

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE ENGENHARIA DE ALIMENTOS

ANDERSON PEDROSA DA SILVA

INTERAÇÃO DO ÁCIDO MÁLICO COM A HIDRAZIDA DO ÁCIDO ISONICOTÍNICO
PARA A OBTENÇÃO DE CO-AMORFOS

IMPERATRIZ – MA

2022

ANDERSON PEDROSA DA SILVA

INTERAÇÃO DO ÁCIDO MÁLICO COM A HIDRAZIDA DO ÁCIDO ISONICOTÍNICO
PARA A OBTENÇÃO DE CO-AMORFOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Engenharia de Alimentos da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

IMPERATRIZ – MA

2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Silva, Anderson Pedrosa da.

Interação do ácido málico com a hidrazida do ácido isonicotínico para a obtenção de co-amorfos / Anderson Pedrosa da Silva. - 2022.
34 f.

Orientador(a): Paulo Roberto da Silva Ribeiro.
Curso de Engenharia de Alimentos,
Universidade Federal do Maranhão, Google meet,
2022.

1. Ácido Isonicotínico. 2. Ácido Málico.
3. Co- amorfos. 4. Investigação.
5. Nutracêutico. I. Ribeiro, Paulo Roberto da
Silva. II. Título.

ANDERSON PEDROSA DA SILVA

INTERAÇÃO DO ÁCIDO MÁLICO COM A HIDRAZIDA DO ÁCIDO ISONICOTÍNICO
PARA A OBTENÇÃO DE CO-AMORFOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Engenharia de Alimentos da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro.

Aprovado em: 07 / 02 / 2022

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (Membro)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Anivaldo Pereira Duarte Junior (Membro)
Universidade CEUMA

IMPERATRIZ – MA

2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por toda força e conhecimento concedido a mim durante toda essa jornada.

À minha família, em especial aos meus pais, Maria e Antônio, por toda ajuda financeira, apoio e compreensão diante dessa caminhada de estudos.

Ao professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela orientação concedida ao longo de toda a pesquisa acadêmica.

A todos os professores do curso de Engenharia de Alimentos que passaram pela minha trajetória, por todas as aulas ministradas e conhecimentos adquiridos durante minha graduação.

A todos os meus amigos e colegas, em especial à Ana Beatriz Nunes, Ayla de Lucena, Ayslla Moura, Déborah Lopes, Jacivan Viana, Jayson Cabral e Taís Morais, pela amizade construída ao longo do curso e por sempre estarmos juntos em todos os momentos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS	10
2.1 Materiais	10
2.2 Investigação da interação do (AML e AIC) por Modelagem Molecular, utilizando o método baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	11
2.3 Preparação do AML-AIC via Evaporação Lenta de Solvente (ELS)	11
2.4 Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)	11
2.5 Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
3.1 Investigação da interação do (AML e AIC) por Modelagem Molecular, utilizando o método baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	12
3.2 Obtenção do AML-AIC via Evaporação Lenta de Solvente (ELS)	16
3.3 Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)	17
3.4 Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	19
4. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	22
ANEXO	26

INTERAÇÃO DO ÁCIDO MÁLICO COM A HIDRAZIDA DO ÁCIDO ISONICOTÍNICO PARA A OBTENÇÃO DE CO-AMORFOS

Anderson Pedrosa da Silva^a, Paulo Roberto da Silva Ribeiro^a

^a Universidade Federal do Maranhão, Coordenação de Engenharia de Alimentos, Imperatriz-
Maranhão, Brasil.

E-mails: anderson.ps@discente.ufma.br, paulo.rsr@ufma.br

*Autor correspondente: Paulo Roberto da Silva Ribeiro, Universidade Federal do Maranhão, Coordenação de Engenharia de Alimentos, Av. da Universidade, s/n, Bairro Dom Felipe Gregory – Imperatriz – MA, CEP: 65915-060, Fone (99) 35296068 / (99) 98112-0886, e-mail: paulo.rsr@ufma.br. O experimento foi conduzido pelo primeiro autor na Universidade Federal do Maranhão.

RESUMO: Este trabalho objetivou investigar a interação do nutracêutico ácido málico (AML) com a hidrazida do ácido isonicotínico (AIC), utilizando a técnica de evaporação lenta do solvente para a obtenção de co-amorfos. Foi realizada a modelagem molecular por meio de um estudo baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Além disso, foram realizadas as caracterizações dos compostos de partida e misturas binárias por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os resultados de DFT mostraram potenciais sítios de interação ácido-piridina do AML-AIC. Os difratogramas obtidos por DRXP das misturas binárias AML-AIC nas razões molares 3:1 e 2:1 mostraram halos e ausência de picos de difração, sendo típicos de materiais amorfos. As curvas de DSC destes materiais apresentaram temperaturas de transição vítrea (T_g) em torno de 70 °C. Assim os novos co-amorfos foram obtidos e caracterizados e são materiais atrativos para a melhoria do tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Investigação, Nutracêutico, Ácido Málico, Ácido Isonicotínico, Co-amorfos.

ABSTRACT: This work aimed to investigate the interaction of malic acid nutraceutical (AML) with isonicotinic acid hydrazide (AIC), using the slow solvent evaporation technique to obtain co-amorphs. Molecular modeling was performed by means of a through a study

based on the Density Functional Theory (DFT). In addition, characterizations of the starting compounds and binary mixtures were performed by X-Ray Powder Diffraction (PXRD) and by Differential Scanning Calorimetry (DSC). DFT results showed potential AML-AIC acid-pyridine interaction sites. The diffractograms obtained by PXRD of the AML-AIC binary mixtures in the molar ratios 3:1 and 2:1 showed halos and absence of diffraction peaks, being typical of amorphous materials. The DSC curves of these materials showed glass transition temperatures (T_g) around 70 °C. Thus, the new co-amorphs were obtained and characterized and are attractive materials for improving the treatment of tuberculosis.

Keywords: Investigation, Nutraceutical, Malic Acid, Isonicotinic Acid, Co-amorphs.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os consumidores vêm tendo mais interesse por alimentos capazes de atender às necessidades nutricionais das funções biológicas do corpo humano e de conferir benefícios para a saúde a longo prazo. Assim, surgiu a preferência por alimentos ricos em compostos bioativos, denominados nutracêuticos. Eles atuam de modo a minimizar o risco de ocorrência de doenças agudas e crônicas (DIMA *et al.*, 2020).

O termo nutracêutico foi desenvolvido por Stephen de Felice, na década de 90. Este termo resultou da relação de duas palavras (nutrição e farmacêutico). A partir deste termo foi possível definir que o alimento ou até mesmo parte dele pode trazer benefícios à saúde, tais como a prevenção de doenças e as funções básicas nutricionais dos alimentos (SANTANA-GÁLVEZA; CISNEROS-ZEVALLOS; JACOBO-VELÁZQUEZ, 2019). Assim, os nutracêuticos são nutrientes e compostos não nutritivos dos alimentos com propriedades promotoras para a saúde, bem como prevenção de doenças. Eles compreendem os suplementos alimentares à base de plantas, prebióticos, probióticos e alimentos médicos, com intuito da prevenção e tratamento de doenças. Os benefícios desses compostos são muitos, variando desde a saúde e beleza da pele até o suporte cardiovascular e prevenção do câncer (KHORASANI; DANAEI; MOZAFARI, 2018).

Os nutracêuticos podem ser agrupados em três categorias: os nutrientes (substâncias com nutrição estabelecida, vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos); as ervas (produtos botânicos como concentrados e extratos) e os suplementos dietéticos (reagentes derivados de outras fontes, nutrição esportiva, perda de peso e substitutos de refeição)

(DUREJA; KAUSHIK; KUMAR, 2003). Dentre os diversos constituintes nutracêuticos, temos o ácido málico que abrange a categoria dos suplementos dietéticos.

O ácido málico – AML (Figura 1), quimicamente conhecido como ácido hidroxibutanodióico, possui fórmula molecular $C_4H_6O_5$ e massa molar (MM) = 134,09 g/mol. Ele tem aparência de pó branco e cristalino, é livremente solúvel em água e em álcool, moderadamente solúvel em acetona e possui ponto de fusão entre 128 °C e 132 °C (PHARMACOPEIA, 2002). Ele é amplamente utilizado pelas indústrias de alimentos e farmacêutica como excipientes, conservantes ou como reguladores no processo de fermentação. No organismo humano, desempenha atividade fisiológica envolvida no metabolismo dos músculos, no aumento da imunidade do corpo, na redução do risco de acumular metais tóxicos no corpo e no combate a fadiga e dores musculares (MARQUES *et al.*, 2020; DESHPANDE, 2002).

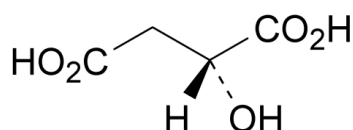


Figura 1 – Estrutura química do AML (FARMACOPÉIA EUROPEIA, 2005).

A Hidrazida do ácido isonicotínico – AIC (Figura 2), popularmente conhecida como isoniazida, é um dos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose. Ela pertence à Classe III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), possuindo boa hidrossolubilidade (125 mg/mL) e baixa permeabilidade membranar (YADAV *et al.*, 2019; BECKER *et al.*, 2007). A AIC possui fórmula molecular $C_6H_7N_3O$, massa molar (MM) = 137,14 g/mol. Ela apresenta-se como pó cristalino branco ou incolor, sendo facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno e éter etílico. A AIC possui ponto de fusão entre 170,0 °C e 174,0 °C (BRASIL, 2010).

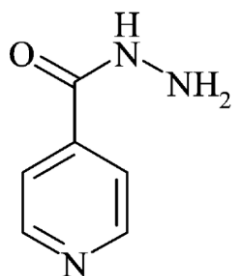


Figura 2 – Estrutura química da AIC (SWAPNA; MADDILETI; NANGIA, 2014).

As dispersões sólidas de fármacos (DSF) são estratégias utilizadas para melhorar as propriedades físico-químicas de fármacos pouco solúveis em água e com baixa permeabilidade membranar, melhorando assim a hidrossolubilidade dos mesmos e a taxa de dissolução, implicando no aumento da biodisponibilidade e eficiência terapêutica de fármacos (ALVES *et al.*, 2012). Os co-amorfos são exemplos de DSF, na qual são caracterizados por serem uma mistura amorfa obtida a partir de dois ou mais componentes cristalinos que interagem entre si originando um sistema monofásico, os sistemas co-amorfos em comparação com as formas cristalinas são mais hidrossolúveis (CHAVAN *et al.*, 2016; PAJULA *et al.*, 2014).

O AML tem sido utilizado como coformador para a obtenção de dispersões sólidas de fármacos, tais como a loratadina (TANAKA *et al.*, 2021), o ibrutinib (SHI *et al.*, 2020), o palbociclib (ZHANG *et al.*, 2019), o carvedilol (WU *et al.*, 2018) e o haloperidol (SINGH *et al.*, 2013). Enquanto alguns estudos também foram desenvolvidos para a obtenção de dispersões sólidas da AIC com variados coformadores, tais como ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido vanílico e resorcinol (SWAPNA *et al.*, 2014), ácido siríngico e quercetina (YADAV *et al.*, 2019). Entretanto, até o momento, não foram relatados estudos envolvendo a obtenção de dispersão sólida deste fármaco usando o AML como coformador.

Assim, este trabalho objetivou realizar a interação do nutracêutico AML com o antibiótico AIC, via evaporação lenta do solvente (ELS) para a obtenção de co-amorfos deste fármaco. Para auxiliar na investigação desta interação foram realizados estudos de modelagem molecular utilizando o método baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Além disso, realizou-se a caracterização destes materiais por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP) e por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Neste tópico são apresentados os reagentes e solvente utilizados nesta pesquisa, tais como o ácido málico – AML (Figura 1, MM = 134,09 g/mol, pureza, 99,0%, *Synth*), a hidrazida do ácido isonicotínico – AIC (Figura 2, MM = 137,14 g/mol, pureza, 99,0%, *Sigma-Aldrich*) e o metanol – MeOH (MM = 32,04 g/mol, pureza 99%, *Synth*).

2.2 Modelagem Molecular dos compostos de partida (AML e AIC) utilizando o método baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

As estruturas químicas dos compostos de partida (AML e AIC) foram obtidas utilizando o software *ChemCraft* em uma visualização tridimensional (3D), gerando as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes para geração de arquivos de entrada para os cálculos computacionais. Realizou-se a otimização de geometria empregando-se a teoria do funcional da densidade (DFT), fazendo uso do funcional ω B97x-D com conjunto de funções de base 6-311++g(d,p) com modelo contínuo polarizável de solvatação IEFPCM (do inglês – *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuous Model*), como implementado no software *Gaussian16*.

Para confirmação das geometrias otimizadas por meio de cálculos de frequências vibracionais, com todas as frequências positivas (KOHN; SHAM, 1965; TAGORE *et al.*, 2020). Os cálculos foram processados no *cluster* de computadores da *ComputeCanada*. Com as energias do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e o orbital molecular não ocupado de mais baixa energia (LUMO), foram obtidos os índices de reatividade, como a diferença de energia HOMO-LUMO, *gap*, dureza (η), potencial químico (μ), maciez (S), índice de eletrofilicidade (ω) e índice de eletronegatividade (χ) (ALMEIDA *et al.*, 2016; BATISTA; GRANATO; ANGELOTTI, 2016).

2.3 Obtenção dos co-amorfos de AML-AIC via Evaporação Lenta do Solvente (ELS)

A obtenção dos co-amorfos foi realizada por ELS. Para tanto, foram obtidas misturas binárias AML-AIC nas razões molares de 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, cujas massas ponderadas de ambos os componentes foram transferidas para um béquer e dissolvidas em 25,00 mL de metanol (MeOH). Posteriormente, as soluções foram cobertas com filme PVC transparente onde foram feitos pequenos furos aleatórios. As soluções resultantes foram colocadas em repouso na estufa microbiológica a $35,0 \pm 1,0$ °C até a evaporação completa do solvente (cerca de 5 dias). A seguir, os materiais obtidos foram secos em uma estufa com circulação forçada de ar a 50 °C durante 2 horas. Os materiais obtidos foram devidamente armazenados e caracterizados por DRXP e DSC.

2.4 Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

Os estudos de Difração de Raios X pelo método do Pó (DRXP) foram conduzidos no equipamento da marca PANalytical, modelo Empyrean, difratômetro com uma fonte de radiação Cu K α operando em um comprimento de onda $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ (40 kV e 30 mA). Os padrões de difração foram coletados na faixa de 5-45 $^{\circ}(2\theta)$ com um aumento de passe de 0,02 $^{\circ}$, tempo de aquisição de 2,0 segundos a cada degrau. Amostras de todas as proporções de mistura foram analisadas. Os compostos puros iniciais e as amostras recristalizadas correspondentes foram comparadas, com o banco de dados cristalográficos do Cambridge Structural Database System (CSD System, 2014) usando o Software CCDC ConQuest (versão 5,36).

2.5 Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC dos compostos de partida (AML e AIC) e dos materiais foram obtidas em um analisador térmico da marca Shimadzu Instruments DSC-60. Para tanto, ciclos únicos de aquecimentos foram realizados na faixa de temperatura de acordo com a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e com vazão de 50 mL min $^{-1}$. A taxa de aquecimento de equilíbrio programada foi de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Utilizou-se um cadinho de alumínio como suporte para as amostras e como referência, usou-se um cadinho similar, porém vazio. O equipamento DSC foi previamente calibrado para a temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do índio metálico (156,4 $^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5 \text{ J g}^{-1}$) com pureza de 99,99%.

Os fatores de correção foram calculados conforme procedimento e especificação do fabricante. Todas as medidas foram realizadas sob pressão atmosférica, utilizando-se massas de amostras na faixa de 2,00 a 5,00 mg. As temperaturas experimentais de transição vítrea (T_g) foram determinados a partir do sinal de fluxo de calor reverso de três réplicas usando TA60, software versão 2.2 (Shimadzu Instruments, Columbia, EUA). Parâmetros correspondentes à transição vítrea experimental foram coletados usando o método manual de seleção tangente com o ponto médio do passo à meia altura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Investigação da interação dos compostos de partida (AML e AIC) utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

As propriedades eletrônicas dos compostos de partida AML e AIC foram modeladas. A Figura 3 mostra as geometrias otimizadas com os seus momentos de dipolo da AML e AIC. Estas estruturas foram obtidas a partir dos cálculos realizados com o uso do método ω B97x-D/6-311++g(d,p) encontrando-se a geometria otimizada em cada caso. O vetor de momento dipolar está direcionado para a região com maior densidade eletrônica, em cada uma das geometrias otimizadas obtidas.

As estruturas do AML e da AIC apresentaram valores do momento de dipolo de 2,8081 D e 7,7241 D (Debye), respectivamente. A polaridade das moléculas é um aspecto importante, visto que pode ser determinada a partir do momento de dipolo, na qual é possível considerar a diferença de eletronegatividade bem como a geometria das moléculas. Dessa forma, quando o momento de dipolo é igual a zero trata-se de uma molécula apolar, entretanto, quando for diferente de zero trata-se de uma molécula polar, em virtude disso, ambas as estruturas de AML e AIC são polares (RUSSEL, 2005; ATKINS; JONES, 2012). Vale ressaltar ainda que o vetor momento dipolo para o AML se encontra direcionada na região do grupo carboxílico, enquanto para a molécula de AIC o vetor momento dipolo direciona-se para o grupamento piridina.

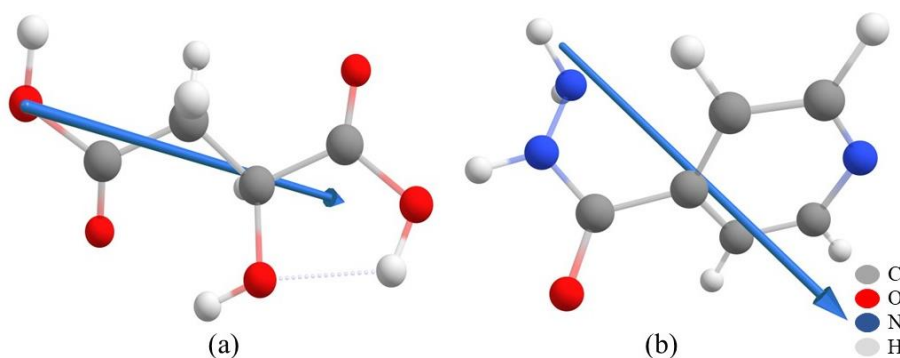


Figura 3 – Estrutura química do AML (a) e AIC (b) obtidas da otimização de geometria mostrando seus respectivos vetores de momento de dipolo, utilizando o método ω B97x-D/6-311++g(d,p) em metanol.

No estudo de parâmetros de reatividade, começamos pela localização do HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de mais baixa energia) (DUARTE, 2001). Os cálculos dos níveis de energia dos orbitais permitiram quantificar o valor das energias HOMO e LUMO. As superfícies dos orbitais HOMO e LUMO estão representadas na Figura 4. O HOMO caracteriza a região propensa a interagir com receptores de elétrons e o LUMO com doadores de elétrons. De acordo com o Teorema de Koopmans as energias dos orbitais correspondem à energia de ionização (energia

HOMO) e afinidade eletrônica (energia LUMO).

O mapa de potencial eletrostático (MPE) é uma ferramenta que faz parte da química computacional sendo capaz de fornecer uma densidade de cargas de uma molécula, distinguindo as regiões que concentram alta densidade eletrônica (carga parcial negativa δ^-) e regiões com menor densidade eletrônica, apresentando assim, carga parcial positiva δ^+ (DA SILVA *et al.*, 2017, DE MORAIS FILHO; MARINHO; MARINHO, 2017).

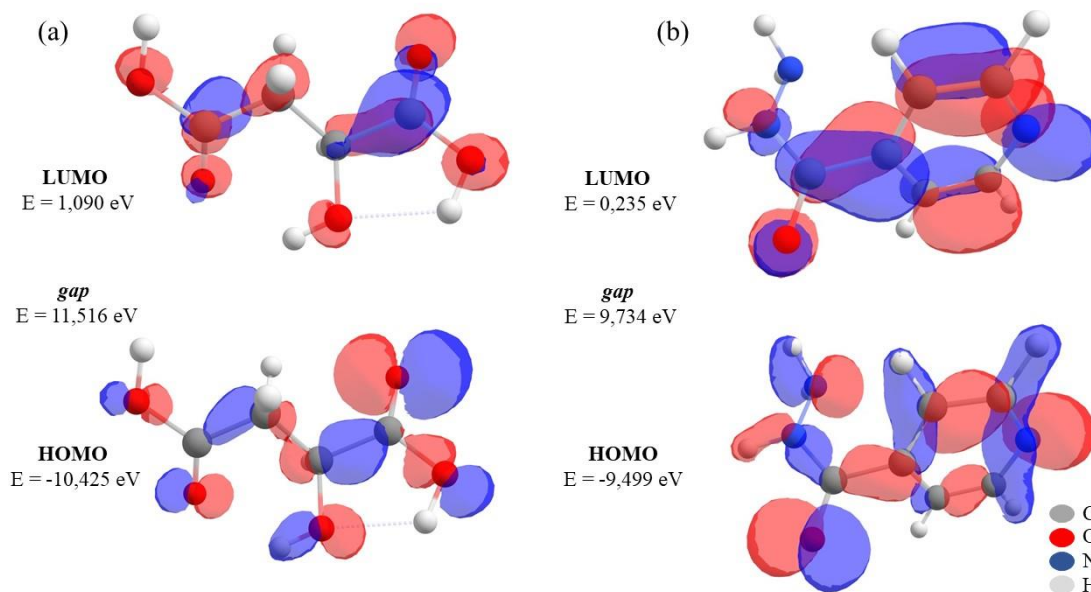


Figura 4 – Orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos de partida AML (a) e AIC (b).

A Figura 5 apresenta os mapas de potencial eletrostático (MPE) AML (a) e AIC (b) com sua superfície transparente. A partir da análise das regiões mostradas no MPE foi possível identificar as regiões nucleofílicas (potencial eletrostático negativo) que estão apresentadas em vermelho, e as regiões eletrofílicas (potencial eletrostático positivo) representadas em azul (DA SILVA *et al.*, 2017). A partir dessas regiões nucleofílicas e eletrofílicas demonstradas na Figura 5, há fortes indícios de interação desses materiais, visto que os grupos carboxílicos do AML assim como o grupamento da hidroxila que são regiões nucleofílicas possam interagir com os grupamentos da piridina da AIC, formando sinton ácido-piridina ou sinton hidroxil-piridina, visto que na literatura há relatos de interação da AIC formando cocristais com o ácido ferúlico, ácido cafeico e ácido vanílico por meio do sinton ácido-piridina, esses cocristais foram obtidos por Swapna *et al.*, (2014).

É relatado também a obtenção de um cocrystal de resorcinol (SWAPNA *et al.*, 2014), formado por meio da interação do sinton hidroxil-piridina, reforçando que o grupamento hidroxila é também passível de interação com a AIC, contudo, os ácidos mencionados

anteriormente embora apresentem também grupamento hidroxila, o grupo carboxílico tende a interagir mais fortemente com a AIC. Cocristais de AIC com o ácido siríngico e a quercetina baseando nos sítios supramoleculares de piridina-carboxila e piridina-hidroxila foram obtidos por Yadav *et al.*, (2019). Outro estudo visando a obtenção de cocristais desenvolvidos com ácidos carboxílicos aromáticos como *p*-nitrobenzóico, *p*-cianobenzóico e *p*-aminobenzóico também foram relacionando essa interação do grupamento carboxílico dos ácidos com o grupamento piridina da AIC (DINIZ *et al.*, 2018).

A partir dos estudos relatados anteriormente, pode-se afirmar que a interação do AML com a AIC acontece em regiões dos grupamentos carboxílicos do AML com o grupamento da piridina da AIC, formando um sítio de interação ácido-piridina, assim como visto para a interação da AIC com outros ácidos.

Com a obtenção das energias dos orbitais *HOMO* (energia de ionização) e *LUMO* (afinidade eletrônica) e com base na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) podem ser obtidas várias propriedades dos compostos de partida (AML e AIC) como os índices de reatividade (BATISTA; GRANATO; ANGELOTTI, 2016).

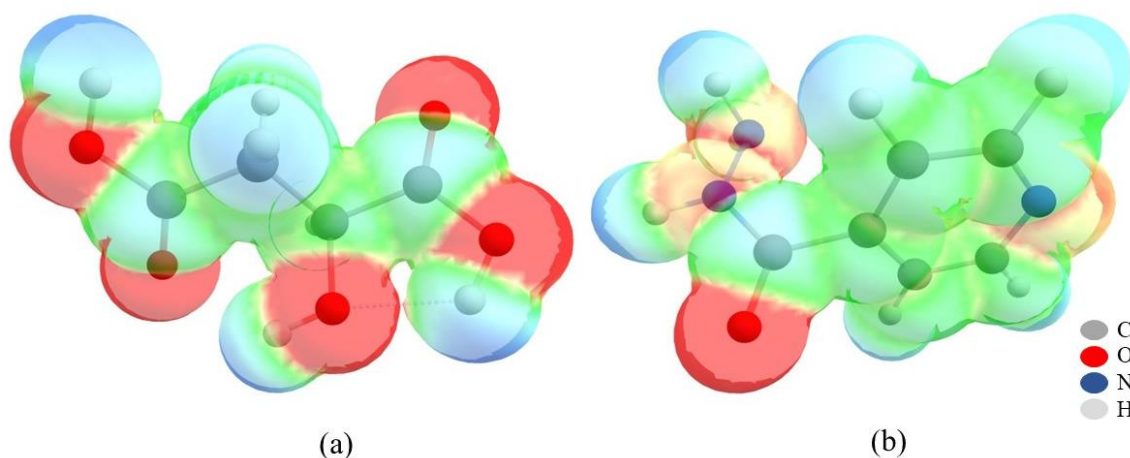


Figura 5 – Mapa de potencial eletrostático dos compostos de partida AML (a) e AIC (b).

Na Tabela 1 estão reunidos os valores dos índices de reatividade calculadas para os compostos de partida (AML e AIC), além também de apresentar os valores de suas respectivas energias livre de Gibbs. A eletronegatividade de um elemento ligado ao hidrogênio é utilizada para explicar a tendência dessas moléculas formarem ligações de hidrogênio (OLIVEIRA; DE ARAÚJO, 2007). A condição para que ocorra interação entre moléculas são seus respectivos orbitais *HOMO* e *LUMO*, esta interação ocorre por meio de transferência de carga (OLIVEIRA, 2016). O *gap* é a energia necessária para ocorrer a

transição eletrônica do orbital HOMO para o orbital LUMO, sendo definido como a diferença de energia entre estes orbitais. Quanto menor seu valor, menos energia é necessária para que ocorra uma transição de um elétron (DA SILVA *et al.*, 2017; DA SILVA; PAES, 2018). Os valores de *gap* dos compostos de partida (AML e AIC) mostraram que a AIC necessita de menos energia (9,734 eV) para que ocorra a transição eletrônica.

Tabela 1 – Valores dos principais índices de reatividade e energia dos compostos de partida AML e AIC

Composto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	gap (eV)	η (eV)	μ (eV)	S (eV)	ω (eV)	χ (eV)
AML	-10,425	1,090	11,516	5,758	-4,667	0,173	1,891	4,667
AIC	-9,499	0,235	9,734	4,867	-4,632	0,205	2,203	4,631

HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia; LUMO = Orbital molecular desocupado de mais baixa energia; *gap* = (LUMO – HOMO); η = dureza; μ = potencial químico; S = maciez; ω = índice de eletrofilicidade; χ = Índice de eletronegatividade; G = Kcal mol⁻¹.

Os valores dos índices dureza (η) e maciez (S) mostrados na Tabela 2 corroboram com os valores de *gap* dos compostos de partida, demonstrando que na molécula da AIC pode ocorrer uma transição eletrônica mais facilmente e necessitando de menos energia. O potencial químico (μ) define a direção da transferência de cargas e estabilização do sistema quando duas moléculas se aproximam, o μ tende a ser igualado para que ocorra equilíbrio do sistema (BATISTA; GRANATO; ANGELOTTI, 2016). Assim, analisando o índice de eletronegatividade de cada composto, a transição de elétrons ocorre da AIC para AML até equilíbrio do sistema.

3.2 Obtenção do AML-AIC via Evaporação Lenta de Solvente (ELS)

A Figura 6 apresenta os compostos de partida e as misturas binárias (AML:AIC) nas razões molares obtidas na investigação dessa interação, 3:1; 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3 obtidas por ELS a 35°C com o solvente MeOH. Na Figura 6 (A) é observada a forma encontrada para o AML após a completa evaporação do solvente. Nela observa-se material cristalino ao redor do fundo do béquer e um pequeno aglomerado de cristais na sua borda superior. A Figura 6 (G) mostra a forma encontrada para a AIC após a completa evaporação do solvente, nela se observa uma rede de cristais por todo o béquer.

Para as razões molares de AML-AIC investigadas, observou-se que todas as amostras apresentaram mudança em sua coloração, com tom amarelado. O desenvolvimento desses

novos materiais ocorreu de forma semelhante para o AML crescendo ao redor do béquer, entretanto, seu aspecto se torna bem diferente, como observado nas figuras. Além disso, no momento da coleta desses materiais, seu aspecto ficou uniforme e homogêneo, sendo observados para as amostras (B) e (C), enquanto para as demais (D), (E) e (F) foi observado um material mais rígido e compacto para a coleta.

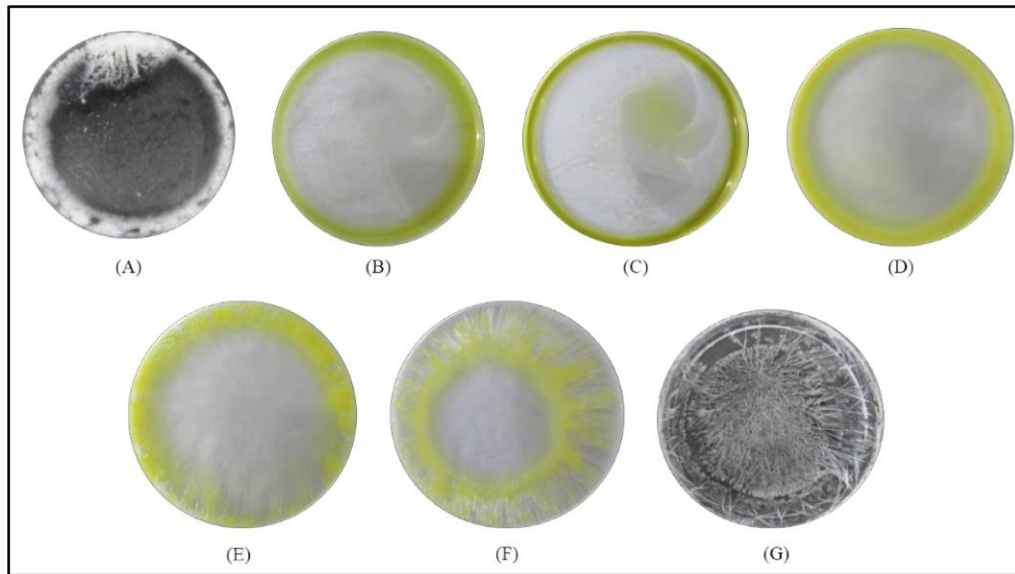


Figura 6 – Proporções molares recrystalizados por ELS utilizando do solvente MeOH: (A) AML; (B) AML-AIC (3:1); (C) AML-AIC (2:1); (D) AML-AIC (1:1); (E) AML-AIC (1:2); (F) AML-AIC (1:3) e (G) AIC. As figuras (A) e (G) foram obtidas contra um fundo negro, já as figuras de (B) a (F) foram obtidas contra um fundo branco.

3.3 Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A Figura 7 (a) apresenta os difratogramas de DRXP para os compostos de partida (AML e AIC), assim como as razões molares investigadas nesse estudo, enquanto as Figuras 6 (b) e (c) apresentam os refinamentos pelo método de Rietveld para o AML e AIC respectivamente. Para tanto, o padrão de difração para o AML, através do refinamento pelo método de Rietveld Figura 7 (b) foi caracterizado como Forma II ou β , onde os fatores de convergência foram satisfatórios com $R_{WP} = 10,15\%$, $R_p = 7,12$ e $S = 2,22$ possuindo uma fase metaestável, sendo que a literatura relata dois polimorfismos, o outro é denominado Forma I ou α , descrito como fase estável. A Forma II do AML apresenta grupo espacial $P21/c$, com o sistema monoclinico, dispendo da seguinte maneira $a = 4,889(1) \text{ \AA}$, $b = 8,815(1) \text{ \AA}$ e $c = 13,036(2) \text{ \AA}$ e volume igual a $547,561 \text{ \AA}^3$ (VAN DER SLUIS; KROON, 1985; ISAKOV *et al.*, 2013).

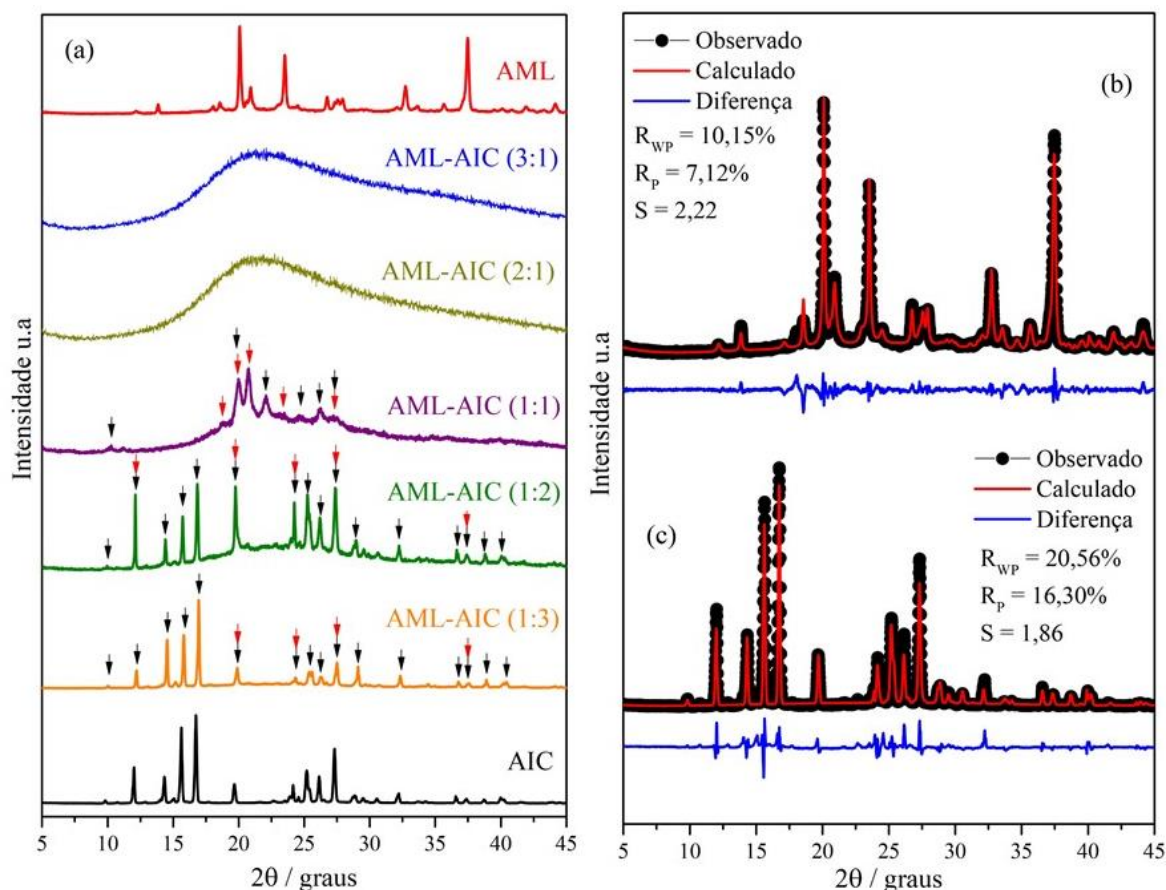


Figura 7 – (a) Difratogramas obtidos por DRXP para o AML, AML-AIC (3:1), AML-AIC (2:1), AML-AIC (1:1), AML-AIC (1:2), AML-AIC (1:3) e AIC, e os refinamentos pelo método de Rietveld para os compostos de partida (b) AML e (c) AIC. As setas em vermelho indicam picos característicos do AML e as setas em preto indicam os picos da AIC.

Para a AIC Figura 7 (c) observa-se que o refinamento pelo método de Rietveld, apresentou resultados satisfatórios para os fatores de convergência, onde o valor de $R_{wp} = 20,56\%$, $R_p = 16,30\%$ e $S = 1,86$. Portanto, a comparação do resultado obtido com o padrão de difração da AIC permite afirmar que o fármaco se dispõe da seguinte maneira $a = 14,915(15) \text{ \AA}$, $b = 11,400(10) \text{ \AA}$ e $c = 3,835 \text{ \AA}$ e volume igual a $652,069 \text{ \AA}^3$, grupo espacial P212121 e sistema ortorrômbico, para a AIC não foi identificado nenhum polimorfismo até o momento (SWAPNA; MADDILETI; NANGIA, 2014).

Foi realizada a investigação da relação estequiométrica da interação do AML com a AIC. Para tanto, foram obtidas misturas binárias (AML:AIC) em diferentes razões, cujos difratogramas são mostrados na Figura 7 (a). A partir dos resultados obtidos por DRXP, observou-se a ocorrência de material cristalino nas misturas binárias AML-AIC (1:1), (1:2) e (1:3). Nas razões molares de 1:1 e 1:2 houve a formação de material amorfo e a presença de material cristalino, cujos picos de difração são relativos à AIC e ao AML, respectivamente. Enquanto na razão molar de 1:3 ocorreu a formação de material cristalino cujos picos de

difração são relativos ao AIC. Em contrapartida, as misturas binárias AML-AIC (3:1) e (2:1) apresentaram perfil de difração típico de materiais amorfos, devido à ausência de picos de difração e a presença de halos alargados com centro máximo localizado por volta de 20° (2θ).

Assim, nas condições experimentais utilizadas foi possível obter a formação de novas dispersões sólidas do tipo co-amorfo de AML-AIC nas razões molares de 3:1 e 2:1. Os co-amorfos são caracterizados por serem materiais que não apresentam ordenação espacial a longo alcance, contribuindo para o aumento da hidrossolubilidade em relação aos materiais cristalinos (DENGALÉ *et al.*, 2016).

3.4 Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Figura 8 (a) mostra as curvas de DSC dos compostos de partida (AML e AIC) e das suas misturas binárias de AML-AIC nas razões molares de 3:1; 2:1; 1:1; 1:2 e 1:3. A Tabela 2 apresenta os parâmetros termodinâmicos dos principais eventos observados nestas curvas.

A curva de DSC do AML apresentou uma endoterma com três eventos consecutivos. O primeiro evento ocorreu em $111,9^\circ\text{C}$ (T_{Pico}) e está relacionado com a transição de fase da Forma II para a Forma I. O segundo evento ocorreu em $123,7^\circ\text{C}$ (T_{Pico}) e ele é relativo à fusão da Forma II, conforme relatado por Ceolin; Szwarc e Lepage (1990). O terceiro evento ocorreu em $126,2^\circ\text{C}$ (T_{Pico}) e, de acordo com Ceolin; Szwarc e Lepage (1990), ele está relacionado com a fusão da Forma I. A curva de DSC da AIC apresentou um evento endotérmico em $173,0^\circ\text{C}$ (T_{Pico}) que é relativo à fusão deste composto, conforme descrito por Swapna; Maddileti e Nangia, (2014).

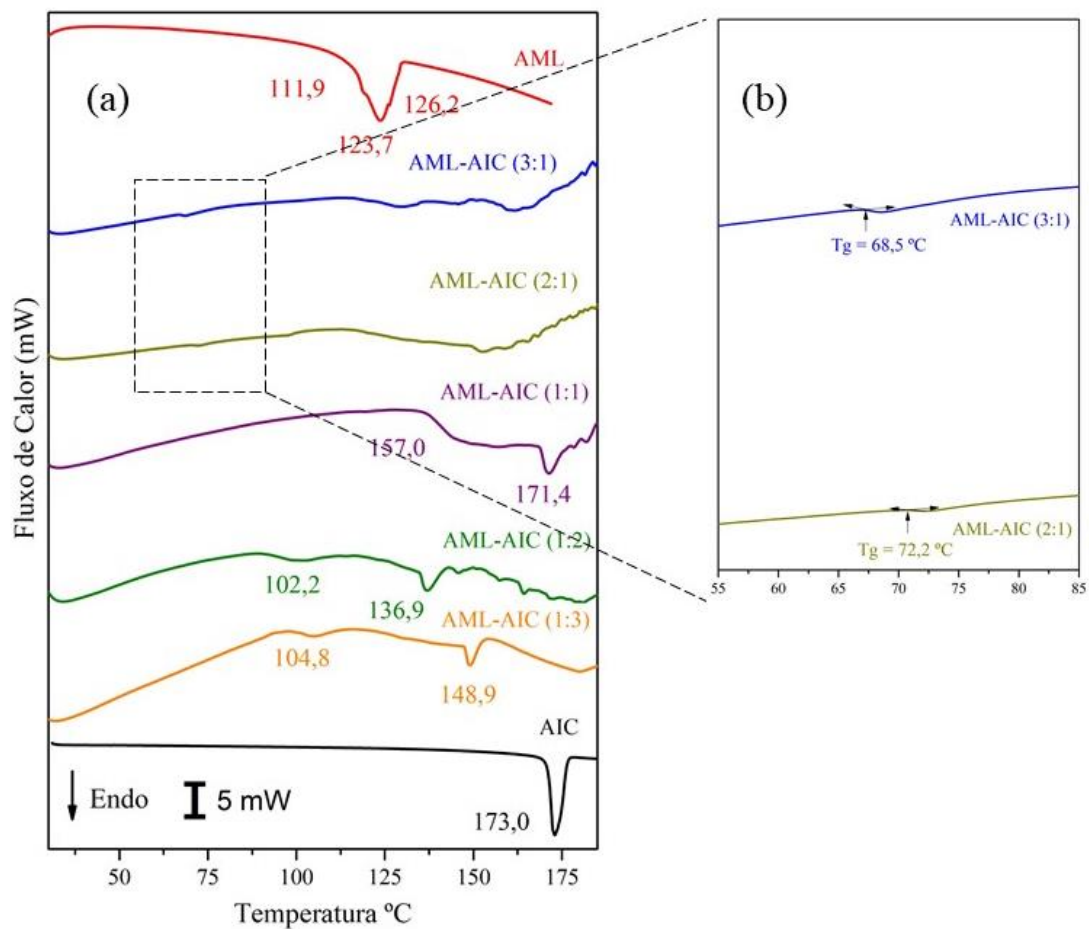


Figura 8 – (a) Curvas de DSC do AML, AML-AIC (3:1), AML-AIC (2:1), AML-AIC (1:1), AML-AIC (1:2), AML-AIC (1:3) e AIC. (b) Aumento do termograma DSC dos co-amorfos AML-AIC (3:1) e (2:1), mostrando as Tgs destes materiais ocorridas em 68,5 e 72,2 °C, respectivamente. Estas Tgs foram obtidas usando o método da seleção tangente manual com o ponto médio do passo para meia altura.

Tabela 2 – Eventos térmicos observados nas curvas de DSC dos compostos de partida e das razões molares investigadas

Amostra	Evento	Temperatura (°C)			ΔH (kJ/mol)
		T _{Onset}	T _{Pico}	T _{Endset}	
AML	1º.	111,7	111,9	118,8	-1,6
	2º.	120,0	123,7	126,0	-3,3
	3º.	123,6	126,2	128,9	-0,1
AML-AIC (1:1)	1º.	137,0	157,0	160,2	-5,4
	2º.	168,9	171,4	175,4	-3,1
AML-AIC (1:2)	1º.	91,3	102,2	106,7	-1,3
	2º.	134,5	136,9	141,7	-2,3
AML-AIC (1:3)	1º.	99,4	104,8	110,0	-1,3
	2º.	147,5	148,9	152,1	-2,3
AIC	1º.	171,1	173,0	176,4	-93,9

As curvas de DSC das misturas binárias AML-AIC nas razões molares de 3:1 e 2:1 confirmaram a natureza amorfa destas misturas e a presença de materiais cristalinos nas demais razões molares investigadas, conforme mostrado nos resultados de DRXP. Dessa forma, a curva de DSC para o AML-AIC (1:1) apresentou dois eventos endotérmicos. O primeiro evento equivale à fusão do AML em 157,0 °C (T_{Pico}) e o segundo ocorreu devido à fusão da AIC em 171,4 (T_{Pico}). A curva de DSC da AML-AIC (1:2) também apresentou eventos de fusão dos compostos de partida (AML e AIC) em 102,2 °C (T_{Pico}) e em 136,9 °C (T_{Pico}), respectivamente. Estes eventos endotérmicos de fusão também foram observados na curva de DSC do AML-AIC (1:3), onde o AML fundiu em 104,8 °C (T_{Pico}) e a AIC em 148,9 °C (T_{Pico}).

As curvas de DSC das misturas binárias AML-AIC nas razões molares de 3:1 e 2:1 apresentaram perfis típicos de materiais amorfos, evidenciando a ocorrência de interação intermolecular entre os compostos de partida e a formação de dispersões sólidas do tipo co-amorfo, como observado nos resultados de DRXP. Assim, nestas curvas foi possível observar a presença das temperaturas de transição vítrea (T_g) dos co-amorfos AML-AIC (3:1) e (2:1) em 68,5 e 72,2 °C, respectivamente, bem como a ausência de eventos endotérmicos de fusão destes materiais.

Os materiais co-amorfos são uma alternativa para materiais com natureza amorfa, aumentando assim a sua estabilidade, não prejudicando a solubilidade da mesma e quando comparados com as formas cristalinas apresentam maior hidrossolubilidade (PAJULA *et al.*, 2014). Materiais amorfos com T_g acima de 65,0 °C tendem a apresentar melhor estabilidade física e química, visto que exibem menor mobilidade molecular e fracas interações intermoleculares, o que favorece maior interação com moléculas de água aumentando dessa forma a solubilidade dos compostos de partida presentes no co-amorfo (BAIRD *et al.*, 2010). Sá *et al.*, (2022) obtiveram um co-amorfo do antidiabético tolbutamida com o coformador trometamina na razão molar de (1:1). Neste material a solubilidade deste fármaco apresentou um aumento de 2,5 vezes quando comparada com a tolbutamida base cristalina. Dessa forma, os co-amorfos obtidos neste trabalho apresentaram T_g superiores a 65,0 °C, contribuindo para boa estabilidade destes materiais. Além disso, estas dispersões sólidas por apresentarem natureza amorfa irão favorecer o aumento da hidrossolubilidade do fármaco AIC e, conseqüentemente, o aumento da sua eficácia terapêutica.

4. CONCLUSÃO

Portanto, neste estudo, os resultados preliminares de DFT dos compostos de partida AML e AIC, indicaram possíveis sintonias de interações desses compostos entre o grupamento carboxílico do ácido málico e o grupamento da piridina da hidrazida do ácido isonicotínico por meio de ligações de hidrogênio. Os resultados de DRXP para os compostos de partida revelaram material cristalino com picos bem definidos, quanto as razões molares investigadas nesse trabalho, foi perceptível as obtenções de novas dispersões sólidas do tipo co-amorfo para as proporções estequiométricas de AML-AIC (3:1) e AML-AIC (2:1), em virtude que essas amostras apresentaram um perfil típico de materiais amorfos, com ausência de picos cristalinos, na qual apresentou uma única banda larga com um centro máximo localizado por volta de 20° (2θ). Para as curvas de DSC como esperado, nas razões molares de AML-AIC (3:1) e AML-AIC (2:1) que geraram co-amorfo apresentaram um evento de transição vítrea em torno de $68,5$ e $72,2$ °C respectivamente.

Vale ressaltar que, esses novos co-amorfos contribuirão para o aumento da hidrossolubilidade de ambos os compostos de partida, bem como favorecerá o aumento da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica da AIC, corroborando para a redução dos efeitos colaterais e da taxa de abandono da terapia medicamentosa da tuberculose. Cabe destacar também os benefícios do AML para o corpo humano com suas propriedades funcionais como atividade fisiológica que está envolvida no metabolismo dos músculos, aumento da imunidade do corpo, redução do risco de acumular metais tóxicos no corpo, combate a fadiga e dores musculares.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. L.; BARBOSA, L. P. G.; SANTOS, R. L.; MARTINS, J. B. L. Chemical reactivity indices of the caffeine molecule. *Revista Virtual de Química*, v. 8, n. 2, p. 483-492, 2016. DOI: 10.5935/1984-6835.20160035.

ALVES, L. D. S.; DE LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33. p. 17-25, 2012.

ATKINS, P.; JONES, L. *Princípios de Química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. 5. ed. Porto Alegre: Editora Bookmann, 2012. 922 p.

- BAIRD, J. A.; VAN EERDENBRUGH, B.; TAYLOR, L. S. A Classification System to Assess the Crystallization Tendency of Organic Molecules from Undercooled Melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, p. 3787-3806, 2010. DOI: 10.1002/jps.22197.
- BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. Comparison of density functional in the study of electronic properties of artemisinin derivatives. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160040.
- BECKER, C.; DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDT, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 3, p. 522-531, 2007. DOI: 10.1002/jps.20765
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa, 2010. v.2, p. 904.
- CEOLIN, R.; SZWARC, H.; LEPAGE, F. On the dimorphism of DL-MALIC ACID, *Thermochimica Acta*, v. 158 p. 347-352, 1990. DOI: 10.1016/0040-6031(90)80082-A.
- CHAVAN, R. B., THIPPARABOINA, R., KUMAR, D., SHASTRI, N. R., Co amorphous systems: A product development perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 515, p. 403-415, 2016. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.043.
- DA SILVA, F. M.; PAES, L. W. C. Estudo teórico da eficiência de inibidores orgânicos de corrosão derivados do benzimidazol. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation*, v. 1, n. 1, 2018. DOI: 10.30609/jeti.v1i1.5268.
- DA SILVA, L. P.; SANTOS, W. L.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S. Estudo DFT do alcaloide dicentrina: gap, homo, lumo, mesp e mulliken. In: Encontro Internacional de Jovens Investigadores JOIN. Universidade Federal do Ceará, 2017.
- DESHPANDE, S. S. *Handbook of Food Toxicology*. 1. ed. New York: Imprensa CRC, 2002. p. 920.
- DE MORAIS FILHO, C. L.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S. Estudo Quântico das Propriedades Geométricas da coumarina anti-Hiv heraclenol: um estudo da teoria do funcional da densidade (DFT). Licenciatura em Química, Universidade Federal do Ceará, 2017.
- DENGALE, S. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; LOBMANN, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 100, p. 116-125, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.009.
- DIMA, C.; ASSADPOUR, E.; DIMA, S.; JAFARI, S. M. Bioavailability of nutraceuticals: Role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery systems. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 19, p. 954-994, 2020. DOI: 10.1111/1541-4337.12547.
- DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional da densidade: formalismo e perspectivas. *Química Nova*, v. 24, p. 501-508, 2001. DOI: 10.1590/S0100-40422001000400011.

DUREJA, H.; KAUSHIK, D.; KUMAR, V. Developments in Nutraceuticals. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 35, p. 363-372, 2003.

PHARMACOPEIA, J. *European pharmacopeia*. Strasbourg: Council of Europe, 2002.

KHORASANI, S.; DANAEI, M.; MOZAFARI, M. R. Nanoliposome technology for the food and nutraceutical industries. *Trends in Food Science & Technology*, v. 79, p. 106-115, 2018. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.07.009.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Equações Autoconsistentes Incluindo Efeitos de Troca e Correlação. *Physical Review*, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965.

ISAKOV, A. I.; KOTELNIKOVA, E. N.; KRYUCHKOVA, L. Y.; LORENZ, K. Effect of Crystallization Conditions on Polymorphic Diversity of Malic Acid RS – Racemate. *Transactions of Tianjin University*, v.19, n. 2, 2013. DOI: 10.1007/s12209-013-1820-3.

MARQUES, C.; SOTILES, A. R.; FARIAS, F. O.; OLIVEIRA, G.; MITTERER-DALTOÉ, M. L.; MASSON, M. L. Full physicochemical characterization of malic acid: Emphasis in the potential as food ingredient and application in pectin gels. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 13, p. 9118–9129, 2020. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.10.036.

OLIVEIRA, B. G. A formação de ligações de hidrogênio $\pi \cdots H$, $F \cdots HEC \cdots H$ nos complexos $C_2H_2 \cdots (HF)$, $C_2H_2 \cdots 2(HF)$ e $C_2H_2 \cdots 3(HF)$. *Química Nova*, v. 39, n. 3, p. 320-327, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160021.

OLIVEIRA, B. G.; DE ARAÚJO, R. C. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos. *Química Nova*, v. 30, n. 4, p. 791-796, 2007. DOI: 10.1590/S0100-40422007000400007.

PAJULA, K.; WITTOEK, L.; LEHTO, V.P.; KETOLAINEN, J.; KORHONEN, O. Phase separation in coamorphous systems: in silico prediction and the experimental challenge of detection. *Molecular Pharmaceutics*, v. 11, p. 2271-2279, 2014. DOI: 10.1021/mp400712m.

RUSSEL, J. B. *Química Geral*. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 2005. 822 p.

SÁ, M. R.; SARRAGUÇA, J. M. G.; DE SOUSA, F. F.; SARRAGUÇA, M. S. C.; LOPES, J. A.; LIMA, A. D. S. G.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S. Structural, thermal, vibrational, solubility and DFT studies of a tolbutamide co-amorphous drug delivery system for treatment of diabetes. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 615, p. 121500, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500

SANTANA-GÁLVEZA, J.; CISNEROS-ZEVALLOS, L.; JACOBO-VELÁZQUEZ, D. A. A practical guide for designing effective nutraceutical combinations in the form of foods, beverages, and dietary supplements against chronic degenerative diseases. *Trends in Food Science & Technology*, v. 88, p. 179-193, 2019. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.03.026.

SHI, X.; FAN, B.; GU, C.; ZHOU, X.; WANG, C.; DING, Z. Ibrutinib and carboxylic acid coamorphous system with increased solubility and dissolution: A potential interaction mechanism. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 59, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101875.

SINGH, S.; PARIKH, T.; SANDHU, H. K.; SHAH, N. H.; MALICK, A. W.; SINGHAL, D.; SERAJUDDIN, A. T. M. Supersolubilization and Amorphization of a Model Basic Drug, Haloperidol, by Interaction with Weak Acids. *Pharmaceutical Research*, v. 30, p. 1561-1573, 2013. DOI: 10.1007/s11095-013-0994-7.

SWAPNA, B; MADDILETI, D.; NANGIA, A. Cocrystals of the Tuberculosis Drug Isoniazid: Polymorphism, Isostructurality, and Stability. *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 11, p. 5991-6005, 2014. DOI: 10.1021/cg501182t.

TANAKA, R.; ISHIHARA, S.; SASAKI, T.; HATTORI, Y.; OTSUKA, M. Injection-Molded Coamorphous Tablets: Analysis of Intermolecular Interaction and Crystallization Propensity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 110, p. 3289-3297, 2021. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.05.020.

TAGORE, S. S.; SWAMINATHAN, J.; MANIKANDAN, D.; GOMATHI. S.; RAM, S. N.; RAMALINGAM, M.; SETHURAMAN, V. Molecular, vibrational (FT-IR and FT-Raman), NMR and UV spectral analysis of imidazo[1,2-b]pyridazine using experimental and DFT calculations. *Chemical Physics Letters*, v. 739, p. 136943, 2020. DOI: 10.1016/j.cplett.2019.136943.

VAN DER SLUIS, P.; KROON, J. The Structure of (+_l-)-Malic Acid, (+)-C₄H₆O₅. *Acta Crystallographica*, v. 41, p. 956-959, 1985. DOI: 10.1107/S0108270185006163.

WU, W.; UEDA, H.; LOBMANN, K.; RADES, T.; GROHGANZ, H. Organic acids as co-formers for co-amorphous systems – Influence of variation in molar ratio on the physicochemical properties of the co-amorphous systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 131, p. 25-32, 2018. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.07.016.

YADAV, B.; GUNNAM, A.; THIPPARABOINA, R.; NANGIA, A. K.; SHASTRI, N. R. Hepatoprotective Cocrystals of Isoniazid: Synthesis, Solid State Characterization, and Hepatotoxicity Studies. *Crystal Growth & Design*. v. 19, n. 9, p. 5161-5172, 2019. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b00541.

ZHANG, M.; XIONG, X.; SUO, Z.; HOU, Q.; GAN, N.; TANG, P.; DING, X.; LI, H. Co-amorphous palbociclib–organic acid systems with increased dissolution rate, enhanced physical stability and equivalent biosafety. *The Royal Society of Chemistry*, v. 9, p. 3946-3955, 2019. DOI: 10.1039/C8RA09710K.

ANEXO

ANEXO 1 – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA FOOD CHEMISTRY

Article structure

Follow this order when typing manuscripts: Title, Authors, Affiliations, Abstract, Keywords, Main text (Introduction, Material and Methods, Results, Conclusion), Acknowledgements, Appendix, References, Figure Captions. The corresponding author should be identified with an asterisk and footnote. All other footnotes (except for table footnotes) should be identified with superscript Arabic numbers. The title of the paper should unambiguously reflect its contents.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower- case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new

methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: example Highlights. example Highlights.

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should not exceed 150 words.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered

1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Hypotheses

Nearly all scientific papers benefit from inclusion of a statement of hypothesis. Such statements should be clear, concise, and declarative. The statement should describe the one or more key hypotheses that the work described in the manuscript was intended to confirm or refute. Inclusion of a hypothesis statement makes it simple to contrast the hypothesis with the

most relevant previous literature and point out what the authors feel is distinct about the current hypothesis (novelty). It also permits the authors to describe why they feel it would be important to prove the hypothesis correct (significance). The hypothesis shall be stated in the introductory section, and the conclusion section shall include your conclusion about whether the hypothesis was confirmed or refuted, as well as describing any new hypotheses generated by the work described. Here is an example of a famous, excellent hypothesis statement; declarative, concise, clear, and testable: "Equal volumes of gases, at the same temperature and pressure, contain equal numbers of molecules." Lorenzo Romano Amedeo Carlo Avogadro di Quarega e di Carreto (Avogadro), 1811

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531×1328 pixels (h \times w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5×13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration Services to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Chemical compounds

You can enrich your article by providing a list of chemical compounds studied in the article. The list of compounds will be used to extract relevant information from the NCBI PubChem Compound database and display it next to the online version of the article on ScienceDirect. You can include up to 10 names of chemical compounds in the article. For each compound, please provide the PubChem CID of the most relevant record as in the following example: Glutamic acid (PubChem CID:611). Please position the list of compounds immediately below the 'Keywords' section. It is strongly recommended to follow the exact text formatting as in the example below:

Chemical compounds studied in this article

Ethylene glycol (PubChem CID: 174); Plitidepsin (PubChem CID: 44152164); Benzalkonium chloride (PubChem CID: 15865)

More information.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Statistics

Appropriate application of statistical analysis should be applied throughout the article.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI. Temperatures should be given in degrees Celsius. The unit 'billion' is ambiguous and should not be used.

Abbreviations for units should follow the suggestions of the British Standards publication BS 1991. The full stop should not be included in abbreviations, e.g. m (not m.), ppm (not p.p.m.); % and '/' should be used in preference to 'per cent' and 'per'. Where abbreviations are likely to cause ambiguity or might not be understood easily by an international readership, units should be spelled out in full.

Artwork Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's Author Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure Captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard

reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Reference style

Text: Citations in the text should follow the referencing style used by the American Psychological Association. You are referred to the Publication Manual of the American Psychological Association, Seventh Edition, ISBN 978-1-4338-3215-4, copies of which may be ordered online.

List: references should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., & Lupton, R. A. (2010). The art of writing a scientific article.

Journal of Scientific Communications, 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., & Lupton, R. A. (2018). The art of writing a scientific article.

Heliyon, 19, Article e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>. Reference to a book:

Strunk, W., Jr., & White, E. B. (2000). *The elements of style* (4th ed.). Longman (Chapter 4).

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G. R., & Adams, L. B. (2009). How to prepare an electronic version of your article. In B. S. Jones, & R. Z. Smith (Eds.), *Introduction to the electronic age* (pp. 281–304). E-Publishing Inc.

Reference to a website:

Powertech Systems. (2015). Lithium-ion vs lead-acid cost analysis. Retrieved from <http://www.powertechsystems.eu/home/tech-corner/lithium-ion-vs-lead-acid-cost-analysis/>. Accessed January 6, 2016

Reference to a dataset:

[dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., & Nakashizuka, T. (2015). Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. Mendeley Data, v1. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Reference to a conference paper or poster presentation:

Engle, E.K., Cash, T.F., & Jarry, J.L. (2009, November). The Body Image Behaviours Inventory-3: Development and validation of the Body Image Compulsive Actions and Body Image Avoidance Scales. Poster session presentation at the meeting of the Association for Behavioural and Cognitive Therapies, New York, NY.

Reference to software:

Coon, E., Berndt, M., Jan, A., Svyatsky, D., Atchley, A., Kikinzon, E., Harp, D., Manzini, G., Shelef, E., Lipnikov, K., Garimella, R., Xu, C., Moulton, D., Karra, S., Painter, S., Jafarov, E., & Molins, S. (2020, March 25). Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.