

ESTUDO TÉRMICO, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E DIFRAÇÃO DE RAIO X DO COCRISTAL DE ÁCIDO SALICÍLICO COM ÁCIDO NICOTÍNICO OBTIDO POR SÍNTESE MECANOQUÍMICA

Laura Teófilo Ferreira¹, Bruno Barreto da Cunha Holanda¹, Rafael Turra Alarcon¹, Gilbert Bannach^{1*}

¹ Faculdade de Ciências, UNESP, Bauru, SP, Brazil.

*gilbert@fc.unesp.br

Accepted 19/08/2016
Published in 01/03/2017

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi formar um novo co-cristal de ácido salicílico (AS) com ácido nicotínico (NCO) por moagem mecanoquímica e estudar seu comportamento térmico, espectroscópicos e difratograma de raio X. Para esta finalidade, o método de difração raio X (DRX) pelo método do pó foi utilizado para verificar a diferença de cristalinidade do AS, NCO e o cocrystal. Os dados espectroscópicos (FTIR) foram usados para determinar os locais de interação nestas moléculas; bem como Análise Termogravimétrica - Análise Térmica Diferencial (TG-DTA) simultaneas e Calorimetria de Exploratória Diferencial (DSC) foram realizadas para avaliar a estabilidade térmica, etapa de degradação, e eventos térmicos como ponto de fusão e de cristalização. Todas estas técnicas foram utilizadas para verificar a formação do cocrystal.

Keywords

Cocrystal
Ácido salicílico
Ácido nicotínico

DOI 10.18362/bjta.v6.i1.7

Introdução

A literatura mostra que, atualmente, há um notável e crescente interesse no estudo de compostos denominados "cocrystal" tendo em vista suas potencialidades em melhorar algumas propriedades de drogas que já estão inseridas no mercado [1]. A formação de cocrystal [2,3] tem sido um importante método de construção de formas cristalinas de moléculas como alternativa a polimorfos ou sólidos multicomponentes, tais como sais, solvatos ou hidratos [4].

Um cocrystal farmacêutico pode ser definido como um sólido cristalino multicomponente contendo duas ou mais partes, sendo estas um ingrediente farmacologicamente ativo (API, do inglês "Active Pharmacological Ingredient) neutro e um coformador neutro, unidos por interações não-covalentes como interações de hidrogênio, dipolo-dipolo e π , [5-7] sendo uma boa alternativa para melhorar propriedades físico-químicas de um princípio ativo, como, por exemplo, sua solubilidade [8], estabilidade [9,10] e, portanto sua biodisponibilidade [11].

Os cocrystal podem ser obtidos por diferentes métodos, tais como, mecanoquímico, solvotérmico, cristalização por evaporação lenta de solvente, entre outros [5]. O método mecanoquímico, vem se sendo cada vez mais estudado, pois é possível promover reações entre sólidos de forma rápida e quantitativa, sendo assim uma boa opção por utilizar pequena quantidade de reagentes, ser rápido e reprodutível [12].

ELBAGERMA (2010) relata a obtenção do cocrystal de ácido nicotínico (NCO) com ácido salicílico (AS) na proporção de 1:1 (mol:mol), obtido por cristalização por evaporação lenta

utilizando etanol como solvente [13]. Na literatura são relatados outros trabalhos utilizando diferentes métodos de formação de cocrystal com ácido nicotínico ou ácido salicílico [14-17], no entanto, nenhum com a formação de cocrystal entre NCO e AS, utilizando método mecanoquímico e em proporção de 1:2

O ácido nicotínico (niacina) possui dois centros aceptores (-N, C=O) e um doador (-OH) para a formação de interações de hidrogênio enquanto o ácido salicílico possui dois centros doadores (-OH) e um centro acceptor (C=O) possibilitando interações de hidrogênio (Figura 1).

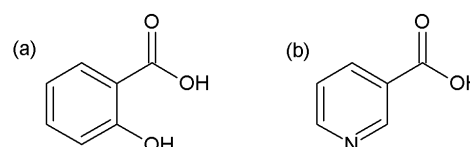


Figura 1. Fórmula estrutural dos reagentes: (a) Ácido Salicílico e (b) Ácido Nicotínico.

Materiais e métodos

Síntese Mecanoquímica

O ácido salicílico e o ácido nicotínico foram comprados na Sigma-Aldrich com pureza $\geq 98\%$. Realizou-se a síntese mecanoquímica em moinho de bolas MM40, com 2 (duas) esferas de aço inox, em uma frequência de moagem de 30 Hz

durante 1 hora, sem solvente. Utilizou-se massa de 0,2762 g de AS e 0,1231 g de NCO na proporção de 2:1 (AS:NCO) mol:mol.

Análise térmica (TG-DTA e DSC)

As curvas TG-DTA foram obtidas pelo equipamento Netzsch modelo STA 449 F3, utilizou-se massa de amostras de aproximadamente 5 mg e razão de aquecimento de 20,0 °C.min⁻¹ em atmosfera de ar seco com vazão de 50 mL.min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30,0 °C a 800,0 °C.

As curvas DSC e imagens foram obtidos pelo equipamento Mettler-Toledo modelo DSC 1 Star[®] System com câmera digital SC30 acoplada, que incorpora um sensor CMOS de 3,3 megapixel, subconjunto ótico mecânico Navitar 1-6232D com zoom de 6,5X. Utilizou-se massa de amostras de aproximadamente 2 mg, razão de aquecimento de 10,0 °C.min⁻¹ em atmosfera de ar seco com vazão de 50,0 mL.min⁻¹, com intervalo de aquecimento de acordo com a estabilidade térmica de cada composto. Em cadinho de alumínio, 40 µl, com tampa prensada e perfurada e cadinho de α -alumina aberto, 30 µl, para filmagem do processo de aquecimento. O DSC cíclico do cocristal também foi realizada, nos intervalos de temperatura de 25,0 °C até 160,0 °C e 160,0 °C até 25,0 °C utilizando a massa de amostra descrita acima.

Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho médio foram obtidos pelo espectrômetro Vertex 70, da Bruker. Os espectros foram obtidos através do método de refletância atenuada (ATR), com faixa de varredura entre 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹ (resolução de 4 cm⁻¹) com cristal de diamante como suporte.

DRX pelo método do pó

Os difratogramas de raios X foram obtidos pelo Difratômetro Siemens DMAX 2000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 20 mA, Cu K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$. As amostras foram colocadas em suporte de vidro, e expostas à radiação ($5^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$).

Resultados e discussão

As curvas TG-DTA do NCO, AS e do cocristal podem ser observados na Figura 2. Observa-se na curva DTA um pico endotérmico, em 230,8 °C, referente à fusão do NCO. As curvas mostram que o NCO é estável até 189,0 °C, temperatura referente ao início do processo de fusão, evaporando em seguida ($\Delta m = 100\%$), etapa associada ao pico endotérmico em 311,1 °C. O AS é estável até 145,1 °C, temperatura referente ao início do processo de fusão, evaporando em seguida ($\Delta m = 100\%$), etapa associada ao pico endotérmico em 341,2 °C. O cocristal apresenta uma estabilidade menor que os compostos puros (130,0 °C), e se decompõe em seguida, em uma única etapa associada ao pico exotérmico em 202,0 °C na curva DTA.

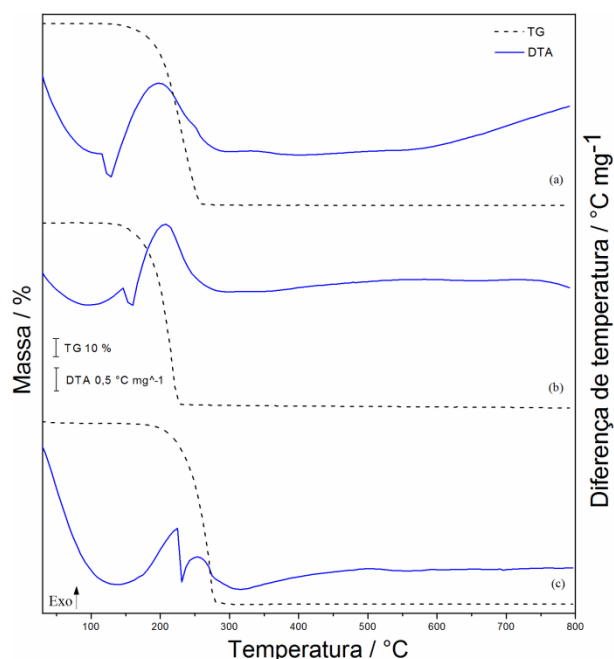


Figura 2. TG-DTA do (a) cocristal, (b) ácido salicílico, (c) ácido nicotínico

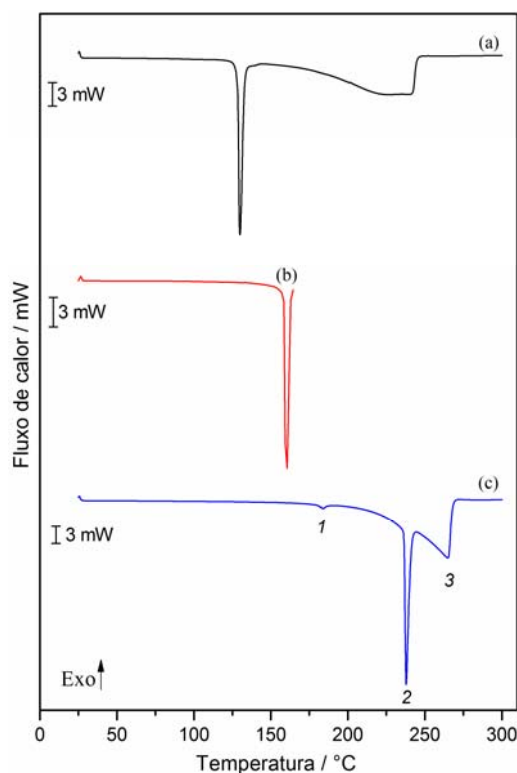


Figura 3. DSC do (a) cocristal, (b) ácido salicílico, (c) ácido nicotínico

Na Figura 3 são apresentadas as curvas DSC, as medidas foram realizadas com base na estabilidade térmica dos compostos. Observa-se nas curvas DSC (Figura 3) que o NCO apresenta um pequeno pico endotérmico (1) em 183,4 °C,

atribuído a uma transição de fase sólido-sólido [18] um pico endotérmico (2), referente à fusão, em 237,8 °C, seguindo por um evento endotérmico (3) referente à evaporação do composto, como pode ser observado nas imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual na Figura 4. O AS apresenta um pico endotérmico de fusão em 160 °C e o cocrystal apresenta um pico endotérmico referente à fusão em 129,7 °C e uma endoterma entre 170 °C e 250 °C, referente à evaporação do cocrystal, na Figura 5 as imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual de (a) a (c) mostram a fusão e as de (d) a (f) mostram a evaporação do cocrystal. No DSC cíclico, Figura 6, observa-se a fusão do cocrystal em 129,7 °C e um pico exotérmico, durante o resfriamento, em 72,3 °C, referente à cristalização, como pode ser observado nas imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual na Figura 7.



Figura 4. DSC - Fotovisual evaporação do NCO

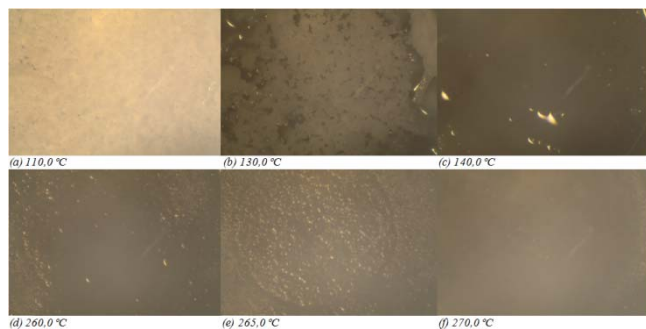


Figura 5. DSC da fusão e evaporação do cocrystal

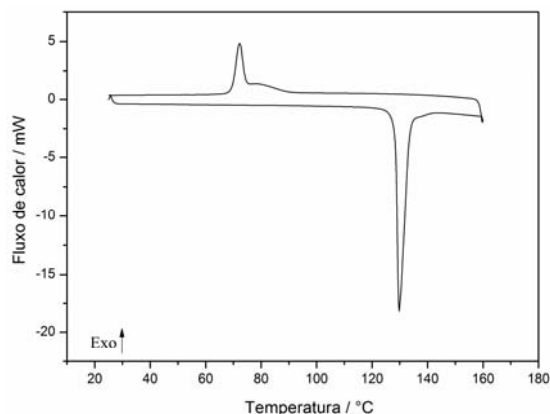


Figura 6. DSC cíclico do cocrystal

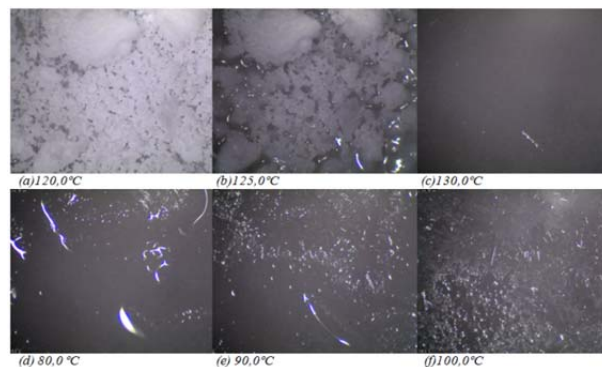


Figura 7. DSC – Fusão e cristalização do cocrystal

No difratograma de raios X do cocrystal, podem-se observar picos diferentes daqueles que são observados nos difratogramas do NCO e do AS puros e a ausência de alguns picos destes, confirmando assim a formação de um cocrystal. As principais modificações podem ser observadas pelo aparecimento dos picos de difração em 7,52°, 12,68°, 13,24°, 14,88°, 18,92°, 19,56°, 29,88° e 43,80° no difratograma do cocrystal. Os picos destacados no difratograma do cocrystal (Figura 8 (a)) são os picos que não são observados nos difratogramas dos compostos puros. Os picos destacados nos compostos puros (15,80°, 46,88° e 47,24° difratograma de raios X do AS) (21,08°, 25,88°, 26,80°, 34,04°, 41,00° e 41,36° no difratograma de raios X do NCO) não aparecem no difratograma do cocrystal.

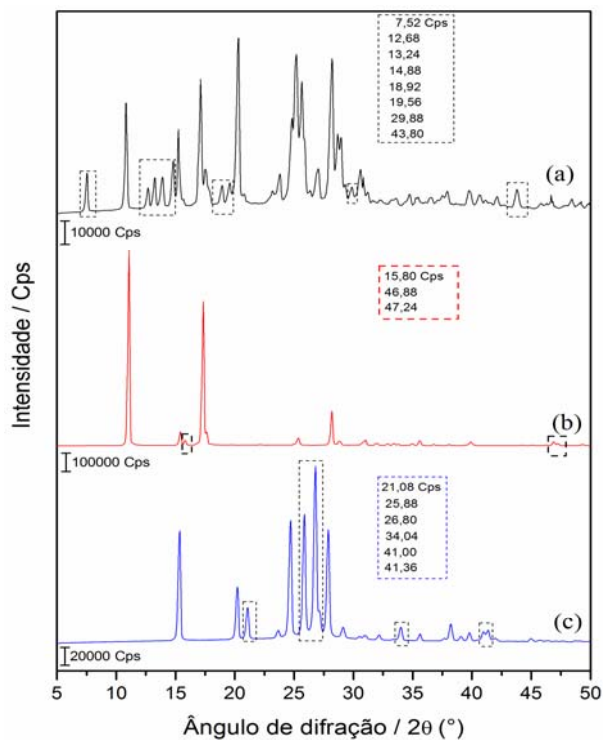


Figura 8. Difratogramas de raio X do (a) cocrystal, (b) ácido salicílico, (c) ácido nicotínico

A técnica de espectrometria de absorção na região média do infravermelho foi utilizada com o objetivo de verificar possíveis interações entre os grupos funcionais do NCO e AS. Esta comparação pode mostrar indicações se há obtenção de um cocrystal ou somente o espectro soma dos constituintes.

Analisando a Figura 9, pode-se verificar que no espectro cocrystal a ausência das bandas $\text{C}=\text{O}$ (1702 cm^{-1}) e $\text{N}_{\text{aromático}}$ (1415 cm^{-1}) e do NCO, indicando que o ácido nicotínico participa da ligação de hidrogênio, e da banda $\text{O}-\text{H}$ (3230 cm^{-1}) do AS confirmando a proporção estequiometria do cocrystal (2 AS : 1 NCO). Utilizando os dados obtidos pelos espectros podem-se propor os sintonos formados neste cocrystal, Figura 10, heterosinton ácido-piridina e homosinton ácido-ácido.

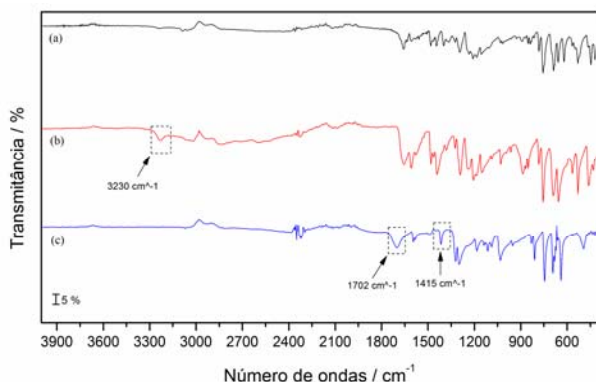


Figura 9. FTIR do (a) cocrystal, (b) ácido salicílico, (c) ácido nicotínico

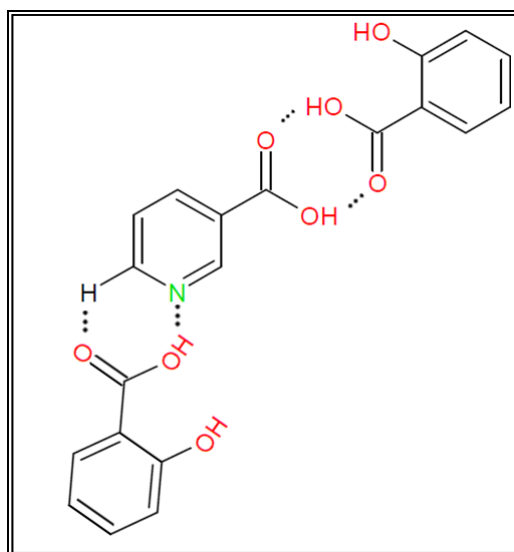


Figura 10. Sintonos supramoleculares propostos para o cocrystal

Conclusão

Available at <http://www.bjta.com.br/2017-vol-6-ed-1>

A existência do cocrystal de ácido salicílico com ácido nicotínico na proporção de 2:1 (mol:mol), obtido por síntese mecanoquímica sem solvente, pôde ser confirmada utilizando-se as técnicas de difração de raio X pelo método do pó, infravermelho médio e análise térmica (TG-DTA e DSC). Os estudos térmicos do cocrystal e do ácido nicotínico mostram eventos térmicos importantes tais como estabilidade térmica, fusão, cristalização, transição de fase sólido-sólido e decomposição, muitas vezes confirmados pelas imagens obtidas pelo DSC-Fotovisual. Alterações de bandas no espectro de infravermelho médio são um importante diagnóstico de formação de cocrystal, e os resultados obtidos sugerem interação de hidrogênio entre API e co-formador. O método de difração de raios X pelo pó mostra que o processo de moagem resultou em uma nova estrutura cristalina para o cocrystal diferente dos compostos puros.

Agradecimentos

Faculdade de Ciências -UNESP Campus Bauru
 PIBIC – CNPq (Processo 116209/2016-0)
 FAPESP (Processos 2013/09022-7)
 CAPES (Processo 024/2012 Pró-equipamentos)

Referencias

- [1] Sekhon, B. S. (2009). Pharmaceutical co-crystals-a review.
- [2] Steed, J. W. (2013). The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends in pharmacological sciences*, 34(3), 185-193.
- [3] Trask, A. V., Motherwell, W. S., & Jones, W. (2006). Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *International journal of pharmaceuticals*, 320(1), 114-123.
- [4] Friščić, T., Childs, S. L., Rizvi, S. A., & Jones, W. (2009). The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm*, 11(3), 418-426.
- [5] Kuminek, G., Cao, F., da Rocha, A. B. D. O., Cardoso, S. G., & Rodríguez-Hornedo, N. (2016). Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. *Advanced drug delivery reviews*, 101, 143-166.
- [6] Prado, L. D., & Rocha, H. V. A. (2015). Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. *Revista Virtual de Química*, 7(6), 2080-2112.
- [7] Lara-Ochoa, F., & Espinosa-Perez, G. (2007). Crystals and patents. *Crystal growth & design*, 7(7), 1213-1215.
- [8] Good, D. J., & Rodríguez-Hornedo, N. (2009). Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. *Crystal Growth and Design*, 9(5), 2252-2264.
- [9] Trask, A. V., Motherwell, W. S., & Jones, W. (2006). Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *International journal of pharmaceuticals*, 320(1), 114-123.
- [10] Manin, A. N., Voronin, A. P., Shishkina, A. V., Vener, M. V., Churakov, A. V., & Perlovich, G. L. (2015). 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*, 119(33), 10466-10477.
- [11] McNamara, D. P., Childs, S. L., Giordano, J., Iarriccio, A., Cassidy, J., Shet, M. S., ... & Park, A. (2006). Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. *Pharmaceutical research*, 23(8), 1888-1897
- [12] Hasa, D., Schneider Rauber, G., Voinovich, D., & Jones, W. (2015). Cocrystal Formation through Mechanochemistry: from Neat and Liquid-Assisted Grinding to Polymer-Assisted Grinding. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(25), 7371-7375.
- [13] Elbagerma, M. A., Edwards, H. G. M., Munshi, T., Hargreaves, M. D., Matousek, P., & Scowen, I. J. (2010). Characterization of new cocrystals by Raman spectroscopy, powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, and transmission Raman spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, 10(5), 2360-2371.
- [14] Arenas-Garcia, J. I., Herrera-Ruiz, D., Mondragón-Vásquez, K., Morales-Rojas, H., & Höpfl, H. (2011). Modification of the supramolecular hydrogen-bonding patterns of acetazolamide in the presence of different cocrystal formers: 3: 1, 2: 1, 1: 1, and 1: 2 cocrystals from screening with the structural isomers of hydroxybenzoic acids, aminobenzoic acids, hydroxybenzamides, aminobenzamides, nicotinic acids, nicotinamides, and 2, 3-dihydroxybenzoic acids. *Crystal Growth & Design*, 12(2), 811-824.
- [15] Perman, J. A., Dubois, K., Nouar, F., Zoccali, S., Wojtas, Ł., Eddaoudi, M., ... & Zaworotko, M. J. (2009). Cocrystal Controlled Solid-State Synthesis of a Thermally Stable Nicotinate Analogue That Sustains an Isostructural Series of Porous Metal-Organic Materials. *Crystal Growth & Design*, 9(12), 5021-5023.
- [16] Zhou, Z., Chan, H. M., Sung, H. H. Y., Tong, H. H., & Zheng, Y. (2016). Identification of New Cocrystal Systems with Stoichiometric Diversity of Salicylic Acid Using Thermal Methods. *Pharmaceutical research*, 33(4), 1030-1039.
- [17] Lee, K., Kim, K. J., & Ulrich, J. (2016). N-H... O, O-H... O hydrogen bonded supramolecular formation in the cocrystal of salicylic acid with N-containing bases. *Crystal Research and Technology*, 51(3), 197-206.
- [18] Wang, S. X., Tan, Z. C., Di, Y. Y., Xu, F., Wang, M. H., Sun, L. X., & Zhang, T. (2004). Calorimetric study and thermal analysis of crystalline nicotinic acid. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 76(1), 335-342.