

## Investigação de um novo sólido multicomponente de Venlafaxina e Ácido Nicotínico com solubilidade melhorada

Giovanna de P. Costa<sup>1</sup>; Maria V. Porto<sup>1</sup>; Juliana G. dos Santos<sup>1</sup>; Larissa L. Silva<sup>1</sup>; Guilherme Isquibola<sup>2</sup>; Flávio J. Caires<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus Bauru.

<sup>2</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus Araraquara.

**Palavras-Chave:** Venlafaxina, Sais farmacêuticos, Ácido Nicotínico.

### Introdução

A engenharia de cristais é uma ciência que estuda a formação e design de materiais químicos supramoleculares, como cocristais, sais, entre outras classes de materiais. No contexto farmacêutico, ela é uma ferramenta utilizada para modificar as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de insumos farmacêuticos ativos (YU et al., 2021). Dentre as propriedades moduladas através da engenharia de cristais, destacam-se: solubilidade aquosa, taxa de dissolução, estabilidade térmica e higroscopicidade (YU et al., 2021).

Os sais farmacêuticos compreendem mais de 40% das formas sólidas presentes nos medicamentos comercializados para administração via oral, isto porque, a salificação de insumos farmacêuticos ativos promove o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis sem que haja alteração na estrutura química intrínseca (POCE et al., 2017). O sal farmacêutico é um material cristalino formado por um fármaco e um contra íon I, portanto é um sólido multicomponente, em uma proporção estequiométrica definida para o equilíbrio de cargas (YU et al., 2021).

Desta forma, há incontáveis possibilidades de formação de sais, com diferentes contra íons, e que irão apresentar novas propriedades. A escolha do contra íon formador deve ser rigoroso, já que a sinergia entre os ativos pode ser favorável ou desfavorável no tratamento (XU; JIANG; MEI, 2014).

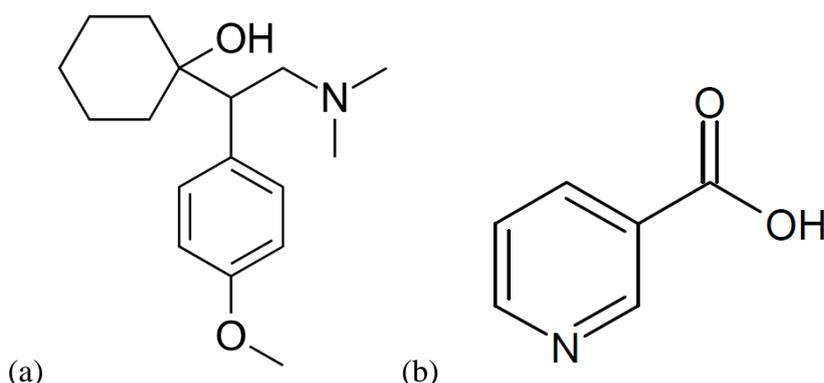
Neste contexto, este trabalho teve como objetivo estudar a prospecção de sais de Venlafaxina, um fármaco muito utilizado no tratamento da depressão. A depressão é uma doença com grande incidência no Brasil e no mundo, atingindo pessoas independentemente de gênero, classe social, cor, região ou faixa etária (INSTITUTO DE ESTUDOS PARA POLÍTICAS DE SAÚDE, 2024). Atualmente o Brasil é o país com maior prevalência de depressão segundo a Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2024).

A Venlafaxina (Figura 1 (a)) é um antidepressivo presente no mercado a mais de 30 anos, utilizada no tratamento do transtorno depressivo maior, transtorno do pânico e distúrbio de ansiedade generalizada (FARSHCHIAN et al., 2018; GELENBERG et al., 2000; YU et al., 2021a), também é relatado seu uso profilático no tratamento da enxaqueca, neuropatia periférica induzida por quimioterapia, distúrbios comportamentais em pacientes com transtorno do espectro autista e, também, apresenta efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (YU et al., 2021b). Ela pertence ao grupo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de noradrenalina (SSNRI) que buscam a restauração do equilíbrio de serotonina e noradrenalina no cérebro através do aumento dos efeitos neurotransmissores (FARSHCHIAN et al., 2018).

A Venlafaxina é altamente insolúvel em água (267 mg L<sup>-1</sup> a 25°C) o que faz com que esta seja administrada em maiores doses diárias (2 a 3 vezes por dia), causando efeitos colaterais

aos pacientes (SPINELLI et al., 2017), náuseas, tonturas, sonolências, hipertensão, sudorese e tremores, diminuição da libido, anorgasmia, retardo ejacatório e impotência (MORENO; HUPFELD, 1999).

Na literatura são encontrados relatos de sais de Venlafaxina com diversos contra íons, principalmente ácidos carboxílicos e aminas, obtidos através dos métodos mecanoquímico, *slurry* e por evaporação de solvente. Todos os sais descritos mostraram modificações na solubilidade e na taxa de dissolução – tanto aumento, como diminuição – quando comparado a forma farmacêutica comumente comercializada (cloridrato de venlafaxina) (BANERJEE et al., 2005; GONG et al., 2020; SPINELLI et al., 2017; YU et al., 2021a). Neste trabalho, como contra íon, foi utilizado o Ácido Nicotínico (Figura 1 (b)) para a formação de sais de Venlafaxina.



**Figura 1.** Representação estrutural da (a) Venlafaxina e do (b) Ácido Nicotínico.

## Material e Métodos

A Venlafaxina é vendida em forma de cloridrato. Para preparar a base livre de Venlafaxina, misturou-se quantidades equimolares de cloridrato de Venlafaxina e hidróxido de sódio em água. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 40 minutos, para garantir que a reação ácido-base fosse concluída, e então, foi adicionado acetato de etila à solução, para extrair a base livre. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida, até eliminação total do solvente. Após a eliminação do solvente, o material resultante foi recristalizado em hexano por uma semana e o cristal obtido foi caracterizado no estado sólido.

O sal de Venlafaxina e Ácido Nicotínico foi obtido através da moagem assistida por líquido, utilizando o moinho de bolas vibratório da RETSCH, modelo MM 400, jarro e esferas de aço inox. O sistema foi preparado na proporção molar 1:2 (n/n%) de Venlafaxina para Ácido Nicotínico e com adição de acetato de etila na razão volume de líquido/massa total de precursor de 0,25 mL mg<sup>-1</sup> (FRISCIC et al., 2009). O moinho foi configurado para realizar a moagem à 5 Hz e por 15 minutos. O material obtido foi recolhido e armazenado em dessecador contendo cloreto de cálcio até a realização das caracterizações.

O material sintetizado foi caracterizado utilizando Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial simultâneas (TGA-DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), difratometria de raios X do pó (DRXP) e espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR). Ao fim da caracterização, foi realizado uma avaliação qualitativa para estimar a solubilidade aparente do material em relação ao fármaco neutro.

As curvas TGA-DTA foram obtidas utilizando o equipamento da NETZSCH, modelo STA 449 Jupiter, cadinho de  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min<sup>-1</sup> e intervalo de temperatura de 30-800 °C. As análises de DSC foram realizadas no equipamento da METTLER TOLEDO, modelo DSC 1 STARe System., a partir de 25 °C até a estabilidade térmica do sal, utilizando tampa e cadinho de alumínio de 40  $\mu$ L, razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min<sup>-1</sup>.

As análises de DRXP foram realizadas no difratômetro da RIGAKU, modelo MiniFlex, utilizando tubo de cobre, submetido a 40kV, corrente de 15mA, Cu  $\kappa\alpha$ ,  $\lambda = 1,54056$ ,  $3 \leq 2\theta \leq 50$ , no modo de varredura contínuo, com velocidade de 4° min<sup>-1</sup>.

Os espectros de FTIR foram coletados no espectrômetro da PerkinElmer, modelo FT-IR Spectrum Two, através do método de refletância total atenuada (ATR) em cristal de diamante, no intervalo de 550 cm<sup>-1</sup> a 4000 cm<sup>-1</sup>, resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e 32 varreduras por espectro.

Os estudos qualitativos de solubilidade foram realizados utilizando o Thermo Shaker da Kasvi, modelo K80-200. Assim, em três tubos de ensaio foram adicionadas 10 mg de Venlafaxina neutra, no primeiro tubo foi adicionado 0,5 mL de solução tampão fosfato pH 6,8, no segundo tubo 1,0 mL e no terceiro 1,5 mL. As suspensões foram mantidas sob agitação constante de 400 rpm, durante 24 horas, à 37 °C. O mesmo procedimento foi seguido para o sal (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico.

## Resultados e Discussão

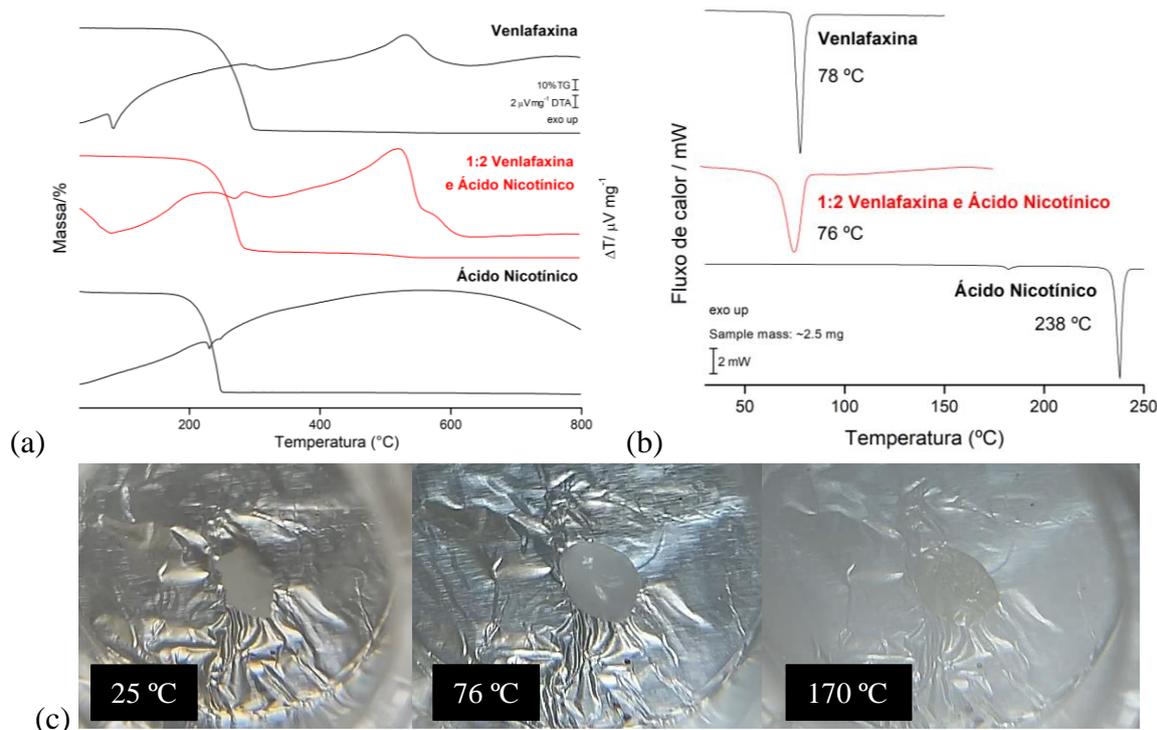
### *Seleção do contra íon*

A seleção do precursor Ácido Nicotínico, como potencial contra íon adequado para a formação de sal com a Venlafaxina, foi baseada na regra do pKa. A regra pKa é uma regra empírica que pode ser usada para a seleção coformadores para a prospecção de cocristais, bem como de contra íons e previsão da formação de um sal. Desta forma, quando  $\Delta pK_a$  é positivo e maior que 3, o material tende a ser sal, no entanto, quando  $\Delta pK_a$  é negativo, o material tende a ser um cocrystal (CHAI et al., 2023; QUINTANO; MOURA; KRAKA, 2023).

A Venlafaxina tem pKa = 10,09 (YU et al., 2021) e o Ácido Nicotínico tem pKa = 2,07 (TAKEUCHI et al., 1974). Dadas as diferenças nos valores de pKa, tem-se o valor final  $\Delta pK_a = 8,02$ , ou seja, a formação de sal para o sistema Venlafaxina e Ácido Nicotínico é esperada.

### *Análise térmica*

O sal de (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico obtido possui estabilidade térmica até 180 °C (Figura 2 (a)) e apresenta duas etapas de perda de massa, a primeira entre 175 e 324 °C ( $\Delta m$ : 93%) atribuída a decomposição do sal e a segunda entre 324 e 554 °C ( $\Delta m$ : 6%) atribuída a decomposição do fármaco remanescente. Não há evidência de perda de massa do solvente, indicando que a amostra é livre de solvente. Além disso, o sal funde em 76 °C (Figura 2 (b) e (c)) e não mostra excesso dos precursores. Em suma, o comportamento térmico do sal é dissemelhante aos seus precursores, que mostram estabilidade térmica e temperatura de fusão superiores, o que confere a obtenção de um novo material.

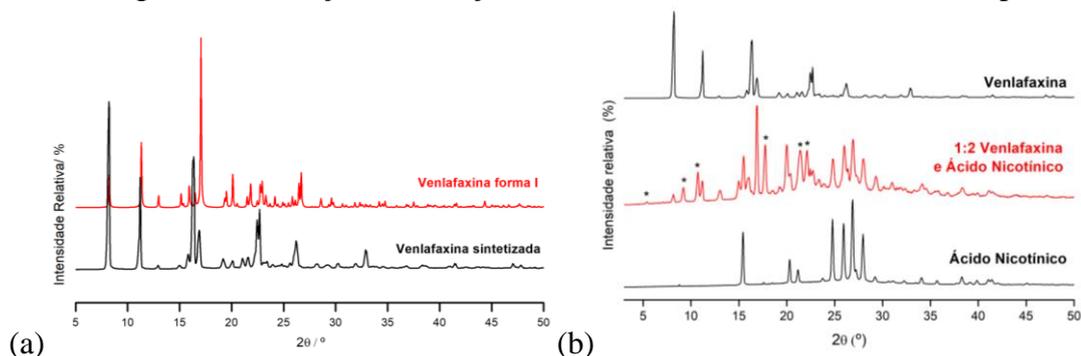


**Figura 2.** Curvas (a) TGA-DTA e (b) DSC da Venlafaxina, do sal (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico e Ácido Nicotínico. (c) Aquecimento foto-visual do sal (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico.

### Análise difratométrica

A Venlafaxina apresenta polimorfismo, sendo relatados na literatura seis polimorfos (SPINELLI et al., 2017). O padrão de difração da Venlafaxina sintetizada neste trabalho a partir do cloridrato de Venlafaxina corresponde a forma I, como pode ser observado na Figura 3 (a) e em acordo ao reportado na literatura (VAN EUPEN et al., 2008).

A análise difratométrica do pó (Figura 3 (b)), mostra que o material sintetizado é cristalino e possui um novo padrão de difração, com picos característicos em  $2\theta$  igual a 5,35°, 9,22°, 10,74°, 17,75°, 21,42°, 22,12°. Além disso, esses novos picos de difração não estão presentes nos difratogramas da forma I da Venlafaxina nem no do Ácido Nicotínico, bem como nos difratogramas dos seus outros polimorfos reportados, o que descarta a possibilidade da formação de um polimorfo diferente durante a síntese mecanoquímica. Desta forma, os dados de difratometria sugerem a formação a formação de uma nova fase cristalina multicomponente.

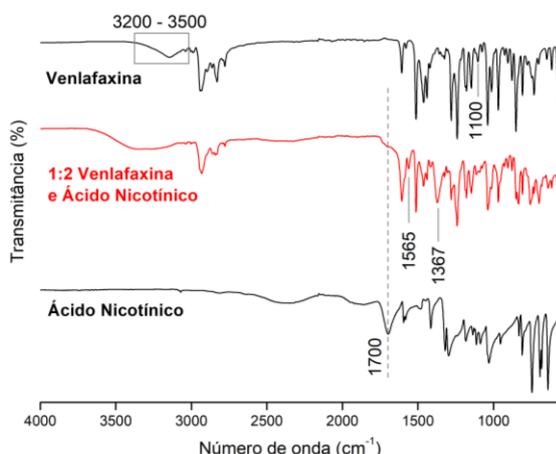


**Figura 3.** Difratogramas da (a) Venlafaxina forma I e a Venlafaxina sintetizada, e (b) do sal (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico e do Ácido Nicotínico.

### Análise de FTIR

A molécula da Venlafaxina possui dois grupos funcionais com potencial de interação para a formação de novos sólidos multicomponente: hidroxila e amina terciária. A hidroxila da Venlafaxina possui vibrações de estiramento O-H entre  $3200$  e  $3500\text{ cm}^{-1}$ , já a amina possui vibrações C-N em  $1100\text{ cm}^{-1}$  (GHOLVE, 2015; SPINELLI et al., 2017). O Ácido Nicotínico, por sua vez, possui o grupo funcional ácido carboxílico, com potencial para transferência de prótons. As principais bandas de absorção associadas ao grupo COOH do ANC ocorrem em  $1700\text{ cm}^{-1}$ , atribuída a vibração de estiramento e entre  $2300$  e  $1900\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas a presença de ligações de hidrogênio O-H(ácido carboxílico)···N(aromático), entre a molécula (ALMEIDA et al., 2019).

A formação do sal (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico (Figura 4) é marcada pela ausência da banda de estiramento COOH do Ácido Nicotínico em  $1700\text{ cm}^{-1}$ , resultante da transferência de prótons do grupo carboxila para a amina do fármaco e, conseqüentemente, originando os grupos COO<sup>-</sup> do contra íon e N-H<sup>+</sup> do fármaco. Além disso, o aparecimento das bandas atribuídas a formação do carboxilato: vibrações de estiramento assimétrico em  $1565\text{ cm}^{-1}$  e simétrico em  $1367\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente também comprova a formação do sal. Portanto, os dados de FTIR confirmam que o novo sistema multicomponente sintetizado é um sal, como a regra do pka sugeriu.



**Figura 4.** Espectros da Venlafaxina, do sal (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico e do Ácido Nicotínico.

### Análise qualitativa da solubilidade

O objetivo deste estudo foi observar possíveis modificações no perfil de solubilidade do sal em comparação ao fármaco.

A Tabela 1 mostra resultados qualitativos que indicam o aumento da solubilidade do sal em relação a Venlafaxina. Empiricamente, podemos concluir que o sal de (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico é pelo menos 3 vezes mais solúvel em relação a Venlafaxina neutra.

Composto	Volume de tampão fosfato pH 6,8		
	0,5 mL	1,0 mL	1,5 mL
Venlafaxina neutra	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel
Sal de (1:2) Venlafaxina e Ácido Nicotínico	Solúvel	Solúvel	Solúvel

### Tabela 1. Dados qualitativos para avaliação da solubilidade.

#### Conclusões

A formação de um sal de Venlafaxina confirmou a regra empírica do pKa e a eficiência da mecanoquímica para síntese de formas sólidas multicomponente.

O sal (1:2) de Venlafaxina e Ácido Nicotínico mostrou um novo comportamento térmico em relação ao fármaco e contra íon, destacam-se a estabilidade térmica e a temperatura de fusão.

O DRXP evidenciou novos picos de difração que indicaram a formação de uma nova fase cristalina.

A modificação na absorção de bandas espectroscópicas apontou a formação de um novo sal formado a partir da desprotonação ocorreu no grupo –COOH do Ácido Nicotínico.

Os estudos qualitativos mostram uma melhora de pelo menos 3 vezes na solubilidade do sal em relação ao fármaco puro.

Desta forma, a obtenção de um novo sal (1:2) de Venlafaxina e Ácido Nicotínico mostrou solubilidade melhorada em relação ao fármaco neutro.

#### Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pela FAPESP [processos 2023/07343-2 e 2023/06756-1], CNPq [processos 422893/2021-8 e 317282/2021-2] e CAPES [processo 88887.900882/2023-0].

#### Referências

Almeida, A. C.; Torquetti, C.; Ferreira, P. O.; Fernandes, R. P.; dos Santos, E. C.; Kogawa, A. C.; Caires, F. J. Cocrystals of ciprofloxacin with nicotinic and isonicotinic acids: mechanochemical synthesis, characterization, thermal and solubility study. **Journal Pre-proof Cocrystals**, [s. l.], n. July, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 09 set. 2024.

Chai, Y.; Shen, J.; Cai, Z.; Hua, X. N.; Zhao, J.; Xu, D.; Zhu, C.; Sun, B. Structural analysis and properties of two novel pharmaceutical salts of letermovir. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1284, p. 135414, 2023.

Cullity, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**. [s.l.: s.n.].

Frisic, T.; Childs, S. L.; Rizvi, S. A. A.; Jones, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 388–403, 2009.

Gholve, S. Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Venlafaxine Hydrochloride. [s. l.], n. August 2014, 2015.

Instituto de Estudos para Políticas de Saúde (IEPS). *Depressão cresce entre brasileiros e desigualdades dificultam acesso ao tratamento*. Disponível em: <https://ieps.org.br>. Acesso em: 09 set. 2024.

Pindelska, E.; Sokal, A.; Kolodziejcki, W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 117, p. 111–146, 2017.

Poce, G.; Consalvi, S.; Cocozza, M.; Fernandez-Menendez, R.; Bates, R. H.; Ortega Muro, F.; Barros Aguirre, D.; Ballell, L.; Biava, M. Pharmaceutical salt of BM635 with improved bioavailability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 99, p. 17–23, 2017.

Quintano, M.; Moutra, R. T.; Kraka, E. The pKa rule in light of local mode force constants. **Chemical Physics Letters**, [s. l.], v. 826, n. June, 2023.



Spinelli, F.; Dichiarante, E.; Curzi, M.; Giaffreda, S. L.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R.; Rossi, F.; Chelazzi, L.; Braga, D.; Grepioni, F. Molecular Salts of the Antidepressant Venlafaxine: An Effective Route to Solubility Properties Modifications. **Crystal Growth and Design**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 4270–4279, 2017.

Takeuchi, F.; Sugiyama, T.; Fujimori, T.; Seki, K.; Harada, Y.; Sugimori, A. Solvent and Acidity Dependence of the Photoreactions of Nicotinic Acid and Its Derivates. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1245–1250, 1974.

Van Eupen, J. T. H.; Elffrink, W. W. J.; Keltjens, R.; Bennema, P.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Van Eck, E. R. H.; Kentgens, A. P. M.; Deij, M. A.; Meeke, H.; Vlieg, E. Polymorphism and migratory chiral resolution of the free base of venlafaxine. A remarkable topotactical solid state transition from a racemate to a racemic conglomerate. **Crystal Growth and Design**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 71–79, 2008.

Xu, Y.; Jiang, L.; Mei, X. Supramolecular structures and physicochemical properties of norfloxacin salts. **Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 750–760, 2014.

Yu, H.; Zhang, Y.; Zhang, B.; Wang, Y.; Zhang, L.; Zhang, H.; Gong, N.; Lu, Y.; Du, G. Salt or/and cocrystal? The case of the antidepressant drug venlafaxine. **CrystEngComm**, [s. l.], v. 23, n. 14, p. 2665–2672, 2021.