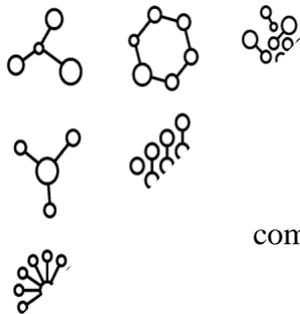




Cocrystalização: Uma Alternativa Promissora no Ramo Farmacêutico

OLIVEIRA, Kassia. M. P. ; CORDEIRO, Emanuela da C;
PEREIRA, Natália T; SILVA, Gabriela T. S.; SILVA, Jéssica
R.A; ROSA, Paulo C.P.

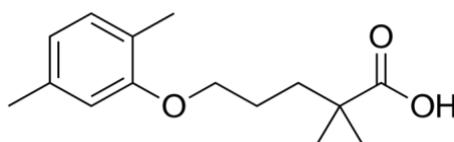




Os cocristais farmacêuticos são uma subclasse de cristais, contendo dois componentes importantes, molécula do fármaco (IFA) e coformador. As ligações entre ambos acontecem por forças intermoleculares.

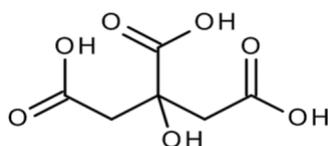
A cocrystalização desperta grande interesse na indústria farmacêutica, pois além de essa classe de cristais farmacêuticos apresentarem uma possibilidade de patente, ela é um método de aprimoramento de parâmetros físico-químicos do fármaco, sendo assim, poderia ser a solução para a melhora da solubilidade, dissolução e a estabilidade dos medicamentos de forma sólida.

O IFA que estudamos para fazer o co-cristal foi a genfibrozila (GEN):

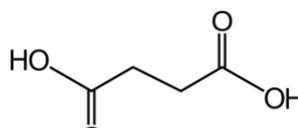


Com os coformadores

Ácido cítrico (AC):

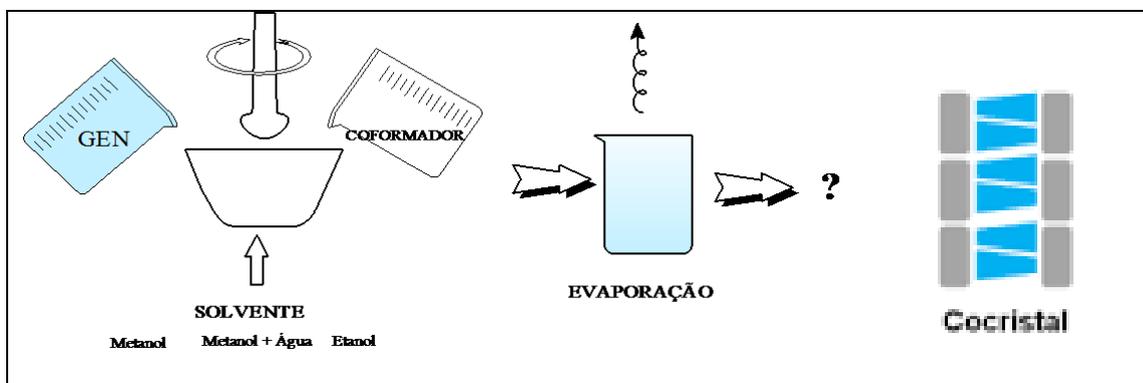


Ácido Succínico (AS):



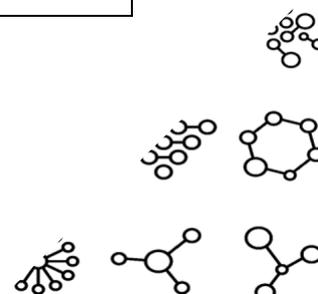
Como foi feito?

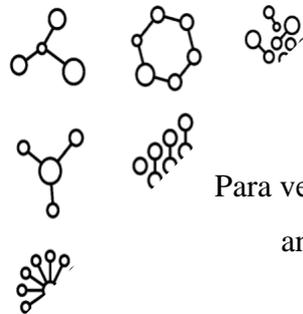
Cristais de Genfibrozila com Ácido Succínico e de Genfibrozila com Ácido Cítrico, na proporção de 1:1(mol:mol), foram obtidos por evaporação lenta. Na metodologia de evaporação lenta foram utilizados diferentes solventes (metanol, metanol e água, e etanol).



Referências Bibliográficas:

Qiao, Ning, et al. "Pharmaceutical cocrystals: an overview." *International journal of pharmaceutics* 419.1-2 (2011): 1-11.
 Karagianni, Anna, Maria Malamatari, and Kyriakos Kachrimanis. "Pharmaceutical cocrystals: new solid phase modification approaches for the formulation of APIs." *Pharmaceutics* 10.1 (2018): 18.
 SILVA FILHO, S. F. Cocristais Farmacêuticos. Disponível em: <<https://quimicaexplica.wordpress.com/2018/02/17/cocristais-farmaceticos/>> Acesso em: 15 de Set. de 2020.

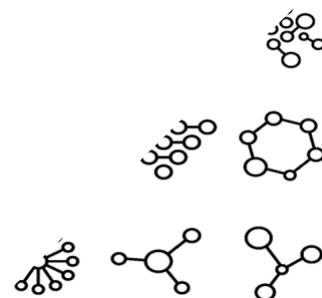
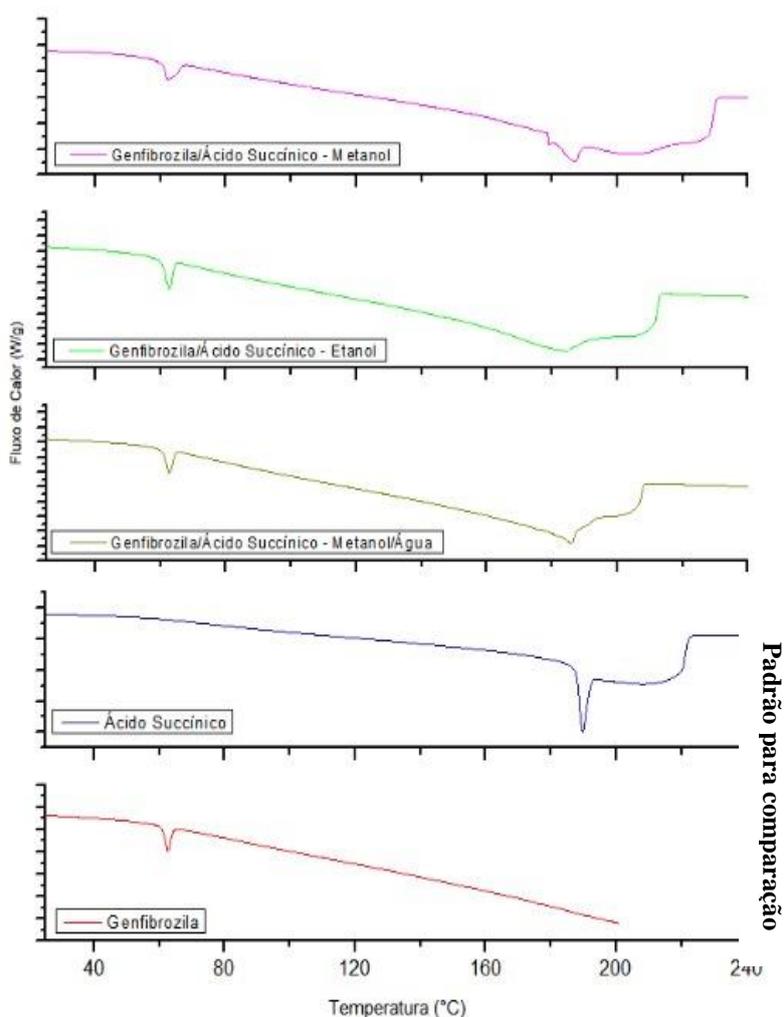


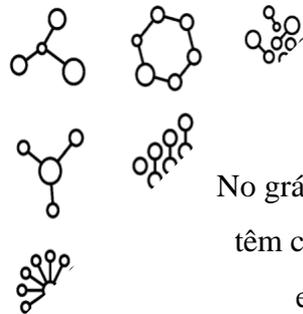


Para verificar se ocorreu formação do cocrystal, os sólidos obtidos foram submetidos às análises de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

O gráfico da varredura DSC mostra o ponto de fusão das substâncias analisadas. Nesse primeiro gráfico (sistema GEN-AS) são apresentados dois eventos endotérmicos nas preparações, sendo um deles igual ao ponto de fusão da GEN (IFA), 61°C, e o outro igual ao de AS (coformador), 185°C.

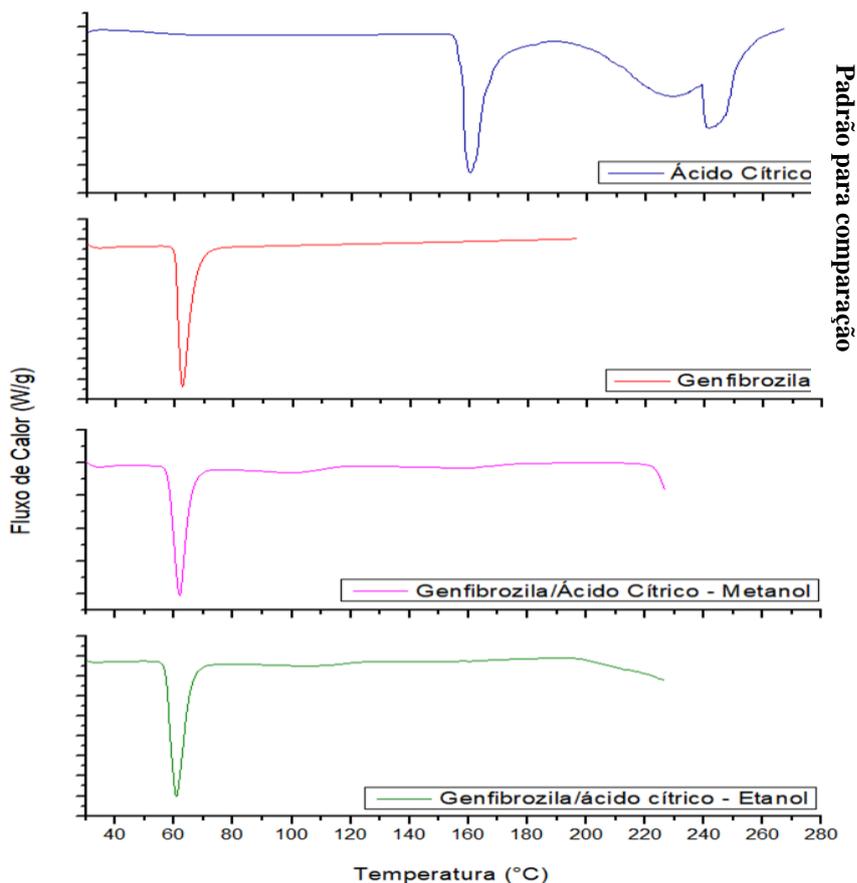
Termogramas de DSC das preparações GEN/AS-Etanol, GEN/AS-Metanol, e GEN/AS-Metanol/Água, e das substâncias puras GEN e AS.





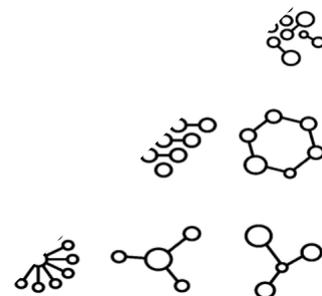
No gráfico de DSC para o sistema GEN-AC nota-se que GEN e o AC, em estado puro, têm como ponto de fusão respectivamente, 61°C e 159.30°C. Os cristais obtidos por evaporação lenta apresentaram ponto de fusão entre 61.95°C e 60.75°C, se diferenciando dos pontos de fusão das substâncias isoladas.

Termogramas de DSC das preparações GEN/AC-Metanol e GEN/AC-Etanol, e das substâncias puras GEN e AC.

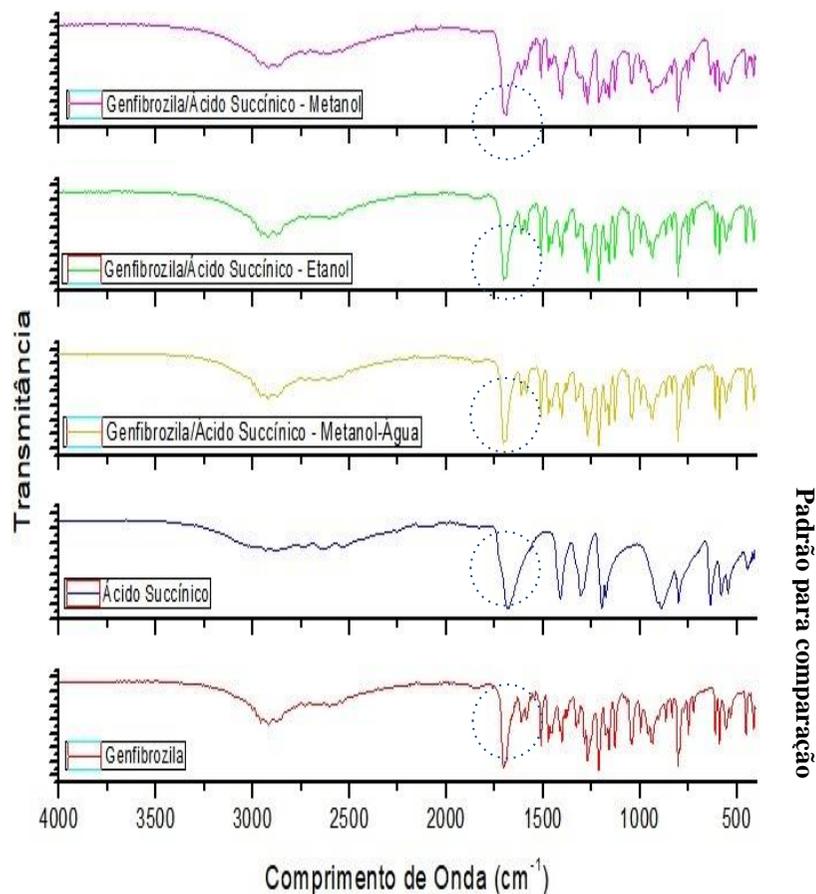


Através da análise de infravermelho é possível verificar o comportamento vibracional de cada grupo funcional, trazendo uma identidade única para cada molécula. Quando ocorrem interações intermoleculares entre os componentes, há deslocamento ou desaparecimento dos grupos funcionais envolvidos.

No gráfico de FTIT é possível observar, para o sistema GEN-AS que as banda de C=O, em todas as preparações, absorveu em 1704 cm^{-1} , não sofrendo alteração vibracional quando comparados a GEN. Já para o sistema GEN-AC, a banda de C=O sofreu um tênue deslocamento vibracional (1708 cm^{-1}) para o sistema GEN/AC-Metanol, comparado aos espectros da GEN (1704 cm^{-1}) e do AC (1889 cm^{-1}). Porém para o sistema GEN/AC-Etanol o comprimento de onda observado foi igual ao do IFA.

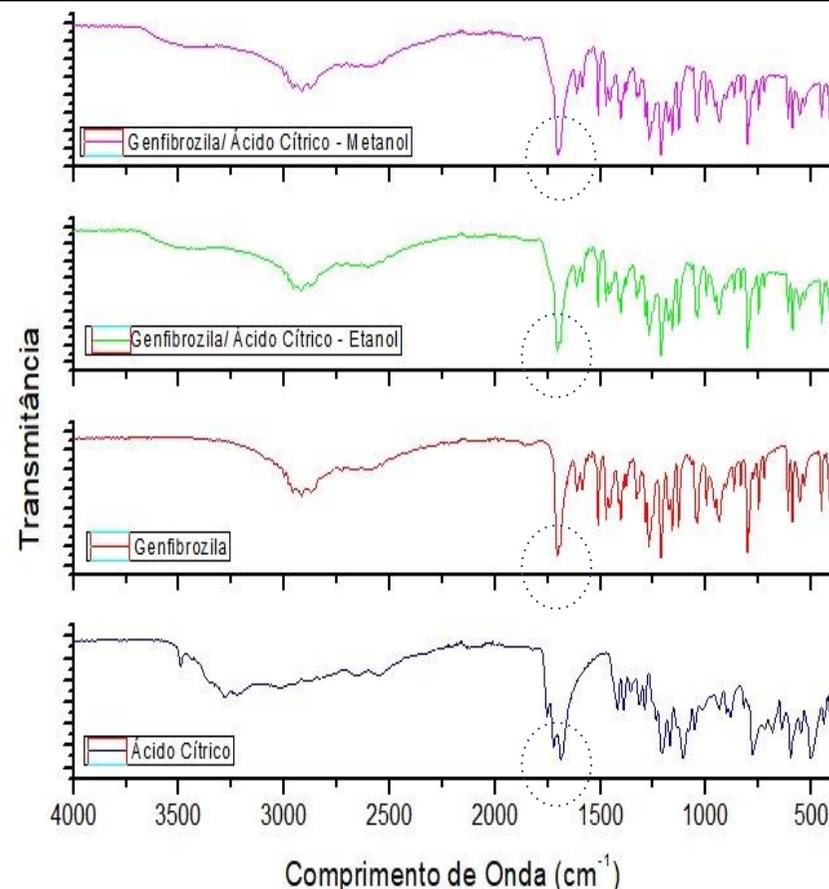


Espectro de FTIR das preparações GEN/AS-Metanol, GEN/AS-Etanol, GEN/AS-Metanol/Água, e das substâncias puras de GEN e AS.



Padrão para comparação

Espectro FTIR das preparações GEN/AC-Metanol e GEN/AC-Etanol, e das substâncias puras de GEN e AC.



Padrão para comparação

Observando as análises de DSC e FTIR, percebe-se que o sistema GEN-AS não resultou na formação do cocrystal. Já para o sistema GEN-AC ocorreu a formação de uma nova fase cristalina, no entanto os componentes individuais também precipitaram. Sendo assim seria viável tentar novas proporções e novas técnicas de síntese.

Agradecimentos:

