

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

Carlos Henrique de Moura Oliveira

**ESTUDOS DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS FORMAS
SÓLIDAS DO SULFAMETOXAZOL**

Alfenas/Mg

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

Carlos Henrique de Moura Oliveira

**ESTUDOS DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS FORMAS
SÓLIDAS DO SULFAMETOXAZOL**

Alfenas/Mg

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas

O48u Oliveira, Carlos Henrique de Moura.
Estudo das propriedades físico-químicas das formas sólidas do sulfametoxazol. / Carlos Henrique de Moura Oliveira – Alfenas/MG, 2018.

81 f.: il. --

Orientador: Antônio Carlos Doriguetto.
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, 2018.
Bibliografia.

1. Polimorfismo. 2. Sulfametoxazol. 3. Solubilidade. 4. Novas estruturas. I. Doriguetto, Antônio Carlos. II. Título.

CDD-541

Carlos Henrique de Moura Oliveira

**ESTUDOS DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS FORMAS
SÓLIDAS DO SULFAMETOXAZOL**

A Banca examinadora abaixo-assinada, aprova
a Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Química pelo Instituto de Química da
Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Físico-química

Aprovada em: 18/07/2018

Profº. Dr. Antônio Carlos Doriguetto
Instituição: Unifal-Mg

Assinatura:

Profº. Dra. Renata Diniz
Instituição: UFMG

Assinatura:

Profº. Dr. Rudy Bonfilio
Instituição: Unifal-Mg

Assinatura:

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo o apoio e segurança que foi necessária nos momentos difíceis, mas também a todos os sorrisos nos momentos de alegria.

Ao meu orientador prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto por toda a paciência e disposição em cada dúvida que surgiu durante essa trajetória e por ter inspirado em mim a admiração por cristalografia.

Aos professores Marcelo Trevisan, Rudy Bonfilio, Fábio Pisseti e Magali Araújo pela disponibilidade de seus laboratórios e equipamentos , em que, grande parte dos experimentos contidos nesta dissertação foram realizados.

À doutora Cristiane Cabral Melo pela colaboração no trabalho de elucidação das estruturas inéditas do sulfametoxazol.

À doutora Jennifer Jacon pela paciência e ensinamentos na operação de diversos equipamentos de análise instrumental.

À todos os amigos e alunos do meu grupo de pesquisa.

RESUMO

Sulfametoxazol (SMX) ou 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) benzenossulfonamida pertence ao grupo das moléculas de sulfonamida e é um medicamento utilizado no tratamento de infecções bacterianas, as sulfonamidas são um análogo estrutural do ácido paraaminobenzóico (PABA). No estado sólido SMX possui cinco formas polimórficas diferentes e vários sais. Entre as formas conhecidas, o polimorfo I é o identificado na matéria-prima e medicamentos da SMX. Dentre as formas conhecidas do SMX foram escolhidas para nosso estudo as formas sólidas do SMX os polimorfo I (SMXI), polimorfo II (SMXII) e os sais inorgânicos Cl^- (SMXCl) e Na^+ (SMXNa), afim de se realizar um extensivo estudo nas propriedades térmicas, espectroscópicas, em solução e obter novas formas sólidas. As formas sólidas obtidas foram caracterizadas por difração de raios X por policristais, espectroscopia de infravermelho e calorímetro de varredura diferencial. Obteve-se êxito na síntese de dois novos sais do SMX com os ânions Br^- e NO_3^- . Mostrou-se, inequivocamente, que SMXI e SMXII são polimorfos enantiotrópicos com uma transição de fase no estado sólido a 168°C . O polimorfo SMXII metaestável também pode ser transformado em estado sólido para um fresamento SMXI estável. A solubilidade das formas SMXI e SMXII em meio de acetonitrila foi estudada, não mostrando diferença significativa entre a forma em cada meio. A solubilidade comparável pode ser atribuída às transições de fase observadas para o material sólido residual em equilíbrio com a solução durante o teste de solubilidade de equilíbrio. A caracterização dos sais revelou que os sais SMXNa e SMXBr seriam os que apresentam uma maior estabilidade térmica, uma vez que a decomposição desses sais ocorre em temperaturas mais elevadas, enquanto, os experimentos de solubilidade mostraram que sal de SMXNa apresenta uma alta solubilidade em água sendo próxima à $49,5\text{ mg mL}^{-1}$.

Palavras-chaves: Polimorfismo, sulfametoxazol, solubilidade, novas formas sólidas

ABSTRACT

Sulfamethoxazole (SMX) or 4-amino-N- (5-methyl-3-isoxazolyl) benzenesulfonamide belongs to the group of sulfonamide molecules and is a medicine used in the treatment of bacterial infections, sulfonamides are a structural analogue of paraaminobenzoic acid (PABA). In the solid state SMX has five different polymorphic forms and several salts. Among the known forms, polymorph I is the one identified in the raw material and drugs of SMX. Among the known forms of SMX, the solid forms chosen of SMX were polymorph I (SMXI), polymorph II (SMXII) and inorganic salts with anions Cl^- (SMXCl) and Na^+ (SMXNa), in order to realize an extensive study of thermal, spectroscopic, solution properties and obtain new solids forms. We have success in the synthesis of two new salts of the SMX with the anions Br^- and NO_3^- . Has been shown, unambiguously, that SMXI and SMXII are enantiotropic polymorphs with a solid-state phase transition at 168 °C. Besides that, SMXII polymorph can be transformed in SMXI by a solid-state phase transition induced for milling process. The solubility of the SMXI and SMXII forms studied in acetonitrile media was showing no significant difference between the polymorphic forms. The comparable solubility's can be attributed to the phase transitions observed for the residual solid material in equilibrium with the solution during the equilibrium solubility test. The characterization of the salts revealed that the salts SMXNa and SMXBr are more thermally stables, since the decomposition of these salts occurs in temperatures more high, whereas, the solubility experiments showed that salt of SMXNa presents a high solubility in water being close to 49.5 mg mL^{-1} .

Keywords: Polymorphism, sulfamethoxazole, solubility, new solid forms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquemas químicos do sulfametoxazol como espécie neutra, catiônica e aniônica-----	18
Figura 2	Intensidade fóton de raios-X espalhados para SMXI (a) e SMXII(b) à 22° C em função do ângulo 2θ -----	35
Figura 3	(a) Comparação do comportamento térmico analisado por DSC das amostras SMXI e SMXII. Em (b) DSC-TG SMXI e em (c) DSC-TG SMXII-----	36
Figura 4	Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXII-----	37
Figura 5	Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXI enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo os átomos de N---	38
Figura 6	Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXI enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo os átomos de N ---	38
Figura 7	Difratogramas de raios X para os sólidos residuais em equilíbrio com as soluções de acetonitrila no experimento de solubilidade-----	39
Figura 8	Difratogramas de raios X para o SMXII em equilíbrio com a suspensão em acetonitrila do experimento de "slurry test" -----	40
Figura 9	Perfis de difração de raios X para as amostras SMXI e SMXII depois do experimento de moagem-----	41
Figura 10	Representação gráfica do empacotamento do SMXI e SMXII-----	42
Figura 11	Representação gráfica do empacotamento do SMXI e SMXII mostrando a segunda camada do empacotamento-----	43
Figura 12	Figura 12. Representação gráfica da comparação das celas unitárias do SMXI (grupo de espaço C2/c) e SMXII (grupo de espaço I2/a)-----	43
Figura 13	Representação gráfica dos espectros no infravermelho em função da temperatura para a amostra SMXII-----	44
Figura 14	Perfis do DSC para as formas sólidas SMXI(a) e SMXII(b) em diferentes ciclos de aquecimento e resfriamento-----	45
Figura 15	Perfis de difração de raios X para os sólidos residuais do experimento de DSC-----	46
Figura 16	Perfil de DSC para a amostra SMXII(a) e em (b) perfil de PXRD depois do terceiro ciclo de aquecimento da amostra SMXII-----	47
Figura 17	Representação gráfica (Mercury) da unidade assimétrica da estrutura determinada por SXRd para a amostra SMXBr-----	49

Figura 18	(a) Representação gráfica (Mercury) da unidade assimétrica da estrutura determinada por SXRD para a amostra SMXNO ₃ . (b) Sobreposição das duas moléculas do SMX presentes na unidade assimétrica-----	50
Figura 19	destaque do pseudo-simetria de inversão (ponto em vermelho) definido pelos átomos homólogos das duas moléculas de SMX independentes por simetria na unidade assimétrica-----	51
Figura 20	Representação gráfica (Mercury) dos conformero E (a) e conformero Z (b) para a molécula de SMX-----	52
Figura 21	Representação gráfica (Mercury) do empacotamento da estrutura SMXBr enfatizando as ligações de H na estrutura com o ânion Br ⁻ -----	53
Figura 22	Representação gráfica (Mercury) do empacotamento cristalino do SMXBr projetada ao longo do plano (a) bc, (c) ac e (c) ab-----	54
Figura 23	Representação gráfica (Mercury) do empacotamento cristalino do SMXCl projetada ao longo do plano ab-----	55
Figura 24	Representação gráfica (Mercury) do empacotamento da estrutura SMXNO ₃ enfatizando as ligações entre a molécula de SMX e o ânion NO ₃ -----	56
Figura 25	Representação gráfica (Mercury) do empacotamento cristalino do SMXNO ₃ projetada ao longo do plano (a) bc e (b) ab-----	57
Figura 26	Intensidade de fótons de raios X espalhados para SMXNa à 22 °C em função do ângulo 2θ -----	58
Figura 27	Curvas DSC (linha contínua) e TG (linha descontinua) do SMXNa-----	59
Figura 28	(a) Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXNa. Em (b) Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXNa enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo o átomo de sódio-----	60
Figura 29	Perfil de PXRD calculado e observado para a amostra de SMXCl -----	60
Figura 30	Curvas de DSC (linha contínua) e TG (linha descontinua) da amostra SMXCl-----	61
Figura 31	a) Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXCl. Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXCl enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo o ânion Cl ⁻ -----	62
Figura 32	Perfil de PXRD calculado e observado para a amostra de SMXBr-----	62
Figura 33	Curvas de DSC (linha contínua) e TG (linha descontinua) da amostra SMXBr-----	63

Figura 34	Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXBr-----	63
Figura 35	Perfil de PXRD calculado e observado para a amostra de SMXNO ₃ --	64
Figura 36	Curvas de DSC (linha continua) e TG (linha descontinua) da amostra SMXNO ₃ -----	65
Figura 37	Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXNO ₃ -----	65
Figura 38	Representação gráfica dos resultados obtidos no experimento de solubilidade pelo método de agitação em frasco durante 24h e 48h à 25 °C -----	67
Figura 39	Difratogramas de raios X para os sólidos residuais em equilíbrio com as soluções do experimento de solubilidade -----	68
Figura 40	Ensaio qualitativo de liberação de contraíons pelo teste do papel tornassol -----	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados cristalográficos de algumas formas sólidas do SMX-----	19
Tabela 2	Dados calorimétricos determinados para as formas sólidas SMXI e SMXII--	36
Tabela 3	Principais dados cristalográficos para as formas SMXBr e SMXNO ₃ determinada nesse estudo-----	49

LISTA DE ABREVIATURAS

SMX	Sulfametoxazol
SMXI	Polimorfo I do sulfametoxazol
SMXII	Polimorfo II do sulfametoxazol
SMXCl	Cloreto do sulfametoxazol
SMXNa	Sal sódico do sulfametoxazol
SMXBr	Brometo do sulfametoxazol
SMXNO ₃	Nitrato do sulfametoxazol
SMXH	Hemidrato do sulfametoxazol
PXRD	Difração de raios X pelo método de policristais
SXRD	Difração de raios X pelo método de monocristal
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
CNTP	Condições normais de temperatura e pressão
FTIR-ATR total atenuada	Espectroscopia no infravermelho com o módulo refletância total atenuada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência

SUMÁRIO

1-	INTRODUÇÃO -----	12
1.1	<u>Sólidos em associação com co-formadores</u> -----	16
1.2	<u>Sulfametoxazol</u> -----	18
1.3	<u>Polimorfos, sais, hidratos do sulfametoxazol</u> -----	20
1.4	<u>Equilíbrio entre fases sólidas</u> -----	21
2-	OBJETIVOS -----	24
3-	MATERIAL E MÉTODOS -----	25
3.1	<u>Obtenção das diferentes formas sólidas do SMX</u> -----	25
3.2	<u>Caracterização das formas sólidas (PXRD,SRXD, FTIR-ATR e DSC-TG)--</u>	26
3.3	<u>Método de Rietveld</u> -----	28
3.4	<u>Ensaio de solubilidade</u> -----	29
3.5	<u>Estudos de interconversão de SMXI/SMXII</u> -----	30
3.6	<u>Ensaio qualitativo de liberação de contraíons</u> -----	31
4-	RESULTADOS E DISCUSSÃO -----	31
4.1	<u>Obtenção das formas sólidas</u> -----	31
4.2	<u>Estudo do sistema polimórfico SMXI/SMXII</u> -----	33
4.2.1	<u>Estrutura cristalina e caracterização dos polimorfos I e II</u> -----	33
4.2.2	<u>Ensaio de solubilidade para polimorfos do SMX e estudo de transição de em suspensão</u> -----	38
4.2.3	<u>Estudos de transição de fase sólido-sólido (Experimento de moagem)</u> -----	40
4.2.4	<u>Comportamento térmico dos polimorfos SMXI/SMXII</u> -----	44
4.3	<u>Sais do SMX</u> -----	47
4.3.1	<u>Estruturas inéditas dos sais do SMX</u> -----	48
4.3.2	<u>Caracterização do material policristalino dos sais SMX</u> -----	57
4.3.3	<u>Ensaio de solubilidade para os sais do SMX</u> -----	65
4.3.4-	<u>Estudo de volatilidade do contraíon</u> -----	68
5-	CONCLUSÕES -----	70
6-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	71

1 INTRODUÇÃO

Compreender o comportamento físico-químico de uma amostra muitas vezes requer a elucidação de sua estrutura e a determinação das interações intermoleculares e intramoleculares (HIRAI et al, 2014). A literatura mostra existir um grande esforço concentrado na síntese de novos materiais buscando cada vez mais inovações em suas propriedades físicas. Para isso é necessário o conhecimento das relações entre estrutura-propriedade o que em muitos casos leva a elaboração de estratégias para construção de cristais (CHORAZAY, 2014; PEDERSON, 2014).

Cristais têm como característica mais impressionante as formas poliédricas que assumem, sendo que muitos dos primeiros trabalhos desenvolvidos na área de cristalografia estariam relacionados com o estudo morfológico desses espécimes (SANDS, 1929; WOOLFSON, 1997). É recorrente na literatura nos depararmos com o termo *monocristal* e *policristais*, e assim, sendo interessante realizar uma distinção entre esses dois conceitos. Monocristal seria uma amostra constituída por apenas um único cristal enquanto que uma amostra policristalina seria aquela constituída por milhares de cristais muito pequenos de difícil visualização ao olho humano, lupa ou equipamentos de difração. Nesse sentido, em alguns casos as amostras policristalinas se assemelham a um pó (SANDS, 1929).

Um cristal pode ser classificado em termos de uma rede cristalina a qual é definida como a repetição de um ponto de rede (um átomo ou um conjunto de átomos ou íons que constituem um composto metálico, salino ou molecular) no espaço sendo que a projeção tridimensional dessa rede configura uma estrutura cristalina. Em cristalografia só existe sete sistemas cristalinos que um cristal possa assumir e suas geometrias são cúbica, ortorrômbica, romboédrica, triclínica, monoclínica, hexagonal e tetragonal (WOOLFSON, 1997; STOUT e JENSEN, 1989).

A simetria envolvendo uma rede cristalina cúbica está relacionada aos vetores que compõe a cela unitária $v=\{a,b,c\}$ terem o mesmo módulo ($a=b=c$) e os ângulos formados entre os vetores serem iguais a 90° . Os sistemas tetragonal e ortorrômbico também possuem os ângulo da cela unitária iguais a 90° , no entanto para o sistema tetragonal um dos vetores da cela unitária tem dimensão diferente dos demais ($a=b\neq c$)

enquanto que no sistema ortorrômbico todos os vetores tem dimensões diferentes ($a \neq b \neq c$). A simetria expressa pela rede cristalina monoclínica consiste em vetores com dimensões diferentes entre si ($a \neq b \neq c$) e somente um ângulo diferente de 90° ($\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta \neq 90^\circ$). Já no sistema triclínico os ângulos e as dimensões dos vetores são diferentes entre si ($a \neq b \neq c$ e $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$). Por fim, o sistema romboédrico estaria associado a uma cela unitária em que as dimensões dos vetores da cela unitária são iguais ($a = b = c$) e os três ângulos são iguais mas diferente de 90° ($\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$) e o sistema hexagonal está associado a uma cela unitária em que um dos vetores tem dimensão diferente dos demais ($a = b \neq c$) e tendo dois ângulos iguais a 90° e um igual a 120° ($\alpha = \beta = 90^\circ$ e $\gamma = 120^\circ$) (WOOLFSON, 1997; STOUT e JENSEN, 1989).

Uma rede cristalina simples tem os pontos de rede localizados nas arestas da cela unitária e isso é equivalente a um ponto de rede por cela unitária. esse tipo de cela unitária é chamada de primitiva. Mas existem ainda redes cristalinas mais complexas do que as primitivas que seriam as redes centradas (ou não primitivas), e sua principal característica seria a presença de mais de um ponto de rede por cela unitária. Logo em cristalografia são possíveis 7 redes primitivas e 7 redes centradas o que juntas constituem as 14 redes de Bravais (WOOLFSON, 1997; STOUT e JENSEN, 1989).

A distribuição das moléculas dentro da cela unitária é influenciada pela conformação adotada pela molécula como também pelas operações de simetria cristalográficas observadas para a estrutura, dentre elas, os possíveis eixos de rotação e parafuso, centro de inversão e planos de deslizamentos, sendo que essas informações permitem que a estrutura possa ser identificada dentro de um dos possíveis 230 grupos de espaço cristalográficos (WOOLFSON, 1997; STOUT e JENSEN, 1989). É muito raro moléculas distintas adotarem uma mesma estrutura (isomorfismo), o que significa terem cela unitária, grupo de espaço e posições dos átomos homólogos comparáveis. Portanto, um padrão de difração de raios X é considerado uma “impressão digital” de um composto o que faz com que essa técnica possa ser usada na identificação e quantificação de fases cristalinas.

Por outro lado é relativamente comum uma mesma molécula poder adotar diferentes estruturas, podendo diferir na conformação e a maneira de se empacotar. Esse fenômeno é definido como polimorfismo. Em outras palavras, polimorfos é a definição dada ao sistema de estruturas cristalinas que apresentam a mesma composição e mesmas

ligações químicas, mas teriam um empacotamento no estado sólido diferente (BROG e CHANZ, 2013). Um exemplo interessante seria o sistema entre diamante, que possui um empacotamento no sistema cúbico, e lonsdaleite, que possui empacotamento no sistema hexagonal (GEIM, 2007). É interessante realizar a diferenciação entre polimorfismo e alotropia, que consiste no fenômeno em que um elemento (podendo estar no estado líquido, gasoso ou sólido) apresentar diferentes formas de conectividades de suas ligações químicas (BROG e CHANZ, 2013). O C-grafite (C-SP²) e o C-diamante (C-SP³) são exemplos de fases alotrópicas. Em termos cristalográficos, polimorfos e alótropos terão celas unitárias e/ou grupo de espaço e/ou posição relativa dos átomos na cela unitária diferentes.

Do ponto de vista macroscópico, diferentes polimorfos e alótropos podem ter diferentes propriedades físico-químicas, como, ponto de fusão, condutividade intermolecular, empacotamento (organização das moléculas no estado sólido, volume molar, índices de refração e densidade); termodinâmicas (pressão de vapor, capacidade térmica, solubilidade, entalpia e entropia); espectroscópicas (transições eletrônicas e vibracionais) e mecânicas (dureza, compressão e expansão térmica) (BRITTAIN, 2009).

O processo de nucleação e crescimento de determinada fase cristalina de uma molécula depende das propriedades termodinâmicas associadas a cada polimorfo. Geralmente, a forma termodinamicamente mais estável (com menor energia livre de Gibbs) terá maior tendência a ser formada, uma vez que uma forma polimórfica metaestável (com maior energia livre de Gibbs) terá um menor tempo de meia vida e terá uma estabilidade menor. A energia livre de Gibbs caracteriza a energia associada à entalpia e desordem de determinada rede cristalina, sendo altamente dependente da temperatura e pressão. Logo, alterações nas condições de pressão e temperatura podem favorecer a formação de um determinado polimorfo em detrimento aos demais, sendo que a definição de metaestável assume um caráter local de mínima energia (BROG e CHANZ, 2013).

Insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e excipientes são comumente utilizados e comercializados na forma sólida em preparações farmacêuticas. Essa escolha se deve às vantagens em relação às preparações líquidas, tais como: precisão da dose unitária, o que contribui para eficácia do tratamento; menor custo de transporte e armazenagem, por ocuparem menos espaço; maior estabilidade física e química, o que se traduz em

prazos de validade maiores; menor risco de contaminação microbiana, devido às características da formulação; possibilidade de desenvolvimento de formulações com liberação controlada, o que aperfeiçoa alguns tratamentos (NUNN e WILLANS, 2005). Porém, a possibilidade de IFAs e excipientes poderem apresentar o fenômeno do polimorfismo é uma variável a ser considerada quando se opta por formulações orais sólidas (PALMA et al., 2009; GONNADE e SANGTANI, 2017). O polimorfismo pode resultar em problemas quando interferir significativamente na solubilidade, velocidade de dissolução, estabilidade, área superficial, e compressibilidade do IFA (BRITAIN, 2009) e consequentemente influenciar sua biodisponibilidade e eficácia clínica (BRITAIN, 2009).

Foi nos anos de 1990 que veio a tona um dos casos mais emblemáticos com o surgimento de diferentes formas polimórficas em um medicamento. O ritonavir, medicamento utilizado para o tratamento da AIDS, que vinha sendo comercializado utilizando-se sua suposta fase mais estável, a Forma I. O medicamento foi retirado do mercado devido ao surgimento de uma forma termodinamicamente mais estável (Forma II) que a Forma I. A Forma II, inesperadamente formada na formulação comercial do ritonavir, mostrou-se 50% menos solúvel que a Forma I em solução hidroalcoólica que funcionava como veículo do fármaco (BAUER et al., 2001). Outro exemplo, evidenciado pelo Grupo de Pesquisa em Química Estrutural e Novos Materiais da UNIFAL-MG, foi observado recentemente para o anti-inflamatório meloxicam (JACON et al., 2017) e o anti-hipertensivo clortalidona (MARTINS et al., 2009; MARTINS et al., 2012; MARTINS et al., 2013; SANTOS et al., 2016). Foi mostrado que presença de formas cristalinas não preconizadas em diferentes lotes das matérias primas desses dois fármacos, resultou em aumento de suas solubilidades e velocidades de dissolução (BONFILIO et al., 2014; JACON et al., 2017).

É importante salientar que o termo polimorfismo (ou pseudopolimorfismo) é frequentemente estendido, na área Ciências Farmacêuticas, para designar também as diferentes formas solvatadas e hidratadas de um IFA (LIN et al., 2014). Em algumas literaturas até mesmo os sais e cocristsais são chamados de polimorfos do anidrato da IFA que os integram (TAHIR et al., 2015). Contudo, isso não é uma terminologia aceita nas áreas de Engenharia de Cristais e Química do Estado Sólido (TAHIR et al., 2015; GROTHE et al., 2016).

A indústria farmacêutica geralmente visa à obtenção da forma polimórfica termodinamicamente estável, podendo ser obtida em alguns casos pela formação de hidratos de determinados IFAs. No caso de alguns sais usados em formulações farmacêuticas, o aumento da estabilidade é alcançado pela inclusão de moléculas de água na estrutura do cristal (DESCAMPS et al., 2014). Entretanto, alterações na pressão, temperatura, umidade e processos mecânicos podem favorecer transformações da fase sólida, envolvendo processos de transição de fase entre polimorfos, hidratação ou desidratação. Para compreender esse comportamento é necessária uma avaliação das características cinéticas e termodinâmica do processo. Por exemplo, a maior solubilidade está associada a menores energias livres de Gibbs em solução (LEE et al., 2011). Além disso, medidas de variáveis termodinâmicas permitem descrever o equilíbrio das diferentes fases cristalinas resumidas em um diagrama de fases, em que é possível se determinar temperaturas de transição de fase e influência do solvente na composição do sistema (LU et al., 2009).

1.1 Sólidos em associação com co-formadores

Os estudos no desenvolvimento de cristais associados à co-formadores são bastante recorrente na literatura uma vez que modificações nos componentes que participam do empacotamento do estado sólido podem implicar em mudanças nas propriedades físico-químicas do material. As modificações que ocorrem com maior frequência seriam a adição de outros componentes ao empacotamento, por exemplo, a adição de espécies carregadas (formação do sal), moléculas de solventes que em condições de temperatura e pressão normais (CNTP) está no estado líquido (formação do solvato) ou ainda a adição de uma molécula que à CNTP está no estado sólido (formação do cocrystal) (GROTHER et al., 2016). É interessante comentar que a adição de um co-formador não implica na exclusão da possibilidade de uma terceira ou mais moléculas se integrarem a rede cristalina e assim constituir um sistema multicomponente, como por exemplo, sais hidratos, cocrystal hidratos ou então sais de cocrystal e sais de cocrystal hidratos (GROTHER et al., 2016).

Um caso em especial de sistemas com participação de co-formadores é a ampliação do conceito de solvato. Na literatura se diferencia quando o solvente que participa no empacotamento é a molécula de água, nesse caso o solvato formado recebe

o nome de hidrato. O hidrato pode ocorrer de forma “espontânea”, uma vez que a presença de grupos polares e/ou as deficiências nos mecanismos do empacotamento (formação de *voids*) das moléculas favorecem a inclusão da molécula de água à rede cristalina (INFANTES et al., 2006). A espontaneidade do processo advém da disponibilidade da molécula provida pela umidade relativa do ar ao ambiente de reação (TIAN et al., 2012; PAISANA et al., 2017).

O desenvolvimento de sólidos com co-formadores é normalmente motivado pela busca de maior estabilidade da rede cristalina pela inclusão de outra molécula (MISHRA et al., 2016). Geralmente, a formação do solvato (TIAN et al., 2012), cocrystal ou sal (MISHRA et al., 2016) confere à rede cristalina uma maior resistência a sofrer modificações ou perda de cristalinidade por influência da temperatura ou pressão.

Contudo, o aumento da estabilidade da rede pode implicar em alguns casos numa diminuição da solubilidade (BRITAIN, 1999). Hidratos normalmente apresentam uma menor solubilidade que a base/ácido livre isolada, enquanto que os sais são mais solúveis (Lu et al., 2012). Contudo, a dissolução depende de outras características, como o tamanho de partículas, área superficial, solvente e temperatura (KHANKARI e GRANT 1995).

Além dos sais, tem sido bem documentado a busca de cocrystal para se aumentar a solubilidade de moléculas que quando sozinhas no estado sólido apresentam baixa solubilidade (crystal monocomponente) (BETHUNE et al., 2009; GOOD et al., 2008). Contudo, nem sempre a adição de um co-formador com maior solubilidade implica diretamente em um aumento da solubilidade da molécula de interesse (GOOD et al., 2008). Em princípio a solubilização do cocrystal é interessante porque promove a liberação estequiométrica das moléculas da rede cristalina em solução, sendo que, os fatores que se relacionam com essa tendência a dissolução seriam as forças intermoleculares da rede, estequiometria e interações solventes/soluto (GOOD et al., 2008; LI et al., 2016).

A energia livre de Gibbs relacionada à estabilização da rede cristalina está intimamente relacionada com a solubilidade de determinada forma sólida (BRITAIN, 1999; BABU et al., 2011; SOUSA et al., 2016). Por exemplo, o sólido amorfo é um estado de maior energia e que busca através da solvatação uma diminuição da energia do sistema através da formação de ligações de hidrogênio com o solvente e, dessa

forma, promovendo a organização das moléculas em clusters com o solvente (BABU et al., 2011; SOUSA et al., 2016). No caso dos sólidos que apresentam co-formadores, como sais ou cocristais, a rede cristalina terá uma baixa energia livre de Gibbs e consequentemente uma alta estabilidade. No entanto, o fenômeno da solvatação é favorecido uma vez que o ganho da entalpia associado às ligações de hidrogênio entre o soluto-solvente compensa a energia necessária para a quebra das ligações intermoleculares soluto-soluto no estado sólido (BABU et al., 2011). Em solução a alta solubilidade do sal é favorecida pelas forças eletrostáticas dos íons e pelo fenômeno de difusão (SOUSA et al., 2016), enquanto que o co-cristal estaria sujeito a um estado semelhante ao amorfo em solução e assim promovendo a geração de clusters soluto-solvente (BABU et al., 2011).

1.2 *Sulfametoxazol*

O sulfametoxazol (SMX), 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) benzenosulfonamida, é um fármaco utilizado por via oral para o tratamento de infecções bacterianas (PETRI, 2006). É uma molécula com caráter anfotérico (BOREEN et al. 2004), Figura 1, pertencente ao grupo das sulfonamidas que são análogos estruturais do ácido paraaminobenzoico (PABA). A semelhança permite que o SMX funcione como inibidor da enzima diidropteroato sintase bacteriana que atua incorporando o PABA ao ácido fólico e posteriormente é reduzido ao ácido tetraidrofólico. O tetraidrofolato é essencial para reações de transferência de carbono, como por exemplo, síntese de nucleotídeo. Essa propriedade confere à molécula de SMX a classificação de antimicrobiano antimetabólito (CHAMBERS, 2006).

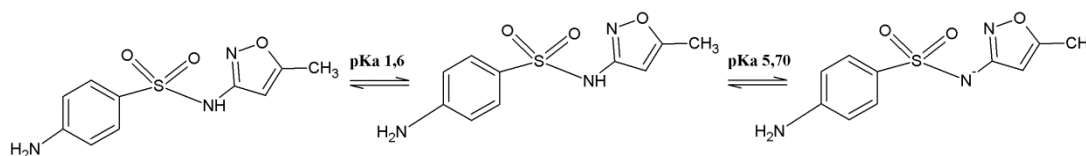


Figura 1. Esquemas químicos do sulfametoxazol como espécie neutra, catiônica e aniônica.

Fonte: Do autor usando o ACD/ChemSketch (freeware)

No estado sólido a molécula de SMX apresenta cinco formas polimórficas até o presente momento, as formas I (SMXI), II (SMXII), III (SMXIII), IV (SMXIV) e V

(SMXV) (TAHIR et al. 2015). Dessas, os polimorfos I, II (BETTINETTI et al, 1982), III e IV (PRICE, GRZENICK, MATZGER, 2005) possuem estrutura determinada. As estruturas do hemidrato de SMX (SMXH) (TAKASUKA & NAKAI, 2001), do sal sódico de SMX (SMXNa) (Nakai et al.1984) e cloreto de SMX (SMXCl) (SUBASHINI et al, 2007) também são conhecidas. E ainda se tem reportado na literatura as estrutura de um sal do SMX com a trimetropina (NAKAI & TAKASUKA, 1984), como também o sal com 3,5-dinitrosalicílico (MALATHY et al., 2015) e com 8-hidroquinolina (MARFO-OWUSU & THOMPSON, 2014). Por fim, recentemente, foram reportados os sais e co-cristais com as benzofenonas: 1,2-Di(4-piridil)etileno, 1,3-di(4-piridil)propano, 4,4'-bipiridina, 4-fenilpiridina, benzamidina (ALSUBAIE et al., 2018). Na Tabela 1 são apresentados alguns dados cristalográficos das cinco formas sólidas escolhidas como objeto de estudo desse trabalho de mestrado, dois de seus polimorfos (SMXI e SMXII), o hemidrato (SMXH) e os seus sais sódicos (SMXNa) e cloreto (SMXCl).

Tabela 1. Dados cristalográficos de algumas formas sólidas do SMX.

	SMXI ^a	SMXII ^a	SMXH ^b	SMXCl ^c	SMXNa ^d
Fórmula Molecular	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S 0.5(H ₂ O)	C ₁₀ H ₁₂ N ₃ O ₃ S ⁺ , Cl ⁻	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ O ₃ S ⁻ , Na ⁺
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Código CSD	SLFNMB01	SLFNMB02	GUSHAD	SIMJEE	COKROJ
Grupo Espacial	C2/c	C2/c	P2 ₁	Cc	P2 ₁ /c
Volume de cela unitária (Å ³)	2253.793	2377.543	1204.557	1317.363	1227.940
Parâmetros de Cela	<i>a</i> = 16.062(2) <i>b</i> = 5.479(1) <i>c</i> = 25.757(3)	<i>a</i> = 25.095(4) <i>b</i> = 7.226(1) <i>c</i> = 14.848(2)	<i>a</i> = 9.726(<1) <i>b</i> = 15.122(<1) <i>c</i> = 8.363(<1)	<i>a</i> = 8.677(2) <i>b</i> = 15.615(3) <i>c</i> = 10.435(2)	<i>a</i> = 5.908(1) <i>b</i> = 17.434(2) <i>c</i> = 13.225(2)

Fonte: **a** Bettinetti G.P. et Al. (1982), **b**.Takasuka M e Nakai H. (2001),**c**. Subashini et al. e

d. Nakai H. et al. (1984).

O elevado número de formas polimórficas do SMX pode estar associado ao fato de sua molécula possuir diferentes grupos doadores e receptores de ligação de hidrogênio. Sabe-se que o aumento da densidade de ligações de hidrogênio tem um grande papel na estabilização do empacotamento do estado sólido, influenciando nas características termodinâmicas, conseqüentemente, no processo de dissolução da

molécula (PERLOVICH et al., 2013). Por exemplo, os parâmetros termodinâmicos obtidos a partir de análises térmicas (DSC) associados à fusão do SMXI são de 29,164 kJ/mol para entalpia e de 70,189 J/(molK) para entropia, os quais foram correlacionados com a densidade de ligações de hidrogênio presente na estrutura desse polimorfo (AGAFONOVA et al., 2013).

Além de seus polimorfos, sais e hidratos, a molécula de SMX apresenta também alto potencial de coordenação de íons metálicos. Complexos metálicos com moléculas do grupo das sulfonamidas podem apresentar diferentes propriedades farmacológicas desde atividades antibacterianas, antitumorais, antidiabéticas ou promover melhor recuperação de queimaduras (MARQUES et al., 2007). Dentre os complexos com Zn (GARCIA RASO et al., 2000), Cd (SUBASHI et al., 2008), Ag (MARQUES et al., 2007), Au (Marques, 2007), Ni (TORRE et al., 2005) e Cu (MARQUES et al., 2005) observa-se o SMX atuando tanto como ligante como quelante.

1.3 Metodologias de obtenção dos polimorfos, sais e hidratos do sulfametoxazol

Os primeiros trabalhos reportando diferentes polimorfos do SMX são dos anos de 1980 (BETTINETTI et al., 1982; MAURY et al., 1985). Em 1985 Maury e colaboradores reportaram a obtenção e a caracterização das formas SMXI, SMXII e SMXH sendo mostrado que SMXI pode ser obtido a partir da recristalização nos solventes metanol, acetona, etanol, propanol e butanol, enquanto SMXII pode ser obtido a partir de SMXI pela recristalização em etanol ou pelo tratamento térmico até a fusão do sólido, seguida do resfriamento até 0 °C. O SMXH foi obtida por recristalização em água/acetona ou água/etanol. Ainda, segundo MAURY et al. (1985), um evento endotérmico a 166 °C na curva DSC partindo-se do SMXII corresponde a sua transformação para o SMXI que por sua vez funde a 170 °C.

Por outro lado, contudo o comportamento térmico apresentam algumas controvérsias, na literatura se tem reportado que a estimativa para transição de fase do SMXII → SMXI ocorra à temperatura 172,8 °C (GU e GRANT, 2001) e ainda que um evento exotérmico é observado no perfil do DSC do SMXII, ocorrendo posterior ao evento em 168°C (GUILLORY e ERB, 1985). Esses autores chegaram a conclusões divergentes quanto ao comportamento térmico do sistema SMXI/SMXII, enquanto

Maury et al. (1985) assume que o comportamento do sistema é enantiotrópico, Gu e Grant (2001) chegaram a conclusão que o sistema seria monotrópico. Os resultados conflitantes reportados na literatura nos instigam a tentar compreender melhor o comportamento térmico do sistema polimórfico SMXI/SMXII.

Takasuka et al. (2001) relatam que é possível obter o SMXII e o SMXH em etanol e água:ácido acético (1:1), respectivamente. Uma terceira metodologia de obtenção do SMXII consistiu na difusão lenta em hexano de uma solução SMX/diclorometano (Das, 2015). Monocristais de SMXIII e SMXIV foram obtidos crescendo cristais em solução de acetato de etila na presença de determinados materiais poliméricos (Price, 2004).

O cloreto de SMX (SMXCl) foi obtido a partir da recristalização da forma I em uma solução de etanol na qual foi adicionado HCl a 20% (SUBASHI et al., 2007). Os cristais de SMX sódico (SMXNa) foram obtidos em solução aquosa por meio da adição equimolar de SMX:NaOH à solução (NAKAI & TAKASUKA, 1984).

Em relação às possíveis transições de fase sólido-sólido envolvendo as diferentes formas cristalinas conhecidas do SMX, a micronização por anti-solvente supercrítico (SAS – sigla em inglês para *Supercritical AntiSolvent Micronization*) pode provocar transição de fase do SMX I para o SMXII (CHANG et al., 2008). Um experimento de co-precipitação do SMX e polivinilpirrolidona em anti-solvente supercrítico demonstrou que há formação da forma amorfa do SMX no co-precipitado (PHOPHIPANYAKUN et al., 2013). Aparentemente o SMXII converte-se mais rapidamente para SMXH do que para SMXI durante os experimentos de escalonamento de lote e titulação potenciométrica. Porém, em ensaio de solubilidade pelo método de agitação em frasco automatizada de 24h, verificou-se que SMXII é mantida como sólido de equilíbrio, enquanto o SMXI converte-se ao SMXH (FIORITTIO et al., 2007).

1.4 Equilíbrio entre fases sólidas

É interessante comentar que no âmbito de um diagrama de fase, que o polimorfismo é um fenômeno que só ocorre no estado sólido, não sendo observado nas fases líquida e vapor. A presença de outra forma cristalina no estado sólido corresponde a uma diferente fase do componente no sistema estudado. A regra das fases pode ser

utilizada para prever em que condições duas formas polimórficas podem existir (MALDONADO et al., 2012).

O ponto de transição é obtido pelo encontro de duas curvas do comportamento das formas polimórficas quando submetidas a uma variação de temperatura à pressão constante. A esse valor de temperatura é possível a transição de fase entre polimorfos desde que o ponto de transição esteja abaixo da temperatura de fusão. A temperatura de transição de fase, bem como a de fusão, é afetada pela pressão, logo, a variação da pressão pode provocar um aumento ou uma redução da temperatura de transição (GALWEY AK, 2004).

Para sistemas polimórficos também é possível determinar o ponto triplo de existência de três fases diferentes, por exemplo, a existência de duas fases polimórficas em equilíbrio com a fase de vapor. Contudo o ponto triplo só irá ocorrer em altas pressões o que dificulta a elaboração de condições experimentais (MALDONADO et al., 2012).

Processos reversíveis em que duas formas sólidas podem estar em equilíbrio em uma dada temperatura e pressão, é chamado de sistema enantiotrópico. Geralmente a transição da forma metaestável para a fase mais estável em sistemas enantiotrópicos é observada abaixo do ponto de fusão da forma mais estável. Outro tipo de sistema possível é o monotrópico em que somente uma das formas sólidas é estável em temperaturas abaixo do ponto de fusão. Em sistemas como esse, se considerado apenas variáveis termodinâmicas, não é possível observar o ponto de transição entre as fases sólidas e nem ponto triplo entre as fases sólidas e a fase de vapor, uma vez que um dos polimorfos já terá sofrido transição para a fase líquida (BRITAIN, 2009).

Em um sistema que o soluto está completamente dissolvido em uma solução apresenta uma componente e somente uma fase. Esse sistema pode ser descrito, à pressão constante, por duas variáveis termodinâmicas, o potencial químico e a temperatura. Outro sistema possível e mais interessante é uma solução supersaturada em que há a presença de um corpo de fundo. Portanto, sólido e líquido estão em equilíbrio e esse sistema apresenta duas componentes e duas fases. Para descrever esse sistema seria necessário estudar a temperatura, concentração e o potencial químico, normalmente fixando temperatura ou concentração. Esse experimento também deve ser conduzido à pressão constante. O segundo sistema é interessante uma vez que uma solução

supersaturada de um polimorfo, dentro de uma variação de temperatura, permite observar desde os parâmetros de solubilidade como também possíveis transições de fase no sólido (PALMA et al., 2009).

Um sistema em que um sólido está em equilíbrio com uma fase em vapor se mostra também um interessante foco de estudo, principalmente para polimorfos solvatados. Esse tipo de equilíbrio envolve duas componentes (solvente liberado da fase sólida na forma de vapor e o sólido) e três fases: solvatado-sólido, sólido anidro e solvente na forma de vapor. Portanto, segundo a regra de fases, esse sistema pode ser descrito pela pressão de dissociação (independente da quantidade de fases presentes no sistema) e pela temperatura. As transições de fase podem ser observadas tanto removendo o solvente da forma do sólido anidra, como também aplicando-se vapor do solvente sobre a forma anidra e observar a formação dos solvatos (BRITTAIN, 2009).

A níveis moleculares, a capacidade da molécula de água interagir com uma substância sólida seria através de fissorção, aprisionamento físico da água na estrutura sólida, adsorção em desordem localizada, adição química e formação do hidrato (KACHRINABTIS, 2006).

A molécula de água é muitas vezes retida na estrutura cristalina por ligações de hidrogênio ou através de ligações coordenadas com cátions, logo o processo de desidratação implica numa diminuição nas forças intermoleculares presentes no cristal e, conseqüentemente, aumentando a densidade do cristal devido a um aumento na quantidade de ligações iônicas/covalente que resulta em um maior grau de empacotamento das moléculas na estrutura (GALWEY, 1999). A saída de moléculas água encontra maior resistência em hidratos com baixo grau de hidratação, uma vez que, essas estruturas são mais densamente empacotadas (GALWEY, 1999).

A preferência na formação de hidratos está relacionada com a perturbação provocada pela pressão nas orientações da estrutura cristalina, tais perturbações que favorecem uma minimização do espaço de empacotamento das moléculas muitas vezes tentando preencher os espaços da estrutura, e assim induzindo a formação do hidrato, solvato ou co-cristal (MARCINIAK, 2016). Sachetti (2013) estudando a entalpia de adsorção da água em sólidos cristalinos conclui que a hidratação é um processo endotérmico para sólidos anidros e hidratos estequiométricos, enquanto que, para sólidos hidratados não-estequiométricos e amorfos apresentaria um processo exotérmico

(SACCHETTI, 2013). A baixa adsorção observada estaria relacionada com a alta interação entre as moléculas de H₂O com o sólido, o que favorece a restrição de movimento molecular implicando na diminuição da entropia parcial molar. Logo, ocorre uma diminuição da espontaneidade do processo e um aumento da entalpia (SACCHETTI, 2013).

2 OBJETIVOS

Investigar, caracterizar e estudar as propriedades físico-químicas de algumas formas sólidas do sulfametoxazol, incluindo formas inéditas.

2.1 *Objetivos específicos*

- Obter material policristalino puro das diferentes formas conhecidas do SMX por meio de técnicas de recristalização a partir da forma comercial do SMX, identificada como SMXI;
- Obter monocristais e seus correspondentes materiais policristalinos puros de novas formas sólidas do SMX;
- Caracterizar todos os materiais policristalinos obtidos meio das técnicas de difração de raios X por policristais, espectroscopia na região do infravermelho e análises térmicas;
- Elucidar as estruturas das novas formas obtidas por difração de raios X por monocristal;
- Estudar transições de fases polimórficas e/ou envolvendo hidratação/desidratação das diferentes formas sólidas do SMX submetidas ao estresse mecânico, aquecimento e presença de solvente;
- Comparar propriedades físico-químicas de interesse farmacêutico das diferentes formas sólidas do SMX.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Amostras de SMX I foram gentilmente cedidas pelo Núcleo de Controle e Qualidade de Fármacos da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

LOTE A: LQFex – n° registro 173/11

LOTE B: Virchow Laboratories Lt. IQ: 04809/009

Lt. Fab:29810808

3.1 Obtenção das diferentes formas sólidas do SMX

As formas sólidas cristalinas foram obtidas por meio de técnicas de cristalização baseadas na evaporação lenta de solvente, variando-se os solventes e a relação soluto:solvente. Os cristais obtidos nas diferentes metodologias de obtenção foram filtrados e secos em dessecador de vidro. Para a obtenção dos sais o pH das soluções obtidas a partir da dissolução do SMXI, foi ajustado com o ácido ou a base dos contra-ions planejados.

Obtenção SMXI: A forma sólida SMXI foi recristalizada a partir da matéria-prima de SMX em solução saturada de metanol utilizando a metodologia de evaporação lenta do solvente. Após filtração a solução foi mantida à 16 °C com os cristais aparecendo após 48 h (Maury et al., 1984).

Obtenção SMXII: A forma sólida SMXII foi obtida pela difusão lenta de uma solução saturada de diclorometano preparada a partir do SMXI em hexano na proporção 1:1 (v/v) à temperatura de 16 °C. O material policristalino do SMXII se formou após 24 h de repouso da solução. O material sólido foi separado por filtração e seco em dessecador por 48 h (DAS et al., 2015).

Obtenção SMXH: A forma sólida SMXH foi obtida pela recristalização do SMXI em solução saturada de água:acetona 1:1 (v/v) utilizando a metodologia de evaporação lenta do solvente, após filtração a solução foi mantida à temperatura de 16° C com formação

de cristais após 48h. O material sólido foi separado por filtração e seco em dessecador por 48 h (REIS, 2014).

Obtenção SMXNa: SMXI e NaOH na concentração de 0,1M foram adicionados à uma solução de acetona com volume final 40 mL na temperatura de 40 °C, o que resultou na imediata precipitação do SMXNa, o qual foi separado por filtração da solução mãe.

Obtenção SMXCl: À 20 mL de uma solução saturada de SMX em metanol preparada a partir do SMXI, foram adicionados 2,5 mL de HCl 2 M. Após filtragem, a solução foi mantida à 16 °C com a formação de cristais após 72h. O material sólido foi separado por filtração e seco em dessecador por 48 h.

Obtenção SMXBr: À 20 mL de uma solução saturada de SMX em metanol obtida a partir do SMXI, foram adicionados 2,5 mL de HBr 9 M. Após filtragem, a solução foi mantida à 16 °C com a formação dos cristais após 21 dias. O material sólido foi separado por filtração e seco em dessecador por 48 h. Monocristais de tamanho adequado para experimentos de difração de raios X por monocristal também foram formados durante a cristalização e foram separados para serem estudados por essa técnica.

Obtenção SMXNO₃: À 20 mL de uma solução saturada de SMX em metanol obtida a partir do SMXI, foram adicionados 2,5 mL de HNO₃ 6 M. Após filtragem, a solução foi mantida à 16 °C com a formação dos cristais após 7 dias. O material sólido foi separado por filtração e seco em dessecador por 48 h. Monocristais de tamanho adequado para experimentos de difração de raios X por monocristal também foram formados durante a cristalização e foram separados para serem estudados por essa técnica.

3.2 Caracterização das formas sólidas

As formas sólidas obtidas foram caracterizadas por difração de raios-X pela técnica de policristais e pela técnica de monocristais (somente para as estruturas inéditas), análises térmicas e por espectroscopia no infravermelho.

3.2.1 Difração de raios X por policristais (PXRD)

As medidas de difração de raios X foram conduzidas à temperatura ambiente (22°C) no difratômetro de raios X por pó (Modelo ULTIMA4, marca Rigaku) equipado com ânodo de Cu ($K\alpha$ 1,5406 Å). O tamanho de passo foi de 0,02° com um tempo de integração por passo de 4s, na faixa angular de medida de 2θ entre 3-53°. Os dados numéricos foram convertidos em gráficos (difratogramas) e comparados com os difratogramas simulados a partir das estruturas cristalinas determinadas nesse trabalho (SMXBr e SMXNO₃) ou depositadas no Banco de Dados CSD (Cambridge Structural Database).

Os difratogramas experimentais obtidos para as amostras SMXI, SMXII e SMXNa foram comparados com os dados depositados no banco de dados CSD método de Rietveld, uma vez que, as funções do modelo convergiram para um bom ajuste.

3.2.2 Difração de raios X por monocristal (SXRD)

As medidas de difração de raios X por monocristal (SXRD) do SMXBr e SMXNO₃ foram realizadas em colaboração com a doutora Cristiane Cabral Melo sendo que as medidas foram feitas em um difratômetro automático da marca Agilent Technologies, Modelo SuperNova, instalado no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os dados foram coletados a 298 K e com radiação MoK α ($\lambda = 0,71073$ Å). As estruturas foram elucidadas com o software Sir2014 (Burla et al. 2015) e refinadas com o software SHELXL2013 (SHELDRICK, 2013; SHELDRICK, 2008). Todos os átomos, exceto os de hidrogênio, foram claramente identificados e refinados por mínimos quadrados de matriz completa em F² com os parâmetros térmicos anisotrópicos.

As tabelas cristalográficas foram geradas pelo WinGX (FARRUGIA, 2012) e o software Mercury (MACRAE, 2008) foi usado para gerar as representações gráficas dos dados cristalinos.

3.2.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)

As curvas DSC foram avaliadas no DSC 3500 Sirius (Netzsch) utilizando-se cadinho aberto de alumínio, contendo aproximadamente 8 mg de amostra em atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹ numa razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. As medidas partiram da temperatura ambiente até próximo à temperatura de início de decomposição da amostra.

As análises de TG foram realizadas em uma termobalança TG/DTA 7300 (SII Nano Technology). O intervalo de aquecimento foi de 25 °C a 500 °C, a uma razão de 10 °C min⁻¹ em atmosfera dinâmica de nitrogênio a 50 mL min⁻¹. Utilizou-se cadinhos abertos de alumina, contendo aproximadamente 8 mg de amostra.

3.2.4 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de infravermelho com Transformada de Fourier de refletância total atenuada (FTIR-ATR) foram obtidos utilizando um espectrofotômetro infravermelho de transformação de Fourier Affinity-1 (Shimadzu) acoplado a um acessório de amostragem de refletância total atenuada com guias de onda ZnSe (PIKE Technologies). Os espectros foram gravados em temperatura ambiente usando 32 varreduras e uma resolução de 4 cm⁻¹ sobre o varia de 4000 a 500 cm⁻¹.

3.3 Método de Rietveld

O refinamento de Rietveld (RIETVELD HM, 1967; RIETVELD HM, 1969) foi utilizado para determinação da pureza da fase cristalina e do estudo da estrutural do material policristalino, que inclui orientação preferencial, tamanho de grão e parâmetros de cela.

O programa FullProf Suite Toolbar (CARVAJAL, 1998) foi utilizado para refinar a estrutura cristalina do SMXI, SMXII e SMXNa. As amostras SMXI e SMXII revelaram uma grande diminuição da intensidade relativa das reflexões de Bragg em função da orientação preferencial de cristalitos. O refinamento de Rietveld obtido para o SMXNa foi útil na identificação de uma pequena fração de contaminação na amostra

SMXNa coma fase solvatada. A função de forma utilizada foi pseudo-Voigt Thompson-Cox-Hasting e o modelo de orientação preferencial foi a função Modified March. O tamanho de grão foi calculado por uma equação de Scherrer modificada considerando o microestresse como o mínimo possível. Para o refinamento final de Rietveld, todos os parâmetros de perfil e rede foram liberados interativamente e algumas posições atômicas foram submetidas a refinamento.

Os dados obtidos dos refinamentos das amostras SMXCl, SMXBr e SMXNO₃ não se ajustaram de forma satisfatória ao modelo teórico proposto e desse modo não são apresentados nesse trabalho. As funções de qualidade R obtidas para essas formas apresentaram valores superior à 5%, sendo que a principal dificuldade encontrada no ajuste do perfil observado ao teórico foi a questão da orientação preferencial das amostras, e nesse caso, para um refinamento satisfatório seria necessário realizar a medida em um equipamento com outra geometria.

3.4 Ensaio de solubilidade

Os ensaios de solubilidade foram realizados utilizando o método de solubilidade em equilíbrio conhecido como método de “agitação em frasco”. Soluções saturadas de das amostras foram adicionadas a frascos de 10 mL contendo 2 mL de solvente, para as análises dos polimorfos SMXI e SMXII o solvente escolhido foi acetonitrila. Nós escolhemos comparar a solubilidade dos dois polimorfos SMX em um solvente orgânico, a fim de evitar a sua potencial transformação para a forma SMX hemidratada durante o teste de solubilidade de equilíbrio, como demonstrado anteriormente (Fioritto et al., 2007). A acetonitrila foi escolhida devido às suas características de polaridade, secagem e estabilidade (KADKA et al., 2014; LIPERT e RODRIGUEZ-HORNEDO, 2015) e por ser um dos constituintes da fase móvel cromatográfica usada para quantificar SMX em solução pelo método HPLC (veja abaixo) . A solubilidade dos sais do SMX (sódico, cloreto, brometo e nitrato) e o hemidrato foram avaliados quanto a sua solubilidade em água em dois tempos diferentes de 24h e 48h. Posteriormente os frascos foram submetidos à uma mesa agitadora Solab SL 180DT a 150 rpm por 24 h e 48 h à 25 °C. As amostras foram filtradas através de filtro PTFE hidrofílico (13mm diâmetro, 0,50µm de porosidade, Analytica) e diluído em tampão (água 29%: acetonitrila 70%: 1% trietilamina pH 5,9). SMX foi quantificado por cromatografia de alta eficiência

(CLAE) com detector de espectroscopia UV em 254 nm usando uma coluna C18 com dimensão de 150x3,9 mm. O fluxo utilizado de fase móvel foi igual 0,4 mL e a temperatura do forno de 35 °C. A equação de regressão linear obtida foi $y = 144687x + 617891$ com um $r^2 = 0,9907$. Esse método está descrito na USP-34 para determinação da concentração de SMX em tabletes de SMX-trimetropina.

Os resultados são apresentados como a média de triplicatas \pm desvio padrão. O significado da diferença entre as amostras foi determinado pela análise de variância, seguida do teste t de Student. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

O corpo de fundo residual do experimento em equilíbrio com solução foi filtrado e seco em dessecador durante 48h sendo imediatamente analisados por PRXD a fim de identificar a fase cristalina.

3.5 Estudos de interconversão de SMXI/SMXII

O experimento de moagem foi realizado em um vaso com volume de 14,1 cm³ utilizando duas esferas de aço com diâmetro de 5mm e 20 mg de amostra, as amostras foram moídas durante 48h. O pó obtido após o processo de moagem foi analisado por PXRD para verificar se o material resultante era o mesmo que o material de partida.

O aquecimento térmico no módulo ATR-FTIR acoplado ao acessório cerâmico de aquecimento ThermPro foi utilizado para analisar o comportamento espectroscópico da fase cristalina em função da temperatura. Uma taxa de aquecimento de 5°C min⁻¹ foi usada para elucidar as transformações de fase exibidas pelas amostras. Além do estudo térmico pelo acompanhamento das bandas no infravermelho, foi realizado também um estudo das curvas de DSC utilizando um processo cíclico de aquecimento/resfriamento no equipamento DSC Q20 V24.11 Build 124 unit (TA Instruments) sobre uma atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹) com um fluxo de calor 10 °C min⁻¹ usando cadinho aberto de alumínio com aproximadamente 8 mg de amostra. A amostra foi aquecida de 25 até 185 °C e na sequência resfriada até 0 °C. O instrumento foi calibrado com um padrão de índio. O sólido residual obtido no experimento de DSC após resfriamento foi analisado por PXRD a fim de verificar a fase cristalina do material final.

Por fim, um experimento de estabilidade do estado da suspensão (NANUBOLU et al., 2013; PAGIRE et al., 2017), “slurry test”, foi aplicado às amostras SMXI e SMXII. As amostras foram adicionadas em excesso a 5 mL de água ou acetonitrila formando uma solução supersaturada que foi colocado numa mesa orbital de agitação a 25 °C com uma velocidade de agitação de 150 rpm (igual ao teste de solubilidade). Em seguida, foram recolhidos amostras sólidas da pasta em diferentes intervalos de tempo variando de 3 em 3 horas. Os resíduos foram secos em dessecador durante 24h analisados por PXRD. Portanto, este experimento teve como objetivo investigar a estabilidade e / ou a cinética da transformação polimórfica do SMX.

3.6 Ensaio qualitativo de liberação dos contra-íons

A volatilidade do contra-íon foi analisada pela metodologia qualitativa “teste do papel tornassol” adaptada de Thaskal (2016), a fim de se confirmar a volatilidade observada no experimento de DSC dos sais SMXCl e SMXNO₃. O ensaio foi elaborado utilizando 200 mg dos sais armazenados dentro de tubos de ensaios, dentro dos tubos de ensaio estava presente material sólido dentro dos frascos era mantido também fitas de papel tornassol. Os frascos por sua vez foram armazenados dentro de uma câmara de vidro fechada preenchida com solução saturada de NaCl até um quarto de seu volume, a solução de NaCl é utilizada para simular um índice de umidade relativa de aproximadamente 75%. Todo o experimento foi conduzido à temperatura de 60 °C. Esse ensaio não foi realizado para a amostra SMXNa uma vez que não é esperado produtos voláteis com cátion Na⁺ em sua composição.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Obtenção das formas sólidas

As formas SMXI, SMXII, SMXH, SMXNa e SMXCl possuem estruturas determinadas por meio de difração de raios X por monocristal. Nos trabalhos que descrevem suas estruturas constam os métodos utilizados para a obtenção de monocristais (BETTINETTI et al. (1982), TAKASUKA e NAKAI (2001),

SUBASHINI et al. e NAKAI et al. (1984)). Assim, inicialmente tentou-se obter material em escala suficiente para realizar as caracterizações por PXRD, IV, DSC e TG, bem como para realizar o estudo comparativo das propriedades físico-químicas, utilizando as metodologias descritas nesse trabalho. A pureza de cada *bulk* obtido foi preliminarmente monitorada por PXRD.

As formas inéditas de SMX obtidas nesse trabalho incluem o brometo de SMX (SMXBr) e o nitrato de SMX (SMXNO₃). Suas estruturas foram elucidadas pela técnica de difração de monocristais e o material policristalino obtido foi caracterizada por PXRD, IV, DSC e TG.

A recristalização do SMXI foi reproduzida seguindo os procedimentos reportados na literatura (MAURY, 1985; TAKASUKA, 2001; DAS 2015, SUBASHINI, 2005; NAKAI, 1984). Material policristalino puro de SMXH também foi obtido utilizando-se as metodologias propostas na literatura (REIS, 2014).

Por outro lado, não houve êxito na obtenção do SMXII por meio de recristalização em metanol (MAURY, 1985) ou em etanol (TAKASUKA, 2001). Todas tentativas com esses solventes levaram a formação do SMXI. Só foi possível obter material policristalino monofásico de SMXII de maneira reprodutível por meio da difusão lenta de uma solução saturada de SMX em diclorometano (preparada a partir do SMXI) em hexano (DAS et al., 2015). As diversas tentativas de se obter material cristalino das formas SMXIII e SMXIV foram infrutíferas. É importante salientar que a técnica de obtenção do SMXIII e do SMXIV descrita na literatura é específica para o crescimento de monocristais em superfícies de polímeros (PEICE, GRZESIAK, MATZGER, 2005).

Da mesma forma, os métodos descritos na literatura para a obtenção de monocristais do SMXCl (SUBASHI et al, 2007) e do SMXNa (NAKAI & TAKASUKA, 1984) também não levaram a resultados satisfatórios para a obtenção de material policristalino puro. Logrou-se êxito em obter os respectivos *bulks* puro dessas duas fases apenas após as adaptações descritas na parte experimental desse trabalho. As mesmas adaptações utilizadas para obtenção do SMXCl foram aplicadas na tentativa de se obter os sais brometo (SMXBr) e nitrato de (SMXNO₃) de SMX. As metodologias utilizadas nas respectivas síntese/cristalização do SMXBr e SMXNO₃ permitiram tanto a obtenção de monocristais, os quais foram usados no experimento de SXR, quando a

obtenção de material policristalino (*bulk* puro) em escala suficiente para as demais caracterizações e estudo físico-químico.

4.2 Estudo do sistema polimórfico SMXI/SMXII

Os polimorfos do SMX foram estudados quanto seus empacotamentos no estado sólido, sua solubilidade em solução de acetonitrila como também pelo seu comportamento térmico, sendo que, no final dessa sessão foi possível propor um mecanismo de transição de fase do polimorfo SMXII para o SMXI.

4.2.1 Estrutura cristalina e caracterização do SMXI e SMXII

Os parâmetros de qualidade do refinamento de Rietveld entre o perfil observado e teórico são definidos como:

Fator de Bragg:

$$R_B = 100[\{\sum_h |I_{obs} - I_{calc}|\} / \sum_h I_{obs}]$$

Fator Cristalográfico:

$$RF = 100[\{\sum_h |F_{obs} - F_{calc}|\} / \sum_h |F_{obs}|]$$

Chi² :

$$\chi^2 = [R_{wp} / R_{exp}]^2$$

Sendo que,

$$\text{Fator peso do perfil (R}_{wp}\text{)} = 100[\{\sum_{i=1} w_i |y_i - y_{ci}|^2\} / \sum_{i=1} w_i y_i^2]$$

$$\text{Fator perfil (R}_p\text{)} = 100[\{\sum_{i=1} |y_i - y_{ci}|\} / \sum_{i=1} y_i]$$

O refinamento final da melhor função de ajuste dos perfis de difração pelo método de Rietveld conduziram aos fatores RF 3.59%, fator de Bragg-R 4.17% e Chi² 4.03% para o perfil de SMXI. Os resultados obtidos para SMXII foram fator RF com valor de 4.47%, fator-R de Bragg R 4.92% e Chi² 3.55%.

A análise dos perfis de difração confirmou a pureza das fases cristalinas que correspondem a uma única fase (Figura 2). Os parâmetros obtidos no refinamento para a forma SMXI foram de $a = 16.091181 \text{ \AA}$, $b = 5.486291 \text{ \AA}$, $c = 25.804735 \text{ \AA}$ e $\beta = 96.168$, enquanto os da forma SMXII foram de $a = 25.131474 \text{ \AA}$, $b = 7.238427 \text{ \AA}$, $c = 14.863501 \text{ \AA}$ e $\beta = 117.968$. Os valores obtidos são próximos aos reportados no experimento de elucidação das estruturas pela técnica de difração de raios X por monocristal (BERTTINETTI et al., 1982). Os modelos de refinamento sugerem que o hábito dos cristalitos de ambas as formas tem a forma de placas e são orientados no plano cristalográfico (0 0 6) para SMXI e (6 0 0) para SMXII (Figura 1a). A taxa média do tamanho dos grãos (SMXI = 2079(1) \AA e SMXII = 1641(3) \AA) e a taxa máxima de estresse (SMXI = 17.4644 ($\times 10^{-4}$) e SMXII = 18.3108 ($\times 10^{-4}$)) também foram estabelecidas por meio dos refinamentos.

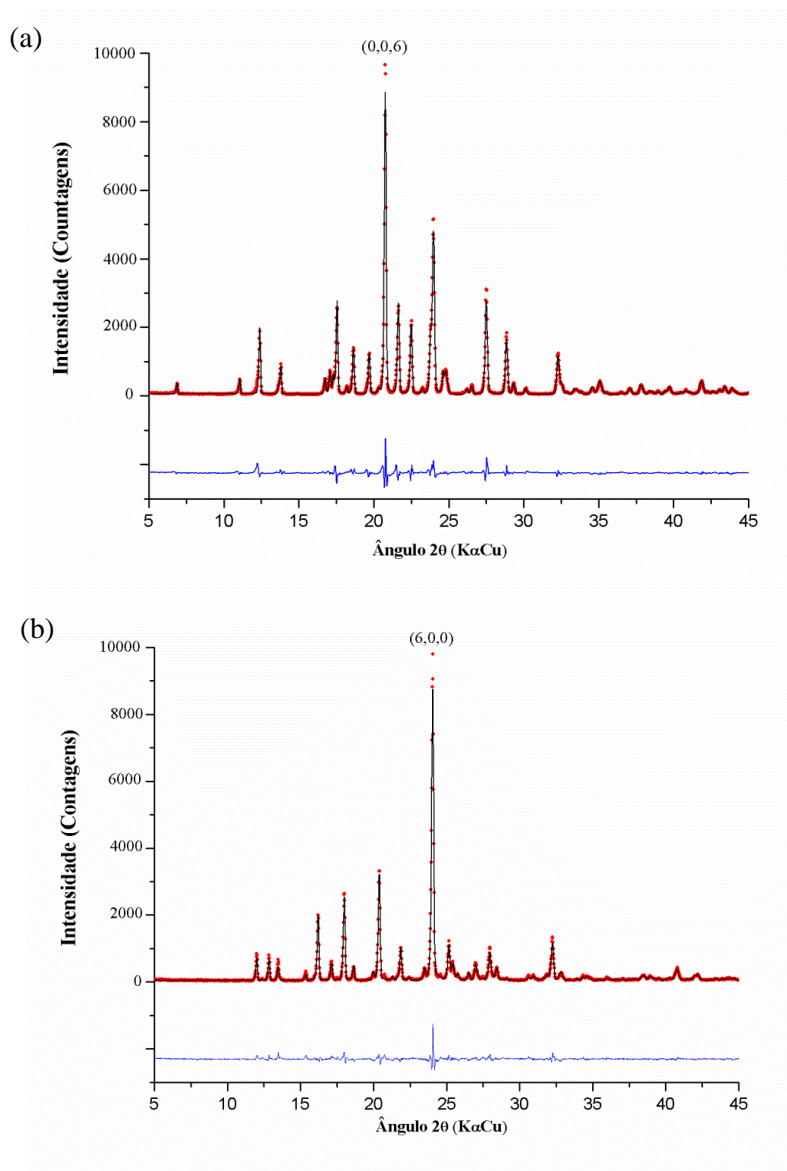


Figura 2. Intensidade fóton de raios X espalhados para SMXI (a) e SMXII (b) à 22° C em função do ângulo 2θ . O perfil observado (círculos) medidos na geometria Bragg-Bentano ($\text{CuK}\alpha$), o melhor modelo de ajuste (linhas) e a curva da diferença é mostrada abaixo dos perfis calculado e observado.

A curva DSC do SMXI apresenta apenas um evento endotérmico (próximo a 169 °C) associado a sua fusão (Figura 3a). Já a curva DSC do SMXII apresenta dois eventos endotérmicos, o primeiro (on set a 165 °C) corresponde à transformação de fase sólido-sólido, do SMXII para SMXI, e o segundo (a uma temperatura próxima de 168 °C) corresponde a fusão do SMXI (Figura 3). Os dados calorimétricos estão reportados na Tabela 2. O SMXI é considerado a forma monocomponente mais estável do sulfametaxazol no estado sólido. Alguns autores sugerem que, o fato da transição de

fase do SMXII ser endotérmica e ocorrer em temperatura inferior a fusão do SMXI sugere que os polimorfos SMXI e SMXII constituem um sistema enantiotrópico (MAURY et al. 1985, ZHANG et al. 2002, CRAIG 2007, BRITAIN 1999).

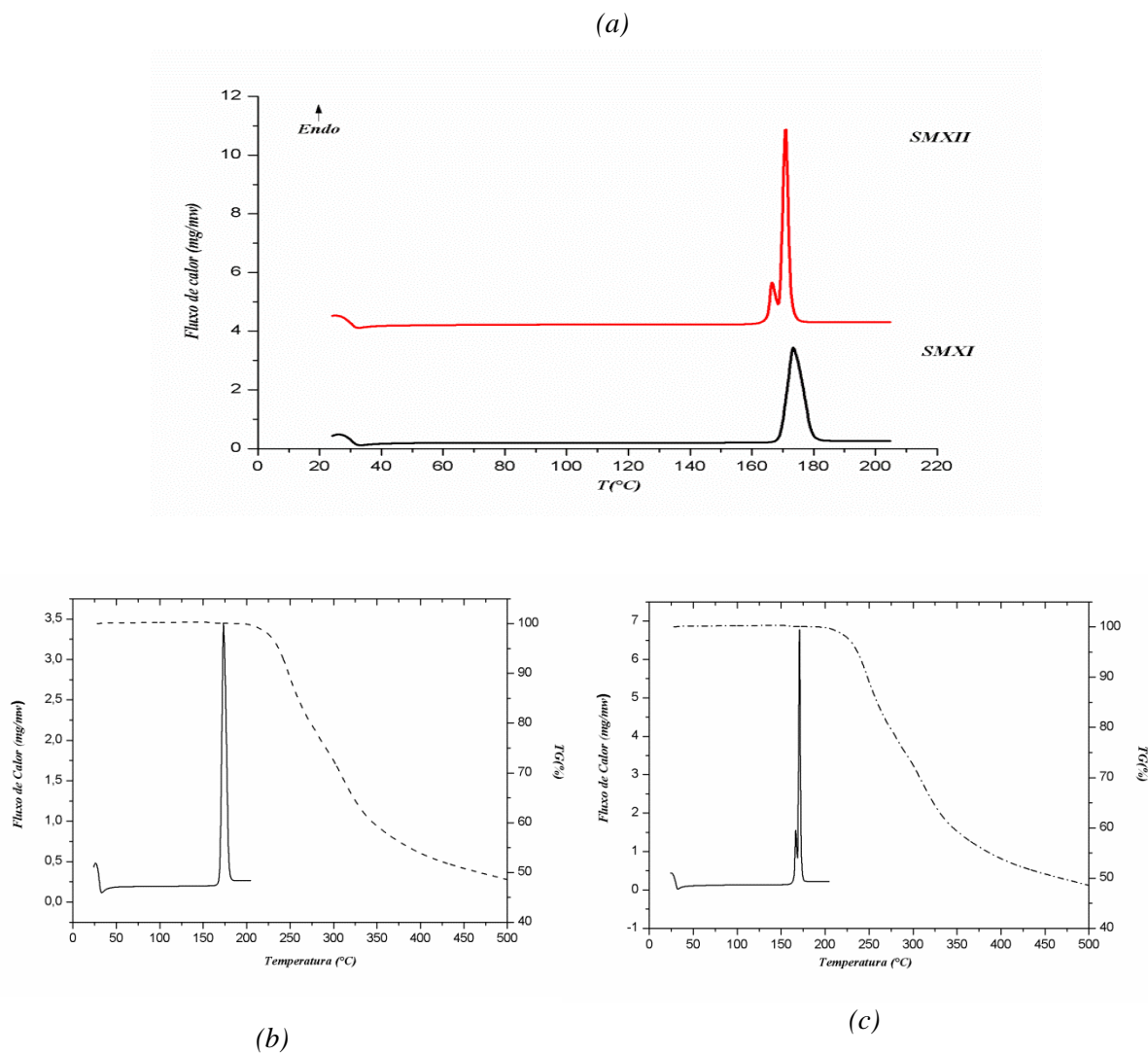


Figura 3. (a) Comparação do comportamento térmico analisado por DSC das amostras SMXI e SMXII. Em (b) DSC-TG SMXI e em (c) DSC-TG SMXII.

Tabela 2. Dados calorimétricos determinados para o SMXI e SMXII.

	T Onset ₁	ΔH_1	T Onset ₂	ΔH_2
	(°C)	(KJ/mol)	(°C)	(KJ/mol)
SMXI	169,2	29,33		
SMXII	165,2	2,685	168,9	20,15

Fonte: Do próprio autor.

As curvas TG das amostras SMXI e SMXII (Figura 3b e 3c, respectivamente) mostram perda de massa somente acima de 200 °C a qual está associado à decomposição da molécula de SMX (Bettinetti et al., 1982; Maury, 1985).

Os espectros FTIR-ATR do SMXI e SMXII (Figura 4) apresentaram bandas com diferentes posições e intensidade entre 3750-2750 cm^{-1} , região considerada característica dos modos vibracionais dos $\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$ (3467 cm^{-1}), $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$ (3378 cm^{-1}), νNH (grupo sulfonamida, 3301 cm^{-1}) e νCH (anel oxazol, 3144 cm^{-1}) (GARCIA-RASO, 2000; AJIBADE, 2006; NUNES, 2015; TORRE, 2005). Pequenas mudanças dessas assinaturas podem estar correlacionadas com alterações de conformação e/ou empacotamento das moléculas permitindo diferenciar os polimorfos.

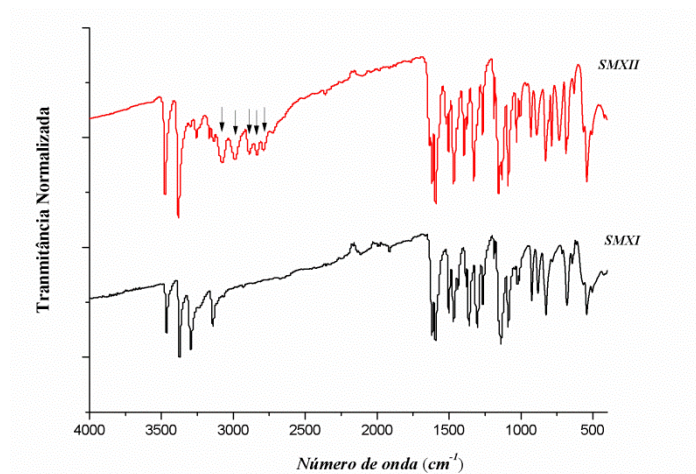


Figura 4. Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXII.

Comparando-se os espectros do SMXI e SMXII, observa-se que o do SMXII apresenta bandas nas frequências de 3070, 2987, 2884, 2829 e 2788 cm^{-1} que não são observadas no do SMXI. Uma comparação dos empacotamentos do SMXI (Figura 5) e SMXII (Figura 6) revela que a única interação intermolecular em comum entre as duas estruturas é a ligação N2-H2---O2 (comprimento de ligação de 2,508 Å para SMXI e 2,139 Å para o SMXII). As bandas adicionais observadas nos espectros SMXII 2884, 2829 e 2788 cm^{-1} podem estar relacionadas com uma interação de π --- π entre N3 (anel de isoxazol) com N2 (grupo sulfonamida), o comprimento da ligação é de 2.937 Å e é esperado em comprimentos de onda menores. Enquanto as bandas em 3070 e 2987 cm^{-1} estão relacionadas à ligação de hidrogênio entre N2-H2---N3, este comprimento de ligação é 2.060 Å e elas são mais fortes, logo, são observadas em comprimentos de onda maiores.

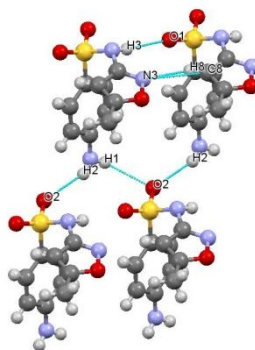


Figura 5. Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXI enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo os átomos de N.

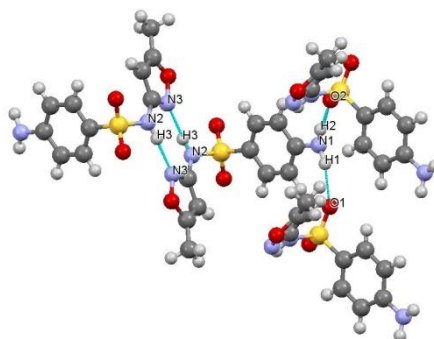


Figura 6. Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXI enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo os átomos de N.

4.2.2 Ensaio solubilidade para polimorfos do SMX e estudo de transição de fase em suspensão

Geralmente discute-se na literatura que as sulfonamidas atingem o equilíbrio em solução após um tempo de 30h, lembrando que o tempo necessário para a solução alcançar o equilíbrio termodinâmico será dependente tanto do soluto como também do solvente (SUN, 2014; ZHANG, 2007; ZHANG, 2009; ZHANG, 2017).

Os valores de solubilidade das formas SMXI e SMXII em acetonitrila são $33,5 \text{ mg.mL}^{-1} \pm 0,3$ e $31,9 \text{ mg.mL}^{-1} \pm 0,4$, os quais são estatisticamente equivalentes considerando o teste t de Student ($p < 0,05$). Já que as duas formas sólidas de SMX aqui estudadas são constituídas por espécies neutras de SMX (livre-base / ácido, Figura 1).

É importante enfatizar que a solubilidade final no equilíbrio era quase invariante para o meio testado, provavelmente devido à transição de fase sofrida pela fase sólida inicial durante o teste de determinação da solubilidade (Figura 7). Os resultados obtidos para o SMXI mostraram que a amostra manteve em grande parte a mesma fase cristalina, enquanto que SMXII foi convertida em SMXI. No perfil SMXI PXRD foi observado picos de Bragg que não eram previstos para o perfil calculado, estes picos estão relacionados na fase hemi-hidratada de SMX. Portanto, o material final em cada meio é o mesmo (SMXH e SMXI), o que explica a invariância comparando as duas formas de partida.

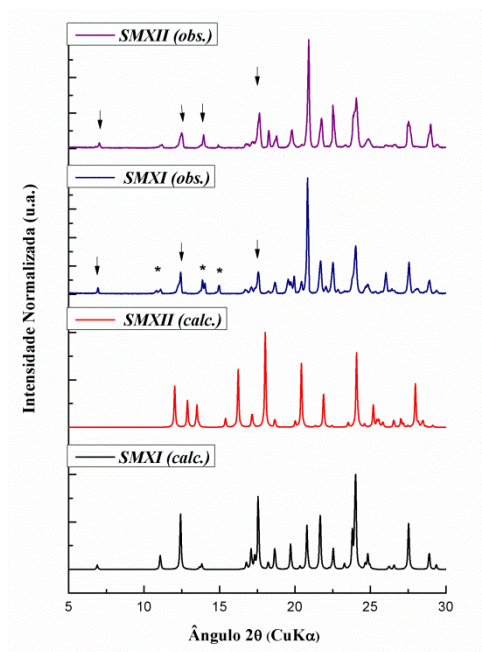


Figura 7. Difratogramas de raios X para os sólidos residuais em equilíbrio com as soluções de acetonitrila no experimento de solubilidade. Os símbolos (*) e (flechas) na figura evidenciam as reflexões observadas para as formas sólidas SMXH e SMXI, respectivamente.

De acordo com a teoria da formação hidratada (BRITTAIN, 2009; TIAN et al., 2010; GALWEY, 1999) a formação de hidrato é favorecida no sistema aquoso devido ao aumento da energia de estabilização da rede pela inserção da molécula de água na rede cristalina. Este é particularmente o caso do sulfametoxazol devido à capacidade de estabelecer ligação de hidrogênio como receptor ou doador de ligações de hidrogênio como átomos de nitrogênio e oxigênio (INFANTES et al., 2009). O comportamento semelhante foi observado para paroxetina HCl e HBr (CARVALHO Jr. et al., 2015) ou carbamazepina HCl (LI e MATZGER, 2016) em que o átomo de nitrogênio e que os átomos de oxigênio interagem como a de hidrogênio doador da molécula de água,

respectivamente. O naproxeno sódico hemidratado é outro exemplo em que se observou uma interação com o receptor da ligação de hidrogênio pelo oxigênio no grupo carbonila (KIM et al., 2005).

O ensaio “slurry test” realizado para provar a transição de fase SMXII→SMXI em acetonitrila revelou que a conversão de fase ocorre em período de tempo muito curto, sendo que na primeira hora de contato soluto-solvente a amostra SMXII já havia se convertido (Figura 8). Um menor tempo de vida esperado para formas metaestáveis em equilíbrios soluto/solução (BRITAIN, 1999).

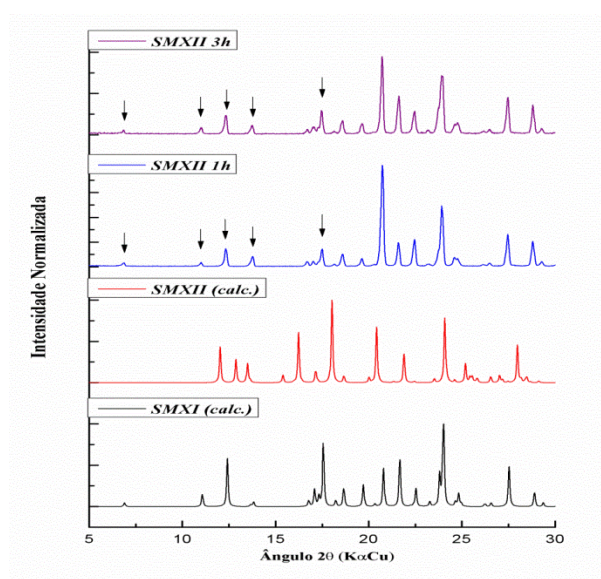


Figura 8. Difratogramas de raios X para o SMXII em equilíbrio com a suspensão em acetonitrila do experimento de “slurry test”. Os símbolos (flechas) na figura evidenciam as reflexões observadas para a forma sólida SMXI.

4.2.3 Estudos de transição de fase sólido-sólido(Experimento de moagem)

O experimento de moagem realizado para a amostra SMXI (Figura 9) induziu uma diminuição da orientação preferencial do plano (0 0 6) e um alargamento dos picos observados no perfil de difração, enquanto que para a amostra SMXII foi observado uma transição de fase sólido-sólido para a forma SMXI (Figura 9). O processo de deformação pelo estresse mecânico conduz a mudanças na orientação dos cristalitos, as alterações da orientação e os parâmetros de rede de um cristal podem levar a transição de fase no material (AZAROFF, 1958).

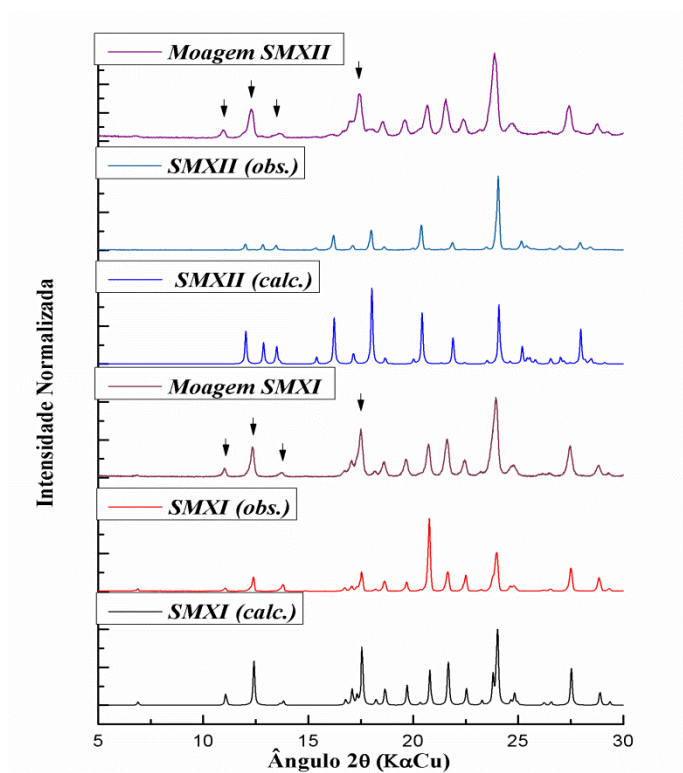


Figura 9. Perfis de difração de raios X para as amostras SMXI e SMXII depois do experimento de moagem. Os símbolos (flechas) na figura mostram as reflexões observadas para forma sólida SMXI.

A estrutura cristalina do SMXI e SMXII já é conhecida, mas a investigação da sobre os mecanismos de transição de fase foi discutido pela primeira vez nesse trabalho, os parâmetros de cela selecionados nesse estudo foram obtidos com arquivos CIF SLFNMB01 e SLFNMB02 da base de dados Cambridge Structural Database (CSD) (ALLEN, 2002) e as figuras utilizadas através do software Mercury (MACRAE et al., 2008).

SMXI e SMXII possuem o mesmo grupo de espaço $C2/c$ e o parâmetro cristalográfico b está muito próximo, mas os parâmetros a e c mostram as maiores diferenças nas dimensões, $a = 16.062$ (2) e $c = 25.757$ (3) para SMXI, enquanto $a = 25.095$ (4) e $c = 14.848$ (2) para SMXII, neste grupo espacial geram duas moléculas operadas por centro de inversão, a posição cristalográfica é $(-x, -y, -z)$ e $(1/2 - x, 1/2 - y, -z)$, e ainda duas moléculas operadas pelo plano de deslizamento na posição cristalográfica $(x, -y, 1/2 + z)$ e $(1/2 + x, 1/2 - y, 1/2 + z)$. O empacotamento das duas formas polimórficas é muito similar, a maior diferença é a alteração dos parâmetros a e c , isto é facilmente observado realizando a alteração do grupo espacial de SMXII a $I2/a$

(Figura 10), a alteração para o grupo espacial $I2/a$ mantém as mesmas operações de simetria observadas para o grupo $C2/c$.

Além da alteração dos parâmetros de rede, a transição de fase de SMXI \rightarrow SMXII tem seu mecanismo relacionado com uma modificação das ligações intermoleculares entre a segunda camada do empacotamento (Figura 10). A segunda camada do empacotamento do SMXI (Figura 11a) é observada apenas interações de hidrogênio do tipo não clássicas entre $O2\cdots H2$, no empacotamento do SMXII é observado também a interação de hidrogênio $O2\cdots H2$ e ainda duas interações exclusivas dessa fase cristalina entre $N3\cdots H3$ (2.060 Å) (Figura 11b), essas ligações formam um anel entre as duas camadas do empacotamento do SMXII (Figure 11b). O empacotamento do SMXI mostra que o átomo de $N3$ realiza interações com a primeira camada do empacotamento, as ligações formadas são $N3\cdots H8$ (2.419 Å) e $H3\cdots O1$ (2.393 Å) (Figura 5), logo o mecanismo de transição de fase do SMXI \rightarrow SMXII é a quebra das ligações na primeira camada do SMXI (as ligações $N3\cdots H8$ e $H3\cdots O1$) com a formação das ligações entre $N3\cdots H3$ relativas a estrutura do SMXII.

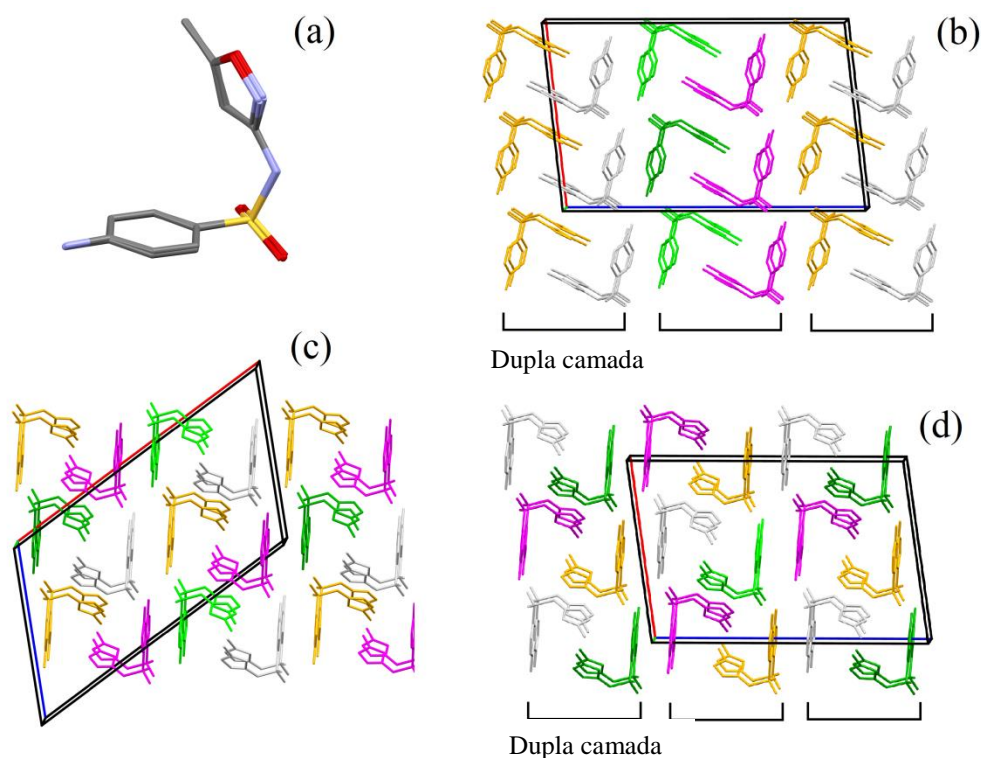


Figura 10. Representação gráfica do empacotamento do SMXI e SMXII. Em: (a) a sobreposição das moléculas SMXI e SMXII, (b) o empacotamento do SMXI, (c) o empacotamento do SMXII com o grupo de espaço $C2/c$ e (d) e o empacotamento do SMXII com grupo de espaço $I2/a$.

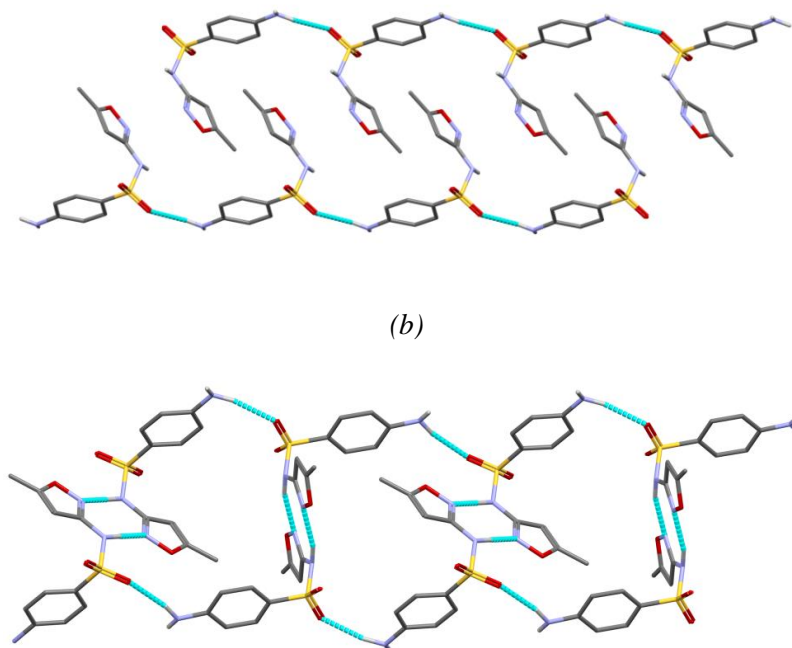


Figure 11. Representação gráfica do empacotamento do SMXI e SMXII mostrando a segunda camada do empacotamento Em (a) a estrutura do SMXI e em (b) a estrutura do SMXII.

As ligações intermoleculares formadas entre as camadas de SMXII aparentemente são mais fortes quando comparadas com as ligações formadas na estrutura do SMXI. As ligações intermoleculares formadas na estrutura SMXII entre N3---H3 são mais curtas (2.060 Å) que ligações de SMXI (2.419 Å), no entanto, a forma cristalina SMXI é a fase mais estável, isso pode ser justificável pelo fato de que é observado na estrutura do SMXII um espaço “void” de 0,8% quando comparado os empacotamentos SMXI/SMXII (Figura 12).

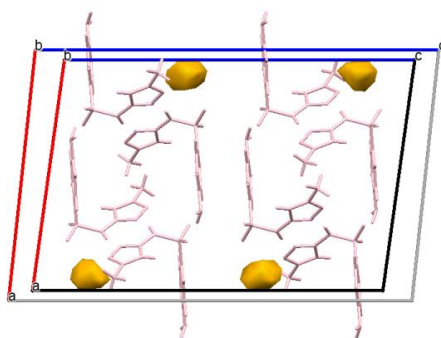


Figura 12. Representação gráfica da comparação das celas unitárias do SMXI (grupo de espaço C2/c) e SMXII (grupo de espaço I2/a). As moléculas referentes ao empacotamento do SMXI foram ocultadas e mantendo-se apenas a cela unitária. Os espaços “voids” encontram-se em amarelo.

4.2.4 Comportamento térmico dos polimorfos SMXI e SMXII

A transição de fase em 165°C para a amostra SMXII observada no experimento de DSC, foi confirmada pelo experimento no infravermelho em função da temperatura como sendo uma transição do SMXII para SMXI (Figura 13). Nos espectros a transição de fase pode ser acompanhada pelo desaparecimento das bandas em 3070 cm^{-1} , 2987 cm^{-1} , 2884 cm^{-1} , 2829 cm^{-1} , 2788 cm^{-1} e a intensificação da banda em 3140 cm^{-1} .

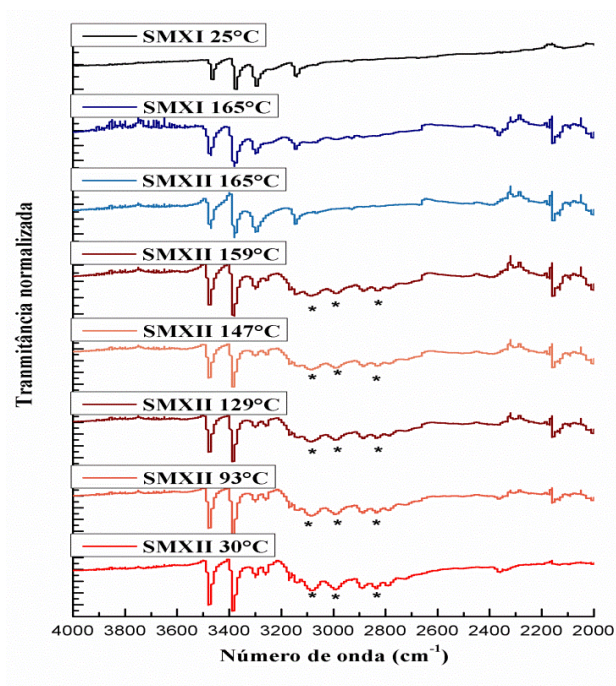


Figura 13. Representação gráfica dos espectros no infravermelho em função da temperatura para a amostra SMXII. Os espectros do SMXI coletados a 25 e 165 °C foram incluídos para efeito de comparação.

Alguns autores sugerem que, geralmente, em um sistema enantiotrópico a transição de fase da forma cristalina metaestável para uma forma mais estável é endotérmica e ocorre em temperaturas inferiores à fusão do polimorfo mais estável (BRITAIN, 1999; SUN et al., 2014), esse perfil de comportamento térmico é observado para o SMXII. No entanto, poucos estudos foram realizados para identificar a transição de fase do SMXI para a forma SMXII sugerindo que talvez não ocorra por influência térmica, essas lacunas desacreditam o comportamento enantiotrópico para o sistema SMXI/SMXII. Elucidar a questão sobre o comportamento enantiotrópico é um dos principais focos desse trabalho.

Os experimentos de DSC cíclico mostra um pico exotérmico a 150 °C com um ombro a 146 °C na curva de resfriamento do material fundido (após aquecimento até 190 °C) obtido a partir do SMXI (pico endotérmico de fusão observado em 169 °C no primeiro ciclo de aquecimento) (Figura 14a). No segundo aquecimento até 190 °C observa-se novamente o pico endotérmico de fusão em 169 °C, mas agora com um ombro a sua esquerda. Os picos exotérmicos na curva descendente estão associados à cristalização do SMX. Ao término do experimento de DSC, o material presente na panela foi analisado por PRXD, o que revelou que uma mistura de fases cristalinas presente era o SMXII (Figura 15a). O mesmo experimento de DSC cíclico foi realizado com a amostra SMXII (Figura 14b), sendo observado apenas um pico exotérmico largo a 149 °C (primeiro resfriamento) referente à cristalização do material fundido no primeiro ciclo de aquecimento. Interessantemente, o pico referente à fusão observado no segundo ciclo de aquecimento não mostra o ombro à esquerda observado no caso da amostra SMXI. A análise por PXRD do sólido residual após os ciclos de aquecimento e resfriamento mostrou uma mistura de fases cristalinas compostas por SMXI e SMXII no primeiro resfriamento enquanto que no segundo resfriamento foi observado somente a fase cristalina SMXII (Figura 15a). Os comportamentos distintos observados no resfriamento e no reaquecimento para as amostras SMXI e SMXII após suas fusões são inesperados, pois o esperado eram curvas semelhantes. Estudos adicionais precisam ser realizados para melhor entender o comportamento dessas duas formas do SMX.

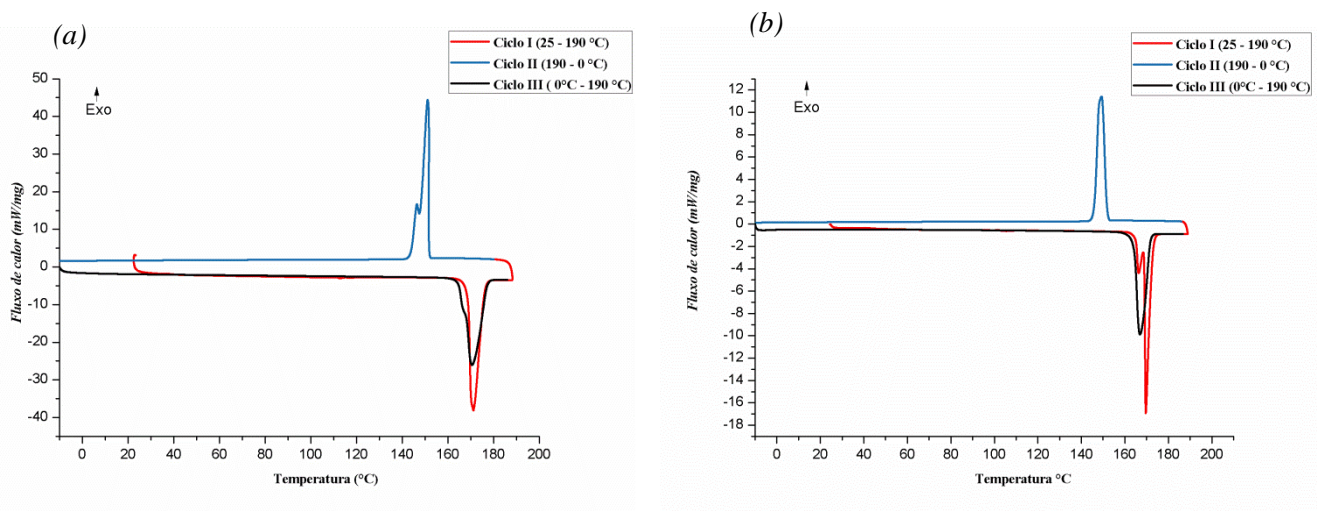


Figura 14. Perfis do DSC para as formas sólidas SMXI(a) e SMXII(b) em diferentes ciclos de aquecimento e resfriamento.

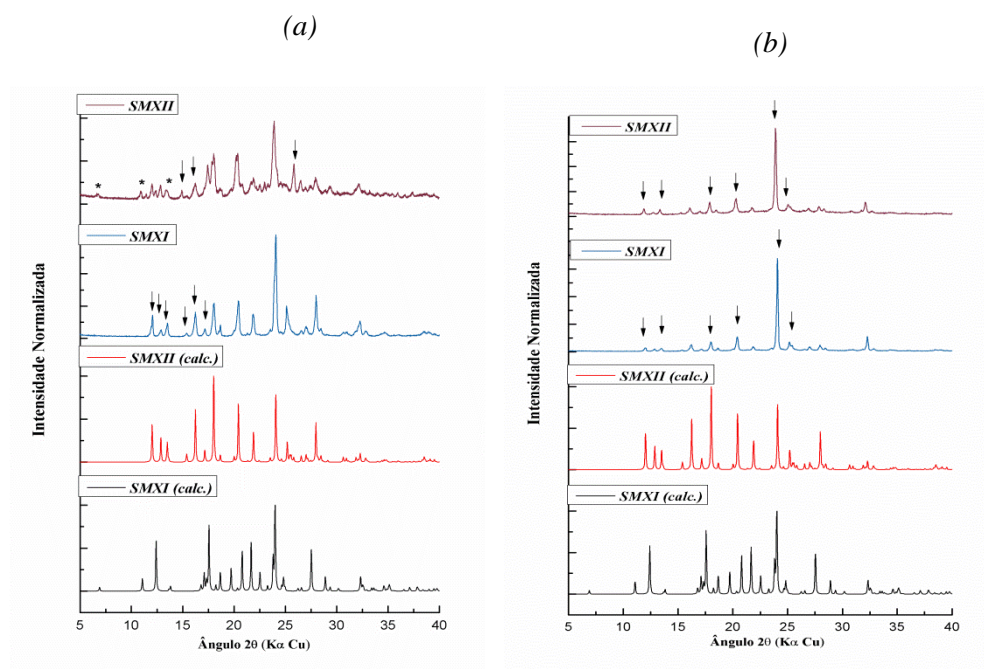


Figura 15. Perfis de difração de raios X para os sólidos residuais do experimento de DSC. Os símbolos (flechas) e (*) na figura sinalizam as reflexões observadas para as formas sólidas SMXII e SMXI, respectivamente. Em (a) os resultados obtidos para SMXI e em (b) para a amostra SMXII.

Um segundo experimento de DSC cíclico foi realizado partindo-se do SMXII e aquecendo-a até 168 °C (temperatura posterior ao pico da transição SMXII → SMXI, mas anterior ao pico da fusão de SMXI) e retornado a temperatura até 0 °C (Figura 16a). Observa-se um pico exotérmico à 162 °C que indica o retorno da SMXI para a SMXII e conseqüentemente a reversibilidade da transição caracterizando as formas SMXI e SMXII como polimorfos enantiotrópicos. Em seguida à amostra foi aquecida até 190 °C e foi observado um evento endotérmico à 172 °C que estaria associado a fusão de SMXI, a análise do perfil de difração do sólido residual confirmou que a fase cristalina era a forma SMXII (Figura 16b), provavelmente após fusão a forma SMXI formada se converteu à SMXII.

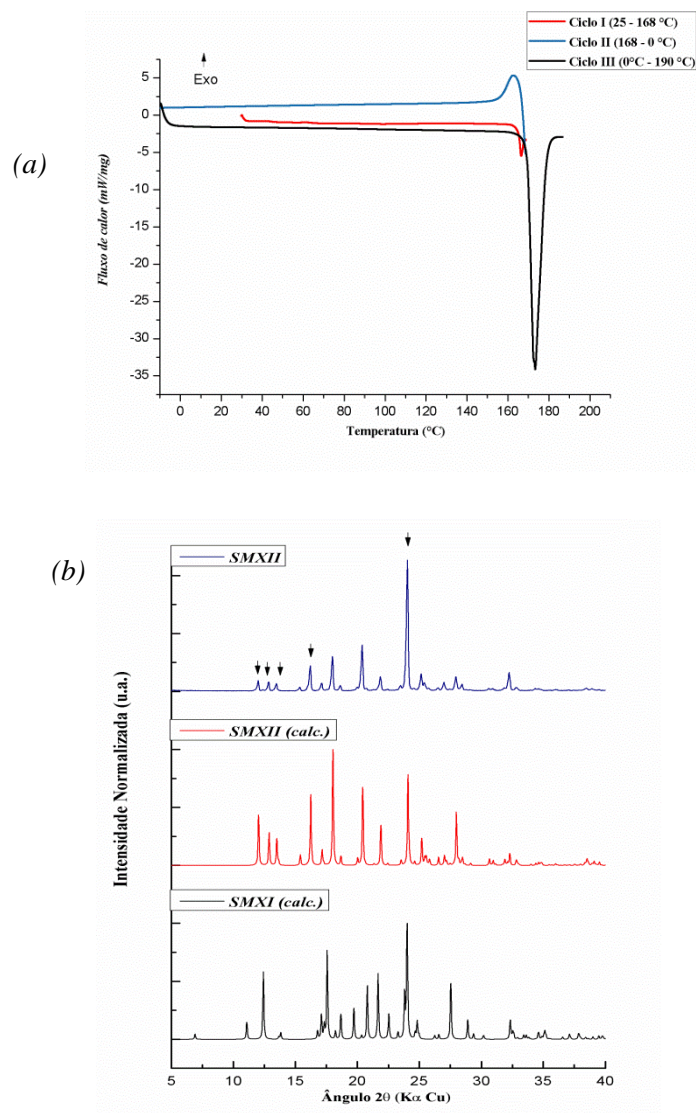


Figura 16. (a) Curva DSC para a amostra SMXII (Figura colorida disponível no anexo I) e (b) padrão de PXRD depois do segundo aquecimento. As (flechas) sinalizam as reflexões observadas para SMXII.

4.3 Sais do SMX

Gostaria de enfatizar que nesse trabalho logrou-se êxito na obtenção de dois novos sais para molécula de SMX com os os ânions Br^- e NO_3^- , logo as estruturas inéditas são descritas em nosso trabalho.

4.3.1 Estruturas inéditas dos sais do SMX

Os principais dados cristalográficos obtidos no experimento de determinação da estrutura do SMXBr e SMXNO₃ estão apresentados na Tabela 3. A estrutura resolvida para a amostra SMXBr apresenta como unidade assimétrica uma molécula de SMX para cada átomo de Br (Figura 17) enquanto que, a estrutura resolvida para a amostra de SMXNO₃ apresenta como unidade assimétrica duas moléculas de SMX e duas moléculas de NO₃ (Figura 18a). As duas moléculas de SMX na unidade assimétrica do SMXNO₃ possuem geometria intramolecular muito similares (r.m.s.d = 0.0178) (Figura 18b) e estão relacionadas por uma pseudo-simetria de inversão (não cristalográfica). A Figura 19 mostra que os átomos homólogos nas duas moléculas de SMX independente por simetria estão relacionadas pela simetria de inversão, mas o mesmo não ocorre para os átomos homólogos dos dois nitratos independentes. Portanto, pode concluir que a quebra da simetria que poderia levar a um grupo espacial centrossimétrico é impossibilitado pelas posições relativas dos dois NO₃⁻ na rede cristalina.

Tabela 3 – Principais dados cristalográficos para as formas SMXBr e SMXNO₃ determinada nesse estudo.

	SMXNO ₃	SMXBr
Fórmula Empírica	(C ₁₀ H ₁₂ N ₃ O ₃ S) ⁺ NO ₃ ⁻	(C ₁₀ H ₁₂ N ₃ O ₃ S) ⁺ Br ⁻
Massa Molar (g)	315,3	333,2
Temperatura (K)	273	273
Comprimento de Onda (Å)	0,71073	0,71073
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁	C2/c
Dimensões da cela unitária (Å)	<i>a</i> = 5,3927(4) <i>b</i> = 31,353(2) <i>c</i> = 7,8011(6) <i>β</i> = 99,399(8)	<i>a</i> = 14,2076(8) <i>b</i> = 12,7070(7) <i>c</i> = 15,2817(9) <i>β</i> = 92,703(5)
Z	4	8
Volume da cela Unitária	1301,28	2755,83
Densidade calculada (g/cm ³)	1,611	1,614
Reflexões coletadas	3435	3596
Reflexões independentes	[3145R(int)=3,73%]	3288 [R(int)=5,03%]
F(000)	656	1344
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,285	3,148

Fonte: Do próprio autor.

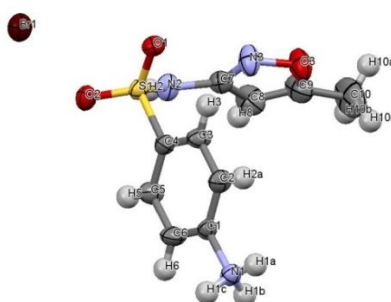
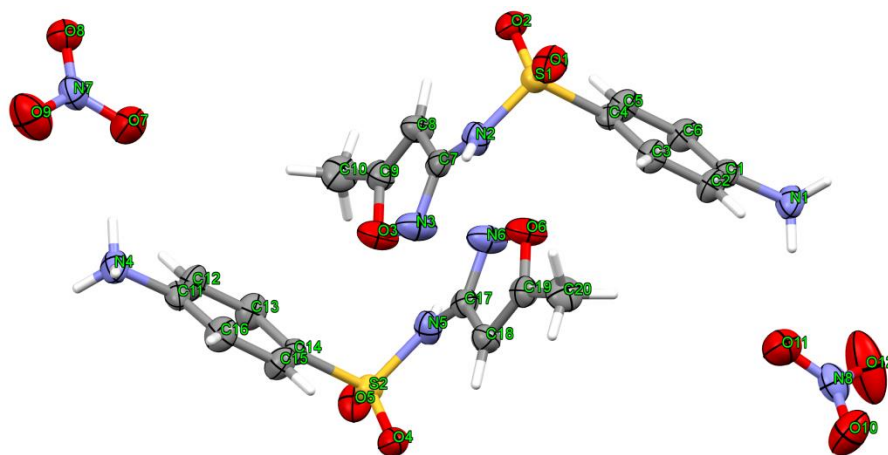
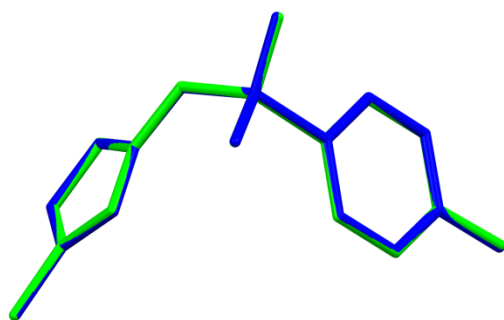


Figura 17. Representação gráfica (Mercury) da unidade assimétrica da estrutura determinada por SXR para a amostra SMXBr.



(a)



(b)

Figura 18. (a) Representação gráfica (Mercury) da unidade assimétrica da estrutura determinada por SXRD para a amostra SMXNO₃. (b) Sobreposição das duas moléculas do SMX presentes na unidade assimétrica.

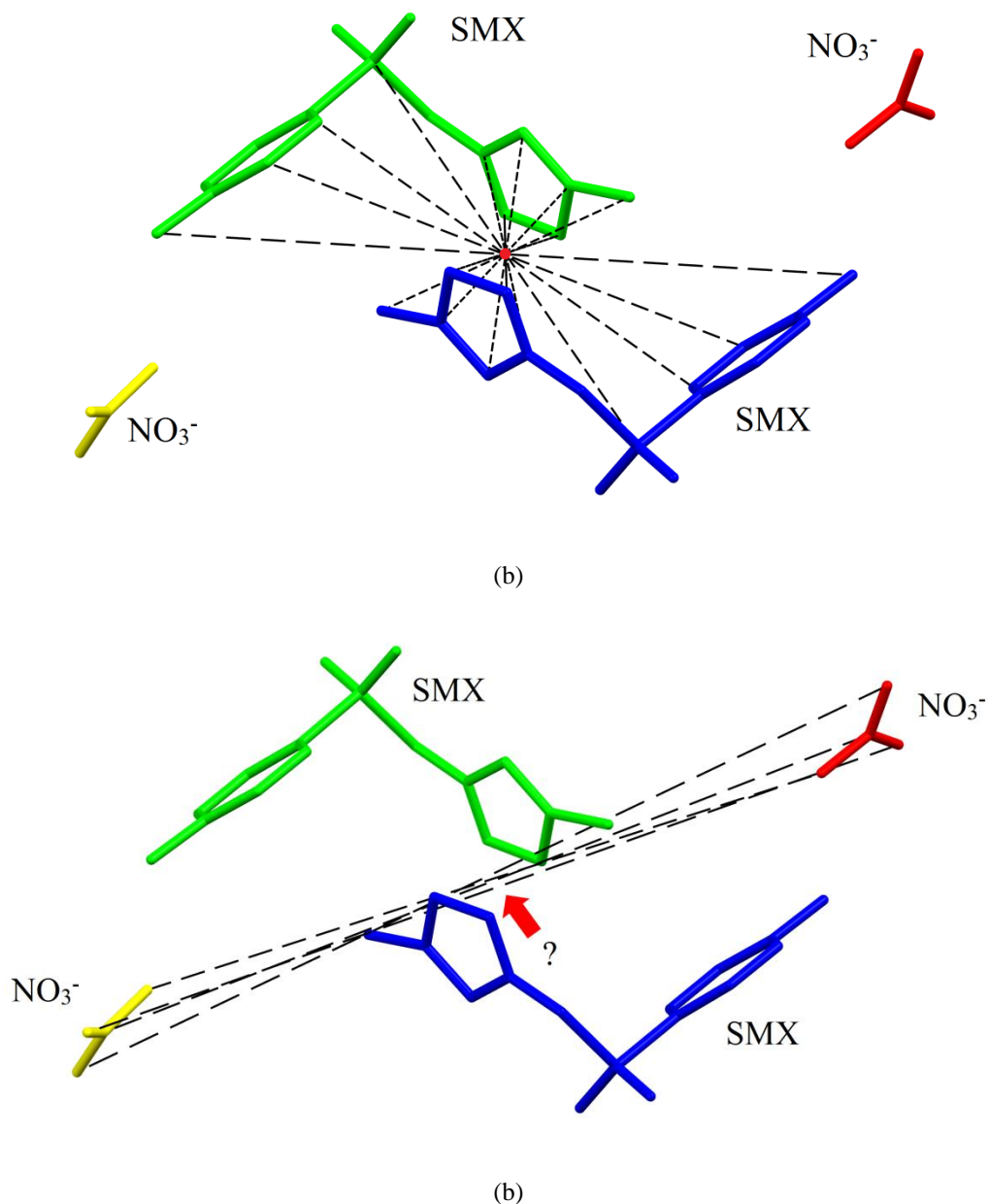


Figura 19. Destaque do pseudo-simetria de inversão (ponto em vermelho) definido pelos átomos homólogos das duas moléculas de SMX independentes por simetria na unidade assimétrica (linhas segmentadas) (a), o qual é quebrada (as linhas segmentadas não se cruzam em um mesmo ponto) pelos átomos dos dois nitratos presentes na estrutura (b).

Nas estruturas determinadas neste trabalho é possível observar que as moléculas de SMX possuem duas conformações diferentes: Geometria E para o SMXNO₃ e Z para o SMXBr (Figura 20). É importante salientar que o conformero E é observado para as quatro formas monocomponentes (anidras) enquanto os sais SMXNa e SMXCl possuem conformação do tipo Z. Portanto, no caso do SMXNO₃, é a primeira observação de um sal inorgânico de SMX com geometria E.

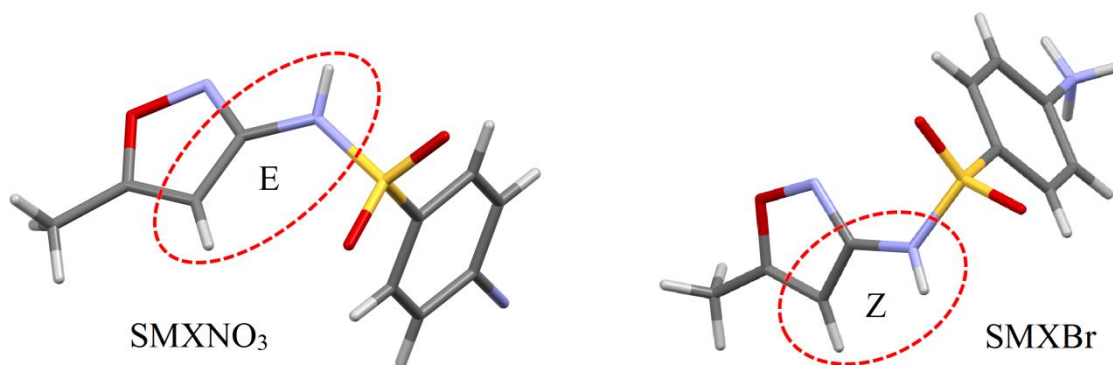


Figura 20. Representação gráfica (Mercury) dos conformero E (a) e conformero Z (b) para a molécula de SMX.

A estrutura cristalina determinada para SMXBr mostra que o ânion brometo funciona como receptor de seis ligações de H independentes por simetria (Figura 21a): N1-H1c---Br1 (2,372 Å) e N2-H2---Br (2,489 Å), N1-H1a---Br1 (2,591 Å), C5-H5---Br1 (2,965 Å) e C10-H10a---Br1 (2,965Å) gerado uma esfera de interações com geometria octaédrica distorcida (Figura 21b). O terceiro hidrogênio do grupo amino (H1b) também está envolvido em ligações de H fazendo com que N1 seja um doador bifurcado para O1 (H1b---O1 = 2,461 Å) e N3 (H1b---N3 = 2,053 Å) gerando cadeias paralelas ao eixo *c* da cela unitária (Figura 21c). A Figura 22 ilustra o empacotamento cristalino do SMXBr visto ao longo dos planos *bc*, *ac* e *ab*, respectivamente. Observam-se que os brometos preenchem túneis paralelos ao eixo *c* da estrutura gerados pelo empacotamento da matriz de SMX. Essa é a única semelhança quando se compara o SMXCl (cristalizada no grupo de espaço *Cc* e cela $a = 8.677(2)$, $b = 15.615(3)$, $c = 10.435(2)$ e $\beta = 111.29(2)^\circ$, Subashini et al., 2007) que mostra um empacotamento da matriz de SMX bastante diferente (Figura 23).

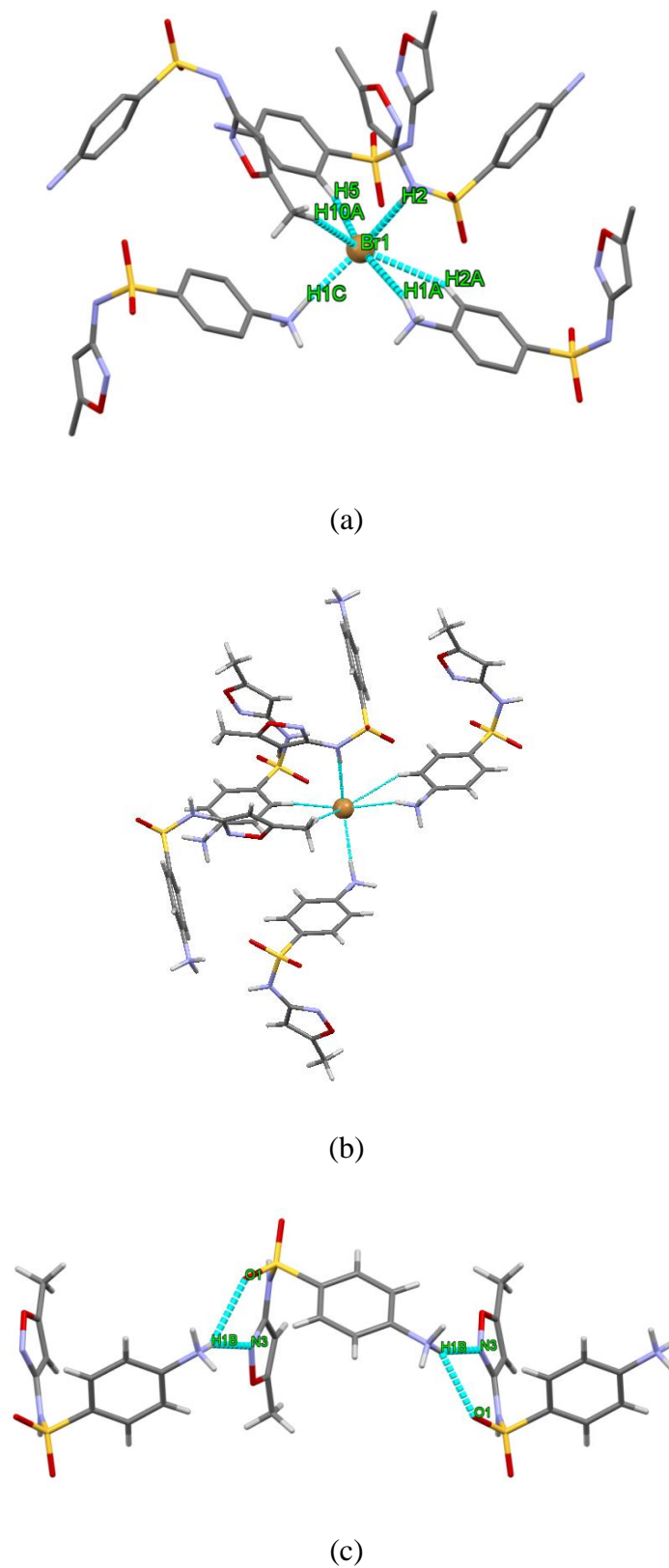


Figura 21. Representação gráfica (Mercury) do empacotamento da estrutura SMXBr enfatizando as ligações de H na estrutura com o ânion Br^- (a), a geometria octaédrica distorcida das ligações de H em (b) e a ligação bifurcada que gera uma cadeia paralela ao eixo c da célula unitária (c).

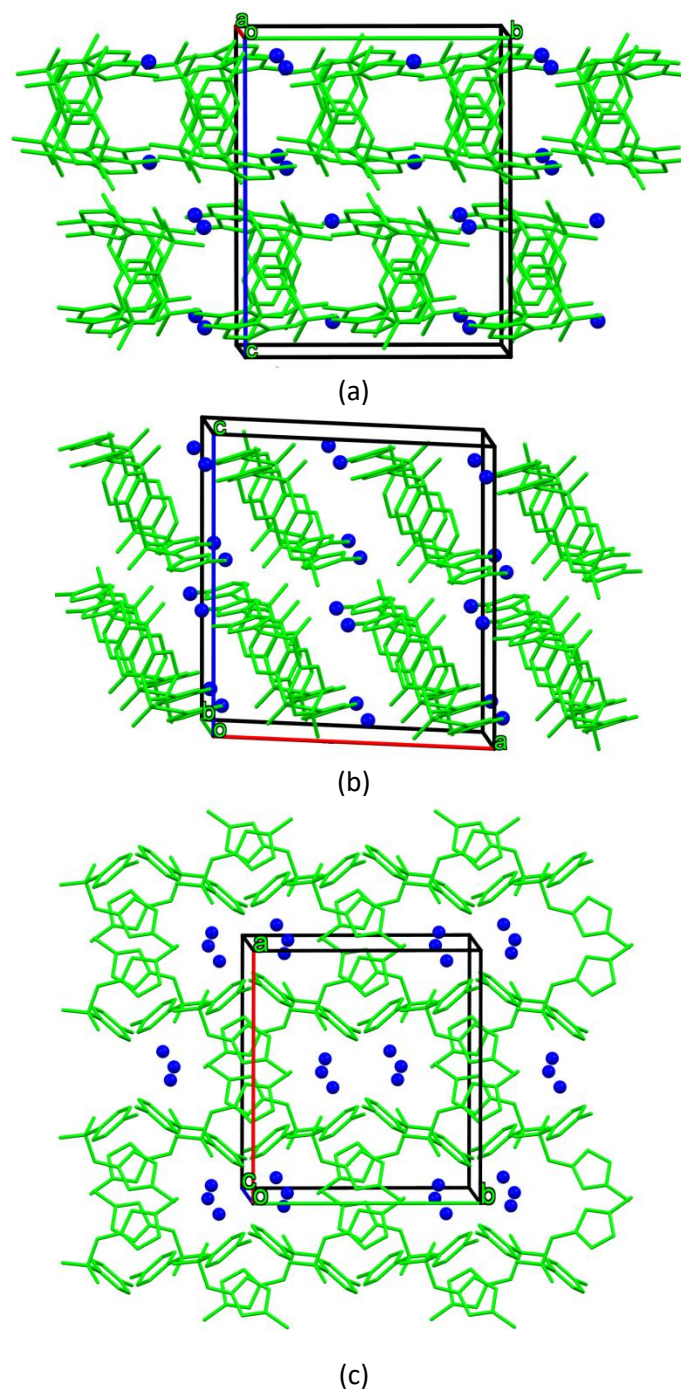


Figura 22. Representação gráfica (Mercury) do empacotamento cristalino do SMXBr projetada ao longo do plano (a) bc , (b) ac e (c) ab . Os brometos estão representados como esferas.

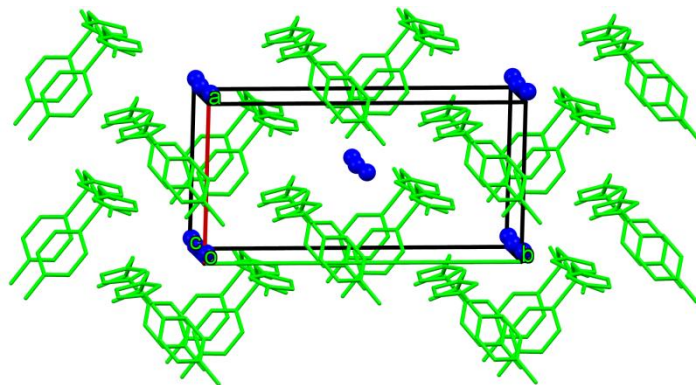


Figura 23. Representação gráfica (Mercury) do empacotamento cristalino do SMXCl projetada ao longo do plano *ab*. Os cloretos estão representados como esferas.

A Figura 24a destaca que as duas moléculas de SMX independentes por simetria presentes na unidade assimétrica utilizam os três hidrogênios do grupo amino protonato como doador de cinco ligações de hidrogênio intermolecular envolvendo oxigênios de três nitratos e um grupo sulfônico (O1 ou O5) como átomos receptores. Além disso, o segundo oxigênio de cada grupo sulfônico (O2 ou O4), o grupo amida (N2-H2a ou N5-H5a) e o grupo 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) (C8-H8...N2 ou C18-H18...N6) resultam em um padrão de ligação de hidrogênio que estabiliza uma cadeia paralela ao eixo *a* da cela unitária (Figura 24b). A Figura 25 ilustra o empacotamento cristalino do SMXNO₃ ao longo dos planos *bc* e *ac*. Observa-se que é formado um empacotamento do tipo camadas empilhadas ao longo do eixo *b* da cela unitária alternando-se camadas de SMX⁺ e NO₃⁻.

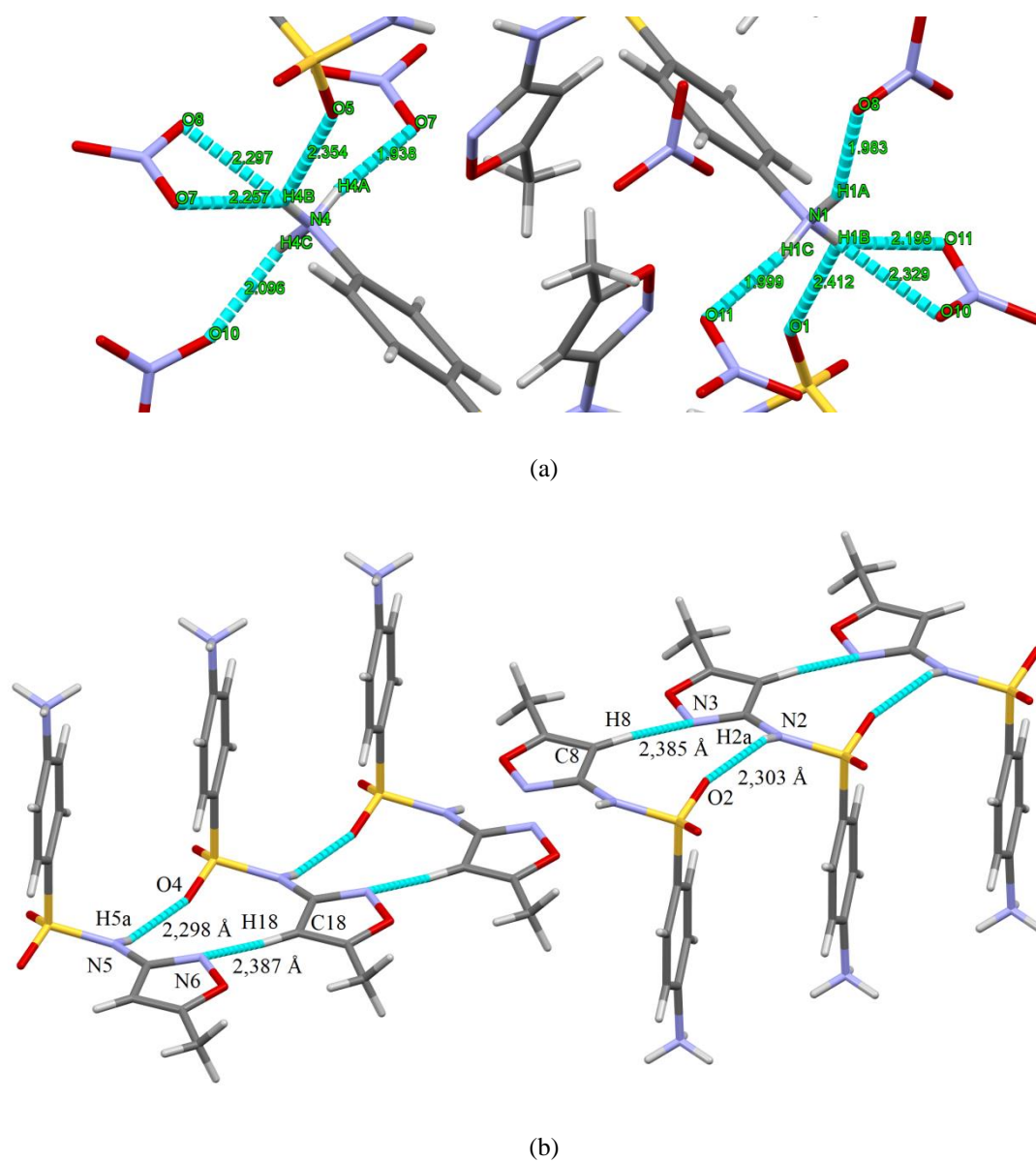


Figura 24. Representação gráfica (Mercury) do empacotamento da estrutura SMXNO_3 enfatizando as ligações entre a molécula de SMX e o ânion NO_3 (a) e a cadeia estabilizada por ligações de hidrogênio paralelas ao eixo a da célula unitária.

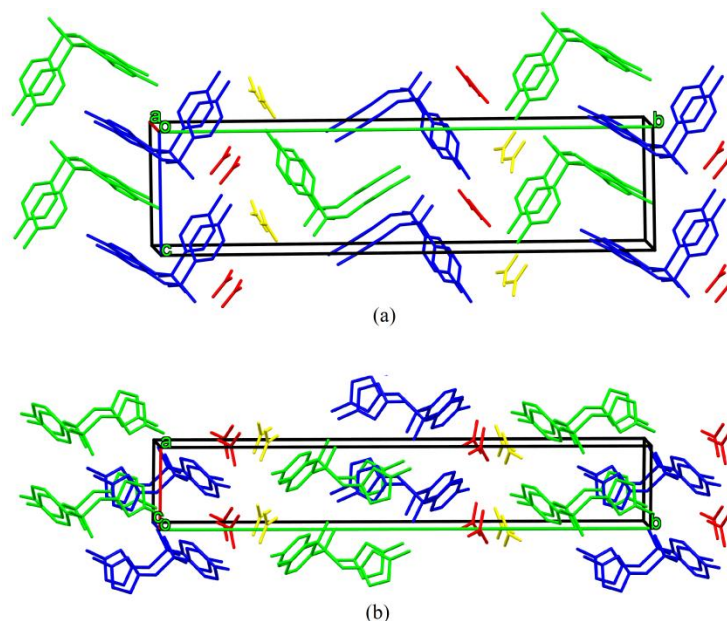


Figura 25. Representação gráfica (Mercury) do empacotamento cristalino do SMXNO_3 projetada ao longo do plano (a) bc e (b) ab . As cores representam as moléculas independente por simetria da unidade assimétrica.

4.3.2 Caracterização do material policristalino dos sais do SMX

O refinamento de Rietveld da amostra policristalina do SMXNa confirma a obtenção do sal sódico de SMX fase (Figura 26). Os parâmetros obtidos no refinamento ($P2_1/c$ e $a = 5.910135 \text{ \AA}$, $b = 17.455404 \text{ \AA}$, $c = 13.232416 \text{ \AA}$ e $\beta = 115.597^\circ$) são comparáveis aos reportados no experimento de elucidação da estrutura pela técnica de difração de raios X de monocristal (NAKAI et al., 1984). Os parâmetros de qualidade mostram um R de Bragg de 3,12% e um RF de 2,24%. O modelo sugere que o hábito dos cristalitos tem a forma de placas e são orientados no plano cristalográfico (1 3 0). A taxa média do tamanho dos grãos e taxa máxima de estresse são de 1190 (99) \AA e 23.1756 ($\times 10^{-4}$), respectivamente. Os picos espúrios observados no perfil do SMXNa foram identificados nos ângulos 2θ de $18,79^\circ$, $20,78^\circ$, $24,00^\circ$ e $27,58^\circ$.

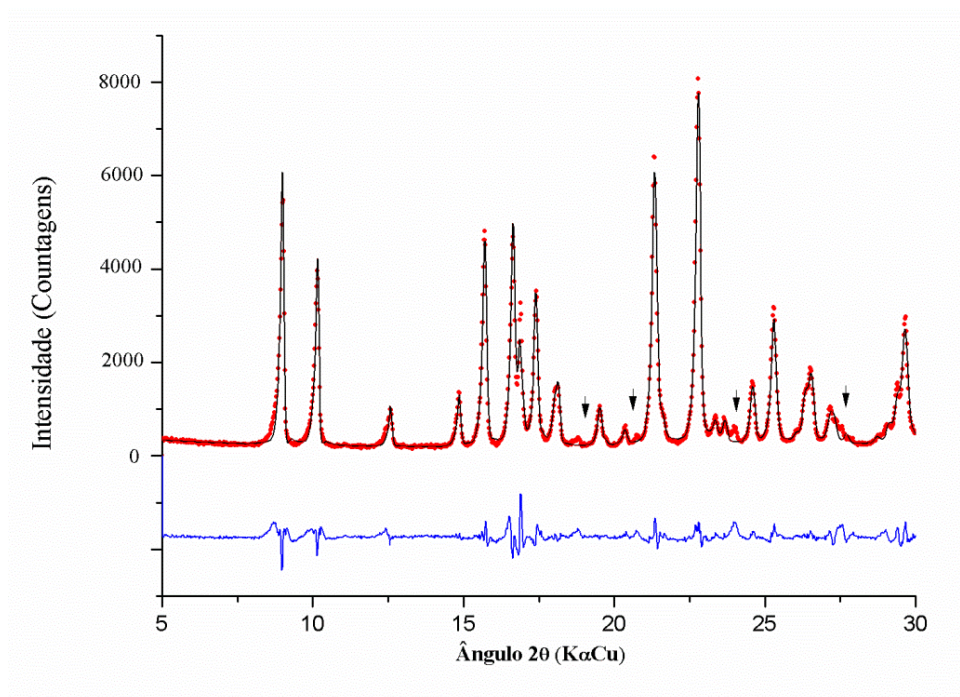


Figura 26. Intensidade de fótons de raios X espalhados para SMXNa à 22 °C em função do ângulo 2θ . O perfil observado (círculos) medidos na geometria Bragg-Bentano ($\text{CuK}\alpha$), o melhor modelo de ajuste (linhas) e a curva da diferença é mostrada abaixo dos perfis calculado e observado. As setas no perfil sinalizando os sinais experimentais não observados para o perfil teórico SMXNa.

A curva DSC do SMXNa mostra dois eventos endotérmicos à aproximadamente 82 °C (3,45 KJ/mol) e 163 °C (0,885 KJ/mol) (Figura 27), temperaturas em que a curva TG aponta para perda de massa (1.8 %) o que sugere a presença de uma fase solvatada na amostra. Considerando que os resultados de PXRD analisados pelo método de Rievelde mostraram uma boa concordância entre o padrão observado e teórico, sendo que o padrão teórico foi obtido a partir da estrutura reportada por Nakai et al. (1984) que é anidra, a perda de massa observada em 82 °C não era esperada.

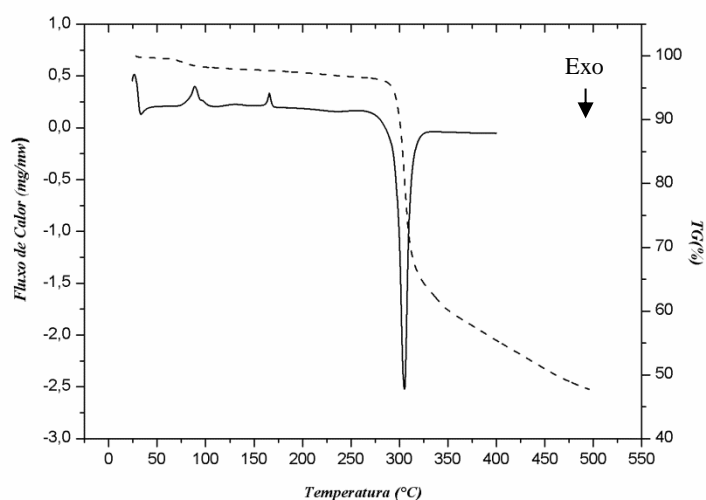


Figura 27. Curvas DSC (linha continua) e TG (linha descontinua) do SMXNa.

Uma possível explicação para a perda de massas seria a presença de uma pequena quantidade da fase hidratada SMXH (hemidrato) como contaminante da SMXNa. Assim, o cálculo pelo método de Rietvelt foi realizado utilizando as duas fases SMXNa e SMXH, no entanto, o refinamento do fator de escala para a fase cristalina SMXH levou à uma completa diminuição da intensidade do perfil calculado, logo, não é possível atribuir as reflexões espúrias a forma SMXH por esse refinamento. A hipótese da contaminação por SMXH é reforçada pelo fato do segundo evento endotérmico, à 163°C, o qual poderia estar associado à fusão do SMXI formado a partir da desidratação do SMXH. Por fim o terceiro evento exotérmico, que se inicia na temperatura 269 °C e ΔH obtido sendo igual à -45,60KJ/mol, estaria associado à decomposição do sal SMXNa, uma vez que se observa uma grande perda de massa nessa mesma faixa de temperatura.

O espectro obtido para o SMXNa (Figura 28a) nota-se a ausência da banda em 3301 cm^{-1} , correspondente ao ν_{NH} (sulfonamida) uma vez que na estrutura do sal (Figura 28b) ocorre a desprotonação da amida. Outra alteração é o aparecimento de uma banda em 1512 cm^{-1} que está associada a vibrações envolvendo interações intermoleculares $\text{SO}_2\text{--Na}$ (Figura 28b), uma vez que os modos vibracionais do grupo sulfona aparecem geralmente entre ν_{as} 1.350 - 1.310 e ν_{s} 1.140 - 1.200. Na região de 1217 cm^{-1} também aparece outra banda não observada para SMXI, a qual está associada aos modos vibracionais C=N(oxazol)---Na (Figura 28b), que geralmente aparecem em 1266 cm^{-1} .

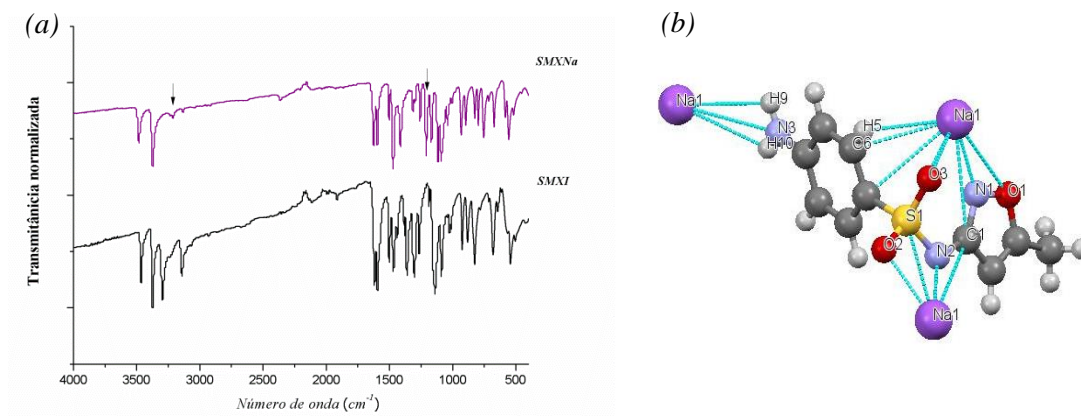


Figura 28. (a) Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXNa. Em (b) Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXNa enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo o cátion Na.

O difratograma experimental obtido para a amostra SMXCl confirmou a pureza do *bulk* policristalino, uma vez que os difratogramas calculados e observados mostram uma grande concordância dos perfis (Figura 29).

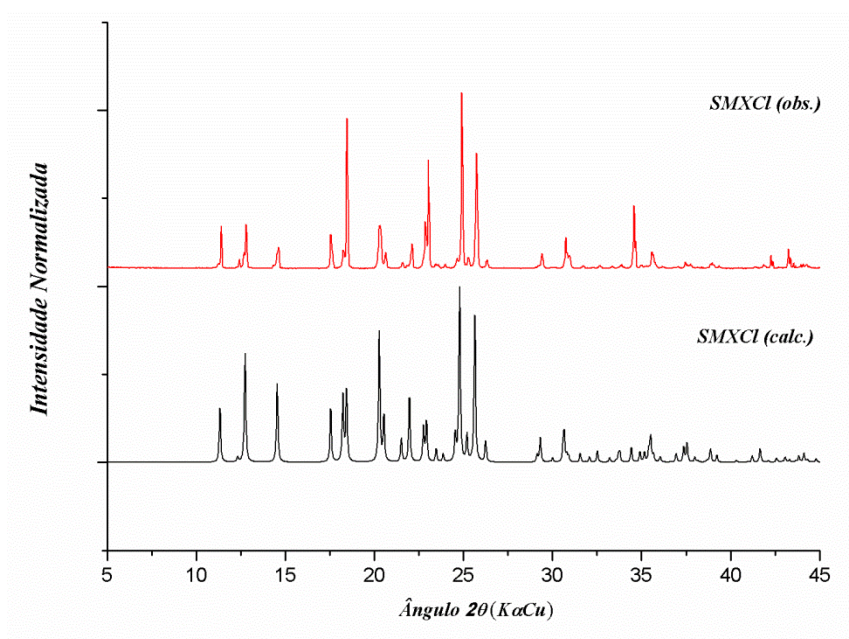


Figura 29. Perfil de PXRD calculado e observado para a amostra de SMXCl.

As curvas DSC e TG do SMXCl ilustram uma sequência de eventos térmicos associados a perda de massa (Figura 30). Inicialmente ocorre, entre 139 e 202 °C ocorre uma perda de massa de 12,75%, acompanhado de evento endotérmico da curva DSC que pode ser devido a saída de $\text{HCl}_{(g)}$ uma vez que o HCl gasoso contribui com 12,6%

da massa (teórico) da estrutura do SMXCl. Após 202 °C, a perda de massa se acentua com destaque para um evento exotérmico que se inicia a partir de 200 °C.

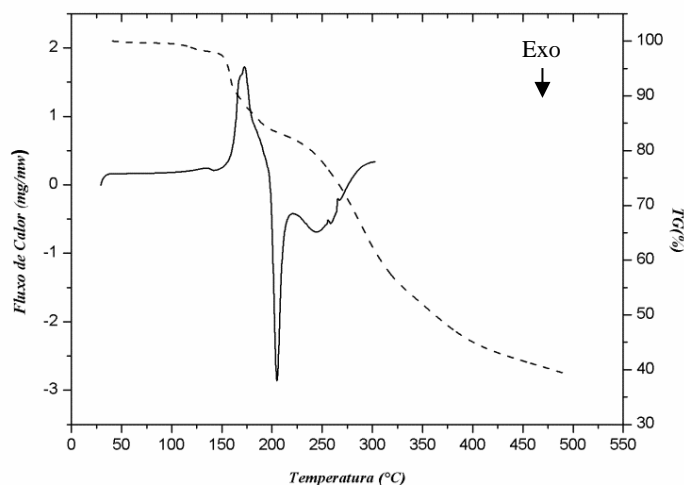


Figura 30. Curvas de DSC (linha contínua) e TG (linha descontinua) da amostra SMXCl.

O espectro obtido para a amostra SMXCl (Figura 31a) mostra o intenso deslocamento dos modos vibracionais νNH_2 e νNH para as regiões 2774 cm^{-1} e 2576 cm^{-1} . Esse deslocamento é provocado pela protonação do NH_2 do anel anilina e a consequente interação com anion Cl^- , $\text{H4}(\text{anilina})\text{---Cl}$ e $\text{H5}(\text{anilina})\text{---Cl}$ (Figura 22). Da mesma forma, o grupo NH estabelece uma ligação intermolecular com o átomo de Cl , $\text{N2}(\text{sulfonamida})\text{---Cl}$ e $\text{H8}(\text{sulfonamida})\text{---Cl}$ (Figura 31b). Para o espectro do SMXCl também se nota uma alteração do perfil da banda correspondente ao SO_2 em comparação com espectro do SMXI, o que pode ser decorrente das interações intermoleculares estabelecidas entre $\text{O1---H}(\text{benzeno})$ e $\text{O2---}(\text{benzeno})$.

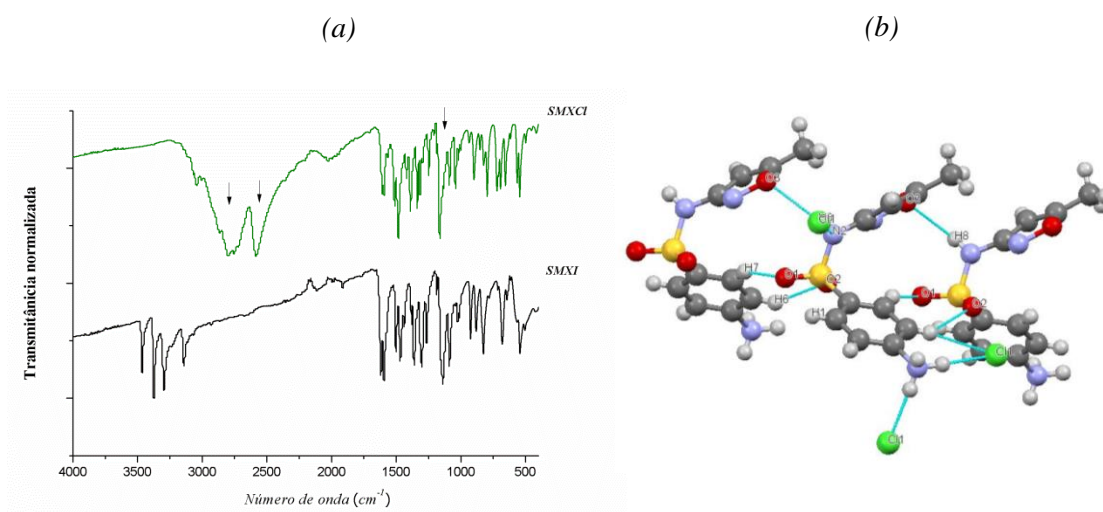


Figura 31.(a) Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXCl. Em (b): Representação gráfica do empacotamento (Mercury) da amostra SMXCl enfatizando as ligações intermoleculares envolvendo o ânion Cl.

O perfil de PRXD observado para a amostra de SMXBr está em grande concordância com o perfil teórico, atestando assim a pureza do *bulk* policristalino (Figura 32).

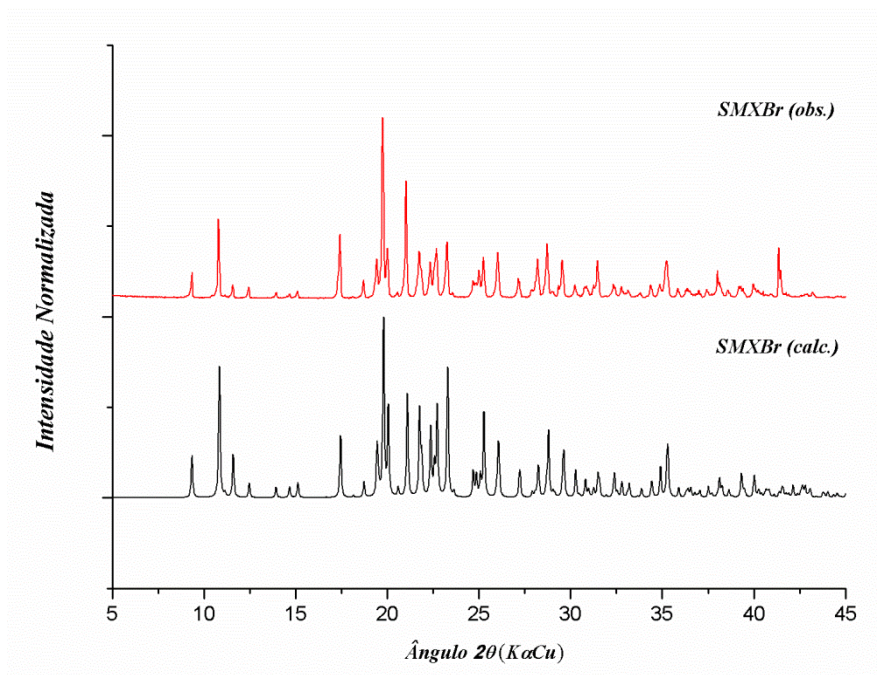


Figura 32. Perfil de PXRD calculado e observado para a amostra de SMXBr.

A curva TG ilustra que o SMXBr (Figura 33) se decompõe a partir de 158 °C havendo uma perda de massa total de 66% até 500 °C. Na curva DSC medida entre 25 a 250 °C observa-se um evento exotérmico (on set à 205 °C e $\Delta H = -68,37$ KJ/mol) atribuído à decomposição do sal.

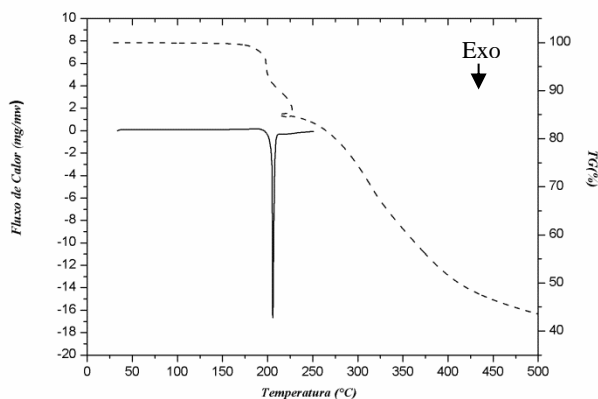


Figura 33. Curvas de DSC (linha continua) e TG (linha descontinua) da amostra SMXBr.

O espectro obtido para amostra SMXBr (Figura 34), de maneira análoga ao observado para amostra SMXCl, mostra também um deslocamento das bandas associadas aos modos vibracionais νNH_2 e νNH para a região de 3100 à 2500 cm^{-1} devido a influência da protonação do nitrogênio do anel anilina e também as interações de hidrogênio estabelecidas entre o ânion brometo aos hidrogênios N1-H1c---Br1e N2-H2---Br1 (Figura 21). A alteração do perfil da banda em 1483 cm^{-1} associada à ligação N=O (oxazol) se deve à ligação do N3---H1b-N1(anel anilina) enquanto que à banda em 1155 cm^{-1} associada ao grupo SO_2 teria seu perfil alterado devido às ligações intermoleculares entre o átomo de O e os hidrogênios do anel anilina, S1-O1---H1a-N1 e S1-O1---H1b-N1(Figura 21).

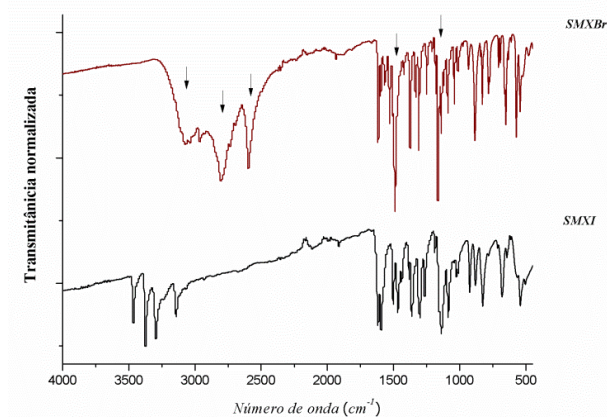


Figura 34. Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXBr.

O perfil de difração obtido para a amostra SMXNO_3 está em grande concordância com o perfil calculado a partir da estrutura elucidada de SMXNO_3 , e assim, confirmando a pureza do *bulk* policristalino (Figura 35).

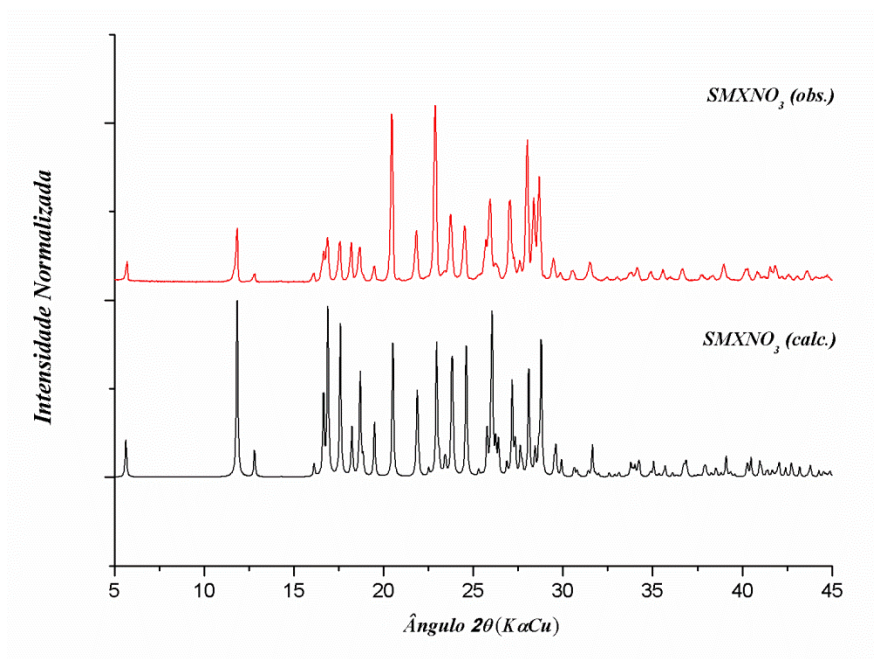


Figura 35. Perfil de PXRD calculado e observado para a amostra de SMXNO_3 .

A curva TGA do SMXNO_3 (Figura 36) mostra que a amostra decompõe a partir de 112 °C acompanhando na curva DSC inicialmente por um evento endotérmico (pico em 159 °C) e depois por um evento exotérmico (pico em 171 °C). O comportamento observado é muito similar ao da amostra SMXCl , o que sugere a saída inicial de um produto volátil. A primeira perda de massa de 14% na curva TG pode ser atribuída a saída (decomposição endotérmica) de NO_2 (massa teórica de 14,6%).

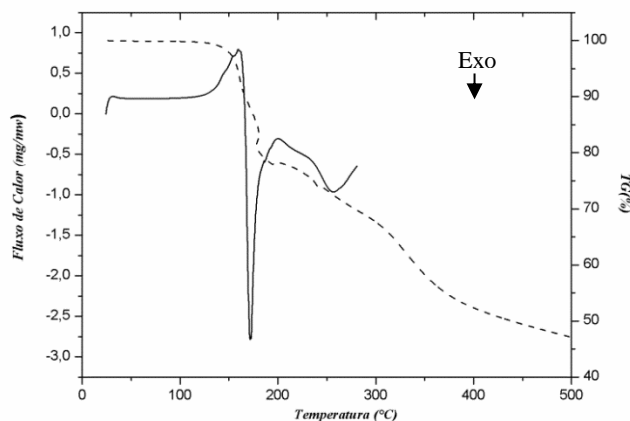


Figura 36. Curvas de DSC (linha contínua) e TG (linha descontinua) da amostra SMXNO_3 .

A análise do espectro infravermelho do SMXNO_3 (Figura 37), como já observado para os sais SMXCl e SMXBr , revela uma alteração do perfil das bandas entre $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ que está relacionado as ligações intermoleculares entre os hidrogênios do anel anilina com os oxigênios do ânion nitrato: N-H1b---O11, N-H1c---O8, N1-H1a---O11 e N1-H1a---O10 (Figura 24). Além disso, é possível observar um o alargamento das bandas próximas a 1328 cm^{-1} . (Figura 24).

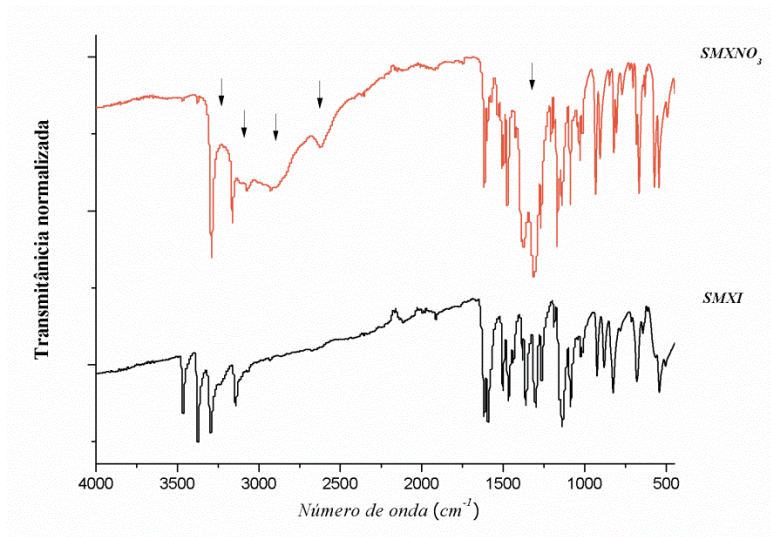


Figura 37. Espectros no infravermelho para as amostras SMXI e SMXNO_3 .

4.3.3 Ensaio de solubilidade para os sais do SMX

A solubilidade em água dos sais SMXNa , SMXCl , SMXBr e SMXNO_3 foi determinada. A solubilidade das formas SMXI e SMXH também foi determinada de

maneira a comparar a solubilidade dos sais, nas mesmas condições experimentais, com a base/ácido livre anidra e hidratada, respectivamente. A solubilidade foi determinada nos tempos de equilíbrio de 24 e 48h.

O pH final das soluções utilizadas para determinar as solubilidades das formas do SMX foi medido e sendo observado valores próximos a 1,0 para as preparadas a partir do SMXCl, SMXBr e SMXNO₃ indicando uma hidrólise ácida dos sais e próximo a 14 para a preparada a partir do SMXNa indicando uma hidrólise básica. O pH final das soluções preparadas a partir do SMXI e SMXH se manteve próximo de 6,0.

As solubilidades determinadas no tempo de 24 horas para as amostras de SMXI ($0,355 \pm 0,040$ mg/mL) e SMXH ($0,356 \pm 0,035$ mg mL⁻¹) são, como esperado, muito baixas e similares (Figura 38a). Contudo, a solubilidade em água observada para a amostra SMXI não pode ser considerada real, tendo em vista que o padrão de PXRD coletado (Figura 39) para o sólido remanescente em equilíbrio com a solução mostrou ter havido a transição da fase SMXI para a SMXH, o que justifica os valores comparáveis de solubilidade obtidos. A variação não significativa das solubilidades determinadas no tempo de 48 horas para as amostras de SMXI ($0,413 \pm 0,030$ mg mL⁻¹) e SMXH ($0,365 \pm 0,010$ mg mL⁻¹) indica que o equilíbrio já tinha sido atingido no tempo de 24 horas.

As solubilidades determinadas no tempo de 24 horas para os sais de SMX (Figura 38a) contendo o IFA na sua formas catiônica (SMXCl = $3,90 \pm 0,40$ mg mL⁻¹, SMXNO₃ = $4,20 \pm 0,10$ mg mL⁻¹, SMXBr = $6,60 \pm 0,50$ mg mL⁻¹) apresentaram solubilidades aproximadamente entre 10 a 20 vezes maiores do que as formas neutras (SMXI e SMXH) confirmando a expectativa de solubilidades aumentadas de formas salinas em comparação a base/ácidos livres. A solubilidade da forma salina contendo a espécie aniônica do SMX (SMXNa = $59,47 \pm 0,239$ mg mL⁻¹) foi muito maior do que os sais contendo a espécie catiônica. Mas uma vez, não houve variação significativa das solubilidades determinadas no tempo de 48 horas comparando as respectivas formas salinas no tempo de 24 horas, indicando que o equilíbrio já tinha sido atingido nas primeiras 24 horas do experimento.

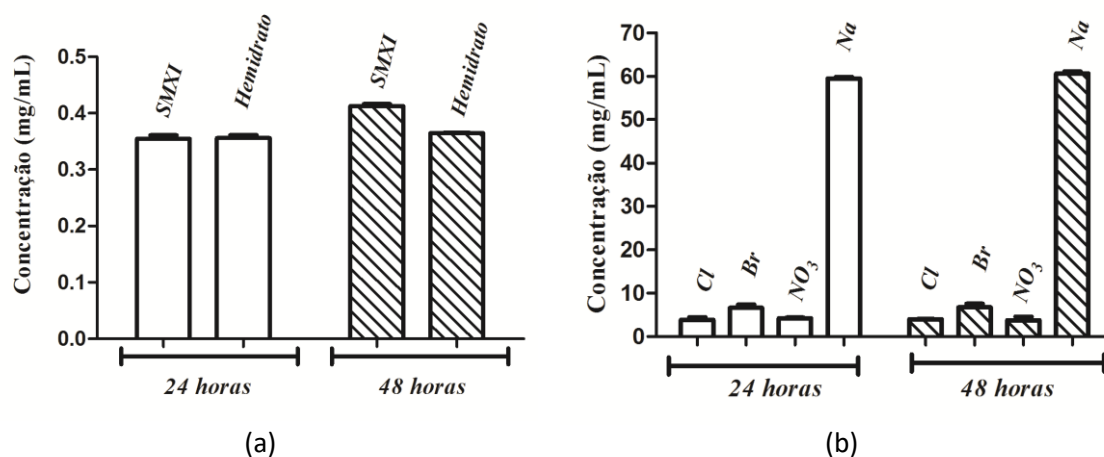


Figura 38. Representação gráfica dos resultados obtidos no experimento de solubilidade pelo método de agitação em frasco durante 24h e 48h à 25 °C. Em (a) os resultados obtidos para SMXI e SMXH (hemidrato) e em (b) para SMXCl, SMXNO₃, SMXBr e SMXNa em água.

A teoria da solvatação de íons proposta por Collins (1997) discute que em solução aquosa a solubilidade dos sais contendo íons pequenos com contra-íons grandes é favorecida em equilíbrios em comparação a sais contendo íons e contra-íons grandes ou íons e contra-íons pequenos. Esse princípio pode justificar em parte a solubilidade observada para os sais do SMX, onde o SMXNa, por conter o SMX⁻ (íons grande) associado a um contra-íon pequeno (Na⁺) resulta em uma maior solubilidade quando comparado aos contra-íons Cl⁻, Br⁻ e NO₃⁻. Mas o fato de o SMX ser uma espécie aniônica no SMXNa ao invés de cationica nos sais SMXCl e SMXBr e SMXNO₃ também pode ter levado a uma maior solubilidade. De fato, a previsibilidade da solubilidade em termos da análise isolada do tamanho das espécies iônicas envolvidas é dificultada pelo efeito antagônico na solubilidade considerando a energia da rede cristalina (quanto maior os íons, menor é a energia de rede, o que aumenta a solubilidade) e a energia de solvatação (quanto maior os íons, menor é a energia de solvatação, o que diminui a solubilidade) (HOUSE, 2008). Portanto, o que determinará o aumento ou decréscimo da solubilidade é quem sofre maior variação com o tamanho do contra-íon, a energia de rede ou a energia de solvatação. E quando as estruturas não são isomórficas como é o caso dos quatro sais estudados, complica-se ainda mais fazer qualquer tipo de previsão.

A análise de PRXD dos sólidos em equilíbrio com a soluções no experimento de solubilidade revelou que após às 48 horas que SMXI, como esperado, se converteu à SMXH, e a amostra de SMXH manteve sua fase cristalina inalterada (Figura 39). As

amostras dos sais SMXCl, SMXBr e SMXNO₃ mantiveram sua fase cristalina inalterada após o experimento de solubilidade (Figura 39).

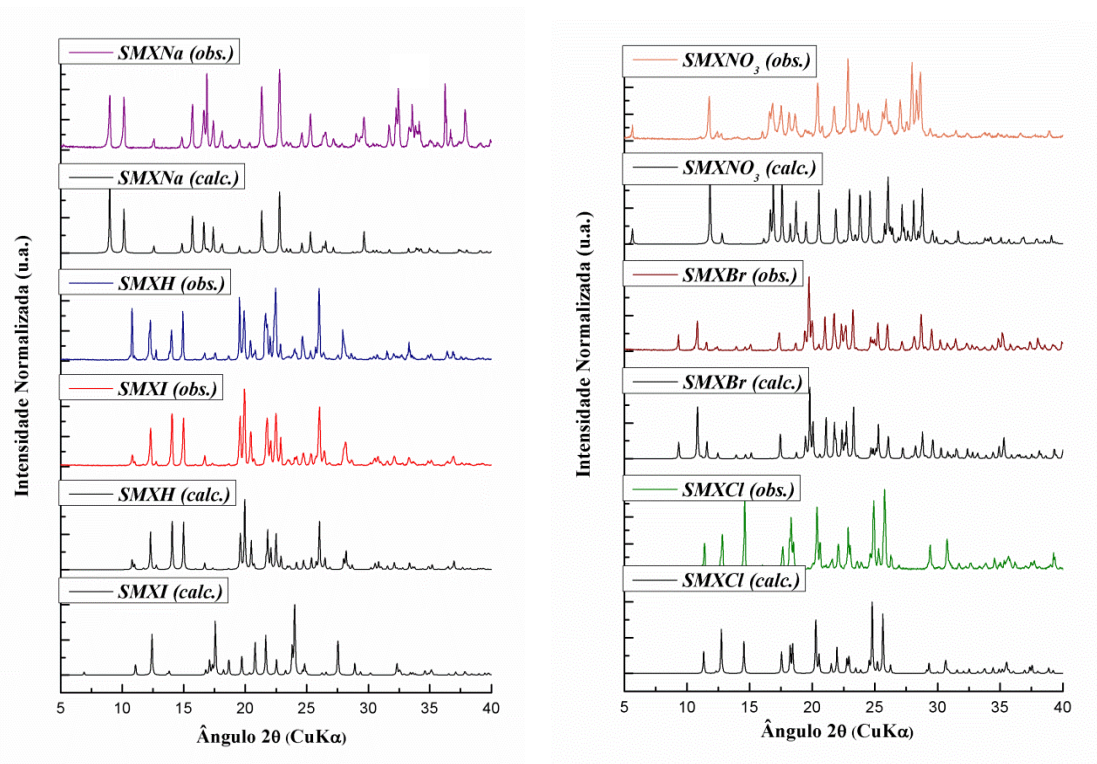


Figura 39. Difractogramas de raios X para os sólidos residuais em equilíbrio com as soluções do experimento de solubilidade.

4.3.4 Ensaio qualitativo de liberação dos contra-íons

Os resultados obtidos no experimento qualitativo de liberação de contra-íon pelo teste do papel tornassol (Figura 40) como também os resultados obtidos no TG estão de acordo com os obtidos por Thakral et al. (2016). Os resultados obtidos para o sal SMXCl sugerem que ocorre a liberação de HCl_(g) pela amostra, esse comportamento foi observado tanto no experimento de TG como também no experimento do papel tornassol (Figura 39), em que, HCl_(g) em contato com papel tornassol altera a coloração do papel indicador para vermelho (pH ácido). É interessante comentar que esse comportamento não é muito pouco observado para o sal SMXBr (Figura 40), uma vez que, o papel tornassol sofre uma pequena alteração de cor somente na região bem próxima à amostra devido, principalmente, ao contato da amostra com o papel tornassol, além disso, os dados de TG não mostraram a perda de produtos voláteis. O sal SMXNO₃ se comporta como o sal SMXCl, logo para o sal SMXNO₃ também é

observado a alteração da cor do papel tornassol para vermelho (Figura 40) e como mencionado anteriormente os dados de TG sugerem também a liberação de NO_2 que em contato com a umidade atmosférica poderia gerar os ácidos $\text{HNO}_{2(\text{aq})}$ ou/e $\text{HNO}_{3(\text{aq})}$.

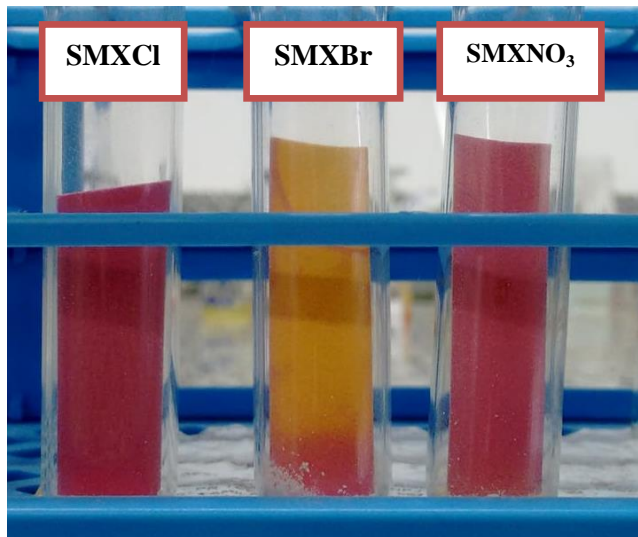


Figura 40. Ensaio qualitativo de liberação de contrações pelo teste do papel tornassol. Figura colorida disponível no anexo I.

5 CONCLUSÕES

Conseguiu-se obter material policristalino puro de cinco formas cristalinas do SMX reportadas na literatura: SMXI, SMXII, SMXH, SMXCl e SMXNa. Obteve ainda material cristalino de outros dois sais inéditos do SMX, o SMXBr e o SMXNO₃, para os quais conseguiu-se também obter monocristais que permitiram a determinação da estrutura por meio da técnica de difração de raios X por monocristal. Suas estruturas foram discutidas em termos de suas geometrias intra e inter-molecular. Todas as formas obtidas foram caracterizadas por PXRD, DSC/TG e FTIR. As solubilidades dos dois polimorfos da base/ácido livre do SMX (SMXI e SMXII), comparadas em acetonitrila, não mostraram diferenças significativas, o que se justifica pela transformação em do SMXII em SMXI e, em parte, a conversão das duas formas para o hemidrato (SMXH). Devidos às transições ocorridas, as solubilidades não podem ser consideradas reais, principalmente para a SMXII que se transformou ou em SMXI ou SMXH. As solubilidades do SMXI e SMXH foram também comparadas às dos sais obtidos nesse trabalho. Observou-se solubilidades de aproximadamente 10 (SMXCl, SMXBr e SMXNO₃) a 200 (SMXNa) vezes maior do que da base/ácido livre (SMXI ou SMXH), confirmando a expectativa de solubilidades aumentadas para sais de IFAs, e ainda foi observado a estabilidade em solução aquosa para os sais do SMX, sendo que nenhum dos sais sofreram transição de fase para a forma hidratada.

A estabilidade térmica e mecânica dos dois polimorfos do SMX obtidos foi comparada. Os estudos de análises térmicas confirma a transformação da forma metaestável SMXII para a forma estável SMXI e que as duas formas constituem um sistema polimórfico enantiotrópico. Mostrou-se que a SMXII também pode ser convertida para SMXI por meio de moagem mecânica (mecanoquímica ou milling).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSUBAIE M, ALJOHANI M, ERXLEBEN A, McARDLE. Cocrystal Forms of the BCS Class IV Drug Sulfamethoxazole. *Cryst. Growth Des.* 2018.

AGAFONOVA EV, MOSHCHEVSKII YV, TKACHINKO ML. Determining the Thermodynamic Melting Parameter of Sulfamethoxazole, Trimethoprim, Urea, Nicodin, and Their Double Eutectics by Differential Scanning Calorimetry. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. Vol. 87, No. 8, pg. 1291–1294, 2013.

ALLEN, FH. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* Vol. 58, pg. 380–388, 2002.

AZÁROFF LV and BURGER MJ. The powder method in X-ray crystallographic. McGraw –Hill Book Company Inc. Cap. 16, pg 258, 1958.

BABU NJ, NANGIA A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* Vol. 11, pg. 2662–2679, 2011.

BAUER J, SPANTON S, HENRY R, QUICK J, DZIKI W, PORTER W, MORRIS J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm. Res.* Vol. 18, pg. 859-66, 2001.

BETHUNE SJ, HUANG N, JAYASAKAR A, RODRIGUEZ-HORNEDO N. Understanding and Predicting the Effect of Cocrystal Components and pH on Cocrystal Solubility. *Crystal, Growth and Design*. Vol. 9, pg. 3976–3988, 2009.

BOND AD. Fundamental Aspects of Salts and Co-crystals. Em: Wouters J., Reading, M. *Pharmaceutical Salt and Co-Crystals*. RSC Publishing. Edition 1, Cap 2, pg. 9-27, 2012.

BONFILIO R. et al. Analysis of chlorthalidone polymorphs in raw materials and tablets and the effect of forms I and II on the dissolution properties of drug products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 88, pg. 562–570, 2014.

BOREEN AL, ARNOLD WA, McNEIL K. Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. *Environ. Sci. Technol.* Vol. 38, pg. 3933-40, 2004.

BRITTAIN HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. *Informa Healthcare*. Second Edition. Chapter 1. 2009.

BRITTAIN HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. *Informa Healthcare*. Second Edition. Chapter 2.2009 .

BROG JP, CHANEZ CL, CROCHET A, From KM. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. *RSC Advances*, Vol. 3, 2013.

BUGAY D.E., BRITTAIN H.G. Infrared Absorption Spectroscopy. Em: BRITTAIN H.G. *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*. 10. ed. Nova Iorque: Taylor & Francis Group, 2006. Cap 8, pg. 235-269.

CARVAJAL, RJ. For a more recent version see Rodríguez-Carvajal, J. Recent Developments of the Program FULLPROF. Em: *Commission on Powder Diffraction (IUCr). Newsletter*, Vol. 26, pg. 12-19. 2001.

CHAMBERS, H. F. Princípios gerais de terapia antimicrobiana. Em: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, Cap 42, p. 983-997. 2006.

CHANG, Y.; TANG, M.; CHEN, Y. Micronization of sulfamethoxazole using the supercritical anti-solvent process. *Journal of Materials Science*. Vol. 43, n. 7, pg. 2328–2335, 2008.

CHORAZAY S, NAKABAYASHI K, ARCZYNSKI M, PELKA R, OHKOSHI S, SIEKLUKCA B. Multifunctionality in bimetallic LnIII[WV(CN)8]3 (Ln = Gd, Nd) coordination helices: Optical activity, luminescence, and magnetic coupling. *Chem. Eur. J.* 20, 7144–7159, 2014.

COLLINS KD. Charge Density-Dependent Strength of Hydration and Biological Structure. *Biophysical Journal*. Volume 72, pg. 65-76, 1997.

CRAIG, D.Q.M. Pharmaceutical Applications of DSC. Em: Craig D.Q.M., Reading, M. *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, Edition 10, Cap. 3, pg. 53-99, 2007.

CRAIG DQM, GALWEY AK. Thermogravimetric Analysis: Pharmaceutical Applications. Em: Craig D.Q.M., Reading, M. *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: Taylor & Francis Group,. Editin 10, Cap 6, pg.193-219, 2007.

DAS D, SAHU N, ROY S, DUTTA, MONDAL S, TORRES EL, SINHA C. The crystal structure of sulfamethoxazole, interaction with DNA, DFT calculation, and molecular docking studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Vol. 137, pg. 560–568, 2015.

DESCAMPS M, DUDOGNON E. Crystallization from the Amorphous State: Nucleation–Growth Decoupling, Polymorphism Interplay, and the Role of Interfaces. *Journal Pharmaceutical Sciences*. Vol.103, pg. 2615–2628, 2014.

FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography*, Vol. 30, pg. 565, 1997.

FIORITTO, A. F.; BHATTACHAR, S.N.; WESLEY, J.A. Solubility measurement of polymorphic compounds via the pH-metric titration technique. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 330, pg. 105–113, 2007.

GALWEY AK. Structure and order in thermal dehydrations of crystalline solids. *Thermochimica Acta*, Vol. 355, 2000.

GALWEY AK. Is the science of thermal analysis kinetics based on solid foundations? A literature appraisal. *Thermochimica Acta*, Vol. 413, pg. 139-183, 2004.

GAO ZG, RHOANI S, GONG JB, WANG JK. Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. *Engineering*. Vol. 3, Issue 3, pg. 343-353, 2017.

GARCIA-RASO A, FIOL JJ, RIGO S, LÓPEZ-LÓPEZ A, MOLINS E, ESPINOSA E, BORRÀS E, ALZUET G, JOAQUÍN B, CASTIÑERAS A. Coordination behaviour of sulfanilamide derivatives. Crystal structures of [Hg(sulfamethoxypyridazinato)₂], [Cd(sulfadimidinato)₂(H₂O)]P₂H₂O and [Zn(sulfamethoxazolato)₂-(pyridine)₂(H₂O)₂]. *Polyhedron*. Vol. 19, pg. 991–1004. 2000.

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

GEIM AK, NOVOSELOV KS. The rise of graphene. *Nature Materials*, Vol. 6, pg. 183-191, 2007.

GONNADE RG e SANGATINI E. Polymorphs and Cocrystals: A Comparative Analysis. *Journal of the Indian Institute of Science*. Vol. 97, Edition 2, pg. 193-226, 2017.

GOOD DJ, HORNEDO-RODRIGUEZ N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design*, Vol. 9, No. 5, 2009.

GROTHER E, MEEKES H, Vlieg E, HORST JH, GELDER R. Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System. *Cryst. Growth Des.*, Vol. 16, pg. 3237–3243, 2016.

GU CH, GRANT DJW. Estimating the Relative Stability of Polymorphs and Hydrates from Heats of Solution and Solubility Data. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 90, 2001.

GUILLORY JK, ERB DM. Using Solution Calorimetry to Quantitate Binary Mixture of three crystalline forms of sulfamethoxazole. *Pharmaceutical Manufacturing*. 1985.

HOUSE JE. Dipole Moments and Intermolecular Interactions. Em: *Inorganic Chemistry*. Ed. Elsevier, Chapter 6, pg. 203-207, 2008.

INFANTES L, FÁBIAM L, MOTHERWELL WDS. Organic crystal hydrates: what are important factors formation. *CrystEngComm*. Vol. 9, pg. 67-71, 2007.

JACON JT, VIANA OMMS, BONFILIO R, DORIGUETTO AC, de ARAÚJO MB. Analysis of polymorphic contamination in meloxicam raw materials and its effects on the physicochemical quality of drug product. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 109, pg. 347-358, 2017.

KACHRIMANIS K, NOISTERNING MF, GRIESSER UJ, MALAMATRIS S. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 64, pg. 307–315, 2006.

KANG L, WANG K, LI X, ZOU B. High Pressure Structural Investigation of Benzoic Acid: Raman Spectroscopy and X-ray Diffraction. *J. Phys. Chem. C*, 120, pg. 14758–14766. 2016.

KIM Y, PASKOW HC, ROUSSEAU RW. Propagation of Solid-State Transformations by Dehydration and Stabilization of Pseudopolymorphic Crystals of Sodium Naproxen. *Crystal Growth & Design*, Vol. 5, No. 4, 2015.

KHANKARI RK, GRANT DJW. Pharmaceutical hydrates. *Thermochimica Acta*. Vol. 248, pg. 61-79, 1995.

KHADKA P, RO J, KIM H, KIM I, KIM JT, KIM H, CHO JM, YUN G, LEE J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 9, Issue 6, pg. 304-316, 2014.

KOGA N. Ozawa's kinetic method for analyzing thermoanalytical curves : History and theoretical fundamentals. *J Therm Anal Calorim*. Vol. 113, pg. 1527–1541, 2013.

LEE AY, Erdemir D, Myerson AS. Crystal polymorphs in chemical process development. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. Vol. 2, pg. 259–80, 2011.

LEVER T. Optimizing DSC Experiments. Ed: Craig D.Q.M., Reading, M. *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: Taylor & Francis Group. Edition 10, Cap 2, pg. 23-53, 2007.

LI Z, MATZERG AJ. Influence of Coformer Stoichiometric Ratio on Pharmaceutical Cocrystal Dissolution: Three Cocrystals of Carbamazepine/4- Aminobenzoic Acid. *Mol. Pharmaceutics*. Vol. 13, pg. 990–995, 2016.

LIPERT M and RODRIGUEZ-HORNEDO. Cocrystal transition points: Role of cocrystal solubility, drug solubility, and solubilizing agents. *Mol Pharm*. Vol. 12, Issue 10, pg. 3535–3546, 2015.

LIN SY. An Overview of Famotidine Polymorphs: Solid-State Characteristics, Thermodynamics, Polymorphic Transformation and Quality Control. *Pharm Res*. Vol. 31, pg. 1619–1631, 2014.

LU J. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 6, pg. 581-891, 2012.

LU J, ROHANI S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry*. Vol. 16, pg. 884-905, 2009.

MACRAE CF, BRUNO IJ, CHISHOLM JA, EDGINGTON PR, McCABE P, PIDCOCK E, RODRIGUEZ-MONGE L, TAYLOR R, VAN de STREEK J, WOOD PA . Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, Vol. 41, n. 2, pg. 466-470, 2008.

MALATHY S, NIRMALRAM JS, MUTHIA PT. Crystal structure of 4-[(5-methyl-isoxazol-3-yl)amino-sulfon-yl]anilinium 3,5-di-nitro-salicylate. *Acta Cryst. Section E*. Vol 71, pg. 618-620, 2015.

MARCIANIAK J, KAZMIERAK M, RAJEWSKI KW, KATRUSIAK A. Volume and Pressure Effects for Solvation : The case study on Polymorphs of Neat Triimidazole Replaced by by it solvates. *Cryst. Growth Des.* Vol. 16, pg. 3917–3923, 2016.

MARQUES LL, LANG ES, FENNER H, CASTELLANO EE. Synthesis and Characterization of $[\text{Hg}(\text{sulfamethoxazolato})_2] \cdot 2\text{DMSO}$ and $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_4(\text{sulfamethoxazole})_2]$. *Inorganic Chemistry Communications*. Volume 631, Issue 4, pg. 745–748, 2005.

MARQUES LL, OLIVEIRA GM, LANG ES, CAMPOS MMA, GRIS LRS. New gold(I) and silver(I) complexes of sulfamethoxazole: Synthesis, X-ray structural characterization and microbiological activities of triphenylphosphine(sulfamethoxazolato-N₂)gold(I) and (sulfamethoxazolato)silver(I). *Inorganic Chemistry Communications*. Vol. 10, pg. 1083–1087, 2007.

MARTINS FT., BOCELLI MD, BONFILIO R, ARAÚJO MB, De LIMA PV, NEVES PP, VELOSO MP, ELLENA J and DORIGUETTO AC. Conformational Polymorphism in Racemic Crystals of the Diuretic Drug Chlortalidone. *Cryst. Growth Des.* Vol. 9, pg. 3235–3244, 2009.

MARTINS FT, ABREU JA, AZARIAS LC, VILIS PCM, CAMPOS ACM, ELLENA J, DORIGUETTO AC. Form III-like conformation and Form I-like packing in a chloroform channel solvate of the diuretic drug chlortalidone. *CrystEngComm*, Vol. 14, 6173–6177, 2012.

MARTINS FT, BONFILIO R, ROSA IML, SANTOS LM, SANTOS OMM, ARAÚJO MB, DORIGUETTO AC. The form II of the antihypertensive drug chlorthalidone *CrystEngComm*. Vol. 15, pg. 3767, 2013.

MAURY L, RAMBAUD J, PAUVERT B, LASSERRE Y, AUDRAN GBM. Étude physico-chimique, spectres de vibration et structure du sulfaméthoxazole. *Can. J. Chem.* Vol. 63, 1985.

MISHRA KM, Ramamurty U, Desiraju GR. Mechanical Property design of molecular solids. *Current opinion in solid state and materials science*, Vol. 20, pg. 361-370, 2016.

NAKAI H, TAKASUKA M, SHIRO M. X-Ray and infrared spectral studies of the ionic structure of trimethoprim–sulfaméthoxazole 1 : 1 molecular complex. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1459-1464, 1984.

NANUBOLU JB, SRIDHAR B, RAVIKUMAR K. Polymorphism in metformin embonate salt–recurrence of dimeric and tetrameric guanidinium–carboxylate synthons. *Cryst.Eng.Comm.* Vol 15, pg. 4448–4464, 2013.

NUNN T, WILLIAMS J. Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 59, n. 6, p. 674–676, 2005.

OWUSU EM, THOMPSON AL. The Crystal Structure of Entrapped 8-Hydroxyquinoline Molecules in an Interleaved Hydrogen Bonded Zigzag Channel of Sulfaméthoxazole Molecules. *J-stage*. Vol. 30, pg. 51-52, 2014.

PALLIPURATH AR et. al. A comprehensive spectroscopic study of the polymorphs of diflunisal and their phase transformations. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 528, Issues 1–2, Pg. 312-321, 2017.

PALMA CA, BJORK J, BONINI M, DYER MS, LLANES-PALLAS, BONIFAZI D, PERSSON M, SAMORI P. Tailoring Bicomponent Supramolecular Nanoporous Networks: Phase Segregation, Polymorphism, and Glasses at the Solid-Liquid Interface. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, pg. 13062–13071. 2009.

PAGIRE, S.K., JADAV, N., VANGALA, V.R., WHITESIDE, B., PARADKAR, A. Thermodynamic investigation of carbamazepine-saccharin co-crystal polymorphs. *J. Pharm. Sci.* Vol. 106, 2017.

PAZESH S, GRASJO J, BERGGRENN J, ALDERNORN G. Comminution-amorphisation relationships during ball milling of lactose at different milling conditions. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 528, pg. 215–227, 2017.

PEDERSEN KS, SIGRISTI, M, SORENSEN MA, BARRA, AL, WEYHEMULLER, T, PILIGKOS S, THUSEN CA, VINUM MG, MUTKA H, WEIHE H. [ReF6]2: A robust module for the design of molecule-based magnetic materials. *Angew. Chem*. Vol 126, pg. 1375–1378, 2014.

PETRI JR, W. A. Sulfonamidas, SMX-TMP, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário. In: BRUNTON LL, LAZO JS, PARKER KL. *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: *McGraw-Hill Interamericana do Brasil*. Cap 43, pg. 999-1012. 2006.

PHOTHIPANYAKUN S, SUTTIKORNCHAI S, CHAROENCHAITRAKOOL M. Dissolution rate enhancement of sulfamethoxazole using the gas anti-solvent (GAS) process. *Powder Technology*. Vol. 250, pg. 84–90, 2013.

PRICE CP, GRESESIK AL, MATZGER AJ. Crystalline Polymorph Selection and Discovery with Polymer Heteronuclei. *J. Am. Chem. Soc*. Vol.127, pg. 5512–5517. 2005.

REIS MED. Avaliação do Impacto do Polimorfismo nas Propriedades Físico-Químicas do Sulfametoxazol e da Trimetoprima. Dissertação apresentada na Universidade Federal de Alfenas. 2014.

RIETVELD HM. Line profiles of neutron powder-diffraction peaks for structure refinement. *Acta Crystallogr.*, Vol. 22, pg.151-152, 1967.

RIETVELD HM. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *J. Appl.Cryst.*,Vol. 2, pg. 65-71, 1969.

SACCHETTI M. Thermodynamics of Water–Solid Interactions in Crystalline and Amorphous Pharmaceutical Materials. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.103, 2014.

SANTOS LM, SANTOS OMM, MENDES PF, ROSA IML, SILVA CC, BONFILIO R, ARAÚJO MB, BORALLI VB, DORIGEUTTO AC, MARTINS FT. Identification and

proportion of the enantiomers of the antihypertensive drug chlortalidone in its Form II by high quality single-crystal X-ray diffraction data. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 118, pg. 101–104, 2016.

SHELDRICK G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A*. Vol. 64, pg. 112-122, 2008.

SHELDRICK GM. Refinement of macromolecular structures against neutron data with SHELXL2013. *J Appl Crystallogr*. Vol. 47, pg.462-466, 2013.

BURLA MC, CALIANDRO R, CAROZZINI B, CASCARANO GL, CUOCCI C, GIACCOVAZO C, MALLAMO L, MAZZONE A, POLIDORI G. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. *J. Appl. Cryst.* Vol. 48, pg. 306–309, 2015.

SOUSA LA, EDENS-REUTZEL SM, STEPHENSON GA, TAYLOR LS. Supersaturation Potential of Salt, Co-Crystal, and Amorphous Forms of a Model Weak Base. *Cryst. Growth Des.*, Vol. 16, pg. 737–748, 2016.

STOUT GH, JENSEN LH. X-ray Structure Determination: A Practical Guide. *John Wiley and Sons*. Secondo edition, Cap. 3, 1989.

SUBASHINI A, MUTHIAH PT, BOCELLI G, CANTONI A. Hydrogen-bonding patterns in 4-[(5-methyl-isoxazol-3-yl)amino-sulfon-yl]anilinium chloride. *Acta Cryst. E*. Vol. 63, pg. 4312-4313. 2007.

SUBASHINI A, MUTHIAH PT, BOCELI G, CANTONI A. catena-Poly[bis--(sulfamethoxazolium) [[tri-chloridocadm(II)]- μ -chlorido] monohydrate]. *Acta Crystallographica Section E*. Vol. 64, 2008.

SUN Z, HAO H, XIE C, XU Z, YIN Q, BAO Y, HOU B, WANG Y. Thermodynamic Properties of Form A and Form B of Florfenicol. *Ind. Eng. Chem. Res.* Vol. 53, pg. 13506–13512, 2014.

TAKASUKA M, NAKAI H. IR and Raman spectral and X-ray structural studies of polymorphic forms of sulfamethoxazole. *Vibrational Spectroscopy*. Volume 25, Issue 2, pg. 197–204. 2001.

TAHIR NM, SHAFIQ Z, SHAD HA, RHEMAN ZU, KARIM A, NASEER MM. Polymorphism in a Sulfamethoxazole Derivative: Coexistence of Five Polymorphs in Methanol at Room Temperature. *Cryst. Growth Des.* Vol. 15, pg. 4750–4755. 2015.

THAKRAL NK, BEHME RJ, ARURUB A, PETERSON JA, WOODS TA, DISEROAD BA, SURYANARAYANAN R and STEPHENSON GA. Salt Disproportionation in the Solid State: Role of Solubility and Counterion Volatility. *Mol. Pharmaceutics.* Vol. 13, pg. 4141–4151, 2016.

TIAN F, QU H, ZIMMERMANN A, MUNK T, JORGENSEN AC, RANTANEN J. Factors affecting crystallization of hydrates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62, pg. 1534-1546, 2010.

TORRE MH, CALVO S, PARDO H, MOMBRU AW. New gold(I) and silver(I) complexes of sulfamethoxazole: Synthesis, X-ray structural characterization and microbiological activities of triphenylphosphine(sulfamethoxazolato-N₂)gold(I) and (sulfamethoxazolato)silver(I). *J. Coord. Chem.* Vol. 58, pg. 513, 2005.

WOOLFSON MM. An Introduction to X-ray Crystallography. *Crambridge University Press.* Second Edition, Cap. 1, 1997.

USP34-NF29, the United States Pharmacopeia-National Formulary, Rockville, MD, 2012.

ZHANG GGZ, GU G, ZELL MT, BURKHARDT RT, MUNSON EJ, GRANT DJW. Crystallization and Transitions of Sulfamerazine Polymorphs. *Journal of Pharmaceutics Sciences.* Vol. 91, 2002.

ZHANG CL, LI SY, WANG Y. Solubilities of Sulfadiazine, Sulfamethazine, Sulfadimethoxine, Sulfamethoxydiazine, Sulfamonomethoxine, Sulfamethoxazole, and Sulfachloropyrazine in Water from (298.15 to 333.15) K. *J. Chem. Eng. Data.* Vol. 52, pg. 1563-1566, 2007.

ZHANG CL, WANG FA, WANG Y. Solubilities of Sulfadiazine, Sulfamethazine, Sulfadimethoxine, Sulfamethoxydiazine, Sulfamonomethoxine, Sulfamethoxazole, and Sulfachloropyrazine in Water from (298.15 to 333.15) K. *J. Chem. Eng. Data.* Vol. 54, pg. 1131–1134, 2009.

ZHANG CL, CUI SJ. Thermodynamics of Sulfamethoxazole Dissolution in Organic Solvents at 293.15–323.15 K¹. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. Vol. 91, No. 6, pp. 1051–1055, 2017.

ZIMMERMAN A et.al. Structural Characterisation and Dehydration Behaviour of Siramesine Hydrochloride. *Journal Pharmaceuticals Sciences*. Vol. 98, No. 10, 2009.