

João Pedro Guerra Henriques

## Diagrama de Fases Binário entre Isómeros de Piridinacarboxamidas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Diagrama de Fases Binário entre Isómeros de Piridinacarboxamidas" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, do Dr. Pedro Baptista, da Dr.<sup>a</sup> Clementina Varela e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Pedro Guerra Henriques

# Diagrama de Fases Binário entre Isómeros de Piridinacarboxamidas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Diagrama de Fases Binário entre Isómeros de Piridinacarboxamidas" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, do Dr. Pedro Baptista, da Dr.<sup>a</sup> Clementina Varela e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Pedro Guerra Henriques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012140212, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diagrama de Fases Binário entre Isómeros de Piridinacarboxamidas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2017.

João Pedro Guerra Henriques

# Agradecimentos

Ao Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro, meu orientador da monografia, pelo espírito de confiança, por todos os sábios conselhos e pela exímia orientação dada, sem a qual o presente trabalho não seria possível. O meu mais sincero bem-haja!

À Professora Doutora Maria Ermelinda Eusébio, pela pronta aceitação da minha integração no laboratório.

A todo o grupo de investigação, Professor Doutor João Canotilho Lage, Professora Doutora Teresa Roseiro e Dr.<sup>a</sup> Ana Cortesão, por todo o auxílio prestado ao longo da investigação.

Ao Dr. Pedro Baptista, diretor técnico da Farmácia Universal e meu orientador do estágio em Farmácia Comunitária, pelo caloroso acolhimento.

A todos os colaboradores da Farmácia Universal, Dr.<sup>a</sup> Ana Rita Peixoto, Dr. Carlos Antunes, Dr.<sup>a</sup> Gilda Pereira, Dr. João Duarte, Dr.<sup>a</sup> Sofia Ferreira, por toda a paciência, ensinamentos e correções, que foram fulcrais na minha formação como farmacêutico.

À Dr.<sup>a</sup> Clementina Varela, coordenadora dos Serviços Farmacêuticos do Hospital do IPOCFG, E. P. E. e orientadora do meu estágio em Farmácia Hospitalar, pela disponibilidade e orientação.

A todos os colaboradores dos Serviços Farmacêuticos do Hospital do IPOCFG, E. P. E., por toda a simpatia e conhecimentos transmitidos.

À minha família, namorada e amigos, pelo mais importante de todos apoios: o que não se vê, mas que se sente!

# Índice

Índice de figuras.....	iii
Resumo .....	v
Abstract .....	vi
Abreviaturas.....	vii
I. Relatório de estágio em Farmácia Comunitária .....	1
I.1. Introdução .....	2
I.2. Farmácia Universal.....	4
I.3. Análise SWOT.....	5
I.3.1. Forças.....	5
I.3.2. Fraquezas.....	7
I.3.3. Oportunidades .....	8
I.3.4. Ameaças.....	9
I.4. Conclusão .....	11
2. Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar .....	12
2.1. Introdução .....	13
2.2. IPOCFG, E. P. E.....	15
2.3. Análise SWOT.....	16
2.3.1. Forças.....	16
2.3.2. Fraquezas.....	17
2.3.3. Oportunidades .....	18
2.3.4. Ameaças.....	20
2.4. Conclusão .....	22
3. Monografia .....	23
3.1. Introdução .....	24
3.2. Materiais e Métodos.....	29
3.2.1. Materiais .....	29

3.2.2. Métodos.....	29
3.2.2.1. Mecanoquímica.....	29
3.2.2.2. Calorimetria diferencial de varrimento .....	29
3.2.2.3. Termomicroscopia de luz polarizada .....	30
3.2.2.4. Espectroscopia de Infravermelho.....	30
3.2.2.5. Espectroscopia Raman.....	30
3.2.2.6. Difração de raios-X de pó.....	30
3.3. Resultados .....	31
3.3.1. Sistema NA+INA.....	31
3.3.2. Sistema PA+NA.....	36
3.3.3. Sistema PA+INA.....	39
3.4. Conclusão.....	42
4. Bibliografia.....	43

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> Gráfico de energia de Gibbs ( $G$ ) em função da Temperatura ( $T$ ) para: a) sistema monotrópico, b) sistema enantiotrópico. $T_{\text{fus I}}$ – temperatura de fusão da forma polimórfica I; $T_{\text{fus II}}$ – temperatura de fusão da forma polimórfica II; $T_{\text{trans}}$ – temperatura de transição reversível sólido-sólido entre as formas polimórficas I e II.....	26
<b>Figura 2</b> Exemplos de sintões mais estudados em cocristais: homossintões: a) ácido carboxílico – ácido carboxílico, b) amida – amida; heterossintões: c) amida – ácido carboxílico, d) ácido carboxílico – piridina, e) álcool – éter, f) álcool – piridina.....	27
<b>Figura 3</b> Estrutura das piridinacarboxamidas: a) isonicotinamida; b) nicotinamida; c) picolinamida.....	28
<b>Figura 4</b> Espectros obtidos por Espetroscopia Raman de NA, forma I, cocrystal NA:INA e INA, forma II.....	31
<b>Figura 5</b> Mapping do Kofler, entre lâmina e lamela, do sistema NA+INA. O cocrystal NA:INA (zona central, a verde) formou-se na zona de contacto entre a NA (zona mais à esquerda, a vermelho) e a INA (zona mais à direita, a azul).....	32
<b>Figura 6</b> Registo fotográfico do ensaio de PLTM do Kofler, nas temperaturas referidas, recolhidas em: a) início do ensaio; b) fusão do eutéctico entre NA I e cocrystal; c) fusão do eutéctico entre INA I e cocrystal; d) cocrystal remanescente; e) fusão do cocrystal; f) final do ensaio.....	32
<b>Figura 7</b> Espectros de FTIR-ATR de NA I, INA II e suas misturas binárias, nas diferentes frações molares, $x_{\text{INA}}$ .....	33
<b>Figura 8</b> Difractogramas de XRPD de NA I, cocrystal NA:INA (1:1) e INA II.....	34
<b>Figura 9</b> Curvas de aquecimento de DSC de NA I, INA II e das suas misturas binárias nas diferentes frações molares de INA, $x_{\text{INA}}$ . Velocidade de aquecimento, $\beta = 2 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .....	35
<b>Figura 10</b> Diagrama de fases binário sólido-líquido entre NA I e INA I: — simulação de acordo com a equação de Schröder-van Laar (2); ..... simulação de acordo com a equação de Prigogine-Defay (1); - - - <i>solidus</i> ; ● temperatura de fusão dos compostos puros; ■ temperatura experimental do <i>solidus</i> ; ▲ temperatura experimental do <i>liquidus</i> . .....	36
<b>Figura 11</b> Curvas de aquecimento de DSC de PA II, NA I e das suas misturas binárias nas diferentes frações molares de NA, $x_{\text{NA}}$ . Velocidade de aquecimento, $\beta = 2 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .....	37
<b>Figura 12</b> Espectros de FTIR-ATR de PA I, PA II, NA I e misturas binárias de PA com NA nas diferentes frações molares, $x_{\text{NA}}$ . .....	38

<b>Figura 13</b> Difractogramas de XRPD de NA I, PA I, PA II e do eutético da mistura binária entre PA e NA, com fração molar $x_{NA} = 0,38$ .....	38
<b>Figura 14</b> Diagrama de fases binário sólido-líquido entre PA I e NA I: — simulação de acordo com a equação de Schröder-van Laar (2); - - - <i>solidus</i> ; ● temperatura de fusão dos compostos puros; ■ temperatura experimental do <i>solidus</i> ; ▲ temperatura experimental do <i>liquidus</i> .....	39
<b>Figura 15</b> Curvas de aquecimento de DSC de PA II, INA II e das suas misturas binárias nas diferentes frações molares de INA, $x_{INA}$ . Velocidade de aquecimento, $\beta = 2 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . As inserções a vermelho são vistas pormenorizadas entre 60 °C e 80 °C, que mostram a transição parcial da PA II em PA I.....	40
<b>Figura 16</b> Espectros de FTIR-ATR de PA II, PA I, INA II e misturas binárias de PA e INA nas diferentes frações molares, $x_{INA}$ .....	40
<b>Figura 17</b> Difractogramas de XRPD de INA II, PA II, PA I e do eutético da mistura binária entre INA e PA com fração molar, $x_{INA} = 0,28$ .....	41
<b>Figura 18</b> Diagrama de fases binário sólido-líquido entre PA e INA: — simulação de acordo com a equação de Schröder-van Laar (2); - - - <i>solidus</i> ; ● temperatura de fusão dos compostos puros; ■ temperatura experimental do <i>solidus</i> ; ▲ temperatura experimental do <i>liquidus</i> .....	41

## Resumo

Os relatórios de estágio estão sob a forma de uma análise SWOT, tendo sido elaborada uma lista de pontos positivos e negativos, de âmbito quer interno, quer externo ao estágio. Ambos proporcionam uma visão interligada das dinâmicas estabelecidas entre forças, fraquezas, oportunidades e ameaças detetadas.

O estágio na Farmácia Universal, em Coimbra, permitiu obter experiência na organização e gestão de uma farmácia comunitária, na gestão de *stocks* e na dispensa de medicamentos.

O estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E. P. E. possibilitou a perceção do funcionamento da Farmácia Hospitalar e do ciclo do medicamento a nível hospitalar e alargar conhecimentos em medicamentos e tratamentos em oncologia.

Na monografia, foram estabelecidos os diagramas de fases binários sólido-líquido entre os três isómeros de piridinacarboxamidas: isonicotinamida, nicotinamida e picolinamida. As misturas foram obtidas por moagem assistida por gota de etanol e caracterizadas por calorimetria diferencial de varrimento, termomicroscopia de luz polarizada, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de Raman e difração de raio-X de pó. O estudo do sistema nicotinamida, forma I, com isonicotinamida, forma II, confirmou a formação de cocrystal na proporção molar 1:1, excluindo formação de outros cocrystalis. O sistema nicotinamida, forma I, com picolinamida, forma II, revelou um diagrama simples com um único eutético e o sistema picolinamida, forma II, com isonicotinamida, forma II, um diagrama com dois eutéticos devido à coexistência de picolinamida nas formas I e II.

**Palavras chave:** Cocrystal, Piridinacarboxamidas, Nicotinamida, Picolinamida, Isonicotinamida, Instituto Português de Oncologia, Farmácia Universal, Análise SWOT.

# Abstract

Internship reports are written as SWOT analyses. Therefore, they provide an extensive list of positive and negative aspects on the internship internal and external realm. There has been an effort to provide an interconnected sight of the equilibria between noticed strengths, weaknesses, opportunities and threats.

The internship at Farmácia Universal, Coimbra, allowed getting experience on management of a pharmacy, stocks management and on dispensing of medicines.

The internship at the Hospital of Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E. P. E.'s pharmacy has given the possibility to understand how hospital pharmacy works and the medicines cycle. At the same time, it was possible to widen the knowledge on oncology treatments.

Binary phase diagrams between the three isomers of pyridinecarboxamides (isonicotinamide, nicotinamide and picolinamide) were established. Mixtures were obtained by liquid assisted grinding with a drop of ethanol characterized using differential scanning calorimetry, polarized light thermomicroscopy, infrared spectroscopy, Raman spectroscopy and X-ray powder diffraction. The nicotinamide, form I, and isonicotinamide, form II, diagram confirmed the formation of cocrystal with 1:1 molar ratio and excluded the formation of cocrystals with other molar ratios. Nicotinamide, form I, and picolinamide, form II, diagram revealed a simple eutectic mixture. Due to coexistence of form I and II of picolinamide, picolinamide, form II, and isonicotinamide, form II, diagram was discovered to comprise two eutectic points.

**Keywords:** Cocrystal, Pyridinecarboxamides, Nicotinamide, Picolinamide, Isonicotinamide, Instituto Português de Oncologia, Farmácia Universal, SWOT Analysis.

## Abreviaturas

API	Do inglês, <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
DCI	Denominação Comum Internacional
DSC	Do inglês, <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
EMA	Do inglês, <i>European Medicines Agency</i>
Endo	Endotérmico
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FI	Folheto Informativo
FNHM	Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos
FTIR-ATR	Do inglês, <i>Fourier Transform Infrared Attenuated Total Reflectance</i>
GRAS	Do inglês, <i>Generally Recognized As Safe</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INA	Isonicotinamida
IPOCFG, E. P. E.	Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E. P. E.
LAG	Do inglês, <i>Liquid Assisted Grinding</i>
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NA	Nicotinamida
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OTC	Do inglês, <i>Over the counter</i>
PA	Picolinamida
PLTM	Do inglês, <i>Polarized Light Thermal Microscopy</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SWOT	Do inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
u.a.	Unidades arbitrárias
UNESCO	Do inglês, <i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>
XRPD	Do inglês, <i>X-Ray Powder Diffraction</i>

# I. Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

## *Farmácia Universal*



## I.1. Introdução

O farmacêutico, como profissional do medicamento, é a pessoa que garante o seu uso correto e racional, sempre colocando o interesse do doente, a sua segurança e saúde em primeiro lugar. Para que tal aconteça, com a dignidade devida, contribuem a autonomia técnica, científica e a prática deontológica, tal como preceituado nos estatutos da Ordem dos Farmacêuticos (OF), Artigo 73º da Lei nº 131/2015. [1] O âmbito de ação do farmacêutico encontra-se estipulado no Ato Farmacêutico, no Artigo 75º da mesma Lei.

Por forma a exercer a sua atividade profissional, o farmacêutico é portador de uma sólida formação superior, teórica e prática, de, pelo menos, quatro anos a tempo inteiro. Finda essa formação, o candidato ao título de farmacêutico deve, de acordo com o nº 2 do Artigo 44º da Diretiva 2013/55/EU, frequentar um estágio, com seis meses de duração, em Farmácia de Oficina ou Farmácia Hospitalar. [2]

Por forma a cumprir o disposto na referida Diretiva, realizei estágio na Farmácia Universal, em Coimbra. A farmácia foi escolhida, primariamente, pela sua localização, da qual advêm as suas características. A área na qual se encontra inserida é um local de confluência de vários pontos da cidade e, em simultâneo, um ponto turístico de grande interesse. Desde de 22 de junho de 2013 que a Rua da Sofia é, em conjunto com a alta da cidade e a Universidade, considerada Património Mundial da UNESCO (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*). Deste modo, além dos moradores, convivem várias pessoas, quer de outras áreas da cidade, quer de fora, contribuindo para a heterogeneidade populacional que frequenta a farmácia. Como tal, com esta escolha pretendi ser confrontado com numerosos e variados casos de atendimento.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de lidar com a gestão de *stock* numa farmácia, quer no que respeita ao aprovisionamento, quer no armazenamento de produtos de saúde, com a organização e gestão da farmácia, a dispensa de medicamentos e a indicação farmacêutica.

O estágio aqui relatado teve início a 9 de janeiro de 2017 e terminou a 22 de abril do mesmo ano. O relatório encontra-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), fornecendo uma visão interligada dos diferentes pontos mencionados.

A análise pode ser vista como uma lista das Forças (*Strengths*) e Fraquezas (*Weaknesses*) por análise de recursos e capacidades, ou seja, de características de natureza interna, e uma lista de Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) por análise do ambiente, ou seja,

de atributos externos ao analisado. [3] No entanto, o seu objetivo não se fica pela identificação dos pontos referidos, mas passa, também, pela análise e avaliação da informação, com vista a uma melhor gestão do foco nos aspetos fundamentais que possam afetar o objeto de análise, no concreto, o estágio. [3, 4]

## 1.2. Farmácia Universal

A Farmácia Universal encontra-se na cidade de Coimbra, mais concretamente na Praça 8 de Maio (antiga Praça de Sansão), em plena baixa da cidade, ladeada pela Igreja de Santa Cruz e pela Câmara Municipal de Coimbra. Labora entre as 8h00 e as 19h00 nos dias úteis e das 8h00 às 13h00, aos sábados.

É composta por uma equipa de sete farmacêuticos, cabendo a direção técnica ao Dr. Pedro Baptista.

Além da habitual venda de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos *over the counter* (OTC), com o respetivo aconselhamento farmacêutico, a farmácia oferece, ainda, aos utentes, formações regulares em dermofarmácia e cosmética, consultas semanais de nutrição e dietética (com marcação prévia) e serviços de medição de peso, altura, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e outros indicadores de natureza bioquímica, tais como glicémia, triglicéridos e colesterol.

## I.3. Análise SWOT

### I.3.1. Forças

#### *Background científico*

O *background* científico fornecido pela formação académica, em unidades curriculares como Farmacologia Geral, I e II, Farmacoterapia e Organização e Gestão Farmacêutica (apenas para citar algumas), permitiu o acumular de uma bagagem de conhecimentos que reconheço como essenciais em atividades como o atendimento, a organização da farmácia e a disposição da sala de atendimento.

Apesar de não totalmente completa, esta formação forneceu bases teóricas para que os conhecimentos em falta (desenvolvido em I.3.2. Fraquezas) fossem entendidos e assimilados.

#### *Interesse na aprendizagem*

À medida que me deparava, quer nas encomendas, quer no atendimento, com situações, fármacos ou designações comerciais (desenvolvido em I.3.4. Forças) com os quais não estava muito familiarizado, procurava informar-me com algum dos farmacêuticos, que sempre se mostraram disponíveis (I.3.3. Oportunidades), ou consultava a informação pretendida em diversas fontes, como, por exemplo, folhetos informativos (FI), resumos das características do medicamento (RCM) e informação fornecida por delegados das indústrias, recorrendo aos tempos mortos (I.3.4. Ameaças). Deste modo, as lacunas de conhecimento detetadas (em I.3.2. Fraquezas) foram diminuindo.

Propus-me, ainda, a frequentar o estágio ao sábado com vista a uma mais fácil adaptação ao programa de gestão em farmácia, Sifarma 2000<sup>®</sup>. O menor movimento do sábado permitiu um melhor acompanhamento por parte dos farmacêuticos na iniciação ao programa informático. Estes fatores contribuíram para a rentabilização da aprendizagem no estágio.

#### *Sentido de iniciativa*

No decorrer do estágio, em diversos momentos, demonstrei sentido de iniciativa. Por um lado, procurei manter a motivação para a execução diária das tarefas que me eram propostas e para superar alguma timidez inicial (I.3.2. Fraquezas). Por outro lado, propunha alterações em alguns aspetos da farmácia, nomeadamente, exibição da montra e disposição de produtos nos lineares, de acordo com os conhecimentos de unidades curriculares como

Organização e Gestão Farmacêutica, e tomava iniciativa de organizar as prateleiras com os medicamentos genéricos e a zona do armazém nos tempos mortos (1.3.4. Ameaças).

### *Aprendizagem célere*

A capacidade para apreender de execução das tarefas propostas no estágio de uma forma célere, quer através da observação, quer através da explicação fornecida pelos colaboradores da farmácia, permitiu que, num curto período de tempo, fosse possível a integração nas mesmas tarefas. A aprendizagem trouxe, como benefícios, a minoração de fraquezas, como a inexperiência (e erros associados) e lacunas de conhecimentos (em 1.3.2. Fraquezas), resultando em otimização do tempo de estágio.

### *Formação em medição de parâmetros bioquímicos*

Em abril de 2014 frequentei uma ação de formação, organizada pela Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia, sobre deteção e controle dos fatores de risco nas doenças cardiovasculares. Na referida ação foi dada formação prática na medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente, colesterol e glicémia.

Sendo, precisamente, a medição dos referidos parâmetros um dos serviços oferecidos pela farmácia (listados em 1.2. Farmácia Universal), pude realizar esta tarefa e aconselhar nesta área desde os primeiros dias do estágio. Desta forma, a experiência ganha em aconselhamento foi consideravelmente ampliada e o contacto com os utentes foi facilitado.

### *Conhecimentos de inglês*

Sendo a baixa da cidade de Coimbra um ponto turístico de interesse, conforme referido em 1.1. Introdução, a Farmácia Universal é, não raras vezes, visitada por turistas cuja língua materna não é o português. Desta forma, na maioria dos casos, as competências na língua inglesa permitiram a comunicação com esses utentes.

A prática da língua inglesa foi proveitosa, ainda, na pesquisa de informação de carácter científico sobre diversos medicamentos.

## 1.3.2. Fraquezas

### *Timidez inicial*

No início do estágio e, por vezes, em novas tarefas que me eram propostas, sentia algum constrangimento em solicitar indicações e auxílio, quando estes se mostravam necessários.

No entanto, a forma como procurava superar a timidez (em 1.3.1. Forças) aliada à disponibilidade e simpatia dos colaboradores da farmácia (1.3.3. Oportunidades) permitiram a fácil superação desta fraqueza.

### *Lacunas de conhecimento*

Conforme referido em 1.3.1. Forças, apesar do *background* científico fornecido pelo plano curricular académico albergar muitos conhecimentos necessários à realização do estágio, áreas houve em que senti algumas lacunas. Estas áreas situam-se maioritariamente nos produtos OTC, de que destaco suplementos, pensos, produtos de higiene oral, produtos de cosmética e designações comerciais (1.3.4. Ameaças).

As dificuldades referidas foram, no entanto, parcialmente superadas devido a pesquisa autónoma (1.3.1. Forças) nos tempos mortos (1.3.4. Ameaças), pelas formações em cosmética e pela prontidão e disponibilidade dos colaboradores da farmácia em me acompanhar e auxiliar (1.3.3. Oportunidades).

### *Inexperiência*

Tendo sido este o primeiro contacto com o mundo real do trabalho e, mais concretamente, com a Farmácia Comunitária, é expectável que surjam erros associados a inexperiência. Um exemplo destes erros tem que ver com a caixa no fim de dia. Em mais que uma ocasião o valor da caixa e o registado no programa informático não coincidiam. No entanto, todas as situações foram resolvidas e a farmácia não ficou prejudicada.

Para a minimização destes erros contribuiu, em grande medida, o sentido de iniciativa, o interesse e celeridade na aprendizagem (em 1.3.1. Forças), e a equipa de colaboradores da farmácia (em 1.3.1. Oportunidades), que me orientou e permitiu que, de forma rápida, adquirisse a experiência necessária.

### 1.3.3. Oportunidades

#### *Equipa*

A equipa de colaboradores da Farmácia Universal caracteriza-se por ser uma equipa jovem e dinâmica, mas experiente e com grande consciência da sua responsabilidade como farmacêuticos e, portanto, como profissionais de saúde.

Desta forma, a equipa teve um papel fundamental do meu desenvolvimento enquanto farmacêutico. Destaco a forma como me receberam, ensinaram e como sempre mostraram disponibilidade em esclarecer alguma dúvida. Assim, contribuíram de forma significativa para colmatar algumas lacunas de conhecimento e mitigar a inexperiência e timidez iniciais (em 1.3.2. Fraquezas).

#### *Único estagiário*

No período dos meses de janeiro a abril, inclusive, nos quais frequentei o estágio, fui o único estagiário a frequentar estágio na Farmácia Universal. Desta forma, o foco do apoio dos colaboradores da farmácia ao estágio estava unicamente destinado a mim. Como tal, a aprendizagem tornou-se mais célere, personalizada e adequada às minhas necessidades específicas.

#### *Sifarma 2000®*

Apesar de algumas características que dificultam a sua utilização, nomeadamente, a incapacidade para consultar o histórico do doente enquanto se dispensa uma receita ou o número excessivo de caixas diálogo de confirmação, o programa informático Sifarma 2000® simplifica o atendimento e organiza a entrada de encomendas de uma forma relativamente intuitiva. Deste modo, ao auxiliar as tarefas na farmácia comunitária, constituiu uma mais valia no estágio.

#### *Formações de cosmética*

Em dois momentos, a farmácia recebeu delegados de informação de indústrias cosméticas com o propósito de dar a conhecer novos produtos. Nestas visitas, os delegados forneciam informação sobre as gamas e os produtos das indústrias que representavam, nomeadamente, a La Roche-Posay e a Vichy.

Estas formações foram de singular importância uma vez que foram ao encontro de uma das áreas em que senti mais dificuldade: a cosmética (1.3.2. Fraquezas).

### 1.3.4. Ameaças

#### *Diminuição da atividade da baixa da cidade*

A constante desvalorização do comércio tradicional da baixa conimbricense e o fecho de instituições bancárias e algumas lojas anteriormente sediadas na Rua Visconde da Luz têm contribuído de forma inequívoca para o contínuo e alarmante decréscimo do número de visitantes a esta zona da cidade. Este decréscimo foi notório mesmo no relativamente curto período de estágio. Como tal, a afluência à farmácia tem vindo a diminuir. A diminuição de afluência teve impacto no estágio na medida em que o número de atendimentos que pude realizar foi menor do que o expectável à partida.

#### *Tempos mortos*

Devido à diminuição da atividade da baixa da cidade (com impacto no número de utentes a entrar na farmácia) e à natureza das atividades em que estive envolvido (por exemplo, a entrada de encomendas é feita com uma frequência de duas vezes ao dia), surgiam, por vezes, tempos mortos, tornando o tempo estágio menos rentável.

Esse tempo foi, no entanto, empregue na consulta de informação sobre medicamentos, produtos de cosmética e outros, diminuindo, por consequência, as lacunas científicas referidas em 1.3.2. Fraquezas, e em tarefas que tomava a iniciativa de executar, como a organização das prateleiras dos medicamentos genéricos e do armazém (1.3.1. Forças).

#### *Nomes comerciais*

A formação académica a nível dos fármacos é feita, quase exclusivamente, recorrendo à Denominação Comum Internacional (DCI). No entanto, a prática diária em Farmácia Comunitária inclui medicamentos com designações comerciais. Deste modo, a dificuldade de adaptação às tarefas diárias ficou ampliada.

Com a progressiva adaptação a estas designações, decorrentes do ganho de experiência e da pesquisa (1.3.1. Forças), aquando do surgimento de dúvidas, o manuseamento destes medicamentos tornou-se mais simples.

#### *Ausência de manipulação*

Devido à dimensão da farmácia, a área destinada ao laboratório é muito diminuta, restringindo-se apenas ao essencial. Deste modo, a prática da manipulação de medicamentos era muito rara e não ocorreu nenhuma oportunidade de a praticar no período de estágio. A

diminuição da prescrição de formulações manipuladas em favor de formas industrializadas contribui como um dos principais fatores para o decréscimo destas práticas a nível da farmácia de oficina.

#### *Ausência de produtos de ortopedia*

O grupo de farmácias à qual pertence a Farmácia Universal detém, também, a Ortopedia da Sofia. Deste modo, a farmácia não vende nenhum produto de ortopedia, sendo os utentes com essa necessidade redirecionados para a referida ortopedia. Assim, como a farmácia não vende os produtos, não é feito aconselhamento na área. Como tal, no decorrer do estágio não houve qualquer contacto com os referidos produtos e o seu aconselhamento.

## I.4. Conclusão

O estágio na Farmácia Universal de Coimbra teve como objetivo fornecer, além de noções práticas de gestão e organização de uma farmácia, numerosos e variados casos de atendimento.

No entanto, devido à diminuição da atividade na baixa da cidade, que reduz o número de atendimentos na farmácia, e ao descrédito dos estagiários por parte dos utentes, com preferência por atendimento de um farmacêutico experiente e mais célere, a quantidade de atendimentos não foi da ordem de grandeza esperada.

De uma maneira geral, o estágio proporcionou contacto com a gestão e organização de uma farmácia, armazenamento e aprovisionamento de medicamentos e dispensa de medicamentos.

O progresso no decorrer do estágio dependeu, em grande medida, da qualidade da equipa de colaboradores da Farmácia Universal que, em conjunto com as formações em cosmética promovidas por delegados das indústrias, o sentido de iniciativa e a pesquisa autónoma em fontes de informação (como RCM e FI), contribuíram para a diminuição de obstáculos à progressão normal do estágio. Entre esses obstáculos contam-se a timidez inicial, inexperiência e lacunas a nível de conhecimentos de nomes de marcas, produtos de cosmética, produtos de higiene oral, suplementos e pensos.

De referir ainda que o *background* científico e os conhecimentos prévios em medição de parâmetros bioquímicos exerceram influência positiva muito relevante no decorrer do estágio, sendo pontos fortes a destacar.

## 2. Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

*Hospital do Instituto Português de Oncologia  
de Coimbra Francisco Gentil, E. P. E.*



## 2.1. Introdução

A Farmácia Hospitalar engloba o conjunto de práticas farmacêuticas a nível hospitalar. [5] Neste sentido, o farmacêutico tem como função assegurar que a medicação é bem prescrita, bem cedida e convenientemente tomada de forma a assegurar todo o potencial terapêutico dos fármacos e a segurança do doente. Como tal, torna-se uma peça fundamental na saúde do doente que está ligado ao hospital. Para o rigor e profissionalismo da realização das práticas farmacêuticas contribuem a autonomia técnica e científica, decorrente da sólida formação, e a prática deontológica. [1]

Como parte integrante da formação, o candidato ao título de farmacêutico deve, de acordo com o nº 2 do Artigo 44º da Diretiva 2013/55/EU, frequentar um estágio em Farmácia de Oficina ou Farmácia Hospitalar, com duração não inferior a seis meses, após formação superior de, no mínimo, quatro anos. [2] Desta forma, frequentei estágio no Hospital do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E. P. E. (IPOCFG, E. P. E.).

O referido hospital foi escolhido por duas ordens de razão, sendo a primeira, o tamanho médio. Dado o tempo limitado, um estágio num hospital de grande dimensão poderia revelar-se infrutífero. A segunda ordem de razão prende-se com a especificidade do hospital na área da oncologia. De facto, a taxa de desenvolvimento dos fármacos e tratamentos em oncologia, dos quais dependem tantas vidas, não é compatível com os planos curriculares propostos. Deste modo, pretendi não só entender, de uma forma realista e mais prática, o funcionamento e gestão dos Serviços Farmacêuticos de um hospital, mas também atualizar e aprofundar conhecimentos em fármacos para o tratamento de cancro, colmatando a diminuta atenção dada ao tema a nível curricular.

O estágio foi estruturado da seguinte forma: duas semanas em cada um dos quatro setores (Distribuição Tradicional, Distribuição Unitária, Ambulatório e Unidade de Preparação de Citotóxicos) e, por questões de ordem logística, dois dias no Serviço de Medicina Nuclear.

A Distribuição Tradicional engloba a distribuição, por regra, semanal da medicação necessária para os diferentes serviços.

A Distribuição Unitária compreende a preparação da medicação diária (excetuando o fim de semana) para cada doente internado nos diferentes serviços de internamento do hospital. As prescrições são sempre validadas por uma farmacêutica, de forma a rever doses, indicações terapêuticas e detetando erros de prescrição que eventualmente surjam.

O Ambulatório abrange a cedência de forma gratuita, por farmacêuticas, de medicação aos doentes do IPOCFG, E. P. E. que não se encontram internados. As farmacêuticas validam

a receita verificando a identificação do doente, a data da consulta seguinte, a assinatura do médico prescritor e a prescrição (dose, frequência, autorização da Comissão de Farmácia e Terapêutica – CFT – em medicamentos de justificação obrigatória, e alterações no histórico de prescrições). Aquando da cedência, é fornecida, ao doente, toda a informação necessária para a correta toma da medicação, bem como indicações de conservação e outras precauções necessárias. A medicação é cedida, no geral, para um máximo de seis meses. Os medicamentos sujeitos a aprovação pela CFT são cedidos para o máximo de um mês.

A Unidade de Preparação de Citotóxicos corresponde ao local onde, em condições de assepsia e segurança, são manipulados e reembalados os medicamentos. Estes procedimentos são realizados em sala limpa, com câmaras de segurança biológica.

Na Medicina Nuclear manipulam-se medicamentos, quer com objetivos terapêuticos, quer de diagnóstico, tendo por base radiofármacos.

Para além das atividades diárias de cada setor, tive oportunidade de contactar com a validação farmacêutica das prescrições dos doentes internados, com as questões da gestão, como o aprovisionamento, armazenamento (incluindo as especificidades dos gases medicinais, injetáveis de grande volume e produtos inflamáveis), compras e organização dos serviços farmacêuticos hospitalares, com a verificação de *stocks* e validades de medicamentos estupefacientes nos diferentes serviços, com a farmacotecnia, pela observação e manipulação de preparações não-estéreis, integrar visitas médicas, em contexto multidisciplinar, com diferentes profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) e uma assistente social, e realizar alguns trabalhos. Entre estes trabalhos contam-se a atualização de fichas de informação aos doentes sobre medicamentos, a atualização da ficha interna de estabilidade após abertura de medicamentos, como soluções orais, suspensões orais, xaropes, colírios e pomadas oftálmicas, e a atualização da ficha de custo de tratamento por doente e por ciclo de tratamento de medicamentos sujeitos a justificação e aprovação pela CFT. Realizei, ainda, uma formação sobre procedimentos em caso de incêndio.

O estágio, aqui relatado sob a forma de uma análise SWOT, teve o seu início a 2 de maio de 2017 e término a 30 de junho do mesmo ano. O relatório pretende oferecer uma visão abrangente e interligada dos pontos referidos. Conforme já discutido anteriormente, a análise SWOT lista as características, quer favoráveis, quer desfavoráveis, de âmbito interno e externo, que tiveram influência no alvo de análise, no caso concreto, o estágio. A listagem tem como objetivo o melhor entendimento dos fatores fundamentais que afetaram o desempenho para, assim, melhor agir em conformidade. [3]

## 2.2. IPOCFG, E. P. E.

O Hospital do IPOCFG, E. P. E. está situado na Avenida Bissaya Barreto, na cidade de Coimbra, fazendo parte da rede do Sistema Nacional de Saúde. Tem o estatuto de Entidade Pública Empresarial [6] e a implementação de sistemas de qualidade levou a acreditação internacional do Hospital pela CHKS, em 2005, e pela Organização Europeia de Institutos de Cancro, no ano de 2010.

Trata-se, como o nome indica, de um hospital especializado no tratamento de cancro, contando com 231 camas, e encontra-se organizado em cinco departamentos: Departamento de Especialidades Médicas, Departamento de Especialidades Cirúrgicas, Departamento de Radioterapia, Imagiologia e Medicina Nuclear, Departamento Laboratorial e Unidade de Cuidados Intermédios.

A farmácia hospitalar do IPOCFG, E. P. E. é um serviço de apoio à prestação de cuidados e está localizada no piso I do edifício dos Cuidados Paliativos, laborando entre as 9h00 e as 17h30, nos dias úteis, e no período entre as 9h00 e as 13h00, aos sábados, com uma equipa composta de farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, um assistente técnico e assistentes operacionais. A direção do serviço cabe à Dr.<sup>a</sup> Clementina Varela. Os diversos setores que compõem a farmácia hospitalar são a Distribuição Tradicional, a Distribuição Unitária, o Ambulatório, a Unidade de Preparação de Citotóxicos e a área de Farmacotecnia. A farmácia hospitalar dispõe, ainda, de gabinetes farmacêuticos, gabinete administrativo e biblioteca.

## 2.3. Análise SWOT

### 2.3.1. Forças

#### *Sentido de iniciativa*

Ao longo do estágio adotei uma atitude proativa em dois planos: o primeiro, nas tarefas diárias, nas quais me mostrei motivado e com iniciativa, e o segundo, nas atividades suplementares que me eram propostas, nomeadamente: a atualização da ficha interna de estabilidade após abertura de medicamentos, como soluções orais, suspensões orais, xaropes, colírios e pomadas oftálmicas, a atualização de fichas de informação ao doente sobre medicamentos, a atualização da ficha de custo de tratamento, por doente e por ciclo de tratamento, de medicamentos sujeitos a justificação e aprovação pela CFT e a verificação de validades e *stocks* no Ambulatório, *vide* 2.3.3. Oportunidades. Neste sentido, além da execução da tarefa, tomava a iniciativa de propor alterações e aperfeiçoamentos aos referidos documentos.

#### *Aprendizagem célere das tarefas*

A consulta prévia do manual de procedimentos, a designação das moléculas por DCI (em 2.3.3. Oportunidades), assim como a capacidade para apreender a forma de executar as tarefas nos diversos setores pelos quais passei, através da observação, permitiram uma fácil integração, em tempo reduzido, no ciclo de trabalho diário. Esta aprendizagem permitiu a diminuição de erros decorrentes da inexperiência e a otimização do tempo disponível de estágio, com conseqüente ganho em conhecimentos e experiência. Este ponto tem especial relevo se for tida em consideração a organização do estágio (*vide* 2.1. Introdução) e o tempo limitado de estágio, quer em cada um dos setores separadamente, quer na sua totalidade.

#### *Interesse de atualização científica*

A constante atualização científica em torno da farmacologia em oncologia, a pouca ênfase dada nas unidades curriculares a esses fármacos, conforme discutido em 2.3.2. Fraquezas e 2.3.4. Ameaças, e a elevada especialização do IPOCFG, E. P. E. na área do cancro levam a que exista uma grande necessidade de renovação de conhecimentos. Esta necessidade foi colmatada, em parte, com pesquisa autónoma em fontes como RCM, FNHM (Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos) e Prontuário Terapêutico ao longo do estágio, nos tempos mortos (2.3.4. Ameaças). Esta pesquisa permitiu que a prática do estágio fosse mais proveitosa, com conseqüente rentabilização do tempo.

### *Conhecimentos de inglês*

Aquando da passagem pela distribuição em ambulatório, casos houve em que as competências em língua inglesa foram fulcrais na comunicação com doentes cuja língua nativa não era o português.

Essa competência revelou-se proveitosa, ainda, na pesquisa de informação sobre diversos medicamentos e em comunicação via *e-mail* com indústrias farmacêuticas, como a Desma Healthcare. Estes contactos ocorreram no âmbito da já referida atualização da ficha interna de estabilidade após abertura de medicamentos.

## 2.3.2. Fraquezas

### *Timidez inicial*

O início do trabalho em cada setor foi um pouco comprometido devido a alguma inaptidão para, sem constrangimentos, solicitar tarefas, indicações e auxílio, quando necessário.

Esta timidez natural inicial foi, no entanto, rapidamente superada, não só pela disponibilidade demonstrada pelos diferentes colaboradores dos diversos setores (2.3.3. Oportunidades), mas também pela determinação em superá-la, convertendo-a eficazmente em sentido de iniciativa (2.3.1. Forças).

### *Lacunas científicas*

Como mencionado anteriormente, em oncologia, o elevado interesse e a intensa investigação levam ao constante surgimento de novos medicamentos. Apesar da impossibilidade de a formação académica albergar conhecimentos de *state of art* da matéria referida, creio que lhe poderia ser dada mais ênfase no plano curricular. Outra área que se apresenta menosprezada nos currículos é a radiofarmácia.

No entanto, as lacunas identificadas foram, tanto quanto possível, colmatadas, quer com material fornecido no decorrer do estágio, quer com pesquisa autónoma, referida em 2.3.1. Forças.

### 2.3.3. Oportunidades

#### *Estruturação do estágio*

A boa estruturação e organização do estágio, explicada em 2.1. Introdução, permitiu a compreensão prática e faseada do funcionamento dos Serviços Farmacêuticos de um hospital sem que o tempo de permanência em cada setor fosse excessivamente estendido. Por um lado, este planeamento preveniu a estadia indefinida num setor, retirando o elemento de incerteza. Por outro lado, serviu como diretriz dos conteúdos a abordar. Desta forma, a aprendizagem foi mais consequente e equilibrada.

#### *DCI*

A formação académica a nível dos fármacos é feita ignorando, quase na totalidade, as designações comerciais dos medicamentos. A nível hospitalar, por procedimento geral, os fármacos são designados com base na DCI e nunca recorrendo ao nome comercial. Isto diminui significativamente a dificuldade de adaptação às tarefas e de manuseamento dos medicamentos.

Desta forma, a integração na equipa de trabalho e a capacidade de aprendizagem das tarefas foi grandemente acelerada (2.3.1. Forças).

#### *Contacto com doentes*

A passagem pelo Ambulatório, a ida ao Hospital de Dia e as visitas médicas, em contexto multidisciplinar com diferentes profissionais de saúde e não só (médicos, farmacêutica, enfermeiro e assistente social) permitiram o contacto com a dura realidade de quem vive diariamente com a doença.

Este lado mais humano, que tende a ficar um pouco esquecido quando apenas se lida com a distribuição e manipulação dos fármacos, foi não só impressionante, mas também uma forma de lembrar a responsabilidade e a missão do farmacêutico, como profissional de saúde.

#### *Diversidade de tarefas realizadas*

Além das tarefas diárias de cada setor, o estágio compreendeu outras atividades, das quais saliento: manipulação de preparações não-estéreis, nomeadamente, nistatina composta, atualização de fichas de informação aos doentes de medicamentos, atualização da ficha interna de estabilidade após abertura de medicamentos, como soluções orais, suspensões orais, xaropes, colírios e pomadas oftálmicas, atualização da ficha de custo de tratamento, por

doente e por ciclo de tratamento, de medicamentos sujeitos a justificação e aprovação pela CFT, formação sobre procedimentos em caso de incêndio, visita ao Hospital de Dia e visitas médicas. Estas atividades possibilitaram o alargamento do âmbito do estágio ao mesmo tempo que permitiam a melhor compreensão do funcionamento do hospital, dos Serviços Farmacêuticos e o campo de ação do farmacêutico a nível hospitalar.

### *Dimensão e especificidade do hospital*

Tal como previsto, a dimensão do hospital permitiu, com o tempo de estágio disponível, obter conhecimentos sólidos sobre o modo de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos de um hospital e do papel do farmacêutico a nível hospitalar, sem negligenciar a passagem pelos diferentes setores.

A especificidade cumpriu similarmente o seu propósito ao possibilitar o alargamento e atualização dos conhecimentos em oncologia.

### *Disponibilidade da equipa*

A equipa de colaboradores dos Serviços Farmacêuticos do IPOCFG, E. P. E. demonstrou sempre simpatia e disponibilidade para esclarecer qualquer dúvida e explicar as tarefas propostas. Este clima de confiança gerado contribuiu grandemente para minorar, também, a timidez inicial (2.3.2. Fraquezas).

### *Certificação do IPOCFG, E. P. E.*

Como parte do processo de implementação de qualidade no IPOCFG, E. P. E., do qual resultou a acreditação pela CHKS, desde o ano de 2005, e pela Organização Europeia de Institutos de Cancro, a partir de 2010, foram escritos manuais de procedimentos nos Serviços Farmacêuticos, na Unidade de Preparação de Citotóxicos e na Medicina Nuclear. Estes manuais contêm informações sobre procedimentos, atribuição de responsabilidades e equipamentos. A sua consulta permitiu uma fácil integração e rápida aprendizagem das tarefas (ver 2.3.1. Forças). Como consequência, o tempo no estágio foi rentabilizado, havendo ganho em experiência e diminuição de erros.

## 2.3.4. Ameaças

### *Impossibilidade de realizar algumas tarefas*

A responsabilidade que algumas tarefas acarretam, nomeadamente, a preparação e manipulação de medicamentos citotóxicos, a cedência direta de medicamentos em Ambulatório e a conferência da cedência de medicamentos através da Distribuição Tradicional e da Distribuição Unitária, foram impedimento para que as executasse. As consequências de um erro por inexperiência poderiam ser devastadoras.

Assim, a consulta de manuais de procedimentos e outra documentação fornecida, a observação atenta, a explicação das tarefas pelas farmacêuticas e/ou técnicos de diagnóstico e terapêutica e a iniciativa em auxiliar, na medida do possível, foram essenciais para contrabalançar a impossibilidade de realizar essas tarefas.

### *Tempos mortos*

Devido à natureza das tarefas diárias dos diversos setores dos Serviços Farmacêuticos, o nível de atividade estava condicionado: na Distribuição Tradicional, pelo número e tamanho de requisições e de pedidos urgentes, na Distribuição Unitária, durante o período da tarde, pelo número de requisições urgentes, no Ambulatório, pela quantidade de consultas e prescrições, e na Unidade de Preparação de Citotóxicos, pelo número de manipulações necessárias. Assim, com frequência, surgiam tempos mortos. Este tempo, aparentemente subaproveitado, foi despendido em consulta de manuais de procedimentos e de informação científica sobre medicamentos (2.3.1. Forças).

### *Greve dos técnicos de diagnóstico e terapêutica*

Os períodos em que os técnicos de diagnóstico e terapêutica exerceram o seu direito à greve coincidiram com dois dias em que estive na Unidade de Preparação de Citotóxicos e com um dos dias em que estive na Medicina Nuclear. Por esse motivo, no primeiro estive impossibilitado de entrar na sala limpa da Unidade e, no último, não se realizaram os exames de caráter não urgente, não sendo possível, portanto, observar muitos dos exames marcados para o dia em questão.

### *Plano curricular*

Em oncologia, o desenvolvimento de novos tratamentos e medicamentos ocorre a um ritmo cada vez maior. De facto, só no primeiro semestre do presente ano, a FDA (*Food and*

*Drug Administration*) já aprovou seis novos medicamentos para tratamentos em oncologia. [7] Desta forma, facilmente se compreende que a atualização científica dos conteúdos lecionados relativos a esta área é de extrema dificuldade. No entanto, o problema poderia ser atenuado através de um maior destaque a estes conteúdos. Os constantes avanços e descobertas justificam-no e o ganho na formação legitima-o. A outra área onde as lacunas científicas foram notadas foi a Medicina Nuclear.

Conforme referido em 2.3.1. Forças, a ameaça identificada foi colmatada com recurso a material fornecido ao longo do estágio e com pesquisa autónoma nos momentos em que o nível de atividade do setor diminuía.

## 2.4. Conclusão

O estágio no IPOCFG, E. P. E. teve como objetivo conhecer, de um modo prático e numa escala razoável, tendo em conta a duração do estágio, o funcionamento dos serviços farmacêuticos hospitalares e aprofundar conhecimentos na área dos fármacos e tratamentos oncológicos. O tamanho e especificidade do IPOCFG, E. P. E., assim como o plano de estágio, permitiram o cumprimento do propósito.

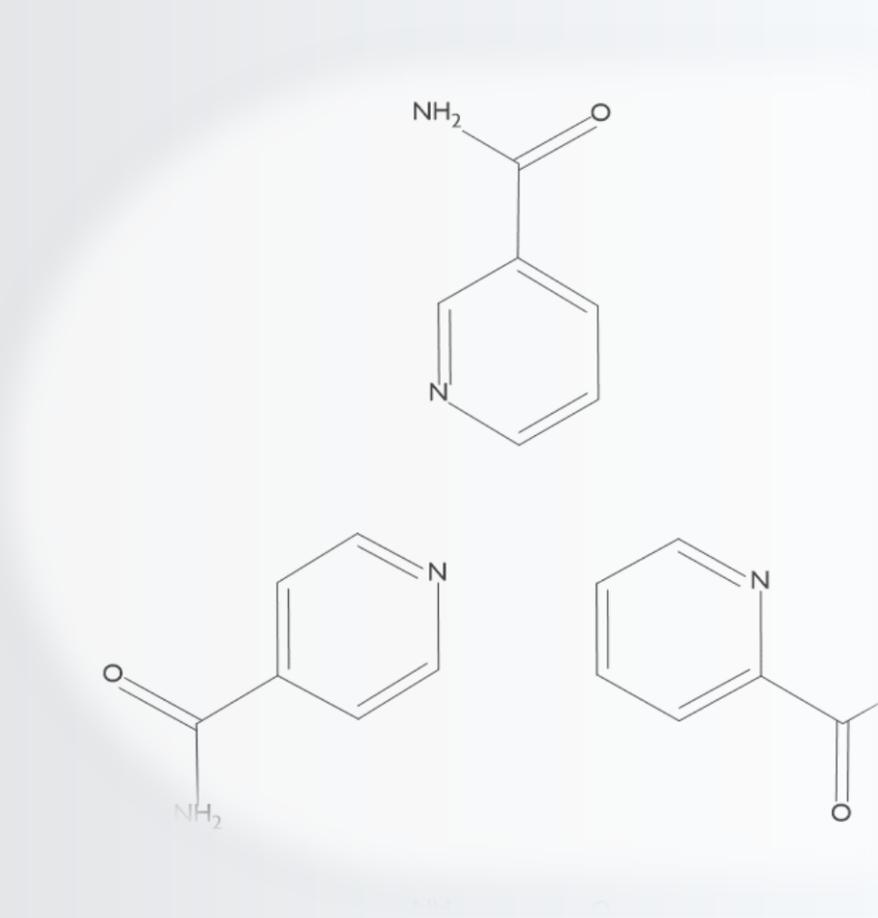
O plano geral do estágio foi duas semanas em cada um dos quatro setores que constituem os Serviços Farmacêuticos (Distribuição Tradicional, Distribuição Unitária, Ambulatório e Unidade de Preparação de Citotóxicos) e dois dias na Medicina Nuclear.

O sucesso do estágio teve por base, essencialmente, a sua estrutura, a organização e sistemas de qualidade do hospital e as qualidades humanas dos colaboradores dos Serviços Farmacêuticos do IPOCFG, E. P. E. que, em conjunto com o sentido de iniciativa e aprendizagem célere, permitiram a atenuação (ou mesmo anulação) dos constrangimentos ao estágio, como, por exemplo, alguma timidez inicial, lacunas científicas, a impossibilidade de realizar algumas tarefas e os tempos mortos.

A realização de trabalhos e outras atividades no decorrer do estágio promoveram um conhecimento mais profundo do funcionamento e importância dos Serviços Farmacêuticos de um hospital e do papel do farmacêutico a nível hospitalar.

3. Monografia - *Binary phase diagrams of pyridinecarboxamide isomers* (DOI 10.1007/s10973-017-6474-2)

*Diagrama de Fases Binário entre Isómeros de Piridinacarboxamidas*



## Binary phase diagrams of pyridinecarboxamide isomers

Ana M. Cortesão<sup>1</sup> · João G. Henriques<sup>1</sup> · Ricardo A. E. Castro<sup>1,2</sup> ·  
Teresa M. R. Maria<sup>2</sup> · João Canotilho<sup>1,2</sup> · M. Ermelinda S. Eusébio<sup>2</sup>

Received: 10 March 2017 / Accepted: 19 May 2017  
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2017

**Abstract** Pyridinecarboxamide binary phase diagrams have been established using differential scanning calorimetry, infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction. Simulated diagrams obtained using with the Schröder-van Laar and Prigogine–Defay equations are in very good agreement with experimental data. The binary systems nicotinamide (Form I)—picolinamide (Form II) and isonicotinamide (Form II)—picolinamide (Form I and Form II) occur as eutectic mixtures. Nicotinamide (Form I)—isonicotinamide (Forms II and Form I) solid–liquid phase diagram confirms formation of the cocrystal with molar ratio of 1:1, whose crystal structure was already solved by Báthori et al. (Cryst Growth Des 11:75–87, 12) with X-ray diffraction on single crystals obtained by crystallization from common solution of nicotinamide and isonicotinamide. The corresponding eutectic composition and temperatures, beyond polymorphism of isonicotinamide and picolinamide under these molecular environments are discussed.

**Keywords** Binary phase diagrams · Pyridinecarboxamide isomers · Coformers · Cocrystal · Polymorphs · DSC · FTIR · XRPD

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s10973-017-6474-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ricardo A. E. Castro  
rcastro@ff.uc.pt

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> CQC, Department of Chemistry, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

### Introduction

Because of interest in their pharmaceutical activity [1–9] and molecular structure characteristics [10], pyridinecarboxamides, Fig. 1, are widely used as coformers in cocrystal investigation [11, 12]. A survey of anhydrous and non-solvated cocrystals in the Cambridge Structural Database (CSD) [13] resulted in identification of 70 isonicotinamide cocrystals, 49 nicotinamide cocrystals and only 2 picolinamide cocrystals [11]. Nicotinamide is of particular interest because it is generally regarded as safe by the FDA [14]. It is noteworthy that small conformationally flexible molecules tend to present polymorphism [15] and in this case all the pyridinecarboxamides exhibit polymorphism. Four polymorphs of nicotinamide, [16–18] two polymorphs of picolinamide, [19, 20] and five polymorphs of isonicotinamide [18, 21, 22] have been identified so far. Polymorph formation is dependent on a particular molecular environment, which has resulted in, for example, the discovery of new polymorphs of one of the components in cocrystallization experiments. [11, 18].

Although these pyridinecarboxamide isomers are widely used as coformers, their solid mixtures have not been characterized, except for the identification of a 1:1 cocrystal between isonicotinamide and nicotinamide obtained by crystallization from solutions [12].

In this work, an investigation of the interaction between these pyridinecarboxamide isomers in the solid state was undertaken using differential scanning calorimetry, infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction. Solid–liquid binary phase diagrams were established, and are of great importance because they give evidence of cocrystal formation, and stoichiometry, as well as allowing the identification of eutectic mixtures. Eutectics are widely used in the pharmaceutical industry to improve

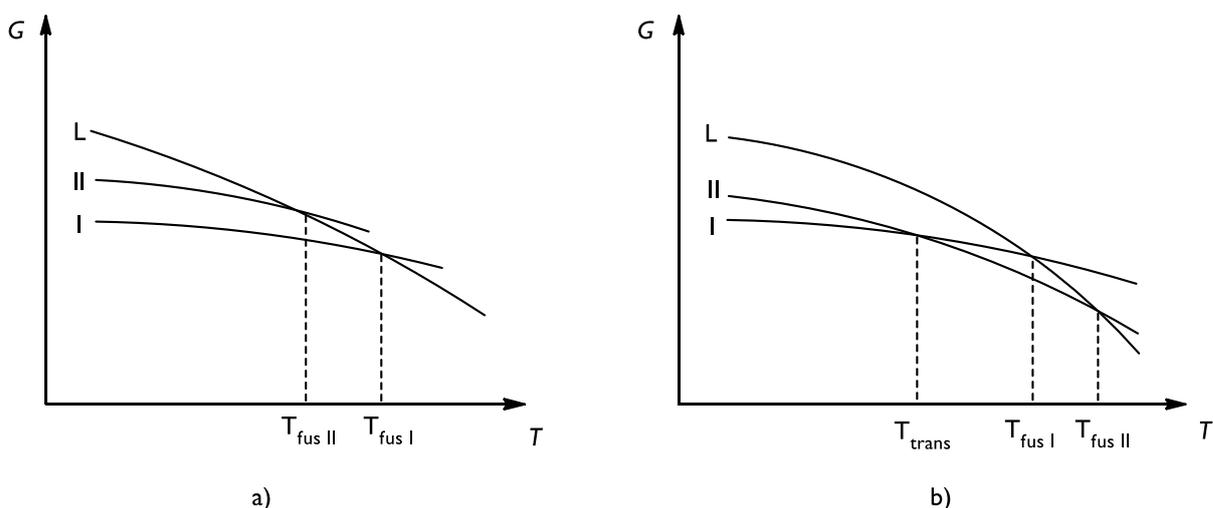
### 3.1. Introdução

O estado sólido da matéria pode ser caracterizado por ter as suas unidades estruturais (átomos, moléculas, iões) desorganizadas ou com uma estrutura ordenada. O primeiro é conhecido como estado sólido amorfo e o último como estado sólido cristalino. [8] De facto, um cristal é entendido como um sólido onde a sua célula unitária é repetida de forma regular e indefinidamente, criando um padrão tridimensional. [9, 10]

No entanto, a mesma composição química poderá apresentar-se com diferentes estruturas, ou seja, exibir diferentes formas polimórficas. [11-14] Cada diferente rearranjo na estrutura tridimensional é resultante da diferente rede de interações não-covalentes (forças de van der Waals, interações eletrostáticas, ligações  $\pi$ ), com consequente alteração nas propriedades físico-químicas, como o ponto de fusão, a densidade, a estabilidade, a velocidade de dissolução e a solubilidade. [9, 13, 14] Assim, a alteração da forma polimórfica é uma das estratégias possíveis na melhoria da biodisponibilidade de um fármaco pouco solúvel. [13] No entanto, o uso de formas polimórficas menos estáveis (e mais solúveis) pode não ter vantagem uma vez que estas tendem a converter na forma mais estável (e menos solúvel) ao longo do tempo. [14]

De acordo com a estabilidade termodinâmica relativa das diferentes formas polimórficas (medida pela variação da energia de Gibbs,  $\Delta G$ ), a substância pode ser classificada em enantiotrópica ou monotrópica. Os dois sistemas distinguem-se pela existência ou não, respetivamente, de uma transição reversível entre duas formas polimórficas. [10, 15] A Figura 1 contém gráficos Energia de Gibbs,  $G$ , versus Temperatura,  $T$ , de um sistema monotrópico, Figura 1 a), e de um sistema enantiotrópico, Figura 1 b). No primeiro, a forma I é sempre mais estável (menor energia de Gibbs) em toda a gama de temperaturas, no estado sólido. No último, ocorre uma transição polimórfica sólido-sólido reversível entre a forma I e a forma II à temperatura de transição,  $T_{trans}$ , que corresponde ao ponto em que a energia de Gibbs dos dois polimorfos se iguala.

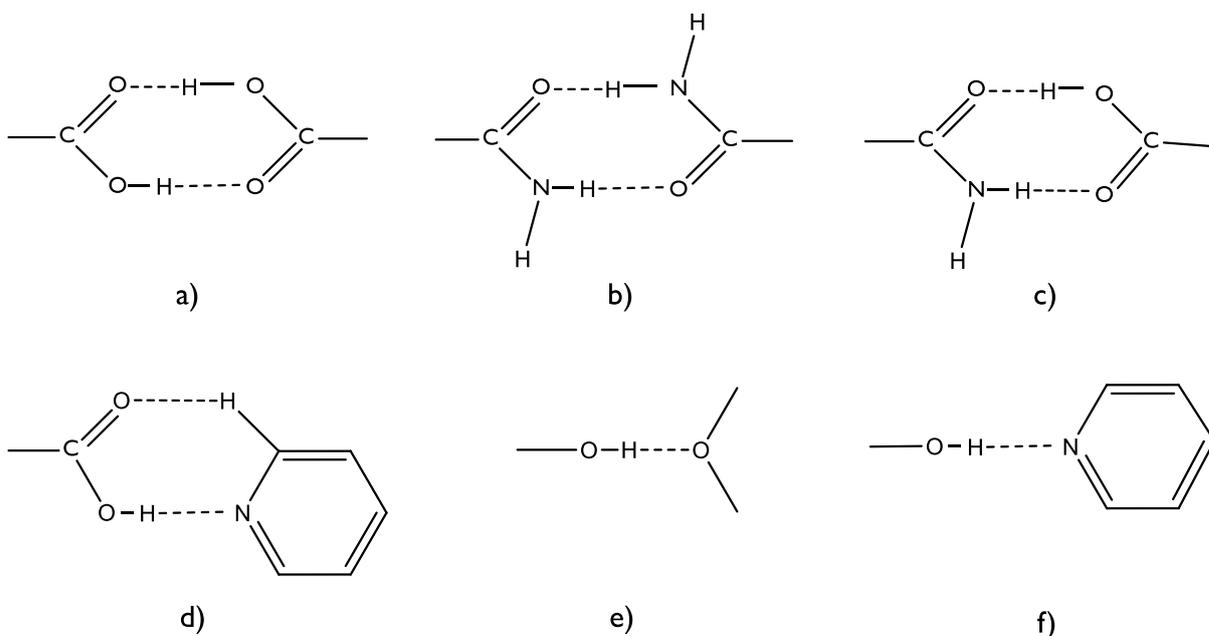
O estado sólido cristalino pode compreender uma unidade estrutural com mais do que uma substância. De acordo com a EMA (*European Medicines Agency*), quando se forma uma estrutura cristalina homogénea (ou seja, de fase única), composta por dois ou mais componentes numa proporção estequiometricamente definida, onde o arranjo cristalino não é baseado em ligações iónicas, diz-se que estamos perante um cocrystal. [16]



**Figura 1** Gráfico de energia de Gibbs (G) em função da Temperatura (T) para: a) sistema monotrópico, b) sistema enantiotrópico.  $T_{fus I}$  – temperatura de fusão da forma polimórfica I;  $T_{fus II}$  – temperatura de fusão da forma polimórfica II;  $T_{trans}$  – temperatura de transição reversível sólido-sólido entre as formas polimórficas I e II.

O cocrystal é caracterizado pela formação de sintões supramoleculares entre grupos funcionais das moléculas que o constituem. [17] Se o sintão for formado entre grupos funcionais semelhantes, trata-se de um homossintão. Caso os grupos sejam diferentes, mas complementares, fala-se em heterossintão. [17] A Figura 2 reúne alguns dos sintões mais estudados. Entre os homossintões, encontramos dímeros de ácido carboxílico, Figura 2 a), com ligação de hidrogénio  $C=O \cdots H-O$ , e dímeros de amidas, Figura 2 b), com formação da ligação de hidrogénio  $C=O \cdots H-N$ . Entre os heterossintões, destaca-se: amida-ácido carboxílico, Figura 2 c), ácido carboxílico-piridina, Figura 2 d), álcool-éter, Figura 2 e), álcool-piridina, Figura 2 f). [18-23]

Na indústria farmacêutica, o uso de cocrystal tem especial relevo porque a formação de um cocrystal, não alterando a estrutura molecular e ação terapêutica do API (*Active Pharmaceutical Ingredient*), poderá modificar-lhe a farmacocinética. [24] Por alteração de propriedades físicas e químicas, como o ponto de fusão, estabilidade, solubilidade e velocidade de dissolução, a biodisponibilidade (fração do fármaco administrada que alcança a corrente sanguínea) é alterada. [21, 25] Isto deve-se ao facto de uma molécula, para ser absorvida, ter de se dissolver e atravessar as mucosas para chegar à corrente sanguínea. Como tal, a extensão e velocidade com que ocorre a dissolução não são fatores a descurar. Além disso, os cocrystal, por serem resultado de atividade inventiva, terem utilidade e constituírem novidade, são patenteáveis. [19, 23] Assim, surge o conceito de cocrystal farmacêutico, em que pelo menos uma das moléculas coformadoras é um API, e a outra um coformador farmacêuticamente aceitável. [18, 21, 22]

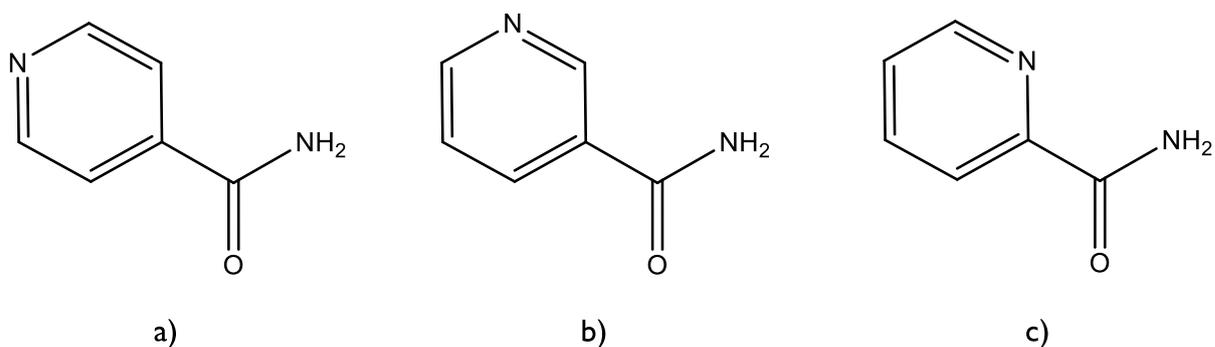


**Figura 2** Exemplos de sintões mais estudados em cocristais: homosintões: a) ácido carboxílico – ácido carboxílico, b) amida – amida; heterosintões: c) amida – ácido carboxílico, d) ácido carboxílico – piridina, e) álcool – éter, f) álcool – piridina.

A investigação neste domínio tem levado à descoberta de numerosos cocristais farmacêuticos, como indometacina com sacarina [26-28], carbamazepina com sacarina [29] e ibuprofeno com 4,4' biperidina [30], para nomear alguns.

Mais recentemente, o desenvolvimento regulamentar e o interesse crescente, por parte da indústria farmacêutica, nos cocristais levou à entrada no mercado do primeiro medicamento reconhecido como cocrystal: o Entresto, um cocrystal de Sacubitril com Valsartan, usado na insuficiência cardíaca. [23, 31] Em ensaios clínicos de fase III encontra-se, também, um cocrystal de Tramadol e Celecoxib, com patente dos Laboratorios del Dr. Esteve, S. A. [23, 32, 33]

Para uma molécula ser um bom coformador de um cocrystal farmacêutico deve obedecer a alguns critérios, nomeadamente, ter um grupo funcional passível de formar sintão com o API e ser segura para uso humano. [22] Desta forma, as piridinacarboxamidas, Figura 3, assumem um papel importante como coformadores, devido à presença dos grupos amida e piridina. O grupo amida exhibe dois átomos de Hidrogénio e dois eletrões não ligantes no átomo de Oxigénio passíveis de ser, respetivamente, dadores e aceitadores nas ligações de Hidrogénio. O átomo de Azoto do grupo piridina possui dois eletrões não ligantes suscetíveis de ser aceitadores de ligações de Hidrogénio.



**Figura 3** Estrutura das piridinacarboxamidas: a) isonicotinamida; b) nicotinamida; c) picolinamida.

De facto, as piridinacarboxamidas têm sido alvo de extensa investigação como coformadores em cocristais farmacêuticos. A título de exemplo, referem-se cocristais farmacêuticos entre piridinacarboxamidas e diversos API's, como o naproxeno, [34] ácido clorofíbrico, diclofenac, [35] carbamazepina, [36] ibuprofeno [30] e teofilina. [37] No entanto, o seu interesse não se fica na utilização como coformador. As piridinacarboxamidas exibem, também, atividade biológica, destacando-se a ação inibitória sobre a poli(ADP-ribose) sintetase. [38, 39] Da isonicotinamida (INA), Figura 3 a), são conhecidas, até ao momento, cinco formas polimórficas. [40, 41] A nicotinamida (NA), Figura 3 b), da qual se conhecem, até à data, quatro polimorfos, [41, 42] faz parte da família da vitamina B3, sendo parte integrante da coenzima  $\text{NAD}^+$  (Nicotinamide Adenine Dinucleotide). Como tal, tem um papel fundamental em diversas vias bioquímicas celulares, como a glicólise. Apresenta, ainda, atividade inibitória de sirtuínas. [43, 44] Além da atividade biológica, a NA integra a lista GRAS (*Generally Recognized As Safe*), redigida pela FDA. [45] Já a picolinamida (PA), na Figura 3 c), exhibe duas formas polimórficas. [46]

É de notar que estas três moléculas apenas diferem entre si na posição, *orto* (PA), *meta* (NA) ou *para* (INA), do grupo amida em relação ao azoto piridínico.

Devido à sua atividade biológica, e grupos funcionais com potencial para formação de cocristais, o estudo das misturas binárias de piridinacarboxamidas torna-se relevante.

Assim, este trabalho teve como objetivo o estudo, dos diagramas de fases binários sólido-líquido entre isómeros das piridinacarboxamidas, estabelecendo as misturas eutéicas, existência e proporção molar para formação de cocristais e caracterizando as misturas com recurso a métodos analíticos DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), PLTM (*Polarized Light Thermal Microscopy*), FTIR-ATR (*Fourier Transform Infrared Attenuated Total Reflectance*), Espetroscopia de Raman e XRPD (*X-Ray Powder Diffraction*). Para preparação das misturas binárias recorreu-se a LAG (*Liquid Assisted Grinding*) com 5  $\mu\text{L}$  de etanol.

## 3.2. Materiais e Métodos

### 3.2.1. Materiais

A Tabela I contém a informação relativa aos compostos usados no trabalho, bem como as informações indicadas pelo respetivo fornecedor.

**Tabela I** Materiais usados, fabricante e informações por ele fornecidas.

Composto	Laboratório	M / g·mol <sup>-1</sup>	T <sub>fus</sub> / °C	Pureza / %
Nicotinamida, I	Aldrich	122,13	128 - 131	99
Isonicotinamida, II	Sigma - Aldrich	122,13	155,4	99
Picolinamida, II	Aldrich	122,13	110	98
Etanol	Panreac	46,07		99,5

### 3.2.2. Métodos

#### 3.2.2.1. Mecanoquímica

Neste trabalho, as misturas, com massa  $m = (50,02 \pm 0,25)$  mg,  $n = 20$ , e 5  $\mu$ l de etanol, foram realizadas por moagem num moinho de bolas Retsch MM400 com tempo de mistura de 30 min e frequência de vibração de 15 Hz, num vaso de 10 mL de aço inoxidável, com duas esferas de 7 mm de diâmetro.

#### 3.2.2.2. Calorimetria diferencial de varrimento

Para obtenção das curvas de DSC foi usado um calorímetro de potência compensada Perkin-Elmer DSC7, com banho de refrigeração a  $-7,8$  °C por circulação de uma mistura de etilenoglicol-água, 1:1, v/v. Como gás de purga foi utilizado azoto com um fluxo de 20 mL·min<sup>-1</sup>.

A calibração da temperatura foi efetuada recorrendo a padrões de referência: bifenilo CMR LGC 2610,  $T_{fus} = (68,93 \pm 0,03)$  °C e índio (Perkin Elmer,  $x = 99,99$  %),  $T_{fus} = 156,60$  °C e  $\Delta_{fus}H_m = (3286 \pm 13)$  J·mol<sup>-1</sup>. O índio foi, ainda, usado na calibração da entalpia.

As amostras com massa  $m = (2,86 \pm 0,68)$  mg,  $n = 20$ , foram preparadas em cápsulas Perkin-Elmer de alumínio de 30  $\mu$ L de volume, hermeticamente fechadas, usando uma cápsula vazia como referência. Os ensaios foram realizados a uma velocidade de varrimento,  $\beta = 2$  °C·min<sup>-1</sup>, seguido de arrefecimento brusco.

### 3.2.2.3. Termomicroscopia de luz polarizada

A termomicroscopia de luz polarizada é constituída por uma placa de aquecimento Linkam, modelo DSC600, ligada a interface CI94, que controla a temperatura no aquecimento e arrefecimento, e à unidade LN94/2, que controla a refrigeração através da circulação de azoto líquido e forno com temperatura monitorizada por sensores de Pt100. A velocidade de varrimento foi  $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  entre 25  $^\circ\text{C}$  e 80  $^\circ\text{C}$  e  $\beta = 2 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  entre 80  $^\circ\text{C}$  e 156  $^\circ\text{C}$ .

A imagem foi captada por microscópio Leica DMRB, ampliação de 200X, com câmara de vídeo Sony CCD-IRIS/RGB, modelo DXC-151 AP.

A análise de imagem foi efetuada com auxílio de *software* da Linkam - Real Time Video Measurement System.

### 3.2.2.4. Espectroscopia de Infravermelho

Recolheu-se o espectro de infravermelho de cada uma das amostras, à temperatura ambiente, recorrendo a um espectrofotómetro de Fourier Nicolet FT-IR 380, com acessório de refletância total atenuada, utilizando um cristal de diamante (ATR SmartOrbit, modelo ATR Diamond) entre número de onda 4000  $\text{cm}^{-1}$  e 400  $\text{cm}^{-1}$ , com 64 acumulações e resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.2.5. Espectroscopia Raman

As imagens Raman foram obtidas utilizando um microscópio Horiba LabRam HR Evolution, equipado com detetor CCD, e um laser de 633 nm como excitação. A potência do laser é de 17 mW e com tempo de exposição de 10 s. Foi utilizada uma lente objetiva de 100x. Cada pixel da imagem resulta da obtenção de um espectro entre 50 e 4000  $\text{cm}^{-1}$  com 2 acumulações.

### 3.2.2.6. Difração de raios-X de pó

Os difratogramas de raios-X de pó foram registados recorrendo ao difratómetro Rigaku MiniFlex 600 à temperatura ambiente utilizando radiação Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$ ).

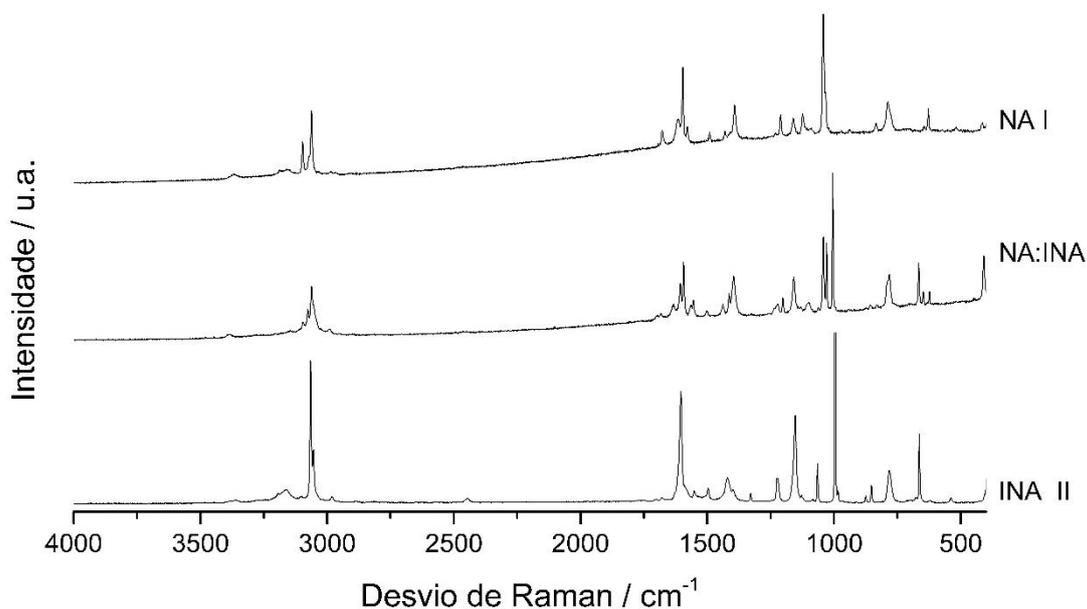
### 3.3. Resultados

#### 3.3.1. Sistema NA+INA

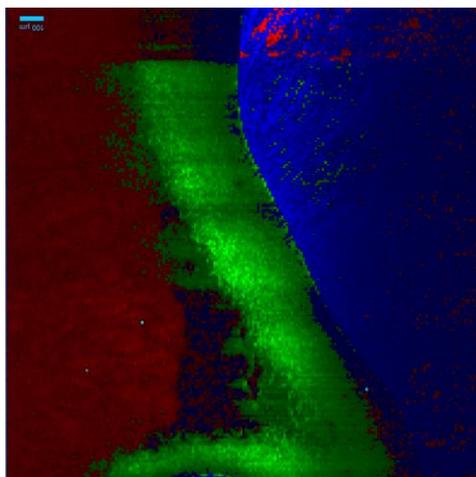
Embora a estrutura cristalina do cocrystal esteja descrita na literatura, [35] o conhecimento do diagrama de fases é essencial para se saber se o sistema forma mais do que um cocrystal e para o estabelecimento da composição eutética.

Uma das formas de obter um diagrama de fases qualitativo é a utilização do método de Kofler. [47] Através deste método observa-se o comportamento das fases. Em primeiro lugar, entre lâmina e lamela, funde-se o sólido com maior ponto de fusão (INA) e deixa-se arrefecer para que cristalize. De seguida, o sólido com menor ponto de fusão (NA) é colocado em contacto com o primeiro. O aquecimento é feito por forma a apenas fundir a NA. Desta forma, na zona de contacto, a INA é solubilizada na NA. Quando ocorre a recristalização, a zona de mistura representa um gradiente de concentrações dos compostos. Assim, é possível observar, por termomicroscopia, o número de fases quando o Kofler é submetido a aquecimento. [48]

Antes de aquecer a amostra por PLTM fez-se um estudo por microscopia Raman para verificar o número de fases. Começou-se por obter os espectros Raman dos compostos puros (Figura 4) e depois fez-se a análise da imagem (Figura 5).



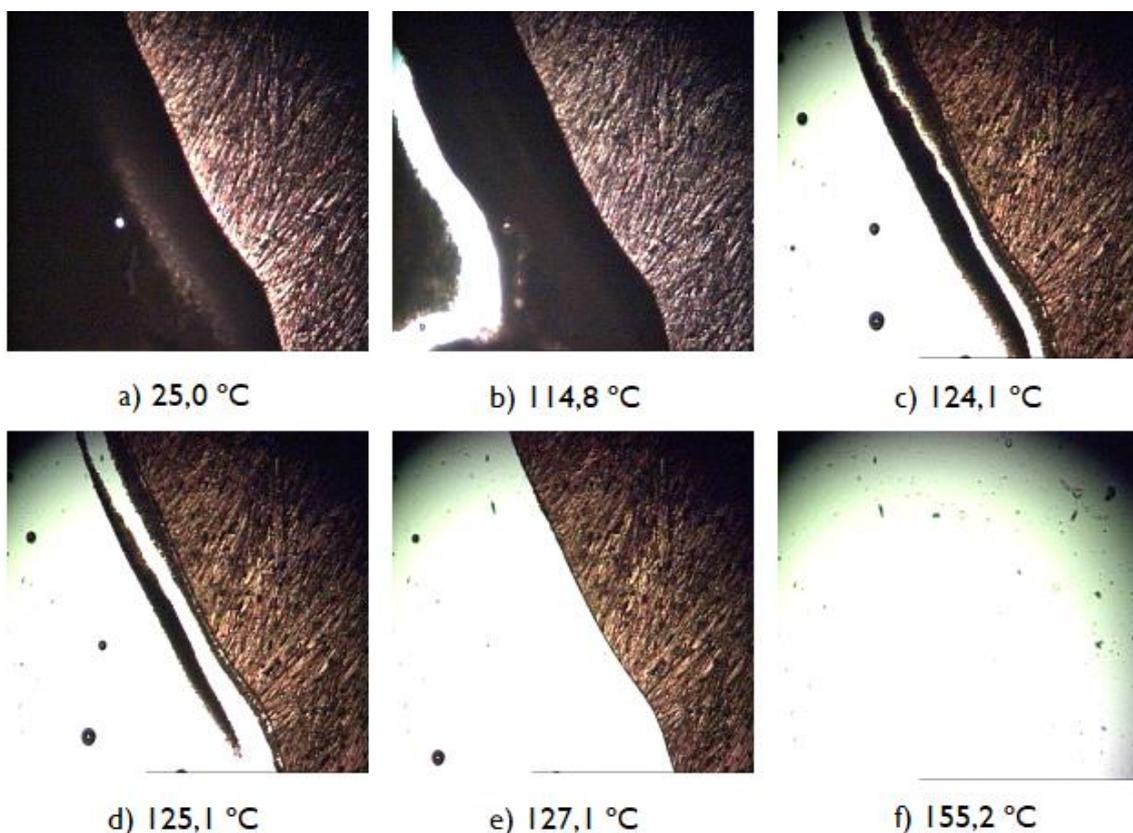
**Figura 4** Espectros obtidos por Espectroscopia Raman de NA, forma I, cocrystal NA:INA e INA, forma II.



**Figura 5** Mapping do Kofler, entre lâmina e lamela, do sistema NA+INA. O cocrystal NA:INA (zona central, a verde) formou-se na zona de contacto entre a NA (zona mais à esquerda, a vermelho) e a INA (zona mais à direita, a azul).

Pode-se observar, a vermelho, a zona de NA, a azul, a zona de INA e, na zona central, a verde, a presença de cocrystal. Isto permitiu-nos, desde logo, confirmar a obtenção de cocrystal pelo método de Kofler.

De seguida, observou-se o aquecimento desta zona da amostra por PLTM (Figura 6).



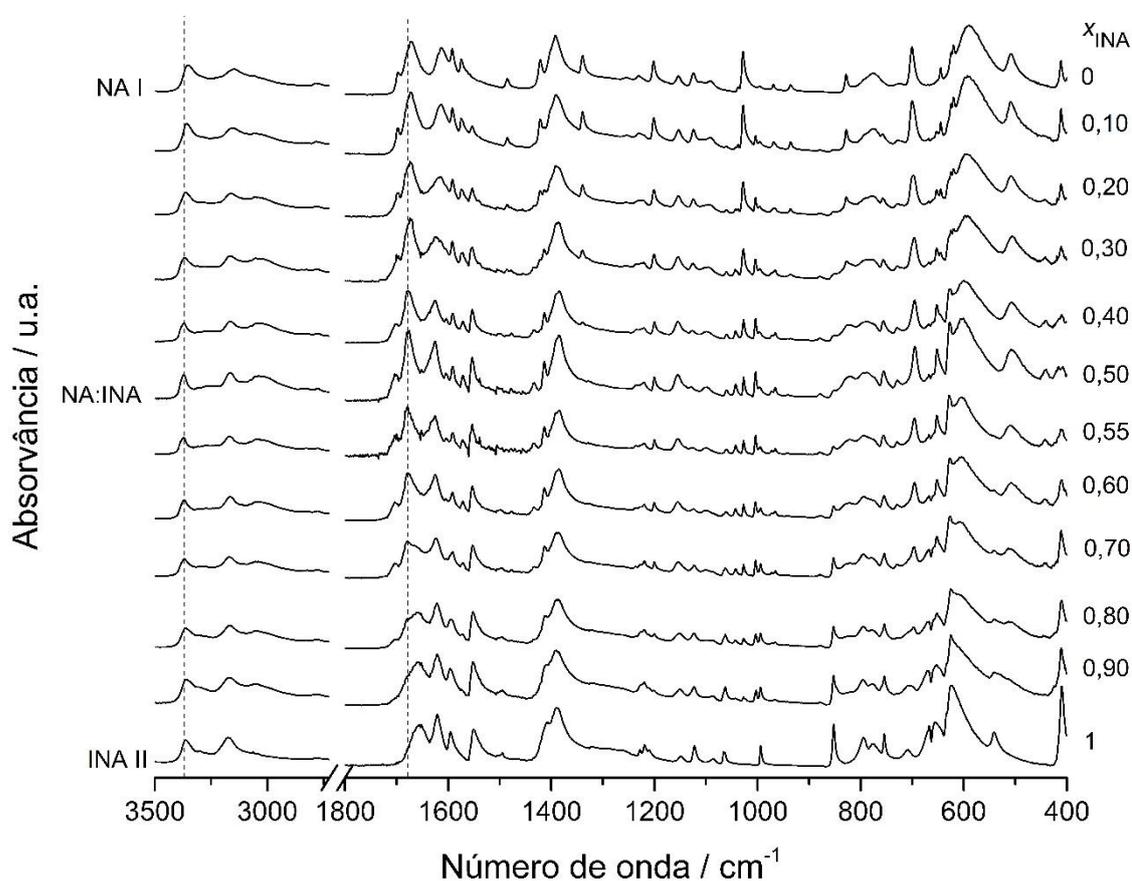
**Figura 6** Registo fotográfico do ensaio de PLTM do Kofler, nas temperaturas referidas, recolhidas em: a) início do ensaio; b) fusão do eutético entre NA I e cocrystal; c) fusão do eutético entre INA I e cocrystal; d) cocrystal remanescente; e) fusão do cocrystal; f) final do ensaio.

O aquecimento foi feito com a lâmina/lamela por cima do forno. O ensaio decorreu entre 25 °C e 156 °C, com velocidade de varrimento  $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  até aos 80 °C e  $\beta = 2 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  até ao final do ensaio.

É possível observar a fusão dos eutéticos entre NA I e o cocrystal, Figura 6 (b), e entre INA I e o cocrystal, Figura 6 (c), às temperaturas 114,8 °C e 124,1 °C, respetivamente. De seguida, à temperatura de 127,1 °C, ocorreu a fusão do cocrystal, NA:INA, Figura 6 (e). A temperatura de fusão do cocrystal é compatível com a descrita por Báthori *et al.* [35]

Tendo em vista o estudo do diagrama de fases, foram preparadas misturas binárias, em diferentes proporções, por LAG. Após a moagem, cada uma das misturas foi estudada por FTIR-ATR e DSC. O mesmo procedimento foi aplicado a cada um dos componentes puros.

A Figura 7 reúne os espectros de FTIR-ATR nas diferentes proporções,  $x_{\text{INA}}$ , estudadas.

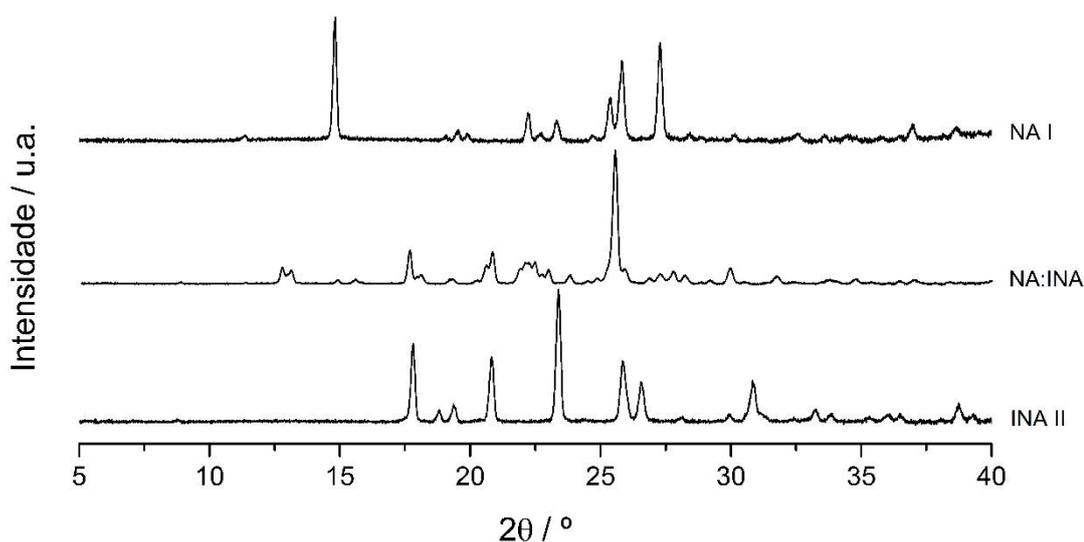


**Figura 7** Espectros de FTIR-ATR de NA I, INA II e suas misturas binárias, nas diferentes frações molares,  $x_{\text{INA}}$ .

Por comparação visual dos espectros dos compostos puros e da mistura de NA com INA na proporção 1:1, observa-se uma alteração da rede de ligações de hidrogénio decorrentes da formação do cocrystal. Assim, em vez de se observar um espectro-soma dos espectros dos compostos originais, observa-se deslocamento e alteração de intensidade das

bandas associadas à nova rede de ligações de hidrogénio. Desta forma, a banda correspondente à elongação assimétrica da amida surge a  $3362\text{ cm}^{-1}$  na INA II, desloca-se no cocrystal para  $3371\text{ cm}^{-1}$  e a mesma banda aparece na NA I a  $3352\text{ cm}^{-1}$ . Outra banda muito característica envolvida em ligações de hidrogénio é a correspondente à banda de elongação do grupo carbonilo, que na NA I e INA II surgem a  $1672\text{ cm}^{-1}$  e  $1567\text{ cm}^{-1}$ , respetivamente, e que no cocrystal está deslocada para  $1678\text{ cm}^{-1}$ .

Os difratogramas de XRPD, Figura 8, apoiam as conclusões tiradas dos espetros de FTIR-ATR. A simples comparação dos difratogramas de NA I, INA II e cocrystal permite inferir que estamos perante uma nova entidade, com a respetiva alteração dos ângulos de difração dos raios X.

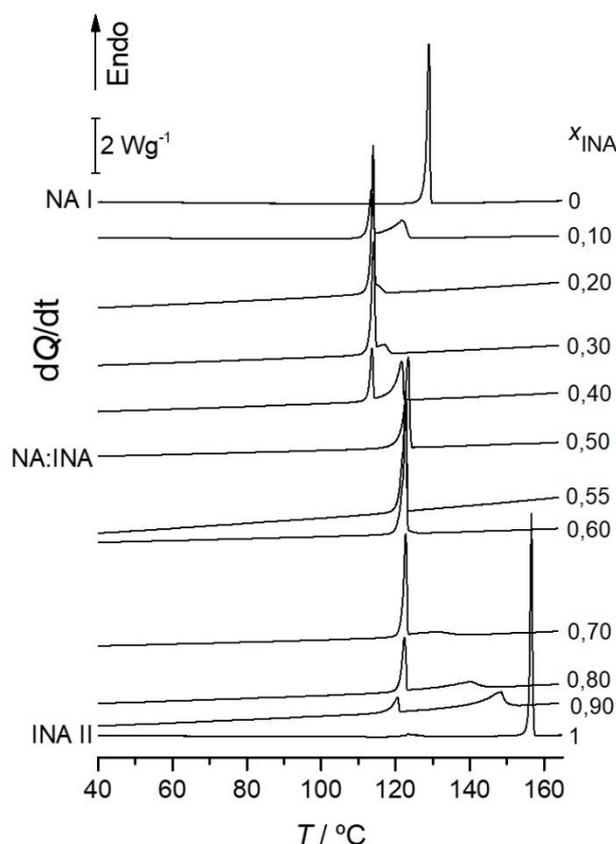


**Figura 8** Difratogramas de XRPD de NA I, cocrystal NA:INA (1:1) e INA II.

Na Figura 9 estão reunidas as curvas de DSC dos compostos puros, NA I e INA II, e da sua mistura nas diferentes proporções,  $x_{\text{INA}}$ . As misturas foram sujeitas a um único aquecimento, com velocidade de varrimento  $\beta = 2\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ , entre  $25\text{ °C}$  e  $165\text{ °C}$ .

A análise das curvas permite detetar dois eutéticos a temperaturas diferentes:  $121,2\text{ °C}$  (entre cocrystal e INA II) e  $113,0\text{ °C}$  (entre cocrystal e NA I). O cocrystal NA:INA funde a  $T_{\text{fus}} = 121,9\text{ °C}$ .

A partir das curvas de aquecimento de DSC das misturas, obteve-se a temperatura experimental do *solidus* e do *liquidus*, recorrendo, respetivamente, à temperatura onset do primeiro evento endotérmico e ao máximo corrigido do segundo evento endotérmico. [49, 50]



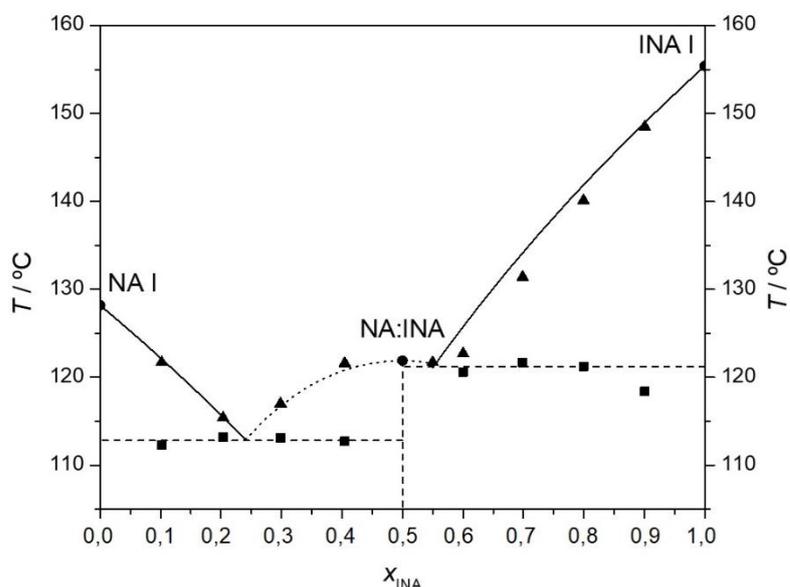
**Figura 9** Curvas de aquecimento de DSC de NA I, INA II e das suas misturas binárias nas diferentes frações molares de INA,  $x_{\text{INA}}$ . Velocidade de aquecimento,  $\beta = 2 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

O diagrama de fases sólido-líquido, Figura 10, foi simulado recorrendo à Equação de Prigogine-Defay (1) na zona entre os dois eutéticos para o cocrystal na proporção 1:1, onde  $T_{\text{fus}}$  é a temperatura do *liquidus* para uma fração molar  $x_{\text{INA}}$ ,  $T_{\text{fus, NA:INA}}^0$  é a temperatura de fusão do cocrystal de NA:INA (1:1) e  $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{NA:INA}}^0$  a entalpia de fusão do cocrystal NA:INA na mesma proporção. [51]

$$\frac{1}{T_{\text{fus}}} = \frac{1}{T_{\text{fus, NA:INA}}^0} - \frac{R}{\Delta_{\text{fus}}H_{\text{NA:INA}}^0} \{ \ln[x_{\text{INA}}(1 - x_{\text{INA}})] - \ln 0.25 \} \quad (1)$$

Os restantes dois segmentos da curva do diagrama de fases sólido-líquido são simulados através da Equação de Schröder-van Laar (2), onde  $x$  é a fração molar,  $T_{\text{fus}}^0$  e  $\Delta_{\text{fus}}H^0$  são a temperatura de fusão e a entalpia de fusão, respetivamente, do composto puro e  $R$  é a constante dos gases ideais. Para se usar a equação assume-se que uma solução ideal está em equilíbrio com a fase sólida pura e que a entalpia de fusão do composto puro não depende da temperatura. [51]

$$\ln x = \frac{\Delta_{\text{fus}}H^{\circ}}{R} \left( \frac{1}{T_{\text{fus}}^{\circ}} - \frac{1}{T_{\text{fus}}} \right) \quad (2)$$



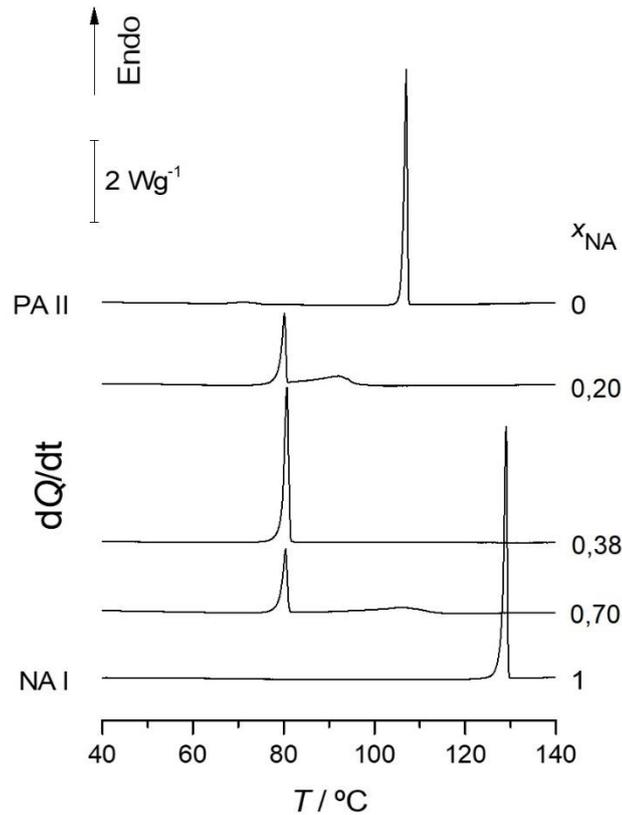
**Figura 10** Diagrama de fases binário sólido-líquido entre NA I e INA I: — simulação de acordo com a equação de Schröder-van Laar (2); ..... simulação de acordo com a equação de Prigogine-Defay (1); - - - *solidus*; ● temperatura de fusão dos compostos puros; ■ temperatura experimental do *solidus*; ▲ temperatura experimental do *liquidus*.

Devido à transição sólido-sólido da INA, forma II em forma I, observável no DSC a  $T \approx 121 \text{ }^{\circ}\text{C}$  e descrita na literatura, [34, 41] o ponto de fusão da INA II não é passível de medição. Assim, na simulação do diagrama de fases binário sólido-líquido, é usada a temperatura de fusão da INA I:  $T_{\text{fus}} = (155,4 \pm 0,6) \text{ }^{\circ}\text{C}$  com entalpia de fusão  $\Delta_{\text{fus}}H_m = (24,5 \pm 0,8) \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ . [34]

### 3.3.2. Sistema PA+NA

As amostras de PA II e NA I, bem como as suas misturas nas diferentes proporções molares foram obtidas por LAG. As curvas de DSC foram registadas recorrendo a aquecimento único com  $\beta = 2 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  entre  $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $140 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . As amostras foram, ainda, caracterizadas por FTIR-ATR. A Figura 11 reúne as curvas de aquecimento por DSC para o sistema PA+NA, nas diferentes proporções molares e para os compostos puros.

Nos compostos puros, a NA I funde a temperatura  $T_{\text{fus}} = (128,2 \pm 0,2) \text{ }^{\circ}\text{C}$ , com entalpia de fusão  $\Delta_{\text{fus}}H = (23,2 \pm 0,4) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . [34] Já o PA II, disponível comercialmente, exhibe, além



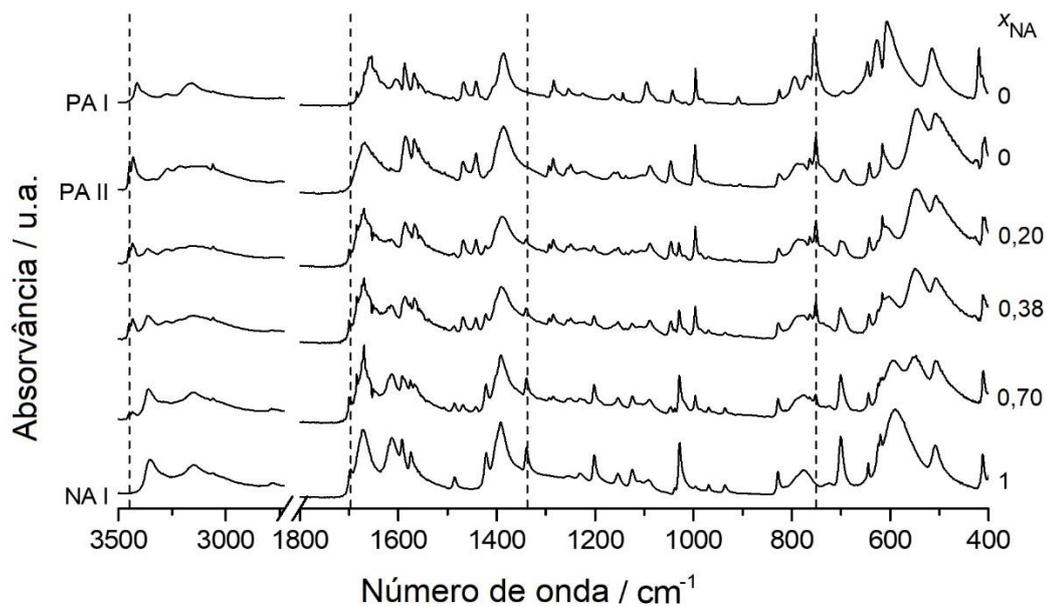
**Figura 11** Curvas de aquecimento de DSC de PA II, NA I e das suas misturas binárias nas diferentes frações molares de NA,  $x_{NA}$ . Velocidade de aquecimento,  $\beta = 2 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

da fusão a  $T_{fus} = (106,4 \pm 0,4) \text{ } ^\circ\text{C}$  com  $\Delta_{fus}H = (19,4 \pm 0,4) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , [46] um evento endotérmico correspondente à transição polimórfica da PA, forma II em forma I, entre  $60 \text{ } ^\circ\text{C}$  e  $80 \text{ } ^\circ\text{C}$ .

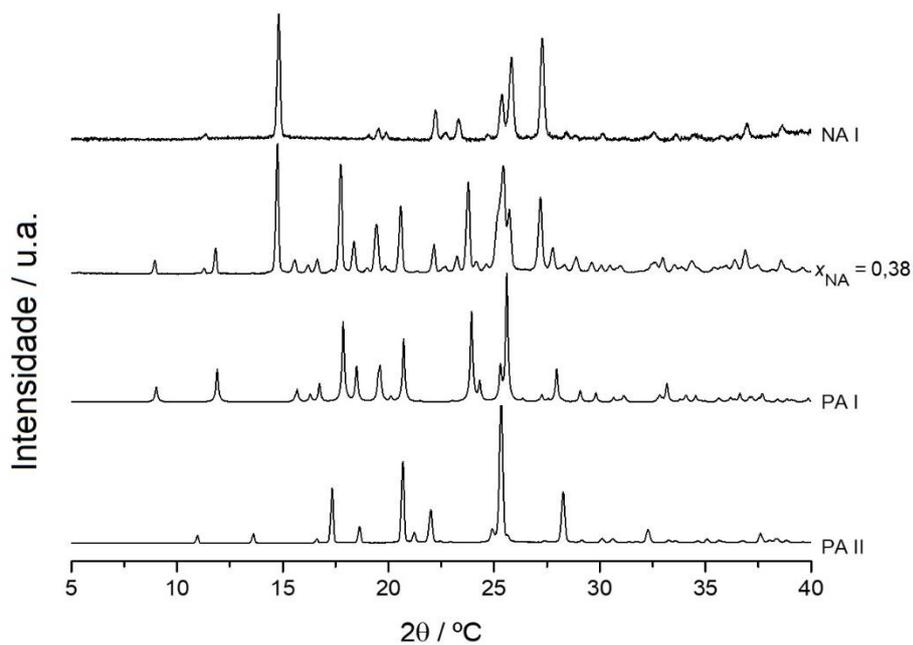
A fração molar  $x_{NA} = 0,38$  corresponde ao único eutético da mistura entre PA e NA. Este revela-se na curva de aquecimento com um pico estreito e bem definido com  $T_{fus} = (79,0 \pm 0,3) \text{ } ^\circ\text{C}$ . A comparação dos espectros obtidos por FTIR-ATR (Figura 12) e por XRPD (Figura 13) da PA I e II, NA I e da mistura de fração molar  $x_{NA} = 0,38$  permite inferir que esta última se trata de um eutético resultante da mistura de PA I com NA I, uma vez que os espectros da mistura são não mais que os espectros-soma dos espectros de PA I e NA I.

Nas curvas de aquecimento das restantes misturas, com frações molares  $x_{NA} = 0,20$  e  $x_{NA} = 0,70$ , o primeiro dos dois eventos endotérmicos corresponde à fusão do eutético e o segundo à fusão do excesso de PA I e de NA I, respetivamente.

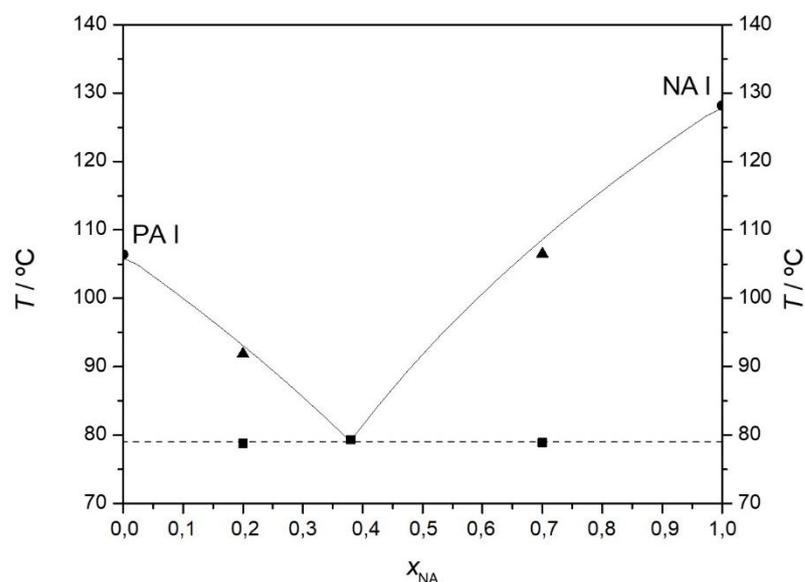
Por se tratar de um sistema simples, com um único eutético, o diagrama de fases binário sólido-líquido, Figura 14, foi simulado recorrendo apenas à Equação de Schröder-van Laar (2). Os pontos obtidos experimentalmente estão em grande consonância com o modelo teórico.



**Figura 12** Espectros de FTIR-ATR de PA I, PA II, NA I e misturas binárias de PA com NA nas diferentes frações molares,  $x_{NA}$ .



**Figura 13** Difractogramas de XRPD de NA I, PA I, PA II e do eutético da mistura binária entre PA e NA, com fração molar  $x_{NA} = 0,38$ .



**Figura 14** Diagrama de fases binário sólido-líquido entre PA I e NA I: — simulação de acordo com a equação de Schröder-van Laar (2); - - - solidus; ● temperatura de fusão dos compostos puros; ■ temperatura experimental do solidus; ▲ temperatura experimental do liquidus.

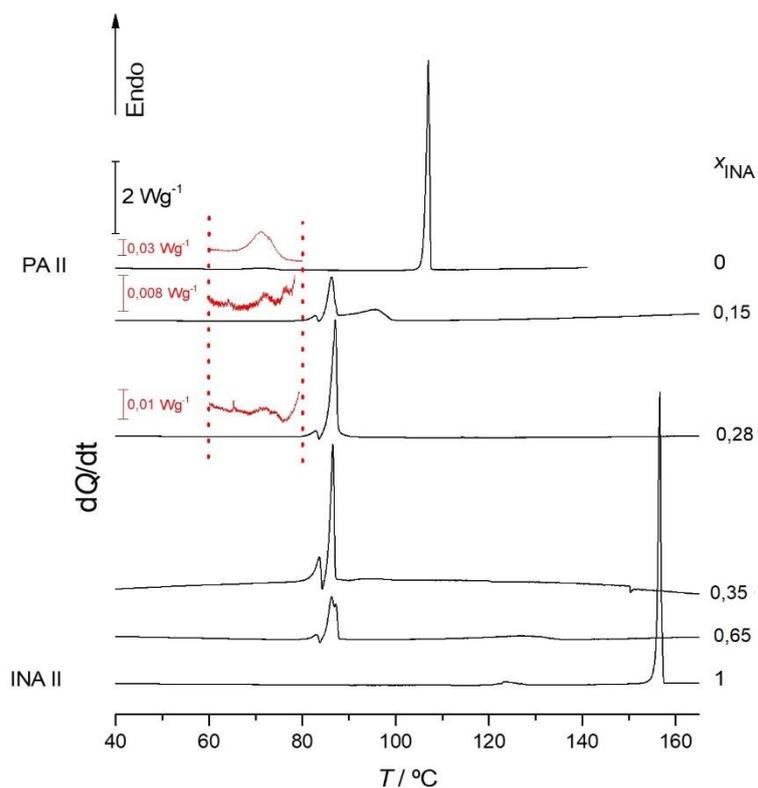
### 3.3.3. Sistema PA+INA

Após moagem, por LAG, dos compostos puros e suas misturas em diferentes proporções molares, procedeu-se à recolha das curvas de aquecimento através de DSC, por aquecimento único com  $\beta = 2 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  na gama de temperaturas 25 °C a 165 °C. As curvas obtidas experimentalmente estão reunidas na Figura 15.

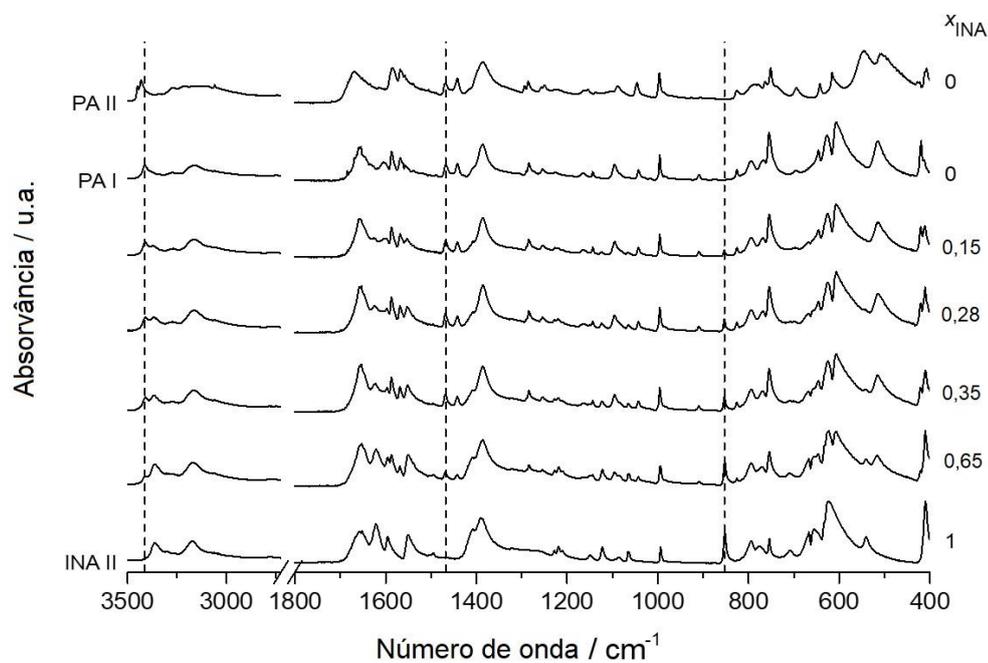
No sistema PA II + INA II é visível, nas curvas de aquecimento da PA II e nas misturas de fração molar  $x_{INA} = 0,15$  e  $x_{INA} = 0,28$ , um evento endotérmico (inserção a vermelho, na Figura 15) entre 60 °C e 80 °C, que pode ser explicado como conversão parcial de PA, forma II, em PA, forma I. De facto, de acordo com Évora *et al.*, [46] a INA II impede a transição polimórfica total da PA. Esta transição não é detetável nas restantes proporções molares. Os espetros de FTIR-ATR (Figura 16) e XRPD (Figura 17) mostram a presença dos dois polimorfos de PA nas misturas, apoiando a hipótese da conversão parcial.

De seguida, nas misturas, ocorre um pico endotérmico seguido de um evento exotérmico, correspondendo, respetivamente, à fusão do eutético entre PA II e INA II ( $T_{fus} = (81,2 \pm 0,7) \text{ } ^\circ\text{C}$ ) e cristalização da PA I e INA II. De seguida ocorre fusão do eutético (pico endotérmico) entre PA I e INA II ( $T_{fus} = (84,6 \pm 0,5) \text{ } ^\circ\text{C}$ ).

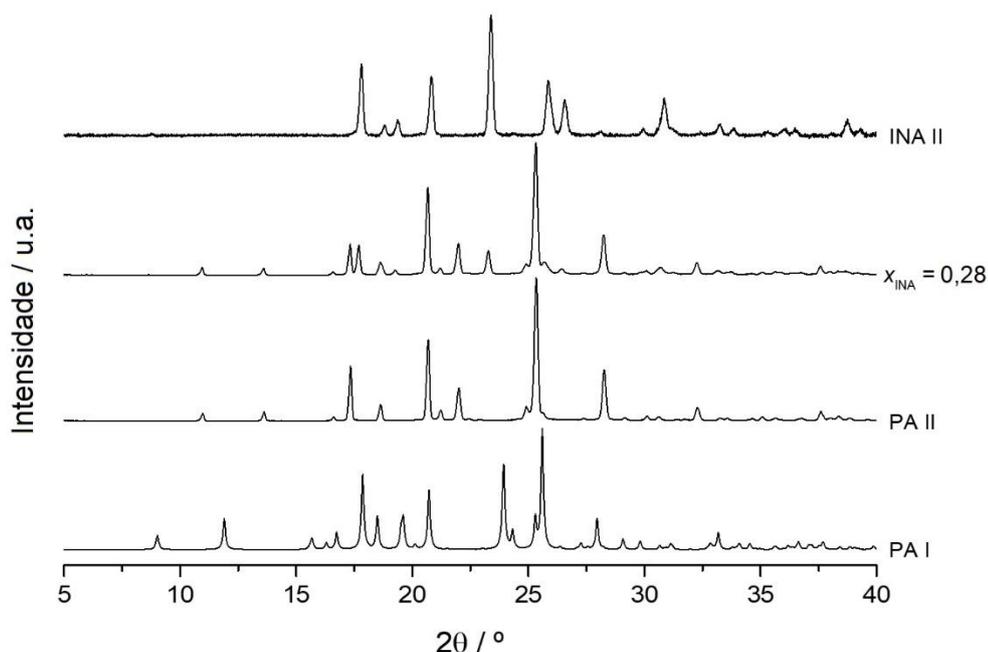
Devido às especificidades deste sistema, a simulação do diagrama, Figura 18, ainda que recorrendo somente à Equação de Schröder-van Laar (2), tem em atenção a existência dos



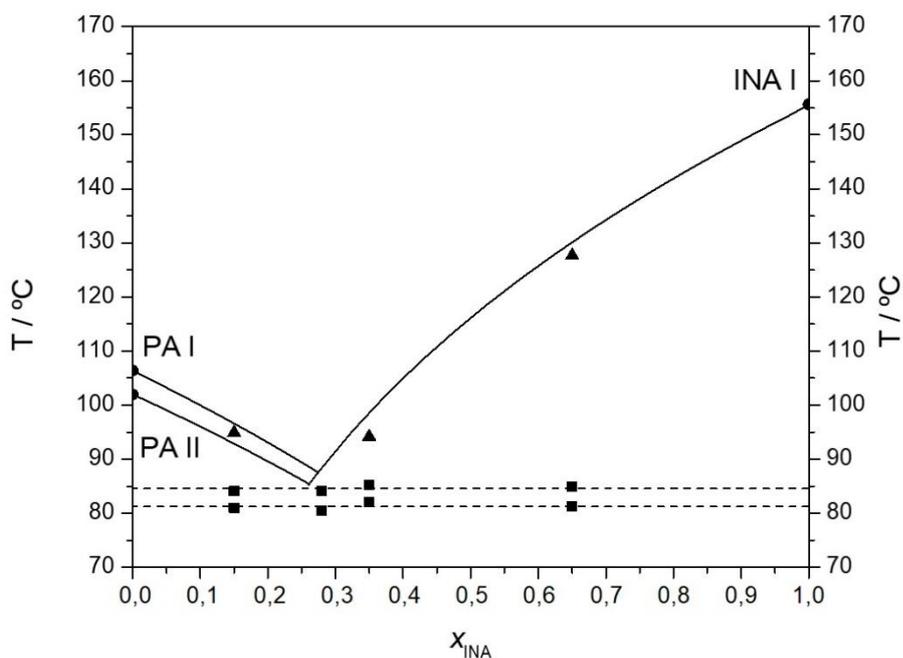
**Figura 15** Curvas de aquecimento de DSC de PA II, INA II e das suas misturas binárias nas diferentes frações molares de INA,  $x_{\text{INA}}$ . Velocidade de aquecimento,  $\beta = 2 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . As inserções a vermelho são vistas pormenorizadas entre  $60 \text{ } ^\circ\text{C}$  e  $80 \text{ } ^\circ\text{C}$ , que mostram a transição parcial da PA II em PA I.



**Figura 16** Espectros de FTIR-ATR de PA II, PA I, INA II e misturas binárias de PA e INA nas diferentes frações molares,  $x_{\text{INA}}$ .



**Figura 17** Difratogramas de XRPD de INA II, PA II, PA I e do eutético da mistura binária entre INA e PA com fração molar,  $x_{\text{INA}} = 0,28$ .



**Figura 18** Diagrama de fases binário sólido-líquido entre PA e INA: — simulação de acordo com a equação de Schröder-van Laar (2); - - - *solidus*; ● temperatura de fusão dos compostos puros; ■ temperatura experimental do *solidus*; ▲ temperatura experimental do *liquidus*.

dois eutéticos, decorrentes da coexistência das duas formas polimórficas da PA. Para a PA II, foram usados os valores obtidos por Évora *et al.*, [46]  $T_{\text{fus}} = (84,6 \pm 0,5) \text{ } ^\circ\text{C}$  e  $\Delta_{\text{fus}}H = (19,4 \pm 0,4) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

### 3.4. Conclusão

O presente trabalho teve como objetivo o estudo dos diagramas de fases binários sólido-líquido entre isómeros das piridinacarboxamidas, estabelecendo as misturas eutéticas, existência e proporção molar de formação de cocristais e caracterizando as misturas.

Como as piridinacarboxamidas são isómeros de estrutura posicionais, sendo moléculas muito similares, as curvas dos diagramas de fases binários sólido-líquido, obtidas experimentalmente, dos três sistemas estudados apresentam um comportamento *quasi ideal* coincidindo em grande medida com as previsões baseadas nos modelos matemáticos representados pela Equação de Schröder-van Laar e pela Equação de Prigogine-Defay.

O estudo do sistema NA I + INA II permitiu o estabelecimento do diagrama de fases binário sólido-líquido da mistura, revelou a formação do cocrystal na proporção molar de 1:1 e excluiu a formação de cocristais noutras proporções molares. Estas conclusões são sustentadas pelo *screening* efetuado através do método de contacto de Kofler, com posterior estudo por Espectroscopia Raman e PLTM, e caracterização do cocrystal por FTIR, DSC e XRPD. O cocrystal funde a  $T_{fus} = (121,9 \pm 0,3) \text{ }^\circ\text{C}$  com entalpia de fusão  $\Delta_{fus}H = (44,7 \pm 0,7) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . O diagrama de fases binário sólido-líquido da mistura revelou a existência de dois eutéticos: um entre INA II e NA:INA, fundindo a  $T_{fus} = (121,2 \pm 0,6) \text{ }^\circ\text{C}$  e outro entre NA I e NA:INA com  $T_{fus} = (112,8 \pm 0,4) \text{ }^\circ\text{C}$ .

A mistura PA+NA revelou um diagrama de fases sólido-líquido simples com um único eutético entre PA I e NA I, com  $x_{NA} = 0,38$  e  $T_{fus} = (79,0 \pm 0,3) \text{ }^\circ\text{C}$ . A mistura PA+INA, tal como a anterior, possui um diagrama de fases sólido-líquido simples, mas, desta feita, com dois eutéticos, decorrentes da transformação polimórfica parcial do PA II em PA I, entre 60 °C e 80 °C. Assim, surgem dois eutéticos com  $x_{INA} = 0,28$ , entre o PA II e a INA II, fundindo a  $T_{fus} = (81,2 \pm 0,7) \text{ }^\circ\text{C}$ , e entre a PA I e a INA II, com  $T_{fus} = (84,6 \pm 0,5) \text{ }^\circ\text{C}$ .

## 4. Bibliografia

1. **Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro da Assembleia da República.** [Em linha]. Diário da República: I série, n.º 173/2015 [Consult. 22 de jun. 2017]. Disponível em WWW: <[https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/70186240/details/maximized?p\\_auth=a45KzwhS](https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/70186240/details/maximized?p_auth=a45KzwhS)>.
2. **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013.** [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia de 28 dez. 2013 [Consult. 22 de jun. 2017]. Disponível em WWW: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013L0055&from=PT>>.
3. PICKTON, D. W.; WRIGHT, S. - **What's swot in strategic analysis?** Strategic Change, 7 (1998) 101-109.
4. OSITA, C. O., IDOKO; JUSTINA, NZEKWE - **Organization's stability and productivity: the role of SWOT analysis an acronym for strength, weakness, opportunities and threat.** International Journal of Innovative and Applied Research, 2 (2014) 22-32.
5. **Decreto-Lei n.º 44204 do Ministério da Saúde e Assistência - Direcção-Geral dos Hospitais.** [Em linha]. Diário do Governo n.º 40/1962, Série I de 1962-02-22 [Consult. 02 de jul. 2017]. Disponível em WWW: <<https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/517785/details/normal?q=Decreto-Lei+n.%C2%BA%2044204>>.
6. **Decreto-Lei n.º 93/2005 do Ministério da Saúde.** [Em linha]. Diário da República n.º 109/2005, Série I-A de 2005-06-07 [Consult. 03 de jul. 2017]. Disponível em WWW: <<https://dre.pt/pesquisa/-/search/220550/details/maximized>>.
7. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Novel Drug Approvals for 2017.** 2017. [Acedido a 30 jun. 2017]. Disponível na Internet: <<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm537040.htm>>.
8. HILFIKER, R. - **Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry.** Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. 978-3-527-31146-0.
9. STAHLY, G. P. - **Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals.** Crystal Growth & Design, 7 (2007) 1007-1026.
10. VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. - **Crystalline solids.** Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 3-26.
11. DUNITZ, J. D.; BERNSTEIN, J. - **Disappearing Polymorphs.** Accounts of Chemical Research, 28 (1995) 193-200.
12. BERNSTEIN, J.; DAVEY, R. J.; HENCK, J.-O. - **Concomitant Polymorphs.** Angewandte Chemie International Edition, 38 (1999) 3440-3461.
13. RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. R. - **General principles of pharmaceutical solid polymorphism.** Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 241-274.
14. CENSI, R.; DI MARTINO, P. - **Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs.** Molecules, 20 (2015) 18759.

15. YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. - **Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy.** *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1 (1998) 118-127.
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products.** 2015. [Acedido a 28 jun. 2017]. Disponível na Internet: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/07/WC500189927.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500189927.pdf)>.
17. SHATTOCK, T. R.; ARORA, K. K.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. - **Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Carboxylic Acid ···Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That also Contain a Hydroxyl Moiety.** *Crystal Growth & Design*, 8 (2008) 4533-4545.
18. QIAO, N.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; MALEK, N.; DAVIES, A.; TRAPPITT, G. - **Pharmaceutical cocrystals: An overview.** *International Journal of Pharmaceutics*, 419 (2011) 1-11.
19. DUGGIRALA, N. K.; PERRY, M. L.; ALMARSSON, O.; ZAWOROTKO, M. J. - **Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines.** *Chemical Communications*, 52 (2016) 640-655.
20. ALMARSSON, O.; ZAWOROTKO, M. J. - **Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?** *Chemical Communications*, (2004) 1889-1896.
21. PERLOVICH, G. L.; MANIN, A. N. - **Design of pharmaceutical cocrystals for drug solubility improvement.** *Russian Journal of General Chemistry*, 84 (2014) 407-414.
22. THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; LIPERT, M. P.; ROY, L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. - **Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs.** *International Journal of Pharmaceutics*, 453 (2013) 101-125.
23. THIPPARABOINA, R.; KUMAR, D.; CHAVAN, R. B.; SHASTRI, N. R. - **Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids.** *Drug Discovery Today*, 21 (2016) 481-490.
24. SHAN, N.; PERRY, M. L.; WEYNA, D. R.; ZAWOROTKO, M. J. - **Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics.** *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10 (2014) 1255-1271.
25. SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. - **Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties.** *Crystal Growth & Design*, 9 (2009) 2950-2967.
26. BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. - **Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization.** *Pharmaceutical Research*, 25 (2008) 530-541.
27. JUNG, M.-S.; KIM, J.-S.; KIM, M.-S.; ALHALAWEH, A.; CHO, W.; HWANG, S.-J.; VELAGA, S. P. - **Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62 (2010) 1560-1568.
28. PADRELA, L.; RODRIGUES, M. A.; VELAGA, S. P.; FERNANDES, A. C.; MATOS, H. A.; DE AZEVEDO, E. G. - **Screening for pharmaceutical cocrystals using the supercritical fluid enhanced atomization process.** *The Journal of Supercritical Fluids*, 53 (2010) 156-164.

29. HICKEY, M. B.; PETERSON, M. L.; SCOPPETTUOLO, L. A.; MORRISETTE, S. L.; VETTER, A.; GUZMÁN, H.; REMENAR, J. F.; ZHANG, Z.; TAWA, M. D.; HALEY, S.; ZAWOROTKO, M. J.; ALMARSSON, Ö. - **Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67 (2007) 112-119.
30. WALSH, R. D. B.; BRADNER, M. W.; FLEISCHMAN, S.; MORALES, L. A.; MOULTON, B.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; ZAWOROTKO, M. J. - **Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases.** *Chemical Communications*, (2003) 186-187.
31. RODGERS, J. E. - **Sacubitril/Valsartan: The Newest Addition to the Toolbox for Guideline-Directed Medical Therapy of Heart Failure.** *The American Journal of Medicine*, 130 (2017) 635-639.
32. ALMANSA, C.; MERCÈ, R.; TESSON, N.; FARRAN, J.; TOMÀS, J.; PLATA-SALAMÁN, C. R. - **Co-crystal of Tramadol Hydrochloride–Celecoxib (ctc): A Novel API-API Co-crystal for the Treatment of Pain.** *Crystal Growth & Design*, 17 (2017) 1884-1892.
33. U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - **Co-crystal E-58425 vs Tramadol and Celecoxib for Moderate to Severe Acute Pain After Bunionectomy. Phase III Clinical Trial.** 2017. [Acedido a 28 jun. 2017]. Disponível na Internet: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108482?term=cocrystal&rank=1>>.
34. CASTRO, R. A. E.; RIBEIRO, J. D. B.; MARIA, T. M. R.; RAMOS SILVA, M.; YUSTE-VIVAS, C.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. - **Naproxen Cocrystals with Pyridinecarboxamide Isomers.** *Crystal Growth & Design*, 11 (2011) 5396-5404.
35. BÁTHORI, N. B.; LEMMERER, A.; VENTER, G. A.; BOURNE, S. A.; CAIRA, M. R. - **Pharmaceutical Co-crystals with Isonicotinamide—Vitamin B3, Clofibrac Acid, and Diclofenac—and Two Isonicotinamide Hydrates.** *Crystal Growth & Design*, 11 (2011) 75-87.
36. HABGOOD, M.; DEIJ, M. A.; MAZUREK, J.; PRICE, S. L.; TER HORST, J. H. - **Carbamazepine Co-crystallization with Pyridine Carboxamides: Rationalization by Complementary Phase Diagrams and Crystal Energy Landscapes.** *Crystal Growth & Design*, 10 (2010) 903-912.
37. LU, J.; ROHANI, S. - **Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocrystal.** *Organic Process Research & Development*, 13 (2009) 1269-1275.
38. YAMAMOTO, H.; OKAMOTO, H. - **Protection by picolinamide, a novel inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase, against both streptozotocin-induced depression of proinsulin synthesis and reduction of NAD content in pancreatic islets.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 95 (1980) 474-481.
39. BARRA, R.; RANDOLPH, V.; SUMAS, M.; LANIGHAN, K.; LEA, M. A. - **Effects of Nicotinamide, Isonicotinamide, and Bleomycin on DNA Synthesis and Repair in Rat Hepatocytes and Hepatoma Cells<sup>23</sup>.** *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 69 (1982) 1353-1357.
40. ECCLES, K. S.; DEASY, R. E.; FABIAN, L.; BRAUN, D. E.; MAGUIRE, A. R.; LAWRENCE, S. E. - **Expanding the crystal landscape of isonicotinamide: concomitant polymorphism and co-crystallisation.** *CrystEngComm*, 13 (2011) 6923-6925.

41. LI, J.; BOURNE, S. A.; CAIRA, M. R. - **New polymorphs of isonicotinamide and nicotinamide**. Chemical Communications, 47 (2011) 1530-1532.
42. HINO, T.; FORD, J. L.; POWELL, M. W. - **Assessment of nicotinamide polymorphs by differential scanning calorimetry**. Thermochemica Acta, 374 (2001) 85-92.
43. DENU, J. M. - **Vitamin B3 and sirtuin function**. Trends in Biochemical Sciences, 30 (2005) 479-483.
44. SAUVE, A. A. - **Pharmaceutical Strategies for Activating Sirtuins**. Current Pharmaceutical Design, 15 (2009) 45-56.
45. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Generally Recognized as Safe (GRAS)**. Revisto a 14 fev. 2017. [Acedido a 28 jun. 2017]. Disponível na Internet: <<https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/gras/>>.
46. ÉVORA, A. O. L.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; ROSADO, M. T. S.; SILVA, M. R.; CANOTILHO, J.; EUSÉBIO, M. E. S. - **Resolved structures of two picolinamide polymorphs. Investigation of the dimorphic system behaviour under conditions relevant to co-crystal synthesis**. CrystEngComm, 14 (2012) 8649-8657.
47. KOFLER, L.; KOFLER, A. - **Thermomikromethoden**. Verlag Chemie, Weinheim, (1954) 239.
48. BERRY, D. J.; SEATON, C. C.; CLEGG, W.; HARRINGTON, R. W.; COLES, S. J.; HORTON, P. N.; HURSTHOUSE, M. B.; STOREY, R.; JONES, W.; FRIŠČIĆ, T.; BLAGDEN, N. - **Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients**. Crystal Growth & Design, 8 (2008) 1697-1712.
49. HÖHNE, G. W. H.; CAMMENGA, H. K.; EYSEL, W.; GMELIN, E.; HEMMINGER, W. - **The temperature calibration of scanning calorimeters**. Thermochemica Acta, 160 (1990) 1-12.
50. GALLIS, H. E.; BOUGRIOUA, F.; OONK, H. A. J.; VAN EKEREN, P. J.; VAN MILTENBURG, J. C. - **Mixtures of d- and l-carvone: I. Differential scanning calorimetry and solid-liquid phase diagram**. Thermochemica Acta, 274 (1996) 231-242.
51. PRIGOGINE, I.; DEFAY, R. - **Chemical thermodynamics**. Glasgow: Prentice Hall Press, 1954. 978-0-582-46283-0.