



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS



CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO E
DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS TÉRMICOS E DE
DISSOLUÇÃO DA NIFEDIPINA

Renata da Silva Leite

Recife

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

**Caracterização do Estado Sólido e Determinação dos Parâmetros
Térmicos e de Dissolução da Nifedipina**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêutica na Área de Concentração: Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Rui Oliveira Macedo

Renata da Silva Leite

Recife

2012

Leite, Renata da Silva

Caracterização do estado sólido e determinação dos parâmetros térmicos e de dissolução da nifedipina / Renata da Silva Leite. – Recife: O Autor, 2012.

79 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Rui Oliveira Macedo.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas, 2012.

Inclui bibliografia, anexo e apêndice.

1. Química farmacêutica. 2. Nifedipina. 3. Dissolução. I. Macedo, Rui Oliveira. II. Título.

616.963

CDD (22.ed.)

UFPE
CSS2012-53

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

**Caracterização do Estado Sólido e Determinação dos
Parâmetros Térmicos e de Dissolução da Nifedipina**

BANCA EXAMINADORA:

Membro Externo Titular

Prof. Dr. Irinaldo Diniz Basílio Júnior – UFAL

Membro Interno Titular

Prof. Dr. Fábio Santos de Souza – UFPB

Membros Suplentes

Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão – UFRN

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto – UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Dalci José Brondani

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof^ª. Dr^ª. Nereide Stella Santos Magalhães

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof^ª. Dr^ª. Ana Cristina Lima Leite



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRO-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Recife, 28 fevereiro de 2012.

Defesa de Dissertação de Mestrado de **Renata da Silva Leite**, defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 28 de fevereiro de 2012 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores:

PRESIDENTE E PRIMEIRO EXAMINADOR INTERNO: Rui Oliveira Macedo do Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE.

Assinatura: Rui Oliveira Macedo

SEGUNDO EXAMINADOR INTERNO: Fábio Santos de Souza do Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba-UFPB.

Assinatura: Fábio Santos de Souza

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Irinaldo Diniz Basílio Júnior da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas - UFAL.

Assinatura: Irinaldo Diniz Basílio Júnior

DEDICATÓRIA

À Deus por seu infinito amor.

Aos meus pais Reginaldo e Maria do Socorro,

Aos meus irmãos Rômulo e Ruana.

Aos meus familiares e amigos.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** em primeiro lugar sempre, pelo seu amor infinito e misericordioso, pela sua bondade, pela força que sustenta e dá sentido a minha vida;

Aos meus pais **Reginaldo** e **Maria do Socorro** e aos meus irmãos **Rômulo** e **Ruana**, pelo amor, pela confiança, o apoio e a segurança que impulsionam o meu caminhar. A **Maria Helena** minha sobrinha querida pela alegria e esperança que contagiam meu coração.

A toda minha **família**, pela dedicação e incentivo e a **Victor** pelo carinho nos momentos em que esteve ao meu lado;

Ao **Prof. Fábio Santos de Souza**, pela orientação, apoio e disponibilidade em orientar esse trabalho, além de sua amizade;

Aos **colegas** do Laboratório de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos (LCQPF) em especial a **Caio, Lays, Valmir, Ana Paula, Valdilânio, Solange, Severino, Taynara** e ao **Prof. Rui Macedo** pelo apoio e auxílio no decorrer de todo o trabalho;

As minhas colegas de pós-graduação **Daniela** e **Cynthya**, pelo companheirismo e amizade;

À **Universidade Federal da Paraíba**, pela estrutura física que possibilitou o desenvolvimento desse trabalho;

Ao **PET Farmácia/UFPB** pelo impulso à iniciação científica durante minha vida acadêmica e as amizades então construídas;

Aos meus **amigos** que fazem toda a diferença na minha vida.

À **Universidade Federal de Pernambuco**, pela oportunidade de fazer parte desse programa.

A todos que fazem o **Departamento de Ciências Farmacêuticas** da UFPE. A **Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas** da UFPE.

As pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho ou estiveram presentes ao meu lado nesta jornada.

RESUMO

Devido ao exacerbado crescimento do mercado nacional farmacêutico e a diversidade de produtos farmacêuticos obtidos por diferentes tecnologias, as indústrias farmacêuticas são desafiadas a desenvolver e aprimorar metodologias para o controle de qualidade dessas matérias primas. Caracterizar o estado sólido da nifedipina e desenvolver métodos de caracterização através da correlação de parâmetros térmicos e de dissolução do fármaco foram os objetivos deste trabalho, de modo a obter informações rápidas a cerca de padrões tecnológicos e de qualidade da matéria-prima. Cristais de nifedipina foram obtidos através da recristalização em metanol, álcool isopropílico, acetona, acetato de etila, clorofórmio e diclorometano. Os cristais foram analisados através das técnicas térmicas (TG, DTA e DSC *cooling*), Difração de raios X, Infravermelho e dissolução. Os dados de Ozawa mostraram um comportamento cinético de ordem zero a nifedipina com valores de E_a (123,3 KJ/mol \pm 0,1), fator de frequência (25,93 min⁻¹ \pm 0,89), na fração decomposta $\alpha_{0,1}$ e $\alpha_{0,9}$. A curva calorimétrica DTA mostrou que ocorre fusão na temperatura inicial (T_i) em 171,32 °C e temperatura final (T_f) em 180,93°C, com uma transição de fase correspondendo a um processo endotérmico em 175,16°C com calor de reação de 99,55 J g⁻¹. Os dados termogravimétricos mostraram a decomposição térmica do fármaco em duas etapas: a primeira etapa ocorreu na temperatura inicial (T_i) em 198°C e temperatura final (T_f) em 313°C com perda de massa $\Delta m_1 = 93.4\%$ e a segunda etapa $\Delta m_2 = 4.0\%$ ($T_i = 533,24$ °C e $T_f = 677,58$ °C). Os dados do DSC-fotovisual evidenciaram o processo de fusão e o processo de volatilização do fármaco, correspondente a primeira etapa de perda de massa. Os dados do DRX mostraram que esta matéria-prima apresenta diferentes formas cristalinas quando submetido a processos de recristalização por diferentes solventes. Utilizando dados de TG isotérmico foram calculadas as constantes de perda de massa (k_0) para os cristais nas temperaturas 180, 190, 200, 210 e 220°C. Os valores de k_0 evidenciaram a variação na estabilidade térmica entre os cristais. Os perfis de dissolução dos cristais mostraram forte dependência do pH e grande variação entre os cristais de acordo com o solvente de recristalização. A correlação entre as técnicas térmicas e de dissolução consiste em uma importante ferramenta que pode ser aplicada na caracterização de diferentes formas físicas, no controle de qualidade de matérias-primas ativas e no desenvolvimento de medicamentos.

Palavras-chave: Nifedipina, Análise térmica, dissolução.

ABSTRACT

Exacerbated due to the national pharmaceutical market growth and diversity of pharmaceutical products produced by different technologies, pharmaceutical companies are challenged to develop and improve methodologies for quality control of these raw materials. To characterize the solid-state nifedipine and develop methods of characterization through the correlation of thermal parameters and dissolution of the drug were the objectives of this work in order to obtain rapid information about technological standards and quality of raw material. Nifedipine crystals were obtained by recrystallization from methanol, isopropyl alcohol, acetone, ethyl acetate, chloroform and dichloromethane. The crystals were analyzed by thermal techniques (TG, DTA and DSC cooling), X-ray diffraction, infrared and dissolution. Data from Ozawa showed a zero order kinetic behavior of nifedipine with values of E_a ($123.3 \text{ kJ / mol} \pm 0.1$), frequency factor ($25.93 \pm 0.89 \text{ min}^{-1}$), the fraction decomposed $\alpha_{0,1}$, and $\alpha_{0,9}$. The DTA curve calorimetry showed that fusion occurs at the initial temperature (T_i) at 171.32°C and final temperature (T_f) at 180.93°C with a transition phase corresponding to an endothermic process in 175.16°C with heat of reaction of 99.55 g J^{-1} . The TG data showed thermal decomposition of the drug in two stages: the first step was the initial temperature (T_i) at 198°C and final temperature (T_f) at 313°C with weight loss $\Delta m_1 = 93.4\%$ and the second step $\Delta m_2 = 4.0\%$ ($T_i = 533.24^\circ \text{C}$ and $T_f = 677.58^\circ \text{C}$). The data from DSC-fotovisual showed the melting process and the process of volatilization of the drug corresponding to the first stage weight loss. The XRD data shows that this raw material has different crystalline forms when subjected to recrystallization processes by different solvents. Using data TG isothermal constants were calculated from weight loss (k_0) for the crystals at temperatures $180, 190, 200, 210$ and 220°C . K_0 values showed variation in the thermal stability of the crystals. The dissolution profiles of the crystals showed strong dependence on pH and large variation between the crystals according to the recrystallization solvent. The correlation between the thermal and winding techniques is an important tool which can be applied to the characterization of different physical forms, for quality control of raw materials and active drug development.

Key words: Nifedipine, thermal analysis, dissolution.

ABREVIATURAS E SIGLAS

A = Fator de frequência

Ae = Frequência de Arrhenius

°C = Graus Celsius

CIVIV = Correlação *in vitro in vivo*

dm/dt = razão da perda de massa por unidade de área, P é a pressão de vapor

dm/dt = Velocidade de perda de massa por unidade de área

DRX = Difração de Raios-X

DSC = Calorimetria de Varredura Diferencial

DTA = Análise Térmica Diferencial

E_a = Energia de ativação

Fc = Fator de correção

FT-IR = Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

GC = Cromatografia Gasosa

k₀ = Constante cinética de perda de massa

K_{vap} = coeficiente de vaporização

M = Massa molar

M = massa molecular do vapor de evaporação

min = minuto

n = Ordem de reação

P = pressão de vapor

P_a = Pressão de vapor

PIR = Pirólise

R = Constante dos gases

T = Temperatura

T_d = Tempo de dissolução

T_f = Temperatura final

TG = Termogravimetria

T_i = Temperatura inicial

T_p = Tempo de pressão de vapor

UV = Ultravioleta

α = constante de vaporização

ΔH_f = Calor de fusão molar

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1. Fórmula estrutural da Nifedipina	24
Figura 2. Estrutura química das impurezas encontradas nas amostras de Nifedipina.....	25
Figura 3: Difração de Raio X por um cristal.....	36

Capítulo II

Artigo I - Avaliação da Estabilidade Térmica e dos Parâmetros de Dissolução dos Cristais de Nifedipina

Figura 1. Estrutura química da Nifedipina	42
Figura 2. Espectros FTIR de nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (a) metanol, (b) álcool isopropílico, (c) clorofórmio, (d) acetona, (e) acetato de etila e (f) diclorometano.....	45
Figura 3. Espectros de raios-X da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) clorofórmio, (D) acetona, (E) acetato de etila e (E) diclorometano.....	46
Figura 4. Curvas DSC <i>cooling</i> da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) clorofórmio, (D) acetona, (E) acetato de etila e (E) diclorometano.....	47
Figura 5. Curvas DTA e TG da nifedipina matéria prima (NFD).....	48
Figure 6. Curvas TG dinâmicas da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano na razão de aquecimento de 10 °C/min.....	49
Figura 7: Constante de perda de massa nas temperaturas 180, 190, 200, 210 e 220°C da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano.....	51
Figura 8: Perfil de dissolução dos cristais de nifedipina no meio USP fluido gástrico simulado sem enzimas (pH 1.2) com 1% LSS (75 rpm, 900 ml, $n = 3$). Nifedipina materia prima (NFD), cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano.....	52

Figura 9: Perfil de dissolução dos cristais de nifedipina no meio USP tampão acetato sem enzimas (pH 4.5) com 1% LSS (75 rpm, 900 ml, $n = 3$). Nifedipina matéria prima (NFD), cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano..... 53

Figura 10: Perfil de dissolução dos cristais de nifedipina no meio USP tampão fosfato (pH 16.8) com 1% LSS (75 rpm, 900 ml, $n = 3$). Nifedipina matéria prima (NFD), cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano..... 53

Capítulo III

Artigo II - Determinação dos Parâmetros Termoanalíticos da Nifedipina Utilizando TG, DSC e Pir-GC/MS

Figura 1. Curva calorimétrica da nifedipina matéria-prima (NFD) na razão de aquecimento de 5°C/min..... 61

Figura 2. Imagens do DSC-fotovisual da nifedipina..... 62

Figura 3: Curvas termogravimétricas dinâmicas da nifedipina (NFD), nas razões de aquecimento 10, 20 e 40°C/min..... 63

Figura 4: Pirogramas obtidos para a nifedipina matéria prima (NFD), nas temperaturas de 300°C, 400°C, 500°C e 600°C..... 64

Figura 5: Pirogramas obtidos para os cristais de nifedipina obtidos em metanol (A), álcool isopropílico (B), acetona (C), acetato de etila (D), clorofórmio (E) e diclorometano (F) na temperatura de 300°C..... 64

LISTA DE TABELAS

Capítulo II

Artigo I - Avaliação da Estabilidade Térmica e dos Parâmetros de Dissolução dos Cristais de Nifedipina

Tabela 1: Resultados obtidos por TG dinâmico na razão de aquecimento de 10 °C/min..... 49

Tabela 2: Parâmetros cinéticos da primeira etapa de decomposição dos cristais de nifedipina nas razões de 10, 20 e 40 °C/min de acordo com o modelo de Ozawa (n =3). 50

Tabela 3: Valores da constante cinética de perda de massa para os cristais de nifedipina..... 51

Tabela 4: Percentual de nifedipina dissolvida em 1 hora de dissolução nos meios : USP fluido gástrico simulado sem enzimas (pH 1.2) com 1% LSS, USP tampão acetato (pH 4.5) com 1% LSS e USP tampão fosfato (pH 6.0) com 1% LSS. (75 rpm, 900 ml, n = 3)..... 54

Capítulo III

Artigo II - Determinação dos Parâmetros Termoanalíticos Da Nifedipina Utilizando TG, DSC e Pir-CG/MS

Tabela 1: Valores das Pressões de Vapor obtidos para os cristais de nifedipina nas razões de aquecimentos de 10, 20 e 40°C/min..... 65

SUMÁRIO

1. Introdução	19
2. Objetivos	21
2.1. Geral	21
2.2. Específicos	21

Capítulo I – Revisão Bibliográfica

3. Revisão Bibliográfica	23
3.1. Nifedipina	23
3.1.1. Propriedades Farmacológicas	23
3.1.2. Propriedades Físico-químicas	24
3.1.3. Métodos Analíticos	25
3.2. Polimorfismo	25
3.3. Dissolução	26
3.4. Classificação Biofarmacêutica	28
3.5. Análise Térmica	29
3.5.1. Termogravimetria (TG)	29
3.5.2. Análise Térmica Diferencial (DTA)	31
3.5.3. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	32
3.5.4. Pressão de Vapor	33
3.6. Difração de Raios X	35
3.7. Pirólise Acoplada à Cromatografia Gasosa Capilar e Espectrometria de Massa (Pir-GC/MS)	36

Capítulo II

Artigo I – Avaliação da Estabilidade Térmica e dos Parâmetros de Dissolução dos Cristais de Nifedipina.....	40
Resumo.....	40
1. Introdução	41
2. Experimental	42
2.1. Materiais	42
2.2. Preparação dos cristais.....	42
2.3. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	42
2.4. Difratomia de Raios X.....	43
2.5. Análises de DTA... ..	43
2.6. Análises de DSC <i>cooling</i>	43
2.7. Análises de TG.....	43
2.8. Dissolução.....	44
3. Resultados e Discussão.....	44
3.1. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	44
3.2. Análise de Difração de Raios X.....	45
3.3. DSC <i>cooling</i>	46
3.4. Análises termogravimétricas	47
3.5. Dissolução	51
4. Conclusão	54
5. Referências	55

Capítulo III

Artigo II – Determinação dos Parâmetros Termoanalíticos da Nifedipina

Utilizando TG, DSC e Pir-CG/MS.....	58
Resumo.....	58
1. Introdução	58
2. Materiais e Métodos	59
2.1. Análises de DSC	59
2.2. Análises termogravimétricas	59
2.3. Pressão de Vapor	60
2.4. Pirólise Acoplada a GC-MS	60
3. Resultados e Discussão.....	61
3.1. Análises térmicas	61
3.2. Pirólise Acoplada a GC-MS	63
3.3. Pressão de Vapor.....	65
4. Conclusão	65
5. Referências	66
4. Conclusão.....	69
5. Perspectivas.....	71
6. Referências Bibliográficas.....	73

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Antes da formulação da substância ativa em uma forma farmacêutica, é essencial que a substância seja caracterizada química e fisicamente. Dentre os estudos que são necessários para garantir a eficácia da forma farmacêutica estudada, os estudos de pré-formulação fornecem informações fundamentais para as associações e combinações do fármaco com os adjuvantes farmacotécnicos na produção da forma farmacêutica estável e com características de biodisponibilidade adequadas (LIEBERMAN, LACHMAN & SCHWARTZ, 1989; ANSEL, POPOVICH, & ALLEN, 2007).

Devido ao exacerbado crescimento do mercado nacional farmacêutico e a rigorosa exigência de controle da qualidade dos medicamentos, busca-se aprimorar os estudos de pré-formulação para avaliação de incompatibilidades e/ou interações entre fármaco e excipiente, além disso, os estudos buscam um meio de demonstrar a pureza química e a equivalência de fármacos, por exemplo, provenientes de diferentes fabricantes (SCHNITZLER, 2002).

A necessidade de se demonstrar a similaridade entre ativos se baseia no fato que diferenças na cristalização, tamanho de partículas e área superficial podem gerar lotes, de um mesmo produto farmacêutico, com biodisponibilidade diferente acarretando prejuízos no tratamento e risco aos pacientes, principalmente quando considerados os fármacos com baixo índice terapêutico (VIEGAS, 2001).

Os estudos termoanalíticos têm sido utilizados como importantes ferramentas na etapa de pré-formulação, oferecendo dados que permitem caracterizar o estado sólido dos fármacos e seus diferentes polimorfos, avaliar a compatibilidade fármaco-fármaco, fármaco-excipiente, determinação de pureza e avaliar estabilidade das matérias primas e pré-formulados, além de produzir resultados rápidos e reprodutíveis, podendo ser utilizada no controle de qualidade de medicamentos, e na determinação de parâmetros de qualidade tecnológica de fármacos e excipientes.

Os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos. Na área de produção farmacêutica e controle de qualidade, os resultados do teste de dissolução podem ser empregados para detectar desvios de fabricação, para assegurar uniformidade durante a produção de um lote e reprodutibilidade lote a lote. Estudos de dissolução também podem ser utilizados para avaliar mudanças após o registro do produto e podem auxiliar na decisão para a realização de estudos de bioequivalência (MARQUES, 2002).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Caracterizar o estado sólido da nifedipina, insumo farmacêutico ativo e determinar seus parâmetros térmicos e de dissolução.

2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar o estado sólido da nifedipina e suas diferentes formas cristalinas por Infravermelho, Difração de Raios-X e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Determinar os parâmetros cinéticos de estabilidade térmica através dos dados termogravimétricos dinâmicos e isotérmicos da nifedipina e suas diferentes formas cristalinas;
- Comparar os perfis de dissolução da nifedipina em relação às diferentes formas cristalinas;
- Elucidar o mecanismo de termodecomposição da nifedipina e suas diferentes formas cristalinas utilizando Pir-GC/MS;
- Determinar as pressões de vapor da nifedipina e de suas diferentes formas cristalinas utilizando as equações de Antoine e Langmuir, a partir dos dados termogravimétricos dinâmicos;

CAPÍTULO I
Revisão bibliográfica

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Nifedipina

3.1.1. Propriedades Farmacológicas

A nifedipina é o éster dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetilpino -4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico, derivado das dihidropiridinas, que atua farmacologicamente por bloqueio de canais de cálcio (LARINI, 2008; PITT, 1997; REVES *et al*, 1982).

Ela foi utilizada inicialmente, no tratamento da angina e atualmente, é também utilizada como agente antihipertensivo (SORKIN *et al*, 1985; DE LUCIA *et al*, 2007).

A nifedipina liga-se aos canais de cálcio presentes nas células musculares cardíacas e vasculares e inibe o influxo transmembranar de cálcio, resultando em diminuição das contrações musculares e consequente vasodilatação arterial periférica (ROSENDORFF *et al*, 2007; CROOM *et al*, 2006).

Esse fármaco está disponível nas formas de cápsulas com a concentração de 10 mg e comprimidos com concentrações de 10, 20, 30, 50 e 60 mg, com liberação imediata ou retardada (KOROLKOVAS, 2008).

A absorção desse fármaco é quase completa, 90% da dose é absorvida quando administrada oralmente, mas sua biodisponibilidade é reduzida devido ao metabolismo hepático de primeira passagem, em torno de 60 a 75%, além disso, ele liga-se fortemente, as proteínas plasmáticas, de 92 a 98% (GOODMAN & GILMAN, 2006; KOROLKOVAS, 2008; PFIZER, 2003).

Seu início de ação varia da seguinte maneira: 60 a 30 minutos para cápsulas, 1 a 2 horas pra comprimidos, sendo de 1,5 a 4,2 horas pra os comprimidos de ação prolongada e por via sublingual inicia sua ação em 3 minutos. (GOODMAN & GILMAN, 2006; KOROLKOVAS, 2008; DE LUCIA *et al*, 2007).

O tempo de meia vida da nifedipina é 2 horas, aproximadamente, sendo sua biotransformação hepática e sua excreção renal, majoritariamente, mas é excretada também pela via retal, de 5 a 15% (GOODMAN & GILMAN, 2006; KOROLKOVAS, 2008; SNIDER, 2008).

Os principais efeitos adversos são rubor facial, cefaléia, edema de membros inferiores, taquicardia, retenção hídrica, náusea diarreia, tonturas, isquemia miocárdica, ginecomastia,

artrite, cegueira noturna e hiperplasia gengival (GIBBONS *et al*, 2003; GOODMAN & GILMAN, 2006; KOROLKOVAS, 2008).

Alguns estudos puseram em questionamento a segurança do medicamento de ação curta, quando utilizado em longo prazo, devido a taquicardia que ele causa, resultante da vasodilatação excessiva que ativa a resposta reflexa do sistema nervoso simpático. Esse efeito não foi observado com o uso de formas com liberação retardada (FURBERG *et al*, 1995; GIBBONS *et al*, 2003).

3.1.2. Propriedades Físico-químicas

A nifedipina é um ácido fraco ($pK_a = 3,93$) e apresenta-se como um pó cristalino, amarelo, inodoro e insípido, praticamente insolúvel na água ($\sim 10\mu\text{g} / \text{mL}$ em água a 37°C), facilmente solúvel na acetona e ligeiramente solúvel no etanol (FRIEDRICH, H. *et al*, 2005, (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A nifedipina, exposta à luz do dia e a certos comprimentos de onda da luz artificial, converte-se imediatamente num derivado da nitrosofenilpiridina. A exposição à luz ultravioleta provoca a formação de um derivado da nitrofenilpiridina (FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII, 2002).

Apresenta a seguinte estrutura química:

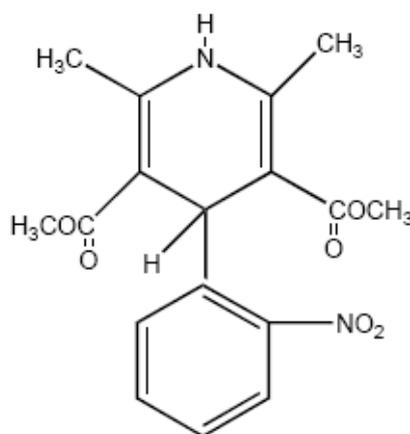


Figura 1 – Fórmula estrutural da Nifedipina.

Fórmula Estrutural: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (éster dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetilpino - 4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico) e Peso Molecular: 346,33 (USP 34, 2011).

Faixa de fusão: Entre 172 e 175°C , segundo Merck Index (1996).

A nifedipina contém, no mínimo, 98,0 por cento e, no máximo, o equivalente a 102,0 por cento em relação à substância seca (USP 34, 2011; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

As impurezas que podem se encontradas são: A (R = NO₂): dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato (análogo da nitrofenilpiridina), B (R = NO): dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosfenyl)piridina-3,5-dicarboxilato (análogo da nitrosfenilpiridina), C: metil 2-(2-nitrobenzilideno)-3-oxobutanoato e D: metil 3-aminobut-2-enoato (FARMACOPÉIA BRITÂNICA, 2003).

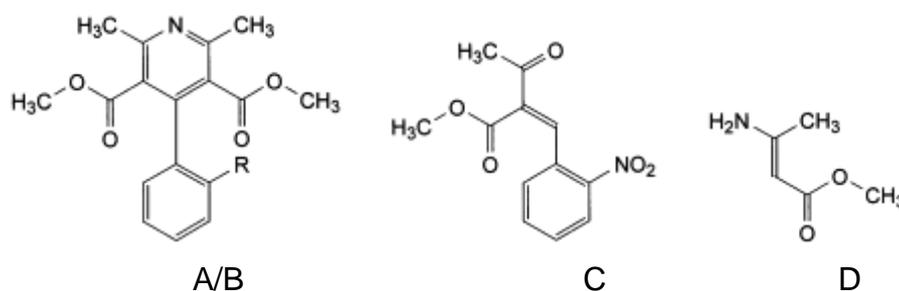


Figura 2 – Estrutura química das impurezas encontradas nas amostras de Nifedipina.

3.1.3. Métodos Analíticos

A identificação da Nifedipina pode ser realizada por absorção no infravermelho, no ultravioleta na faixa entre 450 e 220 nm, além da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (USP 34, 2011; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os resíduos de ignição não podem ser mais que 0,1% da amostra e a pesquisa de metais pesados, 0.001% (USP 34, 2011).

3.2. Polimorfismo

O polimorfismo é a propriedade de certas substâncias apresentarem mais de uma estrutura cristalina (BERNSTEIN, 2002). Sua importância no desenvolvimento de medicamentos reside nos diversos comportamentos de solubilidade que fármacos polimorfos podem apresentar.

Dessa forma, os fármacos no estado sólido podem apresentar diferentes formas cristalinas com características distintas de dissolução, ocasionando alterações na

biodisponibilidade. Além disso, o polimorfismo pode acarretar inúmeros problemas de formulação, como crescimento de cristais e a perda da estabilidade física em suspensões, modificações do estado cristalino por processos tecnológicos e problemas de estabilidade química (ANSEL, POPOVICH, & ALLEN, 2007).

A compreensão da natureza polimorfa de um fármaco ou excipiente é fundamental para o delineamento das formas farmacêuticas formuladas. O fármaco pode sofrer alterações na estrutura cristalina durante processos como, secagem do granulado, moagem ou compressão. A mudança na estrutura do cristal pode acarretar alterações na temperatura de fusão, densidade, solubilidade, estabilidade física, química, dissolução e biodisponibilidade do medicamento (CLAS, DALTON, HANCOCK, 1999; YOSHIHASHI *et al.*, 2000).

Foram identificadas três formas polimórficas para o fármaco nifedipina pelos métodos de análise térmica. A forma polimórfica I apresentou um ponto de fusão de 172 °C, a forma II de 163 °C e a forma III de 140 °C. A forma polimórfica I é a mais estável e é caracterizada pela menor solubilidade em água. Através da técnica de calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi observado que a forma comercial e os nanocristais deste fármaco estão presentes na forma polimórfica I. Além disto, foi verificado, por difração de raios-X, que o processo de homogeneização não alterou o estado cristalino do fármaco, já que o perfil de difração deste fármaco foi conservado após a homogeneização (DURÁN *et al*, 2010; HECQ *et al*, 2005).

A caracterização estrutural, estudo de propriedades físico-químicas e estabilidade térmica de três modificações polimórficas da nifedipina foram investigados por Caira *et al* (2003).

Outra técnica que pode ser utilizada na caracterização do polimorfismo é a microscopia de força atômica (AFM), que permite a visualização da morfologia dos cristais (DANESH *et al*, 2006; SHI *et al*, 2003).

GROOFF *et al* (2007) estudaram o comportamento térmico da nifedipina com o intuito de compreender as transições de fase entre os seus diferentes polimorfos, utilizando as técnicas de calorimetria diferencial dinâmico (DSC), termogravimetria (TG) e difração de raio X.

3.3. Dissolução

Dissolução pode ser definida como um processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O estudo de dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma

solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. Portanto, a dissolução é uma importante condição para absorção sistêmica do fármaco, podendo afetar a biodisponibilidade do mesmo. (ABDOU, 1995; STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995).

As características inerentes ao próprio fármaco como tamanho e porosidade da partícula, dispersibilidade e solubilidade no meio de dissolução, bem como a natureza dos excipientes que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregada na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (AUTON, 2005). Desta forma evidencia-se a importância da avaliação do desempenho das formas farmacêuticas sólidas, realizando estudos *in vitro* que permitam visualizar a sua capacidade de liberar o fármaco veiculado em função do tempo (PORTA, YAMAMICHI, STORPIRTIS, 2002; ANSEL, 2007).

A dissolução de medicamentos envolve pelo menos dois passos consecutivos: liberação do soluto da matriz e solubilização das partículas do ativo no meio. As propriedades coesivas da formulação representam um importante papel na primeira etapa da dissolução. Para as formas de dosagem sólidas essas propriedades incluem a desintegração, a erosão e a desagregação (BROWN, 2004).

Na fase de solubilização das partículas do ativo, as propriedades físico-químicas do soluto como, forma química (sal, ácido livre, base livre) e forma física (amorfo, polimorfo, tamanho de partícula primário) representam um importante papel para a dissolução. Se essa fase é limitante, a velocidade de dissolução é controlada pela dissolução intrínseca do fármaco, como é o caso da maior parte dos ativos pouco solúveis administrados em formulações de liberação imediata (BROWN, 2004).

Os estudos de dissolução do medicamento baseiam-se no princípio de que: à medida que um comprimido se fragmenta em pequenos pedaços, aumenta sua área de superfície, facilitando sua dissolução no meio o que está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Esse estudo permite determinar se as partículas resultantes liberarão ou não, o fármaco para o meio, a uma velocidade adequada. Por esta razão, os testes de dissolução e, suas especificações, têm sido desenvolvidas para quase todos os tipos de comprimidos (LACHMAN *et al.*, 2001).

Os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos, permitindo verificar a estabilidade dessas formulações. Na área de produção farmacêutica e controle de qualidade, os resultados do teste de dissolução podem ser empregados para detectar desvios

de fabricação, para assegurar uniformidade durante a produção de um lote e reprodutibilidade lote a lote. Os estudos de dissolução também podem ser utilizados para avaliar mudanças após o registro do produto e podem auxiliar na decisão para a realização de estudos de bioequivalência (MARQUES, 2002).

Os estudos de dissolução *in vitro* têm sido usados como medição indireta da biodisponibilidade do fármaco especialmente em avaliações preliminares da formulação e dos métodos de produção que se preveem venham a influenciar a biodisponibilidade. Tal como para qualquer estudo *in vitro* é importante que os resultados do estudo de dissolução possam se correlacionar com os resultados dos testes de biodisponibilidade *in vivo* (LACHMAN *et al.*, 2001).

3.4. Classificação biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) é um esquema baseado na solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal do fármaco, fornecendo uma estimativa da probabilidade de uma correlação IVIV. Quando combinado com a dissolução do medicamento, o SCB considera três fatores que governam a velocidade e extensão de absorção do fármaco: dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal. De acordo com o SCB, os fármacos podem ser divididos em quatro classes:

- CLASSE I: Alta solubilidade - Alta permeabilidade.
- CLASSE II: Baixa solubilidade - Alta permeabilidade
- CLASSE III: Alta solubilidade - Baixa permeabilidade
- CLASSE IV: Baixa solubilidade - Baixa permeabilidade

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica classifica a nifedipina em fármaco de Classe II (Amidon *et al.*, 1995).

Um estudo demonstrou que a redução de partículas da nifedipina ao nível de nanopartículas permite maior dissolução do fármaco e conseqüentemente aumenta sua biodisponibilidade oral (HECQ *et al.*, 2005). Nesse estudo utilizou uma tecnologia de solubilização por emulsificação, em que a nifedipina foi dispersa em uma emulsão óleo em água (o/a) contendo o estabilizante lecitina, e posteriormente, foi homogeneizada à alta pressão para obter uma formulação intravenosa de nanocristais desse fármaco. (HECQ *et al.*, 2005).

3.5. Análise térmica

Análise térmica é definida como um conjunto de técnicas que permite medir as mudanças de uma propriedade física ou química de uma substância ou material em função da temperatura ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (ARAÚJO, 2003).

A implementação da análise térmica na indústria farmacêutica surge como um método analítico, qualitativo e comparativo, capaz de produzir resultados rápidos e reprodutíveis, visando a análise global da qualidade dos medicamentos (MACÊDO, 1996).

Estes métodos encontram-se em larga expansão de uso no controle de qualidade e também na aplicação de pesquisas nos produtos industriais, tais como, polímeros, medicamentos, argila, minerais, e metais (HATAKEYAMA & QUINN, 1999).

Segundo Giron (1997), as técnicas termoanalíticas, principalmente DSC e DTA podem ser utilizadas no controle de qualidade de produtos farmacêuticos, além de ser usado na pré-formulação para o estudo de polimorfismo e para o estudo de interações fármaco-excipiente.

Fármacos como Propranolol, Salbutamol, Diclofenaco de sódio, Bicarbonato de sódio, Loratadina, Enalapril, Fluoxetina e Fluconazol, foram estudados e caracterizados pelas técnicas termoanalíticas. Neles, as características como estabilidade, compatibilidade fármaco-excipientes, polimorfismo e pureza puderam ser evidenciadas (MACEDO *et al* , 2002; FELIX *et al* , 2009; REZENDE *et al*, 2008; PASQUALI *et al*, 2007; RAMOS & CAVALHEIRO, 2007; SILVA *et al*, 2007, MOURA, 2008) .

Dentre as técnicas termoanalíticas utilizadas na análise térmica podemos citar: a termogravimetria (TG), a calorimetria de varredura diferencial (DSC) e a análise térmica diferencial (DTA).

3.5.1. Termogravimetria (TG)

A Termogravimetria é uma técnica em que se analisa a mudança de massa de uma substância em função da temperatura ou do tempo (HATAKEYAMA & QUINN, 1999; THOMAS, 2002). Como a curva de termogravimetria é quantitativa, pode-se calcular a estequiometria do composto em uma dada temperatura, assim fenômenos como sublimação, evaporação, oxidação, redução e decomposição podem ser analisados (HATAKEYAMA & QUINN, 1999; THOMAS, 2002).

Os dados obtidos de uma curva de TG fornecem informações sobre a estabilidade térmica da amostra, dos seus produtos de decomposição e sobre a cinética de decomposição dos processos físico-químicos que ocorrerem na amostra (HATAKEYAMA & QUINN, 1999). Em preparações farmacêuticas envolve componentes voláteis, perda de água de cristalização, decomposição e resíduos (MEDEIROS, 2001).

Os fatores que podem afetar o resultado podem ser classificados como efeitos instrumentais e efeitos característicos da amostra.

Os efeitos instrumentais são: Velocidade de aquecimento, Atmosfera do forno e a Geometria do cadinho e do forno.

Quando uma substância é aquecida rapidamente, a temperatura de decomposição é maior do que se o aquecimento fosse mais lento. Quanto à atmosfera do forno, normalmente, a função do gás é remover os produtos gasosos desprendidos durante a análise para garantir que o ambiente seja o mais constante possível durante o experimento, sendo o ar sintético, ar dinâmico e nitrogênio as atmosferas mais comuns. São preferíveis cadinhos baixos em forma de prato, porque a difusão dos gases desprendidos é facilitada (IONASHIRO, 2004; THOMAS, 2002).

Os fatores instrumentais são, geralmente, controlados pelos fabricantes dos sistemas termoanalíticos (IONASHIRO, 2004).

As características da amostra, como o peso, o tamanho de partícula e o modo de preparação, calor de reação, compactação e condutividade térmica da amostra influenciam os resultados (IONASHIRO, 2004; THOMAS, 2002).

Os métodos termogravimétricos são classificados da seguinte forma:

- Dinâmico ou Não-Isotérmico: A perda de massa é registrada, de forma contínua, à medida que a temperatura aumenta. Este método tem sido utilizado para o estudo de decomposição térmica (MEDEIROS, 2001). É um método frequentemente utilizado na caracterização do comportamento térmico de materiais e substâncias, além disso, permite determinar parâmetros da cinética de reações heterogêneas: ordem de reação, energia de ativação e o fator de frequência (DOGAN, *et al.*)
- Isotérmico: A variação de massa da amostra é registrada em função do tempo, mantendo-se as temperaturas constantes (YOSHIDA, 1993). Esse método possibilita o cálculo da energia de ativação das reações ocorridas, quando o experimento é repetido em diferentes temperaturas (MEDEIROS, 2001).

- Quase-isotérmico: No instante em que se inicia a perda de massa da amostra ($\Delta m \neq 0$), a temperatura é mantida constante até que a massa se estabilize novamente ($\Delta m = 0$), o aquecimento é então, reiniciado e este procedimento pode ser repetido em cada etapa de decomposição (CONCEIÇÃO, 2000).

As principais aplicações da termogravimetria são as seguintes (MEDEIROS, 2001):

- Estudo da decomposição e da estabilidade térmica de substâncias orgânicas e inorgânicas, de fármacos, minerais, metais, polímeros, produtos alimentícios entre outros;
- Determinação de pureza e da estabilidade térmica de reagentes analíticos, inclusive padrões primários e secundários;
- Desenvolvimento de processos analíticos gravimétricos;
- Estudo sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos por diferentes gases e em faixas amplas de temperatura;
- Estudos sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos e de sublimação de sólidos;
- Estudo cinético de reações no estado sólido;
- Definição da estequiometria da reação.

3.5.2. Análise térmica diferencial (DTA)

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, à medida que ambos são sujeitos a um gradiente de temperatura controlada, assim são registradas a diferença entre a temperatura da referência e a da amostra, em função da temperatura ou do tempo, de forma linear (IONASHIRO, 2004; SKOOG *et al*, 1998).

Uma pequena quantidade da amostra e uma substância inerte de referência são colocados dentro de pequenos cadinhos de alumina localizados acima dos termopares da amostra e da referência, onde o forno é aquecido eletricamente (SKOOG *et al*, 1998).

Qualquer mudança física ou química ocorrida com a amostra que envolva liberação de calor e provoque um aumento temporário da sua temperatura acima da referência, produz um pico exotérmico. Da mesma forma, um pico endotérmico é produzido quando ocorre um processo em que há absorção de calor, provocando uma diminuição da temperatura abaixo da referência (POPE & JUDD, 1980).

Vários fatores influenciam a curva de DTA, principalmente a razão de aquecimento do forno, a natureza do suporte de amostras e da substância inerte utilizada como referência, a localização, natureza e dimensões dos termopares diferenciais, a compactação da amostra e referência e a atmosfera do forno (IONASHIRO, 2004).

O DTA é utilizado na determinação do comportamento térmico e composição de produtos industrializados. Como também, na formação de diagramas de fase e no estudo de transições de fase. Esse método também fornece um caminho simples e preciso para determinação do ponto de fusão e ebulição e decomposição de compostos orgânicos (SKOOG *et al*, 1998).

3.5.3. Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é uma técnica em que se mede a diferença de energia cedida a uma substância e a um material de referência em função da temperatura, quando a substância e a referência são submetidas a um programa de temperatura controlada, com o DSC-fotovisual é possível a visualização de todo o processo (SKOOG, 1998; THOMAS, 2002).

Dependendo do método de medida e do tipo de instrumentação para obtenção de dados de DSC podem ser distinguidos dois procedimentos:

1. DSC de energia compensada - Mede-se a energia necessária para manter nula a diferença de temperatura entre a amostra e o material de referência em função do tempo ou temperatura (THOMAS, 2002). Nela são utilizados dois fornos individuais (SKOOG, 1998).
2. DSC de fluxo de calor – utiliza um simples forno. As diferenças no fluxo de calor na amostra e referência são medidas em função da temperatura da amostra (SKOOG, 1998). Os dois métodos fornecem a mesma informação, porém os instrumentos são fundamentalmente diferentes (CLÁS *et al*, 1999).

Mudanças de temperatura da amostra são ocasionadas pelas transições ou reações entálpicas (endotérmicas ou exotérmicas) devido a mudanças de fase. Fusão, inversões da estrutura cristalina, sublimação, vaporização, reações de desidratação, reações de dissociação ou decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto que cristalização, oxidação e outras reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos (MOTHÈ, 2002).

Na indústria farmacêutica a DSC é aplicada na investigação de pureza de produtos, identificação de isômeros ópticos, ocorrência de polimorfismo e formação de eutéticos (THOMAS, 2002).

O DSC permite a avaliação rápida de possíveis interações entre componentes da formulação de acordo com a aparência, mudança, ou o desaparecimento dos picos endotérmico ou exotérmico e através das variações nos valores de entalpia das misturas fármaco-excipiente (FELIX *et al*, 2009)

Filho *et al* (2009), analisou as propriedades térmicas de uma formulação de comprimido de nifedipina através das técnicas térmicas DSC e TG, e demonstraram não haver evidências de interação entre a nifedipina e os excipientes celulose microcristalina, estearato de magnésio, silício dióxido de carbono e hydroxipropilmethylcellulose ou produtos de degradação.

Outro estudo investigou o comportamento polimórfico das partículas de nifedipina utilizando DSC, em que processos de recristalização, transformação sólido-sólido e sólido-líquido-sólido foram evidenciados e relacionados a possíveis quatro formas polimórficas de nifedipina (KEYMOLEN *et al*, 2003).

3.5.4. Pressão de Vapor

A pressão de vapor é definida como a pressão exercida por um vapor quando este está em equilíbrio com o líquido que lhe deu origem, sendo uma propriedade física que depende do valor da temperatura (HAINES, 1995).

A pressão de vapor de uma substância, seu peso molecular, a quantidade de área de superfície exposta e as condições de aumento da temperatura na qual a amostra é submetida são fatores que podem alterar o perfil de evaporação de uma substância. Os parâmetros de evaporação podem ser determinados pela razão de perda de massa como uma substância sofre uma transição de fase de líquido para vapor através do programa de aumento de temperatura na análise termogravimétrica (HAINES, 1995).

Chartejee *et al* (2001) desenvolveram um método para avaliar as características de evaporação de um ingrediente na formulação através do método termogravimétrico, usando a equação de Antonie como ferramenta analítica. As curvas de pressão de vapor dos análogos para-etoxicetanilida e para-bromoacetanilida foram também determinadas por essa equação (STEFANO *et al*, 2004).

O método para a determinação dos valores de pressão de vapor usando TG é válida apenas para processos com cinética de ordem zero. Utilizando a equação de Arrhenius que se

segue, pode-se determinar a ordem para a cinética de reação de evaporação de ordem zero (HAZRA *et al*, 2004):

$$k_{\text{vap}} = A e^{-E_{\text{vap}}/RT}$$

Onde k_{vap} é o coeficiente de evaporação, A é o fator pré-exponencial, E_{vap} é a energia de vaporização, R é a constante universal dos gases e T é a temperatura absoluta.

A determinação dos valores da pressão de vapor para um sistema de componente simples é validada com o uso de duas equações, de Antoine e de Langmuir.

A equação de Antoine é descrita a seguir (HAZRA *et al*, 2004):

$$\log P = A - B/(T+C)$$

Onde P é a pressão de vapor, A, B e C são as constantes empíricas de Antoine, em um dado intervalo de temperatura e T é a temperatura absoluta (STEPHENSON & MALAMOWSKI, 1987). As constantes de Antoine são empíricas e nenhum significado físico pode ser atribuído aos seus dados, mas podem ser usadas para definir a pressão de vapor em um determinado intervalo de temperatura.

Como nem todos os compostos possuem as constantes de Antonie é possível utilizar um composto cujas constantes já são bem definidas e usá-lo para calibração, através da construção das curvas de pressão de vapor desse composto utilizando as constantes de Antonie e determinando o valor de 'k' da equação de Langmuir que é apresentada a seguir (HAZRA *et al*, 2004):

$$dm/dt = P\alpha (M/2\pi RT)$$

Onde: (dm/dt) é a velocidade de perda de massa por unidade de área; P é a pressão de vapor; α é a constante de vaporização; e M é a massa molar do vapor de vaporização.

A equação de Langmuir pode ser modificada para obter os valores de pressão de vapor de vários componentes simples. A seguinte modificação pode ser feita (HAZRA *et al*, 2004):

$$P = [\alpha^{-1}(2\pi R)^{1/2}] \cdot [(T/M)^{1/2}(dm/dt)] = k \cdot v$$

Onde: $k = \alpha^{-1}(2\pi R)^{1/2}$ e $v = (T/M)^{1/2}(dm/dt)$.

O valor de k é considerado constante em um determinado intervalo de temperatura independentemente, do material utilizado.

Portanto é possível obter os dados para o padrão nas várias condições ambientais e utilizar os dados de perda de massa de um intervalo específico de temperatura, adicionar na equação modificada e construir os gráficos de P versus v , cuja equação da reta resulta no valor de k . O valor de k define um comportamento constante atribuído ao padrão em um intervalo específico que apresenta uma característica de perda de massa relacionada ao processo de vaporização.

3.6. Difração de Raios X

A difratometria de raios x é uma importante técnica utilizada na caracterização da estrutura cristalina de materiais sólidos.

Rotich *et al* (2003) utilizou a técnica de difração de raios x, adicionalmente, às técnicas de análise térmica para analisar a compatibilidade de misturas dos ácidos benzoico e salicílico com ciclodextrinas.

Outro estudo analisou os complexos de nifedipina com ciclodextrinas. Nele a difração de raios x indicou a possível incorporação do fármaco pela ciclodextrina, pois o complexo apresentou características amorfas, contrárias aos cristais da nifedipina isolada (BROWN *et al*, 2002).

Klimacow *et al* (2010), estudou o processo de cristalização da nifedipina através da combinação dos métodos difração de raios x e espectroscopia de Raman, evidenciando a existência de fases transitórias solvente dependentes, durante o processo de cristalização desse fármaco.

Groof *et al* (2006), estudou os diferentes polimorfos da nifedipina através de técnicas térmicas, DSC e TG, e através da difração de raios x, nesse estudo foram identificados três polimorfos para o fármaco.

Os raios x são uma forma de radiação eletromagnética com altas energias e pequenos comprimentos de onda, equivalentes ao espaçamento atômico de materiais sólidos (CALLISTER, 2001). Quando um feixe de raios x incide sobre um átomo isolado, ou íon, elétrons deste átomo serão excitados e vibrarão com a mesma frequência do feixe incidente, emitindo raios x em todas as direções – espalhamento de raios x. O fóton do raio-X muda a trajetória, mas conserva a energia e a fase do fóton do elétron incidente (PADILHA, 2000).

Se um metal é bombardeado por elétrons acelerados, ocorre emissão de raios x. As radiações mais utilizadas em difração de raios x são as emitidas pelos metais: Cu, Fe, Co, Cr e Mo. Os comprimentos de onda mais utilizados estão na faixa de 0,5 a 3,0 Å, da mesma ordem de grandeza dos espaçamentos interplanares dos cristais, para que possa ocorrer interferência. (PADILHA, 2000).

A figura 2 ilustra o fenômeno de difração em um sólido com estrutura cristalina, em que um feixe monocromático de raios x, com comprimento de onda λ , incide com um ângulo θ em um conjunto de planos cristalinos com espaçamento interplanar d_{hkl} , conhecido com índice de Miller

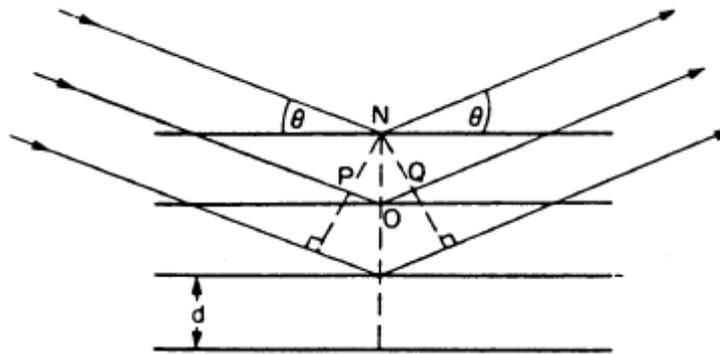


Figura 3: Difração de Raio X por um cristal

A condição para que ocorra a difração é expressa numericamente pela *Lei de Bragg*, segundo a equação que se segue.

$$n \lambda = 2d \operatorname{sen}\theta$$

Onde n = número inteiro (ordem de difração): 1, 2, 3...

λ = Comprimento de onda do raio x incidente.

d_{hkl} = Distância interplanar dos cristais (índice de Miller)

θ = Ângulo de difração.

Os dois métodos de difração de raios x mais utilizados são para os estudos de monocristais (Método de Laue) e os utilizados para estudos de policristais (Método do pó), que se diferenciam basicamente quanto à radiação incidente e a fixação do ângulo de incidência.

O método do pó é utilizado para análise de material policristalino, onde são usados raios-x monocromáticos, em que o feixe está em fase e apresenta um único comprimento de onda, e o ângulo de incidência varia durante a análise. Apesar de possuir tal denominação,

esse método é amplamente utilizado na caracterização de materiais, independentemente de estarem na forma de pó.

O difratômetro e a câmara de Debye-Scherrer são os equipamentos mais utilizados no método do pó.

O detector se move numa velocidade angular constante, ao mesmo tempo em que um registrador automaticamente desenha a intensidade do feixe difratado como uma função de 2θ , em que 2θ é denominado *ângulo de difração*, medido experimentalmente (CALISTER, 2001).

A amostra deve ter uma superfície plana. Nas análises de pós, deve-se utilizar um aglomerante amorfo. A área da amostra tem aproximadamente 8 mm de diâmetro e uma espessura, consideravelmente, pequena (PADILHA, 2000).

Um dos principais usos da difratometria de raios-X é para a determinação da estrutura cristalina. O tamanho e a geometria da célula unitária podem ser resolvidos a partir das posições angulares dos picos de difração, enquanto que arranjo de átomos dentro da célula unitária está associado com as intensidades relativas destes picos (CALISTER, 2001).

Nery *et al* (2008) utilizou as mesmas técnicas para caracterizar o estado sólido da glibenclamida. Neste estudo, foram avaliadas as características da matéria-prima, que podem influenciar o perfil de dissolução, e conseqüentemente, a biodisponibilidade do medicamento.

Docoslis *et al*, (2007), caracterizou a distribuição, polimorfismo e estabilidade da Nimodipina em dispersões sólidas em polietilenoglicol por Espectroscopia de Raman e difração de raios X.

3.7. Pirólise Acoplada à Cromatografia Gasosa Capilar e Espectrometria de Massa (Pir-GC/MS)

A pirólise é uma técnica de degradação de moléculas de alto peso molecular em fragmentos menores, utilizando exclusivamente energia térmica (WAMPLER *et al.*, 1999). A pirólise analítica é geralmente acoplada à cromatografia gasosa e o pirolisador torna-se o instrumento de introdução da amostra. Através da cromatografia gasosa é possível separar e analisar misturas complexas de componentes resultantes da degradação térmica de polímeros e outros compostos de alto peso molecular, com baixa pressão de vapor, como, resinas, madeira, carvão, borracha, e também produtos biológicos como bactérias e vírus (WAMPLER *et al.*, 1999; BLAZSO, 1997; BONFANTI *et al.*, 1997).

A técnica de pirólise acoplada à cromatografia gasosa e espectrometria de massas (Pir-CG/EM) constitui uma importante ferramenta analítica na caracterização de materiais, de origem natural ou sintética. Polímeros orgânicos, proteínas, carboidratos, microorganismos e produtos farmacêuticos tem sido analisados por essa técnica (GREEN & POTTER, 2011; DANIELSON *et al*, 1993; DONNER *et al*, 2007)

O modo de fragmentação de uma molécula na pirólise é dependente da força relativa de suas ligações químicas, assim moléculas diferentes terão padrões característicos de pirólise e a espectrometria de massas como sistema de detecção fornece informações estruturais importantes a cerca dos componentes separados pelo cromatógrafo gás (WAMPLER *et al*, 1999)

Através da correlação dos dados de Pir-GC/MS com os de Termogravimetria é possível identificar os produtos voláteis íntegros ou compostos de degradação de fármacos, correspondente às etapas de perdas de massa observadas no perfil termogravimétrico da determinada substância.

CAPÍTULO II
ARTIGO I

**Título: Evaluation of Thermal Stability and Parameters of Dissolution of
Nifedipine Crystals**

**Artigo submetido para publicação na revista: Journal of Thermal Analysis and
Calorimetry**

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO E CORRELAÇÕES DOS PARÂMETROS TÉRMICOS E DE DISSOLUÇÃO DOS CRISTAIS DE NIFEDIPINA

Renata da Silva Leite^{1*}, Rui de Oliveira Macedo², Sandro Marden Torres³, Caio Cesar Neves Batista², Lays de Oliveira Baltazar², Severino Antônio Lima Neto², Fábio Santos de Souza²

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235 Cidade Universitária, Zip. 50670-901 Recife, PE, Brazil

²Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos, LUDEM, Universidade Federal da Paraíba, UFPB, Campus I, Zip 58059-900, João Pessoa, PB, Brazil.

³Programa de pós Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais Federal University of Paraíba, UFPB, Campus I, Zip 58051-970, João Pessoa, PB, Brazil.

*e-mail: renataleitesp@yahoo.com.br

Resumo

A nifedipina é um bloqueador de canais de cálcio e um potente vasodilatador que é usado no tratamento de doença isquêmica cardíaca e hipertensão. Esse fármaco é reconhecido por sua fotossensibilidade e por sua baixa solubilidade em água ($\sim 10 \mu\text{g} / \text{mL}$ em água a $37 \text{ }^\circ\text{C}$). O objetivo deste estudo é caracterizar a natureza e o estado-sólido de cristais de nifedipina obtidos em diferentes solventes, avaliar a sua estabilidade utilizando TG, DTA, DSC cooling, FT-IR e DRX e os parâmetros de dissolução destes cristais. Os parâmetros cinéticos (constante cinética k_0 , energia de ativação E_a e o fator pré-exponencial A) foram calculados por métodos isotérmicos e não-isotérmicos para a primeira etapa de decomposição térmica do fármaco. Os perfis de dissolução dos cristais foram obtidos em três meios de dissolução com diferentes pH (pH = 1,2 pH = 4,5 e pH = 6,8) para cada cristal. Os resultados mostraram diferentes estabilidades térmicas e variações significativas na solubilidade dos cristais de acordo com o solvente de cristalização.

Palavras-chaves: Nifedipina, TG, XRD, dissolução.

1. Introdução

A nifedipina é uma dihidropiridina que atua farmacologicamente por bloqueio de canais de cálcio sendo utilizado na profilaxia dos sintomas de angina e como um agente anti-hipertensivo [1,2]. Apresenta-se como um pó cristalino amarelo com ponto de fusão em 172-175 °C, quando expostos à luz ultravioleta a nifedipina é convertida em dehidronifedipina e quando expostos à luz solar é convertida em um análogo nitroso da dehidronifedipina [3,4]. Foram identificadas três formas polimórficas para esse fármaco utilizando métodos de análise térmica. A forma polimórfica I mostrou ponto de fusão em 172 °C, a forma II em 163 °C e a forma III, em 140 °C [5,6]. Esse fármaco possui baixa solubilidade aquosa e sua forma polimórfica mais estável pode apresentar biodisponibilidade irregular após administração oral.

A ocorrência de polimorfismo é um importante fenômeno para os fármacos no estado sólido, pois as diferentes formas cristalinas levam a alteração em suas e propriedades físico-químicas, tais como, cor, solubilidade, reatividade e biodisponibilidade [7,8]. Há uma variedade de técnicas analíticas disponíveis que podem ser utilizadas para caracterização do estado sólido de drogas farmacêuticos e suas transformações polimórficas.

Um trabalho relatou a cristalização e alterações polimórficas da nifedipina amorfa utilizando FT-IR de imagem [9]. Outro estudo investigou a caracterização estrutural, propriedades físico-químicas e estabilidade térmica das três modificações polimórficas da nifedipina [10]. Groof *et al* [11] estudaram o comportamento térmico de nifedipina, a fim de compreender as transições de fase entre os seus polimorfos diferentes, usando a técnica de calorimetria de varrimento diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e difração de raios X (XRD). Klimakow *et al* [12] investigaram o processo de cristalização da nifedipina usando vários solventes através de monitorização *in situ* com XRD e espectroscopia de Raman, que mostrou como o processo de cristalização da nifedipina exibe forte dependência dos solventes [12].

Estudos de estabilidade térmica fornecem dados para a caracterização de polimorfos importantes no controle de qualidade de matérias primas farmacêutica e sua correlação com os estudos de dissolução podem fornecer parâmetros para avaliar possíveis diferenças na biodisponibilidade desses polimorfos. Assim, o propósito deste estudo foi avaliar a estabilidade de diferentes cristais de nifedipina utilizando técnicas termoanalíticas (TG, DTA e DSC cooling) e dados de FT-IR e DRX e estudar os parâmetros de dissolução desses cristais.

2. Experimental

2.1 Materiais

A Nifedipina (Figura 1): Ester dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetilpino -4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico, matéria prima (NFD), foi adquirida do fornecedor Galena Importadora Química e Farmacêutica (Lote 809033, Brasil). Os cristais (A) (B) (C) (D) (E) e (F) foram obtidos através da recristalização de NFD em metanol, álcool isopropílico, acetona, acetato de etila, clorofórmio e diclorometano, respectivamente.

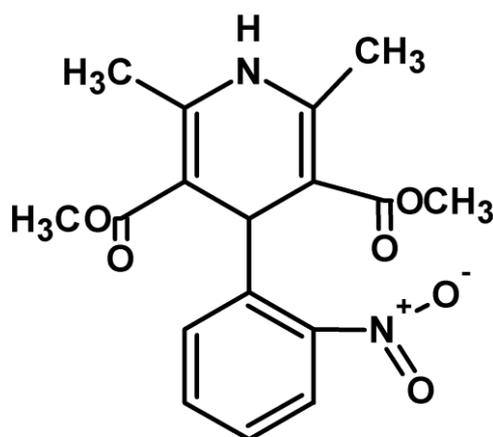


Figura 1: Estrutura química da Nifedipina

2.2. Preparação dos cristais

Os cristais foram obtidos através da recristalização de uma solução saturada de NFD em seis solventes diferentes (metanol, álcool isopropílico, acetona, acetato de etila, clorofórmio e diclorometano), com temperatura controlada de 25 °C, pressão constante e protegidos da luz. Os solventes foram selecionados de acordo com as características de polaridade e seu uso na indústria de farmoquímicos.

2.3. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros FT-IR dos cristais de nifedipina foram obtidos em pastilhas de brometo de potássio utilizando o espectrômetro modelo Prestige 21 Shimadzu 720 na faixa de comprimento de onda de 400-4000 cm^{-1} .

2.4. Análises de difratometria de raios-X (DRX)

Os espectros de DRX foram obtidos utilizando o difratômetro BRUKER D5000 Advance (Siemens Bruker AXS) com radiação $\text{Cu K}\alpha\text{I}$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) utilizando metodologia do pó. O equipamento operou com uma voltagem de 40 kV, corrente de 30 mA, filtro de níquel, com varredura de 5° a 45° para 2θ .

2.5. Análise de DTA

As curvas DTA para os cristais de nifedipina foram obtidas utilizando um analisador térmico diferencial de marca Shimadzu, modelo DTA-50, em atmosfera de nitrogênio de 50 mL/min, com uma massa em torno de 8,0 ($\pm 0,5$) mg, acondicionadas em um cadinho de alumina na razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ no intervalo de 25 a 900°C .

2.6. Análises de DSC *cooling*

As curvas DSC *cooling* foram obtidas após dois ciclos de aquecimento e resfriamento sucessivos utilizando um calorímetro Shimadzu DSC-60, acoplado a um sistema de resfriamento Peltier, modelo EK90/SH sob atmosfera de nitrogênio de 30 mL/min, na razão $10^\circ\text{C}/\text{min}$. com uma massa em torno de 2,0 ($\pm 0,5$) mg, acondicionadas em cadinho de alumínio. As amostras foram aquecidas até 190°C (1º ciclo de aquecimento), retornando a temperatura de 160°C (1º ciclo de resfriamento). Em seguida as amostras foram aquecidas novamente até 200°C nas mesmas condições experimentais.

O DTA e DSC *cooling* foram calibrados utilizando a temperatura de fusão e entalpia padrão do Índio ($T = 156.6^\circ\text{C}$; $\Delta H = 28.54 \text{ J g}^{-1}$) e a temperatura de fusão do Zinco (419.6°C).

2.7. Análises de Termogravimetria (TG)

As curvas do TG foram obtidas em uma termobalança Shimadzu, modelo TGA 50H, na atmosfera de nitrogênio, com fluxo constante de 50 mL/min, com razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ na faixa de aquecimento de 25 a 900°C . As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumina com uma massa em torno de 8,0 ($\pm 0,5$) mg. Os parâmetros cinéticos de

estabilidade térmicas dos cristais foram determinados através do modelo de Ozawa. As curvas isotérmicas foram obtidas na mesma termobalança sob fluxo de ar sintético de 20 mL/min, e atmosfera de nitrogênio de 50 ml.min⁻¹ usando temperaturas de 180, 190, 200, 210 e 220 °C com duração 120 minutos. Os parâmetros cinéticos de perda de massa foram calculados utilizando a equação de Arrhenius a partir dos dados da TG isotérmica.

As curvas TG, DSC *cooling* e DTA foram analisadas pelo programa TASYs da Shimadzu.

2.8. Dissolução

Os cristais de nifedipina foram submetidos ao estudo de dissolução *in vitro* usando o aparelho USP tipo II [11]. Operando nas condições de 37°C ±0,5°C e velocidade de 75 rpm utilizando Dissolutor Hanson Research, modelo SR II equipado com seis cubas e um volume de 900 mL dos meios de dissolução: USP fluido gástrico simulado sem enzimas com 1% (m/v) lauril sulfato de sódio (LSS) pH 1.2; USP tampão acetato pH 4.5 com 1% (m/v) de LSS e USP tampão fosfato pH 6.8 com 1% (m/v) de LSS. Foram transferidos cerca de 20 mg do pó às cubas. Alíquotas de 5,0 mL eram tomadas de cada cuba nos tempos 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos. As análises das amostras foram realizada utilizando um Espectrofotômetro UV-Visível (Shimadzu, UVmini 1240), com leituras em 235nm e os resultados finais levou em consideração o volume final de cada cuba após tomada da amostra.

3. Resultados e Discussão

3.1. Espectroscopia no infravermelho (FT-IR)

O FT-IR foi utilizado a fim de verificar as possíveis alterações intermoleculares nos cristais devido ao processo de recristalização em diferentes solventes (Figura 2). Os picos característicos de nifedipina em FT-IR são os estiramentos N—H em 3331 cm⁻¹ e o estiramento C=O do grupo éster em 1688 cm⁻¹, quando a droga está na forma cristalina [14]. A NFD exibiu picos em 3331 e 1681.9 cm⁻¹. Os cristais A, B, C e D mostraram picos exatamente, em 3331 e 1685.8 cm⁻¹ e os cristais E e F em 3331 e 1680 cm⁻¹ (Figura 2). Assim, os espectros FT-IR de NFD e dos cristais obtidos nos seis diferentes solventes não apresentaram mudanças significativas nas bandas características, o que indica a natureza cristalina para todos eles.

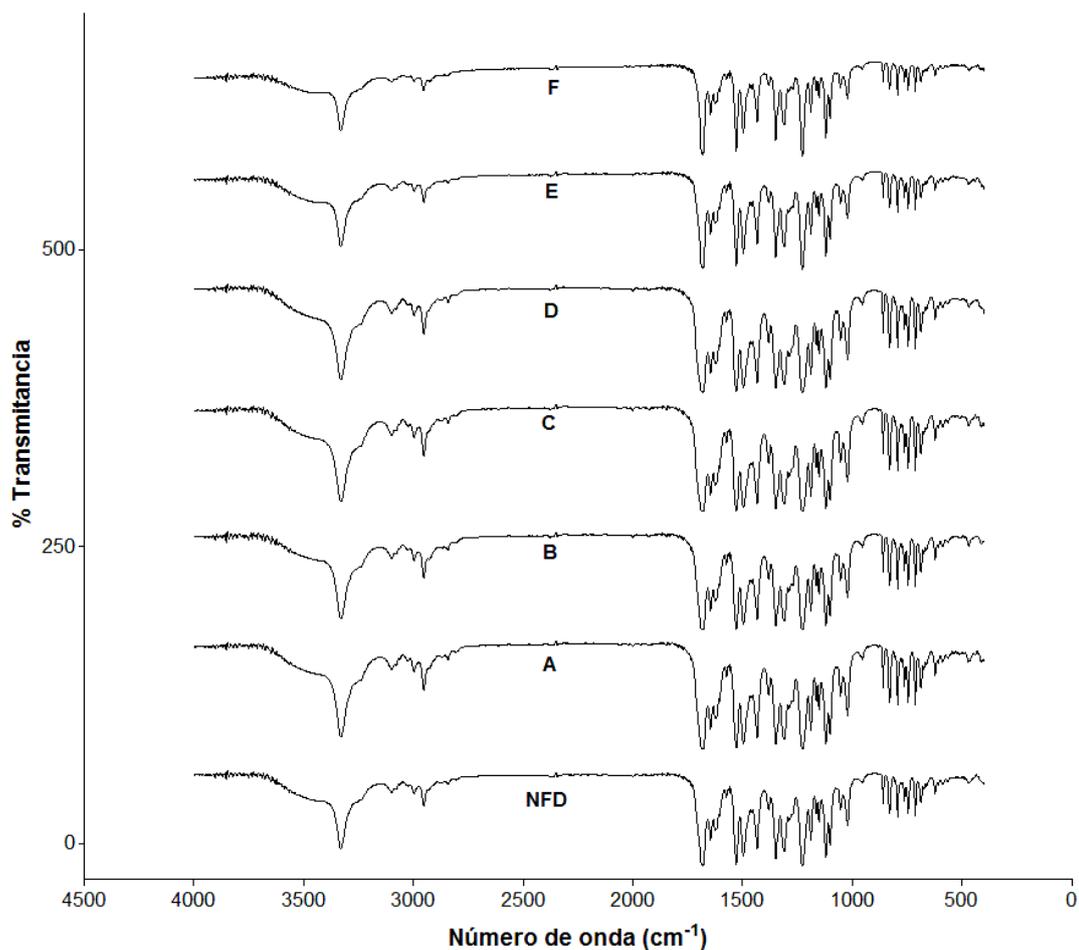


Figura 2: Espectros FTIR de nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (a) metanol, (b) álcool isopropílico, (c) clorofórmio, (d) acetona, (e) acetato de etila e (f) diclorometano.

3.2. Difração de raios-X

Os difratogramas correspondentes à matéria prima (NFD) e aos cristais A, B, C, D, E e F estão representados na figura 3. Artigos mostram que os picos característicos da nifedipina pura aparecem em 8.2° , 10.6° e 11.9° [15]. O espectro de raios-X da NFD apresentou picos intensos e definidos indicando alta cristalinidade (Figura 3). Os padrões de DRX dos cristais de nifedipina apresentaram grandes diferenças entre eles indicando diferentes estruturas cristalinas – polimorfismo, de acordo com o solvente de cristalização. A presença de picos intensos e definidos nos difratogramas evidenciaram a natureza cristalina para todas as amostras (Figura 3).

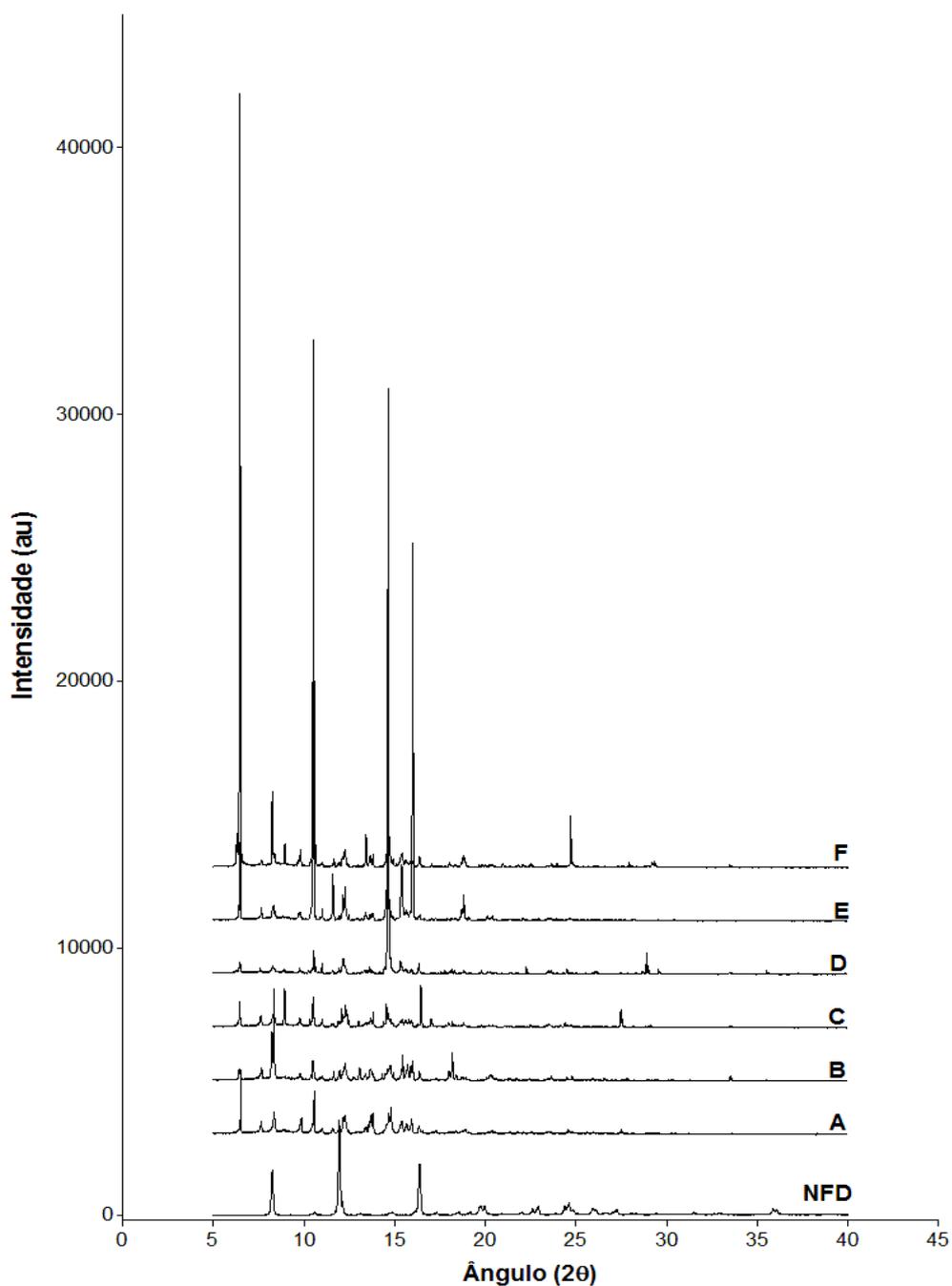


Figura 3: Espectros de raios-X da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) clorofórmio, (D) acetona, (E) acetato de etila e (E) diclorometano.

3.3. DSC cooling

As curvas obtidas no DSC-60 para a matéria-prima nifedipina e seus cristais foram caracterizadas na razão de aquecimento de 10 °C/min. No primeiro ciclo de aquecimento, a

amostra NFD exibiu um pico endotérmico característico de fusão na temperatura de 178.3 °C ($\Delta H=96.5 \text{ J.g}^{-1}$), correspondente ao ponto de fusão da nifedipina [11]. A amostra A exibiu o pico endotérmico em 178.0 °C ($\Delta H=99.5 \text{ Jg}^{-1}$); a amostra B em 178.2 °C ($\Delta H=97.1 \text{ Jg}^{-1}$); a amostra C em 179.1 °C ($\Delta H=99.4 \text{ Jg}^{-1}$); a amostra D em 179.2 °C ($\Delta H=95.6 \text{ Jg}^{-1}$); a amostra E em 179.3 °C ($\Delta H=110.9 \text{ Jg}^{-1}$) e a amostra F em 179.9 °C ($\Delta H=80.7 \text{ Jg}^{-1}$). No segundo ciclo de aquecimento a amostra de NFD não exibiu nenhum evento térmico indicando que a amostra tornou-se amorfa após a fusão. Esse comportamento ocorreu para todos os cristais, como mostra a figura 4.

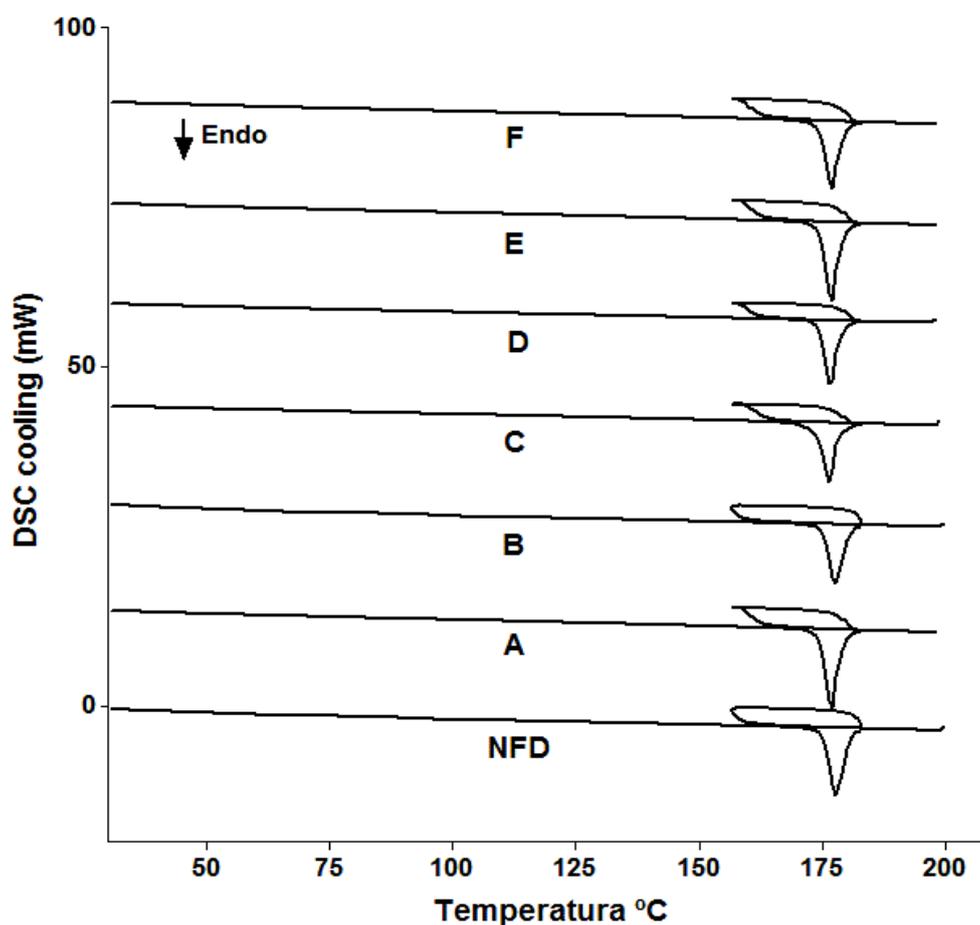


Figura 4: Curvas DSC *cooling* da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) clorofórmio, (D) acetona, (E) acetato de etila e (E) diclorometano.

3.4. Análises termogravimétricas

A figura 5 mostra as curvas TG e DTA da nifedipina (NFD) na faixa de temperatura de 25–900°C e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$. A curva DTA da amostra NFD exibiu

um pico endotérmico em 175,16°C e entalpia $\Delta H=99.55 \text{ J g}^{-1}$ correspondente a fusão do fármaco [11]. A curva DTA mostra também um segundo pico correspondente a um processo endotérmico de transição de fase em 297,84°C ($\Delta H= 24.73 \text{ J g}^{-1}$). A curva TG indica que a amostra é termicamente estável até 209,2 °C. O perfil termogravimétrico da nifedipina mostra duas etapas de perda de massa. Na primeira etapa a perda de massa foi $\Delta m_1= 93.4\%$ ($T_{\text{inicial}}=209,2 \text{ °C}$ e $T_{\text{final}}=313 \text{ °C}$) que corresponde à decomposição térmica do fármaco. Trabalhos sugerem a ocorrência de evaporação durante esse processo [11]. Na segunda etapa $\Delta m_2 = 4.0\%$ ($T_{\text{inicial}}=533.24 \text{ °C}$ e $T_{\text{final}}=677.58\text{°C}$) correspondente a decomposição com carbonização.

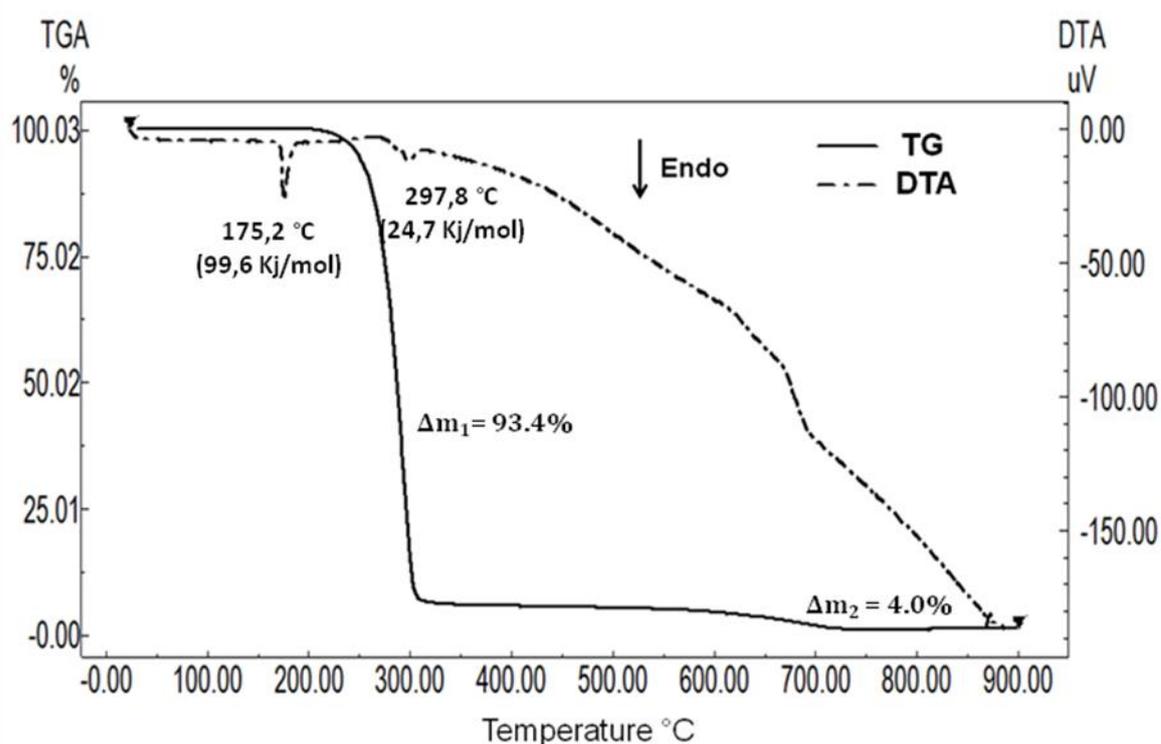


Figura 5: Curvas DTA e TG da nifedipina matéria prima (NFD).

As curvas TG dinâmicas dos cristais de nifedipina são apresentadas na figura 6. Elas foram obtidas em atmosfera de ar sintético na razão de aquecimento de 10 °C/min. Os cristais apresentaram o mesmo comportamento térmico da nifedipina matéria prima (NFD) apresentando duas etapas de decomposição térmica. A tabela 1 mostra os valores de temperatura inicial, temperatura final e percentual de perda de massa para a primeira e segunda etapa de decomposição térmica das amostras. Em todas elas a decomposição ocorre após a temperatura de fusão da nifedipina.

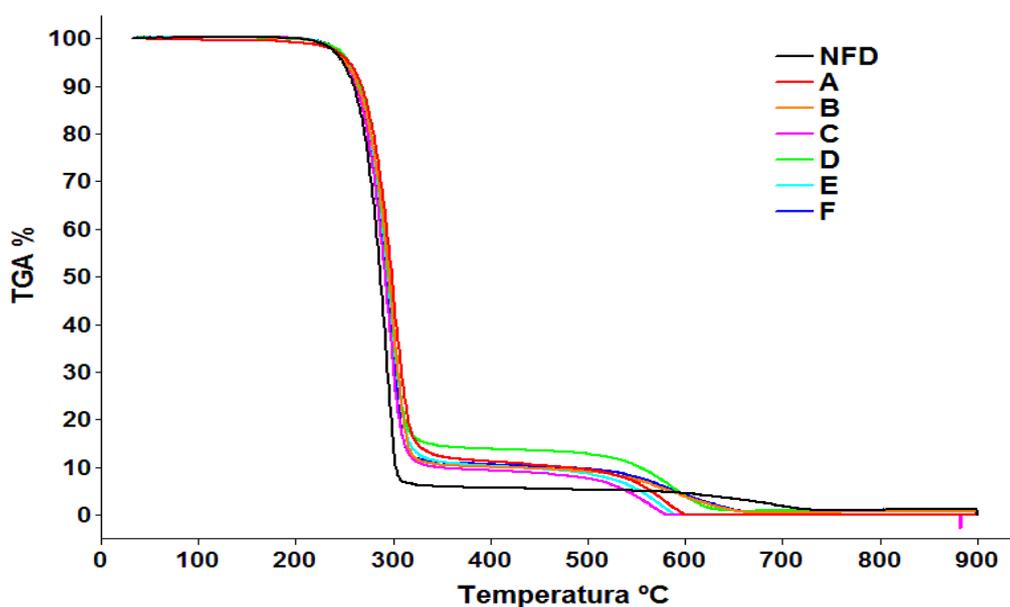


Figure 6. Curvas TG dinâmicas da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano na razão de aquecimento de 10 °C/min.

Tabela 1: Resultados obtidos por TG dinâmico na razão de aquecimento de 10 °C/min.

Amostra	Etapa de decomposição	T _{inicial} (°C) ^a	T _{final} (°C) ^a	Δm (%) ^a
NFD	I	209,2	313,8	90,1
	II	533,24	677,58	4,42
A	I	193,34	340,15	86,71
	II	490,16	631,48	12,27
B	I	192,07	317,07	87,68
	II	512,51	651,14	7,96
C	I	195,48	333,72	89,63
	II	490,61	609,75	10,95
D	I	177,17	327,45	84,61
	II	497,77	633,48	11,78
E	I	191,28	322,89	87,01
	II	506,10	614,11	11,39
F	I	189,26	316,48	86,98
	II	510,94	663,61	8,73

^a T_{inicial} (°C) and T_{final} (°C) referem-se as temperaturas em que iniciam e terminam a etapa de decomposição, %Δm = %m_f-%m_i representa a perda de massa da etapa. NFD = nifedipina material prima e os cristais de nifedipina obtidos em A= metanol, B = álcool isopropílico, C= acetona, D = acetato de etila, E = clorofórmio e F= diclorometano.

O modelo de Ozawa foi aplicado com a finalidade de determinar os parâmetros cinéticos: energia de ativação (E_a), fator de frequência (A) e ordem de reação (n) da primeira etapa de decomposição térmica dos cristais de nifedipina nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C/min (Tabela 2). Os dados evidenciaram um comportamento cinético de ordem zero para todos os cristais de nifedipina com valores diferentes valores de E_a e fator de frequência A , na fração decomposta α_{10} .

Tabela 2: Parâmetros cinéticos da primeira etapa de decomposição dos cristais de nifedipina nas razões de 10, 20 e 40 °C/min de acordo com o modelo de Ozawa (n =3).

<i>Amostra</i>	<i>E_a</i> (Kj/mol)	<i>n</i>	<i>ln A min⁻¹</i>
NFD	123.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0	25,93 ± 0,89
A	130.7 ± 5.5	0.3 ± 0.1	27,12 ± 1,21
B	131.5 ± 1.1	0.3 ± 0.1	27,02 ± 0,24
C	126.2 ± 1.8	0.3 ± 0.1	26,11 ± 0,14
D	124.9 ± 1.3	0.4 ± 0.1	25,59 ± 0,41
E	130.9 ± 0.9	0.4 ± 0.1	26,91 ± 0,18
F	127.7 ± 5.1	0.3 ± 0.2	26,61 ± 1,18

E_a, Energia de ativação; *A*, fator de frequência; *n*, ordem; média ± sd; n=3

NFD = nifedipina material prima e os cristais de nifedipina obtidos em A= metanol, B = álcool isopropílico, C= acetona, D = acetato de etila, E = clorofórmio e F= diclorometano.

Utilizando os dados das curvas TG isotérmico foram calculadas as constantes de velocidades de perda de massa (k_0) para os cristais de nifedipina seguindo a equação de Arrhenius e considerando cinética de ordem zero determinada pelo modelo de Ozawa (Tabela 3). As curvas TG isotérmico foram obtidas nas temperaturas 180, 190, 200, 210 e 220°C.

A figura 7 mostra as curvas k_0 / T relacionando as constantes de perda massa com as temperaturas estudadas. Os dados mostraram que valores de k_0 aumentam com a temperatura e variam conforme o solvente de cristalização e dessa forma ocorre também variação na estabilidade térmica entre os cristais. Os dados evidenciaram que cristal obtido em metanol (A) apresentou menor estabilidade térmica.

Tabela 3: Valores da constante cinética de perda de massa para os cristais de nifedipina.

Amostra	k_0 (s^{-1})				
	Temperature ($^{\circ}C$)				
	180	190	200	210	220
NFD	5.50×10^{-6}	1.02×10^{-5}	2.37×10^{-5}	4.74×10^{-5}	9.33×10^{-5}
A	6.59×10^{-6}	2.23×10^{-5}	4.14×10^{-5}	7.33×10^{-5}	1.24×10^{-4}
B	9.81×10^{-6}	1.95×10^{-5}	3.46×10^{-5}	6.80×10^{-5}	1.18×10^{-4}
C	6.35×10^{-6}	1.74×10^{-5}	3.75×10^{-5}	7.70×10^{-5}	1.07×10^{-4}
D	6.75×10^{-6}	1.53×10^{-5}	2.81×10^{-5}	5.27×10^{-5}	1.01×10^{-4}
E	1.03×10^{-5}	1.94×10^{-5}	2.53×10^{-5}	5.55×10^{-5}	9.82×10^{-5}
F	9.53×10^{-6}	2.12×10^{-5}	4.20×10^{-5}	5.87×10^{-5}	1.20×10^{-4}

NFD = nifedipina material prima e os cristais de nifedipina obtidos em A= metanol, B = álcool isopropílico, C= acetona, D = acetato de etila, E = clorofórmio e F= diclorometano.

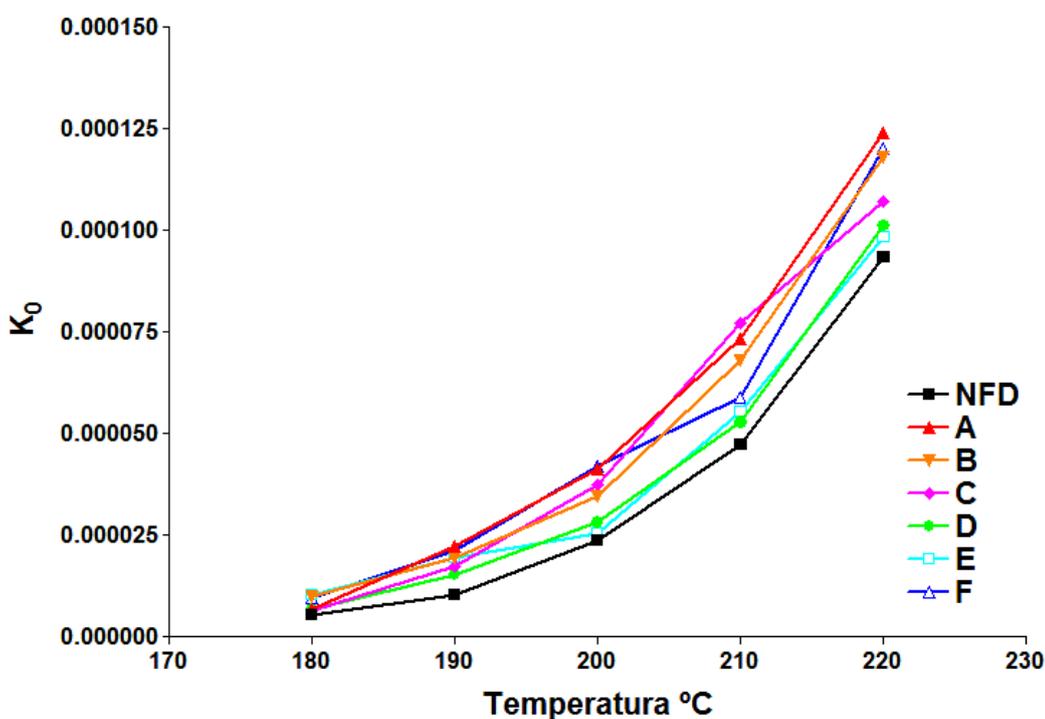


Figura 7: Constante de perda de massa nas temperaturas 180, 190, 200, 210 e 220 $^{\circ}C$ da nifedipina material prima (NFD) e dos cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano.

3.5. Dissolução

Os perfis de dissolução das amostras estudadas são apresentados nas figuras 8, 9 e 10. No estudo foram pesados 20 mg das amostras. Os perfis de dissolução da nifedipina mostraram-se fortemente dependente do pH. Isto pode ser explicado pela natureza de ácido

fraco ($pK_a = 3.93$) da nifedipina e sua baixa solubilidade em água ($\sim 10 \mu\text{g/mL}$ em água a 37°C) [16].

Os perfis de dissolução dos cristais variaram conforme os meios. A Tabela 4 mostra a quantidade de nifedipina dissolvida após 1 hora de dissolução nos meios USP fluido gástrico simulado sem enzimas (pH 1.2), USP tampão acetato (pH 4.5) e USP tampão fosfato (pH 6.8). Esses resultados evidenciaram que o meio com pH 1.2 foi mais discriminatório que os outros dois meios, em relação a diferença nos perfis de dissolução entre os cristais. A variação de solubilidade dos diferentes cristais de nifedipina indica possível irregularidade na biodisponibilidade do fármaco conforme o cristal predominante.

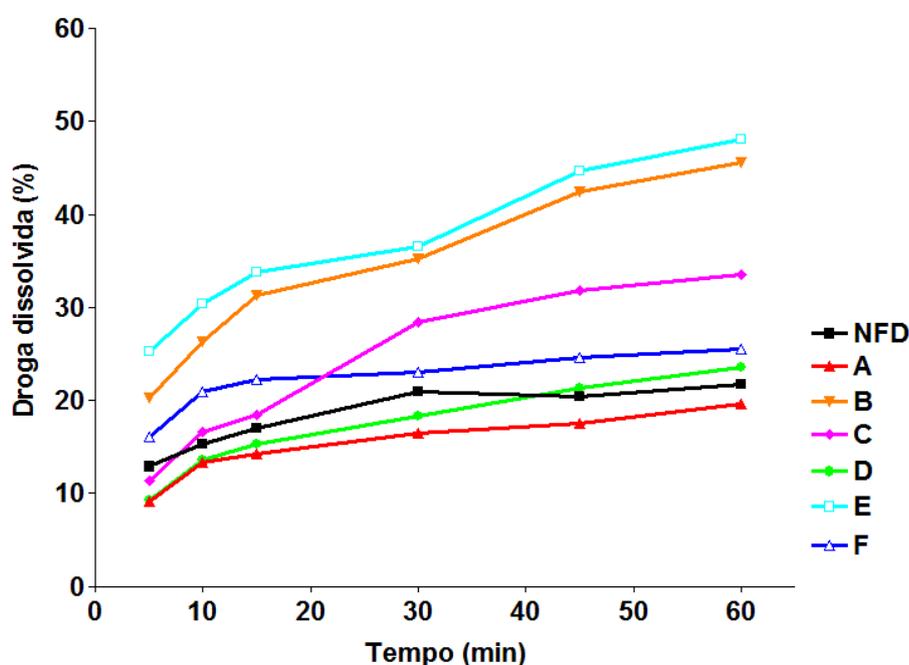


Figura 8: Perfil de dissolução dos cristais de nifedipina no meio USP fluido gástrico simulado sem enzimas (pH 1.2) com 1% LSS (75 rpm, 900 ml, $n = 3$). Nifedipina matéria-prima (NFD), cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (F) diclorometano.

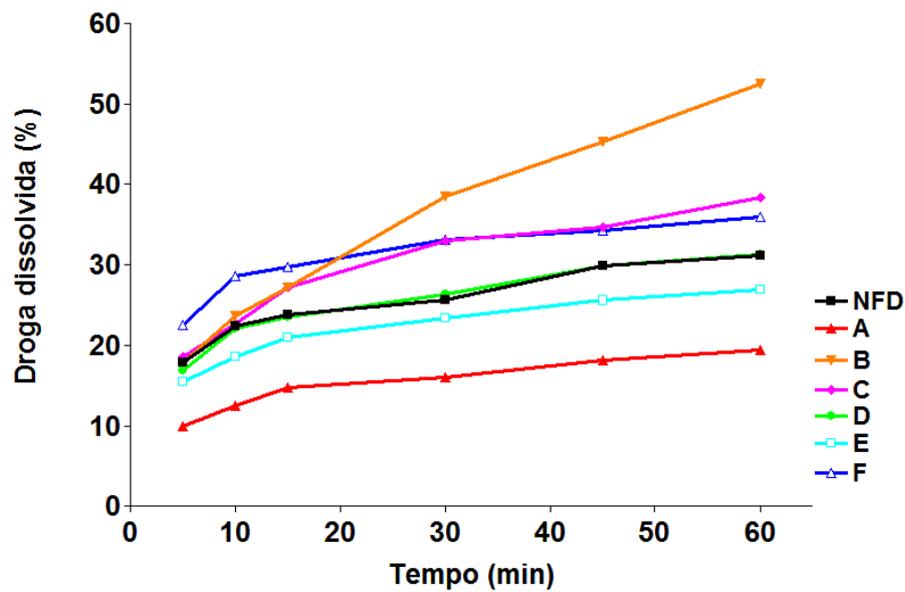


Figura 9: Perfil de dissolução dos cristais de nifedipina no meio USP tampão acetato (pH 4.5) com 1% LSS (75 rpm, 900 ml, $n = 3$). Nifedipina matéria prima (NFD), cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano.

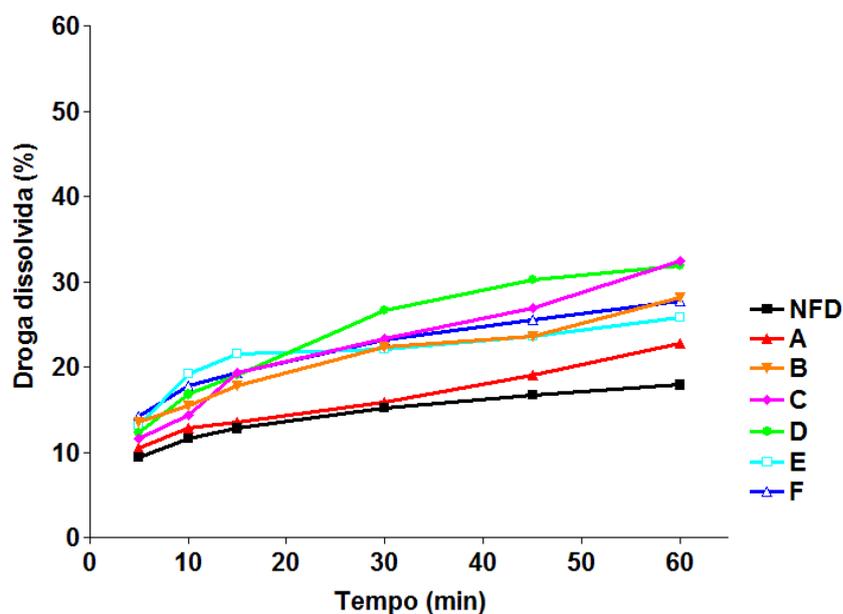


Figura 10: Perfil de dissolução dos cristais de nifedipina no meio USP tampão fosfato (pH 6.0) com 1% LSS (75 rpm, 900 ml, $n = 3$). Nifedipina matéria prima (NFD), cristais obtidos em (A) metanol, (B) álcool isopropílico, (C) acetona, (D) acetato de etila, (E) clorofórmio e (E) diclorometano.

Tabela 4: Percentual de nifedipina dissolvida em 1 hora de dissolução nos meios : USP fluido gástrico simulado sem enzimas (pH 1.2) com 1% LSS, USP tampão acetato (pH 4.5) com 1% LSS e USP tampão fosfato (pH 6.0) com 1% LSS. (75 rpm, 900 ml, n = 3).

Amostra	% Dissolvida		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
NFD	21,8 ± 5,9*	31,2 ± 6,9*	17,9 ± 6,6*
A	19,6 ± 6,5	19,4 ± 7,5	22,8 ± 7,6
B	45,6 ± 1,0	52,5 ± 4,6	28,2 ± 3,2
C	33,5 ± 7,1	38,4 ± 7,5	32,5 ± 5,4
D	23,6 ± 5,0	31,3 ± 1,1	31,9 ± 0,6
E	48,1 ± 9,0	26,9 ± 8,5	25,8 ± 7,4
F	25,6 ± 3,7	36 ± 8,8	27,7 ± 3,0

*CV% = Coeficiente de Variação. NFD = nifedipina material prima e os cristais de nifedipina obtidos em A= metanol, B = álcool isopropílico, C= acetona, D = acetato de etila, E = clorofórmio e F= diclorometano.

4. Conclusão

Os resultados dos padrões de DRX mostraram a existência de diferentes estruturas cristalinas conforme o solvente de recristalização, entretanto os espectros de FT-IR e as curvas DSC-cooling dos cristais de nifedipina não mostraram mudanças significativas entre eles.

As análises dos parâmetros cinéticos de decomposição térmica utilizando os modelos de Ozawa e Arrhenius mostraram que todos os cristais seguem cinética de ordem zero. Os valores de E_a e k_0 encontrados para cada cristal evidenciaram a significativa variação na estabilidade térmica de acordo com o solvente de cristalização. Os perfis de dissolução mostraram importantes diferenças nas solubilidades dos cristais.

Para fármacos como a nifedipina, que possuem baixa solubilidade em água, o uso de técnicas termoanalíticas e DRX cientificamente, reconhecidas na caracterização do estado sólido de fármacos pode ser associado aos estudos de dissolução no controle de qualidade de

matérias primas farmacêuticos e para prever problemas de biodisponibilidade que a futura forma farmacêutica pode vir a apresentar.

Referências

- [1] Clive Rosendorff, Henry R. Black, Christopher P. Cannon, et al. *Circulation AHA*.(2007);115:2761–2788.
- [2] Croom KF, Wellington K.. *Drugs*.(2006),66(4):497–528
- [3] John S. Grundy, Raheem Kherani, Robert T. Foster. Photostability determination of commercially available nifedipine oral dosage formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* Vol. 12, Issue 12, (1994), pp. 1529-1535.
- [4] Shamsipur M., Hemmateenejad B., Akhond M., Javidnia K., Miri R. A study of the photo-degradation kinetics of nifedipine by multivariate curve resolution analysis (2003) *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31 (5), pp. 1013-1019.
- [5] Eckert, T., Muller, J. On polymorphic forms of nifedipine from supercooled melts. *Arch. Pharm.* 310, (1977), pp. 116–118.
- [6] Burger, A., Koller, K.T., Polymorphism and pseudopolymorphism on nifedipine. *Sci. Pharm.* 64, (1996) pp. 293–301.
- [7] Grant, D.J.W., Theory and origin of polymorphism, in: H.G. Brittain (Ed.), Polymorphism in Pharmaceutical solids, *Marcel Dekker Inc.*, New York, (1999), pp. 1–33.
- [8] Chieng N., Rades T., Aaltonen J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs (2011) *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55 (4), pp. 618-644.
- [9] Chan, K. L. A.; Kazarian, S. G. Vib. *Spectrosc.* (2006), 42, 130–134.
- [10] Caira, M. R.; Robbertse, Y.; Bergh, J. J.; Song, M. N.; De Villiers, M. M. *J. Pharm. Sci.* (2003), 92, 2519–2533.
- [11] Grooff, D., de Villiers, M.M., Liebenberg, W. Thermal methods for evaluating polymorphic transitions in nifedipine. *Thermochimica Acta* 454 (2007) 33–42
- [12] Klimakow M., Leiterer J., Kneipp J., Rossler E., Ulrich P., Rademann K., and Emmerling F. Combined Synchrotron XRD/Raman Measurements: In Situ Identification of Polymorphic Transitions during Crystallization Processes. *Langmuir*. (2010), 26 (13), pp. 11233–11237.
- [13] USP34-NF29. United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Washington, MD 2011.

- [14]Triggle, A.M., Shefter, E., Triggle, D.J. Crystal structure of calcium channel antagonists: 2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy- 4-[2-nitro-, 3-cyano-, 4-(dimethylamino)-, and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl]-1,4-dihydropyridine. *J. Med. Chem.* 23, (1980). pp. 1442–1445.
- [15]Vippagunta, S.R., Maul, K.A. Tallavajhala, S., Grant, David J.W.. Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics* 236 (2002) 111–123
- [16] Friedrich, H., Nada, A., et al., 2005. Solid state and dissolution rate characterization of Co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Dev. Indust. Pharm.* 31, 719–728.

CAPÍTULO III
ARTIGO II

**Título: Determinação dos Parâmetros Termoanalíticos da Nifedipina Utilizando
TG, DSC e Pir-CG/MS**

Trabalho a ser apresentado no VIII CBRATEC

**Artigo a ser submetido para publicação no Journal Thermal Analysis and
Calorimetry.**

DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS TERMOANALÍTICOS DA NIFEDIPINA UTILIZANDO TG, DSC E PIR-CG/MS

Renata da Silva Leite^{1*}, Rui de Oliveira Macedo², Valmir Gomes de Souza², Taynara Batista Lins²,
Severino Antônio Lima Neto², Fábio Santos de Souza²

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235 Cidade Universitária, Zip. 50670-901 Recife, PE, Brazil

²Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos, LUDEM, Universidade Federal da Paraíba, UFPB, Campus I, Zip 58059-900, João Pessoa, PB, Brazil.

*e-mail: renataleitesp@yahoo.com.br

Resumo

A nifedipina é um bloqueador de canais de cálcio e um potente vasodilatador que é usado no tratamento de doença isquêmica cardíaca e hipertensão. O objetivo deste trabalho é avaliar os parâmetros termooanalíticos da nifedipina através das técnicas de DSC, DSC fotovisual, TG e Pir-CG/MS. Os parâmetros cinéticos determinados pelos modelos de Ozawa e Arrhenius através dos dados termogravimétricos dinâmica e isotérmica dos diferentes cristais de nifedipina evidenciaram um mecanismo de termodecomposição por volatilização obedecendo cinética de ordem zero. Os dados Pir-CG/MS confirmaram que o fármaco volatiliza a 300°C sem processo de decomposição, decompondo-se nas temperaturas de 600°.

Palavras-chaves: Nifedipina, Pir-GCMS, pressão de vapor.

1. Introdução

A Nifedipina é um vasodilatador arterial que atua por bloqueio dos canais de cálcio, sendo largamente utilizado no tratamento de doenças cardíacas e da hipertensão [1,2].

Em estudos de pré-formulação trabalhos têm explorado as técnicas termooanalíticas como a termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) para a caracterização das propriedades físico-químicas de fármacos e adjuvantes farmacêuticos [3-5]. As técnicas térmicas também são importantes na determinação da pressão de vapor e

entalpia de vaporização de compostos voláteis ou compostos que apresentam o processo de volatilização durante a decomposição térmica [6,7].

A técnica de pirólise acoplada à cromatografia gasosa e espectrometria de massas (Pir-CG/EM) constitui uma importante ferramenta analítica na caracterização de materiais, de origem natural ou sintética. Polímeros orgânicos, proteínas, carboidratos, microorganismos e produtos farmacêuticos tem sido analisados por essa técnica [8-10].

O objetivo deste trabalho é avaliar os parâmetros termoanalíticos da nifedipina através das técnicas de DSC, DSC fotovisual, TG e Pir-GC/MS.

2. Materiais e Métodos

A nifedipina matéria-prima (NFD), foi adquirida do fornecedor Galena Importadora Química e Farmacêutica (Lote 809033, Brasil). Os cristais (A) (B) (C) (D) (E) e (F) foram obtidos através da recristalização da nifedipina matéria prima em metanol, álcool isopropílico, acetona, acetato de etila, clorofórmio e diclorometano, respectivamente.

2.1. Análises de DSC

Para as análises foi utilizado um calorímetro Shimadzu, modelo DSC-50, em atmosfera de nitrogênio de 30 mL/min. e razão de aquecimento de 5 °C/min até a temperatura de 250°C. Cerca de 2 mg das amostras foram colocadas em cadinhos de alumínio. A calibração do DSC foi realizada via ponto de fusão com padrão Índio ($156,6^{\circ}\text{C} \pm 0,3$) e Zinco ($419,6^{\circ}\text{C} \pm 0,3$). A entalpia de fusão foi calibrada na temperatura de transição de fase do Índio ($28,59 \pm 0,3\text{J/g}$).

Foram obtidas imagens dos processos calorimétricos através do sistema fotovisual, constituído de um microscópio da marca Olympus e uma câmera fotográfica, modelo VCC-520, da marca Sanyo, acoplada ao calorímetro, utilizando atmosfera de nitrogênio, sob fluxo de 50 mL/min, com razão de aquecimento de 5 °C/min, até a temperatura de 250 °C. As curvas calorimétricas foram analisadas usando um software TASYs, da Shimadzu.

2.2. Análises termogravimétricas

As curvas do TG foram obtidas em uma termobalança Shimadzu, TGA 50H, na atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50 mL/min, nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40

°C/min na faixa de 25 a 900 °C. As amostras foram colocadas em cadinho de alumina com massa em torno de 8,0 ($\pm 0,5$) mg. Os parâmetros cinéticos Energia de ativação (E_a), ordem (n) e fator de frequência (A) da nifedipina foram determinados através do modelo de Ozawa a partir das curvas TG.

2.3. Pressão de Vapor

A partir dos dados de TG foram calculados os valores de pressão de vapor ponderados para os cristais de nifedipina utilizando as equações de Antoine e de Langmuir. A equação de Antoine é:

$$\log P = A - B/(T+C)$$

onde P é a pressão de vapor, T é a temperatura absoluta e A , B e C são as constantes de Antoine de um dado intervalo de temperatura [11]. A equação de Langmuir [7] é a seguinte:

$$dm/dt = P\alpha (M/2\pi RT)$$

onde (dm/dt) é a razão da perda de massa por unidade de área, P é a pressão de vapor, α é a constante de vaporização e M é a massa molecular do vapor evaporado.

2.4. Pirólise Acoplada a GC-MS

Os processos pirolíticos da nifedipina foram conduzidos utilizando-se um pirolizador (Shimadzu, Pyr-4A) diretamente acoplado a um sistema de cromatografia gasosa/espectrometria de massas (Shimadzu, GCMS-QP5050A). Utilizou-se uma coluna de 5% fenil e 95% dimetilpolisiloxano com 30 metros de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μ m de espessura do filme. O forno foi operado com a seguinte programação de temperatura 50 °C (inicial) e 9 °C/min até 280 °C. Utilizou-se como gás de arraste o Hélio a um fluxo de 1 mL/min. O espectrômetro de massas foi configurado para varrer uma faixa de massa entre 50 a 450 unidades de massa atômica (u.m.a). Os espectros de massas foram obtidos por impacto eletrônico a uma energia de 70 eV.

A identificação dos compostos foi realizada comparando seus espectros de massas com os espectros existentes no banco de dados da biblioteca Willey, 6th Edition for Class-500 do GCMS-QP5050A. As amostras foram colocadas em um cadinho de platina e introduzidas no pirolizador nas temperaturas de 300°C, 400°C, 500°C e 600°C. Os cristais obtidos foram analisados na temperatura de 300°C.

3. Resultados e Discussão

3.1. Análise térmica

A curva calorimétrica da nifedipina substância química de referência (NFD) exibiu um pico endotérmico em 176,5 °C correspondente ao processo de fusão do fármaco com calor de reação de -105,9 J/g. O intervalo de fusão para o fármaco nifedipina citado na literatura está entre 172-175 °C[13].

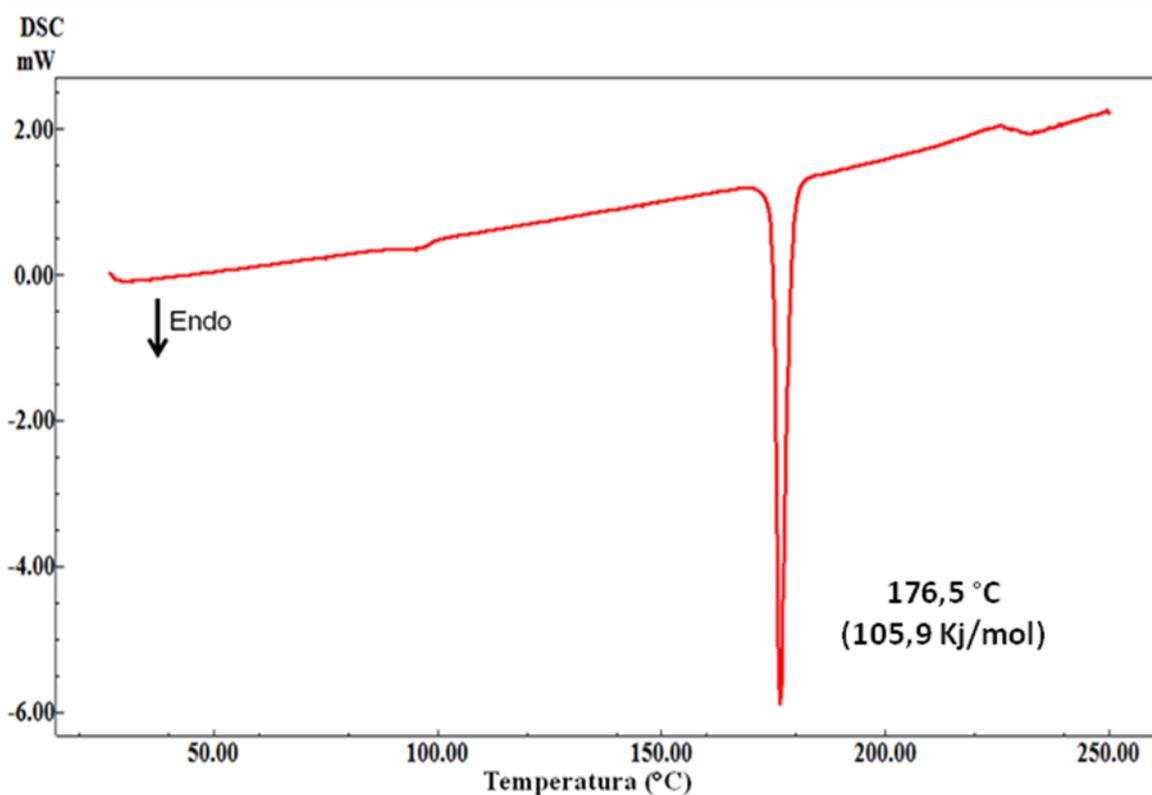


Figura 1: Curva calorimétrica da nifedipina matéria-prima (NFD) na razão de aquecimento de 5°C/min.

Através das imagens capturadas no DSC fotovisual foi possível observar em tempo real as modificações que ocorrem na temperatura de fusão da nifedipina (Figura 2).

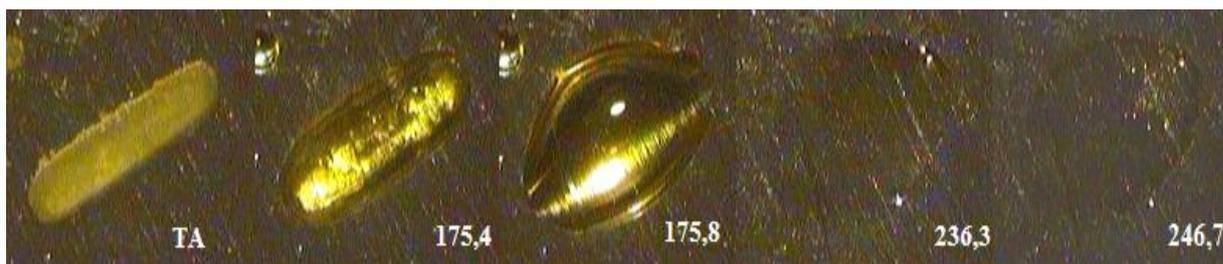


Figura 2: Imagens do DSC-fotovisual da nifedipina.

A primeira imagem (TA) mostra o fármaco na temperatura ambiente sem alterações visíveis. As imagens seguintes correspondem aos processos de transição de fase das amostras. Nas figuras correspondentes as temperaturas 175,4 e 175,8 °C observa-se o processo de fusão da nifedipina. Na temperatura de 236,3 °C observa-se a vaporização total da amostra.

As curvas termogravimétricas dinâmicas obtidas na atmosfera de ar sintético, na razão de aquecimento de 10 °C/min., mostraram que a nifedipina apresenta uma perda de massa na primeira etapa de $\Delta m_1 = 93.4\%$ ($T_{\text{inicial}} = 209,2^\circ\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 313^\circ\text{C}$) e na segunda etapa $\Delta m_2 = 4.0\%$ ($T_{\text{inicial}} = 533.24^\circ\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 677.58^\circ\text{C}$). A primeira etapa de perda de massa da nifedipina observada no perfil termogravimétrico indica a volatilização do fármaco, confirmando os dados do DSC-fotovisual em que foi observada completa perda de massa no intervalo 236 a 300 °C.

O comportamento térmico do fármaco nas curvas dinâmicas na razão de aquecimento de 20 °C e 40 °C mostraram-se semelhantes em termos de percentuais de perda de massa. A temperatura de perda de massa é deslocada para temperaturas maiores com o aumento da razão (Figura 3).

O modelo de Ozawa, para os dados TG dinâmicos, foi empregado com a finalidade de avaliar os parâmetros cinéticos, energia de ativação (E_a), fator de frequência (A) e ordem de reação (n). Os dados evidenciam um comportamento cinético de ordem zero para a nifedipina, com valores de E_a ($123,3 \text{ KJ/mol} \pm 0,1$), fator de frequência ($25,93 \pm 0,89 \text{ min}^{-1}$), na fração decomposta α_{10} .

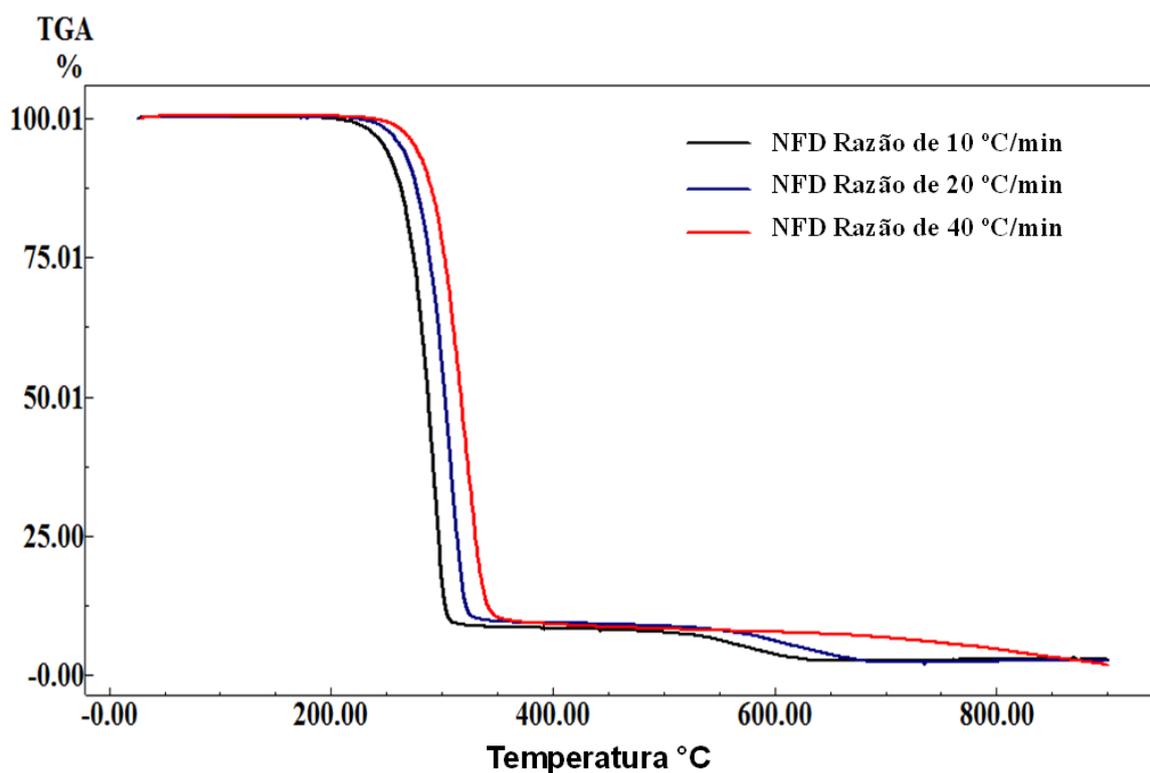


Figura 3: Curvas termogravimétricas dinâmicas da nifedipina (NFD), nas razões de aquecimento 10, 20 e 40°C/min.

3.2. Pirólise Acoplada a GC-MS

A nifedipina (NFD) e os cristais obtidos nos diferentes solventes foram estudados através da técnica de pirólise acoplada a GC-MS, na qual foram identificados os produtos voláteis intactos correspondentes à primeira etapa de perda de massa do fármaco evidenciada na curva TG.

Os pirogramas obtidos são visualizados na figura 4 onde foram detectados dois picos na temperatura de 300°C, o primeiro corresponde a Nifedipina, indicando que a maior parte das moléculas se volatiliza intactas sem se decompor. O segundo pico foi identificado como uma Nitropiridina com o mesmo peso molecular da nifedipina (346 u.m.a.), indicando que uma pequena fração de moléculas sofre rearranjo no estado gasoso sem ocorrer quebra das moléculas. Nas temperaturas de 400 e 500 °C foram observadas apenas um pico correspondente a nifedipina, evidenciando que em altas temperaturas as moléculas do fármaco se vaporizam íntegras mantendo-se estáveis e em 600°C ocorre o processo de degradação do fármaco. Os espectros de massa dos picos referentes à temperatura de 600 °C mostraram

termodecomposição de sete picos correspondente aos seguintes fragmentos 223, 253, 267, 298, 283, 268 e 282 u.m.a, respectivamente.

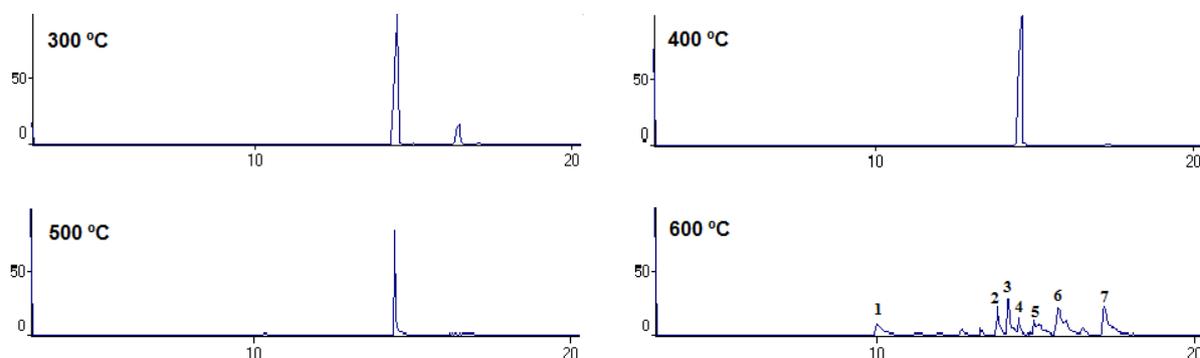


Figura 4: Pirogramas obtidos para a nifedipina matéria prima (NFD), nas temperaturas de 300°C, 400°C, 500°C e 600°C.

A figura 5 apresenta os pirogramas em temperatura de 300°C para os cristais de Nifedipina obtidos nos diferentes solventes. Observa-se que os cristais apresentaram comportamento semelhante à substância química de referência (NFD). Nas amostras A, C, E e F os picos identificados foram os mesmos da matéria prima. Os cristais B e D exibiu apenas um pico identificado como nifedipina.

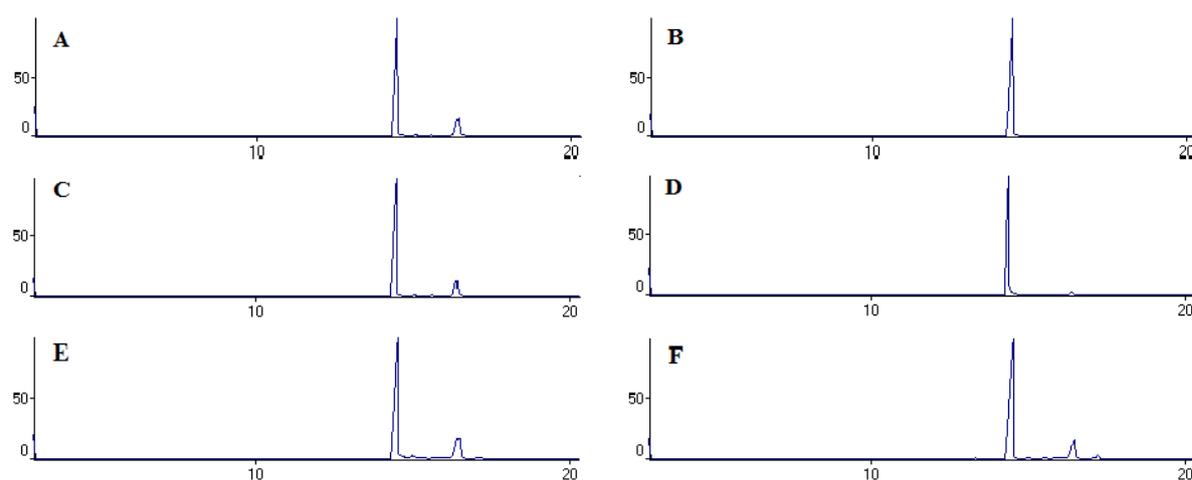


Figura 5: Pirogramas obtidos para os cristais de nifedipina obtidos em metanol (A), álcool isopropílico (B), acetona (C), acetato de etila (D), clorofórmio (E) e diclorometano (F) na temperatura de 300°C.

3.3. Pressão de vapor.

Os dados obtidos por termogravimetria dinâmica foram utilizados nas equações de Antoine e Langmuir, a fim de obter as pressões de vapor ponderada dos cristais de nifedipina. A possibilidade de ocorrer transformações morfológicas do cristal do fármaco formando outras formas estáveis, metaestável e pseudo-polimórficas pode alterar a velocidade do seu processo de volatilização.

Como mostra a tabela 1, os valores de pressão de vapor são diferentes entre os cristais, o cristal E apresentou o maior valor, seguido dos cristais C, NFD, A, B, D e E, além disso, os valores de pressão de vapor aumentam conforme a razão de aquecimento. Esses resultados indicam que a força das interações intermoleculares é diferente conforme o cristal, mas essas interações não alteram o mecanismo do processo de volatilização das moléculas como evidenciam os pirogramas.

Tabela 1: Valores das Pressões de Vapor obtidos para os cristais de nifedipina nas razões de aquecimentos de 10, 20 e 40°C/min.

Amostra	Pressão de vapor (Pa)		
	Razão (°C/min)		
	10	20	40
NFD	88833,2	178860,4	327913,3
A	88195,9	172165,4	308341,2
B	83789,7	170280,2	314416,9
C	89257,0	165277,9	288182,9
D	81850,9	144360,3	299343,8
E	92962,4	177423,5	303358,8
F	81434,6	163571,0	301834,3

NFD = nifedipina matéria-prima e os cristais de nifedipina obtidos em A= metanol, B = álcool isopropílico, C= acetona, D = acetato de etila, E = clorofórmio e F= diclorometano.

4. Conclusão

A etapa de perda de massa da nifedipina nas curvas TG dinâmicas correspondem à volatilização do fármaco, processo confirmado pelas técnicas DSC-fotovisual e Pir-GC/MS.

Os parâmetros cinéticos determinados pelos modelos de Ozawa através dos dados termogravimétricos dinâmico dos diferentes cristais de nifedipina evidenciaram um mecanismo de termodecomposição por volatilização obedecendo à cinética de ordem zero.

A Pir-GC/MS é técnica que vem sendo aplicada na elucidação de mecanismo de termodecomposição com alta sensibilidade nas análises de produtos de termodegradação de fármacos.

As pressões de vapor determinadas pelas equações Antoine e Langmuir através dos dados termogravimétricos mostraram a aplicabilidade nas análises qualitativa de fármacos com diferenças na cristalinidade.

5. Referências

- [1] CROOM KF, WELLINGTON K. **Modified-Release Nifedipine: A Review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris.** *Drugs.* 2006;66(4):497–528.
- [2] ROSENDORFF C., BLACK H.R., CANNON C.P., et al. 2007. **Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention.** *Circulation,* 115:2761–88.
- [3] FELIX *et al.* **Thermal behavior study and decomposition kinetics of Salbutamol under isothermal and non-isothermal Conditions.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,* Vol 95 (2009) 3, 877–880
- [4] REZENDE *et al.* **Stability And Compatibility Study On Enalapril Maleate Using Thermoanalytical Techniques.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,* Vol. 93 (2008) 3, 881–886.
- [5] PASQUALI *et al.* **Thermal behaviour of diclofenac, diclofenac sodium and sodium bicarbonate compositions.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,* Vol. 90 (2007) 3, 903–907
- [6] SOROKINA, T. V.; DOLLIMORE, D. & ALEXANDER, K. S. Evaporation of the fragrance component, cinnamyl alcohol, using simultaneous TG-DTA, **Thermochemica Acta** vol 392-393, 315-321, 2002.

- [7] HAZRA, A. et al. Characterization of some essential oils and their key components. Thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 73, 317-330, 2004.
- [8] DANIELSON, N.D. HOLEMAN, J.A. BRISTOL, D.C. and KIRZNER D.H. **Simple methods for the qualitative identification and quantitative determination of macrolide antibiotics** Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. Vol. 11, No. 2, pp. 121-130. 1993
- [9] DONNER, M. KIESEWETTER, J. KAMINSKY, W. **Pyrolysis-GC/MS: An alternative approach to characterize cycloolefin copolymers (COC)**. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, Volume 80, Issue 1, August 2007, Pages 231-237
- [10] GREEN, J. G., POTTER, J. M. **Pyrolysis GC/MS analysis of a bacterial population in a saline activated sludge system—Identification of the origin of the pyrolysis product 2-methylpyrimidine**. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, Volume 91, Issue 1, May 2011, Pages 40-47
- [11] Hazra, A., Alexander, K., Dollimore, D., & Riga, A. (2004). **Characterization of some essential oils and their key components: Thermoanalytical techniques**. J. Therm. Anal. Cal., 73, 317-330.
- [12] Ana Paula B. Gomes, Lidiane P. Correia, Mônica O. Silva Simões and R. O. Macedo; Development Of Thermogravimetric Method For Quantitative Determination Of Metronidazole; **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 88 (2007) 2, 383–387.
- [13] USP 34-NF29. United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Washington, MD 2011.

CONCLUSÃO

4. CONCLUSÃO

Os resultados dos padrões de DRX mostraram a existência de diferentes estruturas cristalinas para a nifedipina conforme a natureza química do solvente de recristalização. Estas diferenças no grau de cristalinidade evidenciaram a influência da interação física do retículo cristalino com os meios de dissolução em relação a solubilidade indicada pelos diferentes perfis de dissolução apresentados pelos cristais.

Os parâmetros cinéticos evidenciaram a significativa variação na estabilidade térmica de acordo com o solvente de cristalização. As técnicas térmicas aliadas as de dissolução consiste em uma poderosa ferramenta que pode ser aplicada na caracterização de diferentes formas cristalinas, no controle de qualidade de matérias-primas ativas e no desenvolvimento de medicamentos.

Os estudos térmicos por DSC, DTA, DSC-fotovisual e TG aplicados na caracterização da nifedipina matéria-prima mostraram que a nifedipina sofre volatilização, processo confirmado pela técnica de Pir-GC/MS.

Os resultados das técnicas termoanalíticas e Pir-GC/MS utilizadas na caracterização térmica dos diferentes cristais de nifedipina mostraram-se relevantes na aplicação no controle de qualidade de fármacos que apresentam diferenças morfológicas no estado cristalino, além de fornecer informações que podem aumentar o rigor no controle do processo de síntese, origem do fármaco, cristalinidade e amorficidade.

PERSPECTIVAS

5. PERSPECTIVAS

- Obtenção de dispersões sólidas da nifedipina-adjuvantes tecnológicos utilizando a técnica de *Spray drier*;
- Caracterizar e avaliar a compatibilidade da nifedipina-adjuvantes tecnológicos obtidos por *spray drier* através das técnicas termoanalíticas;
- Caracterizar o estado sólido das dispersões sólidas de nifedipina obtidos por *spray drier* através das técnicas de DRX e MEV;
- Determinar os parâmetros cinéticos e analíticos de dissolução das dispersões sólidas da nifedipina obtidos por *spray drier*;

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOU, H. M. **Dissolution**. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19. ed. Easton: Mack Publishin Company, 1995. v.1, 593-604 p.
- ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8 ed, Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 111 e 117-119.
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMA (AHFS). **Pharmacist's Drug Handbook**. Bethesda: AHFS, 2001, p. 292-295.
- AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. **A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability**. *Pharm. Res.*, v.12,n.3, p.413-420, 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. & ALLEN, J. L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. São Paulo: Premier, 2007.568p.
- ARAÚJO de, C. R.; MOTHÉ, C. G. **Uso de programa computacional aliado às técnicas de análise térmica para determinação de parâmetros cinéticos de compósitos de pu/fibra de curauá**. *Revista Analytica*, Rio de Janeiro, n. 4, p. 37 – 43, Mai. 2003.
- BASÍLIO, J. I. **Tese de Doutorado**. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica. João Pessoa: UFPB, 2001.
- BERNSTEIN, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Oxford University Press: New York, 2002.
- BLAZSO, M. Recent trends in analytical and applied pyrolysis of polymers. **Journal of Analytical and applied pyrolysis**, v 39, p 1-25. 1997
- BONFANTI, L.; COMELLAS, L.; LLIBERIA, J.L.; VALLHONRAT-MATALONGA, R.; PICH-SANTACANA, M. & LOPEZ- PINOL, D. Pyrolysis gas chromatography of some coals by nitrogen and phosphorus, flame ionisation and mass spectrometer detectors. **Journal of Analytical and applied pyrolysis**, v 44, p 101-119, 1997.
- BRIGGS, Gerald G.; FREEMAN, Roger K.; YAFFE, Sumner J. **Drugs in pregnancy and lactation**. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2002, p. 267-272.
- BROWN, C. K. et al. **Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds**. *Pharmaceutical Technology*, v. 25, p. 56-62, 2004.
- BROWN, M. E., GLASS, B. D. and WORTHINGTON, M. S. **Binary systems of nifedipine and various cyclodextrins in the solid state thermal, ftir, xrd studies**. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 68 (2002) 631.646

- CAIRA, MR; ROBBERTSE, Y.; BERGH, JJ; SONG, MN; DE VILLIERS, MMJ. *Pharm. Sci.* 2003, 92, 2519-2533.
- CALLISTER, WILLIAM D. JR. WILEY, JOHN, SONS, INC. **Materials Science and Engineering an Introduction**. New York, NY, 1991.
- CHAN, H. & GRANT, D. J. W. **Influence of compaction on the intrinsic dissolution rate of modified acetaminophen and acid crystals**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 57, p. 117-124, 1989.
- CHATERJEE, K. DOLLIMORE, D. & ALEXANDER, K. A new application for the Antoine equation in formulation development. **International Journal of Pharmaceutics** 213, 31-44, 2001.
- CLÃS, Sophie-Dothée; DALTON, Chad R. & HANCOCK, Bruno C. *PSTT*. 2(8), 311-20, 1999.
- CONCEIÇÃO, M. M. da. *Dissertação de Mestrado*. UFPB, João Pessoa, 2000.
- CROOM KF, WELLINGTON K. **Modified-Release Nifedipine: A Review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris**. *Drugs*. 2006;66(4):497–528.
- DANESH, A.; CHEN, X.; DAVIES, M. C.; ROBERTS, C. J.; SANDERS, G. H. W.; TENDLERS, S. J. B.; WILLIAMS, P. M.; WILKINS, M. J.; *Pharm. Res.* 2006, 17, 887.
- DANIELSON, N.D. HOLEMAN, J.A. BRISTOL, D.C. and KIRZNER D.H. **Simple methods for the qualitative identification and quantitative determination of macrolide antibiotics** *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*. v 11, No. 2, pp. 121-130. 1993
- DE LUCIA, *et al.* **Farmacologia integrada**. 3 ed. Editora Revinter 2007.
- DOCOSLIS *et al.*, **Characterization of the Distribution, Polymorphism, and Stability of Nimodipine in Its Solid Dispersions in Polyethylene Glycol by Micro-Raman Spectroscopy and Powder X-Ray Diffraction**. *The AAPS Journal* 2007; 9 (3) Article 43 (<http://www.aapsj.org>).
- DOGAN *et al.* **Thermal analysis study of imidazolinium and some benzimidazolium salts by tg. J.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 91 (2008) 2, 395–400
- DONNER, M. KIESEWETTER, J. KAMINSKY, W. **Pyrolysis-GC/MS: An alternative approach to characterize cycloolefin copolymers (COC)**. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, v 80, 2007, pp 231-237
- Drug Facts and Comparisons**: Pocket version 2009 edition. Wolters Kluwer Health. St. Louis: Facts and Comparisons, 2009, p. 962-972.

- DURÁN, Nelson, DURÁN, Marcela, TASIC, Ljubica & MARCATO, Priscyla D.. **Tecnologia de nanocristais em fármacos.** *Quim. Nova*, Vol. 33, No. 1, 151-158, 2010
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Vol. 2. 5ª ed. ANVISA, Brasília. 2010. p 1155-1157.
- FARMACOPÉIA BRITÂNICA. Monographs A-I. London the Stationery Office. v. IV. p. 43, 2003.
- FELIX *et al.* **Thermal behavior study and decomposition kinetics of Salbutamol under isothermal and non-isothermal Conditions.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol 95 (2009) 3, 877–880
- FILHO R.O.C., FRANCO P.I.B.M., CONCEICÃO E.C., LELES M.I.G. **Stability studies on nifedipine tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry.** *J Therm Anal Calorim* (2009) 97:343–347
- FRIEDRICH, H., NADA, A., et al., 2005. Solid state and dissolution rate characterization of Co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Dev. Indust. Pharm.* 31, 719–728).
- FURBERG C.D., PSATY B.M., MEYER J.V. **Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease.** *Circulation*.1995;92:1326–1331.
- GIBBONS R.J., ABRAMS J., CHATTERJEE K., et al. 2003. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable anginasummary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 41:159–68.
- GIRON, D. & GOLDBRONN, C. **Journal of Thermal Analysis** 48, 473 – 483, 1997.
- GLASS, B. D.; NOVAK, Cs & BROWN, M. E. *Journal of Thermal Analysis Calorimetry*.V.77, p. 1013-1036, 2004.
- GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11 ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 1006-1009.
- GREEN, J. G., POTTER, J. M. **Pyrolysis GC/MS analysis of a bacterial population in a saline activated sludge system—Identification of the origin of the pyrolysis product 2-methylpyrimidine.** *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, v 91, 2011, pp. 40-47
- GROOFF, D., DE VILLIERS, M.M., LIEBENBERG, W. **Thermal methods for evaluating polymorphic transitions in nifedipine.** *Thermochimica Acta* 454 (2007) 33–42
- HAINES, P. J. **Thermal Methods of Analysis.** Blackie Academic and Professional, London, 1995.

- HATAKEYAMA, T. & QUINN, F. X. **Thermal Analysis: fundamentals and applications to polymer science**. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1999.
- HAYASE, N.; ITAGAKI, YU.I. OGAWA, S. AKUTSU, SH.; INAGAKI, SH.I. AND ABIKO, Y. *J. Pharm. Sci.*, 1994, 83, 532.
- HAZRA, A. et al. Characterization of some essential oils and their key components. Thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 73, 317-330, 2004.
- HECQ, J.; DELLERS, M.; FANARA, H.; VRANCKX, H. AMIGHI, K. **Preparation and characterization of nanocrystals for solubility and dissolution rate enhancement of nifedipine**. *Int. J. Pharm.*, v.299, p.177-167, 2005.
- IONASHIRO, Massao. **Giolito: Fundamentos da Termogravimetria, Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial**. Araraquara: Giz editorial 2004.
- KEYMOLEN, Bram, FORD, James L. POWELL, Mark W., RAJABI-SIAHBOOMI, Ali R. **Investigation of the polymorphic transformations from glassy nifedipine**. *Thermochimica Acta* 397 (2003) 103–117
- KLIMAKOW M., LEITERER J., KNEIPP J., ROSSLER E., ULRICH P., RADEMANN K., and EMMERLING F. Combined Synchrotron XRD/Raman Measurements: In Situ Identification of Polymorphic Transitions during Crystallization Processes. *Langmuir*. (2010), 26 (13), pp. 11233–11237.
- KOROLKOVAS, Andrejus; FRANÇA, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 15 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 18.33-18.34.
- LARINI, Lourival. **Fármacos e medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2008. 408p.
- LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B., **Pharmaceutical dosage form tablets**, 2. ed [S. I.]: Marcel Dekker, cap. 2, 1989.
- MACÊDO, R. O. **Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Sólidas através de dados Termogravimétricos**. Tese do Concurso para professor titular, apresentado ao DCF/CCS/UFPB, novembro de 1996.
- MACÊDO, R. O. *et al.* **Anais da Associação Brasileira de Química**, v. 47, n. 4, p. 313-315, 1998.
- MARQUES, M. R. C. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Rev. Analytica**, n.1, p. 48-51, 2002.
- MEDEIROS *et al.* **Thermal Stability of Paracetamol and its Pre-Formulates Obtained by Spray Drying**. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 88 (2007) 2, 377–382

- MEDEIROS, A. C. D. **Dissertação de mestrado**. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica. João Pessoa: UFPB, 2001.
- MOURA, E. A. **Dissertação de mestrado**. Recife: UFPE, 2008.
- MOTHÈ, C. G. & AZEVEDO de, A. D. **Análise Térmica de Materiais**. São Paulo: iEditora, 2002, 21 p.
- NERY *et al*, **Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 44, n. 1, jan./mar., 2008
- PADILHA, A. F. **Materiais de Engenharia. Microestrutura e Propriedades**. Curitiba: Hemus Editora. 2000. 349p
- PASQUALI *et al*, **Thermal behaviour of diclofenac, diclofenac sodium and sodium bicarbonate compositions**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 90 (2007) 3, 903–907
- PELTONEN, L. *et al*. **Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method – correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 19, p. 395-401, 2003.
- PFIZER. Procardia XL (nifedipine extended release tablets): prescribing information (USA) [online]. 2003. Accessed 3 August 2008. URL: http://www.pfizer.com/files/products/uspi_procardia_xl.pdf.
- PITT, B. **Diversity of calcium antagonists**. *Clin Ther* 1997;19(suppl A):3-17
- POPE, M. I. & JUDD, M. D. **Differential Thermal Analysis: a guide to the technique and its applications**. London: Heyden & Sons Ltda., 1980.
- RAMOS, L. A. & CAVALHEIRO, E. T. G. **Hermal Behavior of Loratadine**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 87 (2007) 3, 831–834
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. 6 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, p. 339, 394, 654 e 672-674.
- REVES, JG, KISSIN I, LELL WA *et al*. **Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists**. *Anesthesiology*,1982;57:504-518.
- REZENDE *et al*, **Stability And Compatibility Study On Enalapril Maleate Using Thermoanalytical Techniques**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 93 (2008) 3, 881–886.
- ROSENDORFF C., BLACK H.R., CANNON C.P., *et al*. 2007. **Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the**

Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 115:2761–88.

ROTICH, M. K., BROWN, M. E. and GLASS, B. D. **Thermal Studies On Mixtures Of Benzoic And Salicylic Acids with Cyclodextrins.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 73 (2003) 671.686.

SCHULL, Patrícia Dwyer. **McGraw-Hill's I.V. Drug Handbook.** New York: McGraw-Hill, 2009, p.163-165.

SHELUKAR, S. D.; HURTER, P. N.; REYNOLDS, S. D.; KAUFMAN, M. J.; *Pharm. Res.* 2003, 20, 479.

SHI, H. G.; FARBER, L.; MICHAELS, J. M.; DICKEY, A.; THOMPSON, K. C.; SHELUKAR, S. D.; HURTER, P. N.; REYNOLDS, S. D.; KAUFMAN, M. J.; *Pharm. Res.* 2003, 20, 479.;

SILVA *et al*, **Thermoanalytical Study of Fluoxetine Hydrochloride.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 87 (2007) 2, 463–467.

SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J. & NIEMAN, T.A. **Principles of Instrumental Analysis**, 5^a ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

SNIDER, Morgan E. NUZUM, Donald S. VEVERKA, Angie. **Long-acting nifedipine in the management of the hypertensive patient.** *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(6) 1249–1257.

SORKIN, E.M. CLISSOLD, S. P. BROGDEN, R.N. **Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in ischaemic heart disease, hypertension, and related cardiovascular disorders.** *Drugs.* 1985;30:182–274.

STEPHENSON, D. M. & MALAMOWSKI, S. *Handbook of the Thermodynamics of Organic Compounds*, Elsevier, New York, pp. 295-332, 1987.

The Merck Index. 20th edn. 1996; p. 6620

THOMAS, M. J. K. BARNES, J. D. DENNEY, R. C. MENDHAM, J. **Vogel: Análise Química Quantitativa.** LTC editora. 6 ed. Rio de Janeiro. 2002. pp 265-276

TRISSEL, Lawrence A. **Guia de Bolso para fármacos injetáveis.** 14 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 93.ed., Philadelphia: Harcourt Brace & Company, p 798-809, 1998.

USP 34-NF29. United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Washington, MD 2011.

VIEGAS, T. X. et al. Intrinsic drug dissolution testing using the stationary disk system. **Dissolution Technologies**, v. 8, p. 11-15, 2001.

WAMPLER, T. P. & LEVY, E. J. (1987). Reproducibility in Pyrolysis – Recent Developments. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, **12**, 75-82.

WELLS, Barbara G.; DIPIRO, Joseph T.; SCWINGHAMMER, Terry L.; HAMILTON, Cindy W. **Manual de farmacoterapia**. 6 ed, São Paulo: McGraw-Hill, 2006, p. 515.

YOSHIDA, M. I. *Tese de Doutorado*. Instituto de Ciências Exatas, UFMG. Belo Horizonte, 1993.

MACÊDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC photovisual. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **67**, n. 2, 483-489, 2002.