UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MODELAGEM TERMODINÂMICA DA FORMAÇÃO DE COCRISTAL

Renata Cazelato Gaioto

Rio de Janeiro

Setembro de 2017

MODELAGEM TERMODINÂMICA DA FORMAÇÃO DE COCRISTAL

Renata C. Gaioto

Escola de Química / UFRJ – M. Sc.

Orientadores:

Prof. Amaro Gomes Barreto Junior, D. Sc.
Prof. Frederico Wanderley Tavares, D. Sc.

Rio de Janeiro
Setembro de 2017

CIP - Catalogação na Publicação

G137m

Gaioto, Renata C.
Modelagem termodinâmica da formação de cocristal / Renata C. Gaioto. -- Rio de Janeiro, 2017.
84 f.

Orientador: Frederico Wanderley Tavares.
Coorientador: Amaro Gomes Barreto Junior.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Quimica, Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Processos Quimicos e Bioquimicos, 2017.

1. solubilidade. 2. cocristal. 3. carbamazepina. 4. diagrama de fases. I. Wanderley Tavares, Frederico, orient. II. Gomes Barreto Junior, Amaro , coorient. III. Titulo.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dissertação submetida ao corpo docente do curso de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientada por:

_____

Amaro Gomes Barreto Junior, D. Sc.

_____

Frederico Wanderley Tavares, D. Sc.

Aprovada por:

_____

Papa Matar Ndiaye, D. Sc.

_____

Helvécio Vinícius Antunes Rocha, D. Sc.

Rio de Janeiro

Setembro de 2017

Agradecimentos

Ao Senhor, meu Deus, pelo seu discernimento e sabedoria, por conduzir e abençoar meus caminhos, me erguer das quedas, pelo seu fortalecimento nos momentos de fraqueza e por me fazer acreditar e persistir no meu trabalho.

Aos meus pais, Izolina Rosa e Gilberto Gaioto, por, acima de qualquer pessoa e de mim mesma, acreditarem no meu potencial e apoiarem todas as minhas escolhas, mas, principalmente pelas palavras de conforto nos momentos de dificuldade e desespero, mesmo que de longe.

As minhas irmãs, Carolina e Fernanda, pela companhia e incentivo no decorrer do percurso.

Aos meus orientadores, Frederico Tavares e Amaro Barreto, pelo tempo dedicado a ajudar e ensinar, pela amizade, oportunidade e confiança no desenvolvimento deste trabalho e no meu crescimento pessoal e profissional.

Ao grupo ATOMS, pela ajuda e, principalmente, amizade. Em especial, aos amigos Gabriel Duarte, Ingrid Azevedo, Marlon Gama, Vitor Sermound (e esposa, Beatriz Canabarro, agregada ao laboratório), Thiago Pinheiro, Troner e Fellipe Carvalho pelos momentos de descontração, diversão, apoio, pelas conversas e por aguentarem meu mal humor e reclamações.

A minha família Rio de Janeiro, Francine Meirellis, Danielle Silva, Leandro, Vinícius, John, Janaina, Jaqueline Nascimento e Felipe Gomide pela amizade, paciência, conselho e companhia nessa cidade maluca.

Ao amigo Arthur Braga, pelo carinho, amizade, ajuda e conselhos diante do meu trabalho e de Deus.

Aos meus amigos paranaenses, Karina, Kamila e Alan, pelas horas no telefone me escutando, mensagens de carinho, conselhos e amizade ao longo de minha vida.

A você leitor. Espero que minha contribuição com a comunidade científica possa ajudá-lo em sua jornada.

Resumo

Gaioto, Renata C. Modelagem termodinâmica da formação de cocristal. Orientadores: Amaro Gomes Barreto Júnior e Frederico Wanderley Tavares. Rio de Janeiro: UFRJ / Escola de Química, 2017. Dissertação (M. Sc. em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos).

Formulações baseadas em cocristais é uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade de fármacos que apresentam baixa solubilidade mantendo sua função farmacológica. Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, a carbamazepina é classificada como Classe II, baixa solubilidade e alta permeabilidade sendo, assim, um fármaco de interesse para a formação de cocristal. Modelos matemáticos foram desenvolvidos para representar a solubilidade termodinâmica de cocristais, porém consideraram os sistemas estudados como soluções ideias, desprezando as interações entre solutos e solvente na fase líquida e as interações entre solutos na fase sólida. Neste trabalho, foi desenvolvido um modelo matemático que descreve a solubilidade de fármacos com cocristal utilizando os modelos de coeficiente de atividade (NRTL – fase líquida e Margules – fase sólida). Foi estudado o sistema carbamazepina/nicotinamida (1:1) em equilíbrio sólido-líquido do cocristal. A solubilidade do cocristal diminui não linearmente à medida que aumenta a concentração de nicotinamida e a temperatura, comportamento esperado quando a estequiometria se mantem invariante. Dados experimentais de solubilidade de carbamazepina, nicotinamida e de carbamazepina e nicotinamida em um solvente comum foram utilizados para a estimação dos parâmetros de interação binário dos sistemas farmacêuticos, em que foi proposta uma metodologia de estimação de parâmetros. Mesmo usando um modelo simples para a fase sólida, foi possível correlacionar bem os dados experimentais existentes na literatura em diferentes solventes e em diversas temperaturas.

Palavras-chave: solubilidade, cocristal, carbamazepina, diagrama de fases.

Abstract

Gaioto, Renata C. Thermodynamic modeling with cocrystallization. Supervisors: Amaro Gomes Barreto Júnior and Frederico Wanderley Tavares. Rio de Janeiro: UFRJ / Escola de Química, 2017. Thesis (M. Sc. in Chemical and Biochemical Process Technology).

Cocrystallization is a method for increasing the bioavailability of drugs which have low solubility while maintaining their pharmacological function. According to the Biopharmaceutical Classification System, carbamazepine is classified as Class II, low solubility and high permeability, being thus a drug of interest for the formation of cocrystal. Mathematical models were developed to represent the thermodynamic solubility of cocrystals, but considered the systems studied as ideas solutions, neglecting the interactions between solute and solvent in the liquid phase and the interactions between solutes in the solid phase. In this work, a mathematical model was developed that describes the solubility of drugs with cocrystal using the activity coefficient models (NRTL - liquid phase and Margules - solid phase). The carbamazepine / nicotinamide system (1:1) was studied in solid-liquid equilibrium of the cocrystal. The solubility of the cocrystal decreases non-linearly as the nicotinamide concentration increases and the temperature, expected behavior when the stoichiometry remains invariant. Experimental data on the solubility of pure carbamazepine and nicotinamide and carbamazepine and nicotinamide dissolved in a common solvent were used for the estimation of the binary interaction parameters of the pharmaceutical systems, in which a methodology of parameter estimation was proposed. Even using a simple model for the solid phase, it was possible to correlate well the experimental data existing in the literature in different solvents and at different temperatures.

Key words: solubility, cocrystal, carbamazepine, phases diagram.

Sumário

1. Introdução 2

2. Revisão bibliográfica 6

2.1. Solubilidade de fármacos 6

2.1.1. Sistema de classificação biofarmacêutica 8

2.2. Formulações farmacêuticas 12

2.2.1 Amorfos 12

2.2.2 Polimorfos 13

2.2.3 Solvatos 14

2.2.4 Anidros e hidratos 15

2.2.5 Sais 16

2.2.6 Cocristais 16

2.3 Carbamazepina 18

2.4 Nicotinamida 20

2.5 Engenharia de cocristalização 21

2.6 Diagramas de fases 24

2.7 Modelos matemáticos de solubilidade de cocristais 26

3. Fundamentação teórica 31

3.1 Modelo termodinâmico para estudo da solubilidade de componentes puros 31

3.2 Modelo termodinâmico para estudo da solubilidade de cocristais 36

4. Metodologias 40

4.1 Modelo NRTL 40

4.2 Modelo de Margules 41

4.3 Estimação de parâmetros 42

4.3.1 Procedimento para o cálculo da solubilidade 43

4.3.2 Determinação da função objetivo 44

4.3.3 Otimização da função objetivo 46

4.3.4 Metodologias para estimação de parâmetros 47

4.4 Cálculo da Solubilidade de CBZ e NCT em diferentes solventes 52

4.5 Cálculo da Solubilidade de cocristal de CBZ/NCT 53

5. Resultados e discussão 57

5.1 Correlações de dados de solubilidade para sistemas contendo um soluto e solvente 57

5.2 Correlações de dados de solubilidade de cocristal para o modelo estudado 60

5.3 Comparação entre os modelos 63

5.4 Transferência de parâmetros para cálculo de solubilidade de cocristal para diferentes solventes 67

6. Conclusões e sugestões 71

7. Referências bibliográficas 74

Lista de Tabela

Tabela 2.1.1.1 – Formulação de fármacos considerado solubilidade e permeabilidade..11
Tabela 2.1.1.2 - Exemplos de fármacos de acordo com a classificação SCB presentes no mercado. 12
Tabela 4.3.2.1 – Estratégia para estimação de parâmetros e função objetivo dos modelos estudados. 46
Tabela 4.3.4.1 – Dados experimentais usados para a estimação dos parâmetros de interação binária do modelo NRTL (fase líquida) para princípios farmacêuticos ativos (PFA) e co-formadores (CF) em diferentes solventes. 49
Tabela 4.3.4.2 – Propriedades de fusão de CBZ e NCT. 51
Tabela 5.1.1 – Parâmetros binários do NRTL obtidos por estimação para CBZ e NCT em diferentes solventes..... 57
Tabela 5.2.1 – Parâmetros binários para NRTL e Margules obtidos por estimação para a interação entre CBZ/NCT em metanol. 61
Tabela 5.3.1 – Parâmetros binários para NRTL obtidos por estimação para a interação entre CBZ/NCT em metanol..... 66
Tabela 5.4.1 – Desvios entre valores observados e preditos da solubilidade de cocristais de etanol e 2-propanol. 69

Lista de Figuras

Figura 2.1.1.1 - Classificação de fármacos pelo BCS de acordo com a absorção intestinal e parâmetros de administração oral. 9
Figura 2.3.1 – Estrutura molecular da Carbamazepina adaptada (ANVISA, 2010). 19
Figura 2.4.1 – Estrutura molecular da Nicotinamida..... 20
Figura 2.5.1 – Estrutura molecular do cocristal de CBZ(III)/NCT adaptada (NEHM et al., 2006)..... 23
Figura 2.6.1 – Representação de diagrama de fases típico do sistema ternário contendo o IFA/CF/Solvente em uma condição específica de temperatura e pressão. O cocristal (CC) tem uma relação estequimétrica 1:1 entre PFA e CF. Adaptada (LANGE e SADOWSKI, 2015)..... 25
Figura 3.3.1 – Equilíbrio entre as fases sólida (S) e líquida (L). A pressão, temperatura e as composições das fases no sistema são representadas por P, T , x^S e x^L. Os subscritos *1,2,..., n* indicam as espécies presentes e o sobrescrito S e L indicam as fases sólida e líquida. 32
Figura 4.3.4.1 – Fluxograma para estimação de parâmetros dos componentes puros em solvente..... 50
Figura 4.3.4.2 – Fluxograma para estimação de parâmetros de cocristais. 51
Figura 5.1.1 - Solubilidade da mistura binária entre carbamazepina e metanol..... 58
Figura 5.1.2 – Solubilidade da nicotinamida em metanol. 59
Figura 5.1.3 – Curvas de solubilidade de carbamazepina e de nicotinamida em etanol e 2-propanol..... 60
Figura 5.2.1 – Curvas de solubilidade de cocristal de CBZ e NCT em metanol a 278.15, 298.15 e 323.15 K. 62
Figura 5.2.2 – Diagrama ternário de CBZ, NCT e CC em Metanol à 273.15, 298.15 e 323.15 K. A predição da solubilidade de CC considerou não ideal o coeficiente de solubilidade do sólido e líquido..... 63
Figura 5.3.1 – Comparação entre as curvas de solubilidade de cocristal de CBZ e NCT em metanol a diferentes temperaturas. Nas contas considera-se: (A) mistura não ideais para as fases líquida e sólida. (B) metodologia proposta por Lee e Kim. 64
Figura 5.3.2 – Diagrama de CBZ, NCT e CC em Metanol à 273.15, 298.15 e 323.15 K. A predição da solubilidade de CC considerou ideal o coeficiente de solubilidade para as fases líquida e sólida..... 65

Figura 5.3.3 – Diagrama ternário de CBZ, NCT e CC em Metanol à 273.15, 298.15 e 323.15 K. A predição da solubilidade de CC considerou a fase sólida ideal e a fase líquida não ideal..... 67
Figura 5.4.1 – Diagrama ternário de CBZ, NCT e CC 1:1 em etanol e 2-Propanol à 298.15 K com diminuição dos eixos de fração molar..... 68

Simbologia

BCS	do inglês *Biopharmaceutics Classification System*
CBZ	Carbamazepina
NCT	Nicotinamida
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
CF	Coformador
CC	Cocristal
NRTL	*Non-random two-liquid*
FDA	*Food and Drugs Administration*
GTI	Gastrointestinal

Notação

γ	Coeficiente de atividade
f	Fugacidade
μ	Potencial químico
R	Constante dos gases ideais
T	Temperatura
a	Atividade
G	Energia de Gibbs
H_m	Entalpia de fusão
T_m	Temperatura de Fusão
x	Fração molar
$K_{ps,CC}$	Produto de solubilidade do cocristal
v	Coeficiente estequiométrico
S	Sólido
L	Líquido
C_p	Capacidade calorífica
τ	Parâmetro da energia de interação do NRTL
α	Parâmetro de não randomicidade do NRTL
A	Parâmetro da energia de interação da Equação de Margules
y_i^e	Vetor de dados experimentais
y_i^c	Vetor de dados calculados
F_{Obj}	Função objetivo

Capítulo 1

Introdução

1. Introdução

Um insumo farmacêutico ativo (IFA) é identificado após um processo longo e árduo que começa com a identificação de um composto com atividade terapêutica, a utilização de técnicas de triagem virtual para auxiliar na identificação de novas substâncias bioativas, a otimização de moléculas com potencial de desenvolvimento clínico e a química do processo, para, finalmente, descobrir um potencial novo medicamento. Questões como solubilidade, perfis de dissolução e biodisponibilidade são etapas verificadas no final do processo de concepção de fármacos. A absorção, a distribuição, o metabolismo, a excreção e a toxicidade (ADMET – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) são, geralmente, os últimos passos do processo pré-clínico para o desenvolvimento de um novo fármaco. Às vezes, os fármacos apresentam problemas de toxicidade ou metabolismo por serem básicos. É possível convertê-los em sais, em que muitas das propriedades acima mencionadas são obedecidas (WOUTERS e QUÉRÉ, 2012).

A maioria dos fármacos em desenvolvimento apresentam baixa solubilidade em água, muitas vezes, baixa taxa de dissolução e, consequentemente, baixa biodisponibilidade oral. É um desafio elaborar fármacos que apresentam baixa solubilidade em água em formulações orais, visto que estes representam uma grande proporção dos produtos farmacêuticos comercializados. Assim, a formulação desse tipo de fármaco impulsionou o desenvolvimento de estratégias, como a utilização de co-solventes, de complexos de ciclodextrina, de sistemas de administração de fármacos baseados em lipídios (por exemplo, nanopartículas de lipídeos sólidos ou sistemas de liberação de fármacos auto emulsionantes) e a redução do tamanho da partícula do fármaco (apud MAH *et al.*, 2014).

A manipulação da forma cristalina, síntese de polimorfos, sais, complexos e formação de cocristais surgem como alternativas para melhorar medicamentos da indústria farmacêutica (SCHULTHEISS e HENCK, 2009). Atualmente, o método de cocristalização é de grande interesse para aumentar a solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade física e biodisponibilidade, além de incrementar propriedades essenciais como fluidez, estabilidade química, compressibilidade e higroscopicidade (LU e ROHANI, 2009; BRITTAIN, 2012; STEED, 2013; DUGGIRALA et al., 2015).

Schultheiss e Henck (2009) afirmam que a identificação inicial de cocristais farmacêuticos tem o potencial de minimizar as múltiplas mudanças da forma sólida de

um IFA durante o desenvolvimento de fármacos, o que, por sua vez, reduz os custos direcionados a estudos *in vitro* e *in vivo*.

A engenharia de cristais surgiu no final dos anos 80 e com ela a engenharia de cristais orgânicos, que encontrou sua aplicação prática um pouco mais tarde no campo de cocristais e sais (DESIRAJU, 1989; HOSKINS, 1989; YAGHI, 1995; ALMARSSON, 2004).

Schultheiss e Henck (2012) afirmam que a identificação precoce de um cocristal farmacêutico tem o potencial de minimizar testes de polimorfismo (múltiplas formas sólidas) de um IFA durante seu desenvolvimento. Se as formas sólidas devem ou não ser consideradas no início do ciclo de desenvolvimento do fármaco ou se os problemas relacionados com a solubilidade e a biodisponibilidade devem ser abordados durante a formulação é uma decisão corporativa complexa envolvendo cientistas, gestores de investigação e peritos financeiros (WOUTERS, 2012).

O estudo da solubilidade é fundamental para o conhecimento do comportamento dos cocristais. A modelagem termodinâmica da solubilidade considerando misturas ideais na fase sólida e líquida de cocristais difere notoriamente quando comparada à solubilidade obtida considerando misturas reais (SADOWSKI e LANGE, 2015). Assim, o estudo da solubilidade por meio do comportamento não ideal das fases é primordial para descrever a formação de cocristais. Além disso, os cocristais tem atraído o interesse da indústria farmacêutica por sua promessa de adaptar as propriedades físico-químicas de um IFA para atender as necessidades do medicamento e, consequentemente, do consumidor (SCHULTHEISS e HENCK, 2009; SCHULTHEISS e NEWMAN, 2009).

Objetivos

Objetivo geral

A modelagem termodinâmica da solubilidade de cocristais de carbamazepina (CBZ)/Nicotinamida (NCT) considerando a não idealidade da fase sólida e da fase líquida em álcoois.

Objetivos específicos

- Estimar os parâmetros de interação binária entre o CBZ/solvente, NCT/solvente e CBZ/NCT para o cálculo do coeficiente de atividade das fases sólida e líquida.
- Desenvolver uma metodologia que represente a solubilidade de cocristais para diferentes temperaturas e solventes por meio do equilíbrio termodinâmico.
- Testar em diferentes solventes a transferência do parâmetro de interação entre CBZ/NCT estimado apenas para um solvente.

- Construir diagramas de fases para determinar as curvas de solubilidade e região em que há formação de cocristal.

Com este propósito, o Capítulo 2 apresenta uma revisão dos trabalhos presentes na literatura que contribuíram conceitualmente para o desenvolvimento deste trabalho. No Capítulo 3, a fundamentação teórica utilizada para o desenvolvimento do modelo é apresentada. No Capítulo 4, consta a descrição das metodologias utilizadas no processo de estimação de parâmetros e avaliação do modelo. No Capítulo 5, os resultados das estimações de parâmetros são mostrados, juntamente com a correlação matemática dos dados experimentais existentes. Por fim, o Capítulo 6 apresenta algumas considerações finais e sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2. Revisão bibliográfica

2.1. Solubilidade de fármacos

A absorção oral de fármacos pelo organismo é descrita como a transferência do fármaco para o interior da corrente sanguínea, um processo muito complexo. A absorção do fármaco inicia-se pela liberação do insumo farmacêutico ativo (IFA), seguido da solubilização em função das suas características físico-químicas e permeabilização na mucosa intestinal para, por fim, atingir o metabolismo pré-sistêmico (LIPKA e AMIDON, 1999).

A solubilidade é definida como a concentração de um soluto em solução quando há o equilíbrio termodinâmico entre a fase de sólida e a fase fluida (PRAUSNITZ, LICHTENTHALER e AZEVEDO, 1986). O conhecimento da solubilidade de um fármaco em água pode ser crítico na formulação de produtos, no desenvolvimento de métodos analíticos e na avaliação de problemas de transporte ou distribuição de fármacos (JOHNSON e ZHENG, 2006; NEAU, 2008).

A dissolução de um fármaco é um processo pelo qual sua forma sólida dissolve-se um meio líquido (solvente) a uma dada temperatura, governado por uma cinética de dissolução, isto é, a quantidade de fármaco que passa para a solução em um determinado tempo (BISWAS, 2012).

A permeabilidade é a capacidade que um IFA tem de atravessar as membranas celulares, que funcionam como barreiras biológicas, ou seja, é uma taxa de transferência de massa por área da membrana intestinal. Os fármacos podem permear as membranas celulares por diferentes mecanismos, sendo a difusão o caminho disponível para a maioria daqueles que entram na circulação. A permeabilidade é muito importante, pois governa a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção dos IFAs (PANCHAGNULA e THOMAS, 2000).

Todos esses processos podem ter relações de efeito direto com o local intestinal, o esvaziamento gástrico e a dependência do tempo de trânsito, que têm efeitos significativos na taxa e extensão da absorção do fármaco e, portanto, a segurança e eficácia do produto farmacêutico (AMIDON, DEBRINCAT e NAJIB, 1991).

A solubilidade é um parâmetro importante nos sistemas farmacêuticos uma vez que a absorção é limitada pela dissolução. Assim, o aumento da solubilidade pode aumentar a taxa de dissolução e, desta forma, aumentar a biodisponibilidade, sem alterar

a estrutura molecular e/ou a interação farmacológica. A seleção de técnicas para aumentar a solubilidade de fármacos, modificações físicas (complexação, solubilização por tensoativos, dispersão do fármaco em polímeros, redução do tamanho da partícula ou modificação do hábito cristalino), químicas (mudança de pH, formação de sais ou cocristais) ou aproximações nanotecnológicas (nanocristalização), é crucial para o desenvolvimento de novos produtos (AMIDON, 1995; REMENAR, 2003; MCNAMARA, 2006; DRESSMAN, 2007; HICKEY, 2007; ALMEIDA, 2009).

A absorção do IFA deve apresentar adequada solubilidade em meio aquoso, visto que, enquanto o IFA não estiver em solução, a permeabilidade é limitada, e, consequentemente, a absorção também será (AMIDON, LENNERNAS, SHAH e CRISON, 1995). A manipulação dessas propriedades físico-químicas, a solubilidade e a taxa de dissolução, para alcançar a farmacocinética desejada é de suma importância na indústria farmacêutica (BISWAS, 2012).

Sabe-se que a forma cristalina pode afetar a atividade biológica do fármaco (LIPINSKI, 2000). A formulação desempenha um papel importante na superação de problemas associados à administração de fármacos e determina a disponibilidade biológica de um IFA em termos da taxa e extensão de absorção a partir do estomago e intestino. Para incrementar a sua solubilidade, os fármacos pouco solúveis em água podem ser formulados como sistemas amorfos, formulações cristalinas ou por formulações lipídicas (apud POUTON, 2006). A engenharia de cristais, por meio da cocristalização, é uma abordagem promissora para resolver problemas associados a fármacos (GADADE, 2016).

A cocristalização é utilizada para melhorar e adequar propriedades físico-químicas de fármacos, pois independentemente de grupos ácidos, bases ou ionizáveis. Os cocristais farmacêuticos são de grande interesse pois apresentam vantagens para desenvolvimento de diferentes formas de estado sólidos a partir de um IFA que não possuem grupos funcionais ionizáveis, necessários para a formação de sal, e otimizam as propriedades do sólido (FDA, 2013).

Rocha e colaboradores (2016) apresentaram um levantamento, no período de 1999 a 2015, sobre estudos envolvendo cocristais e mostraram que grande maioria dos estudos tratavam da síntese e caracterização de cocristais, enquanto poucos abordavam aspectos essenciais no desenvolvimento da formulação, como solubilidade, química em solução para a identificação de substâncias bioativas, estabilidade e a influência de excipientes.

Os cocristais são IFAs cristalizados com outras substâncias sólidas e neutras em

condições ambientais, inclusive cristalizado com outro IFA (ANVISA, 2017). A modificação física visa frequentemente aumentar a estabilidade, solubilidade e/ou molhamento do pó de um PFA (HUANG; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2011; LIPERT; RODRÍGUEZHORNEDO, 2015).

A formação de cocristais farmacêuticos representa uma maneira direta de controlar as propriedades de fármacos em estado sólido, particularmente a sua solubilidade e, portanto, sua biodisponibilidade (STEED, 2013). André (2012) mostrou a formação de cocristais se apresenta como uma alternativa para diminuir a solubilidade do princípio ativo, aumentando o controle da cinética de dissolução. Ao contrário dos sais, os cocristais não dependem de interações iônicas e podem ser feitos para fármacos não ionizáveis, embora possam exibir efeitos de solubilidade menos perceptíveis que os sais, apresentam menores tendências de polimorfismo, solvatação e hidratação (ELDER, 2012).

Há um interesse crescente nas formas sólidas de cocristal afim de melhorar potencialmente a solubilidade de compostos ionizáveis e não ionizáveis, mantendo a sua atividade farmacológica (BLAGDEN, 2007; FRIŠČIĆ, 2010; ALHALAWEH, 2012). Em contraste com a forma farmacêutica amorfa, o cocristal pode ter estabilidade termodinâmica no estado sólido, proporcionando uma grande vantagem da solubilidade sobre um fármaco puro. Estudos têm demonstrado que um mesmo cocristal pode apresentar solubilidade maior, igual ou menor que o fármaco constituinte, dependendo de condições como pH, concentração de coformador, estequiometria de formação e utilização de agentes solubilizantes (HUANG; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2011a; ANDRÉ, 2012; LIPERT; RODRÍGUEZHORNEDO, 2015).

2.1.1. Sistema de classificação biofarmacêutica

Na década de 90, estudos referentes à correlação de dissolução do fármaco *in vitro* e sua biodisponibilidade *in vivo* foram realizados para comprovar a importância da taxa de dissolução e permeabilidade gastrointestinal (GTI) de fármacos; parâmetros fundamentais para controle da taxa e grau de absorção (AMIDON; LENNERNAS; SHAH e CRISON, 1995).

Os parâmetros que alteram a absorção dos fármacos são complexos e afetados por muitos fatores que podem estar relacionados com a forma que se apresenta o fármaco (comprimido, cápsula, solução, suspensão, emulsão ou gel) e propriedades físico-

químicas e fisiológicas como pK_a, solubilidade, estabilidade e difusividade, pH gastrointestinal, o fluxo sanguíneo GI, esvaziamento gástrico e os mecanismos de absorção (DAHAN; MILLER e AMIDON, 2009).

O sistema de classificação biofarmacêutica (*BCS - Biopharmaceutics Classification System*) é uma estrutura científica para a classificação de substância farmacêutica baseada na solubilidade em meio aquoso e permeabilidade GI. O *BCS* considera dissolução, solubilidade e permeabilidade no intestino os três principais fatores que estabelecem a taxa e o grau de absorção de fármacos a partir da liberação imediata da dosagem oral em forma sólida (FDA, 2015).

A definição de limites para a permeabilidade, solubilidade e dissolução foram elaborados para regulamentar normas referentes aos produtos farmacêuticos. Um fármaco é definido como altamente solúvel quando a dose mais elevada a ser administrada é solúvel em 250 ml de meio aquoso em toda faixa do pH gastrointestinal (1 a 7,5) e como altamente permeável se a absorção intestinal é maior que 90% da dose administrada (DAHAN, 1995).

A solubilidade não retrata toda a biodisponibilidade, mas é uma grande parte disso. Um fármaco oral deve ser dissolvido para atingir um nível de concentração no sangue. A permeabilidade do fármaco no organismo também é importante, e não deve alterar em condições diferentes de alimentos, diferenças metabólicas, doença, condições e efeitos de degradação. Acredita-se que com uma elevada biodisponibilidade, qualquer variabilidade na eficácia do fármaco entre os pacientes ou para um paciente em diferentes tempos será minimizada (THAYER, 2010).

De acordo com a BCS, os princípios farmacêuticos ativos (PFA) são classificadas em quatros classes, de acordo com a solubilidade em água e permeabilidade GI – Figura (2.1.1.1) (AMIDON et al., 1995):

Classe I Alta solubilidade Alta permeabilidade	**Classe II** Baixa solubilidade Alta permeabilidade
Classe III Alta solubilidade Baixa permeabilidade	**Classe IV** Baixa solubilidade Baixa permeabilidade

Figura 2.1.1.1 - Classificação de fármacos pelo BCS de acordo com a absorção intestinal e parâmetros de administração oral.

- Classe I: O fármaco é bem absorvido e a etapa limitante para a absorção é a dissolução do fármaco ou o esvaziamento gástrico (se a dissolução é muito rápida). Neste caso, os fármacos de liberação imediata que dissolvem-se muito rápido, a taxa de absorção é controlada pelo esvaziamento gástrico e não há correlação com a taxa de dissolução (AMIDON, 1995).
- Classe II: A dissolução do fármaco *in vivo* é a etapa que controla a velocidade da absorção do fármaco e o processo é, geralmente, mais lento que na Classe I. O conteúdo luminal e a membrana intestinal mudam ao longo do intestino, assim, o perfil de dissolução determina a concentração do fármaco ao longo do intestino por um período bem maior e a absorção, comparada a classe I, ocorrerá em um período mais longo. Os fármacos dessa classe podem apresentar absorção variável devido aos fatores associados à formulação e condições *in vivo* que possam afetar a dissolução (AMIDON, 1995).
- Classe III: A permeabilidade é a etapa que controla a absorção do fármaco. O perfil de dissolução deve ser bem definido e a simplificação na especificação da dissolução, como na Classe I, é aplicável para as formas de fármacos sólidos de liberação imediata, em que a passagem do fármaco para o intestino é controlada pela taxa de esvaziamento gástrico (AMIDON, 1995).
- Classe IV: Os fármacos apresentam problemas significativos para uma eficaz administração oral. O número de substâncias que são classificadas nessa classe irá depender dos limites utilizados na classificação de solubilidade e permeabilidade (AMIDON, 1995).

As formas de dosagem de liberação imediata podem ser classificadas de acordo como com as características de dissolução "muito rápidas", "rápidas", ou "não rápidas", baseado nas propriedades de dissolução (WHO, 2006).

Para destacar a importância das propriedades físico-químicas dos fármacos com base no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), a Tabela (2.1.1.1) apresenta, de acordo com solubilidade em água e permeabilidade, os métodos de formulações de fármacos e a importância destes no mercado.

Tabela 2.1.1.1 – Formulação de fármacos considerado solubilidade e permeabilidade.

CLASSE BCS	% DE FÁRMACOS NO MERCADO	% DE CANDIDATOS A FÁRMACOS E INVESTIMENTOS DE P&D	TIPO DE FORMULAÇÃO
I	35%	5 – 10%	Cápsula ou comprimido
II	30%	60 – 70%	Redução do tamanho das partículas, formação de sal, sistemas auto emulsionantes, nano partículas, dispersões de sólidos, tensoativos
III	25%	5 – 10%	Absorção e intensificadores de permeabilidade, lipídios
IV	10%	10 – 20%	Combinação das abordagens das Classes II e III

Um estudo realizado por Thayer (2010) apontou que dos fármacos comercializados, 40 % possuem baixa solubilidade em água, 35% têm baixa permeabilidade, ou seja, cerca de 55% dos fármacos comercializados são das Classes II e III, como mostrado na Tabela (2.1.1.1), e mais de 80% são vendidos na forma de dosagem oral sólida (BABU e NANGIA, 2011).

As moléculas candidatas a fármacos, entre 70 a 90%, são consideradas de baixa solubilidade, ou seja, a grande maioria dos candidatos enquadra-se na Classe II. Pesquisadores dizem que solucionar o problema com a solubilidade é mais fácil do que a permeabilidade e que resolver os dois problemas é muito difícil. Assim, a solução do problema de solubilidade é considerada o principal desafio no desenvolvimento de medicamentos (THAYER, 2010).

Alguns exemplos de fármacos comercializados são apresentados na Tabela (2.1.1.2) de acordo com a SCB.

Tabela 2.1.1.2 - Exemplos de fármacos de acordo com a classificação SCB presentes no mercado.

Classe I	Classe II
diltiazem, cloridrato de metformina, metoprolol, paracetamol, propranolol, sulfato de pseudoefedrina, teofilina, verapamile	atovaquona, carbamazepina, danazol, felodipina, glibenclamida, griseofulvina, cetoconazole, ácido mefenâmico, nicardipina, nifedipina, praziquantel, troglitazona
Classe III	**Classe IV**
aciclovir, alendronato, atenolol, captopril, cimetidina, enalapril, neomicina, ranitidina	cefuroxima, clorotiazida, ciclosporina, furosemida, itraconazol, tobramicina

O PFA estudado neste trabalho, a carbamazepina III (CBZ), é um fármaco classificado como pertencente à Classe II do SCB, ou seja, apresenta restrições de solubilidade e, consequentemente, da taxa de dissolução na absorção, motivando estudos para melhorar seu desempenho como fármaco.

2.2. Formulações farmacêuticas

A escolha do IFA ótimo para uma formulação sólida de fármaco específico significa a otimização das suas propriedades, como solubilidade, taxa de dissolução e de permeabilidade, que estão intimamente relacionadas com a biodisponibilidade oral do fármaco.

Os IFAs cristalinos apresentam propriedades físicas fundamentais de acordo com o arranjo das moléculas dentro do sólido, que, modificando a posição e/ou as interações entre essas moléculas, podem ter um impacto direto nas propriedades do sólido. Atualmente, os estados sólidos de IFA dispõem de uma variedade de diferentes formas como tentativa de alterar suas propriedades físico-químicas, chamados de polimorfos, solvatos, anidros e hidratos, sais, materiais amorfos e cocristais (ANVISA, 2017).

2.2.1 Amorfos

Um sólido amorfo é constituído de arranjos desordenadas de moléculas do IFA e não possuem uma estrutura cristalina definida (ANVISA, 2017). O amorfo pode ter um grau de ordem local na estrutura (isto é, existe uma ordem entre as moléculas vizinhas). Mas, ao contrário de um sólido cristalino, um sólido amorfo não tem uma ordem de longo alcance de empacotamento molecular. Os amorfos existem em muitos produtos industriais importantes, tais como polímeros, cerâmicas, metais, materiais ópticos (óculos e fibras), alimentos e produtos farmacêuticos (YU, 2001).

No caso de materiais farmacêuticos, a importância dos sólidos amorfos é sua maior solubilidade, maior taxa de dissolução e, por vezes, melhores características de compressão. A desvantagem é que os sólidos amorfos são, geralmente, física e quimicamente menos estáveis do que os cristais correspondentes (YU, 2001; KRATOCHVIL, 2011).

Dependendo da temperatura e umidade relativa do ambiente, o teor de água nas fases amorfas varia. Uma fase amorfa com uma quantidade de água pode ser relativamente estável. Alguns fármacos e excipientes farmacêuticos possuem uma tendência a existir como sólidos amorfos, enquanto outros necessitam de atos de prevenção de cristalização para entrar e permanecer no estado amorfo (YU, 2001; KRATOCHVIL, 2011).

2.2.2 Polimorfos

Segundo a *Food and Drugs Administration* (FDA), agência americana que regulamenta o setor de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos da América , o polimorfismo de um sólido cristalino pode ser definido como as diferentes estruturas cristalinas que uma mesma molécula pode apresentar (FDA, 2007). Encontra-se também na literatura o uso do termo pseudopolimorfismo para cobrir a variedade de sólidos, como solvatos, cocristais, sais e amorfos (PRADO, 2015).

Na indústria farmacêutica, o termo “polimorfismo” é utilizado do modo mais amplo possível, englobando tanto as formas cristalinas ordenadas (arranjos organizados das moléculas) quanto às formas amorfas (arranjos desordenados). Dentre as propriedades físico-químicas mais afetadas pelo polimorfismo, merece destaque a solubilidade, que é um fator determinante para a dissolução e absorção do fármaco, apresentando um importante papel na biodisponibilidade. É possível que um sólido farmacêutico, com boa solubilidade em determinada forma polimórfica, apresente uma

nova forma polimórfica, com solubilidade reduzida ou até mesmo ausente, resultando em perda de atividade biológica, ou com solubilidade aumentada, resultando em toxicidade no organismo (ANVISA, 2017).

A maioria dos IFAs apresentam polimorfismo. O polimorfismo (do grego "muitas formas") é a capacidade de um composto químico cristalizar, dependendo das condições de cristalização, em diferentes estruturas cristalinas. As moléculas em uma dada estrutura cristalina estão ligadas por interações de pontes de hidrogênio, van der Waals, interações π-π. O polimorfismo é dividido em duas categorias: polimorfismo de empacotamento (moléculas se empacotam na estrutura do cristal) e polimorfismo de conformação (moléculas flexíveis em diferentes conformações) (KRATOCHVIL, 2011).

Os polimorfos apresentam dois tipos de transições distintas, a enantiotrópica e a monotrópica. No polimorfismo monotrópico apenas uma forma polimórfica é estável e qualquer outro polimorfo que é formado converte-se para a forma estável. Entretanto, alguns materiais exibem polimorfismo enantiotrópico, no qual em diferentes condições (temperatura e pressão) o material pode transformar reversivelmente entre formas estáveis alternativas. Considerando o polimorfismo monotrópico, a forma verdadeiramente estável tem o ponto de fusão mais alto e todas as outras formas são descritas como metaestáveis (AULTON e TAYLOR, 2013).

Em geral, há uma correlação entre o ponto de fusão dos diferentes polimorfos e a taxa de dissolução, em que o polimorfo com menor ponto de fusão desprenderá as moléculas mais facilmente para dissolver-se, enquanto que na forma mais estável (ponto de fusão mais alto) as moléculas não são cedidas ao solvente sem grandes esforços (AULTON e TAYLOR, 2013).

2.2.3 Solvatos

Os solvatos são IFAs com moléculas de solventes agregadas à sua rede cristalina. O solvente é capaz de associar-se com o sólido cristalino de diversas maneiras podendo ligar-se à superfície ou à rede do sólido por meio de interações intermoleculares (ligações de hidrogênio, van der Walls, dipolo-dipolo) e pode ser fisicamente aprisionado pelo cristal em crescimento ou absorvido por regiões desordenadas do cristal. Dentre elas, destaca-se a associação na qual o solvente é capaz de empacotar-se e cristalizar-se juntamente com um IFA como parte da estrutura cristalina, constituindo um solvato. Quando a água é o solvente, o solvato formado é chamado de hidrato. Geralmente, quanto

maior a solvatação do cristal, menor a taxa de solubilidade e dissolução em um solvente idêntico às moléculas de solvatação (ANVISA, 2017).

As formas solvatadas e não solvatadas geralmente exibem diferenças nas taxas de dissolução e, também, podem exibir diferenças na biodisponibilidade, em particular no caso de fármacos com baixa solubilidade que exibem biodisponibilidade limitada na taxa de dissolução (AULTON e TAYLOR, 2013).

Em geral, não é desejável utilizar solvatos para produtos farmacêuticos, uma vez que a presença de material orgânico retido pode ser considerada como uma impureza desnecessária no produto, a menos que considere-se possuir propriedades vantajosas e ser seguro para uso farmacêutico (AULTON e TAYLOR, 2013).

2.2.4 Anidros e hidratos

A primeira opção de IFA para uma formulação sólida de fármaco é a forma anidra de substância ativa (ácido ou base livre ou composto neutro). Estima-se que um a cada três PFA pode existir na forma de anidra (THRELFALL, 1995). Anidros e sais formam a maioria de todas as formulações de fármacos.

Hidratos são formados quando a água participa da cristalização. Em hidratos, a água ocupa uma posição definida na estrutura cristalina, geralmente por ligações de hidrogênio e/ou ligação covalente coordenada com molécula do fármaco. O hidrato pode apresentar diferentes níveis de hidratação, ou seja, alguns fármacos podem existir como um monohidrato, dihidrato e trihidrato (respectivamente uma, duas e três moléculas de água para cada molécula ou fármaco). O composto que não contém água na sua estrutura cristalina é denominado como anidro (KHANKARI e GRANT, 1995; AULTON e TAYLOR, 2013).

Os PFA são diferentes nas formas de hidratos e anidros e, consequentemente, as propriedades físico-químicas como a densidade, a solubilidade, o ponto de fusão, a condutividade térmica, a estabilidade física e a química dos hidratos podem ser diferentes dos anidros, o que afeta a biodisponibilidade e o desempenho do PFA (KHANKARI e GRANT, 1995; BYRN et al., 1995).

Os hidratos muitas vezes têm propriedades muito diferentes da forma anidra, da mesma forma que dois polimorfismos diferentes têm propriedades diferentes um do outro. Assim, a diferença entre as formas hidratos e anidras muitas vezes é descrita de forma inelegante como pseudopolimorfismo. A forma hidratada pode ter uma velocidade de

dissolução mais rápida ou mais lenta do que a forma anidra, porém, geralmente, a forma anidra apresenta uma taxa de dissolução mais rápida que a hidratada (AULTON e TAYLOR, 2013).

Formulações de hidratos não são muito frequentes e representam apenas uma porcentagem do número total de PFAs. A razão é a sua instabilidade térmica e possibilidade de desidratação durante a secagem (KRATOCHVIL, 2011).

2.2.5 Sais

Os sais são IFAs cristalizados com ácidos ou bases, em que ocorre uma transferência de cargas entre o IFA e o ácido ou base incorporado à unidade constituinte do cristal. É essa transferência de cargas que caracteriza a formação de um sal (ANVISA, 2017).

Teoricamente, cada composto que exibe características de ácido ou de base pode participar na formação de sal. A força relativa do ácido ou base, as constantes de acidez e basicidade das espécies químicas envolvidas, são fatores importantes que determinam se ocorre ou não a formação de sal (BERGE; BIGHLEY e MONKHOUSE, 1977).

Um pré-requisito necessário para a formação de sais são os grupos ionizáveis presentes na molécula. Uma substância farmacêutica pode ser um IFA sob forma de cátions (cerca de 75% de sais de produtos farmacêuticos) ou sob a forma de aníons (STAHL e WERMUTH, 2002).

Os sais são cerca da metade de todos os IFAs utilizados e representam um aumento considerável do portfólio de formas sólidas das moléculas farmacêuticas. Os sais podem ser estáveis e solúveis em solventes polares (principalmente em água). Uma vantagem dos sais é que sua solubilidade depende do pH do meio. Uma vez que o pH no trato gastrointestinal pode variar entre 1 a 7,5 é possível otimizar no trato gastrointestinal a localização com a maior solubilidade por meio da seleção do próprio sal (STAHL e WERMUTH, 2002; KRATOCHVIL, 2011).

2.2.6 Cocristais

Cocristais são compostos sólidos farmacêuticos à temperatura ambiente e com ótimas possibilidades de aplicações. O termo cocristal é utilizado para descrever a

situação em que componentes moleculares neutros estão presentes em um composto cristalino com estequiométrica definida. A definição do termo farmacêutico "cocristal" ainda está em discussão, mas é definido com um composto sólido multicomponente que contém moléculas de IFA e de co-formador (CF). As interações entre IFA e CF são fracas e não formam aglomerados ou estruturas complexas em solução. Se a intenção for usar o cocristal como fármaco, o formador de cocristais deve ser não-tóxico e a lista GRAS (*Generally Regarded as Safe*) fornece uma fonte de potenciais compostos para esta finalidade. Os cristais não precisam ser restritos a sistemas binários. Pode-se considerar os cocristais como uma forma especial de um IFA e não com uma novo IFA (GRAS, 2017; AAKERO, BEATTY e HELFRICH, 2001; AAKERO; DESPER e URBINA, 2005; BHOGALA et al., 2005; VISHWESHWAR et al., 2006; FDA, 2011).

Os cocristais são facilmente distinguidos dos sais porque, ao contrário de sais, os seus componentes estão em um estado neutro e não interagem ionicamente. Além disso, os cocristais diferem de polimorfos, pois estes incluem apenas as formas cristalinas de um único componente que têm diferentes arranjos ou conformações das moléculas na rede cristalina, de formas amorfas. Em vez disso, os cocristais são mais semelhantes aos solvatos, em que ambos contêm mais do que um componente na rede. Do ponto de vista físico-químico, cocristais podem ser vistos como um caso especial de solvatos e hidratos, em que o segundo componente, o coformador, não é volátil. Portanto, os cocristais são classificados como um caso especial de solvatos, em que o segundo componente não é volátil (FDA, 2016).

Cocristais farmacêuticos têm aberto oportunidades para engenharia de formas no estado sólido para além das formas de estado sólido convencionais de um IFA, tais como sais e polimorfos. Os cocristais podem ser adaptados para aumentar a biodisponibilidade e a estabilidade do medicamento e para melhorar a capacidade de processamento de IFAs durante a produção do medicamento. Outra vantagem de cocristais é que eles geram um conjunto diversificado de formas de estado sólido para IFAs que não possuem grupos funcionais ionizáveis, que é um pré-requisito para a formação de sal (ANVISA, 2017).

A cocristalização de moléculas de fármacos representa um meio viável para melhorar as propriedades físicas-químicas de um IFA, particularmente quando as opções para formar complexos iônicos são limitadas e a instabilidade inerente do material amorfo é indesejada. A literatura recente demonstrou que os cocristais farmacêuticos alteram as propriedades físicas do ponto de fusão, da solubilidade, da taxa de dissolução e

estabilidade para aumentar sua capacidade hidrofóbica (TRASK; MOTHERWELL e JONES, 2005).

Embora os cocristais sejam intensivamente estudados, com várias patentes recentes, ainda não existe medicamento no mercado formulado a partir de um cocristal. No entanto, alguns IFAs classificados como sais farmacêuticos devem ser reclassificados como cocristais (KRATOCHVIL, 2011).

2.3 Carbamazepina

A carbamazepina foi sintetizada na década de 1950 e introduzida na Europa em 1962 como o primeiro composto tricíclico a ser clinicamente utilizado no tratamento de crises de convulsões, em que ocorre o comprometimento da consciência, e de convulsões tônico clônicas generalizadas (FREY e JANZ, 1985). Koella e colaboradores (1976) estudaram fármacos antiepiléticos e demonstraram que a carbamazepina apresenta efeitos notáveis como anticonvulsivo e eficaz contra eletroconvulsoterapia.

Além de sua aplicação como antiepilético, a carbamazepina é indicada para tratamento de neuralgia do trigêmeo, neuralgia do glossofaríngeo, neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, sintomas da síndrome de membro fantasma, causalgia, diabetes insípido, delírio e abstinência alcoólica, arritmia e psicose maníaco-depressiva (SILLANPAA, 1981; AYD, 1979; POST 1982).

A carbamazepina é um pó cristalino, branco ou branco amarelado e inodoro. A substância ativa sintética do medicamento anti-epiléptico vendido comercialmente como Tegretol® e possui a estrutura 5H-Dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, com a fórmula molecular e massa molar $C_{15}H_{12}N_2O$ e 236,27 g/gmol, respectivamente, que é constituída por dois anéis de benzeno, um anel de sete elementos, uma ligação dupla, e um grupo amida – Figura (2.3.1). No Brasil, a carbamazepina é encontrada na forma farmacêutica sólida (comprimidos) ou líquida (suspensão oral 2%) (ANVISA, 2010).

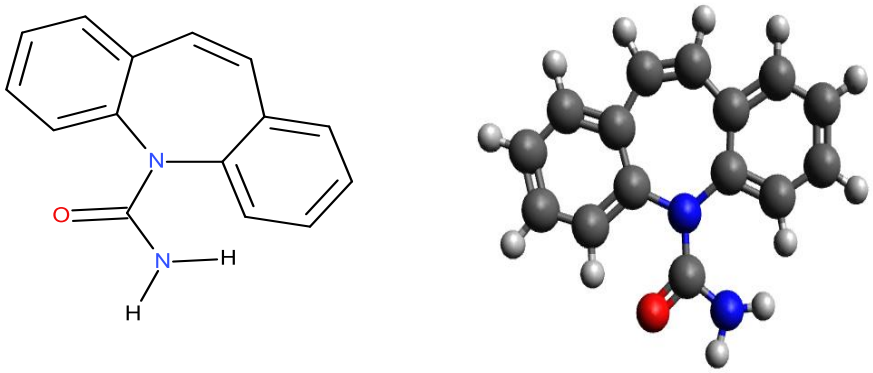

Figura 2.3.1 – Estrutura molecular da Carbamazepina adaptada (ANVISA, 2010).

A carbamazepina, comparada a outros antiepiléticos, não possui um átomo de carbono saturado, o grupo amida não faz parte do anel heterocíclico e é o único anticonvulsivo que possui estrutura tricíclica. O ponto mais reativo da molécula de carbamazepina é a ligação dupla carbono-carbono no anel de sete elementos, que pode ser submetida a reações de adição (GAGNEUX, 1976).

Em relação a solubilidade, a carbamazepina é praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em clorofórmio e metanol, ligeiramente solúvel em acetona e em etanol e apresenta baixa solubilidade em éter etílico (ANVISA, 2010).

A carbamazepina apresenta quatro polimorfos bem conhecidos que se diferem pelo arranjo dos dímeros (interação intermolecular de duas moléculas idênticas). Todos os quatro polimorfos adotam um dímero principal de anti-carboxamida essencialmente idêntico, o que difere de muitos outros sistemas polimórficos que apresentam diferenças na conformação ou na força da ligação de hidrogênio. A distinção entre formas cristalinas reside no empacotamento das unidades de dímeros (RODRÍGUEZ-SPONG et al., 2004).

Rene Ceolin et al. (1997) caracterizaram por meio de difração de raios X as diferentes formas monoclínica e triclínica que a CBZ apresenta e mostraram que o polimorfo monoclínico, III, é termodinamicamente mais estável na temperatura ambiente. Assim, a forma III da carbamazepina é o polimorfo apropriado para formulação comercial, uma vez que possui maior estabilidade e biodisponibilidade entre suas formas polimórficas (PINTO, 2012).

A monografia da CBZ da Farmacopeia Americana indica que apenas a forma polimórfica (III) deve ser utilizada como insumo farmacêutico ativo. A CBZ é comercializada por diferentes laboratórios, no Brasil, como fármaco referência, genéricos

e similares (apud Tavares et al., 2016).

2.4 Nicotinamida

A ponte de hidrogênio é a interação mais importante para a formação de cocristais, devido à força e direcionalidade de ligação. No banco de dados de Cambridge, há uma classificação dos cristais de acordo com a estrutura da molécula, grupo funcionais e síntons, que são descritos como uma combinação de grupos doadores e recptores complementares que se reconhecem entre si ao nível molecular e são capazes de gerar interações supramoleculares reprodutíveis e bem definidas no estado sólido. A presença de múltiplos sítios de ligação a hidrogênio, liberdade conformacional, impedimentos estéricos, forças dipolares ou iônicas estabelecem as prováveis estruturas que formam cocristais. Assim, a nicotinamida é uma molécula de interesse para a formação de cocristal uma vez que retém o dímero de carboxiamida e a ligação de hidrogênio em vez dos grupos doadores/receptores (ETTER, 1990; ETTER e REUTZEL, 1991; DESIRAJU, 2002; BRODER et al., 2002; WENGER e BERNSTEIN, 2008; BETHUNE, 2009).

O termo “niacina” corresponde à nicotinamida (ácido piridina - 3 - carboxamida), ácido nicotínico (ácido piridina-3-carboxílico) e os derivados que apresentam atividades biológicas semelhantes ao da nicotinamida (Institute of Medicine, 1998).

O ácido nicotínico tem efeitos que diferem da nicotinamida devido à presença de um receptor de corpo cetônico (que reconhece ácido nicotínico e a resposta *flush*). A niacina é conhecida como ácido nicotínico, enquanto que a niacinamida é conhecida como nicotinamida (JACOB e SWENDSEID, 1996). O resultado da junção de ácido nicotínico e nicotinamida é a vitamina B3, uma vitamina essencial do complexo B (Institute of Medicine, 1998). A Figura (2.4.1) apresenta a estrutura molecular da nicotinamida.

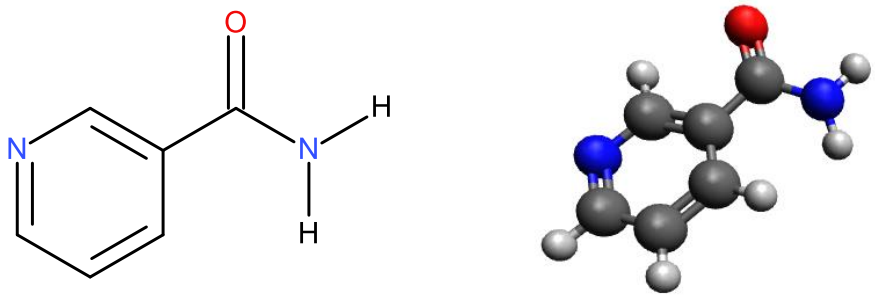

Figura 2.4.1 – Estrutura molecular da Nicotinamida.

A nicotinamida apresenta-se como um pó cristalino branco ou cristais incolores, inodoro ou com suave odor característico, com sabor salgado ou amargo. A nicotinamida é solúvel em água, etanol e glicerol, ligeiramente solúvel em éter etílico e clorofórmio e incompatível com álcalis e ácidos minerais (ANVISA, 2003).

A nicotinamida é precursora do NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), que é requisitado para a síntese de ATP, reações de oxida-redução, e reações de transferência de ADP-ribose. Ademais, a nicotinamida previne a deficiência de vitamina B3 e não afeta os níveis lipídicos em indivíduos com dislipidemia (MACKAY; HATHCOCK e GUARNERI, 2012).

2.5 Engenharia de cocristalização

A engenharia de cocristalização pode ser dividida em duas etapas: o projeto de cocristal, que envolve a engenharia do produto para escolher o CF que forme o cocristal, e o projeto de processo para a geração de cocristal, em que se escolhe o processo para desenvolver o cocristal.

- *Projeto de cocristal*

A formação de cocristal inicia com a escolha do IFA mais apto a cocristalizar com o CF, em que é avaliado o número e disposição de doadores e receptores para ligações de hidrogênio, a capacidade de formação de sal, a flexibilidade conformacional e a solubilidade. Os IFA, geralmente, são rígidos, altamente simétricos, apresentam fortes interações não ligadas e baixa massa molar. Já os CF são selecionados com base em regras de ligação de hidrogênio, o reconhecimento molecular e perfil toxicológico. No entanto, não se deve limitar o CF à apenas a esses critérios, pois os cocristais podem ser facilmente perdidos. A proporção estequiométrica de IFA e CF em um cocristal farmacêutico é, na sua maioria, simples – 1:1, 1:2, 1:3 ou vice versa (apud SCHULTHEISS e NEWMAN, 2009).

A única diferença entre um sal e um cocristal é a localização do átomo de hidrogênio do ácido na estrutura cristalina, para o complexo ácido-base. A formação de cocristais é uma alternativa quando os sais não apresentam propriedades físico-químicas apropriadas na fase sólida ou não são ionizáveis. O sal é formado por meio da transferência de um próton para o hidrogênio da base e depende dos valores de pK_a do PFA puro. O cocristal é formado, geralmente, quando os valores de pK_a da base não são

suficientemente elevados para permitir a transferência de um próton, ou seja, o próton permanece no ácido carboxílico (CHILDS et al., 2007; WOUTERS e QUÉRÉ, 2012).

A engenharia de cristais é um protótipo para a síntese de novos compostos supramoleculares com base em síntons. Na formação de cocristais, os síntons mais comuns são do tipo ácido carboxílico combinado com N-heterocíclico, síntons envolvendo ligações intermoleculares por ligações de hidrogênio ou síntons de interações ácido/ácido, amida/amida, ácido/piridina e ácido/amida, que são energeticamente as mais favoráveis (AAKERÖY e SALMON, 2005; VISHWESHWAR et al., 2006; BASAVOJU, BOSTRÖM e VELAGA, 2006; BABU, REDDY e NANGIA, 2007).

Nota-se que a partir de uma perspectiva supramolecular, os solvatos e os cocristais farmacêuticos podem ser considerados estreitamente relacionados uma vez que os componentes que formam o cristal interagem por ligação de hidrogênio ou outras interações não covalentes. A principal diferença entre solvatos e cocristais farmacêuticos é simplesmente o estado físico dos componentes puros isolados, ou seja, em temperatura ambiente se um dos componentes é liquido, o composto é um solvato, logo, se ambos os componentes são sólidos cristalinos o composto é um cocristal. Essas diferenças podem afetar a estabilidade, o processamento e as propriedades físicas dos PFAs (VISHWESHWAR, MCMAHON, BIS e ZAWOROTKO, 2006).

A engenharia supramolecular foi utilizada para formar cocristais de CBZ usando um sínton supramolecular primário, em que as interações retêm ou desfazem a formação de dímeros de carboxamida. Bethune e colaboradores (2009) utilizaram homossínton de carboxamida e usaram os sítios doadores e receptores da ligação de hidrogênio. As interações moleculares do cocristal de CBZ(III)/NCT são apresentadas na Figura (2.5.1).

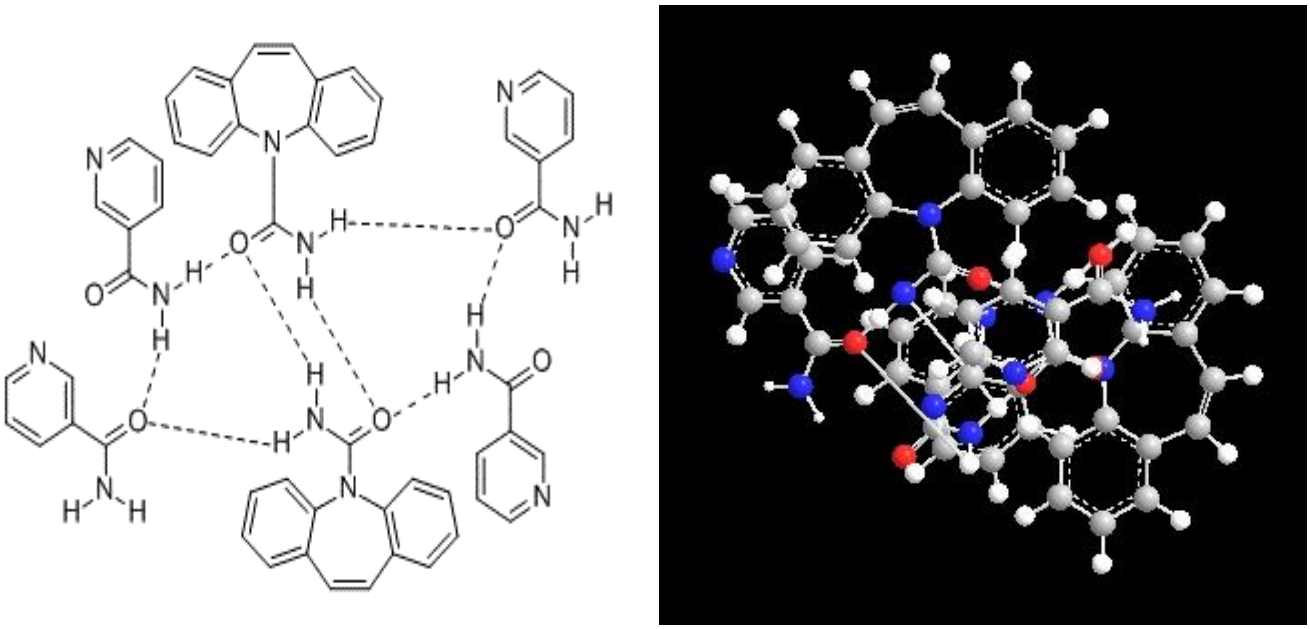

Figura 2.5.1 – Estrutura molecular do cocristal de CBZ(III)/NCT adaptada (NEHM et al., 2006).

A Figura (2.5.1) apresenta a formação de cocristal de CBZ/NCT, que mantém o dímero de carboxamida e a ligação de hidrogênio, N – H···O. Os cocristais alteram significativamente as associações intermoleculares e modificam o empacotamento do cristal, e, consequentemente, as propriedades físicas farmacêuticas serão afetadas.

- *Projeto de processo para gerar cocristal*

Os cocristais podem ser formados utilizando diferentes métodos mecânico-químicos, mas, em geral, são obtidos via cristalização a partir de solução apropriada e por reação química (NEHM et al., 2006; CHIARELLA et al., 2007; CHILDS et al., 2008; BLAGDEN et al., 2008; ALVES, 2012; GAGNIÈRE et al., 2012).

A preparação de cocristais ocorre a partir de uma solução ou da moagem em estado sólido. Muitas vezes existe a necessidade da adição de uma pequena quantidade de um "lubrificante molecular" (metanol, ciclo-hexano, clorofórmio, etc). Além disso, os cocristais podem ser sintetizados por meio de evaporação, sublimação, fusão, técnica ultrassônica, entre outros. Muitas vezes contém componentes de partida idênticos que podem não produzir o mesmo produto sob diferentes técnicas de cocristalização (KRATOCHVIL, 2011).

O desenvolvimento do processo de cocristalização requer conhecimento da termodinâmica (diagrama de fases) e cinética (transição de fase) do sistema. A partir dos estágios iniciais de desenvolvimento, é essencial uma triagem eficiente para descobrir se

o cocristal pode ser formado como um agente de cocristalização e se é capaz de detectar as diferentes estequiometrias e formas polimórficas (GAGNIÈRE, MANGIN, VEESLER e PUEL, 2012).

2.6 Diagramas de fases

O diagrama ternário é a representação em duas dimensões de um sistema tridimensional. É um gráfico em forma de prisma triangular reto em que a base é um triângulo equilátero, e representa as composições, e o eixo vertical corresponde a temperatura, T. As arestas do prisma (vértice da base) representam os componentes puros e cada face (lado da base) representa um sistema binário. Os 3 componentes (IFA, CF e CC) podem formar regiões de uma (sólido puro – CF, IFA e CC), duas (sólido/líquido – solvente/CF e solvente/IFA) ou três fases (sólido/líquido/sólido – solvente/CC/CF e solvente/CC/IFA). Para descrever o diagrama completo, incluindo a dependência com a temperatura, é necessário determinar as condições de equilíbrio dos sistemas binários IFA /Solvente, CF/Solvente e CC/Solvente. Assim, o diagrama é dividido em regiões em que há o equilíbrio entre a IFA puro (ou CF puro) e solvente e entre cocristal e solvente, para cada temperatura de interesse fixa e pressão ambiente, conforme descrito na Figura (2.6.1) (CHIARELLA, DAVEY e PETERSON, 2007; AINOUZ et al., 2009).

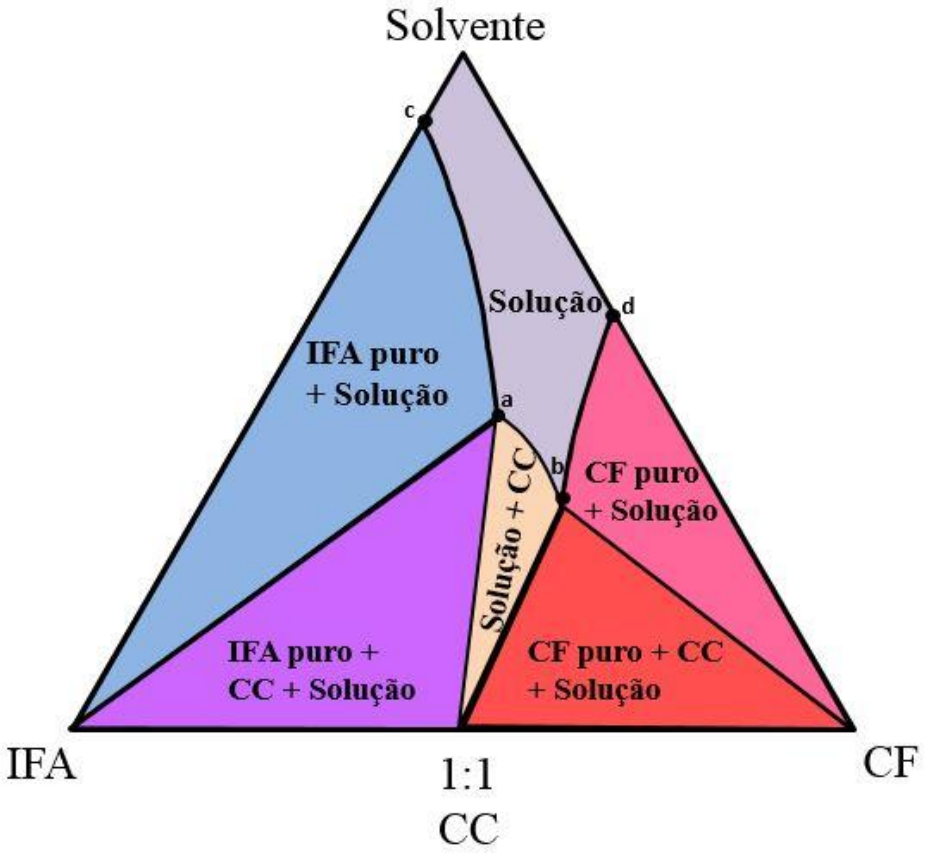

Figura 2.6.1 – Representação de diagrama de fases típico do sistema ternário contendo o IFA/CF/Solvente em uma condição específica de temperatura e pressão. O cocristal (CC) tem uma relação estequimétrica 1:1 entre PFA e CF. Adaptada (LANGE e SADOWSKI, 2015).

De acordo com o diagrama de fases (Figura 2.6.1) as regiões são definidas por:

Região de solução (1 Fase): é uma região de fase líquida homogênea em que pode haver variação da composição.

Região de IFA puro + Solução (2 fases): o sólido de IFA puro está em equilíbrio com o líquido contendo os três componentes.

Região de CF puro + Solução (2 fases): o sólido de CF puro está em equilíbrio com o líquido contendo os três componentes.

Região de CC + Solução (2 fases): o sólido de CC puro está em equilíbrio com o líquido contendo os três componentes.

Região de IFA puro + CC + Solução (3 fases): o sólido de IFA puro e o sólido de CC puro estão em equilíbrio com uma composição líquida fixa (no ponto de intersecção entre as linhas de equilíbrio IFA/Solução e CC/Solução). Essa região é chamada de

triângulo de Gibbs e é invariante.

Região de CF puro + CC + Solução (3 fases): o sólido de CF puro e o sólido de CC puro estão em equilíbrio com uma composição líquida fixa no ponto em que há a intersecção das linhas de equilíbrio CF/Solução e CC/Solução. Essa região é chamada de triângulo de Gibbs e é invariante.

As duas regiões de 3 fases descritas anteriormente são "invariantes" chamadas de eutéticos, pois representa um ponto invariante no sistema (P, T e *x*) para o qual a adição ou remoção de energia do sistema resulta em um aumento ou redução, respectivamente, da fase líquida à custa das fases sólidas. O eutético é a intersecção de duas curvas de solubilidade em um diagrama binário ou a intersecção de três superfícies de solubilidade em um sistema ternário. Qualquer mistura com a composição global nas regiões de três fases, IFA puro+CC+Solução e CF puro+CC+Solução, terá a fase líquida igual ao ponto a e b, uma forma rápida de determinar as composições eutéticas (CHIARELLA, 2007; COLLET, 1981).

A construção do diagrama de fase termodinâmica permite a determinação dos domínios de estabilidade de cocristais de diferentes estequiometrias, juntamente com a estabilidade relativa das diferentes formas polimórficas (GAGNIÈRE, MANGIN, VEESLER e PUEL, 2012).

2.7 Modelos matemáticos de solubilidade de cocristais

A formação efetiva de cocristais, por meio de métodos de cristalização a partir de solução, necessita do conhecimento do diagrama de equilíbrio de fases. O diagrama de fases fornece, para um sistema IFA/CF/Solvente, as condições termodinâmicas adequadas para se obter o cocristal (CHIARELLA et al., 2007; LANGE e SADOWSKI, 2015; BLAGDEN et al., 2008).

Na literatura, os cálculos de solubilidade para a formação de cocristais apresentam diferentes metodologias. É frequente descrever este processo em termos de uma reação química de síntese, ou seja, IFA e CF em fase líquida, formando CC sólido.

Nehm e colaboradores (2006) desenvolveram um modelo matemático que representa a solubilidade de cocristais (1:1), considerando o equilíbrio da reação dos componentes em solução que formam os cocristais. Este modelo é representado pelo produto das concentrações dos componentes que formam o cocristal, produto solubilidade, e foi aplicado para calcular os diagramas de fases contendo cocristais e

solventes orgânicos.

$$CC_{Sólido} \xrightarrow{K_{ps,CC}} \nu_{IFA} IFA_{Solução} + \nu_{CF} CF_{Solução} \tag{2.7.1}$$

$$K_{ps,CC}^{ideal} = [IFA]^{\nu_{IFA}} [CF]^{\nu_{CF}} \tag{2.7.2}$$

O produto de solubilidade é representado por $K_{ps,CC}^{ideal}$, [IFA] e [CF] são as concentrações de IFA e CF, respectivamente, e ν_{IFA} e ν_{CF} são os coeficientes estequiométricos do IFA e CF.

Wang e colaboradores (2005) estudaram a solubilidade de fármacos no processo de separação do enantiômero da mistura racêmica por meio da introdução de uma constante eutética, que relaciona parâmetros termodinâmicos de enantiômeros e de mistura racêmica. A solubilidade é definida pelo produto de solubilidade da composição eutética, ou seja, a razão das atividades dos enantiômeros puros no ponto eutético é determinada pelo produto solubilidade do enantiômero puro e da mistura racêmica, Equação (2.7.3). As soluções relacionam as proporções dos enantiômeros em soluções diluídas com enantiômero e mistura racêmica, independem do solvente nos pontos eutéticos e a constante eutética apresentou variação com a temperatura. Entretanto, o estudo é limitado para soluções quase ideais, ou seja, o coeficiente de atividade é constante.

$$K_{eu} = \frac{a^{eS}}{a^{eR}} = \frac{\left(K_{ps}^{en}\right)^2}{\left(K_{ps}^{mr}\right)^2} \tag{2.7.3}$$

K_{eu} é a constante eutética, a^{eS} e a^{eR} são as atividades dos enantiômeros puros, K_{ps}^{en} e K_{ps}^{mr} são os produtos solubilidade do enantiômero puro e da mistura racêmica, respectivamente.

Ainouz e colaboradores (2009) assumiram que a solubilidade é obtida por meio de um produto de solubilidade aparente, resultante da formação de CC, que relaciona o produto solubilidade "real" pelos coeficientes de atividades de IFA e CF. O modelo é semelhante ao de Nehm e colaboradores (2006), entretanto, é utilizada a atividade ao invés da concentração, Equação (2.7.4).

$$K_{ps,CC}^{app} = a_{IFA}^{\nu_{IFA}} a_{CF}^{\nu_{CF}} = (x_{IFA}\gamma_{PFA})^{\nu_{IFA}}(x_{CF}\gamma_{CF})^{\nu_{CF}} = x_{IFA}^{\nu_{IFA}} x_{CF}^{\nu_{CF}} \quad (2.7.4)$$

As frações molares e os coeficientes de atividade de CF e IFA são representados por x e γ, respectivamente, a é a atividade destes componentes e $K_{ps,CC}^{app}$ é o produto solubilidade aparente.

Good e Rodríguez-Hornedo (2009) e Jayansankar et al. (2009) descreveram a solubilidade por meio da reação de equilíbrio químico entre o IFA e o cocristal sólido em diferentes solventes e em diferentes estequiometrias a partir da concentração, semelhante a Equação (2.7.2). O modelo considerou a solubilidade em relação à concentração estequiométrica de IFA e CF em um dado solvente e desprezou o coeficiente de atividade e mostrou a dependência da concentração de CF e, consequentemente, a maior estabilidade do cocristal. Good e Rodríguez-Hornedo (2009) usaram uma temperatura e uma entalpia de fusão como indicadores para determinar a solubilidade ideal dos cocristais.

Em seu estudo, Lange e Sadowski (2015) propuseram um modelo de solubilidade a partir de uma reação química considerando a não idealidade dos componentes em solução. O produto solubilidade da formação de CC varia com a temperatura e o tipo de solvente. Os coeficientes de atividade são calculados via equação de estado PC-SAFT (*Perturbed-Chain Statistical Associating Fuid Theory*). O produto de solubilidade depende da temperatura, descrita pela equação de Van't Hoff, e pode ser calculado utilizando um produto solubilidade de referência ($K_{ps,CC}^{ref}$) em uma entalpia molar de referência (ΔH^{ref}) e temperatura de referência (T^{ref}).

$$K_{ps,CC} = \prod_i a_i^{\nu_i} = (\gamma_{IFA}x_{IFA})^{\nu_{IFA}}(\gamma_{CF}x_{CF})^{\nu_{CF}} \quad (2.7.5)$$

e

$$ln\, K_{ps,CC} = ln\, K_{ps,CC}^{ref} + \frac{\Delta H^{ref}}{R}\left(\frac{1}{T^{ref}} - \frac{1}{T}\right) \quad (2.7.6)$$

A temperatura e a constante dos gases ideais são representadas por T e R, respectivamente. A variação de entalpia de referência da fase sólida (mistura de IFA e CF)

foi determinada calculada por meio da Equação empírica (2.7.6).

$$\Delta H^{ref} = T^{ref}\left(\frac{\nu_{IFA}}{\nu_{IFA}+\nu_{CF}}\frac{\Delta H_{m_{IFA}}}{T_{m_{IFA}}}+\frac{\nu_{CF}}{\nu_{IFA}+\nu_{CF}}\frac{\Delta H_{m_{CF}}}{T_{m_{CF}}}\right) \tag{2.7.7}$$

Na expressão, $\Delta H_{m_{IFA}}$ e $\Delta H_{m_{CF}}$ são as variações de entalpia de fusão molares dos sólidos puros de IFA e CF. ν_{IFA} e ν_{CF} são os valores estequiométricos de IFA e CF para a formação da fase sólida e $T_{m_{IFA}}$ e $T_{m_{CF}}$ são as temperaturas de fusão do IFA e CF, respectivamente.

Em outro estudo, Lange e Sadowski (2016) constataram que a formação de sais de hidratos e polimorfismo também influencia na formação e purificação do cocristal. A formação de cocristal foi tratada como uma reação química e a solubilidade calculada pela Equação (2.7.4) e Equação (2.7.5).

Munshi et al. (2016) investigaram o efeito da mistura de solventes na solubilidade e síntese de cocristais em diferentes estequiometrias, mostrando a influência da mistura de solventes no processo de cristalização.

Diante do exposto até aqui, a literatura indica que há a necessidade de descrever o diagrama de fases para determinar a solubilidade e estabilidade de cocristais, pois a formação de cocristais estáveis é fortemente influenciada pela não idealidade termodinâmica. Assim, a solubilidade do IFA, CF e CC em solvente deve considerar as interações reais entre solutos e solvente em solução. A literatura apresenta pesquisa em condições não ideais apenas para a fase líquida e não considera a importância da atividade da fase sólida na formação de cocristais, o que motiva este estudo. Ademais, o cálculo de solubilidade é baseado em um produto solubilidade que parte do pressuposto que o cocristal é modelado como uma reação química e não pelo equilíbrio sólido-líquido, um conceito mais claro e objetivo para se definir solubilidade.

Capítulo 3

Fundamentação Teórica

3. Fundamentação teórica

Modelos de solubilidade são usados para a previsão das fronteiras das regiões de sólido puro e de cocristais definidas no diagrama de fases de sistemas ternários – como o da Figura (2.6.1).

Primeiramente, mostra-se uma metodologia de cálculo que representa a curva de solubilidade de sólido puro (CF ou IFA) obtida mediante a condição de equilíbrio entre sólido-líquido. Esse modelo para a fase líquida deriva da relação de igualdade entre os potenciais químicos e as propriedades de fusão do sólido puro, que por sua vez, para os sistemas com IFA (e CF) dissolvidos em diferentes solventes, são descritos como variáveis dependentes da temperatura.

Assim, uma metodologia é desenvolvida para representar a solubilidade da curva de cocristal partindo do mesmo pressuposto utilizado para o cálculo de solubilidade de sólido puro, ou seja, o equilíbrio solido-líquido e as propriedades de fusão. O modelo considera que o cocristal é um sólido formado por dois componentes (CBZ e NCT) e que a fase sólida é tratada como uma solução não ideal que contém o cocristal dissolvido. Ademais, os diagramas completados da mistura ternária (CBZ, NCT e solvente) são calculados em várias temperaturas.

3.1 Modelo termodinâmico para estudo da solubilidade de componentes puros

A solubilidade é definida como a concentração do soluto numa fase em equilíbrio termodinâmico com outra fase. A condição de equilíbrio para o sistema sólido-líquido é expressa em termos da igualdade de temperaturas, pressões e dos potenciais químicos das espécies em ambas as fases (HIGUCHI; CONNORS, 1965; HILDEBRAND, 1924).

Em um sistema heterogêneo, o sistema global é fechado, entretanto, o sistema para cada fase é aberto, ou seja, há liberdade para a transferência de energia e matéria entre as fases (PRAUSNITZ, LICHTENTHALER e AZEVEDO, 1986). O sistema representado na Figura (3.1.1) exemplifica o equilíbrio entre as fases sólida (S) e líquida (L) explicitando as variáveis de interesse, temperatura (T), pressão (P), frações molares das fases líquida (x^L) e sólida (x^S).

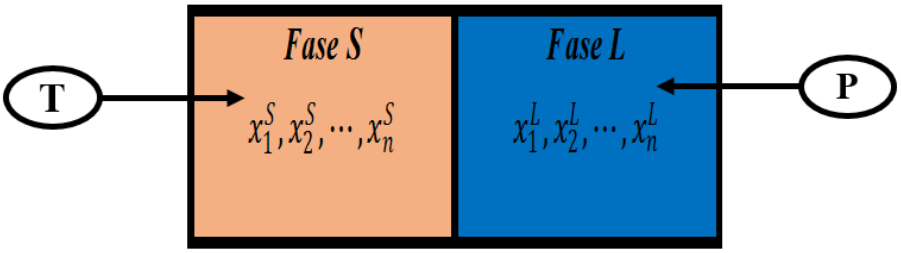

Figura 3.3.1 – Equilíbrio entre as fases sólida (S) e líquida (L). A pressão, temperatura e as composições das fases no sistema são representadas por P, T , x^S e x^L. Os subscritos *1,2,..., n* indicam as espécies presentes e o sobrescrito S e L indicam as fases sólida e líquida.

O sistema multicomponente no equilíbrio entre as fases é caracterizado pelas variáveis intensivas (T, P e *x*) em cada fase. A regra de fases de Gibbs determina o número de graus de liberdades intensivos do sistema em equilíbrio,

$$F = 2 - \pi + C \tag{3.1.1}$$

em que π e C são o número de fases e números de espécies presentes no sistema. Os graus de liberdades, representado por *F*, para uma mistura binária em equilíbrio sólido-líquido é igual a 2, ou seja, com a pressão especificada, a composição e a temperatura estão relacionadas pelas equações de equilíbrio. Assim, o cálculo de equilíbrio sólido-líquido pode ser efetuado calculando a composição de cada fase e a temperatura (T).

Para o cálculo do equilibrio sólido-líquido têm-se que:

$$\mu_i^S(T, P, x^S) = \mu_i^L(T, P, x^L) \qquad (i = 1, 2, \ldots C) \tag{3.1.2}$$

Assim, para calcular as condições de equilíbrio é necessário calcular os potenciais químicos de cada espécie nas fases líquida e sólida. É conveniente relacionar o potencial químico de cada espécie com sua respectiva fugacidade. O potencial químico do componente *i* em cada fase pode ser escrito, de acordo com as Equações (3.1.3) e (3.1.4)

$$\mu_i^L = \mu_i^{0,L} + RTln\frac{f_i^L}{f_i^{0,L}} \tag{3.1.3}$$

$$\mu_i^S = \mu_i^{0,S} + RTln\frac{f_i^S}{f_i^{0,S}} \tag{3.1.4}$$

sendo f_i^0a fugacidade da espécie i no estado de referência da substância pura nas fases sólida e líquida e f_i é a fugacidade da espécie i nas fases sólido e líquido. Igualando-se os potenciais químicos, condição de equilíbrio de fases, tem-se

$$\mu_i^{0,L} + RTln\frac{f_i^L}{f_i^{0,L}} = \mu_i^{0,S} + RTln\frac{f_i^S}{f_i^{0,S}} \tag{3.1.5}$$

ou seja,

$$\mu_i^{0,S} - \mu_i^{0,L} = RT\ ln\left(\frac{f_i^L f_i^{0,S}}{f_i^S f_i^{0,L}}\right) \tag{3.1.6}$$

Supondo que os estados padrões das fases estão na mesma temperatura, mas não na mesma pressão e composição. Nesse caso, fazemos uso de uma relação exata entre os dois estados padrão:

$$\frac{\mu_i^{0,S} - \mu_i^{0,L}}{RT} = ln\left(\frac{f_i^{0,S}}{f_i^{0,L}}\right) \tag{3.1.7}$$

A razão entre as fugacidades nas condições de temperatura e pressão do sistema pode ser escrita como:

$$\frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} = \frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,S}(T_{m_i},P)}\frac{f_i^{0,S}(T_{m_i},P)}{f_i^{0,L}(T_{m_i},P)}\frac{f_i^{0,L}(T_{m_i},P)}{f_i^{0,L}(T,P)} \tag{3.1.8}$$

em que T_{m_i} é a temperatura de fusão do sólido da espécie *i* pura, ou seja, temperatura na qual há o equilíbrio sólido-líquido da espécie *i* pura [$f_i^{0,S}(T_{m_i},P) = f_i^{0,L}(T_{m_i},P)$]. Assim,

$$\frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} = \frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,S}(T_m,P)} \frac{f_i^{0,L}(T_m,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} \tag{3.1.9}$$

A fugacidade de cada substância pura pode ser relacionada com a entalpia molar na mesma fase como dado por Prausnitz et al. (1986).

$$\left(\frac{\partial \, ln \, f_i^0}{\partial \, T}\right)_P = -\frac{\overline{H}_i^{R,0}}{RT^2} = -\frac{H_i^0 - H_i^{0,GI}}{RT^2} \tag{3.1.10}$$

Sendo H_i^0 a entalpia molar da *i* puro na fase especifica. Notar que o sobrescrito S e L foram omitidos, mas a equação serve tanto para a fase líquida quanto sólida. Na equação, $H_i^{0,GI}$ é a entalpia molar da *i* puro na condição de gás ideal na mesma temperatura. Integrando a Equação (3.1.10) de T_{m_i} até *T,* obtêm-se :

$$\frac{f_i^0(T,P)}{f_i^0(T_{m_i},P)} = \exp\left[\int_{T_{m_i}}^{T} -\frac{H_i^0 - H_i^{0,GI}}{RT^2} \, dT\right] \tag{3.1.11}$$

A Equação (3.1.11) é usada para as fases sólida e líquida. Utilizando as expressões das Equações (3.1.9) e (3.1.11) têm-se:

$$\frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,S}(T_m,P)} \frac{f_i^{0,L}(T_m,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} = \exp\left(\int_{T_{m_i}}^{T} \frac{H_i^{0,S} - H_i^{0,L}}{RT^2} \, dT\right) \tag{3.1.12}$$

Como $f_i^{0,S}(T_m,P) = f_i^{0,L}(T_m,P)$, temos:

$$\frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} = \exp\int_{T_{m_i}}^{T} \frac{H_i^{0,S} - H_i^{0,L}}{RT^2} \, dT \qquad (P = constante) \tag{3.1.13}$$

Considerando a entalpia em função da temperatura à pressão constante, define a capacidade calorífica (C_P), a determinação da integral é dada por:

$$H_i^{0,L}(T,P) = H_i^{0,L}(T_{m_i},P) + \int_{T_{m_i}}^{T} C_{P_i}^{L}\, dT \tag{3.1.14}$$

e

$$H_i^{0,S}(T,P) = H_i^{0,S}(T_{m_i},P) + \int_{T_{m_i}}^{T} C_{P_i}^{S}\, dT \tag{3.1.15}$$

Substitui-se as Equações (3.1.14) e (3.1.15) na Equação (3.1.13). Desta maneira, se o calor de fusão foi avaliado, a relação das fugacidades das fases pode ser calculada por:

$$\frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} = \exp\left(\frac{\Delta H_{m_i}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_i}} - \frac{1}{T}\right) + \frac{\Delta C_{P_{m_i}}}{R}\left(\frac{T_{m_i}}{T} - 1\right) + \frac{\Delta C_{P_{m_i}}}{R}\left(ln\,\frac{T_{m_i}}{T}\right)\right) \tag{3.1.16}$$

Na Equação (3.1.16) ΔH_{m_i} e $\Delta C_{P_{m_i}}$ é a variação da entalpia de fusão e variação da capacidade calorífica com a fusão, respectivamente, avaliadas na temperatura de fusão.

Considerando que a variação da capacidade calorífica com a fusão muitas vezes não é disponível e que a inclusão do termo de $\Delta C_{P_{m_i}}$ contribui pouco para o entendimento qualitativo do equilíbrio sólido-líquido, admite-se $\Delta C_{P_{m_i}}$ como desprezível. Portanto,

$$\frac{f_i^{0,S}(T,P)}{f_i^{0,L}(T,P)} = \exp\left(\frac{\Delta H_{m_i}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_i}} - \frac{1}{T}\right)\right) \tag{3.1.17}$$

Sabe-se que o coeficiente de atividade da espécie *i*, γ_i, é definido como a razão entre a atividade da espécie e a concentração relativos ao *i*, geralmente considerada a fração molar (*x*), e que a atividade é a razão entre as fugacidades de *i* no estado de interesse e no estado de referência, têm-se:

$$\gamma_i \equiv \frac{a_i}{x_i} = \frac{f_i}{x_i\, f_i^0} \tag{3.1.18}$$

Entretanto, quando trate-se de equilíbrio entre uma fase líquida e um sólido puro, a fugacidade do sólido puro é igual a fugacidade parcial do soluto dissolvido,

$$f_i^{0,S} = \gamma_i^L x_i^L f_i^{0,L} \tag{3.1.19}$$

Assim, a Equação (3.1.17) torna-se:

$$x_i^L = \frac{1}{\gamma_i^L} \exp\left(\frac{\Delta H_{m_i}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_i}} - \frac{1}{T}\right)\right) \tag{3.1.20}$$

A Equação (3.1.20) é a base utilizada para determinar a solubilidade de um dado componente *i* em um dado solvente. A equação é não linear implícita, visto que γ_i^L é uma função de $x_i^L, i = 1,2 \ldots nc$, ou seja, é resolvida por meio de método interativo, como o método de Newton-Raphson.

3.2 Modelo termodinâmico para estudo da solubilidade de cocristais

O modelo para cálculo da curva de solubilidade de cocristais é baseado no equilíbrio de fases termodinâmico, sólido-líquido, assim, o mesmo critério de equilíbrio descrito na seção anterior, Seção (3.1), é aplicado ao modelo.

O sistema estudado apresenta duas fases, sólida e líquida, com 3 componentes na fase líquida (CBZ, NCT e solvente) e dois componentes na fase sólida (CBZ e NCT). Contudo, para a formação de cocristal considera-se que a fase sólida é formada por dois componentes (CBZ e NCT) em uma proporção definida (1:1, 1:2, 2:1, entre outras), ao invés de um sólido puro. Os solvatos e hidratos podem compor o sólido, contudo, isto não será tratado neste estudo.

A relação entre as fugacidades das fases foi definida na Equação (3.1.17) para aplicar a condição de equilíbrio de fases ao soluto. Portanto, para cada componente que forma o cocristal, CBZ e NCT, têm -se

$$\frac{f_{CBZ}^{0,S}(T,P)}{f_{CBZ}^{0,L}(T,P)} = exp\left(-\frac{\Delta H_{m_{CBZ}}}{R}\left(\frac{1}{T}-\frac{1}{T_{m_{CBZ}}}\right)\right) \tag{3.2.1}$$

e

$$\frac{f_{NCT}^{0,S}(T,P)}{f_{NCT}^{0,L}(T,P)} = exp\left(-\frac{\Delta H_{m_{NCT}}}{R}\left(\frac{1}{T}-\frac{1}{T_{m_{NCT}}}\right)\right) \tag{3.2.2}$$

No entanto, sabe-se que a atividade relaciona a fugacidade com a fugacidade no estado padrão e é o produto da concentração do soluto pelo seu coeficiente de atividade, Equação (3.1.18), e que na condição de equilíbrio as fugacidades nas fases sólida e líquida são iguais ($f_i^S = f_i^L$). Assim,

$$\gamma_{CBZ}^S x_{CBZ}^S f_{CBZ}^{0,S} = \gamma_{CBZ}^L x_{CBZ}^L f_{CBZ}^{0,L} \tag{3.2.3}$$

e

$$\gamma_{NCT}^S x_{NCT}^S f_{NCT}^{0,S} = \gamma_{NCT}^L x_{NCT}^L f_{NCT}^{0,L} \tag{3.2.4}$$

Substituindo as Equações (3.2.3) e (3.2.4) nas Equações (3.2.1) e (3.2.2), respectivamente, obtêm-se:

$$\frac{\gamma_{CBZ}^L x_{CBZ}^L}{\gamma_{CBZ}^S x_{CBZ}^S} = exp\left(-\frac{\Delta H_{m_{CBZ}}}{R}\left(\frac{1}{T}-\frac{1}{T_{m_{CBZ}}}\right)\right) \tag{3.2.5}$$

$$\frac{\gamma_{NCT}^L x_{NCT}^L}{\gamma_{NCT}^S x_{NCT}^S} = exp\left(-\frac{\Delta H_{m_{NCT}}}{R}\left(\frac{1}{T}-\frac{1}{T_{m_{NCT}}}\right)\right) \tag{3.2.6}$$

As Equações (3.2.5) e (3.2.6) são as equações que representam a condição de equilíbrio e especificam a diferença (1:1) no sólido. Assim, somando as Equações (3.2.5) e (3.2.6), têm-se que:

$$\gamma_{CBZ}^L x_{CBZ}^L \gamma_{NCT}^L x_{NCT}^L = \gamma_{CBZ}^S x_{CBZ}^S \gamma_{NCT}^S x_{NCT}^S \tag{3.2.7}$$
$$\exp\left(\frac{\Delta H_{m_{CBZ}}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_{CBZ}}}-\frac{1}{T}\right)\right)\exp\left(\frac{\Delta H_{m_{NCT}}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_{NCT}}}-\frac{1}{T}\right)\right)$$

Portanto a Equação (3.2.7) representa o modelo utilizado para o cálculo da curva

de solubilidade de CC, a curva entre os pontos *a* e *b* no diagrama ternário (Figura (2.6.1)). Observa-se que a solubilidade é dependente da concentração e temperatura e que a fase sólida, cocristal de CBZ/NCT, não depende do tipo de solvente.

No caso específico de cocristais com estequiometria (1:1) e fase sólida em condições de idealidade, têm-se que:

$$\gamma_{CBZ}^{L} x_{CBZ}^{L} \gamma_{NCT}^{L} x_{NCT}^{L} = \frac{1}{4} \exp\left[\frac{\Delta H_{m_{CBZ}}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_{CBZ}}} - \frac{1}{T}\right) + \frac{\Delta H_{m_{NCT}}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_{NCT}}} - \frac{1}{T}\right)\right] \quad (3.2.8)$$

Observa-se que a Equação (3.2.8) é similar a equação usada por Lange e Sadowski (2015), Equação (2.7.5), em que a solubilidade é determinada por meio do equilíbrio químico denotado pelo produto de solubilidade, que é o produto do coeficiente de atividade e fração molar dos componentes, e uma equação empírica, que relaciona a propriedades de fusão sólido em condições de idealidade da fase sólida. Assim, a metodologia desenvolvida é um caminho para o cálculo da solubilidade considerando todas as fases envolvidas por meio do equilíbrio termodinâmico advindo de uma definição teórica.

Capítulo 4

Metodologias

4. Metodologias

4.1 Modelo NRTL

Modelos de soluções ideais são utilizados para obter uma primeira aproximação e expressar um comportamento de referências. No entanto, os grandes desvios da idealidade, e estes são expressos por funções de excesso, que possuem dependência da temperatura e concentração dos componentes (RENON e PRAUSNITZ, 1968).

O modelo para descrever o comportamento não ideal é a equação NRTL (do inglês *Non Random Two Liquids)*, que é uma expressão de energia de Gibbs em excesso para misturas. Assume-se que o líquido tem uma estrutura composta de células de moléculas de tipos 1 e 2 (mistura binária). Cada célula de um fluído central é rodeada por moléculas contendo dois componentes. A energia de Gibbs da interação entre as moléculas são identificadas por G_{ij}, em que o subscrito j refere-se à molécula central, e as frações molares nas regiões vizinhas, x_{ij}, são identificadas do mesmo modo (WALAS, 1985).

Renon e Prausnitz (1968) discutiram o uso da composição local, baseada na teoria semiempírica do modelo para mistura binária de dois líquidos de Scott, similar a utilizada na equação de Wilson e na equação de Heil.

O parâmetro de não randomicidade do NRTL faz com que a equação seja aplicável em uma variedade de misturas. Afim de obter uma representação satisfatória das propriedades de misturas líquidas, vários autores propuseram equações empíricas e semiempíricas com três ou mais parâmetros. Entretanto, a precisão dos dados experimentais geralmente não justifica a utilização de três parâmetros ajustáveis. A equação NRTL tem dois parâmetros ajustáveis e mais uma constante, selecionada de acordo com as características químicas dos componentes presentes na mistura. Essa constante proporciona a flexibilidade necessária para representar a forma da energia de Gibbs excesso de muitas misturas complexas (RENON e PRAUSNITZ, 1968).

Para misturas multicomponentes, é desejável calcular a energia de Gibbs de excesso usando os dados experimentais binários para obter os parâmetros necessários. O modelo NRTL, com base na composição local estendido para misturas multicomponentes com parâmetros que dependem de pares (RENON e PRAUSNITZ, 1968).

A equação de NRTL para misturas é dada por:

$$ln\,\gamma_i = \frac{\sum_{j=1}^{C}\tau_{ji}G_{ji}x_j}{\sum_{l=1}^{C}G_{li}x_l} + \sum_{j=1}^{C}\frac{x_jG_{ij}}{\sum_{l=1}^{C}G_{lj}x_l}\left(\tau_{ij} - \frac{\sum_{r=1}^{C}x_r\tau_{rj}G_{rj}}{\sum_{l=1}^{C}G_{lj}x_l}\right) \tag{4.1.1}$$

em que, γ_i é o coeficiente de atividade para a espécie i em um sistema com C componentes.

A dependência da temperatura é descrita pelo parâmetro G_{ji}, que é definido como:

$$G_{ji} = exp\left(-\alpha_{ji}\tau_{ji}\right) \tag{4.1.2}$$

com

$$\tau_{ji} = \frac{g_{ji} - g_{ii}}{RT} \tag{4.1.3}$$

sendo que g_{ji} um parâmetro característico de energia de interação *i-j*. Assume-se a diferença $\Delta g_{ji} = g_{ji} - g_{ii}$ como independente da temperatura. Nota-se que $\tau_{ii} = 0$, e $G_{ii} = 1$.

O parâmetro α está relacionado com a não randomicidade da mistura, ou seja, os componentes na mistura não se distribuem aleatoriamente, mas seguem um padrão ditado pela composição local. Considera-se esse parâmetro como não depende da temperatura e pode-se, frequentemente, ser definido a priori, dependendo da natureza dos componentes (RENON, 1969).

O NRTL é um modelo termodinâmico muito aplicado no cálculo de coeficiente de atividade em equilíbrio de fases e predição e/ou correlação do comportamento de multicomponentes. O modelo aplica-se para descrever de forma satisfatória a não idealidade de misturas líquidas (RENON, 1969).

O modelo NRTL fornece uma boa representação dos dados experimentais, embora sejam necessários dados de boa qualidade para estimar os três parâmetros, uma vez que o modelo é não linear e apresenta alta correlação.

4.2 Modelo de Margules

A equação de Margules é uma expansão da equação de Redlich-Kister da energia de Gibbs molar de excesso, $\bar{G}^E$, depende da composição da mistura. A equação aplica-se

a misturas líquidas contendo moléculas de tamanho, forma e natureza química parecidas. Neste trabalho, a equação de Margules é usada para a fase sólida. Em uma mistura binária na qual as propriedades em excesso são tomadas como referência de uma solução ideal e que o estado padrão é para cada componente puro (na fase líquida ou sólida correspondente) a temperatura e pressão da mistura, a energia de Gibbs molar de excesso é:

$$\bar{G}^E = A_{12} x_1 x_2 \tag{4.2.1}$$

em que A_{12} é uma constante empírica com unidade de energia, característica dos componentes CBZ e NCT (subscritos 1 e 2, respectivamente), que depende da temperatura, mas não da composição.

Da Equação (4.2.1) e da definição de propriedade parcial molar resultam os coeficientes de atividade dos compostos:

$$\left(\frac{\partial\, n_T\, \bar{G}^E}{\partial\, n_i}\right)_{T,P,n_j} = \bar{G}_i^E = RT \ln \gamma_i \tag{4.2.2}$$

Em que n_i e n_T são o número de mols de i e o número total de mols, respectivamente. Portanto, os coeficientes de atividade dos compostos 1 e 2 são:

$$\ln \gamma_1 = \frac{A_{12}}{RT} x_2^2 \tag{4.2.3}$$

e

$$\ln \gamma_2 = \frac{A_{12}}{RT} x_1^2 \tag{4.2.4}$$

O parâmetro de interação, A, pode ser positivo ou negativo e função da temperatura. Esse parâmetro deve ser estimado a partir de dados experimentais de mistura.

4.3 Estimação de parâmetros

Neste trabalho foram estimados parâmetros do modelo NRTL, que representa a não idealidade da fase líquida, e os parâmetros do modelo de Margules, que representa a

não idealidade da fase sólida. Os parâmetros estão inseridos de acordo com a necessidade de cada modelo utilizado para a formação das curvas de solubilidade apresentadas no diagrama de fases ternário.

4.3.1 Procedimento para o cálculo da solubilidade

A curva solubilidade do diagrama ternário (Figura (2.6.1)) é obtida por meio de dois modelos não ideais. A solubilidade de sólidos puros e a solubilidade do cocristal. Assim, para estimar os parâmetros correspondentes é necessário definir uma estratégia de cálculo para cada caso. Para simplificar, os números 1, 2 e 3 são utilizados para representar CBZ, NCT e solvente, respectivamente.

Inicialmente, é necessário conhecer os parâmetros do modelo NRTL obtidos a partir da solubilidade dos solutos (CBZ e NCT) puros no solvente de interesse. O cálculo da solubilidade de um soluto (CBZ ou NCT) em um solvente é feito usando o modelo NRTL, Equação (4.1.1), na equação de equilíbrio entre sólido puro e solvente, Equação (4.3.1.1). Os parâmetros do modelo NRTL são determinados a partir de métodos de estimação, na qual uma função objetivo é otimizada.

$$x_i^L = \frac{1}{\gamma_i^L} \exp\left(\frac{\Delta H_{m_i}}{R T_{m_i}}\left(\frac{T - T_{m_i}}{T}\right)\right) \tag{4.3.1.1}$$

Os parâmetros de interação binário do modelo NRTL ($\Delta g_{1,3}$, $\Delta g_{3,1}$, $\Delta g_{2,3}$, $\Delta g_{2,3}$, $\alpha_{2,3}$ e $\alpha_{1,3}$) das misturas de CBZ/solvente e NCT/solvente são utilizados para o cálculo das curvas de solubilidade dos componentes puros, Equação (4.3.1.1), além disso, são empregados para a estimação dos parâmetros de interação entre CBZ e NCT dos modelos NRTL e Margules utilizados para o cálculo da curva de solubilidade de cocristal em condições de não idealidade das fases, Equação (4.3.1.2). A solução de cocristal é tratada como uma mistura ternária de dois solutos (CBZ e NCT) em um solvente.

$$x_1^L x_2^L = \frac{\gamma_1^S \gamma_2^S}{4\,\gamma_1^L \gamma_2^L} \tag{4.3.1.2}$$

$$\exp\left(\frac{\Delta H_{m_1}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_1}} - \frac{1}{T}\right)\right) \exp\left(\frac{\Delta H_{m_2}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_2}} - \frac{1}{T}\right)\right)$$

O cálculo da solubilidade do cocristal é feito por meio da aplicação do modelo NRTL, usado para representar a fase líquida, e do modelo de Margules, usado para representar a fase sólida, na Equação (4.3.1.2). Os parâmetros de interação (Δg_{12}, Δg_{21}, α e A_{12}) entre CBZ e NCT que constituem os modelos NRTL e Margules são determinados por meio de estimação, na qual uma nova função objetivo é otimizada.

4.3.2 Determinação da função objetivo

Os parâmetros dos modelos NRTL (fase líquida) e Margules (fase sólida) para os cálculos dos coeficientes de atividade são determinados por meio da busca dos parâmetros ótimos. Essa função objetivo age como uma métrica capaz de ajustar os dados calculados aos dados experimentais obtidos na literatura. Neste estudo, não são consideradas as flutuações experimentais.

Portanto, a função objetivo é do tipo mínimo quadrados:

$$F_{Obj}(\varepsilon) = \sum_{l=1}^{N_E} \left(y_{lj}^{exp} - y_{lj}^{Calc}(\varphi, \varepsilon) \right)^2 \qquad (4.3.2.1)$$

N_E é o número de experimentos.

N_S é o número de variáveis de saída.

y_{lj}^{exp} e y_{lj}^{Calc} representam o vetor de dados experimentais e calculados, respectivamente.

ε é o vetor dos parâmetros do modelo.

φ representa as variáveis dependentes e independentes, respectivamente.

A função objetivo é composta em termos dos coeficientes de atividade ao invés da concentração, para ambos os casos estudados. As variáveis independentes experimentais dos componentes puros, 1 e 2, são obtidas por meio do cálculo do coeficiente de atividade na fase líquida, soluto dissolvido no solvente, mediante as Equações (4.3.2.2) e (4.3.2.3), enquanto a variável independente foi calculada por meio da interação entre modelo NRTL e o modelo de equilíbrio de sólido puro.

$$\gamma_1^L = \frac{1}{x_1^L} \exp\left(\frac{\Delta H_{m_1}}{R T_{m_1}} \left(\frac{T - T_{m_1}}{T} \right) \right) \qquad (4.3.2.2)$$

e

$$\gamma_2^L = \frac{1}{x_2^L} \exp\left(\frac{\Delta H_{m_2}}{R T_{m_2}}\left(\frac{T - T_{m_2}}{T}\right)\right) \tag{4.3.2.3}$$

Já as variáveis independentes experimentais que formam a função objetivo do modelo de cocristal são obtidas por meio do cálculo da relação entre o produto dos coeficientes de atividade na fase líquida e o produto dos coeficientes de atividade da fase sólida mediante a Equação (4.3.2.4). As variáveis independentes são calculadas por meio da interação entre os modelos NRTL e Margules e o modelo de solubilidade de CC.

$$\frac{\gamma_1^L \gamma_2^L}{\gamma_1^S \gamma_2^S} = \frac{1}{4\, x_1^L x_2^L} \tag{4.3.2.4}$$

$$\exp\left(\frac{\Delta H_{m_1}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_1}} - \frac{1}{T}\right)\right) \exp\left(\frac{\Delta H_{m_2}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_2}} - \frac{1}{T}\right)\right)$$

Os dados preditos, assim como os dados experimentais, podem ter desvios, o que torna necessária a utilização da matriz de covariância dos erros de predição, para ponderar as diferenças observadas entre o modelo e os resultados experimentais, porem essa matriz geralmente é parcialmente ou totalmente desconhecida (SANTOS e PINTO, 1998).

Os parâmetros para o modelo de sólido puro, componentes que formam cocristais, foi definido como: $\varepsilon_1 = (\alpha_{1,3}, \Delta g_{1,3}, \Delta g_{3,1})$ quando o soluto é a CBZ e $\varepsilon_2 = (\alpha_{2,3}, \Delta g_{2,3}, \Delta g_{3,2})$ quando o soluto é a NCT. Já os parâmetros para o modelo de CC foram definidos como: $\varepsilon_3 = (\alpha_{1,2}, \Delta g_{1,2}, \Delta g_{1,2}, A_{1,2})$. A estratégia utilizada para a estimação de parâmetros e as funções objetivo são apresentadas na Tabela (4.3.2.1).

Tabela 4.3.2.1 – Estratégia para estimação de parâmetros e função objetivo dos modelos estudados.

Modelo de Solubilidade	Variável de entrada	Variável de Saída	Função Objetivo
CBZ	T, x_1	γ_1^L	$F_{Obj}(\varepsilon) = \sum_{l=1}^{N_E} \left(\gamma_1^{L,exp} - \gamma_1^{L,Calc}(\varepsilon_1)\right)^2$
NCT	T, x_2	γ_2^L	$F_{Obj}(\varepsilon) = \sum_{l=1}^{N_E} \left(\gamma_2^{L,exp} - \gamma_2^{L,Calc}(\varepsilon_2)\right)^2$
Cocristal	T, x_1, x_2	$\frac{\gamma_1^L \cdot \gamma_2^L}{\gamma_1^S \cdot \gamma_2^S}$	$F_{Obj}(\varepsilon) = \sum_{l=1}^{N_E} \left(\left(\frac{\gamma_1^L \cdot \gamma_2^L}{\gamma_1^S \cdot \gamma_2^S}\right)^{exp} - \left(\frac{\gamma_1^L \cdot \gamma_2^L}{\gamma_1^S \cdot \gamma_2^S}\right)^{Calc}(\varepsilon_3)\right)^2$

4.3.3 Otimização da função objetivo

O modelo utilizado neste trabalho apresenta caráter não linear nos parâmetros, ou seja, pelo menos uma das derivadas da função depende de pelo menos um parâmetro, dificultando o problema de estimação (BATES, 1988). A minimização da função objetivo é realizada por método de otimização, uma vez que os modelos não lineares apresentam alta correlação entres os parâmetros e pontos de mínimo locais (SCHWAAB, 2008). A minimização da função objetivo consiste, portanto, em procurar valores dos parâmetros, ε, na qual a função objetivo seja mínima.

Neste trabalho, a otimização ocorre por meio da utilização de dois métodos. O método de enxame de partículas, que minimiza a função objetivo e descreve a região de confiança da probabilidade dos parâmetros, e o método de Gauss-Newton, um método de derivadas baseado no cálculo de derivadas originário do método de Newton, aproximação de Taylor para a função objetivo utilizando a aproximação de Gauss para a matriz Hessiana.

Os métodos de busca direta, como o de enxame de partículas, geram de uma boa estimativa inicial para os métodos determinísticos de otimização, tornando-os mais eficientes. O método de enxame realiza análises em toda região de busca da função objetivo, aumentando a probabilidade de encontrar o ótimo global da função objetivo, além de possuir caráter aleatório. O método combina busca local (por meio do auto

experiência) e global (por meio da experiência vizinha), na tentativa de equilibrar prospecção e exploração (CAI, 2009).

Cai et al. (2009) mostraram que um novo modelo incorporado com as diferenças de características de cada partícula, e a estratégia de seleção individual para o peso da inércia, fator de aprendizagem cognitiva e fator de aprendizagem social são discutidos, respectivamente. Os resultados das simulações mostram a estratégia de seleção individual mantém uma velocidade de busca rápida e robusta. O método é interessante pois simplifica o procedimento de busca, além de possuir rápida convergência e a alta precisão dos valores obtidos.

O método de Newton-Gauss resolve problemas lineares com apenas uma interação e tem convergência local rápida em problemas com pouca não-linearidade e consistência, porém, para problemas fortemente não-lineares ou com grandes resíduos não ocorre convergência local (BJÕRCK, 1996).

A principal vantagem da aproximação de Gauss é ao fato de que a matriz das derivadas segundas da função objetivo poder ser obtida apenas como função das derivadas primeiras do modelo em relação aos parâmetros.

4.3.4 Metodologias para estimação de parâmetros

Para estimação de parâmetro foi utilizado o programa ESTIMA, que foi desenvolvido, em linguagem FORTRAN utilizando o integrador DASSL, pelo grupo LMSCP/PEQ/COPPE/UFRJ, sendo composto da união de um conjunto de sub rotinas. O ESTIMA possui uma rotina principal, gerenciador do programa, responsável por ligar todas as sub rotinas, sendo estas compostas por arquivos que contém:

- Os código responsável por executar a busca dos melhores parâmetros por meio da utilização do método heurístico de enxame de partículas, ou seja, realização de uma busca global dos parâmetros que minimizam a função objetivo.
- Uma rotina que gerencia a busca pelo ótimo global do enxame de partículas, utilizando o método de Gauss-Newton, sendo que o melhor resultado obtido por meio do método de enxame é utilizado com chute inicial.
- Uma sub rotina com o equacionamento de busca aleatória do enxame de partículas.
- Uma sub rotina para chamar o modelo e avaliar o resíduo.

- A rotina com o equacionamento do modelo predito.
- A rotina principal de regressão não linear, utilizando o método da máxima verossimilhança.
- O cálculo de variáveis de saída, ou seja, cálculo das derivadas numéricas, inversão de matrizes e somatório de desvios quadrados, segundo o modelo proposto.
- O código com a declaração das variáveis globais.
- O código com a declaração das variáveis medidas e da variância experimental, que é utilizada na rotina de enxame de partículas.

Primeiramente, o arquivo de dados de entrada (que dispõem de dados e números de experimentos, número de variáveis de entrada e saída e parâmetros, entre outros) é reconhecido pelo programa principal e segue para o método de enxame de partículas, que busca pelos parâmetros do modelo por meio do cálculo da função objetivo. Calculada a função objetivo, inicia-se a busca pelo ótimo, ou seja, a procura pelo melhor valor dos parâmetros, que quando encontrado encerra o procedimento de análise estatística dos parâmetros estimados.

As variáveis de entrada dispõem da temperatura e fração molar e a variável de saída o coeficiente de atividade, que é calculada mediante a condição de equilíbrio entre sólido e líquido por meio dos dados experimentais, Tabela (4.3.4.1).

Tabela 4.3.4.1 – Dados experimentais usados para a estimação dos parâmetros de interação binária do modelo NRTL (fase líquida) para princípios farmacêuticos ativos (PFA) e co-formadores (CF) em diferentes solventes.

Misturas estudadas	**Faixa de temperatura dos dados experimentais (K)**	**Referência para os dados experimentais**
CBZ/solvente		
Carbamazepina/Metanol	276,80-326,80	Liu et al., 2008.
Carbamazepina/Etanol	278,80-338,16	Liu et al., 2008.
Carbamazepina/2-propanol	285,10-337,54	Liu et al., 2008.
NCT/solvente		
Nicotinamida/ Metanol	278,15-323,15	Wu et al., 2014.
Nicotinamida/ Etanol	289,96-318,79	Wu et al., 2014.
Nicotinamida/ 2-propanol	289,93-320,62	Wu et al., 2014.
CBZ/NCT/solvente		
Nicotinamida/Carbamazepina /Metanol	278,15-323,15	Lee e Kim, 2011.

Na primeira etapa foram estimados os parâmetros de interação binária dos sistemas formados pelo PFA/solvente e CF/solvente por meio do modelo NRTL, fase líquida. Os dados experimentais de misturas binárias de carbamazepina e nicotinamida em diferentes solventes utilizados para a estimação de parâmetros foram obtidos da literatura e mostrados na Tabela (4.3.4.1). O diagrama de blocos da Figura (4.3.4.1) apresenta a metodologia adotada na estimação de parâmetros dos componentes puros em solvente.

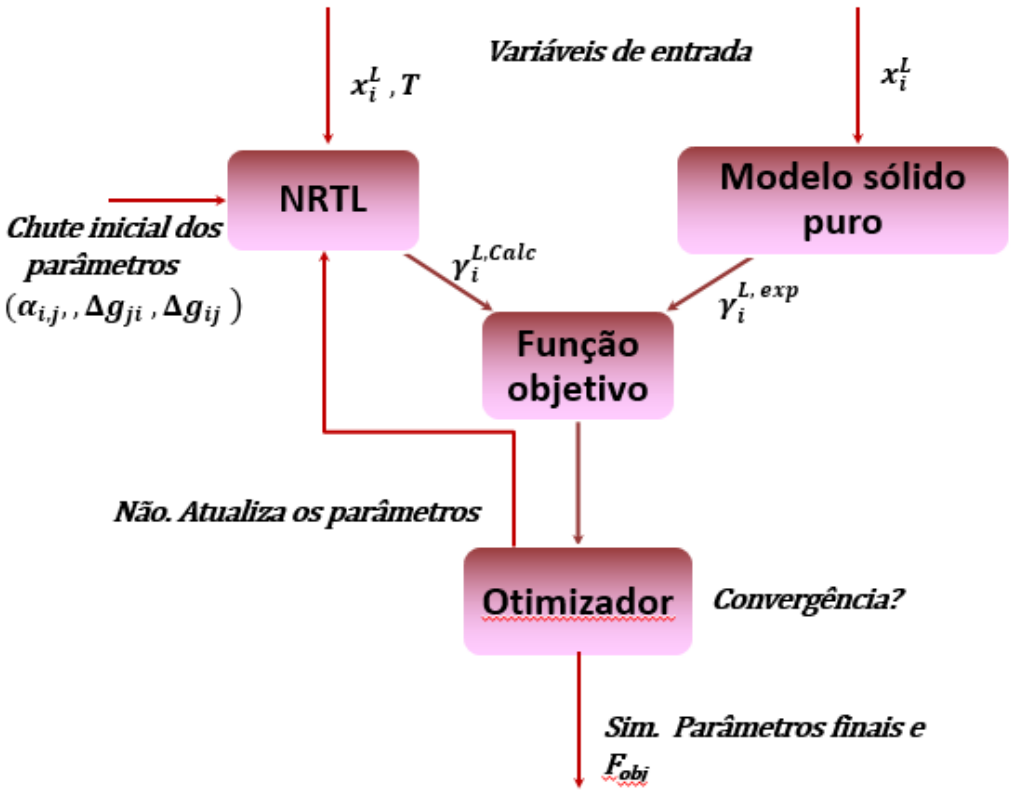

Figura 4.3.4.1 – Fluxograma para estimação de parâmetros dos componentes puros em solvente.

Para a segunda etapa foram determinados os parâmetros de interação entre CBZ e NCT que predizem a solubilidade de CBZ na presença de NCT. O ajuste dos parâmetros requer o conhecimento de um sistema que contenha os dois solutos dissolvidos em um solvente em comum, ou seja, obtenção da solubilidade de CBZ e NCT no mesmo solvente (no caso, metanol). Os parâmetros foram estimados para o modelo de $\bar{G}^E$ NRTL (fase líquida) e Margules (fase sólida). Como os parâmetros binários dependem da temperatura é preciso dados de solubilidades em diferentes temperaturas em um determinado solvente. Os dados de interação binária entre as ativo farmacêutico e coformador utilizado para a estimação são apresentados na Tabela (4.3.4.2).

Tabela 4.3.4.2 – Propriedades de fusão de CBZ e NCT.

	ΔH_m (J/mol)	T_m (K)	Referência
IFA			
Carbamazepina	26200	466,35	Alhalaweh, 2012; Behme, 1991.
CF			
Nicotinamida	28000	401,15	Marrero, 2003.

Para a estimação dos parâmetros de interação binária entre PFA e CF é necessária a utilização dos parâmetros de interação binária, obtidas na primeira etapa de estimação, entre CF/solvente e PFA/Solvente por se tratar de uma mistura ternária (PFA/CF/Solvente). Os parâmetros são estimados em apenas um solvente (metanol), pois a solubilidade do CC independe da concentração ou tipo de solvente. O diagrama de blocos da Figura (4.3.4.2) apresenta a metodologia adotada na estimação de parâmetros dos cocristais.

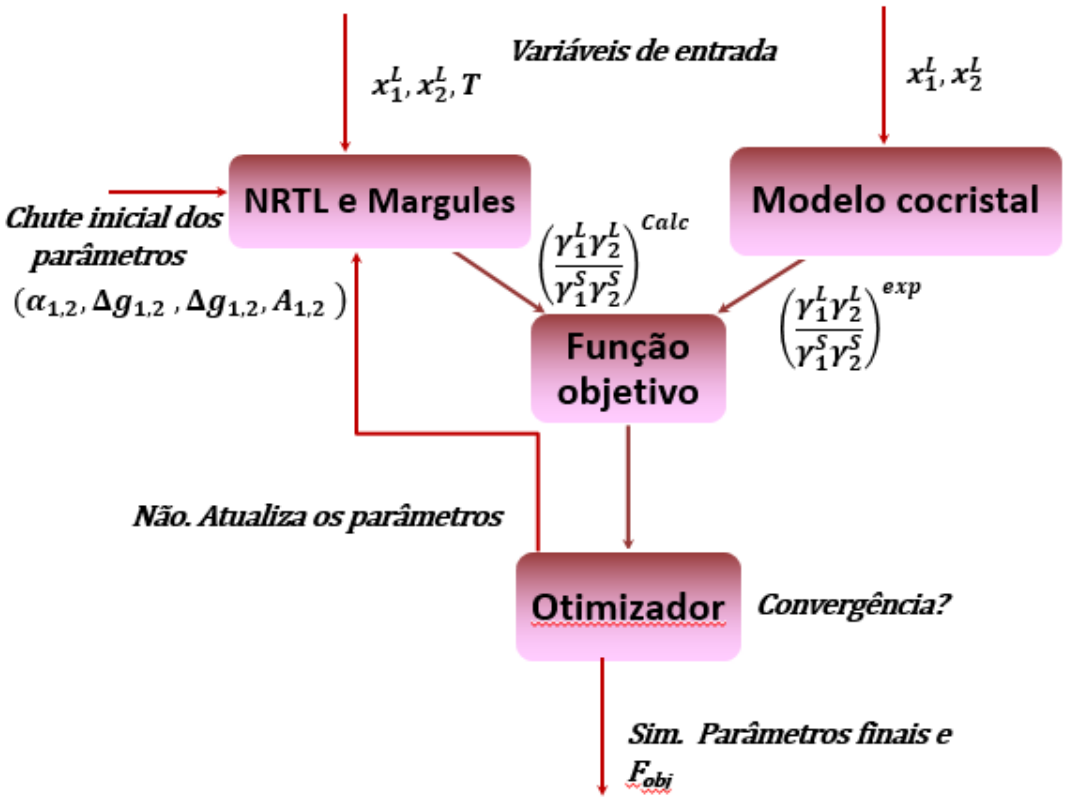

Figura 4.3.4.2 – Fluxograma para estimação de parâmetros de cocristais.

Afim de apresentar o erro dos parâmetros, foi calculado um desvio médio (DM) para os diferentes conjuntos de parâmetros obtidos pela estimação, segundo a Equação (4.3.4.1). O desvio foi definido pelo módulo da diferença dos dados experimentais e a solução obtida pelo modelo usado para calcular os coeficientes de atividade para os componentes puros (NRTL) e os cocristais (NRTL e Margules) no processo de estimação, seguindo a estratégia de estimação para cada caso. Logo, Z e ε assumiram os valores das variáveis de saída e conjuntos de parâmetros estimados para cada caso estudado, respectivamente.

$$DM(\varepsilon) = \frac{\sum_{i=1}^{NE} \frac{\left|Z_i^{exp} - Z_i^{Calc}(\varepsilon)\right|}{Z_i^{exp}}}{NE - NP} \tag{4.3.4.1}$$

Na Equação (4.3.4.1), NE é o número de experimentos e NP é o número de parâmetros estimados. Os sobrescritos exp e $calc$ representam os dados experimentais e calculados, respectivamente.

4.4 Cálculo da Solubilidade de CBZ e NCT em diferentes solventes

A primeira etapa para a formação do diagrama de fases é o cálculo da curva de solubilidade de CBZ e NCT em solvente, curvas entres os pontos *c* e *a* e entre os pontos *b* e *d* na Figura (2.6.1). A solubilidade foi calculada por meio da equação de solubilidade dos componentes que formam o cocristal, Equação (3.1.26), utilizando o método de Newton-Raphson, Equação (4.4.1).

$$x_{i\,q+1}^{L} = x_{i\,q}^{L} - \frac{f(x_i^L)}{f'(x_i^L)}, q \in \mathbb{N} \tag{4.4.1}$$

em que

$$f(x_i^L) - \frac{1}{\gamma_i^L} \exp\left(\frac{\Delta H_{m_i}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_i}} - \frac{1}{T}\right)\right) = 0 \tag{4.4.2}$$

i representa CBZ e NCT, $x_{i\,0}^{L}$ é a aproximação inicial, q indica a q-ésima interação do

algoritmo e $f'(x_i^L)$ é a derivada da $f(x_i^L)$ no ponto $x_{i\ q}^L$.

Para a modelagem foi utilizado o programa MATHCAD®, no qual foi implementada uma rotina composta pelo modelo para a fase líquida, o NRTL, e o modelo de solubilidade.

Primeiramente, os parâmetros estimados foram avaliados na solubilidade da mistura binária entre componente e solvente, CBZ/solvente e NCT/Solvente, para verificar o comportamento do modelo mediante aos pontos experimentais e possíveis desvios dos modelos estudados e dos dados obtidos pela literatura.

Após a obtenção dos parâmetros de interação binária dos componentes que formam o cocristal por meio da estimação, CBZ/solvente e NCT/Solvente, os mesmos foram aplicados no modelo NRTL para uma mistura binária e o coeficiente de atividade calculado em uma temperatura fixa. Entretanto, o coeficiente de atividade obtido foi calculado para apenas uma única composição da mistura de CBZ (ou NCT) e solvente. Assim, a interação entre a equação de solubilidade, Equação (4.4.1) e regra de mistura (fração do componente + fração de solvente = 1) determinou a solubilidade dos sistemas na temperatura estudada. A solubilidade foi determinada para diferentes solventes em diferentes temperaturas. Os resultados obtidos foram plotados utilizando o programa ORIGIN®.

Os parâmetros de interação binária entre os componentes puros e solvente e entre os próprios componentes, CBZ/solvente, CBZ/NCT e NCT/Solvente, foram aplicados na rotina do modelo NRTL para uma mistura ternária, implementada no algoritmo para o cálculo da solubilidade, para computar o coeficiente de atividade em uma temperatura fixa. Entretanto, o coeficiente de atividade obtido foi calculado para apenas uma única composição da mistura ternária de CBZ, NCT e solvente. Assim, para o cálculo da solubilidade foi fixada a fração molar de CBZ e por meio do método interativo foi calculado a fração de NCT utilizando a equação de solubilidade, Equação (4.4.1). A diferença entre as frações molares de CBZ e NCT resulta a fração molar de solvente, respeitando a regra de mistura, na qual a soma das frações molares deve ser igual a um. O estudo determinou a solubilidade para um sistema ideal, ou seja, coeficiente de atividade igual 1, e para diferentes solventes e diferentes temperaturas. Os resultados obtidos foram plotados no diagrama ternário, utilizando o programa ORIGIN®.

4.5 Cálculo da Solubilidade de cocristal de CBZ/NCT

A segunda etapa para a formação do diagrama de fases é o cálculo da curva de solubilidade de CC, curvas entres os pontos *a* e *b* na Figura (2.6.1). A solubilidade foi calculada por meio do modelo de solubilidade de cocristal, Equação (3.2.13).

A solubilidade do sistema foi modelada utilizando para o cálculo do coeficiente de atividade o modelo de $\bar{G}^E$ NRTL (fase líquida) e de Margules (fase sólida) por meio do método de Newton-Raphon, Equação (4.5.1), e fixando a composição de um dos componentes. O modelo NRTL demanda do conhecimento dos parâmetros de interação binária dos pares de componentes, ativo farmacêutico, co-formador e solvente considerados. O sistema de cocristal estudado neste trabalho é formado por carbamazepina/ nicotinamida (1:1). A composição da fase sólida (cocristal) é conhecida e igual a 0,5 para cada componente.

$$x_{2_{q+1}}^{L} = x_{2_q}^{L} - \frac{f(x_2^L)}{f'(x_2^L)}, q \in \mathbb{N} \tag{4.5.1}$$

em que

$$f(x_2^L) - \frac{\gamma_1^S \gamma_2^S}{4x_1^L\, \gamma_1^L \gamma_2^L} e^{\frac{\Delta H_{m_1}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_1}} - \frac{1}{T}\right)} e^{\frac{\Delta H_{m_2}}{R}\left(\frac{1}{T_{m_2}} - \frac{1}{T}\right)} = 0 \tag{4.5.2}$$

$x_{2_0}^{L}$ é a aproximação inicial, q indica a q-ésima interação do algoritmo e $f'(x_2^L)$ é a derivada da $f(x_2^L)$ no ponto $x_{2_q}^{L}$.

Para a modelagem foi utilizado o programa MATHCAD®, no qual foi implementada uma rotina composta pelo modelo da equação de estado para a fase líquida, o NRTL, modelo da equação de estado para a fase sólida, modelo de Margules, e o modelo de solubilidade de CC.

Os parâmetros de interação binária estimados foram utilizados em seus respectivos modelos, ou seja, CBZ/solvente, NCT/Solvente e CBZ/NCT foram aplicados no modelo NRTL e os parâmetros de interação na fase sólida entre CBZ/NCT utilizados na equação de Margules para o cálculo dos coeficientes de atividade em uma temperatura fixa. Assim como na modelagem dos componentes puros, os coeficientes de atividade são obtidos para uma única composição de CBZ, NCT e solvente. Desta forma, para o cálculo da solubilidade foi fixada uma a fração molar de CBZ e por meio de método interativo foi calculado a fração de NCT e, consequentemente, a fração molar de solvente é

determinada pela diferença entre as frações molares de CBZ e NCT, respeitando a regra de mistura ($x_{CBZ} + x_{NCT} + x_{Solvente} = 1$).

Entretanto, foram estudadas diferentes suposições. Inicialmente o sistema foi considerado ideal para as fases sólida e líquida, ou seja, coeficiente de atividade igual 1 para ambas as fases. Em seguida o sistema foi considerado ideal para a fase sólida (coeficiente de atividade igual 1) e não ideal para a fase líquida e, finalmente, o sistema foi considerado não ideal para as fases sólida e líquida. O estudo determinou a solubilidade para diferentes solventes em diferentes temperaturas.

Os resultados obtidos por meio dos modelos de solubilidade de CC e de seus componentes foram plotados no diagrama ternário, utilizando o programa ORIGIN®. À intersecção entre as curvas, ponto eutético, definiu a região do diagrama de fases em que há formação de cocristal.

Capítulo 5

Resultados e discussão

5. Resultados e discussão

5.1 Correlações de dados de solubilidade para sistemas contendo um soluto e solvente

A Tabela (5.1.1) apresenta a estimação dos parâmetros de interação binária entre os componentes CBZ/solvente e NCT/solvente, utilizados para o cálculo do coeficiente de atividade da fase líquida por meio da equação NRTL. Os parâmetros do modelo NRTL foram ajustados aos dados experimentais de solubilidade de CBZ e NCT puras. Para simplificar, os números 1, 2 e 3 foram usados para representar carbamazepina, nicotina e solvente, respectivamente.

Tabela 5.1.1 – Parâmetros binários do NRTL obtidos por estimação para CBZ e NCT em diferentes solventes.

Solvente	**Carbamazepina**				**Nicotinamida**			
	$\alpha_{1,3}$	$\Delta g_{1,3}$ (J/mol)	$\Delta g_{3,1}$ (J/mol)	***DM*** **(10^{-3})**	$\alpha_{2,3}$	$\Delta g_{2,3}$ (J/mol)	$\Delta g_{3,2}$ (J/mol)	***DM*** **(10^{-3})**
Metanol	0.321967	15819.2	-710.738	5.248558	0.218123	10026.7	-5295.73	6.405768
Etanol	0.2186	11562.7	-886.692	4.144577	0.203864	-6267.88	11892.0	6.440603
2-Propanol	0.227853	142764.0	4766.97	5.783202	0.20	24949.5	-2368.87	6.321248

Prausnitz e Renon (1968) sugeriram uma variação do parâmetro de não randomicidade de mistura, α, entre 0.20 e 0.47, dependendo da natureza química dos constituintes. Assim, os valores estimados deste parâmetro para os sistemas binários estudados estão de acordo com a literatura, como foi observado na Tabela (5.1.1).

A Figura (5.1.1) e Figura (5.1.2) ilustram o comportamento da solubilidade da NCT e CBZ, respectivamente, em metanol em diferentes temperaturas a 1 atm. Comparou-se também os resultados com os dados experimentais obtidos pela literatura. Como pode ser observado, a solubilidade é uma curva ascendente, aumenta com o aumento da temperatura. Os parâmetros foram ajustados aos dados experimentais de solubilidade demostrando que o NRTL permite uma correlação satisfatória.

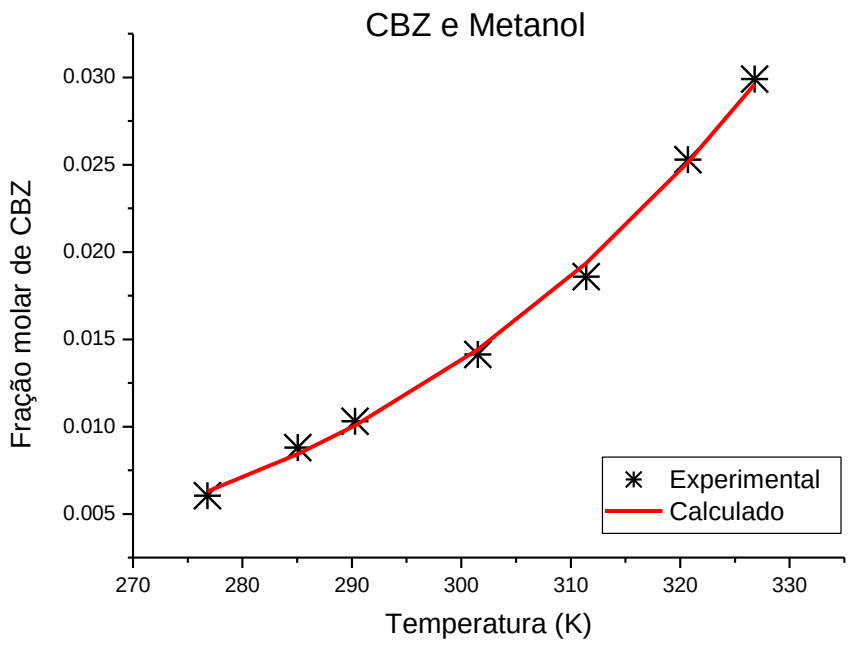

Figura 5.1.1 - Solubilidade da mistura binária entre carbamazepina e metanol.

A Figura (5.1.3) mostra a solubilidade da mistura NCT e CBZ em diferentes solventes como função da temperatura. Como pode ser observado, o modelo NRTL correlaciona os dados experimentais de CBZ em metanol com pequenos desvios. Para os outros sistemas, as solubilidades foram correlacionadas de forma satisfatória.

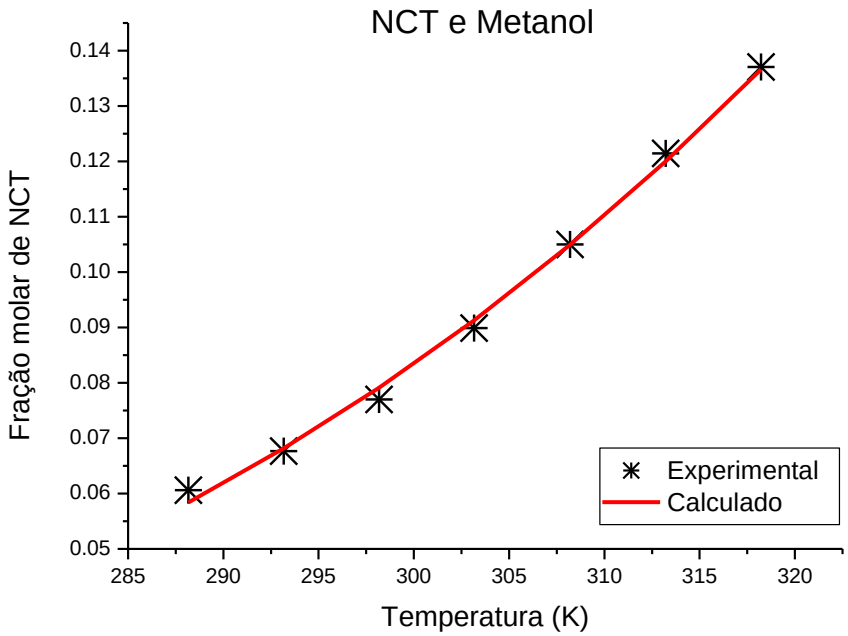

Figura 5.1.2 – Solubilidade da nicotinamida em metanol.

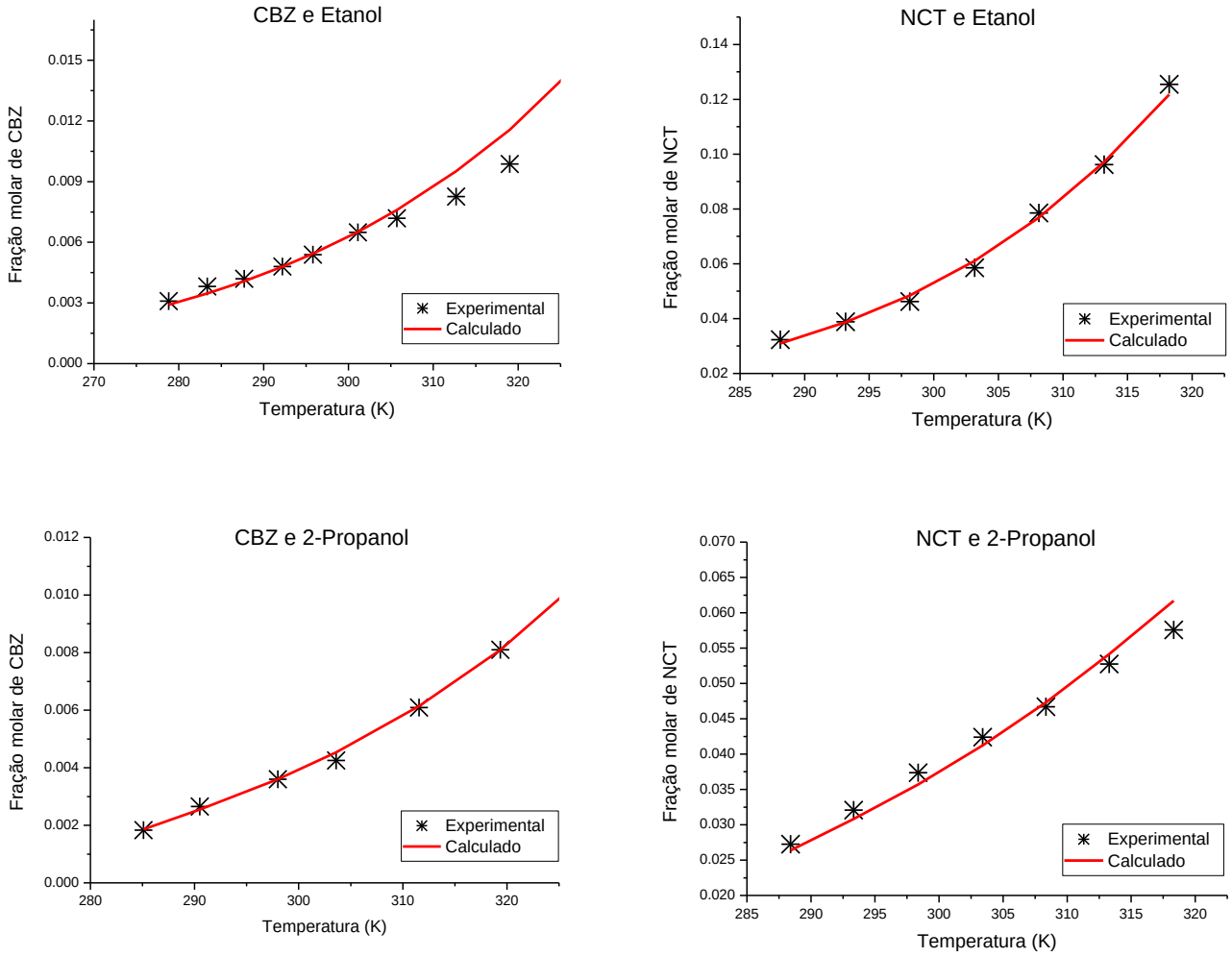

Figura 5.1.3 – Curvas de solubilidade de carbamazepina e de nicotinamida em etanol e 2-propanol.

5.2 Correlações de dados de solubilidade de cocristal para o modelo estudado

A Tabela (5.2.1) apresenta os parâmetros de interação binária entre CBZ (1) e NCT (2) em metanol na fase líquida (modelo NRTL) e na fase sólida, parâmetro A do modelo de Margules, usado para calcular o coeficiente de atividade na cocristalização e mistura de componentes puros de CBZ e NCT. Os parâmetros foram obtidos a partir da correlação de dados para o sistema que contém a mistura de CBZ e NCT dissolvidas em um solvente comum.

Tabela 5.2.1 – Parâmetros binários para NRTL e Margules obtidos por estimação para a interação entre CBZ/NCT em metanol.

Solvente	**Carbamazepina/Nicotinamida**				
	$A_{1,2}$ (J/mol)	**$\alpha_{1,2}$**	**$\Delta g_{1,2}$** (J/mol)	**$\Delta g_{2,1}$** (J/mol)	**DM (10^{-2})**
Metanol (Mistura CBZ e NCT)	____	0.203341	-11730.6	-10896.9	1.575738
Metanol (CC)	-0.89567	0.283341	4135.79	8624.51	1.168317

Nota-se que o parâmetro de interação binária do modelo de Margules, A, apresentou uma variação das propriedades do sistema negativa, indicando que as interações entre a CBZ e NCT são mais atrativas que interações entre as mesmas moléculas.

Os resultados obtidos por meio dos modelos termodinâmicos de solubilidade para componentes puros e cocristais desenvolvido neste estudo, Equação (3.1.20) e Equação (3.2.7), foram apresentando mediante a formação das curvas de solubilidade no diagrama de fase ternário.

Hornedo e colaboradores (2006) mostraram que a solubilidade do cocristal CBZ/NCT diminui a medida que a concentração de NCT aumenta, em soluções orgânicas. Assim, em altas solubilidades favorecem as interações solutos-solventes, enquanto que em baixas solubilidades, as interações soluto-soluto são mais relevantes.

Lee e Kim (2011) mostraram que a solubilidade em metanol do cocristal de CBZ/NCT é maior que a de CBZ pura e diminui com o aumento da concentração de NCT. A Figura (5.2.1) mostra a correlação da solubilidade considerando a região de CBZ e NCT de sólidos puros (curva a esquerda) e a região de formação de cocristais (curva a direita) em metanol a diferentes temperaturas a 1 atm. O gráfico apresenta o modelo simplificado desenvolvido para este trabalho.

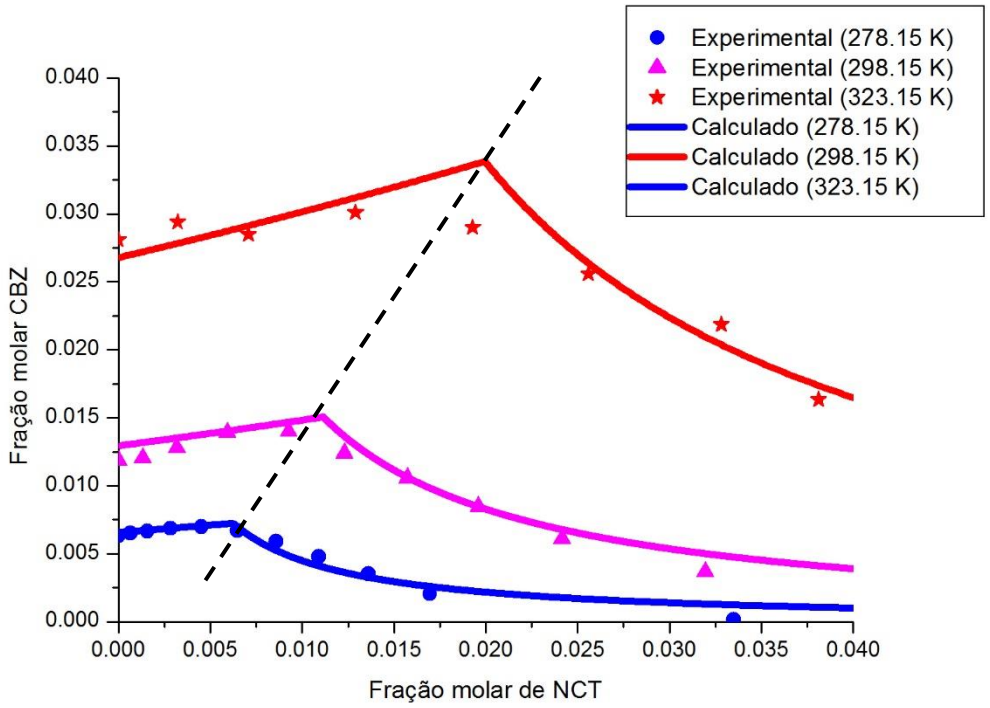

Figura 5.2.1 – Curvas de solubilidade de cocristal de CBZ e NCT em metanol a 278.15, 298.15 e 323.15 K.

O ponto eutético, linha tracejada, é o ponto de intersecção entre as curvas de solubilidade de sólidos puros e de cocristal e define a região onde há início da formação do cocristal. Em baixas temperaturas a metodologia apresentou bons resultados, descreveram bem os dados experimentais. Entretanto, com o aumento da temperatura, percebe-se um desvio acentuado, principalmente a 323,15 K. Isso fica evidente e justifica a metodologia utilizada neste trabalho.

A Figura (5.2.2), assim como a Figura (5.2.1), ilustra os resultados dos cálculos da solubilidade do cocristal de CBZ-NCT (1:1) em metanol à 278.15, 298.15 e 323.15 K, porém, por meio do diagrama de fases ternário.

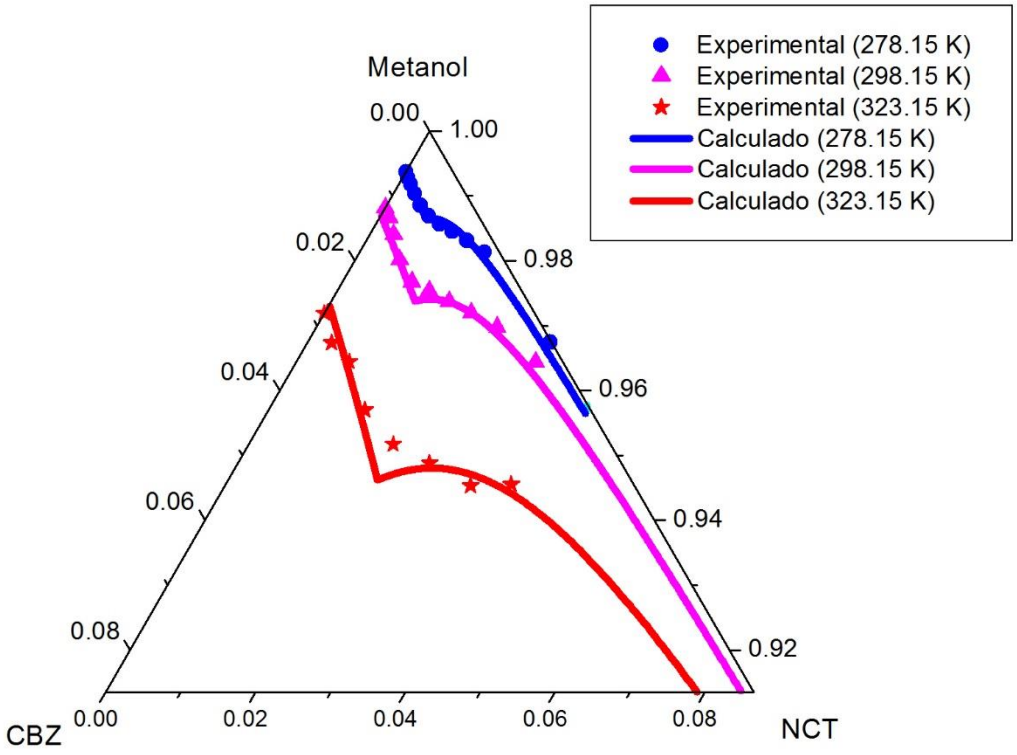

Figura 5.2.2 – Diagrama ternário de CBZ, NCT e CC em Metanol à 273.15, 298.15 e 323.15 K. A predição da solubilidade de CC considerou não ideal o coeficiente de solubilidade do sólido e líquido.

A figura (5.2.2) mostra que o modelo termodinâmico desenvolvido neste estudo para o cálculo da solubilidade de cocristais obteve reprodução de dados experimentais da formação de cocristais do sistema CBZ/NCT em metanol para as diferentes temperaturas estudadas, ou seja, a metodologia proposta representa uma alternativa para cálculo de curvas de solubilidade da formação de cocristais considerando a não idealidade do sistema.

5.3 Comparação entre os modelos

O modelo desenvolvido neste estudo é comparado com o modelo utilizado por Lee e Kim (2011), que usa para o cálculo de solubilidade o produto de solubilidade em condições ideais. A Figura (5.3.1) compara a correlação entre modelos de solubilidade considerando a região de formação de cocristais em metanol a diferentes temperaturas. Para o modelo estudado, Figura (5.3.1-a), as contas da curva da formação de cocristal é

realizada considerando soluções não ideais, como na Figura (5.2.1), tanto para a fase sólida (cocristal) quanto para a fase líquida.

O modelo de solubilidade estudado por Lee e Kim (2011), Figura (5.3.1-b), considera para o cálculo da curva de solubilidade a reação de equilíbrio químico da formação de cocristal por meio do produto de solubilidade dos componentes, constante de equilíbrio que relaciona um soluto e seu íons em solução, Equação (5.3.2), utilizando os dados de concentração molares de CBZ e NCT obtidos experimentalmente. O produto de solubilidade é obtido por estimação.

$$CC_{Sólido} \overset{K_{ps,CC}}{\longleftrightarrow} CBZ_{Solução} + NCT_{Solução} \tag{5.3.1}$$

$$K_{ps,CC} = [CBZ][NCT] \tag{5.3.2}$$

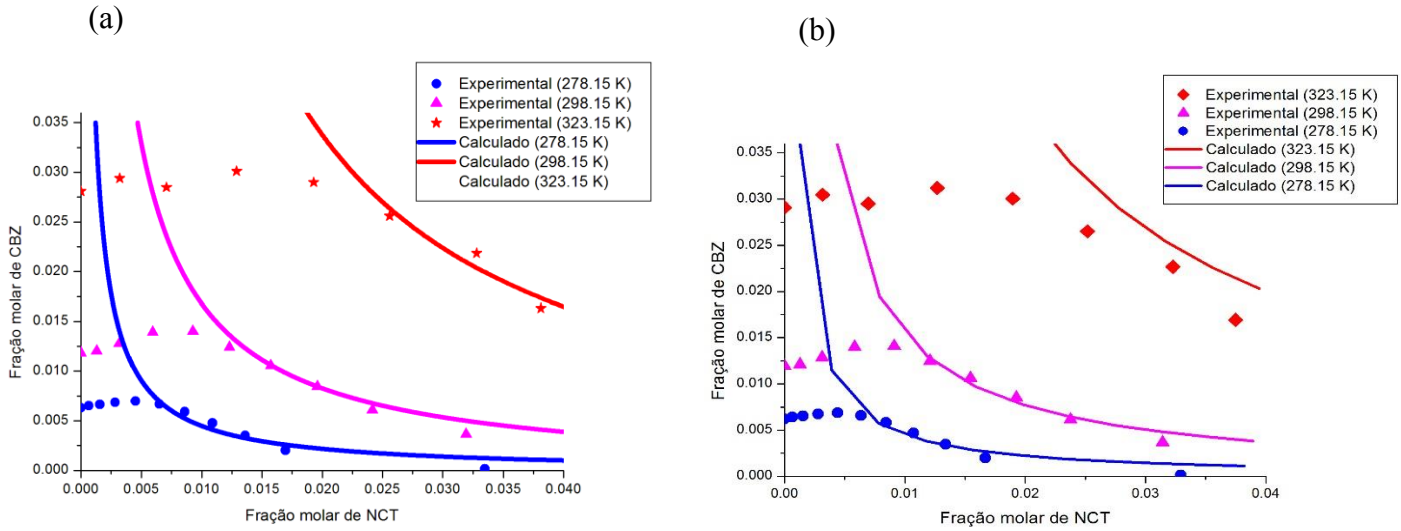

Figura 5.3.1 – Comparação entre as curvas de solubilidade de cocristal de CBZ e NCT em metanol a diferentes temperaturas. Nas contas considera-se: (A) mistura não ideais para as fases líquida e sólida. (B) metodologia proposta por Lee e Kim.

Pela comparação entre os gráficos (a) e (b) da Figura (5.3.1) nota-se que a metodologias apresentaram bons resultados para baixas temperaturas, pois descreveu bem os dados experimentais. Entretanto, o modelo proposto neste trabalho, exibiu melhor representação com o aumento da temperatura e verifica-se um aumento nos desvios, na metodologia de Lee e Kim (2011), à 323,15 K.

A Figura (5.3.2) ilustra o diagrama de fases ternário da solubilidade ideal afim de mostrar o comportamento do modelo e a importância da atividade para a metodologia proposta neste estudo do cocristal de CBZ/NCT (1:1) em metanol à 278.15, 298.15 e 323.15 K, contudo, o cálculo considera soluções ideais, tanto para a fase sólida (cocristal) quanto para a fase líquida, ou seja, considera-se os coeficientes de atividade das fases sólida e líquida iguais a 1 ($A_{1,2} = 0, \alpha_{i,j} = 0,\ \Delta g_{i,j} = 0\ e\ \Delta g_{i,j} = 0$ para $i = 1,2\ e\ 3$). O modelo apresenta desvios na predição, em relação aos dados experimentais, e o maior desvio observado é apresentado na temperatura de 323,15 K.

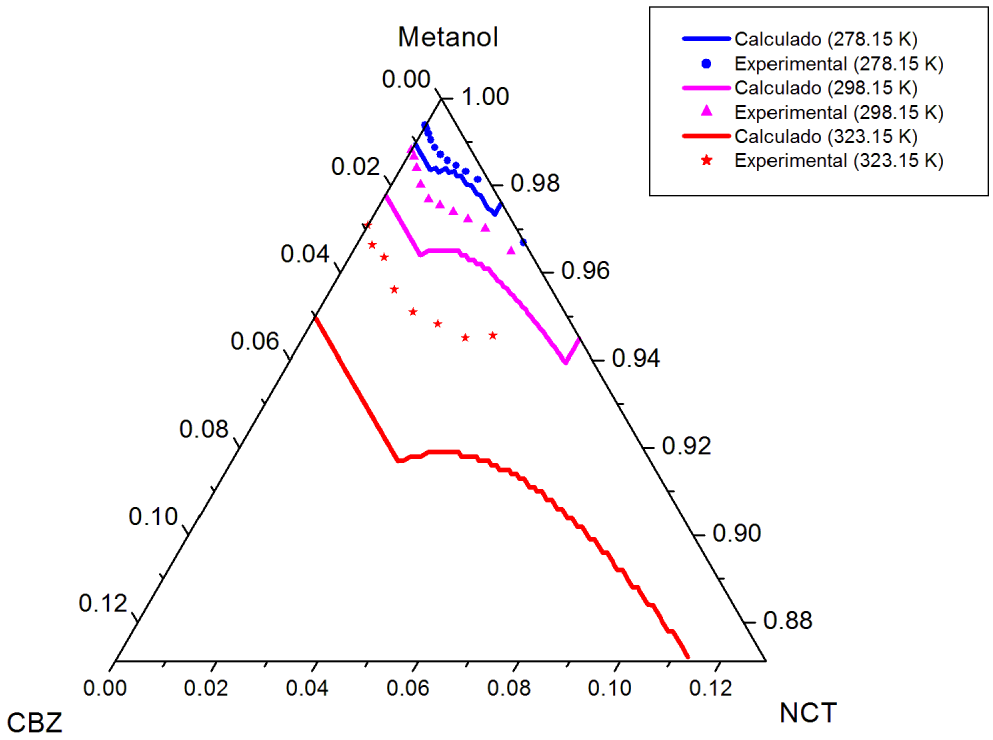

Figura 5.3.2 – Diagrama de CBZ, NCT e CC em Metanol à 273.15, 298.15 e 323.15 K. A predição da solubilidade de CC considerou ideal o coeficiente de solubilidade para as fases líquida e sólida.

Afim de mostrar a influência da condição de não idealidade da fase líquida, a Figura (5.3.3) ilustra o resultado do cálculo da solubilidade do cocristal de CBZ/NCT (1:1) em metanol à 278.15, 298.15 e 323.15 K, considerando a atividade da fase sólida constante, (coeficiente de atividade igual a 1, ou seja, $A_{1,2} = 0$), e a fase líquida como não ideal. A Tabela (5.3.1) apresenta o conjunto de parâmetros obtidos a partir da

correlação de dados para o sistema que contém a mistura de CBZ e NCT dissolvidas em um solvente comum considerando a idealidade da fase sólida.

Tabela 5.3.1 – Parâmetros binários para NRTL obtidos por estimação para a interação entre CBZ/NCT em metanol.

Solvente	**Carbamazepina/Nicotinamida**				
	$A_{1,2}$ (J/mol)	**$\alpha_{1,2}$**	**$\Delta g_{1,2}$** (J/mol)	**$\Delta g_{2,1}$** (J/mol)	**DM (10^{-2})**
Metanol	0.0	0.20011	5581.65	10243.1	1.088886

Comparando as Figuras (5.3.2) e (5.3.3) nota-se a importância da aplicação do coeficiente de atividade na metodologia desenvolvida neste trabalho, pois é observado uma redução nos desvios em relação aos dados experimentais, que estão melhor representados na Figura (5.3.3). Este resultado ocorre devido o sistema estudado ser uma mistura, ou seja, o comportamento da substância é diferente de quando estão puras e apresentam o efeito das propriedades de mistura e dos compostos envolvidos.

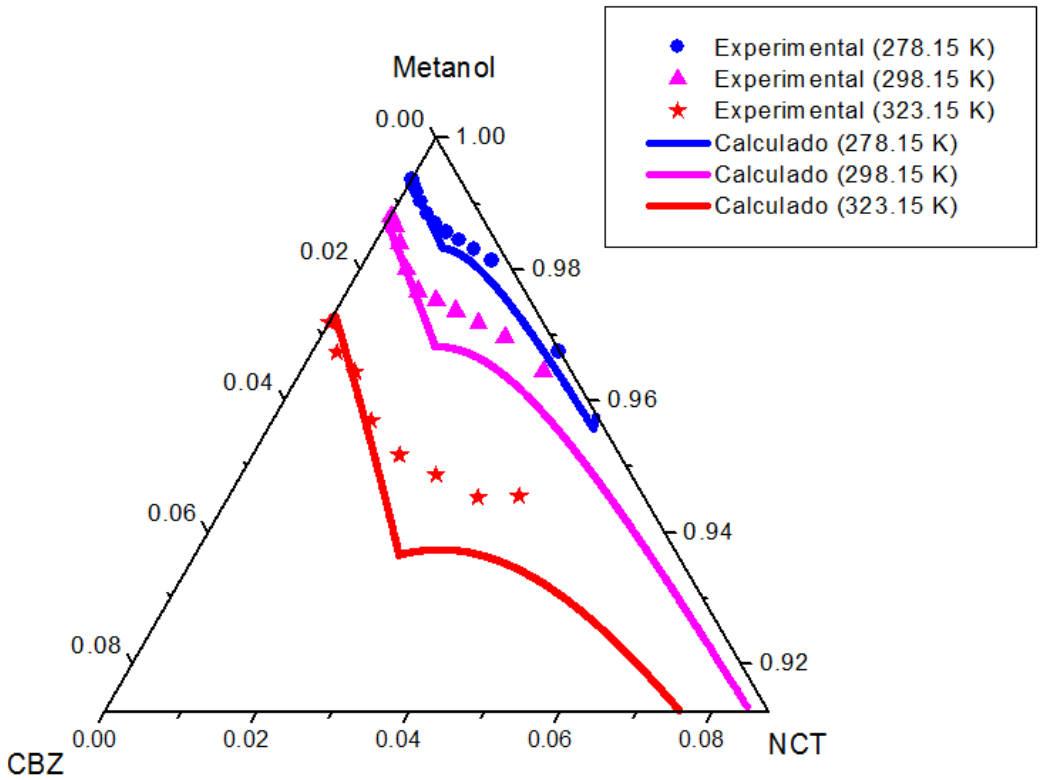

Figura 5.3.3 – Diagrama ternário de CBZ, NCT e CC em Metanol à 273.15, 298.15 e 323.15 K. A predição da solubilidade de CC considerou a fase sólida ideal e a fase líquida não ideal.

5.4 Transferência de parâmetros para cálculo de solubilidade de cocristal para diferentes solventes

Os parâmetros de interação entre CBZ e NCT não dependem do tipo de solvente, apenas da temperatura. Assim, com a finalidade de testar a transferência de parâmetros de interação entre CBZ e NCT, a solubilidade de cocristais em diferentes solventes, etanol e 2-propanol, foi calculada utilizando os mesmos parâmetros usados para o cálculo da solubilidade de cocristal em metanol, Tabela (5.2.1), em uma temperatura fixa de 298.15 K.

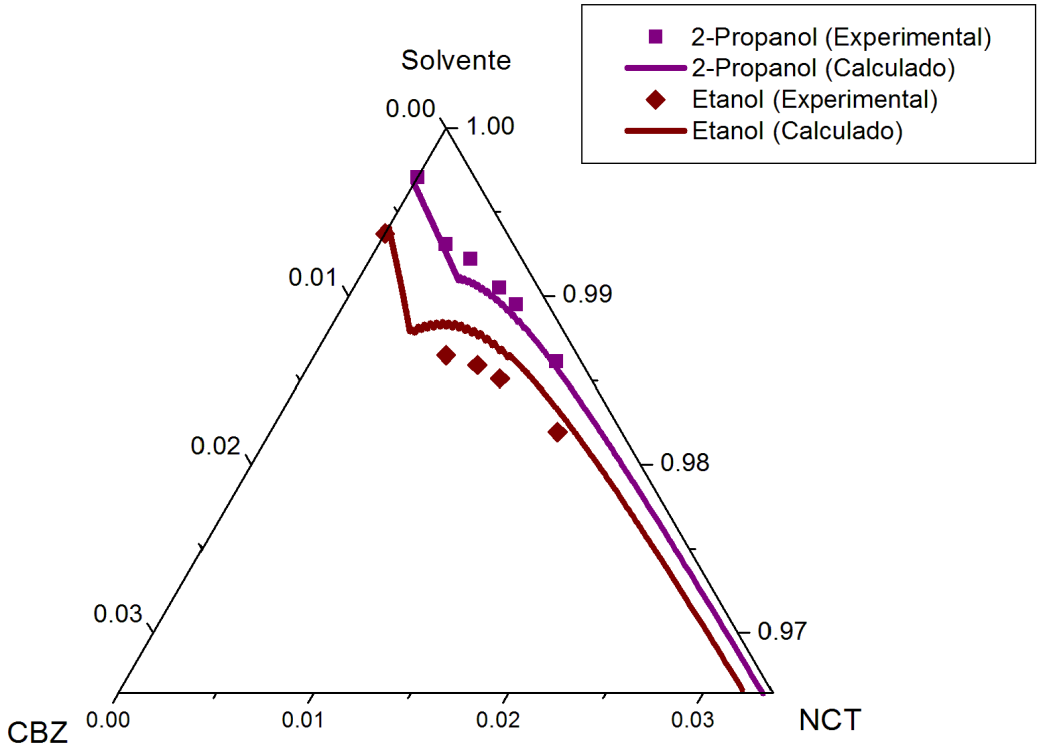

Figura 5.4.1 – Diagrama ternário de CBZ, NCT e CC 1:1 em etanol e 2-Propanol à 298.15 K com diminuição dos eixos de fração molar.

A Figura (5.4.1) mostra os resultados dos cálculos de solubilidade do cocristal de CBZ-NCT (1:1) em etanol e 2-propanol à 298,15 K. A carbamazepian é menos solúvel entre os componentes que formam o cocristal. A solubilidade do CC, assim como a solubilidade da NCT, em Etanol é maior que em 2-propanol. Nota-se que a transferência de parâmetros na metodologia proposta prediz a formação de cocristais e descreve a assimetria entre as curvas dos solventes, ou seja, com a transferência não é necessário a estimação de parâmetros de interação entre os compententes que formam o cocristal para os diferentes solventes.

A Tabela (5.4.1) apresenta os desvios relativos para confrontar os resultados experimentais e calculados. O desvio relativo, Equação (5.4.1), é calculado tendo como base o resultado experimental, ou seja:

$$Desvio\ Relativo = \frac{\left|Valor_{experimental} - Valor_{Calculado}\right|}{Valor_{experimental}} \tag{5.4.1}$$

Tabela 5.4.1 – Desvios entre valores observados e preditos da solubilidade de cocristais de etanol e 2-propanol.

Solvente	***Fração molar de CBZ***	***Fração molar de NCT (Experimental)***	***Fração molar de NCT (Calculado)***	***Desvio relativo (%)***
Etanol	0.00676	0.00676	0.004876	27.86982249
	0.00544	0.00866	0.006133	29.18013857
	0.00467	0.01022	0.007235	29.2074364
	0.0033	0.01476	0.011	25.47425474
2-Propanol	0.00264	0.00517	0.006578	27.23404255
	0.002	0.00754	0.009381	24.41644562
	0.00166	0.00888	0.011	23.87387387
	0.00128	0.01262	0.014	10.93502377

O modelo apresenta uma capacidade preditiva em 2-propanol maior que em etanol, que apresentou maiores desvios relativos. Os desvios podem ter origem das etapas de estimação de parâmetros dos sistemas soluto-solvente ou de inconsistência númerica do programa utilizado para calcular o modelo, contudo, a metodologia proposta é capaz de reproduzir o processo de formação de cocristal.

Os estudos de cocristais existentes estão limitados a considerar a fase sólida ideal, em contraposição, este estudo apresenta uma descrição termodinamicamente correta do comportamento de solubilidade do cocristal. Com esta abordagem, a solubilidade de cocristal é prevista para todos os sistemas investigados e representa bem os dados experimentais.

Capítulo 6

Conclusões e sugestões

6. Conclusões e sugestões

A metodologia matemática proposta para calcular a solubilidade de componentes puros e de cocristais em solução, considerando o equilíbrio termodinâmico entre as fases sólida e líquida, representou os dados experimentais e conseguiu predizer a região em que há formação de cocristais para o sistema de carbamazepina/nicotinamida em diferentes temperaturas e solventes orgânicos. Assim, o modelo desenvolvido neste trabalho é uma alternativa para cálculo termodinâmico de solubilidade de cocristais em condições não ideais.

Contudo, para obtenção das curvas de solubilidade, foram estimados parâmetros de interação binária entre o CBZ/solvente, NCT/solvente e CBZ/NCT para o cálculo do coeficiente de atividade das fases sólida (Margules) e líquida (NRTL). Os parâmetros foram bem correlacionados, embora o modelo NRTL apresente alta correlação. Ademais, foi possível transferir os parâmetros de interação entre CNZ/NCT estimados em um único solvente para os demais solventes orgânicos estudados, mostrando a independência dos parâmetros ao tipo de solvente.

Por fim, a solubilidade dos sistemas que formam cocristais foi descrita por meio das curvas de solubilidade apresentadas nos diagramas ternários, em que foram definidas as regiões em que há a formação de cocristais e de sólido puro.

Convém pontuar que é interessante a aquisição de dados experimentais de solubilidade de cocristais para diferentes fármacos que apresentam barreiras em relação à sua absorção e, assim, apresentar informações sobre a solubilidade e estabilidade, aplicando estratégias para aumentar a dissolução e, consequentemente, a absorção do fármaco. Além de que, como a maioria dos fármacos presentes no mercado estão em forma de mistura racêmica, formação de cocristais pode ajudar no biodisponibilidade e bioequivalência de IFAs que passam por processo de separação.

A utilização de um modelo termodinâmico baseado no equilíbrio entre fases para um sistema de solução não ideal deve apresentar melhor desempenho ao substituir o modelo NRTL (para a fase líquida) e modelo Margules (para a fase sólida) usados para o cálculo dos coeficientes de atividade por modelos com maior embasamento teórico. A formação de ligação de hidrogênio na fase líquida pode ser incluída em equações de estado do tipo SAFT ("Statistical-Associating-Fluid-Theory"). A estrutura tridimensional da fase sólida pode ser incluída via teoria de van der Waals para sólido. Essas melhorias podem aumentar a capacidade preditiva da metodologia empregada.

Referências bibliográficas

7. Referências bibliográficas

AAKERO, C. B.; BEATTY, A. M.;HELFRICH, B. A. “Total Synthesis” Supramolecular Style: Design and Hydrogen-Bond-Directed Assembly of Ternary Supermolecules. Angewandte Chemie International Edition, v. 40, p. 3240-3242, 2001.

AAKERO, C. B.; DESPER, J., URBINA, J. F. Supramolecular reagents: versatile tools for non-covalent synthesis. Chemical Communications, P. 2820-2822, 2005.

AAKERÖY, C. B. e SALMON, D. J. Salmon. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. CrystEngComm, v. 7, p. 439 – 448, 2005.

ADAM L. GRZESIAK, MEIDONG LANG, KIBUM KIM, ADAM J. MATZGER. Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, v. 92, N° 11,p. 2260-2271,2003.

AINOUZ, A.; AUTHELIN, J.-R.; BILLOT, P.; LIEBERMAN, H. Modeling and prediction of cocrystal phase diagrams. International Journal of Pharmaceutics, v. 374, p. 82-89, 2009.

ALBERTON, A. L.,Estimação de parâmetros e planejamento de experimentos: estudo de incertezas e funções de informação.Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2010.

ALHALAWEH, A.; GEORGE, S.; BASAVOJU, S.; CHILDS, S. L.; RIZVI, S. A. A.; VELAGA, S. P. Pharmaceutical cocrystals of nitrofurantoin: screening, characterization and crystal structure analysis. CrystEngComm, v. 14, p. 5078−5088, 2012.

ALHALAWEH, A.; ROY, L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; VELAGA, S. P. pH-Dependent Solubility of Indomethacin–Saccharin and Carbamazepine–Saccharin Cocrystals in Aqueous Media. Molecular Pharmaceutics, v. 9, p. 2605-2612, 2012.

ALMARSSON, O.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? Chem. Commun, p. 1889-1896, 2004.

ALMEIDA, H. Métodos para o incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis (BCS- Classe II). Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa, Faculdade de farmácia, Lisboa, Portugal, 2009.

AMIDON, G. L.; DEBRINCAT, G. A. e NAJIB, N. Effects of gravity on gastric emptying, intestinal transit, and drug absorption. The Journal of Clinical Pharmacology, v. 31, p. 968-973, 1991.

AMIDON, G.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. and CRISON, J. Pharm. Res., v. 12, p. 413–420, 1995.

ANDRÉ, V. Novas Formas para Velhos Fármacos. P. 51-55, 2012.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária , RDC n° 150, 17 de junho de 2003. p. 201.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. "Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo". Nota técnica nº 02/2017. Brasília, 3 de fevereiro de 2017.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz. Farmacopeia brasileira. Monografias, v. 2, 5ª edição. Brasília, 2010.

AULTON, M. E. e TAYLOR, K. M. G. Aulton's Pharmaceutics – The design and manufacture of medicines. Elsevier, 4ª edição, 2013.

AYD, F. J. Benzodiazepines: dependence and withdrawal. JAMA, v. 242, p. 1401-1402,1979.

BABU, N. J. e NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. Crystal Growth & Design, v. 11, p. 2662-2679, 2011.

BABU, N. J.; REDDY, L.S. e NANGIA, A. Amide−N-Oxide Heterosynthon and Amide Dimer Homosynthon in Cocrystals of Carboxamide Drugs and Pyridine N-Oxides. Molecular Pharmaceutics, v. 4 (3), p. 417-434, 2007.

BARD, Y. Nonlinear estimation parameters. Academic Press, New York, 1974.

BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D. e VELAGA, S. P. Pharmaceutical Cocrystal and Salts of Norfloxacin. Crystal Growth & Design, v. 6 (12), p. 2699-2708, 2006.

BATESM, D. M.; WATTS, D. G. Nonlinear regression analysis and its applications. Wiley, 1988.

BEHME, R. J.; BROOKE, D. J. Heat of fusion measurement of a low melting polymorph of carbamazepine that undergoes multiple-phase changes during differential scanning calorimetry analysis. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 80, p. 986-990, 1991.

BERGE, S. M.; BIGHLEY, L. D.; MONKHOUSE, D. C. Pharmaceutical Salts. Review article. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 66, n° 1, 1977.

BETHONE, S. Thermodynamic and kinetic parameters that explain crystallization and solubility of pharmaceutical cocrystals.2009. Tese (Doctor of Philosophy – Pharmaceutical Sciences) - University of Michigan.

BHOGALA , B. R.; BASAVOJU, S.; NANGIA, A. Tape and layer structures in cocrystals of some di- and tricarboxylic acids with 4,4′-bipyridines and isonicotinamide. From binary to ternary cocrystals. CrystEngComm, v. 7, p. 551-562, 2005.

BISWAS, N. Solid forms and Pharmacokinetics. In Pharmaceutical Salts and Co-crystals; Wouters, J., Quéré , L. Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., p. 128-153, 2012.

BJÕRCK, A. Numerical methods for least squares problems. SIAM (Society for Industrial and Applied Mathematics), Philadelphia, 1996.

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

BLAGDEN, N.; MATAS, M. DE; GAVAN, P. T.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 59, p. 617-630, 2007.

BOTTOM, R. The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterisation of a drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies.International Journal of Pharmaceutics, v. 192, p. 47-53, 1999.

BOX, G. E. P. Fitting empirical data. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 86, p. 792-816, 1960.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5. Ed. Brasília: ANVISA, 2010. 2 v. p.729.

BRODER, C. K.; DAVIDSON, M. G.; FORSYTH, V. T.; HOWARD, J. A. K.; LAMB, S.; MASON, S. A. On the Reliability of C−H···O Interactions in Crystal Engineering: Synthesis and Structure of Two Hydrogen Bonded Phosphonium Bis(aryloxide) Salts. Crystal Growth & Design, v. 2, p. 163-169, 2002.

BYRN, S. R.; PFEIFFER, R. R.; GANEY, M.; HOIBERG, C. e POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical solids: A strategic approach to regulatory considerations. Pharmaceutical Research, v. 12, p. 945–954, 1995.

CAI, X.; CUI, Z.; ZENG, J.; TAN, Y. Individual parameter selectuion strategy for particle swarm optimization. Division of system simulation and computer application, Taiyuan University of Science and Technology. China, 2009.

CEOLIN, R.; TOSCANI, S.; GARDETTE M. F.; AGAFONOV V. N.; DZYABCHENKO, A. V.; BACHET B. X-ray Characterization of the Triclinic Polymorph of Carbamazepine. Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 86, n° 9, p. 1062-1065, 1997.

CHIARELLA, R. A.; DAVEY, R. J.; PETERSON, M. L.; Making Co-Crystals - The utility of ternary phase diagrams. Crystal Growth & Design, v. 7, p. 1223-1226, 2007.

CHILDS, S. L.; STAHLY, P. G.; PARK, A. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. Molecular Pharmaceutics, v. 4, p. 323–338, 2007.

COLLET, A.; JACQUES, J.; WILEN, S. H. Enantiomers, racemates, and resolutions. Wiley, New York, 1981.

DAHAN, A.; MILLER, J. M.; AMIDON, G. L. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. The AAPS Journal, 11, 4, 2009.

DESIRAJU, G. R. Crystal Engineering: The Design of Organic Solids. Elsevier, Amsterdam, v. 54, 1989.

DESIRAJU, G. R. Hydrogen Bridges in Crystal Engineering: Interactions without Borders. Accounts of Chemical Research, v. 35, p. 565-573, 2002.

DRESSMAN, J.; VERTZONI, M., GOUMAS, K. and REPPAS, C. Adv. Drug Delivery Rev., v. 59, p. 591, 2007.

ELDER, D. P.; HOLMB, R.; DIEGO, H. L. DE. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. International Journal of Pharmaceutics, v. 453, p. 88-100, 2012.

ESPIE, D. M.; MACCHIETTO, S. Nonlinear transformations for parameter estimation. Ind. Eng. Chem. Res. 1988, 27, 2175-2179.

ETTER, M. C. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds. Accounts of Chemical Research, v. 23, p. 120-126, 1990.

ETTER, M. C.; REUTZEL, S. M. Self-organization of adenine and thymine in the solid state. J. Am. Chem. Soc., v. 115, p. 4411-4412, 1993.

FABER, R.; LI, P.; WOZNY, G. Sequencial parameter estimation for large-scale system with multiple data sets. 1. Computational framework. Ind. Eng. Chem. Res, v. 42, p. 5850-5860, 2003.

FDA – U. S. Food & Drug. Disponível em URL: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm [02 março 2017].

FDA- Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US. Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Cocrystals, 2011.

FDA- Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US. Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Cocrystals, 2013.

FREY, H-H; JANZ, D. Antiepileptic Drugs, Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, v. 74, 1985.

FRIŠČIĆ,, T.; JONES, W. Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: an update. J. Pharm. Pharmacol., v. 62, p. 1547−1559, 2010.

GADADE, D. D.; PEKAMWAR, S. S. Pharmaceutical Cocrystals: Regulatory and Strategic Aspects, Design and Development. Advance Pharmaceutical Bulletin, v. 6, p. 479-494, 2016.

GAGNIÈRE, E; MANGIN, D.; VEESLER, S. e PUEL, F. In Pharmaceutical Salts and Co-crystals; Wouters, J.; Quére, L., eds.; Royal Society of Chemistry: London, cap. 9, 2012.

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

GOOD, D. e RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. Crystal Growth & Design, v. 9, p. 2252-2264, 2009.

HHS/FDA Guidance for Industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classifi cation system. Rockville, MD, Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, 2000 (http:// www.fda.gov/cder/guidance/index.htm)

HICKEY, M. B.; PETERSON, M. L.; SCOPPETTUOLO, L. A.; MORISSETTE, S. L.; VETTER, A.; GUZMÁN, H.; REMENAR, J. F.; ZHANG, Z.; TAWA, M. D.; HALEY, S.; ZAWOROTKO, M. J.; ALMARSSON, O. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 67, p. 112, 2007.

HOSKINS, B. F.; ROBSON, R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p. 5962, 1989.

https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/. Acesso em 02 de março de 2017.

Institute of medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; p. 123,1998.

IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, ed. A. D. McNaught and A. Wilkinson, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2nd edn, 1997.

JACOB, R. A.; SWENDSEID, M.E. Niacin. In: Ziegler EE, Filer LJ Jr, eds. Present Knowledge in Nutrition. Washington, DC: International Life Sciences Institute Press, 7th ed., 1996.

JAYASANKAR, A.; REDDY, L. S.; BETHUNE, S. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Role of Cocrystal and Solution Chemistry on the Formation and Stability of Cocrystals with Different Stoichiometry. Crystal & Growth Design, v. 9, p. 889−897, 2009.

JOHNSON, S. R. e ZHENG; W. Recent progress in the computational prediction of aqueous solubility and absorption. AAPS JournalB: E27–E40.

KAHELA, P., AALTONEN, R., LEWING, E., ANTTILA, M., KRISTOFFERSSON, E., Pharmacokinetics and dissolution of two crystalline forms of carbamazepine. Int. J. Pharm., 14, 103-112 (1983).

KENNEDY, J. C.; EBERHART, R. C. “Particle Swaarm Optimization“, In: Proc. IEEE Internation Conference on Neural Networks. Perth, Australia, p. 1942-1948, 1995.

KHANKARI, K. R. e GRANT, J. W. D. Pharmaceutical hydrates. Thermochimica acta, v. 248, p. 61-79, 1995.

KHANKARI, R. K.; GRANT, D. J. W. Pharmaceutical hydrates. Thermochimica Acta , v. 248, p. 61-79, 1995.

KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. Int J Pharm, v. 193, p. 137–146, 2000.

KOELLA, W. P.; LEVIN, P.; BALTZER, V. The pharmacology of carbamazepine and some other anti-epileptic drugs. In: Birkmayer W (ed) Epileptic seizures-behaviour-pain. Huber, Bern, p. 32, 1976.

KRATOCHVIL, B. Glassy, Amorphous and Nano-Crystalline Materials, Hot Topics in Thermal Analysis and Calorimetry. Springer Science+Business Media B.V. 2011.

KUMINEK, G.; CAO, F.; ROCHA, A.B. de O. da; CARDOSO, S. G.; RODRÍGUEZ - HORNEDO, N. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 101, p. 143–166, 2016.

LANGE, L.; HEISEL, S.; SADOWSKI, G. Predicting the Solubility of Pharmaceutical Cocrystals in Solvent/Anti-Solvent Mixtures. Molecules, v. 21, p. 593, 2016.

LANGE, L.; LEHMKEMPER, K.; SADOWSKI, G. Predicting the Aqueous Solubility of Pharmaceutical Cocrystals As a Function of pH and Temperature. Crystal Growth & Design, v. 16, p. 2726-2740, 2016.

LANGE, L.; SADOWSKI, G. Polymorphs, Hydrates, Cocrystals, and Cocrystal Hydrates: Thermodynamic Modeling of Theophylline Systems. Crystal Growth & Design, v. 16, p. 4439-4449, 2016.

LANGE, L.; SADOWSKI, G. Thermodynamic Modeling for Efficient Cocrystal Formation. Crystal Growth & Design, v. 15, p. 4406-4416, 2015.

LANGE, L.; SCHLEINITZ, M.; SADOWSKI, G. Predicting the Effect of pH on Stability and Solubility of Polymorphs, Hydrates, and Cocrystals. Crystal Growth & Design, v. 16, p. 4136-4147, 2016.

LEE, K.-C.; KIM, K.-J. Effect of Supersaturation and Thermodynamics on Co-Crystal Formation. Chemical Engineering & Technology, v. 34, p. 619-623, 2011.

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, v. 44, p. 235-249, 2000.

LIPKA, E; AMIDON, G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. Journal of controlled released, v.62, p. 41-49, 1999.

LIU, W.; DANG, L.; BLACK, S.; WEI, H. Solubility of Carbamazepine (Form III) in Different Solvents from (275 to 343) K. Journal Chemical Engineering Data, v. 53, p. 2204-2206, 2008.

LU, J.; ROHANI, S. Preparation and characterization of theophylline–nicotinamide cocrystal. Organic Process Research & Development, v. 13, p. 1269–1275, 2009.

MACKAY, D; HATHCOCK, J; GUARNERI, E . Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. Nutrition reviews, v. 70, n° 6, p. 357–66, 2012.

MAH, P. T.; LAAKSONEN, T.; RADES, T.; AALTONEN, J.; PELTONEN, L.; STRACHAN, C. L. Unravelling the relationship between degree of disorder and the dissolution behavior of milled glibenclamide. Molecular Pharmaceutics, v. 11, p. 234-242, 2014.

MARRERO, J.; ABILDSKOV, J. Solubility and related properties of large complex chemicals. DECHEMA Chemistry Data Series. Frankfurt, v. 15, 2003.

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

MUNSHI, T.; REDHA, B.; FEEDER, N.; MEENAN, P.; BLAGDEN, N. Impact of Mixed Solvent on Co-Crystal Solubility, Ternary Phase Diagram, and Crystallization Scale Up. . Crystal Growth & Design, v. 16, p. 1817-1823, 2016.

NEAU, S. T. Water-insoluble drug formulation. Edit by Rong Liu. CRC Press, 2° edition, 2008.

NEHM, S. J.; RODRÍGUEZ-SPONG, B.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Phase Solubility Diagrams of Cocrystals Are Explained by Solubility Product and Solution Complexation. Crystal Growth & Design, v. 6, n° 2, p. 592-600, 2006.

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N.S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. International Journal of Pharmaceutics, v. 201, p. 131-150, 2000.

PETZOLD, L. A description of DASSL: a diferential/algebraic system solver. Proceedings 10th

PINTO, M. A. L. Estudos termoanalíticos da carbamazepina: hidratação/desidratação, decomposição térmica e interações com excipientes empregados em formulações farmacêuticas. 2012. Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

POST, R. M.; UHDE, T. W.; PUTNAM, F. W.; BALLENGER, J. C.; BERRETTINI, W. H. Kindling and carbamazepine in affective illness. The Journal of Nervous and Mental Disease, v. 170, p. 717-731, 1982.

POUTON, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 29, p. 278-287, 2006.

PRAUSNITZ, J. M.; LICHTENTHALER, R. N. e AZEVEDO, E. G. de. Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria. 2. ed. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1986.

REMENAR, J. F.; MORISSETTE, S. L.; PETERSON, M. L.; MOULTON, B.; MACPHEE, J. M.; GUZMAN, H. R.; ALMARSSON, O. Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4-dicarboxylic acids.Journal of the American Chemical Society, v. 125, p. 8456, 2003.

RENON, H.; PRAUSNITZ, J. M. Estimationofparameters for the NRTL equation for excesso Gibbs energies of strongly non ideal liquid mixtures. Vol. 8, N°. 3, 413-419, 1969.

RENON, H.; PRAUSNITZ, J. M. Local compositios in thermodynamic excesso functions for liquidmixture. AlcheJournal, Vol. 14, N°. 1, pág 135-144, 1968.

ROCHA, A. B. O.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; ROSA, J.; RAUBER, G. S.; BORBA, P. A. A.; SIEDLER, S.; STULZER, H. K.; CUFFINI, S. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; CARDOSO, S. G. Cocristais: Uma estratégia promissora na área farmacêutica. Química Nova, v. 39, n°. 9, p. 1112-1125, 2016.

RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J.; RODRÍGUEZ -HORNEDO, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 241–274, 2004.

ROY, L.; LIPERT, M.; HUANG, N.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. In Pharmaceutical Salts and Co-crystals; Wouters, J.; Quére, L., eds.; Royal Society of Chemistry: London, cap 11, 2012.

RUETHER, F.; SADOWSKI, G. Modeling the solubility of pharmaceuticals in pure solvents and solvent mixtures for drug process design. Journal of pharmaceutical sciences, v. 98, n° 11, p. 4205-4215, 2009.

SANTOS, T. J.; PINTO, J. C. Taking variable correlation into consideration during parameter estimation. Braz. J. Chem. Eng. Vol. 15, N°1. São Paulo, 1998.

SCHULTHEISS, N.; HENCK, J.-O. Role of co-crystals in the pharmaceutical development continuum. In Pharmaceutical Salts and Co-crystals; Wouters, J., Quéré , L. Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., p. 110-125, 2012.

SCHULTHEISS, N.e NEWMAN, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. Crystal Growth & Design, v. 9, p. 2950-2967, 2009.

SCHWAAB, M.; BISCAIA, E. C., Jr.; MONTEIRO, J. L.; PINTO, J. C.Non linear parameter estimation through particle swarm optimization.Chemical Engineering Science, v. 63, pp. 1542-155, 2008.

SCHWAAB, M.; PINTO, J. C. Análise de dados experimentais, I: fundamentos de estatística e estimação de parâmetros. Rio de Janeiro: E-papers, 2005.

SCHWAAB, M.; PINTO, J. C. Análise de dados experimentais, I: fundamentos de estatística e estimação de parâmetros. Rio de Janeiro: E-papers, 2007.

SCHWAAB, M.; PINTO, J. C. Análise de dados experimentais, I: fundamentos de estatística e estimação de parâmetros. Rio de Janeiro: E-papers, 2008.

SILLANPAA, M. Carbamazepine. Pharmacological and clinical uses. Acta Neurologica Scandinavica, v. 88, 1981.

SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C.; ABBOTT, M. M. Introdução à termodinâmica da engenharia química. LTC, 7ª edição, Rio de Janeiro, 2007.

STAHL, P.H.; WERMUTH, C.G. Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use. Wiley-VCH. Weinheim, 2002.

THAYER, A. M. Finding Solutions. Chemical & Engineering News. Houston, v. 88, p. 13-18, 31 de Maio de 2010.

The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Proceedings of the Joint Pharmacopeial Open Conference on International Harmonization of Excipient Standards, Rockville, MD. P 113, 30 de neiro - 2 de Fevereiro 1994 (Second conference).

THRELFALL, T. L. 1995. Analysis of organic polymorphs—a review. Analyst, v. 120, p. 2435-2460,1995.

TRASK, A. V.; MOTHERWELL, W. D. S.; JONES, W. Pharmaceutical Cocrystallization: Engineering a Remedy for Caffeine Hydration. Crystal Growth & Design, v. 5, n° 3, p. 1013-1021, 2005.

UNITED STATES - Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Rockville: FDA, 2015, 1-14.

VISHWESHWAR, P.; MCMAHON, J. A.; BIS, J. A. e ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical co-crystals. Journal of pharmaceutical sciences, v. 95, p. 499-516, 2006.

VISHWESHWAR, P.; MCMAHON, J.A.; BIS, J. A.; ZAWOROTKO, M.J. Pharmaceutical co-crystals. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.95, p. 488-516, 2006.

WALAS S. M., Phase equilibria in chemical engineering. Butterworth Publishers, 1985. Páginas 201-202.

WANG, Y.; LOBRUTTO, R.; WENSLOW, R. W e SANTOS, I. Eutectic Composition of a Chiral Mixture Containing a Racemic Compound. Organic Process Research & Development, v. 9, p. 670-676, 2005.

WENGER, M. and BERNSTEIN, J. An alternate crystal form of gabapentin: a cocrystal with oxalic acid." Crystal Growth & Design, v. 8, p. 1595-1598, 2008.

WILSON, G. M. Am. Chem. Soc. 86, 127, 1964.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Multisource. Geneva, n° 937, 2006.

WOUTERS, J.; QUÉRÉ, L. Pharmaceutical Salts and Co-crystals. RSC Drug Discovery Series, n° 16, 2012.

WU, H.; DANG, L.; WEI, H. Solid−Liquid Phase Equilibrium of Nicotinamide in Different Pure Solvents: Measurements and Thermodynamic Modeling. Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 53, p. 1707-1711, 2014.

YAGHI, O. M.; LI, G.; H. Li. Selective binding and removal of guests in a microporous metal–organic framework. Nature, v. 378, p. 703-706,1995.

YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 27–42, 2001.