



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BAURU – FACULDADE DE CIÊNCIAS

LAURA TEÓFILO FERREIRA

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DO COCRISTAL DE ÁCIDO
SALICÍLICO COM ÁCIDO NICOTÍNICO**

Bauru

2017

LAURA TEÓFILO FERREIRA

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DO COCRISTAL DE ÁCIDO
SALICÍLICO COM ÁCIDO NICOTÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

Bauru

2017

Ferreira, Laura Teófilo.

Síntese mecanoquímica do cocrystal de ácido salicílico com ácido nicotínico / Laura Teófilo Ferreira, 2017.

41 f.


Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

Monografia (Graduação)-Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2017.

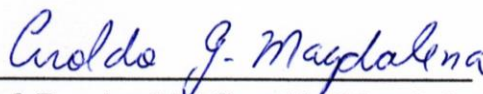
LAURA TEÓFILO FERREIRA

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DO COCRISTAL DE ÁCIDO
SALICÍLICO COM ÁCIDO NICOTÍNICO**

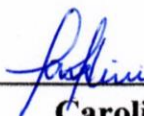
Comissão Examinadora



Prof. Dr. Gilbert Bannach



Prof. Dr. Aroldo Geraldo Magdalená



Caroline Gaglieri

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais Luiz e Márcia, meus irmãos Isabela, Alexandre, Elisa e Júlia e meu namorado Raul pelo amor, apoio e incentivo durante toda minha graduação.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Gilbert Bannach pela oportunidade de realizar Iniciação Científica em seu laboratório, pela confiança depositada em mim, por estar sempre presente no desenvolvimento de meus trabalhos no laboratório, e amizade durante esses anos.

Agradeço a todos os colegas de laboratório, em especial ao Glauco Perpétuo pelas primeiras instruções que recebi no laboratório e pelo auxílio nas sínteses e análises.

Agradeço aos amigos e também membros do laboratório Rafael Alarcon, Caroline Gaglieri e Aniele de Moura pelas calorosas discussões, auxílio na interpretação de dados, e incentivo durante toda a Iniciação científica e desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Flávio Caires por toda ajuda na pesquisa durante a Iniciação Científica.

Agradeço ao laboratório de Análise Térmica do Prof. Dr. Massao Ionashiro do campus da Unesp de Araraquara por ter cedido os equipamentos de seu laboratório para a realização de análises durante esses anos, em especial ao Prof. Dr. Flávio Junior Caires, pela realização de medidas.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho e a sua equipe pelas medidas de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

Agradeço também aos meus amigos da graduação, em especial as amigas Paola Gimenes e Aniele de Moura por percorrer este trajeto ao meu lado.

Agradeço as agências FAPESP (Processo 2013/14884-8) e Capes-CNPq (Processo 116209/2016-0), que financiaram minhas pesquisas de Iniciação científica durante a graduação.

RESUMO

O estudo preliminar dos reagentes selecionados mostrou que o ácido nicotínico (NCO) não sofre transição polimórfica durante o processo de moagem, nas condições adotadas, no entanto o ácido salicílico (SA) apresentou alterações estruturais nos difratogramas de raios X, a curva de DSC descartou a possibilidade de formação de um polimorfo de SA, o teste direto para Fe^{3+} mostrou a presença do íon na amostra moída, o FTIR indicou a formação de um complexo entre SA e Fe^{3+} . Realizou-se uma triagem utilizando os APIs ácido salicílico e ácido nicotínico por meio da síntese mecanoquímica para tentativa de obtenção de cocristais desses compostos. Os difratogramas de raios X foram eficientes quanto ao estudo das estruturas cristalinas dos compostos. Ao comparar os difratogramas observou-se que os sistemas NCO SA 1:1 e 2:1 eram difratogramas soma do NCO e SA, indicando que não houve interações entre os compostos, no entanto o difratograma do sistema 1:2 mostrou indícios de obtenção de cocrystal. A técnica de FTIR forneceu informações importantes sobre os sítios de interação entre as moléculas, mostrando que os sistemas NCO SA 1:1 e 2:1 não interagiram, e que o sistema 1:2 interagiu, confirmando também a estequiometria utilizada na síntese. As técnicas de análise térmicas foram essenciais para fornecimento das informações sobre o comportamento térmico dos compostos e das misturas, indicando a formação de compostos eutéticos nos sistemas 1:1 e 2:1 e reconhecendo a obtenção do cocrystal no sistema 1:2 por meio das curvas de DSC, as curvas TG-DTA mostraram informação sobre a estabilidade térmica desses compostos e auxiliaram na análise das curvas DSC.

Palavras chave: cocrystal, ácido salicílico, ácido nicotínico.

ABSTRACT

The preliminary study of the selected reagents showed that the NCO does not undergo polymorphic transition during the grinding process, under the conditions adopted, however the SA presented structural alterations in the X-ray diffractograms, the DSC curve discarded the possibility of forming a polymorph of SA, however the direct test for Fe^{3+} indicated the presence of the ion in the milled sample, it was observed the disappearance of the phenol characteristic band (present in SA) in the FTIR spectrum, indicating the formation of a complex between SA and Fe^{3+} . A screening was done using the salicylic acid and nicotinic acid APIs by means of the mechanochemical synthesis to try to obtain cocrystals from these compounds. The X-ray diffraction patterns were efficient for the study of crystalline structures compounds. When comparing the diffractograms, it was observed that the NCO SA 1: 1 and 2: 1 systems were diffractograms sum of the API and coformador, indicating that there were no interactions between the compounds, however the 1: 2 system diffractogram showed evidence of obtaining cocrystal. The FTIR technique provided important information on the sites of interaction between the molecules, showing that 1: 1 and 2: 1 NCO SA systems did not interact, and that the 1: 2 system interacted, confirming also the stoichiometry used in the synthesis. Thermal analysis techniques were essential to provide information on the thermal behavior of compounds and mixtures, indicating the formation of eutectic compounds in the 1: 1 and 2: 1 systems and confirming the obtaining of the cocrystal in the 1: 2 system by means of the DSC curves, the TG-DTA curves showed information on the thermal stability of these compounds and assisted in the analysis of the DSC curves.

Keywords: cocrystal, salicylic acid, nicotinic acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática de diferentes formas sólidas. Fonte: Prado 2015.....	3
Figura 2: Número de publicações sobre cocristais de fármacos no período de 2006 a 2016. Fonte: scifinder.cas.org.....	4
Figura 3: Modelo de montagem de cocristais. Fonte: SCHULTHEISS 2009.....	5
Figura 4: Exemplo de alguns síntons supramoleculares. Fonte: Autor.....	6
Figura 5: Mecanismo de formação de cocristais a partir do método mecanoquímico. Fonte: Adaptado de FRISCIC, 2009.....	7
Figura 6: Estruturas químicas dos reagentes selecionados. Fonte: Autor.....	8
Figura 7: Difratoformas de raios X do NCO após moagem e do NCO sem moagem. Fonte: Autor.....	14
Figura 8: Difratoformas de raios X de pó do SA sem moagem e do SA após moagem. Fonte: Autor.....	15
Figura 9: Alteração de coloração da amostra de SA sem moagem (branca) e após moagem (rosa). Fonte: Autor.....	16
Figura 10: Comparação das curvas DSC do SA sem moagem e SA após moagem Fonte: Autor.....	17
Figura 11: Teste analítico para identificação de Fe^{3+} . Fonte Autor.....	18
Figura 12: Mecanismo proposto para formação do complexo entre SA e Fe^{3+} (Complexo I). Fonte: SÁ, 2016.....	18
Figura 13: Comparação dos espectros do SA após moagem e do SA sem moagem Fonte: Autor.....	19
Figura 14: Difratoformas de raios X do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:1. Fonte: Autor.....	20
Figura 15: Difratoformas de raios X do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:2. Fonte: Autor.....	20
Figura 16: Difratoformas de raios X do NCO e SA e da mistura NCO:SA 2:1. Fonte: Autor.....	21

Figura 17: Espectros de FTIR do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:1. Fonte: Autor.....	22
Figura 18: Espectros de FTIR do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:2. Fonte: Autor.....	23
Figura 19: Espectros de FTIR do NCO e SA e da mistura NCO:SA 2:1. Fonte: Autor.....	23
Figura 20: Síntons supramoleculares propostos para o cocristal NCO SA 1:2. Fonte: Autor.....	24
Figura 21: Curva TG-DTA do NCO. Fonte: Autor.....	25
Figura 22: Curva TG-DTA do SA. Fonte: Autor.....	25
Figura 23: Curvas TG-DT do sistema NCO:SA 1:1. Fonte: Autor.....	26
Figura 24: Curvas TG-DTA do sistema NCO:SA 1:2. Fonte: Autor.....	26
Figura 25: Curvas TG-DTA do sistema NCO:SA 2:1. Fonte: Autor.....	27
Figura 26: Curvas de DSC do NCO e SA e do sistema NCO:SA 1:1. Fonte: Autor.....	28
Figura 27: Curvas de DSC do NCO e SA e do sistema NCO:SA 2:1. Fonte: Autor.....	29
Figura 28: Curvas de DSC do NCO e SA e do sistema NCO:SA 1:2. Fonte: Autor.....	30
Figura 29: Imagens do DSC-fotovisual dos processos de fusão e evaporação do sistemas NCO:SA 1:2. Fonte: Autor.....	31
Figura 30: DSC cíclico do sistema NCOSA 1:2. Fonte: Autor.....	32
Figura 31: Imagens obtidas pelo DSC fotovisual a partir do DSC cíclico mostrando o processo de cristalização do sistema NCO:SA. Fonte: Autor.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas NCO:SA. Fonte: Autor.....	11
Tabela 2: Eventos térmicos associados às curvas TG-DTA e DSC do NCO, SA e dos sistemas estudados. Fonte: Autor.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
1.1 COCRISTAIS.....	3
1.2 MÉTODO MECANOQUÍMICO.....	7
1.3 A ESCOLHA DOS REAGENTES.....	8
2 MATERIAIS E MÉTODOS	11
2.1 SÍNTESE.....	11
2.2 CARACTERIZAÇÃO.....	11
2.2.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ.....	11
2.2.2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	12
2.2.3 TERMOGRAVIMETRIA- ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (TG-DTA).....	12
2.2.4 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO MOÍDO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	14
3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ÁCIDO SALICÍLICO MOÍDO POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	15
3.3 CARACTERIZAÇÕES DO SISTEMA ÁCIDO NICOTÍNICO (NCO) : ÁCIDO SALICÍLICO (SA).....	19
3.3.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ (DRX).....	19
3.3.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	22
3.3.3 TERMOGRAVIMETRIA - ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (TG-DTA).....	24
3.3.4 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	27

4. CONCLUSÕES.....	35
5. REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

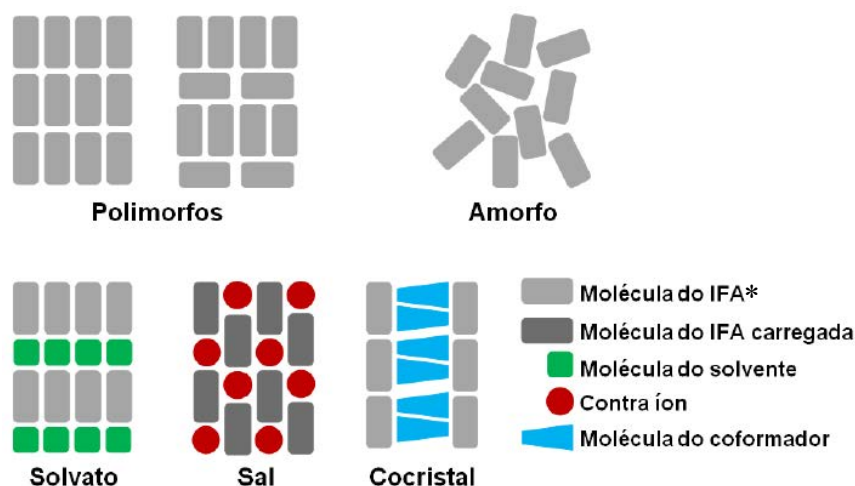
1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a introdução de uma molécula farmacologicamente ativa (API, do Inglês “Active Pharmaceutical Ingredient”) é um processo longo, cerca de 10 a 15 anos, com altos custos, podendo atingir a média de \$ 800.000.000 (oitocentos milhões de dólares) e com pouca probabilidade de sucesso (LIMA, 2003). Desde a descoberta até a introdução no mercado este novo composto com atividade terapêutica deve passar por etapas de caracterização, estudos pré-clínicos e estudos clínicos (FERREIRA, 2009). O objetivo destes ensaios é avaliar a segurança do novo composto e encontrar novas opções terapêuticas, respondendo os questionamentos científicos sobre a eficiência e aplicação na prática clínica deste novo possível fármaco. Estima-se que para cada molécula que entra no mercado, foram descobertas mais de 10.000 (dez mil) destas 250 passaram por testes experimentais pré-clínicos, e 5 chegaram nas fases clínicas, e para isso, deve ser segura, eficaz e capaz de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LIMA, 2003). Portanto mesmo depois de sua comercialização um fármaco continua sendo alvo de pesquisas com o objetivo de melhorar suas propriedades físico-químicas.

As vias de administração (oral, subcutânea, intravenosa, etc), a forma farmacêutica (comprimidos, emulsões, pomadas) e dosagem dependem das propriedades físico-químicas do princípio ativo. Contudo as formulações sólidas são o mecanismo mais utilizado, e que tem maior relevância no mercado farmacêutico devido à possibilidade de produção de baixo custo, maior estabilidade e dosagem mais precisa (RODRIGUES, 2016).

Cada material cristalino possui suas próprias características físico-químicas em consequência de seus arranjos moleculares, que definem as interações entre as moléculas. Portanto modificações na estrutura cristalina são um meio eficaz de alterar as propriedades no estado sólido de um API. (PRADO, 2015) Devido à água ser o principal solvente no corpo humano, busca-se melhorar a solubilidade desses fármacos neste meio, melhorando consequentemente sua biodisponibilidade, que é outro fator que interfere na qualidade de um princípio ativo. (YADAV, 2009) (BONAMICI, 2009). Os princípios ativos podem apresentar-se nas formas sólidas como polimorfos, sais, solvatos e cocrystalis, alguns exemplos podem ser observados na Figura 1.

Figura 1 – Representação esquemática de diferentes formas sólidas. *IFA: Insumo Farmacêutico Ativo



Fonte: Prado, 2015.

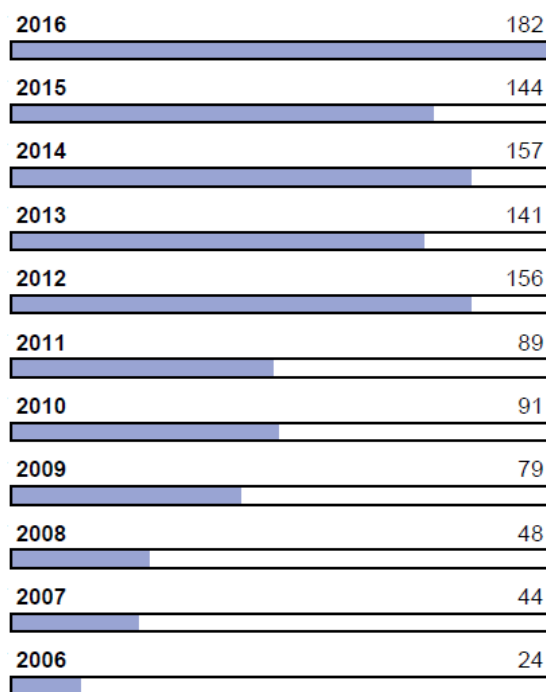
A engenharia de cristais é uma estratégia eficiente para alterar propriedades de estado sólido em fármacos, melhorando a qualidade dos medicamentos produzidos, como sua estabilidade (TRASK, 2006) (MANIN, 2015), solubilidade (GOOD, 2009) e, portanto sua biodisponibilidade (MCNAMARA, 2006). O termo engenharia de cristais pode ser definido como “a compreensão das interações intermoleculares no contexto de empacotamento cristalino e na utilização de tal compreensão na concepção de novos sólidos com as desejadas propriedades físicas e químicas” (DESIRAJU, 1995) e fundamenta-se na química supramolecular focada nos arranjos moleculares e ligações intermoleculares, sem que seja necessária a formação ou quebra de ligações covalentes. A construção de estruturas supramoleculares é formada por interações tais como interações de hidrogênio, interações de van der Waals, empilhamento π - π , interações de halogênio, entre outras. (LARA, 2007)

1.1 Cocrystalais

A comunidade científica demonstra crescente interesse no estudo sobre cocrystalais de fármacos, pois é um meio eficaz de alterar as propriedades físico-químicas tais como a solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade do API, e oferecem a possibilidade de gerar um conjunto diversificado de formas de estado sólido de APIs que não possuem grupos funcionais ionizáveis necessários para a formação de sal. (FDA, 2013) (FRISČIĆ, 2009) (CLARKE, 2012). No período de 2006 a 2016 foram encontradas 1.255 referências literárias

(scifinder.cas.org) para o tema “pharmaceutical cocrystal”. Observa-se na Figura 2 um crescente interesse da comunidade científica por cocristais farmacêuticos.

Figura 2 - Número de publicações sobre cocristais de fármacos no período de 2006 a 2016.



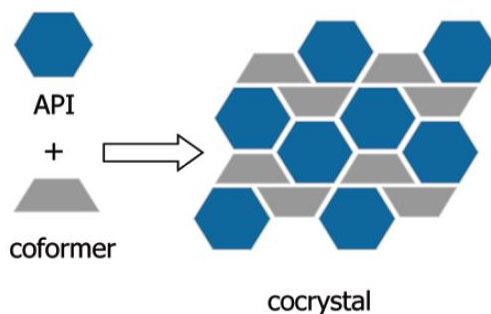
Fonte: scifinder.cas.org

Atualmente não há nenhuma política reguladora formalizada, que rege a classificação dos cocristais farmacêuticos, no entanto, o órgão governamental dos Estados Unidos responsável pelo controle dos alimentos, medicamentos e cosméticos, Food and Drug Administration (FDA), fornece orientações para novas aplicações e uma classificação regulamentar das formas no estado sólido, os cocristais farmacêuticos. Segundo a FDA um cocrystal pode ser definido como material sólido cristalino composto por duas ou mais moléculas na mesma rede cristalina, regidos por interações não iônicas, diferentemente dos sais (FDA, 2013).

Dentre as diversas definições, que vêm evoluindo junto com o interesse no estudo destes compostos, encontra-se na literatura KUMINEK (2016) que define um cocrystal farmacêutico como um sólido cristalino multicomponente, contendo duas ou mais partes, sendo estas um ingrediente farmacologicamente ativo neutro e um coformador neutro, unidos por interações não covalentes. PRADO (2015) define cocristais de forma mais detalhada, no

que se refere a suas interações e estado dos reagentes, em um trabalho de revisão no qual diz que cocristais são compostos por dois ou mais componentes puros e sólidos a temperatura ambiente e estes componentes coexistem em uma razão estequiométrica entre um ou mais APIs (azul) moleculares e um ou mais coformadores (cinza), como observado na Figura 3, interagindo sem transferência de cargas, por interações de hidrogênio ou outras interações não-covalentes (interações $\pi-\pi$, interações de van der Waals, interações de halogênio) (SCHULTHEISS, 2009).

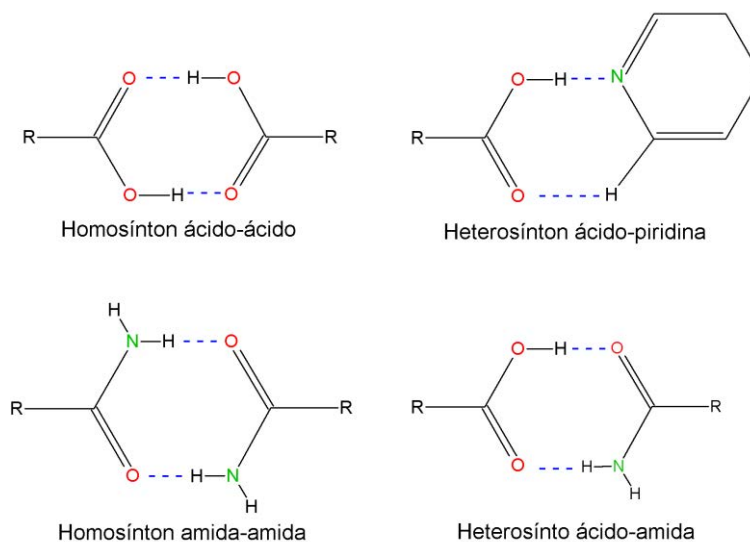
Figura 3 – Modelo de montagem de cocristais.



Fonte: SCHULTHEISS, 2009.

Os cocristais são compostos por estruturas supramoleculares formadas por homosíntons ou heterosíntons supramoleculares que resultam da interação entre moléculas que possuem grupos funcionais complementares. Síntons são interações intermoleculares não covalentes de geometrias específicas que compõem unidades estruturais dentro de uma estrutura supramolecular, uma combinação de grupos doadores e aceptadores complementares que se reconhecem entre si ao nível molecular e são capazes de gerar interações supramoleculares reproduzíveis e bem definidas no estado sólido, podendo ser formados por grupos funcionais idênticos (homosíntons) ou grupos funcionais diferentes (heterosíntons) (DESIRAJU 1995) (QIAO, 2011), alguns exemplos de síntons moleculares podem ser observados na Figura 4.

Figura 4 – Exemplo de alguns sintonos supramoleculares.



Fonte: Autor

Os métodos de síntese de cocristais comumente utilizados são a cristalização por evaporação de solvente, moagem manual e moagem em moinho de bolas, assistidas por solvente ou puras (sem solvente). (KUMINEK, 2016) (FRISCIC, 2009).

Tradicionalmente a cristalização por evaporação lenta de solvente é utilizada com o objetivo de obtenção de monocristais dos cocristais, para determinação de suas estruturas (CHIARELLA, 2007), no entanto a solubilidade dos componentes no solvente é um limitante desta técnica. Outro fator interferente é a dependência do controle de temperatura e tempo de evaporação da solução, podendo obter muitas vezes cristais que não são puros, mas sim, uma mistura de cocrystal com o coformador ou com o API, utilizado na síntese (WEYNA, 2009).

A moagem manual, usando almofariz e pistilo apesar de ainda utilizada não permite o controle de pressão aplicada na moagem, outro aspecto a ser considerado é que a moagem é realizada em um sistema aberto, permitindo que um solvente volátil, caso utilizado na síntese, possa se perder, tornando este método pouco reprodutível.

Portanto como alternativa utiliza-se a moagem em moinho de bolas, que permite o controle da frequência e tempo de síntese, é realizado em jarros fechados e quando comparada com a cristalização por evaporação de solvente, utiliza-se uma quantidade muito menor de solvente, ou nenhum solvente (LI, 2016).

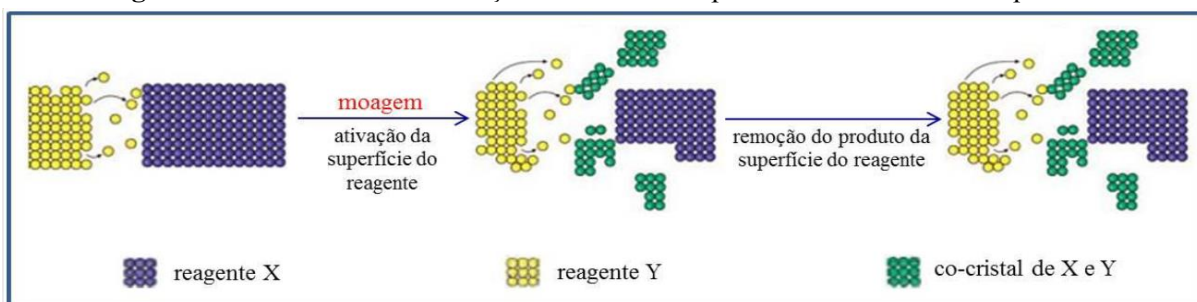
1.2 Método mecanoquímico

A primeira referência de síntese mecanoquímica de cocristais data de 1844, quando o cocrystal entre benzoquinona e hidroquinona na proporção de 1:1 foi preparador por Wöhler (SULBHA, 2014). O método mecanoquímico consiste na moagem e reação dos componentes no estado sólido, (KULLA, 2016) a moagem é o ato de mexer ou esmagar materiais manualmente ou mecanicamente (utilizando moinho de bolas), é um método eficiente na triagem e preparação de sistemas cristalinos multicomponentes que vem sendo cada vez mais estudado, pois é uma alternativa ambientalmente amigável (LI, 2016) (QIAO, 2011) (SHAN, 2002), o método mostra eficiência também para os sistemas que não formam cocristais pelo método da cristalização por evaporação de solvente, como relata Patil et al. para a síntese de quinidronas (PATIL, 1984), (FRISCIC, 2009).

Na moagem assistida por solvente ou LAG (do inglês liquid-assisted grinding) adiciona-se uma pequena quantidade de solvente (gotas) (KULLA, 2016), que atua como catalisador (FRISCIC, 2009). Em um de seus trabalhos Shan (2002) discute um aumento na cinética, ou seja, um aumento significativo na velocidade de formação de cocristais, devido o de quantidades muito pequenas de solvente que pode ser relacionado “pelos graus adicionais de liberdade orientacional e conformacional abertos a moléculas nas várias interfaces, bem como o aumento de oportunidades para colisões moleculares” (SHAN, 2002).

Os processos de formação de cocristais a partir dos métodos mecanicos ainda não são totalmente compreendidos, no entanto é proposto um possível mecanismo de reação, observado na Figura 5, o qual sugere que a moagem ativa a superfície de reação provocando defeitos na superfície, aumentando a difusão na superfície dos reagentes e resultando em novas superfícies de reação e remoção de cocrystal (FRISCIC, 2009).

Figura 5 – Mecanismo de formação de cocristais a partir do método mecanoquímico.



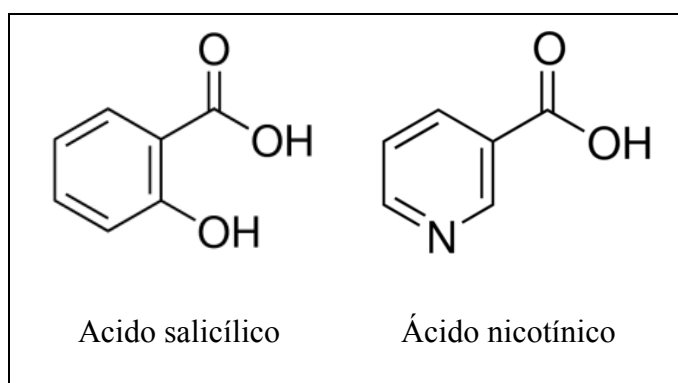
Fonte: Adaptado de FRISCIC, 2009.

1.3 A escolha dos reagentes

No desenvolvimento de novos cocristais um dos principais desafios é a escolha de seus formadores, encontra-se na literatura uma variedade de métodos para seleção das moléculas (SULBHA, 2014). Uma das abordagens é a tentativa e erro, no entanto podem-se utilizar ferramentas de pesquisa como a Cambridge Structural Database (CSD) para priorizar coformadores em potencial, outras abordagens são o Parâmetro de solubilidade Hansen (HANSEN, 1967) e nos conhecimentos de química supramolecular.

Para ser considerado um cocristal farmacêutico uma ou mais moléculas formadoras deve ser um API, para este trabalho foram selecionados dois compostos que têm ação farmacológica, formando um cocristal entre dois APIs (API-API). A escolha desses compostos foi baseada nos grupos funcionais presentes nas moléculas e os possíveis síntons moleculares que poderiam ser formados. A estrutura química dos reagentes selecionados pode ser observada na Figura 6.

Figura 6 – Estruturas químicas dos reagentes selecionados.



Fonte: Autor.

Ácido salicílico (SA)

O ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzóico) é um ácido orgânico, considerado um beta-hidroxiácido, ou seja, possui uma hidroxila e uma carboxila em sua estrutura. A temperatura ambiente é um pó que apresenta cristais brancos na forma agulha. Tem baixa solubilidade em água, $2,24 \text{ mg L}^{-1}$ ($25 \text{ }^\circ\text{C}$), quando comparado com solventes orgânicos. Este composto pode ser preparado sinteticamente ou extraído da casca do salgueiro branco (*Salix*

alba), possui ação bactericida, fungicida e queratolítica e seus sais são utilizados como analgésicos (SALICYLIC ACID, 2016).

Indicado principalmente para uso tópico, devido seu efeito queratolítico, é utilizado para tratar verrugas e outras lesões nas quais a epiderme produz excesso de pele (IDENTIFICATION: Salicylic acid, 2016).

Ácido nicotínico (NCO)

O ácido piridínico-3-carboxílico também conhecido como niacina, é uma vitamina que apresenta propriedade hipolipemiante, utilizado no tratamento de colesterol alto. Apresenta solubilidade moderada em água, $18,00 \text{ mg L}^{-1}$ (NICOTINIC ACID, 2016).

O ácido nicotínico possui dois centros aceptores (-N, C=O) e um centro doador (-OH) que possibilitam a formação de interações de hidrogênio, definindo a organização molecular e o empacotamento das moléculas em estado sólido. O ácido nicotínico apresenta a tendência de formação de polimorfos, ou seja, possibilidade de cristalizar-se em uma forma diferente, devido à possibilidade de mais de uma combinação entre os centros aceptores e doador (GONÇALVES, 2011).

A possibilidade de um fármaco ou coformador apresentar polimorfismo permite um aumento na capacidade de formação de cocristais, devido a uma maior flexibilidade dos sítios moleculares presentes nas moléculas do fármaco ou coformador (CASTRO, 2011).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Síntese

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos da Sigma Aldrich®, com grau de pureza maior ou igual à 98%.

Para a realização da síntese mecanoquímica utilizou-se o API ácido salicílico e o coformador ácido nicotínico nas proporções e com as massas indicadas na Tabela 1, a síntese foi realizada em moinho de bolas com o auxílio de 2 esferas de aço inox em uma frequência de 30 Hz, durante 1 hora, sem a presença de solvente.

Todas as moagens deste trabalho foram realizadas em moinho vibratório modelo MM 400 da Retsch, um modelo de bancada versátil e compacto, desenvolvido para moagem a seco e úmida de amostras pequenas. Utilizado para moer, misturar ou homogeneizar pós e suspensões.

Tabela 1. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas NCO:SA.

<i>Proporções (mol:mol) NCO:SA</i>	<i>Massa de NCO (g)</i>	<i>Número de mols de NCO</i>	<i>Massa do SA (g)</i>	<i>Número de mols de SA</i>
1:1	0,1231	$9,99 \times 10^{-04}$	0,1381	$9,99 \times 10^{-04}$
1:2	0,1231	$9,99 \times 10^{-04}$	0,2762	$1,99 \times 10^{-03}$
2:1	0,2462	$1,99 \times 10^{-03}$	0,1381	$9,99 \times 10^{-04}$

Fonte: Autor.

2.2 Caracterização

2.2.1 Difração de raios X pelo método do pó

Os difratogramas de raios X foram obtidos através do Difratômetro Siemens DMAX 2000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 20 mA, $\text{Cu } \kappa_{\alpha}$, $\lambda = 1,5406$ Å. As amostras foram colocadas em suporte de vidro, e expostas à radiação ($3^{\circ} \leq 2\theta \leq 50^{\circ}$).

2.2.2 Espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de fourier (FTIR)

Os espectros foram obtidos através do espectrômetro Vertex 70, da Bruker. Utilizou-se o método de refletância atenuada (ATR), com faixa de varredura entre 400 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} (resolução de 4 cm^{-1}) e um cristal de diamante como suporte.

2.2.3 Termogravimetria- análise térmica diferencial (TG-DTA)

As curvas TG-DTA foram obtidas pelo equipamento Netzsch modelo STA 449 F3, utilizando-se massa de amostras próximas a 5 mg e razão de aquecimento de $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ em atmosfera de ar com vazão de $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ e intervalo de temperatura de 30°C a 800°C .

2.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC e imagens foram obtidos pelo equipamento Mettler-Toledo modelo DSC 1 Star^e System com câmera digital SC 30 acoplada, que incorpora um sensor CMOS de 3,3 megapixel, sub-conjunto optico mecanico Navitar 1-6232D com zoom de 6,5X. Utilizou-se massas de amostras de aproximadamente 2 mg, razão de aquecimento de $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, em atmosfera de ar com vazão de $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, cadinho de alumínio, 40 μl , com tampa prensada e perfurada (para os reagentes que não seriam filmados) e cadinho de α -alumina aberto, 30 μl (para os sistemas que seriam filmados).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

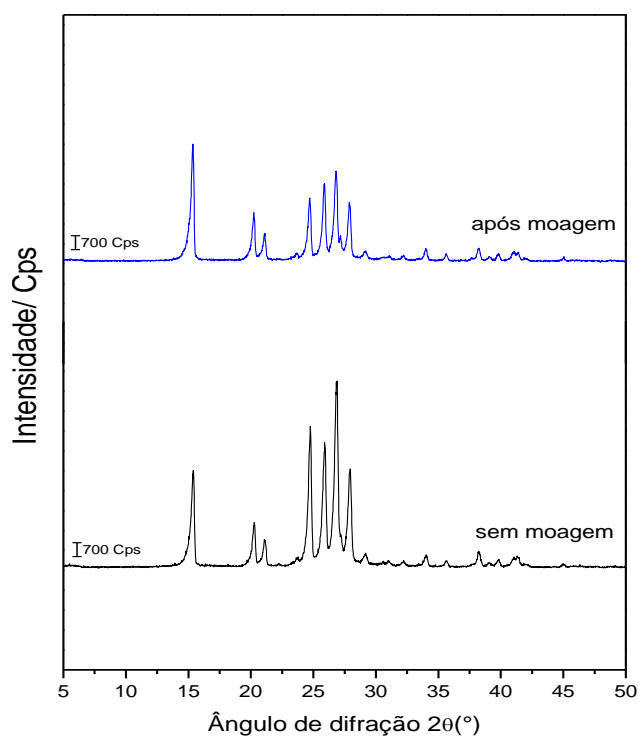
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização do ácido nicotínico moído por difração de raios X

A difração de raios X pelo método do pó (DRX) é uma técnica muito utilizada na caracterização estrutural de fármacos (PRADO, 2015). Os difratogramas de raios X refletem as diferenças na estrutura cristalina, por meio da comparação dos picos de difração entre compostos puros e misturas, pode-se dizer se há indícios de formação de cocrystal, pelo aparecimento, deslocamento ou desaparecimento de picos de difração, ou se o difratogramas é apenas uma soma dos difratogramas dos compostos puros (ALVES, 2012).

Devido à possibilidade de alterações estruturais, como por exemplo, a formação de formas polimórficas quando a amostra é submetida ao processo de moagem, foram realizadas medidas de difração de raios X para verificação da estrutura cristalina do NCO sem moagem e após moagem e os difratogramas foram comparados, como pode ser observado na Figura 7. A amostra de 0,5500 g de NCO foi moída em moinho MM400 Retsch, durante 1 horas, em uma frequência de 30 Hz, utilizando 2 esferas de aço inox, sem solvente.

Figura 7 - Difratogramas de raios X do NCO após moagem e do NCO sem moagem.



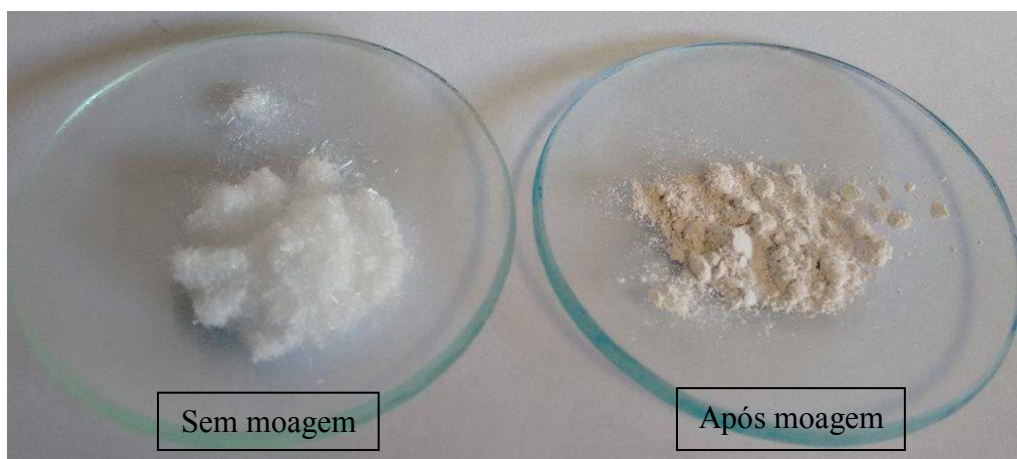
Fonte: Autor

Comparando os difratogramas da Figura 7 observa-se que houve uma redução na intensidade dos picos do SA após moagem, devido à diminuição da cristalinidade do composto, porém o processo de moagem não provocou alterações na estrutura cristalina do composto moído em relação ao NCO sem moagem, já que não existem deslocamentos nas posições dos picos de difração. Isto significa que o NCO não sofre transição polimórfica durante o processo de moagem, nestas condições.

3.2 Caracterização do ácido salicílico moído por difração de raios X

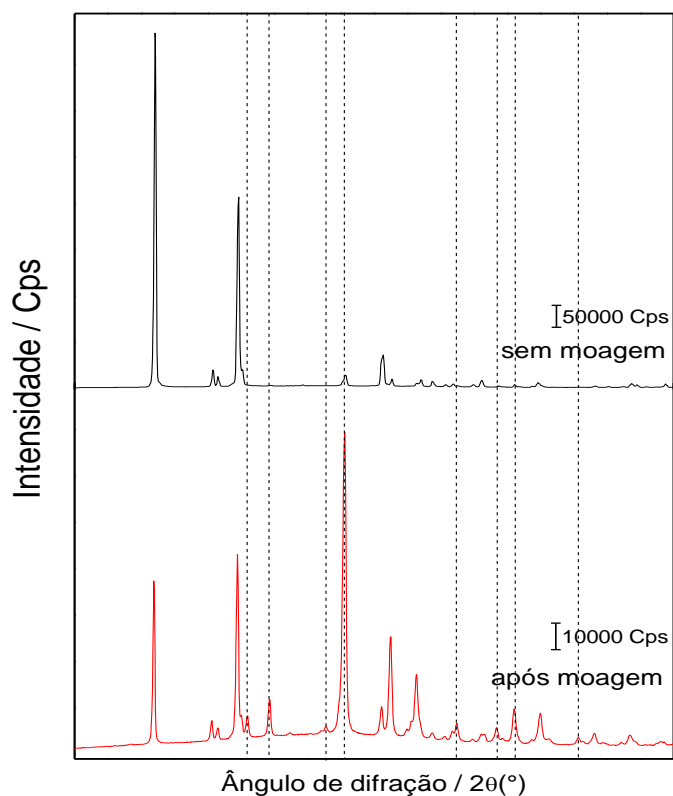
Apesar de o SA apresentar uma tendência reduzida para formação de polimorfos (NORDSTRÖM, 2006), foram realizadas medidas difração de raios X para avaliação de possíveis alterações estruturais, devido o processo de moagem. Utilizou-se 0,5514 g de SA em moinho MM400 Retsch, durante 1 hora, em uma frequência de 30 Hz, com 2 esferas de aço inox. As alterações visuais da amostra e a comparação dos difratogramas podem ser observadas nas Figuras 8 e 9, respectivamente.

Figura 8 - Alteração de coloração da amostra de SA sem moagem (branca) e após moagem (rosa).



Fonte: Autor

Figura 9 - Difratogramas de raios X de pó do SA sem moagem e do SA após moagem.



Fonte: Autor

Após a realização da moagem observa-se uma alteração na coloração do composto, o SA que antes da moagem era um pó branco na forma de agulhas, depois da moagem apresenta-se como um pó fino de coloração rosa clara, indicando alterações de alguma natureza, devido o processo de moagem.

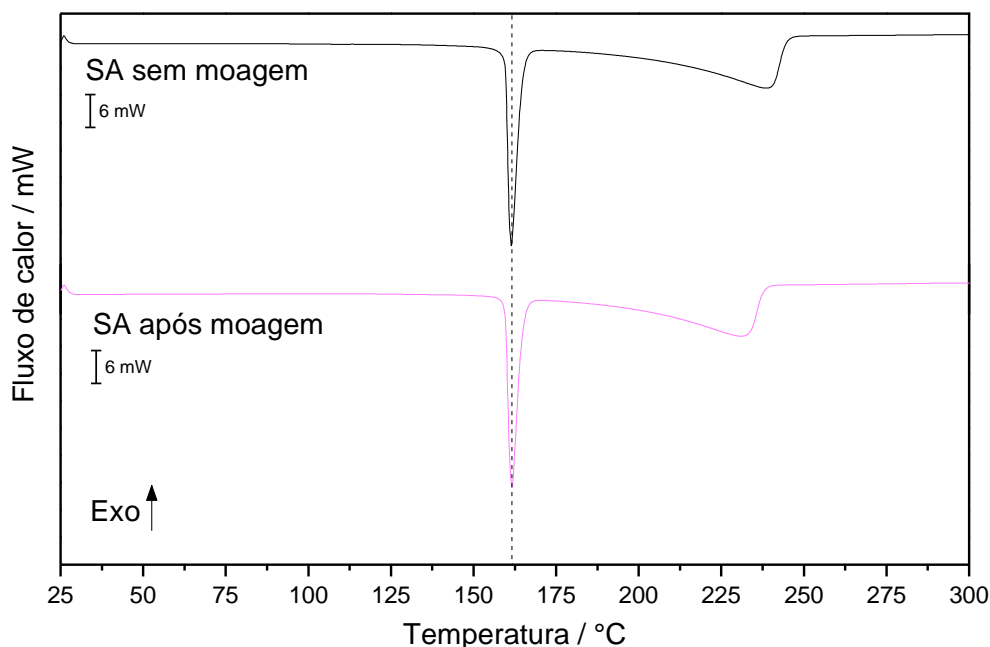
Analisando os difratogramas observa-se que todos os picos do difratograma do SA sem moagem aparecem também no difratograma do SA após moagem, no entanto no difratograma do SA após moagem aparecem novos picos, linhas tracejadas, diferentes daqueles do SA sem moagem. Portanto devido à ocorrência desses novos picos acredita-se que houve alterações estruturais, ocasionadas pelo processo de moagem, porém em consequência da repetição dos picos do SA sem moer no difratograma do SA após moagem, acredita-se que apenas certa quantidade dessa amostra sofreu esta alteração, e o restante de amostra continuou em sua forma “natural” (sem alterações estruturais).

Devido o ponto de fusão ser fortemente influenciado pela estrutura cristalina do composto (BRITAIN, 2009), para verificação de formação um possível polimorfo realizou-

se medidas de DSC para comparação dos pontos de fusão das amostras. As curvas DSC das amostras sem moagem e após moagem podem ser observadas na Figura 10.

Observa-se que não há alteração significativa no ponto de fusão, o SA sem moagem funde 161,41 °C e o SA após moagem funde em 161,64 °C, portanto acredita-se que o processo de moagem não ocasionou a transição polimórfica deste composto.

Figura 10 – Comparação das curvas DSC do SA sem moagem e SA após moagem.



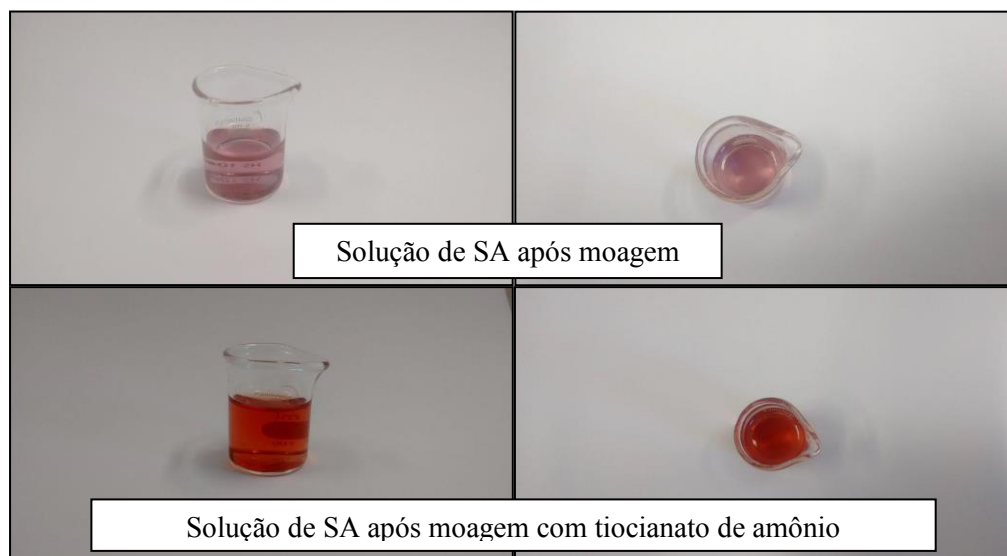
Fonte: Autor

Sabe-se da ocorrência de complexos contendo ácido salicílico e íons Fe^{3+} (SÁ, 2006), portanto devido a possibilidade de desprendimento de íons Fe^{3+} ocasionado pelo choque das esferas com a parede do jarro durante o processo de moagem, realizou-se uma investigação para verificação do desprendimento de íons Fe^{3+} e provável complexação com o fármaco.

Para identificação de íons Fe^{3+} na amostra de SA após moagem utilizou-se uma solução de tiocianato de amônio (NH_4SCN). Os íons Fe^{3+} reagem com o tiocianato formando tiocianato de férrico resultando em uma solução de coloração vermelha intensa. Esta reação é altamente sensível podendo indicar quantidades traço de Fe^{3+} (BACCAN, 1988). Observa-se na Figura 11 a coloração rosa clara da solução alcoólica de SA e coloração vermelha obtida

depois da reação com 1 ml de solução de tiocianato amônio (1 mol/L) indicando a presença de íons Fe^{3+} .

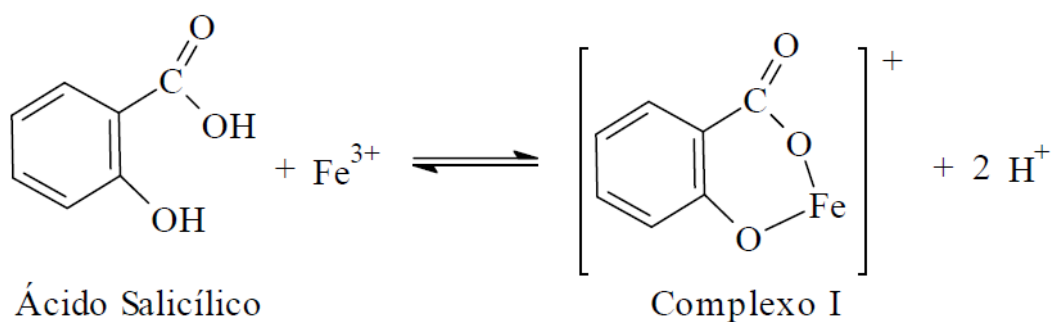
Figura 11 - Teste analítico para identificação de Fe^{3+} .



Fonte: Autor

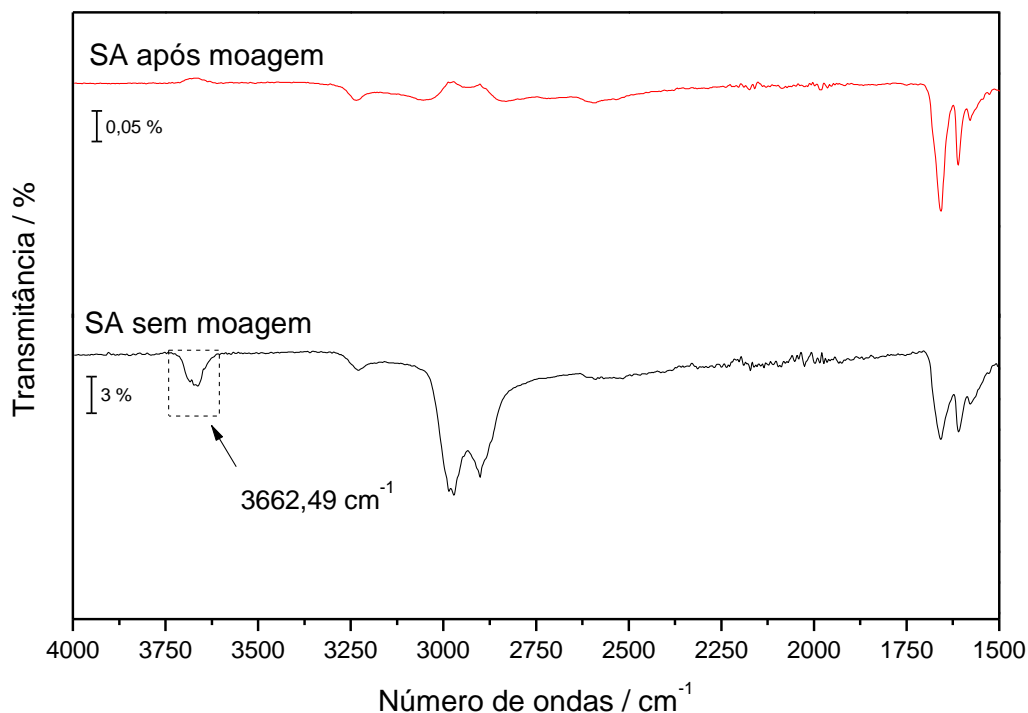
Devido às alterações estruturais observadas nos difratogramas de raios X acredita-se que os íons Fe^{3+} presentes na amostra da SA moída estão complexados, seguindo o mecanismo mostrado na Figura 12, portanto realizou-se medidas de FTIR, que podem ser observado na Figura 13.

Figura 12 - Mecanismo proposto para formação do complexo entre SA e Fe^{3+} (Complexo I).



Fonte: SÁ, 2016.

Figura 13 – Comparação dos espectros do SA após moagem e do SA sem moagem.



Fonte: Autor.

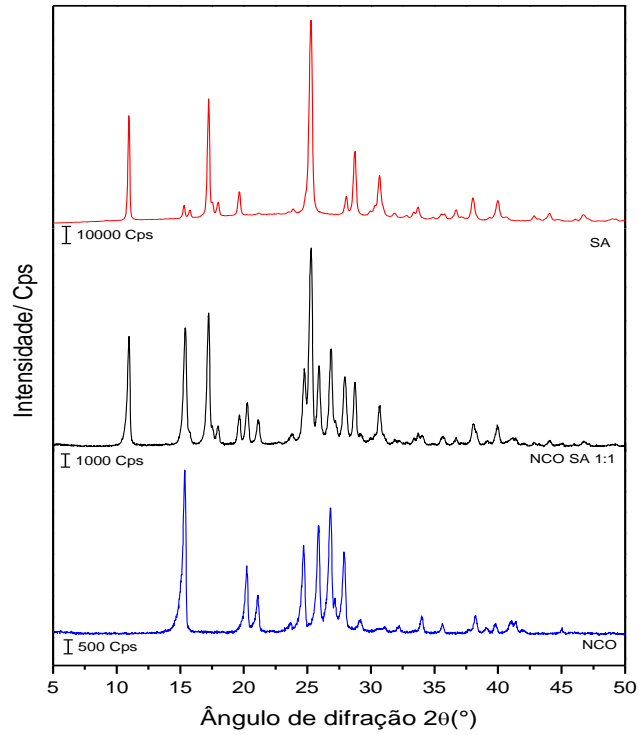
Observa-se no espectro de infravermelho do SA sem moagem a banda em $3662,49\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento νOH fenólico, no entanto a banda não aparece no espectro do SA após moagem, indicando SA esta complexado com Fe^{3+} .

3.3 Caracterizações do sistema ácido nicotínico (NCO) : ácido salicílico (SA)

3.3.1 Difração de raios X pelo método do pó (DRX)

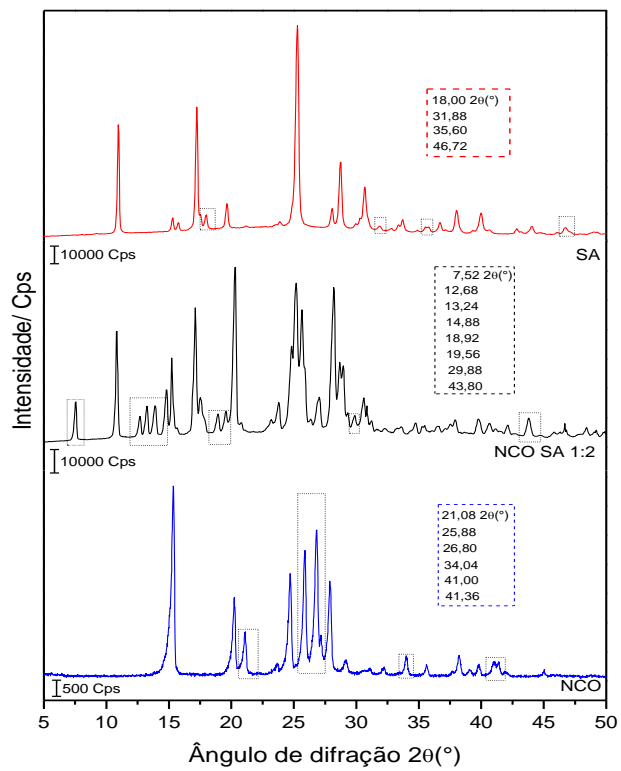
Nas Figuras 14, 15 e 16, encontram-se os difratogramas de raios X obtidos a partir do NCO e SA e de suas misturas NCO:SA nas proporções de **1:1** ($9,99 \times 10^{-4}$ mol de NCO para $9,99 \times 10^{-4}$ mol de SA), **1:2** ($9,99 \times 10^{-4}$ mol de NCO para $1,99 \times 10^{-3}$ mol de SA) e **2:1** ($1,99 \times 10^{-3}$ mol de NCO para $9,99 \times 10^{-4}$ mol de SA) variando a quantidade de NCO em 2:1, e a quantidade de SA em 1:2, obtidos por processo de moagem sem solvente.

Figura 14 - Difratogramas de raios X do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:1.



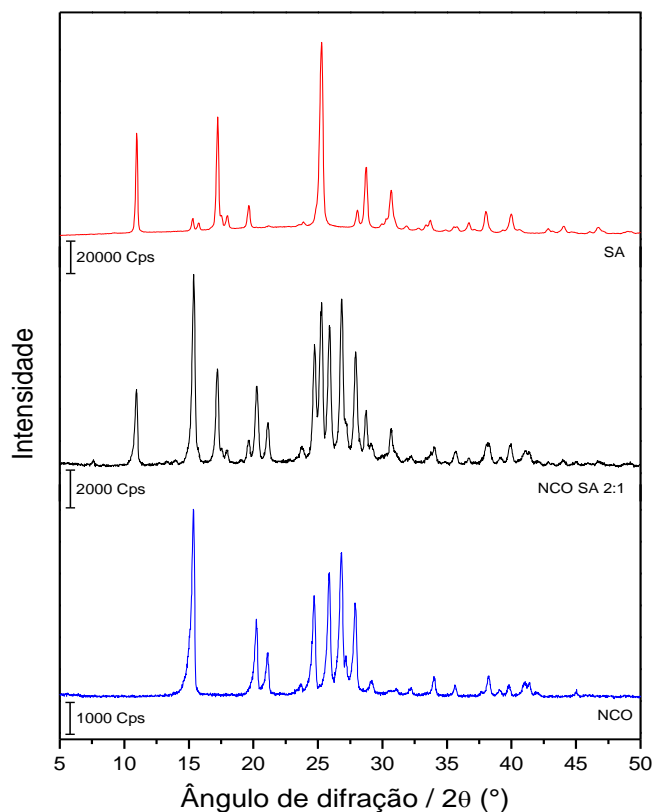
Fonte: Autor.

Figura 15 - Difratogramas de raios X do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:2.



Fonte: Autor.

Figura 16 - Difratogramas de raios X do NCO e SA e da mistura NCO:SA 2:1



Fonte: Autor

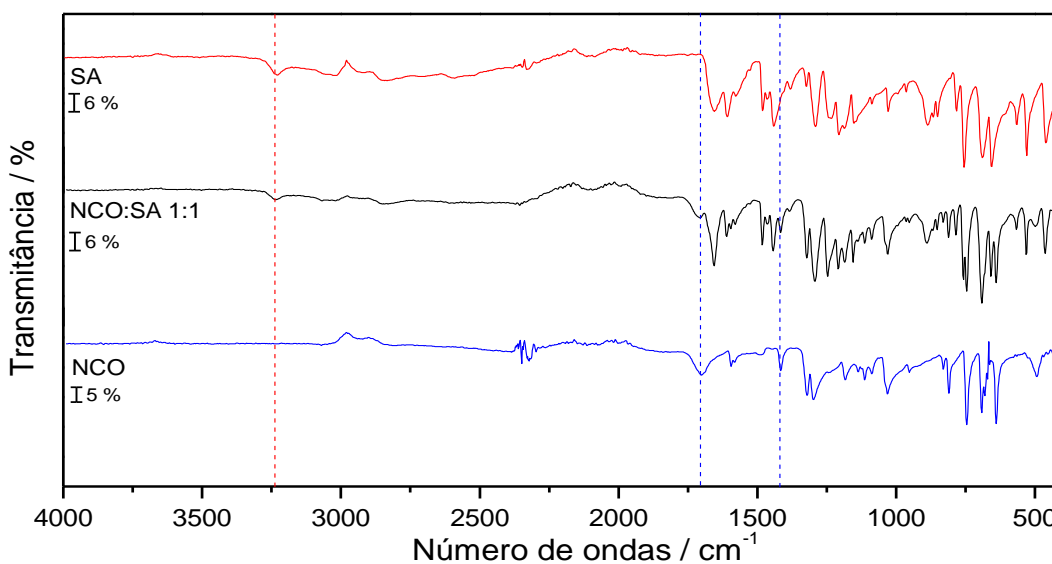
Os difratogramas de raios X das misturas 1:1 (Figura 15) e 2:1 (Figura 16) aparentam ser apenas somas dos difratogramas do NCO e do SA, não há deslocamentos nas posições dos picos de difração ou ocorrência de novos picos, indicando que não houve formação de co-cristais nestas condições. Porém no difratograma de raios X da mistura 1:2 (Figura 15), pode-se observar picos diferentes daqueles que aparecem nos difratogramas do NCO e da SA puros, observa-se também a ausência de alguns picos do NCO e do SA no difratogramas da mistura 1:2, sugerindo à formação de um co-cristal. As principais modificações podem ser observadas pelo aparecimento dos picos de difração em 7,52°; 12,68°; 13,24°; 14,88°; 18,92°; 19,56°; 29,88° e 43,80° no difratograma do sistemas NCO:SA 1:2. Os picos destacados no difratograma do sistema NCO:SA 1:2 são os picos que não são observados nos difratogramas dos compostos puros, e os picos destacados nos compostos puros (18,00°; 31,88°; 35,60° e 46,71° no difratograma de raios X do AS) (21,08°; 25,88°; 26,80°; 34,04°; 41,00° e 41,36° no difratograma de raios X do NCO) são aqueles que não aparecem no difratograma do cristal.

3.3.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de fourier (FTIR)

Na técnica de Espectroscopia de absorção na região infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) a posição e a intensidade de uma banda vibracional são características de certos grupos ou funções na estrutura molecular, onde cada grupo químico produz bandas em regiões específicas do espectro (SILVERSTEIN, 2007), é usada para a caracterização e identificação de diversos materiais. As interações que podem ocorrer entre o NCO e SA selecionados são a interação de hidrogênio entre grupos ácidos carboxílicos, e a interação entre um grupo ácido carboxílico do SA com o nitrogênio aromático do NCO, portanto as bandas vibracionais de interesse são a banda $\nu\text{C}=\text{O}$ (1702 cm^{-1}) e $\nu\text{N}_{\text{aromático}}$ (1415 cm^{-1}) no NCO e da banda $\nu\text{O}-\text{H}$ (3230 cm^{-1}) do SA, compara-se os espectros a fim de analisar se houve alterações nas posições das bandas, que é um indício de ocorrência de interações e formação de cocrystal, ou se o espectro da mistura é apenas uma soma dos difratogramas dos compostos puros, indício de que não houve interação.

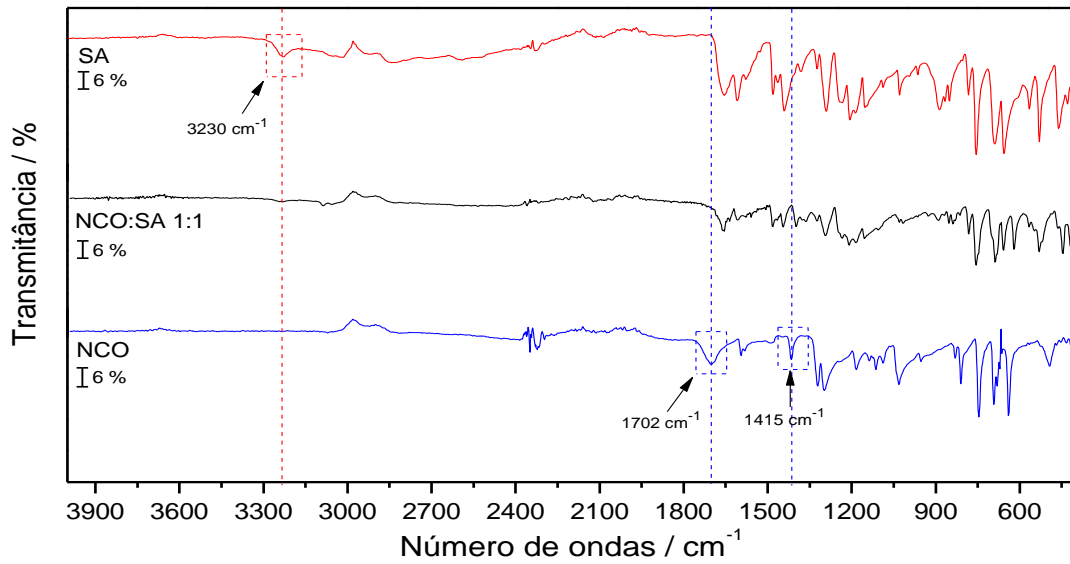
Nas Figuras 17, 18 e 19 estão representados os espectros de FTIR do NCO, SA e das misturas 1:1, 1:2 e 2:1 destes compostos, respectivamente.

Figura 17 - Espectros de FTIR do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:1.



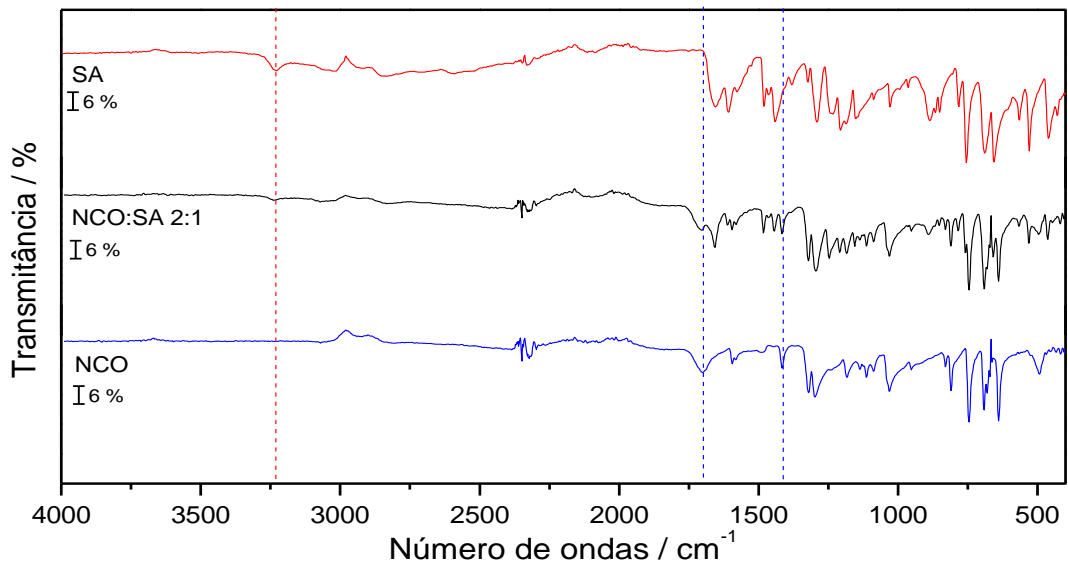
Fonte: Autor.

Figura 18 - Espectros de FTIR do NCO e SA e da mistura NCO:SA 1:2.



Fonte: Autor.

Figura 19 - Espectros de FTIR do NCO e SA e da mistura NCO:SA 2:1.



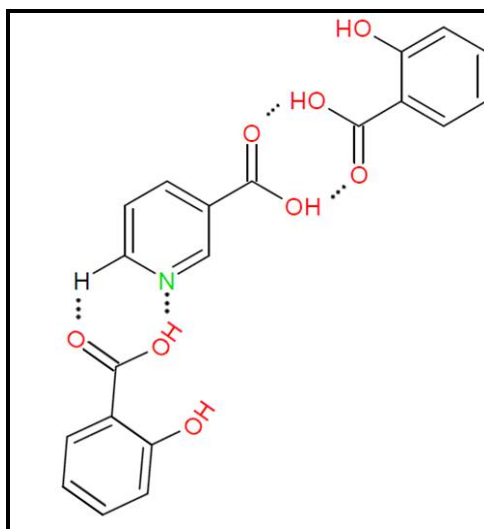
SA
2:1
NCO

Fonte: Autor.

Analisando as Figuras 17 e 19, pode-se verificar que os espectros das misturas NCO:SA 1:1 e 2:1 e os espectros do NCO e do SA são muito semelhantes, não há alterações nas posições das bandas, indicando que nessas condições não houve formação de cocrystal. Porém no espectro de NCO:SA 1:2 (Figura 18) observa-se a ausência das bandas $\nu_{C=O}$ (1702 cm⁻¹) e $\nu_{N_{aromático}}$ (1415 cm⁻¹) do NCO, indicando que o ácido nicotínico participa da ligação

de hidrogênio, e da banda $\nu\text{O—H}$ (3230 cm^{-1}) do SA confirmando a proporção estequiometria do cocrystal (1 NCO : 2 SA). Utilizando os dados obtidos pelos espectros podem-se propor os sintonos formados neste cocrystal, Figura 20, o heterosinton ácido-piridina e homosinton ácido-ácido.

Figura 20 - Sintonos supramoleculares propostos para o cocrystal NCO SA 1:2.



Fonte: Autor.

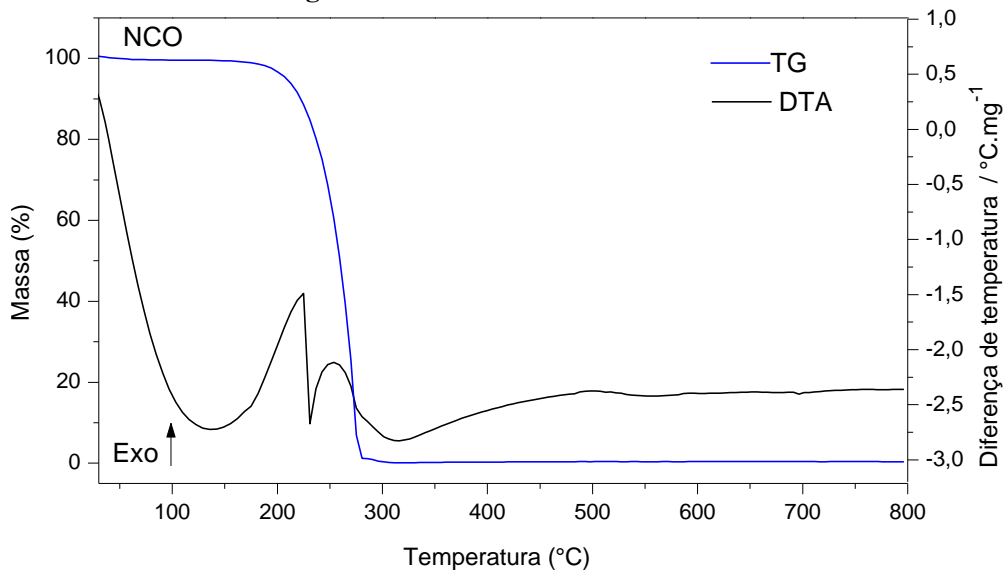
3.3.3 Termogravimetria - Análise térmica diferencial (TG-DTA)

Na área farmacêutica as técnicas termoanalíticas mais empregadas são a Termogravimetria - Análise Térmica Diferencial (TG-DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC); estas são utilizadas para caracterização do comportamento térmico de amostras (estabilidade térmica, etapas de decomposição, fusão, ebulição, evaporação, transições sólido-sólido, transições vítreas, etc.), avaliação da composição química (estequiometria, impurezas, voláteis), estudo de polimorfos, entre outros (GIRON, 2015).

Caracteriza-se o composto analisando a ocorrência de eventos endotérmicos e exotérmico, na técnica de TG-DTA, compara-se concomitantemente a variação de massa e diferença de temperatura para caracterização dos eventos térmicos.

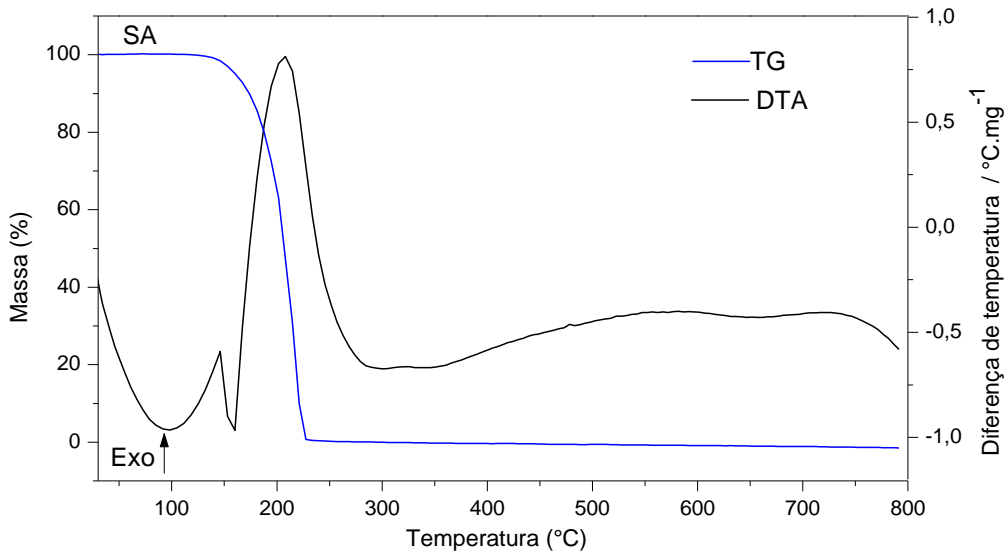
Nas Figuras 21 e 22 são apresentadas as curvas TG-DTA do NCO e do SA e em seguida, nas figuras 23, 24 e 25, as curvas TG-DTA das misturas 1:1, 1:2 e 2:1, respectivamente.

Figura 21 - Curvas TG-DTA do NCO.



Fonte: Autor.

Figura 22 - Curvas TG-DTA do SA.

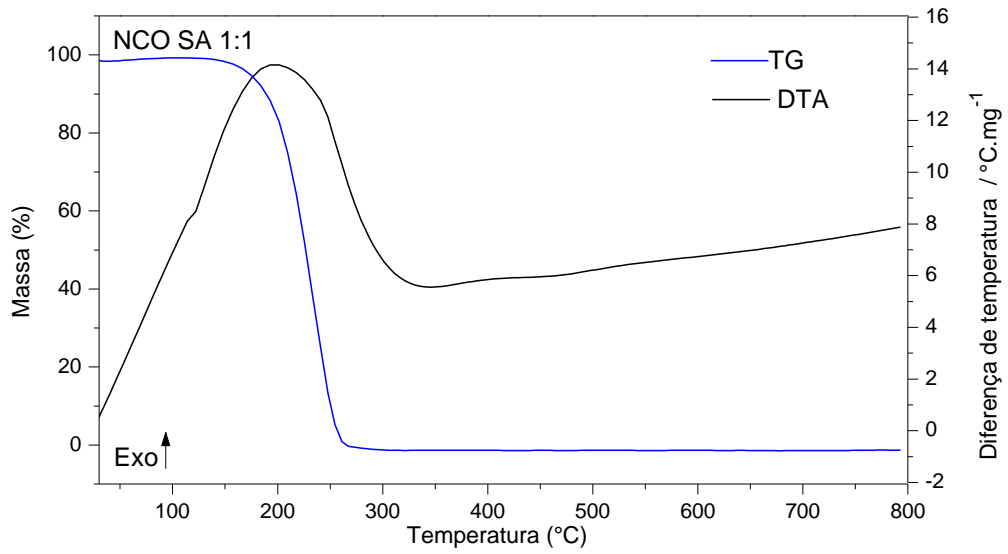


Fonte: Autor.

As curvas TG-DTA da Figura 21 mostram que o NCO é estável até 189,0 °C, temperatura referente ao início do processo de fusão, evaporando em seguida ($\Delta m = 100\%$) (JINGYAN, 2008), com picos endotérmicos na curva DTA em 230,8 °C, referente à fusão, e 311,1 °C referente à evaporação. As curvas TG-DTA da Figura 22 mostram que o SA é estável até 145,1 °C, temperatura referente ao início do processo de fusão, evaporando em

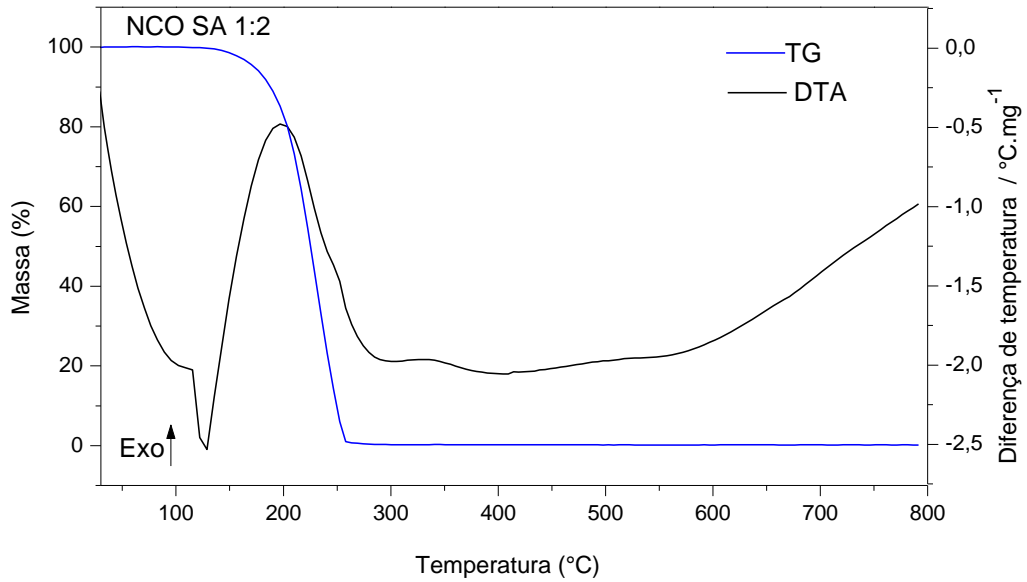
seguida ($\Delta m = 100\%$), com picos endotérmicos na curva DTA em 160,1 °C, referente à fusão, e 341,2 °C referente à evaporação.

Figura 23 - Curvas TG-DTA do sistema NCO:SA 1:1.



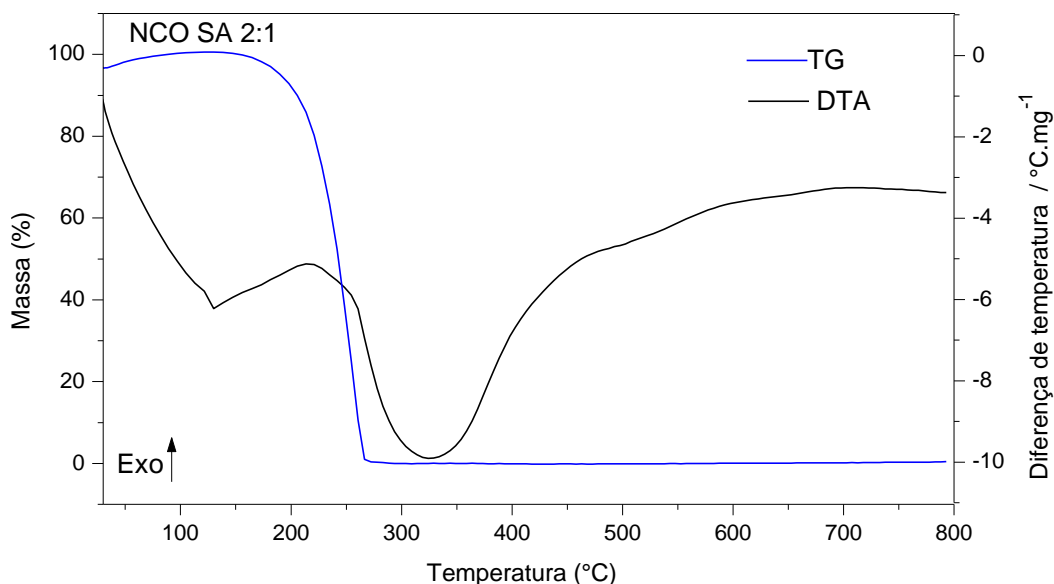
Fonte: Autor.

Figura 24 - Curvas TG-DTA do sistema NCO:SA 1:2.



Fonte: Autor.

Figura 25 - Curvas TG-DTA do sistema NCO:SA 2:1.



Fonte: Autor.

O sistema NCO SA 1:1 apresenta estabilidade térmica de 148,5 °C, evaporando em seguida ($\Delta m = 100\%$), com um mínimo na curva DTA em 340,6 °C. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico referente à fusão em 122,2 °C.

O sistema NCO SA 1:2 apresenta estabilidade térmica de 130,0 °C, evaporando em seguida ($\Delta m = 100\%$), com um mínimo na curva DTA em 300,3 °C. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico referente à fusão em 128,9 °C.

Apesar das curvas DTA dos sistemas 1:1 e 1:2 não serem curvas características de evaporação (evento endotérmico) realizou-se uma avaliação no equipamento de ponto de fusão verificando visualmente que as amostras fundem e em seguida evaporam.

O sistema NCO SA 2:1 apresenta uma estabilidade térmica de 128,2 °C, etapa associada à endoterma entre 128,2 °C até 466,0 °C, na DTA, com pico endotérmico em 329,1 °C ($\Delta m = 100\%$). Na curva DTA observa-se um pico endotérmico referente à fusão em 130,1 °C.

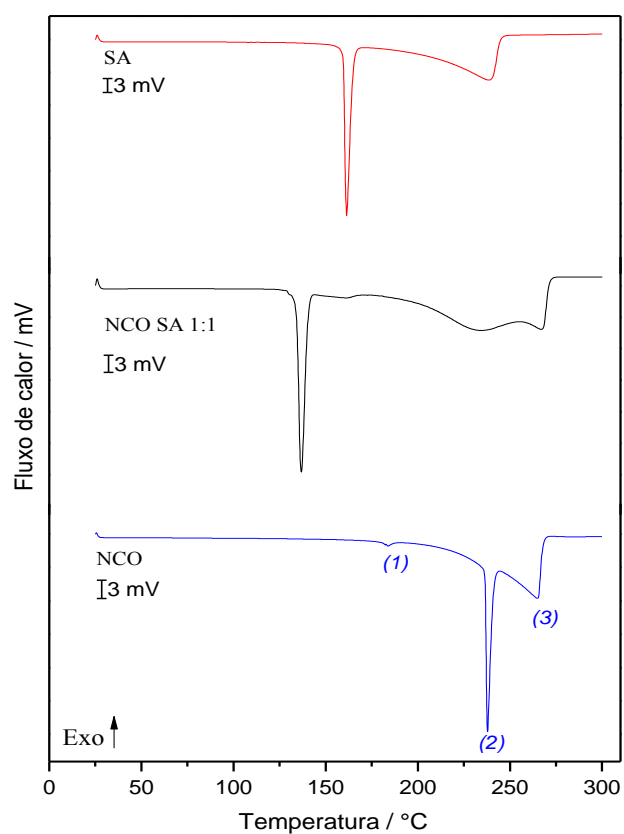
3.3.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Na técnica de DSC a caracterização dos eventos baseia-se no fluxo de calor entre a amostra e um material de referência, na qual a área sobre a curva (pico) esta associada à

entalpia do evento térmico. (IONASHIRO, 2005) A câmara acoplada ao DSC é uma ferramenta que auxilia na caracterização dos eventos, mostrando visualmente o comportamento da amostra durante aquecimentos, isotermas e resfriamentos. Para avaliação de formação de cocrystal compara-se a temperatura de fusão dos compostos puros e da mistura.

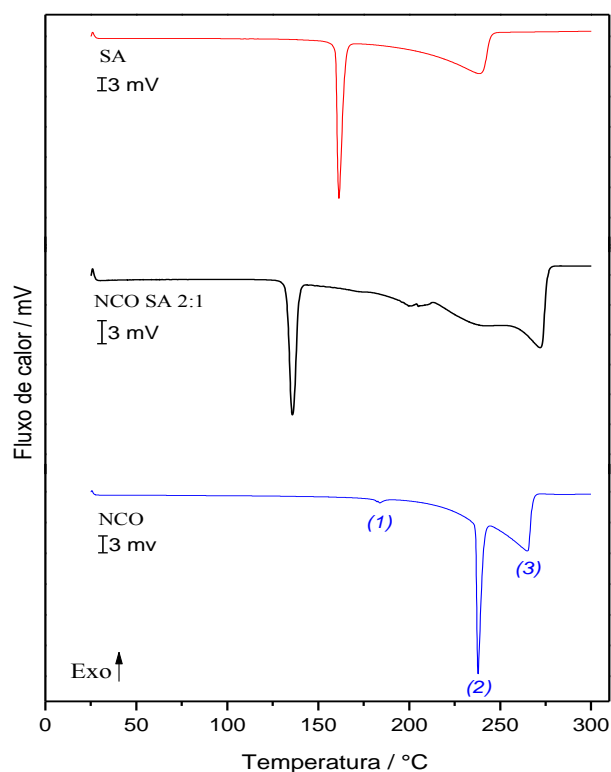
Nas Figuras 26 e 27 são apresentadas as comparações das curvas DSC do NCO e do SA “após moagem” com os sistemas NCO:SA 1:1 e NCO:SA 2:1, respectivamente. Para o NCO, SA e os sistemas NCO SA 1:1 e 2:1 foram realizadas medidas no intervalo de 30 °C a 300 °C.

Figura 26 - Curvas de DSC do NCO e SA e do sistema NCO:SA 1:1.



Fonte: Autor.

Figura 27 - Curvas de DSC do NCO e SA “após moagem” e do sistema NCO:SA 2:1.



Fonte: Autor.

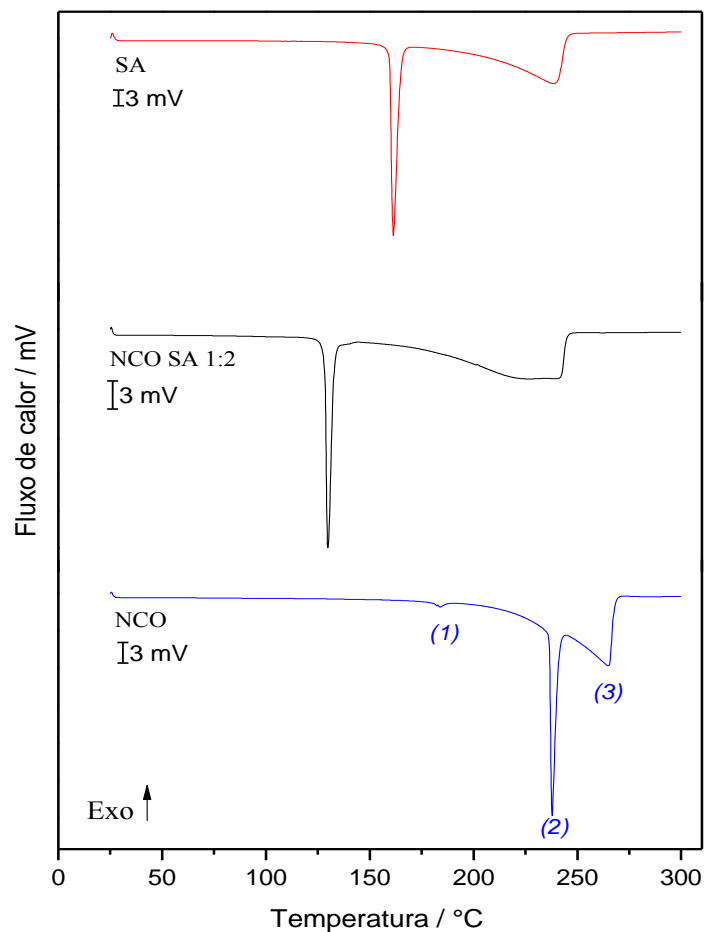
As curvas DSC mostram que o NCO apresenta um pico endotérmico (1) em 183,7 °C, que pode ser atribuído a uma transição de fase sólido-sólido (WANG, 2004) um pico endotérmico (2), referente à fusão, aos 237,8 °C, seguindo por um evento endotérmico (3) referente à evaporação do composto, e que o SA apresenta um pico endotérmico referente à fusão aos 161,4 °C e uma endoterma relacionada à evaporação após fusão. O sistema NCO SA 1:1 apresenta um pico endotérmico agudo, característico de um processo de fusão, em 136,2 °C e uma endoterma, entre 173,0 ° e 277,3 °C, referente à evaporação dos compostos da mistura. O sistema NCO SA 2:1 também apresenta um pico endotérmico agudo, correspondente à fusão, aos 135,4 °C e uma endoterma, entre 173,0 ° e 284,0 °C, referente à evaporação dos compostos da mistura. Os dois sistemas fundem em temperaturas diferentes dos dois compostos, NCO e SA, isolados.

A ocorrência de apenas um pico de fusão nas curvas DSC das misturas 1:1 e 2:1 é um indicativo de formação de cocrystal ou de um composto eutético (GONSALVES, 2011) (PERPETUO, 2016), no entanto como os difratogramas de raios X não apresentaram

deslocamento nos picos de difração assim como os espectros de infravermelho não apresentaram alterações nas bandas, acredita-se que nestes sistemas obtiveram-se apenas compostos eutéticos.

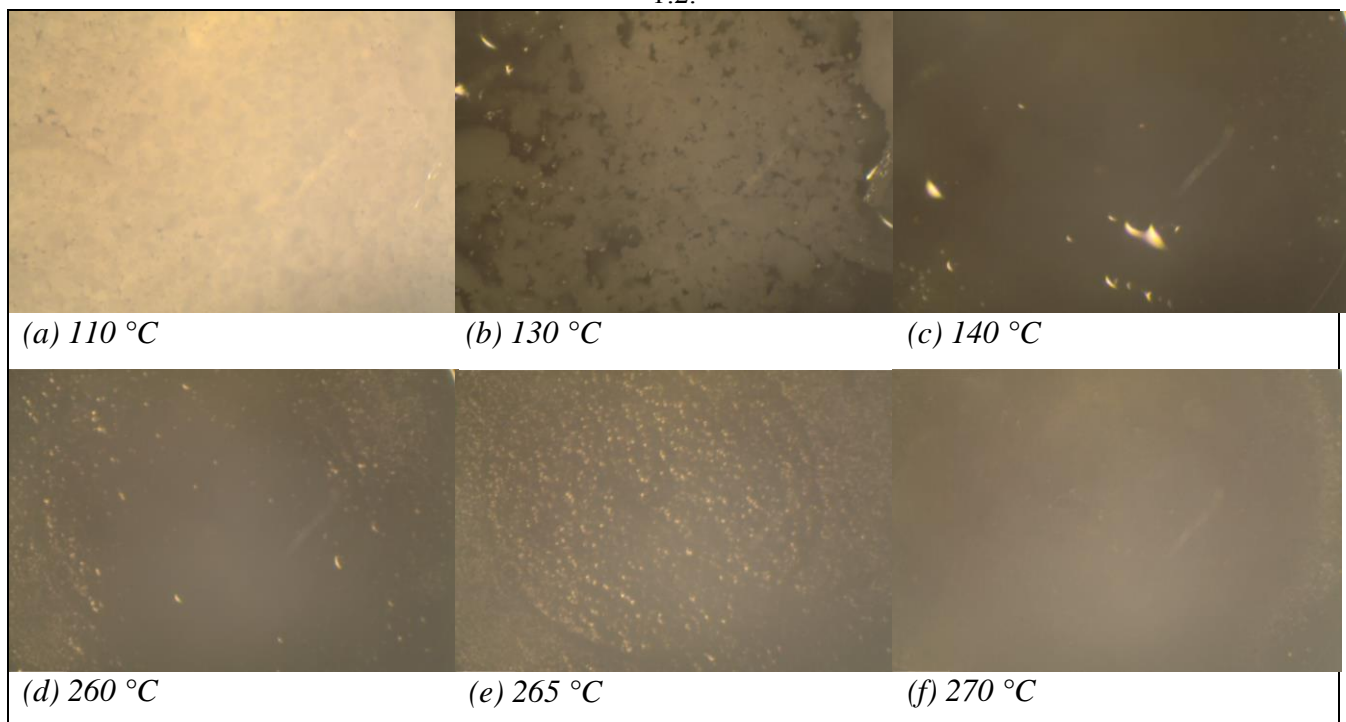
Na Figura 28 está apresentada a comparação das curvas de DSC do NCO e do SA com o sistema NCO SA 1:2, para este sistema foi realizada a medida de DSC no intervalo de 30 °C a 300 °C. Na Figura 29 são apresentadas as imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual do sistema NCO SA 1:2 no intervalo de 110 °C a 140 °C e 260 °C a 270 °C.

Figura 28 - Curvas de DSC do NCO e SA “após moagem” e do sistema NCO:SA 1:1.



Fonte: Autor.

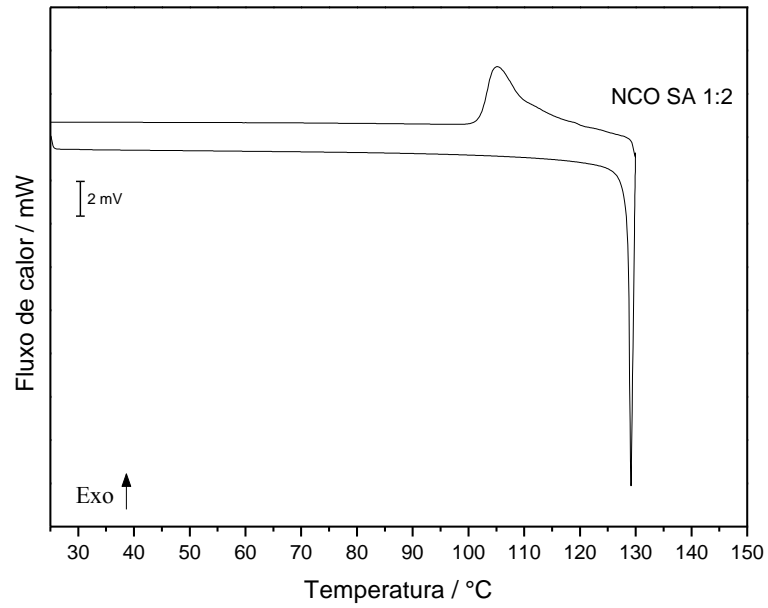
Figura 29 - Imagens do DSC-fotovisual dos processos de da fusão e evaporação do sistema NCO:SA 1:2.



Fonte: Autor.

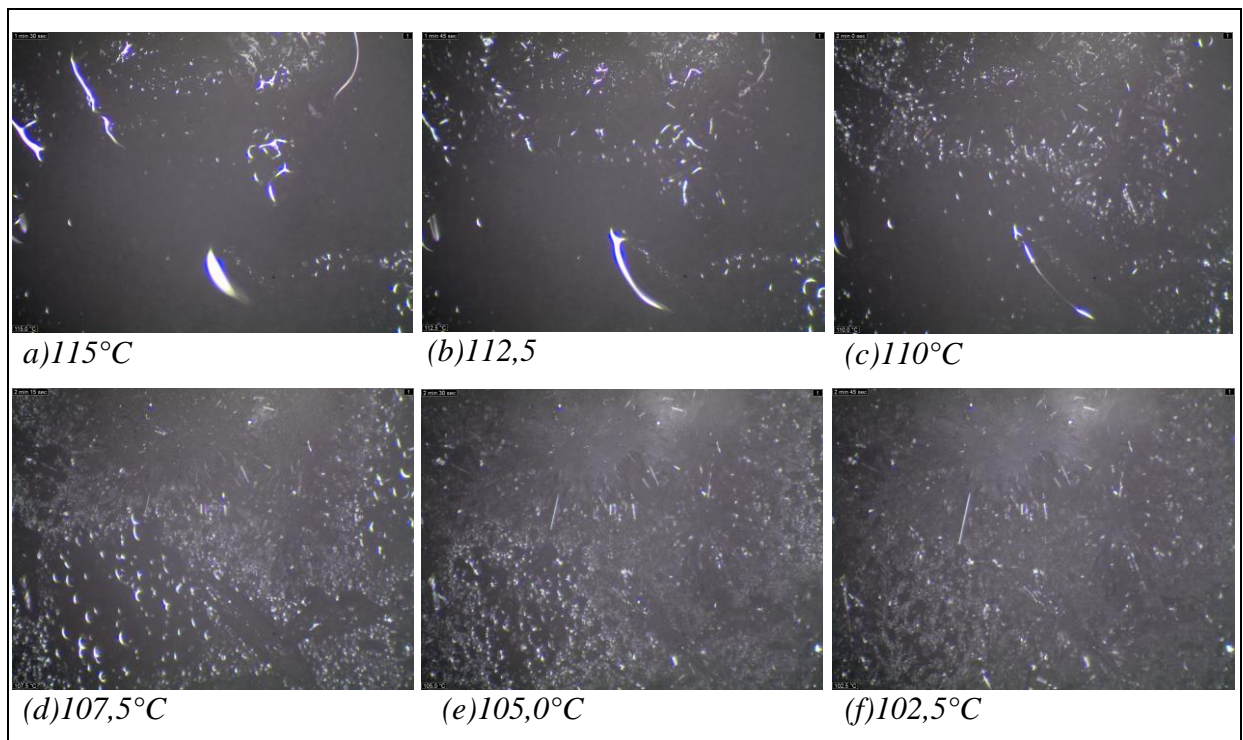
Observa-se na Figura 28 que o sistema NCO SA 1:2 apresenta um pico endotérmico referente à fusão em 129,7 °C e uma endoterma entre 170 °C e 250 °C, referente à evaporação do composto, na Figura 29 as imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual de (a) a (c) mostram a fusão e as de (d) a (f) mostram a evaporação deste sistema. Realizou-se também um DSC em ciclo (aquecimento e resfriamento) deste sistema, apresentado na Figura 30, nos intervalos de temperatura de 30 °C até 130 °C e de 130 °C até 30 °C, as imagens obtidas pelo DSC-fotovisual do DSC cíclico são apresentadas na Figura 31.

Figura 30 – DSC cíclico do sistema NCOSA 1:2.



Fonte: Autor

Figura 31 - Imagens obtidas pelo DSC fotovisual a partir do DSC cíclico mostrando o processo de cristalização do sistema NCO:SA 1:2.



Fonte: Autor

No DSC cíclico, Figura 30, observa-se a fusão do cocrystal em 129,7 °C e um pico exotérmico, durante o resfriamento, em 72,3 °C, referente à cristalização, pode-se observar claramente nas imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual na Figura 31, a cristalização do sistema NCO SA 1:2.

A ocorrência de apenas um pico de fusão na curva DSC pode indicar a obtenção de um cocrystal ou de um composto eutético, e como observado nos difratogramas de raios X o sistemas NCO SA 1:2 apresentara deslocamento nos picos de difração assim como o espectro de infravermelho apresentara alterações nas bandas, portanto acredita-se que nestes sistema obteve-se um cocrystal.

Na Tabela 2 estão apresentados os valores referentes aos eventos térmicos associados às curvas TG-DTA e DSC do NCO, SA e dos sistemas NCO SA 1:1, 1:2 e 2:1.

Tabela 2 - Eventos térmicos associados às curvas TG-DTA e DSC do NCO, SA e dos sistemas estudados.

Composto	Estabilidade Térmica (°C)	Temperatura de pico de fusão (°C)	$\Delta_{fus}H / J \cdot g^{-1}$
Ácido nicotínico	189,0	237,8	176,5
Ácido salicílico	160,0	161,6	179,4
NCO:SA 1:1	148,5	136,2	151,1
NCO:SA 1:2	130,0	129,7	164,8
NCO:SA 2:1	128,2	135,4	96,80

Fonte: Autor.

4. CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

Com o objetivo de melhorar as propriedades físico-químicas de um API, como por exemplo, solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade, buscam-se novas formas cristalinas, portanto os cocristais mostram-se importantes na pesquisa farmacêutica, pois permitem as alterações destas propriedades sem que ocorra a quebra de ligações covalentes.

Estudos preliminares mostraram que o NCO não sofre transição polimórfica, devido o processo de moagem, nas condições adotadas, no entanto o SA apresenta alterações estruturais, as curvas DSC indicam que não ocorreu a formação de polimorfo, mas os espectros de infravermelho mostram a interação entre Fe^{3+} e SA, e formação de um complexo de SA com Fe^{3+} .

As análises de DRX, FTIR, DSC e TG-DTA, dos sistemas NCO SA 1:1 e 2:1 mostraram nas não houve a formação de cocristais, apenas a provável formação de compostos eutéticos.

A obtenção de um cocrystal de ácido salicílico com ácido nicotínico obtido por síntese mecanoquímica, sem solvente, pôde ser confirmada estudando as medidas realizadas, obteve-se um cocrystal na proporção de 1 mol de ácido nicotínico para 2 mols de ácido salicílico, a síntese mecanoquímica mostra-se eficiente devido a sua facilidade de execução e reprodutibilidade, outra vantagem desta síntese foi a ausência de solvente, que muitas vezes é utilizado como catalisador para este tipo de síntese.

5. REFERÊNCIAS

5. REFERÊNCIAS

ALVES, Andreia Alexandra dos Santos. **Investigação de cocrystalisde (R, S)-e (S)-Ibuprofeno**. 2012. 97 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra. 2012.

BACCAN, Nivaldo et al. **Introdução à semimicroanálise qualitativa**. 2. ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 1988. (Série Manuais).

BONAMICI, Denise. **Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisenções**. 2009. 159 f. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo. 2009.

CHIARELLA, Renato A.; DAVEY, Roger J.; PETERSON, Matthew L. Making co-crystals the utility of ternary phase diagrams. **Crystal growth & design**, v. 7, n. 7, p. 1223-1226, 2007.

CLARKE, Heather Dawn Marie. **Crystal Engineering of Multi - Component Crystal Forms: The Opportunities and Challenges in Design**. 2012. 140 f. Dissertação de Mestrado. Universidade do Sul da Flórida. 2012.

DESIRAJU, Gautam R. Supramolecular synthons in crystal engineering - a new organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995.

CASTRO, Ricardo A. E. et al. Naproxen cocrystals with pyridinecarboxamide isomers. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 12, p. 5396-5404, 2011.

FERREIRA, Filipe Galvão et al. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, p 14-24, 2009.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. **Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, US**, 2013. Disponível em:

<<http://google2.fda.gov/search?q=cocrystal&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystyle>

sheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*> Acesso em 10, jan 2016, 16:32

FRIŠČIĆ, Tomislav et al. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, v. 11, n. 3, p. 418-426, 2009.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335-357, 2002.

GONÇALVES, Elsa Marisa Duarte Rodrigues. **Thermodynamic studies of nicotinic acid**. Universidade de Lisboa, Faculdade de ciências, Departamento de Química e Bioquímica. (Doutorado em Físico-Química). 2011.

GONSALVES, António Manuel d'A. Rocha; DA SILVA SERRA, Maria Elisa; DA SILVA EUSÉBIO, Maria Ermelinda. **Estereoquímica**. Imprensa da Universidade de Coimbra/Coimbra University Press, 2011.

GOOD, David J., RODRÍGUEZ HORNEDO, Naír. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009.

HANSEN, Charles M. The three dimensional solubility parameter. **Danish Technical: Copenhagen**, p. 14, 1967.

IDENTIFICATION: Salicylic acid. Criado em jun. 2005 07:24 / Updated em nov. 2016 Disponível em:<<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00936>>. Acesso em: 28 jan. 2016

IONASHIRO, Massao; CAIRES, F. J.; GOMES, D. J. C. Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial. **São Paulo: Giz**, v. 1, p. 80, 2005.

JINGYAN, S. et al. Investigation of thermal behavior of nicotinic acid. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 93, n. 2, p. 403-409, 2008.

KULLA, Hannes et al. In situ investigation of a self-accelerated cocrystal formation by grinding pyrazinamide with oxalic acid. **Molecules**, v. 21, n. 7, p. 917, 2016.

KUMINEK, Gislaine et al. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced drug delivery reviews**, v. 101, p. 143-166, 2016.

LARA-OCHOA, Francisco; ESPINOSA-PÉREZ, Georgina. Crystals and patents. **Crystal growth & design**, v. 7, n. 7, p. 1213-1215, 2007.

LI, Shu et al. Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystal Suspensions via Hot Melt Extrusion: Feasibility Studies and Physicochemical Characterization. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 3054-3068, 2016.

LIMA, Jaderson S. et al. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da SOCERJ**, v. 16, n. 4, p. 225-233, 2003.

BRITTAIN, Harry G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. 2. Ed. Nova Iorque: Informa Healthcare USA, 2009. (Série: Drugs and the Pharmaceutical Sciences)

MANIN, Alex N. et al. Influence of secondary interactions on the structure, sublimation thermodynamics, and solubility of salicylate: 4-hydroxybenzamide cocrystals. combined experimental and theoretical study. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 119, n. 33, p. 10466-10477, 2015.

MCNAMARA, Daniel P. et al. Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 8, p. 1888-1897, 2006.

NICOTINIC ACID, Compound Summary for CID 938. Disponível em:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nicotinic_acid>. Acesso em 28 jan. 2016

NORDSTRÖM, F. L.; RASMUSON, A. C. Solubility and melting properties of salicylic acid. **Journal of chemical & engineering data**. 51, 1668-71, 2006.

PATIL, A. O.; CURTIN, D. Y.; PAUL, I. C. Solid-state formation of quinhydrone from their components. Use of solid-solid reactions to prepare compounds not accessible from solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 2, p. 348-353, 1984.

PERPETUO, Glauco Lini. **Estudo termoanalítico e caracterização no estado sólido da interação química entre cetoprofeno e alguns compostos orgânicos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2016.

PRADO, Livia D.; ROCHA, Helvécio Vinícius A. Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, 2015.

QIAO, Ning et al. Pharmaceutical cocrystals: an overview. **International journal of pharmaceutics**, v. 419, n. 1, p. 1-11, 2011.

RODRIGUES, Ana Luísa Fonseca. **Bicalutamida: um contributo para a investigação do processo de cristalização e de cocrystalização**. 2016. Dissertação de Mestrado.

SÁ, Éder da Silva et al. Determinação espectrofotométrica de ácido salicílico em produtos dermatológicos. 2006.

SALICYLIC ACID, Compound Summary for CID 338. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/salicylic_acid#section=Top>. Acesso em: 28 jan. 2016.

SCHULTHEISS, Nate; NEWMAN, Ann. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. **Crystal growth and design**, v. 9, n. 6, p. 2950-2967, 2009.

SHAN, Ning; TODA, Fumio; JONES, William. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. **Chemical Communications**, n. 20, p. 2372-2373, 2002.

SILVERSTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. In: **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Ltc, 2007.

SULBHA R. Fukte, Milind P. Wagh, Shilpi Rawat. Coformer selection: an important tool in cocrystal formation. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 6, n. 7, p. 9-14, 2014.

TRASK, Andrew V.; MOTHERWELL, WD Sam; JONES, William. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. **International journal of pharmaceutics**, v. 320, n. 1, p. 114-123, 2006.

WANG, S. et al. Calorimetric study and thermal analysis of crystalline nicotinic acid. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 76, n. 1, p. 335-342, 2004.]

WEYNA, David R. et al. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009.

YADAV, A. et al. Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 71, n. 4, p. 359, 2009.