



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

KEILLA FAÇANHA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS FORMAS
SÓLIDAS MULTICOMPONENTES DO CLORIDRATO DE ONDANSETRONA
E RICOBENDAZOL**

FORTALEZA - CE

2022

KEILLA FAÇANHA SILVA

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS
MULTICOMPONENTES DO CLORIDRATO DE ONDANSETRONA E
RICOBENDAZOL

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física, do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito para a obtenção do Título de Doutora em Física, área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala

FORTALEZA - CE

2022

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)

- S58d Silva, Keilla Façanha.
Desenvolvimento e caracterização de novas formas sólidas multicomponentes do cloridrato de ondansetrona e ricobendazol / Keilla Façanha Silva. – 2022.
97 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala.
1. Cloridrato de Ondansetrona. 2. Ricobendazol. 3. Sólidos Multicomponentes. 4. Cocristais. 5. Sais. I.
Título.

CDD 572

KEILLA FAÇANHA SILVA

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS
MULTICOMPONENTES DO CLORIDRATO DE ONDANSETRONA E
RICOBENDAZOL

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física, do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito para a obtenção do Título de Doutora em Física, área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala

Aprovada em 30 / 09 / 2022.

BANCA EXAMINADORA

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

Dr. Alexandre Magno Rodrigues Teixeira
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Dra. Gardênia de Sousa Pinheiro
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

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

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

Dedico este trabalho ao professor Henrique do Nascimento Camelo por ter me incentivado e acreditado quando nem eu mesma acreditava que era possível (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos concedidas em toda minha vida, inclusive a concretização deste trabalho. Por todos os livramentos que tenho recebido e por ter me dado coragem para enfrentar os desafios que surgiram ao longo desses quatro anos de doutorado.

Aos meus familiares: pai, mãe e irmãos, pelo apoio ao longo desses anos.

Ao meu agora esposo Nailson Vasconcelos por estar ao meu lado em todos os momentos. Por todo incentivo e motivação para continuar a caminhada, pelo companheirismo nos momentos difíceis e por todo amor, compreensão e dedicação.

À minha madrinha Francisca por sempre estar disposta a ajudar e pelas orações que foram oferecidas.

À minha filha Manuela que fomos uma só pessoa durante um período, e mesmo sem saber ela foi minha fortaleza e é a maior bênção que Deus me deu.

Ao professor Dr. Alejandro Pedro Ayala pela maravilhosa orientação, incentivo e apoio durante todas as etapas de realização deste trabalho. Agradeço a constante paciência e disposição ao longo desses seis anos de convivência. Levarei comigo como um exemplo de servidor público e acima de tudo um exemplo de ser humano.

Aos colegas do grupo de pesquisa (LabCrEs) por estarem sempre dispostos a ajudar e compartilhar seus conhecimentos, principalmente, Bruno Sousa, Laura Vidal, Yara Santiago, Jéssica Fonseca e Beatriz Bezerra, meus sinceros agradecimentos.

Um agradecimento especial a Renata Santos e toda sua família pela acolhida em sua casa. Fui muito bem recebida em todos os momentos em que precisei de um teto em Fortaleza.

Ao Bruno por sempre estar disposto a ajudar mesmo estando de longe, seja ajudando nos laboratórios ou sendo o amigo TI.

A Laura por termos construído uma amizade sincera e de apoio e por ter me ajudado nas medidas de solubilidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Física/ Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará, pelo suporte e oportunidade de adquirir conhecimentos tão valiosos e principalmente pela receptividade.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pela bolsa que foi de grande importância durante esses quatro anos.

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão - Campus Pedreiras, por ter me liberado para cursar o doutorado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Meu muito obrigada a todos!!!

RESUMO

A eficácia terapêutica dos fármacos está diretamente relacionada à suas características físico-químicas, que, por sua vez, estão vinculadas ao arranjo estrutural que eles apresentam, no qual são derivados das diferentes conformações e/ou interações intramoleculares e intermoleculares que definem o empacotamento cristalino das moléculas nas diferentes formas sólidas. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver sólidos multicomponentes para os ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) cloridrato de ondansetrona (ODTCl) e ricobendazol (RBZ). Para isso foram adotadas estratégias da engenharia de cristais, onde estas estratégias combinaram os grupos funcionais dos IFAs a grupos funcionais de coformadores, que formaram *synthons* supramoleculares por interações intermoleculares de hidrogênio. O cloridrato de ondansetrona é um fármaco administrado no controle dos efeitos colaterais induzidos pelo caráter citotóxico nos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. Ele apresenta alta solubilidade aquosa, porém a produção de um cocrystal com baixa solubilidade pode ser uma opção para uma liberação lenta e sustentada do princípio ativo. Para esse composto, obtivemos quatro novas estruturas. O ricobendazol é um fármaco amplamente utilizado para a prevenção e tratamento de doenças parasitárias. Ele possui baixa solubilidade aquosa causando uma baixa biodisponibilidade, o que nos motivou a buscar por novas estruturas como cocrystal e sais. Os métodos de preparação utilizados neste trabalho permitiram a obtenção de cinco novas estruturas cristalinas. Além disso, elucidamos e caracterizamos sua estrutura cristalina, já que não há informações estruturais relatadas da literatura. Os métodos aplicados para obtenção das novas formas sólidas foram ativação mecanoquímica, *slurry* e evaporação lenta de solvente. A difração de raios-X de monocristal foi utilizada para elucidação estrutural, enquanto a caracterização foi realizada por difração de raios-X de pó, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e análise térmica pelas técnicas de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial. O teste de solubilidade também foi realizado, visando comparar o perfil das novas formas sólidas com a forma comercialmente disponível.

Palavras-chave: cloridrato de ondansetrona; ricobendazol; sólidos multicomponentes; cocrystal; sais.

ABSTRACT

The therapeutic efficacy of drugs is directly related to their physicochemical characteristics, which, in turn, are linked to the structural arrangement they present. They are derived from the different conformations and intramolecular and intermolecular interactions that define the crystalline packing of molecules in different solid forms. The objective of the present work was to develop multicomponent solids for the active pharmaceutical ingredients (APIs) ondansetron hydrochloride (ODT) and ricobendazole (RBZ). For this, crystal engineering strategies were adopted, combining the functional groups of APIs with functional groups of coformers, which formed supramolecular *synthons* by intermolecular hydrogen interactions. Ondansetron hydrochloride is a drug administered to control side effects induced by the cytotoxic character in chemotherapy and radiotherapy treatments. It has high aqueous solubility, but producing a cocrystal with low solubility may be an option for a slow and sustained release of the active ingredient. For this compound, we obtained four new structures. Ricobendazole is a drug widely used to prevent and treat parasitic diseases. It has low aqueous solubility causing low bioavailability, which motivated us to search for new structures such as cocrystals and salts. The preparation methods induced the formation of five new crystal structures. In addition, we elucidate and characterize its crystalline structure since no structural information is reported in the literature. The methods applied to obtain the new solid forms were mechanochemical activation, *slurry*, and slow evaporation of the solvent. Single crystal X-ray diffraction was used for structural elucidation, while characterization was performed by powder X-ray diffraction, vibrational spectroscopy in the infrared region, and thermal analysis by thermogravimetry and differential scanning calorimetry techniques. The solubility test was also performed, aiming to compare the profile of the new solid forms with the commercially available form.

Keywords: ondansetron hydrochloride; ricobendazole; solid multicomponente; cocrystals; salts.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Esquema representativo de formas sólidas cristalinas. Adaptado de O. Kavanagh, 2019, referência 14. 15
- Figura 2.** Representação gráfica das quatro categorias do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). 17
- Figura 3.** *Synthons* supramoleculares comuns formados por ligações de hidrogênio. As ilustrações (a) e (b) exemplificam os *homosynthons* supramoleculares, já em (c) e (d) estão os exemplos de *heterosynthons* supramoleculares. 18
- Figura 4.** *Synthons* supramoleculares disponíveis, (a) *homosynthon* de ácido carboxílico apresentado como um dímero (b) *homosynthon* da amida apresentada como dímero; *heterosynthons* supramoleculares (c) *heterosynthon* ácido carboxílico-amida (d) *heterosynthon* ácido carboxílico-piridina. 19
- Figura 5.** Representação esquemática da técnica de cristalização por slurry. 26
- Figura 6.** Representação em a) Moinho de bolas (b) vasos e bolas de aço inoxidável obtidas do site da Retsch. 27
- Figura 7.** Esquema representativo do mecanismo de formação de cocrystal via moagem. Adaptado de Maryam Karimi *et al.*, 2018. 28
- Figura 8.** Esquema representativo do processo de evaporação lenta de solvente. 29
- Figura 9.** Execução de etapas para o crescimento dos monocristais. 30
- Figura 10.** Estrutura molecular do cloridrato de ondansetrona diidratada e dos coformadores utilizados neste estudo. Em a) a molécula de cloridrato de ondansetrona, em b) a molécula do ácido 3,5-dinitrobenzóico e em c) a molécula do ácido 2,4-dihidroxibenzóico. 37
- Figura 11.** Esquema do processo de obtenção de cristais para o sólido ODT-3,5DTA2 e ODTCI-3,5DTA3. 39
- Figura 12.** Espectros FT-IR do IFA, CCF e do novo sólido obtido. Em (a) o IFA ODTCI, em (b) o CCF 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCI-3,5DTA1. 42

| | |
|--|----|
| Figura 13. Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha tracejada) do novo sólido. Em (a) o IFA ODTCl, em (b) o CCF 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCl-3,5DTA1..... | 43 |
| Figura 14. Estrutura cristalina do sólido ODT3,5DTA2. Em (a) esquemas de ligações de hidrogênio e em (b) o empacotamento cristalino. | 45 |
| Figura 15. Estrutura cristalina do sólido ODTCl-3,5DTA3. Em (a) esquemas de ligações de hidrogênio e em (b) o empacotamento cristalino e representação da cela unitária do sólido. | 49 |
| Figura 16. Interação de empilhamento π - π entre as partes tricíclicas de ondansetrona e o anel aromático do coformador 3,5DTA. Em a) vista superior e em b) vista lateral..... | 51 |
| Figura 17. Geometria de empacotamento entre as moléculas adjacentes de ODT e 3,5DTA através do empilhamento π - π | 52 |
| Figura 18. Espectros FT-IR. Em (a) ODTCl, em (b) 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCl-3,5DTA3..... | 53 |
| Figura 19. Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha tracejada). Em (a) ODTCl, em (b) 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCl-3,5DTA3. | 54 |
| Figura 20. Comparação entre os espectros FT-IR. Em (a) ODTCl, em (b) o sólido ODT2,4DBA e em (c) 2,4DBA..... | 57 |
| Figura 21. Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha tracejada). Em (a) ODTCl, em (b) 2,4DBA e em (c) o sólido ODT2,4DBA. | 58 |
| Figura 22. Estrutura química do ricobendazol e seus coformadores com suas abreviaturas correspondentes. | 62 |
| Figura 23. Gráficos ORTEP do (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA, (d) RBZ2,6DBA, (e) RBZHCl e (f) RBZBrHBr..... | 66 |
| Figura 24. Projeção do empacotamento cristalino (eixo a), com interações intramoleculares e intermoleculares. | 68 |
| Figura 25. Ligações de hidrogênio das estruturas cristalinas, com interações intramoleculares e intermoleculares. Em (a) RBZ3,5DTA e (b) RBZSAA..... | 69 |

| | |
|--|----|
| Figura 26. Ligações de hidrogênio da estrutura cristalina, com as devidas interações intramoleculares e intermoleculares. | 70 |
| Figura 27. Estrutura cristalina do sal RBZHCl ao longo do eixo c. | 74 |
| Figura 28. Estrutura cristalina RBZBrHBr: (a) projeção ao longo do eixo b e em (b) empacotamento cristalino ao longo do eixo b. | 75 |
| Figura 29. Empacotamento cristalino ao longo do eixo a para: (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA, (d) RBZHCl, (e) RBZ2,6DBA e (f) RBZBrHBr. | 76 |
| Figura 30. PXRD das novas formas sólidas de (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA e (d) RBZ2,6DBA. | 77 |
| Figura 31. Espectroscopia infravermelha das novas formas sólidas do ricobendazol. Em (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA e (d) RBZ2,6DBA. | 79 |
| Figura 32. Curvas de termogravimetria (linhas tracejadas) e calorimetria exploratória diferencial (linha cheia) do (a) RBZ e das formas sólidas (b) RBZ3,5DTA (c) RBZ2,6DBA (d) RBZSAA. O ponto de fusão dos coformadores é representado pelos triângulos nas curvas DSC. As curvas foram deslocadas verticalmente para maior clareza. | 80 |
| Figura 33. Perfil de dissolução do RBZ e das formas sólidas RBZ3,5DA, RBZSAA e RBZ2,6DBA. | 82 |
| Figura 34. Interações intermoleculares entre estruturas RBZ. Em (a) interações entre moléculas de RBZ, (b) interações entre RBZ-RBZ e RBZ/moléculas de ácido salicílico formando a estrutura RBZSAA, em (c) interações entre RBZ-RBZ e RBZ/ácido 2,6-dihidroxibenzóico formando o sal RBZ2,6DBA, em (d) interações entre RBZ-RBZ e RBZ/ácido 3,5-dinitrobenzóico formando a estrutura RBZ3,5DTA. | 83 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Parâmetros cristalográficos para o sólido ODT3,5DTA2..... | 46 |
| Tabela 2. Ligações de hidrogênio da estrutura ODT3,5DTA2..... | 47 |
| Tabela 3. Parâmetros cristalográficos para o sólido ODT3,5DTA3..... | 49 |
| Tabela 4. Ligações de hidrogênio da estrutura ODT3,5DTA3..... | 50 |
| Tabela 5. Parâmetros cristalográficos das novas fases sólidas de RBZ. | 66 |
| Tabela 6. Ligações de hidrogênio das novas formas sólidas de RBZ e RBZ mostrando as distâncias (Å) e ângulos (°) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceitadores (A). 70 | |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| SCXRD | Difração de raios-X em monocristal |
| PXRD | Difração de raios-X de pó |
| DSC | Calorimetria exploratória diferencial |
| TG | Termogravimetria |
| FT-IR | Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier |
| IFA | Insumo farmacêutico ativo |
| BCS | Sistema de Classificação Biofarmacêutica |
| CCF | Coformador |
| ICCs | Cocristais iônicos |
| RBZ | Ricobendazol |
| ODTCI | Cloridrato de Ondansetrona |
| 3,5DTA | Ácido 3,5-dinitroxibenzóico |
| 2,6DBA | Ácido 2,6-di-hidroxibenzóico |
| SAA | Ácido Salicílico |
| HCl | Ácido Clorídrico |
| HBr | Ácido Bromídrico |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 1.1 A Busca por Novas Formas Sólidas de Ingredientes Farmacêuticos Ativo..... | 14 |
| 1.1.1 Engenharia de Cristais..... | 17 |
| 1.1.2 Polimorfismo..... | 20 |
| 1.1.3 Cocristais..... | 20 |
| 1.1.4 Solvatos/Hidratos..... | 22 |
| 1.1.5 Sais.. | 23 |
| 2 MÉTODOS EXPERIMENTAIS | 25 |
| 2.1 Processos de Cristalização | 25 |
| 2.1.1 Slurry..... | 25 |
| 2.1.2 Moagem..... | 26 |
| 2.1.3 Evaporação Lenta..... | 28 |
| 2.1.4 Crescimento de Monocristais | 30 |
| 2.2 Técnicas de Caracterização dos Sólidos Farmacêuticos | 31 |
| 2.2.1 Difração de Raios-X de Monocristal (SCXRD)..... | 31 |
| 2.2.2 Difração de Raios-X de Pó (PXRD)..... | 32 |
| 2.2.3 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FT-IR)..... | 32 |
| 2.2.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)..... | 33 |
| 2.2.5 Termogravimetria (TG)..... | 33 |
| 2.2.6 Espectrofotômetro UV/Vis (Análise do perfil de solubilidade)..... | 34 |
| 3 CLORIDRATO DE ONDANSETRONA | 35 |
| 3.1 Obtenção de Novas Formas Sólidas | 37 |
| 3.2 Resultados e Discussão | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3 Conclusões | 59 |
| 4 RICOBENDAZOL..... | 61 |
| 4.1 Obtenção das Novas Formas Sólidas | 63 |
| 4.2 Resultados e Discussão | 65 |
| 4.3 Conclusões | 83 |
| 5 CONCLUSÕES..... | 85 |
| REFERÊNCIAS | 88 |
| ANEXO A- LISTA DE COFORMADORES UTILIZADOS NA BUSCA POR NOVAS FORMAS SÓLIDAS DO CLORIDRATO DE ONDANSETRONA E RICOBENDAZOL..... | 94 |

1. INTRODUÇÃO

Atualmente sabe-se que a eficácia e o sucesso terapêutico de um insumo farmacêutico estão diretamente relacionados com o arranjo molecular que ele apresenta. A conformação estrutural determina as suas propriedades físicas, influencia na formulação, na taxa de dissolução, na solubilidade, estabilidade etc.¹. A partir desse conhecimento torna-se necessário que características como distâncias interatômicas, ângulos de ligação, ângulos de torção, configuração relativa da molécula, entre outros aspectos importantes da geometria molecular, sejam revelados e analisados. Dessa forma, tanto a síntese quanto a caracterização da estrutura cristalina são fatores determinantes para o desenvolvimento de novas formulações, bem como conhecer estruturas já comercializadas.

Os Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) em sua frequente maioria são administrados no estado sólido, de forma oral. Entretanto, boa parte destes compostos não possuem propriedades moleculares esperadas, o que diminui seu desempenho farmacológico². No intuito de obter estruturas cristalinas com propriedades físico-químicas mais vantajosas, as pesquisas têm se voltado para formação de polimorfos, solvatos, hidratos, sais ou cocristais de um insumo farmacêutico ativo³.

Baseado no fato de que os responsáveis pelas propriedades físico-químicas de compostos moleculares orgânicos são as interações intramoleculares e intermoleculares, é montada uma estratégia para o planejamento das novas formas cristalinas desejadas⁴. Esta estratégia é conhecida como engenharia de cristais e leva em consideração as possíveis interações intermoleculares de hidrogênio entre os grupos funcionais de um insumo farmacêutico ativo e um coformador⁵.

Tendo como perspectivas esta estratégia para o planejamento de novas formas sólidas, escolhemos dois insumos farmacêuticos ativos com finalidades farmacológicas/farmacêuticas diferentes para esse trabalho, cloridrato de ondansetrona (ODTCl) e o ricobendazol (RBZ). O composto cloridrato de ondansetrona foi estudado sob o ponto de vista de cocristais farmacêuticos e polimorfismo, no qual esperávamos que o método de preparação aplicado pudesse induzir uma forma polimórfica, bem como novas formas sólidas multicomponentes. Foram utilizados dois métodos de preparação:

ativação mecanoquímica e *slurry*. Não conseguimos obter polimorfos, mas tivemos sucesso na formação de cocrystalais, no qual encontramos quatro novas estruturas, sendo uma delas incluída na categoria de cocrystalais iônicos. Já o RBZ foi estudado na perspectiva de elucidar a estrutura cristalina, uma vez não reportada na literatura, bem como encontrar sais, solvatos, hidratos e cocrystalais farmacêuticos, tendo em vista sua baixa solubilidade em água. Dessa forma, encontramos seis estruturas cristalinas, incluindo a do próprio RBZ.

O cloridrato de ondansetrona é um carbazol antiemético que atua como um inibidor seletivo de 5-hidroxitriptamina₃ (5-HT₃), administrada no controle de náuseas e vômitos induzidos pelo caráter citotóxico nos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. O ricobendazol é um metabólito ativo do albendazol. Trata-se de um fármaco benzimidazólico amplamente utilizado na medicina veterinária para a prevenção e tratamento de doenças parasitárias. Sendo um anti-helmíntico benzimidazólico, é um composto de amplo espectro, tornando-se um dos principais agentes capazes de inibir um elevado número de parasitas.

O objetivo do presente trabalho baseou-se no desenvolvimento de novas formas sólidas cristalinas multicomponentes dos ingredientes farmacêuticos ativos cloridrato de ondansetrona e ricobendazol, na qual utilizamos estratégias de planejamento para obtenção dessas novas formas sólidas visando propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas otimizadas. Também foram empregadas diversas técnicas de caracterização das estruturas cristalinas encontradas, tais como as técnicas estruturais de difração de raios-X de pó (PXRD) e difração de raios-X de monocristal (SCXRD), técnicas espectroscópicas como espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FT-IR), análise térmica com Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) e a técnica de espectrofotometria de UV/Vis para o estudo de solubilidade.

Para melhor compreensão o texto está dividido da seguinte maneira: Revisão da literatura, apresentada neste capítulo de introdução. No capítulo 2 encontram-se os métodos experimentais utilizados. Posteriormente, nos capítulos 3 e 4 estão descritas as informações de cada ativo, cloridrato de ondansetrona e ricobendazol, respectivamente,

bem como os resultados e discussões encontradas. Por fim, no capítulo 5 apresentamos as considerações finais do trabalho.

1.1. A Busca por Novas Formas Sólidas de Ingredientes Farmacêuticos Ativo

As formas farmacêuticas mais difundidas no meio farmacêutico são as sólidas, devido à sua estabilidade, facilidade de manuseio, elevada adesão por parte dos pacientes e facilidade na formulação ⁶. Entendemos como sólidos cristalinos aqueles que possuem uma estrutura ordenada em virtude dos arranjos regulares de átomos, moléculas ou íons que as constituem, onde estes elementos estão dispostos em posições fixas no espaço, arranjados de uma forma periódica em três dimensões, cujas posições ocupadas seguem uma ordenação que se repete para longas distâncias. Em contrapartida, nos sólidos amorfos não cristalinos, seus átomos, moléculas ou íons não apresentam uma organização de longo alcance ⁷.

A eficácia terapêutica de cada fármaco está diretamente ligada às suas características no estado sólido. Dessa forma, uma compreensão completa das relações entre as estruturas físicas e as propriedades dos sólidos farmacêuticos é extremamente importante no processo de desenvolvimento de um novo produto. Os compostos farmacêuticos podem apresentar numerosas formas sólidas, as quais possuem diferentes propriedades físico-químicas, dentre elas a solubilidade e estabilidade ⁸. Ao estudar as propriedades químicas e físicas de um certo composto farmacêutico, outras propriedades que podem diferenciar entre formas sólidas são a cor, tamanho de partícula, dureza, fluxo e a capacidade de ser filtrada, compressibilidade e densidade. As diferentes formas sólidas podem ter pontos de fusão, propriedades espectrais e estabilidade termodinâmica diferentes ⁹. Em um fármaco, variações dessas propriedades podem conduzir à diferentes velocidades de dissolução, absorção oral e biodisponibilidade. A biodisponibilidade refere-se à quantidade absorvida de um fármaco, a partir de sua forma farmacêutica, e à velocidade na qual esse processo ocorre ¹⁰. Dessa forma, escolher a melhor forma cristalina de um fármaco é um passo essencial do desenvolvimento de um medicamento, assim como é de fundamental importância entender quais são e como se comporta as possíveis formas sólidas existentes.

Os sólidos cristalinos podem ser classificados como monocomponentes, quando possuem apenas uma substância, ou sólidos multicomponentes, quando possuem mais de uma substância em sua estrutura ¹¹. A Figura 1 mostra um esquema representativo das formas mais comumente encontradas de compostos farmacêuticos no estado sólido ¹². E nas seções subsequentes descrevemos mais detalhadamente cada uma delas.

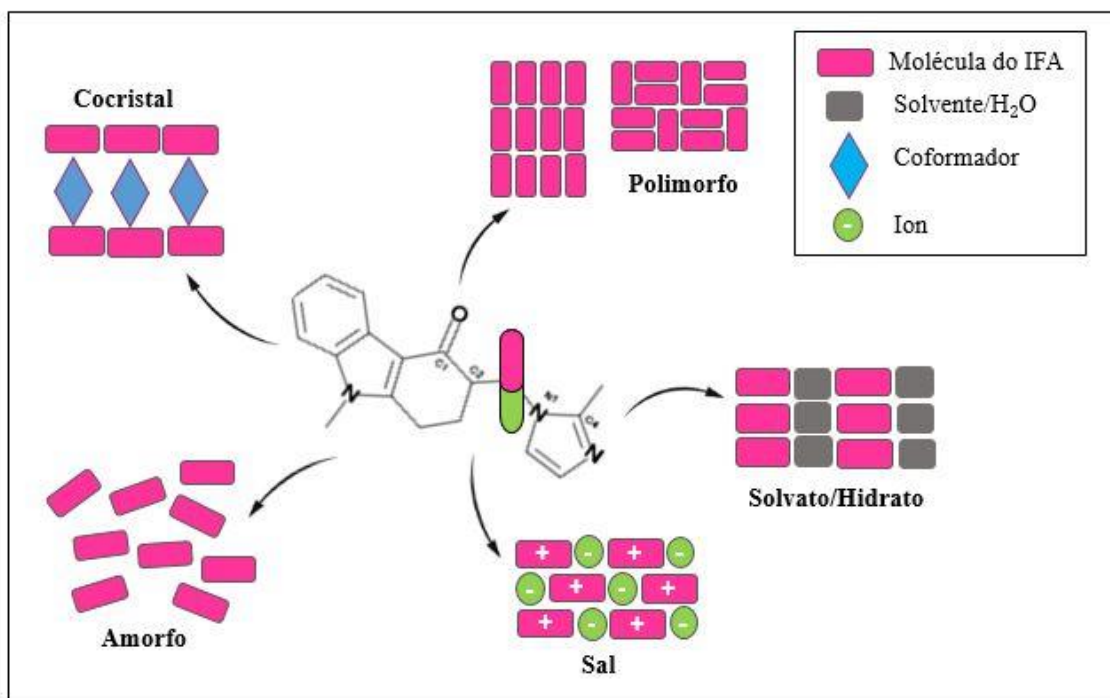


Figura 1. Esquema representativo de formas sólidas cristalinas. Adaptado de O. Kavanagh *et al.*, [12].

O impacto da produção de todas essas novas formas sólidas no âmbito da indústria farmacêutica decorre do fato de que estas podem oferecer melhorias nas propriedades físico-químicas do fármaco quando comparadas com suas formas cristalinas originais. Estas diferentes propriedades também podem ser entendidas a partir do ponto de vista energético. Ou seja, se um hidrato permanecer com uma queda de energia potencial inferior à da forma cristalina anidra, ele irá exibir uma melhor estabilidade. Portanto, do ponto de vista estrutural, verifica-se que a inclusão de certas moléculas "convidadas", tais como as moléculas de água ou de solvente, pode ajudar a construir estruturas cristalinas mais estáveis, através da formação de redes de interação intermolecular fortes ou

preenchimento de algumas "lacunas" nas redes cristalinas de certos compostos farmacêuticos ³.

Todas essas estratégias de otimização de compostos farmacêuticos estão dentro de uma área de estudo que chamamos de engenharia de cristais. Essa estratégia representa uma ferramenta útil no planejamento molecular de compostos e é baseada na combinação de determinadas características estruturais de diferentes substâncias bioativas para produzir uma nova forma cristalina que apresente um perfil otimizado quando comparado com seus precursores. Ou seja, esta abordagem, é voltada para modificar o conjunto de moléculas através da manipulação de várias forças não covalentes tais como ligação de hidrogênio, forças de van der Waals, empilhamento π e interações eletrostáticas ¹³.

Considerando que a solubilidade é uma das características que podem ser afetadas de acordo com a estrutura cristalina, existe um sistema que nos orienta a entender a classificação de cada fármaco de acordo com sua solubilidade. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) foi desenvolvido para orientar a relação de correlação entre a dissolução do fármaco *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo* ^{14,15}. Utilizando esses dois critérios para caracterizar a absorção oral dos fármacos, o BCS os classifica em quatro categorias, conforme mostrado na Figura 2. Este sistema constitui-se ainda em uma ferramenta para tomada de decisão no desenvolvimento de medicamentos, baseado em dois fatores primários: solubilidade e permeabilidade. Esses fatores têm se mostrado cruciais desde o desenho do medicamento até sua bioequivalência, levando em conta a taxa de dissolução ¹⁶. Estima-se que cerca de 30% dos medicamentos desenvolvidos comercialmente pertencem à classe II. Assim, apresentam limitações para administração oral devido à sua baixa solubilidade ¹⁵.

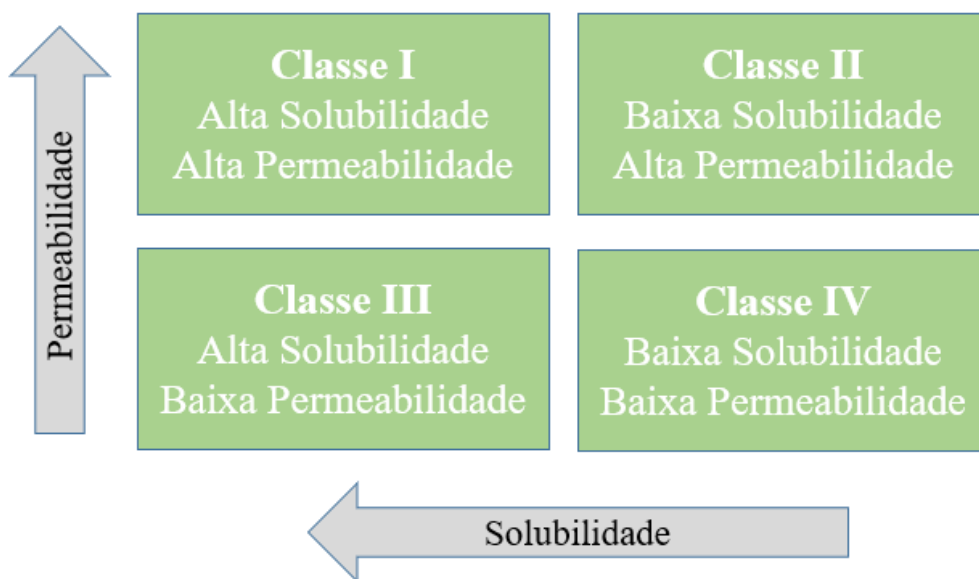


Figura 2. Representação gráfica das quatro categorias do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).

Para um fármaco que pertence a classe II, por exemplo, baixa solubilidade e alta permeabilidade significa que a velocidade de absorção é maior que a de dissolução, onde a dissolução controla a velocidade de absorção. Assim, a absorção e a biodisponibilidade são limitados pela taxa de dissolução do fármaco ¹⁷.

Em contrapartida, a classe I seria a ideal para qualquer fármaco, tendo em vista que ela possui alta solubilidade e permeabilidade, resultando numa significativa melhoria da absorção por via oral; o que levaria a uma maior biodisponibilidade. O aumento da solubilidade de IFAs pouco solúveis em água é um desafio científico e representa um problema prático para a indústria farmacêutica ¹⁸.

1.1.1. Engenharia de Cristais

A Engenharia de Cristais considera o potencial de interações intermoleculares que cada molécula pode apresentar através dos grupos funcionais quando aplicados a sistemas multicomponentes, onde são identificadas as possíveis interações intermoleculares entre grupos funcionais de moléculas diferentes. Esse processo é denominado como identificação de *synthons* supramoleculares. Em suma, *synthons* são grupos de interações não covalentes que podem ligar unidades moleculares ¹⁹.

A busca por essas interações na estrutura cristalina, leva em consideração alguns tipos de ligações atômicas e/ou moleculares. Tais como as ligações de hidrogênio do tipo $O\cdots HO$ e $OH\cdots N$, que são ligações mais fortes, assim como ligações do tipo $CH\cdots Cl$, que são consideradas ligações mais fracas.

Para os *synthons* formados pelos mesmos grupos funcionais chamamos de *homosynthon* supramolecular, e quando formados por diferentes grupos funcionais chamamos de *heterosynthon* supramolecular, como mostrado na Figura 3.

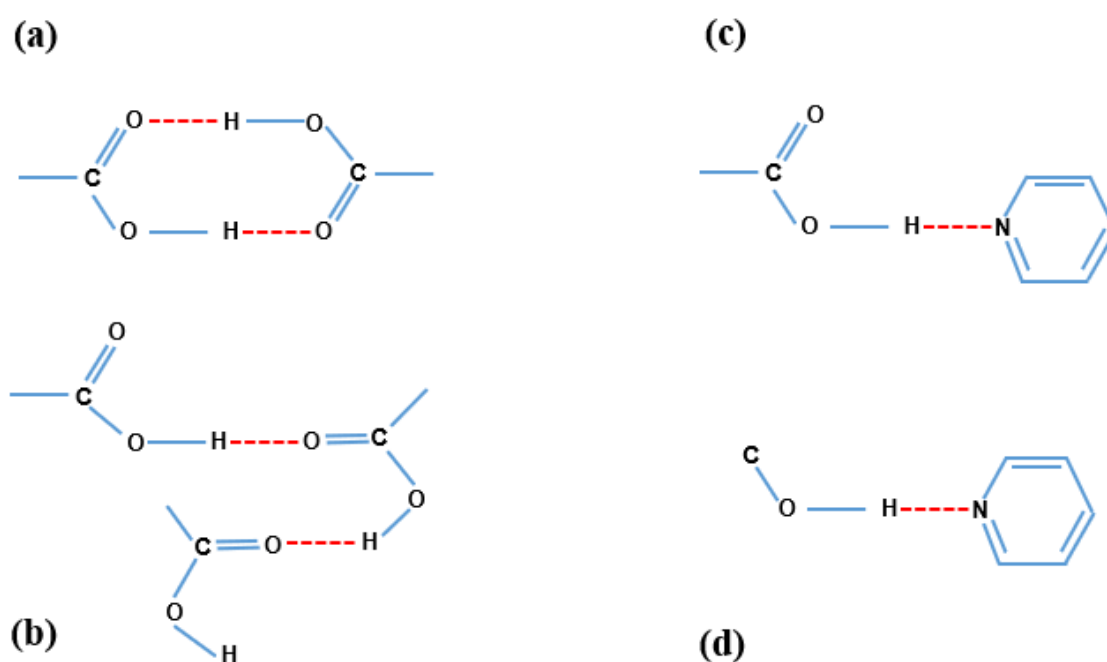


Figura 3. *Synthons* supramoleculares comuns formados por ligações de hidrogênio. As ilustrações (a) e (b) exemplificam os *homosynthons* supramoleculares, já em (c) e (d) estão os exemplos de *heterosynthons* supramoleculares.

Diferentes *homosynthons* ou *heterosynthons* supramoleculares podem incluir ácido carboxílico-amida, ácido carboxílico-nitrogênio aromático, álcool-nitrogênio aromático e álcool-amina. A Figura 4 mostra os dois tipos de *synthons* supramoleculares. *Homosynthons* supramoleculares entre os mesmos grupos funcionais complementares, dímeros de ácido carboxílico e *heterosynthons* supramoleculares entre grupos funcionais diferentes, mas complementares, ácido carboxílico-amida.

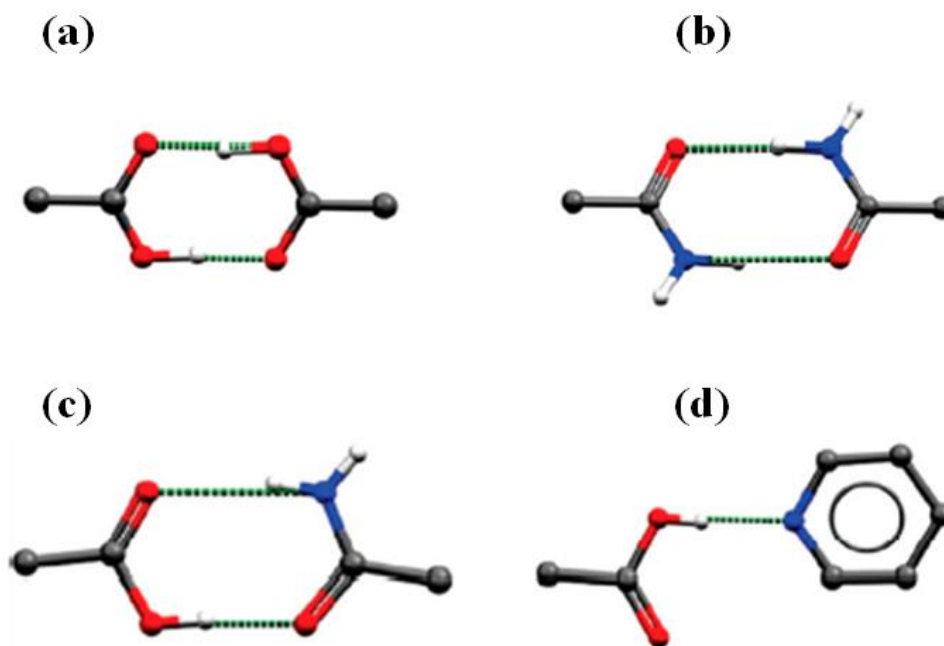


Figura 4. *Synthons* supramoleculares disponíveis: (a) *homosynthon* de ácido carboxílico apresentado como um dímero; (b) *homosynthon* da amida apresentada como dímero. *Heterosynthons* supramoleculares; (c) *heterosynthon* ácido carboxílico-amida; (d) *heterosynthon* ácido carboxílico-piridina.

Considerando que as estratégias para o desenho de sólidos multicomponentes concentram-se nas consequências organizacionais das interações de hidrogênio, para descrever os *synthons* supramoleculares é necessário seguir algumas regras de ligações de hidrogênio. Essas regras fornecem informações importantes sobre os padrões preferenciais de conectividade e seletividade para um grupo funcional ou para um conjunto de grupos funcionais^{20,21}. A primeira regra diz que todos os átomos de hidrogênio ácidos, disponíveis em uma molécula, participam das ligações de hidrogênio na estrutura cristalina²². A segunda regra estabelece que todos os bons aceitadores de elétrons são utilizados na ligação de hidrogênio quando existirem doadores disponíveis²³. E a terceira regra afirma que o melhor doador e o melhor aceitador formarão preferencialmente ligações de hidrogênio entre si²⁰.

1.1.2. Polimorfismo

O polimorfismo é a capacidade que alguns compostos químicos possuem de apresentarem diferentes formas cristalinas. Ou seja, polimorfos são fases sólidas de uma mesma substância com disposições arquitetônicas distintas de seus arranjos cristalinos.

Na indústria farmacêutica a existência de polimorfismo tem se destacado devido à ocorrência na alteração do desempenho farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos, além da possibilidade de ocasionar desvios da qualidade durante o processo produtivo ²⁴.

Dentre todas as propriedades físico-químicas que são afetadas pelo polimorfismo, destacaremos a solubilidade, que é um fator determinante para a liberação e absorção do fármaco, apresentando um importante papel na biodisponibilidade ²⁵. É possível que um sólido farmacêutico, com boa solubilidade em determinada forma polimórfica, possa apresentar uma solubilidade reduzida para as demais formas que o fármaco possa exibir, e o resultado disso é a perda da atividade farmacológica, ou até mesmo a toxicidade no organismo para casos em que a solubilidade seja muito elevada ²⁶.

1.1.3. Cocristais

Cocristais podem ser definidos como materiais que apresentam uma única fase cristalina constituída por dois ou mais compostos moleculares e/ou iônicos sólidos a temperatura ambiente, formando entre si interações intermoleculares ²⁷. Tais materiais terão propriedades físico-químicas diferentes dos cristais formados a partir dos componentes individuais. A literatura apresenta diversos exemplos de obtenção de cocristais como estratégia para otimizar características físico-químicas de fármacos, principalmente com relação ao aumento da solubilidade. O aumento desta é decorrente de um rearranjo do empacotamento molecular na rede cristalina, o qual pode mudar a termodinâmica do estado sólido, acarretando uma maior afinidade pelo solvente e/ou a diminuição da energia da rede cristalina ²⁸.

O cocrystal é um material cristalino formado por duas ou mais moléculas unidas por interação na mesma rede cristalina. No campo farmacêutico, é formado entre um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e um coformador sem qualquer destruição

intrínseca, desprendimento ou ligação covalente. Os componentes de um cocrystal interagem principalmente através de ligações de hidrogênio, mas outras ligações, como a interação de van der Waals e π - π são encontradas ²⁹. Um coformador adequado para formação de cocrystal devem possuir grupos funcionais que possam formar ligações de hidrogênio; tais grupos podem incluir ácidos carboxílicos, álcoois, amidas, aminas e grupos hidroxila ¹⁹. A cocrystalização envolve inúmeras técnicas como ativação mecanoquímica, solução por suspensão ou *slurry*, evaporação lenta de solvente, dentre outras ³⁰.

Um cocrystal tem uma estrutura cristalina diferente de qualquer um dos materiais de partida e, como resultado, diferentes propriedades físico-químicas. Os cocrystal são atraentes porque o sólido cocrystalino pode ser projetado para ter propriedades físicas superiores a qualquer um dos materiais de partida. Vários estudos já comprovaram que a cocrystalização é capaz de modular a solubilidade do IFA, seja aumentando-a ou diminuindo-a. A triagem por cocrystal deve seguir uma metodologia racional, em busca de coformadores com grupos funcionais capazes de interagir com os *synthons* supramoleculares, seja formando *homosynthon* ou *heterosynthon*.

A literatura aponta relevantes estudos em que cocrystal são obtidos com coformadores contendo os grupos fenol e/ou ácido carboxílico, na qual existe uma tendência para formar *heterosynthons* supramoleculares com porções moleculares $N_{\text{aromática}}$, tais como os anéis piridil e imidazol, através de interações $\text{OH}\cdots N_{\text{aromática}}$ e $\text{COOH}\cdots N_{\text{aromática}}$ ³¹. Nesse sentido, a natureza molecular dos IFAs e a robustez desses *heterosynthons* nos possibilitou fazer uma seleção mais assertiva dos coformadores usados nesse trabalho.

Até agora discutimos casos de cocrystal onde os coformadores são moléculas neutras, que interagem umas com as outras com base em sua capacidade de formar agregados supramoleculares. Porém existe outra classificação de cocrystal conhecida como cocrystal iônicos (ICCs), que basicamente são formas sólidas cristalinas multicomponentes compostas por moléculas orgânicas neutras e sais em uma razão estequiométrica definida ³².

Esta classe de cocrystalos híbridos tem algumas vantagens em relação às demais formas sólidas, uma vez que possui maior potencial em alterar de forma desejada as propriedades físico-químicas de interesse, pois os cocrystalos iônicos combinam as características dos cristais moleculares com aquelas típicas dos sais iônicos, resultando em materiais com características específicas em termos de solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, morfologia, higroscopicidade e estabilidade térmica. Dessa forma, os cocrystalos em geral, e os ICCs em particular, são de enorme interesse para a indústria farmacêutica, pois podem fornecer uma rota alternativa para novas formulações em comparação aos sais convencionais ³³.

Enquanto a estabilidade dos cocrystalos moleculares depende da contribuição geral de interações intermoleculares de várias naturezas, incluindo aquelas entre íons moleculares de cargas opostas ou dipolos permanentes, a formação e estabilidade dos cocrystalos iônicos dependem das interações estabelecidas entre uma porção orgânica e de cátions e ânions monoatômicos. Para cocrystalos moleculares a coesão molecular é geralmente aumentada por ligações de hidrogênio e/ou halogênio e empilhamento $\pi-\pi$ ³⁴.

Na literatura a técnica de preparação dos ICCs mais encontrada é a moagem ou moagem assistida por solventes de moléculas orgânicas com materiais cristalinos iônicos clássicos, tais como NaBr, KBr e Cl. Nesse trabalho utilizamos tanto as técnicas de moagem quanto a técnica de *slurry* para obtenção dos nossos sólidos multicomponentes.

1.1.4. Solvatos/Hidratos

Chamamos um sólido farmacêutico de solvato quando uma molécula de solvente é capaz de empacotar-se e cristalizar-se juntamente com a molécula do IFA, passando a fazer parte da estrutura cristalina. Ou seja, ocorre a captura de moléculas de solvente durante o processo de cristalização, onde essa associação é dada através de interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio.

Durante um processo de crescimento de cristais, se o solvente que for incorporado à estrutura cristalina do fármaco for a água, serão formados os hidratos. Essa nomenclatura diferenciada ocorre devido à água ser um dos solventes com maior capacidade de formar ligações de hidrogênio, já que as moléculas de água têm átomos

doadores e aceitadores, que podem formar ligações de hidrogênio intermoleculares com moléculas hospedeiras ³⁵. Por sua vez, ao produzir um hidrato ocorre a redução da quantidade de energia liberada no processo de dissolução em água, resultando então no aumento da velocidade de dissolução de um fármaco ³⁶. A Figura 1 ilustra a junção entre os componentes, ou seja, a estrutura cristalina é composta pela molécula do fármaco e pela molécula de solvente.

Água e outras moléculas de solvente geralmente formam ligações de hidrogênio e coordenam ligações covalentes em uma rede cristalina com sólidos farmacêuticos. A maioria dos IFAs de baixo peso molecular tendem a formar solvatos e hidratos devido ao seu pequeno tamanho molecular. A presença de moléculas de água afeta o nível de interações intermoleculares (energia interna e entalpia) e o grau de desordem cristalina (entropia). Portanto, afeta a energia livre, parâmetros termodinâmicos, solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade do estado sólido e biodisponibilidade de IFAs hidratados ³⁷.

Em nosso trabalho, conseguimos tanto retirar quanto incluir moléculas de água das estruturas finais, ou seja, obtivemos tanto estruturas hidratadas quanto anidras. Por exemplo, a estrutura precursora do cloridrato de ondansetrona é diidratada, isto é, contém em sua composição duas moléculas de água. Porém, um dos cocristais encontrados apresentou uma forma anidra, resultando numa conformação estrutural apenas com a molécula do fármaco e coformador. Já com o ricobendazol, para um dos sais obtidos uma molécula de água foi incorporada na estrutura, passando então a ser uma substância monoidratada.

1.1.5. Sais

Os sais farmacêuticos são definidos como materiais cristalinos compostos por duas ou mais moléculas diferentes, ou seja, o IFA e formadores de sal na mesma rede cristalina, onde os componentes na rede cristalina estão em estado ionizado e interagem por meio de interações iônicas.

Para um IFA pouco biodisponível, a formação de sal é frequentemente a primeira abordagem considerada na indústria, tendo em vista o fato de que os sais provavelmente

são estáveis devido à presença de ligações iônicas, além de serem mais solúveis do que a forma não-ionizada³⁸.

A solubilidade de um IFA é um dos principais critérios que são considerados durante a triagem do produto cristalino multicomponente de alto rendimento. Dependendo das várias razões molares estequiométricas do IFA e contra-íon, os sais podem exibir essa propriedade físico-química diferente devido ao novo arranjo molecular obtido. A formação de sal farmacêutico é desejável principalmente para fármacos com problemas de cristalização, de solubilidade, de baixos pontos de fusão, com altos índices de ocorrência de polimorfismo etc³⁹.

A formação de sal ocorre quando um composto ionizado forma uma ligação iônica forte com os contra-íons de carga oposta em uma solução. A formação de um sal farmacêutico depende totalmente da transferência de prótons, portanto, validar se a transferência de prótons entre dois componentes é possível é um pré-requisito essencial para a triagem de sais⁴⁰. Os sais farmacêuticos podem ser formados principalmente por ligações de hidrogênio em *synthons* supramoleculares.

Várias técnicas são utilizadas para a síntese bem-sucedida de sais, dentre as quais algumas são consideradas vantajosas. As técnicas comumente aplicadas incluem evaporação lenta de solvente, moagem pura, moagem assistida por solvente e *slurry* ou suspensão. Para os sais obtidos nesse trabalho, utilizamos as técnicas de *slurry* e evaporação lenta de solvente.

2. MÉTODOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo iremos apresentar todas as técnicas empregadas no presente trabalho, tanto para os processos de cristalização quanto para a caracterização dos materiais encontrados.

2.1 Processos de Cristalização

As rotas para produção de cristais podem ser classificadas em duas categorias, em estado sólido ou em solução. Os métodos de estado sólido são aqueles que utilizam pouco ou nenhum solvente, já os métodos baseados em soluções representam rotas de produção que envolvem uma quantidade considerável de solvente. Alguns fatores, tais como solventes, temperatura e métodos de cristalização tem influência no resultado ⁴¹. Os métodos de *slurry*, ativação mecanoquímica ou moagem no estado sólido (moagem seca e moagem assistida por adição de solvente) e evaporação lenta de solvente foram os métodos utilizados nesse trabalho e serão abordados nos tópicos seguintes.

2.1.1. Slurry

O método de *slurry* ou cristalização por suspensão pode ser utilizado como uma alternativa para obtenção de cocrystal. Neste método, uma “lama” / suspensão é formada pela adição de uma pequena quantidade de solvente à mistura física de IFA e coformador. O solvente é adicionado para mediar a reação dos componentes sólidos para formar o cocrystal. O cocrystal pode ser formado quando os ingredientes se conformam juntos em uma fase de saturação no solvente. Ou seja, o método se constitui da formação de uma pasta fluida, onde os componentes sólidos, em quantidades estequiométricas são colocados em excesso em solvente e deixados em um frasco hermeticamente fechado sob agitação magnética, conforme mostrado na Figura 5. Após um tempo, a solução é filtrada e o material retido no papel de filtro é analisado ⁴². Para este experimento, exige-se uma quantidade de amostra superior à utilizada na evaporação lenta, o que é uma desvantagem da técnica.



Figura 5. Representação esquemática da técnica de cristalização por *slurry*.

2.1.2. Moagem

Moagem, também conhecida como ativação mecanoquímica, é um processo comum na busca por novas formas sólidas como polimorfos, cocristais, solvatos e hidratos. Nesta técnica é avaliada a predisposição de um IFA mudar sua forma cristalina ou tornar-se amorfo. Dentre suas vantagens podemos destacar o fornecimento de resultados imediatos, fácil reprodução e necessidade de pouco ou nenhum solvente ⁴³.

É possível utilizar dois métodos de moagem: moagem a seco que envolve a combinação da molécula alvo e do coformador em suas formas sólidas, e moagem assistida por solvente, em que gotas de solvente são adicionadas na amostra. A moagem é feita com a aplicação de pressão através de meios manuais (gral e pistilo) ou mecânicos (moinho de bolas automatizado). O processo mecânico consiste em um moinho de bolas que permite amplas condições de moagem variando-se apenas o tempo e a frequência. Neste trabalho usamos um moinho de bolas da Retsch, modelo MM400 (Figura 6a), e um vaso cilíndrico de volume 1,5 mL. No interior do vaso foram colocadas duas esferas de mesmo material com diâmetro de 5 mm, como mostra a Figura 6b.



Figura 6. Representação em a) Moinho de bolas (b) vasos e bolas de aço inoxidável obtidas do site da Retsch.

Esta técnica não somente reduz a utilização de solventes (portanto, é considerada uma metodologia sintética limpa), como também oferece uma diferente rota de cristalização, com a vantagem do processo não ser dependente da temperatura, o que a difere das técnicas de cristalização usualmente empregadas ⁴⁴. O uso de diferentes solventes e/ou estequiometrias nos processos de moagem pode levar a produção de diferentes formas sólidas. Para a moagem realizada neste trabalho, a massa dos componentes foi pesada em razões estequiométricas e os solventes utilizados foram etanol e metanol. A Figura 7 mostra o esquema do mecanismo de formação de cocristais via reação mecanoquímica (moagem) ²⁷.

A preparação de cocristais via ativação mecanoquímica combina a busca por processos limpos e verdes com a investigação de novos materiais multicomponentes, estando entre os mais modernos sistemas utilizados no campo da engenharia de cristais atualmente.

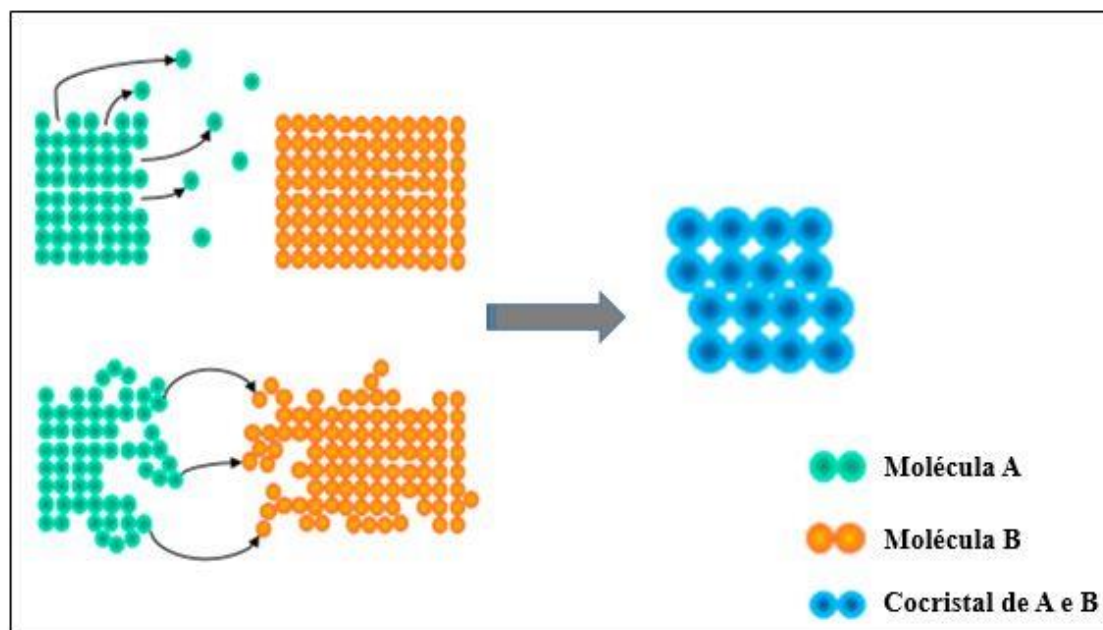


Figura 7. Esquema representativo do mecanismo de formação de cocrystal via moagem. Adaptado de Karimi *et al.* [28].

2.1.3. Evaporação Lenta

A técnica de evaporação lenta de solvente é uma das mais utilizadas no desenvolvimento de cristais, sobretudo por ser um método muito simples de execução. Neste método o composto pode ser dissolvido em um único solvente ou mistura de dois solventes ⁴⁵. A principal condição desse método é que o componente sólido seja totalmente solúvel no solvente, pois a presença de partículas atuando como sementes afetará o crescimento das novas formas cristalinas ⁴⁶. A fim de auxiliar na saturação, a solução pode ficar sob agitação constante por determinado tempo. Posteriormente, o frasco deve ser deixado em repouso (perturbações farão com que os cristais cresçam com baixa qualidade), com temperatura controlada, até que a evaporação ocorra e os cristais apareçam, como mostra a Figura 8.

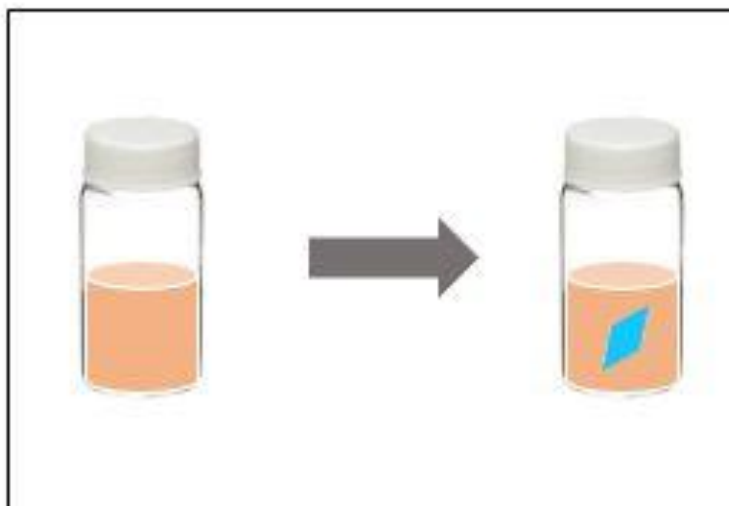


Figura 8. Esquema representativo do processo de evaporação lenta de solvente.

Neste trabalho escolhemos os solventes obedecendo aos seguintes critérios:

- Solvente no qual o composto fosse moderadamente solúvel.
- A prioridade foi dada para água, no caso usamos água destilada, seguida por metanol e etanol.

Para casos em que o IFA não seja completamente dissolvido em um único solvente, é válido fazer uma mistura de dois solventes. Utilizamos dessa estratégia nesse trabalho, foram escolhidos dois solventes, de tal forma que:

1. O composto fosse solúvel em um e insolúvel em outro;
2. As polaridades dos solventes não fossem muito dissociadas (hexano-metanol é um mau exemplo);
3. O ponto de ebulição do solvente de dissolução seja bastante menor que o outro solvente.

Alguns detalhes para o método com dois solventes foram: Dissolver o composto no solvente mais solúvel. Como o volume depende da quantidade de composto a ser usado, utilizamos como ponto de partida, cerca de 1-5 ml por 0,1 g. Em seguida, foi adicionado o outro solvente lentamente. No caso em que ocorra precipitação, as matérias

primas podem levar bastante tempo para se dissolver. Nesses casos, algumas medidas foram tomadas:

- O conteúdo foi levemente aquecido;
- Junto com aquecimento foi adicionado a agitação magnética, utilizando uma pequena barra magnética;
- Adição de um pouco mais de solvente dissolvente;
- Em alguns casos, todas essas medidas não foram suficientes, e em último ato foi necessário filtrar o conteúdo em um frasco, utilizando seringa com filtro ou papel filtro.

2.1.4. Crescimento de Monocristais

Os cristais de RBZ foram obtidos por evaporação lenta à temperatura ambiente a partir de uma solução hidroalcolólica (metanol e água, 5 mL de cada). Após 7 dias os cristais cresceram nos frascos, apresentando uma coloração branca e formato de agulha. Em relação aos cocrystalos, a moagem assistida por solvente e o *slurry* foram as técnicas de cristalização utilizadas. Para os sais foram utilizadas tanto a técnica de evaporação lenta de solvente quanto as técnicas de moagem e *slurry*.

Para o crescimento de alguns monocristais foram executadas etapas envolvendo o uso conjunto das técnicas de moagem, *slurry* e evaporação lenta de solvente, respectivamente, obedecendo os passos mostrados no esquema da Figura 9. É importante ressaltar que foram realizadas diversas tentativas diferentes para formação desses monocristais, no entanto, apenas seguindo esses passos foi possível obtê-los.



Figura 9. Execução de etapas para o crescimento dos monocristais.

2.2. Técnicas de Caracterização dos Sólidos Farmacêuticos

Nesta seção as técnicas de triagem e caracterização utilizadas serão abordadas, com a finalidade de investigar mais detalhadamente as formas sólidas farmacêuticas.

2.2.1. Difração de Raios-X de Monocristal (SCXRD)

A determinação estrutural de um cristal é uma etapa indispensável quando se pretende estudar um fármaco, pois existe uma boa relação entre a estrutura desses materiais com suas propriedades físico-químicas. Dentre algumas ferramentas existentes para a elucidação da estrutura de um composto, a difração de raios-X de monocristal configura a mais poderosa técnica para este fim, oferecendo informações precisas a respeito da molécula em análise. Através dos métodos cristalográficos é possível determinar as posições relativas de todos os átomos que constituem a molécula e a posição relativa de todas as moléculas na cela unitária do cristal, ou seja, podemos saber como a estrutura molecular está arranjada no espaço. Além disso, outras informações importantes podem ser obtidas, como ângulos e distâncias dentro da estrutura cristalina, as distâncias entre átomos de diferentes moléculas, bem como as ligações de hidrogênio, forças intermoleculares e intramoleculares.

Para este trabalho foi utilizado um Bruker-AXS D8 VENTURE equipado com um goniômetro Kappa, detector PHOTON II CPAD, uma fonte INCOATEC I μ S 3.0 de MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e CuK α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). A centralização dos cristais, determinação da cela unitária, o refinamento dos parâmetros e a coleta de dados foram controlados através do programa APEX3. A integração foi realizada com o uso do SAINT e as intensidades foram escalonadas e correções de absorção usando SADABS. Usando Olex2⁴⁷, as estruturas foram resolvidas pelo método de fase intrínseca usando SHELXT⁴⁸ e refinada por cálculo de mínimos quadrados de matriz completa baseado em F² para todas as reflexões usando SHELXL⁴⁹. O programa MERCURY foi utilizado para preparação das figuras análise de empacotamento molecular⁵⁰.

2.2.2. Difração de Raios-X de Pó (PXRD)

A técnica de difração de raios-X de pó é bastante empregada por ser uma técnica prática e conveniente para identificação qualitativa de compostos cristalinos, visto que cada substância possui um padrão de difração único. Além de fornecer informações acerca do grau de cristalinidade dos compostos, indícios de formação de complexos, através da comparação entre os difratogramas e verificação de alterações na fase cristalina. Dessa forma, o controle cristalino, fator importante para o estudo de fármacos, faz com que o perfil difratométrico constitua uma importante ferramenta a ser aplicada na indústria farmacêutica.

Os padrões de difração de raios-X foram obtidos em um difratômetro D8 Advanced da Bruker AXS, equipado com um goniômetro θ/θ , operando na geometria Bragg-Brentano com um porta-amostra fixo, com fonte de radiação Cu K α (1,5418 Å) e um detector LynxEye. A tensão e a corrente elétrica aplicadas foram de 40 kV e 40 mA, respectivamente. A abertura da fenda utilizado para o feixe incidente sobre a amostra foi de 0,2 mm. Foi feito uma varredura da amostra dentro do intervalo de 5° a 45° (2 θ), com um de passo de 0,02° e velocidade de varredura de 1s/passos.

2.2.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FT-IR)

A técnica de espectroscopia de infravermelho foi empregada nesse trabalho como ferramenta complementar na caracterização das novas formas sólidas estudadas até o momento. Estruturas de interesse farmacêutico como cocristais, sais, polimorfos e solvatos são amplamente analisadas através dessa técnica ⁵¹. A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é aplicada com o intuito de analisar os diferentes tipos de movimentos vibracionais, relacionados às propriedades dos agregados moleculares, visando a obtenção de informações sobre o estado físico-químico e suas transformações no estado sólido.

Para caracterização dos sólidos via espectroscopia de infravermelho utilizamos um espectrômetro de transformada de Fourier VERTEX 70V da Bruker Optics, com detector DTGS, através de um acessório de Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR) com cristal de diamante.

2.2.4. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (do inglês *differential scanning calorimetry, DSC*) é a técnica que mede a diferença no fluxo de calor entre a amostra e um material de referência em função da temperatura, enquanto as duas estão submetidas a um programa de temperatura controlada. Esta técnica é utilizada quando se pretende verificar informações como ponto de fusão, transições vítreas ou de estado sólido, nível de cristalinidade, dentre outras ⁵².

DSC é a técnica mais utilizada para o teste de propriedades térmicas de cocristais. DSC é a técnica preferida para obter dados abrangentes de ponto de fusão e dados térmicos adicionais, como a entalpia de fusão, que também podem ser obtidos simultaneamente ⁵³. Ou seja, a análise de DSC é uma técnica de análise térmica comum que identifica qualitativamente diferentes substâncias e diferentes formas cristalinas da mesma substância para medir a mudança termodinâmica da amostra estudada sob controle de temperatura programado. Este experimento comparou as curvas DSC dos cocristais com as do IFA e CCFs.

2.2.5. Termogravimetria (TG)

A termogravimetria (do inglês *thermogravimetry, TG*), é uma técnica onde a massa de uma amostra, em uma atmosfera controlada, é registrada continuamente em função da temperatura ou do tempo, enquanto a temperatura da amostra é aumentada (geralmente linearmente com o tempo). O termograma ou curva de decomposição térmica exhibe a massa ou porcentagem de massa em função do tempo. Além disso os métodos termogravimétricos são amplamente utilizados no caso de avaliação da estabilidade física de cocristais farmacêuticos ⁵².

A análise termogravimétrica apresenta grande utilidade no estudo de fármacos por permitir conhecer as alterações que o aquecimento pode causar na massa dos materiais, além de possibilitar a determinação de pureza, umidade, a identificação de demais fases sólidas e a temperatura em que os materiais começam a se decompor, portanto, a verificação da estabilidade térmica, característica de grande relevância nesse estudo.

Neste trabalho, os experimentos foram realizados em um instrumento da Netzsch de análise térmica simultânea DSC/TG, modelo STA 449 F3 Júpiter, usando-se um cadinho de alumínio (para referência e amostra), mantidas em uma atmosfera de gás inerte (nitrogênio) sobre fluxo de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, medindo em uma faixa de 30 a 350 °C com taxa de aquecimento de 5 K/min.

2.2.6. Espectrofotômetro UV/Vis (Análise do perfil de solubilidade)

Considerando que a solubilidade e a taxa de dissolução são fatores importantes que influenciam na atividade de um IFA, uma vez que estão correlacionados com a biodisponibilidade, realizamos o teste de solubilidade em água de dois cocristais e um sal do ricobendazol.

Um espectrofotômetro UV/Vis Specord 250 (Analytik Jena) foi usado para identificar os máximos de absorção dos compostos. Como não haviam protocolos pré-definidos relatados, foi desenvolvido um método de quantificação para determinar a solubilidade do RBZ, RBZ3,5DTA, RBZ2,6DBA e RBZSAA, por meio de uma curva de calibração. A referida curva de calibração foi determinada usando uma solução de 40% de água e 60% de etanol a 37°C (± 1). Os espectros utilizados para construir essas curvas foram registrados na faixa de 200 a 400 nm, mesma faixa utilizada para posterior determinação da solubilidade. Essas soluções foram preparadas com concentrações entre 50-0,05 $\mu\text{g ml}^{-1}$, totalizando 11 pontos, a partir de uma “solução mãe”. Todas as medições foram feitas em triplicata. Os perfis de dissolução foram determinados adicionando 10 mg de cada amostra em 50 mL de água. Alíquotas foram coletadas em tempos pré-determinados (5', 15', 30', 45', 60', 90' e 120') e filtradas através de filtros de nylon de 0,45 μm . Os filtrados foram diluídos em uma mistura de 40% de água e 60% de etanol, em triplicata. O máximo de absorção foi em 295 nm para RBZ e suas novas formas sólidas. A solubilidade foi medida a 37°C (± 1) e as concentrações foram determinadas usando as curvas de calibração anteriores. Não foi possível obter quantidade de amostra suficiente dos sólidos RBZHCl e RBZBrHBr para realizar um perfil de dissolução.

3. CLORIDRATO DE ONDANSETRONA

O cloridrato de ondansetrona (ODTCl) ou cloridrato de 1,2,3,9-tetra-hidro-9-metil 3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona (Figura 10a), é um carbazol antiemético que atua como um inibidor seletivo de 5-hidroxitriptamina₃ (5-HT₃), um subtipo de receptor de serotonina⁵⁴. A 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) é um neurotransmissor monoaminérgico que modula inúmeras funções neuronais, e tem sido implicado na etiologia de muitos estados patológicos. A 5-HT pode ser particularmente importante em doenças mentais, como depressão, ansiedade, esquizofrenia, transtornos alimentares, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de pânico e enxaquecas⁵⁵. Em termos de funções fisiológicas, a 5-HT ajuda a modular a contração e relaxamento dos músculos lisos nos tratos respiratório e gastrointestinal e vasos sanguíneos, formação do tampão plaquetário durante a hemostasia, provocação da dor, indução do vômito, precipitação de alterações de humor e indução do sono⁵⁶.

O ODTCl ($C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$) é administrado para prevenir e tratar náuseas e vômitos associados à quimioterapia, radioterapia e anestesia geral. O IFA tem como propriedades físicas um peso molecular de 365,9 g.mol⁻¹ e ponto de fusão entre 178-179,5 °C. A biodisponibilidade desse fármaco quando administrada por via oral é de apenas 60%. A baixa biodisponibilidade é devido a um metabolismo de primeira passagem significativo. A sua concentração plasmática máxima é geralmente atingida aproximadamente 1,5 h após a administração oral^{57,55}. Dessa forma melhorar a biodisponibilidade desse IFA através da formação de sólidos multicomponentes é uma alternativa interessante. Uma vez que a técnica de cocristalização, por exemplo, permite que se modifique as propriedades físico-químicas de um IFA sem modificar as ligações covalentes do composto, possibilitando o aumento ou a diminuição de sua solubilidade e, portanto, alterando sua biodisponibilidade.

Além disso, quando este fármaco é administrado progressivamente em altas dosagens sobre um período longo, em pacientes com disfunção hepática, a redução da dosagem é recomendada⁵⁵. Já é bastante difundido na literatura que compostos com baixa solubilidade aquosa apresentam uma fraca absorção após a administração oral⁵⁸,

validando mais uma vez a importância de realizamos a busca por sólidos multicomponentes desse composto.

Para obtermos os sólidos multicomponentes do ODTCl fez-se necessária uma identificação dos *synthons* supramoleculares presentes na estrutura do IFA, considerando-se as estruturas cristalinas reportadas na literatura, com o intuito de identificar os grupos funcionais que preferencialmente formariam as ligações intermoleculares entre grupos funcionais desse sal com coformadores neutros. A partir disso, foram desenvolvidas metodologias direcionais de processos de cristalização mais usadas atualmente, onde optamos por utilizar os métodos de moagem e *slurry*, preferencialmente. Dessa forma, quatro novas formas sólidas foram encontradas.

Na Figura 10 encontram-se as estruturas moleculares dos insumos de partida usadas na produção das novas formas sólidas.

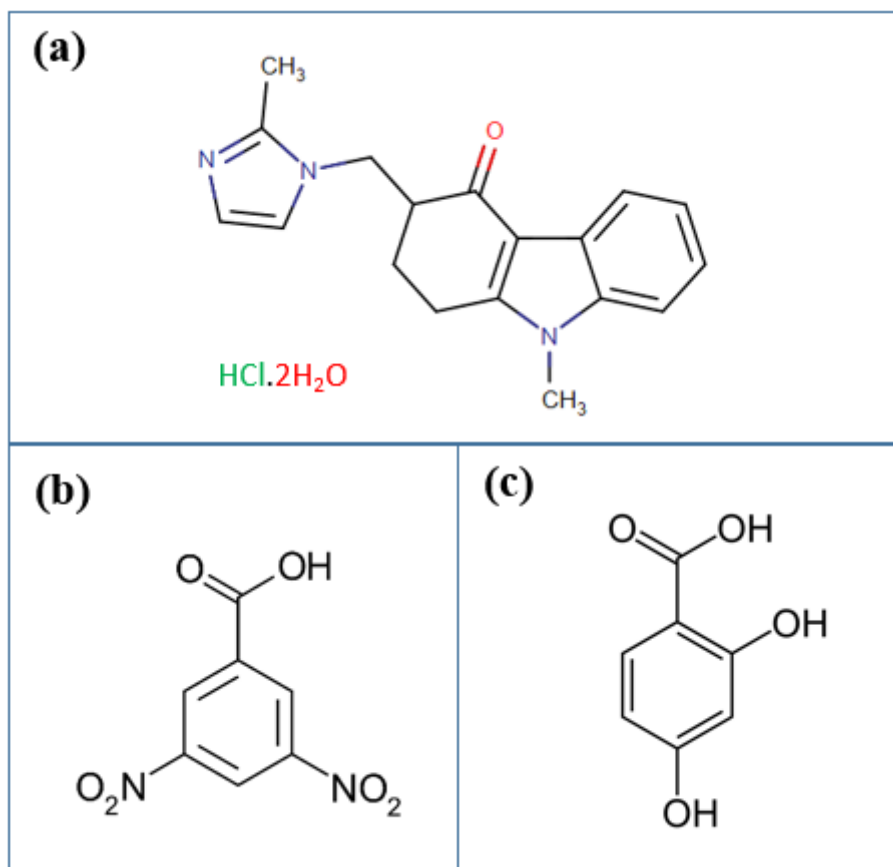


Figura 10. Estrutura molecular do cloridrato de ondansetrona diidratada e dos coformadores utilizados neste estudo. a) Molécula de cloridrato de ondansetrona; b) Molécula do ácido 3,5-dinitrobenzóico; c) Molécula do ácido 2,4-dihidroxibenzóico.

3.1 Obtenção de Novas Formas Sólidas

Na literatura encontra-se um número significativo de estruturas com os seguintes *synthons*: $\text{Im} \cdots \text{H} \cdots \text{OC}$, $\text{Im} \cdots \text{carboxílico}$ e $\text{Im} \cdots \text{fenol}$. Assim, a prevalência dos *synthons* relacionando ao grupo imidazol, às porções carboxílico e fenol, mostra que eles podem ser utilizados como ponto de partida na seleção dos coformadores. Baseado nisso, neste trabalho foram selecionados os coformadores que poderiam fazer ligações de hidrogênio complementares com o IFA por meio do *synthon* imidazol \cdots hidroxil ($\text{Im} \cdots \text{HO}$). Um grande número de coformadores contendo grupos funcionais de ácidos carboxílicos e fenóis foram testados, e de acordo com essas evidências para formação de novas estruturas cristalinas, foram encontradas quatro novas formas sólidas.

Os métodos utilizados para obtenção das novas formas sólidas do ODTCl foram a moagem assistida por solvente e moagem a seco, a técnica de *slurry* e evaporação lenta de solvente. Quatro códigos de letras foram dados para as formas sólidas obtidas e são usados ao longo do texto. As cinco primeiras letras estão relacionadas ao fármaco cloridrato de ondansetrona (ODTCl) e as três últimas letras identificam o coformador. Foram encontradas três estruturas com o coformador ácido 3,5-dinitrobenzóico e uma estrutura com ácido 2,4-dihidroxibenzóico. Os compostos são titulados como ODTCl-ácido 3,5-dinitrobenzóico (ODTCl-3,5DTA1), ODT-3,5-dinitrobenzóico (ODT-3,5DTA2), ODTCl-3,5-dinitrobenzóico (ODTCl-3,5DTA3) e ODTCl-ácido 2,4-dihidroxibenzóico (ODTCl-2,4DBA). Os detalhes de como foram realizadas o processo de síntese dessas estruturas estão descritos abaixo:

ODTCl-3,5DTA1

Esse sólido foi obtido através da técnica de *slurry*, seguida da técnica de evaporação lenta de solvente, utilizando uma massa de 50 mg para o ODTCl e 36 mg de 3,5DTA, de modo a obter razão estequiométrica de (1:1), a seguir ambas foram adicionadas em um frasco contendo 2 mL de água destilada. A dispersão foi mantida sob agitação constante e aquecimento de 50 °C por 23 horas. Após esse tempo, a agitação foi mantida por mais 21 horas sem aquecimento. Após um total de 44 horas, a agitação foi interrompida, o sólido precipitado foi filtrado em um papel filtro, onde a parte líquida foi deixada em evaporação lenta até a formação dos cristais e a parte sólida secou à temperatura ambiente.

ODT3,5DTA2

O método de evaporação lenta foi utilizado para o crescimento dos monocristais desse sólido, na qual foi aproveitada uma amostra resultante do processo mostrado na Figura 11. Ou seja, durante o processo de obtenção do sólido ODTCl-3,5DTA3, também foi obtido o sólido ODT-3,5DTA2.



Figura 11. Esquema do processo de obtenção de cristais para os sólidos ODT-3,5DTA2 e ODTCl-3,5DTA3.

Após as 17 horas, a agitação foi interrompida, o sólido precipitado foi filtrado em um papel filtro, a parte líquida foi deixada em evaporação lenta até a formação dos cristais que originou o sólido ODTCl-3,5DTA3 e a parte sólida secou à temperatura ambiente. Depois de seca a amostra foi adicionada em um frasco com 4 mL de etanol sob agitação e aquecimento de 60 °C por 20 minutos, em seguida o solvente foi deixado evaporar à temperatura ambiente. O resultado foi uma estrutura sem cloro na sua composição (ODT3,5DTA2).

ODTCl-3,5DTA3

O método utilizado para obtenção desse cocrystal foram os somatórios dos métodos de moagem assistida por solvente com a técnica de *slurry*, seguida da evaporação lenta de solvente. As amostras foram pesadas de modo a obter a razão estequiométrica de (1:1), utilizando uma massa de 100 mg para o IFA e 73,3 mg para 3,5DTA e 4 mL de água destilada foi adicionado à mistura. Após o processo de moagem e *slurry*, de acordo com os parâmetros mostrados na Figura 11, a agitação foi interrompida, o sólido precipitado foi filtrado em um papel filtro, a parte líquida foi deixada em evaporação lenta até a formação dos cristais que originou o sólido ODTCl-3,5DTA3 e a parte sólida secou à temperatura ambiente. Visando cristais maiores e melhor caminho termodinâmico, o frasco com a solução filtrada foi colocada dentro de um béquer de 600 mL, hermeticamente fechado.

ODTCl-2,4DBA

Para esse sólido o método utilizado foi a moagem a seco (sem adição de solvente), onde foram pesados 98,7 mg do IFA e 107,3 de 2,4DBA de modo a obter razão estequiométrica de (1:1). A mistura foi levada ao moinho de bolas, sob frequência de 25 Hz por 60 minutos. Em seguida, a amostra foi adicionada à 4 mL de metanol, depois filtrada em um papel filtro e deixada em evaporação lenta a temperatura ambiente até a formação dos cristais.

3.2 Resultados e Discussão

As três metodologias, *slurry*, moagem e evaporação lenta, também foram aplicadas somente à matéria-prima, no intuito de observar possíveis transformações polimórficas devido ao método e solvente utilizados. Porém, o produto resultante desses processos forneceu os mesmos padrões da matéria-prima, caracterizando a não formação de polimorfo pelos métodos aplicados.

A seguir encontram-se os resultados obtidos para cada forma sólida obtida.

ODTCl-3,5DTA1

Esse produto foi caracterizado por FT-IR e DSC/TG. Porém, ainda não foi elucidado sua estrutura cristalina. As análises espectroscópicas são apresentadas através dos espectros na Figura 12 e descrita a seguir.

Para o ODTCl, na região compreendida entre 3200 e 3600 cm^{-1} são apresentados os estiramentos (OH) das moléculas de água presentes na estrutura, e adicionalmente os modos de deformações (OH) em torno de 1600 cm^{-1} ^{59,60}. O grupamento cetônico presente na molécula causa uma variação na frequência de absorção da carbonila, proporcionando o deslocamento do estiramento (C=O) da ciclohexanona. A banda de vibração de alongamento de carbonila C=O de cetonas deveriam absorver em torno de 1715 cm^{-1} , mas são observados em torno de 1635 cm^{-1} . Pode ocorrer um deslocamento dessa banda para números de onda mais baixos (em torno de 1685-1666 cm^{-1}) quando existe uma conjugação do grupo carbonila com ligações duplas como carbono-carbono ou grupos fenila ⁶¹. O estiramento (C=C) é caracterizado em 1533 cm^{-1} , e os modos correspondentes ao estiramento (C-C) em 1579 cm^{-1} ⁶².

Os ácidos carboxílicos são mais bem caracterizados pelo estiramento OH, pelo estiramento C=O e pela deformação OH fora do plano. A vibração de estiramento C=O nos espectros de ácidos carboxílicos origina uma banda na região de $1725 \pm 65 \text{ cm}^{-1}$. No presente caso, observamos uma banda em 1701 cm^{-1} . Duas bandas decorrentes do alongamento C-O e flexão OH aparecem nos espectros de ácidos carboxílicos perto de $1320\text{-}1210 \text{ cm}^{-1}$ e $1440\text{-}1395 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Ambas as bandas envolvem alguma interação entre alongamento C-O e C-OH ⁶³.

No espectro do sólido ODT3,5DTA1 (Figura 12c), na região compreendida entre 3200 e 3600 cm^{-1} , ocorre um desaparecimento dos modos vibracionais relacionados às duas moléculas de água. O estiramento (C=O) do 3,5DTA (Figura 12b) aparece em 1701 cm^{-1} . No entanto, para o sólido é observado em 1720 cm^{-1} uma banda larga e pouco intensa, deslocada para maior número de onda, o que sugere a participação deste composto em ligações intermoleculares.

As bandas mais características nos espectros de compostos nitro são devidas às vibrações de estiramento do NO₂, que possuem números de onda evidentes, não apenas por causa de suas posições espectrais, mas também por suas fortes intensidades. Derivados de nitrobenzeno exibem vibrações NO₂ nas regiões $1535 \pm 30 \text{ cm}^{-1}$ ⁶³, o que está de acordo com o espectro mostrados na Figura 12b. Essas bandas do grupo têm suas características preservadas para o sólido obtido, o que sugere que elas não participam de interações intermoleculares na estrutura.

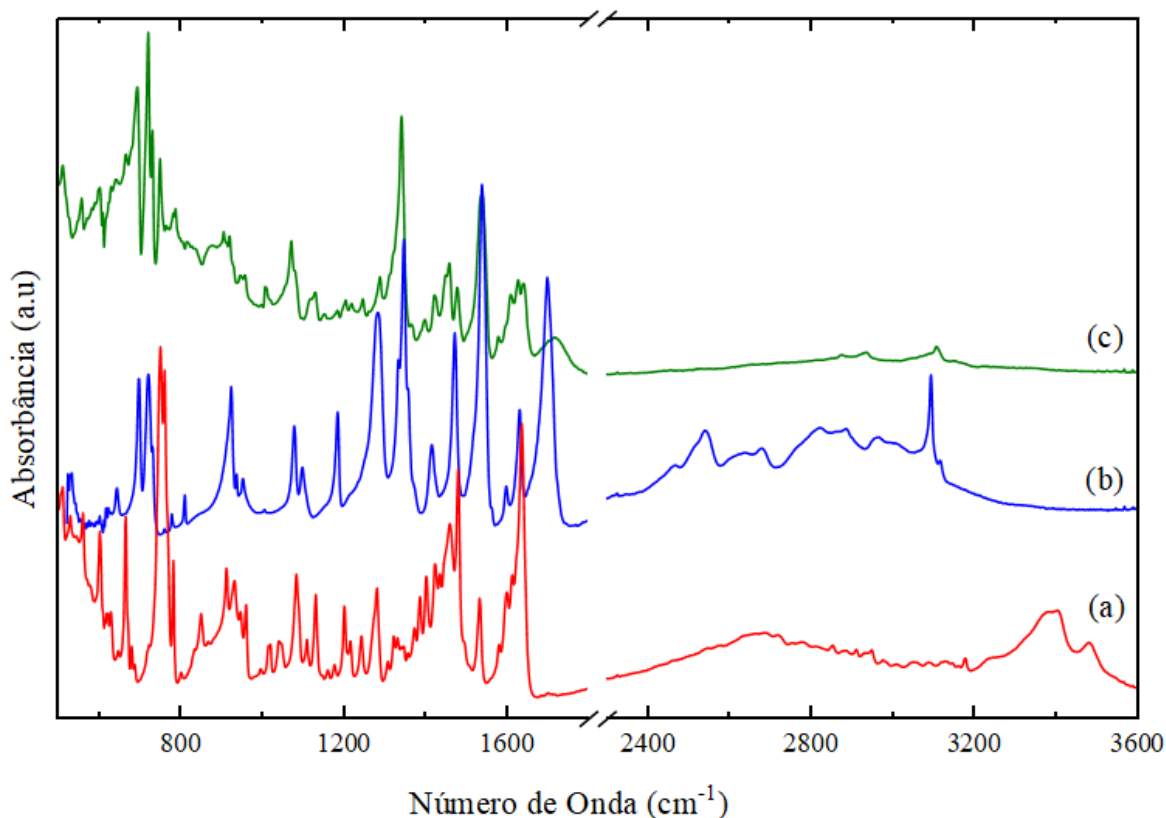


Figura 12. Espectros FT-IR do IFA, CCF e do novo sólido obtido. Em (a) o IFA ODTCl, em (b) o CCF 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCl-3,5DTA1.

A Figura 13 descreve as medidas de DSC e TG para o sólido ODTCl-3,5DTA1. Para ODTCl (Figura 13a) é apresentado um primeiro evento endotérmico com *onset* em 64,7 °C, acompanhado de uma perda de massa. Um segundo evento endotérmico é apresentado com *onset* em 172,3 °C, sem haver perda de massa, observando-se ainda um terceiro evento endotérmico com *onset* em 200 °C. Porém, a decomposição inicia-se em torno de 228 °C, com uma apreciável perda de massa, a qual foi relacionada à decomposição da amostra. O ODTCl apresenta duas moléculas de água ligadas ao cloro em sua estrutura cristalina, formando ligações de hidrogênio através do grupo funcional imidazol⁶⁴. Dessa forma é observado o primeiro evento endotérmico, seguido de uma perda de massa correspondente à liberação de duas moléculas de água presentes na estrutura. O primeiro pico endotérmico apresenta-se conjugado com outro; ambos representam a perda de uma molécula pertencente a um sítio e a perda da outra molécula de água pertencente ao outro sítio.

A Figura 13c apresenta as curvas DSC/TG para o sólido multicomponente ODTCl-3,5DTA1 em comparação com a matéria-prima ODTCl e coformador, Figuras 13a e 13b, respectivamente. Esta análise está de acordo com o observado no espectro IR (Figura 12), onde não há evidência de evento endotérmico com perda de massa no gráfico de DSC e TG, observados em torno de 64 °C na matéria-prima ODTCl. O evento dominante do sólido multicomponente formado é a fusão do mesmo com temperatura de *onset* em 177,2 °C. Este evento está associado à decomposição do sólido, com perda de massa associada.

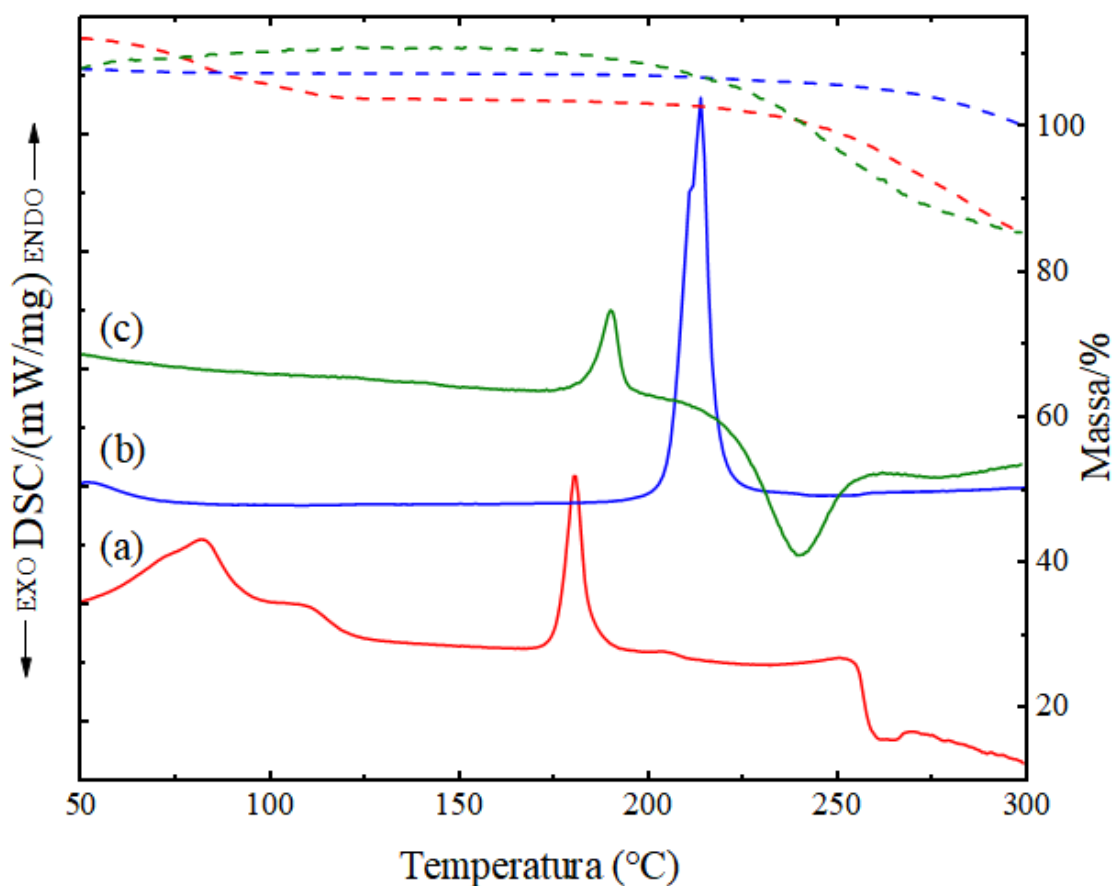


Figura 13. Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha tracejada) do novo sólido. Em (a) o IFA ODTCl, em (b) o CCF 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCl-3,5DTA1.

Desse modo conclui-se que de acordo com as análises realizadas para este sólido sugerem a formação de um sólido multicomponente de ODTCl resultante de sua interação intermolecular com o coformador 3,5DTA, sugerida na proposta de desenvolvimento de

possíveis *synthons* supramoleculares entre os seus grupos funcionais (IFA e coformador). A diferença significativa observada no espectro IR sugere o desaparecimento dos modos relacionados às duas moléculas de água presentes na estrutura da matéria-prima, característico por apresentar modos relacionados à carbonila em 1727 cm^{-1} . Estes resultados corroboram com a formação de uma nova forma cristalina, confirmada pela presença de bandas não observados nos componentes puros. As curvas de DSC e TG obtidas para o sólido ODTCl-3,5DTA1 confirmam que se trata de uma forma anidra, com ponto de fusão distinto do ODTCl e 3,5DTA, uma vez que a matéria-prima desse composto apresenta água em sua estrutura cristalina.

ODT3,5DTA2

Para esse produto a estrutura cristalina foi elucidada, no entanto, não obtive amostra o suficiente para fazer a devida caracterização. A partir da metodologia empregada foi obtida uma estrutura sem a presença do átomo de cloro em sua composição.

As informações cristalográficas detalhadas dessa estrutura estão listadas na Tabela 1. ODT3,5DTA2 é cristalizado no grupo espacial $P2_1/c$ e no sistema monoclinico; a razão estequiométrica do IFA para CCF foi de 1:1.

O átomo de nitrogênio do grupo imidazol em ODT foram aceitadores de ligação de hidrogênio e o hidrogênio do carboxil ou grupo hidroxila no CCF atuou como doador na ligação de hidrogênio. O modo de formação das ligações de hidrogênio e os parâmetros dessas ligações estão listados na Tabela 2. As Figuras 14a e 14b mostram os esquemas de ligação de hidrogênio e o empacotamento cristalino da estrutura, respectivamente.

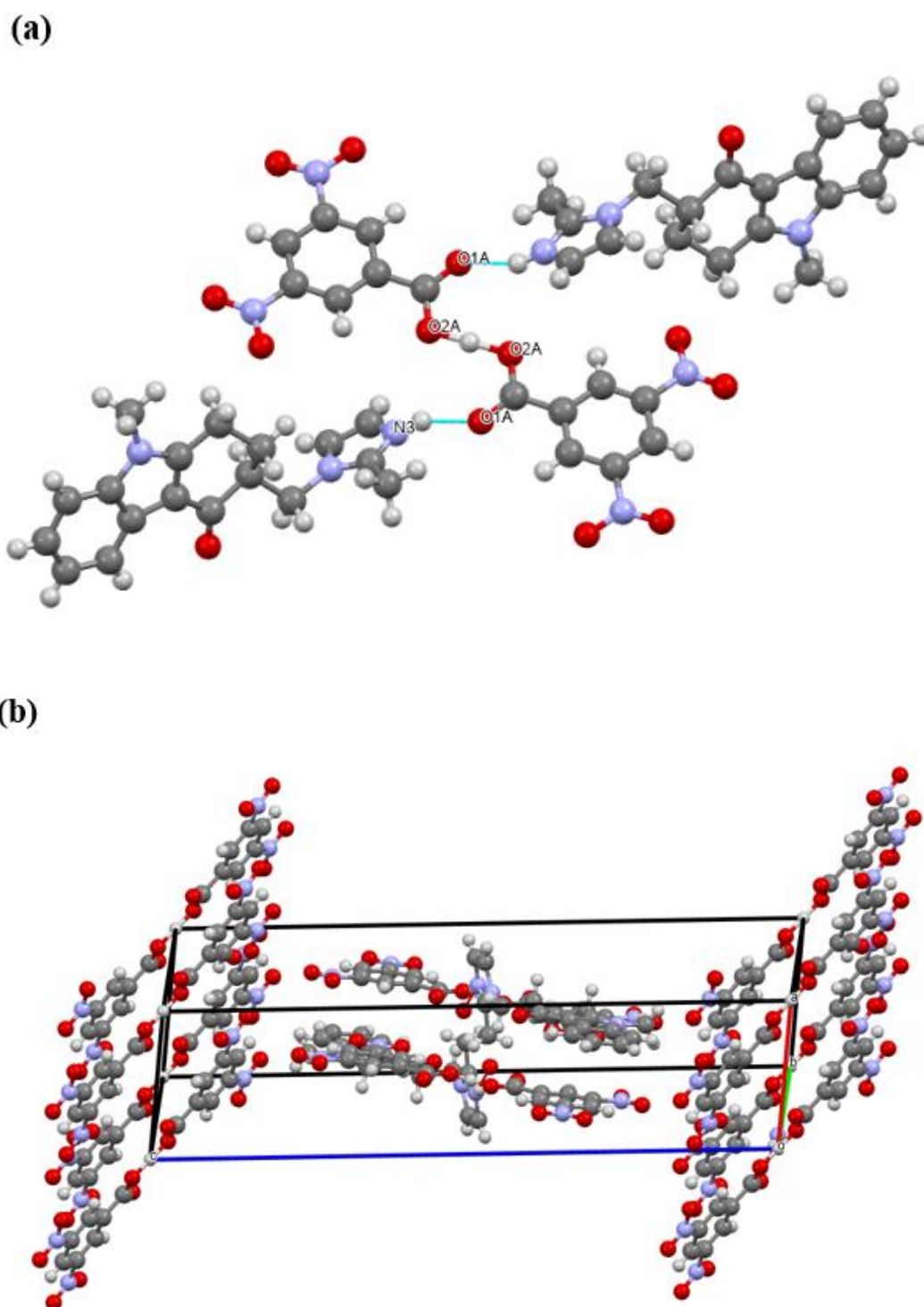


Figura 14. Estrutura cristalina do sólido ODT3,5DTA2. Em (a) esquemas de ligações de hidrogênio e em (b) o empacotamento cristalino.

O grupo carbonila do grupo carboxila do 3,5DTA formou uma ligação de hidrogênio com o N-átomo do grupo imidazol da molécula de ODT. E o grupo hidroxila do grupo carboxila de uma molécula de 3,5DTA formou uma ligação de hidrogênio com o grupo carbonila de outra molécula de 3,5DTA. Com base nisso, ligações cíclicas de hidrogênio foram formadas no cristal.

Tabela 1. Parâmetros cristalográficos para o sólido ODT3,5DTA2.

| ODT3,5DTA2 | |
|--------------------|---|
| Fórmula empírica | 2(C ₇ H ₃ N ₂ O ₆), C ₁₈ H ₂₀ N ₃ O |
| Peso molecular | 557,60 |
| T/K | 298 |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P2 ₁ /c |
| <i>a</i> (Å) | 7,0231(2) |
| <i>b</i> (Å) | 16,4634(5) |
| <i>c</i> (Å) | 28,8564(7) |
| β (Å) | 96,323 (2) |
| V /Å ³ | 3316,2 |
| Z/Z' | 4/1 |
| R-Factor % | 8,28 |

Tabela 2. Ligações de hidrogênio da estrutura ODT3,5DTA2.

| Tipo | D—H...A | H...A (Å) | D...A (Å) | D—H...A (°) |
|------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
| | O2A—H...O2A | 1,23 | 2,456(5) | 180 |
| | O2A—H...O1A | 2,45 | 3,183(5) | 116 |
| ODT3,5DTA2 | O2B—H...O2B | 1,23 | 2,452(4) | 180 |
| | O2B—H...O1B | 1,41 | 3,120(4) | 114 |
| | N3—H...O1A | 1,91 | 2,714(12) | 154 |

A análise do resultado provenientes da estrutura cristalina mostrou que as principais interações entre a ODT e o coformador foram a combinação do grupo hidroxila do grupo carboxila do ácido e o grupo imidazol de fármaco. Considerando que os métodos analíticos usualmente empregados, incluindo DRXP, DSC/TG e IR, não foram usados para caracterizá-lo, e que se trata de uma nova estrutura sem a presença do cloro, sendo, portanto, uma mudança significativa na sua estrutura, mais estudos devem ser realizados futuramente, a fim de saber se o sólido ODT3,5DTA2 pode ser selecionado como um candidato a medicamento para mais avaliações e desenvolvimento.

ODTCl-3,5DTA3

Para esse produto foi obtido um sólido denominado como cocrystal iônico¹⁹, determinada sua estrutura cristalina, através da difração de raios-X de monocristal e caracterizado por FT-IR e DSC/TG. Chamamos esse sólido de cocrystal iônico em razão da obtenção dos *synthons* supramoleculares entre o grupo imidazol do IFA e o grupo carboxílico do CCF, o que possibilitou a formação de ligações do tipo NH+...Cl-...HO, no qual o par doador-aceitador é constituído pelos *heterosynthons* supramoleculares entre o imidazol e o grupo carboxílico, mediado pelo íon cloro, formando o respectivo sólido multicomponente.

Enquanto a estabilidade dos cocrystalis moleculares depende da contribuição global das interações intermoleculares de natureza variada, a formação e estabilidade de cocrystalis iônicos dependem das interações estabelecidas entre uma porção orgânica e os

cátions e ânions monoatômicos, uma vez que a interação entre a molécula orgânica e o íon é geralmente baseada na presença dos átomos de oxigênio ou nitrogênio que doam elétrons para o cátion e muitas vezes por ligações de hidrogênio entre os grupos doadores de hidrogênio na parte orgânica e os ânions.

Sabemos que as estruturas cristalinas adotam *homosynthons* e/ou *héterosynthons* supramoleculares ou ambos, através das ligações de hidrogênio, onde estas desempenham um papel fundamental na ligação das moléculas individuais em arquiteturas maiores. Em cocristais são comumente encontradas as ligações de hidrogênio fortes como $\text{NH}\cdots\text{N}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$, $\text{OH}\cdots\text{N}$ e $\text{OH}\cdots\text{O}$ e interações fracas como $\text{CH}\cdots\text{O}$. Em alguns casos também são encontrados empacotamentos cristalinos com matrizes de CH-N , CH-O , $\text{CH-}\pi$, CH-CH , CH-Cl , C-C , O-C , N-S , Cl-O , Cl-Cl e os contatos π - π contribuindo para a estabilização e expansão da rede em três dimensões⁶⁵. Para o cocrystal $\text{ODTCl}_3,5\text{DTA}_3$ a estabilização da estrutura é dada pelas interações $\text{OH}\cdots\text{Cl}$, $\text{NH}\cdots\text{Cl}$, $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ e $\text{CH}\cdots\text{O}$, como mostrado na Tabela 4.

A Figura 15a mostra como ocorre algumas interações intermoleculares entre fármaco e coformador desse sólido. Podemos observar que tal interação se dá por intermédio do átomo de cloro ($\text{O}\cdots\text{Cl}\cdots\text{HN}$), ou seja, ocorre a formação de uma interação iônica entre o cátion imidazol e ânion cloreto (NH^+ e Cl^-) e a interação (OH^+ e Cl^-), formando, assim, agregados moleculares ao longo da rede.

Todos os dados cristalográficos e parâmetros de refinamento da estrutura encontrados são apresentados na Tabela 3, e as ligações de hidrogênio da estrutura são apresentadas na Tabela 4.

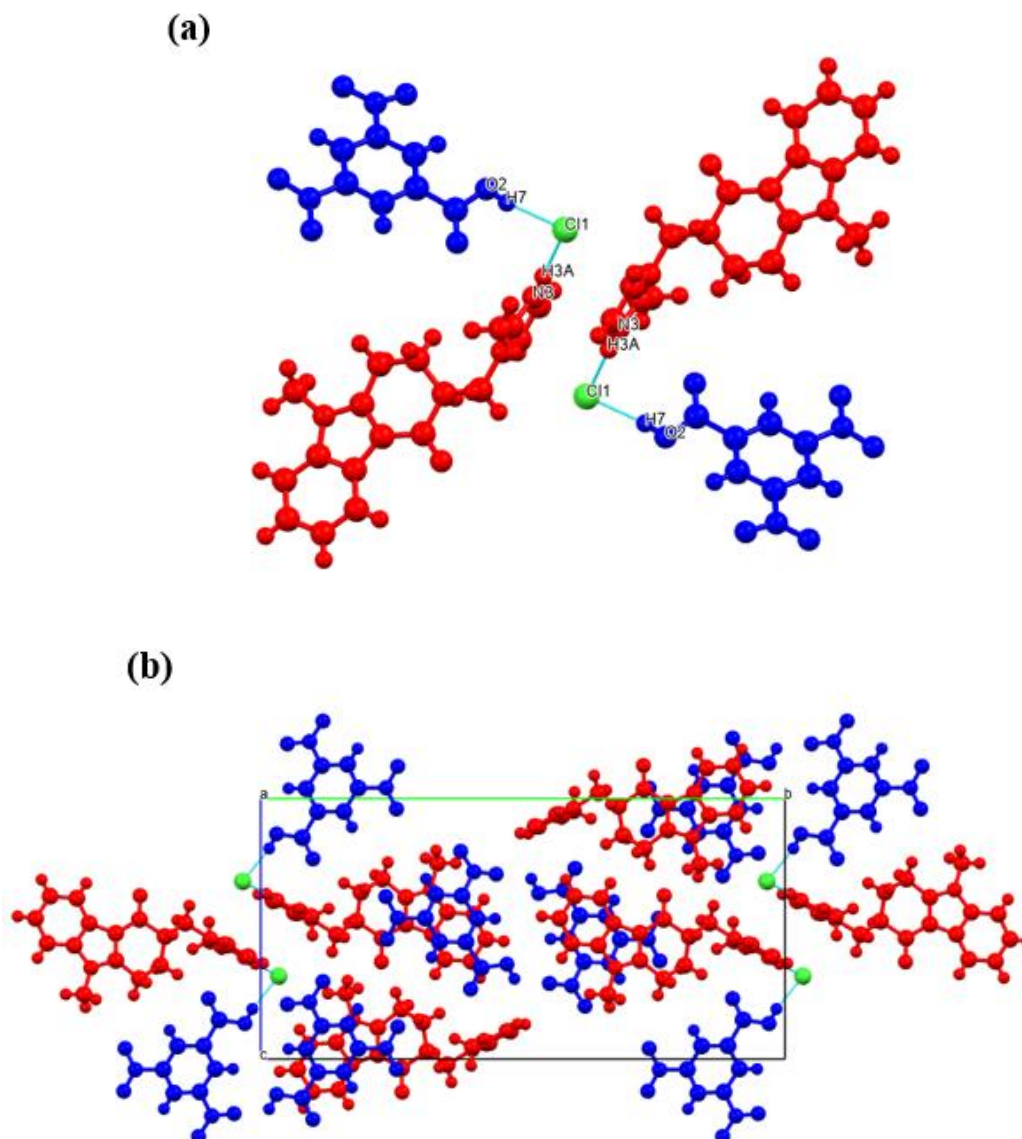


Figura 15. Estrutura cristalina do sólido ODTCl-3,5DTA3. Em (a) esquemas de ligações de hidrogênio e em (b) o empacotamento cristalino e representação da cela unitária do sólido.

Tabela 3. Parâmetros cristalográficos para o sólido ODTCl-3,5DTA3.

| ODT3,5DTA3 | |
|-------------------|---|
| Fórmula empírica | Cl, C ₁₈ H ₂₀ N ₃ O, C ₇ H ₄ N ₂ O ₆ |
| Peso molecular | 541,94 |
| T/K | 298 |

| | |
|--------------------------|--------------------|
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P2 ₁ /n |
| <i>a</i> (Å) | 7,3310(3) |
| <i>b</i> (Å) | 26,1130(11) |
| <i>c</i> (Å) | 13,1479(6) |
| β (°) | 99,106 (2) |
| <i>V</i> /Å ³ | 2485,24 |
| <i>Z</i> / <i>Z'</i> | 4/1 |
| R-Factor % | 4,69 |

Tabela 4. Ligações de hidrogênio da estrutura ODTCI-3,5DTA3.

| Tipo | D—H...A | H...A (Å) | D...A (Å) | D—H...A (°) |
|------------|----------------|-----------|------------|-------------|
| | N3—H3A...C11 | 2,28 | 3,126(2) | 167 |
| | O2—H7...C11 | 2,16 | 2,9601(19) | 165 |
| RBZ3,5DTA3 | C14—H00G...O4 | 2,39 | 3,285(3) | 153 |
| | C10—H10A...O6 | 2,59 | 3,516(4) | 159 |
| | C13—H13C...C11 | 2,80 | 3,721(2) | 161 |
| | C16—H16...O3 | 2,40 | 3,073(4) | 129 |

Além das interações mostradas na Figura 15a, ocorre também uma interação de empilhamento π - π entre os anéis imidazol do IFA e o anel aromático do coformador 3,5DTA. A interação de empilhamento de anéis aromáticos é amplamente encontrada em sistemas químicos. Para sistemas em que as nuvens π polarizáveis são paralelas uma em relação à outra, existem dois tipos de geometrias de empilhamento entre dois anéis aromáticos: precisamente paralelas, quando os átomos de cada anel envolvido estão uns sobre os outros, ou paralelamente deslocado, quando os átomos de cada anel estão deslocados em relação a seu correspondente, tanto em distância quanto em ângulo, que é o tipo mais comumente encontrado e energeticamente mais favorável ⁶⁶. O tipo de

empilhamento apresentado no sólido ODTCl-3,5DTA3 é do tipo paralelo deslocado, como mostrado na Figura 16a.

De acordo com a literatura, são apresentados alguns parâmetros para definir a ocorrência ou não do empilhamento π e classificá-lo quanto ao paralelismo das estruturas. Ou seja, tem-se definido que, para que ocorra uma interação de empilhamento π - π entre compostos aromáticos, é necessário que haja uma distância centróide-centróide de aproximadamente 3,8 Å ⁶⁷. A Figura 16b mostra que a distância entre os centróides da estrutura ODTCl-3,5DTA3 é 3,4 Å.

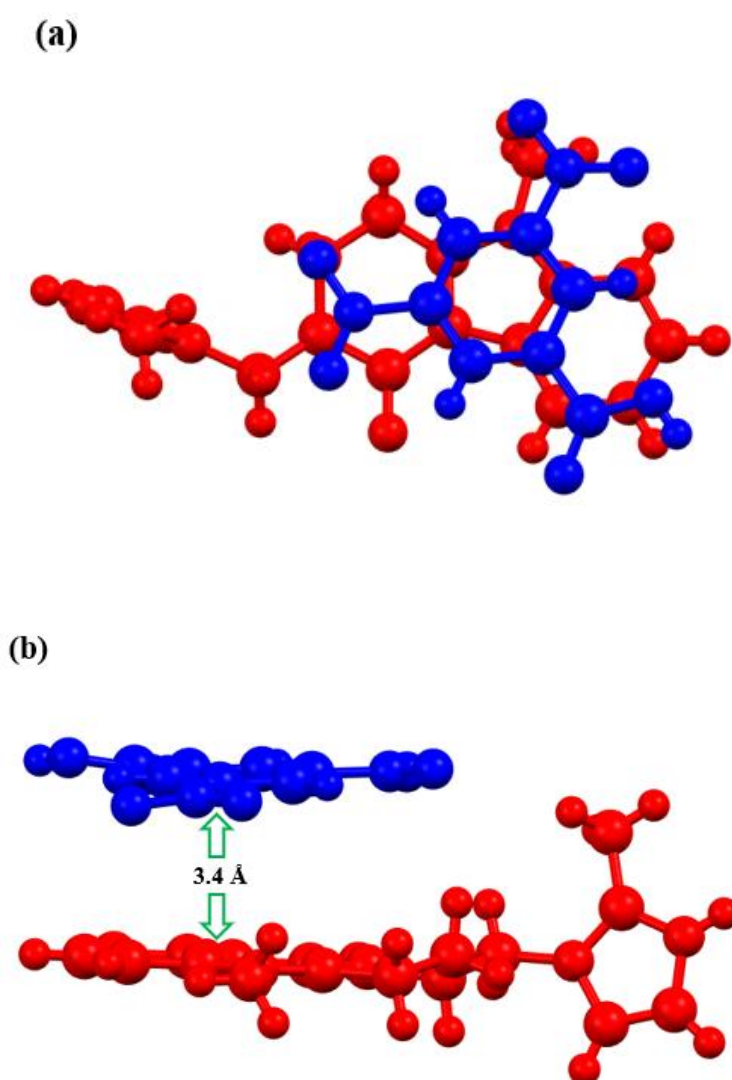


Figura 16. Interação de empilhamento π - π entre as partes tricíclicas de ondansetrona e o anel aromático do coformador 3,5DTA. Em a) vista superior e em b) vista lateral.

De acordo com diferentes geometrias de empacotamento entre as moléculas adjacentes, os modos de empilhamento π - π de moléculas conjugadas em cristais podem ser divididos em quatro tipos: Empilhamento espinha de peixe, empilhamento escorregadio, empilhamento camadas de tijolos e empilhamento cofacial. A diferença entre os quatro tipos de geometria está nos motivos de empacotamento dentro das colunas e entre colunas adjacentes que são formadas entre as moléculas ao longo da direção de empilhamento π - π ⁶⁶. O modo de empilhamento da estrutura ODTCl-3,5DTA3 é do tipo empilhamento em camadas de tijolos, como mostra a Figura 17.

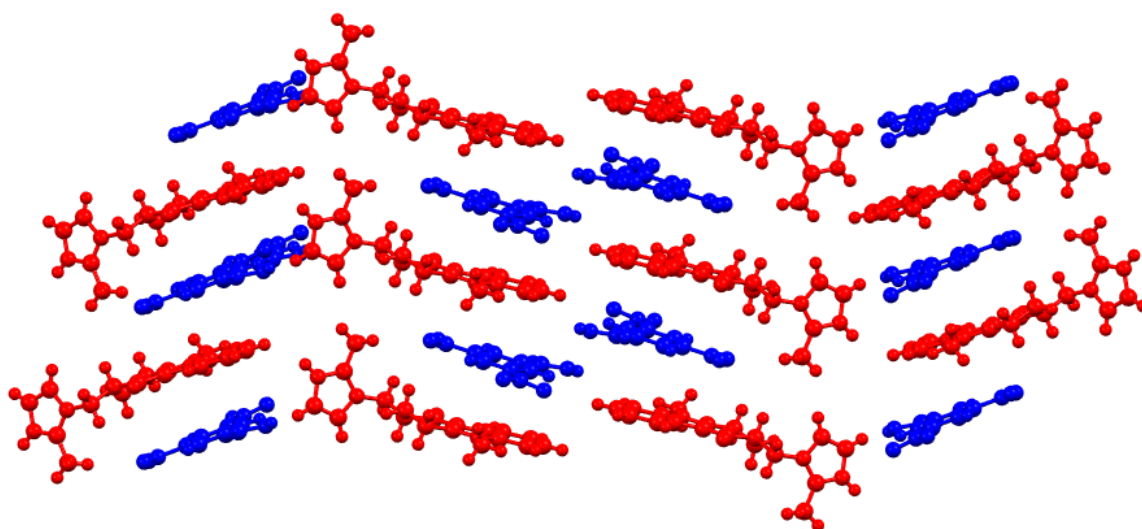


Figura 17. Geometria de empacotamento entre as moléculas adjacentes de ODT e 3,5DTA através do empilhamento π - π .

As análises espectroscópicas são apresentadas na Figura 18. Os espectros do ODTCl-3,5DTA3 são mostrados na Figura 18c, comparados aos de ODTCl e 3,5DTA (Figuras 18a e 18b, respectivamente). Para o sólido ODTCl-3,5DTA3, na região compreendida entre 3200 e 3600 cm^{-1} , ocorre um desaparecimento dos modos vibracionais relacionados às duas moléculas de água.

A formação da ligação de hidrogênio entre ODT e 3,5DTA levou a mudanças nos espectros do cocristal em comparação com os espectros do IFA e CCF. O coformador como ácido orgânico, têm picos característicos como O-H entre 3200-3600 cm^{-1} e O=H em 1650-1740 cm^{-1} , que coincide com a desaparecimento das moléculas de água na estrutura cristalina.

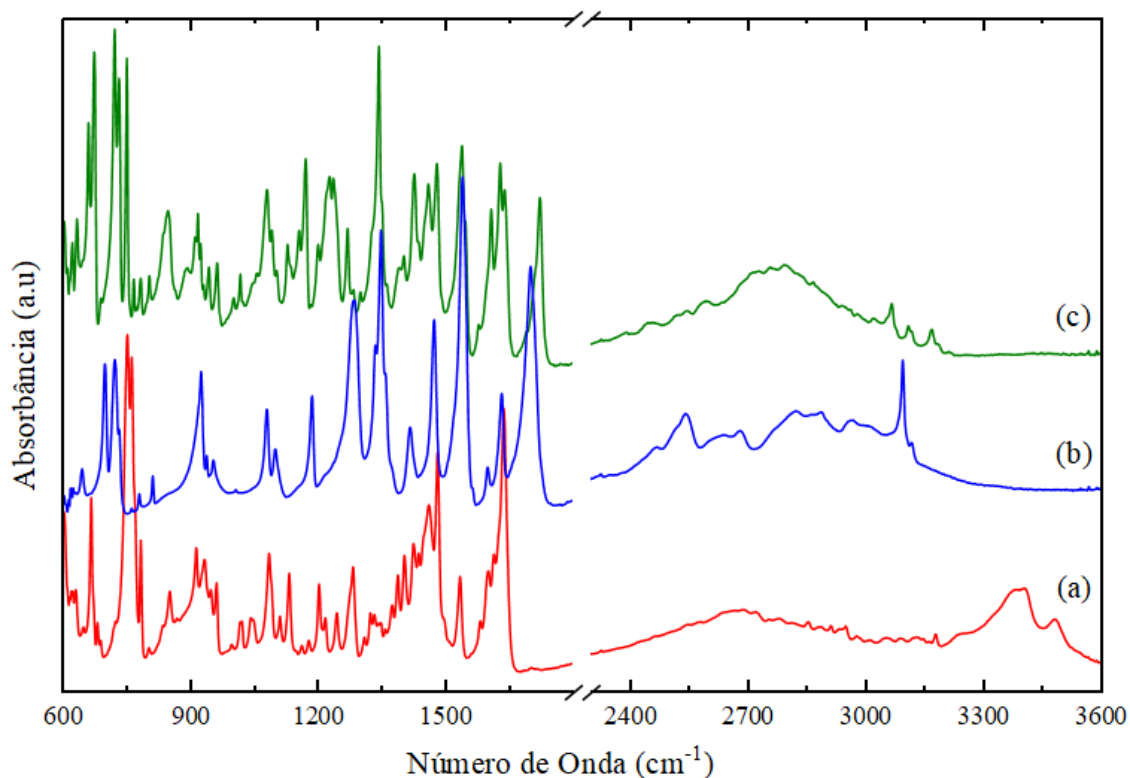


Figura 18. Espectros FT-IR, (a) ODTCl; (b) 3,5DTA; (c) ODTCl-3,5DTA3.

A Figura 19 descreve as medidas de análise térmica DSC e TG. Na Figura 19c estão as curvas DSC/TG para o sólido multicomponente ODTCl-3,5DTA3 em comparação com a matéria-prima ODTCl e coformador 3,5DTA (Figuras 19a e 19b, respectivamente). Esta análise está de acordo com o observado na estrutura cristalina, onde não estão presentes as moléculas de água na composição estrutural, uma vez que o evento endotérmico característico de perda de água, em 64 °C na curva de DSC com perda de massa no gráfico de TG para o ODTCl não são mais observadas, apresentando apenas um evento em torno de 200 °C, correspondente a sua fusão, seguida de sua decomposição.

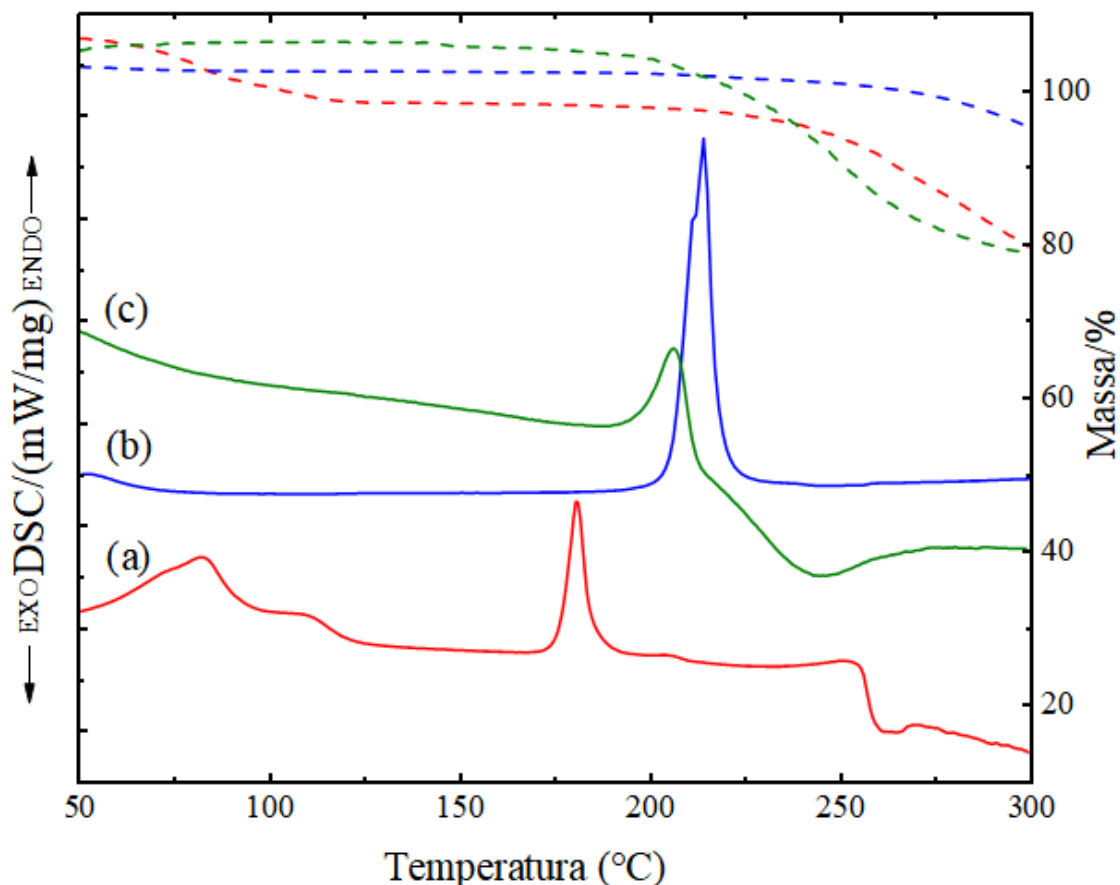


Figura 19. Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha tracejada). Em (a) ODTCl, em (b) 3,5DTA e em (c) o sólido ODTCl-3,5DTA3.

Desse modo conclui-se que as análises realizadas para este sólido sugerem a formação de um novo sólido multicomponente de ODTCl, o qual resulta de interações intermoleculares entre fármaco e o coformador 3,5DTA, conforme planejado. As interações intermoleculares de hidrogênio foram claramente demonstradas pela estrutura cristalina elucidada por difração de raios-X de monocristal, bem como caracterizadas por apresentarem modos de FT-IR distintos dos compostos isolados. A diferença notável no espectro IR está associada ao desaparecimento dos modos associados às duas moléculas de água estrutural presentes na estrutura cristalina do ODTCl, corroborado pelos modos relacionados à carbonila em 1621 cm^{-1} e dos modos de deformação (OH) em 1609 cm^{-1} . Além de apresentar eventos endotérmicos em diferentes temperaturas, através das curvas de DSC confirmando a formação de uma estrutura anidra. Esse cocristal têm estabilidade térmica diferente em relação a matéria-prima ODTCl, haja vista que a decomposição é

observada a uma temperatura próxima ao ponto de fusão e com valores de temperatura superiores.

Além disso, a presença da interação π - π juntamente com outras interações intramoleculares e intermoleculares fortes possuem grande potencial para aplicações, devido à estabilidade adicional que essas interações conferem aos compostos ⁶⁸.

Por definição os cocristais iônicos são formas sólidas cristalinas multicomponentes compostas por moléculas orgânicas neutras e sais em uma razão estequiométrica definida. Na formação de sal, a coesão molecular é geralmente aumentada em cocristais moleculares por ligações de hidrogênio e empilhamento π - π , além das forças coulombianas. Desse modo, foi obtido um cocrystal iônico de ODTCl, cujo diferencial desse trabalho é que a molécula neutra é o coformador, uma vez que naturalmente o IFA já é um cloridrato.

Devido à possibilidade de alterar de maneira desejada as propriedades físico-químicas de interesse (por exemplo, solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, morfologia, higroscopicidade e estabilidade térmica), os ICCs são considerados substâncias sólidas de grande interesse farmacêutico. Dessa forma, esse cocrystal encontrado de forma inédita, pode permitir uma rota alternativa para novas formulações farmacêuticas desse IFA em comparação ao sal atualmente disponível.

ODT2,4DBA

Esse produto foi caracterizado por FT-IR e DSC/TG, como descritos a seguir. Porém, ainda não foi elucidado a estrutura cristalina. As possíveis ligações de hidrogênio formadas no sólido ODTCl-2,4DBA foram caracterizadas através dos espectros FT-IR e apresentados nas Figura 20. O espectro do ODTCl-2,4DBA (Figura 20b) apresenta modos vibracionais característicos das moléculas de água na região entre 3200-3600 cm^{-1} . Em 1670 cm^{-1} , nota-se um modo correspondente ao estiramento (C=O) da carbonila do 2,4DBA. E nota-se uma banda de alta intensidade em 1636 cm^{-1} , correspondente à carbonila do IFA. Os modos em 1609 e 1579 cm^{-1} são característicos dos modos de estiramento (C-C) do anel de 2,4DBA (1606 e 1570 cm^{-1}) ⁶⁹, acoplado com os mesmos estiramentos do ODTCl. Os modos vibracionais relativos aos estiramentos (C=C) dos anéis aromáticos são mostrados em 1531 cm^{-1} , similares aos do composto ODTCl.

Observando que o espectro do sólido ODTCl-2,4DBA apresentou mudanças significativas nas regiões de maior número de onda, o que só poderia ser explicado assumindo que alguma transformação de estado sólido havia ocorrido. No entanto, de um modo geral, as vibrações pertencentes ao sólido são observadas, em média, próximas aos modos correspondentes ao coformador, o que pode ser confirmado por poucas mudanças nos modos relacionados ao grupo C=O e OH. Isso pode ser justificado pela presença de mistura de fase, em que não foi identificada formação de ligação intermolecular entre as moléculas precursoras ou a formação de um composto solvatado.

Outro fator em destaque é que as bandas correspondentes das moléculas de água se deslocaram para número de onda superiores quando comparado ao ODTCl, mostrando que diferentemente do coformador 3,5DTA não foi possível obter uma estrutura anidra.

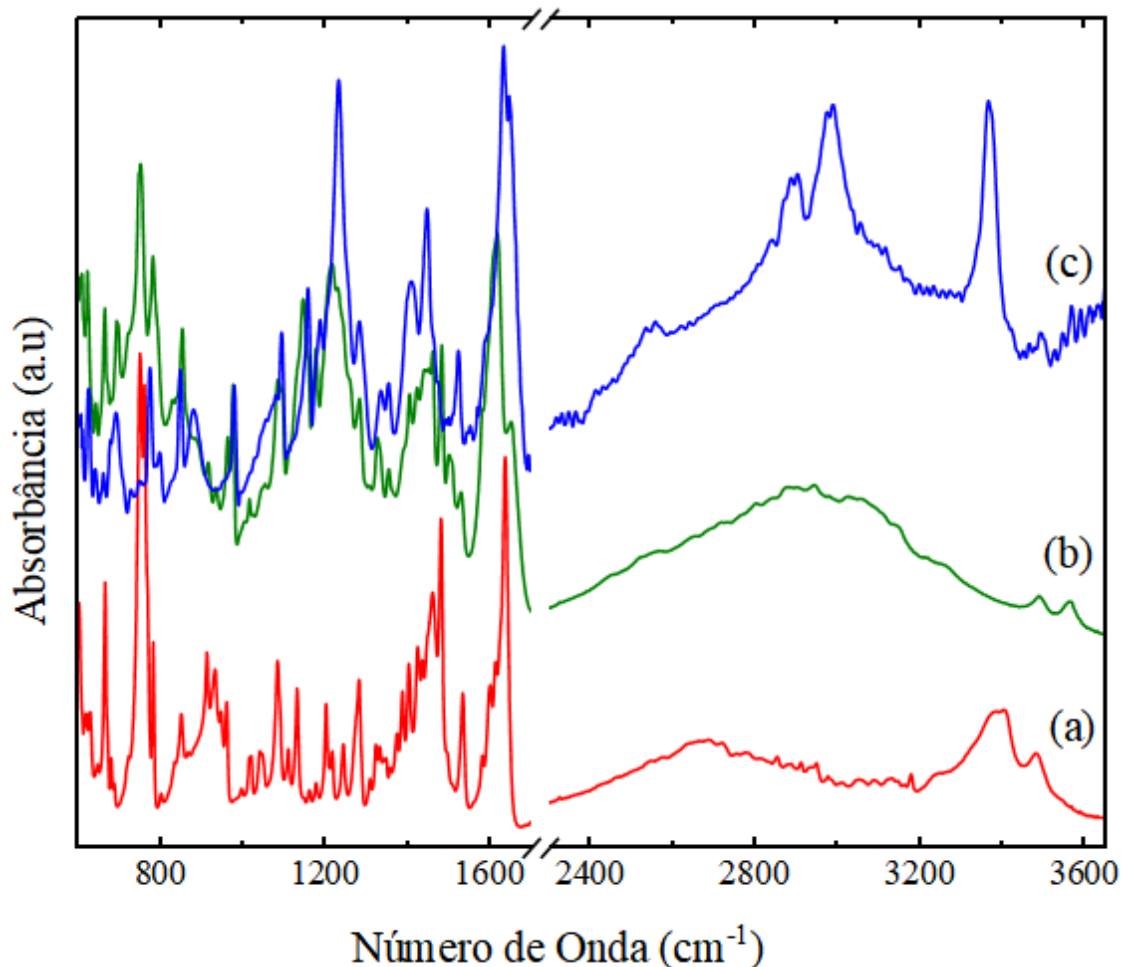


Figura 20. Comparação entre os espectros FT-IR: (a) ODTCl; (b) ODT2,4DBA; (c) 2,4DBA.

A Figura 21c apresenta as curvas de DSC e TG para o sólido multicomponente ODT2,4DBA em comparação com a matéria-prima ODTCl e coformador 2,4DBA, Figuras 21a e 21b, respectivamente. A curva DSC do ODT2,4DBA apresenta um evento endotérmico correspondente à liberação das duas moléculas de água presentes na estrutura cristalina de ODTCl, com *onset* em 74,6 °C, observada por uma perda de massa na curva TG. A fusão do composto formado corresponde a um evento endotérmico com *onset* em 139,4 °C e outro evento endotérmico associado à fusão da matéria-prima de ODTCl com *onset* em 156,2 °C. Em seguida ocorre a decomposição do composto, observados por uma perda de massa na curva TG, o que corrobora com os resultados

mostrados no espectro FT-IR, ou seja, não houve a formação de uma estrutura sem água. E provavelmente se obteve uma estrutura solvatada.

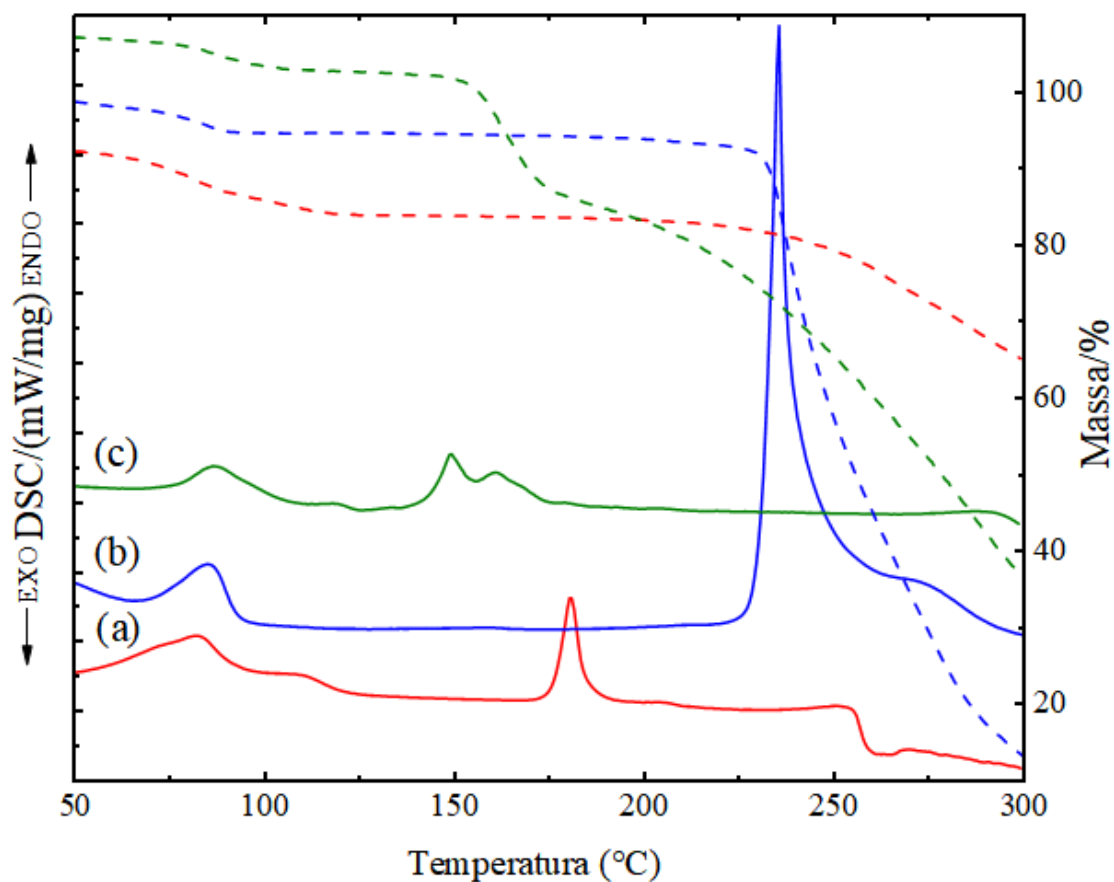


Figura 21. Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha tracejada): (a) ODTCl; (b) 2,4DBA; (c) ODT2,4DBA.

Para este sólido multicomponente conclui-se que as metodologias empregadas produziram a forma sólida ODTCl-2,4DBA. As análises realizadas para este sólido sugerem a formação de um sólido multicomponente solvatado, sugerida também na proposta do desenho de possíveis novas formas sólidas.

Uma comparação detalhada das varreduras DSC das misturas contra varreduras de ambos os ingredientes isoladamente indicam a ocorrência de alterações nas amostras. No caso para uma mistura entre IFA e coformador, onde as temperaturas de fusão são significativamente diferentes dos ingredientes isolados, sugerindo uma interação entre os

componentes e a formação de uma nova estrutura. Assim, picos endotérmicos ou exotérmicos adicionais devido à fusão ou cristalização sugeriram a formação de novas estruturas cristalinas.

Para concluir, este estudo confirma que o método DSC/TG podem ser usados como uma ferramenta de triagem rápida para identificação de novas formas sólidas. Neste caso, com base nos exames de DSC, os sólidos analisados devem ser selecionados como potenciais novas estruturas para um estudo mais detalhado.

3.3 Conclusões

De acordo com os resultados apresentados identifica-se uma coerência nas estratégias propostas para o desenho de novas formas multicomponentes do ODTCl. Esta metodologia permitiu identificar os *synthons* supramoleculares mais favoráveis para a formação de estruturas supramoleculares entre o grupo imidazol e o grupo carboxílico, com mediação do íon cloro, formando outros sólidos multicomponentes a partir de um sal. Com estas informações, foram selecionados coformadores contendo esses grupos, e as sínteses dos sólidos multicomponentes foram realizadas através de três métodos de preparação, *slurry*, ativação mecanoquímica ou moagem e evaporação lenta de solvente. Através destas sínteses foram obtidos três sólidos multicomponentes diferentes com ácido 3,5-dinitrobenzóico mostrando que as condições de síntese e solventes envolvidas no processo favorecem na formação de novos sólidos distintos com o mesmo coformador. No entanto, ainda que fosse possível prever a formação de interações intermoleculares de acordo com as estratégias propostas, a prevalência de misturas de fase ou apenas a formação dos precursores foi obtida em muitos casos (na qual foram omitidas nesse manuscrito). Desse modo, apesar da engenharia de cristais conduzir ao sucesso no processo de síntese, a obtenção de uma forma sólida cristalina não é algo tão trivial. As técnicas de caracterização de estado sólido foram empregadas e discutidas em detalhe, identificando os sólidos obtidos no processo de síntese. Portanto, o objetivo deste capítulo foi demonstrar a viabilidade da produção de novas formas sólidas multicomponentes a partir do sal ODTCl através da engenharia de cristais. Quatro sólidos cristalinos foram discutidos. Duas fases foram identificadas fazendo uso das técnicas de caracterização de espectroscopia na região do infravermelho e análise térmica com DSC/TG. E as outras

duas fases foram elucidadas suas estruturas cristalinas através da difração de raios-X de monocristal e caracterizadas também através da espectroscopia na região do infravermelho e análise térmica com DSC/TG.

De acordo com a literatura, esse fármaco possui uma certa instabilidade estrutural devida seu alto poder de higroscopicidade, sendo muito difícil de obter uma estrutura anidra. E vimos que isso é possível de obter através da cocrystalização, como foi mostrado ao longo desse manuscrito. Sendo, portanto, mais uma forma de modular estruturas cristalinas que possuem água em sua composição e conseqüentemente poder analisar possíveis benefícios causados por essas alterações estruturais.

4. RICOBENDAZOL

Os fármacos benzimidazólicos são amplamente utilizados em medicamentos para a prevenção e tratamento de doenças parasitárias. A baixa toxicidade e um amplo espectro de atividade contribuí para seu sucesso como agentes anti-helmínticos. Os derivados contendo enxofre como fenbendazol, oxfendazol e albendazol são fármacos importantes nesta classe devido sua alta eficácia. Em relação ao albendazol (ABZ), a baixa solubilidade aquosa (<6 mg/mL) limitam sua administração oral. Com isso buscou-se uma maneira de obter uma formulação mais viável, levando então a estudos farmacocinéticos utilizando uma forma injetável, conhecida como metabolito ativo do albendazol, também conhecido como sulfóxido de albendazol ou simplesmente ricobendazol (RBZ), como será denominado neste trabalho. Verificou-se que após administração oral do ABZ, as concentrações do mesmo são muito baixas (0,05mg/mL) e muitas vezes não detectáveis, e que a atividade sistêmica se devia ao metabolito ativo, ou seja, ao RBZ. Assim, a formulação de RBZ foi possível devido à sua maior solubilidade aquosa em soluções ácidas em comparação com ABZ. No qual se tem uma solubilidade de 67 mg/mL para RBZ e 0,53 mg/mL para ABZ ⁷⁰. Nesse contexto, o ricobendazol é relatado como o metabolito ativo de ABZ após administração oral. Entendemos como metabolismo o processo pelo qual o fármaco é alterado por reações bioquímicas no organismo.

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico definido como a quantidade máxima de soluto que se dissolve em um determinado solvente ou solução à temperatura e pressão constantes e especificadas. De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) a solubilidade de um fármaco é alta quando a maior dose existente do fármaco se dissolve em 250 mL de uma solução aquosa de pH entre 1 e 6,8 ^{17,10}. Diversos fatores influenciam a solubilidade, dentre os quais podem ser mencionados o solvente, o pH, a temperatura, a pressão, o tamanho de partícula, a polaridade do soluto e solvente e o polimorfismo ¹⁸.

O ricobendazol (Figura 22) também denominado pela IUPAC como metil [5-(propano-1-sulfinil) -1H-benzoimidazol-2-il]-carbamato, com fórmula molecular $C_{12}H_{15}N_3O_3S$, é um fármaco benzimidazólico prescrito para o tratamento de verminoses.

Composto amplamente utilizado em medicina veterinária na prevenção e tratamento de doenças parasitárias, estando entre os agentes anti-helmínticos mais eficazes ^{71,70}. No entanto, o RBZ é praticamente insolúvel em água (62 µg/mL), pertencente à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS), com baixa solubilidade e alta permeabilidade ^{70,72}.

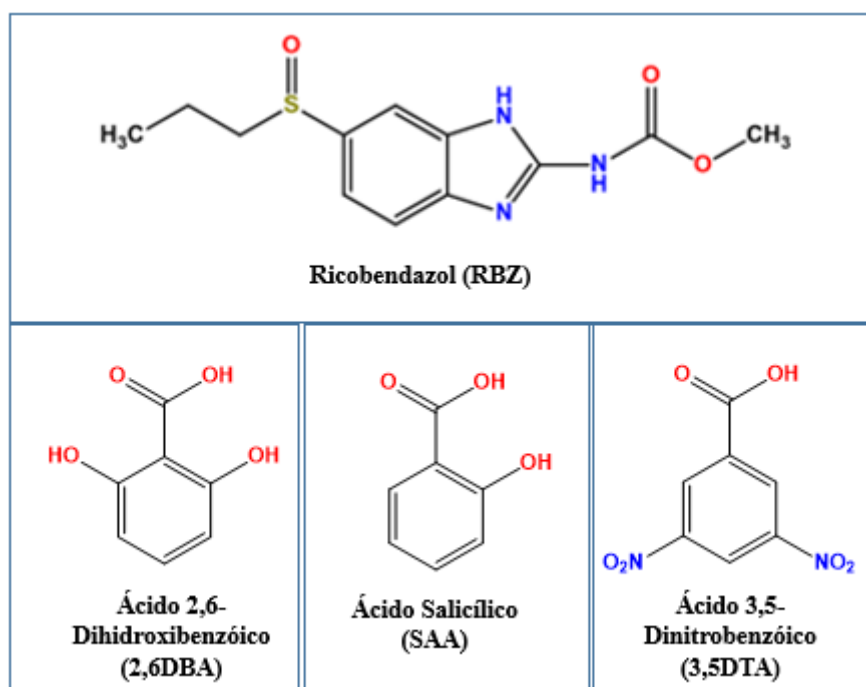


Figura 22. Estrutura química do ricobendazol e seus coformadores com suas abreviaturas correspondentes.

Até o início desse trabalho, não foram encontradas estruturas na literatura ou relatadas no Cambridge Structural Database (CSD) relacionadas a este ingrediente farmacêutico ativo (IFA), seja a própria estrutura cristalina ou com qualquer agente molecular como coformadores, por exemplo. Para projetar as novas estruturas cristalinas, como ponto de partida foram identificados os grupos funcionais presentes na droga e que seriam capazes de estabelecer interações supramoleculares com grupos funcionais já conhecidos.

RBZ é um N-heterocíclico, tendo em sua composição o grupo carbamato de benzimidazol. Com base nessas informações, esse grupo através do átomo de nitrogênio pode formar ligações de hidrogênio com coformadores contendo o grupo hidroxila, o que

significa uma interação do tipo O-H \cdots N ⁷³. Assim, os coformadores selecionados possuem os grupos fenol e ácidos carboxílicos em seu arranjo molecular (Figura 22).

Dessa forma a estrutura cristalina do ricobendazol bem como das suas novas formas sólidas projetadas com os coformadores 3,5- ácido dinitrobenzóico (3,5DTA), ácido salicílico (SAA) e 2,6-dihidroxibenzóico (2,6DBA) foram obtidas. A combinação entre as técnicas de cristalização e os coformadores selecionados permitiu interações importantes, resultando em empacotamento cristalino modulado por meio de interações não covalentes, que por sua vez são responsáveis pela formação de sistemas moleculares e sua associação em estruturas supramoleculares ⁷⁴. Além disso, obtivemos um sal com ácido clorídrico (HCl) e um novo derivado do RBZ com ácido bromídrico (HBr). Totalizando seis estruturas cristalinas inéditas para o ricobendazol.

O RBZ e as cinco novas estruturas cristalinas foram elucidadas por difração de raios-X de monocristal (SCXRD) e caracterizadas através da espectroscopia de infravermelho (FT-IR), difração de raios-X de pó (PXRD) e análise térmica usando calorimetria de varredura diferencial (DSC) e termogravimetria (TG). Uma investigação do perfil de solubilidade em água de dois cocristais e um sal foram avaliadas e comparadas com o ricobendazol.

4.1 Obtenção das Novas Formas Sólidas

O ricobendazol foi gentilmente cedido pela Universidad Nacional de Rosario (Argentina), enquanto os coformadores foram adquiridos da Sigma–Aldrich [ácido 2,6-dihidroxibenzóico, ácido 3,5-dinitrobenzóico, ácido clorídrico e ácido bromídrico] e Vetec [ácido salicílico]. Os solventes foram adquiridos da Vetec e utilizados sem purificação adicional.

Os cristais de RBZ foram obtidos por evaporação lenta à temperatura ambiente a partir de uma solução hidroalcoólica (metanol e água na proporção 1:1). Após alguns dias os cristais cresceram nos frascos e apresentaram coloração branca e formados por agregados de pequenos cristais.

Seis códigos de letras foram dados para as formas sólidas obtidas e são usados ao longo desse texto. As três primeiras letras estão relacionadas ao medicamento

ricobendazol (RBZ) e as três últimas letras identificam o coformador. Os compostos são titulados como, RBZ-ácido 3,5-dinitrobenzóico (RBZ3,5DTA), RBZ-ácido salicílico (RBZSAA), RBZ-ácido 2,6-dihidroxibenzóico (RBZ2,6DBA), RBZ-ácido clorídrico (RBZHCl) e RBZ -ácido bromídrico (RBZBrHBr). Os detalhes de como essas estruturas foram obtidas estão descritas abaixo:

RBZ3,5DTA

Os monocristais foram obtidos usando as técnicas de *slurry* e evaporação lenta de solvente, consecutivamente. Em um frasco foram adicionados RBZ e 3,5DTA na proporção de 1:1 em 5 mL de água destilada. O sistema foi deixado à temperatura ambiente (± 30 °C) sob agitação magnética por 48 horas. A solução foi filtrada. A parte sólida restante, após secagem, foi dissolvida em metanol. Como não foi obtida uma solução saturada, a amostra foi filtrada novamente. O frasco contendo a amostra foi deixado dentro de outro frasco hermeticamente fechado, deixado evaporar lentamente à temperatura ambiente. Posteriormente, os cristais foram colhidos, apresentando coloração amarela e formato granular.

RBZSAA

Em um frasco, RBZ e SAA foram adicionados na proporção de 1:1 em 5 mL de água destilada em temperatura ambiente em agitação magnética por 48 horas. Em seguida, a solução foi filtrada, a porção sólida que ficou no papel filtro ficou secando e depois dissolvida em metanol, mantida sob agitação a 50 °C por 3 horas, filtrada e levada para evaporação lenta à temperatura ambiente. Posteriormente, os cristais foram colhidos, apresentando coloração branca e formato granular.

RBZ2,6DBA

Em um almofariz e pistilo de ágata, uma quantidade de RBZ e 2,6DBA na proporção de 1:1 foram moídas por 30 minutos, adicionados 5 gotas de metanol a cada 10 minutos. O pó resultante foi dissolvido na mistura de solventes, metanol e dimetilformamida (DMF). A solução foi levada para evaporação lenta à temperatura ambiente. Posteriormente, os cristais foram colhidos, apresentando coloração rosada e formato granular.

RBZHBr e RBZBrHCl

A técnica de evaporação lenta do solvente foi utilizada para o crescimento de monocristais desses sólidos. Para RBZBrHBr, foram utilizados 30 mg de RBZ em 3 mL de ácido bromídrico. Da mesma forma, para RBZHCl, 30 mg de RBZ em 3 mL de ácido clorídrico. Posteriormente os cristais foram capturados do solvente e analisados por difração de raios-X de monocristal.

4.2 Resultados e Discussão

Todas as estruturas cristalinas obtidas nesse trabalho foram elucidadas por difração de raios-X de monocristal. A estrutura cristalina do RBZ, RBZ3,5DTA, RBZSAA, e RBZ2,6DBA, foram caracterizadas por PXRD, FT-IR e análise térmica (DSC/TG), além da investigação do perfil de solubilidade utilizando o espectrofotômetro UV/VIS. O RBZ e as respectivas estruturas estão representadas na Figura 23.

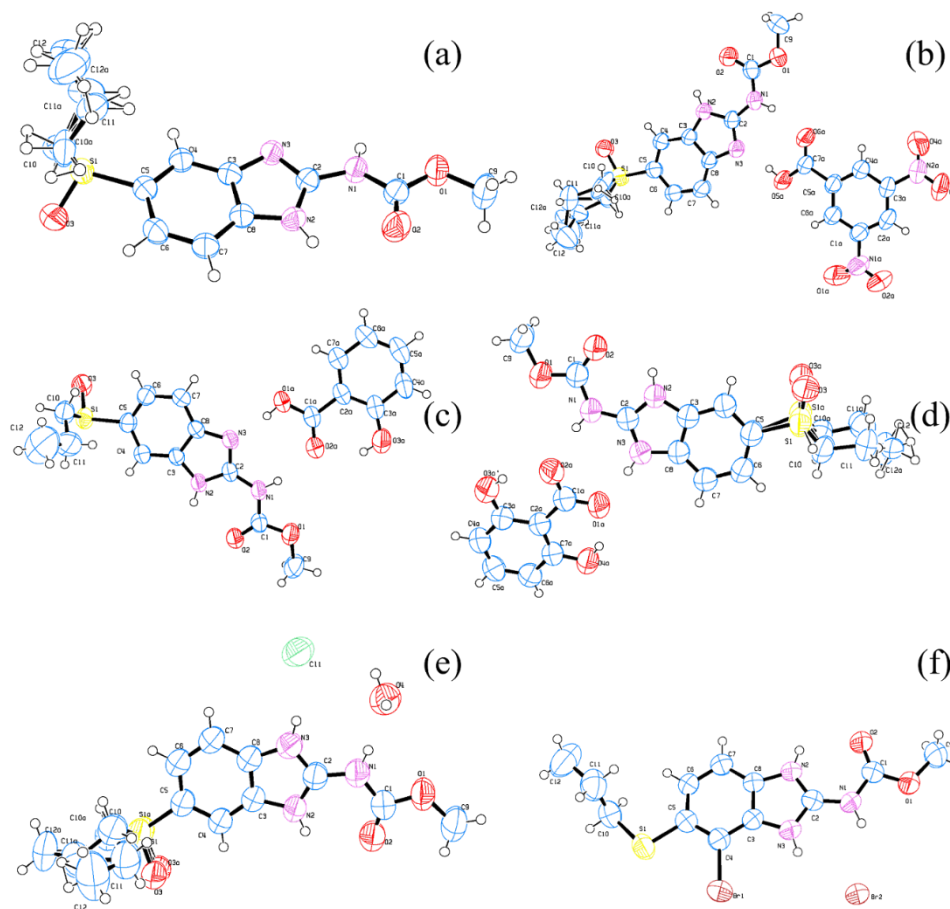


Figura 23. Gráficos ORTEP do (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA, (d) RBZ2,6DBA, (e) RBZHCl e (f) RBZBrHBr.

Para as estruturas multicomponentes encontradas, a posição do átomo de hidrogênio localizado no grupo hidroxila dos ácidos carboxílicos desempenhou um papel essencial na definição da estrutura cristalina, indicando se foi formado um sal ou um cocrystal. Com a determinação da estrutura cristalina, foi possível confirmar a transferência de prótons do grupo hidroxila do coformador 2,6DBA para o N-átomo do anel imidazol da molécula de RBZ, demonstrando que RBZ2,6DBA é um sal, enquanto RBZ3,5DTA e RBZSAA são cocrystalos ^{75,76}. Na Tabela 5 são apresentados os dados cristalográficos das novas formas sólidas do RBZ.

Tabela 5. Parâmetros cristalográficos das novas fases sólidas de RBZ.

| | RBZ | RBZ3,5DTA | RBZSAA | RBZ2,6DBA | RBZHCl | RBZBrHBr |
|--------------------|---|---|--|---|---|---|
| Fórmula empírica | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S, C ₇ H ₄ N ₂ O ₆ | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S, C ₇ H ₆ O ₃ | C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₃ S, C ₇ H ₅ O ₄ | Cl, C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₃ S, H ₂ O | C ₁₂ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₂ S |
| Peso molecular | 281,33 | 493,44 | 419,45 | 435,45 | 335,80 | 425,13 |
| T/K | 298 | 298 | 298 | 298 | 298 | 298 |
| Sistema cristalino | P2 ₁ /c | P1 | P2 ₁ /c | P1 | P1 | Pccn |
| Grupo espacial | Monoclínico | Triclínico | Monoclínico | Triclínico | Triclínico | Ortorrômico |
| <i>a</i> (Å) | 7,65990(10) | 11,472714(10) | 4,9658(4) | 8,6490(8) | 5,2101(19) | 14,5191(13) |
| <i>b</i> (Å) | 9,4952(2) | 13,7991(17) | 10,7373(10) | 11,6822(11) | 12,797(2) | 27,057(2) |
| <i>c</i> (Å) | 18,8195(3) | 16,5601(19) | 19,3153(15) | 11,7987(12) | 13,181(3) | 8,1708(8) |
| α (°) | 90 | 104,140 (6) | 90 | 61,029(5) | 68,606(13) | 90 |
| β (°) | 98,5140(10) | 100,499 (7) | 91,107(4) | 86,268(6) | 84,447(13) | 90 |
| γ (°) | 90 | 113,146 (7) | 90 | 72,787(5) | 83,487(12) | 90 |
| V /Å ³ | 1353,7 | 113,146(7) | 1029,69 | 991,866 | 811,529 | 3209,84 |
| Z/Z' | 4/1 | 4/2 | 2/1 | 2/1 | 2/1 | 8/1 |
| R-Factor % | 4,62 | 6,88 | 5,02 | 6,04 | 9,41 | 4,48 |

Na estrutura cristalina do RBZ, as moléculas são organizadas como dímeros conectados por ligações N1H1•••N3 dos fragmentos do carbamato de benzimidazol. Esses dímeros estão ligados também por N2H2•••O3 entre o benzimidazol e o grupo sulfóxido. O dímero liga duas moléculas do IFA formando o *homosynthon* $R_2^2(8)$ (Figura 24). Além disso, uma ligação intramolecular contribui para estabilizar a estrutura pela ligação N2H2•••O2. As distâncias e ângulos dessas ligações de hidrogênio de RBZ e das demais estruturas estão representadas na Tabela 6.

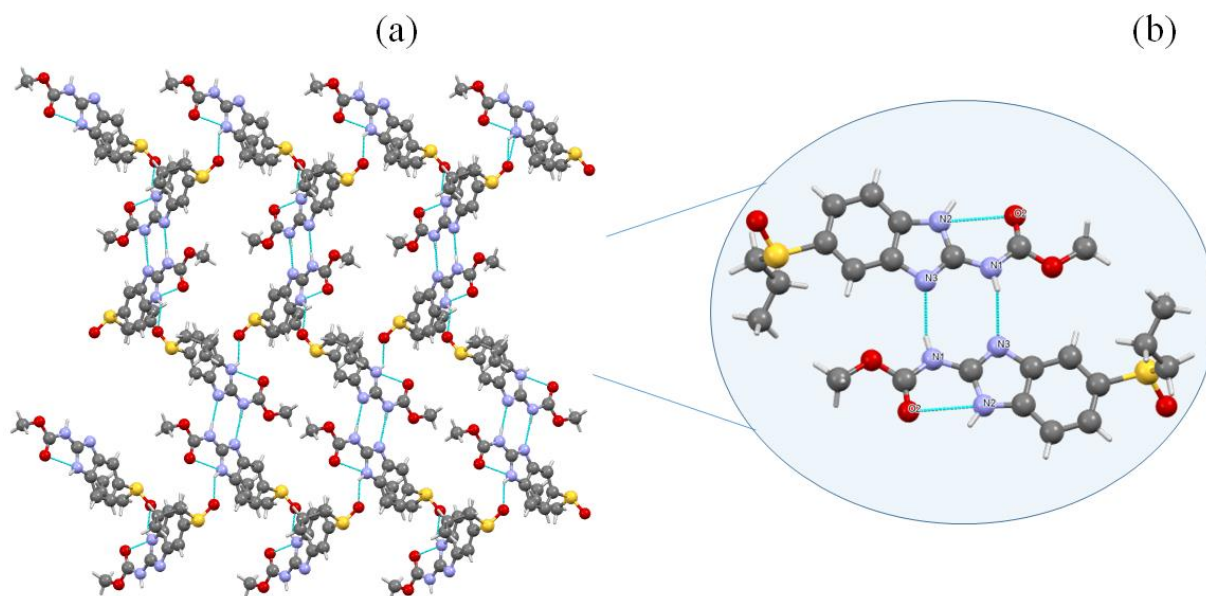


Figura 24. Projeção do empacotamento cristalino (eixo a), com interações intramoleculares e intermoleculares.

As novas formas sólidas determinadas como cocristais, RBZ3,5DTA e RBZSAA, são mostradas na Figura 25. São consideradas cocristais devido às ligações de hidrogênio que ocorrem sem transferência de prótons entre os grupos hidroxila do ácido carboxílico e o N-átomo do grupo imidazol da molécula do ricobendazol. As principais interações intermoleculares correspondem ao *heterosynthon* supramolecular de $\text{OH}\cdots\text{N}$. O grupo carboxílico interage com o nitrogênio básico da fração carbamato e o grupo imidazol do IFA. Além disso, outra ligação intermolecular relevante para estabilizar a estrutura ocorre entre as moléculas do IFA ($\text{N2H2}\cdots\text{O3}$), com o benzimidazol e o grupo sulfóxido. A mesma ligação intramolecular observada na estrutura do RBZ também está presente na molécula IFA dessas estruturas ($\text{N2H2}\cdots\text{O3}$).

O empacotamento cristalino do cocrystal RBZ3,5DTA mostra que a principal interação intermolecular da estrutura está entre os grupos imidazol-hidroxila ($\text{OH}\cdots\text{N}$) e, entre o grupo N-Carbonil ($\text{N-H}\cdots\text{O=C}$), formando o *heterosynthon* $R_2^2(8)$ (Figura 25a). Da mesma forma, ocorrem as interações entre IFA e coformador para a estrutura RBZSAA (Figura 25b). A diferença está entre as interações das moléculas do IFA, nas quais não ocorrem a formação de dímeros adjacentes entre elas. Embora o ponto de

contato para os dois cocrystal seja o mesmo entre o IFA e o coformador, as estruturas são totalmente diferentes no que se refere ao empacotamento de cristalino.

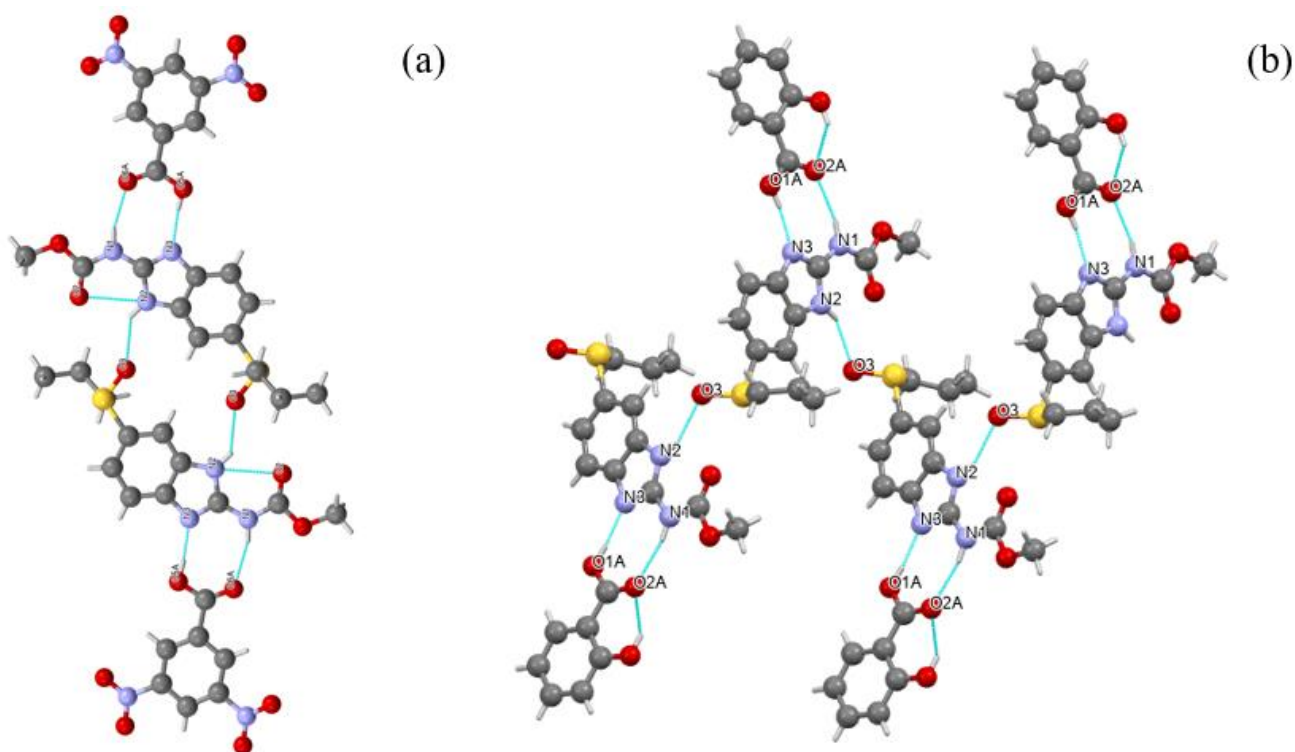


Figura 25. Ligações de hidrogênio das estruturas cristalinas, com interações intramoleculares e intermoleculares: (a) RBZ3,5DTA e (b) RBZSAA.

A forma sólida com o ácido carboxílico RBZ2,6DBA foi identificada como um sal e é mostrada na Figura 26. Esta estrutura é um sal porque a transferência de prótons ocorre do átomo de hidroxila do ácido carboxílico 2,6DBA para o N-átomo do grupo imidazol da molécula de ricobendazol. O ricobendazol ionizado resultante e o coformador são conectados através das ligações de hidrogênio N3H3...O1A e N1H1...O2A. O anel imidazol do ricobendazol está ainda envolvido em uma ligação de hidrogênio N2H...O3A com o grupo sulfóxido, formando dímeros adjacentes entre as moléculas do IFA.

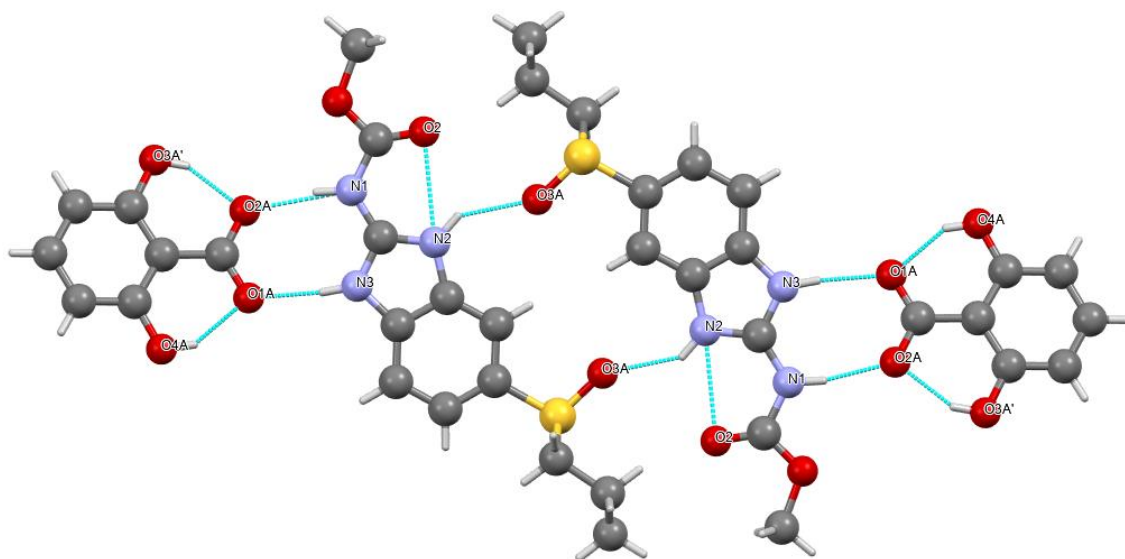


Figura 26. Ligações de hidrogênio da estrutura cristalina do RBZ2,6DBA, com as devidas interações intramoleculares e intermoleculares.

Tabela 6. Ligações de hidrogênio das novas formas sólidas de RBZ e do RBZ mostrando as distâncias (Å) e ângulos ($^{\circ}$) entre os doadores (D), hidrogênios (H) e aceptores (A).

| Tipo | D—H···A | H···A (Å) | D···A (Å) | D—H···A (°) |
|------------------|--------------------|-----------|-----------|-------------|
| RBZ | | | | |
| | N1 H1···N3 | 2,07 | 2,897(3) | 162 |
| | N2 H2···O2 | 2,24 | 2,735(3) | 116 |
| | N2 H2···O3 | 2,07 | 2,777(3) | 139 |
| RBZ3,5DTA | | | | |
| | N1 H1···O6A | 2,00 | 2,837(5) | 164 |
| | N1' H1'···O6B | 2,03 | 2,852(5) | 160 |
| | N2 H2···O2 | 2,23 | 2,726(6) | 116 |
| | N2 H2···O3 | 2,15 | 2,839(5) | 137 |
| | N2' H2'···O2' | 2,24 | 2,729(6) | 116 |
| | N2' H2'···O3' | 2,07 | 2,783(5) | 140 |
| | O5A H5A···N3 | 1,73 | 2,544(4) | 171 |
| | O5B H5B···N3' | 1,74 | 2,551(4) | 170 |
| | C2A H2A···O3A | 2,53 | 3,416(6) | 159 |
| | C2B H2B···O3B | 2,55 | 3,473(7) | 170 |
| | C4 H4···O3 | 2,54 | 2,924(6) | 105 |
| | C4 H4···O3 | 2,51 | 3,162(7) | 127 |
| | C4' H4'···O3' | 2,50 | 2,888(5) | 106 |
| | C4' H4'···O3' | 2,57 | 3,197(7) | 125 |
| | C11'H11A'···O' | 2,52 | 3,390(9) | 149 |
| | C12AH12A···O4 A | 2,40 | 3,04(3) | 124 |
| RBZSAA | | | | |
| | N1 H1···O2A | 2,02 | 2,856(6) | 165 |
| | O1A H1A···N3 | 1,75 | 2,562(6) | 170 |
| | N2 H2···O2 | 2,22 | 2,721(6) | 117 |
| | N2 H2···O3 | 1,99 | 2,728(6) | 143 |
| | O3A H3A···O2A | 1,90 | 2,608(7) | 144 |
| | O7A H7A···O1A | 2,43 | 2,741(9) | 100 |

| RBZ2,6DBA | | | |
|-------------------|------|-----------|-----|
| N1 H1···O2A | 1,84 | 2,676(4) | 164 |
| O4AH4A'···O1 A | 1,82 | 2,549(4) | 148 |
| N2 H2···O2 | 2,23 | 2,726(4) | 116 |
| N2 H2···O3A | 2,01 | 2,748(10) | 143 |
| N2 H2···O3 | 2,21 | 2,99(5) | 151 |
| N3 H3···O1A | 1,84 | 2,692(4) | 171 |
| O3A'H3A···O2 A | 1,84 | 2,535(4) | 146 |
| C4 H4···O3A | 2,44 | 2,858(11) | 107 |
| C11 H11A'···O2 | 2,56 | 3,405(6) | 146 |
| C12 H12A···S1 | 2,84 | 3,228(14) | 105 |
| RBZHCl | | | |
| N1 H1···O4 | 1,87 | 2,718(9) | 171 |
| O4 H4A'···Cl1 | 2,36 | 3,148(6) | 153 |
| N2 H2···O2 | 2,20 | 2,709(7) | 117 |
| N2 H2···O3A | 2,01 | 2,707(12) | 137 |
| N2 H2···O3 | 1,96 | 2,71(2) | 144 |
| O4 H5B'···Cl1 | 2,55 | 3,133(6) | 127 |
| N3 H3···Cl1 | 2,20 | 3,041(6) | 164 |
| C4 H4···O3A | 2,43 | 2,850(13) | 107 |
| C4 H4···O3 | 2,50 | 2,87(2) | 104 |
| C11H11B···O3A | 2,47 | 2,97(2) | 112 |
| C11 H11B···O3 | 1,75 | 2,31(3) | 113 |
| RBZBrHBr | | | |
| N1 H1···Br2 | 2,49 | 3,255(4) | 149 |
| N2 H2···Br2 | 2,59 | 3,325(4) | 145 |
| N2 H2···O12 | 2,23 | 2,719(5) | 116 |
| N3 H3···Br2 | 2,53 | 3,243(4) | 141 |

Além dos cocristais, a formação de sais farmacêuticos é um método amplamente utilizado quando o objetivo é melhorar as propriedades físico-químicas de um ingrediente farmacêutico ativo, como solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade. Os sais são definidos como materiais cristalinos compostos por duas ou mais moléculas diferentes na mesma rede cristalina, na qual os componentes da rede cristalina estão em estado ionizado e interagem por meio de interações iônicas ³⁹.

Como mencionado anteriormente, outras duas novas estruturas cristalinas foram obtidas com HCl e HBr, ou seja, os produtos RBZHCl e RBZBrHBr. Foi possível a obtenção dos monocristais pelas técnicas de cristalização executadas. No entanto, as investigações via técnicas de caracterização como PRXD, FT-IR e análise térmica ainda não foram realizadas.

O cloreto de ricobendazol hidratado (Cl, C₁₂H₁₆N₃O₃S, H₂O) cristaliza-se em um sistema triclinico pertencente ao grupo espacial P1 com duas moléculas por unidade assimétrica. A Figura 28a mostra que o empacotamento cristalino ocorre pela formação de dímeros de ricobendazol, conectados pelo *homosynthon* N2H2...O3A. Enquanto as interações em cadeia ocorrem com moléculas de água e átomos de cloro, formando sucessivos dímeros adjacentes, através das ligações de hidrogênio O4H4A'...C11, N3H3...C11 e N1H1...O4. As projeções ao longo do eixo c são mostradas na Figura 27. Notamos que além do átomo de cloro, foi incorporado à estrutura uma molécula de água. O que torna uma estrutura bastante diferente da forma precursora do RBZ.

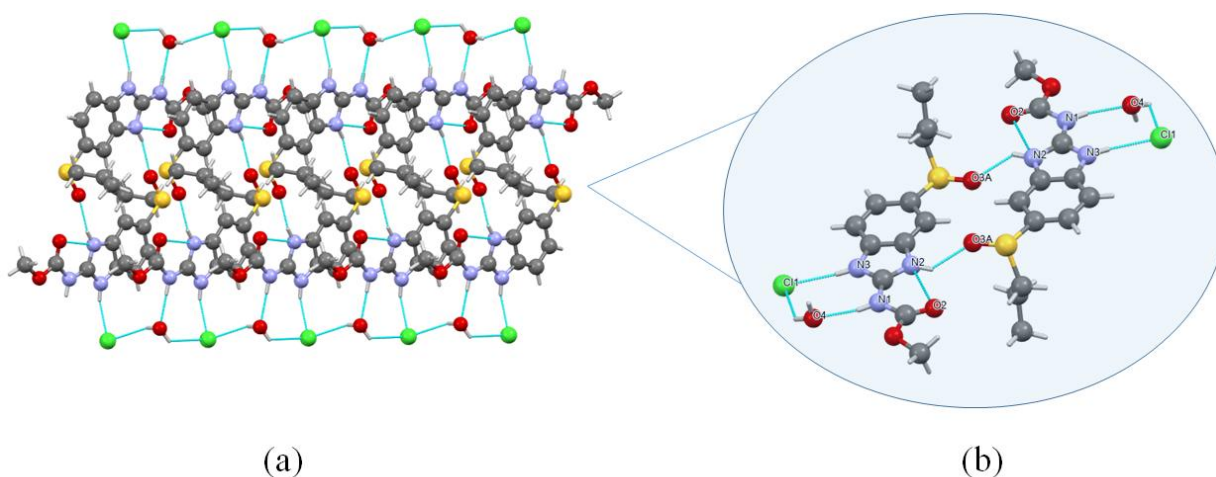


Figura 27. Estrutura cristalina do sal RBZHCl ao longo do eixo c.

A estrutura RBZBrHBr ($C_{12}H_{15}Br_2N_3O_2S$) é de fato um novo composto já que o RBZ foi modificado pela inclusão de um Br no anel aromático do grupo benzimidazol (methyl N-[4-bromo-5-(propane-1-sulfinyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]carbamate). O novo derivado do RBZ cristaliza-se em um sistema ortorrômbico pertencente ao grupo espacial Pcn com oito moléculas por unidade assimétrica. As moléculas de RBZBrHBr são conectadas pelo átomo de bromo através das ligações de hidrogênio N1-H1...Br2, N2-H2...Br2 e N3H3...Br2 (Figura 28a). Essa interação entre a molécula e o ânion forma uma pilha de planos ao longo do eixo b, conforme mostrado na Figura 28b. Dado que estamos frente a um novo IFA, mais investigações seriam necessárias sobre sua toxicidade e mecanismos de ação para avaliar seu potencial terapêutico.

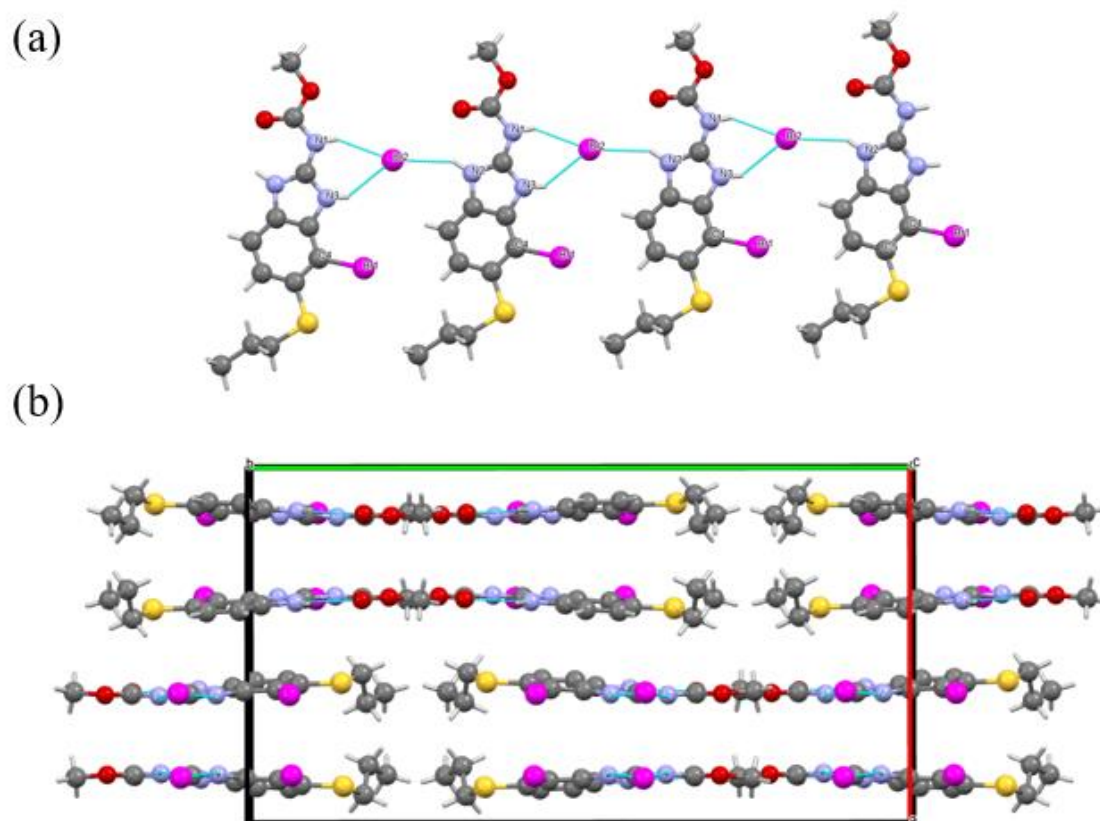


Figura 28. Estrutura cristalina RBZBrHBr: (a) projeção ao longo do eixo b e em (b) empacotamento cristalino ao longo do eixo b.

O empacotamento cristalino das seis estruturas cristalinas é mostrado na Figura 29. Apesar das interações intermoleculares comuns e semelhança estrutural dos coformadores, o empacotamento molecular nos cristais tem diferenças muito evidentes. Por exemplo, ao longo do eixo a no cocrystal RBZ3,5DTA, as moléculas de RBZ e 3,5DTA formam camadas, e cada camada é formada pela interação entre as moléculas de RBZ no centro e nas laterais estão as moléculas 3,5DTA (Figura 29b). Para o cocrystal RBZSAA, as moléculas RBZ e SAA formam uma teia composta por uma cadeia de interações entre as moléculas RBZ intercaladas pelas moléculas SAA (Figura 29c). Para o sal RBZHCl, forma-se um bloco, composto por duas moléculas de RBZ conectadas e ligadas tanto ao átomo de Cl quanto a uma molécula de água, que se empacotou na estrutura durante o crescimento dos cristais (Figura 29d). Para o sólido RBZBrHBr, as cadeias são formadas com as moléculas de RBZ ligadas ao átomo de Br (Figura 29f).

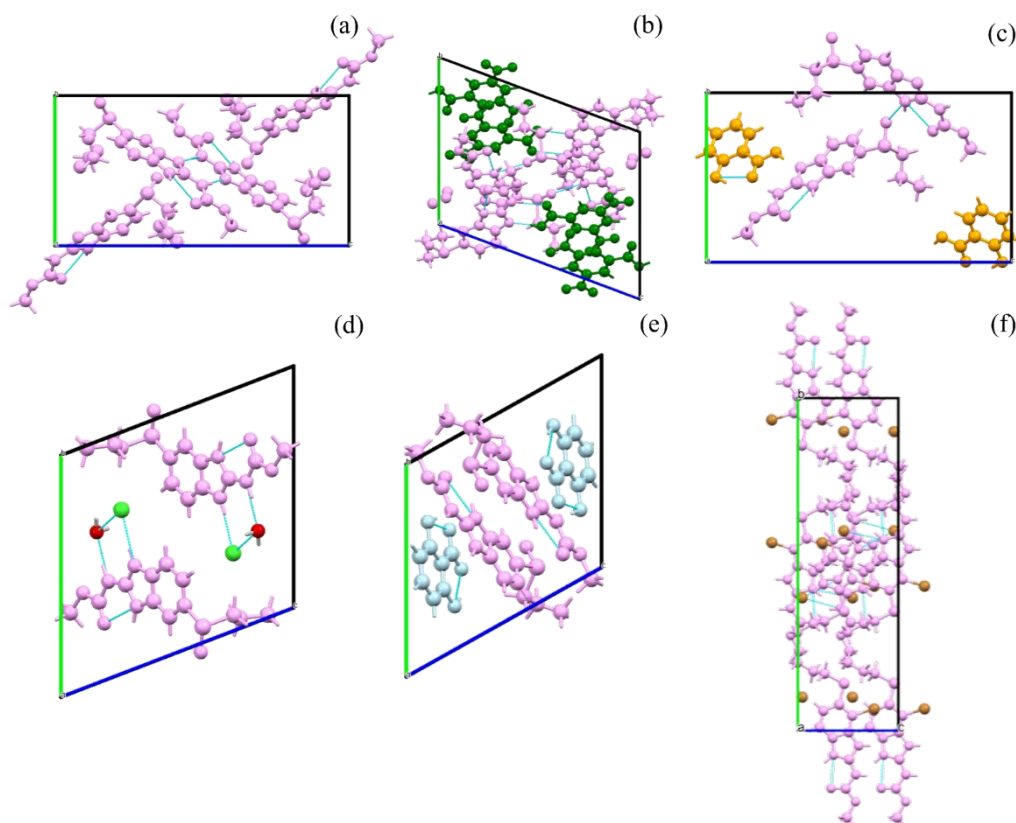


Figura 29. Empacotamento cristalino ao longo do eixo a para: (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA, (d) RBZHCl, (e) RBZ2,6DBA e (f) RBZBrHBr.

Após a resolução das estruturas cristalinas, a caracterização é uma etapa crucial para conhecer o comportamento dos compostos encontrados. As técnicas PXRD, FT-IR e DSC/TG são mostradas abaixo, consecutivamente.

Utilizando o PXRD, confirmamos que a matéria prima do RBZ, o RBZ recristalizado, e o calculado possuem a mesma estrutura cristalina. Ou seja, o cristal utilizado para elucidar a estrutura do IFA é representativo quando comparado à amostra obtida experimentalmente, descartando a existência de polimorfismo. Portanto, para comparação entre RBZ comercialmente disponível e as novas formas cristalinas, usamos RBZ em sua forma pura (recristalizada).

A Figura 30 estabelece uma comparação entre os novos padrões de difração obtidos a partir da cristalização entre os materiais de partida (IFA e coformadores). É possível notar que os novos padrões de pó são diferentes dos padrões de pó da matéria-

prima, concluindo que novos picos surgiram e deslocamentos foram verificados, o que comprova a existência de novas formas cristalinas. Além disso, os picos característicos de RBZ não foram identificados, excluindo a possibilidade de uma mistura física.

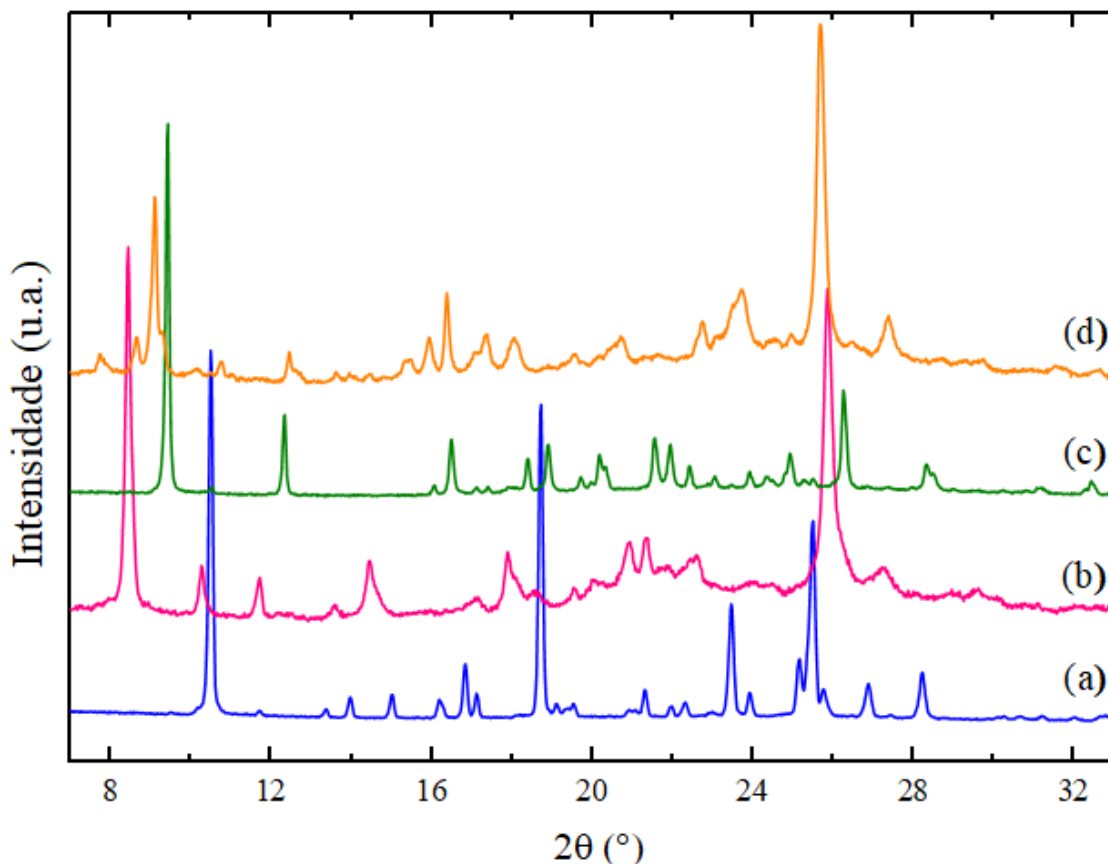


Figura 30. PXRD das novas formas sólidas de (a) RBZ, (b) RBZ3,5DTA, (c) RBZSAA e (d) RBZ2,6DBA.

Os *synthons* supramoleculares formados entre os coformadores e IFA contêm interações N–H \cdots O e O–H \cdots N. Esta parte da estrutura pode apresentar características espectroscópicas definidas. Dessa forma, centramos nossa discussão apenas nas mudanças vibracionais que correspondem a essas interações. As Figuras 25a e 25b mostram essas interações para as estruturas RBZ3,5DTA e RBZSAA, respectivamente. E a Figura 26 mostra a interação para RBZ2,6DBA, cujas interações ocorrem entre os mesmos grupos, com a diferença na transferência de carga, conforme já mencionado anteriormente.

O espectro de infravermelho da matéria-prima (Figura 31a) mostra uma banda intensa e estreita em 1729 cm^{-1} correspondente à forte banda de absorção de vibração de estiramento do grupo carbonila (C=O). As vibrações de estiramento N-H foram observadas em 3390 cm^{-1} . A vibração de estiramento C=N foi observada em 1631 cm^{-1} . A vibração de estiramento C-N foi observada em 1516 cm^{-1} e o modo de estiramento C-S foi observado em 647 cm^{-1} ⁷⁷.

Na figura 31 (b, c e d) estão os espectros das três novas formas cristalinas, RBZ3,5DTA, RBZSAA e RBZ2,6DBA, respectivamente. Kong *et al.*, em seus estudos de 3-metilpiridina com 2,6-dicloro-4-nitrofenol, atribuíram a região entre $2000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ ao trecho O-H, correspondente à ligação do fragmento fenol-piridina ⁷⁸, ou seja, a presença dessas bandas indica um *synthon* O-H...N.

Para Saha e Desiraju, o *heterosynthon* do dímero de ácido ...amida em cocristais de ácidos aromáticos e amidas primárias é identificado por picos de marcadores no espectro infravermelho que são característicos de interações individuais N – H...O e O – H...O. Eles atribuem o trecho entre $3100\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ às frequências de vibração do grupo N-H ⁷⁹. Indicando que a interação N – H...O também pode ocorrer nesta região do espectro, o que concorda com as mudanças vibracionais encontradas nesse trabalho.

Na região entre $1720\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ em todas as estruturas, há uma intensa e estreita banda característica do grupo carbonila RBZ, o que sugere a não existência de interação intermolecular nesta porção da molécula do IFA.

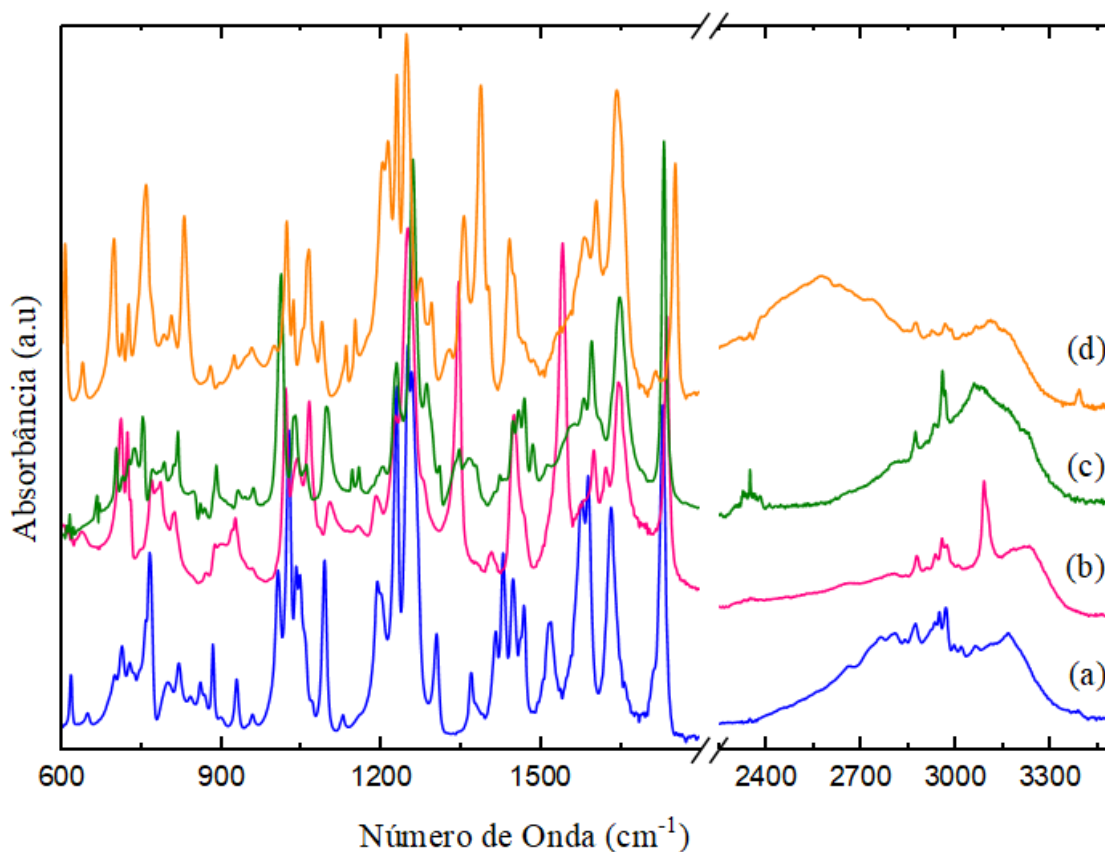


Figura 31. Espectroscopia infravermelha das novas formas sólidas do ricobenzazol: (a) RBZ; (b) RBZ3,5DTA; (c) RBZSAA; (d) RBZ2,6DBA.

O estado de ionização pode ser obtido através das características estruturais dos grupos funcionais que fazem parte da interação, como os comprimentos das ligações C-O do carboxilato e o ângulo de ligação da fração C – N – C no anel imidazólico⁸⁰. Esse processo de interação pode estar relacionado à diferença marcante no espectro na região de maior energia para o sólido RBZ2,6DBA (Figura 31d) em relação aos dois compostos neutros (Figuras 31b e 31c), uma vez que o ângulo C–N–C de estruturas N-heterocíclico suscetíveis à protonação de nitrogênio exibe valores mais altos do que os valores correspondentes para moléculas neutras⁸¹.

Os espectros de FT-IR dos novos sólidos confirmam a interação intermolecular entre o grupo COOH dos ácidos carboxílicos e a porção carbamato de benzimidazol da molécula de RBZ. Nesse contexto, o IR também revela diferenças entre as bandas do IFA

e as novas estruturas cristalinas, confirmando os diferentes sólidos multicomponentes. Podendo então ser utilizada como ferramenta complementar nesse tipo de material.

O comportamento térmico dos compostos RBZ, RBZ3,5DTA, RBZSAA e RBZ2,6DBA foram realizados através da análise com DSC/TG, como mostrado na Figura 32.

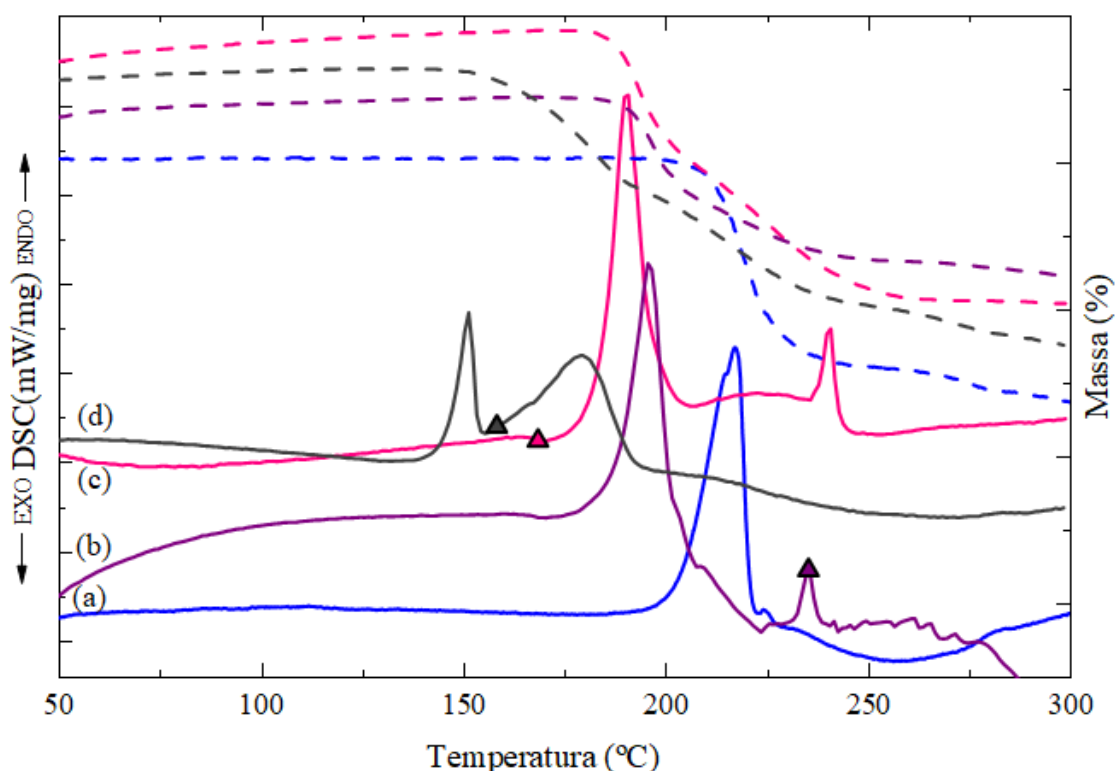


Figura 32. Curvas de termogravimetria (linhas tracejadas) e calorimetria exploratória diferencial (linha cheia) do (a) RBZ e das formas sólidas (b) RBZ3,5DTA (c) RBZ2,6DBA (d) RBZSAA. O ponto de fusão dos coformadores é representado pelos triângulos nas curvas DSC. As curvas foram deslocadas verticalmente para maior clareza.

O comportamento térmico do RBZ pode ser observado nas curvas DSC/TG (Figura 32a). A curva DSC mostra um evento endotérmico bem definido associado ao ponto de fusão do IFA (*onset* em 194 °C). Em seguida, ocorre o processo de decomposição, de acordo com a queda observada na massa da curva TG. Curiosamente, RBZ exibe um ponto de fusão muito alto, consistente com as fortes ligações de hidrogênio que estabilizam a estrutura cristalina.

A análise DSC/TG também confirma a produção de diferentes formas sólidas, uma vez que todos os eventos DSC ocorrem em diferentes temperaturas. A curva DSC do cocrystal RBZ3,5DTA tem dois eventos endotérmicos, um com *onset* em 175 °C, relacionado ao ponto de fusão, e depois a decomposição. Se compararmos os pontos de fusão do IFA e do coformador, podemos observar a diferença quanto aos valores, mostrando a obtenção de uma forma de cocrystalina, previamente confirmada por SCXRD.

DSC e TG também analisaram a estabilidade termodinâmica das outras formas sólidas multicomponentes. Inicialmente, a curva DSC de RBZ2,6DBA mostra um evento endotérmico relacionado à fusão (*onset* = 171 °C). A decomposição deste composto foi observada logo após o ponto de fusão. O ponto de fusão do coformador é em torno de 160 °C, com uma diferença significativa no comportamento térmico. Assim, todas as análises confirmam a formação de uma nova forma sólida multicomponente, descartando a possibilidade de uma mistura física.

Para a forma cristalina RBZSAA, a curva DSC mostra o ponto de fusão com *onset* = 138 °C e um segundo evento endotérmico com *onset* em 155 °C. Ou seja, fusão seguida de decomposição. A decomposição é observada em torno de 200 °C, evidenciada pela perda de massa da curva TG. Considerando essas informações, o sólido multicomponente RBZSAA apresenta diferenças em relação ao material de partida, o que permite confirmar a obtenção da nova forma cristalina.

O DSC/TG nos mostra que todas as novas estruturas cristalinas têm uma temperatura de fusão mais baixa do que o fármaco inicial. Por outro lado, os resultados encontrados no teste de solubilidade mostram que as novas formas são menos solúveis do que o IFA. A Figura 33 compara os perfis de dissolução em água dos cocrystal RBZ3,5DTA e RBZSAA e do sal RBZ2,6DBA em relação à matéria-prima.

Dado que o ponto de fusão é uma propriedade física essencial e uma medida confiável, podemos analisar uma possível relação com a solubilidade desses compostos. Se compararmos os resultados da Figura 32, eles mostram que as novas estruturas cristalinas têm uma temperatura de fusão mais baixa do que o IFA. Assim, se estimava um perfil de solubilidade potencializado, considerando que, em geral, quanto menor o

ponto de fusão, melhor é a solubilidade esperada. No entanto, encontramos um resultado oposto, conforme mostrado na Figura 33. Isto é, RBZ é mais solúvel do que qualquer forma sólida multicomponente analisada neste trabalho.

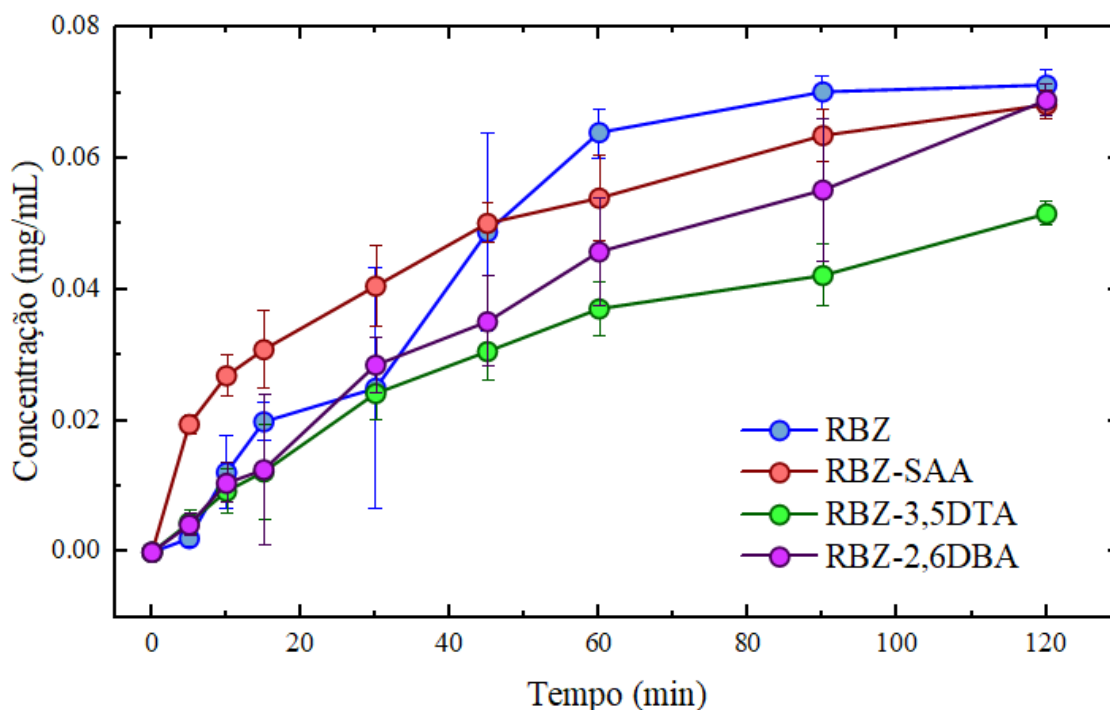


Figura 33. Perfil de dissolução do RBZ e das formas sólidas RBZ3,5DA, RBZSAA e RBZ2,6DBA.

Uma das explicações para isso pode estar nas mudanças de interações intermoleculares. Em todas as estruturas existe a interação IFA-IFA, no entanto essas moléculas se ligam de formas diferentes. A estrutura do RBZ possui ligações do tipo $\text{NH}\cdots\text{N}$ e $\text{NH}\cdots\text{OS}$, como mostra a Figura 34a. Para as novas estruturas a ligação $\text{NH}\cdots\text{OS}$ se mantém, porém com arranjos cristalinos diferentes. Já a ligação $\text{NH}\cdots\text{N}$ é substituída por ligações que conectam o fármaco ao coformador. Para RBZSAA, Figura 34b, a ligação $\text{NH}\cdots\text{OS}$ se manteve no local, o dímero formado por $\text{NH}\cdots\text{N}$ foi quebrado e a interação IFA-coformador é dada pela ligação do tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$. Para as estruturas RBZ2,6DBA e RBZ3,5DTA, Figuras 34c e 34d respectivamente, as ligações $\text{NH}\cdots\text{OS}$ aparecem formando um novo dímero, e as interações IFA-coformador também são dadas por ligações do tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$. Dessa forma, todas essas alterações podem ter influenciado negativamente na solubilidade das estruturas analisadas.

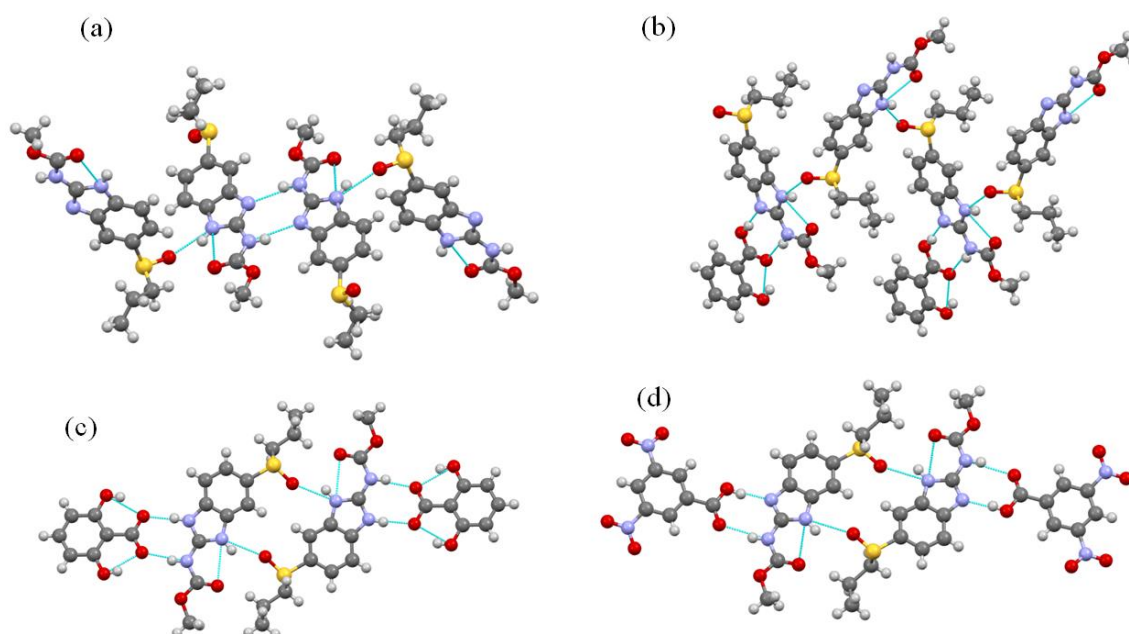


Figura 34. Interações intermoleculares entre estruturas RBZ. Em (a) interações entre moléculas de RBZ, (b) interações entre RBZ-RBZ e RBZ/moléculas de ácido salicílico formando a estrutura RBZSAA, em (c) interações entre RBZ-RBZ e RBZ/ácido 2,6-dihidroxibenzóico formando o sal RBZ2 ,6DBA, em (d) interações entre RBZ-RBZ e RBZ/ácido 3,5-dinitrobenzóico formando a estrutura RBZ3,5DTA.

4.3 Conclusões

Neste trabalho, foram realizados estudos inéditos para o ricobendazol, o que nos permitiu encontrar seis novas estruturas, sendo a primeira a estrutura cristalina da matéria-prima (IFA), dois cocristais com os coformadores ácido 3,5-dinitrobenzóico e ácido salicílico; dois sais um com ácido 2,6-dihidroxibenzóico ácido clorídrico e um novo derivado de RBZ com ácido bromídrico. O método de evaporação lenta do solvente foi aplicado com sucesso para obter a estrutura de RBZ e as estruturas com HCl e HBr. Técnicas de moagem assistida por solvente e *slurry* foram usadas para obter sal com 2,6 DBA e para os dois cocristais. Além da resolução de estruturas cristalinas, nas quais é possível visualizar o empacotamento cristalino através de ligações de hidrogênio, utilizamos diversas técnicas experimentais, como PXRD, análise térmica e

espectroscopia no infravermelho, como técnicas complementares para perfeita identificação e caracterização dessas estruturas cristalinas. Também realizamos um teste de solubilidade com RBZ, RBZ3,5DTA, RBZSAA e RBZ2,6DBA. No entanto, encontramos um perfil com menor solubilidade do que a forma precursora. Ou seja, RBZ tem uma solubilidade um pouco maior. Atribuímos este resultado a mudanças no empacotamento cristalino, onde as interações entre IFA e coformadores não favoreceram o processo de dissolução.

O desenho dessas novas formas sólidas multicomponentes foi baseado no *synthon* supramolecular formado entre o grupo RBZ imidazol/carbamato de benzimidazol e coformadores contendo os grupos hidroxila e carbonila. Nesse sentido, diferentes estruturas cristalinas foram obtidas explorando coformadores contendo ácidos carboxílicos e grupos fenólicos em sua composição. As técnicas de cristalização utilizadas mostraram-se eficazes no desenvolvimento de novas formas sólidas.

5. CONCLUSÕES

O objetivo principal desta Tese foi encontrar novas estruturas cristalinas dos fármacos cloridrato de ondansetrona e ricobendazol, utilizando diferentes métodos de cristalização.

No caso do cloridrato de ondansetrona encontramos quatro novas formas sólidas, ODTCl-3,5DTA1, ODT-3,5DTA2, ODTCl-3,5DTA3 e ODTCl-2,4DBA. O produto ODTCl-3,5DTA3 é resultado das interações entre o grupo imidazol do IFA com o grupo carboxílico do coformador mediado pelo íon cloro. Já para produto ODT-3,5DTA2 a interação ocorre sem a mediação do cloro, uma vez que este não faz parte da estrutura final. Para além do coformador ácido 3,5-dinitrobenzóico, um grande número de coformadores contendo grupos funcionais de ácidos carboxílicos e fenóis foram testados, o que possibilitou a formação do sólido ODTCl-2,4DBA com o coformador ácido 2,4-dihidroxibenzóico. Os métodos utilizados para obtenção dessas novas formas sólidas foram a moagem assistida por solvente e moagem a seco, a técnica de *slurry* e evaporação lenta de solvente. É importante destacar que foram obtidos três sólidos multicomponentes diferentes para um coformador em comum, o ácido 3,5-dinitrobenzóico, mostrando que diferentes condições de síntese e solventes envolvidas no processo de crescimento de cristais podem favorecer a formação de diferentes sólidos, ainda que todas as moléculas precursoras sejam iguais.

Já para o ricobendazol elucidamos sua estrutura cristalina, até então não reportada na literatura. Da mesma forma, para esse IFA um grande número de coformadores contendo grupos funcionais de ácidos carboxílicos e fenóis foram testados, possibilitando a formação de novas estruturas com os coformadores 3,5- ácido dinitrobenzóico (3,5DTA), ácido salicílico (SAA) e 2,6-dihidroxibenzóico (2,6DBA), formando os sólidos RBZ3,5DTA, RBZSAA e RBZ2,6DBA. Além disso, obtivemos um sal com ácido clorídrico (HCl) e um novo derivado do RBZ com ácido bromídrico (HBr). Totalizando seis estruturas cristalinas inéditas para o ricobendazol. Os métodos utilizados para obtenção dessas novas formas sólidas foram a moagem assistida por solvente, a técnica de *slurry* e evaporação lenta de solvente. A estratégia foi projetar formas multicomponentes, a partir de um *synthon* supramolecular estabelecido entre os grupos

funcionais do IFA e coformadores, tais como o grupo imidazol do RBZ com o grupo hidroxila dos coformadores.

A análise estrutural revelou que as interações supramoleculares primárias envolveram principalmente, mas não se limitando a, ligações de hidrogênio -O-H•••N, -C=O-O-H•••N e -N-H•••N, envolvendo predominantemente os grupos doadores -OH e -COOH dos conformadores e N-átomos de imidazol do RBZ em todos os cristais multicomponentes relatados e sintetizados. O hidroxil•••imidazol aparece como o *heterosynthon* supramolecular primário nos sólidos de RBZ, sugerindo que a doação de prótons do grupo hidroxil fenólico é equivalente ou ligeiramente superior à do grupo ácido carboxílico. Os resultados reforçam nossa busca de interação com ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos que auxiliam ainda mais na seleção de conformadores para compostos heterocíclicos de nitrogênio.

Dessa forma, esperava-se que as estratégias empregadas para esses fármacos, permitissem a obtenção de novas formas sólidas, com conhecimento mais aprofundado em relação as propriedades físico-químicas destas novas estruturas e propriedades biofarmacêuticas diferentes, bem como confirmar a importância da caracterização estrutural na área farmacêutica. Ratificando como a cristalografia pode ser uma ferramenta extremamente importante no desenvolvimento de novos sólidos farmacêuticos mais eficazes.

De acordo com a literatura, os sais farmacêuticos são os sistemas multicomponentes mais usados regularmente para melhorar a solubilidade aquosa de IFAs. Nos últimos 60 anos, a formação de sal tem sido adotada como um dos métodos mais proeminentes para aumentar as propriedades dos medicamentos. O que leva na prática, a presença de mais de 50% dos medicamentos ser comercializados no mercado na forma de sais ^{82,83}. A indústria farmacêutica tem utilizado a formação de sal como uma abordagem atraente para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, devido ao processo de simplicidade e estabilidade de sais resultantes de drogas ionizáveis ⁸⁴. Nos casos em que a formação do sal não é viável, a formação de cocristais podem ser a melhor alternativa para aumentar a solubilidade e outras características físico-químicas de uma droga ¹¹.

Nesse contexto, considerando que conseguimos obter tanto cocristais quanto sais de forma inédita para ambos os fármacos, destacamos a relevância desse trabalho, levando em consideração a importância da viabilidade em desenhar racionalmente estruturas cristalinas, visando a otimização de propriedades que estão intrinsecamente relacionadas a eficácia e ao sucesso terapêutico de drogas comercialmente disponíveis atualmente. Além de estar em alinhamento com as buscas realizadas no âmbito farmacêutico e demais pesquisadores.

REFERÊNCIAS

1. Zhou, L. *et al.* Co-crystal formation based on structural matching. *Eur. J. Pharm. Sci.* **88**, 191–201 (2016).
2. Datta, S. & Grant, D. J. W. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 42–57 (2004).
3. Cui, Y. A material science perspective of pharmaceutical solids. *Int. J. Pharm.* **339**, 3–18 (2007).
4. Trask, A. V. & Jones, W. Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach. *Top. Curr. Chem.* **254**, 41–70 (2005).
5. Chakraborty, S., Ganguly, S. & Desiraju, G. R. Synthron transferability probed with IR spectroscopy: Cytosine salts as models for salts of lamivudine. *CrystEngComm* **16**, 4732–4741 (2014).
6. Datta, S. & Grant, D. J. W. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 42–57 (2004).
7. Yu, L. Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48**, 27–42 (2001).
8. Newman, A. W. & Byrn, S. R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discov. Today* **8**, 898–905 (2003).
9. Pawar Anil R. & Choudhari Pravin D. Novel techniques for solubility, dissolution rate and bioavailability enhancement of class II and IV drugs. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* **2**, 9–14 (2012).
10. Gupta, A. K. & Sehrawat, S. K. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & LIFE SCIENCES Bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs: A review. *Int. J. Pharm. Life Sci.* **2**, 640–650 (2011).
11. Sathisaran, I. & Dalvi, S. V. Engineering cocrystals of poorlywater-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium. *Pharmaceutics* **10**, (2018).
12. Kavanagh, O. N., Croker, D. M., Walker, G. M. & Zaworotko, M. J. Pharmaceutical cocrystals : from serendipity to design to application. *Drug Discov. Today* **24**, 796–804 (2019).
13. Karagianni, A. *et al.* Structural and Energetic Aspects of Entacapone-Theophylline-Water Cocrystal. 66–92 (2022).
14. Bou-Chacra, N. *et al.* Evolution of Choice of Solubility and Dissolution Media After Two Decades of Biopharmaceutical Classification System. *AAPS J.* **19**, 989–1001 (2017).
15. Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S. & Onoue, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* **420**, 1–10

- (2011).
16. Yasir, M., Asif, M., Kumar, A. & Aggarwal, A. Biopharmaceutical classification system: An account. *Int. J. PharmTech Res.* **2**, 1681–1690 (2010).
 17. Charalabidis, A., Sfouni, M., Bergström, C. & Macheras, P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int. J. Pharm.* **566**, 264–281 (2019).
 18. Lipinski, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **44**, 235–249 (2000).
 19. Bolla, G., Sarma, B. & Nangia, A. K. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs. *Chem. Rev.* (2021) doi:10.1021/acs.chemrev.1c00987.
 20. Etter, M. C. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds. *Acc. Chem. Res.* **23**, 120–126 (1990).
 21. Etter, M. C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry. *J. Phys. Chem.* **95**, 4601–4610 (1991).
 22. Donohue, J. Jerry Donohue Papers. **56**,.
 23. Etter, M. C. A New Role for Hydrogen-Bond Acceptors in Influencing Packing Patterns of Carboxylic Acids and Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1095–1096 (1982).
 24. Singhal, D. & Curatolo, W. Drug polymorphism and dosage form design: A practical perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, 335–347 (2004).
 25. Thakuria, R. & Thakur, T. S. Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. *Compr. Supramol. Chem. II* **5**, 283–309 (2017).
 26. Nangia, A. Conformational Polymorphism in Organic Crystals. *Acc. Chem. Res.* **41**, 595–604 (2008).
 27. Karimi-Jafari, M., Padrela, L., Walker, G. M. & Croker, D. M. Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Cryst. Growth Des.* **18**, 6370–6387 (2018).
 28. Thakuria, R. *et al.* Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* **453**, 101–125 (2013).
 29. Karagianni, A., Malamataris, M. & Kachrimanis, K. Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics* **10**, 1–30 (2018).
 30. Trask, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. *Mol. Pharm.* **4**, 301–309 (2007).
 31. Haskins, M. M. & Zaworotko, M. J. Screening and Preparation of Cocrystals: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. *Cryst. Growth Des.*

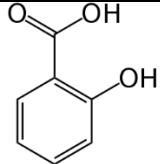
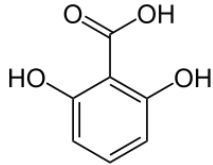
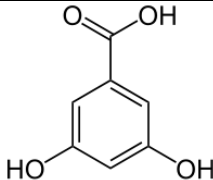
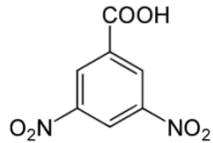
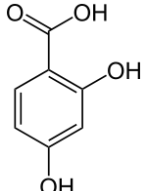
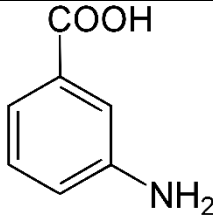
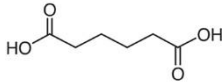
- 21, 4141–4150 (2021).
32. Braga, D., Grepioni, F. & Shemchuk, O. Organic-inorganic ionic co-crystals: A new class of multipurpose compounds. *CrystEngComm* **20**, 2212–2220 (2018).
 33. Braga, D., Maini, L. & Grepioni, F. Mechanochemical preparation of co-crystals. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7638–7648 (2013).
 34. Song, L. *et al.* Ionic Cocrystals of Etiracetam and Levetiracetam: The Importance of Chirality for Ionic Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **19**, 2446–2454 (2019).
 35. Aaltonen, J. *et al.* Solid form screening - A review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **71**, 23–37 (2009).
 36. Chawla, G., Gupta, P. & Thilagavathi, R. Characterization of solid-state forms of celecoxib. **20**, 305–317 (2003).
 37. Healy, A. M., Worku, Z. A., Kumar, D. & Madi, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 25–46 (2017).
 38. Cerreia Vioglio, P., Chierotti, M. R. & Gobetto, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 86–110 (2017).
 39. Hossain Mithu, M. S., Economidou, S., Trivedi, V., Bhatt, S. & Douroumis, D. Advanced Methodologies for Pharmaceutical Salt Synthesis. *Cryst. Growth Des.* **21**, 1358–1374 (2021).
 40. Tothadi, S. *et al.* Can we identify the salt-cocrystal continuum state using XPS? *Cryst. Growth Des.* **21**, 735–747 (2021).
 41. Aitipamula, S., Chow, P. S. & Tan, R. B. H. Polymorphism in cocrystals: A review and assessment of its significance. *CrystEngComm* **16**, 3451–3465 (2014).
 42. Takata, N., Shiraki, K., Takano, R., Hayashi, Y. & Terada, K. Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization. *Cryst. Growth Des.* **8**, 3032–3037 (2008).
 43. Hasa, D. & Jones, W. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 147–161 (2017).
 44. Douroumis, D., Ross, S. A. & Nokhodchi, A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 178–195 (2017).
 45. aimah Barikah, K. Z. Traditional and novel methods for cocrystal formation: A mini review. *Syst. Rev. Pharm.* **9**, 79–82 (2018).
 46. Newman, A. Specialized solid form screening techniques. *Org. Process Res. Dev.* **17**, 457–471 (2013).
 47. Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. & Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* **42**, 339–341 (2009).

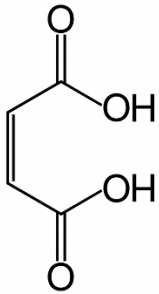
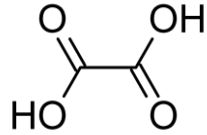
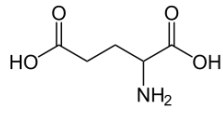
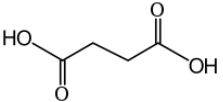
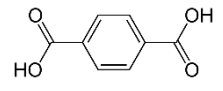
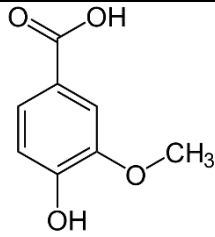
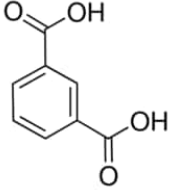
48. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. 112–122 (2008) doi:10.1107/S0108767307043930.
49. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **71**, 3–8 (2015).
50. MacRae, C. F. *et al.* Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **53**, 226–235 (2020).
51. Mukherjee, A., Tothadi, S., Chakraborty, S., Ganguly, S. & Desiraju, G. R. Synthron identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study. *CrystEngComm* **15**, 4640–4654 (2013).
52. Pindelska, E., Sokal, A. & Kolodziejski, W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 111–146 (2017).
53. Lu, E., Rodríguez-Hornedo, N. & Suryanarayanan, R. A rapid thermal method for cocrystal screening. *CrystEngComm* **10**, 665–668 (2008).
54. Llácer, J. M., Gallardo, V., Parera, A. & Ruiz, M. A. Formation of ondansetron polymorphs. *Int. J. Pharm.* **177**, 221–229 (1999).
55. Ye, J. H., Ponnudurai, R. & Schaefer, R. Ondansetron: A selective 5-HT₃ receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders. *CNS Drug Rev.* **7**, 199–213 (2001).
56. Butler, A., Hill, J. M., Ireland, S. J., Jordan, C. C. & Tyers, M. B. Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5-HT₃ receptors. *Br. J. Pharmacol.* **94**, 397–412 (1988).
57. Wilde, M. I. & Markham, A. Ondansetron. **52**, 773–794 (1996).
58. Links, D. A. CrystEngComm Crystal engineering approach to improve the solubility of mebendazole { . 6221–6229 (2012) doi:10.1039/c2ce25724f.
59. Yahagi, T., Fujii, A., Ebata, T. & Mikami, N. Infrared spectroscopy of the OH stretching vibrations of jet-cooled salicylic acid and its dimer in S₀ and S₁. *J. Phys. Chem. A* **105**, 10673–10680 (2001).
60. Orlovskii, V. M. & Panarin, V. A. Dynamics of Changes in the Infrared Spectrum of Distilled and Heavy Water upon Exposure to an Electron Beam of Nanosecond Duration. *Tech. Phys. Lett.* **43**, 1054–1056 (2017).
61. PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., S. KRIZ, G. & VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. 60–100 (2013).
62. White, J. L. Interpretation of infrared spectra of soil minerals. *Soil Sci.* **112**, 22–31 (1971).
63. Raj, A. *et al.* IR, Raman and SERS spectra of 2-(methoxycarbonylmethylsulfanyl)-3,5-dinitrobenzene carboxylic acid. *J. Braz. Chem. Soc.* **20**, 549–559 (2009).
64. Mohan, K. C. & Ravikumar, K. Ondansetron hydrochloride: a competitive

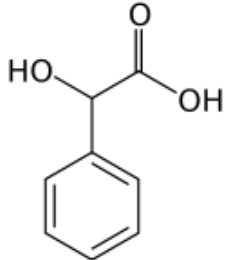
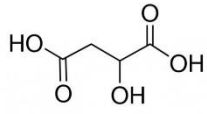
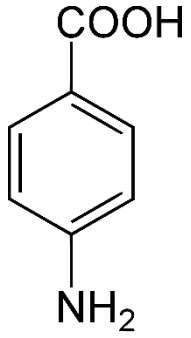
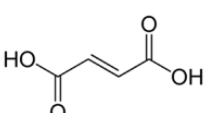
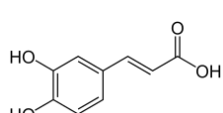
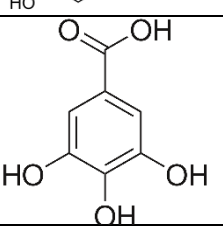
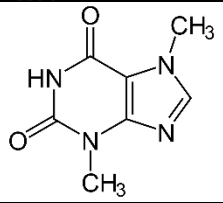
- serotonin 5-HT₃ receptor blocker. *Acta Crystallogr. C.* **51** (Pt 12, 2627–2629 (1995).
65. Yang, X. *et al.* Seven cocrystals of pyrazinamide and organic acids by H-bonds and some noncovalent associations. *J. Mol. Struct.* **1250**, 131770 (2022).
 66. Yao, Z. F., Wang, J. Y. & Pei, J. Control of π - π Stacking via Crystal Engineering in Organic Conjugated Small Molecule Crystals. *Cryst. Growth Des.* **18**, 7–15 (2018).
 67. Mati, I. K. & Cockroft, S. L. Molecular balances for quantifying non-covalent interactions. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 4195–4205 (2010).
 68. Hobza, P. Stacking interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 2581–2583 (2008).
 69. Karabacak, M. & Kurt, M. The spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) and theoretical studies of 5-bromo-salicylic acid. *J. Mol. Struct.* **919**, 215–222 (2009).
 70. Wu, Z., Razzak, M., Tucker, I. G. & Medicott, N. J. Physicochemical Characterization of Ricobendazole: I. Solubility, Lipophilicity, and Ionization Characteristics. *J. Pharm. Sci.* **94**, 983–993 (2005).
 71. McKELLAR, Q. A. & SCOTT, E. W. The benzimidazole anthelmintic agents-a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **13**, 223–247 (1990).
 72. Wu, Z., Tucker, I. G., Razzak, M. & Medicott, N. J. Stability of ricobendazole in aqueous solutions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **49**, 1282–1286 (2009).
 73. Gunawardana, C. A. & Aakeröy, C. B. Co-crystal synthesis: Fact, fancy, and great expectations. *Chem. Commun.* **54**, 14047–14060 (2018).
 74. Manin, A. N., Drozd, K. V., Churakov, A. V. & Perlovich, G. L. Hydrogen Bond Donor/Acceptor Ratios of the Coformers: Do They Really Matter for the Prediction of Molecular Packing in Cocrystals? the Case of Benzamide Derivatives with Dicarboxylic Acids. *Cryst. Growth Des.* **18**, 5254–5269 (2018).
 75. Wang, X. *et al.* Stanozolol-aromatic carboxylic acid crystalline complexes: flexible tautomeric/ionization states and supramolecular synthons. *CrystEngComm* **21**, 2144–2153 (2019).
 76. Nechipadappu, S. K. & R. Trivedi, D. Pharmaceutical salts of ethionamide with GRAS counter ion donors to enhance the solubility. *Eur. J. Pharm. Sci.* **96**, 578–589 (2017).
 77. Chaudhary, M. K. *et al.* Molecular interactions and vibrational properties of ricobendazole: Insights from quantum chemical calculation and spectroscopic methods. *J. Mol. Struct.* **1230**, 129889 (2021).
 78. Kong, S., Shenderovich, I. G. & Vener, M. V. Density Functional Study of the Proton Transfer Effect on Vibrations of Strong (Short) Intermolecular O - H · · · N / O - · · · H - N + Hydrogen Bonds in Aprotic Solvents. 2393–2399 (2010).
 79. Saha, S. & Desiraju, G. R. Acid···Amide Supramolecular Synthons in Cocrystals:

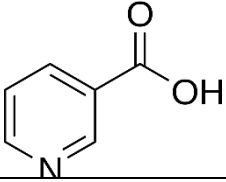
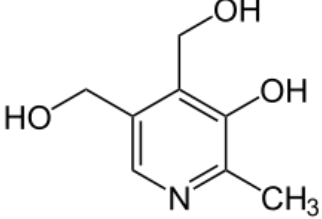
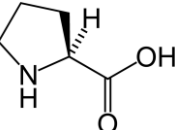
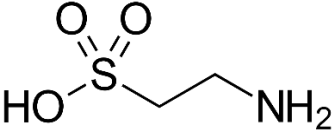
- From Spectroscopic Detection to Property Engineering. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 6361–6373 (2018).
80. Plavec, J., Lah, N. & Leban, I. Fluconazole Cocrystals with Dicarboxylic Acids. (2010) doi:10.1021/cg1010117.
 81. Weyna, D. R., Shattock, T., Vishweshwar, P. & Zaworotko, M. J. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Cryst. Growth Des.* **9**, 1106–1123 (2009).
 82. Serajuddin, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59**, 603–616 (2007).
 83. Thakral, N. K. & Kelly, R. C. Salt disproportionation: A material science perspective. *Int. J. Pharm.* **520**, 228–240 (2017).
 84. Sigfridsson, K., Ahlqvist, M., Lindsjö, M. & Paulsson, S. Salt formation improved the properties of a candidate drug during early formulation development. *Eur. J. Pharm. Sci.* **120**, 162–171 (2018).

ANEXO A- LISTA DE COFORMADORES UTILIZADOS NA BUSCA POR NOVAS FORMAS SÓLIDAS DO CLORIDRATO DE ONDANSETRONA E RICOBENDAZOL.

| Nome do conformador | Sigla | P.M | Fórmula | Estrutura |
|-----------------------------|--------|--------|----------------------|---|
| Ácido Salicílico | SAA | 138,12 | $C_7H_6NO_2$ |  |
| Ácido 2,6-Dihidroxibenzoico | 2,6DBA | 154,12 | $C_7H_6O_4$ |  |
| Ácido 3,5-Dihidroxibenzoico | 3,5DBA | 154,12 | $C_7H_6O_4$ |  |
| Ácido 3,5-Dinitroxibenzoico | 3,5DTA | 212,12 | $C_6H_3(NO_2)_2COOH$ |  |
| Ácido 2,4-Dihidroxibenzoico | 2,4DBA | 154,12 | $C_7H_6O_4$ |  |
| Ácido 3-Aminobenzoico | 3-AMB | 137,13 | $C_7H_7NO_2$ |  |
| Ácido Adípico | APA | 146,14 | $C_6H_{10}O_4$ |  |

| | | | | |
|--------------------|--------|--------|--------------|---|
| Ácido Maleico | MLA | 116,1 | $C_4H_4O_4$ |  |
| Ácido Oxálico | OXA | 90,03 | $C_2H_2O_4$ |  |
| Ácido DL-Glutâmico | DL-GLU | 147,11 | $C_5H_9NO_4$ |  |
| Ácido Succínico | SUA | 118,09 | $C_4H_6O_4$ |  |
| Ácido Tereftálico | THA | 166,13 | $C_8H_6O_4$ |  |
| Ácido Vanílico | VAA | 168,14 | $C_8H_8O_4$ |  |
| Ácido Isoftálico | ISA | 166,14 | $C_8H_6O_4$ |  |

| | | | | |
|-----------------------|--------|---------|----------------|---|
| Ácido Mandélico | MAA | 152.149 | $C_8H_8O_3$ |  |
| Ácido DL-Málico | DL-MAL | 134.06 | $C_4H_6O_5$ |  |
| Ácido 4-Aminobenzóico | 4-AMA | 137.14 | $C_7H_7NO_2$ |  |
| Ácido Fumárico | FUA | 116.07 | $C_4H_4O_4$ |  |
| Ácido Cafeico | CAA | 180.16 | $C_9H_8O_4$ |  |
| Ácido Gálico | GAA | 170,12 | $C_7H_6O_5$ |  |
| Teobromina | TBE | 180,16 | $C_7H_8N_4O_2$ |  |

| | | | | |
|------------------|-----|--------|-----------------|---|
| Ácido Nicotínico | NTA | 123,11 | $C_6H_5NO_2$ |  |
| Piridoxina | PYE | 169,18 | $C_8H_{11}NO_3$ |  |
| Prolina | PLE | 115,13 | $C_5H_9NO_2$ |  |
| Taurina | TAE | 125.14 | $C_2H_7NO_3S$ |  |