UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Mônia Aparecida Lemos Pinto

**Estudos termoanalíticos da carbamazepina:
hidratação/desidratação, decomposição térmica e interações
com excipientes empregados em formulações farmacêuticas**

SÃO CARLOS

2012

Mônia Aparecida Lemos Pinto

**Estudos termoanalíticos da carbamazepina:
hidratação/desidratação, decomposição térmica e interações
com excipientes empregados em formulações farmacêuticas**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em ciências.

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavaleiro

SÃO CARLOS

2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA
FINS DE ESTUDOS E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

*Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao
Usuário do SBI/IQS*

Pinto, Mônia Aparecida Lemos Pinto

Estudos termoanalíticos da carbamazepina: hidratação/desidratação,
decomposição térmica e interações com excipientes empregados em
formulações farmacêuticas. /Mônia Aparecida Lemos Pinto. – São
Carlos, 2012.

102 p

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos /
Universidade de São Paulo, 2012.

Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

1. Carbamazepina. 2. Análise Térmica. 3. Interações fármaco
excipiente. I. Título.

Dedicatória

Aos meus pais:

Homero e Aparecida

Pelos ensinamentos e orientações.

Pelo exemplo de vida, caráter e dignidade.

Pelas orações e amor incondicional.

*Por todo o apoio e confiança depositada, que me permitiram realizar
com êxito mais esse sonho!*

Ao meu irmão:

Cícero

*Pelo carinho, pela amizade e palavras de
conforto nas horas de dificuldade!*

Ao meu noivo:

Diogo

Pelo amor e cumplicidade.

*Pela compreensão e força nos momentos mais
difíceis.*

Por fazer parte da minha vida...

Amo vocês!!!

Agradecimentos

Primeiramente,

a Deus pelo Dom da Vida...

Obrigada Senhor, por sempre guiar e proteger os meus passos.

*Por me dar força e coragem nos momentos mais difíceis, e ainda,
me dar a chance de aprender com meus próprios erros.*

Ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, pelo apoio institucional e instalações necessárias para a realização deste trabalho.

À FAPESP e ao CNPQ, pelo apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavaleiro, pela orientação, apoio, amizade e dedicação.

Ao Prof. Dr. Gilberto Orivaldo Chierice, pelo acolhimento, amizade e ensinamentos.

Aos técnicos do Laboratório de Análise Térmica, Eletroanalítica e Química de Soluções - LATEQS e do Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros – GQATP: Ana Paula Garcia Ferreira, Priscila Cervini Assumpção, Antônio José Reimer (Toninho) e Salvador Claro Neto, pela ajuda.

Aos Amigos do LATEQS e do GQATP: Ana Paula, Abigail, Adriana, Amanda, Arley, Beatriz, Carolina, Diego, Eliene, Fernanda, Fellipy, Gabriela, Glauco, Graziela, Luisão, Marli, Manoel Carlos, Marco, Márcio, Mariá, Onias, Pedro, Priscila, Rita, Roberta, Thalita e Sidney (Puff), o meu muito obrigada! Não só pelas ajudas, que foram inúmeras, mas, principalmente, pela amizade e por tudo que cada um, hoje, representa para mim. Junto a vocês eu sorri, chorei e aprendi que, nenhum momento é tão difícil que não possa ser esquecido pela simples presença de um alguém que passei a amar, respeitar, e hoje posso dizer: meu AMIGO!

Aos funcionários da Biblioteca Prof. Johannes Rudiger Lechat do IQSC-USP, em especial a Bernadete Figueiredo e Eliana Cordeiro, pela dedicação e pelos serviços prestados.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação do IQSC-USP, por todos os serviços prestados.

Aos funcionários da CAQI – Central de Análises Químicas Instrumentais do IQSC/USP, em especial ao André pelas análises de FTIR e ao Carlinhos pelos resultados de análise elementar.

Ao Prof. Dr. Massao Ionashiro - IQ/UNESP e todo o seu grupo de pesquisa pela realização das análises de TG-FTIR.

Ao amigo Luis Carlos Murrelli Machado, pelo tratamento dos dados de TG-FTIR.

Aos meus grandes amigos, Edson, Dora, Maíra e Bruno por todo o apoio, carinho, amizade e acolhimento.

Às amigas de república, Elaine e Isabel, pelos momentos de amizade e companheirismo durante estes dois anos de convivência.

Enfim, a todos que de alguma forma colaboraram para que este trabalho fosse realizado, os meus mais sinceros agradecimentos.

Muito Obrigada!

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo
começo, qualquer um pode começar agora e fazer um
novo fim”.*

(Chico Xavier)

Resumo

Estudos termoanalíticos da carbamazepina: hidratação/desidratação, decomposição térmica e interações com excipientes empregados em formulações farmacêuticas. A carbamazepina (5H-dibenz[*b, f*]azepina-5-carboxamida) é um anticonvulsivante frequentemente utilizado no Brasil e em vários países. Ela apresenta quatro formas polimórficas e um di-hidratado, sendo ativa a Forma III. Entretanto, essa forma é altamente higroscópica podendo converter-se ao di-hidratado, menos ativo biologicamente. Nesse trabalho propõem-se avaliar o comportamento térmico da forma hidratada, visando à recuperação da forma ativa, por aquecimento. Para tanto, foi feito um estudo do comportamento térmico por TG/DTG-DTA e DSC em atmosfera dinâmica de ar e nitrogênio que evidenciou uma hidratação espontânea, não estequiométrica da Forma III, gerando um hidrato contendo 1,5 moléculas de água fracamente ligadas. Essa forma sofre desidratação seguida de fusão e conversão para a Forma I. Segue-se a decomposição em uma única etapa na qual ocorre liberação do ácido isociânico, conforme análise de gases desprendidos, por termogravimetria acoplada ao infravermelho (TG-FTIR). Estudos por calorimetria exploratória diferencial mostraram que a Forma III se funde e se cristaliza imediatamente, na Forma I, durante o aquecimento. A Forma I também se funde e ciclos de aquecimento/resfriamento posteriores evidenciaram que a substância se cristaliza apenas na Forma I por resfriamento. Estudos cinéticos da decomposição, em estado sólido, mostraram que não há alteração na substância pela eliminação da água por aquecimento, sendo determinados valores de energia de ativação da ordem de 98 ± 2 e 93 ± 2 kJ mol⁻¹, respectivamente, para a amostra hidratada e submetida à secagem, assim como perfis semelhantes nas curvas de energia de ativação em função do fator de conversão. Estudos de interação fármaco-excipiente mostraram que há interação do fármaco hidratado com metilparabeno, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e polivinilpirrolidona (PVP). Não se observou interação com o amido, celulose microcristalina, sílica coloidal, sacarina, carboximetilcelulose (CMC) e estearato de magnésio.

Palavras chave: Carbamazepina, Análise térmica, Interações fármaco-excipiente

Abstract

Thermal analytical studies of carbamazepine: hydration/dehydration, thermal decomposition and interactions with excipients frequently used in pharmaceutical formulations. Carbamazepine (5H-dibenz[*b, f*]azepina-5-carboxamida) is a anticonvulsivant frequently used in Brazil and many other countries. It presents four polymorphic forms and one di-hydrate, which is pharmacologically less active. In the present work a study of the possibility of recovering the hydrated form by heating is presented. Thus a thermal analytical investigation of the thermal behavior of the spontaneously hydrated carbamazepine sample was performed by TG/DTG-DTA and DSC in dynamic atmospheres of air and nitrogen, which evidenced the spontaneous hydration of the pharmaceutical leads to a non-stoichiometric Form III 1,5 hydrate. These water molecules seems to be weakly bonded to the solid. After dehydration the anhydrous form III converts to the Form I, that melts and decomposes in a single event, releasing isocyanic acid, according to the Evolved Gas Analysis, by thermogravimetry coupled to FTIR. Differential Scanning Calorimetry data revealed that the Form III melts and crystallizes in Form I, and subsequent cooling-heating cycles only present the Form I, during crystallization. Kinetic studies of solid state decomposition showed that there is any change in the substance by the water elimination by heating up to 120 °C. Activation energies of 98 ± 2 e 93 ± 2 kJ mol⁻¹, respectively were found for the hydrated and heated samples, as well as similar activation energy vs. conversion factor profiles could be observed for these samples. Investigation on the drug-excipient interactions for the hydrated carbamazepine with methylparaben, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and polyvinylpirrolidone (PVP), reveled interactions by changes in the polymorphic behavior of the pharmaceutical. Any interactions were noticed with starch, microcrystalline cellulose, colloidal silica, saccharine, carboxymethylcellulose (CMC) and magnesium stearate.

Keywords: Carbamazepine, Thermal analysis, Drug-excipient interactions

Lista de Figuras

Figura 1 - Gráficos da evolução no número de publicações (1a) e no número de citações (1b) envolvendo estudos de interações fármaco-excipientes por análise térmica. (Fonte: <i>Web of Science</i> , 06/2012)	20
Figura 2 - Fórmula estrutural plana da carbamazepina.	24
Figura 3 - Síntese da carbamazepina	25
Figura 4 - Curvas TG/DTG e DTA da carbamazepina hidratada, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹	46
Figura 5 - Espectros de FTIR da amostra de carbamazepina antes (—) e após (—) aquecimento até 120°C.....	49
Figura 6 - Curva DSC da carbamazepina obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 100 mL min ⁻¹), razão de aquecimento/resfriamento de 10 °C min ⁻¹ , suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 2,0 mg.	52
Figura 7 - Curva TG da carbamazepina, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 50 mL min ⁻¹), a uma razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , em suporte de amostra em α -alumina e massa aproximada de 12 mg.	54
Figura 8 - Gráfico de Gram-Schmidt da carbamazepina.....	55
Figura 9 - Espectros FTIR dos compostos gasosos provenientes da decomposição da carbamazepina.	56
Figura 10 - Espectros FTIR da água, ácido isociânico e dióxido de carbono, em fase gasosa (Fonte: banco de dados Nicolet TGA Vapor Phase e EPA Vapor Phase, contidos no software Omnic 8.0 da Thermo Scientific).	57
Figura 11 - Mecanismo proposto para a decomposição da carbamazepina.	58
Figura 12 - Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada, (—) 2,5; (—) 5,0; (—) 10,0 e (—) 15,0 °C min ⁻¹ . Atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 100 mL min ⁻¹), massa de amostra de 6 mg e suporte de amostra em α -alumina.....	60
Figura 13 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada.	62
Figura 14 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada.	66
Figura 15 - Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição da amostra de carbamazepina submetida a secagem, (—) 2,5; (—) 5,0; (—) 10,0 e (—) 15,0 °C min ⁻¹ . Atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 100 mL min ⁻¹), massa de amostra de 6 mg e suporte de amostra em α -alumina.	68

Figura 16 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina desidratada.	71
Figura 17 - Curvas DSC da carbamazepina, do metilparabeno e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 $^{\circ}C$	74
Figura 18 - Curvas TG da carbamazepina, do metilparabeno e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 $^{\circ}C$	74
Figura 19 - Curvas DSC da carbamazepina, da PVP e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão:100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 $^{\circ}C$	76
Figura 20 - Curvas TG da carbamazepina, da PVP e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 $^{\circ}C$	76
Figura 21 - Curvas DSC da carbamazepina, da sacarina e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 $^{\circ}C$	78
Figura 22 - Curvas TG da carbamazepina, da sacarina e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 $^{\circ}C$	78
Figura 23 - Curvas DSC da carbamazepina, da HPMC e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 $^{\circ}C$	80
Figura 24 - Curvas TG da carbamazepina, HPMC e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em α -alumina, massa aprox. de 6 mg, até 800 $^{\circ}C$	80
Figura 25 - Curvas DSC da carbamazepina, do estearato de magnésio e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão:100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 $^{\circ}C$	82
Figura 26 - Curvas TG da carbamazepina, do estearato de magnésio e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 $^{\circ}C$	82
Figura 27 - Curvas DSC da carbamazepina, da sílica coloidal e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 $^{\circ}C$	84
Figura 28 - Curvas TG da carbamazepina, sílica e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 $^{\circ}C$	84

- Figura 29** - Curvas DSC da carbamazepina, do amido e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C. 86
- Figura 30** - Curvas TG da carbamazepina, do amido e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α-alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C. 86
- Figura 31** - Curvas DSC da carbamazepina, da celulose microcristalina e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C. 88
- Figura 32** - Curvas TG da carbamazepina, da celulose microcristalina e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α-alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C. 88
- Figura 33** - Curvas DSC da carbamazepina, da CMC e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C. 90
- Figura 34** - Curvas TG da carbamazepina, da CMC e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α-alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C 90

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Excipientes empregados na investigação de interações com a carbamazepina.....	41
Tabela 2 - Resultados experimentais (<i>exp</i>) e calculados (<i>calc</i>) da análise elementar da carbamazepina	48
Tabela 3 - Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para a etapa de desidratação da amostra de carbamazepina, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$	61
Tabela 4 - Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada	61
Tabela 5 - Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético da etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada	63
Tabela 6 - Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$	64
Tabela 7 - Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada.....	65
Tabela 8 - Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético da primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada	67
Tabela 9 - Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para a etapa de decomposição da amostra de carbamazepina submetida a secagem, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$	69
Tabela 10 - Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina submetida a secagem.....	70
Tabela 11 - Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético da etapa de decomposição da amostra de carbamazepina submetida à secagem	72

Lista das principais abreviaturas e símbolos

AE	Análise Elementar
CBRATEC	Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria
CMC	Carboximetilcelulose
CYP3A4	Enzima citocromo P ₄₅₀ 3A4
dm/dt	Derivada de massa/Derivada de tempo
DMA	Análise Dinâmico-Mecânica
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
dT/dt	Derivada de temperatura/Derivada de tempo
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
da/dT	Velocidade de conversão
E_a	Energia de ativação
EGA	Detecção de Gás Desprendido
FTIR	Espectroscopia na região do infravermelho
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ICTAC	Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria
IR	Espectroscopia na região do infravermelho
log A	Fator pré-exponencial
RENAME	Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais
T_a	Temperatura da amostra
T_f	Temperatura final
TG	Termogravimetria
T_i	Temperatura inicial
TMA	Análise Termomecânica
Tr	Temperatura da referência
XRD	Difração de raios X

β	Razão de aquecimento
Δm	Perda de massa
ΔT	Diferença de temperatura

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Apresentação	17
1.2 Compatibilidade fármaco-excipiente.....	19
1.3 A Epilepsia e os Anticonvulsivantes	22
1.3.1 Os anticonvulsivantes: um breve histórico.....	23
1.3.2 Carbamazepina.....	24
1.3.3 Carbamazepina e seus polimorfos.....	26
1.3.4 Formas farmacêuticas e apresentações	29
1.4 Fundamentação Teórica.....	30
1.4.1 Análise Térmica.....	30
1.4.1.1 Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)	31
1.4.1.2 Estudo Cinético	33
1.4.1.3 Análise Térmica Diferencial (DTA)	36
1.4.1.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	36
2 OBJETIVOS.....	39
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	41
3.1 Caracterização térmica da forma hidratada da Carbamazepina.....	41
3.1.2 Medidas Termogravimétricas.....	42
3.1.3 Medidas Calorimétricas	42
3.1.4 Análise Elementar (EA).....	43
3.1.5 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (FTIR).....	43
3.1.6 Determinação dos produtos voláteis de decomposição	43
3.2 Estudos de interação fármaco-excipiente da carbamazepina em sua forma hidratada...	44
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1 Caracterização térmica da Carbamazepina.....	46
4.1.1 Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG).....	46
4.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial	50
4.1.3 Determinação dos voláteis (TG – FTIR).....	53
4.1.4. Determinação dos parâmetros cinéticos da desidratação e da decomposição da carbamazepina	59
4.1.4.1 Determinação dos parâmetros cinéticos da etapa de desidratação e decomposição da carbamazepina hidratada.	59
4.1.4.2 Determinação dos parâmetros cinéticos da etapa de decomposição da carbamazepina após desidratação por aquecimento.	67
4.2. Estudo de interações fármaco-excipiente	73
4.2.1. Metilparabeno	73
4.2.2. Polivinilpirrolidona (PVP).....	75
4.2.3. Sacarina.....	77
4.2.4. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	79
4.2.5. Estearato de magnésio	81
4.2.6. Sílica coloidal.....	83
4.2.7. Amido.....	85
4.2.8. Celulose microscristalina.....	87
4.2.9. Carboximetilcelulose (CMC).....	89
5 CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

1. Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação

A maioria dos avanços no tratamento de doenças e prolongamento da vida surgiu através da descoberta de novos fármacos pela indústria farmacêutica. Embora este processo seja longo, dispendioso e sem qualquer garantia de sucesso, o investimento em pesquisa e desenvolvimento por parte da indústria tem aumentado progressivamente¹.

Atualmente as exigências desta indústria ultrapassam o simples conhecimento da composição química e da estrutura clássica de uma dada substância com atividade farmacológica. À medida que se foi descobrindo a influência de pormenores da arquitetura molecular sobre a atividade biológica, a investigação farmacêutica passou a lançar mão das técnicas mais modernas da física e da química para estabelecer os métodos de preparação de substâncias com as propriedades desejadas, a sua caracterização, os estudos do efeito biológico e a definição dos processos de controle^{2,3}.

Portanto, a intensificação do interesse pela tecnologia farmacêutica vem sendo acompanhada pelo ritmo acelerado da pesquisa científica⁴ e a análise térmica constitui um grupo de técnicas de grande interesse neste contexto, uma vez que propicia a obtenção de dados relevantes quanto ao comportamento térmico de fármacos e insumos farmacêuticos, em tempo relativamente curto, fundamentais para o desenvolvimento de novos produtos⁵.

Muitos órgãos regulamentadores de insumos e produtos farmacêuticos já descrevem a importância da análise térmica e dos parâmetros de qualidade dela provenientes, porém sem nenhuma exigência em monografias. Dentre as farmacopéias, apenas a Americana preconiza o uso de técnicas termoanalíticas na determinação de umidade de alguns fármacos como, cloridrato de amilorida, azitromicina, imipenem, dentre outros⁶.

No Brasil, a aplicação da análise térmica no âmbito farmacêutico é, ainda, recente, embora já conte com mais de onze décadas de história. No entanto, nos últimos dez anos o seu emprego em diversos campos da pesquisa vem crescendo significativamente. A Termogravimetria (TG) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), em especial, vêm ganhando grande destaque no processo de desenvolvimento de insumos farmacêuticos, ao longo dos anos. Vários estudos relacionados à aplicação dessas técnicas na caracterização, avaliação de pureza, compatibilidade de formulações farmacêuticas, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica de fármacos e medicamentos encontram-se descritos na literatura. O número de trabalhos científicos relatando as aplicações das técnicas termoanalíticas no estudo da compatibilidade de substâncias, em especial entre fármacos e excipientes, aumentou consideravelmente na última década ⁷.

A diversidade de informações físicas e químicas obtidas a partir dos ensaios termoanalíticos, a simplicidade experimental, somados à aquisição rápida de dados e a pequena quantidade de amostra necessária, fez com que estas técnicas se tornassem importantes ferramentas na área farmacêutica, em especial no que diz respeito à caracterização de materiais e no estudo das potenciais interações entre os componentes de uma formulação, possibilitando prever eventuais incompatibilidades que estarão diretamente relacionadas com a qualidade final do produto ^{8,9,10}.

Porém, em muitos casos, para que se possa alcançar o objetivo proposto, faz-se necessário associar os resultados obtidos pela análise térmica com aqueles obtidos por outras técnicas analíticas e de caracterização. Estas informações são extremamente relevantes e requerem atenção especial por parte das indústrias, uma vez que a predição de eventuais incompatibilidades químicas entre o fármaco e os excipientes de uma formulação torna-se necessária para garantir a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do composto farmacologicamente ativo e, por consequência, a sua eficácia terapêutica ¹¹.

Uma contribuição significativa das principais aplicações das técnicas termoanalíticas na indústria farmacêutica foi feita pela Dra. Danielle Giron, em forma de revisões bibliográficas, enquanto farmacêutica na empresa Novartis na Suíça, e na qualidade de “*chair woman*” do “*Committee of Pharmaceuticals*” da Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) ^{7,12-16}.

1.2 Compatibilidade fármaco-excipiente

O ponto de partida para o desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica é denominado pré-formulação. Esta fase do desenvolvimento consiste na avaliação das propriedades físicas e químicas fundamentais de um determinado fármaco, isolado ou associado a diversos excipientes ¹⁷.

Obter uma formulação adequada é um trabalho extremamente complexo, uma vez que os fármacos raramente são administrados na forma de substâncias químicas puras. Para garantir a qualidade e eficácia de um medicamento é necessário, muitas vezes, associar o fármaco a diferentes adjuvantes ou excipientes, que nada mais são do que substâncias auxiliares ¹⁸ diretamente envolvidas na formulação.

Constituintes de diferentes sistemas terapêuticos, os excipientes permitem, dentre outras funções, solubilizar, suspender, espessar, conservar, emulsionar, modificar a dissolução, favorecer a compressibilidade e corrigir características organolépticas do fármaco, possibilitando a obtenção de diversas preparações ou formas farmacêuticas ¹⁹.

Durante muito tempo, os excipientes foram considerados inertes. Entretanto, sabe-se hoje, que eles podem influenciar, significativamente, na ação terapêutica do fármaco a eles associado ²⁰. Portanto, durante o processo de desenvolvimento de uma nova formulação, é importante identificar as possíveis interações existentes entre o ativo e os excipientes que irão constituí-la. Esta avaliação previne a ocorrência de problemas futuros, visto que interações

entre os componentes de uma formulação podem alterar suas propriedades físico-químicas, afetando a sua estabilidade e, por consequência, a biodisponibilidade do fármaco.

As técnicas TG e DSC têm sido amplamente empregadas nos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente por fornecerem dados importantes da estabilidade de uma formulação, o que pode ser confirmado pelo amplo número de trabalhos encontrados na literatura.

Um levantamento bibliográfico realizado na base de dados *Web of Science*, com os termos “*pharmaceutical*” and “*excipients*” and “*DSC*” demonstrou a relevância da investigação de interações fármaco-excipiente por meio de técnicas termoanalíticas. Em torno de 176 trabalhos foram encontrados, sendo 39 desenvolvidos por grupos de pesquisas do Brasil.

A Figura 1 apresenta o número de publicações (Fig.1a), assim como o número de citações envolvendo esses artigos (Fig. 1b), mostrando forte evolução nestes dois quesitos, principalmente a partir do ano 2000.

Figura 1- Gráficos da evolução no número de publicações (1a) e no número de citações (1b) envolvendo estudos de interações fármaco-excipiente por análise térmica. (Fonte: *Web of Science*, 06/2012)

A descrição de todos esses trabalhos seria um tanto tediosa. No entanto, alguns artigos podem ilustrar a importância da análise térmica neste tipo de investigação.

Oliveira, Yoshida e Gomes ⁶, em uma breve revisão, compilaram alguns trabalhos nos quais os fármacos ácido acetil salicílico ²¹, captopril ^{22,23}, glimepirida ¹⁰, mesilato de imatinibe ²⁴, hidroclorotiazida ²⁵, atenolol ²⁶, glibenclamida ²⁷ e ibuproxam ²⁸, foram investigados segundo suas possíveis interações com excipientes comumente empregados em formulações. Neste trabalho, faz-se também referência ao fármaco carbamazepina, porém, apenas no que diz respeito à sua suscetibilidade polimórfica.

Joshi, Patil e Pokharkar ²⁹, realizaram um estudo no qual a incompatibilidade da carbamazepina com diferentes excipientes foi investigada. Estudos de DSC demonstraram haver interação deste fármaco com manitol, celulose microcristalina, amido e ácido esteárico. As técnicas de FTIR (espectroscopia na região do infravermelho) e XRPD (difração de raios-X de pó) foram utilizadas para confirmar tais interações, demonstrando haver compatibilidade com todos os excipientes em estudo, exceto com o ácido esteárico.

O Laboratório de Análise Térmica, Eletroanalítica e Química de Soluções – IQSC-USP também vem desenvolvendo trabalhos nesta área. Nunes et al.³⁰ publicaram um estudo no qual a compatibilidade do cloridrato de verapamil com diferentes excipientes (celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio e talco) foi avaliada, empregando DSC. Neste trabalho, nenhuma interação foi evidenciada entre o fármaco e os excipientes citados.

A relevância deste tipo de estudo também pode ser observada pelo número de trabalhos apresentados em congressos da área. O ICTAC (*International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry*), assim como o CBRATEC (Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria), reúne a cada quatro e dois anos, respectivamente, um grande número de pesquisadores e trabalhos de diferentes áreas empregando análise térmica. Uma pesquisa

nos livros de resumos desses eventos permitiu reunir, para os anos de 2008 - 2012, mais de 30 trabalhos envolvendo estudos de compatibilidade fármaco-excipiente. Fármacos como desloratadina ³¹, carbamazepina ³², vitamina D3 ³³, benzonidazol ³⁴, tinidazol ³⁵, cloridrato de venlafaxina ³⁶, dentre outros, foram investigados em relação à sua interação com excipientes.

1.3 A Epilepsia e os Anticonvulsivantes

As crises epiléticas são distúrbios comuns e frequentemente devastadores, afetando aproximadamente 1% da população dos EUA ³⁷. Esse termo foi criado pelos gregos, significando *ipsis literi* “surpresa”, uma vez que as crises têm como característica fundamental ocorrer sempre de forma súbita e inesperada.

Na antiguidade, as pessoas com epilepsia eram evitadas por medo do contágio, sendo mantidas em locais afastados, e até seu matrimônio e reprodução eram restringidos pela legislação ^{38,39}.

A doença era vista como uma enfermidade de influências ocultas ou sobrenaturais e, por consequência, eram prescritos tratamentos mágicos ou religiosos que persistem até hoje em parte da população leiga ^{38,39}.

Foi Hipócrates, conhecido como “pai da medicina”, o primeiro a afirmar que a epilepsia era uma doença física de origem cerebral não mantendo nenhuma relação com possessões divinas ou demoníacas.

Já, Jonh Hughlings Jackson, considerado como pai dos conceitos modernos da doença, acreditava que os acessos epiléticos eram provocados por “descargas elétricas ocasionais, súbitas, excessivas e rápidas” ⁴⁰.

Hoje, é sabido que as causas da doença são diversas e que defeitos congênitos, traumatismos cerebrais, hipóxia natal, concussões ou fraturas cranianas, abscessos,

neoplasmas, alterações inflamatórias vasculares subsequentes a diversas doenças infecciosas, são alguns dos inúmeros fatores capazes de induzir esses tipos de crises ⁴⁰.

Acredita-se que as crises epiléticas se originam no córtex cerebral, podendo ser classificadas em:

- *Generalizadas*: que envolvem difusamente ambos os hemisférios do córtex, e
- *Parciais*: que se iniciam em uma determinada área do córtex.

Essa última, por sua vez, pode ser classificada em *simples*, quando há preservação da consciência, ou *complexa* quando há o comprometimento da mesma ³⁷.

A epilepsia não apresenta profilaxia eficaz, nem cura. Os fármacos disponíveis, apenas inibem as crises convulsivas, sendo dessa forma denominados *anticonvulsivantes* ³⁷.

1.3.1 Os anticonvulsivantes: um breve histórico

Os anticonvulsivantes são fármacos que deprimem seletivamente o sistema nervoso central inibindo crises, acessos ou ataques epiléticos, sem causar danos ao mesmo, nem depressão da respiração ⁴⁰. Estes podem ser classificados em: *brometos, barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinodionas, succinimidas, acilureídas e benzodiazepinas*.

Os primeiros fármacos anticonvulsivantes introduzidos no mercado foram os brometos, que surgiram em 1857 propostos por Charles Locock, porém, rapidamente substituídos por medicações mais eficazes e seguras.

Em 1912 o barbitúrico fenobarbital foi empregado pela primeira vez no tratamento da epilepsia, sendo considerado o primeiro agente orgânico sintético com atividade anticonvulsivante. Em 1938, porém, surge a fenitoína, uma hidantoína comumente utilizada no tratamento das crises epiléticas generalizadas ⁴¹.

A partir da década de 50, com o grande avanço tanto na terapia antiepilética quanto no desenvolvimento de novas drogas, novos fármacos para o tratamento da epilepsia passaram

a ser introduzidos no mercado. Dentre eles, estão a carbamazepina e o ácido valpróico. Após 1990, foram surgindo outras drogas como a lamotrigina, a gabapentina, o topiramato, a tiagabina e o levetiracetam ⁴².

Atualmente, já se sabe que os anticonvulsivantes não se limitam ao tratamento da epilepsia podendo ser empregados em um amplo espectro de distúrbios neurológicos e psiquiátricos.

1.3.2 Carbamazepina

Carbamazepina é a Denominação Comum Internacional (DCI) dada ao 5H-dibenz[*b, f*]azepina-5-carboxamida. Trata-se de uma substância química de origem sintética, com fórmula empírica $C_{15}H_{12}N_2O$, massa molar de $236,27 \text{ g mol}^{-1}$ e fórmula estrutural como representada na Figura 2 ^{43,44}.

Figura 2 – Fórmula estrutural plana da carbamazepina.

A carbamazepina é um pó cristalino branco ou branco amarelado, inodoro e praticamente insolúvel em água. É facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em clorofórmio e metanol, levemente solúvel em acetona e em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, com faixa de fusão que se estende de 189°C a 193°C ⁴⁴.

Sua descoberta ocorreu na Suíça em 1953, pelo químico Walter Schindler, quando tentava encontrar um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes

àquelas da clorpromazina, que havia sido introduzida no mercado naquela época ⁴⁵. Derivada do iminoestilbeno, a carbamazepina é proveniente da reação entre 5*H*-dibenz[*b,f*]azepina (I) e fosgênio, em meio de tolueno, seguida de amonólise do clorocarbonil, derivado intermediário (II), como mostra a Figura 3 ⁴⁰.

Figura 3- Síntese da carbamazepina ⁴⁰.

Embora sintetizada na década de 50, essa droga só foi aprovada como agente anticonvulsivante em 1974, sendo inicialmente comercializada nos EUA ³⁷. Atualmente, a carbamazepina é a droga de primeira escolha para o tratamento de crises epilépticas parciais e

generalizadas, sendo também eficaz no tratamento de doenças como transtorno bipolar e síndromes de dor crônica, como a neuralgia do trigêmeo ^{46, 47}. No entanto, seu uso é muitas vezes limitado, devido à possibilidade de interações com outras drogas ⁴⁷ e por seus efeitos adversos, tais como sonolência, tonturas, ataxia, distúrbios gastrointestinais e alterações hematológicas (anemia aplásica, agranulocitose) ^{48, 49}.

O mecanismo de ação da carbamazepina parece apenas ter sido parcialmente elucidado. Sabe-se, porém, que sua ação anticonvulsivante está associada a sua capacidade de bloquear os canais de sódio tensão-dependente, inibindo os disparos repetitivos de potenciais de ação, provocados pela despolarização persistente dos neurônios ³⁷.

A carbamazepina é absorvida de forma lenta atingindo níveis máximos de absorção, em geral, 4 a 8 horas após a ingestão oral. O fármaco distribui-se rapidamente para todos os tecidos, estando 75 % ligado às proteínas plasmáticas ⁵⁰.

Sua metabolização ocorre no fígado em maior grau pela enzima CYP3A4 e envolve a conversão em 10,11 – epóxido ⁴⁷. Este, por sua vez, é metabolizado em compostos inativos e excretado pela urina.

1.3.3 Carbamazepina e seus polimorfos

Todas as características das substâncias sólidas utilizadas pela indústria farmacêutica são hoje relevantes para satisfazer os requisitos das operações de fabricação ou para conferir ao produto final a atividade pretendida ⁵¹.

Neste contexto, visto que 46 % de todas as substâncias farmacologicamente ativas apresentam formas cristalinas distintas, o polimorfismo tem sido uma importante propriedade a ser considerada no âmbito farmacêutico ⁵².

Segundo McCrone ⁵³, um polimorfo é definido como sendo:

“uma fase sólida cristalina de um dado composto, resultante da possibilidade de pelo menos dois arranjos moleculares diferentes no estado sólido”.

A morfologia dos cristais, também designadas por hábito cristalino e as dimensões dos mesmos, afetam algumas propriedades das partículas sólidas influenciando no escoamento, compactação, aglomeração, coesão, adsorção e suspensão ⁵⁴.

Para compostos farmacêuticos, em particular, a variação na estrutura cristalina acarretará mudanças em propriedades físico-químicas como solubilidade e/ou estabilidade, perfil de dissolução, ponto de fusão e sublimação, densidade, higroscopia, dentre outras ^{13,15,55}. Estas mudanças refletem no processo de absorção (biodisponibilidade) do fármaco administrado por via oral, podendo comprometer a qualidade do produto e resultar em falha terapêutica ou toxicidade ^{13,15}.

Dessa forma, durante o processo de pesquisa e desenvolvimento de uma nova formulação, procura-se obter e determinar todas as possíveis formas polimórficas para o ativo buscando, geralmente, formas mais solúveis e estáveis.

A carbamazepina tem sido amplamente descrita na literatura e sua caracterização vem sendo realizada desde 1968 ⁵⁶, especialmente devido a sua susceptibilidade polimórfica⁵⁷, tornando-se um dos exemplos clássicos nos estudos de polimorfismo.

Existem descritas, até o momento, pelo menos quatro formas polimórficas anidras (FI, FII, FIII, FIV) e um di-hidrato para este anticonvulsivante ⁵⁸. As formas II e IV podem ser obtidas a partir da CBZ comercial, respectivamente, por meio de solução supersaturada de etanol e evaporação de solução de metanol na presença de hidroxipropilcelulose ⁵⁶.

Dentre as formas polimórficas conhecidas, a Forma III, caracterizada também como *P-monoclínica*, consiste na sua forma mais estável em temperatura ambiente ⁵⁹.

Termodinamicamente, as formas anidras de fármacos são mais ativas que as formas hidratadas e, por consequência, dissolvem-se mais rapidamente. Dessa forma, a absorção de drogas pouco solúveis em água deve ser mais rápida quando formas anidras do fármaco são administradas ⁶⁰.

No entanto, há poucos estudos e informações a respeito da relação farmacocinética entre as formas polimórficas anidras e o di-hidrato da carbamazepina em humanos e animais. O que se sabe, porém, é que a transição entre estas duas formas é altamente dependente da temperatura e da umidade relativa ⁵⁸. Sendo assim, em condições de alta umidade, a forma anidra pode se converter, por diferentes cinéticas, em di-hidrato, assim como a forma di-hidratada, se submetida ao aquecimento, pode converter-se em diferentes formas polimórficas anidras. Tais mudanças podem gerar alterações nas propriedades físico-químicas do fármaco, comprometendo sua biodisponibilidade, além de influenciar na sua interação com outras drogas ou com excipientes da formulação ⁵⁸.

Dessa forma, no processo de fabricação e armazenamento de comprimidos de carbamazepina, parâmetros como umidade e temperatura deverão ser cuidadosamente considerados e controlados ⁶¹.

No trabalho de Xu et al. ⁵⁸, a farmacocinética das formas polimórficas I, III e do di-hidrato, foram avaliadas em ratos e relacionadas a cães e humanos. A absorção da forma III da carbamazepina em ratos foi muito semelhante à encontrada para humanos, e as propriedades farmacocinéticas e estabilidade desse polimorfo se mostraram satisfatórias.

Portanto, a forma *P-monoclínica* também denominada de forma III, é o único polimorfo adequado à formulação da carbamazepina comercial, visto que se trata da forma mais estável a temperatura ambiente, além de possuir maior biodisponibilidade dentre todos os outros polimorfos.

Uma vez que o desempenho deste fármaco é comprometido pela presença de outras formas polimórficas anidras ou pelo di-hidrato, fica evidente a importância de estudos sobre a interconversão das suas várias formas polimórficas, abundantes na literatura ⁵⁶⁻⁶¹, assim como sobre os processos de hidratação/desidratação do fármaco, ainda escassos.

1.3.4 Formas farmacêuticas e apresentações ⁶²

A carbamazepina é um dos fármacos que compõem a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), disponibilizados pelo governo, além de ser comercializada na forma de medicamento genérico e similar.

Tendo em vista que este trabalho envolve estudos da interação entre este fármaco e excipientes, é importante descrever suas apresentações comerciais bem como os componentes envolvidos em sua formulação.

No mercado brasileiro, a carbamazepina pode ser encontrada nas formas farmacêuticas descritas a seguir.

- **Sólida (comprimido):** Os comprimidos podem conter 200 mg (embalagens com 20 ou 60 comprimidos) ou 400 mg (embalagens com 20 comprimidos) de carbamazepina. Excipientes: celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.
- **Líquida (suspensão oral 2%):** Cada 1 mL de suspensão contém 20 mg de carbamazepina (frasco de 100 mL). Excipientes: estearato de polioxietileno, celulose microcristalina, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, hidroxietilcelulose, ácido sórbico, propilenoglicol, aromatizante caramelo e água deionizada.

O medicamento de referência é comercializado pela indústria farmacêutica Novartis, com o nome de Tegretol[®] e Tegretol cr (desintegração lenta).

Os genéricos da carbamazepina são comercializados pelas indústrias Medley, Teuto, Neo Química, Eurofarma, Biossintética, União Química. Os similares podem ser encontrados com os nomes de Tegrezin (Cazi), Tegrex (Neo Química), Tegretard (Cristália) e Carmazin (Teuto) ⁶³.

O número de genéricos e fabricantes atesta sua aplicabilidade no país e sua importância como anticonvulsivante.

1.4 Fundamentação Teórica

1.4.1 Análise Térmica

A definição usualmente aceita pela Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) para o termo *análise térmica*, foi apresentada, em 1979, por Mackenzie ⁶⁴, como:

”Um grupo de técnicas, nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação, é medida enquanto a amostra é submetida a uma programação de temperatura.”

Para que uma técnica seja considerada termoanalítica é necessário, segundo a definição, envolver a medição de uma propriedade física, expressa direta ou indiretamente, em função da temperatura, e executada sob uma programação controlada de aquecimento/resfriamento ^{65,66}.

Dentre as técnicas mais difundidas e utilizadas estão a Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Detecção de Gás Desprendido (EGA), Análise Termomecânica (TMA) e Análise Dinâmico-Mecânica (DMA). Estas técnicas permitem obter

informações a respeito da variação de massa, estabilidade térmica, água livre, água ligada, pureza, ponto de fusão, ponto de ebulição, calores de transição, calores específicos, diagramas de fase, cinética da reação, estudos de catalisadores, transições vítreas, dentre outros ⁶⁷.

Os instrumentos utilizados em análise térmica, de maneira geral, diferenciam-se pelo tipo de transdutor empregado que tem a função de converter as propriedades físicas avaliadas em sinais elétricos. Em comum eles apresentam um forno e detectores de temperatura.

Ocasionalmente o uso de mais de uma técnica termoanalítica é aconselhável a fim de responder completa e inequivocamente a um problema específico. Porém, em muitas situações, tanto para os resultados obtidos por DSC quanto para aqueles obtidos por TG/DTG, torna-se necessário associar os dados termoanalíticos com os obtidos por outras técnicas de análise e/ou caracterização que possam auxiliar na interpretação de fenômenos de maior complexidade ^{10,11}.

No presente trabalho foram empregadas as seguintes técnicas termoanalíticas: Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

1.4.1.1 Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

Como um caso particular das técnicas termoanalíticas, a Termogravimetria é definida como sendo aquela em que a variação da propriedade *massa* da amostra (perda ou ganho de) é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura ⁶⁸.

O equipamento empregado para este tipo de análise é a termobalança, proposta por Kotaro Honda, que consiste na associação de uma microbalança e um forno.

As curvas geradas possibilitam informações a respeito das variações de massa da amostra quando de origina produtos voláteis ou quando se incorpora átomos provenientes da atmosfera gasosa formando, respectivamente, produtos mais leves ou mais pesados que o original. Os dados obtidos permitem avaliar a estabilidade térmica da amostra, a composição e estabilidade térmica dos compostos intermediários e também do produto final. No método termogravimétrico convencional ou dinâmico, mais comumente empregado, são registradas as curvas de massa da amostra em função da temperatura ou do tempo.

Nessas curvas, os eventos térmicos de decomposição que se referem a variações de massa sofridas pela amostra, aparecem na forma de degraus em relação ao eixo de ordenadas e permitem a obtenção de dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas ⁶⁷.

Termogravimetria Derivada, a derivada primeira da variação de massa em relação ao tempo (dm/dt) é registrada em função da temperatura ou tempo. As curvas DTG indicam as temperaturas correspondentes ao início e ao instante em que a velocidade de reação é máxima. E os picos agudos permitem distinguir de forma mais clara uma sucessão de reações que, em geral, não são bem definidas nas curvas TG ⁶⁷.

Em um estudo no qual se deseja, por exemplo, avaliar a compatibilidade entre os componentes de uma formulação, alterações no valor do início extrapolado do evento térmico (T_{onset}) na curva TG podem sugerir interação entre as substâncias. A mudança do valor T_{onset} do evento térmico de decomposição do material em relação ao valor obtido para este mesmo evento no ensaio realizado, sob as mesmas condições, para as substâncias isoladas (puras), está correlacionada à alteração de sua estabilidade térmica. Este fato sugere a existência de incompatibilidade entre as substâncias (fármaco-excipiente) em função do aquecimento ^{69,70}.

1.4.1.2 Estudo Cinético

Os métodos cinéticos baseados na Termogravimetria vêm sendo descritos na literatura com o intuito de elucidar mecanismos de reação no estado sólido, como decomposição térmica e desidratação de materiais ⁷¹.

Para produtos farmacêuticos a cinética de degradação permite avaliar a velocidade de degradação do fármaco e/ou da formulação ⁷².

Este tipo de análise consiste na utilização de relações que fornecessem informações sobre o mecanismo do processo ⁷³. No entanto, alguns cuidados como calibrar a temperatura do equipamento e usar massa aproximada entre as amostras, são necessários, pois a aproximação formal não elimina a possibilidade de se obter interpretações incorretas das relações cinéticas observadas ^{74,75}.

Dois métodos podem ser utilizados para avaliar a cinética de decomposição térmica por Termogravimetria, o método isotérmico e o método não isotérmico ou dinâmico.

No método isotérmico, as curvas TG são obtidas a uma determinada temperatura, registrando-se a variação de massa da amostra em função do tempo. Já no método não isotérmico, a amostra é aquecida linearmente com razão fixa de aquecimento (β), registrando-se a curva de variação de massa em função do tempo ou da temperatura ⁷⁶.

Ambos apresentam suas vantagens e desvantagens. Embora a cinética de estado sólido tenha surgido de experimentos isotérmicos, a necessidade de um tempo para atingir a temperatura programada neste tipo de método, aliada a praticidade e rapidez do método dinâmico, tem feito com este último seja empregado, em maior número, mesmo requerendo tratamentos matemáticos mais complexos ^{65,77}.

No presente trabalho, empregou-se o método de Flynn, Wall e Ozawa ^{78,79} que é preferido por requerer menos tempo experimental. Este método permite a determinação da

energia de ativação (E_a) e do fator pré-exponencial ($\log A$) a partir da integral de no mínimo três curvas TG dinâmicas, a razões de aquecimento distintas, e sob atmosfera inerte.

Para a determinação dos parâmetros cinéticos será utilizado um programa computacional da TA Instruments desenvolvido para esta finalidade. O programa, para uma reação de decomposição, leva em consideração a equação básica que relaciona a velocidade de conversão da/dT , a uma razão de aquecimento linear, β , com a energia de ativação E_a , fator pré-exponencial de Arrhenius e a função do modelo cinético $f(\alpha)$, expressa pela Equação 1.

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{A}{\beta} \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) f(\alpha) \quad \text{Eq.1}$$

Com base na Equação 1 e considerando que A , $\frac{d\alpha}{dT}$ e E_a são independentes de T e que A e E_a são independentes de α , pode-se obter a equação:

$$g(\alpha) = \left(\frac{AE}{\beta R}\right) p(x), \text{ onde } x = \frac{E}{RT} \quad \text{Eq. 2}$$

Aplicando logaritmo na Equação 2 tem-se:

$$\log \beta = \log \left(\frac{AE}{g(\alpha)R}\right) + \log p(x) \quad \text{Eq. 3}$$

DOYLE, 1962⁸⁰ descreveu que para $E/RT \geq 20$, $\log p(x)$ pode ser aproximado para a Equação 4:

$$\log p \left(\frac{E}{RT_i} \right) \cong -2,315 - 0,457 \cdot \left(\frac{E}{RT_i} \right) \quad \text{Eq. 4}$$

Substituindo a Equação 4 em 3, obtém-se a Equação 5 ⁸¹:

$$\log \beta = \log \left(\frac{AE}{g(\alpha)R} \right) - 2,315 - 0,457 \frac{E}{RT} \quad \text{Eq. 5}$$

Diferenciando a Equação 5 e tomando a fração α como uma constante tem-se que:

$$\frac{d \log \beta}{d \left(\frac{1}{T} \right)} \cong - \left(\frac{0,457}{R} \right) E \quad \text{Eq.6}$$

A partir da Equação 6 é possível calcular a energia de ativação, dada também pela inclinação da reta de $\log \beta$ em função de $1/T$.

Os pontos das retas correspondem às temperaturas de decomposição térmica, nas razões de aquecimento utilizadas em cada uma das frações convencionais fixadas no intervalo de $20 \leq E/RT \leq 60$ ⁸¹.

Supondo que a reação ocorre num processo de primeira ordem, pode-se determinar o fator pré-exponencial empregando a Equação 7:

$$A = \frac{\beta E}{RT_m^2} \exp \left(\frac{E}{RT_m} \right) \quad \text{Eq.7}$$

1.4.1.3 *Análise Térmica Diferencial (DTA)*

A Análise Térmica Diferencial é uma técnica termoanalítica, na qual as temperaturas da amostra e de um material referência, termicamente inerte, são medidas conforme os mesmos vão sendo aquecidos ou resfriados. Estas medidas são diferenciais, uma vez que registram a diferença entre a temperatura da referência (T_r) e a da amostra (T_a), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear ($dT / dt = cte$)⁶⁷.

1.4.1.4 *Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*

A Calorimetria Exploratória Diferencial consiste em uma técnica na qual a diferença de energia entre uma substância e um material referência (termicamente inerte) é medida em função da temperatura e/ou tempo, enquanto ambos são submetidos a uma programação controlada de temperatura⁶⁴.

Dependendo do método utilizado na análise, tem-se a calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência ou a calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor⁶⁷.

Os eventos térmicos que geram modificações nas curvas DSC podem ocorrer devido a variações na entalpia ou na entropia. Quando se trata de eventos que promovem variações na entalpia como absorção, decomposição, desidratação, desorção, fusão, reações de oxidação-redução, sublimação, vaporização, adsorção e cristalização, estes eventos aparecem na forma de picos, podendo ser endotérmicos ou exotérmicos. Já quando as modificações na curva DSC ocorrem devido a variações na entropia, estes eventos térmicos apresentam-se como um deslocamento da linha base, sendo as mais comuns as transições vítreas^{82,83}.

Na avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente por DSC, uma interação pode ser visualizada como uma mudança no ponto de fusão, na forma, na área e no aparecimento

ou desaparecimento de picos quando se compara as substâncias individualmente com a mistura. Porém, na mistura de componentes há invariavelmente alguma alteração na temperatura de transição, na forma e área dos picos, e isso pode não se tratar de uma interação danosa devendo ser analisado com cautela. Somente quando o excipiente é reativo do ponto de vista químico e incompatível com o fármaco é que o mesmo deve ser evitado na formulação ⁶.

2. Objetivos

2 OBJETIVOS

- Considerando que a forma ativa da carbamazepina é a anidra e que a mesma é altamente higroscópica. Pretende-se estudar a estabilidade e o comportamento térmico da forma hidratada, visando à regeneração da forma ativa anidra e as conversões polimórficas envolvidas nesse processo.

- Investigar o comportamento da forma hidratada frente a diferentes excipientes empregados em formulações de carbamazepina, visando à garantia da qualidade no processo.

- A forma III anidra da carbamazepina é higroscópica, portanto este trabalho também visa contribuir com informações sobre a possibilidade de regenerar o ativo hidratado, sem alterar suas características, o que permitiria recuperar lotes de carbamazepina que eventualmente se hidratem por condições inadequadas de armazenamento.

3. Parte experimental

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Caracterização térmica da forma hidratada da Carbamazepina

3.1.1 Reagentes utilizados

Para a realização dos estudos utilizou-se o anticonvulsivante carbamazepina, fornecido pela Sigma Aldrich, e alguns excipientes empregados no medicamento referência bem como nos genéricos e similares da carbamazepina, como apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Excipientes empregados na investigação de interações com a carbamazepina

EXCIPIENTES	FORNECEDORES	CATEGORIA ⁸⁴
Amido	Natural Pharma	Diluyente, desagregante, aglutinante, deslizante
Celulose microcristalina	Merck	Agente suspensor, diluyente, desintegrante, adsorvente
Carboximetilcelulose	Natural Pharma	Desintegrante, agente estabilizante, aglutinante, viscosificante
Estearato de Magnésio	Spectrum	Lubrificante e antiaderente
Hidroxipropilmetilcelulose	Sigma-Aldrich	Espessante, agente de revestimento e suspensor, molhante
Metilparabeno	Sigma-Aldrich	Conservante antimicrobiano
Polivinilpirrolidona	MP Biomedicals	Agente suspensor, aglutinante
Sacarina	Sigma-Aldrich	Edulcorante
Sílica	Merck	Adsorvente, deslizante, suspensor, desagregante

3.1.2 Medidas Termogravimétricas

As curvas TG /DTG da forma hidratada da carbamazepina foram obtidas em Módulo simultâneo TG-DTA Q Series TM, SDT Q600 gerenciado pelo *software Thermal Advantage for Q Series*, ambos da TA Instruments. Empregou-se atmosfera dinâmica de ar sintético a uma vazão de 100 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e intervalo de temperatura de 25 a 800 °C. Utilizou-se suporte de amostra em α -alumina e massa de aproximadamente 6 mg.

Antes dos ensaios efetuou-se a calibração do equipamento conforme recomendação do fabricante, sendo a mesma verificada usando oxalato de cálcio mono-hidratado, conforme norma ASTM 1582 ⁸⁵.

Para o estudo cinético das amostras de carbamazepina hidratada e submetida à secagem (120 °C), as curvas TG foram obtidas em razões de aquecimento de 2,5; 5,0; 10,0 e 15,0 min⁻¹, nas mesmas condições descritas acima. A análise dos resultados e a determinação dos parâmetros foram realizadas a partir da aplicação do *software Thermal Specialty Library*, versão 1.4 (TA Instruments).

3.1.3 Medidas Calorimétricas

As curvas DSC da amostra de carbamazepina foram obtidas em um Módulo Calorimétrico DSC Q10, com acessório de resfriamento “*Refrigerated Cooling System (RCS)*” e gerenciado pelo *software Thermal Advantage for Q Series*, ambos da TA Instruments. A razão empregada foi de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min⁻¹), suporte de amostra de alumínio fechado com orifício central, massa da amostra aproximada de 2,0 mg e intervalo de temperatura de -40 a 194 °C. Foram realizadas curvas na modalidade aquecimento-resfriamento-aquecimento de forma cíclica (*heat-cool-heat cycles*).

O DSC foi previamente calibrado para temperatura e entalpia utilizando Índio metálico (99,999%), seguindo recomendações do fabricante.

3.1.4 Análise Elementar (EA)

Os resultados da análise elementar das amostras de carbamazepina sem e com aquecimento prévio até 120 °C foram obtidos em um analisador CHNS-O modelo EA-1110 da CE Instruments, determinando-se as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes na amostra.

3.1.5 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (FTIR)

As amostras de carbamazepina (1 mg), hidratada e submetida a secagem (120 °C), foram misturadas a 100 mg de brometo de potássio (KBr), maceradas e preparadas em forma de pastilhas com o auxílio de uma prensa. Os espectros foram obtidos em espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier da BOMEN MICHELSON, MB- série FTIR, modelo MB – 102 FTIR, com 32 “*scans*”, em uma faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

3.1.6 Determinação dos produtos voláteis de decomposição

Na caracterização dos produtos voláteis de decomposição do fármaco carbamazepina, empregou-se um espectrômetro Nicolet iS 10 (Thermo Scientific) acoplado a um TGA/SDTA 815 Mettler Toledo. As curvas TG foram obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}), a uma razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em intervalo de 28 a 550 $^{\circ}\text{C}$ e massa de aproximadamente 12 mg de amostra.

3.2 Estudos de interação fármaco-excipiente da carbamazepina em sua forma hidratada

3.2.1 Preparação das misturas físicas binárias

As misturas binárias foram preparadas misturando-se o fármaco carbamazepina com cada excipiente isolado na proporção de 1:1 (m/m), empregando aproximadamente 30 mg de cada componente. As mesmas foram misturadas com auxílio de almofariz e pistilo de ágata, por aproximadamente 3 minutos, visando homogeneização completa.

3.2.2 Medidas termoanalíticas das misturas

As curvas TG dos compostos isolados, bem como das misturas binárias, foram obtidas no mesmo equipamento e sob as mesmas condições descritas acima.

Já as curvas DSC dos compostos isolados e de cada mistura, foram obtidas no mesmo equipamento, porém sob as seguintes condições. Razão de aquecimento de 10 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min^{-1}), suporte de amostra em alumínio fechado com orifício central, massa da amostra aproximada de 2,0 mg e intervalo de temperatura se estendendo da ambiente até 220 °C, sem o uso dos ciclos de aquecimento/resfriamento.

4. Resultados e discussão

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização térmica da Carbamazepina

4.1.1 Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG)

Como parte do processo de caracterização do fármaco, o comportamento térmico da carbamazepina, na sua forma hidratada espontaneamente, foi avaliado empregando-se a termogravimetria e análise térmica diferencial. As curvas TG/DTG e DTA do anticonvulsivante, sob atmosfera dinâmica de ar, são apresentadas na Figura 4.

Figura 4 - Curvas TG/DTG e DTA da carbamazepina hidratada, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

As curvas TG/DTG da carbamazepina (Figura 4) apresentaram três etapas de perda de massa. A primeira ocorreu em um intervalo de 19 a 74 °C, com perda de 10,6 % (*calc* = 10,3 %), referente ao processo de desidratação da amostra, correspondente a 1,5 moléculas de água. É sabido que a carbamazepina pode conter até duas moléculas de água de hidratação, porém a amostra utilizada era originalmente anidra e hidratou-se por exposição ao ar, razão pela qual não adquiriu hidratação completa.

A segunda etapa ocorreu em um intervalo de 199 a 275 °C com perda de 79,8 %, correspondente à decomposição térmica do fármaco. A terceira se apresentou no intervalo de 275 a 333 °C, com perda de 8,1 %, que também se refere à decomposição da amostra.

A curva DTA apresentou picos endotérmicos em concordância com os eventos observados nas curvas TG/DTG, além de picos relacionados a eventos físicos, em relação aos quais não há perdas de massa associadas. Tais picos podem ser atribuídos a:

1. Pico endotérmico em 67 °C, correspondente à desidratação,
2. Pico endotérmico em 148 °C, correspondentes à fusão da forma polimórfica III*,
3. Pico exotérmico em 174 °C, correspondente à cristalização da forma polimórfica I*,
4. Pico endotérmico agudo em 185 °C, correspondente à fusão da forma polimórfica I*,
5. Picos endotérmicos em 262 e 315 °C, correspondentes à decomposição da amostra,
6. Pico exotérmico em 513 °C, correspondente à queima do material carbonizado.

Os eventos 2 e 3 ocorrem de forma concomitante não sendo possível visualizar claramente nenhum dos processos envolvidos.

* A ser melhor discutido na sessão 4.1.2, sobre DSC.

A curva DTA revela conversões de fase na amostra que indicam a existência de fenômenos físicos importantes na fase sólida, mesmo após a sua desidratação.

Avaliação do teor de hidratação da amostra

Com o objetivo de confirmar a presença de 1,5 moléculas de água de hidratação na amostra de carbamazepina analisada, a mesma foi submetida à análise elementar com relação aos teores de C, H, N e também foram obtidos espectros na região do infravermelho para a amostra original e após aquecimento até 120 °C, uma vez que nessa temperatura a curva TG revela que a primeira etapa de perda de massa está concluída e ainda não houve decomposição.

Os resultados de análise elementar para a amostra de carbamazepina original e para aquela aquecida até 120 °C são apresentados na Tabela 2, considerando a amostra anidra e com 1,5 e 2,0 moléculas de água.

Tabela 2 - Resultados experimentais (*exp*) e calculados (*calc*) da análise elementar da carbamazepina

Carbamazepina	Elemento / %, <i>exp</i> (<i>calc</i>)		
	C	H	N
C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O aquecida	76,6 (76,1)	5,2 (5,1)	12,1 (11,8)
C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O. 1,5 H ₂ O	67,7 (68,4)	7,1 (6,3)	10,7 (10,6)
C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O. 2 H ₂ O	67,7 (66,1)	7,1 (5,9)	10,7 (10,2)

Considerando a massa molar da carbamazepina não hidratada, é possível observar que o aquecimento regenera a molécula hidratada na sua forma anidra, preservando a composição estequiométrica, sem decomposição. Os resultados também mostram que a amostra utilizada continha 1,5 águas de hidratação, apesar de a literatura sugerir a existência

do di-hidrato ⁸⁶. Isso pode ser explicado considerando que a amostra passou por uma hidratação espontânea que ocorreu de forma parcial.

Espectros na região do infravermelho também foram obtidos para a amostra de carbamazepina original e após aquecimento até 120 °C, como mostra a Figura 5.

Figura 5 - Espectros de FTIR da amostra de carbamazepina antes (–) e após (–) aquecimento até 120°C.

Os espectros apresentaram diferenças marcantes na região de 3500 – 3000 cm⁻¹, na qual normalmente são observadas as bandas referentes às vibrações das ligações N-H e O-H. A amostra original apresentou uma banda alargada na região de 3340 – 3670 cm⁻¹, a qual se mostra sobreposta a picos afinados referentes às vibrações das ligações N-H que pode ser atribuído à presença de água de hidratação na mesma. Isso está de acordo com a saída de água, pois segundo Silverstein, Bassler e Morrill ⁸⁷, bandas largas nessa região são

características de estiramentos O-H, enquanto as vibrações N-H apresentam-se menos intensas e com perfil mais afinado. Outra evidência da desidratação é a redução da banda próxima a 1450 cm^{-1} , no espectro da amostra aquecida, que se refere à flexão O-H no plano, segundo os mesmo autores.

Os espectros da amostra original e da amostra aquecida também mostram que as demais bandas de absorção continuam presentes, sugerindo que não houve alterações na molécula.

Portanto, os resultados de análise elementar e os espectros na região do infravermelho confirmam a existência de 1,5 moléculas de água de hidratação na amostra original, a qual pode ser removida por aquecimento sem causar decomposição da carbamazepina.

4.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial

Considerando a importância do arranjo das moléculas de um determinado fármaco na fase sólida, sobre a sua atividade farmacológica, e a habilidade do DSC em acompanhar a presença e a interconversão destas fases, realizou-se um estudo da amostra hidratada de carbamazepina por DSC. O principal objetivo desse estudo é, portanto, observar o comportamento da amostra do anticonvulsivante após sua desidratação.

Devido à importância do fármaco e sua aplicação em todo mundo como anticonvulsivante, a carbamazepina tem sido alvo de diversos estudos sobre polimorfismo. Desses estudos destacam-se os trabalhos de Grzesiak et al.⁵⁶, Krahn e Mielck⁸⁸ e Lowes et al.⁸⁹, nos quais são descritos quatro formas polimórficas designadas Forma I, II, III e IV, além de um di-hidrato⁸⁶. A termodinamicamente mais estável é a Forma III, porém todas apresentam interconversões de fase que levam a Forma I.

Entretanto, nenhum autor descreveu ciclos de aquecimento para observar a cristalização em fase sólida, qual(ais) forma(s) surge(m) e qual o comportamento do fármaco nessas condições.

As curvas DSC de ciclos sucessivos de aquecimento e resfriamento da carbamazepina hidratada estão apresentadas na Figura 6 e mostram que, no primeiro ciclo de aquecimento, surge um pico endotérmico de formato alargado com mínimo em 70,1 °C ($T_{onset} = 58,5$ °C), correspondente a desidratação da amostra, em concordância com a curva TG/DTG do fármaco.

Figura 6 - Curva DSC da carbamazepina obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 100 mL min⁻¹), razão de aquecimento/resfriamento de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 2,0 mg.

Na sequência do aquecimento pode ser observado um segundo pico endotérmico com mínimo em 173,5 °C ($T_{onset} = 158,9$ °C) o qual se refere à fusão da Forma III da carbamazepina, que imediatamente cristaliza-se na Forma I, o que estaria relacionado com o pico exotérmico em 174,7 °C ($T_{onset} = 173,8$ °C).

Finalmente, observa-se um pico endotérmico agudo em 191,3 °C ($T_{onset} = 190,6$ °C), que se refere à fusão da Forma I. Esses eventos estão em concordância com o que foi descrito por Grzesiak et al.⁵⁶.

O Ciclo 2 (resfriamento) apresentou um único evento térmico com pico exotérmico em 175,3 °C ($T_{onset} = 178,2$ °C) que provavelmente está relacionado ao processo de cristalização da amostra. Na sequência do resfriamento até -40 °C não foi observado nenhum outro evento térmico.

Durante o Ciclo 3 (aquecimento) não se observa nenhum evento térmico no intervalo de -40 a 170 °C. Porém, é evidente a presença de um pico endotérmico em 190,5 °C ($T_{onset} = 187,8$ °C) coincidente com o que foi observado no primeiro ciclo de aquecimento e, portanto, relacionado com a fusão da Forma I.

Em resumo, pode-se dizer que, a amostra utilizada neste trabalho é a Forma III da carbamazepina a qual se hidratou espontaneamente. Ao ser aquecida ela se desidrata reconstituindo a Forma III anidra na fase sólida. Esta se funde e se converte na Forma I por recristalização. Finalmente, a Forma I sólida também funde em temperatura ligeiramente superior. Resfriamentos e aquecimentos sucessivos conduzem à Forma I na fase sólida e líquida, respectivamente.

4.1.3 Determinação dos voláteis (TG – FTIR)

A determinação dos compostos voláteis provenientes da decomposição térmica da carbamazepina foi feita empregando um sistema TG acoplado a um espectrômetro de FTIR (TG-FTIR). Neste estudo, a amostra foi novamente submetida à termogravimetria, porém sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (N₂) como representado na Figura 7, e os gases resultantes foram levados até o analisador FTIR utilizando o N₂ como gás de arraste.

Figura 7 - Curva TG da carbamazepina, sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), a uma razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte de amostra em α -alumina e massa aproximada de 12 mg.

O volume de voláteis que chega ao detector pode ser expresso através do gráfico de Gram-Schmidt (Figura 8), no qual a intensidade do sinal é dada em função do tempo de análise.

Figura 8 - Gráfico de Gram-Schmidt da carbamazepina.

Como pôde se observar, nos tempos de análise 5,82; 23,28; 32,01 e 39,42 minutos, quatro picos bem definidos representam a intensidade máxima de produtos gasosos detectados a partir da decomposição da carbamazepina.

Supondo uma razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e uma temperatura inicial próxima a $28\text{ }^{\circ}\text{C}$, estes tempos correspondem exatamente às temperaturas de 86,2; 260,9; 348,1 e 422,1 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente, em concordância com a curva TG.

Os espectros FTIR (Figura 9) dos produtos gasosos provenientes de decomposição do fármaco em questão sugerem que o mesmo se decompõe liberando vapor d'água e ácido isociânico, conforme discutido a seguir.

Há sinais de CO_2 e água em todos os espectros, porém são de valor negativo de absorbância, e são atribuídos a impurezas no gás de arraste.

Figura 9 – Espectros FTIR dos compostos gasosos provenientes da decomposição da carbamazepina.

Os espectros FTIR dos gases evolvidos da termobalança sugerem a saída de água desde o início do experimento, porém a evolução mais intensa se dá aos 5,82 min (86,2 °C) sendo possível observar sinais positivos na região de 3500 - 4000 cm^{-1} e de 1250 - 1750 cm^{-1} .

Entre 20,83 min (236,3 °C) e 40,60 min (434,0 °C) pode se observar claramente a evolução de ácido isociânico com sinais em 3400, 2250 e entre 1000 - 500 cm^{-1} .

No final do experimento 59,52 min (623,2 °C) observam-se sinais basais de água e CO_2 provavelmente devido a decomposição de material carbonizado oxidado por traços de oxigênio no gás de arraste.

A Figura 10 apresenta os espectros da água, do ácido isociânico e dióxido de carbono na fase gasosa, segundo o banco de dados Nicolet TGA Vapor Phase e EPA Vapor Phase, contidos no software Omnic 8.0 da Thermo Scientific. Os espectros apresentam a localização das bandas características para efeito de comparação com as bandas obtidas experimentalmente, ficando evidente a diferença entre os espectros de CO_2 e ácido isociânico.

Figura 10 – Espectros FTIR da água, ácido isociânico e dióxido de carbono, em fase gasosa (Fonte: banco de dados Nicolet TGA Vapor Phase e EPA Vapor Phase, contidos no software Omnic 8.0 da Thermo Scientific).

A partir das curvas TG/DTG-DTA e DSC, bem como dos espectros FTIR dos produtos voláteis de decomposição, foi proposto um mecanismo para a decomposição térmica da carbamazepina, o qual é apresentado na Figura 11.

Figura 11 – Mecanismo proposto para a decomposição da carbamazepina.

4.1.4. Determinação dos parâmetros cinéticos da desidratação e da decomposição da carbamazepina

A seguir são apresentados os resultados do estudo cinético da desidratação e decomposição da amostra de carbamazepina hidratada espontaneamente e da decomposição da amostra do fármaco submetida à secagem prévia.

Ambos os estudos foram realizados na modalidade de aquecimento dinâmico e os dados tratados segundo o método isoconversional de Flynn-Wall-Ozawa^{78,79,81}.

Esse estudo teve como propósito avaliar eventuais mudanças nos parâmetros termodinâmicos de decomposição da carbamazepina devido aos processos de hidratação espontânea e desidratação por aquecimento, aos quais a amostra foi submetida.

4.1.4.1 Determinação dos parâmetros cinéticos da etapa de desidratação e decomposição da carbamazepina hidratada.

As curvas TG da amostra de carbamazepina que se hidratou, espontaneamente, foram obtidas em diferentes razões de aquecimento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio, como apresentado na Figura 12.

Nesse caso as mesmas curvas foram usadas para os dois estudos, porém usando diferentes intervalos de temperatura como será discutido a seguir.

Figura 12 - Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de desidratação e de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada, (—) 2,5; (—) 5,0; (—) 10,0 e (—) 15,0 °C min⁻¹. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), massa de amostra de 6 mg e suporte de amostra em α -alumina.

Desidratação da carbamazepina hidratada.

Para a determinação dos parâmetros cinéticos, E_a e fator pré exponencial, associados à etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada, foram selecionados intervalos de temperatura nas diferentes razões de aquecimento, como mostrado na Tabela 3, sendo estes referentes apenas ao primeiro evento térmico observado nas curvas TG da Figura 12.

Tabela 3 - Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para a etapa de desidratação da amostra de carbamazepina, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$

$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_i / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,41	21,07	67,08	10,38
4,89	21,07	73,54	10,14
9,98	21,07	78,38	10,05
13,52	21,10	92,10	9,66

Na Tabela 4 estão apresentados os valores da fração de conversão ($\alpha / \%$), energia de ativação ($E_a / \text{kJ mol}^{-1}$) e fator pré exponencial ($\log A / \text{min}^{-1}$), obtidos a partir da análise cinética com as curvas TG, para toda a etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada. Em destaque apenas o intervalo utilizado na determinação dos parâmetros cinéticos do processo, como será discutido a seguir.

Tabela 4 - Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada

$\alpha / \%$	$E_a / \text{kJ mol}^{-1}$	$\log A / \text{min}^{-1}$
5,0	105,2	16,47
10,0	91,1	14,12
15,0	83,7	12,91
20,0	79,4	12,22
25,0	76,6	11,77
30,0	74,5	11,44
35,0	72,7	11,16
40,0	71,5	10,98
50,0	70,2	10,81
55,0	70,7	10,91
60,0	71,8	11,10
65,0	73,0	11,32
70,0	74,1	11,53
75,0	75,3	11,74
80,0	75,9	11,88
85,0	76,2	11,96
90,0	75,7	11,93
95,0	74,4	11,79

Na Figura 13 é possível acompanhar a variação da energia de ativação em função da fração conversional, do início ao fim do processo analisado.

Observa-se, inicialmente, um decaimento da energia de ativação que se estende até próximo a conversão de 20 %, quando se inicia uma tendência a uma menor variação. A partir de $\alpha = 50$ % nota-se um ligeiro aumento no valor dessa energia, passando por um máximo em torno de $\alpha = 85$ %. Acima deste valor, observa-se uma nova diminuição na E_a o que pode sugerir uma acomodação do processo, já com grande quantidade e, portanto, influência do produto desidratado.

Dessa forma, a curva da Figura 13 representa uma série de processos sucessivos nos quais se crê estejam representados a energia envolvida na saída das moléculas de água em diversos estágios da hidratação do material, ou seja, desde a água de umidade que está sendo incorporada a molécula até aquelas já consolidadas.

Figura 13 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada.

A partir dos parâmetros cinéticos obtidos, empregou-se um tratamento estatístico (Tabela 5), no qual se calculou a média e o desvio padrão para os valores de energia de ativação considerando, separadamente, as frações conversionais de 50 % e 65 %, ampliando a amostragem tanto para valores maiores quanto menores de conversão e verificando o efeito desse aumento ou diminuição no desvio padrão.

Os valores de 50 e 65 % foram escolhidos por representarem o início da região de estabilidade média e a média dessa região, respectivamente.

Tabela 5 – Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético da etapa de desidratação da amostra de carbamazepina hidratada

n	Considerando mediana = 50 %			Considerando mediana = 65 %		
	Intervalo de conversões (%)	Média E_a	sd*	Intervalo de conversões (%)	Média E_a	sd*
3	45 - 55	70,5	0,3	60 - 70	73	1
5	40 - 60	71,0	0,7	55 - 75	73	2
7	35 - 65	72	1,0	50 - 80	73	2
9	30 - 70	73	1,6	45 - 85	73	2
11	25 - 75	73	2,0	40 - 90	73	2
13	20 - 80	74	3,0	35 - 95	73	2

* desvio padrão

Observando os desvios padrão notou-se que, como esperado, eles crescem com o aumento nos valores de n. Entretanto, no intervalo de conversão onde se considerou como mediana 65 %, estes valores mostraram uma maior estabilização, se enquadrando melhor na determinação da E_a e log A, para o processo de desidratação da amostra de carbamazepina.

No intervalo de 55 a 75 % de conversão ($n=5$), a média é igual e o desvio padrão assume valor constante mostrando que a partir daí os valores não variam significativamente.

Considerando mediana de 50 % de conversão, não há estabilização nos valores médios.

Para o intervalo de desidratação proposto (55 a 75 %), os valores médios obtidos para os parâmetros foram de $73 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $11,3 \pm 0,4 \text{ min}^{-1}$.

Decomposição da carbamazepina hidratada após desidratação

Para a determinação dos parâmetros cinéticos, E_a e fator pré exponencial, associados à primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina que se hidratou, foram selecionados intervalos de temperatura nas diferentes razões de aquecimento, como mostrado na Tabela 6, sendo estes referentes apenas ao segundo evento térmico observado nas curvas TG da Figura 12.

Tabela 6 - Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$

$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_i / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,49	147,79	243,83	82,61
4,99	136,49	258,36	83,35
10,00	147,79	272,88	81,60
15,01	159,89	287,57	80,47

Na Tabela 7 estão apresentados os valores da fração conversional ($\alpha / \%$), energia de ativação ($E_a / \text{kJ mol}^{-1}$) e fator pré exponencial ($\log A / \text{min}^{-1}$) obtidos a partir da análise cinética sobre as curvas TG para a primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina.

Tabela 7 - Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada

α / %	E_a / kJ mol ⁻¹	$\log A$ / min ⁻¹
1,0	68,1	5,09
2,5	87,2	7,39
5,0	93,8	8,20
7,5	102,0	9,16
10,0	104,5	9,51
12,5	105,0	9,61
15,0	104,8	9,63
17,5	104,4	9,63
20,0	104,0	9,63
22,5	103,6	9,61
25,0	103,1	9,59
27,5	102,6	9,57
30,0	102,1	9,54
32,5	101,8	9,52
35,0	101,2	9,49
37,5	100,8	9,46
40,0	100,3	9,43
42,5	99,9	9,40
45,0	99,5	9,38
47,5	98,9	9,34
50,0	98,5	9,31
52,5	98,0	9,28
55,0	97,6	9,25
57,5	97,2	9,23
60,0	96,7	9,19
62,5	96,2	9,16
65,0	95,8	9,13
67,5	95,4	9,11
70,0	94,9	9,08
72,5	94,4	9,05
75,0	94,0	9,02
77,5	93,6	9,00
80,0	93,2	8,98

Na Figura 14 é possível acompanhar a variação da energia de ativação em função da fração conversional, do início ao fim do processo analisado.

Figura 14 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada.

A energia de ativação apresenta um aumento até aproximadamente a conversão de 10 %, a partir da qual nota-se um decaimento dessa energia até próximo a 20 %. Após, os valores caem de maneira linear até a conversão de 80 %, acima da qual mudam novamente de tendência. Antes e depois deste intervalo de relativa estabilidade (20 a 80 %), notam-se desvios no comportamento da curva, o que pode estar associado a outros processos térmicos.

Foi então feito um estudo estatístico semelhante ao anterior, com intervalo centrado em 50 % de conversão para avaliar o desvio padrão, como apresenta a Tabela 8.

Tabela 8 - Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético da primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina hidratada

n	Considerando mediana = 50 %		
	Intervalo de conversões (%)	Média E_a	sd*
5	45 – 55	98,5	0,7
9	40 – 60	98	1
13	35 – 65	98	2
17	30 -70	98	2
21	25 – 75	98	3

* desvio padrão

A exemplo do que foi feito no caso da desidratação observa-se que o valor da energia de ativação tende a um valor constante, com mesmo desvio padrão no intervalo de 35 a 65 % (n=13), sendo este escolhido para se determinar os parâmetros cinéticos por apresentar menos influência dos extremos, em relação ao intervalo de 30 a 70 % (n=17).

Os valores médios obtidos para energia de ativação e para o fator pré exponencial de Arrhenius, no intervalo de decomposição examinado (35 a 65 %), foram de $98 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $9,3 \pm 0,1 \text{ min}^{-1}$, respectivamente.

4.1.4.2 Determinação dos parâmetros cinéticos da etapa de decomposição da carbamazepina após desidratação por aquecimento.

A fim de avaliar a influência, na determinação dos parâmetros cinéticos, exercida pela presença da água na amostra de carbamazepina que hidratou-se, a mesma foi submetida a secagem prévia por 24 horas, em estufa, a 120 °C.

Para a determinação da E_a e fator pré exponencial, associados à etapa de decomposição da amostra de carbamazepina após secagem, foram obtidas curvas TG em diferentes razões de aquecimento (Figura 15) a partir das quais foram selecionados os intervalos de temperatura mostrados na Tabela 9, sendo estes referentes apenas ao primeiro evento térmico.

Figura 15 – Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição da amostra de carbamazepina submetida a secagem, (—) 2,5; (—) 5,0; (—) 10,0 e (—) 15,0 °C min⁻¹. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), massa de amostra de 6 mg e suporte de amostra em α -alumina.

Tabela 9 – Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para a etapa de decomposição da amostra de carbamazepina submetida a secagem, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$

$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_i / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,49	147,4	243,2	91,25
4,98	136,5	258,4	90,73
9,99	147,8	272,9	88,56
15,01	159,9	287,4	90,07

Na Tabela 10 estão apresentados os valores da fração conversional ($\alpha / \%$), energia de ativação ($E_a / \text{kJ mol}^{-1}$) e fator pré exponencial ($\log A / \text{min}^{-1}$), obtidos a partir da análise cinética sobre as curvas TG para a primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina que foi previamente submetida à secagem.

Na Figura 16 é possível acompanhar a variação da energia de ativação em função da fração conversional, do início ao fim do processo analisado.

O comportamento é semelhante ao observado para a decomposição da amostra hidratada na qual se observa inicialmente um aumento na energia de ativação até próximo a conversão de 10 %, a partir da qual nota-se um decaimento dessa energia até aproximadamente 20 %. Após, os valores diminuem lentamente mudando de tendência para conversões maiores que 80 %.

Antes e depois deste intervalo de relativa estabilidade, notam-se variações nos valores de energia de ativação, o que pode estar associado a outros processos térmicos.

Tabela 10 – Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina submetida à secagem

α / %	E_a / kJ mol ⁻¹	$\log A$ / min ⁻¹
1,0	82,4	6,77
2,5	94,5	8,18
5,0	100,6	8,91
7,5	100,9	9,01
10,0	100,2	9,00
12,5	99,1	8,94
15,0	98,3	8,89
17,5	97,7	8,86
20,0	97,1	8,84
22,5	96,7	8,82
25,0	96,3	8,81
27,5	95,9	8,79
30,0	95,6	8,77
32,5	95,3	8,77
35,0	94,9	8,75
37,5	94,5	8,73
40,0	94,2	8,71
42,5	93,8	8,70
45,0	93,4	8,67
47,5	93,2	8,66
50,0	92,8	8,64
52,5	92,4	8,62
55,0	92,1	8,61
57,5	91,7	8,58
60,0	91,5	8,57
62,5	91,1	8,55
65,0	90,8	8,54
67,5	90,5	8,52
70,0	90,1	8,50
72,5	89,8	8,49
75,0	89,5	8,48
77,5	89,2	8,46
80,0	88,8	8,45

Figura 16 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a primeira etapa de decomposição da amostra de carbamazepina desidratada.

Um estudo estatístico semelhante aos anteriores também foi realizado, com intervalo centrado em 50 % de conversão para avaliar o desvio padrão, como apresenta a Tabela 11.

Tabela 11 - Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético da etapa de decomposição da amostra de carbamazepina submetida à secagem

n	Considerando mediana = 50 %		
	Intervalo de conversões (%)	Média E_a	sd*
5	45 - 55	92,8	0,5
9	40 - 60	92,8	0,9
13	35 - 65	93	1
17	30 - 70	93	2
21	25 - 75	93	2

* desvio padrão

Tendo em vista os comentários já feitos para o caso anterior, optou-se por considerar o intervalo de 30 a 70 %, quando há estabilização do desvio padrão.

Assim, os valores médios obtidos para energia de ativação e para o fator pré exponencial de Arrhenius, no intervalo de decomposição examinado (30 a 70 %), foram de $93 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $8,6 \pm 0,1 \text{ min}^{-1}$, respectivamente.

A partir dos valores de energia de ativação para a decomposição da amostra de carbamazepina que se hidratou espontaneamente e da desidratada, pode-se considerar que é possível recuperar o fármaco por desidratação sem alterar sua estrutura.

4.2. Estudo de interações fármaco-excipiente

A fim de complementar o estudo sobre o comportamento térmico da carbamazepina hidratada espontaneamente, realizou-se um estudo de seu comportamento na presença de diversos excipientes usados na formulação deste anticonvulsivante.

4.2.1. Metilparabeno

O metilparabeno é um pó cristalino incolor ou branco, inodoro e insípido classificado como um dos conservantes mais empregados em alimentos, formulações cosméticas e farmacêuticas. Assim como os demais parabenos é efetivo numa ampla faixa de pH (4-8) e possui amplo espectro de ação antimicrobiana⁸⁴.

As Figuras 17 e 18 apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, da carbamazepina hidratada e da mistura física de ambos. A curva DSC do metilparabeno puro apresentou apenas um pico endotérmico com mínimo em 127,3 °C ($T_{onset} = 125,8$ °C; $\Delta H = 171,7$ J g⁻¹) referente à fusão do material. A curva TG (Figura 18) do excipiente mostrou que o mesmo mantém-se estável até aproximadamente 100 °C a partir de onde se inicia seu processo de decomposição que ocorre em uma única etapa com perda de 99,0 % em massa. Na curva DSC da mistura (Figura 18) observou-se apenas um pico endotérmico em 82,4 °C ($T_{onset} = 75,0$ °C; $\Delta H = 114,0$ J g⁻¹) esse evento coincide com uma perda de massa observada na curva TG enquanto uma observação feita em tubo capilar mostrou fusão da mistura. Portanto, pode-se afirmar que o evento se relaciona à desidratação associada à fusão da mistura. Uma vez que a mistura se funde não foram observados os eventos relacionados às conversões polimórficas da carbamazepina, bem como seu evento endotérmico de fusão. As alterações nos perfis das curvas termoanalíticas das misturas em relação aos compostos isolados permitiram constatar que há uma forte interação entre as espécies envolvidas.

Figura 17 - Curvas DSC da carbamazepina, do metilparabeno e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 18 - Curvas TG da carbamazepina, do metilparabeno e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.2. Polivinilpirrolidona (PVP)

A polivinilpirrolidona é classificada como agente estabilizante físico sintético e pertence à categoria dos aglutinantes e dos agentes suspensores. É utilizada em uma variedade de formulações especialmente, como aglutinante em comprimidos obtidos via úmida. São também utilizados como viscosificante e solubilizante, na estabilização de suspensões e soluções. Outra função de destaque está no seu emprego como revestimento de formas sólidas⁸⁴.

As curvas DSC e TG da carbamazepina, PVP e da mistura física fármaco-excipiente 1:1 (m/m) são apresentadas nas Figuras 19 e 20, respectivamente.

As curvas DSC da PVP isolada assim como da mistura física (Figura 19) apresentaram um pico endotérmico de 40,33 °C a 110,96 °C com $T_{pico} = 63,17$ °C relacionado à saída de água.

A curva TG da PVP isolada assim como da mistura física (Figura 20) é caracterizada pela desidratação em duas etapas com perda de massa na ordem 7,0 % e 4,7 %, entre 17,9 °C e 192,2 °C. A decomposição térmica desse excipiente puro ocorreu entre 215,6 a 695,0 °C com perda de massa em torno de 86,4 %.

Na curva DSC da mistura (Figura 19) observou-se um único pico endotérmico referente à desidratação do fármaco e do excipiente em 63,0 °C, enquanto em 161,9 °C surge novo pico endotérmico que pode estar relacionado com a fusão da Forma III da carbamazepina. Entretanto, não pôde ser observada a cristalização na Forma I, nem tão pouco a sua fusão. A curva TG da mistura física apresentou-se como um somatório dos eventos térmicos observados para o fármaco e o excipiente quando separados.

A supressão do evento térmico referente à fusão da Forma I da carbamazepina, na curva DSC da mistura (Figura 19), sugere a presença de interação entre a carbamazepina e a PVP.

Figura 19 - Curvas DSC da carbamazepina, da PVP e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 20 - Curvas TG da carbamazepina, da PVP e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.3. Sacarina

A sacarina pertence à categoria dos adoçantes sendo amplamente empregada em alimentos e medicamentos. Seu poder adoçante é de até 500 vezes o da sacarose, sendo usada em medicamentos orais na concentração de 0,02 – 0,5 % (m/m)⁸⁴.

As Figuras 21 e 22 apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, da carbamazepina, sacarina e da mistura física fármaco-excipiente na proporção 1:1 (m/m). A curva DSC (Figura 21) da sacarina isolada não apresentou nenhum evento térmico no intervalo investigado, porém sabe-se que a mesma funde e volatiliza acima de 200 °C⁹⁰. A curva DSC para a mistura mostra que a sacarina parece promover uma dispersão da água de hidratação que deve ser eliminada lentamente ao longo do intervalo de aquecimento até 150 °C. Na sequência observa-se uma antecipação dos eventos característicos do fármaco com a fusão da Forma III em 156,5 °C ($T_{onset} = 154,0$ °C; $\Delta H = 5,1$ J g⁻¹), a conversão na Forma I em 157,9 °C ($T_{onset} = 156,9$ °C; $\Delta H = 1,4$ J g⁻¹) e a fusão desta em 175,4 °C ($T_{onset} = 174,0$ °C; $\Delta H = 112,4$ J g⁻¹).

Na curva TG da sacarina (Figura 22) pôde observar que a mesma mantém-se estável até 138,1 °C, a partir da qual se decompõe em uma única etapa até a temperatura de 353,6 °C com perda de massa de 99,7 %. Nenhuma mudança foi evidenciada na curva TG para a mistura, apresentando-se como o somatório das curvas dos compostos isolados.

A ausência de alterações no perfil da curva DSC da mistura física entre o fármaco e a sacarina (Figura 21), demonstram a inexistência de interação entre as espécies quando comparada à curva DSC da carbamazepina.

Figura 21 - Curvas DSC da carbamazepina, da sacarina e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 22 - Curvas TG da carbamazepina, da sacarina e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.4. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A hidroxipropilmetilcelulose é classificada como agente estabilizante físico sintético e pertence à categoria dos agentes de revestimento, agente suspensor, aglutinante espessante, filmógeno, molhante, viscosificante. A HPMC é amplamente utilizada em formulações farmacêuticas para usos tópico e oral ⁸⁴.

A curva DSC e TG da carbamazepina, HPMC e da mistura física fármaco-excipiente na proporção de 1:1 (m/m) são apresentadas nas Figuras 23 e 24, respectivamente.

Na curva DSC (Figura 23) do excipiente observou-se um pico endotérmico no intervalo de 40,0 a 81,6 °C referente à saída de água ($\Delta m = 3,8 \%$). A HPMC decompõe-se em uma única etapa no intervalo de 195,4 a 390,7 °C, com perda de massa de 80,7 %, seguida da queima do material carbonizado entre 390,7 a 540,8 °C ($\Delta m = 15,6 \%$).

Na curva DSC da mistura física (Figura 23) observou-se, além do evento térmico de desidratação, outro pico endotérmico em 176,0 °C ($T_{onset} = 171,1 \text{ °C}$), que possivelmente está associado à fusão da Forma III da carbamazepina, porém sem a subsequente cristalização em Forma I, cuja fusão não pôde ser observada. A curva TG da mistura física (Figura 24) entre o fármaco e o excipiente apresentou-se como o somatório das curvas TG dos componentes isolados.

A ausência dos eventos característicos do fármaco na curva DSC da mistura (Figura 23) denotam a existência de interação entre a carbamazepina e o excipiente hidroxipropilmetilcelulose, semelhante ao que foi observado para a PVP.

Figura 23 - Curvas DSC da carbamazepina, da HPMC e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 24 - Curvas TG da carbamazepina, HPMC e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.5. Estearato de magnésio

O estearato de magnésio é classificado como agente lubrificante, deslizante e/ou antiaderente e pertence à categoria dos antiaderentes, lubrificantes. É empregado como lubrificante na concentração de 0,25 – 5,0 % (m/m). Apresenta ainda emprego como agente emulsificante, suspensor e estabilizante. É utilizado em medicamentos, cosméticos e alimentos⁸⁴.

As curvas DSC e TG do anticonvulsivante carbamazepina, estearato de magnésio e da mistura física fármaco-excipientes na proporção de 1:1 (m/m) são apresentadas nas Figuras 25 e 26, respectivamente.

A curva DSC do estearato de magnésio (Figura 25) apresentou três picos endotérmicos em 78,4; 105,0 e 123,0 °C atribuídos, respectivamente, à desidratação, provavelmente à fusão do mesmo e, eventualmente, à fusão de concomitantes do produto comercial.

A curva TG do estearato de magnésio (Figura 26) confirmou o processo de perda de umidade no intervalo de 17,0 °C a 100,0 °C com uma perda de massa de 3,4 %. A decomposição térmica ocorreu entre 234,1 e 523,1 °C com perda de massa na ordem de 88,2 %. O resíduo de 8,4 % seria referente ao MgO ($calc.= 6,8 \%$). A forma irregular dessa curva sugere a presença de concomitantes, devido à origem comercial do material.

Pela observação do perfil termoanalítico das curvas do estearato de magnésio e da carbamazepina (Figura 25 e 26), nota-se que a água de hidratação do fármaco se dispersa e é eliminada junto com a água do excipiente e que a presença dos eventos polimórficos do anticonvulsivante entre 150 – 200 °C mostram que a fusão do excipiente não promove a dissolução do fármaco que se mantém na Forma III sólida. Portanto, conclui-se que não há interações entre as espécies. As curvas TG confirmam tais observações.

Figura 25 - Curvas DSC da carbamazepina, do estearato de magnésio e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 26 - Curvas TG da carbamazepina, do estearato de magnésio e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.6. Sílica coloidal

A sílica coloidal é classificada como agente estabilizante físico inorgânico pertencente à categoria dos adsorventes, desagregantes, suspensores, viscosificantes e deslizantes. O pequeno tamanho de partículas e grande área superficial conferem à sílica seu poder adsorvente e vantagens em relação ao seu comportamento reológico. Dessa forma seu emprego em formulações sólidas facilita o enchimento das câmaras de compressão, propiciando a fluidez do pó ou ainda como desagregantes. Como adsorvente ela é útil em supositórios, cápsulas ou comprimidos de fármacos líquidos ou delíquescos. Dado a sua baixa densidade, a sílica pode ser também utilizada em aerossóis tópicos como agente suspensor de partículas⁸⁴.

As Figuras 27 e 28 apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, da carbamazepina, sílica coloidal e da mistura física fármaco-excipiente na proporção 1:1 (m / m). A curva DSC (Figura 27) da sílica coloidal apresentou dois eventos endotérmicos, envolvendo variação de entalpia, em um intervalo de temperatura que estende desde o início da análise em 25,8 °C até 134,1 °C, característico da eliminação de água fisicamente adsorvida e umidade. De acordo com a curva TG desse excipiente (Figura 28) pôde-se observar uma perda de massa em torno de 3,89 %, no intervalo de 37,2 – 157,5 °C, atribuída a saída dessa água. Acima desta temperatura ocorre uma perda de massa em torno de 3,32 % até o final do experimento sugerindo possível eliminação de água de constituição do material. A curva DSC (Figura 27) da mistura física entre o fármaco e a sílica apresentou mudanças no perfil de desidratação do fármaco, associada possivelmente a adsorção de água por parte desse excipiente desde o início do experimento até em torno de 150 °C no DSC (fechado). Uma melhor definição na entalpia de fusão da forma III do fármaco foi observada, na mistura, além de um pequeno deslocamento para temperatura inferior. Tais mudanças não sugerem interação entre a sílica coloidal e o fármaco carbamazepina.

Figura 27 - Curvas DSC da carbamazepina, da sílica coloidal e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 28 - Curvas TG da carbamazepina, sílica e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.7. Amido

O amido é classificado como veículo sólido e pertencente à categoria dos aglutinantes, desagregantes, deslizantes, diluentes. É um dos diluentes mais comumente empregados em formulações sólidas (cápsulas e comprimidos). Sua adição permite o aumento da coesão entre as partículas e, ao mesmo tempo, a redução da força de compressão. Trata-se de um bom aglutinante e um bom desagregante, sendo aplicado na preparação de granulados via úmida ⁸⁴.

As Figuras 29 e 30 apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, do anticonvulsivante carbamazepina, amido e da mistura física fármaco-excipiente na proporção 1:1 (m / m). A curva DSC do amido (Figura 29) evidencia apenas um evento endotérmico no intervalo de temperatura de 39,9 – 150,2 °C, relacionado à eliminação de umidade. Após este evento pôde ser observada uma relativa estabilidade. A curva TG (Figura 30) do amido mostra decomposição a partir de 225 °C, apresentando três etapas de perda de massa, sendo a primeira relativa à desidratação, a segunda a decomposição e a terceira a queima do material carbonizado.

A curva DSC da mistura física (Figura 29) apresentou uma diminuição na intensidade do evento de desidratação, resultante da provável interação da água com o excipiente, resultando numa soma dos dois processos como confirma a curva TG. O mais interessante no caso da mistura é a alteração no comportamento da fusão da Forma III do fármaco ($T_{onset} = 174,2$ °C; $\Delta H = 21,82$ J g⁻¹) e conversão em Forma I ($T_{onset} = 178,4$ °C; $\Delta H = 4,08$ J g⁻¹), os quais são intensificados pela desidratação do fármaco pelo amido.

As mudanças observadas no perfil termoanalítico da mistura e dos compostos isolados sugerem que não há interação entre o fármaco e o amido.

Figura 29 - Curvas DSC da carbamazepina, do amido e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 30 - Curvas TG da carbamazepina, do amido e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.8. Celulose microcristalina

A celulose microcristalina é classificada como agente estabilizante físico sintético e pertence à categoria dos agentes adsorventes, aglutinantes, desintegrantes, diluentes, suspensores, viscosificantes. As aplicações farmacêuticas e tecnológicas da celulose são representadas por seu principal emprego na formulação de comprimidos como aglutinantes, desintegrantes e diluente. Também pode ser empregada em cosméticos e alimentos como agente suspensor ou estabilizante⁸⁴.

As Figuras 31 e 32 apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, da carbamazepina, celulose microcristalina e da mistura física fármaco-excipiente na proporção de 1:1 (m/m). A curva DSC da celulose microcristalina isolada é apresentada na Figura 31, na qual se pode observar apenas um evento endotérmico com $T_{pico} = 60,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, atribuído a eliminação de água superficial, o que é confirmado pela curva TG (Figura 32), com perda de massa de 6,0 %. Após a desidratação, a celulose microcristalina mantém-se estável termicamente até aproximadamente $239,8\text{ }^{\circ}\text{C}$, decompondo-se em uma única etapa entre $368,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de massa de 84,60 %, seguido da queima do material carbonizado entre $368,9$ e $552,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Já a curva DSC da mistura física entre estes componentes (Figura 31) mostra uma dispersão da água do fármaco na celulose e uma intensificação nos eventos referentes à fusão da Forma III da carbamazepina e conversão desta em Forma I, os quais são intensificados pela influência do excipiente na desidratação, a exemplo do que ocorre com o amido.

A curva TG para a mistura física apresentou-se como um somatório das curvas TG da carbamazepina e da celulose microcristalina quando isoladas.

A partir das curvas DSC e TG da mistura física entre carbamazepina e celulose microcristalina, comparando-as as curvas dos compostos isolados, pode-se constatar que não há interações entre as espécies envolvidas.

Figura 31 - Curvas DSC da carbamazepina, da celulose microcristalina e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 32 - Curvas TG da carbamazepina, da celulose microcristalina e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C.

4.2.9. Carboximetilcelulose (CMC)

A carboximetilcelulose é classificada como agente estabilizante físico sintético e pertence à categoria dos agentes estabilizantes, aglutinantes, desintegrantes, diluentes, suspensores, viscosificantes⁸⁴.

As Figuras 33 e 34 apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, da carbamazepina, CMC e da mistura física fármaco-excipiente na proporção de 1:1 (^m/_m). A curva DSC da CMC pura, representada na Figura 33, apresentou um único evento endotérmico com $T_{pico} = 68,9$ °C atribuído a saída de água. A curva DSC da mistura física (Figura 33) sugere uma dispersão da água pelo excipiente provocando intensificação nos eventos polimórficos do fármaco, porém sem supressão de nenhum deles. Nota-se um pico endotérmico de fusão da Forma III da carbamazepina em 175,3 °C ($T_{onset} = 173,6$ °C; $\Delta H = 15,7$ J g⁻¹), conversão na Forma I em 177,2 °C ($T_{onset} = 175,7$ °C; $\Delta H = 19,4$ J g⁻¹) e fusão da Forma I em 191,3 °C ($T_{onset} = 188,5$ °C; $\Delta H = 46,8$ J g⁻¹).

Na curva TG da CMC isolada, representada pela Figura 34, pode se observar uma perda de massa 11,0 % no intervalo de temperatura de 15,8 a 172,2 °C referente à desidratação da CMC. A decomposição ocorre no intervalo de 212,4 a 386,7 °C com perda de massa de 47,7 %, seguida da queima do material carbonizado entre 386,7 e 595,7 °C ($\Delta m = 23,3\%$) e resíduo de carbonato de sódio da ordem de 17,4 %.

A curva TG para a mistura física apresentou-se como o somatório das curvas TG isoladas de cada espécie.

A ausência de alterações no perfil termoanalítico das curvas TG (Figura 33) e DSC (Figura 34) da mistura física sugerem que não há interação entre a carbamazepina e o excipiente carboximetilcelulose, a exemplo do que ocorre com o amido, celulose microcristalina e sílica

Figura 33 - Curvas DSC da carbamazepina, da CMC e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 2 mg, até 220 °C.

Figura 34 - Curvas TG da carbamazepina, da CMC e da mistura física (1:1 ^m/_m), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 100 mL min⁻¹), a uma razão de 10 °C min⁻¹, suporte de amostra em α -alumina, massa aproximadamente de 6 mg, até 800 °C

A avaliação das curvas DSC e TG do fármaco carbamazepina, na sua forma hidratada, quando comparadas às curvas obtidas para as misturas físicas com diferentes excipientes, permitiu investigar a existência de possíveis interações entre estas espécies. Dentre os excipientes investigados, o metilparabeno, a HPMC e a PVP apresentaram interação com a carbamazepina.

No caso do metilparabeno, essa interação ocorreu pela sua desidratação acompanhada da fusão, que acaba por solubilizar o fármaco, resultando na supressão dos eventos polimórficos característicos do mesmo.

Para a PVP e a HPMC, a interação se deu devido à fusão e dissolução da Forma III do fármaco, no excipiente, sem que haja conversão na Forma I e subsequente fusão.

Para as misturas com os excipientes amido, celulose microcristalina, sílica coloidal, sacarina, CMC e estearato de magnésio, nenhuma interação foi observada.

A intensificação ou diminuição observada nos eventos polimórficos do fármaco, como ocorre para as misturas com amido, celulose microcristalina, sílica coloidal e CMC, se atribuem apenas a dispersão da água de hidratação do fármaco, no excipiente, o que não evidencia interações entre as espécies envolvidas.

Na mistura física com o estearato de magnésio, a inexistência de interação com a carbamazepina é evidenciada através da observação dos eventos polimórficos deste fármaco. Embora tenha ocorrido a fusão do excipiente, o mesmo não promoveu a dissolução do fármaco.

5. Conclusão

5 CONCLUSÃO

Esse estudo mostrou que a Forma III anidra da carbamazepina se hidrata espontaneamente tendo sido formado composto com 1,5 mol de água por mol do fármaco, fracamente ligadas ao sólido. Essas moléculas de água podem ser eliminadas por aquecimento a 120 °C sem o risco de decomposição do ativo, o que permite deduzir que é possível recuperar o mesmo para aplicação farmacêutica, uma vez que a Forma III anidra é aquela farmacologicamente ativa.

Os estudos por TG/DTG-DTA, em atmosfera de ar, mostraram que a carbamazepina hidratada espontaneamente apresenta desidratação seguida de fusão e conversão para a Forma I, a qual também se funde. A fase líquida se decompõe em uma única etapa com evolução de ácido isociânico.

Ciclos de aquecimento/resfriamento revelaram que a amostra se desidrata regenerando a Forma III a qual se funde e converte-se a Forma I. Após fusão, durante o resfriamento, há recristalização da Forma I o que se repete em ciclos sucessivo.

A secagem da amostra hidratada espontaneamente leva a um produto que se comporta exatamente da mesma forma que o material anidro em termos de parâmetros cinéticos de decomposição, o que corrobora com a hipótese da regeneração do fármaco na sua forma ativa.

Com relação as interações da carbamazepina com diferentes excipientes, pode-se afirmar que alguns destes compostos promovem a desidratação do fármaco hidratado seguida de alterações do comportamento polimórfico como ocorreu com o metilparabeno, PVP, HPMC. Já as misturas com amido, celulosemicrocristalina, sílica coloidal, sacarina, CMC e estearato de magnésio, não evidenciaram interações com mudanças no comportamento polimórfico da carbamazepina.

*Referências
bibliográficas*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SERAJUDDIN, H.K.; SERAJUDDIN, A.T.M. Value of pharmaceuticals: ensuring the future of research and development. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 46, p. 511-516, 2006.
2. FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R.C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, p. 269-277, 2001.
3. BLAGDEN, N.; DE MATAS, M.; GAVAN, P.T.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, p. 617-630, 2007.
4. RAMOS, Luiz Antônio. **Investigação do comportamento térmico e de polimorfismo do anti-histamínico loratadina**. 2011. 390 f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.
5. ALVES, Ricardo. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose**. 2007. 113 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
6. OLIVEIRA, M.A.; YOSHIDA, M.I.; GOMES, E.C.L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, p. 1224-1230, 2011.
7. GIRON, D.; Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.
8. GIRON, D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 4, p. 755-770, 1986.
9. OZAWA, T. Thermal analysis – review and prospect. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 35-42, 2000.
10. CIDES, L.C.S.; ARAÚJO, A.A.S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal Behaviour, Compatibility study and decompositions kinetics of Glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 84, p. 441-445, 2006.

-
11. ARAÚJO, A.A.S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.S; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal analysis of the antiretroviral Zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 206, p. 303-314, 2003.
 12. GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.
 13. GIRON, D. Thermal-analysis in pharmaceutical routine analysis. **Acta Pharmaceutica Jugoslavica**, v. 40, p. 95-157, 1990.
 14. GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals – Part 1-2. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, p. 262-268, 1998.
 15. GIRON, D.; GOLDBRONN, C. Place of DSC purity analysis in pharmaceutical development. **Journal of Thermal Analysis**, v. 44, p. 217-251, 1995.
 16. GIRON, D.; MUTZ, M.; GARNIER, S. Solid-state of pharmaceutical compounds – Impact of the ICH Q6 guideline on industrial development. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 709-747, 2004.
 17. FIESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, p. 651-683.
 18. CAVALCANTI, O. A. Excipientes farmacêuticos: perspectivas dos polissacarídeos na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas de liberação. **Arquivos de ciências da saúde Unipar**, v. 6, p. 53-56, 2002.
 19. AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 678.
 20. BLANCHARD, J. Gastrointestinal absorption. 1. Mechanisms. **American Journal of Pharmacy**, v. 147, p. 135-146, 1975.
 21. CESCHEL, G. C.; BADIELLO, R.; RONCHI, C.; MAFFEI, P. Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC and DSC methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 32, p. 1067-1072, 2003.
 22. BAZZO, G.C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences (DSC)**, v. 41, p. 315-322, 2005.

-
23. STULZER, H. K.; RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. M.; MATOS, J. S. R.; SILVA, M. A. S. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 91, p. 323-328, 2008.
24. LASZCZ, M.; KOSMACINSKA, B.; KORCZAK, K.; SMIGIELSKA, B.; GLICE, M.; MARUSZAK, W.; GROMAN, A.; BECZKOWICZ, H.; ZELAZKO, L. Study on compatibility of imatinib mesylate with pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 88, p. 305-310, 2007.
25. MACÊDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; VERAS, W. E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a Photovisual System. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 757-763, 2001.
26. FREITAS, M. N.; ALVES, R.; MATOS, J.R.; MARCHETTI, J. M. Thermal analysis applied in the osmotic tablets pre-formulation studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, p. 905-911, 2007.
27. OLIVEIRA, G. G. G.; FERRAZ, H. G.; MATOS, J. S. R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 79, p. 267-270, 2005.
28. MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 151-163, 1998.
29. JOSHI, B. V.; PATIL, V. B.; POKHARKAR, V. B. Compatibility studies between carbamazepine and tablet-excipients using thermal and non-thermal methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 6, p. 687-694, 2002.
30. NUNES, R. S.; SEMAAN, F. S.; RIGA, A. T.; CAVALHEIRO, E. T. G. Thermal behavior of verapamil hydrochloride and its association with excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, p. 349-353, 2009.
31. VERONEZ, I. P.; DANIEL, J. S. P.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Desloratadine: characterization and compatibility studies with pharmaceutical excipients. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 8., 2012, Campos do Jordão. **Livro de resumos...** São Paulo: Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria, 2012. ref. 153F.
32. PINTO, M. A. L.; FERREIRA, A. P. G.; CAVALHEIRO, E. T. G.; CHIERICE, G. O. Estudos de interações fármaco-excipiente do anticonvulsivante carbamazepina. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 8., 2012, Campos do Jordão. **Livro de resumos...** São Paulo: Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria, 2012. ref. 115F.

-
33. LIMA, N. G. P. B.; LIMA, I. P. B.; BARROS, D. M. C.; CORREIA, L. P. MEDEIROS, A. C. D.; ARAGÃO, C. F. S. Utilização da calorimetria exploratória diferencial para determinar a compatibilidade da Vitamina D3 com excipientes. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 8., 2012, Campos do Jordão. **Livro de resumos...** São Paulo: Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria, 2012. ref. 161F.
34. MAXIMIANO, F. P.; NOVACK, K. M.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Compatibilidade térmica do antichagásico benznidazol com diferentes excipientes farmacêuticos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 7., 2012, São Pedro. **Livro de resumos...** São Paulo: Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria, 2010. ref. 160I.
35. PINTO, M. F.; MOURA, E. A.; CORREIA, L. P.; MACÊDO, R. O. Estudo de compatibilidade de tinidazol e excipientes usando TG, DTA, DSC e DSC fotovisual. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 7., 2012, São Pedro. **Livro de resumos...** São Paulo: Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria, 2010. ref. 218I.
36. BERNARDI, L. S.; OLIVEIRA, P. R.; MURAKAMI, F. S.; BORGMANN, S. H. M.; SILVA, M. A. S. CARDOSO, S. G. Compatibility studies between venlafaxine hydrochloride and pharmaceutical excipients. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY, 14., 2008, São Pedro. **Livro de resumos...** São Paulo: Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria, 2008. ref. E12.
37. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1821 p.
38. GOMES, M. M. História da epilepsia: Um ponto de vista epistemológico. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 3, p. 161-167, 2006.
39. GUERREIRO, C. A. M. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 1, p. 18-21, 2006.
40. KOROLKOVAS, A. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Dois S.A, 1982. 783 p.
41. AHMED, S.N.; SIDDIQI, Z.A. Antiepileptic drugs and liver disease. **Seizure**, v. 15, p. 156-164, 2006.
42. DALKARA, S.; KARAKURT, A. Recent progress in anticonvulsant drug research: strategies for anticonvulsant drug development and applications of antiepileptic drugs for non-epileptic central nervous system disorders. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 1033-1071, 2012.

-
43. O'NEIL, M.J.; SMITH, A.; HECKELMAN, P.E. (Ed.). **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. 13. ed. Whitehouse Station: Merck., 2001. p.999.
44. FARMACOPÉIA Brasileira. 5. ed. Brasília: Fiocruz, 2010. v. 2. p. 729.
45. AIKEN, S.P.; BROWN, W.M. Treatment of epilepsy: existing therapies and future developments. **Frontiers in Bioscience**, v. 5, p. 124-152, 2000.
46. ROSE, F.C; JOHNSON, F.N. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. **Reviews in Contemporary Pharmacotherapy**, v. 8, p. 123, 1997.
47. MARINO, S.E.; BIRNBAUM, A.K.; LEPPIK, I.E.; CONWAY, J.M.; MUSIB, L.C.; BRUNDAGE, R.C.; RAMSAY, R.E.; PENNELL, P.B.; WHITE, J.R.; Gross, C.R.; RARICK, J.O.; Mishra, U.; CLOYD, J.C. Steady-State Carbamazepine Pharmacokinetics Following Oral and Stable-Labeled Intravenous Administration in Epilepsy Patients: Effects of Race and Sex. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 91, p. 483–488, 2012.
48. KAWAURA, K.; MIKI, R.; URASHIMA, Y.; HONDA, S.; SHEHATA, A.M.; SOEDA, F.; SHIRASAKI, T.; TAKAHAMA, K. Típepidine enhances the antinociceptive-like action of carbamazepine in the acetic acid writhing test. **European Journal of Pharmacology**, v. 651, p. 106-108, 2011.
49. FERRIE, N.I. Developments in mood stabilizers. **British Medical Bulletin**, v. 57, p. 179-192, 2001.
50. GALVÃO, Wilma Gomes. **Carbamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica**. 2009. 66 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica) – Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2009.
51. HANCOCK, B.C.; YORK, P.; ROWE, R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. **International Journal of Pharmaceutics**, v.148, p. 1-21, 1997.
52. BOLTEN, D.; TURK, M. Micronisation of Carbamazepine through rapid expansion of supercritical solution (RESS). **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 66, p. 389-397, 2012.
53. McCRONE, W.C. Physics and chemistry of the organic solid state. **Interscience Publishers**, v. 12, p. 725-767, 1965.
54. YORK, P. Solid-state properties of powders in the formulation and processing of solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 14, p. 1-28, 1983.

-
55. DIAO, Y.; WHALEY, K.E.; HELGESON, M.E.; WOLDEYES, M.A.; DOYLE, P.S.; MYERSON, A.S.; HATTON, T.A.; TROUT, B.L. Gel-induced selective crystallization of polymorphs. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, p. 673-684, 2012.
56. GRZESIAK, A.L.; LANG, M.; KIM, K.; MATZGER, A.J. Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and Crystal Structure of Form I. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, p. 2260-2271, 2003.
57. CABEZA, A.J.C.; DAY, G.M.; MOTHERWELL, W.D.S.; JONES, W. Solvent inclusion in form II carbamazepine. **Chemical Communications**, v. 16, p. 1600-1602, 2007.
58. XU, C.; ZOU, M.; LIU, Y.; REN, J.; TIAN, Y.; YAN, J.; WANG, Y.; CHENG, G. Pharmacokinetics of carbamazepine polymorphs and dihydrate in rats, related to dogs and humans. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, p. 1973-1982, 2011.
59. O' MAHONY, M.A.; MAHER, A.; CROKER, D.M.; RASMUSON, A.C.; HODNETT, B.K. Examining solution and solid state composition for the solution-mediated polymorphic transformation of Carbamazepine and Piracetam. **Crystal Growth & Design**, v. 12, p. 1925-1932, 2012.
60. KAHELA, P.; AALTONEN, R.; LEWING, E.; ANTILA, M.; KRISTOFFERSSON, E. Pharmacokinetics and dissolution of two crystalline forms of carbamazepine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 14, p. 103-112, 1983.
61. LAINE, E.; TUOMINEN, V.; ILVESSALO, P.; KAHELA, P. Formation of dehydrate from carbamazepine anhydrate in aqueous conditions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 20, p. 307-314, 1984.
62. NOVARTIS. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26172-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26172-1-0].PDF) >. Acesso em: 01 jun. 2012.
63. CONSULTA Remédios. Disponível em: < <http://consultaremedios.com.br/medicamento/carbamazepina/SP> >. Acesso em: 01 jun. 2012.
64. MACKENZIE, R. C. Nomenclature in thermal – analysis. **Thermochimica Acta**, v. 28, p. 1-6, 1979.
65. WENDLANDT, W. W. **Thermal analysis**. 3. ed. New York: John Wiley, 1986. 814 p.
66. MATOS, J. R.; MACHADO, L. D. B. Análise térmica – termogravimetria. In: CANEVAROLO JÚNIOR, S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2004. p. 209-228.
67. IONASHIRO, M. **Giolito**: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Giz Editorial, 2005. 80 p.

-
68. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, p. 17-24, 1980.
69. SANTOS, A.F.O.; BASÍLIO-JÚNIOR, I.D.; SOUZA, F.S.; MEDEIROS, A.F.D.; PINTO, M.F.; SANTANA, D.P.; MACÊDO, R.O. Application of thermal analysis of binary mixtures with metformin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 93, p. 361-364, 2008.
70. MEDEIROS, A.F.D.; SANTOS, A.F.O.; SOUZA, F.S.; BASÍLIO JÚNIOR, I.D.; VALDILÂNIO, J.; PROCÓPIO, J.V.V.; SANTANA, D.P.; MACÊDO, R.O. Thermal studies of pre-formulates of metronidazole obtained by spray drying technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 89, p. 775-781, 2007.
71. GUINESI, Luciana Simionatto. **Estudo analítico, termoanalítico e cinético de complexos de estanho-titânio-EDTA como precursores na obtenção de óxidos mistos de $Ti_{0,90}Sn_{0,10}O_2$ visando um sensor para gases**. 2003. 193 f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2003.
72. OLIVEIRA, M. A. D. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, p. 1224-1230, 2011.
73. SLOVAK, V. Determination of Kinetic parameters by direct non-linear regression from TG curves. **Thermochimica Acta**, v. 372, p. 175-182, 2001.
74. HARDY, M. J. Pharmaceutical applications of thermal analysis. In: CHARSLEY, E. L.; WARRINGTON, S. B. (Ed.). **Thermal analysis: techniques and applications**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1992. p. 180-197.
75. HAINES, P. J. Thermogravimetry. In: HAINES, P.J. (Ed.). **Thermal methods of analysis: principles, applications and problems**. New York: Chapman & Hall, 1995. p. 22-62.
76. MÁLEK, J. Kinetic analysis of crystallization processes in amorphous materials. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 239-253, 2000.
77. BACA, L.; PLEWA, J.; PACH, L.; OPFERMANN, J. Kinetic analysis crystallization of $\alpha-Al_2O_3$ by technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 66, p. 803-813, 2001.
78. FLYNN, J. H.; WALL, L. A. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetry data. **Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics**, v. 4, p. 323-328, 1966.
79. OZAWA, T. Kinetic analysis of derivate curves in thermal analysis. **Journal Thermal Analysis**, v. 2, p. 301-324, 1970.

-
80. DOYLE, C. D. Estimating Isothermal Life from Thermogravimetric Data. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 6, p. 639-642, 1962.
81. FLYNN, J. H.; WALL, L. A. General treatment of the thermogravimetry of polymers. **Journal of Research of the National Bureau of Standards Section A – Physics and Chemistry**, v. A70, p. 487-523, 1966.
82. CLAS, S.D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science e Technology Today**, v. 2, p. 311-320, 1999.
83. THOMPSON, K.C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 83-87, 2000.
84. GIL, E. S.; BRANDÃO, A. L. A. **Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico**. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 285 p.
85. STANDARD practice for calibration of temperature scale for thermogravimetry. In: ASTM. Annual Book of ASTM Standards. Philadelphia: ASTM, 2004. p. 1-9. E 1582.
86. KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 193, p. 137-146, 2000.
87. SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T.C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, 1994. 387 p.
88. KRAHN, F. U.; MIELCK, J. B. Relations between several polymorphic forms and the dehydrate of carbamazepine. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 62, p. 247-254, 1987.
89. LOWES, M. M. J.; CAIRA, M. R.; LOTTER, A. P.; VAN DER WATT, J. G. Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, p. 744-752, 1987.
90. CARVALHO, L. C.; SEGATO, M. P.; NUNES, R. S.; NOVAK, C.; CAVALHEIRO, E. T. G. Thermoanalytical studies of some sweeteners. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.97, p. 359-365, 2009.