



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LAURA MARIA TEODORIO VIDAL

OBTENÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS FARMACÊUTICAS E
COMPREENSÃO DA SUA INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL DE
DISSOLUÇÃO

FORTALEZA

2023

LAURA MARIA TEODORIO VIDAL

OBTENÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS FARMACÊUTICAS E
COMPREENSÃO DA SUA INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- V691o Vidal, Laura Maria Teodoro.
Obtenção de novas formas sólidas farmacêuticas e compreensão da sua influência sobre o perfil de dissolução / Laura Maria Teodoro Vidal. – 2023.
127 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala.
1. Dissolução. 2. Solubilidade. 3. Cristalografia. I. Título.

CDD 615

LAURA MARIA TEODORIO VIDAL

OBTENÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS FARMACÊUTICAS E
COMPREENSÃO DA SUA INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Tamara Gonçalves de Araújo
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Alves de Lima Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fachine
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Yara Santiago de Oliveira
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Unilab)

“Todo homem deve decidir se andará na
luz do altruísmo criativo ou na escuridão
do egoísmo destrutivo.”

— Martin Luther King

AGRADECIMENTOS

A Deus, a causa primária de todas as coisas, que me deu forças para continuar e para chegar até aqui.

Ao meu marido, Rodrigo Diógenes, que demonstrou que além do amor e companheirismo, tem que haver, acima de tudo, cumplicidade e confiança. Obrigada por acreditar em mim!

Aos meus pais por terem me apoiado desde cedo e me incentivarem sempre a correr atrás dos meus sonhos.

Ao meu irmão, André William, por ter estado ao meu lado.

A minha avó que desde sempre ensinou que a gente pode conquistar o mundo por meio do estudo.

Aos meus sogros por terem me ajudado tanto durante essa trajetória.

Àqueles que não puderam estar aqui, porque Deus os quis ao seu lado: tio Neto e vô Jairo, queria muito que vocês tivessem visto esse momento!

Ao Tiago Areal, um amigo que ganhei por meio da minha nova família: obrigada pelas inúmeras horas de conversas e desabafos.

Aos meus tios, Rejane e Valdir, agradeço por todo apoio e carinho.

A Sânzia Araújo, ao André Luiz e ao Thalles Alberto: chegaram na reta final, mas não poderia deixar de destacar toda a importância que tiveram nesses últimos meses. Obrigada, gente! Força, time!

Ao Joames Paulo, por toda amizade e ajuda no inglês quando sempre precisei!

Aos colegas e amigos que tive o prazer de compartilhar esses 5 anos de pós-graduação, agradeço por todos os momentos de desconcentração e de choro juntos. Foram essenciais para eu ter conseguido chegar tão longe.

A professora Tamara Gonçalves, por ter aberto espaço para mim desde a graduação e me ajudado até aqui! Muito obrigada, professora!

Ao professor Said Fonseca, agradeço pelas inúmeras discussões, puxões de orelhas, debates desde a graduação. Agradeço, especialmente, por ter fornecido uma das substâncias utilizadas para elaboração dessa tese.

A professora Yara Santiago por todos os ensinamentos e companhia!

Aos integrantes do grupo de pesquisa do Laboratório de Cristalografia Estrutural da UFC, agradeço por todas as trocas e conhecimento compartilhado ao longo desses anos. Agradeço, em especial, aos colegas que viraram amigos e me ajudaram nessa trajetória

dentro e fora do laboratório: Bruno Souza, Renata Santos, Beatriz Bezerra, Keilla Façanha, Fabio Medeiros, Jessica Fonseca e Nailson Vasconcelos (nosso agregado!).

Ao Maxwilliam e à Juliana, eu agradeço demais todo o auxílio e paciência prestado durante todo esse período de mestrado e doutorado. Obrigada por toda a ajuda, gente!

A Universidade Federal do Ceará, que foi minha segunda casa durante os últimos 11 anos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Feral do Ceará por todo suporte fornecido.

Aos professores do departamento de Física pelo acolhimento, espaço e conhecimentos compartilhados. Deixo aqui um agradecimento especial aos professores Carlos William e José Alves.

A CAPES pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de doutorado.

A banca dessa tese por terem dedicado tempo e esforço na leitura e melhora desse trabalho.

Ao professor Alejandro Pedro Ayala, último a ser listado aqui, porém de longe uma das pessoas mais importantes para essa tese, muito obrigada por ter acreditado nesse trabalho e me acompanhado até aqui!

RESUMO

Dentro do campo farmacêutico, a aplicação da engenharia de cristais permite o *design* de fármacos com propriedades físico-químicas melhoradas, como solubilidade, dissolução, estabilidade térmica e propriedades de fluxo. Diante dessa temática, um dos principais desafios durante a pesquisa e desenvolvimento de fármacos, bem como durante a formulação desses produtos, é trabalhar com a formulação de substâncias que apresentam baixa solubilidade em água, a qual afeta diretamente a suas respectivas biodisponibilidades e eficácia clínica. Pensando nessa problemática, essa tese teve como um de seus objetivos avaliar e discutir como a obtenção de novas formas sólidas influencia a solubilidade e dissolução de fármacos e qual o melhor tratamento de dados para esses tipos de ensaio. Além disso, esse trabalho dedicou tempo e esforços para obtenção de sólidos multicomponentes de secnidazol, até então não reportados, e diacereína. Por fim, estudou-se também o fenômeno de polimorfismo de duas moléculas candidatas à fármaco: desoxiartemisinina e riparina. Para atingir os objetivos propostos por esse estudo, utilizou-se diversas técnicas experimentais, como difração de raios-X, espectroscopia vibracional, termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e espectroscopia no ultravioleta e visível. Por meio dessas técnicas, foi possível elucidar a estrutura cristalina de dois cocristais farmacêuticos: um de benznidazol com ácido oxálico e outro de secnidazol com carvacrol. Ademais, foi possível caracterizar novas formas sólidas de benznidazol com fenol e secnidazol com timol. Elucidou-se também a estrutura cristalina da β -desoxiartemisinina e da riparina I β , sendo possível avaliar as diferenças das estruturas cristalinas dos polimorfos riparina I sobre a sua dissolução. Por meio de tratamento matemático, foi viável retirar o erro inerente da perda de volume e massa durante os ensaios do perfil de dissolução, assim como foi possível melhorar o tratamento de dados para um sal de ricobendazol por meio de espectrofotometria derivada. Por fim, foi estudado como a formação de cocristais de benznidazol com ácido oxálico e fenol diminuem o perfil de dissolução desse fármaco, da mesma forma que foi determinado a solubilidade teórica dependente do pH do cocrystal de benznidazol com ácido oxálico.

Palavras-chave: Engenharia de cristais. Solubilidade. Dissolução. Cocristais. Polimorfismo. Benznidazol. Secnidazol. Riparina.

ABSTRACT

Within the pharmaceutical field, the application of crystal engineering enables the design of drugs with enhanced properties, such as solubility, dissolution, thermal stability, and flow properties. In view of this subject, one of the main challenges during drug research and development, as well as during the formulation of these products, is to work with the formulation of substances with low water solubility, which directly affects their bioavailability and clinical efficacy. Facing this main issue, this thesis had as one of its objectives to evaluate and discuss how obtaining new solid forms influence the solubility and dissolution of drugs and what is the best data treatment for these types of tests. Furthermore, to evaluate other pharmaceutical properties, time and efforts were dedicated to obtaining previously unreported multicomponent solids of secnidazole and diacerein. Lastly, it was also studied the polymorphism phenomenon of two drug candidate molecules: deoxyartemisinin and riparin. To achieve the proposed objectives of this study, several experimental techniques were used, such as X-ray diffraction, vibrational spectroscopy, thermogravimetry, differential exploratory calorimetry, and ultraviolet-visible spectroscopy. Through these techniques, it was possible to elucidate the crystal structure of two pharmaceutical cocrystals: one of benznidazole with oxalic acid and other of secnidazole with carvacrol. Furthermore, it was possible to characterize new solid forms of benznidazole with phenol and secnidazole with thymol. The crystalline structures of β -deoxyartemisinin and riparin I β were also elucidated. It was also possible to evaluate the relationship of the crystalline structure and the dissolution of riparin's polymorphs. Through mathematical treatment, it was feasible to remove the error inherent in the loss of volume and mass during the dissolution profile tests, as well as it was possible to improve the data treatment of a salt of ricobendazole using derived spectrophotometry. Finally, it was studied how the formation of cocrystals of benznidazole with oxalic acid and phenol decrease the profile of dissolution of this drug and was determined the theoretical pH-dependent solubility of benznidazole cocrystal with oxalic acid.

Keywords: Crystal engineering. Solubility. Dissolution. Cocrystals. Polymorphism. Benznidazole. Secnidazole. Riparin.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Possíveis arranjos em sólidos farmacêuticos.	17
Figura 2 - Representação de <i>homosynthons</i> (a,b) e <i>heterosynthons</i> (c,d).....	20
Figura 3 - <i>Synthon</i> supramolecular entre a isonicotinamida (esquerda) e o ácido ciclopropanocarboxílico (direita).	21
Figura 4 - Visualização gráfica da cela unitária com parâmetros de rede.	23
Figura 5 - Representação gráfica do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).28	
Figura 6 - Estruturas químicas da artemisinina e desoxiartemisinina.	30
Figura 7 - Estrutura química das riparinas I, II e III.	32
Figura 8 - Estrutura química geral dos nitroimidazóis.	32
Figura 9 – Estrutura química do secnidazol.	33
Figura 10 - Estrutura química do benznidazol.	34
Figura 11 - Difratomêtro de raios-X de monocristal D8 Advance da Bruker.	38
Figura 12 - Equipamento utilizado para realizar análises simultâneas de TGA e DSC. 41	
Figura 13 - Plataforma de <i>hotstage</i> utilizado na termomicroscopia.	42
Figura 14 - Diagrama esquemático de espectrofotômetro de transformada de Fourier. 44	
Figura 15 - Curvas de calibração do benznidazol (a) e da riparina I (b).	46
Figura 16 - Comparação entre os difratogramas dos polimorfos de DSXATM calculados (C) e da amostra experimental (E).	48
Figura 17 - Unidade assimétrica da α -DSXATM (a) e da β -DSXATM (b).	50
Figura 18 – Sobreposição das moléculas A (roxa) e B (preta) da β -DSXATM (a, b) e sobreposição da molécula A da β -DSXATM e da α -DSXATM (rosa) (c, d).	51
Figura 19 - Interações de hidrogênio da α -DSXATM ao longo do eixo c (a) e interações de hidrogênio da β -DSXATM ao longo do eixo b (b).	53
Figura 20 - Cella unitária da α -DSXATM (a) e β -DSXATM (b) vista ao longo do eixo a.	53
Figura 21 – Estrutura química da diacereína e da dimetilformamida.	54
Figura 22 – Unidade assimétrica do solvato de diacereína com dimetilformamida.	56
Figura 23 - Empacotamento da cela unitária do solvato de diacereína com dimetilformamida.	56
Figura 24 - Visualização das ligações de hidrogênio na estrutura do DCRDMF ao longo do eixo c.	58

Figura 25 - Estruturas químicas do timol e carvacrol.....	60
Figura 26 – Padrão de difração das novas formas sólidas de secnidazol e seus respectivos coformadores.	61
Figura 27 – Espectros infravermelho do secnidazol, carvacrol, timol e das respectivas novas formas sólidas.....	63
Figura 28 - Análise de DSC do SCZTHY, SCZCAR e THY.	65
Figura 29 - Análise de TG/DSC do SCZCAR e SCZTHY.	65
Figura 30 - Difratoograma experimental e calculado da amostra de SCZCAR.	68
Figura 31 - Unidade assimétrica do SCZCAR com os átomos nomeados.	68
Figura 32 - Empacotamento da cela unitária do cocrystal de secnidazol com carvacrol visto do eixo a.....	69
Figura 33 - Sobreposição das moléculas de secnidazol A (laranja) e B (vermelho) (a) e das moléculas de carvacrol A (rosa) e B (roxo) (b).....	70
Figura 34 - Ligação de hidrogênios entre o secnidazol e o carvacrol.	71
Figura 35 - Estruturas químicas do benznidazol, ácido oxálico e fenol.	72
Figura 36 - Espectros infravermelho do fármaco, dos coformadores e dos respectivos cocristais BZNOXA, BZNPHE, e BZNPHE e BZNOXA reportados (R).....	73
Figura 37 - Espectros Raman do fármaco, ácido oxálico e dos cocristais.....	75
Figura 38 - <i>Hotstage</i> (cima) e DSC do BZNOXA (baixo).....	76
Figura 39 - Análise de TG e DSC do BZNOXA, BZNPHE, BZN, OXA e PHE.	77
Figura 40 - Difratoogramas das amostras de BZNPHE, BZNPHE calculado (BZNPHE_C), BZNPHE referenciado (BZNPHE_R), BZNPHE, BZN e PHE.....	77
Figura 41 - Comparação entre os difratogramas do BZNOXA calculado (a), BZNOXA experimental (b) e BZNOXA obtido por moagem manual (c).....	78
Figura 42 - Unidade assimétrica do cocrystal de benznidazol com ácido oxálico (a), α -BZNSLC (b) e S-BZNSLC (c).	80
Figura 43 - <i>Synthons</i> supramoleculares do BZNOXA (a), α -BZNSLC (b) e S-BZNSLC (c).....	82
Figura 44 - Ligação de hidrogênio, entre o nitrogênio e o oxigênio do grupamento amida, responsável pela disposição do BZN ao longo do cristal.	83
Figura 45 - Disposição do cocrystal de benznidazol e ácido oxálico ao longo do eixo a.	84
Figura 46 - Cela unitária do cocrystal de benznidazol e ácido oxálico vista do eixo b...	84

Figura 47 - Superfície de Hirshfeld visualizada pela d_{norm} do BZNOXA (a1), α -BZNSLC (b1) e S-BZNSLC (c1); Visualização do <i>shapeindex</i> do BZNOXA (a2), α -BZNSLC (b2) e S-BZNSLC (c2).	85
Figura 48 - <i>Fingerprint</i> 2D do BZNOXA (a), α -BZNSLC (b) e S-BZNSLC (c).....	86
Figura 49 - Sobreposição do BZNOXA (laranja), α -BZNSLC (azul escuro) e S-BZNSLC (azul claro).	87
Figura 50 - Difração de raios-X de pó pela temperatura da riparina III α , III β e III γ	89
Figura 51 - Padrões de difração do aquecimento e resfriamento da riparina I α e os padrões de difração calculado (C) da riparina I α , I β e I δ	90
Figura 52 - Perfil de dissolução dos polimorfos da riparina I.	92
Figura 53 - Sobreposição dos polimorfos de riparina I.	94
Figura 54 - Estrutura química do ricobendazol.	94
Figura 55 - Espectro de absorbância do ricobendazol e dos coformadores 3,5-DTA, SAA e 2,6-DBA.....	96
Figura 56 - Espectro derivado do ricobendazol (linha preta) e espectro derivado do 2,6-DBA (linha azul).	97
Figura 57 - Perfil de dissolução pelo tempo do RBZ-2,6DBA com derivação (azul) e sem (roxo).	98
Figura 58 - Perfil de dissolução dos cocristais de benznidazol com ácido oxálico e fenol.	99
Figura 59 - Comparação do perfil de dissolução do BZN com os cocristais de ácido oxálico e fenol.	101
Figura 60 - Perfil de dissolução do cocrystal de BZNOXA comparado com o perfil da sua mistura física.	106
Figura 61 - Perfil de dissolução dos cocristais com ácido salicílico comparados ao perfil de dissolução da mistura física e do fármaco.	107
Figura 62 - Comparação dos perfis de dissolução das misturas físicas com ácido oxálico e ácido salicílico.	108
Figura 63 - Solubilidade teórica do cocrystal de BZNOXA em função do pH.....	111

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Cocristais aprovados e comercializados.....	18
Tabela 2 - Os sete sistemas cristalinos.	23
Tabela 3 - Dados cristalográficos dos polimorfos β e α da desoxiartemisinina.	49
Tabela 4 – Ligações de hidrogênio das desoxiartemisinina com as distâncias (Å) e ângulos (°) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceptadores (A).....	52
Tabela 5 - Dados cristalográficos do DCRDMF.	55
Tabela 6 - Ligações de hidrogênio do solvato de diacereína com dimetilformamida com as distâncias (Å) e ângulos (°) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceptadores (A).	57
Tabela 7 - Dados cristalográficos do SCZCAR.....	67
Tabela 8 - Ligações de hidrogênio do cocrystal de secnidazol e carvacrol com as distâncias (Å) e ângulos (°) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceptadores (A).....	70
Tabela 9 - Dados cristalográficos dos cocristais de benznidazol com ácido oxálico e ácido salicílico (BEZERRA <i>et al.</i> , 2020).....	79
Tabela 10 – Ligações de hidrogênio dos cocristais de benznidazol com as distâncias (Å) e ângulos (°) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceptadores (A).	81
Tabela 11 - Dados cristalográficos da riparina I α e I β	93
Tabela 12 - Ligações de hidrogênio dos polimorfos de riparina I com as distâncias (Å) e ângulos (°) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceptadores (A).	93
Tabela 13 - Dados da concentração de RBZ-2,6DBA de acordo com as correções por espectrometria derivada.....	98
Tabela 14 - Dados de solubilidade do fármaco e dos cocristais de BZN com ácido oxálico e fenol.	101
Tabela 15 - Valores de solubilidade do BZN em diferentes pH.....	104
Tabela 16 - Valores de solubilidade do BZNOXA em diferentes pH.	105
Tabela 17 - Valores de solubilidade no tempo de 24 horas do fármaco puro à temperatura ambiente e das misturas físicas a 37 °C.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT	Análise térmica
ATR	Refletância total atenuada
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
BZN	Benznidazol
BZNOXA	Benznidazol com ácido oxálico
BZNPHE	Benznidazol com fenol
BZNSLC	Benznidazol com ácido salicílico
CAR	Carvacrol
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Center</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DCR	Diacereína
DCRDMF	Diacereína com dimetilformamida
DMF	Dimetilformamida
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DSXATM	Desoxiartemisinina
ED	Espectrofotometria derivada
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
FT-Raman	Espectroscopia Raman por transformada de Fourier
GRAS	Geralmente reconhecido como seguro
HS	Superfície de Hirshfeld
HSM	Microscopia em estágio quente
IFA	Insumo farmacêutico ativo
IR	Infravermelho
LabCrEs	Laboratório de Cristalografia Estrutural
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LAG	Moagem assistida por líquido
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXA	Ácido oxálico
PHE	Fenol
RIP	Riparina

SCXD	Difração de raios-X em monocristal
SCZ	Secnidazol
Sirius	Laboratório Brasileiro de Luz Síncrotron
SSG	Moagem em estado sólido
TGA	Análise de termogravimetria
THY	Timol
UFC	Universidade Federal do Ceará
USSC	Cocristalização de solução assistida por ultrassom
UV/VIS	Espectrofotômetro ultravioleta-visível
XRPD	Difração de raios-X de pó

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	A engenharia de cristais aplicada a fármacos	16
1.2	O desenho racional de formas sólidas.....	19
1.2.1	<i>O que são os synthons</i>	19
1.2.2	<i>Aplicação da CSD no desenho racional de novas formas sólidas</i>	20
1.2.3	<i>Cristais e estruturas cristalinas</i>	22
1.2.4	<i>Cocristais</i>	23
1.2.4.1	<i>Cocrystalização assistida por ultrassom</i>	24
1.2.4.2	<i>Slurry</i>	25
1.2.4.3	<i>Cocrystalização por fusão</i>	25
1.2.4.4	<i>Ativação mecanoquímica</i>	26
1.2.4.5	<i>Evaporação lenta</i>	26
1.2.5	<i>Sais</i>	26
1.2.6	<i>Polimorfos</i>	27
1.3	Solubilidade e dissolução.....	27
1.4	Estruturas estudadas.....	29
1.4.1	<i>Desoxiartemisinina</i>	29
1.4.2	<i>Diacereína</i>	30
1.4.3	<i>Riparina</i>	31
1.4.4	<i>Fármacos nitroimidazólicos</i>	32
1.4.4.1	<i>Secnidazol</i>	33
1.4.4.2	<i>Benznidazol</i>	34
2	JUSTIFICATIVA	35
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivo Geral:	36
3.2	Objetivos Específicos:	36
4	MATÉRIAS E MÉTODOS	37
4.1	Amostras	37
4.2	Difração de raios-X de monocristal	37
4.3	Difração de raios-X de pó.....	38

4.4	Determinação estrutural por síncrotron	39
4.5	Análise térmica	40
4.6	Espectroscopia vibracional	42
4.7	Solubilidade e dissolução.....	44
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1	CAPÍTULO 1 – ELUCIDAÇÃO DE NOVAS ESTRUTURAS CRISTALINAS DE INTERESSE FARMACÊUTICO	47
5.1.1	<i>Obtenção de novo polimorfo da desoxiartemisinina</i>	47
5.1.2	<i>Obtenção de solvato de diacereína</i>	54
5.2	CAPÍTULO 2 – CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS DO SECNIDAZOL	59
5.2.1	<i>Obtenção de novas formas sólidas: timol e carvacrol</i>	59
5.2.2	<i>Difração de raios-X de pó</i>	60
5.2.3	<i>Espectroscopia vibracional</i>	62
5.2.4	<i>Análise térmica</i>	64
5.2.5	<i>Estrutura cristalina do SCZCAR</i>	66
5.3	CAPÍTULO 3 - CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS DO BENZNIDAZOL	72
5.3.1	<i>Obtenção de novas formas sólidas: ácido oxálico e fenol</i>	72
5.3.2	<i>Espectroscopia vibracional</i>	73
5.3.3	<i>Análise térmica</i>	75
5.3.4	<i>Estrutura cristalina do BZNOXA</i>	78
5.4	CAPÍTULO 4 - ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS CRISTALINAS	88
5.4.1	<i>Perfil de dissolução dos polimorfos da riparina I</i>	88
5.4.2	<i>Perfil de dissolução do ricobendazol</i>	94
5.4.3	<i>Perfil de dissolução do BZNOXA e BZNPHE</i>	98
5.4.4	<i>Cálculo teórico da solubilidade de cocristais em função do pH</i>	109
6	CONCLUSÕES GERAIS	113
7	REFERÊNCIAS	115
8	APÊNDICE A – ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE A ELABORAÇÃO DA TESE.....	126