



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

LAURA TEÓFILO FERREIRA

**ESTUDO DA FORMAÇÃO DE COCRISTAIS, MISTURAS
FÍSICAS E EUTÉTICOS POR SÍNTESE MECANOQUÍMICA DOS
PRINCÍPIOS ATIVOS CURCUMINA E NORFLOXACINO COM
ALGUNS COFORMADORES SELECIONADOS**

Bauru

2019

LAURA TEÓFILO FERREIRA

**ESTUDO DA FORMAÇÃO DE COCRISTAIS, MISTURAS
FÍSICAS E EUTÉTICOS POR SÍNTESE MECANOQUÍMICA DOS
PRINCÍPIOS ATIVOS CURCUMINA E NORFLOXACINO COM
ALGUNS COFORMADORES SELECIONADOS**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais, à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Química dos Materiais, sob a orientação do Prof. Adj. Gilbert Bannach.

Bauru

2019

Ferreira, Laura Teófilo.

Estudo da formação de cocristais, misturas físicas e eutéticos por síntese mecanoquímica dos princípios ativos curcumina e norfloxacino com alguns coformadores selecionados / Laura Teófilo Ferreira, 2019

104 f.: il.

Orientador: Gilbert Bannach

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências, Bauru, 2019.

1. Cocristais 2. Curcumina 3. Norfloxacino 4. Análise Térmica 5. Mecanoquímica. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LAURA TEÓFILO FERREIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

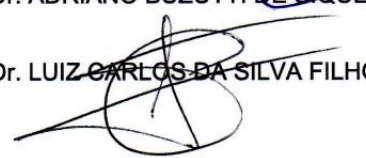
Aos 22 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro da Seção Técnica de Pós-graduação da Faculdade de Ciências (Unesp/Câmpus de Bauru), reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. GILBERT BANNACH - Orientador(a) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru, Prof. Dr. ADRIANO BUZUTTI DE SIQUEIRA do(a) Instituto de Engenharias / Universidade Federal de Mato Grosso- UFMT, Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP/ Câmpus de Bauru, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LAURA TEÓFILO FERREIRA, intitulada **Estudo da formação de cocristais, misturas físicas e eutéticos por síntese mecanoquímica dos princípios ativos de curcumina e de norfloxacino com alguns coformadores selecionados**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. GILBERT BANNACH



Prof. Dr. ADRIANO BUZUTTI DE SIQUEIRA



Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Luiz e Márcia, meus irmãos Isabela, Alexandre, Elisa e Júlia e ao meu namorado Raul pelo amor, apoio e incentivo.

Agradeço ao meu orientador Prof. Adj. Gilbert Bannach por todas as oportunidades, pela confiança depositada em mim, por estar sempre presente no desenvolvimento de meus trabalhos, e amizade durante esses anos.

Agradeço a todos os colegas de laboratório, em especial a Aniele de Moura, Caroline Gaglieri, Patrícia Osório e Rafael Turra Alarcon, pela amizade e pelo auxílio nas interpretações de dados e desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao laboratório de Análise Térmica do Prof. Dr. Massao Ionashiro, Unesp campus 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, a mestrande Ana Carina Sobral e aos doutorandos André Luiz Carneiro Soares do Nascimento e Bruno Ekawa pelo auxílio na realização de medidas.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho e a sua equipe por ceder o equipamento para realização das medidas de infravermelho por transformada de Fourier.

Agradeço ao Prof. Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes e a sua equipe por ceder o equipamento para realização das medidas de Difração de raios X (CEPID - CDMF - Processo FAPESP nº 2013/07296-2).

Agradeço a CAPES pela bolsa concedida e apoio com equipamentos (proc. 024/2012 Pró-equipamentos), a FAPESP (processo: 2017/08820-8) e ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais POSMAT/UNESP.

FERREIRA, L. T. Estudo da formação de cocristais, misturas físicas e eutéticos por síntese mecanoquímica dos princípios ativos curcumina e norfloxacino com alguns coformadores selecionados. 2019. 104 f. Dissertação. (Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais) - UNESP, Faculdade de Ciências, Bauru, 2019.

RESUMO

Cocristais farmacêuticos podem ser definidos como sólidos cristalinos multicomponentes (dois ou mais componentes), sendo estes um API (do inglês “active pharmaceutical ingredients”, ou seja, uma molécula com atividade farmacológica) e um coformador, os quais são unidos por interações não covalentes, mais comumente ligações de hidrogênio. O coformador deve ser uma molécula segura para consumo (uma vitaminas, um antioxidantes ou outro API, por exemplo) e deve conter grupos funcionais que possibilitem a interação com o API. Os cocristais são um artifício eficiente para solucionar problemas de solubilidade encontrados nos fármacos classes II e IV (segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica). O método mecanoquímico permite reprodutibilidade na síntese dos cocristais. Neste trabalho realizou-se a síntese mecanoquímica do API Curcumina com os coformadores ácido ascórbico, ácido cítrico, cafeína e sacarina, e do API Norfloxacino com os coformadores riboflavina, ácido salicílico e ácido succínico. Observou-se que a riboflavina apresenta comportamento térmico diferente do relatado na literatura, mostrando inicialmente uma etapa de decomposição térmica, seguido de um evento endotérmico referente à fusão, eventos confirmados por imagens do DSC-Fotovisual. O Norfloxacino sofre influencia pelo processo de moagem, a qual induz a transferência de prótons e interação do composto com moléculas de água, condição característica do norfloxacino, já relatado na literatura. O Norfloxacino formou cocristais com os coformadores riboflavina, ácido salicílico e ácido succínico, todos nas proporções 1:1, por método mecanoquímico, moagem assistida por solvente, utilizando 15 µL de solvente clorofórmio. A Curcumina não formou cocristais com os coformadores estudados, no entanto a Curcumina formou misturas físicas com o coformador ácido ascórbico, compostos eutéticos com excesso de reagentes com o coformador sacarina, assim como para o coformador cafeína, e misturas físicas e um composto eutético como o coformador ácido cítrico, todos por método mecanoquímico, utilizando 15 µL de solvente etanol.

Palavras-chave: Norfloxacino, Curcumina, Cocrystal, Mecanoquímica, Análise Térmica.

ABSTRACT

Pharmaceutical cocrystals can be defined as multicomponent crystalline solids (two or more components), these being an active pharmaceutical ingredients (API) and a coformer, which are joined by non-covalent interactions, most commonly hydrogen bonds. The coformer must be a safe molecule for consumption and must contain functional groups that allow interaction with the API. Cocrystals are an efficient device for solving solubility problems found in Class II and IV drugs (according to the Biopharmaceutical Classification System). The mechanochemical method allows reproducibility in the synthesis of cocrystals. In this work the mechanochemical synthesis of API Curcumina with the ascorbic acid, citric acid, caffeine and saccharin coformers and the Norfloxacin API with riboflavin, salicylic acid and succinic acid coformers were performed. It was observed that riboflavin exhibits thermal behavior different from that reported in the literature, initially showing a thermal decomposition stage, followed by an endothermic event related to the fusion, events confirmed by DSC-Photovisual images. Norfloxacin is influenced by the milling process, which induces the proton transfer and interaction of the compound with water molecules, a characteristic condition of norfloxacin, already reported in the literature. Norfloxacin formed cocrystals with the riboflavin, salicylic acid and succinic acid coformers, all in 1:1 proportions by mechanochemical method, solvent-assisted grinding using 15 μ L of chloroform solvent. Curcumin did not form cocrystals with the coformers studied, however curcumin formed physical mixtures with the ascorbic acid coformator, eutectic compounds with excess reagents with the saccharin coformer, as well as the caffeine coformer, and physical mixtures and a eutectic compound such as citric acid coformer, all by mechanochemical method using 15 μ L of solvent ethanol.

Key words: Norfloxacin, Curcumin, Cocrystal, Mecanochemistry, Thermal Analysis.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ácido salicílico	SA
Ácido succínico	SUC
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ATR	Attenuated Total Reflectance
Cafeína	CAF
COF	Covalent Organic Frameworks
CSD	Cambridge Structural Database
CUR	Curcumina
DPI	Drug Product Intermediates
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Derivada da Termogravimetria
DTA	Differential Thermal Analysis
EMA	European Medicines Agency
Exo	Exotérmico
FDA	Food and Drug Administration
g	Grama
GRAS	Generally Regarded As Safe
Hz	Hertz
LAG	Liquid-assisted grinding
mg	Miligramma
min	Minuto
mL	Mililitro
MOF	Metal Organic Frameworks

mW	Miliwatt
NOR	Norfloxacino
DRXP	Difração De Raios X Pelo Método Do Pó
RIB	Riboflavina
S	Segundo
SAC	Sacarina
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
TG	Termogravimetria
T_{onset}	Temperatura onset
T_p	Temperatura de pico
u.a.	Unidade arbitraria
2θ	Ângulo de difração de Bragg
Δm	Variação de massa
ΔT	Variação de temperatura
μL	Microlitro
$\theta\text{ }^{\circ}\text{C}$	Intervalos de temperatura

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática de diferentes formas sólidas. Fonte: Adaptado de VIOGLIO 2017.....	2
Figura 2. Exemplo Homosíntons supramoleculares (I e II) e Heterosíntons supramoleculares (III-VI). Fonte: Adaptado de Weyna, 2009.....	5
Figura 3. Mecanismo de formação de cocristais a partir do método mecanoquímico. Fonte: Adaptado de FRISCIC, 2009.....	7
Figura 4. Difrátogramas de raios X da CUR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.....	22
Figura 5. Difrátogramas de raios X da NOR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.....	23
Figura 6. Espectros de FTIR da CUR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.....	25
Figura 7. Espectros de FTIR do NOR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.....	25
Figura 8. Curvas DSC da riboflavina em atmosferas de ar e N ₂	27
Figura 9. DSC-Fotovisual da RIB pura. Imagens obtidas nas temperaturas de (a) 25 °C, (b) 50 °C, (c) 100 °C, (d) 150 °C, (e) 200 °C, (f) 250 °C, (g) 280 °C, (h) 285 °C, (i) 290 °C, (j) 295 °C, (k) 300 °C e (l) 310 °C.....	28
Figura 10. Espectro de absorção na região do infravermelho da RIB pura e da RIB aquecido até 290 °C.....	29
Figura 11. Difrátogramas de raios X do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1.....	30
Figura 12. Espectros de infravermelho do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1.....	31
Figura 13. Curvas TG/DTG-DTA do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1.....	32

Figura 14. Curvas DSC do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1.....	34
Figura 15. Difratoformas de raios X do NOR sem moagem, NOR após moagem, SA sem moagem (ampliado), NOR:SA 1:1 analisada 1 dia após moagem e NOR:SA 1:1 analisada 12 meses após moagem.....	36
Figura 16. Difratoformas de raios X do NOR:SA 1:1 analisada 12 meses após moagem e NOR:SA após aquecimento até 160°C.....	37
Figura 17. Espectros de infravermelho do NOR, SA e NOR:SA 1:1.....	38
Figura 18. Curvas TG/DTG-DTA do NOR, SA e NOR:SA 1:1.....	39
Figura 19. Curvas DSC do NOR, SA, NOR:SA analisada 1 dia após a síntese e NOR:SA analisada 12 meses após a síntese.....	41
Figura 20. Difratoformas de raios X do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.....	43
Figura 21. Espectros de infravermelho do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.....	44
Figura 22. Curvas TG/DTG-DTA da NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.....	45
Figura 23. Curvas DSC do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.....	47
Figura 24. Difratoformas de raios X da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	48
Figura 25. Espectros de infravermelho da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	49
Figura 26. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.	50
Figura 27. Curvas DSC da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	53
Figura 28. Difratoformas de raios X da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.	54

Figura 29. Espectros de infravermelho da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	55
Figura 30. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	56
Figura 31. Curvas DSC da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	59
Figura 32. Difrátogramas de raios X da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1	60
Figura 33. Espectros de infravermelho da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	61
Figura 34. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1....	62
Figura 35. Curvas DSC da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	64
Figura 36. Difrátogramas de raios X da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1	65
Figura 37. Espectros de infravermelho da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	66
Figura 38. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1....	67
Figura 39. Curvas DSC da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.....	70
Figura 40. Curva DSC cíclica da CUR.....	71
Figura 41. Curva DSC cíclica da SAC.....	72
Figura 42. Curva DSC cíclica da proporção 1:1.....	72
Figura 43. Curva DSC cíclica da proporção 1:2.....	73
Figura 44. Curva DSC cíclica da proporção 1:3.....	74
Figura 45. Curva DSC cíclica da proporção 2:1.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes selecionados para a síntese de cocristais, API Curcumina.....	16
Tabela 2. Reagentes selecionados para a síntese de cocristais, API Norfloxacino....	16
Tabela 3. Constantes de dissociação dos reagentes selecionados.....	17
Tabela 4. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:CIT..	19
Tabela 5. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:AASC.....	19
Tabela 6. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:CAF..	19
Tabela 7. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:SAC..	19
Tabela 8. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas com API norfloxacino, todos na proporção 1:1.....	19
Tabela 9. Atribuição dos principais grupos funcionais aos modos vibracionais do NOR, RIB e NOR:RIB1:1.....	31
Tabela 10. Faixas de temperatura (θ °C), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, RIB e NOR:RIB.....	33
Tabela 11. Atribuição dos principais grupos funcionais aos modos vibracionais do NOR, SA e NOR:SA 1:1.....	38
Tabela 12. Faixas de temperatura (θ °C), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, SA e NOR:SA.....	40
Tabela 13. Atribuição dos principais grupos funcionais aos modos vibracionais do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.....	44

Tabela 14. Faixas de temperatura (θ °C), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, SUC e NOR:SUC	46
Tabela 15. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA.....	52
Tabela 16. Entalpias de fusão das misturas NOR:AASC 1:1; 1:2; 1:3 e 2:1.....	53
Tabela 17. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA.....	58
Tabela 18. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA.....	63
Tabela 19. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA.....	69

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
Eutéticos.....	3
Cocristais.....	3
Sínteses de cocristais.....	6
Mecanoquímica.....	6
Reagentes selecionados.....	8
API – Curcumina.....	8
API - Norfloxacino.....	9
Coformador – Riboflavina.....	11
Coformador – Ácido salicílico.....	11
Coformador – Ácido succínico.....	12
Coformador - Ácido ascórbico.....	12
Coformador - Ácido cítrico.....	13
Coformador – Cafeína.....	13
Coformador – Sacarina.....	14
OBJETIVOS.....	15
MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
Reagentes selecionados.....	16
Síntese.....	18
Caracterização.....	20
Difração de raios X pelo método do pó (DRXP).....	20
Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	20
Termogravimetria- análise térmica diferencial (TG-DTA).....	20

Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	21
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
Estudo dos APIs Curcumina e Norfloxacino.....	22
<i>DRXP</i>	22
<i>FTIR</i>	24
Estudo do coformador Riboflavina.....	27
<i>DSC</i>	27
<i>FTIR</i>	29
Sistema Norfloxacino : Riboflavina	30
<i>DRXP</i>	30
<i>FTIR</i>	31
<i>TG-DTG-DTA</i>	32
<i>DSC</i>	34
Sistema Norfloxacino : Ácido salicílico.....	35
<i>DRXP</i>	35
<i>FTIR</i>	38
<i>TG-DTG/DTA</i>	39
<i>DSC</i>	41
Sistema Norfloxacino : Ácido Succínico.....	42
<i>DRXP</i>	42
<i>FTIR</i>	43
<i>TG/DTG-DTA</i>	45
<i>DSC</i>	46
Sistema Curcumina : Ácido ascórbico.....	47

<i>DRXP</i>	47
<i>FTIR</i>	48
<i>TG/DTG-DTA</i>	49
<i>DSC</i>	52
Sistema Curcumina : Ácido cítrico.....	54
<i>DRXP</i>	54
<i>FTIR</i>	55
<i>TG/DTG-DTA</i>	56
<i>DSC</i>	58
Sistema Curcumina : Cafeína.....	60
<i>DRXP</i>	60
<i>FTIR</i>	61
<i>TG/DTG-DTA</i>	62
<i>DSC</i>	63
Sistema Curcumina : Sacarina.....	65
<i>DRXP</i>	65
<i>FTIR</i>	66
<i>TG/DTG-DTA</i>	67
<i>DSC</i>	69
<i>DSC-cíclico</i>	71
CONCLUSÕES	76
REFERÊNCIAS	77

INTRODUÇÃO

Devido aos altos custos e longos prazos no desenvolvimento de novos medicamentos existe uma constante necessidade de melhorias nos fármacos já comercializados e de desenvolvimento de novas formulações e formas farmacêuticas, portanto mesmo depois da comercialização de um princípio ativo o mesmo continua sendo estudado visando melhorar suas propriedades físico-química, biológicas e formas de administração (FERREIRA, 2009; LIMA, 2003).

As formas sólidas farmacêuticas são de grande interesse para a indústria farmacêutica, pois apresentam maior estabilidade e menores custos de fabricação, no entanto os fármacos na forma sólida, administrados por via oral, necessitam ser absorvidos, e sua absorção depende de sua liberação, solubilização e permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal (RODRIGUES, 2016; CRISTOFOLETTI, 2013). O Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) divide os fármacos em quatro classes, de acordo com sua solubilidade e permeabilidade em biomembranas, sendo elas a Classe I com alta solubilidade e alta permeabilidade, Classe II com baixa solubilidade e alta permeabilidade, Classe III com alta solubilidade e baixa permeabilidade e Classe IV com baixa solubilidade e baixa permeabilidade (DEZANI, 2013). Os fármacos classes II e IV encontram barreiras à eficácia dos medicamentos, apresentando maiores problemas associados à biodisponibilidade, ou seja, encontram problemas para alcançar níveis sanguíneos terapêuticos desejáveis (GOMES, 2015).

Desta forma a solubilidade de um princípio ativo é o principal alvo de melhorias, pois apresenta relação direta com a melhoria de sua biodisponibilidade. Portanto existe uma motivação para síntese de novas formas sólidas de fármacos, visando alterações nas propriedades físico-químicas dos fármacos já conhecidos, visto que estas são essenciais para o desempenho de medicamentos administrados oralmente (GOMES, 2015).

Os compostos amorfos poderiam ser utilizados como medicamentos, em comparação ao composto cristalino, pois apresentam maior solubilidade e taxa de dissolução, porém não atendem os requisitos de estabilidade termodinâmica, processamento e pureza, portanto os compostos cristalinos são preferíveis (GOMES, 2015; HILDEN, 2004; KAVANAGH, 2012).

Os sólidos cristalinos podem ser formados por um único componente ou por múltiplos componentes, e permitem alterações nas propriedades físico-químicas (BERRY, 2017). Polimorfos, formados por um único componente, permitem alterações em relação às

propriedades físico-químicas, porém é restrita a quantidade de formas polimórficas possíveis de serem obtidas, e algumas vezes um polimorfo pode apresentar baixa atividade farmacológica (ROCHA, 2016; PRADO, 2015). Os compostos cristalinos multicomponentes são opções viáveis e podem apresentar melhoras significativas na estabilidade (TRASK, 2006; MANIN, 2015), solubilidade (GOOD, 2009) e, portanto sua biodisponibilidade (MCNAMARA, 2006), e abrangem sais, hidratos, solvatos, eutéticos, cocristais, entre outros (BERRY, 2017; VISHWESHWAR, 2006). Na Figura 1 observam-se representações esquemáticas de algumas formas sólidas.

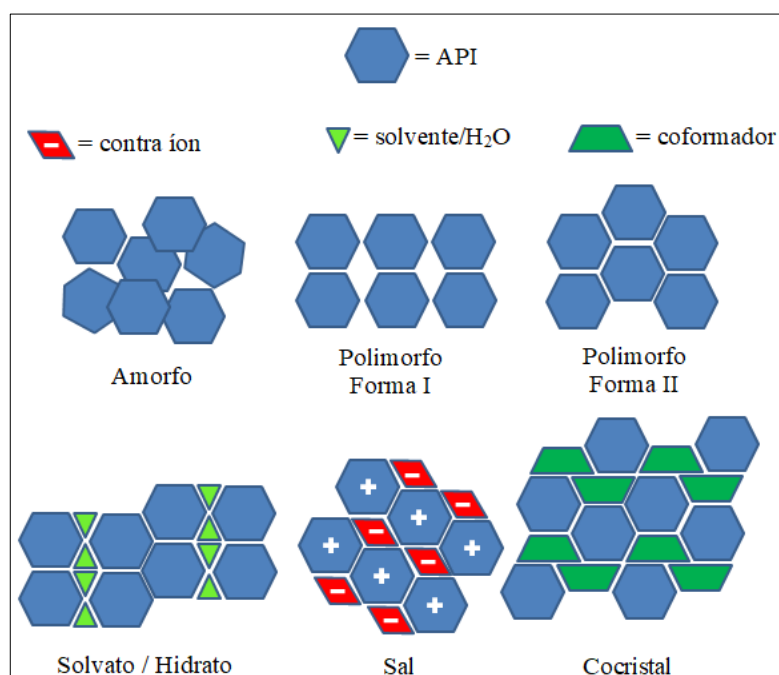


Figura 1. Representação esquemática de diferentes formas sólidas. **Fonte:** Adaptado de VIOGLIO 2017.

Os sais são amplamente utilizados na indústria farmacêutica, no entanto para sua produção necessita-se de grupos ionizáveis (THAKURIA, 2018). Os hidratos e solvatos também promovem alterações nas propriedades físico-químicas, porém não é possível prever um comportamento destes compostos em relação a sua solubilidade, por exemplo, solvatos de niclosamida apresentam menor solubilidade em relação ao composto anidro, enquanto solvatos de glibencamida apresentam maior solubilidade (FRISCIC, 2009; PRADO, 2015). No entanto os cocristais não necessitam de grupos ionizáveis para sua formação, apresentam uma tendência de melhora na solubilidade dos princípios ativos assim como em outras propriedades, como, por exemplo, estabilidade termodinâmica, taxa de dissolução e biodisponibilidade, e existe ainda a possibilidade de formação de inúmeras formas cristalinas,

sendo uma alternativa inovadora, prática e eficiente para princípios ativos pouco solúveis. (FRIŠČIĆ, 2009; GOMES, 2015; ROCHA, 2016; THAKURIA, 2018).

Eutéticos

Os eutéticos compreendem desde ligas metálicas até compostos farmacêuticos (ASKELAND, 2013; GALA, 2013) e encontram diversas aplicações na vida cotidiana (CHERUKUVADA, 2014). Um eutético pode ser definido classicamente como uma mistura de dois compostos que resulta na menor temperatura de fusão possível, ou em termos de organização estrutural *“um conjunto heterogêneo de componentes individuais cujas estruturas de cristal são como soluções sólidas descontínuas (separadas por fase)”* (CHERUKUVADA, 2014), ou seja, um conglomerado de solução sólida que resulta em uma temperatura de fusão mais baixa que os compostos puros.

A indústria farmacêutica demonstra interesse nos compostos eutéticos devido a melhora que os eutéticos podem proporcionar aos princípios ativos (GALA, 2013; CHERUKUVADA, 2014). Goud e colaboradores buscando obter formas sólidas de alta solubilidade por moagens obtiveram eutéticos de curcumina com os coformadores nicotinamida (1:2), ácido ferúlico (1:1), hidroquinona (1:1), ácido p-hidroxibenzóico (1:1) e ácido L-tartático (1:1), e observou que o eutético Curcumina-Nicotinamida (1:2) apresentou taxa de dissolução intrínseca 10 vezes mais rápida, e concentração plasmática fármaco-tempo (a exposição corporal real ao princípio ativo após a administração do medicamento) 6 vezes maior em comparação a curcumina pura (GOUD, 2012).

Cocristais

Durante o encontro “Pharmaceutical Cocrystals Conference Proceedings” realizado em 2006 em Amsterdam, pesquisadores acadêmicos e profissionais da indústria farmacêutica chegaram a uma definição para cocristais, que seria: *“entidades cristalinas com pelo menos dois componentes diferentes constituindo a célula unitária e interagindo por ligações de hidrogênio”* (LARA-OCHOA, 2007).

Em 2013 o órgão governamental dos Estados Unidos responsável pelo controle dos alimentos, medicamentos e cosméticos, Food and Drug Administration (FDA), forneceu orientações para novas aplicações e uma classificação regulamentar para cocristais, segundo a agência um cocrystal poderia ser definido como material sólido cristalino composto por duas ou mais moléculas na mesma rede cristalina, mantidos por interações não iônicas,

diferentemente dos sais, formando um novo API com propriedades físico-químicas melhoradas (FDA, 2013), o documento foi atualizado em 2016 estabelecendo que a formação de um cocrystal resultaria na obtenção de um Intermediário de Produto Farmacêutico (DPI do inglês “Drug Product Intermediates”) (FDA, 2016), levantando discussões neste meio, visto que a indústria farmacêutica deve aderir às diretrizes da FDA e podendo resultar em um impacto negativo no número de patentes e produtos comerciais.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA do inglês “European Medicines Agency”) definiu os cocrystal como: *“estruturas cristalinas homogêneas (monofásicas) compostas de dois ou mais componentes em uma relação estequiométrica definida, onde o arranjo na rede cristalina não é baseado em estruturas iônicas, e as ligações e os componentes de um cocrystal podem, no entanto, ser neutros e ionizados.”* (EMA, 2015).

No período de 2000 a 2018 foram encontradas 1.670 referências literárias (scifinder.cas.org) para o tema “Pharmaceutical cocrystal”. Na literatura encontram-se diversas definições para cocrystal, entre elas “um cristal de composição mista” (SOARES, 2017), ou mais detalhadamente, um sólido cristalino multicomponente (dois ou mais componentes) estequiométrico, unido por interações não covalentes, formado por um API (do inglês “Active Pharmaceutical Ingredient”) e um coformador, que deve ser uma molécula segura para consumo, e o mesmo pode ser formado por interações π - π , interações de van der Waals, interações de halogênio, mas preferencialmente por ligações de hidrogênio (KUMINEK, 2016; PRADO, 2015; SCHULTHEISS, 2009).

Para entender a formação dos cocrystal, na engenharia de cristais estudam-se as interações que ocorrem nestas estruturas supramoleculares no estado sólido (TRASK, 2006), focado nos arranjos moleculares e interações intermoleculares, sem que seja necessária a formação ou quebra de ligações covalentes, os sítios são estas interações intermoleculares não covalentes de geometrias específicas que compõem unidades estruturais dentro de uma estrutura supramolecular, uma combinação de grupos doadores e aceptores complementares, podendo ser formados por grupos funcionais idênticos (homosítios) ou grupos funcionais diferentes (heterosítios) (DESIRAJU, 1995) (LARA-OCHOA, 2007), alguns exemplos de sítios moleculares podem ser observados na Figura 2.

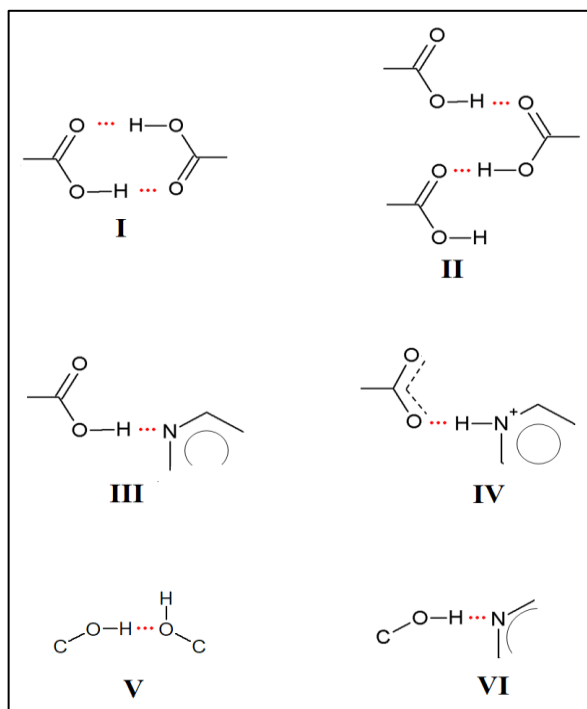


Figura 2. Exemplo Homosíntons supramoleculares (I e II) e Heterosíntons supramoleculares (III-VI). **Fonte:** Weyna, 2009.

A compreensão das interações intermoleculares é necessária para projetar cocristais promissores a partir da síntese de síntons supramoleculares, e é crescente o interesse no estudo sobre a competição entre estes tipos de interações devido à necessidade de seleção de coformadores promissores, segundo a literatura heterossíntons são interações mais fortes do que os homossíntons devido às diferenças de polaridades. A base de dados CSD (do inglês “Cambridge Structural Database”) fornece ferramentas para investigação das energias envolvidas nessas interações utilizando dados estatísticos, mapas de interações, grupos aceptores a doadores, entre outros estudos (QIAO, 2011; VISHWESHWAR, 2006; FUKTE, 2014).

Conhecer os grupos funcionais presentes no API é pré-requisito para seleção do coformador adequado para formação dos cocristais. O coformador deve ter grupos complementares permitindo ligações de hidrogênio, pois é a interação mais encontrada em cocristais, assim como deve ser um composto seguro para consumo, os quais podem ser consultados na lista de compostos GRAS (do inglês “Generally Regarded As Safe”. Tradução livre: Geralmente considerado como seguro), regulada pela FDA (FUKTE, 2014).

Sínteses de cocristais

Os métodos de cocrystalização mais utilizados são a cristalização por evaporação de solvente, moagem manual e moagem em moinho de bolas, assistidas por solvente ou sem solvente (KUMINEK, 2016; FRISCIC, 2009).

A evaporação lenta de solvente era tradicionalmente utilizada para síntese de cocristais, pois permite a obtenção de monocristais, essências para determinar a estrutura cristalina destes materiais (CHIARELLA, 2007), no entanto esta técnica necessita do controle da temperatura e é mais demorada para obtenção dos produtos, assim como permite a formação de solvatos, a cristalização individual dos componentes, e ainda a obtenção de misturas, ou seja, obtenção de cocrystal sólido com o coformador sólido ou com o API sólido, devido à solubilidade individual de cada componente.

A moagem manual, utilizando almofariz e pistilo, apresenta obstáculos em relação a sua reprodutibilidade, sendo realizada em ambiente aberto possibilita a volatilização do solvente utilizado na síntese, e não permite o controle da pressão aplicada na moagem.

A moagem em moinho de bolas supera estes obstáculos e permite reprodutibilidade, é realizada em sistema fechado, proporciona boa homogeneização da amostra, utiliza pequena quantidade de reagentes, permite o controle de tempo e frequência de moagem e mostra eficiência também para os sistemas que não formam cocristais pelo método da cristalização por evaporação de solvente (FRISCIC, 2009). No entanto é necessário o estudo dos reagentes puros individualmente, pois o método mecanoquímico permite a obtenção de polimorfos, e pode fornecer interpretações equivocadas se não houver este estudo preliminar (KULLA, 2016).

Mecanoquímica

O método mecanoquímico consiste na reação dos reagentes no estado sólido por moagem, e é um importante método para síntese de diversos compostos cristalinos e amorfos. Este método vem se popularizando devido ao crescente interesse pela síntese de cocristais (KULLA, 2016), de compostos orgânicos covalentes (COF's do inglês "covalent organic frameworks") (BISWAL, 2013) e de compostos organometálicos (MOF's do inglês "metal-organic frameworks") utilizando recursos ambientalmente amigáveis, com pouca quantidade de solvente (alguns microlitros) ou, em alguns casos, sem a utilização de solventes, processos independentes de temperatura e síntese relativamente rápida (DOUROUMIS, 2017).

A moagem sem solvente é um processo simples e frequentemente relatado na literatura, porém alguns trabalhos mostram que este processo pode fornecer a cocristalização incompleta dos reagentes (LI, 2016), o método de moagem realizado com a adição de pequena quantidade de solvente, alguns microlitros, é conhecido por LAG (do inglês “Liquid-assisted grinding”) e pode promover um aumento do rendimento da cocristalização, pois aumenta a cinética da reação, o que está relacionado ao aumento de oportunidades para colisões moleculares e aos graus adicionais de liberdade orientacional e conformacional abertos a moléculas nas várias interfaces (SHAN, 2002; DA SILVA, 2018).

É proposto um possível mecanismo destas reações no estado sólido, Figura 3, o qual sugere que o estresse mecânico causado pela moagem causa um movimento de moléculas e conjuntos moleculares sobre a superfície de um cristal. A mistura dos reagentes aumenta a difusão superficial, e através da introdução de deformação e defeitos as superfícies são ativadas disponibilizando novas superfícies reativas e posteriormente ocorre a remoção dos produtos (FRISCIC, 2009).

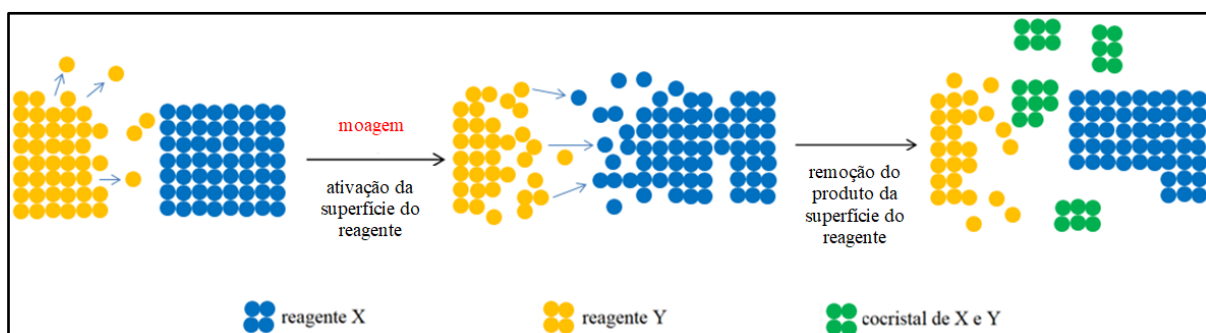


Figura 3. Mecanismo de formação de cocristais a partir do método mecanoquímico.

Fonte: Adaptado de FRISCIC, 2009.

Os mecanismos de reação no estado sólido por moagem ainda não são totalmente compreendidos, pois o sistema (jarro de moagem de aço inox) não permite o desenvolvimento de análises in-situ com facilidade, sugere-se a interrupção gradual da moagem em tempos pré-determinados e retirada de alíquotas para análises da reação, no entanto este método de acompanhamento não é adequado para reações rápidas ou para intermediários de curta duração ou sensíveis ao ar.

Recentemente alguns autores começaram estudar métodos menos invasivos, Halasz propôs a utilização de raios X de alta energia (linha de luz síncroton) que penetram em um vaso de moagem adaptado, fabricado de polimetil-metacrilato (PMMA), que foi inicialmente

utilizado para monitorar síntese de MOF's, agora aplicado no monitoramento de síntese de cocristais farmacêuticos (HALASZ, 2013; KULLA, 2018).

Reagentes selecionados

API – Curcumina

A *Curcuma longa* é um arbusto perene da região da Índia, cuja parte vegetal mais utilizada é o rizoma, o qual é desidratado e moído para fins de conservação, dando origem a um pó de coloração dourada chamada turmerico, no qual o componente majoritário é a curcumina ((1E, 6E) -1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona), que possui aplicações na medicina e culinária (SUETH-SANTIAGO, 2010). Estudos mostram que a curcumina possui propriedades antioxidantes, (MAHESHWARI, 2006) anti-inflamatórias (ANAND, 2008) e anticancerígenas, (CHAN, 1998). Sueth relata 17 atividades biológicas relacionadas ao princípio ativo, como por exemplo, potenciais efeitos em doenças como Alzheimer, em doenças parasitárias e antimalárico (SUETH-SANTIAGO, 2010).

Apesar de apresentar diversas aplicações biológicas a biodisponibilidade da curcumina é limitada, devido sua baixa solubilidade em água, 3,12 mg L⁻¹ a 25 °C, (SURESH, 2014; THAKURIA, 2013; PUBCHEM (a), 2019). É classificada como classe IV no BCS, ou seja, apresenta baixa solubilidade em água e dificuldade em atravessar biomembranas (WAHLANG, 2011), uma boa alternativa para melhorar a solubilidade e, portanto a biodisponibilidade da curcumina é a formação de cocristais deste API (SEKHON, 2012) (BONAMICI, 2009).

Em um trabalho de revisão Salem e colaboradores apresentam diversas abordagens para melhorar a solubilidade da curcumina, dentre elas cita a síntese de cocristais e ressalta que é uma abordagem promissora para melhora da solubilidade e biodisponibilidade deste API (SALEM, 2014). Encontra-se na literatura diversos trabalhos que relatam a obtenção de cocristais com curcumina (SALEM, 2014), em sua maior parte estes trabalhos utilizam o método mecanoquímico (GOUD, 2012; SALEM, 2014; SATHISARAN, 2017) e o método de cristalização por evaporação lenta de solvente (SANPHUI, 2011 a; SU, 2015) para obtenção dos cocristais, encontra-se também 18 patentes que relatam a utilização da curcumina como API no processo de cocrystalização com diferentes coformadores (scifinder.cas.org).

A curcumina apresenta tendência de formação de ligações de hidrogênio entre os grupos fenólicos dos coformadores e seu grupo carbonila, resultando na formação de

cocristais, como ocorre com os coformadores pirogalol, resorcinol (SANPHUI, 2011), hidroxiquinol (SATHISARAN, 2017) entre outros, com taxas de dissolução melhoradas em comparação com a curcumina pura (BOLLA, 2016). No entanto há possibilidade de formação de coamorfo a partir de outros grupos complementares de ligações de hidrogênio, como ocorre com o coformador artemisinina, que interage por meio do grupo fenólico da curcumina e a lactona do coformador (SURESH, 2014). Pode ocorrer também empilhamento π - π na formação de cocristais de curcumina, assim como relatado por Su e colaboradores quando realizada a síntese entre este API e o coformador 4,4'-bipiridina-N, N'-dióxido (SU, 2015).

Gately e colaboradores relatam em sua patente a obtenção de um coamorfo de curcumina com L-lisina, que apresenta efeito anticarcinogênico melhorado em relação a curcumina pura, além da inibição do vírus da Herpes, e a obtenção de cocristais com os coformadores nicotinamida e 2-Aminobenzimidazol (GATELY, 2016). Sendo que os três coformadores utilizados não possuem grupos fenóis, mostrando que a curcumina interage com outros grupos funcionais.

API - Norfloxacino

O norfloxacino (ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-di-hidroxi-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico) é um composto antibacteriano da classe das fluoroquinolonas, amplamente utilizado para infecções do trato urinário. Apresenta baixa solubilidade em solução aquosa (0,28-0,40 g L⁻¹), e baixa permeabilidade em biomembranas, sendo portanto considerado um fármaco classe IV segundo o BCS, fato que estabelece desafios na formulação de novas dosagens em comprimidos e impede o desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas, portanto existe a necessidade de modificações na estrutura cristalina através da formação de cocristais (BASAVOJU, 2006) (BREDA, 2009).

Observa-se grande tendência de formação de sais e sais hidratados, provavelmente devido à possibilidade de formação de zwitterions nesta molécula, encontra-se na literatura sais orgânicos deste fármaco com os coformadores o ácido succínico, ácido malônico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, sacarina e sulfatiazol, e cocristais deste fármaco com isonicotinamida, ciprofloxacina, sacarina, ácido fosfórico e eugenol (BRITTAIN, 2008; SCHULTHEISS, 2009).

Kruthiventi e colaboradores depositaram a patente WO 2009/136408 A1 na qual estudaram a formação de cocristais de Ciprofloxacina e Norfloxacina com coformadores das classes dos fenólicos, flavonoides, monoterpenos, aminoácidos, alcaloides, vitaminas e

nutraceuticos, de acordo com os autores estes cocristais apresentam taxas de solubilidade e dissolução mais elevadas, sendo adequados para formulações farmacêuticas. No entanto, estes cocristais foram formados por cristalização evaporando-se o solvente, sendo desejável o estudo do norfloxacino com os mesmos coformadores por outros métodos, visando uma rota ambientalmente amigável e mais rápida (KRUTHIVENTI, 2009).

Velaga e colaboradores relatam a obtenção de um cocrystal de norfloxacino com sacarina na proporção molar de 1:2, utilizando a método de moagem manual com algumas gotas de água, a mistura foi posteriormente aquecida e deixada em temperatura ambiente para evaporar o solvente, e os cristais foram obtidos após dois dias. Desta síntese o autor obteve uma mistura do sal (di-hidrato de sacarinato de norfloxacino) e do cocrystal. No entanto os autores relatam a obtenção da fase cocrystalizada devido “puramente ao acaso”, e mesmo variando condições de solventes e temperatura não conseguiram obtê-la novamente, portanto observa-se a necessidade de uma técnica que permita reprodutibilidade na síntese de cocristais. O cocrystal é formado a partir de ligações de hidrogênio e os grupos que participam destas interações são o anel piperazina e a carbonila do norfloxacino e o grupo NH da sacarina (VELAGA, 2008).

Na tentativa de obtenção de cocristais de norfloxacino pelo método cocrystalização por evaporação de solvente Basavoju e colaboradores formaram um cocrystal solvato com o coformador isonicotinamida e o solvente clorofórmio na proporção molar 1:1 (API-coformador), e três sais orgânicos com ácido malônico, ácido succínico e ácido maleico. A formação de zwitterion no norfloxacino encontrada no cocrystal era esperada apenas na presença de água, no entanto os autores observaram esta formação de zwitterion na presença de clorofórmio e sem qualquer molécula de água, observou que a isonicotinamida formou um sinton dímero amida e os hidrogênios disponíveis deste dímero interagiram com o íon carboxilato do norfloxacino para formação do cocrystal e moléculas clorofórmio foram aprisionadas na estrutura (BASAVOJU, 2006).

Nota-se nos trabalhos apresentados que é necessária uma análise atenciosa das interações para definir de forma correta as estruturas químicas formadas, sais ou cocristais, e as interações formadas nestas estruturas. A maioria destes autores citados utilizaram difração de raios X de monocristal para determinação das estruturas e estudo das interações, no entanto é possível identificar estas interações por análises como espectroscopia de absorção na região do Infravermelho, por exemplo.

Coformador - Riboflavina

A riboflavina (7,8-Dimetil-10 - [(2S, 3S, 4R) -2,3,4,5-tetra-hidroxipentil] benzo[g]pteridina-2,4-diona) é uma vitamina hidrossolúvel, também conhecida por Vitamina B₂ ou Vitamina G, é um pó cristalino amarelo (MOFFAT, 2011), com solubilidade de 84.7 mg L⁻¹ (RIBOFLAVIN, 2018). São conhecidas três formas cristalinas da riboflavina anidra e três hidratos (monohidrato, dihidrato e tetrahidrato). Segundo Mastowska e Malicka, a riboflavina funde e decompõe simultaneamente após aproximadamente 290 °C, Moffat cita o escurecimento da riboflavina após 260 °C e fusão entre 278-282 °C (MOFFAT, 2017; SHERAZ 2012; DE LEENHEER 2000), ou funde e decompõe simultaneamente em 290 °C (MASŁOWSKA, 1988).

A riboflavina é amplamente encontrada em vários alimentos, como leite, carnes, cereais e frutas, sendo considerada uma molécula segura para consumo e apresenta grupos funcionais passíveis de ligações de hidrogênio, portanto um possível coformador para síntese de cocristais.

Hanna e colaboradores depositaram uma patente na qual citam diversos complexos cristalinos (cocristais e sais), dentre eles os cocristais nos quais a riboflavina atuava como API e a glicina e lisina como coformadores, formando os cocristais Riboflavina-Lisina e Riboflavina-Glicina (HANNA, 2013).

Stavropoulos e colaboradores testaram cocrystalização do API telaprevir com vários possíveis coformadores, dentre eles a riboflavina, por evaporação de solvente e método mecanoquímico, no entanto não obteve sucesso na obtenção de cocristais com a riboflavina (STAVROPOULOS, 2015).

O problema da cocrystalização com riboflavina pode estar no fato de ser muito solúvel em solventes polares, o oposto do que ocorre com a maioria dos APIs, dificultado a cocrystalização em solução, pois se cristaliza em duas fases separadas (API e coformador), portanto a mecanoquímica apresenta-se como um método que possibilita superar o obstáculo das grandes diferenças de solubilidade entre API e coformador.

Coformador – Ácido salicílico

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. Apresenta solubilidade de 2,0 g L⁻¹, a 25 °C. Este composto pode ser preparado sinteticamente ou

extraído da casca do salgueiro branco (*Salix alba*), possui ação bactericida, fungicida e queratolítica (MADAN, 2014; SALICYLIC ACID, 2018).

O ácido salicílico é um dos coformadores mais utilizados na síntese de cocristais farmacêuticos (ROCHA, 2016), Zang e colaboradores descrevem a obtenção de um cocrystal entre o API teofilina e o coformador ácido salicílico na proporção molar 1:1 pelo método de Slurry (ZHANG, 2013). Zhou utilizou o ácido salicílico como API e obteve dois cocristais com os coformadores benzamida, nas proporções 1:1 e 1:2, e isonicotinamida, nas proporções 1:1 e 2:1, por moagem manual (ZHOU, 2016).

Coformador – Ácido succínico

O ácido succínico (1,2-etanodicarboxílico) é um ácido dicarboxílico e quando puro em temperatura ambiente é um sólido na forma de cristais incolores e inodoros, com solubilidade de 58 g L⁻¹. Presente na cadeia respiratório do Ciclo de Krebs, o ânion succinato esta presente no ciclo do ácido cítrico e o succinato desidrogenase atua na função mitocondrial. É formado naturalmente em plantas, animais e microrganismos e utilizado nas indústrias alimentícia, farmacêutica e química (AKHTAR, 2014; PUBCHEM (f), 2019).

É matéria prima para fabricação de muitos compostos químicos, tais com antibióticos, vitaminas, solventes verdes e ingredientes para crescimento de plantas, (MCKINLAY, 2007)

Alguns cocristais com ácido succínico são conhecidos, Zhang relata a obtenção de um cocrystal com o API ureia na proporção 2:1 por um método utilizando a sublimação dos compostos. Issa e colaboradores relatam a obtenção de dois cocristais entre o ácido succínico e os API's difenilciclopropenona, na proporção 1:1 e 2,2-bipiridina também na proporção 1:1 (ISSA, 2012; ZHANG, 2017).

Coformador - Ácido ascórbico

O ácido ascórbico, também conhecido como vitamina C, é um composto orgânico com propriedades antioxidantes encontrado em frutas cítricas e em muitos vegetais, é um nutriente essencial na dieta humana necessário para saúde dos tecidos conjuntivos e osso, a deficiência de ácido ascórbico é a causa da doença conhecida como escorbuto (PUBCHEM (b), 2019). A forma biologicamente ativa, vitamina C atua como agente redutor e coenzima em várias vias metabólicas. É considerada uma molécula segura para consumo, pois não há evidências que a vitamina C cause lesões ao fígado em doses fisiológicas ou moderadamente altas, com DL50 de 11,9 g kg⁻¹ (dose oral em ratos) (PUBCHEM (b), 2019; WOUTERS, 2011).

Apresenta-se como um pó cristalino branco ou amarelo pálido, é solúvel em água (330 g L⁻¹ a 25°C) e inodoro. É uma boa alternativa para utilização na formação de cocristais farmacêuticos, pois é uma molécula segura para consumo e seus grupos orgânicos possibilitam a formação de ligações de hidrogênio com o API. (WOUTERS, 2011). Alguns exemplos de cocristais descritos na literatura utilizando este coformador são os cocristais betaina:ácido L-ascórbico 1:1, ácido nicotínico:ácido L-ascórbico 1:1 (SOWA,2013), sarcosina:ácido L-ascórbico 1:1 (ONG,2011) e carbamazepina:ácido ascórbico 1:1 (BAG,2011).

Coformador - Ácido cítrico

O ácido cítrico é um ácido tricarboxílico encontrado em frutas cítricas e vegetais, apresenta propriedades antioxidantes, portanto é utilizado em formulações farmacêuticas mantendo a estabilidade do princípio ativo, é utilizado também como acidulante para controlar o pH, e seus sais (citratos) são utilizados como anticoagulantes por conta da possibilidade de quelação com o cálcio (PUBCHEM (c), 2019).

Apresenta-se como um pó cristalino branco, muito solúvel em água (383 g L⁻¹ a 25 °C) (Sigma Aldrich) e inodoro. Apresenta DL50 de 3000 mg kg⁻¹ (dose oral em ratos) (WOUTERS, 2011). São descritas na literatura duas formas polimórficas do ácido cítrico anidro, CITRAC10 e CITRAC11, e uma estrutura para o ácido cítrico mono-hidratado, CITARC (WOUTERS, 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 (E. CASTRO, 2011).

Foi selecionado para ser um dos coformadores, pois é uma boa alternativa para utilização na formação de cocristais farmacêuticos visto que é uma molécula segura para consumo e seus grupos orgânicos possibilitam a formação de ligações de hidrogênio com o API. Alguns exemplos de cocristais descritos na literatura utilizando este coformador são os cocristais cafeína:ácido cítrico 1:1(SMIT, 2015), teofilina:ácido cítrico 1:1 (LIN, 2013), paracetamol:ácido cítrico 1:1 (ELBAGERMA, 2011).

Coformador - Cafeína

A cafeína é uma metilxantina encontrada naturalmente em folhas e sementes de várias plantas, e está presente em várias bebidas e alimentos (PUBCHEM (d), 2019), apresenta atividade anti-inflamatória (TAULER, 2013), propriedades antioxidantes (LEE, 2000) e efeito

estimulante no sistema nervoso central (DAVIS, 2003), portanto, devido a estas características farmacológicas, também pode ser considerado um princípio ativo (PUBCHEM (d), 2019).

Apresenta-se como um pó cristalino branco, inodoro e solúvel em água (15 g L^{-1} a 25°C) (PUBCHEM (d), 2019), contém valor DL50 de 367 mg kg^{-1} (dose oral em ratos) (ADAMSON, 2016). Foi selecionado para ser um dos coformadores, pois é uma boa alternativa para utilização na formação de cocristais farmacêuticos visto que é uma molécula segura para consumo e seus grupos orgânicos possibilitam a formação de ligações de hidrogênio com o API. Alguns exemplos de cocristais descritos na literatura utilizando este coformador são os cocristais cafeína:ácido glutárico 1:1, cafeína:ácido cítrico 1:1 e cafeína:ácido tartárico (BRAGA, 2013).

Coformador - Sacarina

A sacarina (1,2-benzisotiazol-3-ona-1,1-dióxido) é um adoçante não nutritivo, uma substância artificial diferente do açúcar que confere sabor doce aos alimentos, utilizada em dietas onde há restrição de ingestão de açúcar ou calorias (ADDITIONAL e; FITCH, 2012).

Apresenta-se como um pó cristalino branco e inodoro com solubilidade em água de $3,45 \text{ g L}^{-1}$ a 25°C (PUBCHEM (e), 2019), e apesar de ser considerada uma molécula com potencial cancerígeno para ratos não é observada a toxicidade carcinogênica em humanos, e no ano 2000 o Programa Nacional de Toxicologia dos Institutos Nacionais de Saúde concluiu que a sacarina deveria ser removida da lista de potenciais carcinógenos, portanto a sacarina é amplamente comercializada e utilizada em alimentos e aprovada pela FDA.

A Sacarina é um dos coformadores mais utilizados na síntese de cocristais farmacêuticos segundo Rocha e colaboradores, que descreveram em um trabalho de revisão observando a formação de cocristais deste coformador com os APIs Carbamazepina, Indometacina, Nevirapina, Telmisartana, os quais apresentaram melhoras nas taxas de dissolução e/ou solubilidade. Foi selecionada para ser um dos coformadores, pois é uma boa alternativa para utilização na formação de cocristais farmacêuticos visto que é uma molécula segura para consumo e seus grupos orgânicos possibilitam a formação de ligações de hidrogênio com o API (ROCHA, 2016; KUMINEK, 2016).

OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivos sintetizar novas formas sólidas farmacêuticas, como cocristais e composto eutético, e misturas físicas dos APIs Curcumina e Norfloxacino com os coformadores Riboflavina, Ácido salicílico, Ácido succínico, Ácido ascórbico, Ácido Cítrico, Cafeína e Sacarina, por método mecanoquímico, moagem assistida por uma pequena quantidade de solvente, e caracteriza-los utilizando as técnicas de difração de raios X pelo método do pó (DRXP), Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Termogravimetria - Análise Térmica Diferencial (TG-DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes selecionados

Para síntese de cocristais farmacêuticos ao menos uma das moléculas formadoras deve ser um API, e os coformadores selecionados devem ser seguros em relação à sua toxicidade (ROCHA, 2016). Para este trabalho foram selecionados dois API's, a curcumina e o norfloxacin, e para cada API foram selecionados alguns coformadores específicos, que podem ser observados nas Tabelas 1 e 2. As constantes de dissociação ácidas dos reagentes selecionados podem ser observadas na Tabela 3.

Tabela 1. Reagentes selecionados para a síntese de cocristais, API Curcumina.

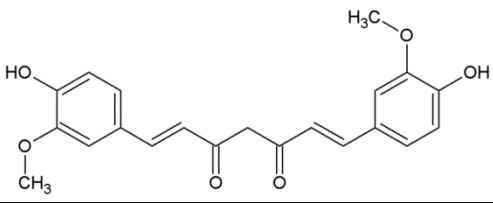
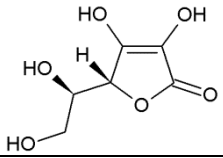
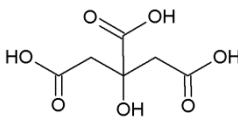
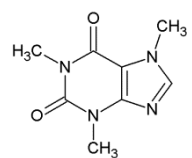
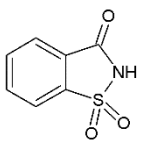
API – Curcumina			
			
Coformadores			
Ácido L-ascórbico	Ácido cítrico	Cafeína	Sacarina
			

Tabela 2. Reagentes selecionados para a síntese de cocristais, API Norfloxacin.

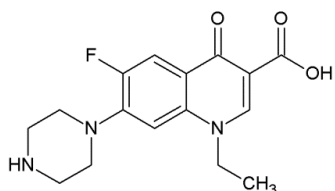
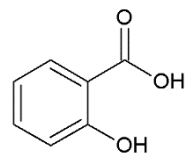
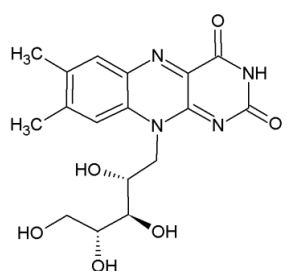
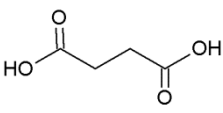
API – Norfloxacin		
		
Coformadores		
Ácido salicílico	Riboflavina	Ácido succínico
		

Tabela 3. Constantes de dissociação ácida dos reagentes selecionados.

Composto	Constantes de dissociações ácidas (25 °C)	Referências
Curcumina	7,8; 8,5; 9,0	ZEBIB, 2010
Norfloxacino	6,34; 8,75	O'NEIL, 2006
Riboflavina	1,9; 10	ELLIOTT, 1969; MOFFAT, 2004
Ácido salicílico	2,97	SATHISARAN, 2017
Ácido succínico	4,21; 5,70	CHEN, 2009
Ácido ascórbico	4,19; 11,8	LAWRENCE, 2012
Ácido cítrico	3,13; 4,76; 6,4	CITRIC ACID, 2019 APELBLAT, 1991
Cafeína	14,0	MOFFATT, 2004
Sacarina	2,0	OKODUWA, 2013

A escolha desses compostos foi baseada nos grupos funcionais presentes nas moléculas dos API e coformadores e nos possíveis sítios moleculares que poderiam ser formados, buscando combinação de API-coformador não relatadas na literatura.

Os parâmetros experimentais (solvente, volume de solvente, e tempo e frequência de moagem) foram selecionados baseando-se em um extenso levantamento da literatura. Para síntese das formas sólidas entre o API curcumina e os coformadores ácido ascórbico, ácido cítrico, sacarina e cafeína foi adotada a utilização do solvente etanol devido à boa solubilidade dos componentes neste solvente, por ser considerado um solvente verde (CAPELLO, 2007; ALFONSI, 2008) e por observar-se extensa obtenção de cocristais utilizando etanol. Pelos mesmos motivos foi selecionado o solvente clorofórmio para síntese das formas sólidas entre o API norfloxacino e os coformadores riboflavina, ácido salicílico e ácido succínico apesar de não ser considerado um solvente verde.

O tempo de moagem foi fixado em 30 minutos, visto que diversos autores realizam a moagem em moinho de bolas com variações de tempo de 15 a 30 minutos. Kulla e colaboradores realizaram uma investigação in-situ da moagem mecanoquímica, a 30 Hz por 20 minutos, do cocrystal Teobromina-Ácido Oxálico 2:1, utilizando Difração de raios X síncroton, Espectroscopia Raman e uma Câmara por Infravermelho, visando o estudo da evolução estrutural na síntese e informações da temperatura, foi observado logo no início da moagem (primeiros segundos) que os reagentes sofrem a decomposição da fase cristalina e após 12,5 min de moagem inicia-se a formação do cocrystal, que é formado rapidamente, observando-se uma conversão completa em 60 s nos difratogramas de raios X. Observa-se

também que a variação de temperatura, no jarro de moagem, é de aproximadamente 11 °C durante a síntese (em relação à temperatura ambiente), ou seja, a temperatura no interior do jarro atinge aproximadamente 36 °C. (KULLA, 2018)

Portanto, analisando os resultados obtidos pelos autores pode-se concluir que: (1) o único efeito responsável pelas interações e formações dos cocristais é o atrito das esferas com os reagentes, não havendo interferência da temperatura na formação dos produtos; (2) não é necessário longo tempo de moagem, pois a decomposição de fases e interação dos reagentes ocorre em tempos muito baixos. Claramente ainda são necessários estudos com outros sistemas de API-coformador para generalização destes efeitos, no entanto o trabalho de Kulla e colaboradores apresenta excelentes resultados e o autor apresenta extensa participação em trabalhos sobre cocristais, portanto podem ser utilizados como referência para novas sínteses.

Síntese

Os reagentes curcumina (pureza $\geq 65\%$), norfloxacino (pureza $\geq 98\%$), sacarina (pureza $\geq 98\%$), cafeína (pureza $\geq 99\%$), ácido L-ascórbico (pureza $\geq 99\%$), ácido cítrico (pureza $\geq 99\%$), ácido succínico (pureza $\geq 99\%$), ácido salicílico (pureza $\geq 99\%$), riboflavina (Forma I anidra) (pureza $\geq 98\%$), etanol e clorofórmio, grau analítico, foram adquiridos da Sigma-Aldrich e usados sem purificação.

A síntese foi realizada entre o API curcumina (CUR) e os coformadores ácido ascórbico (AASC), ácido cítrico (CIT), cafeína (CAF) e sacarina (SAC) por meio de moagem mecanoquímica assistida por 15 μL do solvente etanol, na proporção molar de 1:1 (mol:mol) em uma frequência de 30 Hz, durante 30 minutos. A síntese foi realizada entre o API norfloxacino (NOR) e os coformadores riboflavina (RIB), ácido salicílico (SA) e ácido succínico (SUC), por meio de moagem mecanoquímica assistida por 15 μL do solvente clorofórmio, na proporção molar de 1:1 (mol:mol) em uma frequência de 30 Hz, durante 30 minutos. As massas de API e coformador utilizadas nas sínteses podem ser observadas nas Tabelas 4-8.

Para verificar se o método mecanoquímico, utilizado para síntese do cocrystal, poderia causar alguma transição polimórfica aos APIs e coformadores puros, realizou-se a moagem de aproximadamente 0,5 g de cada composto individualmente, a 30 Hz, durante 30 minutos, em um moinho de bolas MM Retsch 400, com o auxílio de 1 esfera de aço inox para cada amostra, em duas condições: com solvente e sem solvente.

Tabela 4. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:CIT

<i>Proporções CUR:SAC</i>	<i>Massa de CUR (g)</i>	<i>Número de mols de CUR</i>	<i>Massa do CIT (g)</i>	<i>Número de mols de CIT</i>
1:1	0,3001	$8,15 \times 10^{-4}$	0,1567	$8,16 \times 10^{-4}$
1:2	0,3003	$8,15 \times 10^{-4}$	0,3130	$1,63 \times 10^{-3}$
1:3	0,2001	$5,43 \times 10^{-4}$	0,3132	$1,63 \times 10^{-3}$
2:1	0,4001	$1,09 \times 10^{-3}$	0,1043	$5,43 \times 10^{-4}$

Tabela 5. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:AASC

<i>Proporções CUR:SAC</i>	<i>Massa de CUR (g)</i>	<i>Número de mols de CUR</i>	<i>Massa do AASC (g)</i>	<i>Número de mols de AASC</i>
1:1	0,3003	$8,15 \times 10^{-4}$	0,1435	$8,15 \times 10^{-4}$
1:2	0,3001	$8,15 \times 10^{-4}$	0,2867	$1,63 \times 10^{-3}$
1:3	0,2002	$5,43 \times 10^{-4}$	0,2870	$1,63 \times 10^{-3}$
2:1	0,4002	$1,09 \times 10^{-3}$	0,0956	$5,43 \times 10^{-4}$

Tabela 6. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:CAF

<i>Proporções CUR:SAC</i>	<i>Massa de CUR (g)</i>	<i>Número de mols de CUR</i>	<i>Massa do CAF (g)</i>	<i>Número de mols de CAF</i>
1:1	0,3000	$8,14 \times 10^{-4}$	0,1580	$8,14 \times 10^{-4}$
1:2	0,3003	$8,15 \times 10^{-4}$	0,3165	$1,63 \times 10^{-3}$
1:3	0,2002	$5,43 \times 10^{-4}$	0,3166	$1,63 \times 10^{-3}$
2:1	0,4002	$1,09 \times 10^{-3}$	0,1055	$5,43 \times 10^{-4}$

Tabela 7. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas CUR:SAC

<i>Proporções CUR:SAC</i>	<i>Massa de CUR (g)</i>	<i>Número de mols de CUR</i>	<i>Massa do SAC (g)</i>	<i>Número de mols de SAC</i>
1:1	0,3002	$8,15 \times 10^{-4}$	0,1493	$8,15 \times 10^{-4}$
1:2	0,3001	$8,15 \times 10^{-4}$	0,2985	$1,63 \times 10^{-3}$
1:3	0,3004	$8,16 \times 10^{-4}$	0,4479	$2,44 \times 10^{-3}$
2:1	0,4001	$1,09 \times 10^{-3}$	0,0995	$5,43 \times 10^{-4}$

Tabela 8. Massas utilizadas nas sínteses mecanoquímicas dos sistemas com API Norfloxacin

<i>Coformador</i>	<i>Massa de NOR (g)</i>	<i>Mols de NOR</i>	<i>Massa do coformador (g)</i>	<i>Mols de coformador</i>
Riboflavina	0,2001	$6,26 \times 10^{-4}$	0,2357	$6,26 \times 10^{-4}$
Ácido Salicílico	0,3000	$9,40 \times 10^{-4}$	0,1297	$9,40 \times 10^{-4}$
Ácido succínico	0,3003	$9,40 \times 10^{-4}$	0,1110	$9,40 \times 10^{-4}$

Caracterização

Difração de raios X pelo método do pó (DRXP)

A difração de raios X pelo método do pó (DRXP) é uma técnica muito utilizada na caracterização estrutural de fármacos (PRADO, 2015), pois reflete as diferenças nas estruturas cristalinas por meio da comparação dos picos de difração entre compostos puros e misturas, podendo-se identificar a formação de um novo padrão de difração, ou seja, uma nova fase cristalina, que pode estar associada à formação de um cocrystal ou de um polimorfo, ou a obtenção da soma dos difratogramas dos reagentes, que podem estar associados à formação de um composto eutético ou de mistura física (ALVES, 2012). Enquanto a formação de um halo (elevação) na linha base do difratograma indica amorfização da amostra (CULLITY, 2014).

Os difratogramas de raios X foram obtidos através do Difractômetro Siemens DMAX 2000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 20 mA, $\text{Cu } \kappa_{\alpha}$, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$. As amostras foram colocadas em suporte de vidro, e expostas à radiação ($3^{\circ} \leq 2\theta \leq 50^{\circ}$). Medidas realizadas no laboratório coordenado pelo Prof. Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes, UNESP-Bauru, Departamento de Química/POSMAT (CEPID - CDMF - Processo FAPESP n° 2013/07296-2).

Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Na técnica de FTIR cada tipo de ligação tem sua própria frequência de vibração em uma região específica do espectro vibracional, assim um composto pode gerar padrões de absorção no infravermelho fornecendo a informações estruturais de uma molécula (PAVIA, 2010), usadas para a caracterização e identificação de diversos compostos orgânicos e inorgânicos, é uma das técnicas de rotina recomendadas pelas farmacopeias para identificação química de princípios ativos (PRADO, 2015).

Os espectros no infravermelho foram obtidos no espectrômetro da Thermo Scientific, modelo Nicolet iS10, através da técnica de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio, no intervalo de $4000-675 \text{ cm}^{-1}$, resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras por espectro. Medidas realizadas no laboratório de Análise Térmica coordenado pelo Prof. Dr. Massao Ionashiro, Instituto de Química, UNESP-Araraquara, Departamento de Química Analítica.

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) utilizadas para estudo do comportamento térmico de compostos orgânicos e inorgânicos (estabilidade térmica, etapas de decomposição e oxidação, fusão, evaporação, transições sólido-sólido, transições vítreas, etc.), avaliação da composição química (estequiometria, impurezas, voláteis), estudo de polimorfos, entre outros (GIRON, 2015). Alterações na estabilidade térmica do produto de síntese mecanoquímica é um indício de interação entre API e coformador (SONG, 2018; KULLA, 2016).

As curvas TG-DTA foram obtidas pelo equipamento Netzsch modelo STA 449 F3, utilizando-se massa de amostras entre 5,0 e 5,5 mg, para todas as amostras, e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera de ar seco com vazão de 50 ml min^{-1} e intervalo de temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $800\text{ }^{\circ}\text{C}$. Medidas realizadas no Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito – LATIG, coordenado pelo Prof. Adj. Gilbert Bannach, UNESP-Bauru, Departamento de Química/POSMAT.

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 entre 3,0 e 3,5 mg, para todas as amostras, razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em atmosfera de ar seco com vazão de 50 mL 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). Medidas realizadas no Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito – LATIG, coordenado pelo Prof. Adj. Gilbert Bannach, UNESP-Bauru, Departamento de Química/POSMAT.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo dos APIs Curcumina e Norfloxacino

DRXP

Devido à possibilidade de transições polimórficas ou amorfização da amostra quando a mesma é submetida ao processo de moagem, foram realizadas medidas de difração de raios X para verificação da estrutura cristalina dos reagentes nas seguintes condições: sem moagem, moído com solvente e moído sem solvente. Nos mesmos padrões de tempo de moagem e frequência selecionados para a síntese de cocristais. Os difratogramas da CUR e do NOR nestas condições foram comparados e podem ser observados na Figura 4 e na Figura 5 respectivamente.

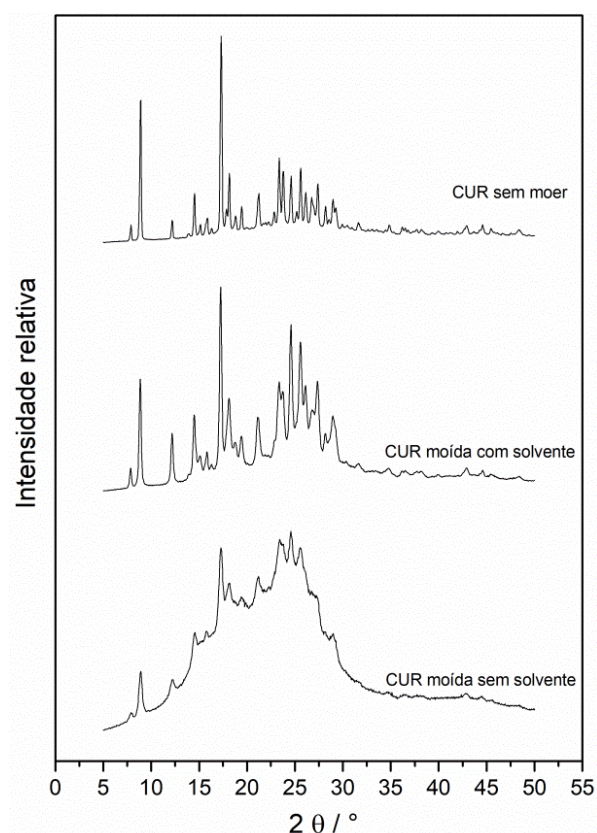


Figura 4. Difratogramas de raios X da CUR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.

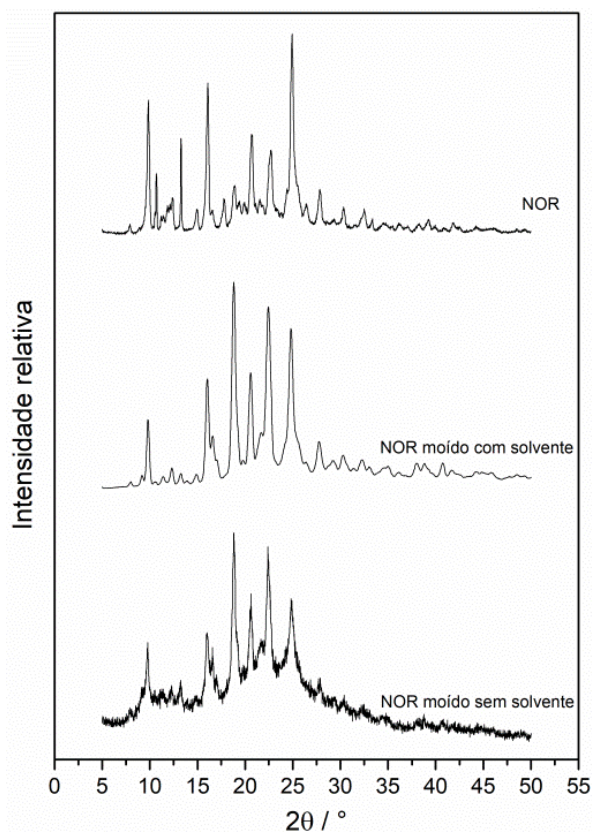


Figura 5. Difratogramas de raios X da NOR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.

Comparando os difratogramas de raios X da Figura 4 observa-se na amostra “CUR moída com solvente” que houve amorfização parcial do composto, visto pelo halo formado na linha base do difratograma, alterações nas orientações preferencias devido o preparo de amostra, que resulta na mudança das intensidades dos picos de difração, assim como a diminuição do tamanho das partículas observado pelo alargamento dos picos (SCHERRER EQUATION, 2018), a amostra de “CUR moída sem solvente” também apresentou os efeitos de amorfização e diminuição do tamanho das partículas, porém mais acentuados. No entanto a moagem não provocou transições polimórficas na CUR, visto que o padrão de difração da “CUR sem moer” ainda pode ser identificado nas duas amostras moídas.

Na Figura 5 observa-se que a amostra “NOR moída com solvente” apresenta os efeitos de diminuição de partículas e alterações nas orientações preferencias. A amostra “NOR moída sem solvente” apresenta amorfização acentuada, diminuição do tamanho de partículas e alterações nas orientações preferenciais. No entanto a moagem não provocou transições polimórficas no NOR, visto que o padrão de difração do “NOR sem moer” ainda pode ser identificado nas duas amostras moídas.

Assim como descreve KULLA e colaboradores logo nos primeiros segundos de moagem inicia-se um processo de decomposição da fase cristalina do reagente, provocada pelo atrito entre as esferas e reagente, portanto uma amorfização parcial da amostra pode ser esperada (KULLA, 2017). A formação de fase amorfa durante o processo de moagem pode proporcionar maior mobilidade e/ou maior energia das moléculas reagentes em relação às suas formas cristalinas iniciais (ALATAS, 2013).

O atrito entre as esferas e amostras proporciona a diminuição do tamanho das partículas, que é um fator importante na indústria farmacêutica, pois pode influenciar na eficiência de um princípio ativo, fator que pode ser resultante da melhora da solubilidade resultante da micronização (CHAURUKA, 2015; MARCOLONGO, 2003; MIDOUX, 1999; SAVJANI, 2012;).

O mesmo estudo preliminar foi realizado para os coformadores, nas condições: sem moagem, moído com solvente e moído sem solvente, e com o mesmo tempo de moagem e frequência selecionadas para a síntese de cocristais. Foram observados os efeitos de diminuição de partícula e alterações nas orientações preferenciais, no entanto não foram observados efeitos de amorfização tão acentuados quanto para os princípios ativos.

FTIR

Para verificar os efeitos da moagem sobre os padrões de absorção no infravermelho dos princípios ativos realizaram-se medidas de FTIR nas condições: sem moagem, moído com solvente e moído sem solvente, e com o mesmo tempo de moagem e frequência selecionadas para a síntese de cocristais. Os espectros de infravermelho da CUR e do NOR nestas condições foram comparados e podem ser observados na Figura 6 e na Figura 7 respectivamente.

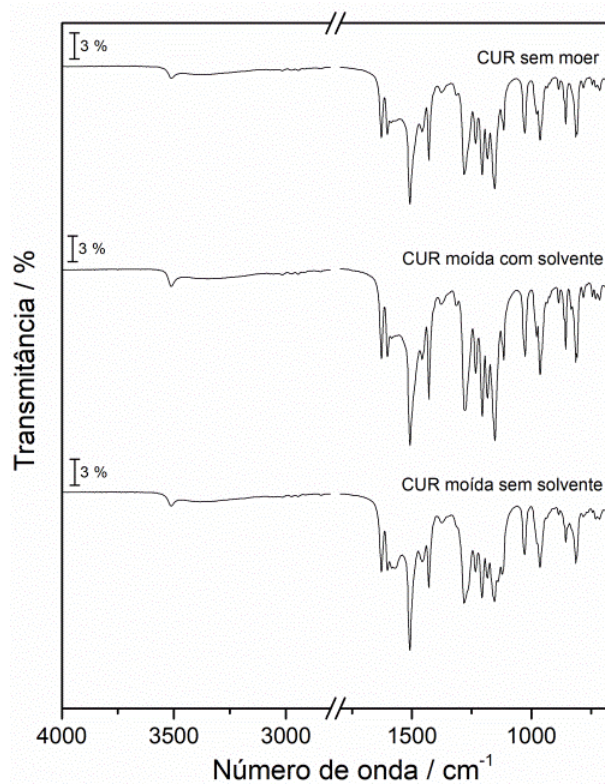


Figura 6. Espectros de FTIR da CUR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.

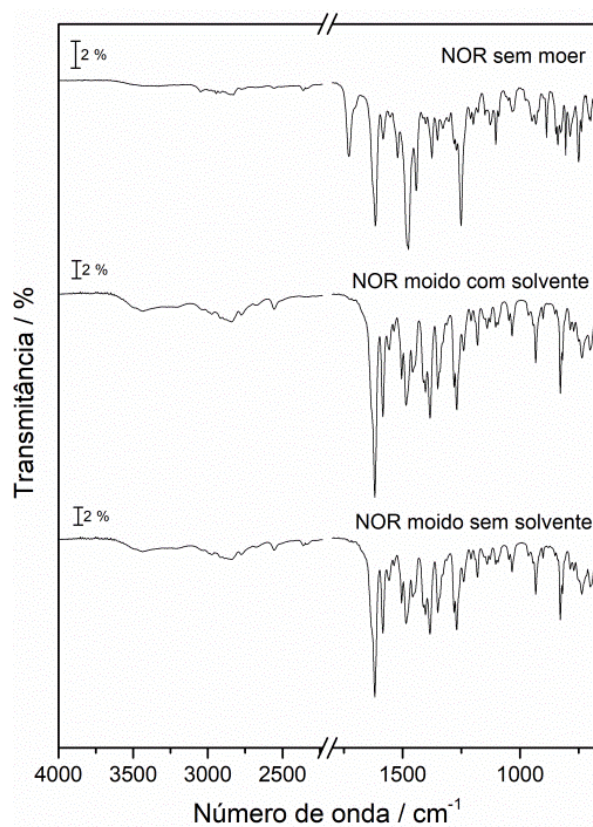


Figura 7. Espectros de FTIR do NOR sem moagem, moída com solvente e moída sem solvente.

O espectro de FTIR da CUR sem moer apresenta uma banda em 3512 cm^{-1} indicando a presença do grupo $\text{O-H}_{\text{fenólico}}$, a banda larga e de baixa intensidade em 3371 cm^{-1} é referente ao estiramento $\text{O-H}_{\text{enólico}}$, a banda em 1627 cm^{-1} é referentes ao estiramento $\text{C=O}_{\text{carbonílico}}$ na forma enólica, as bandas em 1509 cm^{-1} e 1429 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento C=C_{anel} , a banda em 1282 cm^{-1} referente à deformação angular C=O , a banda em 1030 cm^{-1} referente ao estiramento C-O-C , e finalmente na região de $900\text{-}690\text{ cm}^{-1}$ são encontradas as deformações angulares fora do plano C-H_{anel} (ALI, 2014; PAVIA, 2012).

Em função da ressonância ocasionada pelo tautomerismo ceto-enol, pela presença do sistema conjugado e de ligações de hidrogênio intramoleculares que ocorrem na curcumina as bandas de absorções estão deslocadas para regiões de mais baixos números de onda, quando comparadas com os valores tabelados encontradas na literatura (PAVIA, 2012).

As moagens com e sem solvente não provocaram alterações nos padrões de absorção no infravermelho da CUR, observa-se que não houve interação do princípio ativo com o solvente ou qualquer alteração provocada pela moagem.

O espectro de FTIR do NOR sem moer apresenta a banda em 3429 cm^{-1} referente ao estiramento N-H , a banda em 2829 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{O-H}_{\text{ácido}}$ e em 933 cm^{-1} referente à deformação angular $\text{O-H}_{\text{ácido}}$ fora do plano, em 1728 cm^{-1} observa-se a banda referente ao estiramento $\text{C=O}_{\text{ácido}}$, em 1615 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C=O}_{\text{cetona}}$, e a banda em 1251 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C-O}_{\text{ácido}}$ (SAHOO, 2012; PAVIA, 2010).

A moagem do NOR, com e sem solvente, pode induzir a transferência de prótons e sua interação com moléculas de água. Este efeito pode ser observado pelo desaparecimento da banda em 1728 cm^{-1} referentes aos estiramentos C=O , devido a interações com moléculas de água, e o aparecimento das bandas em 1584 cm^{-1} e 1383 cm^{-1} , referente a formação do íon carboxilato, e da banda em 2555 cm^{-1} referente a banda NH_2^+ (BASAVOJU, 2006; CHONGCHAROEN, 2008; HU, 2002). A absorção ou interação de moléculas de água pode aumentar a mobilidade das moléculas de NOR, que proporciona maior reatividade no estado sólido (HU, 2002).

Nos espectros de FTIR dos coformadores moídos com e sem solvente não foram observadas alterações nos padrões de absorção no infravermelho em comparação a estes compostos puros, nas condições adotadas, portanto seus espectros de FTIR comparativos foram omitidos.

Estudo do coformador Riboflavina

Durante o estudo preliminar dos reagentes observou-se que a moagem não provocou transições polimórficas, interação com o solvente ou transferência de prótons na riboflavina moída com e sem solvente. No entanto foi observado que a RIB apresenta um comportamento térmico diferente do relatado em alguns trabalhos da literatura (DE LEENHEER, 2000; MASŁOWSKA,1988; MOFFAT, 2017; SHERAZ, 2014). Na Figura 8 são observadas as curvas DSC da RIB em atmosfera de ar e N₂.

DSC

Os dados obtidos no presente trabalho não estão de acordo com as referências (DE LEENHEER, 2000; MASŁOWSKA,1988; MOFFAT, 2017; SHERAZ, 2014). Segundo Sheraz et al (2014), o RIB funde a aproximadamente 280 °C seguido de decomposição (SHERAZ, 2014). Moffat relata que o RIB inicia um processo de escurecimento a partir de 240 °C, e funde entre 278-282 °C, seguido de decomposição (MOFFAT, 2017).

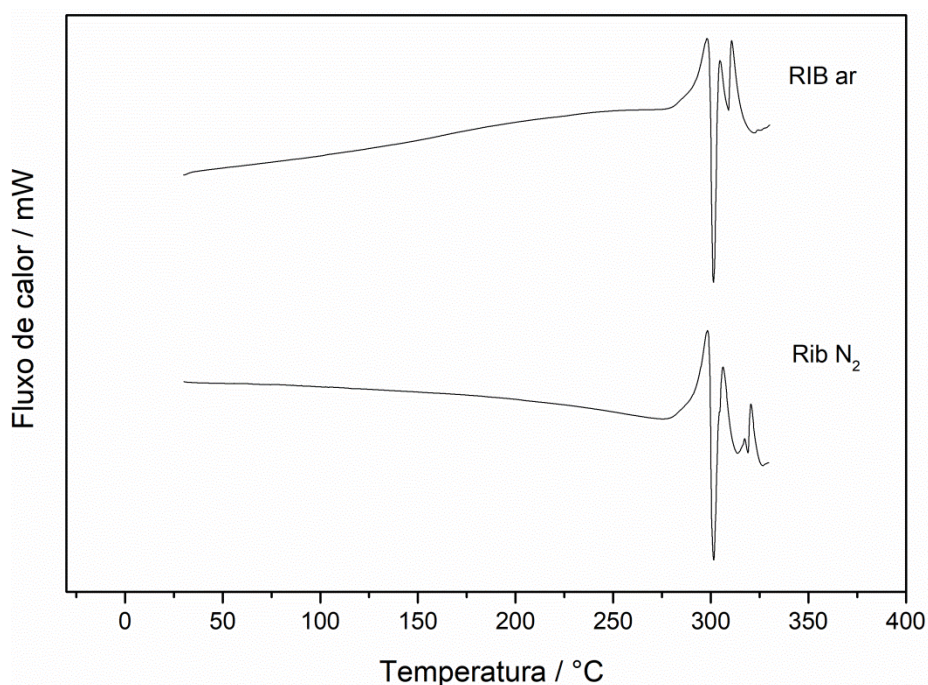


Figura 8. Curvas DSC da riboflavina em atmosferas de ar e N₂.

Nas curvas DSC do RIB foram observados alguns eventos endotérmicos e exotérmicos sobrepostos entre 270-325 °C, que estão relacionados à decomposição térmica da matéria orgânica e a fusão do produto decomposto. As temperaturas dos picos de fusão são de 303 °C

em atmosferas de ar e N_2 , no entanto não é possível calcular a entalpia devido a eventos sobrepostos.

O DSC-Fotovisual é uma ferramenta que permite acompanhar visualmente alterações físicas da amostra durante o processo de aquecimento e coleta de dados pelo equipamento de DSC. A Figura 9 mostra as imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual da RIB de 25-310 °C.

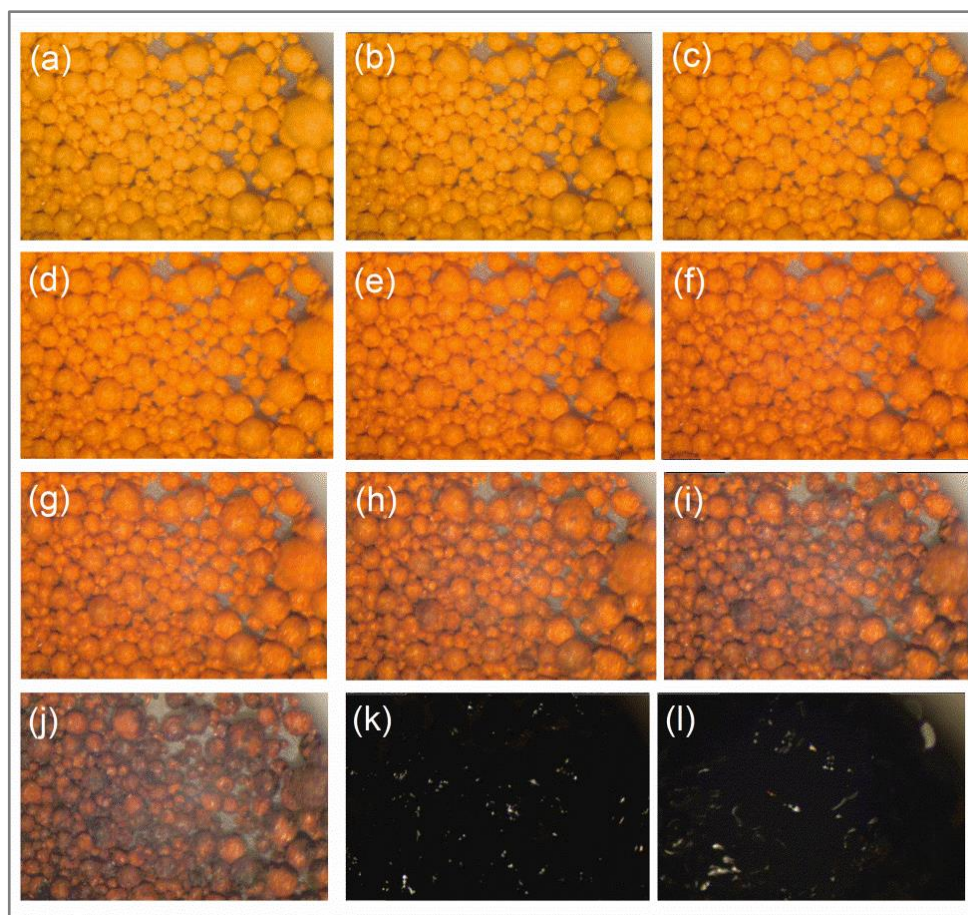


Figura 9. DSC-Fotovisual da RIB pura. Imagens obtidas nas temperaturas de (a) 25 °C, (b) 50 °C, (c) 100 °C, (d) 150 °C, (e) 200 °C, (f) 250 °C, (g) 280 °C, (h) 285 °C, (i) 290 °C, (j) 295 °C, (k) 300 °C e (l) 310 °C.

Observa-se uma constante mudança na coloração da RIB de amarelo para laranja durante o aquecimento, na faixa de 50-150 °C (Figura 9 b-d). Observa-se que a RIB inicia um processo de decomposição mais pronunciado após 250 °C (Figura 9 f), e em aproximadamente 300 °C (Figura 9 j-l), o produto da decomposição funde, o que concorda com as observações das curvas TG/DTG-DTA (que mostra que a RIB tem estabilidade térmica de 261 °C) e DSC da RIB. O mesmo comportamento foi observado na atmosfera de N_2 .

FTIR

A Figura 10 mostra os espectros de infravermelho da RIB pura e da RIB aquecida até 290 °C.

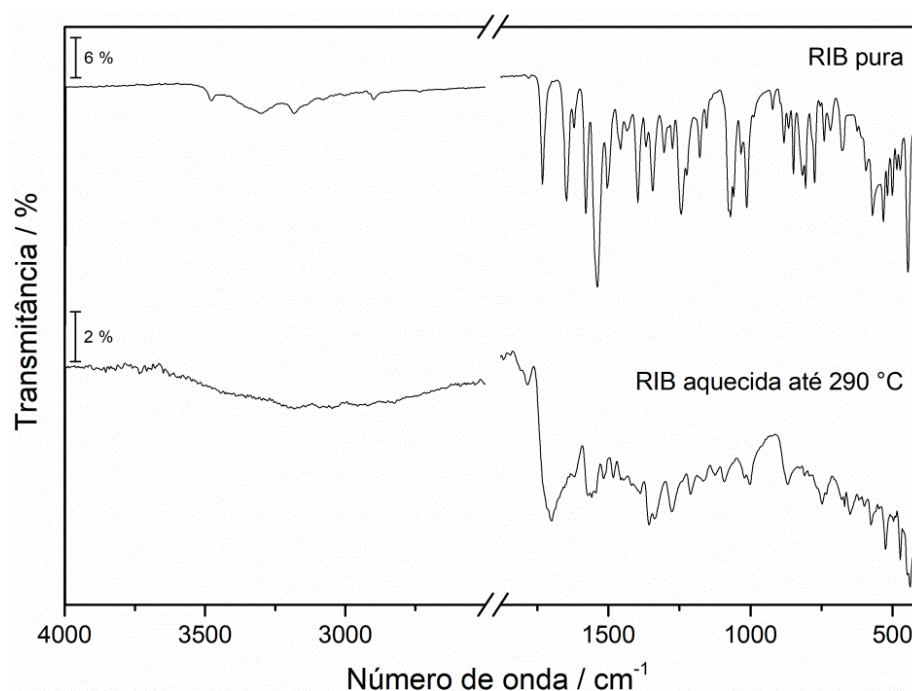


Figura 10. Espectro de absorção na região do infravermelho da RIB pura e da RIB aquecida até 290 °C.

Observa-se que o espectro de infravermelho da RIB apresenta as bandas características dos estiramentos desta molécula, a banda em 3494 cm⁻¹ referente ao estiramento N-H, a banda em 3326 cm⁻¹ referente ao estiramento O-H, a banda em 1647 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O das carbonilas, a banda em 1539 cm⁻¹ referente a deformação axial da ligação C=O da lactama, e as bandas em 1070 cm⁻¹ e 1014 cm⁻¹ referentes aos álcoois primário e secundários, respectivamente (PAVIA, 2010; KARTHIKEYAN, 2013).

Após o aquecimento até 290 °C, temperatura na qual a amostra apresenta coloração marrom (Figura 9-i) e a curva DSC apresenta sinais de decomposição (Figura 8), o espectro de infravermelho mostra alterações significativas nas bandas características da RIB, indicando que a molécula após esta temperatura (290 °C) não é a RIB pura, mas sim um produto de decomposição da RIB resultante do aquecimento, portanto o material que funde em 303 °C é um produto de decomposição.

Sistema Norfloxacinol : Riboflavinol

DRXP

A amostra de NOR:RIB na proporção 1:1 (mol:mol) foi sintetizada pelo método mecanoquímico e foram realizadas análises para caracterizá-la, na Figura 11 é apresentada a comparação dos difratogramas de raios X dos reagentes NOR, RIB e do produto da moagem NOR:RIB 1:1.

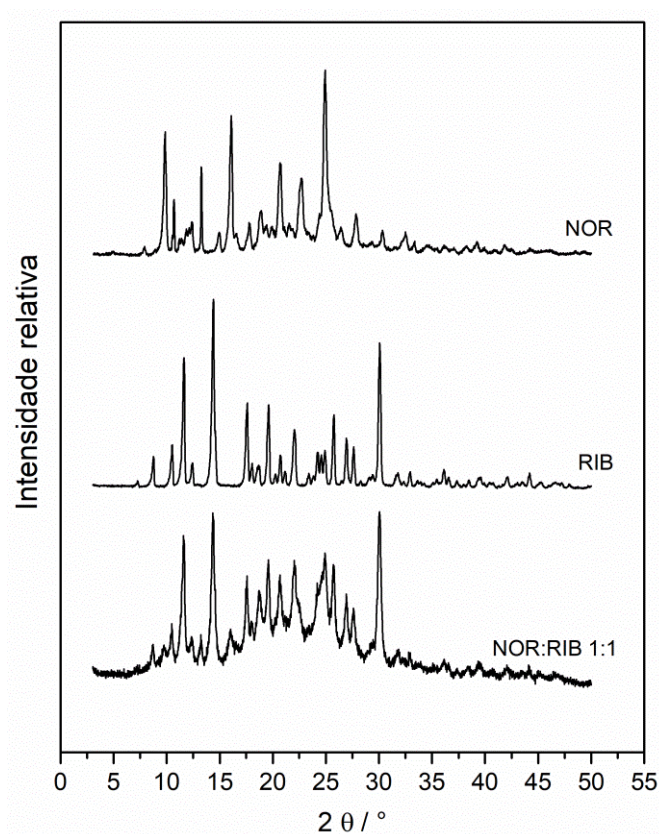


Figura 11. Difratogramas de raios X do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1

Comparando os difratogramas da Figura 11 observa-se no difratograma de raios X do produto NOR-RIB 1:1 que não houve a formação de um difratograma soma dos compostos NOR e RIB, mas sim o desaparecimento dos picos em 7,9°; 14,9°; 20,3°; 21,2°; 22,8°; 23,4°; 26,4°; 28,3°; 30,3° e 32,5° do NOR e da RIB. Desta forma, observa-se a formação um novo padrão de difração para o produto de síntese, o qual indica a formação de um cocrystal.

FTIR

Para investigar as regiões de interação entre os reagentes na formação do cocrystal foram realizadas medidas de FTIR, e a comparação dos espectros de infravermelho podem ser observados na Figura 12.

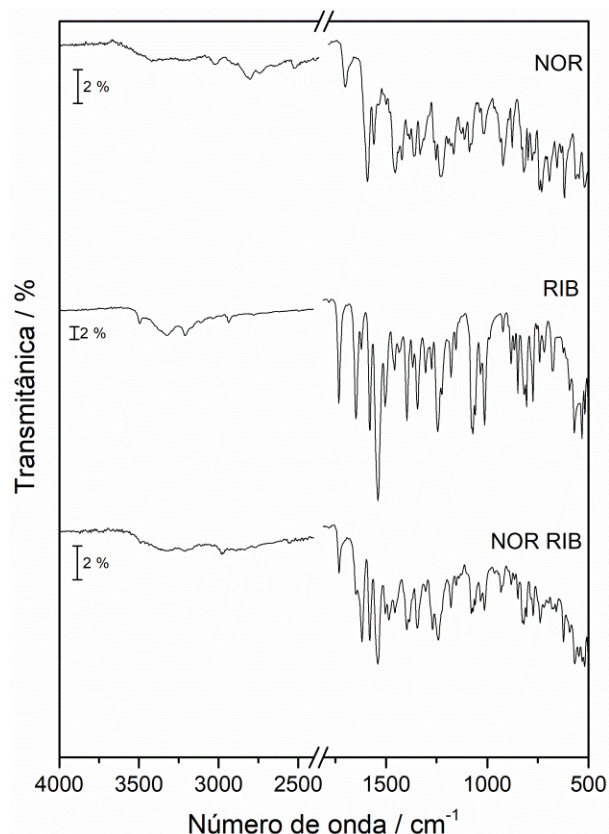


Figura 12. Espectros de infravermelho do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1

Tabela 9. Atribuição dos principais grupos funcionais aos modos vibracionais do NOR, RIB e NOR:RIB1:1.

Número de ondas (cm ⁻¹)	N-H	O-H	C=O	C-F	C-O _{ácido}	C-O _{álcool}
Amostras						
Norfloxacino	3429	2830 ácido	1728	1270	1251	-
Riboflavina	3494	3327 álcool	1731	-	-	1070 primário 1012 secundário
NOR:RIB 1:1	3495	2850 ácido 3328 álcool	1720	1271	1250	1070 primário 1015 secundário

São observadas na Figura 12 as bandas características da RIB já caracterizadas, e as bandas características do NOR em 2830 cm⁻¹ referente ao estiramento O-H, a banda em 1728 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O, a banda em 1251 cm⁻¹ referente ao estiramento C-O, a banda em 3429 cm⁻¹ referente ao estiramento N-H e a banda em 1270 cm⁻¹ referente ao

estiramento C-F. No entanto no espectro do NOR:RIB observa-se a bandas em 3495 cm^{-1} referentes ao estiramento N-H, deslocadas em relação ao NOR e a banda em 1720 cm^{-1} referente ao estiramento C=O deslocadas em relação a RIB, portanto acredita-se que houve interações nestas regiões, entre os grupos C=O da lactama da RIB e do N-H do ácido do NOR, para a formação do cocrystal.

TG/DTG-DTA

Na Figura 13 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA do NOR, da RIB e do cocrystal NOR:RIB 1:1.

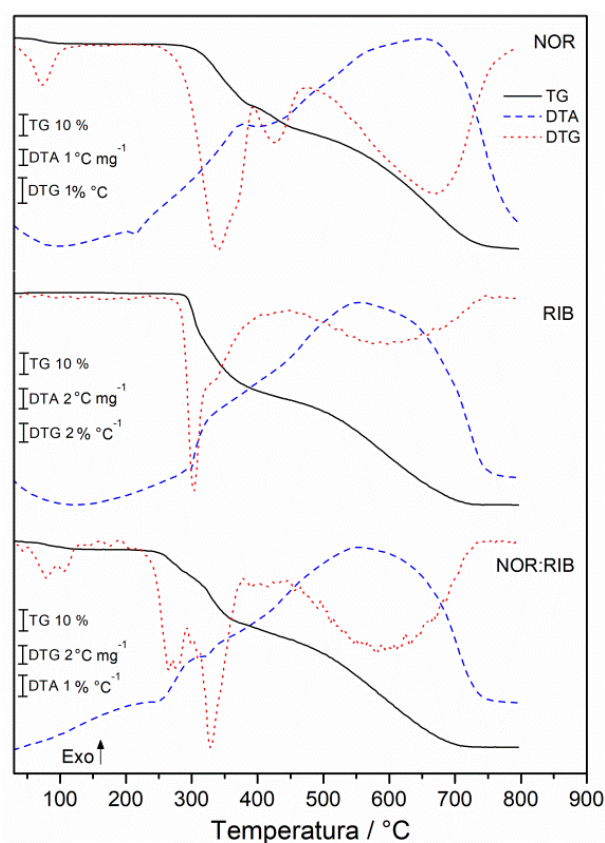


Figura 13. Curvas TG/DTG-DTA do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1

As curvas TG/DTG-DTA mostram que o NOR é estável até $235\text{ }^{\circ}\text{C}$ e apresenta quatro etapas de perda de massa. A primeira etapa está relacionada com a desidratação térmica, a segunda etapa é referente à degradação térmica da matéria orgânica. A terceira e quarta etapas da perda de massa estão associadas à decomposição térmica e decomposição oxidativa do material carbonáceo. O pico endotérmico a $213\text{ }^{\circ}\text{C}$ na curva DTA está associado à fusão do composto.

As curvas TG/DTG-DTA mostram que o RIB é estável até 261 °C e apresenta três etapas de perda de massa. A primeira e segunda etapa são eventos sobrepostos e são consideradas decomposições térmicas complexas, referentes a decomposição térmica do composto. A terceira perda de massa está associada a decomposição oxidativa do material carbonáceo. O pico endotérmico a 298 °C na curva DTA está associado à fusão do composto.

As curvas TG/DTG-DTA do NOR:RIB mostraram que o composto é estável até 200 °C e apresenta quatro etapas de perda de massa. A primeira etapa é referente a perda de voláteis (água e clorofórmio), a segunda etapa de perda de massa refere-se à decomposição térmica do composto seguida da terceira etapa, associada a decomposição térmica e por fim a quarta etapa da perda de massa, associada a decomposição oxidativa do material carbonáceo. Nenhum resíduo foi observado no final das análises. As faixas de temperatura, perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG / DTG-DTA de NOR, RIB e NOR:RIB 1:1 estão ilustradas na Tabela 10.

Embora as técnicas de TG/DTG-DTA não sejam amplamente utilizadas no estudo e caracterização de cocristais, elas são essenciais para determinar a estabilidade térmica desses compostos, a presença de água e solvente não ligados ou adsorvidos, e podem indicar a interação entre os reagentes. Assim como são necessárias para melhor interpretação das curvas DSC. Mudanças na estabilidade térmica do produto de síntese mecanoquímica indicam interação entre API e coformador (KULLA, 2016). O cocrystal apresentou estabilidade térmica (200 °C) mais baixa que o API (235 °C) e do coformador (261 °C), indicando interação entre os reagentes.

Tabela 10. Faixas de temperatura (θ °C), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, RIB e NOR:RIB

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	Resíduo
						m/%
NOR	θ/ °C	40-114	235-393	393-467	467-790	0
	Δm/%	3,48	29,19	11,57	55,76	
	T _p /°C		377 ↑		647 ↑	
RIB	θ/ °C	260-398		398-760		0
	Δm/%	46		54		
	T _p /°C	(299-401)*		554 ↑		
NOR-RIB 1:1	θ/ °C	35-125	200-292	29-380	380-760	0
	Δm/%	4,62	11,13	25,30	58,95	
	T _p /°C				53 ↑	

↓ pico endotérmico; ↑ pico exotérmico; * exoterma

DSC

A utilização do DSC no estudo de cocristais é muito comum, pois é uma técnica rápida que utiliza pouca quantidade de amostra e com o auxílio de outras técnicas permite diferenciar cocristais de polimorfos, e misturas físicas de compostos eutéticos. A interpretação detalhada das curvas DSC fornecem informações sobre a formação de cocristais, a temperatura de fusão é a propriedade físico-química de mais fácil medição nos cocristais, a qual é alterada devido à obtenção da nova fase cristalina, que resulta em diferentes energias de rede, em 51% dos casos os cocristais apresentam temperaturas de fusão intermediárias ao API e coformador, 39% apresentam temperaturas de fusão mais baixas, 6% apresentam temperaturas de fusão mais elevadas e 4% apresentam temperaturas de fusão igual ao do API ou do coformador (NANUBOLU, 2016; PERLOVICH, 2015).

Na Figura 14 são apresentadas as curvas DSC do NOR, RIB e do NOR:RIB 1:1.

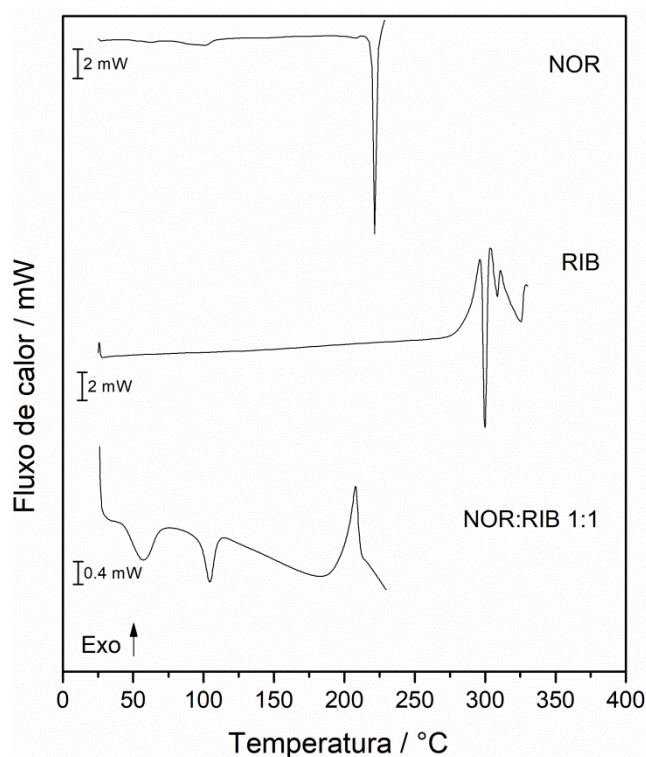


Figura 14. Curvas DSC do NOR, RIB e NOR:RIB 1:1

Na curva DSC do NOR, observa-se um evento endotérmico na faixa de 75-110 °C referente a desidratação ($\Delta H = 28,3 \text{ J g}^{-1}$), o que concorda com os dados das curvas TG/DTG-DTA (Figura 13), e com Salceanu e colaboradores que descrevem que esse evento ocorre devido à desidratação da NOR e não é imediatamente reversível, podendo demorar até 7 dias

para absorver novamente água de hidratação, dependendo da umidade relativa (SALCEANU, 2018). Observa-se um pico endotérmico em 221 °C referente a fusão NOR ($\Delta H = 128,2 \text{ J g}^{-1}$).

Na curva DSC da RIB, foram observados alguns eventos endotérmicos e exotérmicos sobrepostos, na faixa de 260-325 °C, que estão relacionados à decomposição térmica da matéria orgânica e à fusão do produto decomposto. A temperatura do pico de fusão é de 303 °C, no entanto, não é possível calcular a entalpia devido a sobreposição dos eventos.

Na curva DSC do NOR:RIB 1:1, observa-se dois picos endotérmicos largos que correspondem à liberação de voláteis em 81 °C ($\Delta H = 43,2 \text{ J g}^{-1}$), e 111 °C ($\Delta H = 26,7 \text{ J g}^{-1}$). O pico exotérmico em 207 °C ($\Delta H = 82,8 \text{ J g}^{-1}$) é atribuído à decomposição térmica da matéria orgânica, estas informações estão de acordo com as curvas TG/DTG-DTA, que mostram perda de massa de 4,62 % entre 35-125 °C e que este composto é estável até 200 °C.

Analisando os resultados da análise térmica observa-se que a curva DSC da mistura NOR: RIB 1:1 não apresentou picos de fusão do API ou do coformador e ainda é observada uma diminuição na estabilidade térmica. Assim, ficou evidente que a síntese mecanoquímica promoveu interação entre o API e coformador, e formação de um cocrystal.

Sistema Norfloxacinol : Ácido salicílico

DRXP

A amostra de NOR:SA na proporção 1:1 (mol:mol) foi sintetizada pelo método mecanoquímico e foram realizadas análises para caracterizá-la, na Figura 15 é apresentada a comparação dos difratogramas de raios X dos reagentes, NOR, SA sem moagem, NOR moído e dos produtos de moagem NOR:SA 1:1 (1 dia após a síntese) e NOR:SA 1:1 (12 meses após a síntese).

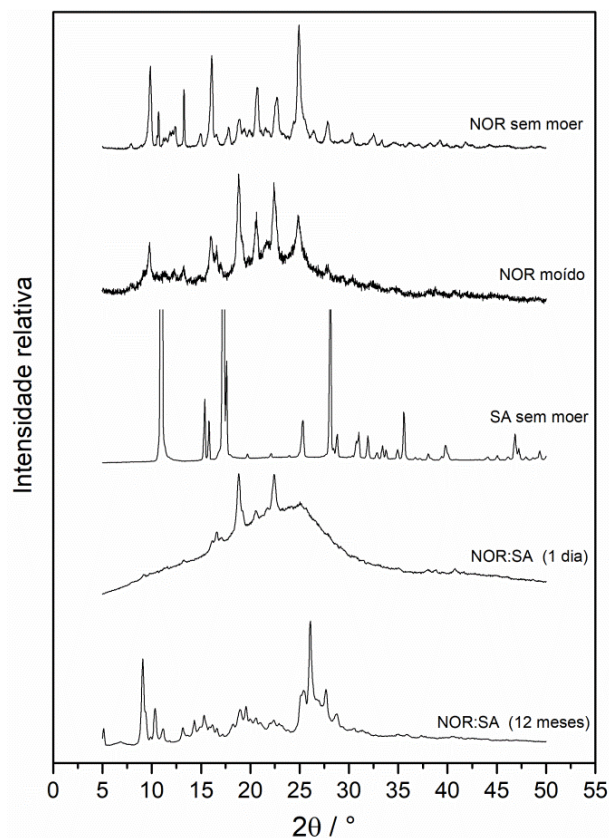


Figura 15. Difratomogramas de raios X do NOR sem moagem, NOR após moagem, SA sem moagem (ampliado), NOR:SA 1:1 analisada 1 dia após moagem e NOR:SA 1:1 analisada 12 meses após moagem

A amostra de NOR:SA 1:1 foi moída e em seguida analisada obtendo-se o difratograma “NOR:SA (1 dia)”, e esta mesma amostra foi analisada novamente 12 meses após moagem e foram obtidos o difratogramas “NOR:SA (12 meses)”. Observa-se que o amostra NOR:SA 1:1 analisada 1 dia após moagem sofreu amorfização, não é observado nenhum pico de difração relacionado ao SA, no entanto os picos em $18,8^\circ$; $20,6^\circ$; $22,4^\circ$; $16,6^\circ$ e $24,9^\circ$ são referentes ao NOR e ainda podem ser identificado no difratograma da amostra NOR:SA (1 dia). Quando a amostra é analisada 12 meses após sua moagem não são observados os picos de difração referentes ao NOR e ao SA, no entanto são observados novos picos de difração em $5,1^\circ$; $9,0^\circ$; $10,3^\circ$; $11,2^\circ$; $14,3^\circ$; $25,4^\circ$; $26,1^\circ$, assim como o desaparecimento de picos do NOR e do SA, obtendo-se um novo padrão de difração para esta amostra de NOR:SA 1:1 12 meses após a moagem, mostrando que houve a formação de uma nova fase cristalina, ou seja, o processo de moagem promoveu interação entre NOR e SA resultando em um novo padrão de difração para o composto NOR:SA 1:1 e formação de um novo cocrystal.

Para estudar o evento exotérmico observado na curva DSC (Figura 19) da amostra de NOR:SA 1:1, sintetizou-se novamente a amostra e a mesma foi aquecida até 160 °C em aparelho de ponto de fusão (temperatura superior ao evento exotérmico) e posteriormente analisada por DRXP, a comparação entre o difratograma do NOR:SA (12 meses) e NOR:SA (aquecida até 160 °C) pode ser observada na Figura 16.

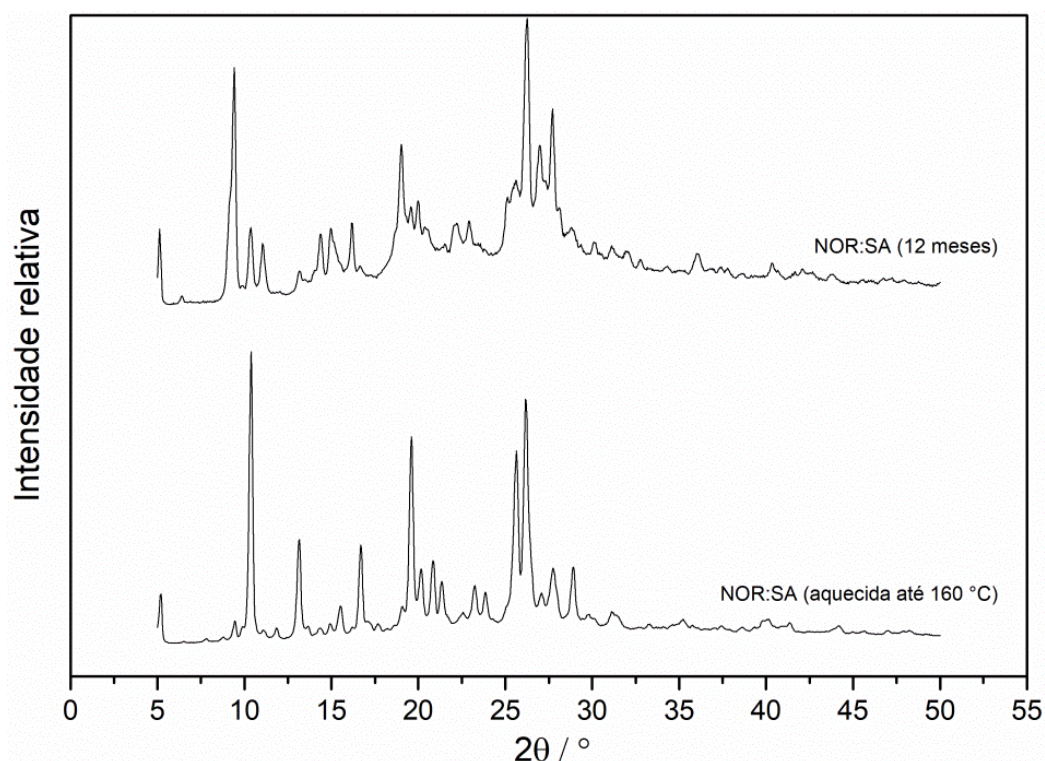


Figura 16. Difratogramas de raios X do NOR:SA 1:1 analisada 12 meses após moagem e NOR:SA após aquecimento até 160°C

Observa-se que os difratogramas obtidos para as amostras NOR:SA (12 meses) e NOR:SA (aquecida até 160 °C) são semelhantes, a maioria dos picos de difração são coincidentes, mas com intensidades diferentes devido a orientações preferenciais. A diferença no padrão de difração das duas amostras pode estar relacionada à cristalinidade e pureza das amostras. Portanto o processo de aquecimento e resfriamento da amostra NOR:SA amorfizada resulta na cristalização do composto no novo padrão de difração em questão de minutos e com maior cristalinidade, visto que não é observado halo na linha base do difratograma, característico de composto amorfo.

FTIR

Para investigar as regiões de interação entre os reagentes na formação do cocrystal foram realizadas medidas de FTIR, e a comparação dos espectros de infravermelho podem ser observados na Figura 17.

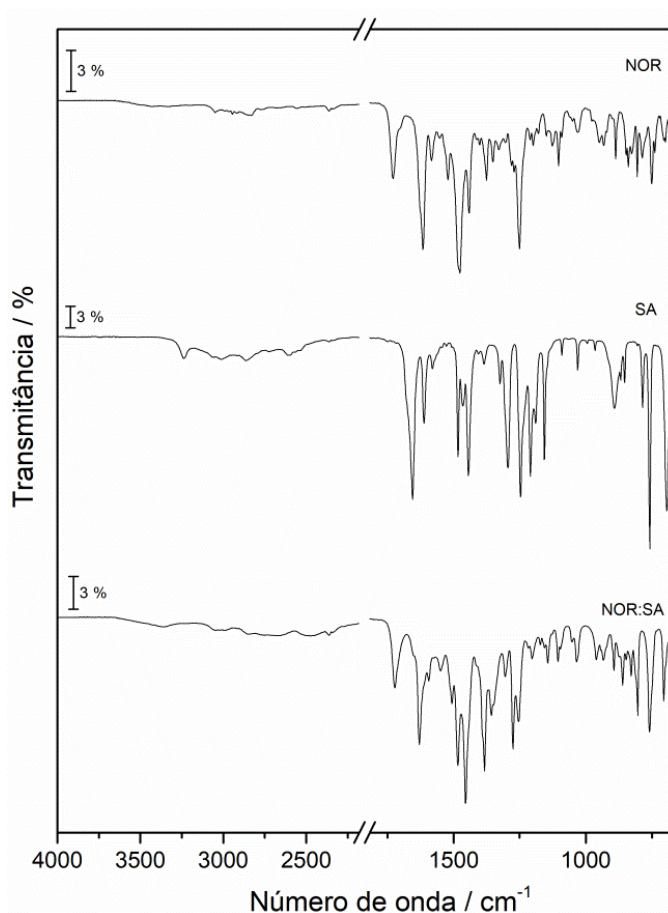


Figura 17. Espectros de infravermelho do NOR, SA e NOR:SA 1:1

Tabela 11. Atribuição dos principais grupos funcionais aos modos vibracionais do NOR, SA e NOR:SA 1:1.

Número de ondas (cm ⁻¹)	N-H	O-H _{fenol}	O-H _{ácido}	C=O _{ácido}	C=O _{cetona}	C-O _{ácido}	C-F
Amostras							
Norfloxacino	3429		2830	1728	1615	1251	1270
Ácido salicílico		3234	2848	1655		1247	
NOR:SA 1:1	3364		2844	1721	1629	1254	1275

São observadas na Figura 17 as bandas características do NOR já caracterizadas, e as bandas características do SA em 3234 cm⁻¹ referente ao estiramento O-H_{fenol}, a banda em 2848 cm⁻¹ referente ao estiramento O-H, a banda em 1655 cm⁻¹ referente ao estiramento

C=O_{ácido}, a banda em 1247 cm⁻¹ referente ao estiramento C-O_{ácido}. No entanto no espectro do NOR:SA observa-se a bandas do SA em 3234 cm⁻¹ e 1655 cm⁻¹ referentes aos estiramentos O-H_{fenol} e C=O_{ácido}, respectivamente diminuíram consideravelmente, e do NOR a banda em 2830 cm⁻¹ e 1615 cm⁻¹ referentes aos estiramentos O-H_{ácido} e C=O_{cetona} encontra-se deslocadas para valores mais altos, portanto acredita-se que houve interações nestas regiões, entre os grupos O-H_{fenol} e C=O_{ácido} do SA com os grupos O-H_{ácido} e C=O_{cetona} do NOR, para a formação do cocrystal.

TG-DTG/DTA

Na Figura 18 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA do NOR, SA e NOR:SA 1:1.

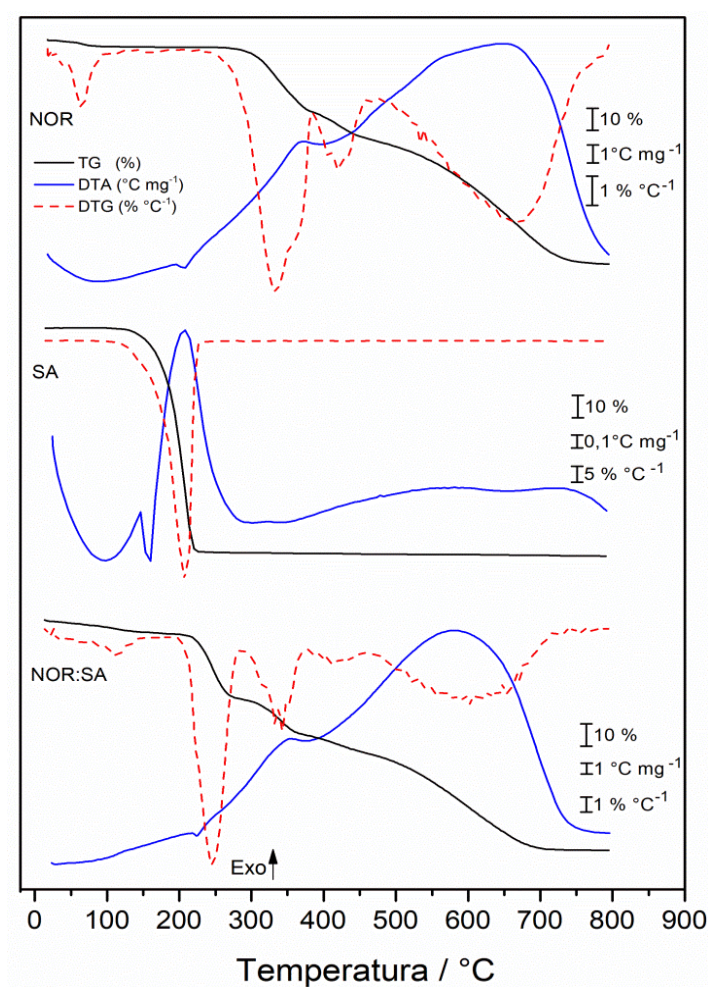


Figura 18. Curvas TG/DTG-DTA do NOR, SA e NOR:SA 1:1

Nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, já caracterizado, observava-se que o composto é estável até 235 °C, com um pico endotérmico na curva DTA em 213 °C, referente a fusão.

Nas curvas TG/DTG-DTA do SA, observa-se que o composto é estável até 155 °C e apresenta duas etapas de perda de massa sobrepostas, a primeira etapa é referente à sublimação parcial da amostra, e a segunda etapa referente a evaporação do composto (RIBEIRO, 1996). Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 155 °C associado à fusão do SA. Os eventos (sublimação, fusão e evaporação) foram observados e confirmados no aparelho de ponto de fusão.

Nas curvas TG/DTG-DTA do NOR:SA 1:1, observa-se que o composto apresenta estabilidade térmica de 225 °C e cinco etapas de perda de massa. A primeira e está associada à perda de voláteis (solvente utilizado na síntese e água fracamente ligada). A segunda, terceira e quarta etapas estão associadas a decomposição térmica do composto. A quinta e última etapa é referente a decomposição oxidativa do material carbonáceo. Observa-se na curva DTA um pico endotérmico em 225 °C referente à fusão do composto, processo simultâneo à decomposição. Não foi observado resíduo ao final das análises.

Observa-se que o composto moído apresentou estabilidade térmica diferente dos reagentes puros, indicando que houve interação entre o NOR e o SA. Outro indício de interação entre os reagentes é que o SA apresenta uma etapa de perda de massa considerável, referente à evaporação da amostra, e este evento não é observado para o NOR:SA 1:1.

Tabela 12. Faixas de temperatura (θ °C), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, SA e NOR:SA

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	5ª etapa	Resíduo m/%
NOR	θ / °C	40-100	235-393	393-467	467-790		
	Δm /%	2,4	29,2	11,6	55,8		0
	T_p /°C		377 ↑		647 ↑		
SA	θ / °C	115-155	155-235				
	Δm /%	2,3	97,7				0
	T_p /°C						
NOR:SA 1:1	θ / °C	40-140	225-293	293-384	384-470	470-732	
	Δm /%	4,2	29,0	16,2	8,4	42,6	0
	T_p /°C			290-370*		596↑	

↑ pico exotérmico; * exoterma

DSC

Na Figura 19 são apresentadas as curvas DSC do NOR, SA e do NOR:SA 1:1.

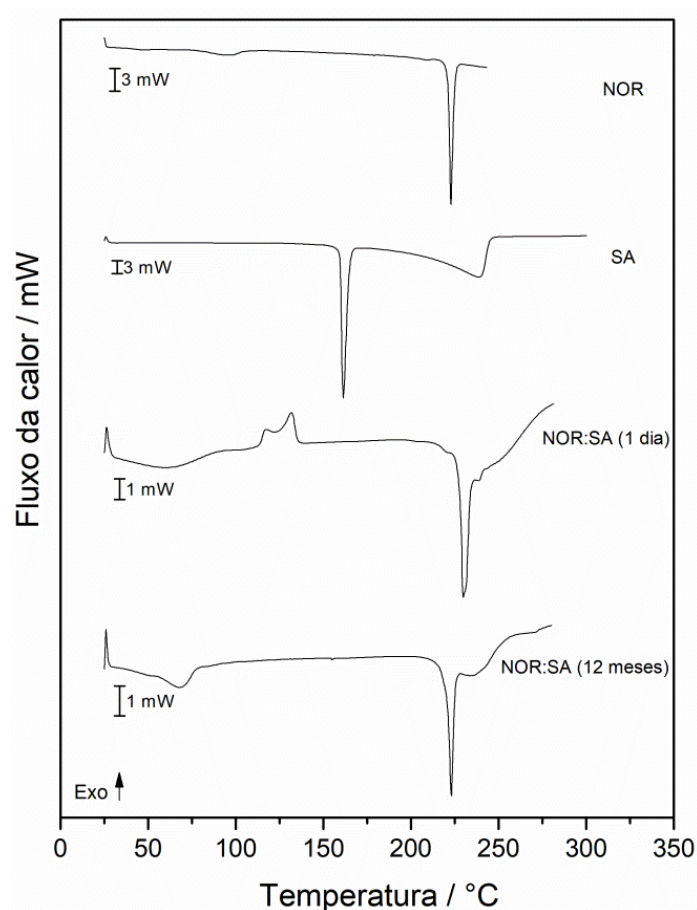


Figura 19. Curvas DSC do NOR, SA, NOR:SA analisada 1 dia após a síntese e NOR:SA analisada 12 meses após a síntese

Na curva DSC do NOR, já caracterizada, observa-se um endotérmico em 221 °C ($\Delta H = 128,2 \text{ J g}^{-1}$), referente a fusão deste composto. Na Figura 19 curva DSC do SA observa-se um pico endotérmico agudo em 160 °C ($\Delta H = 200,7 \text{ J g}^{-1}$), referente à fusão do SA, seguido de uma endoterma entre 198 - 244 °C ($\Delta H = 415,1 \text{ J g}^{-1}$), referente à evaporação da amostra de SA. Analisando a curva DSC do composto NOR:SA 1:1 analisado 1 dia após moagem observa-se uma endotérma entre 36 - 88 °C ($\Delta H = 43,3 \text{ J g}^{-1}$) referente à desidratação, em seguida observa-se dois eventos exotérmico sobrepostos, com picos em 114 °C e 131 °C que podem estar associados a cristalização da amostra, visto que o processo de amostra causa amorfização parcial da mesma, e por fim um pico endotérmico agudo em 231 °C ($\Delta H = 43,3 \text{ J g}^{-1}$) referente a fusão do composto, seguido da decomposição térmica. Na curva DSC da amostra de NOR:SA 1:1 analisado 12 meses após moagem observa-se uma endotérma entre

36 - 90 °C ($\Delta H = 59,2 \text{ J g}^{-1}$) referente à liberação do solvente e água presentes na amostra, seguido de um pico endotérmico agudo associado à fusão do composto em 224 °C ($\Delta H = 71,0 \text{ J g}^{-1}$), não são observados os eventos exotérmicos associados a cristalização.

O desaparecimento do evento exotérmico na amostra analisada 12 meses após a moagem sugere que este evento pode estar associado a cristalização da amostra em uma nova fase, informações já confirmadas pelo difratogramas de raios X (Figura 16). A diferença entre as temperaturas de fusão do NOR:SA (1 dia) e NOR:SA (12 meses) pode estar relacionada a presença de fase amorfa que atua como contaminante na amostra de NOR:SA (12 meses).

Alterações no comportamento térmico da amostra indicam que houve interação entre os reagentes, observa-se ocorrência de apenas um pico de fusão para o NOR:SA 1:1 (231 °C), indicando a obtenção de um único produto após a moagem (e aquecimento) e mostrando que houve interação entre os reagentes e formação do cocrystal.

Sistema Norfloxacino : Ácido Succínico

DRXP

A amostra de NOR:SUC na proporção 1:1 (mol:mol) foi sintetizada pelo método mecanoquímico e foram realizadas análises para caracterizá-la, na Figura 20 é apresentada a comparação dos difratogramas de raios X dos reagentes NOR, SUC e do produto da moagem NOR:SUC 1:1.

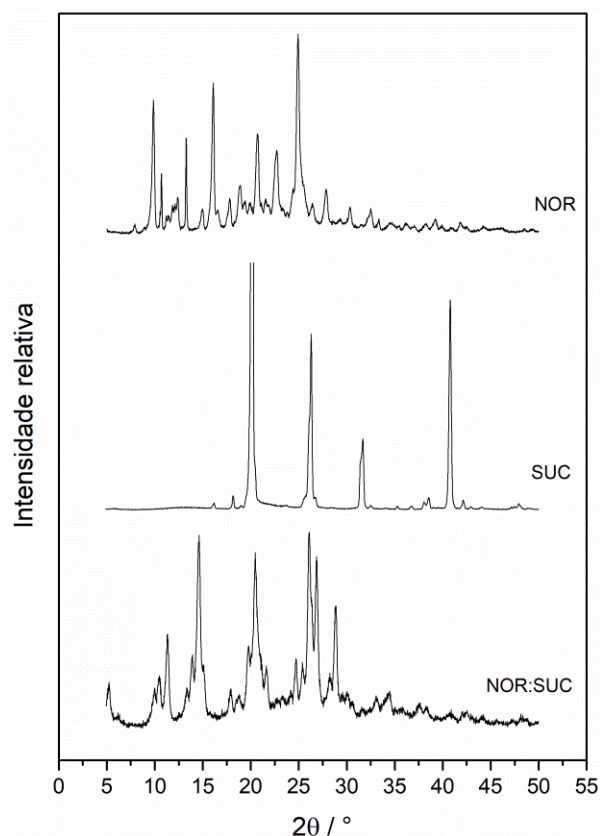


Figura 20. Difratogramas de raios X do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1

Comparando os difratogramas da Figura 20 observa-se no difratograma de raios X do produto NOR:SUC 1:1 que não houve a formação de um difratograma soma dos compostos NOR e SUC. No difratograma do produto NOR:SUC 1:1 são observados novos picos de difração em 5,4°; 10,5°; 11,3°; 13,9°; 14,6°; 20,5°; 26,1°; 26,8° e 28,8°, e não são observados os principais picos de difração do NOR (em 7,9°; 10,7°; 12,4°; 13,3°; 16,8°; 17,8°; 18,9°; 20,7°; 22,7°; e 24,9°) e do SUC (em 20,1°; 26,0°; 31,7° e 40,8°), mostrando a formação do cocrystal. Desta forma, observa-se a formação um novo padrão de difração para o produto de síntese, o qual indica a formação de um cocrystal.

FTIR

Para investigar as regiões de interação entre o NOR e o SUC na formação do cocrystal foram realizadas medidas de FTIR, e a comparação dos espectros de infravermelho podem ser observados na Figura 21.

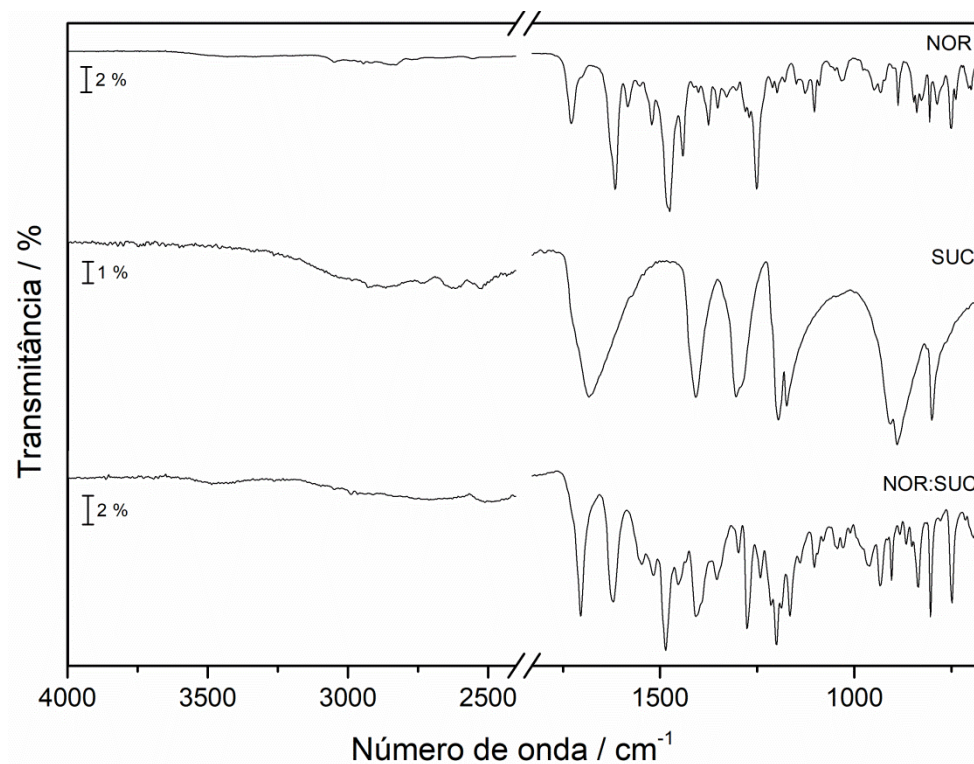


Figura 21. Espectros de infravermelho do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1

Tabela 13. Atribuição dos principais grupos funcionais aos modos vibracionais do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1

Número de ondas (cm ⁻¹)	O-H _{ácido}	C=O _{ácido}	C-O _{ácido}	C=O _{cetona}	N-H	C-F
Amostras						
Norfloxacino	2830	1728	1251	1615	3429	1270
Ácido succínico	2865	1683	1304			
NOR:SUC 1:1	2988	1704	1298	1620	3486	1276

São observadas na Figura 21 as bandas características do NOR, já caracterizadas, e as bandas características do SUC, o estiramento C=O em 1683 cm⁻¹, o estiramento C-O em 1304 cm⁻¹, a bandas em 2865 cm⁻¹ referentes ao estiramento O-H, respectivamente (PAVIA, 2010). No espectro de infravermelho do produto NOR:SUC 1:1 observa-se os estiramentos O-H, C=O e C-O dos ácidos carboxílicos deslocados em relação ao NOR e ao SUC, portanto acredita-se que houve a formação de um homosínton ácido-ácido e consequentemente a formação do cocrystal na proporção 1:1.

TG/DTG-DTA

Na Figura 22 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.

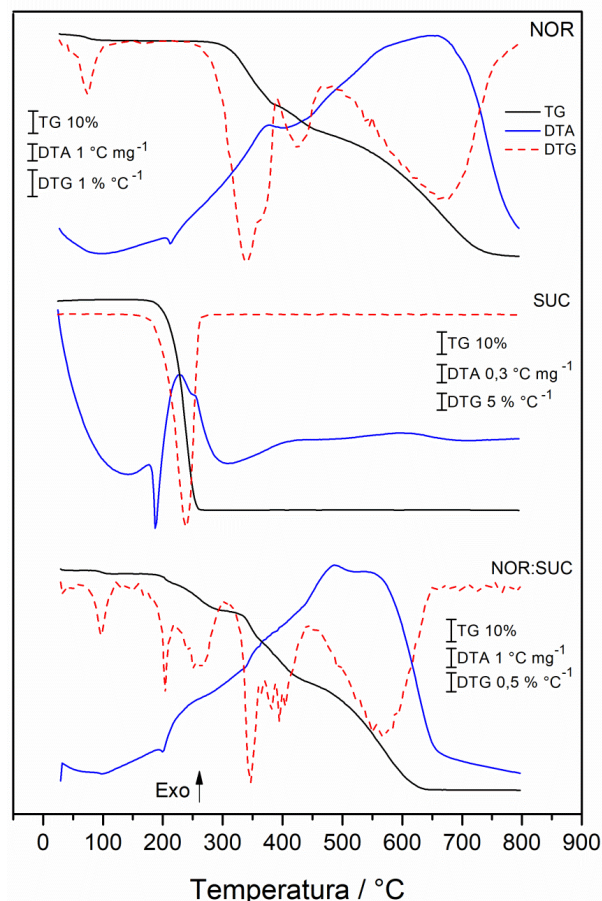


Figura 22. Curvas TG/DTG-DTA da NOR, SUC e NOR:SUC 1:1

As curvas TG/DTG-DTA na Figura 22 mostram o comportamento térmico do NOR, já descrito anteriormente, observa-se que o SUC é estável até 178 °C e apresenta uma etapa de perda de massa, associada à evaporação do composto (CAIRES, 2010). O composto inicia uma etapa de sublimação, com pequena perda de massa, seguida de um pico endotérmico em 178 °C na curva DTA está associado à fusão do composto.

As curvas TG/DTG-DTA do NOR:SUC mostraram que o composto é estável até 194 °C e apresenta seis etapas de perda de massa, sendo as cinco últimas sobrepostas. A primeira é referente à perda de voláteis (água e clorofórmio), a segunda, terceira, quarta e quinta etapas de perda de massa referem-se à decomposição térmica do composto seguido da sexta e última etapa, referente a decomposição oxidativa do material carbonáceo. Nenhum resíduo foi observado no final das análises. As faixas de temperatura, perda de massa (Δm) e

temperatura de pico (T_p) observadas em cada etapa nas curvas TG / DTG-DTA de NOR, SUC e NOR:SUC 1:1 estão ilustradas na Tabela 14.

Observa-se que o NOR:SUC apresenta estabilidade térmica intermediária (194 °C) ao NOR (235 °C) e SUC (179 °C), alterações na estabilidade térmica do produto de síntese pode indicar interação entre o API e coformador e formação do cocrystal.

Tabela 14. Faixas de temperatura (θ °C), perda de massa (Δm) e temperatura de pico (TP) observadas em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA do NOR, SUC e NOR:SUC

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	5ª etapa	6ª etapa	Resido m / %
NOR	θ / °C	40-114	235-393	393-467	467-790			
	Δm /%	3,48	29,19	11,57	55,76			0
	T_p /°C		377 ↑		647 ↑			
SUC	θ / °C	130-178	179-272					
	Δm /%	2,0	98					0
	T_p /°C		247↑					
NOR:SUC 1:1	θ / °C	35-115		194-461			461-700	
	Δm /%	1,8		54,2			44	0
	T_p /°C			247↑			513↑	

↓ pico endotérmico; ↑ pico exotérmico

DSC

Na Figura 23 são apresentadas as curvas DSC do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1.

Na Figura 23 são observadas as curvas DSC do NOR, o qual funde em 221 °C ($\Delta H = 128,2 \text{ J g}^{-1}$), na curva DSC do SUC observa-se um pico endotérmico característico de processo de fusão em 191 °C ($\Delta H = 304,37 \text{ J g}^{-1}$), na curva DSC do composto NOR:SUC 1:1 observa-se uma endotérma entre 88-110 °C ($\Delta H = 64,53 \text{ J g}^{-1}$), um pico endotérmico em 206 °C ($\Delta H = 152,93 \text{ J g}^{-1}$), referente à fusão do composto.

Alterações em relação à temperatura de fusão indica formação de cocrystal, a literatura descreve que aproximadamente 50% dos cocristais apresentam temperatura de fusão com valor entre a fusão do API e do coformador (NANUBOLU, 2016; PERLOVICH, 2015), o mesmo fenômeno é observado para o cocrystal NOR:SUC 1:1.

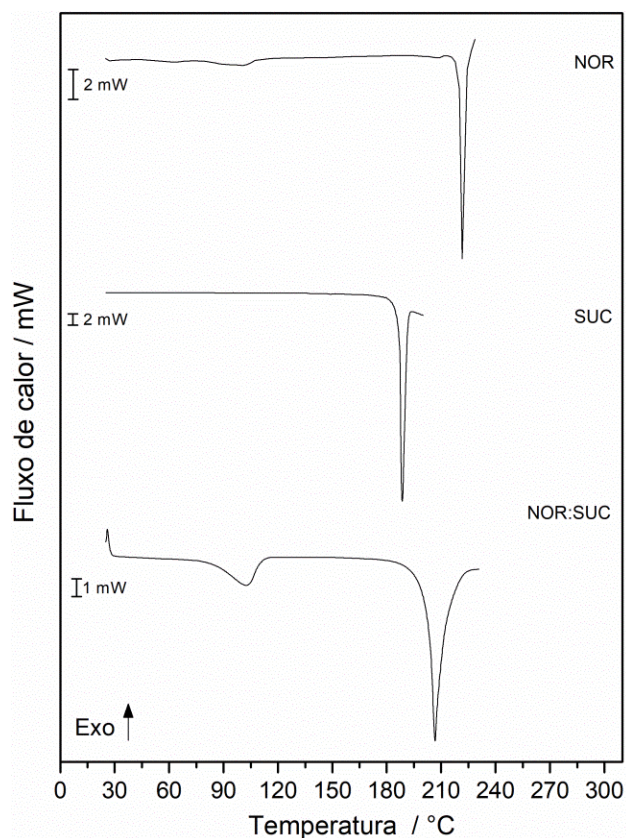


Figura 23. Curvas DSC do NOR, SUC e NOR:SUC 1:1

Durante a tentativa de obtenção do cocristais pode ocorrer à formação de sais orgânicos, Basavoju e colaborador descrevem a obtenção de um sal hidratado de norfloxacino com ácido succínico, obtido por moagem manual utilizando solvente água seguido de evaporação a temperatura controlada, no entanto este sal apresenta temperatura de fusão entre 226-330 °C (BASAVOJU, 2006), significativamente diferente da temperatura de fusão obtido para o NOR:SUC 1:1 (206 °C) deste trabalho, obtido por moagem em moinho de bolas utilizando solvente clorofórmio, portanto acredita-se que se trata de produtos diferentes.

Sistema Curcumina : Ácido ascórbico

DRXP

Na Figura 24 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, AASC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

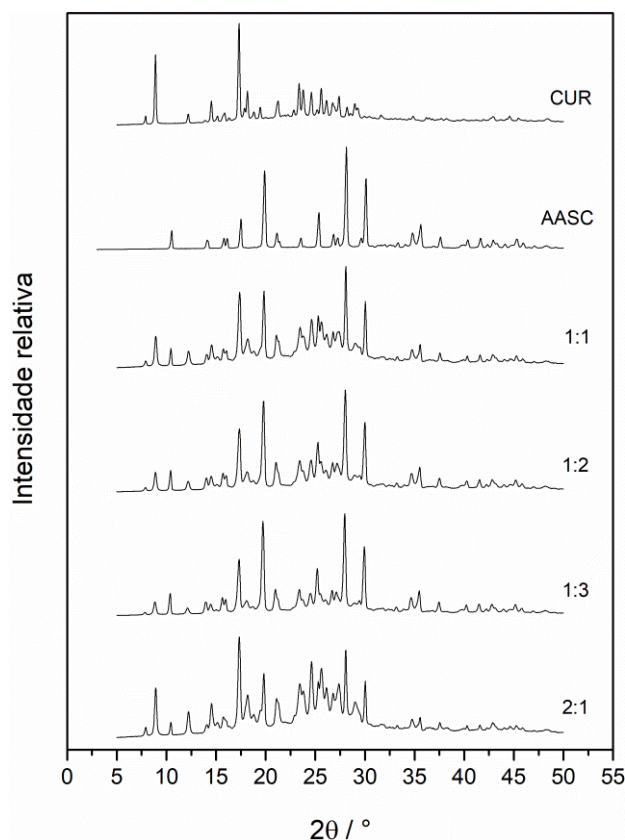


Figura 24. Difratogramas de raios X da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se que os difratogramas das amostras moídas são a soma dos difratogramas da CUR e SAC, não há deslocamentos nas posições dos picos de difração ou ocorrência de novos picos no difratogramas das misturas, observa-se a presença das fases amorfas dos reagentes, no entanto é evidente que não houve a formação de um novo padrão de difração, portanto não houve formação de cocristais nas condições adotadas.

A obtenção de “difratogramas soma” podem indicar a formação de misturas físicas ou de compostos eutéticos (um eutético pode ser definido como uma mistura, ou solução sólida descontínua, em determinada proporção na qual a temperatura de fusão é o mais baixo possível) (CHERUKUVADA, 2014), no entanto são necessárias medidas termoanalíticas para fornecer informações sobre a temperatura de fusão destas misturas e assim caracteriza-las corretamente como misturas físicas ou compostos eutéticos (GOUD, 2012).

FTIR

Na Figura 25 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, AASC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

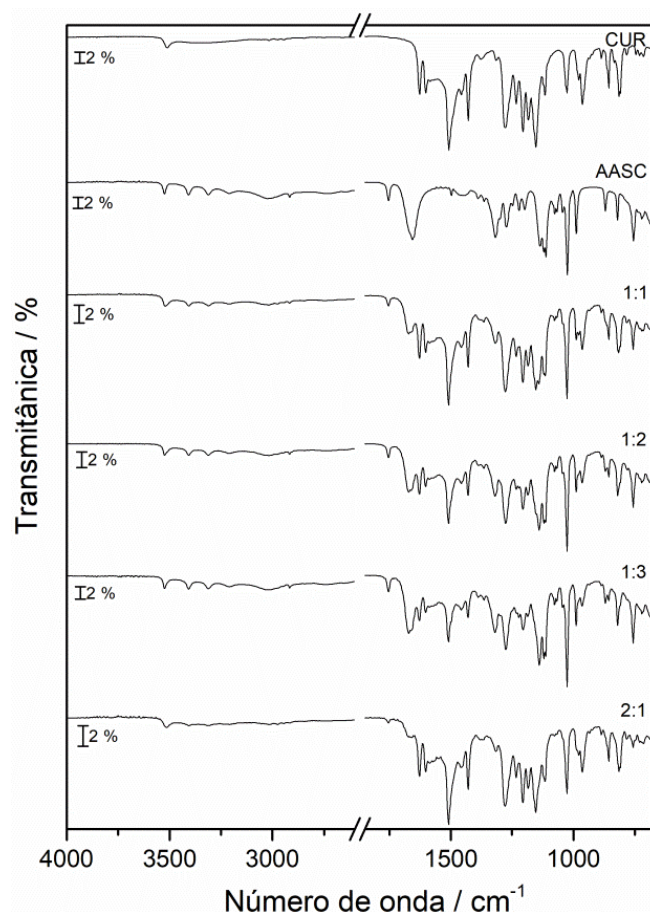


Figura 25. Espectros de infravermelho da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Na Figura 25 observa-se o espectro da CUR, já caracterizado. No espectro de FTIR do AASC observa-se as bandas em 3525 cm^{-1} , 3408 cm^{-1} , 3312 cm^{-1} e 3209 cm^{-1} referentes aos estiramentos O–H, a banda em 1754 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}_{\text{lactona}}$, a banda em 1655 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{C}_{\text{anel}}$, a banda em 1318 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{O}_{\text{éster}}$, seguidos das bandas em 1112 cm^{-1} e 1076 cm^{-1} referente aos álcoois primário e secundários, respectivamente (PAVIA, 2012).

Nos espectros das misturas nas proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 são observadas todas as bandas características da CUR e do AASC, é evidente a sobreposição dos dois espectros, não ocorre deslocamento nas posições de bandas ou desaparecimento de nenhuma banda, portanto o FTIR indica que nestas condições não houve interações entre o API e o coformador.

TG/DTG-DTA

Na Figura 26 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA da CUR, AASC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

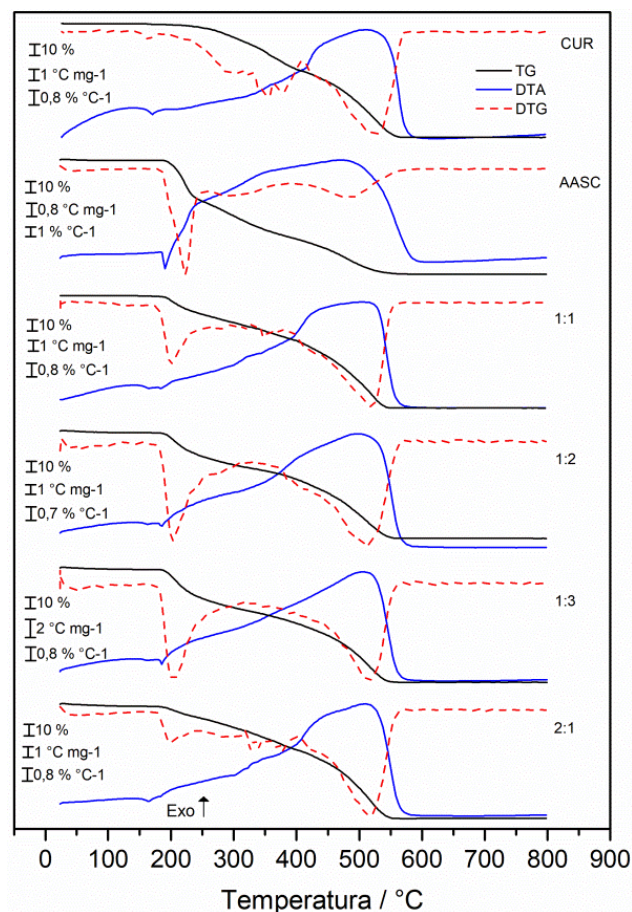


Figura 26. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a CUR é estável até 200 °C, e apresenta quatro etapas de perda de massa consecutivas, sendo que a primeira, segunda e terceiras etapas são eventos sobrepostos, ou seja, decomposições térmicas complexas, as três primeiras etapas são referentes à decomposições térmicas, e a quarta etapa de perda de massa está associadas à decomposição oxidativa do material carbonáceo. O pico endotérmico em 175 °C na curva DTA está associado à fusão do composto.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que o AASC é estável até 190 °C, e apresenta três etapas de perda de massa sobrepostas, as duas primeiras são referentes à decomposição térmica seguida da terceira e última etapa referente a decomposição oxidativa do material carbonáceo. O pico endotérmico em 190 °C na curva DTA está associado à fusão do composto.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **1:1** é estável até 185 °C, e apresenta três etapas de perda de massa sobrepostas, sendo a primeira e segunda etapa referente à decomposição térmica, e a terceira etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se dois picos endotérmicos em 164 °C e 184 °C.

Observa-se que as curvas TG/DTG-DTA das proporções **1:2** e **1:3** são muito semelhantes, ambas as misturas são estáveis até 186 °C, e apresentam duas etapas de perda de massa consecutivas, sendo a primeira etapa referente à decomposição térmica, e a segunda etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA da proporção **1:2** observa-se dois picos endotérmicos em 164 °C e 184 °C, enquanto para a proporção **1:3** observa-se dois picos endotérmicos em 163 °C e 185 °C.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **2:1** é estável até 185 °C, e apresenta três etapas de perda de massa sobrepostas, sendo a primeira e segunda etapa referente à decomposição térmica, e a terceira etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 164 °C.

Observou-se que a estabilidade térmica das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 (185 °C, 186 °C, 186 °C e 185 °C, respectivamente), foram menores que a estabilidade térmica da CUR (200 °C) e do AASC (190 °C), assim como os picos endotérmicos nas curvas DTA, que podem estar associados à fusão da CUR e AASC, estas diferenças de estabilidade térmica e diminuição das temperaturas de fusão poderiam estar associadas à formação de um cocrystal (KULLA, 2016), no entanto os difratogramas de raios X e espectros de infravermelho indicam a formação de misturas físicas ou de compostos eutéticos, que pode ser confirmado pelas curvas DSC, pois fornecem informações mais precisas sobre as temperaturas de fusão dos misturas estudados. Os Intervalos de temperatura ($\theta^{\circ}\text{C}$), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA pode ser consultados na Tabela 15.

Tabela 15. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	Resíduo %
CUR	θ / °C		200 – 425		409-580	
	m/%		41,5		58,5	0
	T_p /°C		-		511 ↑	
AASC	θ / °C		190-595			
	Δm /%		100			0
	T_p /°C		471↑			
1:1	θ / °C		185-590			
	Δm /%		100			0
	T_p /°C		506↑			
1:2	θ / °C	186-330	330-596			
	Δm /%	33,5	66,8			0
	T_p /°C	-	498↑			
1:3	θ / °C	186-325	325-590			
	Δm /%	37	63			0
	T_p /°C	-	506↑			
2:1	θ / °C		185-600			
	Δm /%		100			0
	T_p /°C		508↑			

↑ pico exotérmico

DSC

Na Figura 27 são apresentadas as curvas DSC da CUR, AASC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

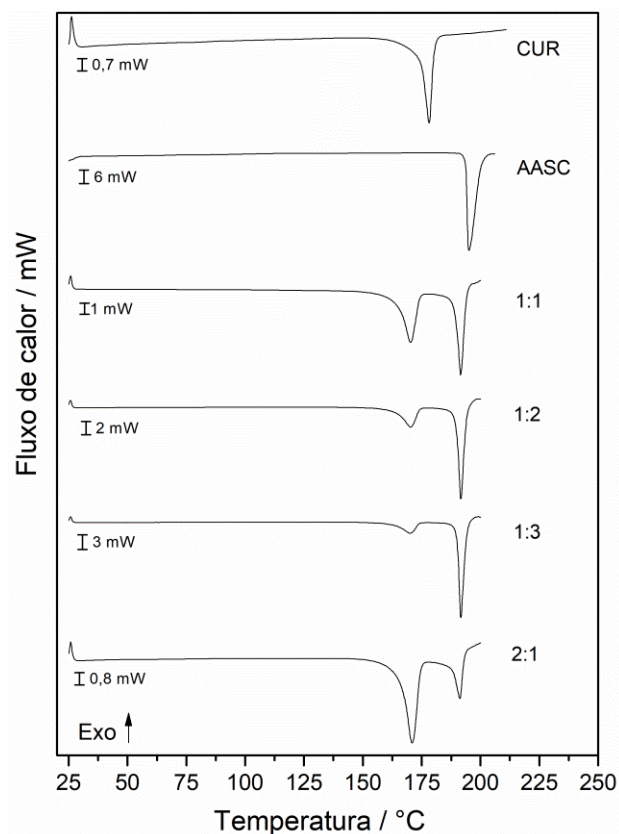


Figura 27. Curvas DSC da CUR, AASC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se na curva DSC da CUR um pico endotérmico referente à fusão em 178 °C (FUGITA, 2011) ($T_{\text{onset}} = 174 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 134,30 \text{ J g}^{-1}$), o alargamento do pico se deve a presença de curcuminóides (desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina), os quais diferem da curcumina nos grupos éteres. Na curva DSC do AASC observa-se um pico endotérmico referente à fusão em 195 °C ($T_{\text{onset}} = 193 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 272,9 \text{ J g}^{-1}$).

Nas curvas DSC das proporções estudadas **1:1**, **1:2**, **1:3** e **2:1** observa-se que cada curva apresenta dois picos endotérmicos em 170 °C e em 191 °C, referentes a fusão da CUR e do AASC, respectivamente, no entanto as entalpias dos picos de fusão observados em cada curva são consideravelmente diferentes, e podem ser observadas na Tabela 16.

Tabela 16. Entalpias de fusão das misturas CUR:AASC 1:1; 1:2; 1:3 e 2:1

Amostra	Entalpia (J g^{-1}) do 1º pico (170 °C)	Entalpia (J g^{-1}) do 2º pico (191 °C)
1:1	65,27	69,59
1:2	50,27	127,77
1:3	39,08	143,65
2:1	80,61	35,23

Os dados fornecidos pelas curvas DSC complementam os dados obtidos pelos difratogramas de raios X e espectros de infravermelho e curvas TG-DTG/DTA, a ocorrência dos picos de fusão do API e do coformador nas misturas mostram que houve a formação de misturas físicas em todas as proporções estudadas, e as alterações nas entalpias estão relacionadas com a concentração de cada composto na mistura.

A formação de mistura física mostra que não há interação entre o API e o coformador quando submetidos ao processamento mecânico de moagem, o ácido ascórbico poderia ser utilizado como excipiente sem prejudicar as propriedades físico-químicas da CUR.

Sistema Curcumina : Ácido cítrico

DRXP

Na Figura 28 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, CIT e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

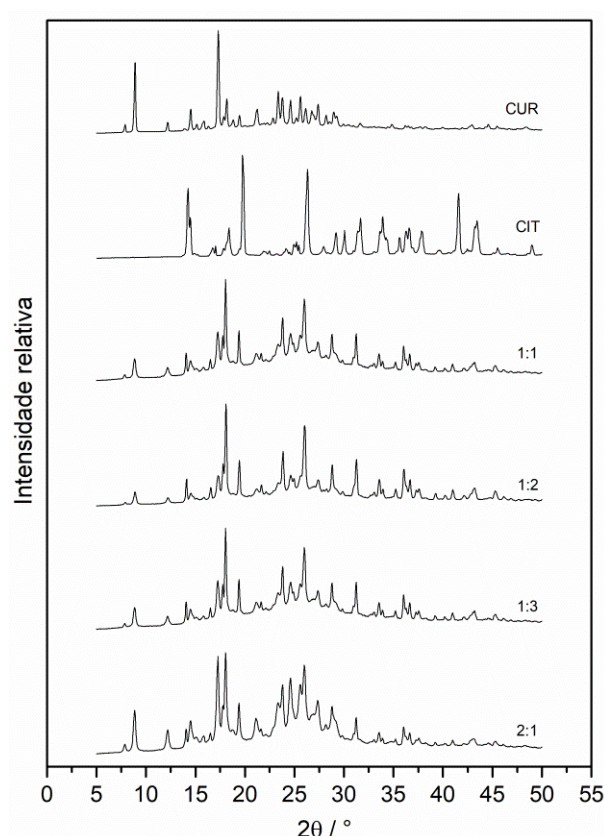


Figura 28. Difratogramas de raios X da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se que difratogramas das amostras moídas são a soma dos difratogramas da CUR e do CIT, não há deslocamentos nas posições dos picos de difração ou ocorrência de novos picos no difratogramas das misturas, observa-se a presença das fases amorfas dos reagentes, visto pela formação do halo na linha base do difratograma e presença de todos os picos de difração do API e do coformador, no entanto é evidente que não houve a formação de um novo padrão de difração, portanto não houve formação de cocristais nas condições adotadas. Os difratogramas soma podem indicar a formação de misturas físicas ou de compostos eutéticos, que são diferenciados com a realização de medidas termoanalíticas.

FTIR

Na Figura 29 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, CIT e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

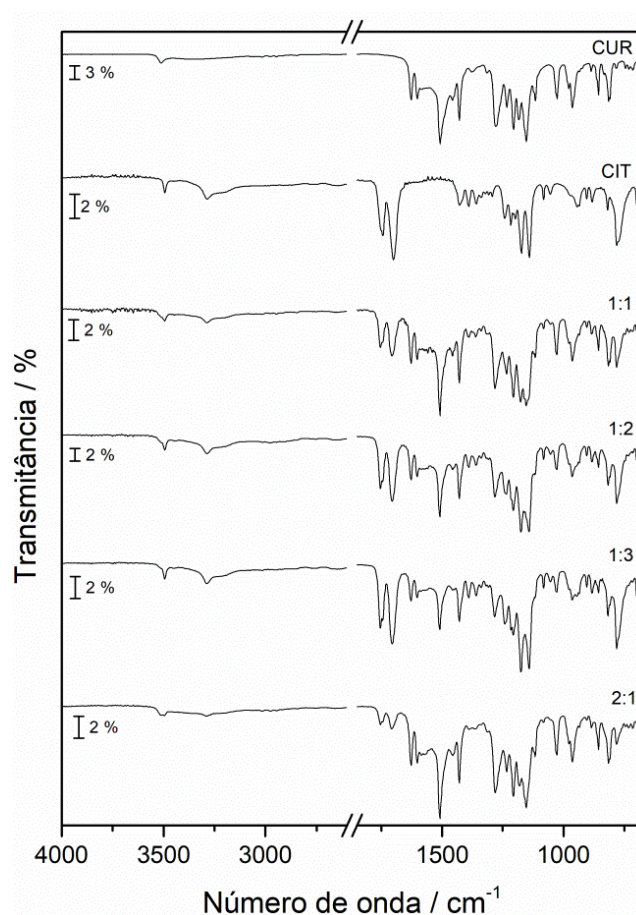


Figura 29. Espectros de infravermelho da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Na Figura 29 observa-se o espectro da CUR, já caracterizado. No espectro de FTIR do CIT são observadas as bandas em 3494 cm^{-1} e 3285 cm^{-1} referentes aos estiramentos O-H, a banda em 1700 cm^{-1} referente ao estiramento C=O, a banda em 1217 cm^{-1} referente ao estiramento C-O_{ácido}, a banda em 943 cm^{-1} referente à deformação angular fora do plano O-H e a banda em 1141 cm^{-1} referente ao estiramento C-O do álcool terciário (PAVIA, 2012).

Nos espectros das misturas das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 são observadas todas as bandas características da CUR e do CIT, é evidente a sobreposição dos dois espectros, não ocorre deslocamento nas posições de bandas ou desaparecimento de nenhuma banda, portanto o FTIR indica que nestas condições não houve interações entre o API e o coformador.

TG/DTG-DTA

Na Figura 30 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA da CUR, CIT e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

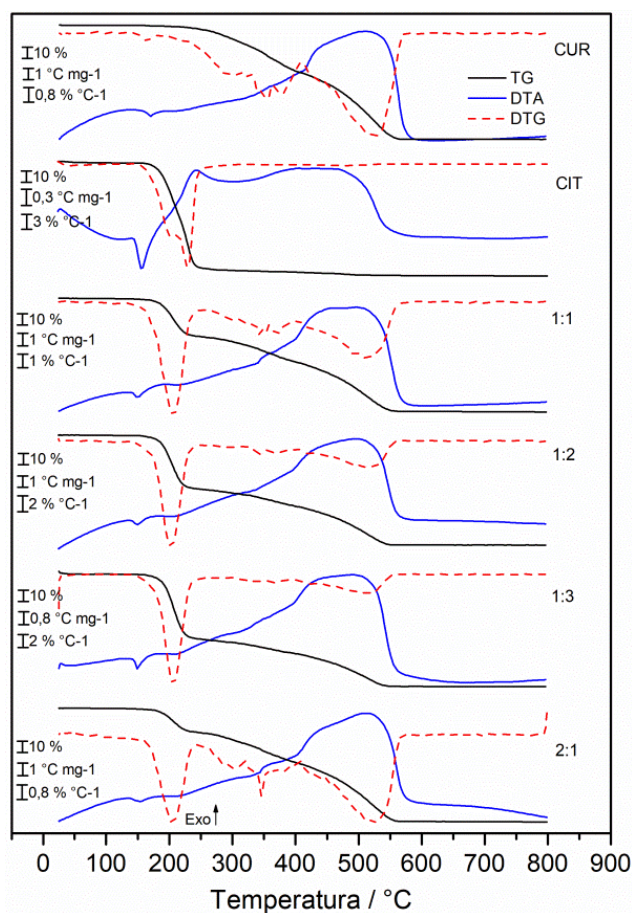


Figura 30. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

As curvas TG/DTG-DTA na Figura 30 mostram o comportamento térmico da CUR já descrito anteriormente, com estabilidade térmica de 200 °C e um pico endotérmico em 175 °C na curva DTA. Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que o CIT é estável até 166 °C, e apresenta três etapas de perda de massa, as duas primeiras estão sobrepostas e são referentes à decomposição térmica, seguida da terceira e última etapa que ocorre de forma lenta e gradativa, referente a decomposição oxidativa do material carbonáceo. O pico endotérmico em 156 °C na curva DTA está associado à fusão do composto.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **1:1** é estável até 162 °C, e apresenta três etapas de perda de massa, sendo que as duas últimas são etapas sobrepostas, a primeira e a segunda etapa referentes à decomposição térmica, e a terceira etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 149 °C.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **1:2** é estável até 160 °C, e apresenta três etapas de perda de massa, sendo que as duas últimas são etapas sobrepostas, a primeira e a segunda etapa referentes à decomposição térmica, e a terceira etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 149 °C.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **1:3** é estável até 161 °C, e apresenta duas etapas de perda de massa consecutivas, a primeira etapa referente a decomposição térmica, e a segunda etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 149 °C.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **2:1** é estável até 165 °C, e apresenta quatro etapas de perda de massa, sendo que as três últimas etapas são sobrepostas, as três primeiras etapas são referentes à decomposição térmica, e a quarta etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 155 °C. Os Intervalos de temperatura ($\theta^{\circ}\text{C}$), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA pode ser consultados na Tabela 16.

Tabela 17. Intervalos de temperatura ($\theta/^{\circ}\text{C}$), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	Resíduo %
CUR	θ/ °C	200 – 425			409-580	0
	m/%	41,5			58,5	
	T _p /°C	-			511 ↑	
CIT	θ/ °C	166-270		270-570		0
	Δm/%	93		8		
	T _p /°C	243↑		404↑		
1:1	θ/ °C	162-252	252-580		0	
	Δm/%	34	66			
	T _p /°C	-	495			
1:2	θ/ °C	160-242	242-568		0	
	Δm/%	47	53			
	T _p /°C	-	489↑			
1:3	θ/ °C	160-258	258-561		0	
	Δm/%	57	43			
	T _p /°C	-	491↑			
2:1	θ/ °C	165-244	244-583		0	
	Δm/%	24	76			
	T _p /°C	-	512↑			

Observou-se que a estabilidade térmica das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 (162 °C, 160 °C, 160 °C e 165 °C, respectivamente), foram menores que a estabilidade térmica da CUR (200 °C) e do CIT (166°C), assim como os picos endotérmicos nas curvas DTA, observou-se apenas um pico endotérmico em cada curva DTA das misturas, podendo indicar que houve a formação de compostos eutéticos, visto que os difratogramas de raios X e espectros de infravermelho descartaram a formação de cocristais, no entanto a formação do composto eutético deve ser confirmada pelas curvas DSC, pois fornecem informações mais precisas sobre as temperaturas de fusão das misturas estudados.

DSC

Na Figura 31 são apresentadas as curvas DSC da CUR, CIT e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

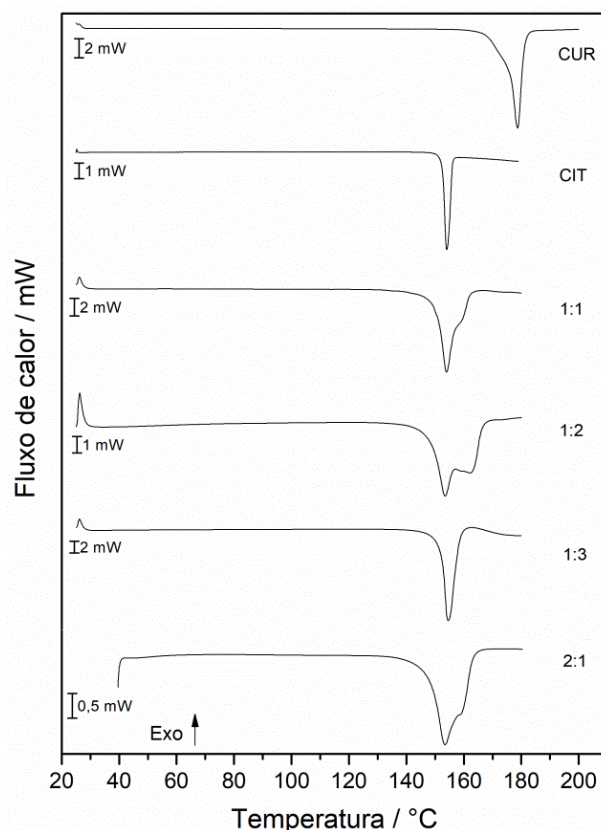


Figura 31. Curvas DSC da CUR, CIT e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se na curva DSC da CUR um pico endotérmico referente à fusão em 178 °C. Na curva DSC do CIT observa-se um pico endotérmico em 156 °C ($T_{\text{onset}} = 154$ °C, $\Delta H = 230,65 \text{ J g}^{-1}$).

Na curva DSC da proporção **1:1** observa-se um pico endotérmico largo que pode estar associado a fusão de CUR e CIT, na curva DSC da proporção **1:2** é possível identificar dois picos endotérmicos sobrepostos em 153 °C e 162 °C referente a fusão da CUR e CIT, na curva DSC da proporção **1:3** observa-se apenas um pico endotérmico, que pode estar associado a fusão de um composto eutético, na curva DSC da proporção **2:1** observa-se um pico endotérmico largo que pode estar associado a fusão de CUR e CIT.

Nas proporções **1:1**, **1:2** e **2:1** houve a formação de misturas físicas, visto que se observa a ocorrência dos picos de fusão do API e do coformador em cada curva DSC, no entanto na curva DSC da proporção **1:3** é observado apenas um pico endotérmico, que esta associado a fusão do composto eutético formado nesta proporção.

Sistema Curcumina : Cafeína

DRXP

Na Figura 32 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, CAF e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

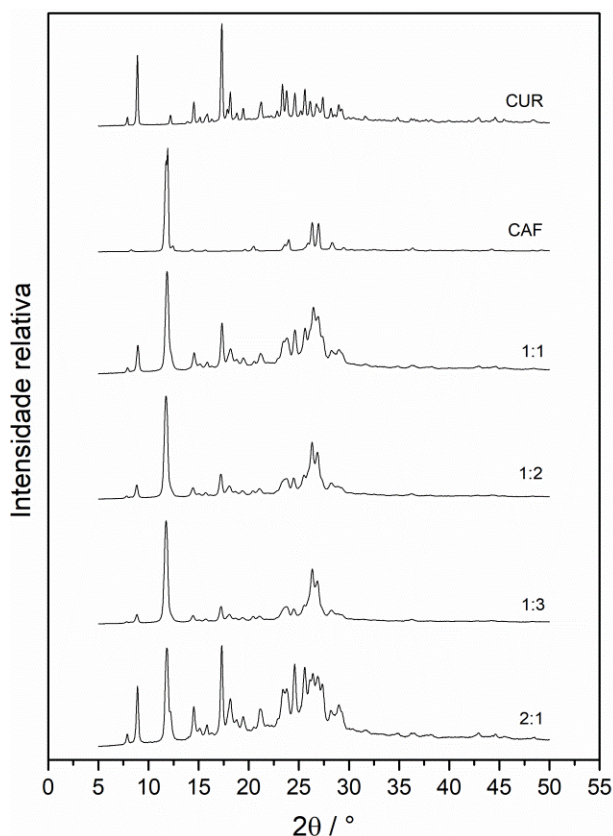


Figura 32. Difrátogramas de raios X da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se que os difratogramas das amostras moídas são a soma dos difratogramas da CUR e CAF, não há deslocamentos nas posições dos picos de difração ou ocorrência de novos picos, observa-se a presença das fases amorfas dos reagentes, no entanto é evidente que não houve a formação de um novo padrão de difração nas condições adotadas.

Utilizando apenas os difratogramas de raios X não é possível diferenciar compostos eutéticos de misturas físicas, visto que os dois produtos resultam na soma dos difratogramas dos reagentes, portanto são necessárias medidas termoanalíticas para caracterização e diferenciação destas amostras.

FTIR

Na Figura 33 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, CAF e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

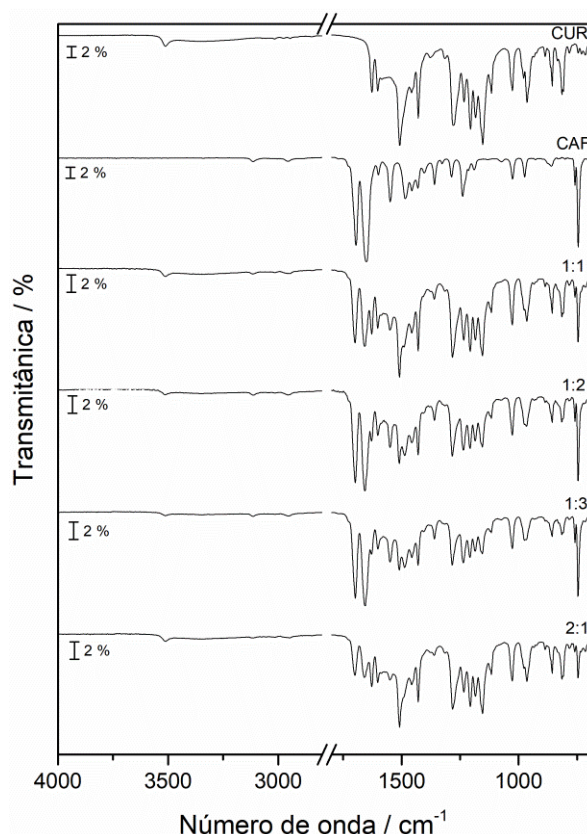


Figura 33. Espectros de infravermelho da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Na Figura 33 observa-se o espectro da CUR, já caracterizado. No espectro de FTIR da CAF são observadas as bandas em 3113 cm^{-1} e 2955 cm^{-1} referentes aos estiramentos C-H sp^2 e CH_3 , respectivamente, a banda em 1695 cm^{-1} referente ao estiramento C=O, e a banda em 1600 cm^{-1} referente ao estiramento C=N (HAMDANI, 2018; PAVIA, 2012).

Nos espectros das misturas das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 são observadas todas as bandas características da CUR e da CAF, é evidente a sobreposição dos dois espectros, não ocorre deslocamento nas posições de bandas ou desaparecimento de nenhuma banda, portanto o FTIR indica que nestas condições não houve interações entre o API e o coformador.

TG/DTG-DTA

Na Figura 34 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA da CUR, CAF e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

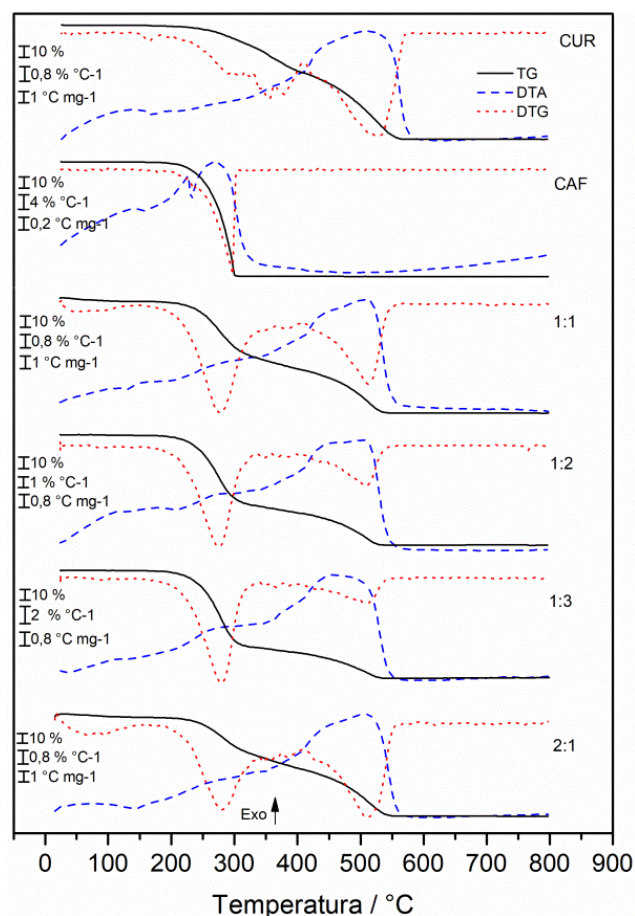


Figura 34. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

As curvas TG/DTG-DTA na Figura 34 mostram o comportamento térmico da CUR já descrito anteriormente, que apresenta estabilidade térmica de 200 °C e um pico endotérmico em 175 °C na curva DTA. Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a CAF é estável até 185 °C, e apresenta uma etapa de perda de massa, inicia-se um processo de sublimação, seguido da fusão do composto e por fim evaporação completa da amostra. O pico endotérmico em 230 °C na curva DTA está associado à fusão do composto.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a proporção **1:1** é estável até 185 °C, a proporção **1:2** é estável até 185 °C, proporção **1:3** é estável até 183 °C e a proporção **2:1** é estável até 185 °C, e as quatro amostras apresentam duas etapas de perda de massa consecutivas, a primeira etapa é referente à decomposição térmica e a segunda etapa referente à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Nas curvas DTA das proporções **1:1**, **1:2** e

1:3 observam-se picos endotérmicos em 129 °C, na curva DTA da proporção **2:1** observa-se um pico endotérmico em 144 °C.

Tabela 18. Intervalos de temperatura (θ °C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	Resíduo %
CUR	θ/ °C	200 – 425			409-580	0
	m/%	41,5			58,5	
	T _p /°C	-			511 ↑	
CAF	θ/ °C	190-315				0
	Δm/%	100				
	T _p /°C	-				
1:1	θ/ °C	185-365	365-550			0
	Δm/%	54	46			
	T _p /°C	-	506↑			
11:2	θ/ °C	185-355	355-570			0
	Δm/%	65	35			
	T _p /°C	-	504↑			
1:3	θ/ °C	183-364	364-578			0
	Δm/%	76	24			
	T _p /°C	-	458↑			
2:1	θ/ °C	185-374	374-577			0
	Δm/%	47	53			
	T _p /°C	-	508↑			

DSC

Na Figura 35 são apresentadas as curvas DSC da CUR, CAF e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

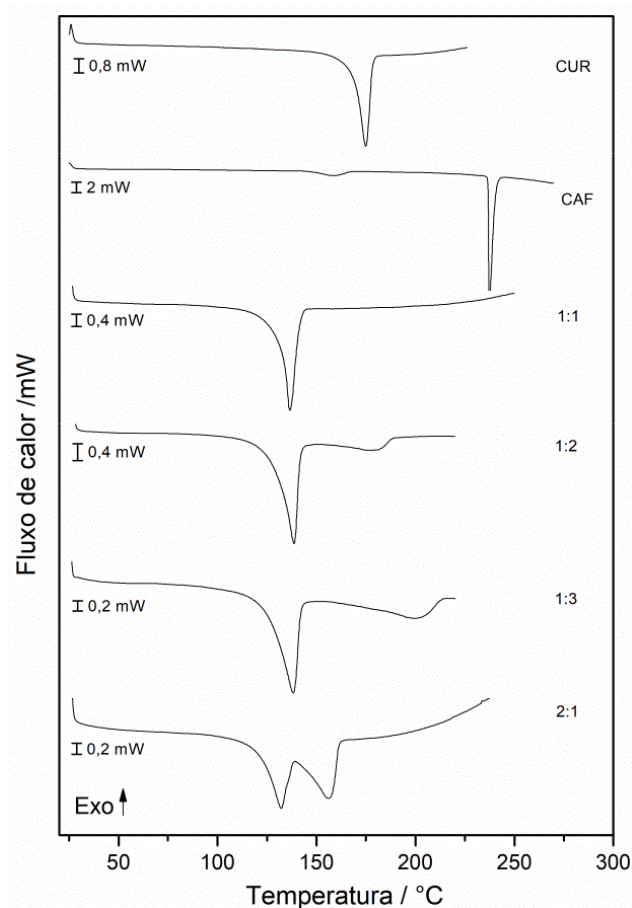


Figura 35. Curvas DSC da CUR, CAF e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se na curva DSC da CUR um pico endotérmico referente à fusão em 178 °C (FUGITA, 2011) ($T_{\text{onset}} = 174\text{ °C}$, $\Delta H = 134,30\text{ J g}^{-1}$). Na curva DSC da CAF observa-se uma endotérma entre 145-167 °C ($\Delta H = 18,13\text{ J g}^{-1}$), que esta associada a uma transição de fase sólido-sólido (Forma II $\rightarrow$ Forma I da CAF (MANDUVA, 2008; HUBERT, 2011), e em seguida observa-se um pico agudo endotérmico referente à fusão da CAF, em 237 °C ($T_{\text{onset}} = 236,50\text{ °C}$, $\Delta H = 111,11\text{ J g}^{-1}$).

Na curva DSC da proporção **1:1** observa-se um pico endotérmico em 137 °C ($T_{\text{onset}} = 131\text{ °C}$, $\Delta H = 83,28\text{ J g}^{-1}$), referente à fusão de um composto eutético. Na curva DSC da proporção **1:2** observa-se um pico endotérmico em 139 °C ($T_{\text{onset}} = 130\text{ °C}$, $\Delta H = 53,56\text{ J g}^{-1}$), associado à fusão do composto eutético, e uma endotérma entre 162 - 190 °C, que pode estar associado a fusão de excesso de reagente na mistura eutética. Na proporção **1:3** observa-se um pico endotérmico em 138 °C ($T_{\text{onset}} = 126\text{ °C}$, $\Delta H = 46,73\text{ J g}^{-1}$) associado à fusão do composto eutético, e uma endotérma entre 160 - 210 °C, que pode estar associado a fusão de excesso de reagente na mistura eutética e ao início da etapa de decomposição, visto que esta

amostra apresenta estabilidade térmica de 183 °C. Na proporção **2:1** observam-se dois picos endotérmicos em 132 °C e 156 °C (não é possível determinar a entalpia devido a sobreposição dos eventos), associados à fusão do composto eutético, seguido da fusão de reagente em excesso.

Portanto identifica-se que são formados compostos eutéticos em todas as proporções estudadas, no entanto com excesso de reagente que não participa da formação do eutético nas proporções **1:2, 1:3 e 2:1**.

Sistema Curcumina : Sacarina

DRXP

Na Figura 36 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, SAC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

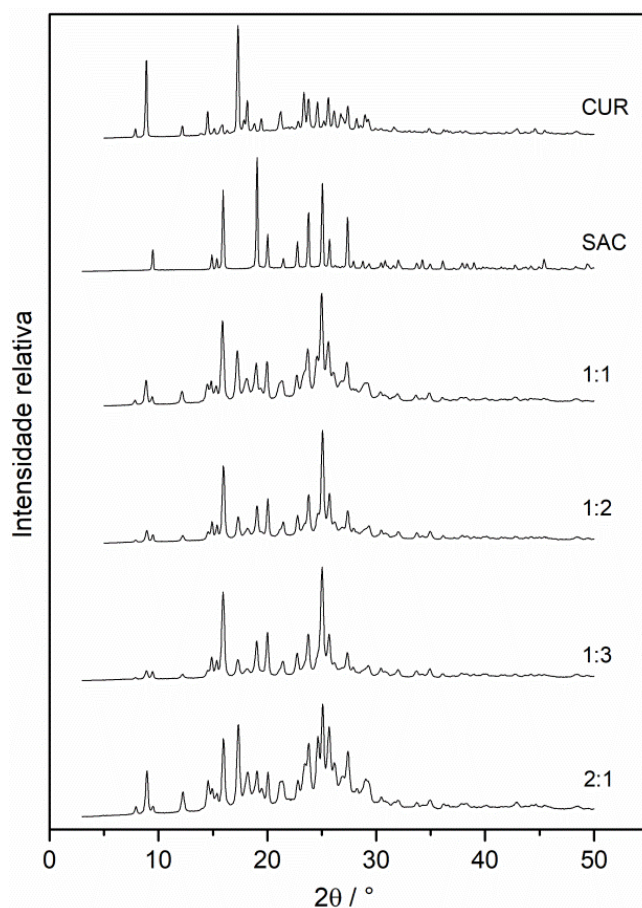


Figura 36. Difrátogramas de raios X da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se que os difratogramas das amostras moídas são a soma dos difratogramas da CUR e SAC, não há deslocamentos nas posições dos picos de difração ou ocorrência de novos picos, observa-se a presença das fases amorfas dos reagentes, no entanto é evidente que não houve a formação de um novo padrão de difração nas condições adotadas.

Utilizando apenas os difratogramas de raios X não é possível diferenciar compostos eutéticos de misturas físicas, visto que os dois produtos resultam na soma dos difratogramas dos reagentes, portanto são necessárias medidas termoanalíticas para caracterização e diferenciação destas amostras.

FTIR

Na Figura 37 são apresentados os espectros de FTIR da CUR, SAC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 destes compostos.

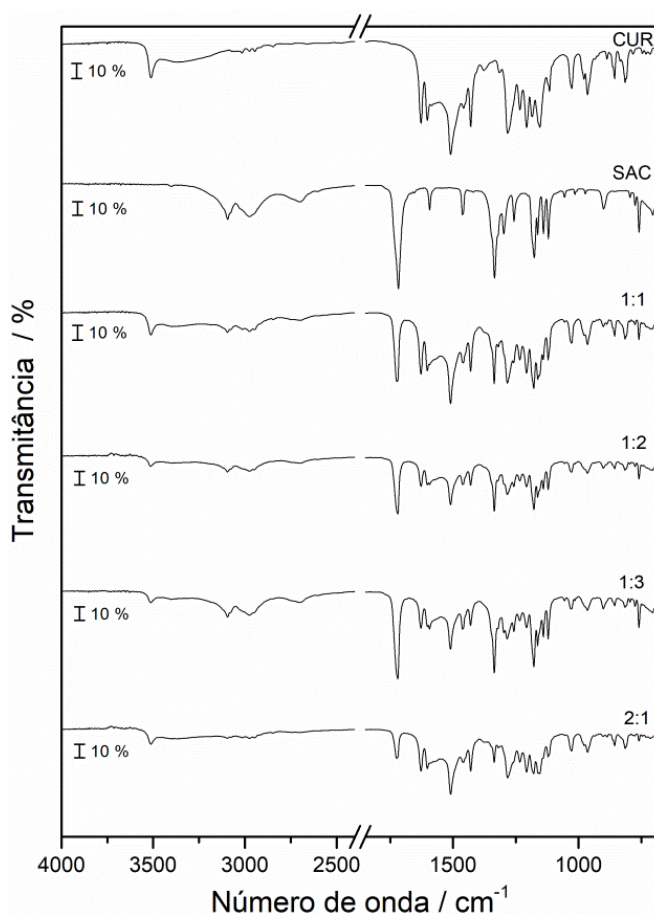


Figura 37. Espectros de infravermelho da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Na Figura 37 observa-se o espectro da CUR, já caracterizado. No espectro de FTIR da SAC é possível identificar, as bandas em 3094 cm^{-1} e 2698 cm^{-1} atribuídas ao estiramento N–H, a banda em 2974 cm^{-1} referente ao estiramento C–H, a banda em 1717 cm^{-1} atribuída ao estiramento C=O_{carbonílico} e as bandas em 1335 cm^{-1} e 1176 cm^{-1} referente aos estiramentos S=O assimétrico e simétrico, respectivamente (ZHANG, 2012).

Nos espectros das misturas das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 são observadas todas as bandas características da CUR e da SAC, é evidente a sobreposição dos dois espectros, não ocorre deslocamento nas posições de bandas ou desaparecimento de nenhuma banda, portanto o FTIR indica que nestas condições não houve interações entre o API e o coformador.

TG/DTG-DTA

Na Figura 38 são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA da CUR, SAC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

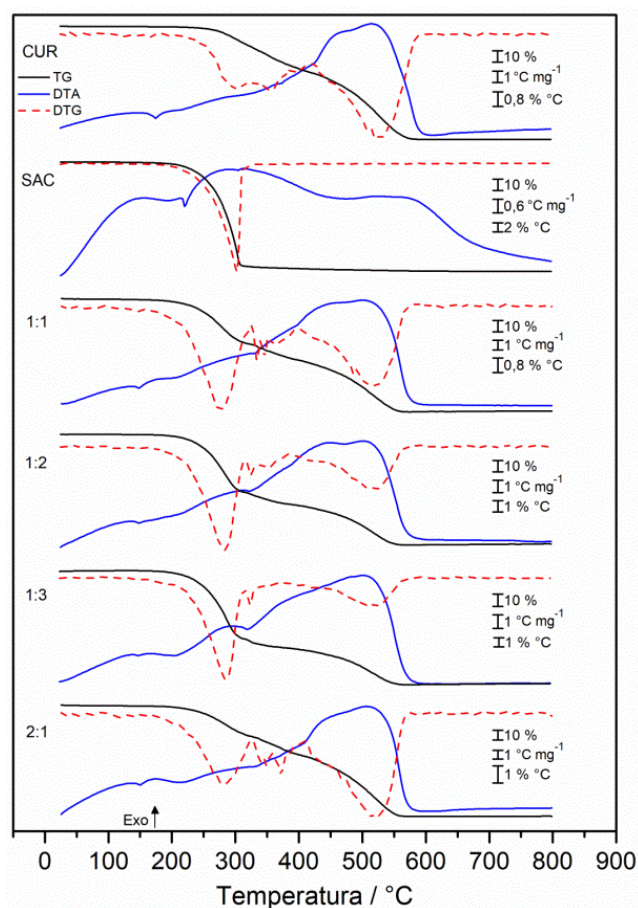


Figura 38. Curvas TG/DTG-DTA da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a CUR é estável até 200 °C e apresenta um pico endotérmico em 175 °C na curva DTA associado a fusão do composto.

Observa-se nas curvas TG/DTG-DTA que a SAC é estável até 160 °C, e apresenta três etapas de perda de massa consecutivas, sendo a primeira e a segunda etapas eventos sobrepostos, na primeira etapa a sacarina inicia um processo de sublimação aos 160 °C e em seguida funde aos 220 °C com pico na DTA, e na segunda etapa evapora com perda de massa de 96 %, e a terceira etapa, mais lenta e gradativa, também referente a evaporação (DE CARVALHO,2009).

A proporção **1:1** é estável até 172 °C, e apresenta cinco etapas de perda de massa, sendo a primeira etapa referente à decomposição térmica, a segunda, terceira e quarta etapas são eventos sobrepostos e consecutivos, estas etapas são referentes à decomposição térmica dos compostos, e a quinta etapa de perda de massa associada à decomposição oxidativa do material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 150 °C.

A proporção **1:2** é estável até 170 °C, e apresenta quatro etapas de perda de massa, sendo a primeira etapa referente à decomposição térmica, a segunda e terceira etapas são eventos sobrepostos e consecutivos, estas etapas são referentes à decomposição térmica dos compostos, e a quarta etapa de perda de massa esta associada à decomposição oxidativa de material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 148 °C.

A proporção **1:3** é estável até 165 °C, e apresenta três etapas consecutivas de perdas de massa, sendo a primeira etapa referente à decomposição térmica, a segunda e terceira etapas são referentes à decomposição térmica e decomposição oxidativa dos compostos e a terceira etapa de perda de massa esta associada à decomposição oxidativa de material carbonáceo. Na curva DTA observa-se um pico endotérmico em 146 °C.

A proporção **2:1** é estável até 175 °C, e apresenta cinco etapas de perda de massa, sendo a primeira etapa referente à decomposição térmica, a segunda, terceira e quarta etapas são eventos sobrepostos e consecutivos, estas etapas são referentes à decomposição térmica dos compostos, e a quinta etapa de perda de massa associada à decomposição oxidativa de material carbonáceo. Na curva DTA observou-se um pico endotérmico em 145 °C.

Observou-se que a estabilidade térmica das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 (172 °C, 170 °C, 165 °C e 175 °C, respectivamente), foram menores que a estabilidade térmica da CUR (200 °C) e mais altas que da SAC (160 °C), estas diferenças de estabilidade térmica podem estar associadas à formação de um cocrystal (KULLA, 2016), no entanto como os

difratogramas de raios X e espectros de infravermelho não indicam a formação de um cocristal, portanto acredita-se que ocorreu a formação de um composto eutético.

Tabela 19. Intervalos de temperatura ($\theta^{\circ}\text{C}$), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T_p) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA

Material		1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa	5ª etapa	Resíduo %
CUR	$\theta/^{\circ}\text{C}$		200 - 425		409-580	-	
	$m/\%$		41,5		58,5	-	0
	$T_p/^{\circ}\text{C}$		-		511 ↑	-	
SAC	$\theta/^{\circ}\text{C}$	160-212	212-475	475-800	-	-	
	$\Delta m/\%$	2,5	96,0	4,0	-	-	0
	$T_p/^{\circ}\text{C}$	170-212	313 ↑	523 ↑	-	-	
1:1	$\theta/^{\circ}\text{C}$	172-325		325-395		395-590	
	$\Delta m/\%$	39,2		13,3		46,1	0
	$T_p/^{\circ}\text{C}$	-		-		501 ↑	
11:2	$\theta/^{\circ}\text{C}$	170-316		316-386	386-610	-	
	$\Delta m/\%$	50,9		10,3	35,9	-	0
	$T_p/^{\circ}\text{C}$	-		-	501 ↑	-	
1:3	$\theta/^{\circ}\text{C}$	165-385	314-384	384-603	-	-	
	$\Delta m/\%$	55,6	8,1	29,5	-	-	0
	$T_p/^{\circ}\text{C}$	296	319 ↓	501	-	-	
2:1	$\theta/^{\circ}\text{C}$	175-326		326-419		410-625	
	$\Delta m/\%$	31,5		20,3		61,8	0
	$T_p/^{\circ}\text{C}$	-		-		506 ↑	

↓ pico endotérmico; ↑ pico exotérmico; * endotérma

DSC

Na Figura 39 são apresentadas as curvas DSC da CUR, SAC e das proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

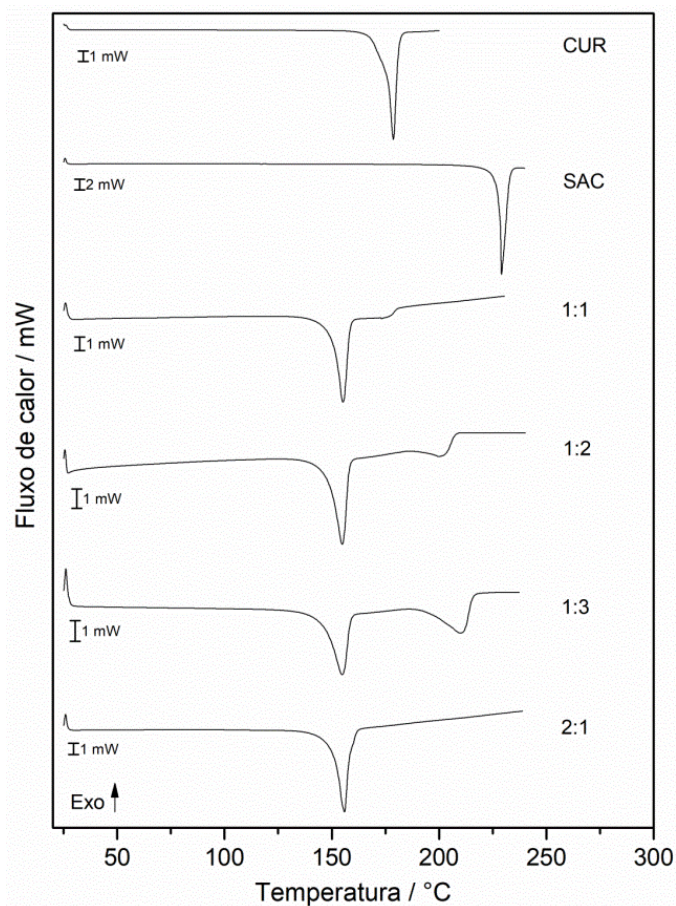


Figura 39. Curvas DSC da CUR, SAC e proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1

Observa-se na curva DSC da CUR um pico endotérmico referente à fusão em 178 °C (FUGITA, 2011) ($T_{\text{onset}} = 174 \text{ °C}$, $\Delta H = 134,30 \text{ J g}^{-1}$). Na curva DSC da SAC observa-se um pico agudo endotérmico referente à fusão, em 230 °C ($T_{\text{onset}} = 227 \text{ °C}$, $\Delta H = 174,17 \text{ J g}^{-1}$).

Na curva DSC da proporção 1:1 observa-se um pico endotérmico referente à fusão do composto eutético em 156 °C ($T_{\text{onset}} = 150 \text{ °C}$, $\Delta H = 85,35 \text{ J g}^{-1}$), e uma mudança na linha base logo em seguida. Na mistura 1:2 observa-se um pico endotérmico referente à fusão em 155 °C ($T_{\text{onset}} = 148 \text{ °C}$, $\Delta H = 67,99 \text{ J g}^{-1}$) associado à fusão do composto eutético, e uma endotérma entre 190 – 209 °C ($T_{\text{onset}} = 190 \text{ °C}$, $\Delta H = 67,99 \text{ J g}^{-1}$). Na mistura 1:3 observa-se um pico endotérmico referente à fusão do composto eutético em 154 °C ($T_{\text{onset}} = 146 \text{ °C}$, $\Delta H = 48,82 \text{ J g}^{-1}$), e um segundo pico endotérmico em 210 °C ($T_{\text{onset}} = 197 \text{ °C}$, $\Delta H = 39,03 \text{ J g}^{-1}$). Na proporção 2:1 observa-se apenas um pico de fusão em 156 °C ($T_{\text{onset}} = 151 \text{ °C}$, $\Delta H = 95,63 \text{ J g}^{-1}$), referente ao composto eutético.

Portanto observa-se que o composto eutético é formado em todas as proporções, **1:1**, **1:2**, **1:3** e **2:1**. Os eventos endotérmicos observados nas proporções **1:2**, **1:3** estão associados a decomposição térmicas destas amostras, visto que apresentam estabilidade térmica de 170 °C e 165 °C, respectivamente.

DSC-cíclico

Devido à possibilidade da formação de cocristais a partir da cristalização da mistura dos reagentes fundidos, ou ainda pela cristalização do composto eutético (SEEFELDT, 2007) (ZHANG, 2012) (STAHLY, 2009), foram realizadas medidas de DSC cíclicas da CUR e SAC puras e das misturas 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1 os quais são apresentados nas Figuras 40-45, respectivamente.

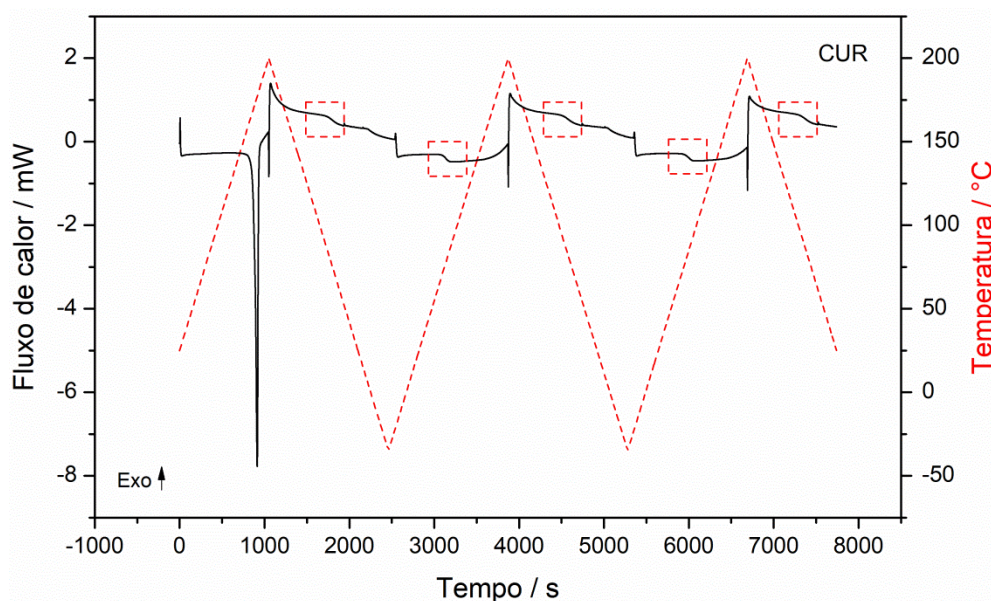


Figura 40. Curva DSC cíclica da CUR

Observa-se na curva DSC cíclica da CUR, Figura 40, três ciclos (aquecimento até 180 °C / resfriamento até -30 °C), na primeira etapa de aquecimento observa-se o pico endotérmico da CUR em 177 °C ($\Delta H = 154,42 \text{ J g}^{-1}$) referente à fusão, na primeira etapa de resfriamento observa-se que a CUR não cristaliza, portanto a CUR se encontra na fase amorfa, e conseqüentemente ocorre a transição vítrea em 76 °C (destacado na figura com quadrados tracejados em vermelho), nas etapas seguintes observa-se novamente os eventos de transições vítreas em 78 °C (2º aquecimento), 80 °C (2º resfriamento), 85 °C (3º aquecimento) e 86 °C (3º resfriamento).

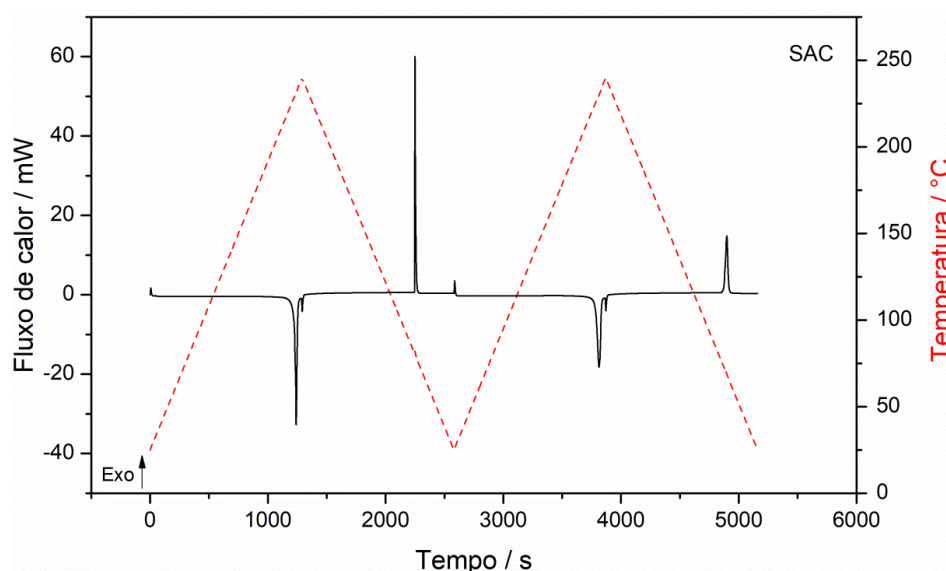


Figura 41. Curva DSC cíclica da SAC

Observa-se na curva DSC cíclica da SAC, Figura 41, dois ciclos (aquecimento até 240 °C / resfriamento até 25 °C), na primeira etapa de aquecimento observa-se o pico endotérmico em 230 °C ($\Delta H = 170,93 \text{ J g}^{-1}$) referente à fusão da SAC, na primeira etapa de resfriamento observa-se a cristalização com pico exotérmico em 82 °C ($\Delta H = 114,20 \text{ J g}^{-1}$), na segunda etapa de aquecimento observa-se novamente a fusão, com um pico endotérmico em 230 °C ($\Delta H = 159,67 \text{ J g}^{-1}$) e no segundo resfriamento observa-se a cristalização, com pico exotérmico em 70 °C, ($\Delta H = 94,88 \text{ J g}^{-1}$). Os menores valores de entalpia estão associados à sublimação e evaporação, que foram observadas nas curvas TG/DTG-DTA, Figura 38, e relatadas na literatura (DE CARVALHO, 2009).

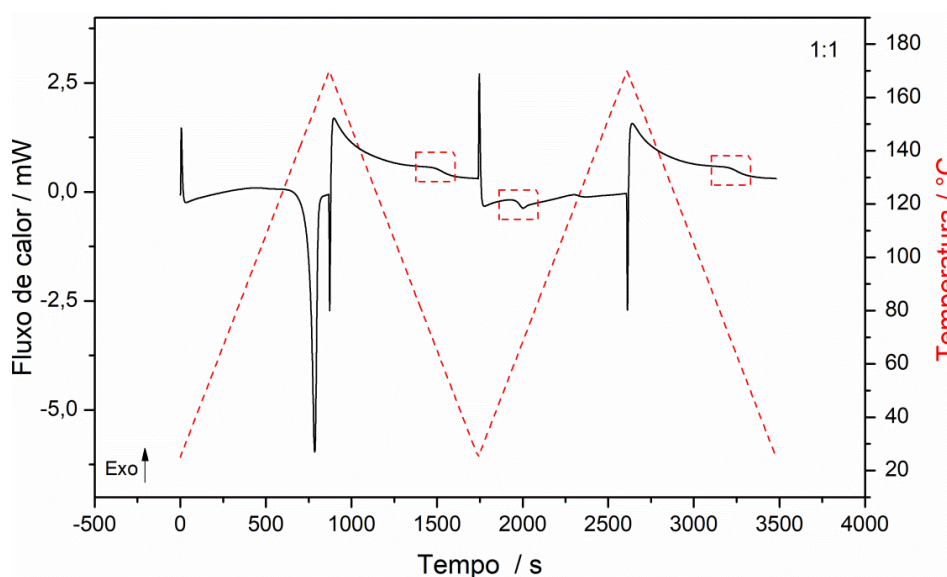


Figura 42. Curva DSC cíclica da proporção 1:1

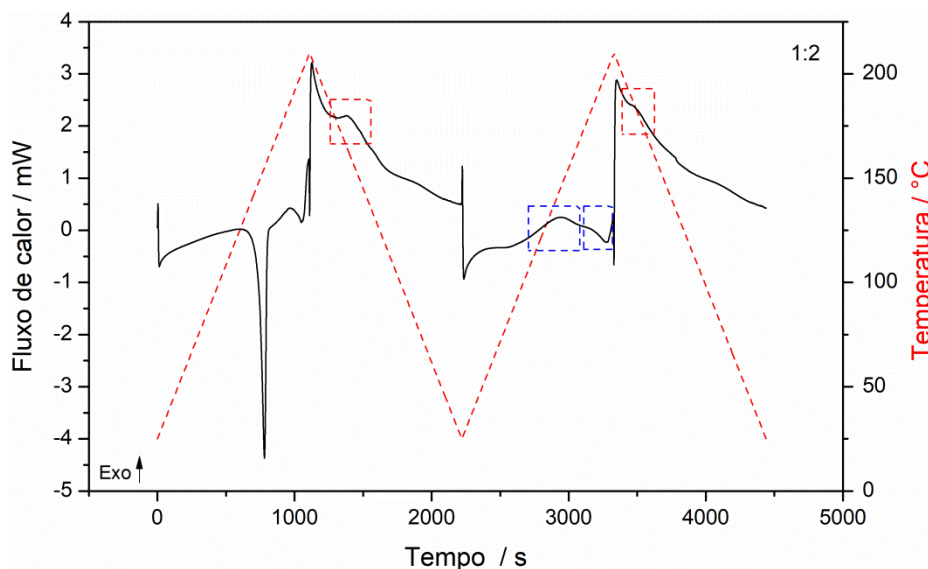


Figura 43. Curva DSC cíclica da proporção 1:2

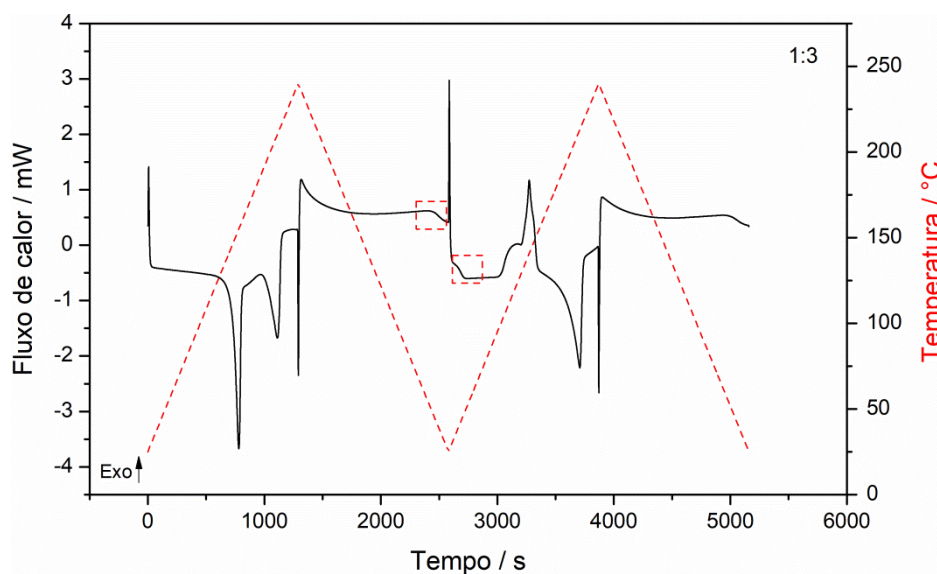


Figura 44. Curva DSC cíclica da proporção 1:3

Observa-se na curva DSC cíclica da proporção 1:3, Figura 44, dois ciclos (aquecimento até 240 °C / resfriamento 25 °C), na primeira etapa de aquecimento observa-se dois picos endotérmicos em 154 °C ($\Delta H = 52,58 \text{ J g}^{-1}$) e 210 °C ($\Delta H = 40,98 \text{ J g}^{-1}$) referente à fusão do composto eutético e início do processo de decomposição térmica, respectivamente, na primeira etapa de resfriamento observa-se uma transição vítrea em 40 °C, no segundo aquecimento observa-se uma transição vítrea em 43 °C e um pico exotérmico em 141 °C seguido de um evento endotérmico com pico em 212 °C, na segunda etapa de resfriamento observa-se uma transição vítrea em 41 °C.

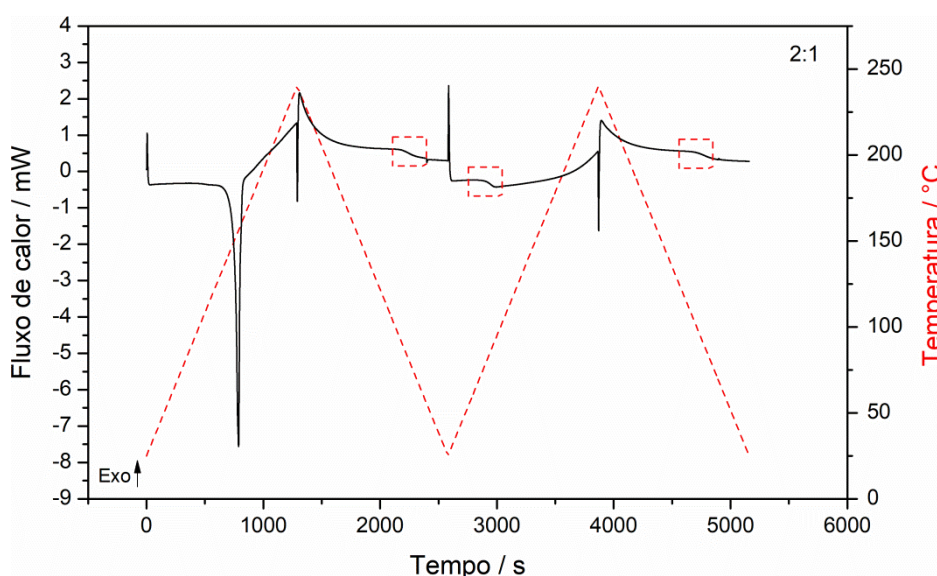


Figura 45. Curva DSC cíclica da proporção 2:1

Observa-se na curva DSC cíclica da proporção 2:1, Figura 45, dois ciclos (aquecimento até 240 °C / resfriamento até 25°C), na primeira etapa de aquecimento observa-se um pico endotérmico em 156 °C ($\Delta H = 133,26 \text{ J g}^{-1}$) referente à fusão do composto eutético, nas etapas seguintes são observadas transições vítreas em 82 °C (1° resfriamento) 85 (2° aquecimento) e 91 °C (2° resfriamento).

Portanto analisando todos os ciclos apresentados, observa-se que a CUR apresenta comportamento de composto amorfo e a SAC cristaliza no resfriamento, no entanto a mistura 1:3 apresenta uma cristalização fria no segundo aquecimento, portanto a fusão que ocorre no segundo aquecimento em 212 °C pode estar associada à fusão de uma nova forma cristalina, ou seja, um cocrystal.

CONCLUSÕES

O estudo preliminar dos reagentes puros, por difração de raios X, mostrou que o método mecanoquímico não resultou na formação de polimorfos, apenas na amorfização parcial dos reagentes. No entanto nos espectros de infravermelho observou-se que houve transferência de prótons e interação com a água na moagem do norfloxacino com solvente e sem solvente, já relatado na literatura, identificou-se a curcumina na sua forma enólica e os efeitos de ressonância e formação de ligação de hidrogênio intramolecular no seu espectro de infravermelho.

Os difratogramas de raios X mostraram a obtenção de novos padrões de difração para os cocristais e formação de difratogramas soma para as misturas físicas e compostos eutéticos. Os espectros de infravermelho identificaram as ligações de hidrogênio formadas nos cocristais e mostraram sobreposição dos espectros dos reagentes na formação das misturas físicas e compostos eutéticos. As curvas TG/DTG-DTA caracterizaram o comportamento térmico das amostras e determinaram a estabilidade térmica de cada cocristais, composto eutético ou mistura física, obtidos. As curvas DSC foram essenciais para determinação das temperaturas de fusão dos cocristais e para diferenciar e caracterizar corretamente compostos eutéticos e misturas físicas.

O método mecanoquímico, moagem em moinho de bolas assistida por solvente, foi eficiente na síntese de cocristais de Norfloxacino:Riboflavina 1:1 (mol:mol), Norfloxacino:Ácido salicílico 1:1 e Norfloxacino:Ácido succínico 1:1, na formação de misturas físicas entre a Curcumina:Ácido Ascórbico nas proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1, na formação de composto eutético (na proporção 1:3) e misturas físicas (nas proporções de 1:1, 1:2, 2:1) entre Curcumina:Ácido cítrico, na formação de compostos eutéticos entre Curcumina:Cafeína nas proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1, e na formação de compostos eutéticos entre Curcumina:Sacarina nas proporções 1:1, 1:2, 1:3 e 2:1.

A variedade de técnicas utilizadas neste trabalho possibilitou uma melhor caracterização dos reagentes e compostos sintetizados, as técnicas termoanalíticas foram fundamentais para caracterização dos produtos e estudo do comportamento térmico, possibilitando a verificação da estabilidade térmica, etapas de decomposição, desidratação, evaporação e fusão dos compostos estudados.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, Richard H. The acute lethal dose 50 (LD50) of caffeine in albino rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p. 274-276, 2016.
- ADDITIONAL Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for use in Food in the United States. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397725.htm>> Acesso em maio de 2017.
- AKHTAR, Junaid; IDRIS, Ani; AZIZ, Ramlan Abd. Recent advances in production of succinic acid from lignocellulosic biomass. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 98, n. 3, p. 987-1000, 2014.
- ALATAS, Fikri et al. Cocrystal formation between didanosine and two aromatic acids. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 275-80, 2013.
- ALI, Mohd Sajid et al. Mucoadhesive microparticulate drug delivery system of curcumin against Helicobacter pylori infection: Design, development and optimization. **Journal of advanced pharmaceutical technology & research**, v. 5, n. 1, p. 48, 2014.
- ANAND, Preetha et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. **Biochemical pharmacology**, v. 76, n. 11, p. 1590-1611, 2008.
- APELBLAT, Alexander; BARTHEL, Josef. Conductance studies on aqueous citric acid. **Zeitschrift für Naturforschung A**, v. 46, n. 1-2, p. 131-140, 1991.
- ASKELAND, Donald R.; WRIGHT, Wendelin J. **Essentials of materials science & engineering**. Cengage Learning, 2013. p. 347-350.
- BAG, Partha Pratim; PATNI, Mohit; REDDY, C. Malla. A kinetically controlled crystallization process for identifying new co-crystal forms: fast evaporation of solvent from solutions to dryness. **CrystEngComm**, v. 13, n. 19, p. 5650-5652, 2011.
- BASAVOJU, Srinivas; BOSTRÖM, Dan; VELAGA, Sitaram P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. **Crystal growth & design**, v. 6, n. 12, p. 2699-2708, 2006.
- BERRY, David J.; STEED, Jonathan W. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p.3-24, 2017.
- BISWAL, Bishnu P. et al. Mechanochemical synthesis of chemically stable isorecticular covalent organic frameworks. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 14, p. 5328-5331, 2013.
- BOLLA, Geetha; NANGIA, Ashwini. Pharmaceutical cocrystals: walking the talk. **Chemical Communications**, v. 52, n. 54, p. 8342-8360, 2016.

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.

BRAGA, Dario; MAINI, Lucia; GREPIONI, Fabrizia. Mechanochemical preparation of co-crystals. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 18, p. 7638-7648, 2013.

BREDA, Susana A. et al. Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. **International journal of pharmaceutics**, v. 371, n. 1-2, p. 106-113, 2009.

BRITTAIN, Harry G. Polymorphism and solvatomorphism 2006. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 9, p. 3611-3636, 2008.

CAIRES, C. F. et al. Thermal behaviour of succinic acid, sodium succinate and its compounds with some bivalent transitions metal ions in dynamic N₂ and CO₂ atmospheres. **Eclética Química**, v. 35, n. 4, p. 73-80, 2010.

CHAUURUKA, S. R. et al. Effect of mill type on the size reduction and phase transformation of gamma alumina. **Chemical Engineering Science**, v. 134, p. 774-783, 2015.

CHEN, Alex M. et al. Development of a pharmaceutical cocrystal of a monophosphate salt with phosphoric acid. **Chemical communications**, n. 4, p. 419-421, 2007.

CHEN, Q. et al. The kinetics of photocatalytic degradation of aliphatic carboxylic acids in an UV/TiO₂ suspension system. **Environmental technology**, v. 30, n. 11, p. 1103-1109, 2009.

CHERUKUVADA, Suryanarayan; NANGIA, Ashwini. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. **Chemical Communications**, v. 50, n. 8, p. 906-923, 2014.

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.

CHONGCHAROEN, Wanchai; BYRN, Stephen R.; SUTANTHAVIBUL, Narueporn. Solid state interconversion between anhydrous norfloxacin and its hydrates. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 1, p. 473-489, 2008.

CITRIC ACID - Product Specification Sigma Aldrich.

<<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/251275?lang=pt®ion=BR>> Acesso janeiro de 2019.

CRISTOFOLETTI, Rodrigo et al. A comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: A cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 102, n. 9, p. 3136-3144, 2013.

CULLITY, Bernard Dennis; STOCK, Stuart R. **Elements of X-ray Diffraction**. Pearson Education, 2014.

DA SILVA, Cecilia CP et al. 5-Fluorocytosine/5-Fluorouracil Drug-Drug Cocrystal: a New Development Route Based on Mechanochemical Synthesis. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, p. 1-7, 2018.

DAVIS, J. Mark et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 284, n. 2, p. R399-R404, 2003.

DE CARVALHO, Lucinéia Cristina et al. Thermoanalytical studies of some sweeteners. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 359, 2009.

DE LEENHEER, André P.; LAMBERT, Willy (Ed.). **Modern Chromatographic Analysis Of Vitamins: Revised And Expanded**. CRC Press, 2000. 3º Ed. New York: Marcel Dekker; 2000. pp 402.

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.

DEZANI, Andre Bersani et al. Determination of lamivudine and zidovudine permeability using a different ex vivo method in Franz cells. **Journal of Pharmacological and Toxicological methods**, v. 67, n. 3, p. 194-202, 2013.

DOUROUMIS, Dennis; ROSS, Steven A.; NOKHODCHI, Ali. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p. 178-195, 2017.

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

ELBAGERMA, M. A. et al. Identification of a new cocrystal of citric acid and paracetamol of pharmaceutical relevance. **CrystEngComm**, v. 13, n. 6, p. 1877-1884, 2011.

ELLIOTT, Daphne C.; ELLIOTT, William H.; JONES, Kenneth M. **Data for biochemical research**. Oxford: Clarendon Press, 1969.

EMA (European Medicines Agency) Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000694.jsp&mid=WC0b01ac0580028bfd> Acesso em junho de 2018.

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

FITCH, Cindy; KEIM, Kathryn S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, n. 5, p. 739-758, 2012.

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 janeiro de 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. **Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, US**, 2016.
<<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjD18fvwpfcAhWtuVkkHYUIDkIQFggxMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2FGuidances%2FUCM281764.pdf&usg=AOvVaw1BjGD6-OlHBsVg5lDIKxFB>> Acesso em junho 2018.

FRISCIC, 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.

FRISCIC, Tomislav; JONES, William. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 3, p. 1621-1637, 2009.

FUGITA, R. A. et al. Thermal behaviour of curcumin. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, v. 1, p. 19-23, 2012.

FUKTE, Sulbha R.; WAGH, Milind P.; RAWAT, Shilpi. Coformer selection: An important tool in cocrystal formation review article. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 9-14, 2014.

GADADE, Dipak Dilip; PEKAMWAR, Sanjay Sudhakar. Pharmaceutical Cocrystals: regulatory and strategic aspects, design and development. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 6, n. 4, p. 479, 2016.

GALA, U.; PHAM, H.; CHAUHAN, H. Pharmaceutical applications of eutectic mixtures. **Journal of Developing Drugs**, v. 2, p. 1-2, 2013.

GATELY, Stephen T.; TRIEZENBERG, Steven J.; WANG, Tong. **Solid forms of curcumin**. U.S. Patent n. 9,447,050, 20 set 2016.

GOMES, Tarcyla Andrade et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciencies**, v. 36, n. 2, 2015.

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

GOUD, N. Rajesh et al. Fast dissolving eutectic compositions of curcumin. **International journal of pharmaceutics**, v. 439, n. 1-2, p. 63-72, 2012.

HALASZ, Ivan et al. Real-Time In Situ Powder X-ray Diffraction Monitoring of Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystals. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 44, p. 11538-11541, 2013.

HAMDANI, H. EL; AMANE, M. EL; DUHAYON, C. Synthesis, structure, spectral characterization and thermal analysis of the tetraaquabis (isothiocyanato- κ N) cobalt (II)-bis (caffeine)-tetrahydrate complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1157, p. 1-7, 2018.

HANNA, Mazen et al. **Crystallization method and bioavailability**. U.S. Patent n. WO 2017/049294 A1, 23 mar. 2017.

HANNA, Mazen et al. **Crystallization method and bioavailability**. U.S. Patent n. 8,399,023, 19 mar. 2013.

HASA, Dritan; JONES, William. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p. 147-161, 2017.

HILDEN, Lori R.; MORRIS, Kenneth R. Physics of amorphous solids. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 93, n. 1, p. 3-12, 2004.

HU, Ting-Chou et al. Hydration-induced proton transfer in the solid state of norfloxacin. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 91, n. 5, p. 1351-1357, 2002.

HUBERT, Sébastien et al. Process induced transformations during tablet manufacturing: Phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. **International journal of pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 76-83, 2011.

IDENTIFICATION: Salicylic acid. Criado em jun. 2005 07:24 / Updated em nov. 2016
Disponível em:<<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00936>>. Acesso janeiro 2019.

ISMAIL, E. H. et al. Synthesis and Characterization of some Ternary Metal Complexes of Curcumin with 1, 10-phenanthroline and their Anticancer Applications. **Journal of Scientific Research**, v. 6, n. 3, p. 509-519, 2014.

ISSA, Nizar et al. Screening for cocrystals of succinic acid and 4-aminobenzoic acid. **CrystEngComm**, v. 14, n. 7, p. 2454-2464, 2012.

KARTHIKEYAN, S. Spectroscopic Study of Characterisation of Commercial Drug and its Mixture. **Proceedings of the Indian National Science Academy**, v. 79, n. 3, p. 357-363, 2013.

KATDARE, A. V. et al. Characterization of hydrates of norfloxacin. **Microchimica Acta**, v. 90, n. 1-2, p. 1-12, 1986.

KAVANAGH, Anne et al. AMORPHOUS PHARMACEUTICALS-Developing Amorphous Pharmaceuticals: Opportunity and Necessity. **American pharmaceutical review**, v. 15, n. 5, p. 10, 2012.

KRUTHIVENTI, A. K. et al. **Synergistic pharmaceutical cocrystals**. WIPO Patent Application WO/2009/136408 Application Number: IN2009/000233 Publication Date: November, v. 12, 2009.

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.

KULLA, Hannes et al. In Situ Investigations of Mechanochemical One-Pot Syntheses. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 20, p. 5930-5933, 2018.

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.

LAWRENCE, Mark AW; MARAGH, Paul T.; DASGUPTA, Tara P. Mechanistic studies of the selective reduction of ruthenium (III) containing trinuclear oxo complexes by l-ascorbic acid in aqueous solution. **Transition Metal Chemistry**, v. 37, n. 6, p. 505-517, 2012.

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.

LIN, Hong-Liang; HSU, Po-Chun; LIN, Shan-Yang. Theophylline–citric acid co-crystals easily induced by DSC–FTIR microspectroscopy or different storage conditions. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 19-27, 2013.

MADAN, Raman K.; LEVITT, Jacob. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 4, p. 788-792, 2014.

MAHESHWARI, Radha K. et al. Multiple biological activities of curcumin: a short review. **Life sciences**, v. 78, n. 18, p. 2081-2087, 2006.

MANDUVA, Radhesh et al. Calorimetric and spatial characterization of polymorphic transitions in caffeine using quasi-isothermal MTDSC and localized thermomechanical analysis. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 3, p. 1285-1300, 2008.

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.

MARCOLONGO, Raquel. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MASŁOWSKA, J.; MALICKA, M. Thermal behaviour of riboflavin. **Journal of thermal analysis**, v. 34, n. 1, p. 3-9, 1988.

MAZUEL C. Norfloxacin. **Analytical Profile of Drug Substances**. pp. 557–600. 1991

MCKINLAY, James B. et al. Determining *Actinobacillus succinogenes* metabolic pathways and fluxes by NMR and GC-MS analyses of ¹³C-labeled metabolic product isotopomers. **Metabolic engineering**, v. 9, n. 2, p. 177-192, 2007.

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.

MIDOUX, N. et al. Micronization of pharmaceutical substances in a spiral jet mill. **Powder Technology**, v. 104, n. 2, p. 113-120, 1999.

MOFFAT, Anthony C. et al. **Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material s. Vol. 1.** Pharmaceutical Press, 2004. p. 2017.

NANUBOLU, Jagadeesh Babu; RAVIKUMAR, Krishnan. Correlating the melting point alteration with the supramolecular structure in aripiprazole drug cocrystals. **CrystEngComm**, v. 18, n. 6, p. 1024-1038, 2016.

OKODUWA, S.I.R.; G.U. Ebiloma; J. Baba and 3 S. Ajide. **The metabolism and toxicology of saccharin.** Vol 1, (1): Jun. 2013, pp 14-19
(https://www.researchgate.net/publication/16804294_Toxicology_of_Saccharin)

O'NEIL, M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 1158

ONG, Tien Teng. **Crystal Engineering of Molecular and Ionic Cocrystals.** Dissertação de mestrado, University of South Florida , Florida, 2011.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à espectroscopia.** 4º Ed. **Cengage Learning**, 2010.

PERLOVICH, German L. Thermodynamic characteristics of cocrystal formation and melting points for rational design of pharmaceutical two-component systems. **CrystEngComm**, v. 17, n. 37, p. 7019-7028, 2015.

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.

PUBCHEM **(a)** Curcumin - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=969516, Disponível em:
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>> Acesso em janeiro de 2019.

PUBCHEM **(b)** Ascorbic acid - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=54670067,
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067>> Acesso em janeiro de 2019.

PUBCHEM **(c)** Citric acid - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=311, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/311>> Acesso em janeiro de 2019.

PUBCHEM **(d)** Caffeine - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2519, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>> Acesso em janeiro de 2019.

PUBCHEM **(e)** Saccharin - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5143, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5143> (accessed June 13, 2017).

PUBCHEM **(f)** Succinic acid - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1110, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1110> Acesso em janeiro de 2019.

PUECHAGUT, Hector Gabriel; BIANCHOTTI, Jorge; CHIALE, Carlos A. Preparation of norfloxacin spherical agglomerates using the ammonia diffusion system. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 87, n. 4, p. 519-523, 1998.

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

ROBERTSON, Craig C. et al. Hydrogen bonding vs. halogen bonding: the solvent decides. **Chemical science**, v. 8, n. 8, p. 5392-5398, 2017.

ROCHA, Alanny BO et al. Cocrystals: uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Revista Virtual Química Nova**, v. 39, n. 9, p. 1112-1125, 2016.

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

ROY, Saikat et al. Crystal structures of norfloxacin hydrates. **Crystal Growth and Design**, v. 8, n. 12, p. 4343-4346, 2008.

SAHOO, S. et al. FTIR and Raman spectroscopic investigations of a norfloxacin/carbopol934 polymeric suspension. **Journal of young pharmacists: JYP**, v. 4, n. 3, p. 138, 2012.

SALCEANU DC, Pincu E, Bruni G, et al. Physico-chemical study of norfloxacin and metronidazole binary mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2018;132:1095-1103.

SALEM, Melessa; ROHANI, Sohrab; GILLIES, Elizabeth R. Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches to cancer cell delivery. **Rsc Advances**, v. 4, n. 21, p. 10815-10829, 2014.

SALICYLIC ACID, Compound Summary for CID 338. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/salicylic_acid#section=pH Acesso em: 28 dez. 2018>

SANPHUI, Palash et al. Fast dissolving curcumin cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 9, p. 4135-4145, 2011. **(a)**

SANPHUI, Palash et al. New polymorphs of curcumin. **Chemical Communications**, v. 47, n. 17, p. 5013-5015, 2011. **(b)**

SATHISARAN, Indumathi; DALVI, Sameer Vishvanath. Crystal engineering of curcumin with salicylic acid and hydroxyquinol as coformers. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 7, p. 3974-3988, 2017.

SAVJANI, Ketan T.; GAJJAR, Anuradha K.; SAVJANI, Jignasa K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. **ISRN pharmaceuticals**, v. 2012, 2012.

SCHERRER EQUATION <<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/scherrer-equation>> Acesso em dezembro de 2018.

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

SEKHON, Bhupinder Singh. Nutraceutical cocrystals: an overview. **RGUHS J. Pharm. Sci.**, v. 2, p. 16-25, 2012.

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.

SHERAZ, Muhammad Ali et al. Photo, thermal and chemical degradation of riboflavin. **Beilstein journal of organic chemistry**, v. 10, n. 1, p. 1999-2012, 2014.

SMIT, Jared P.; HAGEN, Eric J. Polymorphism in Caffeine Citric Acid Cocrystals. **Journal of Chemical Crystallography**, v. 45, n. 3, p. 128-133, 2015.

SOARES, Frederico LF; CARNEIRO, Renato L. In-line monitoring of cocrystallization process and quantification of carbamazepine-nicotinamide cocrystal using Raman spectroscopy and chemometric tools. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 180, p. 1-8, 2017.

SONG, Lixing; ROBEYNS, Koen; LEYSSENS, Tom. Crystallizing Ionic Cocrystals: Structural Characteristics, Thermal Behavior, and Crystallization Development of a Piracetam-CaCl₂ Cocrystallization Process. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 5, p. 3215-3221, 2018.

SOWA, Michał; ŚLEPOKURA, Katarzyna; MATCZAK-JON, Ewa. Cocrystals of fisetin, luteolin and genistein with pyridinecarboxamide coformers: crystal structures, analysis of intermolecular interactions, spectral and thermal characterization. **CrystEngComm**, v. 15, n. 38, p. 7696-7708, 2013.

STAVROPOULOS, Kathy et al. Cocrystalline solids of telaprevir with enhanced oral absorption. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 10, p. 3343-3350, 2015.

SU, Hongmin et al. Syntheses and characterizations of two curcumin-based cocrystals. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 55, p. 92-95, 2015.

SUETH-SANTIAGO, V. et al.; Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Revista Virtual Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 585-552, 2010.

SURESH, Kuthuru; MANNAVA, MK Chaitanya; NANGIA, Ashwini. A novel curcumin–artemisinin coamorphous solid: physical properties and pharmacokinetic profile. **RSC Advances**, v. 4, n. 102, p. 58357-58361, 2014.

TATYANE R. SILVA, ERIKA VALDMAN, BELKIS VALDMAN, SELMA G.F. LEITE. Salicylic acid degradation from aqueous solutions using *Pseudomonas fluorescens* HK44: parameters studies and application tools. **Brazilian Journal of Microbiology**. 38:39-44. 2007.

TAULER, Pedro et al. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 45, n. 7, p. 1269-76, 2013.

THAKURIA, Ranjit et al. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International journal of pharmaceuticals**, v. 453, n. 1, p. 101-125, 2013.

THAKURIA, Ranjit; SARMA, Bipul. Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. **Crystals**, v. 8, n. 2, p. 101, 2018.

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

VELAGA, Sitaram P.; BASAVOJU, Srinivas; BOSTRÖM, Dan. Norfloxacin saccharinate–saccharin dihydrate cocrystal–A new pharmaceutical cocrystal with an organic counter ion. **Journal of Molecular Structure**, v. 889, n. 1, p. 150-153, 2008.

VIOGLIO, Paolo Cerreia; CHIEROTTI, Michele R.; GOBETTO, Roberto. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p. 86-110, 2017.

VISHWESHWAR, Peddy et al. Pharmaceutical co-crystals. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 95, n. 3, p. 499-516, 2006.

WAHLANG, Banrida; PAWAR, Yogesh B.; BANSAL, Arvind K. Identification of permeability-related hurdles in oral delivery of curcumin using the Caco-2 cell model. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceuticals**, v. 77, n. 2, p. 275-282, 2011.

WOUTERS, Johan; QUÉRÉ, Luc (Ed.). **Pharmaceutical salts and co-crystals**. Royal Society of Chemistry, 2011.

YUASA, R. et al. Pharmaceutical studies on hydrates of AM-715. Physical characteristics and intestinal absorption. **Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 102, n. 5, p. 469, 1982.

ZEBIB, Bachar; MOULOOUNGUI, Zéphirin; NOIROT, Virginie. Stabilization of curcumin by complexation with divalent cations in glycerol/water system. **Bioinorganic chemistry and applications**, 2010.

ZEIKUS, J. G.; JAIN, M. K.; ELANKOVAN, P. Biotechnology of succinic acid production and markets for derived industrial products. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 51, n. 5, p. 545-552, 1999.

ZHANG, Gang-Chun; LIN, Hong-Liang; LIN, Shan-Yang. Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 66, p. 162-169, 2012.

ZHANG, Shuo; RASMUSON, Åke C. Thermodynamics and crystallization of the theophylline–glutaric acid cocrystal. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 3, p. 1153-1161, 2013.

ZHANG, Tian et al. Preparation of 2: 1 urea-succinic acid cocrystals by sublimation. **Journal of Crystal Growth**, v. 469, p. 114-118, 2017.

ZHOU, Zhengzheng et al. Identification of new cocrystal systems with stoichiometric diversity of salicylic acid using thermal methods. **Pharmaceutical research**, v. 33, n. 4, p. 1030-1039, 2016.