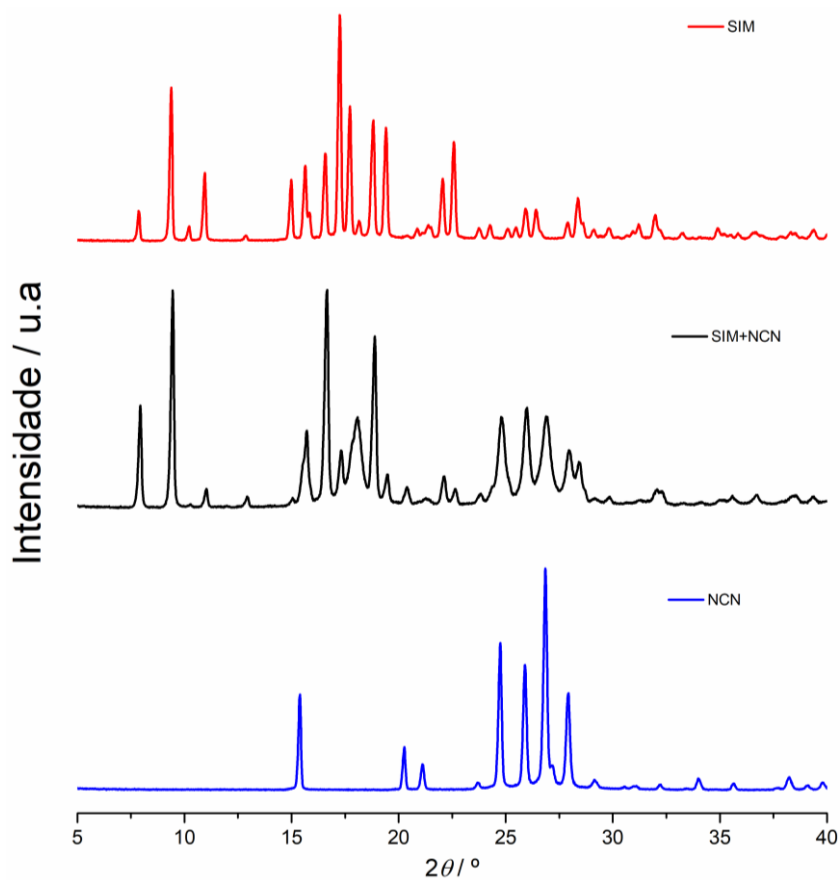


Figura A38: Difratogramas sistema SIM+NCN

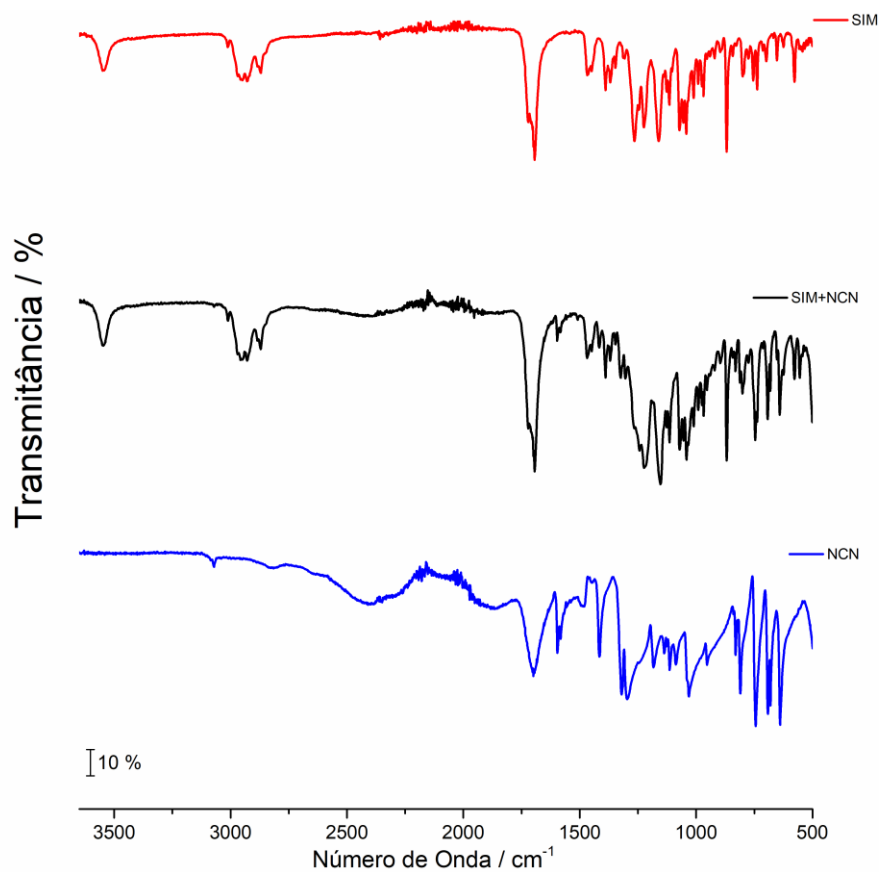


Figura A39: Espectros FTIR sistema SIM+NCN

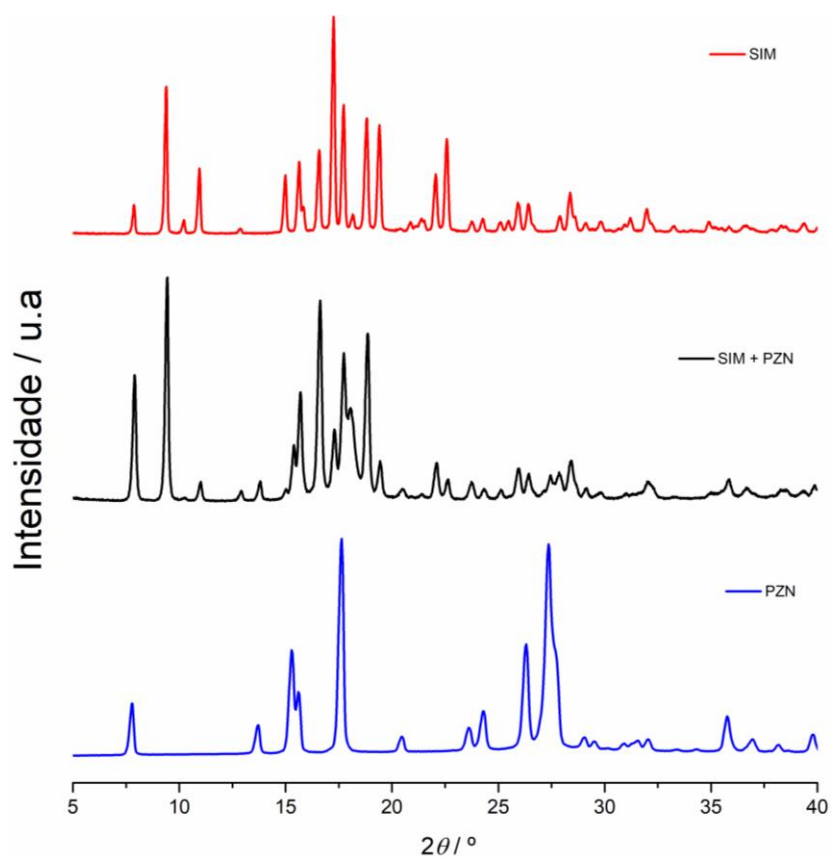


Figura A40: Difractogramas sistema SIM+PZN

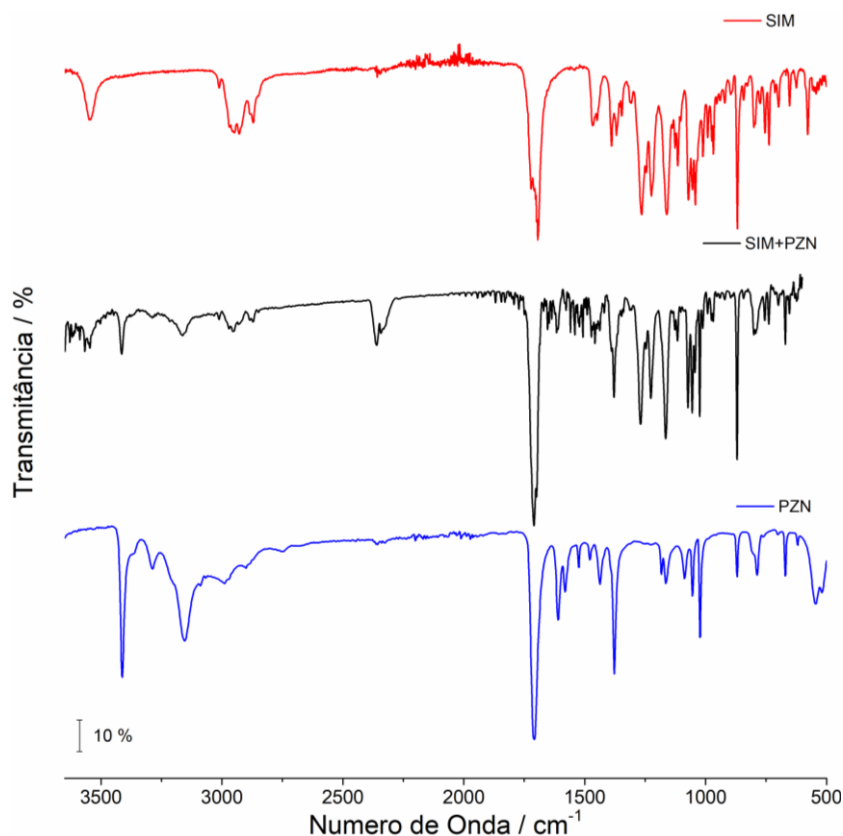


Figura A41: Espectros FTIR sistema SIM+PZN

Tabela 13: Dados PXRD da GEM comercial.

Nº de picos	2θ (graus)	d (Å)	Altura (cps)	FWHM (graus)	Intensidade (cps deg)	Extensão (Å)	Altura Relativa (u.a)
1	6.394(3)	13.812(6)	9114(276)	0.202(2)	2018(26)	412(5)	17.54
2	6.632(2)	13.316(5)	1884(125)	0.105(8)	218(15)	789(59)	3.63
3	7.06(2)	12.51(3)	550(68)	0.62(6)	374(27)	134(12)	1.06
4	10.964(12)	8.063(9)	1766(121)	0.176(9)	331(23)	473(25)	3.4
5	11.6017(11)	7.6213(7)	51948(658)	0.1876(9)	10651(55)	445(2)	100
6	11.9615(12)	7.3929(7)	30126(501)	0.1891(17)	6228(42)	441(4)	57.99
7	12.7700(17)	6.9266(9)	19807(406)	0.191(2)	4638(37)	436(5)	38.13
8	13.196(5)	6.704(2)	1591(115)	0.166(13)	323(21)	504(40)	3.06
9	13.507(3)	6.5503(12)	4326(190)	0.177(6)	937(27)	472(17)	8.33
10	13.9015(18)	6.3652(8)	21545(424)	0.205(2)	5405(46)	408(4)	41.47
11	15.079(3)	5.8706(12)	3014(158)	0.184(4)	595(14)	454(9)	5.8
12	16.7087(14)	5.3016(5)	14179(344)	0.2043(19)	3266(28)	411(4)	27.29
13	16.961(3)	5.2233(10)	3601(173)	0.155(9)	629(44)	541(31)	6.93
14	17.1922(14)	5.1536(4)	12566(324)	0.206(5)	2913(58)	408(9)	24.19
15	17.4604(12)	5.0750(4)	16345(369)	0.183(3)	3369(38)	459(7)	31.46
16	18.0356(15)	4.9144(4)	8589(268)	0.216(3)	2088(27)	390(5)	16.53
17	18.3513(14)	4.8306(4)	21397(422)	0.2016(17)	4866(32)	417(4)	41.19
18	18.856(2)	4.7023(6)	3540(172)	0.229(5)	914(17)	367(8)	6.81
19	19.1811(16)	4.6235(4)	5316(210)	0.195(3)	1169(16)	432(8)	10.23

20	19.812(4)	4.4776(9)	3529(171)	0.222(5)	1172(16)	379(9)	6.79
21	21.72(2)	4.089(4)	1104(96)	0.23(7)	276(94)	360(108)	2.13
22	21.977(10)	4.0412(19)	3075(160)	0.18(3)	584(103)	475(69)	5.92
23	22.928(6)	3.8757(9)	1514(112)	0.158(14)	260(20)	534(47)	2.91
24	23.295(2)	3.8154(4)	10708(299)	0.219(3)	2546(30)	386(6)	20.61
25	23.868(4)	3.7250(6)	3436(169)	0.192(9)	714(34)	443(22)	6.61
26	24.286(2)	3.6620(3)	35110(541)	0.2042(15)	7774(69)	416(3)	67.59
27	25.172(4)	3.5350(6)	10652(298)	0.260(4)	2979(37)	327(4)	20.51
28	25.513(5)	3.4886(7)	1651(117)	0.147(17)	260(21)	581(67)	3.18
29	25.869(6)	3.4413(7)	1799(122)	0.207(11)	401(16)	411(22)	3.46
30	26.513(8)	3.3592(10)	2047(131)	0.171(17)	374(29)	497(51)	3.94
31	26.948(9)	3.3059(10)	6461(232)	0.244(7)	1679(74)	350(10)	12.44
32	27.48(2)	3.243(3)	990(91)	0.47(6)	496(53)	182(23)	1.91
33	28.043(8)	3.1793(8)	2048(131)	0.152(14)	332(21)	561(50)	3.94
34	29.05(2)	3.072(2)	536(67)	0.32(5)	181(22)	271(40)	1.03
35	29.902(16)	2.9857(16)	2337(140)	0.375(14)	933(40)	229(8)	4.5
36	30.529(13)	2.9258(12)	878(86)	0.26(3)	239(23)	336(39)	1.69
37	31.679(11)	2.8222(10)	734(78)	0.301(16)	235(10)	287(16)	1.41
38	32.187(10)	2.7788(8)	1800(122)	0.241(8)	461(11)	359(11)	3.47
39	33.232(10)	2.6938(8)	609(71)	0.28(2)	184(11)	306(25)	1.17
40	33.830(7)	2.6475(5)	746(79)	0.184(19)	146(11)	473(49)	1.44
41	34.65(3)	2.5865(19)	1362(107)	0.73(3)	1061(47)	119(5)	2.62
42	34.968(6)	2.5639(4)	4060(184)	0.195(7)	844(59)	445(15)	7.82
43	36.248(6)	2.4762(4)	721(77)	0.242(19)	186(16)	360(28)	1.39
44	37.27(5)	2.411(3)	490(64)	0.20(4)	107(20)	428(82)	0.94
45	38.877(11)	2.3146(6)	4034(183)	0.255(12)	1496(62)	344(16)	7.76
46	39.340(12)	2.2884(7)	1215(101)	0.19(4)	336(51)	463(100)	2.34
47	40.351(9)	2.2334(5)	840(84)	0.17(3)	171(15)	518(78)	1.62
48	40.841(8)	2.2077(4)	3694(175)	0.236(7)	1039(25)	375(11)	7.11
49	41.74(2)	2.1622(12)	596(70)	0.15(3)	97(13)	590(102)	1.15
50	42.399(11)	2.1302(5)	442(61)	0.12(3)	56(12)	750(164)	0.85
51	43.677(17)	2.0707(8)	921(88)	0.507(15)	496(17)	176(5)	1.77
52	44.605(15)	2.0298(7)	513(65)	0.41(3)	222(9)	221(14)	0.99
53	45.478(10)	1.9928(4)	758(79)	0.253(16)	204(8)	356(22)	1.46
54	46.429(5)	1.9542(2)	668(75)	0.318(16)	230(12)	284(14)	1.29
55	47.39(2)	1.9167(9)	665(74)	0.244(18)	173(12)	371(27)	1.28
56	48.99(2)	1.8580(7)	228(44)	0.10(3)	34(9)	907(301)	0.44
57	49.726(7)	1.8321(2)	1668(118)	0.258(9)	658(15)	355(13)	3.21
58	50.522(10)	1.8051(3)	746(79)	0.33(2)	375(16)	280(18)	1.44
59	51.166(9)	1.7838(3)	440(61)	0.14(2)	95(10)	651(107)	0.85
60	51.488(9)	1.7734(3)	441(61)	0.15(2)	104(10)	597(84)	0.85
61	54.56(3)	1.6807(7)	128(33)	0.41(10)	70(10)	226(54)	0.25
62	55.341(10)	1.6587(3)	351(54)	0.17(3)	78(9)	555(99)	0.68
63	57.034(15)	1.6135(4)	356(54)	0.35(3)	196(9)	274(25)	0.69
64	61.97(2)	1.4962(5)	113(31)	0.21(6)	26(6)	452(130)	0.22

Tabela 14: Dados PXRD da GEM cristalizada do fundido.

Nº de picos	2 θ (graus)	d (Å)	Altura (cps)	FWHM (graus)	Intensidade (cps deg)	Extensão (Å)	Altura Relativa (u.a)
1	6.2978(15)	14.023(3)	12139(318)	0.1288(17)	1975(21)	645(9)	12.76
2	6.563(2)	13.457(5)	2489(144)	0.116(6)	363(14)	719(35)	2.62
3	6.9453(17)	12.717(3)	9904(287)	0.149(2)	1863(19)	558(8)	10.41
4	10.882(2)	8.1237(16)	3541(172)	0.129(4)	527(16)	644(22)	3.72
5	11.3186(7)	7.8113(4)	54752(675)	0.144(2)	9037(163)	581(10)	57.57
6	11.4982(8)	7.6897(6)	95110(890)	0.1211(18)	13251(169)	688(10)	100
7	11.9426(11)	7.4045(7)	55692(681)	0.1601(16)	10928(93)	521(5)	58.56
8	12.2824(18)	7.2004(10)	44796(611)	0.275(3)	15113(112)	303(3)	47.1
9	12.6289(11)	7.0037(6)	29726(498)	0.1252(19)	4562(56)	667(10)	31.25
10	13.288(4)	6.657(2)	4358(191)	0.310(9)	1656(38)	270(8)	4.58
11	13.8539(14)	6.3870(7)	32060(517)	0.1727(15)	6789(49)	484(4)	33.71
12	14.843(18)	5.964(7)	1379(107)	0.225(18)	388(23)	373(29)	1.45
13	16.409(5)	5.3976(18)	5619(216)	0.284(12)	1875(97)	295(12)	5.91
14	16.5855(14)	5.3407(4)	11552(310)	0.129(3)	1748(86)	652(16)	12.15
15	16.888(4)	5.2457(12)	9915(287)	0.185(7)	2161(114)	453(17)	10.42
16	17.046(3)	5.1976(9)	8249(262)	0.147(8)	1421(123)	573(29)	8.67
17	17.297(2)	5.1226(7)	9546(282)	0.242(5)	2714(48)	347(7)	10.04
18	17.824(9)	4.972(3)	7577(251)	0.209(13)	1863(203)	402(26)	7.97
19	17.972(2)	4.9317(7)	14368(346)	0.140(9)	2373(294)	598(37)	15.11
20	18.143(4)	4.8855(10)	10457(295)	0.192(16)	2360(250)	438(36)	10.99
21	18.389(6)	4.8208(17)	4083(184)	0.24(3)	1136(147)	355(40)	4.29
22	18.638(6)	4.7569(15)	2271(138)	0.181(12)	485(49)	463(29)	2.39
23	19.090(3)	4.6454(7)	3502(171)	0.206(4)	848(11)	409(8)	3.68
24	19.857(4)	4.4677(8)	3848(179)	0.174(6)	884(21)	485(18)	4.05
25	20.269(6)	4.3778(12)	3940(181)	0.264(7)	1378(28)	319(8)	4.14
26	21.65(2)	4.102(4)	722(78)	0.18(7)	137(59)	476(185)	0.76
27	21.892(10)	4.0566(19)	3418(169)	0.183(16)	667(73)	461(40)	3.59
28	23.00(3)	3.863(5)	1122(97)	0.43(6)	513(82)	197(27)	1.18
29	23.307(3)	3.8136(5)	8314(263)	0.199(8)	1760(83)	426(17)	8.74
30	23.553(4)	3.7742(6)	5703(218)	0.165(10)	1004(58)	512(31)	6
31	23.896(4)	3.7209(6)	13076(330)	0.327(5)	4555(59)	259(4)	13.75
32	24.830(5)	3.5829(6)	5870(221)	0.308(6)	1926(30)	276(5)	6.17
33	25.397(15)	3.504(2)	838(84)	0.44(4)	391(30)	194(17)	0.88
34	26.563(14)	3.3530(17)	3580(173)	0.255(11)	992(50)	334(15)	3.76
35	27.007(10)	3.2988(12)	2092(132)	0.60(2)	1332(43)	143(6)	2.2
36	27.566(18)	3.233(2)	504(65)	0.24(5)	129(30)	354(68)	0.53
37	29.54(3)	3.021(3)	236(44)	0.19(8)	48(32)	449(196)	0.25
38	30.1(2)	2.970(19)	422(59)	0.6(5)	281(234)	138(101)	0.44
39	30.45(4)	2.934(4)	498(64)	0.27(16)	145(225)	315(189)	0.52
40	31.647(5)	2.8250(4)	1026(92)	0.148(17)	172(12)	583(68)	1.08
41	32.038(6)	2.7914(5)	833(83)	0.19(2)	178(13)	460(50)	0.88
42	33.14(2)	2.7012(17)	647(73)	0.29(3)	292(20)	302(29)	0.68
43	34.681(9)	2.5844(7)	2330(139)	0.499(8)	1259(27)	174(3)	2.45
44	35.197(11)	2.5477(8)	305(50)	0.12(4)	38(9)	751(231)	0.32

45	36.242(14)	2.4766(9)	248(45)	0.15(4)	43(12)	574(167)	0.26
46	37.261(15)	2.4112(10)	196(40)	0.16(5)	39(10)	544(161)	0.21
47	38.748(11)	2.3220(6)	1284(103)	0.47(2)	729(34)	187(10)	1.35
48	39.202(7)	2.2962(4)	995(91)	0.28(2)	330(29)	320(25)	1.05
49	40.114(16)	2.2461(8)	542(67)	0.43(3)	280(11)	206(12)	0.57
50	40.938(10)	2.2027(5)	1549(114)	0.309(10)	577(12)	287(9)	1.63
51	41.669(9)	2.1658(5)	509(65)	0.18(2)	110(8)	494(61)	0.54
52	43.650(8)	2.0719(3)	653(74)	0.25(2)	270(13)	354(29)	0.69
53	44.65(2)	2.0278(11)	278(48)	0.23(5)	94(10)	389(91)	0.29
54	45.382(14)	1.9968(6)	572(69)	0.16(2)	133(11)	569(77)	0.6
55	46.21(2)	1.9631(8)	295(50)	0.35(6)	145(16)	260(48)	0.31
56	49.10(3)	1.8540(10)	444(61)	0.60(5)	285(22)	151(12)	0.47
57	50.38(5)	1.8099(18)	344(54)	1.26(7)	461(25)	73(4)	0.36
58	56.39(4)	1.6303(10)	96(28)	0.65(16)	110(14)	145(35)	0.1
59	58.27(5)	1.5823(11)	96(28)	0.13(4)	13(5)	723(240)	0.1