UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Renata Cristina Gallo

**Estudos termoanalíticos do antihipertensivo β -bloqueador carvedilol:
comportamento térmico, interação com excipientes e polimorfismo**

São Carlos

2014

Renata Cristina Gallo

**Estudos termoanalíticos do antihipertensivo β -bloqueador carvedilol:
comportamento térmico, interação com excipientes e polimorfismo**

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 Cavalheiro

São Carlos

2014

*Dedico este trabalho a todos que me ensinaram o
que aprendi: aos meus queridos através do amor; e
aos meus desafetos através da dor.*

*Especialmente à Maria do Carmo e Angelo,
Meus amados pais pelo amor, apoio, confiança e motivação incondicional.*

Agradecimentos

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

Ao Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro, pela orientação, apoio, puxões de orelha, ensinamentos de vida, medalhinha de São Bento e dedicação.

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 Colegas do LATEQS e do GQATP: Aline, Arley, Beatriz, Eliene, Fernanda, Fellipy, Gabriela, Glauco, Graziela, Hellen, Luisão, Marli, Manoel Carlos, Marco, Onias, Rita, Thalita e Sidney, o meu muito obrigada!

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 velhos amigos que mesmo a distância me apoiam e incentivam Camila e João Guilherme.

Aos amigos que fazem meus dias mais leves Marcos, Eliane, Natália, Juliana e Bruno.

E aos novos amigos que me fizeram ver a vida por outros ângulos: Janaina, Salvador e Abigail.

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

Muito Obrigada!

*“Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que
precisarás passar, para atravessar o rio da vida -
ninguém, exceto tu, só tu. Existem, por certo, atalhos
sem números, e pontes, e semideuses que se
oferecerão para levar-te além do rio; mas isso te
custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te
perderias. Existe no mundo um único caminho por onde
só tu podes passar.
Onde leva? Não perguntes, segue-o!”*

Friedrich Nietzsche

Resumo

Estudos sobre o comportamento térmico, de interação fármaco-excipiente e sobre polimorfismo do Carvedilol(1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol), um fármaco da família dos β -bloqueadores, frequentemente utilizado no tratamento de doenças do coração e isquemias foram desenvolvidos, usando as técnicas termoanalíticas termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), além de técnicas complementares como espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raios X pelo método do pó (P-XRD), microscopia eletrônica de varredura (SEM) e microscopia óptica. Esses estudos revelaram que o fármaco se decompõe, após fusão, liberando 2-metóxfenol e amônia, tanto sob atmosfera de nitrogênio, quanto de ar. Em atmosfera inerte o carvedilol se decompôs em uma única etapa, sem resíduo ao final da análise, enquanto que, no segundo caso, forma-se um resíduo carbonizado, que se oxida na sequência, sem deixar resíduo. As curvas DTA e DSC mostraram que o fármaco funde em torno de 100°C ($\Delta H_{fus} = 126,6 \text{ J g}^{-1}$, $\Delta S_{fus} = 0,32 \text{ J K}^{-1} \text{ g}^{-1}$) e não se recristaliza no resfriamento. Antes da fusão foi observado em evento endotérmico, atribuído à presença de formas polimórficas ou racematos. Não foram observadas interações do fármaco com uma série de excipientes normalmente usados em formulações farmacêuticas comerciais: estearato de magnésio, sacarose, PEG 6000, α -lactose monohidratada, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) e celulose microcristalina. Estudos de cinética de decomposição em fase sólida usando o Método de Flynn-Wall-Osawa, revelaram que a primeira etapa de decomposição apresenta energia de ativação, $E_a = 243 \pm 32 \text{ kJ mol}^{-1}$ e fator pré-exponencial de Ahrrenius, $\log A = 22 \pm 3 \text{ min}^{-1}$. A recristalização do carvedilol em diferentes solventes e temperaturas, resultou em quatro tipos de cristais: aciculares, prismáticos, placas em camadas concêntricas e placas, atribuídos às formas polimórficas II, III, IX e misturas das formas III e IX respectivamente.

Abstract

Studies involving thermal analytical behavior, drug-excipient interaction and about polymorphism of Carvedilol (1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amine]-2-propanol), a β -blocker drug, frequently applied in the heart diseases and ischemia treatment have been developed using thermoanalytical techniques Thermogravimetry (TG), derivative Thermogravimetry (DTG), differential thermal analysis (DTA) and differential scanning calorimetry (DSC), with the aid of complimentary techniques infrared with Fourier transform spectroscopy (FTIR), powder X ray diffraction (P-XRD), scanning electron (SEM) and optical microscopies. Such studies revealed that carvedilol decomposes after melting releasing 2-methoxyphenol and ammonia in both nitrogen and air atmospheres. In inner atmosphere the decomposition took place as a single mass loss event without residue at the end, while in air, a first step resulted in carbonaceous residue that burnt completely in a second event. The DTA and DSC curves demonstrated that the sample melt around 100°C ($\Delta H_{fus} = 126,6 \text{ J g}^{-1}$, $\Delta S_{fus} = 0,32 \text{ J K}^{-1} \text{ g}^{-1}$) without recrystallization on cooling. An endothermic event observed previously to the melt has been attributed to a polymorphic conversion or the presence of racemates. Any interactions of the drug with excipients commonly used in the pharmaceutical industry such as: magnesium stearate, saccharose, PEG 6000, α -lactose monohydrate, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyvinylpyrrolidone (PVP) and microcrystalline cellulose. Solid state decomposition kinetic investigation using the Flynn-Wall-Osawa approach revealed activation energy of $E_a = 243 \pm 32 \text{ kJ mol}^{-1}$ and Arrhenius pre-exponential factor $\log A = 22 \pm 3 \text{ min}^{-1}$. Carvedilol recrystallization from different solvents and temperatures produced four kind of crystals: needles, prisms, superimposed plaques and plaques, attributed to the polymorphic forms II, III, IX and mixtures of forms III and IX respectively.

Lista de Figuras

Figura 1 –Representação estrutural plana do grupo funcional ativo presente nos fármacos β -bloqueadores	17
Figura 2 –Fórmula estrutural plana do carvedilol, com destaque para o centro ativo (azul) e os substituintes (vermelho)	18
Figura 3 –Curvas TG/DTG- DTA do carvedilol, sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão 100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10^\circ\text{C min}^{-1}$	36
Figura 4 –Curvas TG/DTG- DTA do carvedilol, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão 100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10^\circ\text{C min}^{-1}$	38
Figura 5 –Curvas DSC do carvedilol comercial submetido a ciclos de aquecimento resfriamento, obtidos sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}), razão de aquecimento/resfriamento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente $3,0 (\pm 0,1\text{ mg})$	39
Figura 6 –Gráfico de Gram Schimdt do carvedilol.	40
Figura 7 –Espectros FTIR dos compostos gasosos provenientes da decomposição do carvedilol.	42
Figura 8 –Espectro FTIR aos 32 minutos de medida e do 2-metoxifenol e amônia. Os espectros de 2- metoxifenol e da amônia foram obtidos na base de dados EPA Vapor Phase.	43
Figura 9 –Mecanismo proposto para a decomposição térmica do carvedilol.	44
Figura 10 –Curvas DSC do carvedilol, do estearato de magnésio e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), a uma razão de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de $4,0 (\pm 0,1\text{ mg})$,até 200°C	46
Figura 11 –Curvas DSC do carvedilol, da sacarose e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), a uma razão de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de $4,0 (\pm 0,1\text{ mg})$, até 200°C	47

- Figura 12**—Curvas DSC do carvedilol, do polietilenoglicol 6000 e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.48
- Figura 13**—Curvas DSC do carvedilol, da α - lactose monohidratada e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.49
- Figura 14**—Curvas DSC do carvedilol, do hidroxipropilmetil celulose e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.50
- Figura 15**—Curvas DSC do carvedilol, da polivinilpirrolidona e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.51
- Figura 16**—Curvas DSC do carvedilol, da celulose microcristalina e da mistura física (1:1 m /m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.52
- Figura 17**—Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição carvedilol, (—) 2,5; (—) 5,0; (—) 7,5 e (—) 10,0°C min⁻¹. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), massa de amostra de aproximadamente 7 mg e suporte de amostra em α -alumina.53
- Figura 18**—Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a decomposição do carvedilol.55
- Figura 19**—Foto dos recipientes no processo de cristalização com evaporação lenta do solvente. a) 5C-Clorofórmio, evaporação do solvente a 5°C e b) 5A – clorofórmio, evaporação do solvente a 25°C.57
- Figura 20**—Micrografias ópticas, com ampliação de 10x dos diferentes tipos de cristais de carvedilol obtidos sob diferentes condições de cristalização. Camadas concêntricas (amostra 2R), agulhas (amostra 5C), prismas (amostra 3R) e placas (amostra 4A).58

Figura 21—Micrografias de MEV dos diferentes tipos de cristais de carvedilol obtidos sob diferentes condições de cristalização: a) camadas concêntricas (amostra 2R), b) agulhas (amostra 5C), c) prismas (amostra 3R) e d) placas (amostra 4A).59

Figura 22—Curvas DSC das amostras de carvedilol cristalizadas sob diferentes condições. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 3,0(± 0,1 mg).60

Figura 23—Difratogramas de raios X para as diferentes formas obtidas por recristalização e da amostra comercial do carvedilol.61

Figura 24—Curvas DSC na modalidade de ciclos de aquecimento-resfriamento para a amostra de carvedilol comercial e a 5C. Condições: Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 3,0(± 0,1 mg).63

Figura 25—Curvas de aquecimento e resfriamento para as amostras: (a) 3R, (b) 2R e (c) 4A. Condições: Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 3,0 (± 0,1 mg). ..64

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Número de publicações relacionados ao carvedilol associado a outras palavras-chave. Base de dados Web of Science	18
Tabela 2 – Dados de patentes acerca do fármaco carvedilol	22
Tabela 3 – Procedência e grau de pureza dos solventes	30
Tabela 4 – Excipientes empregados na investigação de interações com o carvedilol	30
Tabela 5 – Condições em que foram formadas as formas cristalinas	34
Tabela 6 – Resultados termogravimétricos da amostra comercial de carvedilol sob ambiente de N ₂	37
Tabela 7 – Resultados termogravimétricos da amostra comercial de carvedilol sob ambiente de ar	38
Tabela 8 – Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T _i e T _f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para a decomposição do carvedilol, sob atmosfera de N ₂ , para cálculo de E_a e log A	54
Tabela 9 – Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial (log A) obtidos a partir da análise cinética da decomposição do carvedilol	54
Tabela 10 – Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético	56
Tabela 11 – Picos dos difratogramas de raios X para as diferentes formas obtidas por recristalização e da amostra comercial do carvedilol, comparados com as formas polimórficas descritas na literatura	62

Lista das principais abreviaturas e símbolos

CO₂	Dióxido de carbono
<i>dm/dt</i>	Derivada de massa em relação ao tempo
DMA	Análise Dinâmico-Mecânica
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
<i>dT/dt</i>	Derivada de temperatura em relação ao tempo
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
<i>dα/dT</i>	Velocidade de conversão
E_a	Energia de ativação
EGA	Análise de gás evolvido
FTIR	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ICTAC	Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria
log A	Fator pré-exponencial de Ahrrenius
N₂	Nitrogênio
PEG 6000	Polietileno glicol 6000
PVP	Polivinilpirrolidona
T_a	Temperatura da amostra
T_f	Temperatura final
TG	Termogravimetria
T_i	Temperatura inicial
T_r	Temperatura da referência
XRD	Difração de raios X
<i>β</i>	Razão de aquecimento
Δm	Perda de massa
ΔT	Diferença de temperatura

Sumário

1.Introdução	16
1.1 Hipertensão Arterial	16
1.1.1 Antihipertensivos β -bloqueadores.....	17
1.1.2 Carvedilol	18
1.2 Compatibilidade fármaco-excipiente	19
1.3 Polimorfismo.....	19
1.4 Análise Térmica Aplicada à Investigação do comportamento térmico do carvedilol.....	20
1.5 Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)	23
1.6 Análise Térmica Diferencial (DTA)	24
1.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	24
1.8 Estudo Cinético	25
2. Objetivos.....	28
3 Parte Experimental.....	30
3.1 Reagentes	30
3.2 Termogravimetria e Análise Térmica	31
3.3 Medidas Calorimétricas	31
3.4 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (FTIR) em fase gasosa	32
3.5 Estudos de interação fármaco-excipiente.....	32
3.5.1 Preparação das misturas físicas binárias.....	32
3.5.2 Medidas termoanalíticas das misturas	32
3.6 Polimorfos do carvedilol.....	33
4.Resultados e Discussão.....	36
4.1 Caracterização térmica do Carvedilol	36
4.1.1 Termogravimetria e termogravimetria derivada (TG/DTG)	36

4.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial	38
4.1.3 Análise de gás evolvido (TG- FTIR)	40
4.2 Estudos de interações fármaco-excipiente	44
4.2.1 Estearato de Magnésio.....	46
4.2.2 Sacarose.....	47
4.2.3 Polietileno Glicol 6000.....	48
4.2.4 α -Lactose monohidratada.....	49
4.2.5 Hidroxipropilmetilcelulose.....	50
4.2.6 Polivinilpirrolidona.....	51
4.2.7 Celulose microcristalina	52
4.3. Determinação dos parâmetros cinéticos da decomposição do carvedilol	53
4.3.1. Determinação dos parâmetros cinéticos da decomposição do carvedilol ...	53
4.4 Estudo do polimorfismo em carvedilol	57
5. Conclusão.....	67
Referências Bibliográficas.....	69

1. Introdução

1. Introdução

1.1 Hipertensão Arterial

Segundo a Organização Mundial da Saúde, no Brasil, 22,7% dos adultos são portadores de hipertensão arterial (HA), mas o índice pode chegar a 60% nos indivíduos acima dos 65 anos, sendo responsável pela metade das mortes por acidente vascular cerebral e por 45% dos problemas cardíacos [1].

Calcula-se que, em todo mundo, um de cada três adultos seja portador de hipertensão, segundo o relatório anual da OMS, publicado em 16/05/2012. [1]

De maneira geral, esta patologia é caracterizada quando a pressão arterial é igual a 140/90 mm Hg ou superior.

Entretanto, segundo um conceito médico mais recente, a HA não pode ser considerada somente uma condição clínica, na qual valores tensionais estão acima de valores preestabelecidos, mas, sim, como um contexto sindrômico, que envolve alterações hemodinâmicas, tróficas e metabólicas. Tais fatores provocam elevação da pressão sanguínea, dislipidemias, resistência insulínica, obesidade, microalbuminúria, aumento da atividade dos fatores de coagulação e hipertrofia da função diastólica do ventrículo esquerdo [2,3].

Dentre as causas apontadas como desencadeadoras da condição de hipertensão, as principais são hereditariedade, má alimentação, obesidade e estresse. [4]

A maioria dos indivíduos hipertensos, mesmo quando cultivam os bons hábitos de saúde, precisam utilizar medicamentos para o controle da pressão arterial. Os princípios ativos modernos são desenvolvidos de modo a provocar o mínimo possível de efeitos colaterais e ainda proteger os órgãos vitais, pois o objetivo final de todo medicamento é, promover simultaneamente, a segurança do paciente e a maximização da eficácia.

No caso de controle medicamentoso, usam-se compostos chamados de anti-hipertensivos, que são classificados de acordo com sua ação terapêutica, em diuréticos; inibidores adrenérgicos (ação central, α - e β -bloqueadores); vasodilatadores diretos; bloqueadores dos canais de cálcio; inibidores da enzima conversora da angiotensina; bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II; Inibidores diretos da renina. [5]

1.1.1 Antihipertensivos β -bloqueadores

Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo de β -bloqueadores, tanto em relação ao polimorfismo e comportamento térmico, quanto à possibilidade de determinação usando eletrodos compósitos a base de carbono e polímeros em técnicas voltamétricas[6-9].

Os β -bloqueadores inibem a ação das catecolaminas adrenalina e noradrenalina, sobre parte do sistema nervoso simpático, como também dos receptores adrenérgicos β . São divididos em três subtipos de receptores beta, designados de $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$, com atuação dependente da genética do indivíduo e farmacologicamente diferentes.

Devido a uma série de vantagens, os medicamentos da classe dos β -bloqueadores vêm sendo cada vez mais usados no tratamento de hipertensão arterial no Brasil, razão pela qual foram escolhidos para este estudo. Os mais comuns são atenolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, oxprenol, propanolol, timolol, labetalol e carvedilol, cujo grupo funcional ativo é representado pela fórmula estrutural plana,

Figura 1- Representação estrutural plana do grupo funcional ativo presente nos fármacos β -bloqueadores

a qual recebe substituições no anel ou no grupo aminico terminal, para melhoria de seu desempenho na utilização clínica.

Nesse trabalho, foi escolhido o carvedilol para compor a sequência de trabalhos que vem sendo desenvolvidos pelo grupo, considerando o pequeno número de trabalhos envolvendo a análise térmica desse fármaco.

1.1.2 Carvedilol

O Carvedilol é um fármaco da família dos β -bloqueadores, frequentemente utilizado no tratamento de doenças do coração e isquemias, cuja estrutura é apresentada na Figura 1, com nome IUPAC (1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol), e se constitui de cristais incolores obtidos a partir do acetato de etila, com ponto de fusão entre 114-115°C [10].

Figura 2 – Fórmula estrutural plana do carvedilol, com destaque para o centro ativo (azul) e os substituintes (vermelho).

A ação antihipertensiva do carvedilol se dá pelo bloqueio do inotropismo e cronotropismo positivo, que respectivamente representam a força de contração e a frequência cardíaca acima do normal, esse mecanismo é provocado pelas catecolaminas endógenas, bloqueando α_1 , β_1 e β_2 . Isso resulta em vasodilatação e mais especificamente, o bloqueio de β_1 impede o aumento da frequência cardíaca, proporcionando uma pressão arterial reduzida [11].

Um levantamento bibliográfico recente junto à base de dados *Web of Science* (Thomson Reuters), utilizando os termos “*carvedilol and thermal analysis*” e “*carvedilol and polymorphism*”, e as áreas “chemistry”, “crystallography” e “pharmacology pharmacy” de modo a refinar a pesquisa, revelou que há poucos estudos termoanalíticos relacionados com esse fármaco, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1-Número de publicações relacionados ao carvedilol associado a outras palavras-chave. Base de dados Web of Science e Scopus

Base de dados	Palavras chave	Número de publicações
Web of Science	carvedilol and thermal analysis	10
Web of Science	carvedilol and polymorphism	4

A Tabela 1 mostra um baixo número de trabalhos encontrados e demonstra a relevância da investigação do comportamento térmico do referido fármaco.

1.2 Compatibilidade fármaco-excipiente

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

Obter a formulação adequada é um trabalho minucioso, uma vez que os fármacos raramente são administrados em sua forma pura. Excipientes atuam como componentes importantes desse processo, não sendo correto chamá-los de inertes, uma vez que esses podem atuar promovendo características desejáveis, otimizando as interações como o aumento da solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e ainda diminuir efeitos adversos [5].

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, além de atuarem como carregadores [12].

Consequentemente, o sucesso dessa etapa baseia-se no conhecimento adequado dos insumos farmacêuticos utilizados, assim estudos de pré-formulação mostram-se essenciais.

1.3 Polimorfismo

Polimorfismo é a capacidade de uma substância se apresentar em mais de uma estrutura cristalina no estado sólido. McCrone definiu um polimorfo como *“uma fase sólida cristalina de um dado composto, resultante da possibilidade de pelo menos dois arranjos moleculares diferentes no estado sólido”* [13].

Para a indústria farmacêutica é essencial conhecer exatamente qual das formas cristalinas de um determinado fármaco é utilizada no processo produtivo, pois diferentes formas cristalinas podem apresentar biodisponibilidades variadas.

Sabe-se que, dentre as propriedades alteradas por conta do polimorfismo estão: bioequivalência, biodisponibilidade, velocidade de dissolução, solubilidade, estabilidade química, propriedades ópticas e elétricas, higroscopicidade, ponto de fusão, fluidez, tensão superficial, dureza e densidade [14].

A cristalização fracionada a partir de soluções é o método de escolha para a purificação de sólidos orgânicos usados normalmente na indústria farmacêutica. Nesse processo, inicialmente se forma um núcleo dos cristais e, logo após, esse núcleo se expande

dando origem aos cristais. A formação destes cristais, nas diferentes formas polimórficas, pode ser obtida através de modificações do solvente de cristalização e supersaturação da solução. Este uso de solventes e/ou misturas de diferentes solventes é um dos métodos mais utilizados e difundidos para a obtenção de formas cristalinas. Soluções com graus de saturação diferentes geram diferentes polimorfos [15,16].

Podem ser empregados também aditivos, como os monocristais isolados, induzindo, assim, a formação de determinado tipo de polimorfo em soluções saturadas. Aditivos de naturezas distintas podem conduzir à formação de determinados tipos de cristal [15].

1.4 Análise Térmica Aplicada à Investigação do comportamento térmico do carvedilol

Mesmo com os grandes investimentos da indústria farmacêutica, não é possível prever todos os polimorfos estáveis de um composto farmacêutico [17], pois não raramente há a conversão de polimorfos termodinamicamente menos estáveis, em polimorfos mais estáveis e menos solúveis.

Um levantamento bibliográfico mostra poucos estudos utilizando-se análise térmica na caracterização do fármaco carvedilol, sendo apresentados a seguir alguns exemplos do emprego de técnicas termoanalíticas na caracterização das formas polimórficas desse fármaco.

Vogt e colaboradores estudaram a estrutura do fosfato de carvedilol hemihidratado no estado sólido. Utilizando a calorimetria exploratória diferencial avaliaram a relação entre as estruturas enantioméricas e o racemato deste composto, concluindo que os domínios (R) e (S) no racemato são melhor descritos como uma “solução sólida” e não como um conglomerado [18].

Kovacic e colaboradores prepararam partículas de sílica/carvedilol pelo método sol-gel. A estrutura cristalina do fármaco nas partículas foi avaliada por calorimetria exploratória diferencial e difratometria de raios X. A amostra cristalina apresentou pico endotérmico de fusão em 115° C, enquanto a amostra amorfa obtida após resfriamento rápido das partículas sílica/carvedilol apresentou transição vítrea em 35°C [19].

Raut e colaboradores avaliaram a quantidade de carvedilol amorfo no fármaco, que se apresentam na forma cristalina. O método desenvolvido foi baseado no fato de que a variação no calor específico na transição vítrea, T_g , é linearmente proporcional à quantidade de espécies amorfas presentes no fármaco [20].

Kukec e colaboradores estudaram o preparo e caracterização do carvedilol granulado, observando pico de fusão em 117°C, característico do polimorfo II do carvedilol, assim como suas linhas de difração características [21]

Pokharkar e colaboradores desenvolveram um método para confirmar a presença da forma amorfa, pois trata-se de um estudo no qual procura-se desenvolver uma forma amorfa estável para o fármaco carvedilol. O fármaco foi estudado por calorimetria exploratória diferencial, difratometria de raios X e FTIR. De acordo com os autores, a forma cristalina do carvedilol pode ser fisicamente convertida em sua fase amorfa, sem nenhuma degradação química [22].

Potluri e colaboradores estudaram o aumento da solubilidade de dispersões sólidas de carvedilol e uma mistura de glicerídeos e ésteres de polietilenoglicol. A calorimetria exploratória diferencial foi utilizada como ferramenta para comparar o comportamento térmico do carvedilol presente em diferentes concentrações nas dispersões sólidas. [23]

Durante o levantamento bibliográfico também foram encontradas patentes acerca dos processos de preparação dos sólidos cristalinos de carvedilol e formas polimórficas, os dados foram compilados na Tabela 2.

Tabela 2-Dados de patentes acerca do fármaco carvedilol

Inventores*	Formas citadas**	Ponto de fusão /°C	Obs.	Ref.
Ratkaiet al.	R	104,0 - 103,5	-	24
	S	102,5 - 103,5	-	
	Racemato	94 – 96	-	
Bubendorf et al.	I	123 – 126	-	25
	II	114 – 115	-	
	IV	94 – 96	pseudo-polimorfo, hemi-hidrato	
Zupetet al.	VII	68,8 – 72,4	converte-se para forma II no aquecimento higroscópico	26
	IX	94,5 – 96,2		
Hildesheim et al.	III	96 – 110	-	27,28,29,30
	IV	104	-	
	V	115	-	
Lifshitzet al.	II	113	-	31
Kor-Sade et al.	VI	112	desidrata-se a 74°C	32
Shahet al.	Racemato	-	-	33
Chen et al.	II	113-115		34

*Primeiro nome em ordem de citação.

Essa Tabela reúne informações sobre as formas polimórficas I, II, III, IV, V, VI, VII e IX, além dos racematos. Segundo esses registros, a forma II é a forma cristalina mais estável dentre as formas polimórficas³¹, apresentado picos cristalinos mais bem definidos nos difratogramas de raios X. Entretanto, a forma biologicamente mais ativa, com maior biodisponibilidade e maior absorção é a forma IV, um hemi-hidrato, que se converte à forma II, no aquecimento²⁵.

Mesmo com um número relativamente reduzido de publicações, o comportamento térmico do fármaco foi aparentemente melhor investigado em patentes, como pode ser observado na Tabela 2. Esses trabalhos descrevem a elucidação dos processos de preparo de 12 formas, incluindo as formas isoméricas R, S e racemato.

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 [35,36].

No presente trabalho foram empregadas as seguintes técnicas termoanalíticas:

- Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG),
- Análise Térmica Diferencial (DTA),
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e

Como técnicas complementares microscopia óptica, microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X e FTIR acoplado ao TG.

1.5 Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

A técnica termogravimetria, (TG) é aquela que acompanha a variação de massa da amostra em função de uma programação de temperatura, a informação obtida através dessa técnica é a perda ou ganho de massa.

As curvas obtidas apresentam informações das variações de massa da amostra quando esta se transforma em produtos voláteis ou agrega átomos provenientes da atmosfera gasosa, dando origem a produtos mais leves ou mais pesados que a amostra inicial. Estes dados nos permitem avaliar a estabilidade térmica, composição dos produtos intermediários e final, bem como suas estabilidades [37].

A termogravimetria derivada (DTG), representa a variação de massa em relação à tempo ou temperatura (dm/dT), expressa em função da temperatura ou tempo, e permite elucidar eventos de perda de massa com maior resolução, sendo esta nada mais que um arranjo matemático sobre os dados obtidos na TG [38].

1.6 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A DTA é a técnica na qual a diferença de temperatura entre a substância e o material de referência, necessariamente um material termicamente estável, é medida em função da temperatura do forno, enquanto ambas são submetidas a uma programação controlada de temperatura [39].

Estas medidas são diferenciais, pois registram a diferença entre a temperatura da referência e a da amostra em função da temperatura ou do tempo, o aquecimento ou resfriamento é sempre feito em um ritmo linear ($dT/dt = \text{cte.}$) [40].

1.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Dentre as técnicas termoanalíticas mais difundidas está a calorimetria exploratória diferencial (DSC), na qual as variações de entalpia da amostra são monitoradas em relação a um material de referência termicamente inerte, enquanto ambas são submetidas a uma programação controlada de temperatura [38].

Nessa análise, os eventos geradores de modificação na curva DSC se devem a variações de entropia ou entalpia. Eventos relacionados a variações entalpia são absorção, decomposição, desidratação, dessorção, reações de oxidação-redução, sublimação,

vaporização, cristalização e adsorção. Enquanto eventos relacionados a variações de entropia, são os eventos em que há um deslocamento da linha base, como por exemplo, transições vítreas. [41,42]

1.8 Estudo Cinético

Métodos cinéticos quando se baseiam em termogravimetria são utilizados como ferramenta no intuito de auxiliar na elucidação de mecanismos de reação no estado sólido, como desidratação de materiais e decomposição térmica. [43]

A cinética de degradação, se aplicada a insumos farmacêuticos, permite avaliar a estabilidade de formulações ou ainda, o fármaco puro. [44]

Dois métodos são utilizados de modo a avaliar a cinética de decomposição térmica, o método isotérmico e o método não isotérmico ou dinâmico, baseados em dados termogravimétricos.

No método isotérmico, 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, onde há o registro da curva de variação de massa em função do tempo ou da temperatura. [45]

Embora estes estudos de cinética de estado sólido tenham surgido de experimentos isotérmicos, a necessidade de um tempo para atingir a temperatura programada neste tipo de método, aliada à praticidade e rapidez do método dinâmico, tem feito com que o último seja empregado a um maior número de situações, mesmo necessitando de tratamentos matemáticos mais complexos [46,47].

Neste trabalho foi empregado o método de Flynn, Wall e Ozawa [48,49] que é usualmente adotado por requerer menos tempo experimental. Esse 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, obtidas com razões de aquecimento diferentes, sob atmosfera inerte [50].

Para a determinação dos parâmetros cinéticos foi utilizado o programa computacional *Thermal Specialty Library*[®], versão 1.4 build 1.4.0.18 (Copyright 2000-2001 TA

Instruments), desenvolvido para esta finalidade. O programa leva em consideração para uma reação de decomposição, a equação básica que relaciona a velocidade de conversão $d\alpha/dT$, 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:

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

Para $E/RT \geq 20$, $\log p(x)$ pode ser aproximado para a Equação 4:[51]

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

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

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

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

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

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 $20 \leq E/RT \leq 60$. [52]

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

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

2. Objetivos

2.Objetivos

Este trabalho teve como objetivos:

- Investigar o comportamento térmico do anti-hipertensivo da classe dos β -bloqueadores, o carvedilol, usando curvas TG/DTG-DTA e DSC, assim como técnicas complementares TG-FTIR, difração de raios X e microscopias óptica e eletrônica de varredura
- Propor um mecanismo referente ao comportamento e decomposição térmica do fármaco com base nos resultados acima;
- Investigar a presença de formas polimórficas do carvedilol;
- Avaliar interações do fármaco com excipientes usualmente empregados em suas formulações;
- Avaliar a energia de ativação e fator pré-exponencial de Arrhenius usando medidas de cinética de decomposição sólida do carvedilol referentes à liberação de 2-metóxfenol.

3. Parte experimental

3 Parte Experimental

3.1 Reagentes

No desenvolvimento desse trabalho foi utilizado o carvedilol ($C_{24}H_{26}N_2O_4$)-IPCA Laboratories, grau técnico.

Os solventes de recristalização empregados são listados na Tabela 3 em ordem decrescente de constante dielétrica, junto com dados de pureza e procedência. Também foram usadas misturas destes solventes.

A água utilizada em todos os procedimentos foi purificada em um sistema Barnsteady™ EASY PURE® Rodi ThermoScientific, model D13321, EUA.

Tabela 3- Procedência e grau de pureza dos solventes

Solvente	Pureza	Procedência
Acetonitrila	HPLC ^a	TEDIA [®] , Rio de Janeiro, Brasil
Etanol	PA ^b	Synth [®] , Diadema SP, Brasil
Acetona	PA ^b	Synth [®] , Diadema SP, Brasil
Clorofórmio	PA ^b	Synth [®] , Diadema SP, Brasil

a) HPLC: grau cromatográfico; b) PA: pureza analítica;

Os excipientes empregados no estudo de interação fármaco-excipiente são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4- Excipientes empregados na investigação de interações com o carvedilol[53]

Excipiente	Fornecedor	Categoria ¹⁶
Estearato de magnésio	Spectrum	Lubrificante, antiaderente
Polietilenoglicol	Sigma-Aldrich	Agente de revestimento
Polivinilpirrolidona	MP biomedicals	Agente suspensor, aglutinante
Lactose monohidratada	MP biomedicals	diluyente
Hidroxipropilmetilcelulose	Sigma-Aldrich	Espessante, agente de revestimento, suspensor, molhante
Sacarose	Synth [®]	Edulcorante
Celulose microcristalina	Merck	Agente suspensor, diluyente, desintegrante, adsorvente

3.2 Termogravimetria e Análise Térmica

As curvas TG /DTG do carvedilol foram obtidas em módulo simultâneo TG-DTA Q Series TM, SDT Q600 gerenciado pelo software *Thermal Advantage*[®] version 2.5.0256, ambos da TA Instruments. Empregou-se atmosfera dinâmica de ar e nitrogênio a uma vazão de 100 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ e intervalo de temperatura de 25 a 1000°C. Utilizou-se suporte de amostra aberta em α -alumina e massa de aproximadamente 6,0 $\pm$ 0,1 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 da amostra de carvedilol, as curvas TG foram obtidas em razões de aquecimento de 2,5; 5,0; 7,5 e 10,0 min⁻¹, nas mesmas condições descritas acima, exceto que foi usada apenas atmosfera de nitrogênio. A análise dos resultados e a determinação dos parâmetros foram realizadas utilizando o software *Thermal Specialty Library*[®], versão 1.4 build 1.4.0.18 (© 2000-2001 TA Instruments).

3.3 Medidas Calorimétricas

As curvas DSC 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 (50mL min⁻¹), suporte de amostra de alumínio fechado com orifício central (ϕ = 0,7mm), massa da amostra aproximada de 3,0 $\pm$ 0,1 mg e intervalo de temperatura de 25 a 250°C. Foram realizadas curvas na modalidade aquecimento-resfriamento-aquecimento de forma cíclica, no modo conhecido como “*heat-cool-heat cycles*”, sob pressão ambiente.

O equipamento foi calibrado para temperatura e entalpia usando o ponto do de fusão do Índio metálico (99,99%), conforme instruções do fabricante.

3.4 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (FTIR) em fase gasosa

A caracterização dos produtos gasosos envolvidos durante a decomposição térmica do carvedilol foi feita utilizando o equipamento SDT-Q600 (TA Instruments), acoplado ao espectrofotômetro Nicolet iS10 FTIR. A linha de transferência consiste em um tubo de aço inoxidável de 120 cm de largura e 2 mm de diâmetro interno, aquecido a temperatura constante de 225°C. As medidas de FTIR foram obtidas através do detector DTGS na célula de gás, aquecido à temperatura constante de 250°C. As curvas TG foram obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 60 mL min⁻¹), a uma razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, em intervalo de 28 a 1000°C e massa de aproximadamente 14 mg de amostra, acondicionados em um suporte de amostra aberto em alumina, sob pressão ambiente.

3.5 Estudos de interação fármaco-excipiente

3.5.1 Preparação das misturas físicas binárias

As misturas binárias foram preparadas misturando-se o fármaco carvedilol com cada excipiente na proporção de 1:1 (*m/m*), empregando aproximadamente 20mg de cada componente. As mesmas foram homogeneizadas cuidadosamente com auxílio de almofariz e pistilo de ágata, por aproximadamente 3 minutos.

3.5.2 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 anteriormente.

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 min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min⁻¹), suporte de amostra em alumínio fechado com orifício central ($\phi = 0,7$ mm), massa da amostra aproximada de 3,5 mg e intervalo de temperatura se estendendo da ambiente até 250°C, sem o uso dos ciclos de aquecimento/resfriamento.

3.6 Polimorfos do carvedilol

Na tentativa de obter polimorfos do carvedilol, foram feitas recristalizações do fármaco original em diferentes solventes e temperaturas. Os solventes escolhidos apresentam diferentes constantes dielétricas: água, etanol, éter, acetonitrila e clorofórmio. Com relação à temperatura, os experimentos foram realizados a 5°C (geladeira), 25°C (laboratório climatizado) e 40°C (estufa). Em algumas situações, as amostras também foram submetidas a refluxo por 30 minutos em solventes, ou misturas de solventes, visando completa dissolução.

Os cristais obtidos foram isolados por filtração e, as formas sólidas passaram inicialmente por uma triagem visual, complementada pelo estudo da morfologia externa, utilizando a microscopia óptica. Em seguida, houve uma caracterização dos diferentes hábitos e efeitos superficiais dos polimorfos por microscopia eletrônica de varredura.

As amostras que apresentaram diferentes aspectos foram submetidas à análise térmica (TG e DSC), com o objetivo de se detectar a presença de diferentes estruturas cristalinas, pois estas devem apresentar comportamentos distintos em relação à fusão, recristalização, solventes e águas de hidratação.

A termogravimetria foi importante na avaliação de eventuais hidratos do fármaco, enquanto a calorimetria exploratória diferencial foi realizada sob atmosfera de N₂, com o intuito de se investigar possíveis conversões de fase, além de eventos térmicos como cristalização, fusão e dessolvatação.

As curvas TG permitiram elucidar e avaliar a estabilidade térmica das possíveis formas polimórficas, como também fornecer o perfil de decomposição térmica, resíduos e intermediários e dessolvatação e/ou desidratação.

A difratometria de raios X foi utilizada com o intuito de diferenciar fases cristalinas com propriedades estruturais distintas.

Na Tabela 5 são sumarizadas as condições em que foram realizadas as recristalizações do carvedilol e a identificação das amostras.

Tabela 5- Condições em que foram preparadas as formas cristalinas

Amostra	Solvente (proporção v/v)	Processo de cristalização
1A	água *	evaporação do solvente 25°C
2A	etanol *	evaporação do solvente 25°C
3A	éter *	evaporação do solvente 25°C
4A	acetonitrila *	evaporação do solvente 25°C
5A	clorofórmio *	evaporação do solvente 25°C
1B	água-acetonitrila-etanol (1:1:1)	evaporação do solvente 40°C
2B	etanol *	evaporação do solvente 40°C
3B	éter-etanol (1:1)	evaporação do solvente 40°C
4B	acetonitrila-etanol (1:1)	evaporação do solvente 40°C
5B	clorofórmio *	evaporação do solvente 40°C
1C	água-acetonitrila-etanol (1:1:1)	evaporação do solvente 5°C
2C	etanol *	evaporação do solvente 5°C
3C	éter- etanol (1:1)	evaporação do solvente 5°C
4C	acetonitrila-etanol (1:1)	evaporação do solvente 5°C
5C	clorofórmio *	evaporação do solvente 5°C
1R	acetonitrila-etanol (1:1)	evaporação do solvente 40°C
2R	etanol *	evaporação do solvente 40°C
3R	éter-etanol (1:1)	evaporação do solvente 25°C

* solvente único

4. Resultados e discussão

4. Resultados e Discussão

4.1 Caracterização térmica do Carvedilol

4.1.1 Termogravimetria e termogravimetria derivada (TG/DTG)

O comportamento térmico do carvedilol, foi avaliado empregando-se TG, DTG, e DTA, sob atmosfera de ar e nitrogênio, e DSC sob N₂.

As curvas TG/DTG-DTA, sob atmosfera dinâmica de N₂ são apresentadas na Figura 3, enquanto os dados quantitativos de perda de massa e intervalos de temperatura, são reunidos na Tabela 6.

Figura 3– Curvas TG/DTG- DTA do carvedilol, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão 100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10°C min⁻¹.

A curva TG do carvedilol apresenta uma única perda de massa entre 242,1 e 607,0°C, equivalente a 92,3 %, na qual o fármaco se decompõe, resultando em um resíduo carbonizado de 7,74%.

Próximo à fusão, a curva DTG apresentou pequenas oscilações, provavelmente decorrentes da acomodação da amostra no cadinho. A curva DTG também sugere uma divisão dessa decomposição em mais de uma etapa com um ombro em torno de 300°C. Essa observação é corroborada pela curva DTA.

Tais eventos não puderam ser resolvidos mesmo usando razões de aquecimento menores, como poderá ser visto nos estudos cinéticos apresentados mais adiante.

A curva DTA apresentou um pico endotérmico centrado em 120,2°C relacionado à fusão e mostra evidências de um processo exotérmico próximo a 285°C, seguido de um pico endotérmico em torno de 345°C. A soma dos calores envolvidos nesses eventos resulta em picos mal definidos na curva DTA.

Tabela 6- Resultados termogravimétricos da amostra comercial de carvedilol sob atmosfera dinâmica de N₂

Amostra	Evento	Intervalo de temperatura /°C	% perda de massa TG	Pico DTA /°C
Carvedilol comercial	Decomposição	242-610	92,26	120 (endo)
	Resíduo	-	7,44	-

As curvas TG/DTG-DTA, sob atmosfera dinâmica de ar são apresentadas na Figura 4, enquanto os dados quantitativos de perda de massa e intervalos de temperatura são reunidos na Tabela 7.

A curva TG do carvedilol sob atmosfera de ar apresenta duas perdas de massa, a primeira ocorre entre 100,2 e 414,5°C, equivalente a 63,3%, enquanto a segunda se apresenta entre 414,5 e 662,5°C, equivalente a 35,0%, resultando em um resíduo carbonizado de 1,66%.

Próximo à fusão, a curva DTG apresentou pequenas oscilações, que sugerem a acomodação da amostra no cadinho.

A curva DTA apresentou um pico endotérmico centrado em 120,5°C relacionado à fusão e mostra a decomposição como um processo exotérmico com pico em 341,6°C. Provavelmente, a presença do ar como atmosfera favorece os processos oxidativos ocultando o evento endotérmico observado em nitrogênio. Em seguida nota-se um pequeno pico de oxidação em 360,6°C. Finalmente, observa-se a queima do resíduo carbonizado gerado nessa etapa, a qual é representada por um processo exotérmico com pico em 540,2°C.

Figura 4– Curvas TG/DTG- DTA do carvedilol, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão 100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10°C min⁻¹.

Tabela 7 - Resultados termogravimétricos da amostra comercial de carvedilol sob atmosfera dinâmica de ar

Amostra	Evento	Intervalo de temperatura /°C	% perda de massa TG	Pico DTA /°C
Carvedilol comercial	Decomposição	100,2-414,5	63,3	120
	Decomposição	414,5-662,1	35,0	
	Resíduo	-	1,65	-

4.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas DSC do carvedilol na modalidade de ciclos de aquecimento e resfriamento (*heat-cool-heat cycles*), no intervalo de 25 a 210°C são apresentadas na Figura 5.

Figura 5: Curvas DSC do carvedilol comercial submetido a ciclos de aquecimento/resfriamento, obtidos sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 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 3,0 (± 0,1 mg)

No primeiro aquecimento pode-se observar um pico endotérmico atribuído à fusão do carvedilol com $T_{onset} = 116,2^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H_{fus} = 126,6 \text{ J g}^{-1}$ ($\Delta S_{fus} = 0,32 \text{ J K}^{-1} \text{ g}^{-1}$). Um evento endotérmico envolvendo absorção sutil de energia foi observado em torno de 100°C , como será discutido na sessão referente aos estudos de polimorfismo, mais adiante nesse texto.

Durante o primeiro ciclo de resfriamento, a curva DSC não apresenta evidências de recristalização, apenas uma alteração na linha base característica do processo de transição vítrea, a qual ocorre em $T_g = 33,9^{\circ}\text{C}$, sugerindo que o fármaco tenha se tornado um sólido amorfo.

Na sequência, durante o segundo aquecimento, observou-se apenas uma mudança na linha base com centro em $40,0^{\circ}\text{C}$ referente à reversão da transição vítrea observada no ciclo anterior. Foi também observado um pequeno pico exotérmico de difícil atribuição em torno de

155,0°C sem correspondente nas demais curvas. No segundo resfriamento repetiram-se as observações feitas no primeiro.

Essas evidências sugerem que a amostra se refere à forma polimórfica II do fármaco que, de acordo com a literatura funde em 114°C [26,32,33].

4.1.3 Análise de gás evolvido (TG- FTIR)

A determinação dos compostos voláteis provenientes da decomposição térmica docarvedilol foi feita empregando um sistema TG acoplado a um espectrômetro de FTIR (TG-FTIR). Neste estudo, a amostra foi novamente submetida à termogravimetria, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (N₂), como representado na Figura 3, e os gases resultantes foram levados até o analisador FTIR utilizando o N₂ como gás de arraste.

A chegada dos voláteis ao detector de IR pode ser acompanhada pelo gráfico de Gram-Schmidt (Figura 6), o qual representa a intensidade do sinal em função do tempo de análise.

Figura 6 –Gráfico Gram-Schmidt do carvedilol.

Como se pode observar na Figura 6, os máximos de detecção dos gases provenientes da decomposição do fármaco atingem o detector aos 32,2 e 56,6 minutos. Considerando a

razão de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e uma temperatura inicial de $28,3^{\circ}\text{C}$, estes tempos correspondem às temperaturas de $351,7$ e $594,95^{\circ}\text{C}$, respectivamente, em concordância com a curva TG.

A interpretação dos espectros foi feita com auxílio da biblioteca da base de dados *EPA Vapor Phase*⁵⁴, por comparação.

Os espectros FTIR (Figura 7) dos produtos gasosos provenientes de decomposição do fármaco sugerem a presença de vapor d'água desde o início do experimento. Tomando-se o espectro da fase vapor aos 14 minutos de análise ($168,3^{\circ}\text{C}$), pode-se observar uma baixa intensidade dos sinais. A presença dessa umidade foi atribuída à umidade residual da linha de transferência.

A partir dos 25 minutos notam-se sinais entre 1500 e 750 cm^{-1} , que se intensificam aos 30 e 32 minutos estando presentes até os 45 minutos ($278,3^{\circ}\text{C}$ até $478,3^{\circ}\text{C}$). Os espectros da fase gasosa, nesse intervalo de temperatura são apresentados na Figura 8, para o tempo de 32 minutos de análise, comparado ao espectro do *2-metóxfenol* obtido junto à base de dados *EPA Vapor Phase*, contidos no software *Ominic Series 9.1.24* da Thermo Scientific⁵⁴. Nota-se grande coincidência entre os espectros experimental e aquele da base de dados.

Figura 7- Espectros FTIR dos compostos gasosos provenientes da decomposição do carvedilol.

Figura 8 – Espectro FTIR aos 32 minutos de medida e do 2-metoxifenol e amônia. Os espectros do 2-metoxifenol e amônia foram obtidos na base de dados EPA Vapor Phase⁵⁵.

Na Figura 8 é possível notar a presença de bandas referentes ao CO₂ em 2379, 2348 e 2309 cm⁻¹. Enquanto também se observam bandas em 3587 cm⁻¹ atribuídas ao estiramento dos grupos OH da molécula de *2-metoxifenol*. Os sinais em 3060 e 3030 cm⁻¹, assim como em 2957 e 2849 cm⁻¹ são relacionados ao estiramento C-H do anel aromático e da metila, respectivamente. Seguem-se bandas de estiramento de ligações conjugadas do anel aromático dissustituído em 1600, 1507 e 1103, bem como em 739 cm⁻¹ (flexão fora do plano). Também podem ser observadas as absorções das ligações do éter arílico C-O-C em 1265 (assimétrica) em 1220 e 1033 (simétrica) cm⁻¹. Há indícios da torção O-H no plano em 1300 cm⁻¹.

Na Figura 7 observa-se também a presença de dióxido de carbono e água, que se localizam nas regiões de 2000-2500 cm⁻¹ e 3500-4000cm⁻¹ respectivamente, provenientes da linha de transmissão e também da decomposição do fármaco e de amônia entre 1000 e 750 cm⁻¹, que poderia representar a liberação de dimetilamina, em concordância com o que ocorre com os outros β -bloqueadores atenolol e nadolol, cuja decomposição térmica já foi objeto de investigação por nosso grupo.[55]

A partir das curvas TG/DTG-DTA e DSC, bem como dos espectros FTIR dos produtos voláteis de decomposição, teve-se a intenção de propor um mecanismo para a decomposição térmica do carvedilol, apresentado na Figura 9.

Figura 9- Mecanismo proposto para a decomposição térmica do carvedilol.

A Figura 9 inclui a possibilidade de decomposição liberando amônia/ dimetilamina, a qual foi detectada nos espectros FTIR, mas não foram encontrados indícios da decomposição gerando álcool, como previamente observado na decomposição de outros β -bloqueadores, [55], podendo estar ocultos no sinal do *2-metoxifenol*, ou condensado na linha de transferência.

4.2 Estudos de interações fármaco-excipiente

Foi também realizado um estudo do comportamento do carvedilol na presença de diversos excipientes usados na formulação deste anti-hipertensivo, para avaliar a possível

interação entre o fármaco e excipientes frequentemente usados em suas formulações comerciais. Para isso foram tomadas curvas DSC dos excipientes e de suas misturas binárias 1:1 (m/m) com o carvedilol e as curvas do fármaco apresentadas anteriormente, no intervalo de temperatura entre a ambiente e aquela referente ao início da decomposição térmica.

Os excipientes esterato de magnésio, sacarose, polietileno glicol 6000, lactosemonohidratada, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona e celulose microscristalina foram escolhidos uma vez que um levantamento nas bulas de algumas formulações comerciais, mostraram que esses excipientes são frequentemente utilizados na preparação dos comprimidos desse fármaco [56,57,58,59].

4.2.1 Estearato de Magnésio

A curva DSC do estearato de magnésio apresenta dois picos endotérmicos, em 74,3°C e 109,8°C, atribuídos respectivamente à desidratação e à fusão, respectivamente [60].

A curva DSC referente à mistura física entre este excipiente e carvedilol, apresenta dois picos endotérmicos em 104,6 e 118,5°C, referentes aos processos de fusão do excipiente e do carvedilol. A desidratação do estearato também é visível na região dos 80°C, porém em menor intensidade que a observada na amostra sem mistura, devido à diluição.

Pode-se considerar que não houve interação significativa neste caso.

Figura 10 – Curvas DSC do carvedilol, do estearato de magnésio e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), a uma razão de 10°C min^{-1} , suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 ($\pm 0,1$ mg), até 200°C.

4.2.2 Sacarose

A curva DSC da sacarose apresenta dois picos endotérmicos, o primeiro muito sutil em 154,2°C, o segundo com um perfil mais acentuado, endotérmico e referente à fusão da amostra em 190,39°C.

Na curva DSC da mistura de sacarose e carvedilol, observam-se dois picos endotérmicos em 118,8 e 190,0°C, referentes aos processos de fusão do fármaco e do excipiente [60].

Outro pico endotérmico sutil foi observado no caso do carvedilol em 100°C, tendo sido atribuído a umidade resultante da manipulação da amostra, uma vez que o fármaco foi sempre mantido em dessecador.

Pode-se considerar que não houve interação significativa neste caso.

Figura 11– Curvas DSC do carvedilol, da sacarose e da mistura física (1:1 m/m), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), a uma razão de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de $4,0 (\pm 0,1 \text{ mg})$, até 200°C .

4.2.3 Polietileno Glicol 6000

A curva DSC do polietileno glicol 6000 apresenta apenas um pico endotérmico de fusão em 60,0°C.[61]

A curva DSC da mistura entre PEG 6000 e CRV, esta apresenta apenas um pico endotérmico em 58,9°C, condizente com a fusão do PEG.

Na mistura não é observado o pico característico do CRV, indicando uma possível solubilização do fármaco pelo excipiente, que se encontra na fase líquida.

Figura 12– Curvas DSC do carvedilol, do polietilenoglicol 6000 e da mistura física (1:1 *m/m*), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (±0,1 mg), até 200°C.

4.2.4 α -Lactose monohidratada

A curva DSC da lactose monohidratada apresenta dois picos endotérmicos em 149,5°C e 220,7°C, atribuídos respectivamente à desidratação e fusão do excipiente.

Já a curva DSC da mistura física entre a lactose monohidratada e o carvedilol, foram observados três picos endotérmicos localizados em 118,2°C, que condiz com a fusão do carvedilol, e em 150,5°C e 212,7°C, referentes à desidratação e fusão da lactose monohidratada.

Logo, neste caso, fica claro que não há interação entre o excipiente e o fármaco.

Figura 13– Curvas DSC do carvedilol, da lactose monohidratada e da mistura física (1:1 *m/m*), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (±0,1 mg), até 200°C.

4.2.5 Hidroxipropilmetilcelulose

A curva DSC da hidroxipropilmetilcelulose apresenta dois picos endotérmicos, o primeiro localizado em 64,5°C de perfil alargado com fim em aproximadamente 100°C trata-se da evaporação de umidade, moléculas de água fracamente ligadas ao biopolímero. O segundo pico endotérmico em 176,9°C, pode representar a presença de resíduos de síntese do material.

A curva DSC referente à mistura de HPMC e o carvedilol, apresenta um pico endotérmico localizado em 118,9°C, característico da fusão do fármaco. Nota-se também um processo endotérmico de perfil alargado, com mínimo em aproximadamente 70,0°C, referente à desidratação do excipiente, sendo um sinal pouco intenso devido à diluição.

Pode-se considerar que não houve interação significativa neste caso.

Figura 14— Curvas DSC do carvedilol, do hidróxipropilmetilcelulose e da mistura física (1:1 *m/m*), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.

4.2.6 Polivinilpirrolidona

A polivinilpirrolidona apresenta um pico endotérmico de desidratação com o perfil alargado e intenso, centrado em 83,0°C na curva DSC.

Na curva DSC referente à mistura PVP e CRV, observa-se o pico endotérmico alargado de desidratação do excipiente, com um deslocamento de temperatura para 71,8°C. No pico endotérmico característico da fusão do fármaco, também há um deslocamento, de 118°C para 114,75°C, neste caso.

Pode-se considerar que também não houve interação significativa neste caso.

Figura 15—Curvas DSC docarvedilol, da polivinilpirrolidona e da mistura física (1:1 *m/m*), obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 $mL min^{-1}$), a uma razão de 10 $^{\circ}C min^{-1}$, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 ($\pm$ 0,1 mg), até 220 $^{\circ}C$.

4.2.7 Celulose microcristalina

Quando submetida à análise por DSC, a celulose microcristalina apresentou um pico alargado em 76,3°C, referente à sua desidratação.

Na mistura física entre as substâncias, observou-se um pico com o perfil da celulose microcristalina deslocado para 67,5°C, e o processo característico de fusão do carvedilol em 119,5°C, logo não há interação entre o fármaco e o excipiente, tornando este propício para o uso em formulações farmacêuticas.

Figura 16 – Curvas DSC do carvedilol, da celulose microcristalina e da mistura física (1:1 *m/m*), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), a uma razão de 10°C min⁻¹, suporte de amostra em alumínio, massa aproximadamente de 4,0 (± 0,1 mg), até 200°C.

4.3. Determinação dos parâmetros cinéticos da decomposição do carvedilol

A seguir são apresentados os resultados do estudo cinético da primeira etapa de decomposição do carvedilol, durante a qual foi verificada a liberação de 2-metoxifenol. Tais estudos foram realizados na modalidade de aquecimento dinâmico e os dados tratados segundo o método isoconversional de Flynn-Wall-Ozawa.[48,49,52]

4.3.1. Determinação dos parâmetros cinéticos da decomposição do carvedilol

As curvas TG da amostra de carvedilol foram obtidas em diferentes razões de aquecimento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio, como apresentado na Figura 17.

Figura 17 - Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição carvedilol, (—) 2,5; (—) 5,0; (—) 7,5 e (—) 10,0°C min⁻¹. Atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 100 mL min⁻¹), massa de amostra de aproximadamente 7 mg e suporte de amostra em α -alumina.

Para a determinação dos parâmetros cinéticos, E_a e fator pré-exponencial, associados à primeira etapa de decomposição da amostra, foram selecionados intervalos de temperatura nas diferentes razões de aquecimento, como mostrado na Tabela 8, sendo estes referentes apenas ao primeiro evento térmico observado nas curvas TG da Figura 17.

Tabela 8-Razão de aquecimento (β), intervalo de temperatura (T_i e T_f) e perda de massa (Δm) obtidos das curvas TG para a decomposição do carvedilol, sob atmosfera de N_2 , para cálculo de E_a e $\log A$

$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_i / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,50	234,4	298,8	24,0
5,00	234,4	315,9	22,7
7,51	234,4	324,1	23,7
10,01	234,4	325,3	24,5

Na Tabela 9 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 decomposição. Em destaque está apenas o intervalo utilizado na determinação dos parâmetros cinéticos do processo, como será discutido a seguir.

Tabela 9 - Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a) e fator pré exponencial ($\log A$) obtidos a partir da análise cinética da decomposição do carvedilol

$\alpha / \%$	$E_a / \text{kJ mol}^{-1}$	$\log A / \text{min}^{-1}$
5,0	113,4	9,07
7,6	154,6	13,2
10	172,8	14,9
15	201,8	17,7
20	228,2	20,1
25	256,2	22,7
30	286,8	25,4
40	400,7	35,8
50	526,7	-30,0

Na Figura 18 é possível acompanhar a variação da energia de ativação em função da fração conversional, referente ao processo de decomposição do carvedilol, no intervalo de 2,5 até 50% de fração decomposta.

Figura 18 - Relação da E_a (energia de ativação) com α (fração conversional) durante a decomposição do carvedilol.

Observa-se um aumento da energia de ativação que se estende por todo o intervalo de conversão. A partir de $\alpha = 15\%$ nota-se uma tendência de estabilização no valor de α , que se estende até 30%. Acima deste valor, observa-se um novo aumento intenso na E_a , o que pode sugerir uma transição entre dois processos consecutivos.

A ocorrência de dois eventos consecutivos, explicaria o aumento progressivo e contínuo na curva de E_a em função de α , mas a saída do 2-metóxfenol ocorreria na região de estabilização do valor de E_a .

A partir dos parâmetros cinéticos obtidos, empregou-se um tratamento estatístico (Tabela 10), no qual se calculou a média e o desvio padrão para os valores de energia de ativação considerando, separadamente, as frações conversionais no intervalo de 7,6 % e 30 %, ampliando a amostragem, tanto para valores maiores, quanto menores de conversão e verificando o efeito desse aumento ou diminuição no desvio padrão, associado à observação da tendência da curva representada na Figura 18.

Tabela 10 – Tratamento estatístico para a determinação do intervalo de conversão empregado no estudo cinético

n	Intervalo de conversões / %	E_a / kJ mol ⁻¹	sd*
6	7,5 - 30	216	50
4	10 - 25	215	36
4	15 - 30	243	37
3	10 - 20	201	28
3	15 - 25	229	27

* desvio padrão

Para o intervalo de 7,5 – 30% (n = 6) há um elevado desvio padrão. O valor de $\alpha = 10\%$ se situa na região de decréscimo da curva de correlação, comprometendo os intervalos de 10-20 e 10-25%. No caso de 15 – 25% exclui-se o valor de $\alpha = 30\%$, que claramente se coloca na curva de correlação.

Assim, foi sugerido o intervalo de 15 – 30% (n = 4), para o qual nota-se um valor relativamente baixo de desvio padrão, dentro da inflexão, que leva à mudança na concavidade da curva, tendo-se os pontos alinhados na região de certa estabilização (Fig. 18). Nesse intervalo, a média dos valores de energia de ativação foi de $E_a = 243 \pm 32$ kJ mol⁻¹ e $\log A = 22 \pm 3$ min⁻¹, para o evento de saída do 2-metóxfenol.

4.4 Estudo do polimorfismo em carvedilol

Cristais de carvedilol foram obtidos mediante cristalização por evaporação lenta do solvente, a partir das soluções saturadas e diferentes condições de temperatura, conforme descrito na parte experimental. A Figura 19 apresenta resultados típicos desses processos de cristalização, usando como exemplo soluções de clorofórmio e os cristais obtidos a 5°C (Fig. 19.a) e a 25°C (Fig. 19.b).

Figura 19-. Foto dos recipientes no processo de cristalização com evaporação lenta do solvente. a) 5°C-Clorofórmio, evaporação do solvente a 5°C e b) 5A – clorofórmio, evaporação do solvente a 25°C.

É possível observar a formação de cristais nas paredes do tubo, os quais, em alguns casos, também foram considerados nas análises de polimorfismo, pois apresentavam estruturas bem formadas. Assim, no total foram consideradas 28 amostras.

Inicialmente as amostras foram submetidas a uma avaliação por microscopia óptica e os resultados usados para avaliar a qualidade dos cristais e observar possíveis diferenças entre eles. Observou-se que os cristais obtidos no fundo dos tubos e nas paredes eram semelhantes morfológicamente, porém com dimensões diferentes.

Após essa análise inicial, concluiu-se que os cristais se apresentam em quatro formas básicas, nomeadas conforme a Tabela 5, da Parte Experimental:

Aglomerados de camadas concêntricas: 2R

Agulhas: 3B, 5A, 5C e comercial

Prismas: 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3R

Placas: 3A, 4A, 4B

Algumas amostras não formaram cristais, mesmo após 2 meses de repouso.

A Figura 20 apresenta micrografias ópticas de alguns cristais obtidos por evaporação lenta de solvente do fármaco carvedilol, exibindo as diferentes formas cristalinas obtidas.

Figura 20- Micrografias ópticas, com ampliação de 10x dos diferentes tipos de cristais de carvedilol obtidos sob diferentes condições de cristalização. Camadas concêntricas (amostra 2R), agulhas (amostra 5C), prismas (amostra 3R) e placas (amostra 4A).

Portanto, a partir desses diferentes tipos de morfologia, deduziu-se a presença de quatro estruturas cristalinas diferentes originadas dos processos de cristalização nos solventes e temperaturas utilizados. As amostras da Figura 20 foram selecionadas como representativas para os demais estudos, pelas dimensões e definição dos cristais obtidos submetidas caracterização térmica, microscopia eletrônica de varredura e difração de raios X de pó.

A Figura 21 apresenta as micrografias eletrônicas de varredura para os casos representativos permitindo confirmar as observações da microscopia óptica, com relação à morfologia das amostras. As amostras 2R e 3R apresentam-se homogêneas e com formas semelhantes às descritas anteriormente, enquanto certa heterogeneidade no tamanho dos cristais pode ser observada nas amostras 4A e 5C.

Figura 21- Micrografias de MEV dos diferentes tipos de cristais de carvedilol obtidos sob diferentes condições de cristalização: a) camadas concêntricas (amostra 2R), b) agulhas (amostra 5C), c) prismas (amostra 3R) e d) placas (amostra 4A).

A caracterização do comportamento térmico do carvedilol foi realizada a partir da obtenção das curvas DSC da amostra comercial e das amostras de diferentes formas obtidas nos experimentos de cristalização em evaporação lenta do solvente. As curvas DSC, no primeiro aquecimento, são apresentadas na Figura 22.

Todas as amostras apresentaram processos atribuídos à fusão na região de 100°C, os quais foram comparados com os dados da literatura para cada forma polimórfica, como será descrito a seguir.

Figura 22: curvas DSC das amostras de carvedilol cristalizadas sob diferentes condições. Atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 3,0 mg.

A curva DSC da amostra comercial de carvedilol apresenta um processo discreto endotérmico centrado em torno de 100°C , que poderia ser referente à evaporação de água de umidade. Entretanto, como não há perda de massa nessa região de temperatura na curva TG/DTG, esse evento foi atribuído a um processo de fusão, seguido de conversão polimórfica. Apesar de que Bubendorf *et al.* [25] afirmem que a forma IV seria a mais biodisponível, é a forma II, considerada a mais estável que a literatura aponta como sendo a forma comercializada.[34]

Assim, seria possível concluir que a curva DSC da amostra comercial se refere à forma II. Isso é coerente com o ponto de fusão descrito por Bubendorf *et al.* [25], como sendo $T_{fus} = 114\text{-}115^\circ\text{C}$, enquanto a amostra apresentou $T_{fus} = 114,6^\circ\text{C}$ (*onset*), com pico em $118,8^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{fus} = 118,2 \text{ J g}^{-1}$. O pequeno pico observado em $101,5^\circ\text{C}$ poderia estar relacionado com a presença de racematos ($T_{fus} = 94\text{-}96^\circ\text{C}$, segundo Hildesheim *et al.*²⁷⁻³⁰), da forma III ($T_{fus} = 96\text{-}110^\circ\text{C}$, segundo Ratkalet *al.*²⁴), ou, ainda, da forma IV ($T_{fus} = 94\text{-}96^\circ\text{C}$, segundo Bubendorf *et al.* [25]), que seriam concomitantes da forma II, na amostra comercial.

Observações semelhantes podem ser feitas com relação à curva DSC da amostra 5C, que apresentou o primeiro pico com $T = 94,3^\circ\text{C}$ (*onset*), com pico em $102,0^\circ\text{C}$ e

$\Delta H = 21,4 \text{ J g}^{-1}$. A baixa intensidade desse pico sugere que pode tratar-se de uma conversão polimórfica envolvendo fusão e cristalização ou fusão de mistura racêmica.[28-31]

Em seguida surge o pico de fusão da forma II com $T_{fus} = 112,5^\circ\text{C}$ (*onset*), com pico em $114,8^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{fus} = 78,6 \text{ J g}^{-1}$. Esses dados sugerem semelhança entre a forma comercial e a amostra 5C.

Essa conclusão é corroborada pelos difratogramas de raios X, apresentados na Figura 23, nos quais é possível verificar que o carvedilol comercial apresenta picos principais em valores de 2θ muito próximos daqueles descritos por Bubendorf *et al.* [25], para a forma II, conforme os dados reunidos na Tabela 11.

Figura 23. Difrátogramas de raios X para as diferentes formas obtidas por recristalização e da amostra comercial do carvedilol.

Tabela 11. Picos dos difratogramas de raios X para as diferentes formas obtidas por recristalização e da amostra comercial do carvedilol, comparados com as formas polimórficas descritas na literatura

Amostra	2 θ / °											
Carvedilol comercial	5,66*	11,6	12,8	14,7	17,4*	18,2*	20,1	-	24,1*	26,1*	-	
5C	5,80	11,2	12,8	14,7*	17,4	18,1	20,2	22,8	24,2*	26,1	-	
Forma II ^{25,31}	5,9	11,1	-	14,9	17,6	18,5	-	-	24,4	-	-	
Forma IV		11,9*		14,2*	17,7	18,3*	19,2*	21,7*	22,2	24,2*	27,4	
3R	8,10	9,02	11,3	14,8	17,1	19,1	20,8	21,7	22,7	26,4	-	
Forma III ³²	8,40*	9,30	11,6	14,2	17,4*	19,4	20,6	21,4	22,0*	26,5	-	
2R	6,8	8,05	14,7*	18,9*	19,6	21,7*	24,2	25,8	27,4	29,4	-	
Forma IX ²⁶	6,46	8,49	14,7	18,3	19,3	21,9	24,6	25,6	27,6	29,6	-	
4A	6,80	8,10	14,6	15,2	17,1	19,2	20,4	21,0	26,3	28,1	36,4	

* picos mais importantes, segundo a literatura ou o difratograma.

Apesar de algumas coincidências com a forma IV e os indícios de transformação de fase na curva DSC das duas formas, nota-se que maioria das coincidências de DRX se dão com a forma II, já que a forma IV é um hemihidrato [25].

Curvas DSC na modalidade aquecimento-resfriamento, também foram obtidas para as amostras de carvedilol comercial e para a amostra 5C, tendo ambas apresentado praticamente o mesmo comportamento, inclusive com coincidência nas temperaturas dos eventos térmicos, como pode ser visto na Figura 24.

Nota-se nessas curvas, que não ocorre cristalização nem no resfriamento nem no aquecimento, mas há uma conversão endotérmica centrada em 101,9°C em ambos os casos, seguida da fusão com pico em 118,8°C (comercial) e 115,0°C (5C). No segundo aquecimento surge um evento de transição vítrea, representado pela mudança na linha base do sinal DSC em $T_g = 39,6^\circ\text{C}$ (comercial) e $40,2^\circ\text{C}$ (5C), ambas tomadas no “*middle point*”, revelando que as amostras realmente assumem caráter amorfo após a fusão no primeiro aquecimento.

Figura 24- curvas DSC na modalidade de ciclos de aquecimento-resfriamento para a amostra de carvedilol comercial e a 5C. Condições: Atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 3,0 mg.

A amostra 3R apresentou um evento endotérmico de fusão em $T_{fus} = 97,5^\circ\text{C}$ (*onset*) e pico em $106,5^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{fus} = 142,1 \text{ J g}^{-1}$. Ciclos sucessivos de aquecimento-resfriamento (Fig. 25.a) não revelaram cristalização das amostras, mas um desvio de linha base típico de transição vítrea, confirmando o caráter amorfo da amostra, com $T_g = 39,6^\circ\text{C}$ (*middlepoint*). Essas informações sugerem tratar-se da forma polimórfica III, o que é coerente tanto com os dados de difração de raios X, apresentados na Tabela 11, quanto com as informações sobre a fusão dessa forma descritas por Hildesheim *et al.* [27-30], que reporta um ponto de fusão $T_{fus} = 96 - 110^\circ\text{C}$, com a temperatura exata dependendo da massa de amostra.

Figura 25- Curvas de aquecimento e resfriamento para as amostras: (a) 4A (b) 2R e (c) 3R. Condições: Atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, suporte de amostra em alumínio com orifício central na tampa e massa de amostra de aproximadamente 3,0 mg.

A curva DSC da amostra 2R apresentou um evento endotérmico de fusão com $T_{fus} = 93,6^\circ\text{C}$ (*onset*) e pico em $102,9^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{fus} = 153,6 \text{ J g}^{-1}$. Ciclos sucessivos de aquecimento-resfriamento (Fig. 25.b) também não revelaram cristalização da amostra, mas um desvio de linha base típico de transição vítrea, confirmando o caráter amorfo, com $T_g = 40,5^\circ\text{C}$ (*middle point*). Essas informações sugerem tratar-se da forma polimórfica IX, considerando-se os dados de difração de raios X, apresentados na Tabela 11, e as informações

sobre a fusão dessa forma descritas por Zupet *et al.* [26], que reporta um ponto de fusão $T_{fus} = 94,5 - 96,5^{\circ}\text{C}$, com a amostra apresentando caráter higroscópico.

Com respeito à amostra 4a, a curva DSC apresenta um pico com um ombro, com $T_{onset} = 94,4^{\circ}\text{C}$ e pico em $106,8^{\circ}\text{C}$. A presença do ombro leva a uma suspeita da presença de uma mistura das formas III, que, segundo Hildesheim *et al.* [27-30], tem fusão com $T_{fus} = 96 - 110^{\circ}\text{C}$ e IX, já que a temperatura do pico de fusão coincide com aquela observada para a amostra 2R. Tais propostas recebem embasamento pelos dados da Tabela 11, na qual se pode observar que a amostra 4A, apresenta em seu difratograma de raios X, picos das duas formas III e IX.

Assim, após essa avaliação das formas polimórficas do carvedilol obtidas de acordo com as condições descritas na Parte Experimental dessa dissertação, seria possível fazer as seguintes constatações:

Amostra comercial e 5C: cristais aciculares, forma polimórfica II;

Amostra 3R: cristais de forma prismática, forma polimórfica III;

Amostra 2R: cristais em camadas concêntricas, forma polimórfica IX e

Amostra 4A: cristais em placas e aglomerados menores, formas polimórficas III e IX.

5- Conclusão

5. Conclusão

- O carvedilol comercial funde em Após a fusão, o carvedilol se decompõe termicamente em atmosfera inerte de nitrogênio ocorre em uma única etapa sem resíduos no suporte de amostra, com a liberação de 2-metoxifenol e amônia. Em ar a decomposição se dá com formação de resíduo carbonizado, como intermediário. Antes da fusão a forma comercial passa por um evento endotérmico que pode representar tanto a fusão de racematos, quanto uma conversão de fase. Esses dados sugerem que a amostra comercial de carvedilol se refere à forma polimórfica II, a mais estável descrita na literatura.
- O carvedilol não apresentou interações com os seguintes excipientes, normalmente encontrados em suas formulações comerciais: estearato de magnésio, sacarose, PEG 6000, α -lactose monohidratada, HPMC, PVP e celulose microcristalina.
- Com relação ao polimorfismo, foram obtidos cristais aciculares à partir de soluções saturadas do fármaco em clorofórmio, mantidas a 5°C, referentes à forma polimórfica II do carvedilol, cujo comportamento térmico é semelhante ao da amostra comercial. À partir de soluções saturadas de carvedilol na mistura éter-etanol foram obtidos cristais em forma prismática, atribuídos à forma polimórfica III. Finalmente cristais em forma de placas em camadas concêntricas foram cristalizados em meio de etanol a 40°C, referentes à forma polimórfica IX. Uma mistura das formas III e IX resultou da cristalização do carvedilol a partir de acetonitrila a 25°C.
- Os estudos da cinética da primeira etapa de degradação do carvedilol, mostraram que ela ocorre com interferência dos processos de conversão e da segunda etapa de decomposição.

Referências

Referências Bibliográficas

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO) **World health statistics**.2012. Disponível em:<http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html>. Acesso em:04 fev. 2013.
- [2] NOBRE, F.; LIMA, N.K.C. Hipertensão arterial: conceito, classificação e critérios diagnosticos. In: CHAGAS, A.C.P.; LAURINDO, F.R.M.; PINTO, F.; In **Manual de cardiologia SOCESP**. São Paulo: Atheneu, 2000.590 p.
- [3] MANO,R. **Manual de hipertensão arterial**. 2009. Disponível em: <<http://www.manuaisdecardiologia.com>>. Acesso em: 15 fev. 2013.
- [4]SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Prevenção e tratamento da hipertensão arterial**. 2013. Disponível em: <<http://www.eusou12por8.com.br/prevencao-e-tratamento.aspx>>.Acesso em:12 nov. 2014.
- [5] SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA:I Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.17,n. 1,p. 31-43, 2010.
- [6] SANTOS S.X.; CAVALHEIRO E.T.G. The potentialities of using a graphite–silicone rubber composite electrode in the determination of propranolol. **Analytical Letters**, v. 44,;p. 850-862, 2011.
- [7]SANTOS S.X.; CAVALHEIRO E.T.G., BRETT C.M.A. Analytical potentialities of carbon nanotube/silicone rubber composite electrodes: the determination of propranolol. **Electroanalysis**, v. 22, p. 2776-2783,2010.
- [8]CERVINI, P. ; RAMOS, L. A. ; CAVALHEIRO, E. T. G. .Determination of atenolol at a graphite polyurethane composite electrode.**Talanta**, v. 72, p. 206-209, 2007.
- [9]CALIXTO, C. M. F. ; CERVINI, P. ; CAVALHEIRO, E. T. G. .Determination of atenolol in environmental water samples and pharmaceutical formulations at a graphite-epoxy composite electrode. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry** ,v. 92, p. 561-570, 2012.
- [10] THE Merck index:- an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 12. ed. Whitehouse Station: Merck, 1996. p. 308.

[11] GOLAN, D.E.; TASHJIAN, A.H.; ARMSTRONG, A.W; **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009 p.117-130.

[12] AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 678-679.

[13] McCRONE, W.C. **Polymorphism in physics and chemistry of the organic solid state**. New York: WileyInterscience, 1965. v.2, p.726-767.

[14] BYRN, S.R.; PFEIFFER, R.R.; STOWELL, J.G. **Solid state chemistry of drugs**. West Lafayette: SSCI, 1999. P. 574.

[15] MACKENZIE, R.C. Nomenclature in thermal analysis, part IV. **Thermochimica Acta**, v. 28, p. 1-6, 1979.

[16] IONASHIRO, M.A.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v.26, n. 121, p. 17-24, 1980.

[17] THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. XXXI and National Formulary XXVI. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, 2008.589 p.

[18] VOGT, F. G.; CHETINA, O.V.; SIMON, P.; KENNADY, J. M.; KATRINCIC, L. M.; CARLTON, R. A.; CACCHIO, T. N.; SPOORS, G.P.; MUELLER, R. L.; COPLEY, R. C. B. Isomorphism, disorder, and hydration in the crystal structures of racemic and single-enantiomer carvedilol phosphate. **Crystal Growth & Design**, v. 10, p. 2713-2733, 2010.

[19] KOVAČIČ, B.; PLANINŠEK, O.; VREČER, F.; KOVAČIČ, B.; Solid dispersions of carvedilol with porous silica. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, p. 427-433, 2011.

[20] RAUT, D. M.; MAHAJAN, D. T. ; BODKE, P. S. ; SAKHARKAR, D. M. ; RAUT, D. M.; Determination of traces of amorphous carvedilol content in carvedilol drug substance and drug product using modulated differential scanning calorimetry. **Der Pharmacia Lettre**, v. 3, p. 1-12, 2011.

[21] KUKEC, S.; VRECER, F.; SRCIC, S.; VRBANEC, T.; DREU, R.; KUKEC, S.; Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator. **International Journal Pharmaceutics**, v. 430, p. 74-85, 2012.

- [22] POKHARKAR, V. B. ; PARADKAR, A.; MAHADIK, K. R. ; AMBIKE, ; A. A.; PADAMWAR, M. N. ; MANDPE, L. P.; POKHARKAR, V. B. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. **Powder Technology** , v. 167,p. 20-25, 2006.
- [23] POTLURI, R.H.,VEERAREDDY, P.R.; JUKANTI, R.;BANDARI, S.; POTLURI, R.H. K. Solubility enhancement and physicochemical characterization of carvedilol solid dispersion with Gelucire 50/13. **Archives of Pharmaceutical Research**,v. 34, p. 51-57, 2011.
- [24] RATKAI, Z.; BARKOCZY, J.; SIMIG, G.; GREGOR, T.; VERECZKEY, G.; NEMETH, N.; NAGY, K.; CSELENYAK, J.; SZABO, T.; BALAZS, L.; DOMAN, I.; GREFF, Z.; NAG, P. K.; SERES, P. **Process and intermediates for preparing 1-[9'H-carbazol-4'-yloxy]-3-[2''-(2'''-methoxy-phenoxy)ethyl]-amino]-propan-2-ol [carvedilol]**. EP 0918055 A1, 26 maio 1999.
- [25] BUBENDORF, A.G.; GABEL, R.D.; HENNING, M.; KRIMMER, S.; NEUGEBAUER, G.; PREIS, W.; WIEL, A. **Pseudopolymorphic forms of carvedilol**. EP 1432681 B1. 22 ago.2007
- [26] ZUPET, R.; GRČMAN, M.; SMRKOLJ, M. **New Crystalline forms of carvedilol**. WO 2005/ 021504 A2, 10 mar.2005.
- [27] HILDESHEIM, J.; FINOGUEEV, S.; ARANHIME, R.; DOLITZKY, B.; BEM-VALID, S.; KOR, I. **Carvedilol**. US 7,056,942 B2, 06 jun.2006
- [28] HILDESHEIM, J.; FINOGUEEV, S.; ARANHIME, R.; DOLITZKY, B.; BEM-VALID, S.; KOR, I. **Carvedilol**.US 7,126,008 B2, 24 out.2006.
- [29] KOR-SADE, I.; WIZEL, S. **Crystalline solids of carvedilol and processes for their preparation**. US 7598396 B2. 06 out. 2009.
- [30] HILDESHEIM, J.; FINOGUEEV, S.; ARANHIME, R.; DOLITZKY, B.; BEM-VALID, S.; KOR, I. **Carvedilol**.US 7,485,663 B2, 03 fev.2009.
- [31] LIFSHITZ , I; WIZEL, S. **Crystalline forms of carvedilol and processes for their preparation**. US 20070043099 A1. 22 fev. 2007.
- [32]HILDESHEIM, J; FINOGUEEV, S.; ARANHIME, R.; DOLITZKY, B.; BEM-VALID, S.; KOR, I; **Carvedilol**.US 7,606,274 B2, 20 out. 2009.

[33] SHAH, D.R.; NAIK, A. P.; PUROHIT, P. Y.; SHARMA, R.; AGARWAL, V. K. **Process for manufacture of racemic carvedilol**. US 7,875,730 B2, 25 jan.2011.

[34]CHEN, W.; GALOP, M.;OH, C. K. **Carvedilol polymorph**. US 0152756A1, 05 ago. 2004

[35] 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.

[36] 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.

[37] IONASHIRO, M. **Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo: Giz Editorial, 2005. 80 p.

[38] DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, E. T. G. **Princípios e aplicações de análise térmica**. São Carlos: IQSC, 2012. 40 p.

[39] STORPIRTIS, S.; GONCALVES, J. E. ; CHIANN, C. ; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. v. 1. p. 21-64.

[40] MEDEIROS, A.F.D.; SANTOS, A.F.O.; SOUZA, F.S.; BASÍLIO-JR, I.D.; VALDILÂNIO, J.; PROCÓPIO, J.V.V.; SANTANA, D.P.; MACÊDO, R.O. Thermal studies of pre-formulates of metronidazoleobtainedby spray drying technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 89, p. 775-781, 2007.

[41]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.

[42] THOMPSON, K.C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 83-87, 2000.

[43] GUINESI, Luciana Simionatto. **Estudo analítico, termoanalítico e cinético de complexos de estanho-titânio-EDTA como precursores na obtenção de óxidos mistos de Ti0,90Sn0,10O2 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.

[44] OLIVEIRA, M. A. D. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, p. 1224-1230, 2011.

[45] MÁLEK, J. Kinetic analysis of crystallization processes in amorphous materials. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 239-253, 2000.

[46] WENDLANDT, W. W. **Thermal analysis**. 3. ed. New York: John Wiley, 1986. 814 p.

[47] BACA, L.; PLEWA, J.; PACH, L.; OPFERMANN, J. Kinetic analysis crystallization of alpha-Al₂O₃ by technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 66, p. 803-813, 2001.

[48] 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.

[49] OZAWA, T. Kinetic analysis of derivate curves in thermal analysis. **Journal Thermal Analysis**, v. 2, p. 301-324, 1970.

[50] 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.

[51] DOYLE, C. D. Estimating isothermal life from thermogravimetric data. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 6, p. 639-642, 1962.

[52] 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.

[53] GIL, E.S.; BRANDÃO, A.L.A. **Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico**. São Paulo: Pharmabooks, 2007.285p.

[54] THERMO SCIENTIFIC for Ominic9, version Ominic series 9.1.24. [S.I.] Thermo Fisher Scientific Inc., 2012. 1CD-ROM

[55] AMORIM, Pedro Henrique Oliveira. **Caracterização térmica e estudo de polimorfismo de fármacos e anti-hipertensivos da classe do β bloqueadores: Nadolol e Atenolol.** 2012. 95f. Dissertação (Mestrado em química analítica e inorgânica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

[56] COREG: comprimidos. Responsável técnico Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche químicos e farmacêuticos S.A. 2014. Bula de remédio.

[57] CARDIOL: comprimidos. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda., 2014. Bula de remédio.

[58] Divelol: comprimidos. Responsável técnico Erica Mayumi Matsumoto. São Paulo: Laboratório Baldacci S.A., 2014. Bula de remédio

[59] ICTUS: comprimidos. Responsável técnico Dante Alario Junior. Taboão da Serra. Biolab Sanus farmacêutica Ltda., 2014. Bula de remédio.

[60] PINTO, M.A.L. **Estudos termoanalíticos da carbamazepina: hidratação/desidratação, decomposição térmica e interações com excipientes empregados em formulações farmacêuticas.** 2012. 102f. Dissertação (Mestrado em química analítica e inorgânica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

[61] The Merck Index:- an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 12. Ed. Whitehouse Station: Merck, 1996. p. 1305