

Fernanda Amorim Melgaço Guimarães

Estudo de compatibilidade entre Cloridrato de Propranolol e excipientes comumente utilizados na formulação de comprimidos

Rio de Janeiro

2016

Fernanda Amorim Melgaço Guimarães

**Estudo de compatibilidade entre Cloridrato de Propranolol e excipientes
comumente utilizados na formulação de comprimidos**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Erika Martins de Carvalho

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

G963e Guimarães, Fernanda Amorim Melgaço

Estudo de compatibilidade entre Cloridrato de Propranolol e excipientes comumente utilizados na formulação de comprimidos. / Fernanda Amorim Melgaço Guimarães. – Rio de Janeiro, 2016.

xviii, 93 f. ; 30 cm.

Orientadores: Erika Martins de Carvalho.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2016.

Bibliografia: f. 78-85

1. Propranolol. 2. Estudo de Compatibilidade. 3. Estabilidade Térmica. 4. Análises Térmicas. 5. Análises Estepectroscópicas. I. Título.

CDD 615.1

Fernanda Amorim Melgaço Guimarães

**Estudo de compatibilidade entre Cloridrato de Propranolol e excipientes
comumente utilizados na formulação de comprimidos**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Aprovada em 01 de julho de 2016

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a Erika Martins de Carvalho
(Orientadora –Presidente da Banca)
Farmanguinhos– FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a Cláudia Regina Brandão Gomes
Farmanguinhos– FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a.Flávia Almada do Carmo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. Samuel Vidal Mussi
Achè Laboratórios

Rio de Janeiro

2016

AGRADECIMENTOS

Costumo dizer que sou grata por tudo que tenho e sou, a finalização deste projeto vem concretizar um sonho protelado desde o término da graduação. Coloquei nas mãos do destino e este me permitiu conciliar trabalho e estudos, tudo aconteceu em uma sintonia perfeita, como que “era para ser”.

Inicio meus agradecimentos mencionando a pessoa responsável por esta conquista, Erika Martins de Carvalho, minha orientadora e amiga. Foi fantástica me recebendo de braços abertos. Agradeço de coração por todo carinho, paciência e tranquilidade com que conduziu essa jornada.

Aos meus pais pelo incentivo e por sempre acreditarem no meu potencial. Às minhas irmãs doutoras, Aline e Daniela, agradeço o companheirismo, a torcida e nossa amizade, vocês são meu chão!

Aos meus queridos sobrinhos, Gabi, Iguinho e Jojô, por trazerem alegria, fantasia e amor à minha vida. Confortam a alma e o coração nas horas mais difíceis.

Ao Edu, pela ajuda e companhia até altas horas preparando apresentações, dando dicas e ensinamentos. Pude contar com você e foi fundamental para mim o seu apoio.

Sou grata à Farmanguinhos e aos meus chefes da época em que fui aprovada no processo seletivo do mestrado, Daniel, Dani e Kátia, que viabilizaram meu ingresso no curso de pós-graduação.

Aos companheiros e também mestrandos Beta, Danilo, Flavinha, Gabi e Tiaguinho pelos momentos de descontração, apertos compartilhados e amizade.

Aos laboratórios parceiros (RMN, LTF e LEES) bem como todos os funcionários envolvidos no desenvolvimento deste trabalho.

Por fim aos professores do curso com que eu pude ter a grande oportunidade de aprender, melhorar profissionalmente e crescer como indivíduo.

Deixo aqui o meu “muito obrigada” a todos aqueles que de alguma maneira cruzaram o meu caminho durante o desenvolvimento deste trabalho. Cada momento foi único e me sinto muito feliz pelo dia de hoje.

ΕΠÍΓΡΑΦΕ



Eu vi que eram os livros que punham fogo no mundo.

Rose Marie Muraro

RESUMO

GUIMARAES, Fernanda Amorim Melgaço. Estudo de compatibilidade entre Cloridrato de Propranolol e excipientes comumente utilizados na formulação de comprimidos. 2016. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

O cloridrato de propranolol (CPROP), é um antagonista beta-adrenérgico não-seletivo empregado no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quando está associada às doenças cardiovasculares como angina do peito, infarto do miocárdio e arritmias. Este trabalho teve como objetivo avaliar a compatibilidade entre o CPROP e excipientes disponíveis no mercado, comumente utilizados na produção de comprimidos pela indústria farmacêutica. Foram avaliados os insumos puros e também as misturas físicas binárias do fármaco combinado na proporção 1:1 (massa/massa), com os seguintes excipientes: amido de milho, celulose microcristalina (CMC), lactose monohidratada spray-dried (LAC), amido glicolato de sódio (AGS), croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal (DSI), polivinilpirrolidona (PVP), copovidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), talco e esterato de magnésio. As técnicas analíticas utilizadas para caracterização foram a calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectrometria de absorção na região do infravermelho (FTIR) e ressonância magnética nuclear (RMN) de líquidos. As amostras foram submetidas a estresse térmico de 40°C por 3 semanas (t21).

Os resultados obtidos no DSC e TG, sugeriram que os excipientes PVP e copovidona apresentam possíveis interações físicas com o CPROP, uma vez que ocorreram alterações no pico de fusão característico do fármaco. Os espectros de RMN confirmaram tratar-se de interação física sólido-sólido. Os espectros de RMN de ¹³C das misturas binárias CPROP:PVP (1:1) e CPROP:copovidona (1:1), foram utilizados para avaliar a formação de possíveis produtos de degradação resultantes do estresse térmico, além de interações fármaco-excipiente apontadas pelas análises térmicas. Os resultados não evidenciaram formação de produtos de degradação térmica, como os obtidos no estudo de fotodegradação do fármaco apontado na literatura. O FTIR apresentou-se como uma técnica não discriminatória uma vez que as bandas características não evidenciaram as interações que ocorreram nas misturas binárias. Os estudos de pré-formulação, empregando misturas binárias 1:1 fármaco-excipiente, não indicaram a ocorrência de interações entre o CPROP e os demais excipientes estudados, logo estas associações podem ser utilizadas na produção de medicamentos.

Palavras-chave: Propranolol. Estudo de compatibilidade. Estabilidade térmica. Análises térmicas. Análises espectroscópicas.

ABSTRACT

The propranolol hydrochloride (CPROP) is a non-cardioselective beta-adrenergic antagonist. It has been used for arterial hypertension, mainly when it is associated with the cardiovascular illness, as angina pectoris, myocardial infarction and arrhythmias. This study aimed to evaluate the interactions and incompatibility between the CPROP and excipients available in the market, commonly used in the production of tablets by pharmaceutical industry. We evaluated the pharmaceutical ingredients in bulk form and also the physical binary mixtures of the drug with the following ingredients (1:1): corn starch, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate spray dried, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, polyvinylpyrrolidone (PVP), copovidone, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), talc and magnesium stearate. The techniques used for characterization were Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetry (TG), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Magnetic Resonance Nuclear (MNR) of liquids. The samples were subjected to thermal stress of 40°C for 3 weeks (t₂₁). The DSC and TG results have suggested possible physical interactions between the excipients PVP and copovidone with the CPROP, since changes were observed in the characteristic peak of the drug fusion. MNR spectra confirmed that it was solid-solid physical interaction. The C¹³ NMR spectra of binary mixtures CPROP:PVP (1:1) and CPROP:copovidone (1:1) were used to assess the formation of possible degradation products resulting from thermal stress and drug-excipient interactions identified by thermal analysis. The results showed no formation of thermal degradation products, as obtained in the drug photodegradation study pointed out by other authors. The FTIR was presented as a non-discriminatory technique, since characteristic bands did not show the interactions that occurred in binary mixtures. The preformulation studies employing binaries mixtures (1:1) did not indicate drug:excipient interactions occurring between CPROP and other investigated excipients. Thus, those combinations can be used for the medicine manufacturers.

Keywords: Propranolol hydrochloride; Compatibility studies; Thermal stability; Thermal analysis; Spectroscopic analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estrutura química do cloridrato de propranolol.....	26
Figura 2 –	Fatores que comprometem a compatibilidade entre o insumo farmacêutico ativo (IFA) e excipientes de uma formulação.....	29
Figura 3 –	Curvas de DSC do CPROP ($\beta = 10\text{K/min}$): (a) CPROP1 - t0 e t21; (b) CPROP2 - t0 e t21; (c) CPROP3 - t0 e t21.....	45
Figura 4 –	Curvas de TG do CPROP ($\beta = 10\text{K/min}$): (a) CPROP1 - t0 e t21; (b) CPROP2 - t0 e t21; (c) CPROP3 - t0 e t21.....	46
Figura 5 –	Espectro na região de I.V. da amostra CPROP1.....	47
Figura 6 –	Espectro de RMN de ^1H (DMSO, 500 MHz) do CPROP1.....	48
Figura 7 –	Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO, 500MHz) do CPROP1.....	49
Figura 8 –	Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t0 das amostras: (a) DSI puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/DSI.....	51
Figura 9 –	Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) DSI puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/DSI, avaliadas em t0 e t21.....	52
Figura 10 –	Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) DSI puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/DSI, avaliadas em t0 e t21.....	54
Figura 11 –	Mecanismo da reação de Maillard	54
Figura 12 –	Sobreposição das curvas DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC, avaliadas em t0 e t21.....	56
Figura 13 –	Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC, avaliadas em t0 e t21.....	56

Figura 14 –	Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d6, 500 MHz), das amostras avaliadas em T0: (a) CPROP puro; (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC.....	57
Figura 15 –	Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d6, 500 MHz), das amostras avaliadas em T21: (a) CPROP puro; (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC.....	58
Figura 16 –	Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP, avaliadas em t0 e t21.....	59
Figura 17 –	Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP, avaliadas em t0 e t21.....	60
Figura 18 –	Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t0 das amostras: (a) PVP pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP.....	62
Figura 19 –	Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d6, 500 MHz), das amostras avaliadas em T0: (a) CPROP puro; (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP.....	63
Figura 20 –	Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d6, 500 MHz), das amostras avaliadas em T21: (a) CPROP puro; (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP.....	64
Figura 21 –	Comparação entre as estruturas químicas: (a) PVP e (b) copovidona.....	64
Figura 22 –	Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t0 das amostras: (a) copovidona pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona.....	66
Figura 23 –	Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona, avaliadas em t0 e t21.....	67
Figura 24 –	Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona, avaliadas em t0 e t21.....	68
Figura 25 –	Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d6, 500 MHz), das amostras avaliadas em T0: (a) CPROP puro; (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona.....	69
Figura 26 –	Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d6, 500 MHz), das amostras avaliadas em T21: (a) CPROP puro; (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona.....	69

Figura 27 –	Provável estrutura do álcool obtido no estresse térmico.....	70
Figura 28 –	Estrutura dos fotoprodutos de degradação do CPROP: (a) 1-naftol, (b) N-acetil propranolol e (c) N-formil propranolol.....	70
Figura 29 –	Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 500 MHz), do CPROP, avaliada em t ₂₁	72
Figura 30 –	Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 500 MHz), da mistura binária 1:1 CPROP/LAC, avaliada em T ₂₁	72
Figura 31 –	Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 500 MHz), da mistura binária 1:1 CPROP/PVP, avaliada em T ₂₁	73
Figura 32 –	Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 500 MHz), da mistura binária 1:1 CPROP/Copovidona, avaliada em T ₂₁	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Resumo das técnicas analíticas mais utilizadas em estudos de compatibilidade.....	31
Tabela 2 –	Insumos farmacêuticos utilizados no estudo.....	38
Tabela 3 –	Funcionalidade dos excipientes avaliados.....	39
Tabela 4 –	Resultados termoanalíticos do CPROP.....	46
Tabela 5 –	Deslocamentos químicos dos hidrogênios do CPROP1 em DMSO-d6.....	48
Tabela 6 –	Deslocamentos químicos de ^{13}C do CPROP em DMSO-d6.....	49
Tabela 7 –	Resultados termoanalíticos do estudo de compatibilidade do CPROP.....	53
Tabela 8 –	Relação de bandas de absorção da PVP na região do I.V.....	61
Tabela 9 –	Deslocamentos químicos de ^{13}C em DMSO-d6.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIGLA	DEFINIÇÃO
ACC	Antagonistas dos Canais de Cálcio
AGS	Amido glicolato de sódio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	Acessório de Reflectância Atenuada
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BP	Farmacopeia Britânica
CIT	Calorimetria Isotérmica de Titulação
CL	Cromatografia líquida
CLAE	Cromatografia Líquida acoplada a espectroscopia de massas
CL/EM	Cromatografia líquida de alta eficiência
CMC	Celulose Microcristalina
CPROP	Cloridrato de Propranolol
DCBV	Doenças Cerebrovasculares
DCV	Doença Cardiovascular
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIC	Doença Isquêmica do Coração
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de raio-X
DRXP	Difração de raio-X de pó
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DSI	Dióxido de silício coloidal

DTA	Análise Térmica Diferencial
EA	Energia de Ativação
EP	Farmacopeia Europeia
FAR	Farmanguinhos
FB	Farmacopéia Brasileira
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IFA	Insumo farmacêutico ativo
IV	Infravermelho
K/min	Kelvin/minuto
LAC	Lactose monoidratada <i>spray-dried</i>
LEES	Laboratório de Estudos do Estado Sólido
LTF	Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
PA	Pressão Arterial
P.F.	Ponto de fusão
PVP	Polivinilpirrolidona

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Especial
RMN	Ressonância magnética nuclear
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SMA	Serviço de Métodos Analíticos
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Transmitância
TG	Termogravimetria
TGA	Análise Termogravimétrica
TG/DTG	Termogravimetria derivada
U.R.	Umidade Relativa
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
<i>Tonset</i>	Temperatura inicial
t0	tempo zero
t21	tempo 21 dias
ΔH	Entalpia
Δm	Varição de massa
δ	deslocamento químico

SUMÁRIO

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xii
Lista de Abreviaturas e Siglas	xiii
1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Doenças Cardiovasculares	22
2.1.1 <u>Considerações Gerais</u>	22
2.1.2 <u>Incidência das DCV's no Brasil</u>	23
2.1.3 <u>Terapêutica das Doenças Cardiovasculares</u>	24
2.2 O Propranolol	25
2.2.1 <u>Considerações Gerais</u>	25
2.2.2 <u>Farmacologia do Propranolol</u>	26
2.2.3 <u>Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)</u>	28
2.3 Estudos de Compatibilidade entre Fármacos e Excipientes	28
2.4 Técnicas Analíticas utilizadas nos Estudos de Compatibilidade	30
2.5 Estudo de Estabilidade das amostras	33
2.5.1 <u>Estresse térmico</u>	34
2.5.2 <u>Umidade e atividade de água</u>	35
3. JUSTIFICATIVA	36
4. OBJETIVO	37
4.1 Objetivo Geral	37
4.2 Objetivos Específicos	37
5. MATERIAL E MÉTODOS	38
5.1 Material	38
5.2 Métodos	40
5.2.1 <u>Caracterização do IFA</u>	40
5.2.2 <u>Estudo de compatibilidade fármaco-excipiente</u>	42
5.2.3 <u>Estudo de estabilidade das amostras</u>	43
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
6.1 Caracterização do cloridrato de propranolol	44
6.1.1 <u>Análise Térmica do CPRÓP</u>	44
6.1.2 <u>Espectroscopia na região do I.V. do CPRÓP</u>	46

6.1.3	<u>Espectroscopia de RMN do CPROP</u>	47
6.2	<u>Caracterização das misturas binárias 1:1 entre CPROP e excipientes</u>	50
	CONCLUSÃO	74
7.	PERSPECTIVAS	77
8.	BIBLIOGRAFIA	78
9.	ANEXO I. Espectro de RMN bidimensional de ¹³ C – DEPT 135 (DMSO-d ₆ , 500MHz) do CPROP1.....	86
	ANEXO II. Espectro de RMN bidimensional – HSQC (DMSO-d ₆ , 500MHz) do CPROP1.....	87
	ANEXO III. Espectro de RMN bidimensional – HMBC (DMSO-d ₆ , 500MHz) do CPROP1.....	88
	ANEXO IV. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) amido puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido.....	89
	ANEXO V. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/amido.....	90
	ANEXO VI. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) CMC pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/CMC.....	91
	ANEXO VII. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/CMC.....	92
	ANEXO VIII. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) LAC pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC.....	93
	ANEXO IX. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/LAC.....	94
	ANEXO X. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) AGS puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/AGS.....	95
	ANEXO XI. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/AGS.....	96
	ANEXO XII. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) croscarmelose pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose.....	97

ANEXO XIII. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose.....	98
ANEXO XIV. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) talco puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/talco.....	99
ANEXO XV. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/talco.....	100
ANEXO XVI. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) estearato de magnésio puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/estearato de magnésio.....	101
ANEXO XVII. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/estearato.....	102
ANEXO XVIII. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t ₀ das amostras: (a) HPMC puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/HPMC.....	103
ANEXO XIX. Espectro de absorção no I.V. em t ₂₁ da mistura binária 1:1 CPROP/HPMC.....	104
ANEXO XX. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) amido puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	105
ANEXO XXI. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) CMC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/CMC, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	106
ANEXO XXII. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) AGS puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/AGS, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	107
ANEXO XXIII. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) croscarmelose pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	108
ANEXO XXIV. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) talco puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/talco, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	109
ANEXO XXV. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) estearato de magnésio puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/estearato, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	110
ANEXO XXVI. Curvas de DSC e TG das amostras: (a) CPROP puro, (b) HPMC puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/HPMC, avaliadas em t ₀ e t ₂₁	111

1. INTRODUÇÃO

A demanda por medicamentos para tratamentos de doenças crônicas que atinjam uma parcela significativa da população, vem crescendo e o abastecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) com medicamentos com garantia de qualidade, segurança e eficácia é hoje um desafio enfrentado pelas empresas nacionais oficiais do governo (BANCO MUNDIAL, 2005).

O propranolol faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde do Brasil, constando como indicação para o alívio da enxaqueca, tratamento de arritmias e de cardiopatia isquêmica. Está incluído nas seguintes classes terapêuticas: anti-hipertensivo, antiarrítmico e antianginoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). É um dos fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quando está associada às doenças cardiovasculares como angina do peito, infarto do miocárdio e arritmias.

O custo dos comprimidos de cloridrato de propranolol pode ser considerado baixo, o que o torna um medicamento amplamente receitado por médicos e de fácil acesso a população através do Programa “Farmácia Popular do Brasil”, que os oferece gratuitamente (BANCO MUNDIAL, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O cloridrato de propranolol (CPROP) é classificado como um antagonista beta-adrenérgico não-seletivo, visto que interage com os receptores β_1 e β_2 com igual afinidade. Apresenta-se nas formas de comprimidos de 10, 40 e 80 mg, solução oral 1 mg/mL e solução injetável 10 mg/mL. Atualmente, há no Brasil 22 especialidades de propranolol registradas como medicamento genérico e 39, como similar (NERY *et al.*, 2013).

Farmanguinhos (FAR) é hoje uma das empresas oficiais detentoras de registro do medicamento similar Propranolol 40 mg comprimidos, junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O medicamento de referência indicado pelo mesmo órgão regulador, é o Inderal[®] 40 mg comprimidos, produzido pela empresa Astra Zeneca (BRASIL, 2015).

Os comprimidos produzidos por FAR não apresentam perfil de dissolução equivalente ao medicamento de referência, sendo necessário o re-desenvolvimento da fórmula atual.

A formulação de um medicamento envolve a mistura da substância ativa com diferentes excipientes para facilitar a administração e modular a liberação do componente ativo (BHARATE *et al.*, 2010).

A estabilidade e a biodisponibilidade de um medicamento dependem fortemente dos excipientes escolhidos, da sua concentração e da sua interação com a substância ativa, portanto, os excipientes não podem ser considerados inertes ou substâncias inativas (ROWE *et al.*, 2009).

Uma das condições essenciais para a obtenção da formulação ótima é a ausência de interações entre a substância ativa e os excipientes, ou entre os excipientes. A seleção dos excipientes adequados durante os estudos de pré-formulação é uma fase muito importante na qual as propriedades físico-químicas das substâncias ativas são estudadas isoladamente e em combinação com excipientes, obtendo informações detalhadas sobre a sua compatibilidade e estabilidade (BHARATE *et al.*, 2010; RUS *et al.*, 2012).

Os estudos de pré-formulação visam melhorar o entendimento do comportamento do fármaco e do medicamento final objetivando o desenvolvimento de formulações mais eficazes e seguras (MAXIMILIANO *et al.*, 2010). Neste sentido, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é uma das etapas mais importante do estudo de pré-formulação (TITA *et al.*, 2011).

Na investigação físico-química, os métodos utilizados com maior frequência, com o objetivo de detectar as possíveis interações e/ou incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes são: análises térmicas (Calorimetria Exploratória Diferencial - DSC, Análise Termogravimétrica – TGA, Análise Térmica Diferencial – DTA, Calorimetria Isotérmica de Titulação – ITC); métodos espectroscópicos (Infravermelho com Transformada de Fourier – FTIR, Difração de raio-X – DRX e Ressonância Magnética Nuclear – RMN), além dos métodos cromatográficos (Cromatografia Líquida – CL e Cromatografia Líquida acoplada a espectroscopia de massas – CL/EM) (MURA *et al.*, 1998; VENKATARAM *et al.*, 1995; MALAN *et al.*, 1997).

Neste estudo, pretende-se extrair informações sobre potenciais incompatibilidades físicas ou químicas entre o fármaco cloridrato de propranolol, e excipientes comumente utilizados na fabricação de comprimidos, combinados em misturas binárias 1:1 e em proporções usuais em formulações farmacêuticas. As misturas serão avaliadas através das seguintes técnicas analíticas: DSC, TG, FTIR e RMN de Líquido.

O planejamento na execução do desenvolvimento de um produto pode evitar problemas com a sua qualidade, funcionalidade e eficácia. Desta maneira, o estudo de compatibilidade pode trazer informações úteis para o formulador desenvolver um produto conforme o uso pretendido, diminuindo as possibilidades de retrabalho, alterações pós-registro ou aparecimento de falhas e desvios de qualidade (CALIXTO, 2011).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Doenças Cardiovasculares

2.1.1 Considerações Gerais

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; GUIMARAES *et al.*, 2015).

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por Acidente Vascular Encefálico - AVE e 47% por Doença Isquêmica do Coração - DIC), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos.

Os fatores de risco cardiovascular são múltiplos, dentre eles pode-se apontar as seguintes principais causas: idade, gênero e etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão de sal, ingestão de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos e genética (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

As DCV's são ainda responsáveis por alta frequência de internações, ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; BANCO MUNDIAL, 2005). Estudos

demonstraram que a detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução dos eventos cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

2.1.2 Incidência das DCV's no Brasil

Recentemente uma Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em convênio com o Ministério da Saúde e divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013), revelou que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil. No ano de 2013, 6,1 milhões de pessoas com 18 anos ou mais de idade (4,2% da população brasileira), receberam o diagnóstico de que portavam alguma doença cardíaca. A frequência dessas doenças é mais elevada no grupo de pessoas com idade mais avançada, sendo que 0,9% das pessoas de 18 a 29 anos, 3,4% das pessoas de 30 a 59 anos, 9,0% das pessoas de 60 a 64 anos, e, 13,7% das pessoas com 75 anos ou mais, são afetadas (FIOCRUZ; MINISTÉRIO DA SAÚDE; IBGE 2013).

Uma avaliação realizada no Brasil, no ano de 2013 revelou que 31,3 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, ou seja, 21,4% da população nacional, foram diagnosticadas com hipertensão arterial, sendo maior a proporção entre as mulheres (24,2%), do que entre os homens (18,3%) (IBGE, 2014).

No Brasil as DCV's têm sido a principal causa de morte. Foi publicado em 2010, na Revista Hipertensão, da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), que determina as diretrizes brasileiras para o diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças do aparelho circulatório, que no ano de 2007, 29,4% das causas de morte (equivalente a 308.466 óbitos), foram ocasionadas por doenças cardiovasculares, dentre elas: AVE, DIC e HAS. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

No Brasil observa-se uma tendência geral de queda dos coeficientes de mortalidade por DIC e doenças cerebrovasculares (DCBV) de 1980 a 2012, com perfis regionais diferenciados, sendo que as regiões Sudeste (-61,99%) e Sul (-55,49%) apresentaram os maiores coeficientes de redução para os dois

grupos de doenças, as regiões Centro-Oeste (-26,91%) e Norte (-20,78%), os menores e somente a região Nordeste apresentou aumento (13,77%). É importante considerar, nestes resultados, as desigualdades no perfil epidemiológico entre as regiões do país (GUIMARAES *et al.*, 2015).

2.1.3 Terapêutica das Doenças Cardiovasculares

Para o tratamento das DCV's é indicado a associação de tratamento não medicamentoso e tratamento medicamentoso. Com relação ao tratamento não medicamentoso são relevantes: controle de peso, estilo alimentar (dietas, redução do consumo de sal, ingestão de ácidos graxos insaturados e fibras), redução do consumo de álcool, realização de atividade física, controle do estresse psicossocial, cessação do tabagismo, tendo os pacientes, o acompanhamento por uma equipe multiprofissional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; LIPP, 2007; CARTER *et al.*, 2009).

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (KANNEL, 1996). Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade. As evidências provenientes de estudos de desfechos clinicamente relevantes, com duração relativamente curta, de três a quatro anos, demonstram redução de morbidade e mortalidade em estudos com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina e com antagonistas dos canais de cálcio (ACC), embora a maioria dos estudos utilizem no final, associação de anti-hipertensivos (PADWAL *et al.*, 2001).

2.2 O Propranolol

O propranolol é classificado como um antagonista beta-adrenérgico não-seletivo, visto que interage com os receptores β_1 e β_2 com igual afinidade. É um dos fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quando está associada às doenças cardiovasculares como angina do peito, infarto do miocárdio e arritmias (NERY *et al.*, 2013).

2.2.1 Considerações Gerais

O propranolol trata-se de um pó branco amorfo, inodoro e de sabor amargo, pouco solúvel em água, solúvel em etanol e em acetona e de ponto de fusão em torno de 96°C. Em medicamentos, este fármaco está na forma de cloridrato de propranolol (BRASIL, 2010).

O cloridrato de propranolol (Figura 1) é um pó branco ou quase branco, inodoro, de sabor amargo e aspecto cristalino ou amorfo. Apresenta fórmula molecular $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ (cloridrato de 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftaleniloxi)-2-propanol) e peso molecular de 295,8078 g. Está descrito na quinta edição da Farmacopeia Brasileira (FB), bem como nas Farmacopeias: Americana (The United States Pharmacopeia - USP), Britânica (British Pharmacopoeia 4- BP) e Europeia (European Pharmacopoeia – EP) (BRASIL, 2010; USP 35, 2012; BP, 2012; EP, 2010).

A faixa de fusão do cloridrato de propranolol é de 163°C a 166°C, seu pKa é de 9,45. É solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, em relação à substância dessecada.

Os enantiômeros deste betabloqueador diferem em suas atividades farmacológicas, sendo que a forma ativa é o isômero S(-) do propranolol, entretanto, em amostras comerciais são encontradas a mistura racêmica (SATO & FERREIRA, 2015; GOODMAN & GILMAN, 2012).

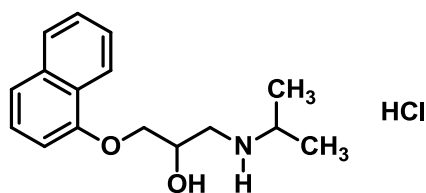


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de propranolol.

Bartolomei e colaboradores (1998; 1999), identificaram e caracterizaram a existência de três diferentes formas cristalinas I, II e III do cloridrato de propranolol, através de análises térmicas (DSC e TG), Difração de Raio-X de pó, Termomicroscopia acoplada e FTIR (BARTOLOMEI *et al.*, 1998; BARTOLOMEI *et al.*, 1999).

O polimorfo II apresenta maior estabilidade termodinâmica à temperatura ambiente, representando a forma comercialmente encontrada. Apresenta uma pequena tendência para se transformar na forma I depois da fusão, sendo que esta temperatura de transição está muito próxima da temperatura de degradação, o que dificulta acompanhar de forma eficaz a mudança de fase antes do início da degradação do material (BARTOLOMEI *et al.*, 1999).

A forma III pode ser obtida a partir da fusão das formas I ou II em condições experimentais específicas, porém apresenta-se altamente instável, ocorrendo transição de fase sólida, sendo assim, suas propriedades no estado sólido não foram detalhadamente investigadas (BARTOLOMEI *et al.*, 1999).

2.2.2 Farmacologia do Propranolol

O propranolol é altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após administração oral. Entretanto, grande parte do fármaco administrado é metabolizada pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação porta. Em média, apenas cerca de 25% de uma dose alcançam a circulação sistêmica (GOODMAN & GILMAN, 2012; KATZUNG, 2005; RANG & DALE, 2008). A biodisponibilidade do propranolol pode ser aumentada pela ingestão

concomitante de alimento, bem como durante sua administração a longo prazo (GOODMAN & GILMAN, 2012).

O propranolol tem grande volume de distribuição (4L/Kg) e penetra facilmente no Sistema Nervoso Central (SNC). Cerca de 90% do fármaco na circulação estão ligados às proteínas plasmáticas. Apresenta pico de ação após 60 a 90 minutos de sua administração no organismo e meia-vida curta (4 a 6 horas) no plasma (GOODMAN & GILMAN, 2012; KATZUNG, 2005; RANG & DALE, 2008). É extensamente metabolizado e a maior parte dos metabólitos aparece na urina. O 4-hidroxiopropranolol é um produto do metabolismo hepático com certa atividade de antagonista β -adrenérgico (KATZUNG, 2005).

A análise da distribuição do propranolol, de sua depuração hepática e sua atividade é complicada pela estereoespecificidade desses processos (Walle *et al.*, 1988). Os enantiômeros (-) do propranolol e de outros β -bloqueadores representam as formas ativas do fármaco. Esse enantiômero do propranolol parece ser depurado mais lentamente do organismo que o enantiômero inativo. A monitoração das concentrações plasmáticas de propranolol tem pouca aplicação, visto que os parâmetros clínicos finais (redução da pressão arterial e da frequência cardíaca) são facilmente determinados (GOODMAN & GILMAN, 2012).

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose oral inicial de propranolol é geralmente 40-80 mg/dia. A seguir, pode-se ajustar a dose até obter a resposta ótima (GOODMAN & GILMAN, 2012).

O propranolol pode ser administrado por via intravenosa para o controle das arritmias potencialmente fatais ou a pacientes sob anestesia. Nessas circunstâncias, a dose habitual é de 1-3 mg, administrada lentamente (menos de 1 mg/min), com monitoração cuidadosa e frequente da pressão arterial, do eletrocardiograma e da função cardíaca (GOODMAN & GILMAN, 2012).

A ação terapêutica do propranolol dá-se através da inibição da estimulação da renina produzida pelas catecolaminas, atuando como efeito depressor no sistema renina-angiotensina-aldosterona (KATZUNG, 2005; RANG & DALE, 2008).

2.2.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) classifica os fármacos levando em consideração que o controle da extensão e a velocidade de absorção de fármacos por via oral obedecem duas características básicas e essenciais para sua biodisponibilidade: a solubilidade do próprio fármaco e a permeabilidade deste pelas membranas biológicas (AMIDON *et al.*, 1995).

Dentro desta classificação, o propranolol apresenta ambos os parâmetros elevados, ou seja, solubilidade aquosa alta, equivalente a 0,05 g/mL (REMINGTON, 2004), e alta permeabilidade, pertencendo a classe I do SCB (LINDENBERG *et al.*, 2004).

2.3 Estudos de Compatibilidade entre Fármacos e Excipientes

A primeira etapa a ser realizada no desenvolvimento farmacotécnico são os estudos de pré-formulação que visam compreender o comportamento do fármaco e do medicamento final objetivando o desenvolvimento de formulações mais eficazes e seguras. Nestes estudos destaca-se a avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente. Esta avaliação é importante para o conhecimento de interações físicas e químicas entre fármacos e excipientes que podem influenciar a natureza química, a estabilidade, a solubilidade e a absorção *in vivo* do fármaco e a segurança e eficácia do medicamento (MURA *et al.*, 1998; NARANG *et al.*, 2009).

A avaliação da interação de um fármaco com excipientes é uma ferramenta útil para predizer quanto à estabilidade do mesmo quando combinado a componentes não medicinais em formulações, por isso permite a escolha ideal dos componentes e quantidades de uma formulação, identifica os produtos de degradação e, melhora o entendimento das reações (MATOS, 2012). Os fatores que afetam a compatibilidade fármaco-excipientes estão representados na Figura 2.

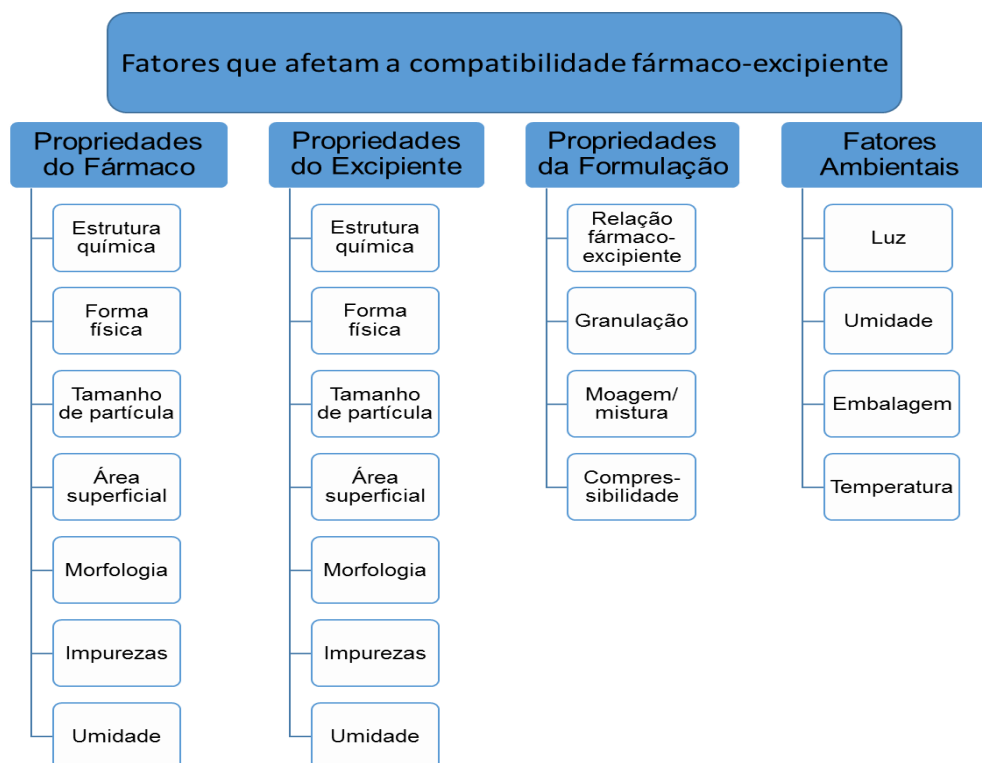


Figura 2. Fatores que comprometem a compatibilidade entre o insumo farmacêutico ativo (IFA) e excipientes de uma formulação (modificado de MATOS, 2012).

A maioria dos excipientes não têm ação farmacológica direta e podem conferir propriedades úteis para a formulação. No entanto, eles também podem dar origem a efeitos indesejados em uma formulação, tais como um aumento da degradação do fármaco, ao apresentarem interações e/ou incompatibilidades com o mesmo (BHARATE *et al.*, 2010; MURA *et al.*, 1998; DOUSA *et al.*, 2011).

As incompatibilidades podem levar a diminuir a potência, formação de complexos, interação ácido/base ou formação de composto eutético. Esses diferentes tipos de incompatibilidade podem ter diferentes significados resultando em produtos de baixa estabilidade ou alterar a biodisponibilidade (DOUSA *et al.*, 2011).

A presença de uma interação sólido-sólido não indica, necessariamente, uma incompatibilidade farmacêutica (MURA *et al.*, 1998). Uma incompatibilidade farmacêutica é determinada por uma interação entre um ou mais componentes que altere as propriedades físicas, químicas, microbiológicas ou terapêuticas que comprometam a eficácia da formulação

final. Além disso, através da identificação das interações podem-se utilizar estratégias para minimizá-las, caso não seja possível evitá-las (NARANG *et al.*, 2009).

As análises de compatibilidade são realizadas, normalmente, através de misturas físicas binárias entre o fármaco e um excipiente e estas misturas são expostas a condições de estresse de temperatura e umidade por um determinado período de tempo. Os controles do estudo são amostras puras do fármaco e excipientes expostos às mesmas condições das misturas (NARANG *et al.*, 2009).

As misturas físicas são preparadas em proporção 1:1 (massa/massa), com o intuito de intensificar a probabilidade de ocorrer possíveis interações entre o fármaco e o excipiente analisado, e avaliadas termicamente e espectroscopicamente (MURA *et al.*, 1998). Misturas físicas com proporção baseada na relação de uma formulação são utilizadas para verificar as interações que ocorrem mais próximas da realidade (LACHMAN *et al.*, 2001).

2.4 Técnicas Analíticas utilizadas nos Estudos de Compatibilidade

Para a realização de estudos de compatibilidade, tradicionalmente, utiliza-se, uma combinação de técnicas analíticas como: análises térmicas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA), análise de infravermelho (IV), e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (THOMAS & NAATH, 2008; MONAJJEMZADEH *et al.*, 2009; KUMAR *et al.*, 2009).

As técnicas mais utilizadas para verificar as incompatibilidades existentes entre fármaco e excipientes são as análises térmicas (THOMAS & NAATH, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2011). As alterações de faixa de fusão do fármaco, forma e área dos picos encontrados no DSC ou mudanças no TGA podem indicar possíveis interações e incompatibilidades entre o fármaco e o excipiente analisado (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Porém, a interpretação dos resultados da análise de DSC é complicada (SCHMITT *et al.*, 2001), visto que nem sempre as alterações encontradas na análise térmica indicam

incompatibilidades, sendo necessário o uso de técnicas complementares (Tabela 1) como, espectroscopia de infravermelho, difração de raio-X de pó (DRXP), microscopia eletrônica de varredura (MEV) (TITA *et al.*, 2011), ressonância magnética nuclear (RMN), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para promover o entendimento completo do estudo e confirmar as possíveis interações (DOUSA *et al.*, 2011).

Tabela 1. Resumo das técnicas analíticas mais utilizadas em estudos de compatibilidade

Técnica Analítica	Aplicação em Estudos de Compatibilidade	Referência
DSC	As possíveis incompatibilidades físico-químicas podem ser determinadas através do surgimento, deslocamento ou desaparecimento de eventos exotérmicos e/ou endotérmicos ou através de grandes variações na entalpia da reação.	MURA <i>et al.</i> , 1998
TG	Avalia-se as alterações dos valores encontrados para os eventos térmicos de interesse, envolvendo variação de massa, em relação aos mesmos eventos encontrados nas curvas TG da substância avaliada isoladamente. Os eventos térmicos de decomposição dos materiais são aqueles utilizados para se observar interações entre substâncias.	ARAUJO <i>et al.</i> , 2003
FTIR	Esta técnica identifica os grupos funcionais presentes nas moléculas, serve para analisar a pureza da amostra, identificar possíveis impurezas e verificar as possíveis interações fármaco-excipientes. A avaliação de compatibilidade é feita através da análise dos espectros de I.V. das misturas, observando-se o surgimento, deslocamento e intensidade das bandas de absorção.	SILVERSTEIN <i>et al.</i> , 2006

Técnica Analítica	Aplicação em Estudos de Compatibilidade	Referência
DRXP	É uma técnica simples e rápida e os resultados obtidos apresentam características diferentes para cada fase cristalina. Na análise de DRXP avalia-se possíveis interações entre dois componentes, comparando-se o padrão de difração apresentado por misturas entre IFA`s e excipientes, e os componentes puros. A intensidade dos picos em uma análise de DRXP pode não identificar interações, por isso esta técnica é complementar às análises térmicas realizadas em estudos de compatibilidade fármaco-excipiente.	ALBERTS <i>et al.</i> , 2002
CLAE	O estudo de compatibilidade através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência pode ser realizado pelos estudos dos produtos de degradação de um fármaco ou somente como técnica complementar as outras técnicas.	MATOS, 2002
RMN	A RMN é comumente utilizada para elucidação estrutural, determinação do teor e pureza e estudos de interações intermoleculares fármaco-fármaco e fármaco-excipiente. É importante ressaltar que o espectro de RMN é uma impressão digital do analito analisado.	BERENDT, 2006
MEV	Esta técnica permite a identificação da morfologia e dos elementos químicos de amostras sólidas*. Pode ser utilizada como um método de acompanhamento de possíveis mudanças morfológicas nas misturas físicas (IFA e excipientes) através da comparação das imagens obtidas das misturas antes e após estudo de estabilidade com temperatura e umidade elevadas**.	*STORPIRTIS <i>et al.</i> , 2011 **MARINI <i>et al.</i> , 2003b

2.5 Estudo de Estabilidade das amostras

Os estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos têm a finalidade de prever, determinar ou acompanhar seu prazo de validade bem como, prevenir problemas de degradação, desenvolver metodologias analíticas, para identificar e propor as rotas de degradação de um fármaco (BAERTSCHI et al., 2005). De acordo com o guia Q1A(R2) do *International Conference of Harmonisation* (ICH), estes estudos podem identificar os prováveis produtos de degradação de um princípio ativo que, por sua vez, podem contribuir para avaliar a estabilidade intrínseca da molécula, as rotas de degradação e auxiliarem no desenvolvimento de métodos analíticos indicativos de estabilidade (ICH, 2003b).

O tipo de estudo de estabilidade utilizado depende do fármaco e de suas propriedades intrínsecas e da formulação farmacêutica a ser desenvolvida. O planejamento do estudo depende das propriedades do fármaco e dos excipientes utilizados na formulação, bem como das condições de armazenamento (SILVA et al., 2009).

O estudo de estabilidade acelerado foi concebido para aumentar a velocidade de degradação química e mudança física de um produto farmacêutico usando condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, em conjunto com aqueles obtidos dos estudos de estabilidade de acompanhamento, podem ser usados para avaliar os efeitos químicos a longo prazo sob condições não aceleradas e para avaliar o impacto a curto prazo do transporte fora das condições ideais de armazenamento (ICH, 2003b).

No Brasil, a ANVISA, através da Resolução Especial (RE) nº1 de 2005, regulamentou as diretrizes a serem seguidas durante os estudos de degradação forçada em medicamentos, além de estabelecer os parâmetros para notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação (BRASIL, 2005).

A estabilidade química e física de um IFA isolado é um ponto crítico de um medicamento. IFA's suscetíveis à oxidação requerem a adição de antioxidantes na formulação, para IFA's suscetíveis à hidrólise, necessita-se de proteção contra umidade durante o processo e no material de embalagem

primária. Em todos os casos, deve-se avaliar a estabilidade dos IFA's em condições controladas de temperatura e umidade dependendo da região em que será comercializado o insumo farmacêutico (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

No Brasil, como não existe uma regulamentação específica para o estudo de estabilidade do IFA, Farmanguinhos e as demais indústrias do setor farmacêutico orientam-se pela RE nº1 de 2005, que estabelece o “Guia para a realização de estudos de estabilidade”, para os estudos de estresse térmico e de umidade, durante a avaliação da compatibilidade entre IFA e excipientes. Esta norma trata das diretrizes a serem adotadas para os estudos de estabilidade de produtos, onde tem-se uma avaliação mais rápida conduzida durante 6 meses sobre condições controladas a $(40 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ e $(75 \pm 5\%)$ de umidade relativa (U.R.), estudo de estabilidade acelerada. Já os estudos de estabilidade de longa duração são realizados durante 12 a 24 meses sobre condições controladas a $(30 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ e $(65 \pm 5\%)$ U.R, sendo este teste comumente utilizado nas indústrias para determinação do prazo de validade dos produtos (BRASIL, 2005).

2.5.1 Estresse térmico

O estresse térmico ou a degradação termolítica pode ser definida como a degradação causada por exposição a temperaturas constantes e elevadas (estresse isotérmico) o suficiente para induzir a ruptura de ligações químicas, isto é, pirólise. O estresse térmico é baseado no estudo da cinética das reações de degradação seguindo a cinética de Arrhenius (NARANG *et al.*, 2009). Caso a degradação do fármaco obedeça a equação de Arrhenius, é possível estimar o efeito da temperatura sobre a velocidade de degradação de um composto, conhecendo-se a energia de ativação (E_a) para a substância (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A definição das condições de degradação termolítica é baseada na análise dos efeitos das condições climáticas existentes no local em desenvolvimento do fármaco. Segundo as normas do guia Q1F do ICH, o Brasil encontra-se localizado na zona climática IV. Portanto, os estudos de

estabilidade de longa duração para países localizados nesta zona devem adotar as seguintes condições: temperatura de $(30\pm 2)^{\circ}\text{C}$ combinada com umidade $(65\pm 5)\%$ UR (ICH, 2003a). Entretanto, Farmanguinhos e várias empresas do setor farmacêutico nacional, vem adotando, em função das condições climáticas, a temperatura de 40°C combinada com umidade 75% U.R. conforme recomendado pela ANVISA (BRASIL, 2005).

2.5.2 Umidade e atividade de água

Os estudos de compatibilidade que envolvem alta umidade favorecem as análises das possíveis reações dependentes de água como, por exemplo, hidrólise, assim como a reatividade do estado sólido. A adsorção de água na superfície sólida aumenta a reatividade dos materiais, pois a água funciona como um meio para as espécies reativas. A hidrólise é uma das reações mais encontradas em estudos de estabilidade dos fármacos. As reações hidrolíticas ocorrem mediante ataques nucleofílicos e promovem a degradação do fármaco (NARANG *et al.*, 2009).

A estabilidade de uma formulação pode ser influenciada pela absorção ou perda de água nas condições de umidade proposta por um estudo de compatibilidade (AULTON, 2005).

A incorporação de água nos estudos de compatibilidade pode ser realizada de diferentes formas, como: adição de água em um sistema fechado, exposição das amostras a um ambiente de umidade controlada ou preparação de uma “pasta” ou suspensão das misturas preparadas (NARANG *et al.*, 2009).

3. JUSTIFICATIVA

Os comprimidos de cloridrato de propranolol 40mg, atualmente produzidos por Farmanguinhos, não apresentam perfil de dissolução equivalente ao medicamento de referência, sendo hoje um dos projetos de re-desenvolvimento de fórmula do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) para renovação de seu registro na ANVISA. Visto que a renovação do registro deste produto é de interesse institucional, a realização do estudo de compatibilidade do CPRP é obrigatória para este processo.

Recentemente foi aprovada pela agência reguladora, ANVISA, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 60/2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Dentre os requisitos mínimos da documentação técnica da qualidade, deverá o solicitante apresentar relatório técnico contendo informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes e as características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado (ANVISA, 2014).

Assim, este trabalho faz parte do estudo de pré-formulação do produto Propranolol 40 mg comprimidos. Os resultados obtidos orientarão as propostas de formulações a serem testadas no re-desenvolvimento da fórmula atual. Através dos resultados será possível identificar interações e incompatibilidades entre o insumo farmacêutico ativo e os excipientes de escolha.

É importante ressaltar que o Propranolol 40 mg comprimidos é um dos produtos de comercialização em nível internacional, portanto um projeto estratégico e prioritário para Farmanguinhos.

Dentre os critérios de comercialização internacional, o produto precisa atender especificações de compêndios internacionais, sendo assim, é necessária uma avaliação do comportamento do fármaco utilizando não apenas as metodologias especificadas na farmacopéia brasileira. Neste contexto, as técnicas utilizadas no presente estudo (RMN, DSC e TGA) contribuem para o futuro registro do produto junto a órgãos internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Avaliar a compatibilidade entre o insumo farmacêutico ativo (IFA), Cloridrato de propranolol, e os excipientes disponíveis no mercado, comumente utilizados na produção de comprimidos pela indústria farmacêutica, visando selecionar os excipientes que serão propostos em uma nova formulação de Propranolol 40 mg comprimidos.

4.2. Objetivos Específicos

- Caracterização física e físico-química do fármaco cloridrato de propranolol.
- Avaliar interações fármaco-excipiente combinados em misturas binárias utilizando diferentes técnicas espectroscópicas e análises térmicas.
- Avaliar a formação de produto (s) de degradação provenientes de possíveis interações fármaco-excipiente no momento do preparo das amostras (t₀).
- Submeter as amostras às condições climáticas (40°C e umidade 75% U.R) durante 21 dias e verificar a ocorrência de compatibilidade e de produtos de degradação.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Material

Foram utilizadas três diferentes amostras do cloridrato de propranolol: registros 65761 (CPROP1), 72101 (CPROP2) e 74301 (CPROP3), adquiridas do laboratório Globe Química S.A, para caracterização do IFA.

O insumo farmacêutico de registro 65761(CPROP1) foi utilizado na preparação das misturas físicas binárias, sendo que a escolha do mesmo ocorreu devido à sua disponibilidade, em quantidade suficiente para a realização de todo estudo, no almoxarifado do LTF.

As matérias-primas, seus respectivos fabricantes, registro interno do almoxarifado de FAR/número de lote do fabricante, e data de vencimento das mesmas, utilizadas no presente estudo, estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Insumos farmacêuticos utilizados no estudo.

Insumo Farmacêutico	Registro FAR/Lote do Fabricante	Fabricante	Data de validade
Cloridrato de propranolol/IFA	65761/13GS003	Globe Química S/A	01/2018
Cloridrato de propranolol/IFA	72101/14GS012	Globe Química S/A	08/2019
Cloridrato de propranolol/IFA	74301/14GS026	Globe Química S/A	11/2019
Amido de milho pré-gelatinizado	69715/777962	Ingredion Incorporated	03/2018
Celulose microcristalina 102	72337/145002527	Blanver Farmoquímica Ltda	08/2017
Lactose monohidratada spray-dried	71681/8514040761	Foremost Farms USA	04/2017
Amido glicolato de sódio	68757/135019231	Blanver Farmoquímica Ltda	06/2018
Croscarmelose sódica	74268/145008504	Blanver Farmoquímica Ltda	11/2019
Polivinilpirrolidona K-30 (PVP)	76978/20150410	Huangshan	04/2018

Insumo Farmacêutico	Registro FAR/Lote do Fabricante	Fabricante	Data de validade
Copovidona	67122/16848856P0	Basf	04/2015
Dióxido de Silício Coloidal	77963/3861467	Cabot GMBH	05/2017
Hidroxipropilmetilcelulose Methocel E5 (HPMC)	YL260124L1	Colorcon	12/2015
Talco 325 Mesh	77959/N-150843	Magnesita	06/2020
Estearato de magnésio	68803/808571	Magnesita Luneburg	09/2016

Na Tabela 3 está descrita a funcionalidade desempenhada por cada excipiente para a produção de comprimidos.

Tabela 3. Funcionalidade dos insumos avaliados.

Insumo Farmacêutico	DCB	Funcionalidade*
Cloridrato de propranolol	07482	IFA
Amido de milho pré-gelatinizado	00657	Diluyente
Celulose microcristalina 102	09371	Diluyente
Lactose monohidratada spray-dried	05146	Diluyente
Amido Glicolato de Sódio	00658	Desintegrante
Croscarmelose sódica	02641	Desintegrante
Polivinilpirrolidona K-30 (Povidona ou PVP)	07289	Aglutinante
Copovidona/Aglutinante	09884	Aglutinante
Dióxido de silício coloidal	09428	Deslizante
Hidroxipropilmetilcelulose/Methocel E5 (HPMC)	04736	Aglutinante
Talco 325 Mesh	08264	Lubrificante
Estearato de magnésio	03577	Lubrificante

*ROWE *et al.*, 2009.

5.2. Métodos

5.2.1 Caracterização do IFA

A caracterização das 3 amostras do IFA: CPROP1, CPROP2 e CPROP3 foi realizada através de análises térmicas e espectroscópicas descritas nos tópicos a seguir.

5.2.1.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As medidas térmicas para obtenção das curvas de DSC foram realizadas em um calorímetro exploratório diferencial Mettler Toledo modelo 822^o, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 80 mL/min, no Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) de FAR. As curvas foram obtidas a uma taxa de aquecimento de 10 K/min, em uma faixa de temperatura de 25°C a 250°C. Amostras com massa entre 3,00 e 3,50 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio. Durante os ensaios o equipamento de DSC foi previamente calibrado com índio e zinco metálicos.

5.2.1.2. Termogravimetria (TG)

Para obtenção das curvas de TG, amostras com massa entre 9,500 e 10,500 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio. Os ensaios foram realizados no LEES, em um analisador termogravimétrico Mettler Toledo modelo 851^o, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razões de aquecimento de 10 K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 500°C. O equipamento de TGA foi previamente calibrado com índio e alumínio metálicos.

5.2.1.3. **Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)**

Em espectrômetro de infravermelho Thermo-Nicolet modelo Nicolet 6700 pertencente ao Serviço de Métodos Analíticos (SMA – Farmanguinhos), equipado com *software* OMNIC 7.0 foram depositadas pequenas quantidades de amostra, em contato direto com o cristal do acessório de reflectância atenuada (ATR). As posições das bandas nos espectros foram apresentadas em número de ondas, cuja unidade é o centímetro inverso (cm^{-1}), na faixa de 4000 a 600 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} e 32 scans. As intensidades das bandas estão expressas em transmitância (T).

5.2.1.4. **Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN de ^1H , e ^{13}C em solução foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para o ^{13}C), pelo Serviço de Métodos Analíticos (SMA – Farmanguinhos), usando uma sonda *broadband* (BB) de 5 mm à $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$, utilizando Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solvente. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) foram referidos em ppm, as constantes de acoplamento (J) expressas em Hertz (Hz) e as multiplicidades descritas como: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), duplo duplete (dd), duploduploduplete (ddd), duplo tripleto (dt), duplo quarteto (dq) e multiplete (m). O espectro DEPT foi obtido com $\theta_z = 135^\circ$, onde CH e CH_3 aparecem em fase positiva e CH_2 em fase negativa. Os experimentos bidimensionais COSY, HSQC e HMBC foram obtidos usando as sequências padrões, do programa TopSpin, fornecidas pela Bruker.

5.2.2 Estudo de compatibilidade fármaco-excipiente

Para a realização do estudo de compatibilidade foram realizadas misturas físicas entre o fármaco CPROP1 e excipientes na proporção 1:1 (massa/massa).

Amostras controle contendo o fármaco puro e os excipientes puros, acondicionados sob as mesmas condições das misturas, também foram incluídos no estudo, para efeito comparativo.

A escolha dos excipientes levou em consideração os insumos farmacêuticos mais utilizados nas indústrias farmacêuticas, em processos de fabricação de comprimidos por compressão direta.

As misturas obtidas foram avaliadas através das técnicas analíticas: DSC, TG, FTIR e RMN de líquidos, como técnica complementar.

5.2.2.1 Preparo das amostras

Foram pesados 20,00 g do fármaco cloridrato de propranolol e 20,00 g dos excipientes, de modo que ao misturá-los obteve-se uma proporção de 1:1 (massa/massa).

As misturas foram realizadas em sacos plásticos de mesmo tamanho, através de movimentos similares aos movimentos de um misturador em “V” durante 5 minutos. Em seguida, as misturas obtidas foram armazenadas individualmente em frasco de polietileno devidamente fechados com papel-manteiga.

A preparação das amostras utilizadas neste trabalho foi realizada no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) de Farmanguinhos. O IFA utilizado na composição das misturas físicas foi o CPROP1.

5.2.3 Estudo de estabilidade das amostras

As misturas foram submetidas a um estudo de estabilidade acelerada, baseado nas orientações estabelecidas na RE nº1/05, a fim de verificar o aparecimento de interações e/ou incompatibilidades no decorrer do estudo (BRASIL, 2005).

As amostras foram acondicionadas em câmara climática, da marca Weiss, localizada em FAR, nas seguintes condições de estocagem: temperatura equivalente a 40°C e umidade relativa de 75% UR, para serem submetidas ao estresse térmico. Para efeitos de comparação, o fármaco puro e os excipientes puros também foram armazenados individualmente na câmara.

O tempo de acondicionamento das amostras na câmara climática foi equivalente a três semanas, ou seja, 21 dias (t₂₁). Para a determinação deste tempo, verificou-se que existe uma grande variabilidade deste parâmetro nos estudos publicados na literatura, chegando a variar de 10 dias a 12 meses (MATOS, 2002). Além disso, no Brasil não existe atualmente um guia, regulamentado pela ANVISA, que contenha diretrizes sobre como conduzir os estudos de compatibilidade/estabilidade das amostras, sendo assim, Farmanguinhos e outras empresas do mercado farmacêutico, padronizaram o estudo de estresse térmico por 21 dias, uma vez que, na prática laboratorial, observou-se que é possível se obter resultados conclusivos.

5.2.3.1 Metodologia analítica empregada

As amostras foram avaliadas conforme as mesmas técnicas analíticas empregadas no estudo de compatibilidade, ou seja, DSC, TG, FTIR e RMN.

Os tempos determinados para a realização das análises foram: tempo 0 (t₀), correspondente ao estudo de compatibilidade e 21 dias (t₂₁), após armazenamento na câmara de estabilidade acelerada (40°C; 75% UR).

Os resultados observados nas amostras das misturas binárias foram comparados àqueles obtidos para as matérias-primas puras, submetidas às

mesmas condições de estocagem e estabilidade, para a verificação de ocorrência ou não de interações.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os excipientes de escolha para os estudos de compatibilidade fármaco-excipiente foram: amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina (CMC), lactose monidratada *spray-dried* (LAC), amido glicolato de sódio (AGS), croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal (DSI), polivinilpirrolidona K-30 (PVP), copovidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), talco e estearato de magnésio.

6.1 Caracterização do cloridrato de propranolol

6.1.1 Análise Térmica do CPRÓP

Segundo Bartolomei e colaboradores (1999), existem três formas polimórficas (formas I, II e III) do CPRÓP. O estudo reporta que a forma II é termodinamicamente mais estável, apresentando o maior ponto de fusão (163-166°C). O polimorfo II é a forma comercial do fármaco, a qual apresenta efeito terapêutico, e foi a forma cristalina utilizada no presente estudo.

Segundo Macêdo e colaboradores (2000), a análise do DSC do cloridrato de propranolol apresenta um evento endotérmico a $165,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$ com $\Delta H = 137,42 \pm 0,30 \text{ J/g}$ referente a fusão.

A Figura 3, apresenta o termograma das curvas de DSC referentes às amostras CPRÓP1, CPRÓP2 e CPRÓP3, avaliadas em t0 e t21. Em todos os resultados é possível observar um único evento endotérmico entre 160-170°C (pico endotérmico estreito, bem definido e simétrico), referente a fusão do material ($\Delta H = 105 \text{ J/g}$), em conformidade com a faixa de fusão descrita para o

cloridrato de propranolol na literatura (BRASIL, 2010). Observa-se uma transição a temperatura constante, indicando que o processo ocorre no quase equilíbrio termodinâmico.

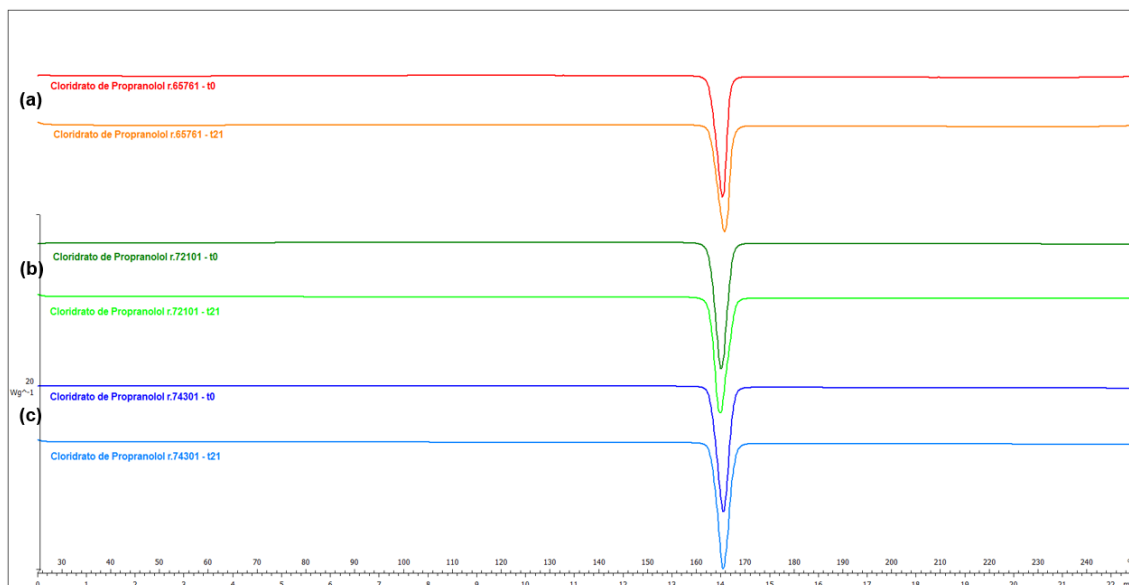


Figura 3. Curvas de DSC do CPROP ($\beta = 10\text{K/min}$): (a) CPROP1 - t0 e t21; (b) CPROP2 - t0 e t21; (c) CPROP3 - t0 e t21.

As curvas termogravimétricas das amostras, CPROP2 e CPROP3, avaliadas em t0 e t21, apresentam somente perda de 0,1-0,2% de massa equivalente a evaporação de água (Figura 4). A amostra CPROP1 apresenta uma maior perda de massa $\Delta M = 0,65\%$ em ambos os tempos avaliados revelando um teor de umidade mais elevado (Tabela 4). Estes resultados estão semelhantes com os encontrados pelo Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico de FAR, utilizando o método de Karl Fisher.

A análise das curvas termogravimétricas das 3 amostras de CPROP revela que a decomposição ocorre em um único evento entre 240- 340°C.

Estes resultados são similares aos descritos por Macêdo e colaboradores (2000), os quais mostraram que a principal perda de massa do cloridrato de propranolol ocorre na faixa de 285-324°C em cerca de 60%, correspondendo a degradação do mesmo. AMBROZINI e colaboradores (2014) também relataram perda de massa do CPROP correspondente a 99,8% ocorrendo em um único evento entre 200 e 400°C, que foi atribuído à decomposição do fármaco durante análise por TG.

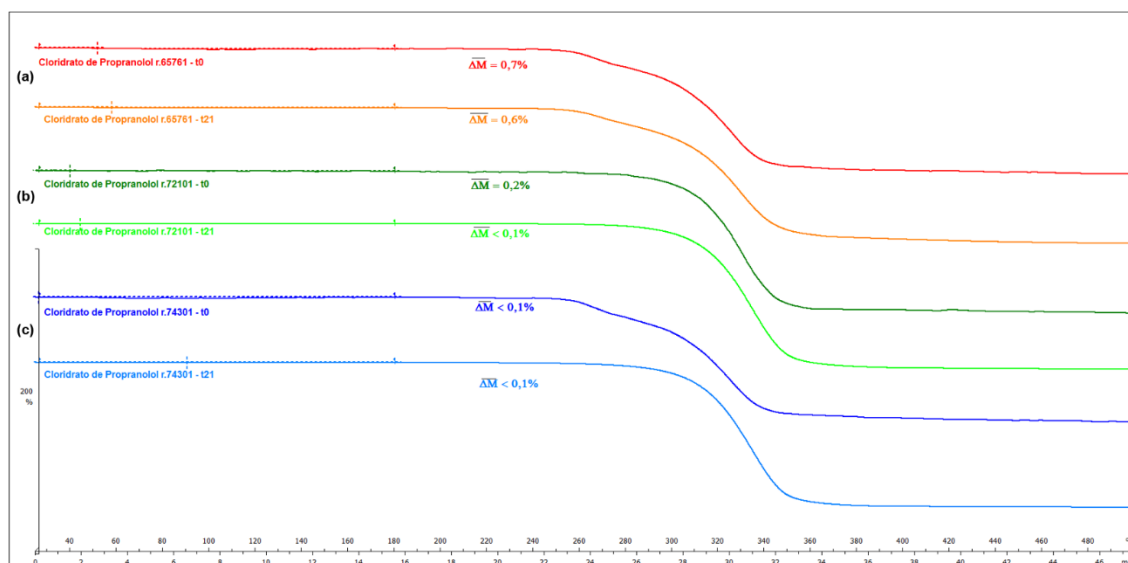


Figura 4. Curvas de TG do CPROP ($\beta = 10\text{K/min}$): (a) CPROP1 - t0 e t21; (b) CPROP2 - t0 e t21; (c) CPROP3 - t0 e t21.

Tabela 4. Resultados termoanalíticos do CPROP.

Matéria-Prima	$\Delta H_{\text{fusão}} \text{ (J/g)}$		$T_{\text{onset}} \text{ (}^\circ\text{C)}$		$T_{\text{peak}} \text{ (}^\circ\text{C)}$		$\Delta m \text{ (%)}$	
	t0	t21	t0	t21	t0	t21	t0	t21
CPROP1	106,3	106,0	162,5	162,6	164,2	164,8	0,7	< 0,6
CPROP2	106,2	106,0	162,4	162,5	163,8	164,0	0,2	< 0,1
CPROP3	106,3	106,1	162,6	162,9	164,2	164,4	< 0,1	< 0,1
Média	106,3	106,0	162,5	162,7	164,1	164,4	0,4	< 0,1

6.1.2 Espectroscopia na região de I.V. do CPROP

O espectro de absorção na região do infravermelho da amostra CPROP1 está representado na Figura 5. O espectro apresenta uma banda em **3275,09 cm^{-1}** referente ao grupamento hidroxila (O-H) e em **2968,58 cm^{-1}** atribuída à amina secundária. Em **1266,79 cm^{-1}** , uma banda referente ao estiramento C–O do grupo aril-alkil-éter, e em **796,85 cm^{-1}** , uma banda relacionada ao alfa-naftaleno substituído, presente na molécula. Estes

resultados estão de acordo com os dados encontrados na literatura (STOTT *et al.*, 2001; TAKKA, 2003; CHATURVEDI *et al.*, 2010).

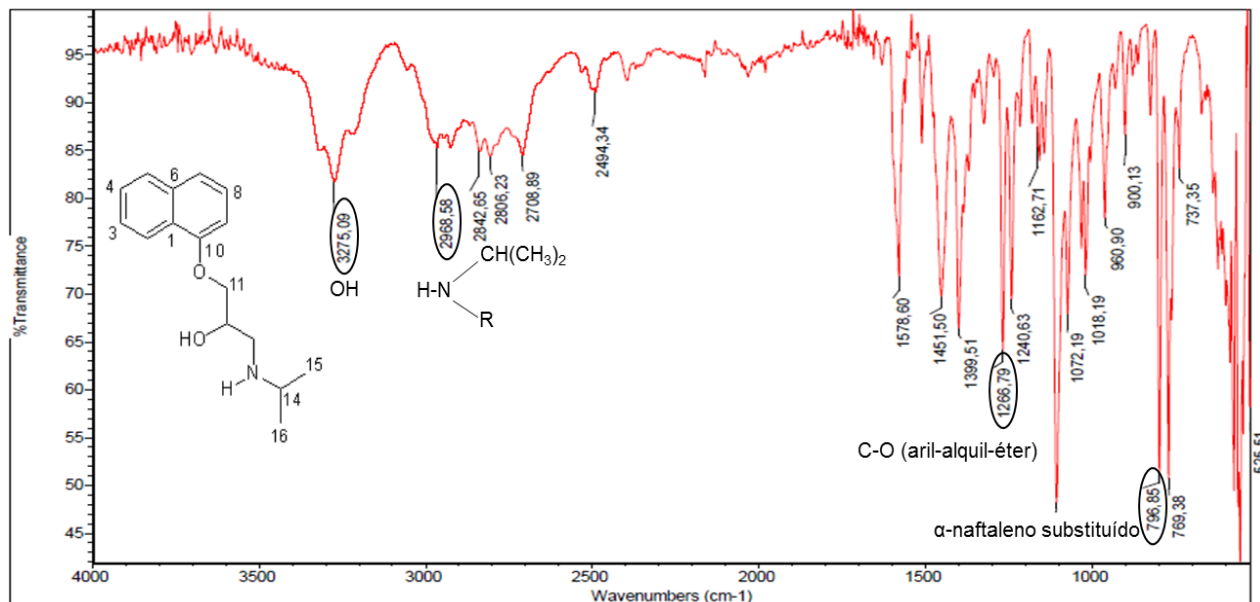


Figura 5. Espectro na região de I.V. da amostra CPROP1.

6.1.3 Espectroscopia de RMN do CPROP

A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 6) do CPROP1 em $\text{DMSO-}d_6$ revelou a presença de sete sinais característicos de hidrogênios aromáticos entre 6,90-8,30 ppm atribuídos aos hidrogênios H-2, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8 e H-9. Além do sinal a 6,02 ppm atribuído ao hidrogênio do grupo OH, dos sinais em 8,7 ppm e 9,4 ppm correspondentes ao H do grupo NH, e sinais da porção alquílica entre 1,25 - 4,45 ppm (Tabela 5).

A integração dos sinais do espectro de RMN de ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ confirmam a estrutura do cloridrato de propranolol (ZIELINSKA-PISKLAK, 2011).

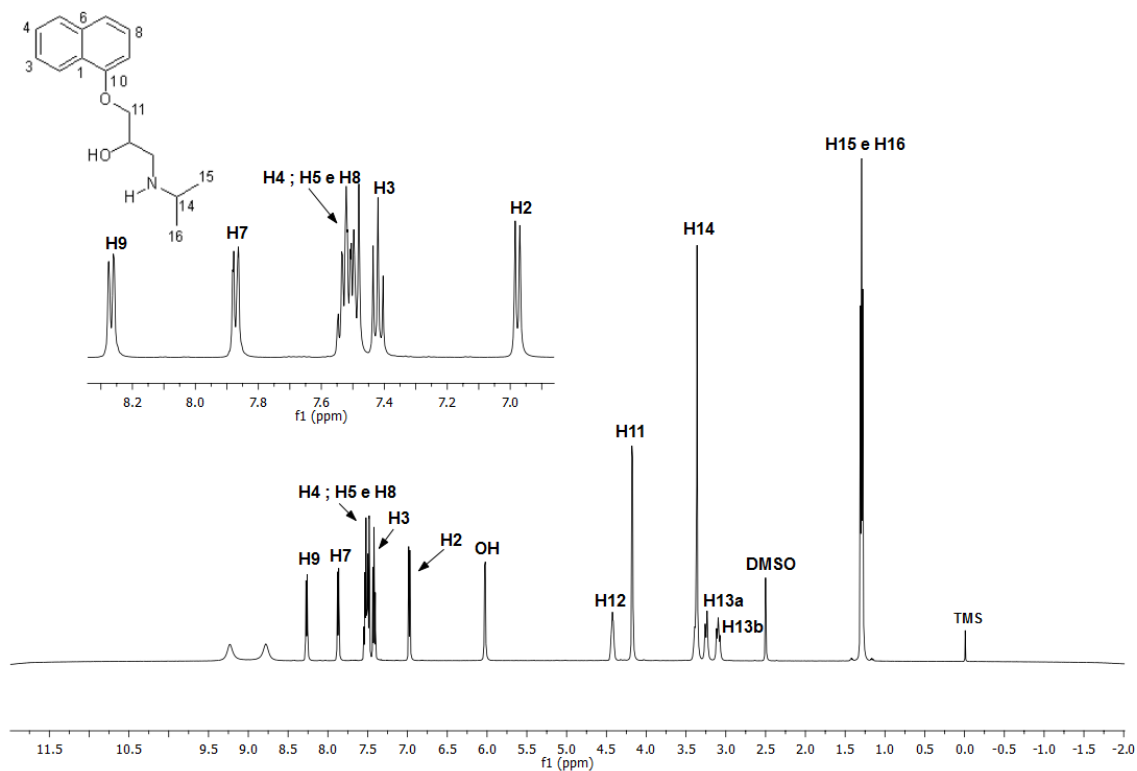


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do CPROP1.

Tabela 5. Deslocamentos químicos dos hidrogênios do CPROP1 em DMSO- d_6

Posição	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$
2	6,97 (d, $J = 7$ Hz, 1 H)
3	7,38 (t, $J = 7$ Hz, 1 H)
4, 5 e 8	7,49 – 7,54 (m, 3 H)
7	7,87 (dd, $J = 7,5$ e $1,5$ Hz, 1 H)
9	8,26 (dd, $J = 7,5$ e $1,5$ Hz, 1 H)
11	4,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H)
12	4,42 – 4,43 (m, 1 H)
13a e 13b	3,09 (t, $J = 10$ Hz, 1 H)
14	3,24 – 3,26 (m, 1 H)
15	1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H)
16	1,28 (d, $J = 7$ Hz, 3H)
O-H	6,02 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)
N-H	8,7 ppm e 9,4 ppm

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C em DMSO- d_6 (Figura 7) e DEPT 135 (Anexo I), foi possível identificar a presença de dez carbonos aromáticos (C-1 a C-10) na região entre 105-153 ppm. O carbono aril-éter C-10 em 153,7 ppm, dois carbonos quaternários C-1 e C-6 em 124,9 e 134,0 ppm, respectivamente. Seis carbonos da porção alquílica entre 15-75 ppm (Tabela 6). O assinalamento completo só foi possível com a aquisição de espectros bidimensionais de correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, como o HSQC e o HMBC (Anexos II e III).

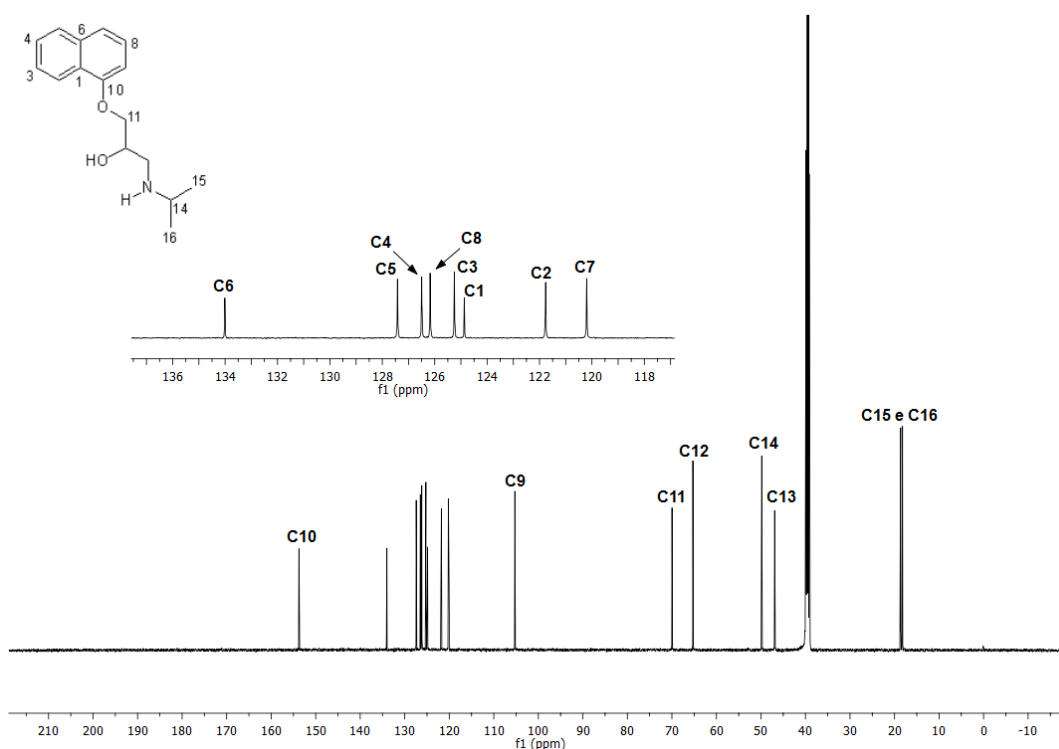


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 500MHz) do CPROP1.

Tabela 6. Deslocamentos químicos de ^{13}C do CPROP1 em DMSO- d_6

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
1	124,9	9	105,3
2	121,8	10	153,8
3	125,2	11	69,9
4	126,5	12	65,3
5	127,4	13	46,9
6	134,0	14	49,88
7	120,2	15 e 16	18,6 ; 18,2
8	126,2	-	-

6.2 Caracterização das misturas binárias 1:1 entre cloridrato de propranolol e excipientes

Após o preparo das misturas binárias entre o cloridrato de propranolol e os excipientes em uma proporção 1:1 (massa/massa), as amostras foram avaliadas nos tempos t_0 e t_{21} , através das técnicas DSC, TGA, FTIR e RMN de líquidos como análise complementar.

Ao analisar o espectro de infravermelho da mistura binária 1:1 do IFA com o dióxido de silício coloidal (DSI) em t_0 , não foi observada a ocorrência de sobreposição das bandas do IFA com o excipiente, nem alteração nos comprimentos de onda características do IFA. Este resultado sugere que não ocorre interação fármaco-excipiente (Figura 8). Cabe destacar que o espectro obtido após a submissão da amostra ao estresse térmico durante 21 dias (t_{21}), também não apresentou alteração nos comprimentos de onda características do IFA.

O espectro na região do infravermelho do DSI (Figura 8a) foi semelhante ao obtido por Costa (2005). No qual foi observada uma deformação axial referente a ligação entre O-H do grupamento Si-O-H em $809,03\text{ cm}^{-1}$ e a banda em torno de $1046,33\text{ cm}^{-1}$ relacionada a deformação axial da ligação Si-O (NAKANISHI & SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 2006).

Cabe ressaltar que o mesmo comportamento (integridade das bandas do IFA na mistura IFA:DSI foi observado nas misturas binárias 1:1 do IFA com os excipientes: amido, CMC, LAC, AGS, croscarmelose, talco, estearato de magnésio e HPMC, em t_0 conforme apresentado nos anexos IV, VI, VIII, X, XII, XIV, XVI e XVIII, respectivamente, e em t_{21} , nos anexos V, VII, IX, XI, XIII, XV, XVII e XIX, em sequência.

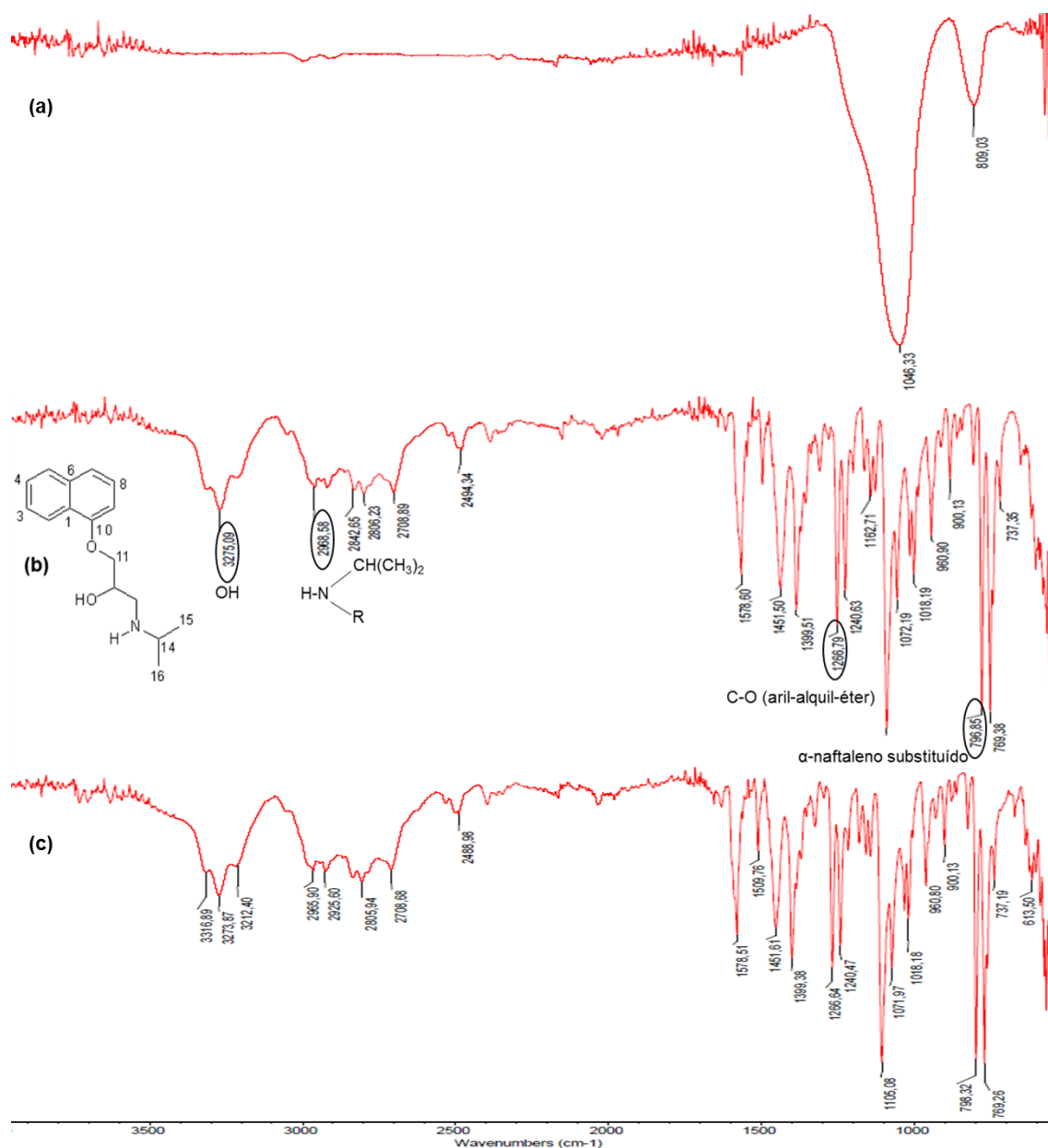


Figura 8. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t₀ das amostras: (a) DSI puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/DSI.

A Figura 9 ilustra as curvas DSC do CPROP puro, do DSI puro e da mistura física CPROP/DSI 1:1, respectivamente avaliadas em t₀ e t₂₁.

O DSI apresentou uma curva com perfil típico de pó amorfo, não sendo possível visualizar a fusão do material em ambos os tempos avaliados (Figura 9b).

Ao analisar a mistura binária observou-se que os picos de fusão dos resultados em t₀ e t₂₁, são praticamente coincidentes com a fusão do IFA puro, apresentando picos de fusão (T_{peak}) às temperaturas de 164,6°C e

164,9°C, e variação das entalpias de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}$) equivalentes a 47,7 J/g e 47,3 J/g), respectivamente. Estes resultados são compatíveis com a proporção de fármaco presente na mistura binária e sugerem que o DSI é compatível com o IFA cloridrato de propranolol, ou seja, não ocorre interação intermolecular entre o IFA e o excipiente.

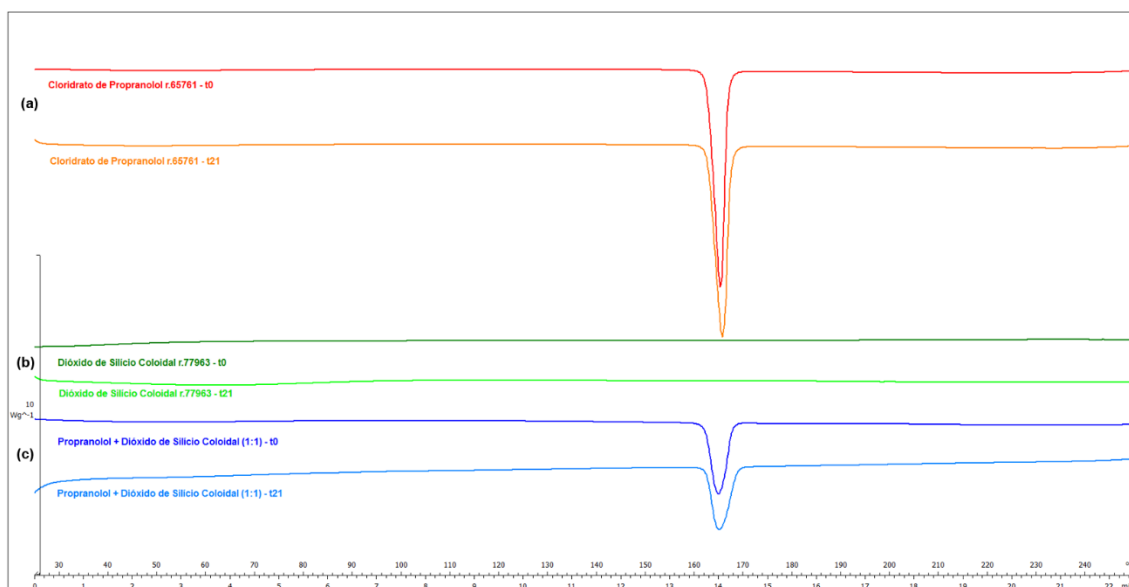


Figura 9. Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPRÓP puro, (b) DSI puro e (c) mistura binária 1:1 CPRÓP/DSI, avaliadas em t0 e t21.

O mesmo comportamento foi observado avaliando-se os termogramas de DSC das misturas binárias entre cloridrato de propranolol e os excipientes: amido, CMC, AGS, croscarmelose, talco, estearato de magnésio e HPMC, conforme observado nos anexos XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV e XXVI, respectivamente. A Tabela 7 apresenta os resultados termoanalíticos dos valores de **tonset**, que corresponde à temperatura inicial de fusão do material, e variação de entalpia (ΔH).

Tabela 7. Resultados termoanalíticos do estudo de compatibilidade do CPROP.

Mistura Binária [(p/p)]	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)		T_{onset} (°C)		T_{peak} (°C)		Δm (%)	
	t0	t21	t0	t21	t0	t21	t0	t21
CPROP1	106,3	106,0	162,5	162,6	164,2	164,8	0,7	< 0,6
PROP : Amido (1:1)	53,1	51,6	162,1	162,4	164,5	164,7	5,5	5,9
CPROP : CMC (1:1)	51,9	50,8	162,1	162,2	164,1	164,2	3,3	2,6
CPROP : LAC (1:1)	54,1	54,1	161,6	161,7	163,7	163,9	2,6	2,8
CPROP : AGS (1:1)	53,7	48,2	158,3	161,3	163,7	163,8	6,3	8,0
CPROP : Croscarmelose (1:1)	49,2	48,6	161,4	161,7	164,1	164,1	6,1	6,9
CPROP : PVP (1:1)	29,6	*	160,8	*	163,5	*	8,0	5,6
CPROP : HPMC (1:1)	51,0	51,8	161,8	161,9	164,2	164,5	2,1	1,9
CPROP : Copovidona (1:1)	48,1	*	161,0	*	163,1	*	3,7	4,9
CPROP : DSI (1:1)	47,7	47,3	162,1	162,4	164,6	164,9	0,4	1,1
CPROP : Talco (1:1)	53,0	54,2	162,3	161,8	164,4	164,1	0,5	0,3
CPROP : Estearato de Magnésio (1:1)	54,2	54,2	161,1	161,3	163,4	163,6	2,8	2,6

*Não foi verificada fusão do IFA, interação.

Os resultados obtidos pela análise termogravimétrica para a mistura binária 1:1 CPROP/DSI (Figura 10) corroboram com os dados do DSC, pois o início da degradação da mistura binária se mantém compatível com a faixa de temperatura de degradação do IFA isolado (em torno de 260 – 280°C), indicando que a presença do excipiente, na mistura, não interage com o IFA de forma a alterar seu comportamento durante o aquecimento da amostra na análise termogravimétrica. O mesmo comportamento foi observado, após a submissão das amostras ao estresse térmico (t21).

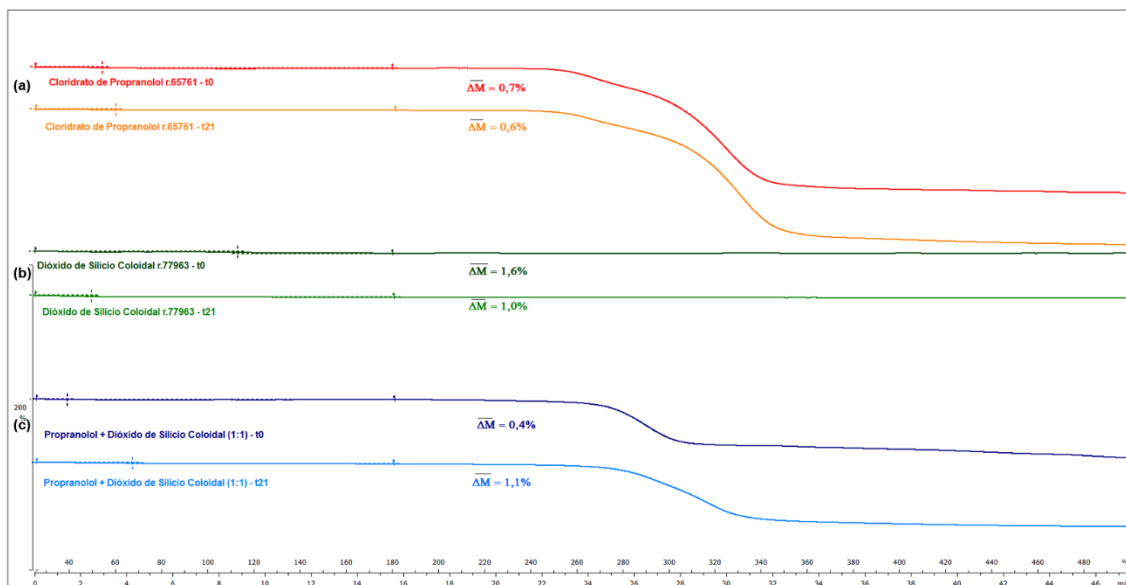


Figura 10. Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) DSI puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/DSI, avaliadas em t0 e t21.

Macêdo e colaboradores (2002) avaliaram por DSC, TGA e DSC acoplado a um equipamento fotovisual, misturas de CPROP e LAC na proporção 1:0,75. As técnicas de DSC e TGA não apontaram interação entre o IFA e a LAC, porém as imagens do DSC-fotovisual sugerem a ocorrência de reação de Maillard entre a LAC e o CPROP (Figura 11). Trata-se de uma reação não enzimática de escurecimento que acontece entre um aminoácido, proteína ou açúcar e um grupamento amino (QIU *et al.*, 2005). Este tipo de interação da LAC, um açúcar reduzido, com fármacos é bastante relatada na literatura, uma vez que uma grande quantidade de fármacos apresenta grupamento amino na sua molécula (MATOS, 2002).

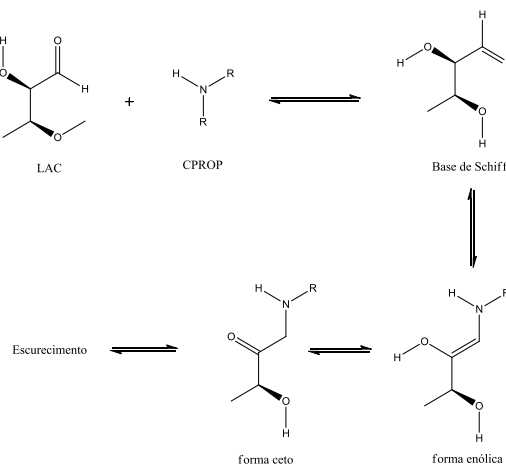


Figura 11. Esquema do mecanismo da reação de Maillard.

No presente estudo, os termogramas de DSC e TGA da análise das misturas físicas 1:1 avaliadas em t0 e t21, apontaram resultados semelhantes aos relatados por Macêdo e colaboradores, conforme pode-se verificar nas Figuras 12 e 13.

A Figura 12 ilustra a sobreposição das curvas DSC das amostras: (a) cloridrato de propranolol puro, (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 de propranolol/LAC, avaliadas em t0 e t21. A curva DSC da LAC (Figura 12b) mostrou um evento endotérmico na temperatura próxima a 147°C, correspondente à desidratação da molécula (STULZER *et al.*, 2008). Entre 210 e 230°C a curva DSC evidencia outro evento endotérmico, porém as curvas TG não mostram perda de massa, portanto, esse evento endotérmico é devido à transição cristalina da lactose da forma α para forma β , evidenciando em seguida a fusão da β -lactose (STULZER *et al.*, 2008; MACÊDO *et al.*, 2002).

As curvas TG da LAC (Figura 13b) indicam uma perda de massa de 4,0% em t0 e 5,1% em t21, na mesma faixa de temperatura, correspondente ao processo de desidratação. O processo de decomposição térmica é evidenciado a partir de cerca de 220°C (STULZER *et al.*, 2008).

A curva de DSC da mistura binária apresentou três eventos endotérmicos, sendo o primeiro correspondente à desidratação da LAC, o segundo à fusão do CPRÓP e o terceiro pico, a temperatura coincide com a ocorrência da reação de Maillard apontada pelo estudo de Macêdo e colaboradores (entre 180 e 191°C), ocorrendo antes da temperatura de fusão da LAC pura. Na curva de TG da mistura CPRÓP/LAC 1:1 (massa/massa) a temperatura inicial do processo de decomposição do CPRÓP é reduzida devido à umidade do excipiente (MACÊDO *et al.*, 2002).

As curvas DSC e TG da mistura física CPRÓP/LAC 1:1 (massa/massa), mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos do fármaco. Os eventos térmicos observados correspondem ao somatório daqueles que ocorrem para os compostos individualmente, e a fusão do IFA presente na mistura pode ser observada em uma temperatura próxima àquela apresentada pelo CPRÓP puro (T_{peak} da mistura = 163,7°C e 163,9°C) e ($\Delta H_{\text{fusão}}$ da mistura = 54,1 J/g) em t0 e t21, respectivamente, conforme resultados apresentados na Tabela 7.

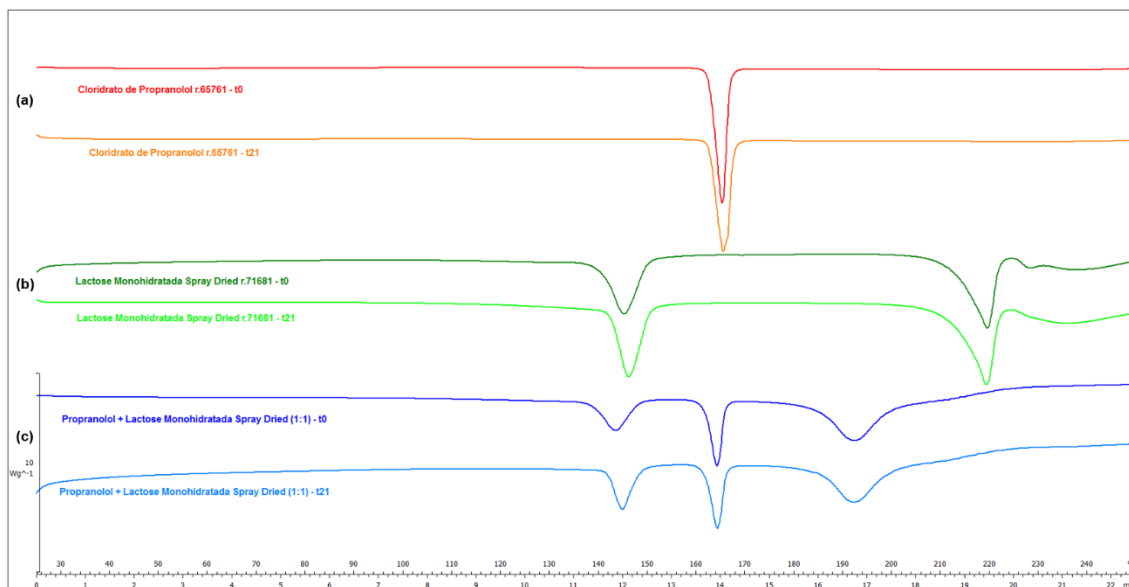


Figura 12. Sobreposição das curvas DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC, avaliadas em t0 e t21.

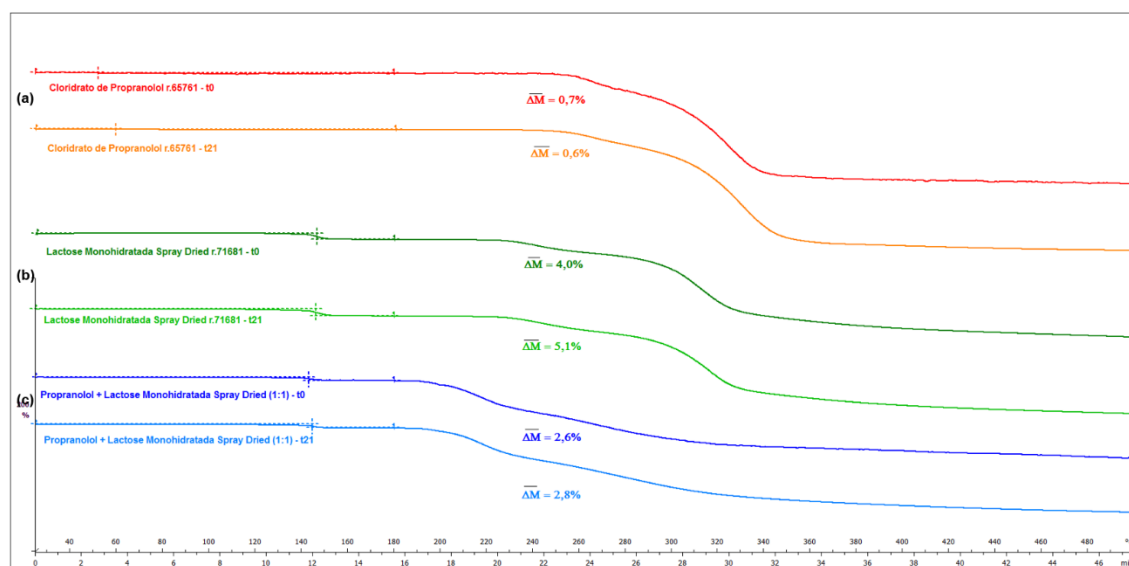


Figura 13. Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC, avaliadas em t0 e t21.

Para confirmar que a interação entre o IFA e o excipiente é física foram realizadas análises de RMN ^1H das amostras como técnica complementar para elucidação das possíveis interações intermoleculares. Foram obtidos espectros de RMN de ^1H nos compostos puros e nas misturas binárias. A molécula de CPROP apresenta dois pontos capazes de fazer ligações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio (H da hidroxila ligada ao C-12 e H da amina

secundária ligada ao C-13). As ligações de hidrogênio intra e intermoleculares são facilmente detectadas e estudadas por RMN. No caso, do CPROP se ocorresse uma ligação de hidrogênio intermolecular haveria mudança no sinal da hidroxila ligada ao C-12, e/ou do NH ligado ao C-13. Como mostrado nas figuras 14c e 15c, não ocorreram mudanças nos deslocamentos químicos e multiplicidade dos sinais dos hidrogênios da hidroxila e da amina, estes resultados sugerem que a interação na mistura binária é física.

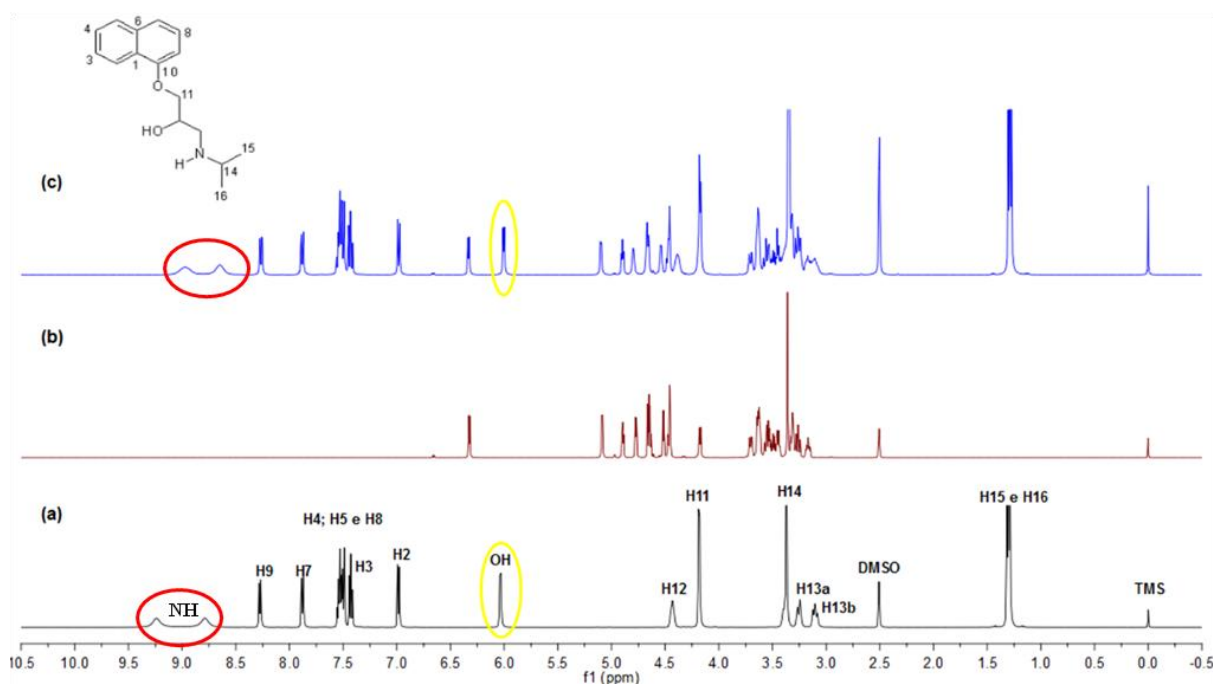


Figura 14. Espectros de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz), das amostras avaliadas em t₀: (a) CPROP puro; (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC.

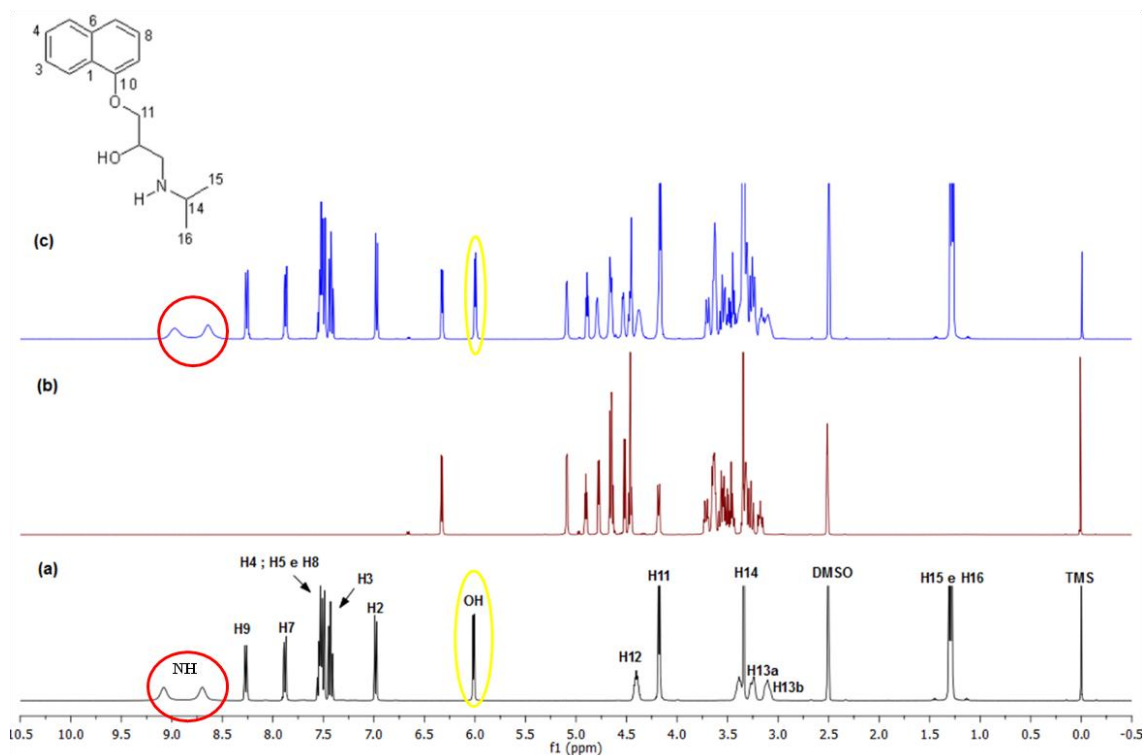


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), das amostras avaliadas em t21: (a) CPROP puro; (b) LAC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/LAC.

A análise térmica da mistura binária 1:1 do IFA com PVP sugere que está ocorrendo interação, conforme observado nas Figuras 16 e 17. Estas figuras apresentam as curvas DSC e TG, respectivamente, do IFA puro, da PVP pura e da mistura física CPROP/PVP, avaliadas em t0 e t21.

A curva DSC da PVP pura (Figura 16a) evidencia um evento endotérmico, entre 90 e 100°C, devido a eliminação de água superficial. Após esse evento, o material amorfo mantém-se estável termicamente até cerca de 250°C.

A análise do termograma de DSC da mistura 1:1 do propranolol e PVP (Figura 16c) revela em t0 mudanças na área do pico de fusão. Este pico apresenta-se alargado e com redução da energia de entalpia ($\Delta H_{\text{fusão}}$ da mistura = 29,6 J/g), que são indicativos de interação intermolecular. Já na amostra da mistura em t21, não foi observada a ocorrência de evento característico de fusão do IFA, o pico desaparece por completo, o que caracteriza, a princípio, uma interação ou reação química do fármaco com a PVP.

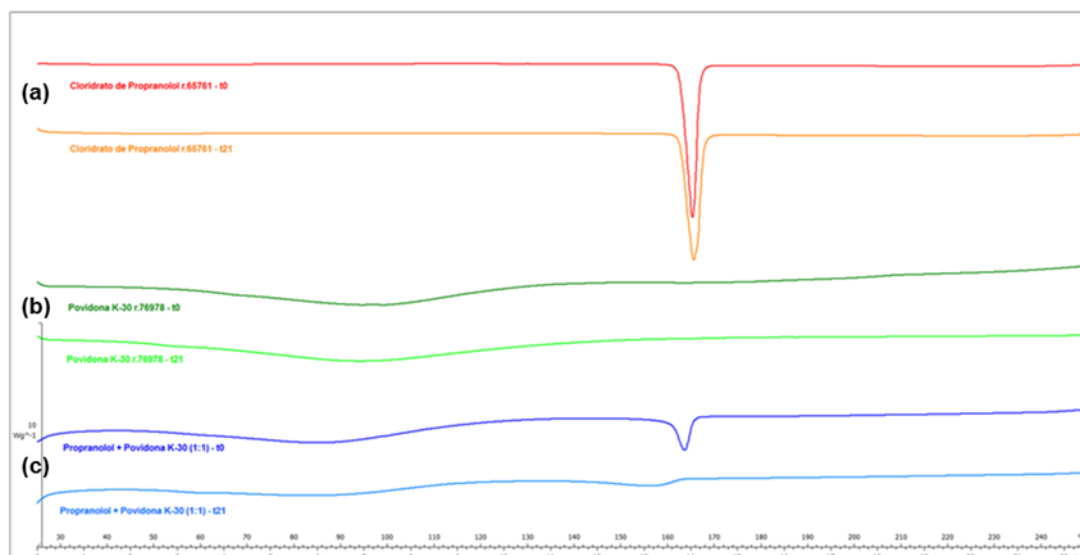


Figura 16. Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPRP puro, (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPRP/PVP, avaliadas em t0 e t21.

De acordo com a literatura, este comportamento da PVP já foi observado, e ocorre devido a uma forte interação sólido-sólido sob aquecimento (STULZER *et al.*, 2008). Esta observação não significa incompatibilidade do CPRP com a PVP mas sim, uma dissolução do fármaco na PVP.

No estudo realizado por TITA e colaboradores (2011a) com o cetoprofeno, este fármaco apresentou interação com a PVP através de análise térmica, que foi confirmada pelas técnicas de FTIR e DRXP.

O trabalho de MARINI e colaboradores (2003a) que avaliou o atenolol, relatou diferenças nos pontos de fusão do fármaco em misturas com PVP, avaliada por DSC. TITA e colaboradores (2011b), também reportaram o mesmo comportamento com o Ibuprofeno.

STULZER e colaboradores (2008) analisaram as interações do captopril com a PVP, utilizando a análise termogravimétrica. Foi relatada uma possível interação do fármaco com o polímero, pois houve alteração na curva de perda de massa da mistura com alteração da temperatura de decomposição, quando comparada com a curva de perda de massa do IFA.

As curvas TG (Figura 17) confirmam as informações obtidas através da curva DSC, o primeiro evento de perda de massa (eliminação de água superficial) ocorre na faixa de temperatura de 25 a 100°C ($\Delta m = 14,9\%$ em t0 e $\Delta m = 10,9\%$ em t21), seguido de um patamar de estabilidade até a temperatura

de 300°C, não sendo possível visualizar o processo de decomposição térmica da PVP pura. A mistura binária apresentou 8,0% de perda de massa em t0 e 5,6% em t21, demonstrando proporcionalidade, uma vez que 50% da mistura é composta de PVP. O processo de decomposição térmica se inicia em cerca de 250°C.

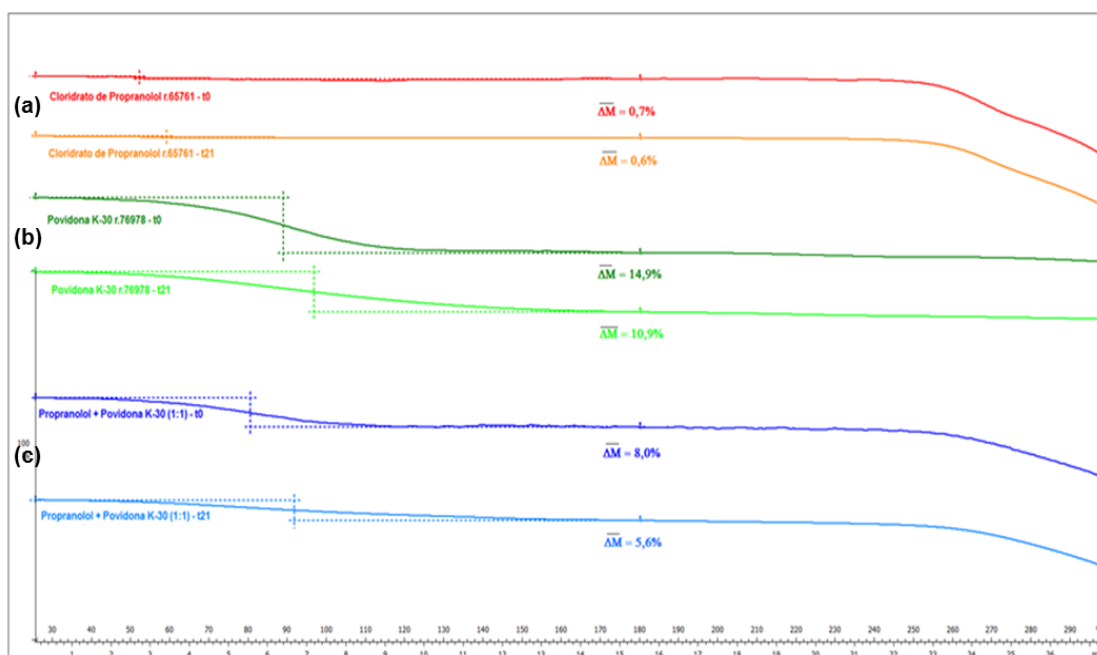


Figura 17. Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPRP puro, (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPRP/PVP, avaliadas em t0 e t21.

Os resultados obtidos por análises térmicas podem não ser conclusivos (NARANG *et al.*, 2009), e uma interação sólido-sólido não significa uma incompatibilidade (TITA *et al.*, 2011a). Por isso, a necessidade de utilização de técnicas complementares às técnicas de análise térmica, neste sentido as amostras foram também avaliadas por FTIR.

Os espectros obtidos na região do infravermelho, das amostras de CPRP puro, PVP puro e mistura binária 1:1 CPRP/PVP, estão representados na Figura 18, estes foram comparados com dados da literatura.

Segundo Giri e colaboradores (2011) e Guedes (2011) as bandas que caracterizam o PVP encontram-se na região de 1500 a 1600 cm^{-1} referentes a deformação axial da ligação C-C do anel, em 1645 cm^{-1} da banda de deformação axial de carbonila e a 1210 cm^{-1} banda de deformação axial de C-

N. A tabela 8 traz a relação de bandas de absorção da PVP na região do I.V. (LAOT *et al.*, 1999).

Tabela 8. Relação de bandas de absorção da PVP na região do I.V. (modificado de LAOT *et al.*, 1999).

Número de onda (cm⁻¹)	Deslocamento Químico
3418	Estiramento OH
2952	Estiramento CH e CH ₂
1652	Contribuição das vibrações de C=O e N-C
1497/1462/1420/1369	Deformação da ligação CH dos grupos CH ₂ cíclicos
1282/1267	Estiramento C–N (banda de amida terciária)

A análise do espectro de absorção da PVP (Figura 18a) pura utilizada neste trabalho revelou a presença de uma banda a 1652,26 cm⁻¹ referente às vibrações do anel pirrólico do polímero, bandas em 1497,62 cm⁻¹; 1462,79 cm⁻¹; 1420,94 cm⁻¹ e 1369,02 cm⁻¹, correspondentes à deformação da ligação CH dos grupos CH₂ cíclicos, além da banda em 2952,50 cm⁻¹ relacionada aos estiramentos CH e CH₂. Foi também observada uma banda larga em 3418,71 cm⁻¹ de deformação axial de O-H, atribuída a umidade presente na amostra.

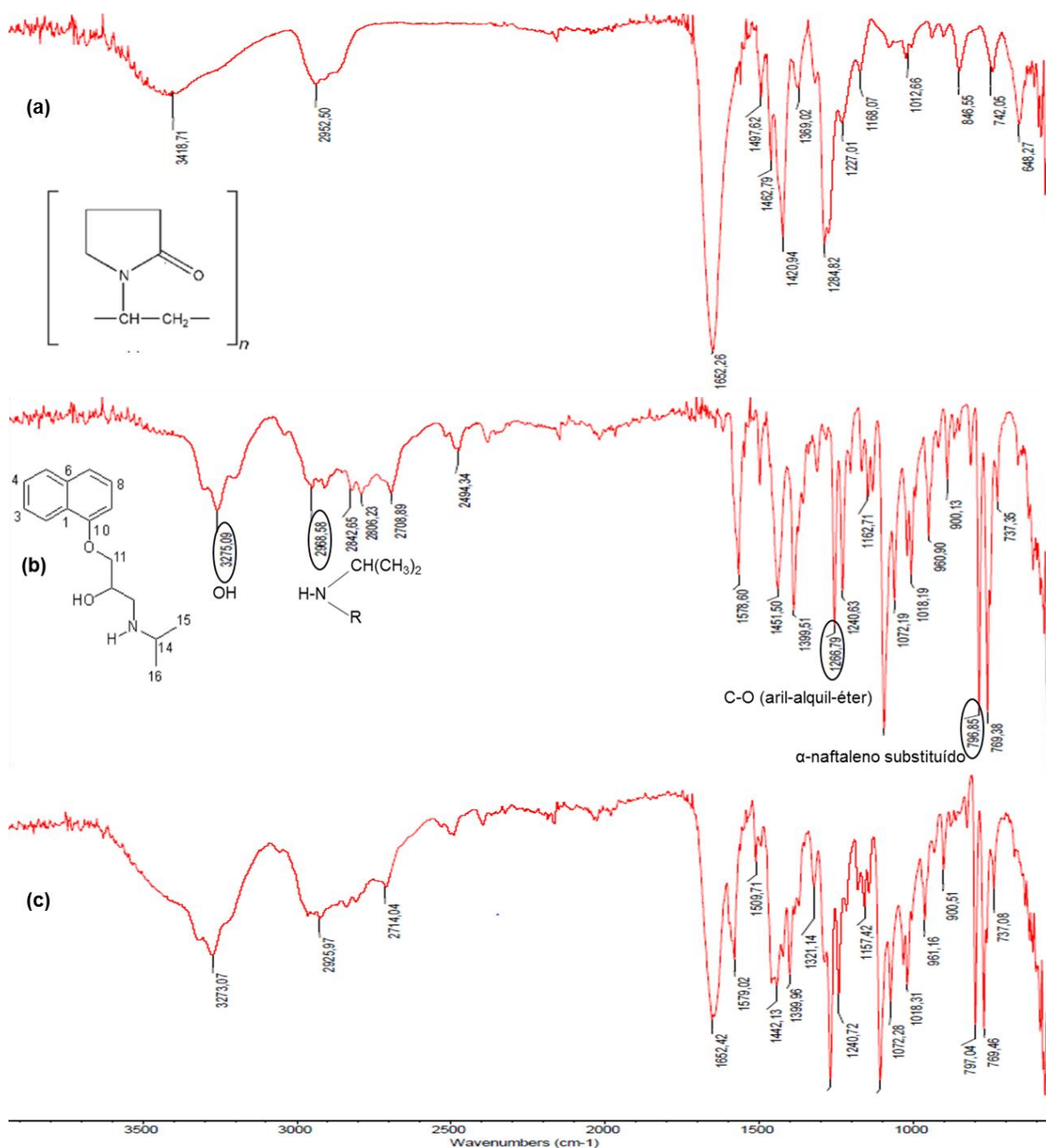


Figura 18. Sobreposição dos espectros de absorção no I.V. em t₀ das amostras: (a) PVP pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP

Ao compararmos os espectros de I.V. da mistura física, com o IFA puro e a PVP pura, observa-se que não ocorreram mudanças significativas nas intensidades e deslocamentos de bandas característicos do IFA, na mistura binária (Figura 18c), ou seja, não foram observadas modificações que pudessem comprovar a existência de interações intermoleculares, como as ligações de H entre o CPPOP e a PVP.

Este resultado associado àqueles apontados no DSC e TG sugerem que a interação entre o CPROP e a PVP, trata-se de uma interação química.

Para verificar se há interação intermolecular entre o fármaco e a PVP, foram realizadas análises de RMN ^1H das amostras como técnica complementar, pois caso haja interações intermoleculares esta técnica é capaz de elucidá-las. As Figuras 19 e 20 apresentam os espectros de RMN de ^1H obtidos dos compostos puros e das misturas binárias. Como mostrado nas figuras 19c e 20c, correspondentes ao t0 e t21, ocorreu mudança no sinal do hidrogênio da hidroxila ligada ao C-12, e do hidrogênio da amina ligada ao C-13, em ambos se percebe que houve alargamento do sinal característicos do CPROP puro, quando se compara com os resultados obtidos a partir da mistura binária. Estes resultados preliminares indicam provavelmente a ocorrência de ligação de hidrogênio intermolecular entre os componentes da mistura, o que corrobora com os achados anteriores, de modo a concluirmos que a interação na mistura binária é química.

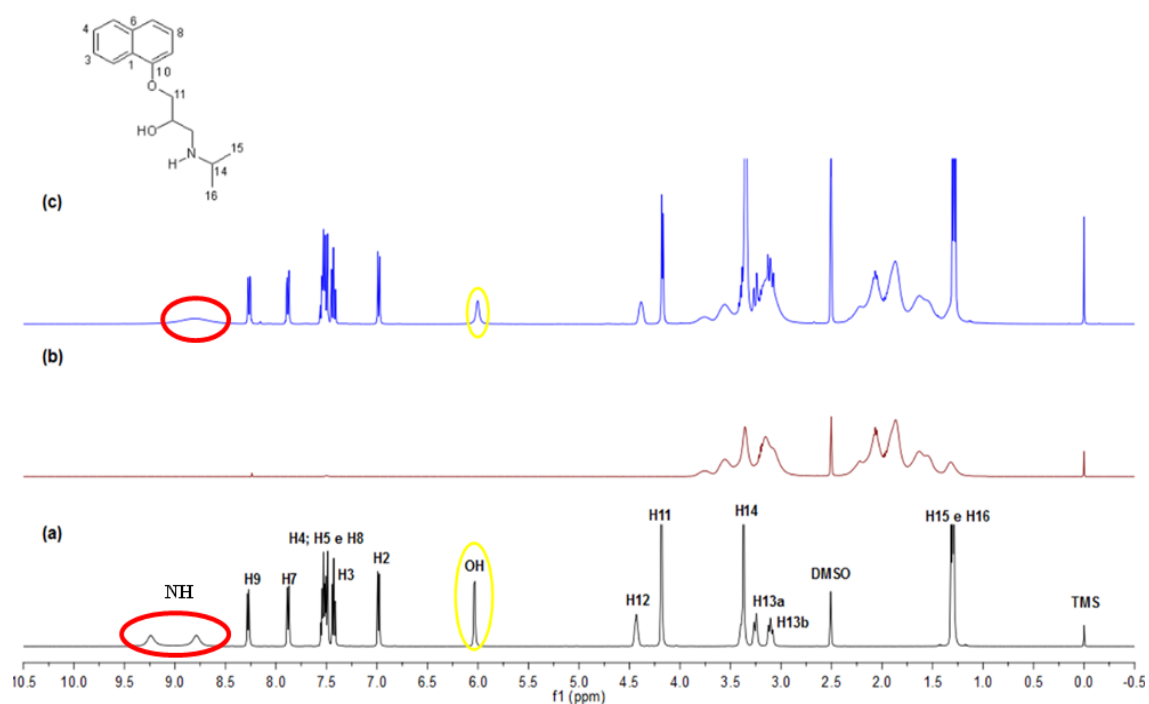


Figura 19. Espectros de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), das amostras avaliadas em t0: (a) CPROP puro; (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP.

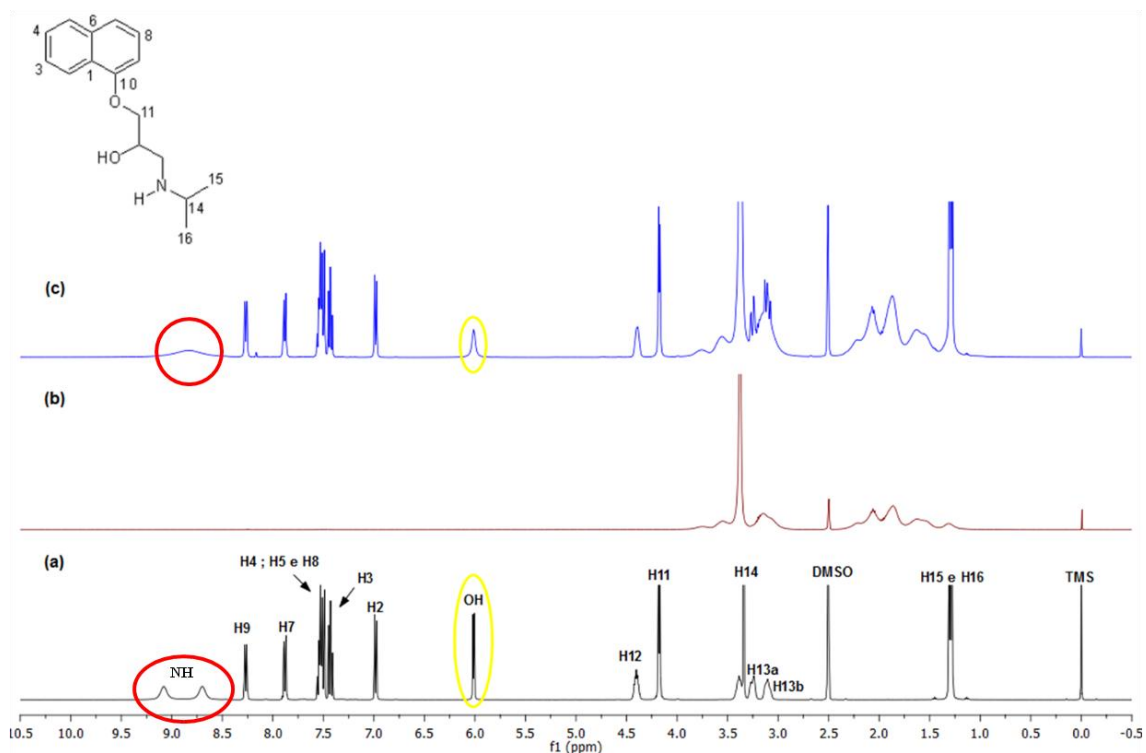


Figura 20. Espectros de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), das amostras avaliadas em t21: (a) CPROP puro; (b) PVP pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/PVP.

A copovidona (Figura 21a) é um copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona (PVP) e vinil acetato, em uma proporção 3:2 massa/massa (ROWE *et al.*, 2009).

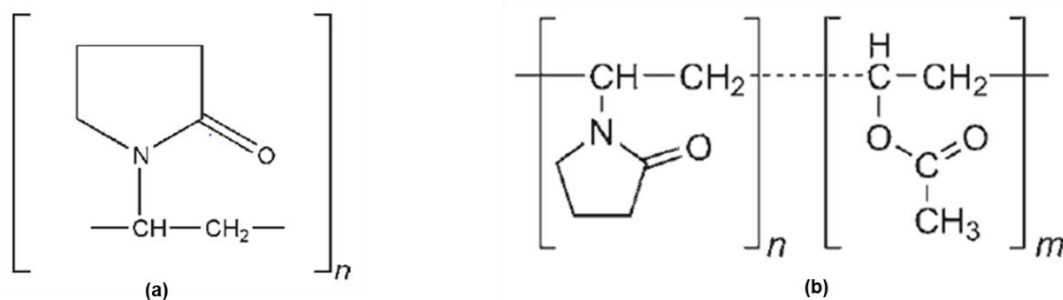


Figura 21. Comparação entre as estruturas químicas: (a) PVP e (b) copovidona.

Por apresentarem estruturas parecidas a caracterização dos excipientes copovidona e PVP é bastante semelhante, conforme verificado na Figura 22,

que apresenta os espectros de I.V. das amostras de CPROP puro, copovidona pura e mistura binária CPROP:copovidona (1:1).

As bandas que caracterizam a copovidona também encontram-se na região de 1500 a 1600 cm^{-1} referentes a deformação axial da ligação C-C do anel, em 1645 cm^{-1} da banda de deformação axial de carbonila e a 1210 cm^{-1} banda de deformação axial de C-N, e vibrações de deformação axial de C=O de éster alifático saturado com banda de absorção entre 1750 e 1735 cm^{-1} (SILVERSTEIN *et al.*, 2006).

A análise do espectro de absorção da copovidona (Figura 22a) pura revelou a presença de uma banda em 2954,56 cm^{-1} referente a estiramento CH e CH₂, uma banda a 1654,70 cm^{-1} referente às vibrações do anel pirrólico do polímero (Tabela 9), bandas na faixa entre 1500 e 1370 cm^{-1} referentes às deformações dos grupos metilênicos cíclicos, em 1728,44 cm^{-1} de C=O de éster, e 1234,79 cm^{-1} de estiramento C-N de amida terciária. Resultados que estão de acordo com a literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 2006) e em conformidade com as bandas da PVP descritas na Tabela 8.

O espectro na região do I.V. da mistura física revela que não ocorreram mudanças significativas nas intensidades e deslocamentos de bandas característicos do IFA, na mistura binária (Figura 22c), ou seja, não foram observadas modificações que pudessem indicar interações intermoleculares entre o CPROP e a copovidona.

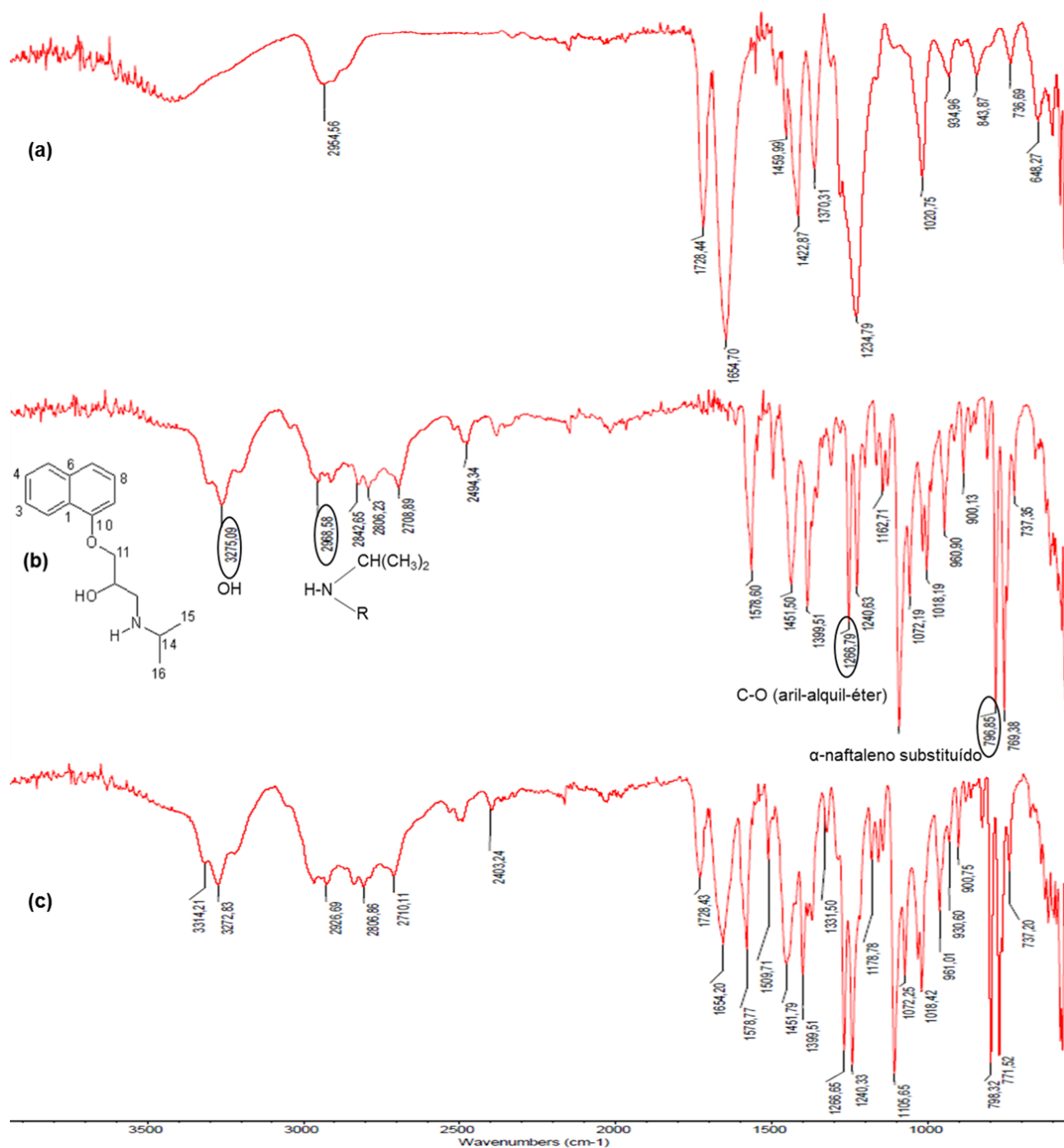


Figura 22. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em t0 das amostras: (a) copovidona pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona.

As análises térmicas da copovidona, assim como a PVP, também apontam para a ocorrência de interação fármaco/excipiente, como pode-se observar nas Figuras 23 e 24. As curvas DSC e TG, respectivamente, do IFA puro, da copovidona pura e da mistura física CPROP/copovidona (1:1), avaliadas em t0 e t21, revelaram a ocorrência de mudanças no evento de fusão

do IFA, no qual inclusive em t21 (Figura 23c) ocorre o total desaparecimento do evento de fusão do fármaco, sugerindo a ocorrência de interação entre a copovidona e o CPROP.

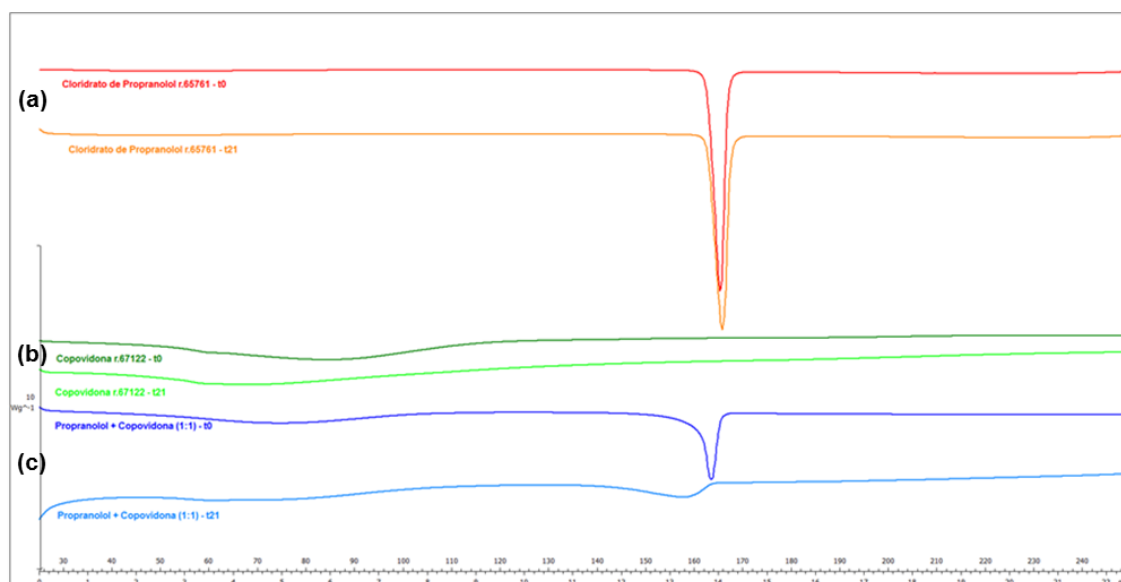


Figura 23. Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona, avaliadas em t0 e t21.

Ao avaliarmos as curvas termogravimétricas (Figura 24), verifica-se que houve uma alteração na curva de perda de massa da mistura quando comparada com a curva de perda de massa do fármaco, reforçando a ideia de interação entre o IFA e a copovidona.

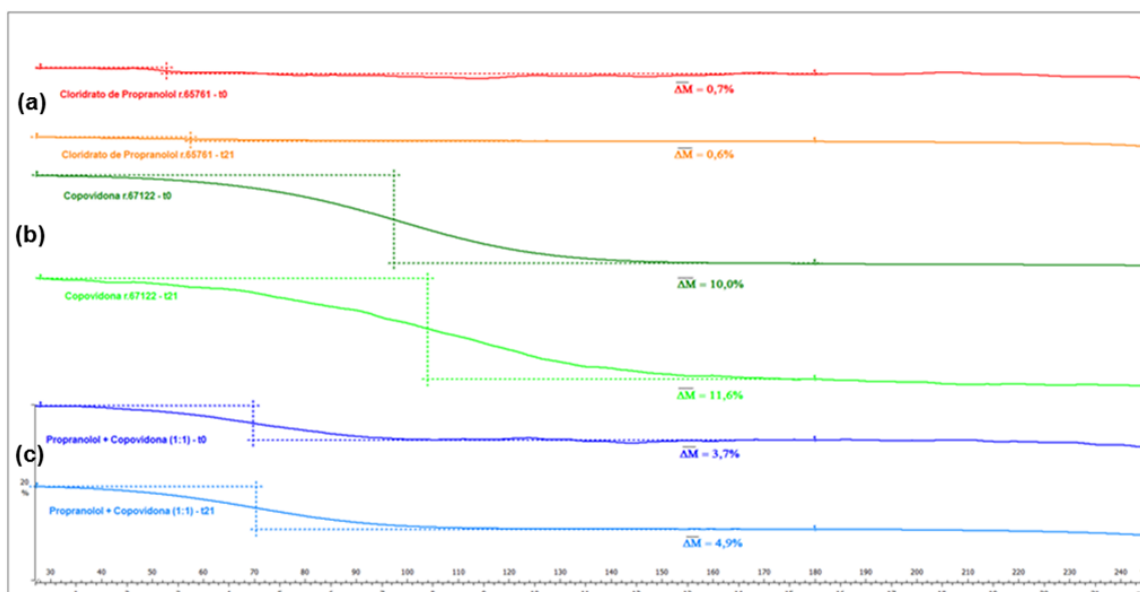


Figura 24. Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona, avaliadas em t0 e t21.

Estes resultados associados àqueles apontados nas análises na região do I.V., sugerem que a interação entre o CPROP e a copovidona seja apenas uma interação física.

Foram realizadas análises de RMN ^1H das amostras como técnica complementar para avaliar se a interação entre o IFA e o excipiente copovidona é física. Nas Figuras 25 e 26 estão apresentados os espectros obtidos de RMN de ^1H do CPROP puro, copovidona pura e misturas binárias 1:1 CPROP/copovidona, avaliados em t0 e t21.

Nas figuras 25c e 26c pode-se observar que tanto as amostras analisadas em t0, como àquelas submetidas ao estresse térmico, t21, não ocorreram mudanças nos deslocamentos químicos do hidrogênio da hidroxila ligada ao C-12 e da amina ligada ao C-13. Estes resultados demonstram que não ocorreu ligação de hidrogênio intermolecular corroborando com os resultados anteriores, e levando a conclusão de que a interação observada na mistura binária é física.

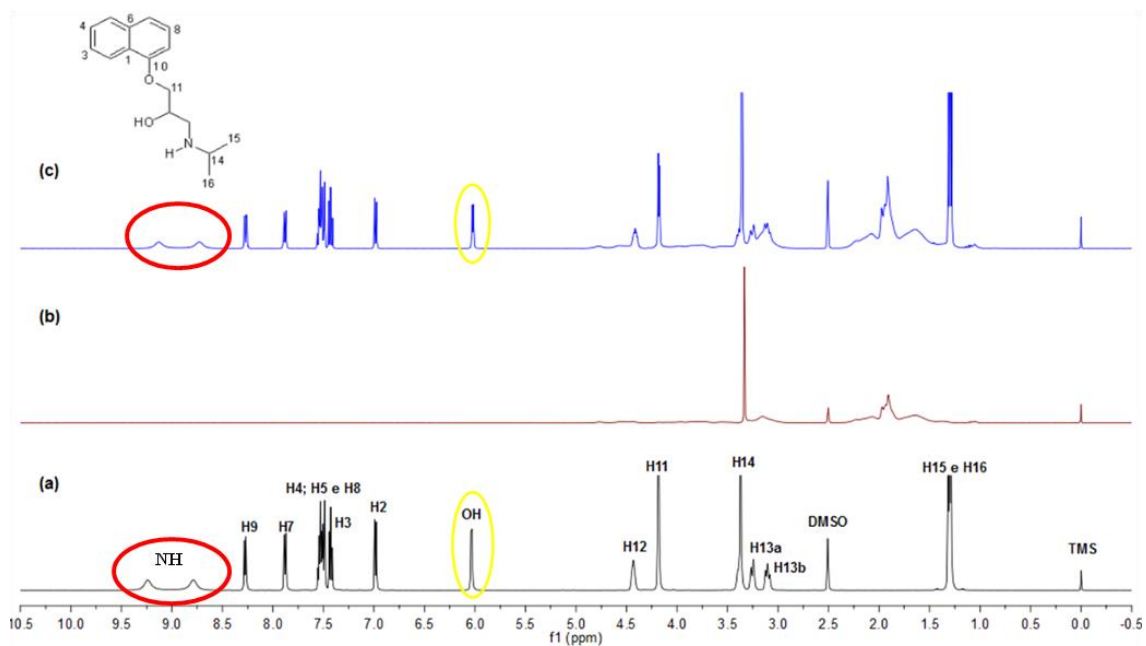


Figura 25. Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz), das amostras avaliadas em t_0 : (a) CPROP puro; (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona.

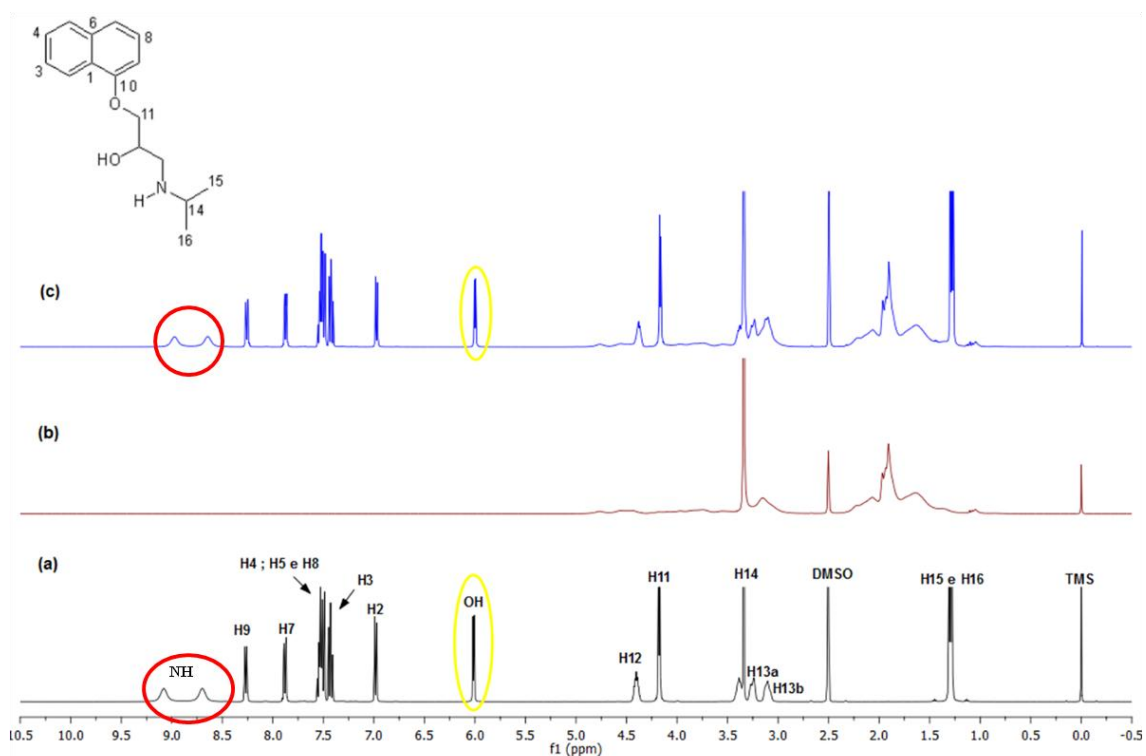


Figura 26. Espectros de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz), das amostras avaliadas em t_{21} : (a) CPROP puro; (b) copovidona pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/copovidona.

Foi realizado um levantamento na literatura sobre os produtos de degradação térmica do CPRO. SANTIAGO-MORALES e colaboradores (2013), realizaram um estudo fotocatalítico com a molécula do CPROP em que foram evidenciados produtos de degradação com a presença dos grupos funcionais: amida, éster, ácido carboxílico e aldeído, em suas estruturas.

No estudo de estresse térmico conduzido por AMBROZINI e colaboradores (2014), foi observado liberação de gases durante a decomposição térmica do CPROP, os quais foram analisados por FTIR. Os resultados revelaram bandas características da dimetilamina, além de evidências sutis da presença de HCl e amônia, restando a estrutura de um álcool como produto de sua degradação térmica (Figura 27).

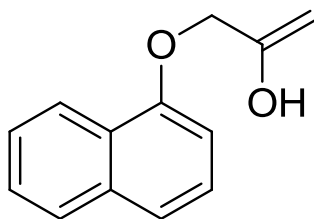


Figura 27. Provável estrutura do álcool obtido no estresse térmico (AMBROZINI, 2014).

UWAI e colaboradores (2005), avaliaram a fotodegradação do CPROP e relataram três fotoprodutos resultantes da degradação do fármaco, sendo eles: 1-naftol (a), *N*-acetil propranolol (b) e *N*-formil propranolol (c), ou seja, compostos com estrutura de fenol e amida (Figura 28).

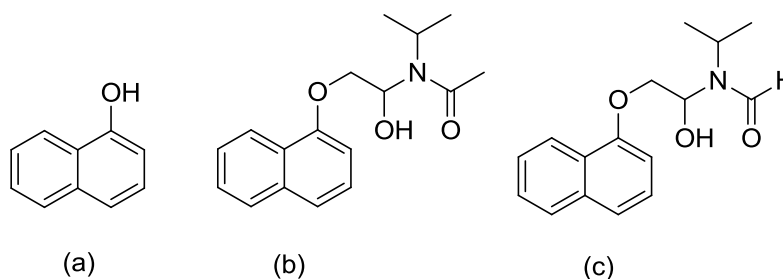


Figura 28. Estrutura dos fotoprodutos de degradação do CPROP: (a) 1-naftol, (b) *N*-acetil propranolol e (c) *N*-formil propranolol (UWAI *et al.*, 2005)

Como existem relatos na literatura de produtos de degradação oriundos dos estudos de decomposição térmica e os resultados obtidos por FTIR e RMN de ^1H do líquido não foram conclusivos, foram obtidos espectros de RMN ^{13}C do CPROP puro (Figura 29) e das misturas físicas: CPROP/LAC (1:1 - Figura 30) CPROP/PVP (1:1- Figura 31) e CPROP/copovidona (1:1- Figura 32), a fim de identificar a formação de possíveis produtos de degradação.

Nos espectros de RMN de ^{13}C das misturas, observa-se que os picos dos deslocamentos químicos característicos dos carbonos C-12 e C-13 do fármaco, não apresentaram grandes alterações em relação ao CPROP puro. Estes carbonos foram utilizados como marcadores para identificação das interações fármaco/excipiente, visto que estão ligados aos grupamentos OH e NH, capazes de fazer ligações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio. Nos espectros das Figuras 30, 31 e 32 não foram evidenciadas formações de produtos de degradação, pois só foram observados os sinais referentes aos componentes das misturas binárias.

A análise dos espectros revela pequenas variações de deslocamento químico ($\Delta\delta$ - Tabela 9). O C-12 do CPROP puro apresentou deslocamento químico de 65,19 ppm e o C-13 do CPROP puro, deslocamento de 46,83 ppm, nas misturas binárias, contendo PVPV e copovidona, as variações nestes valores ficaram entre 0,00 – 0,04 ppm. Estes resultados sugerem que não ocorreram interações intermoleculares via ligação de hidrogênio entre o IFA e os excipientes.

O resultado equivalente a uma variação de 0,08 ppm no deslocamento químico do carbono ligado ao NH (C-13), da amostra contendo a mistura CPROP/LAC 1:1 (massa/massa), reforça a importância de se realizar um estudo da cinética da reação de Maillard entre a LAC e o CPROP, a fim de avaliar se a interação entre estes insumos é controlada.

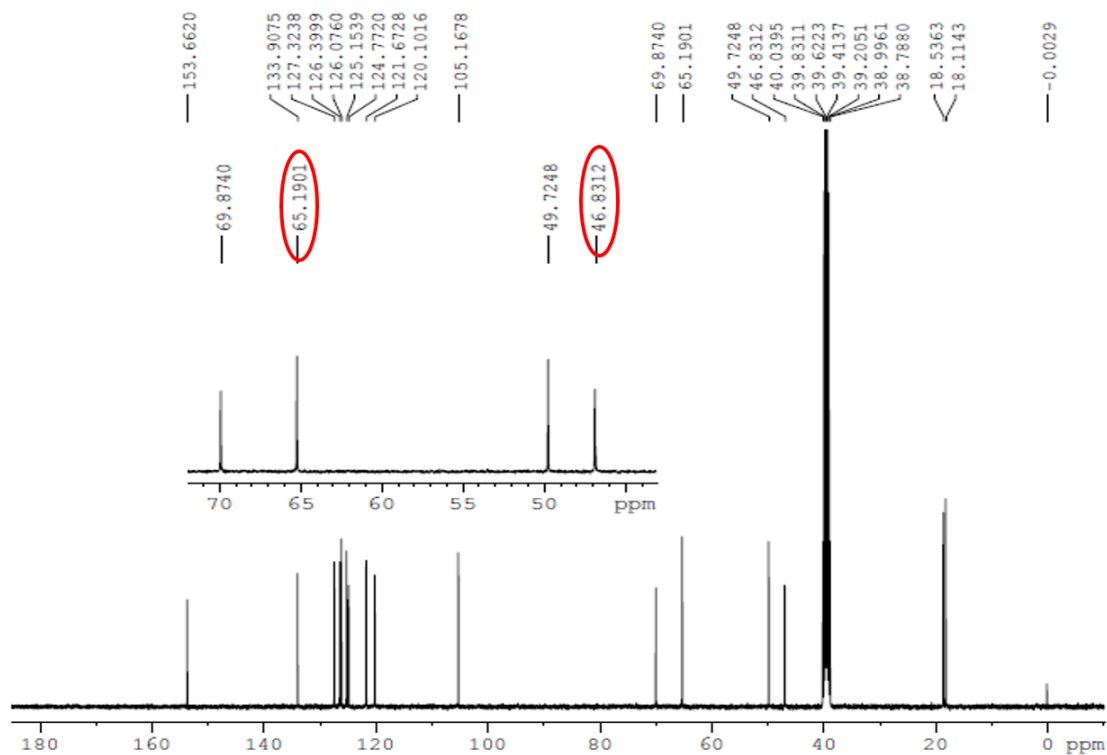


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz), do CPROP, avaliada em t21.

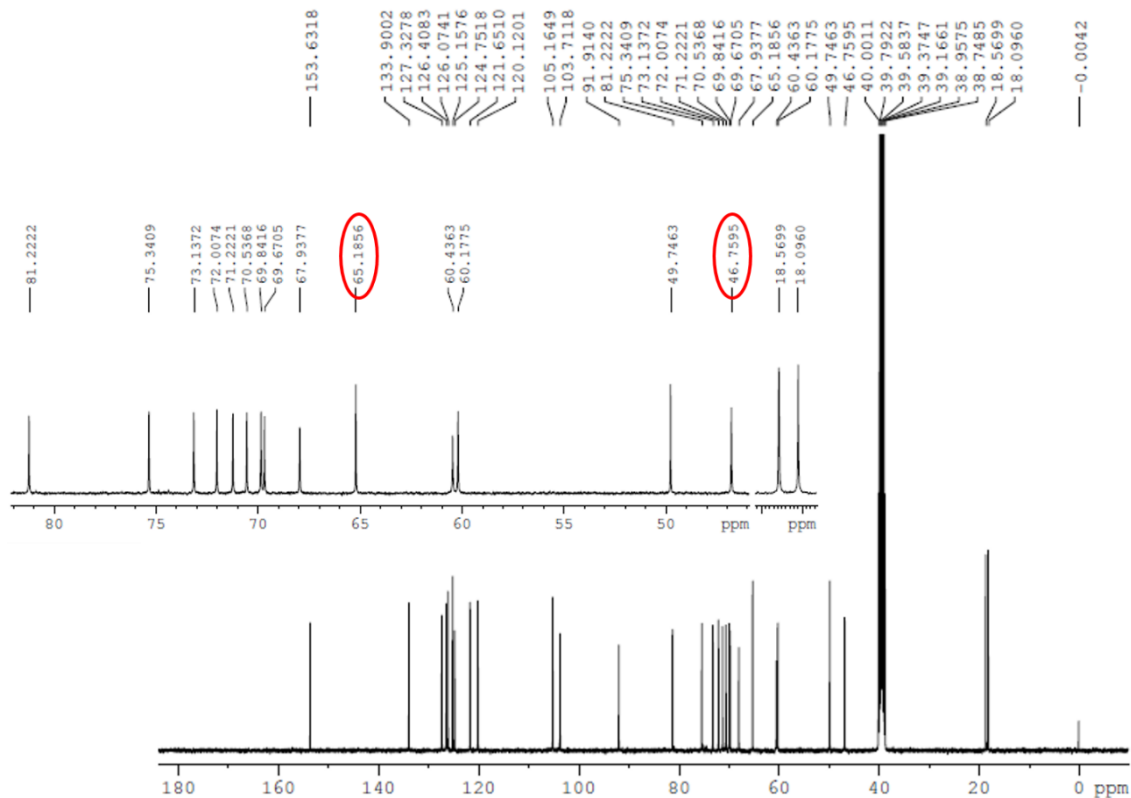


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz), da mistura binária CPROP/LAC (1:1), avaliada em t21.

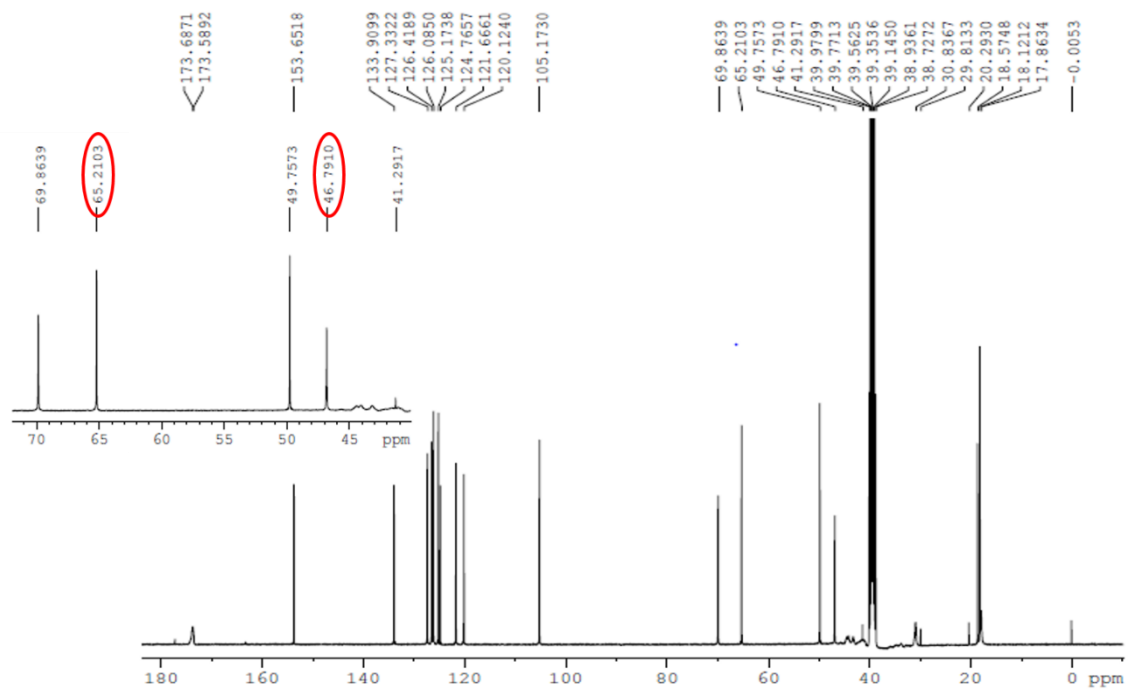


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz), da mistura binária CPROP/PVP (1:1), avaliada em t21.

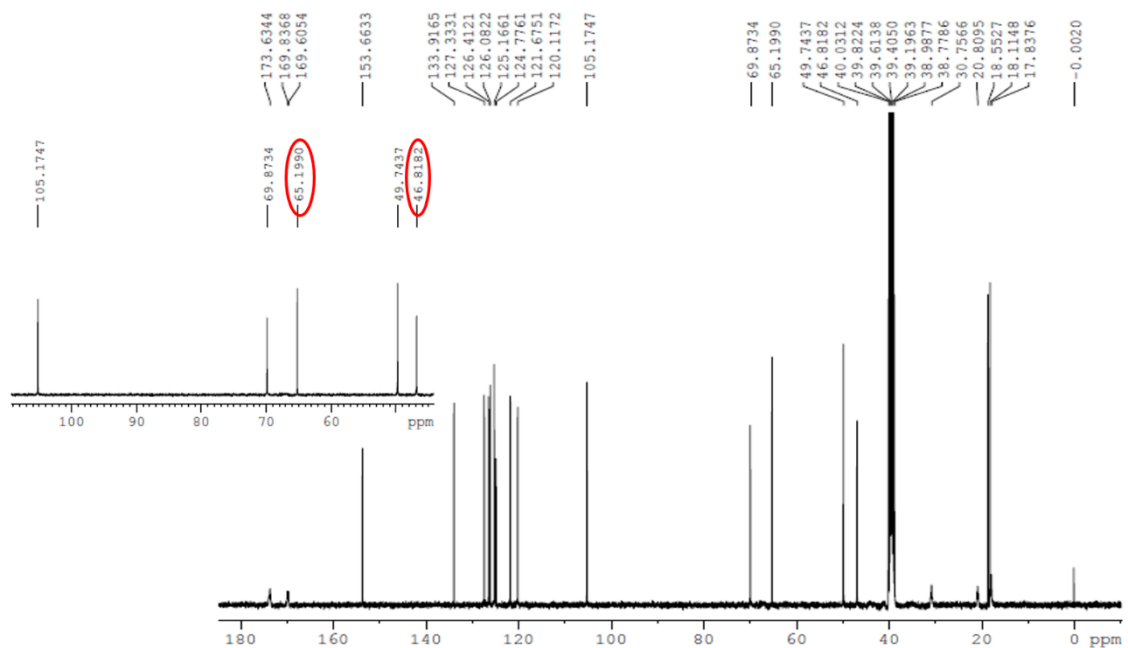


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz), da mistura binária CPROP/Copovidona (1:1), avaliada em t21.

Tabela 9. Deslocamentos químicos de ^{13}C em DMSO-d6

Posição	CPROP $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	CPROP/LAC (1:1) $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	CPROP/PV P (1:1) $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	CPROP/ copovidona (1:1) $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
C12	65,19	65,18	0,01	65,21	0,02	65,19	0,00
C13	46,83	46,75	0,08	46,79	0,04	46,81	0,02

7. CONCLUSÃO

Nos estudos de compatibilidade das misturas binárias excipiente/CPROP 1:1 (p/p) empregando técnicas termoanalíticas – DSC e TG, e espectroscópicas – FTIR e RMN, dentre os 11 excipientes avaliados, 8 não mostraram interação com o fármaco CPROP, sendo eles: o amido de milho, CMC, LAC, AGS, croscramelose sódica, DSI, HPMC, talco e estearato de magnésio. Logo, podem ser utilizadas na produção de medicamentos.

Os resultados obtidos no DSC e TG sugeriram que os excipientes PVP e copovidona apresentam interações com o CPROP. As misturas binárias CPROP/PVP 1:1 (massa/massa) e CPROP/Copovidona 1:1 (massa/massa) apresentaram alterações no pico de fusão característico do fármaco, chegando a ocorrer o desaparecimento do mesmo nas amostras submetidas ao estresse térmico (t21). Para melhor compreensão destes resultados, foi utilizada a técnica de RMN. Os espectros de RMN de ^{13}C das misturas binárias revelaram apenas a presença do IFA e dos excipientes confirmando que, não houve a formação de material de degradação. Já a análise dos resultados preliminares dos espectros de RMN de ^1H da mistura binária CPROP/PVP 1:1 (massa/massa) evidenciou alteração significativa no deslocamento químico e na multiplicidade dos sinais do hidrogênio da amina ligado ao C-13, dos componentes na mistura binária quando comparados aos componentes puros, evidenciando a ocorrência de interações intermoleculares como ligação de hidrogênio uma vez que foi observada mudança no referido sinal. Por esse motivo, supomos que nas misturas binárias que apresentaram alterações nas análises térmicas contendo PVP, esteja ocorrendo interação química.

Os espectros de RMN de ^1H da mistura binária CPROP/Copovidona 1:1 (massa/massa) não apresentaram alteração significativa no deslocamento químico e na multiplicidade dos sinais dos hidrogênios da hidroxila ligada ao C-12 e da amina ligada ao C-13, dos componentes na mistura binária quando comparados aos componentes puros, evidenciando que a ocorrência de interações entre o fármaco e a copovidona trata-se de uma interação física.

Como alternativa aos aglutinantes, PVP e copovidona, o HPMC, que não interagiu com o CPROP, pode ser utilizado em formulações farmacêuticas.

As curvas DSC e TG da mistura física CPROP/LAC 1:1 (p/p), mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos do fármaco, a fusão do CPROP presente na mistura pode ser observada. Porém, a curva de DSC da mistura binária apresentou três eventos endotérmicos, sendo o primeiro correspondente a desidratação da LAC, o segundo à fusão do CPROP e no terceiro pico, a temperatura coincidiu com a ocorrência da reação de Maillard apontada na literatura (entre 180 e 191°C), ocorrendo antes da temperatura de fusão da LAC pura. Este evento mostrou-se inconclusivo quanto à estabilidade das amostras, sendo importante a realização de um estudo da cinética da reação de Maillard entre a LAC e o CPROP, a fim de avaliar se a interação entre estes insumos é controlada.

Nos estudos de compatibilidade empregando FTIR, os picos característicos do CPROP foram preservados nas misturas binárias. O FTIR apresentou-se como uma técnica não discriminatória uma vez que as bandas características não evidenciaram as interações que ocorreram nas misturas binárias, apontadas nas análises térmicas, portanto os resultados de I.V. das misturas são inconclusivos.

Os espectros de RMN de ^{13}C das misturas binárias CPROP:LAC 1:1 (p/p), CPROP:PVP 1:1 (p/p) e CPROP:Copovidona 1:1 (p/p), foram utilizados para avaliar a formação de possíveis produtos de degradação resultantes do estresse térmico (t21), além de interações fármaco-excipiente apontadas pelas análises térmicas. Os resultados não evidenciaram formação de produtos de degradação térmica, como os obtidos no estudo de fotodegradação do fármaco apontados na literatura.

Os resultados confirmam a utilidade das técnicas termoanalíticas – DSC e TG – como ferramenta para seleção de excipientes em estudos de pré-

formulação, permitindo uma rápida avaliação das possíveis interações fármaco-excipiente, porém a técnica de DSC pode mascarar a presença de produtos de degradação, uma vez que ao aquecer o fármaco à elevadas temperaturas, estes podem ser solubilizados na presença dos excipientes. A técnica FTIR não mostrou caráter discriminatório para os estudos de compatibilidade fármaco/excipiente envolvendo o CPRON, nas condições empregadas. A RMN mostrou-se uma ferramenta poderosa de identificação de possíveis interações intermoleculares e a existência de produtos de degradação provenientes da mistura fármaco-excipiente.

8. PERSPECTIVAS

Segundo a Farmacopéia Brasileira a pureza do IFA dever ser analisada através da Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Entretanto este método não possibilita a detecção de impurezas em pequenas quantidades. Por isso, recomendamos que sejam empregadas técnicas mais modernas e acuradas como a CLAE e o RMN quantitativo.

Estudar a compatibilidade de misturas, CPROP/LAC, CPROP/PVP e CPROP/Copovidona em proporções usualmente utilizadas em formulações de comprimidos, uma vez que no presente estudo avaliou-se o “pior caso”, misturando-se os insumos em uma proporção em que a concentração do excipiente é bastante elevada ao se considerar uma formulação de comprimido.

Avaliar outros aglutinantes, diferentes do PVP e da copovidona, que não interajam com o cloridrato de propranolol para serem utilizados em uma formulação.

É importante a realização de um estudo da cinética da reação de Maillard entre a LAC e o CPROP, a fim de avaliar se a interação entre estes insumos é controlada.

Técnicas complementares como, difração de raio-X de pó, microscopia eletrônica de varredura (MEV) e cromatografia líquida de alta eficiência poderiam promover o entendimento completo do estudo e confirmar as possíveis interações encontradas nas análises térmicas.

9. BIBLIOGRAFIA

ABED, K. K.; HUSSEIN, A. A.; GHAREEB, M. M.; ABDULRASOOL, A. A. Formulation and optimization of orodispersible tablets of diazepam. **AAPS PharmSciTech**.1, n.1, p. 356-361, 2010.

ALBERTS, A. P. F.; MELCHIADES, F. G.; MACHADO, R.; BALDO, J. B.; BOSCHI, A. O. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X, **Cerâmica**, 48 (305), 34-37, 2002.

AMBROZINI, B.; CERVINI, P.; CAVALHEIRO, E. T. G. Estudo do comportamento térmico do fármaco propranolol. In: **IX Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria**, Serra Negra. Pôster. São Paulo, 2014.

AMIDON, G.L.; LENNERNNÃS, H.; SHAH, V.P.; Crison, J.R. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability.** Pharm. Res., 12:413-420, 1995.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa – **IN nº 4, de 3 de agosto de 2011**. Dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/DOU/2011/08/05>. Acessado em: 06 de outubro de 2015.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 60, de 10 de Outubro de 2014**. Disponível em: <http://sintse.tse.jus.br/documentos/2014/Out/13/resolucao-no-60-de-10-de-outubro-de-2014-dispoe>. Acessado em: 20 de outubro de 2015.

ARAÚJO, A.A.S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal analysis of the antirretroviral Zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal os Pharmaceutics**, v.206, p. 303-314, 2003.

AULTON, M. E., **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2ª Ed., São Paulo, Artmed, 2005.

BAERTSCHI, S. W.; ALSANTE, K. M.; REED, R. A. **Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation**. Taylor & Francis, 2005.

BANCO MUNDIAL. Enfrentando o desafio das doenças não-transmissíveis no Brasil. **Relatório Nº 32576-BR**, 15 de novembro de 2005.

BARTOLOMEI, M., BERTOCCHI, P., COTTA Ramusino, M., & Ciranni Signoretti, E. **Thermal studies on the polymorphic modifications of (R,S)**

propranolol hydrochloride. *Thermochimica Acta*, 321(1-2), 43–52. [http://doi.org/10.1016/S0040-6031\(98\)00438-9](http://doi.org/10.1016/S0040-6031(98)00438-9), 1998.

BARTOLOMEI, M., BERTOCCHI, P., Cotta Ramusino, M., Santucci, N., & Valvo, L. Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 21(2), 299–309. [http://doi.org/10.1016/S0731-7085\(99\)00128-4](http://doi.org/10.1016/S0731-7085(99)00128-4), 1999.

BERENDT R. **Solid-state NMR spectroscopy in pharmaceutical research and analysis.** *Trends in Analytical Chemistry*, 25, 977- 984, 2006.

BERNARDI, L. S.; OLIVEIRA, P. R.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S.; BORGMANN, S. H. M.; CARDOSO, S. G., Characterization of venlafaxine hydrochloride and compatibility studies with pharmaceutical excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 97, 729-733, 2009.

BHARATE, S. S., BHARATE, S. B., BAJAJ, A. M., Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review, **Journal Excipients and Food Chemicals** 1 (3), 3 -26, 2010.

BONIATTI, J.; PITALUGA, A. Jr.; SEICEIRA, R. C. Avaliação de diferentes tensoativos não iônicos na análise de distribuição granulométrica do insumo farmacêutico diazepam por espalhamento de luz laser. In: **5ºENIFARMED**, São Paulo. Pôster. São Paulo, 2011.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira.** 5a. ed. [s.l.] Agencia Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, 2010.

BRASIL. **Lista “A” de Medicamentos de Referência.** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/744a8500415f8b97af3aafa8d08ea2d4/A_Farmaco_Isolados.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 17/12/2015

BRASIL. **Resolução RE nº 1 de 29 de Julho de 2005.** Guia para realização de estudos de estabilidade. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php>. Acesso em: 27/11/2015.

British Pharmacopoeia, BP, London: The Stationery Office, 2012.

Brunton, L.L. **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 2012.

CALIXTO, J. A importância dos estudos de pré-formulação durante o desenvolvimento de produtos. **Fármacos & Medicamentos**, 65, 47-56, 2011.

CARTER, B.L., ROGERS M., DALY J., ZHENG S., JAMES P.A. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. **Arch Intern Med**; 169(19): 1748–1755, 2009.

CHATURVEDI, K; UMADEVI, S; VAGHANI, S. Floating matrix dosage form for propranolol hydrochloride based on gas formation technique: development and *In vitro* evaluation. **Scientia Pharmaceutica**, v. 78, p. 927-939, 2010.

CLAS, S.D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 2, p. 311-320, 1999.

COSTA, I.M. Estudo de pré-formulação com o composto polifenólicoquercetina. Porto Alegre: **Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS**, Dissertação de Mestrado, 2005.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G., Microscopia eletrônica de varredura: Aplicações e preparação de amostras – materiais poliméricos, metálicos e semicondutores, Porto Alegre, **EDIPUCRS**, 2007.

DONG, Y; BOYD, B. J. Applications of X-ray scattering in pharmaceutical science. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 417, p. 101-111, 2011.

DOUSA, M.; GIBALA, P.; HAVLÍČEK, J.; PLACEK, L.; TKADLECOVÁ, M.; BRICHÁČ, J. Drug-excipient compatibility testing—Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v. 55, p. 949-956, 2011.

EUROPEAN PHARMACOPEIA, EP, 2010.

FIOCRUZ; MINISTÉRIO DA SAÚDE; IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde. **Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas**. 2013. Disponível em:<<ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf> >. Acesso em 25/11/2015.

GENNARO, A. F. **Remington - A ciência e a prática da Farmácia**. 20ª Ed., Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2004.

GIRI, L. et al. ¹³C NMR and FTIR spectroscopic study of blend behavior of PVP and nano silver particles. **Scholars research library**, v. 3, n. 5, p. 624-630, 2011.

GIRON, D., Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 4, 755–770,1986.

GUEDES, F.L. et al. Solid dispersions of imidazolidinedione by PEG and PVP polymers with potential antischistosomal activities. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 1, p. 401-410, 2011.

GUIMARAES, R.M., ANDRADE S.S.C.A., MACHADO E.L., BAHIA C.A., OLIVEIRA M.M., JACQUES F.V.L. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. **Rev Panam Salud Publica** ; 37(2):83–9, 2015.

IBGE. Estatísticas de Doenças do Coração. Disponível em: <http://teen.ibge.gov.br/noticias-teen/8255-doencas-do-coracao.html>, atualizado em 18/12/2014. Acesso em 25/11/2015.

International Conference on Harmonisation. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. **ICH Q1F**, 2003a. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/stability-data-package-for-registration-applications-in-climatic-zones-iii-and-iv.html>. Acesso em 07/11/2015

International Conference on Harmonisation. Stability testing of new drug substances and products. **ICH Q1A(R2)**, 2003b. Disponível em: <http://www.ikev.org/haber/stabilite/kitap/29%201.1%20Stability%20Workshop%20ICH%20Q1AR2%20C.pdf>. Acesso em 07/11/2015.

KANNEL, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*; 273: 1571–1576, 1996.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 9ª Ed., Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2005.

KIPPAX, P. Measuring Particle Size Using Modern Laser Diffraction Techniques. Paint & Coatings Industry, 2005. Disponível em [http://www.malvern.com/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000930/\\$file/MRK696-01.pdf](http://www.malvern.com/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000930/$file/MRK696-01.pdf) Acesso em: 29 de setembro de 2015.

KOUNDOURELLIS, J.E.; MALLIOU, E.T.; CHAPMAN, B. X-ray Powder Diffraction Data for 12 Drugs in Current Use, **Journal of Chemical & Engineering data** 45,1001-1006, 2000.

KUMAR, V.; SHAH, R.P.; MALIK, S.; SINGH, S., Compatibility of atenolol with excipients: LC-MS/TOF characterization of degradation/interaction products and mechanism of their formation, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 49, 880-888, 2009.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.; KANIG, J. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**, Lisboa, Fundação Calouste, 2001.

LAOT, C. M.; MARAND, E.; OYAMA, H. T. Spectroscopic characterization of molecular interdiffusion at a poly(vinyl pyrrolidone)/vinyl ester interface. [s.l.: s.n.].

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 58, p. 265-278, 2004.

LIPP, M. E. N. Controle do estresse e hipertensão arterial sistêmica. **Rev Bras Hipertens**, 14(2): 89–93, 2007.

MACÊDO, R.O.; NASCIMENTO, T.G.; ARAGÃO, C.F.S.; GOMES, A.P.B. Application of thermal analysis in characterization of anti-hypertensive drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 59, p. 657-661, 2000.

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**, v. 67, p. 483-489, 2002.

MALAN, C.E.P.; VILLIERS M.M.; LOTTER A.P. Evaluation of compatibility of tablet excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. **Drug Dev. Ind. Pharm** 23, 533-537, 1997.

MARINI, A.; BERBENNI, V.; MOIOLI, S.; BRUNI, G.; COFRANCESCO, P.; MARGHERITIS, C.; VILLA, M., Drug excipient compatibility studies by physico-chemical techniques: The case of indomethacin, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 73, 529-545, 2003a.

MARINI, A.; BERBENNI, V.; MOIOLI, S.; BRUNI, G.; COFRANCESCO, P.; SINISTRI, C.; VILLA, M., Drug excipient compatibility studies by physico-chemical techniques: The case of atenolol, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 73, 547-561, 2003b.

MATOS, A. P. S. **Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas**, 2012. Monografia (Especialização *lato sensu* em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos, 2012.

MAXIMILIANO, F. P.; COSTA, G. H. Y.; SOUZA, J.; CUNHA-FILHO, M. S. S., Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol, **Química Nova** 33 (8), 1714-1719, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Relação de medicamentos essenciais**, 7ª Ed., Brasília, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela de medicamentos do Programa Farmácia Popular do Brasil. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/sctie/farmacia-popular>>. Acesso em 25/11/2015.

MONAJJEMZADEH, F.; HASSANZADEH, D.; VALIZADEH, H.; SIAHI-SHADBAD, M.R.; MOJARRAD, J.S.; ROBERTSON, T. A.; ROBERTS, M. S., Compatibility studies of acyclovir and LAC in physical mixtures and commercial tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 73, 404-413, 2009.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron

microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v. 18, p. 151-163, 1998.

NAKANISHI, K.; SOLOMON, P.M. **Infrared Absorption Spectroscopy**. 2nd. Ed. San Francisco: Holden Day, 1977.

NARANG, A.S.; RAO, V.M.; RAGHAVAN, K.S. **Developing solid oral dosage forms , Pharmaceutical Theory and Practice , Excipient Compatibility**. Elsevier, 1^a ed , 125-145, 2009.

NERY, M. F.; RABITO, M. F.; DINIZ, A.; GASPARETTO, A. V.; RIGOBELLO, C., Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Acta Scientiarum Health Sciences** v. 35, nº 1, 85-90, 2013.

NEWMAN, A. W.; BYRN, S.R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. **Drug Discovery Today** v.8, n. 19, p. 898-905, Oct. 2003.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova** v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L.; MUSSEL, W. N.; VIANNASOARES, C. D.; PIANETTI, G. A. Análise térmica aplicada à caracterização da simvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova** v. 33, n. 8, 1653-1657, 2010.

PADWAL, R., Straus SE, McAlister FA. Cardiovascular risk factors and their impact on decision to treat hypertension: an evidence-based review. **BMJ**; 322: 977–980, 2001.

QIU, Z.; STOWELL, J. G.; MORRIS, K. R.; BYRN, S. R.; PINAL, R., Kinetic study of the Maillard reaction between metoclopramide hydrochloride and LAC, **International Journal of Pharmaceutics** 303, 20-30, 2005.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale: Farmacologia**. 6^aedição. Rio de Janeiro: Elsevier EditoraLtda, p.829, 2008.

ROWE, R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 6th edition, 2009.

RUS, L.M., Tomuta I., Iuga C., Maier C., Kacso I., Borodi G., Bratu I., Bojita M., Compatibility Studies of indapamide / pharmaceutical excipients used in tablet preformulation. **Farmacia**, 60(1): 92-101, 2012.

SANTIAGO-MORALES, J. et al. Transformation products and reaction kinetics in simulated solar light photocatalytic degradation of propranolol using Ce-doped TiO₂. **Applied Catalysis B: Environmental**, 129, 13–29 (2013).

SATO, J. A. P., & Ferreira, F. F. Caracterização em estado sólido de medicamentos genérico, similar e referência do cloridrato de propranolol. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, 4 (4), 59-61, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, Fev: 1–66, 2010.

SCHMITT, E. A.; PECK, K.; SUN, Y.; GEOFFROY, J. M. Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry. **Thermochimica Actav**. 380, p. 175-183, 2001.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; ROLIM NETO, P. J. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 129-135, 2009.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª Ed..Editora LTC, p.86-87, 2006.

SKOOG, HOLLER, NIEMAN, **Princípios de Análise Instrumental**, 5ª Edição, Editora Bookman, São Paulo-SP, 2002.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica**, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2011.

STOTT, P.W.; WILLIAMS, A.C.; BARRY, B.W. Mechanistic study into the enhanced transdermal permeation of a model β -bloquer, propranolol, by fatty acids: a metilng point depression effect. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 219, p. 161-176, 2001.

STULZER, H. K.; RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. M.; MATOS, J. S. R.; SILVA, M. A. S. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 91, n. 1, 323- 328, 2008.

TAKKA, S. Propranolol hydrochloride-anionic polymer biniginteration. **II Farmaco** v. 58, p. 1051-1056, 2003.

THOMAS, V. H.; NAATH, M., Design and utilization of the drug-excipient chemical compatibility automated system. **International Journal of Pharmaceutics** 359, 150-157, 2008.

TITA, B.; FULIAS, A.; BANDUR, G.; MARIAN, E.; TITA, D., Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 56, 221-227, 2011a.

TITA, B.; FULIAS, A.; SZABADAI, Z.; RUSU, G.; BANDUR, G.; TITA, D., Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 105, 517-527, 2011b.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 35, USP 35, vol. 2, Propranolol Hydrochloride, p. 2868-2869, 2012.

UWAI, K. et al. Photodegradation products of propranolol: the structures and pharmacological studies. **Life Sciences** 78, 357–65 (2005).

VELÁSQUEZ-ARMIJO, C.J. **Aplicação de métodos termo-analíticos e espectroscópicos na avaliação do comportamento do fármaco isoniazida frente a adjuvantes**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2003. Dissertação de Mestrado.

VENKATARAM, S.; KHOHLOKWAVE, M.; WALLIS, S.H., Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. **Drug Development and Industry Pharmacy**, 21(7), 847-855, 1995.

WADA, Y.; MATSUBARA, T. Pseudo-polymorphism and crystalline transition of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, v. 196, p. 63-84, 1992.

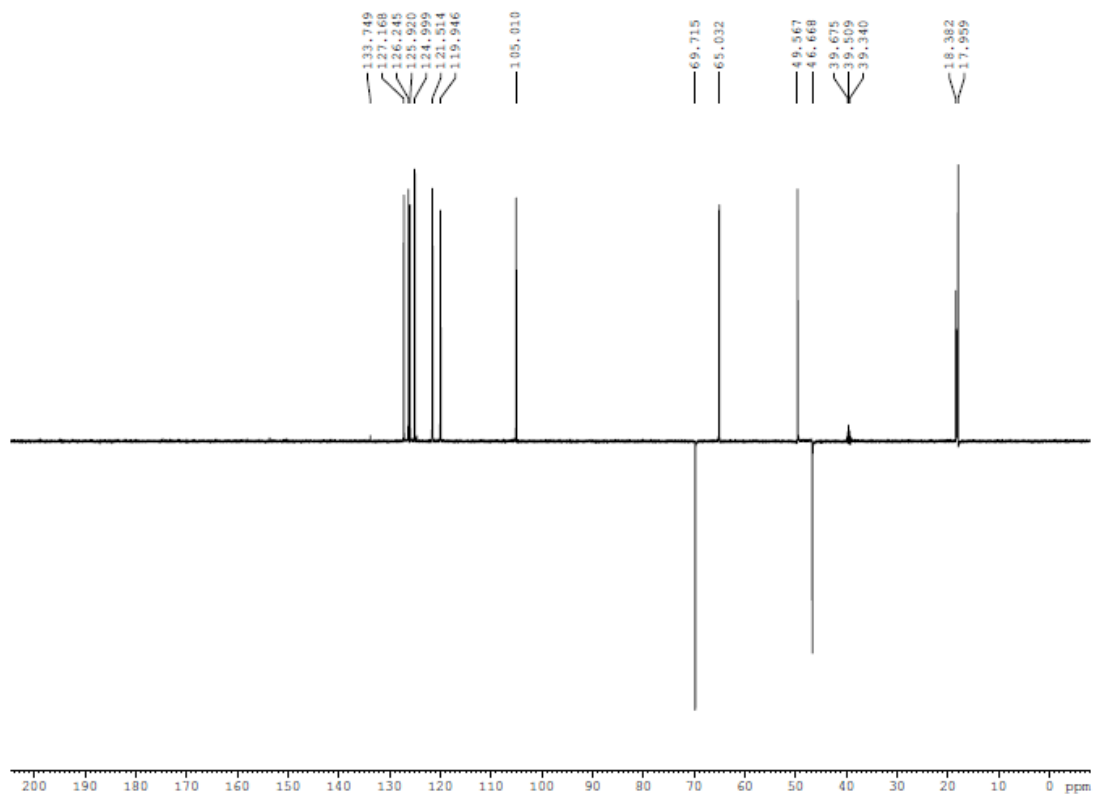
WENDLANT, W.W. **Thermal analysis**. 3 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986, Chemical analysis, v. 19.

WILLIAMS B. The year in hypertension. **JACC** 2010; 55(1): 66–73.

ZIELINSKA-PISKLAK, M. A., Pisklak, D. M. & Wawer, I. ¹H and ¹³C NMR characteristics of β -blockers. *Magn. Reson. Chem.* 49, 284–290 (2011).

ANEXO I. Espectro de RMN bidimensional de ^{13}C – DEPT 135 (DMSO-d₆, 500MHz) do CPROP1

Propranolol 65761 – Fernanda (20.13) mg
op. Charles



```

NAME      laicpt11151046
EXPNO     12
PROCNO    1
Date_     20151125
Time      12.47
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   dept-135
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         4096
DS         0
SWH        30030.029
FIDRES    0.916444
AQ         0.5456539
RG         46341
DW         16.650
DE         10.00
TE         298.0
CNST2     145.0000000
D1         2.00000000
D2         0.00344828
D12        0.00002000
TD0        1

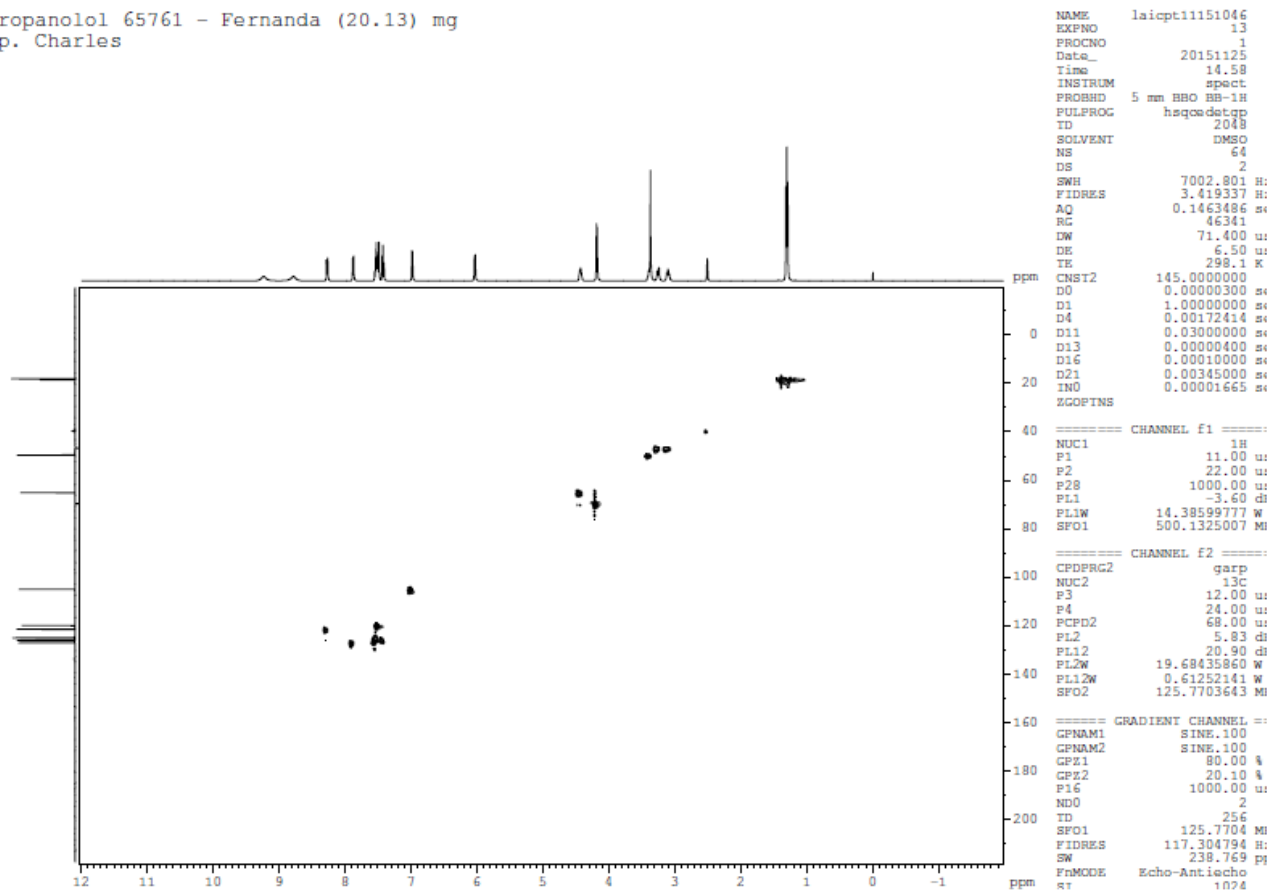
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         12.00
P2         24.00
PL1        4.37
PL1W       29.52033234
SFO1       125.7702390

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
P3         10.50
P4         21.00
PCPD2      80.00
PL2        -3.60
PL12       13.46
PL2W       14.38599777
PL12W      0.28310010
SFO2       500.1320005
SI         32768
SF         125.7578816
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00
GB         0
PC         1.40

```

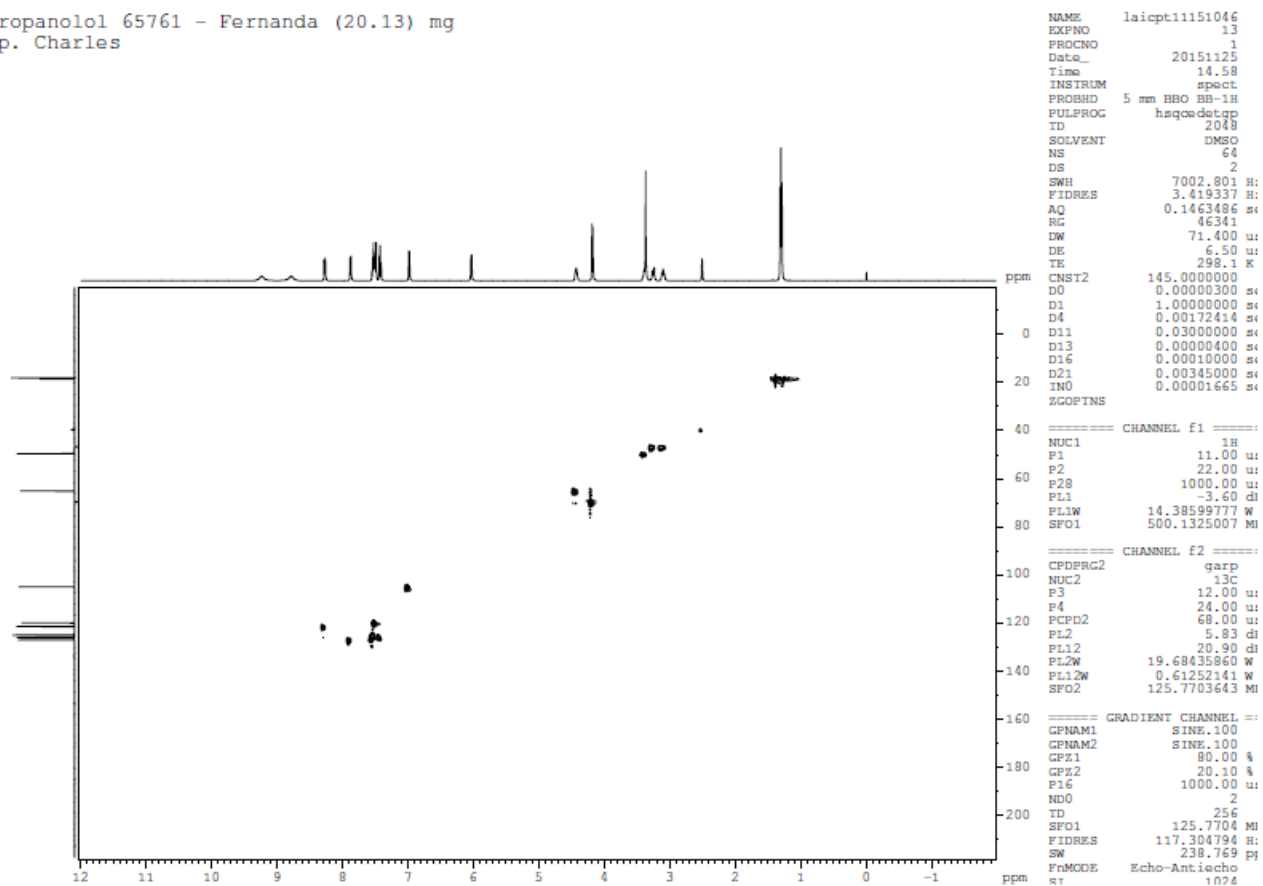
ANEXO II. Espectro de RMN bidimensional – HSQC (DMSO-d6, 500MHz) do CPROP1

Propranolol 65761 – Fernanda (20.13) mg
op. Charles

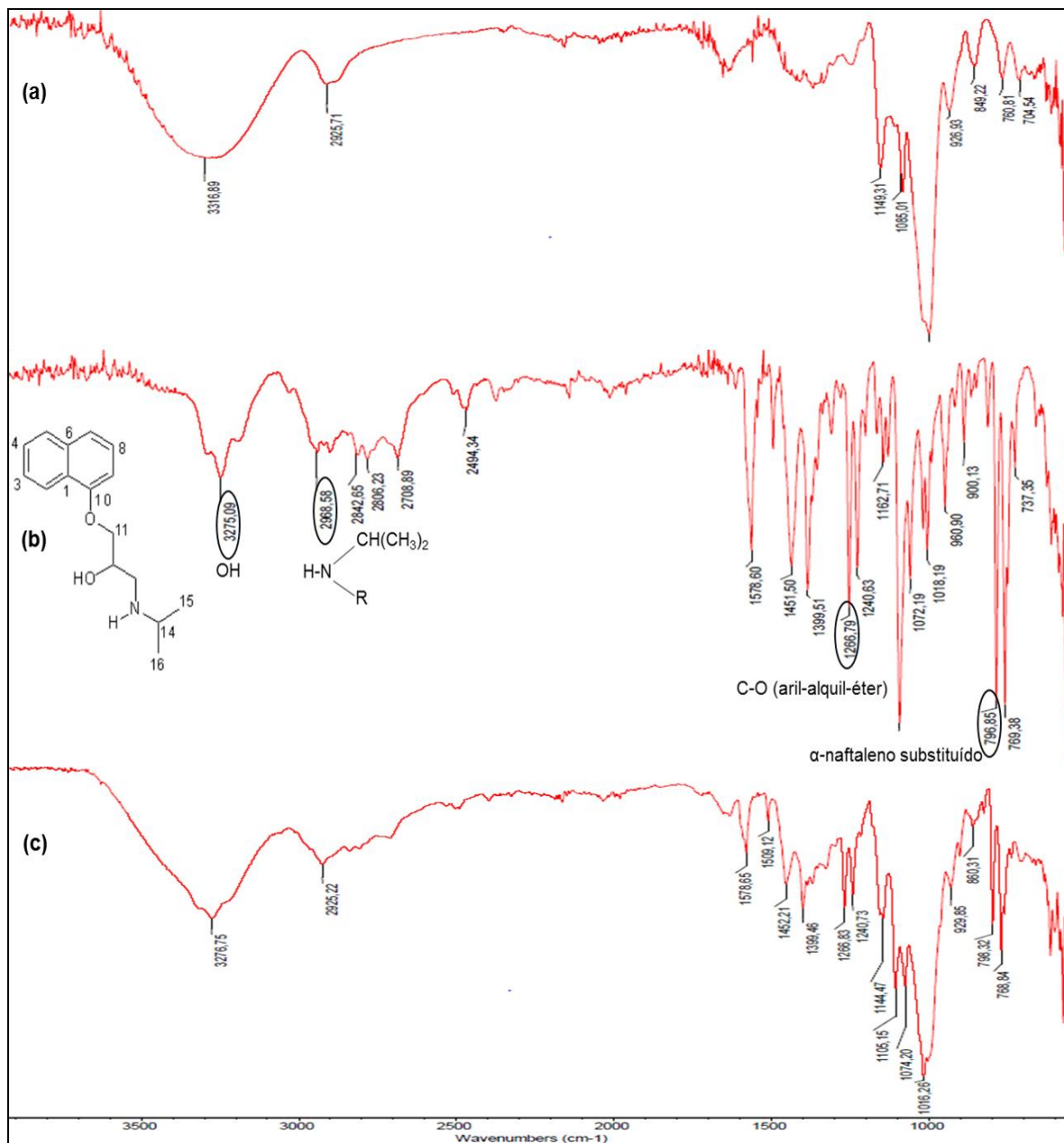


ANEXO III. Espectro de RMN bidimensional – HMBC (DMSO-d₆, 500MHz) do CPROP1

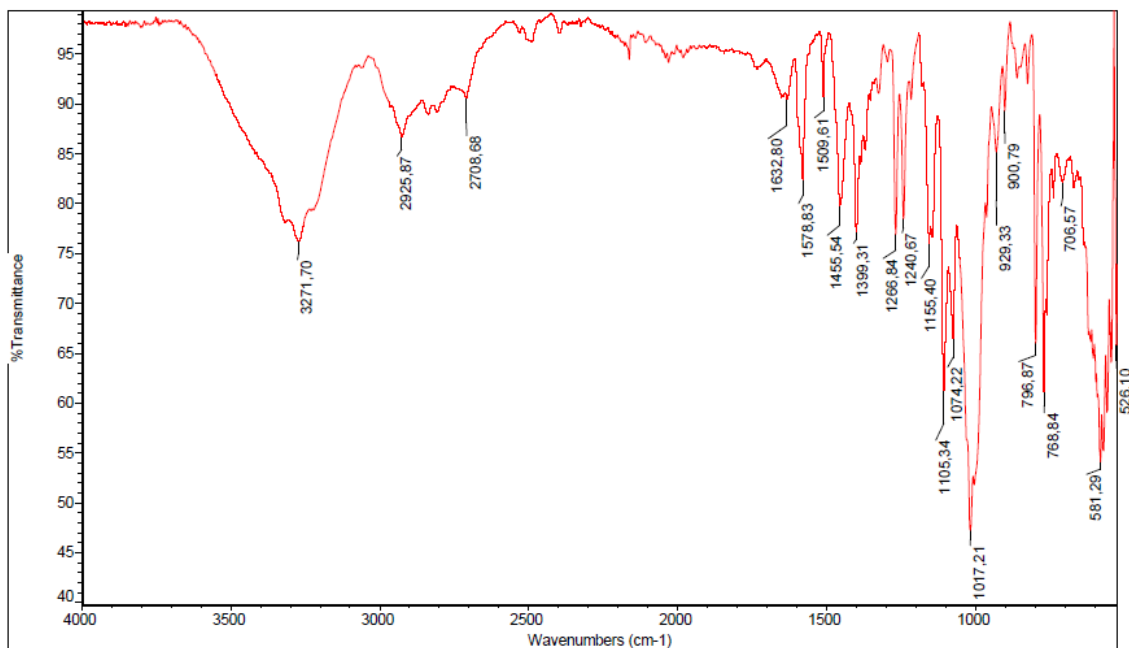
Propranolol 65761 – Fernanda (20.13) mg
op. Charles



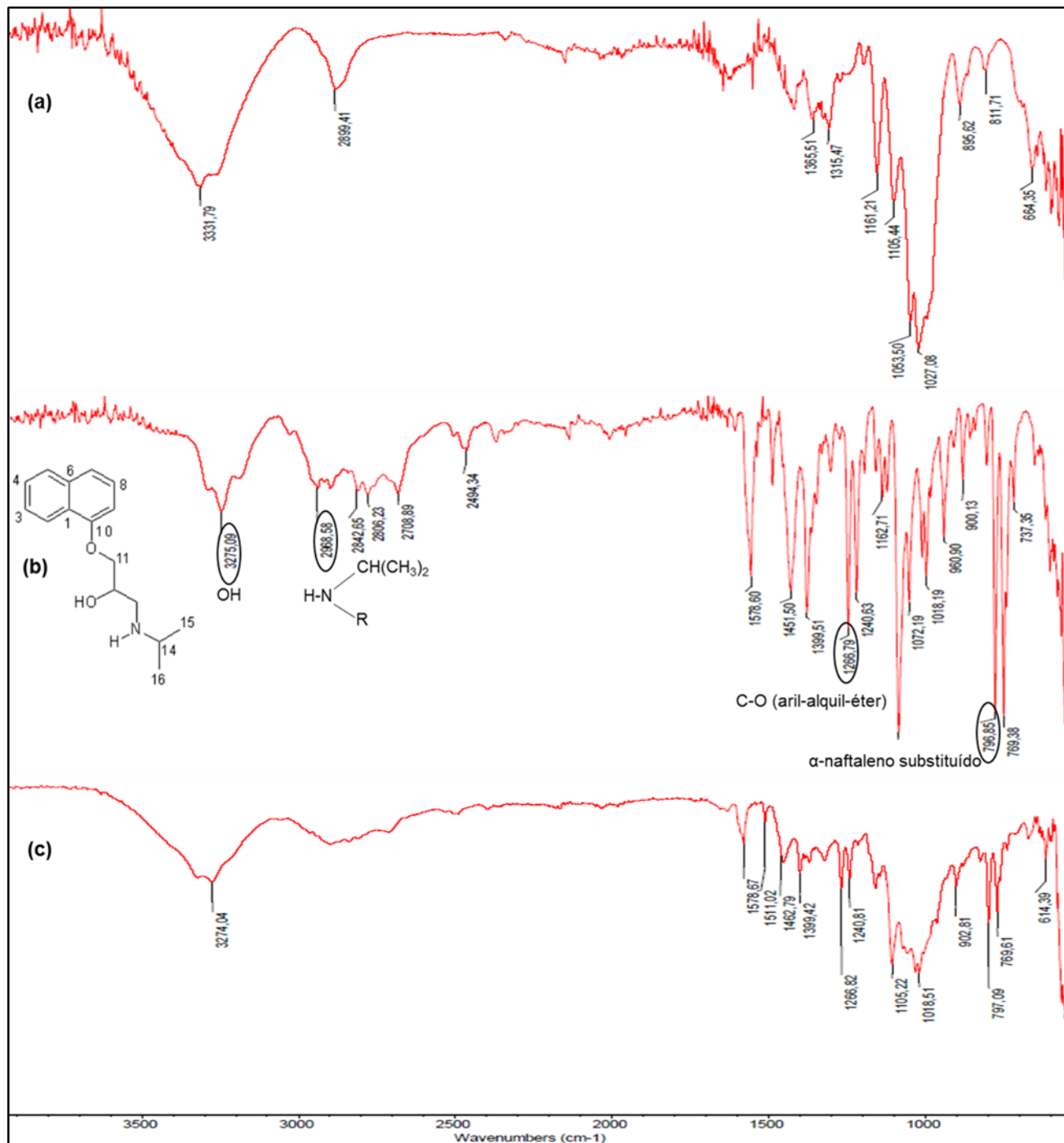
ANEXO IV. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em t0 das amostras: (a) amido puro; (b) CPPOP puro e (c) mistura binária 1:1 CPPOP/amido



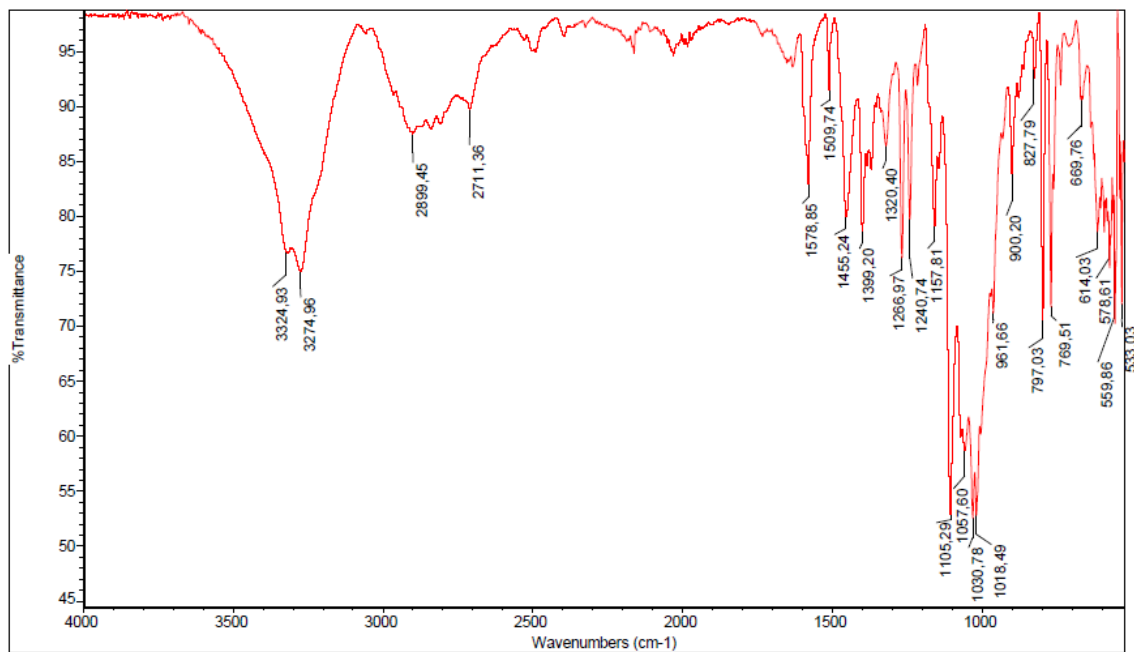
ANEXO V. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/amido



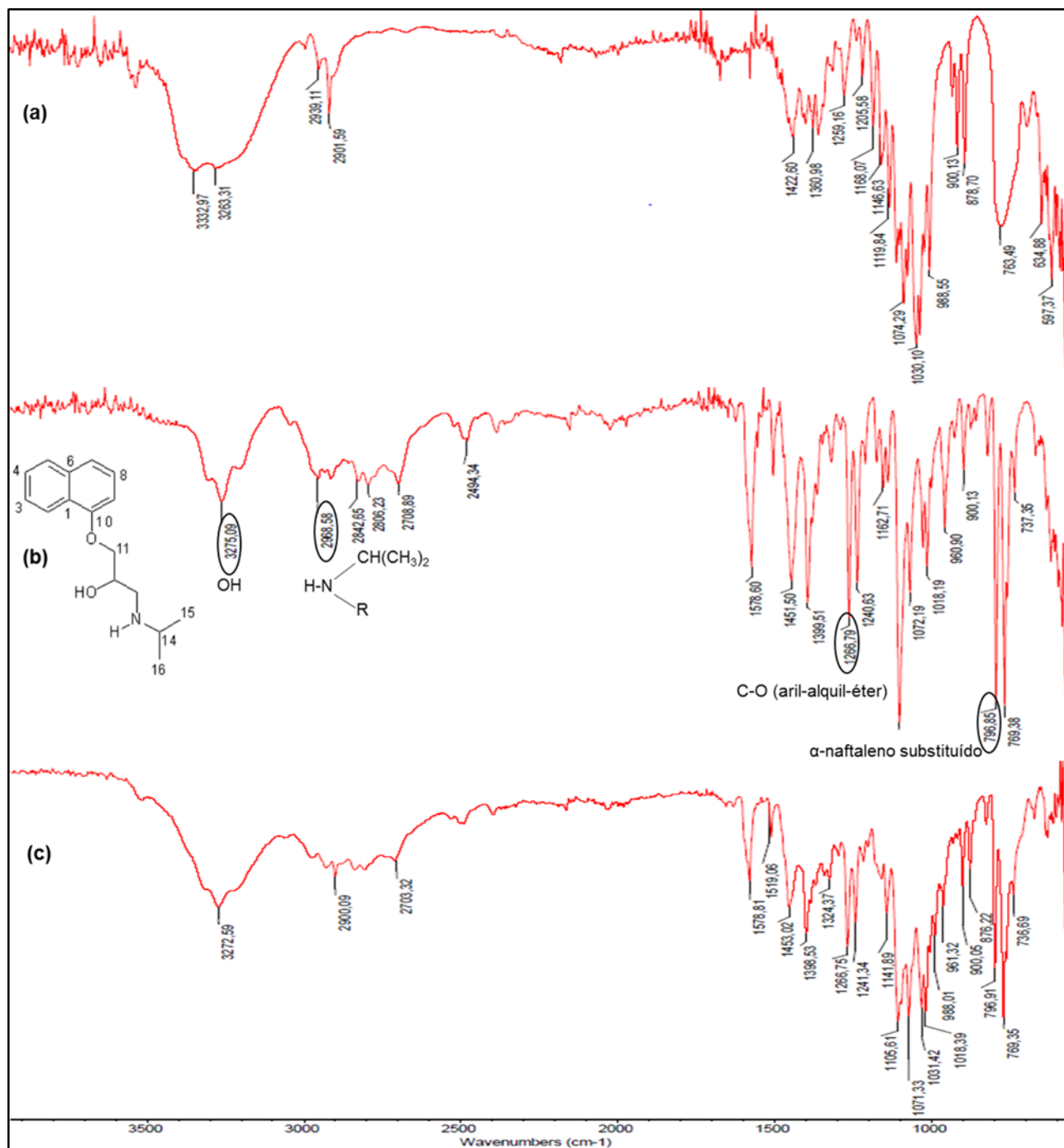
ANEXO VI. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em t0 das amostras: (a) CMC pura; (b) CPRP puro e (c) mistura binária 1:1 CPRP/CMC



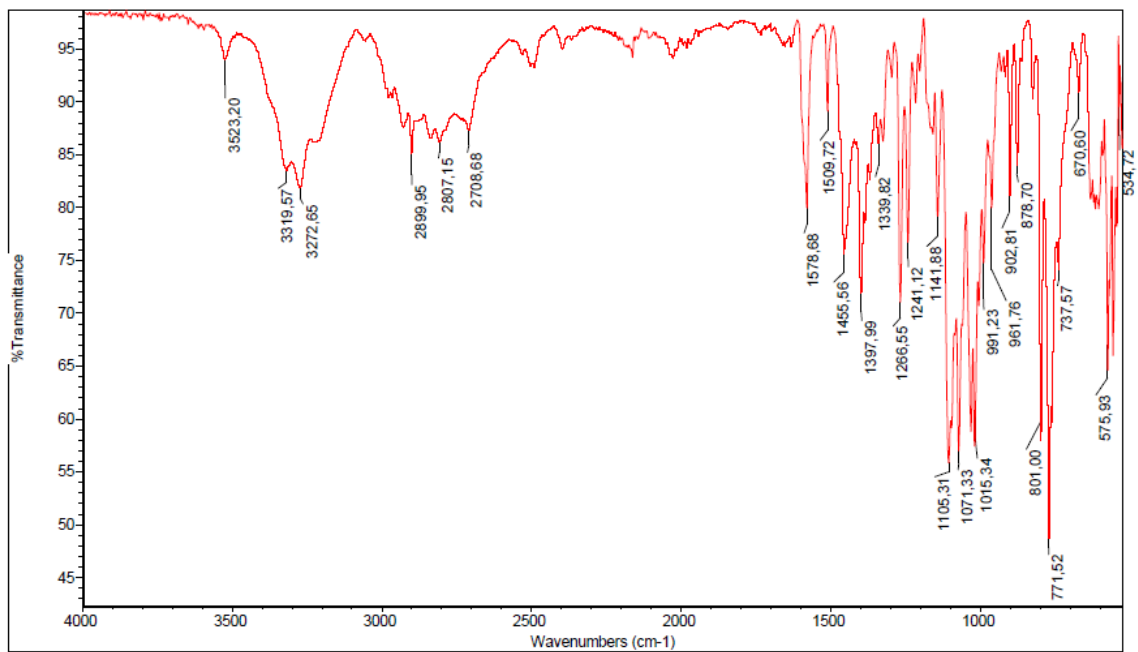
ANEXO VII. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/CMC



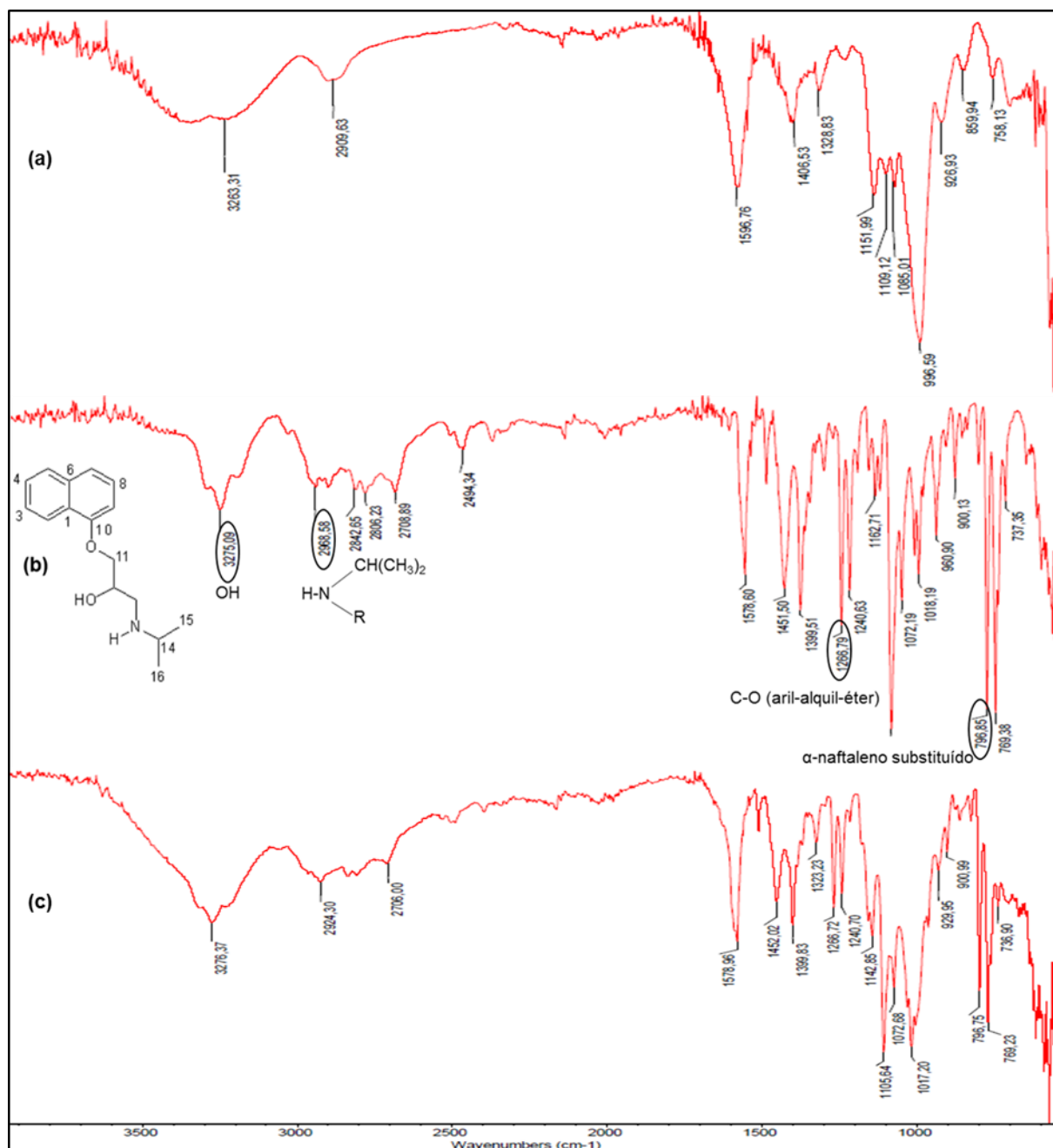
ANEXO VIII. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em tO das amostras: (a) LAC pura; (b) CPPOP puro e (c) mistura binária 1:1 CPPOP/LAC



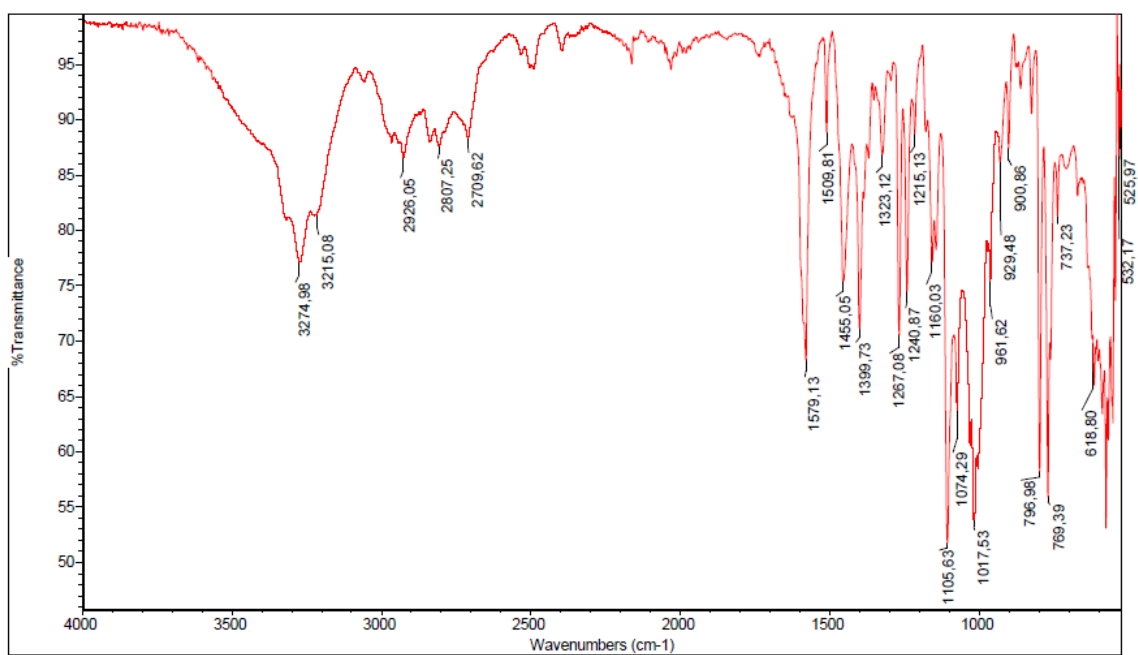
ANEXO IX. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/LAC



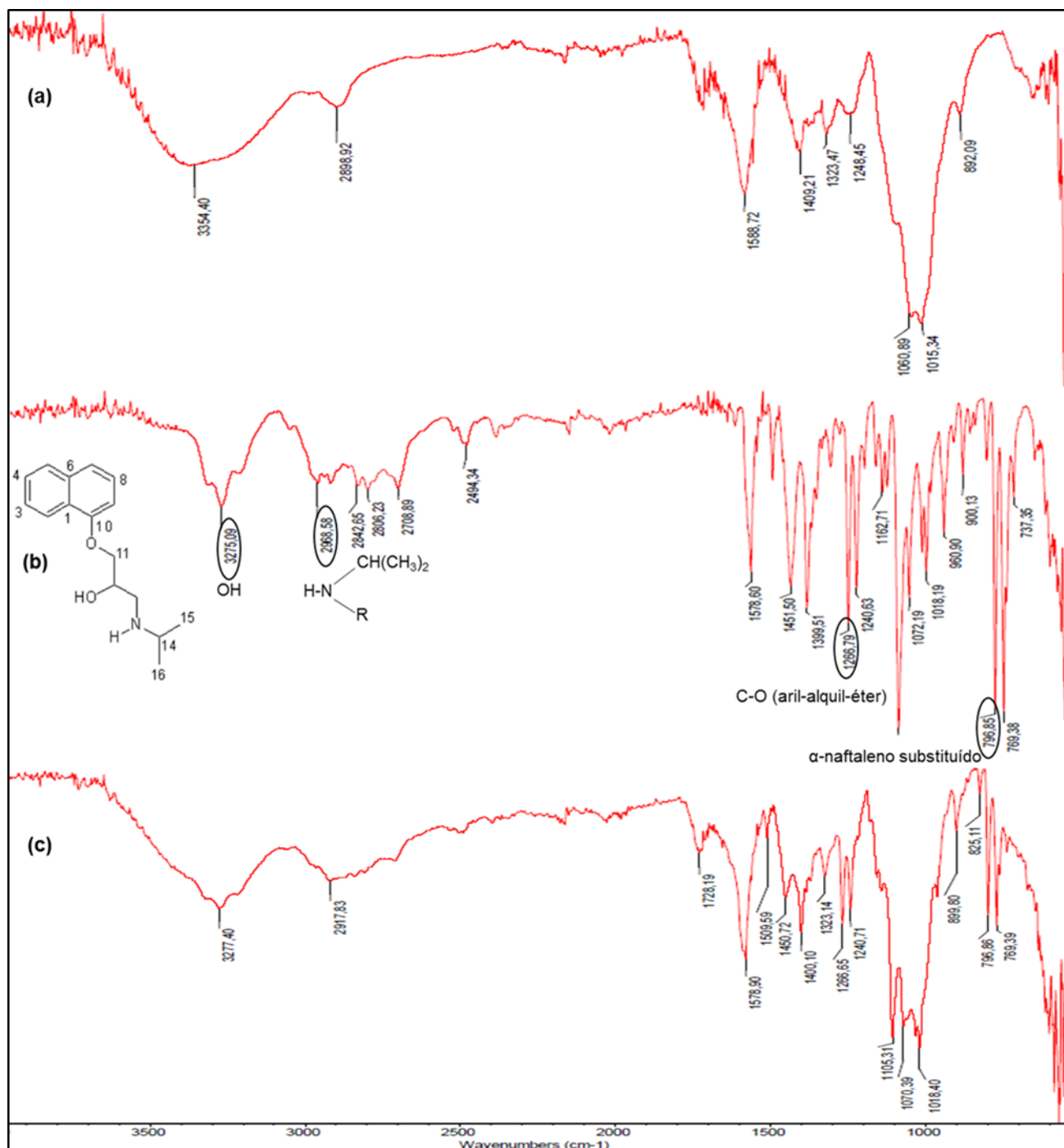
ANEXO X. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em t0 das amostras: (a) AGS puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido glicolato



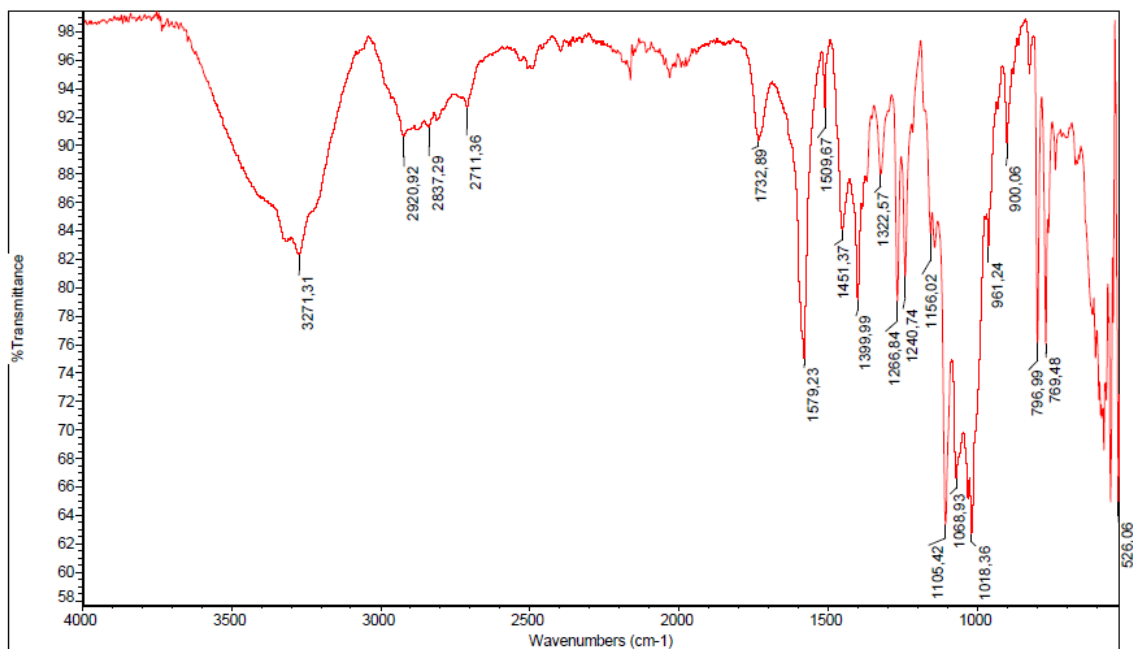
ANEXO XI. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/amidoglicolato



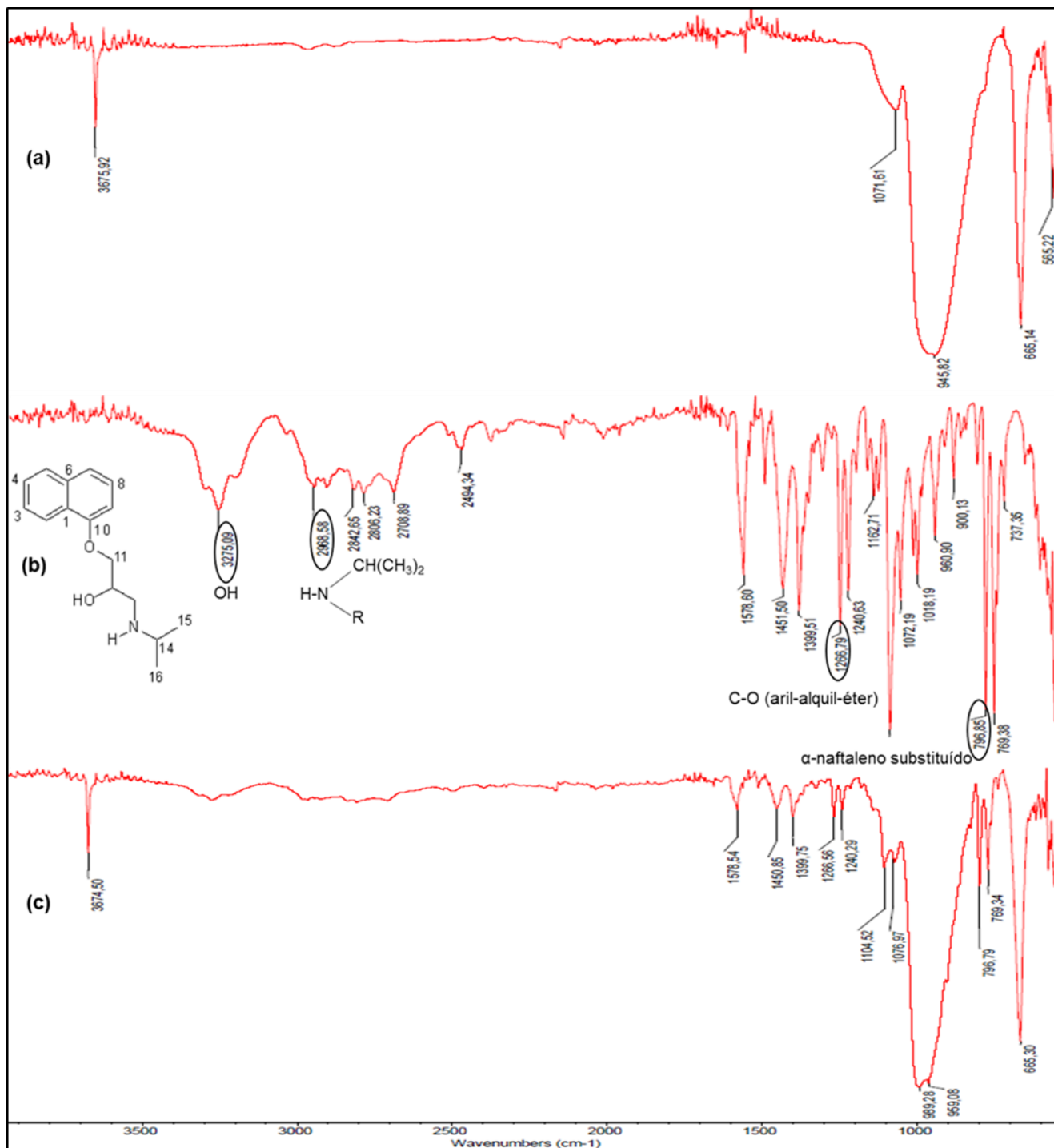
ANEXO XII. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em tO das amostras: (a) croscarmelose pura; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose



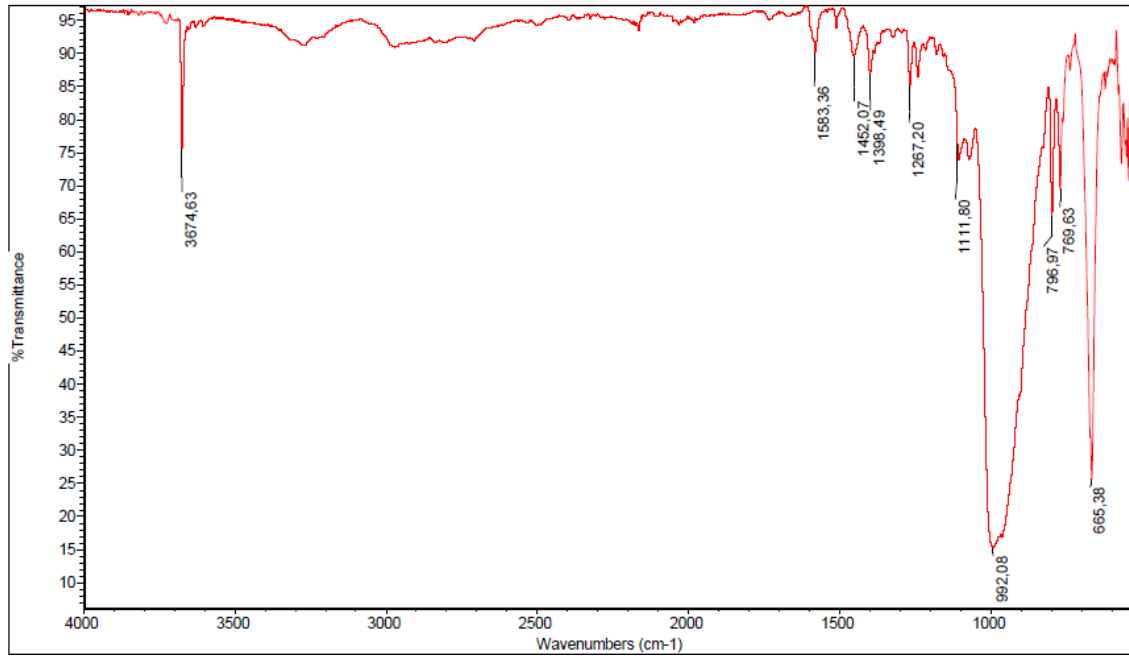
ANEXO XIII. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose



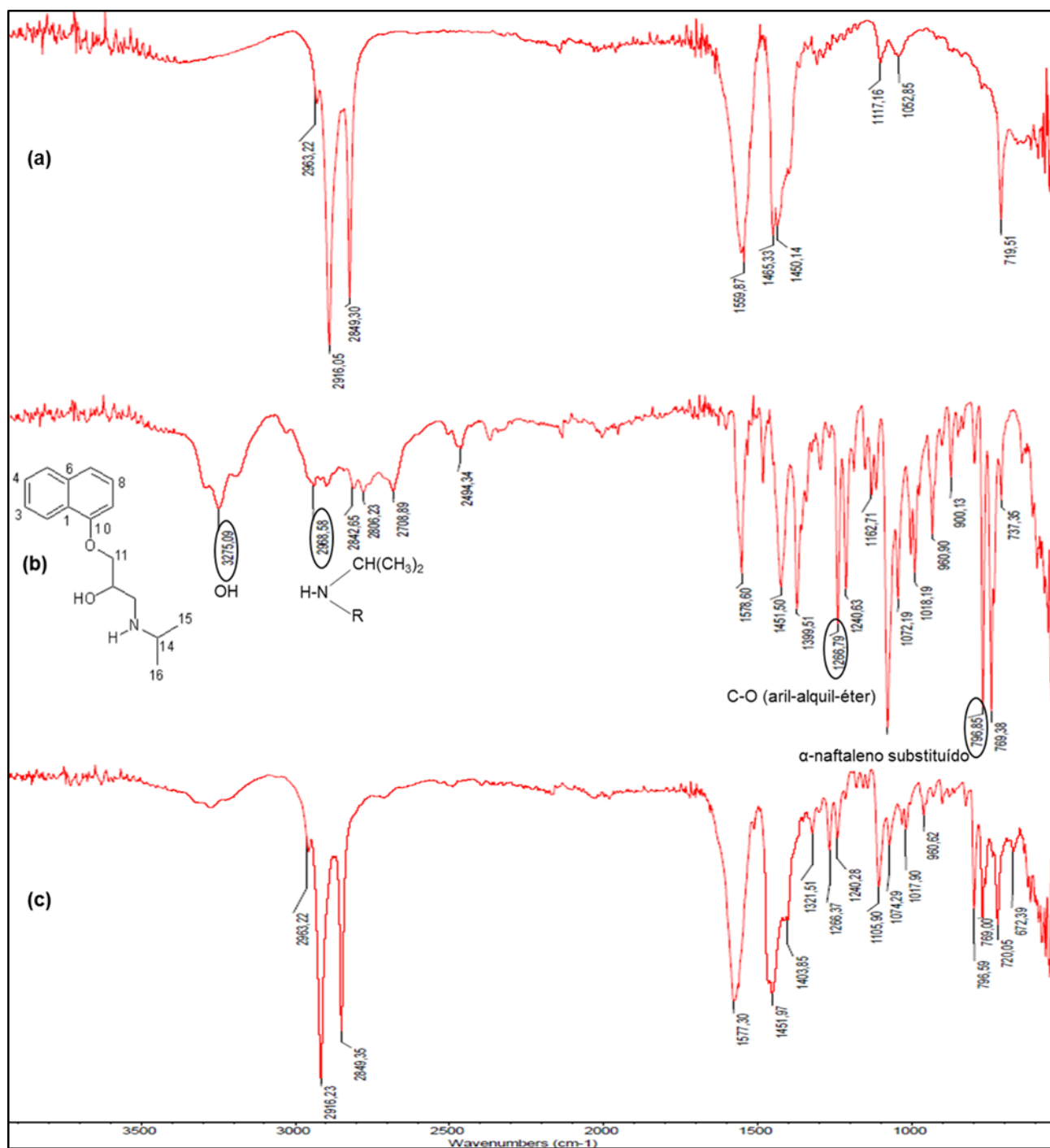
ANEXO XIV. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em tO das amostras: (a) talco puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/talco



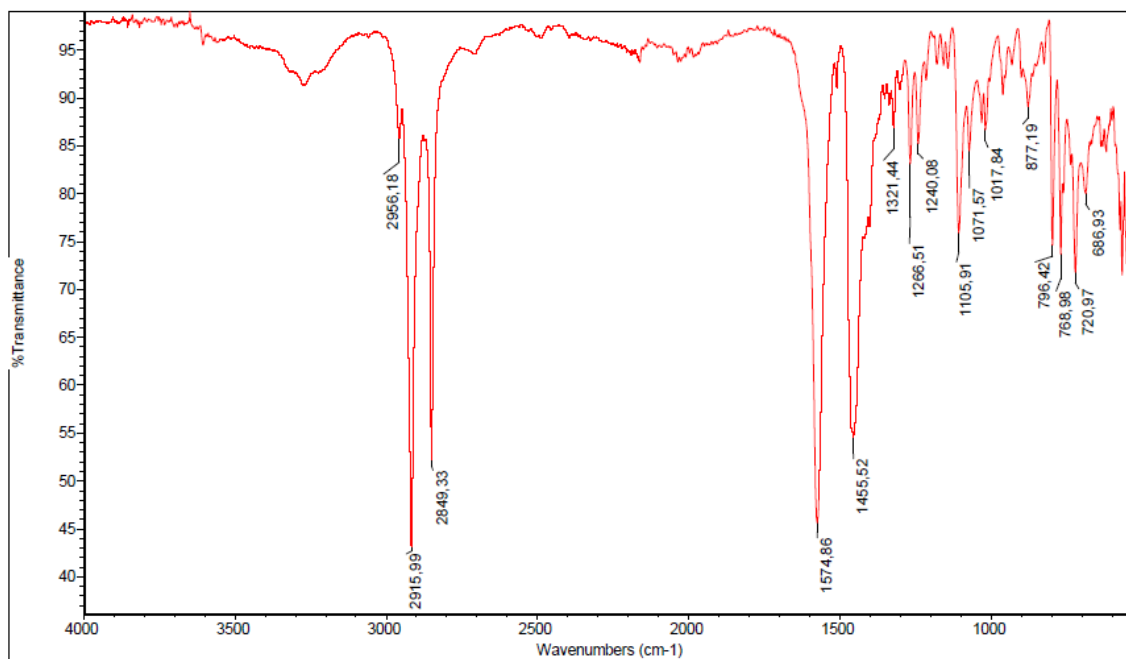
ANEXO XV. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/talco



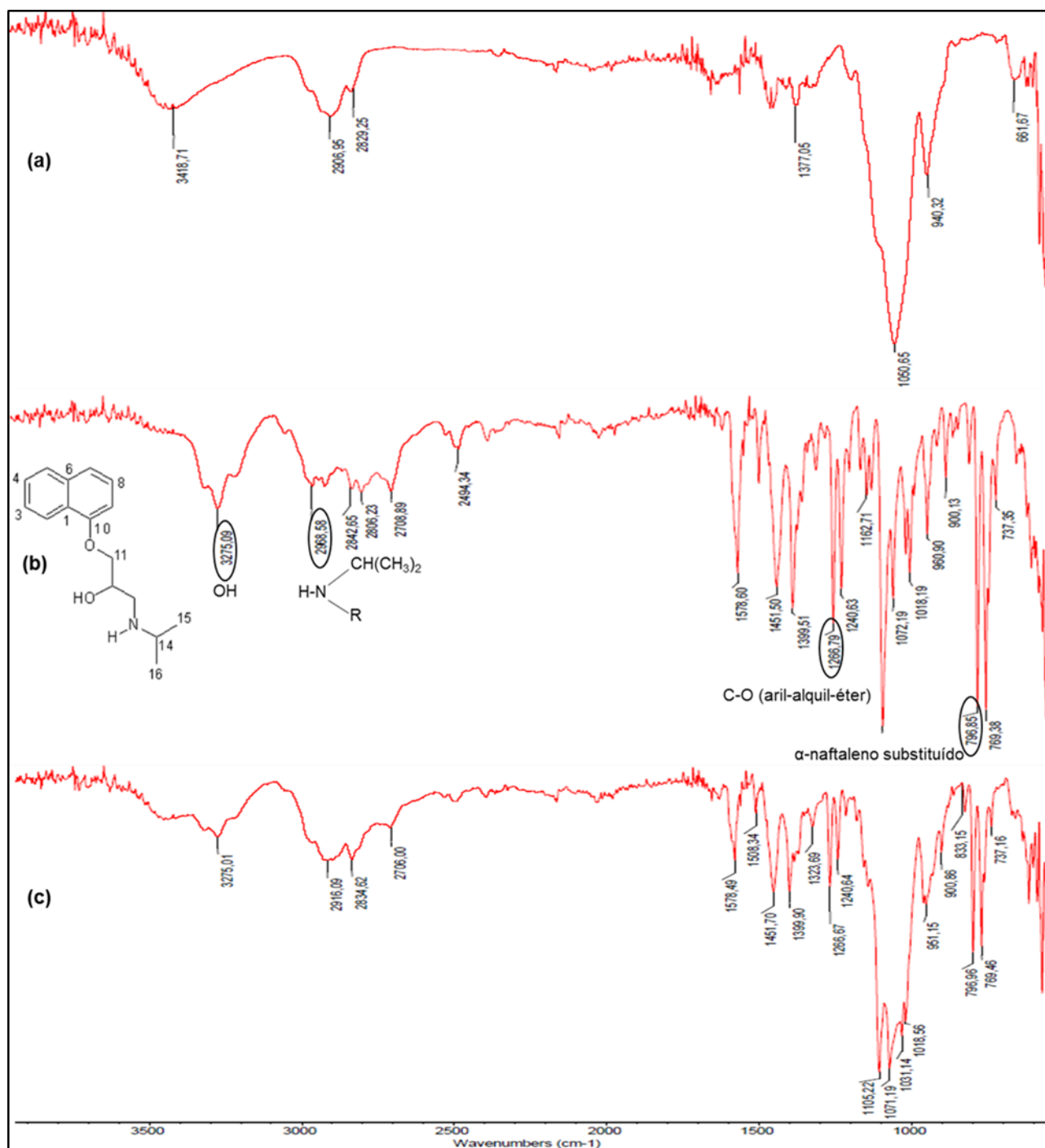
ANEXO XVI. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em t0 das amostras: (a) estearato de magnésio puro; (b) CPROP puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/estearato



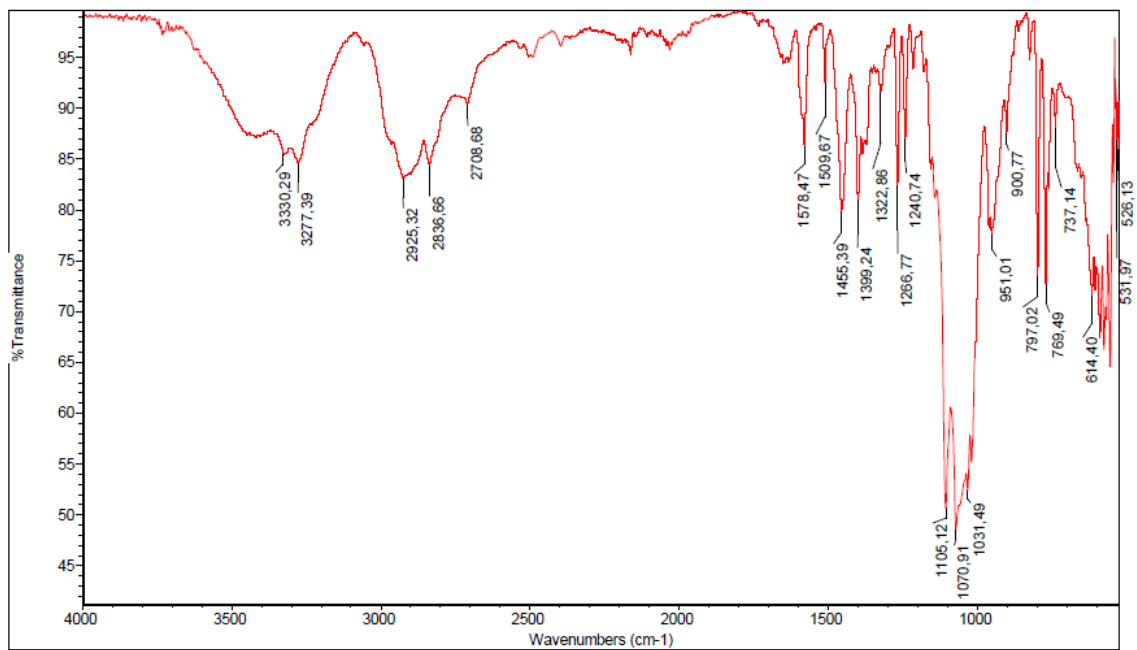
ANEXO XVII. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/estearato



ANEXO XVIII. Sobreposição dos espectros de absorção na região do I.V. em t₀ das amostras: (a) HPMC puro; (b) CPPOP puro e (c) mistura binária 1:1 CPPOP/HPMC

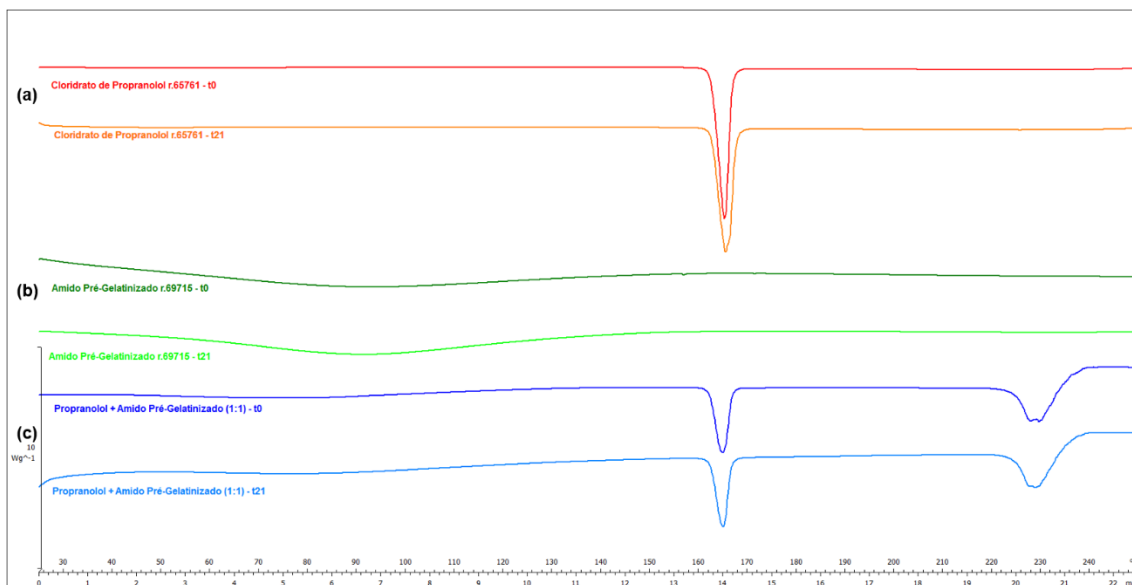


ANEXO XIX. Espectro de absorção na região do I.V. em t21 da mistura binária 1:1 CPROP/HPMC.

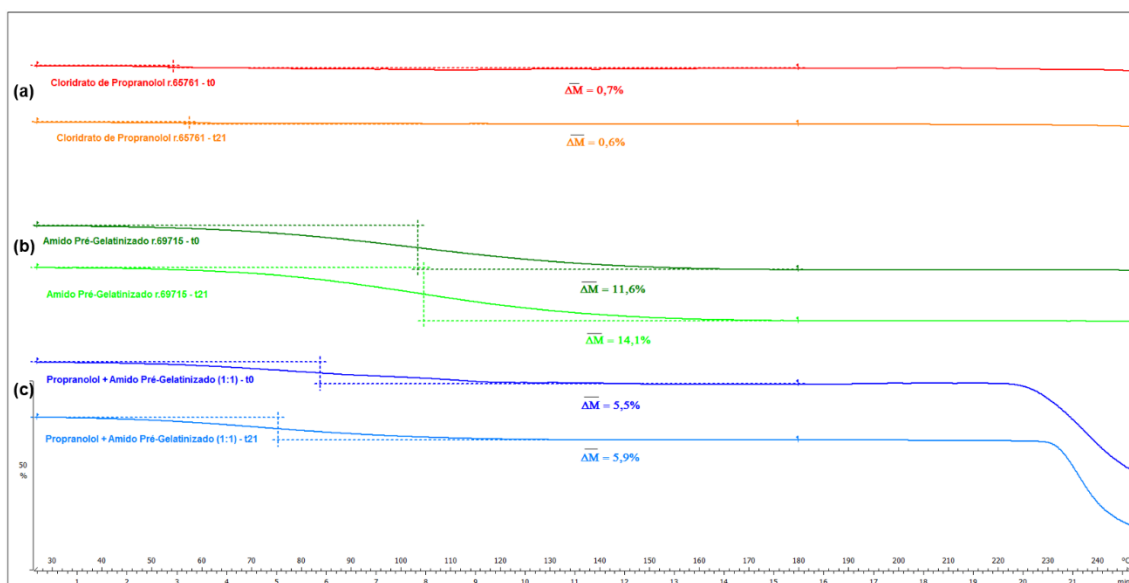


ANEXO XX

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) amido puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido, avaliadas em t0 e t21.

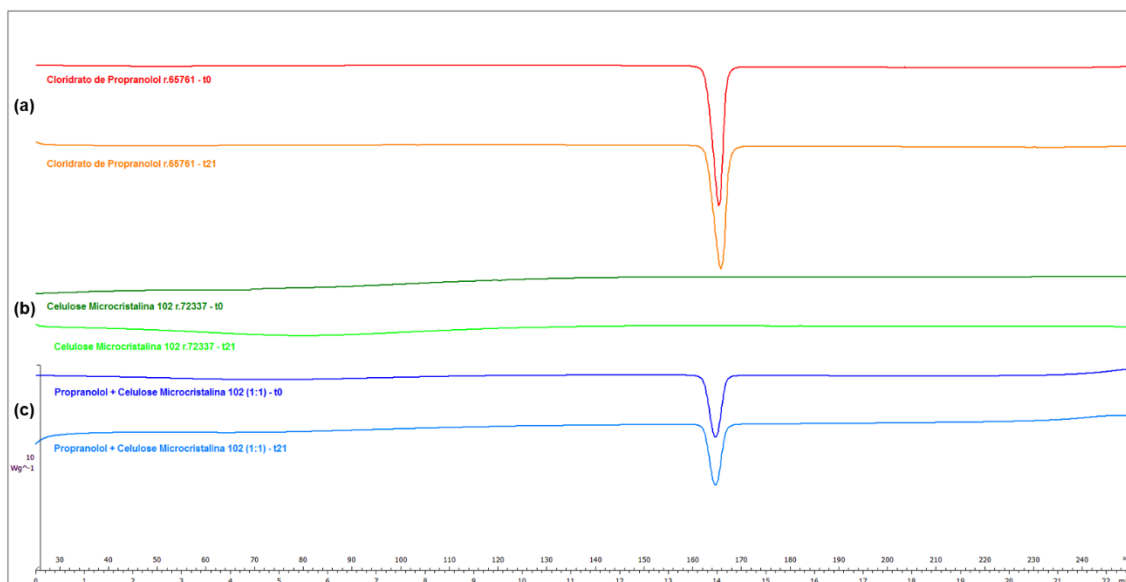


Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) amido puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido, avaliadas em t0 e t21.

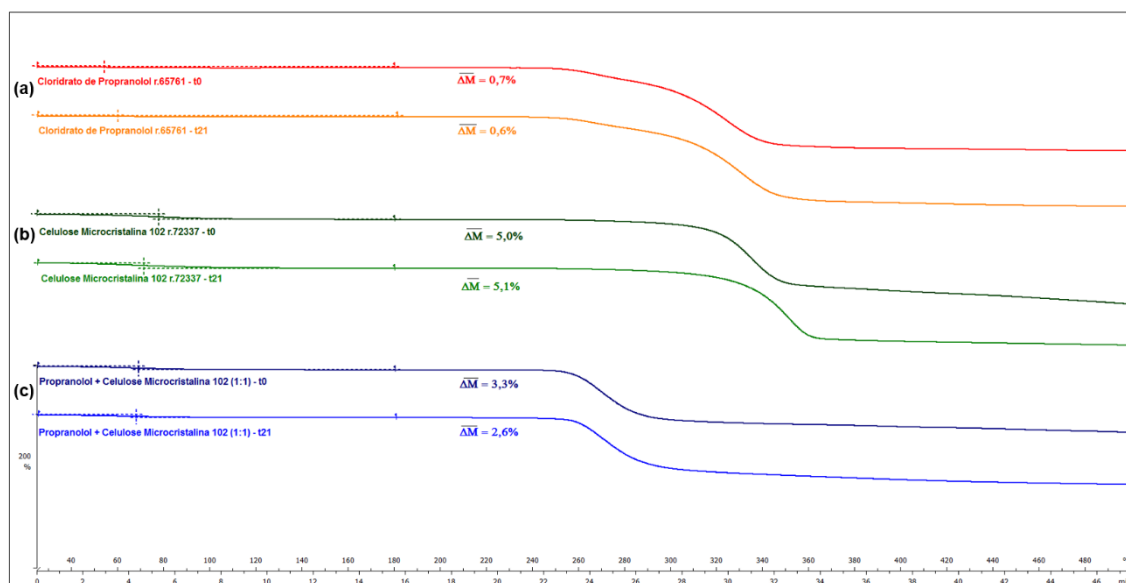


ANEXO XXI

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) CMC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/CMC, avaliadas em t0 e t21.

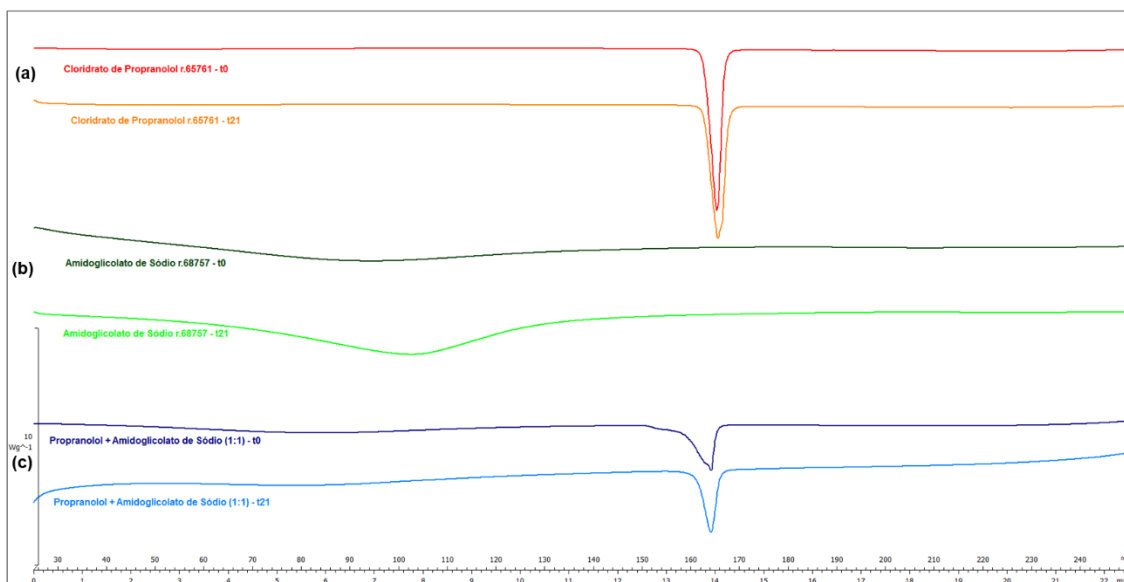


Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) CMC pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/CMC, avaliadas em t0 e t21.

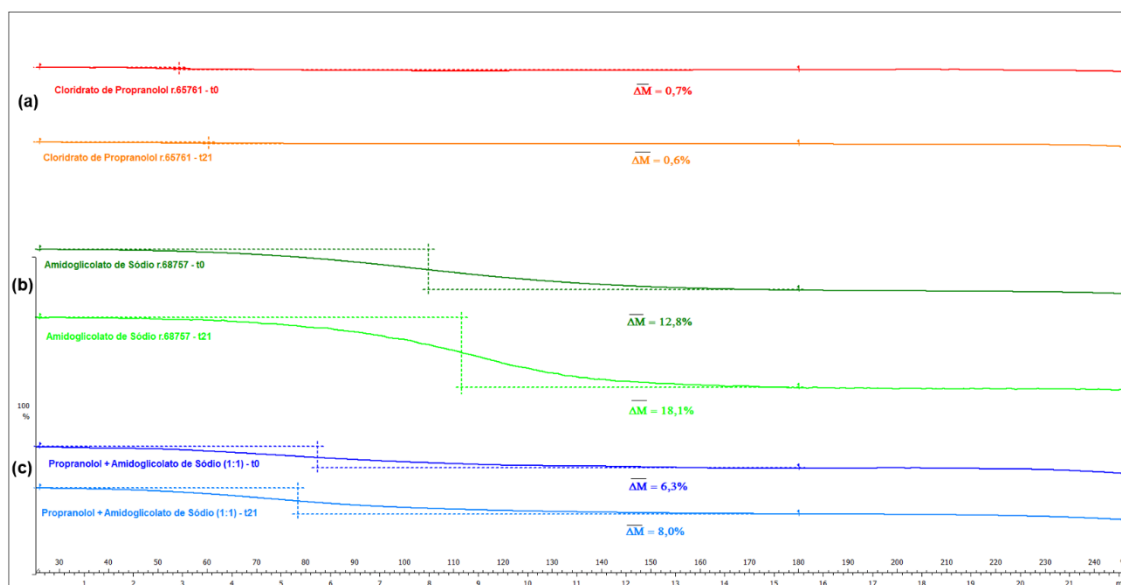


ANEXO XXII

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) AGSpuro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido glicolato, avaliadas em t₀ e t₂₁.

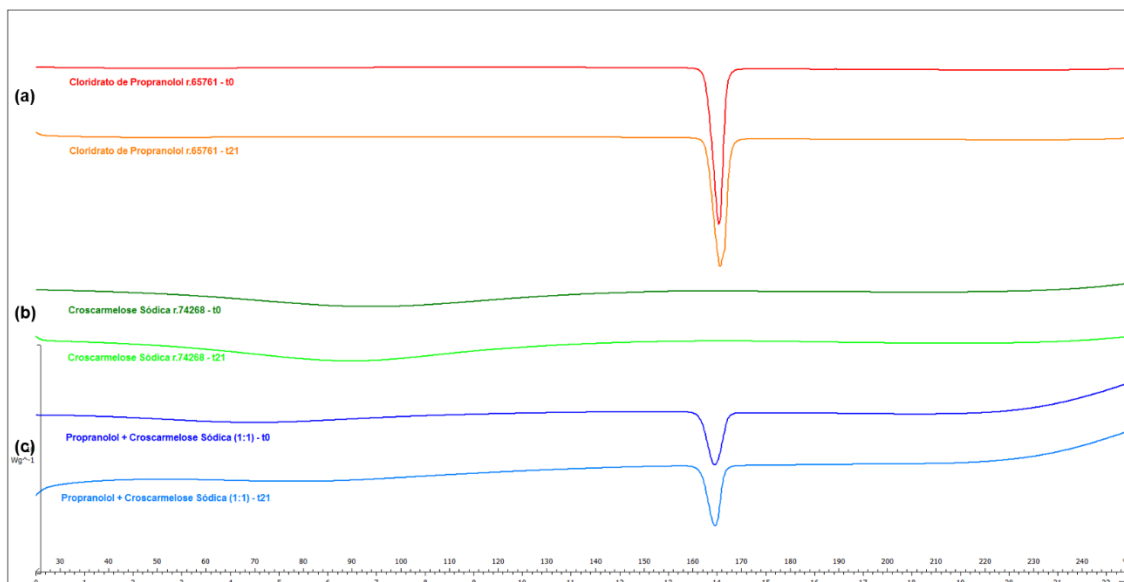


Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) AGSpuro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/amido glicolato, avaliadas em t₀ e t₂₁.

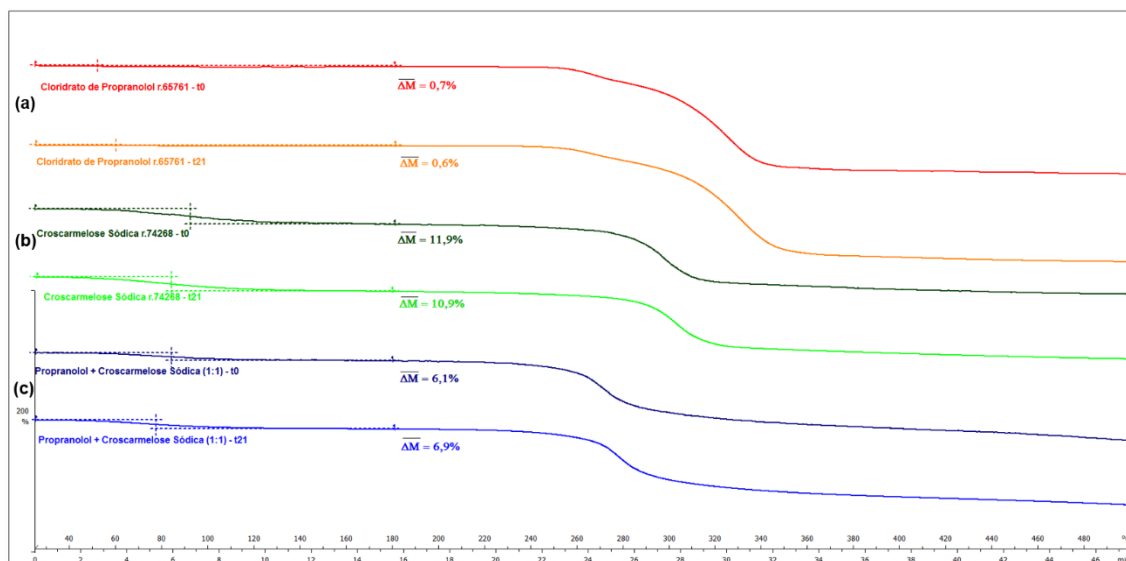


ANEXO XXIII

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) croscarmelose pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose, avaliadas em t0 e t21.

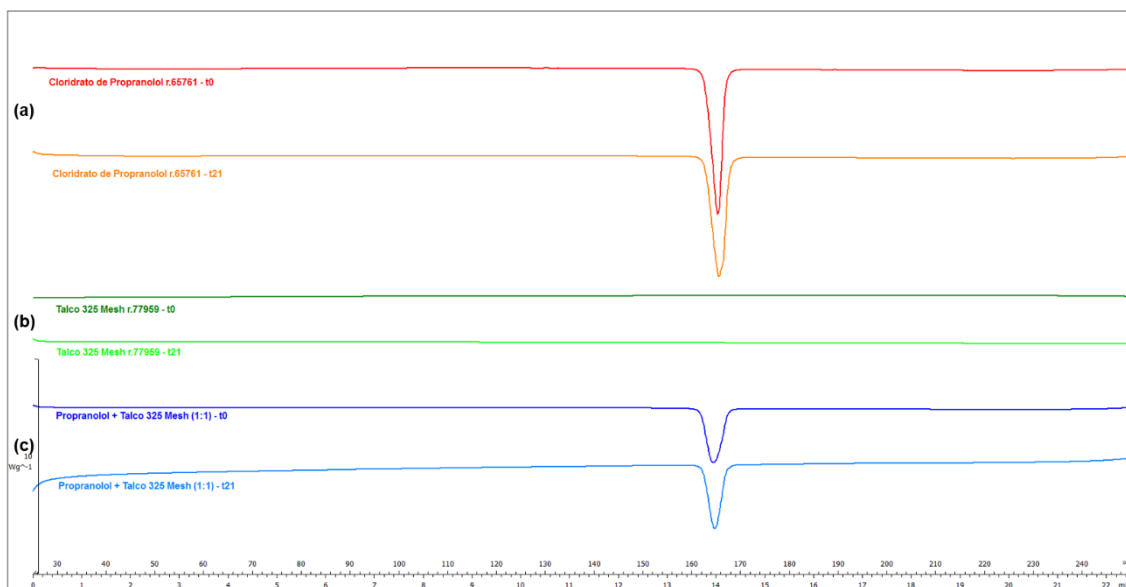


Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) croscarmelose pura e (c) mistura binária 1:1 CPROP/croscarmelose, avaliadas em t0 e t21.

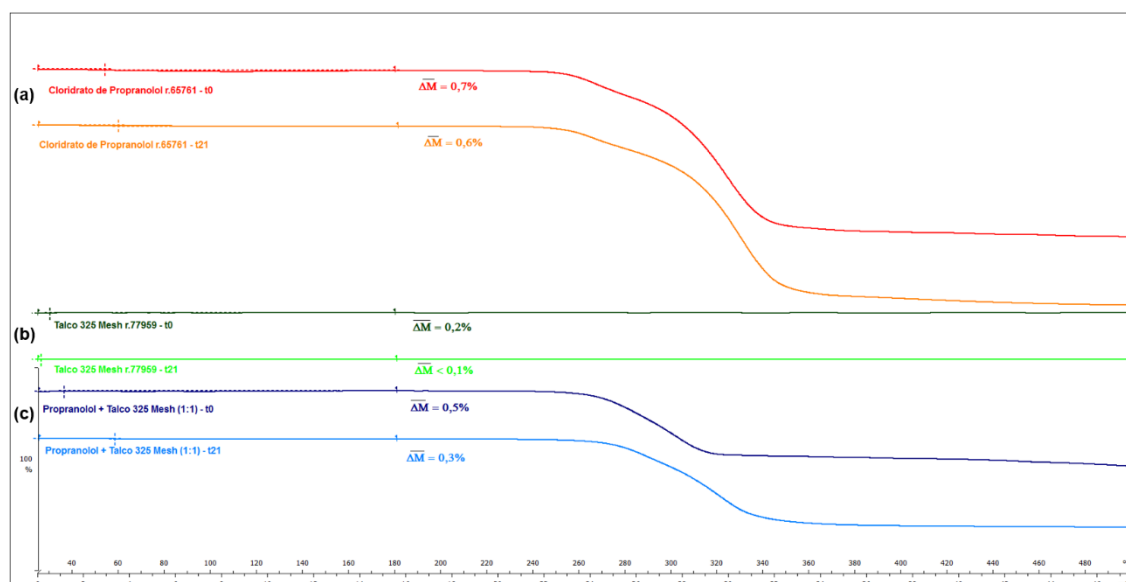


ANEXO XXIV

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) talco puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/talco, avaliadas em t0 e t21.

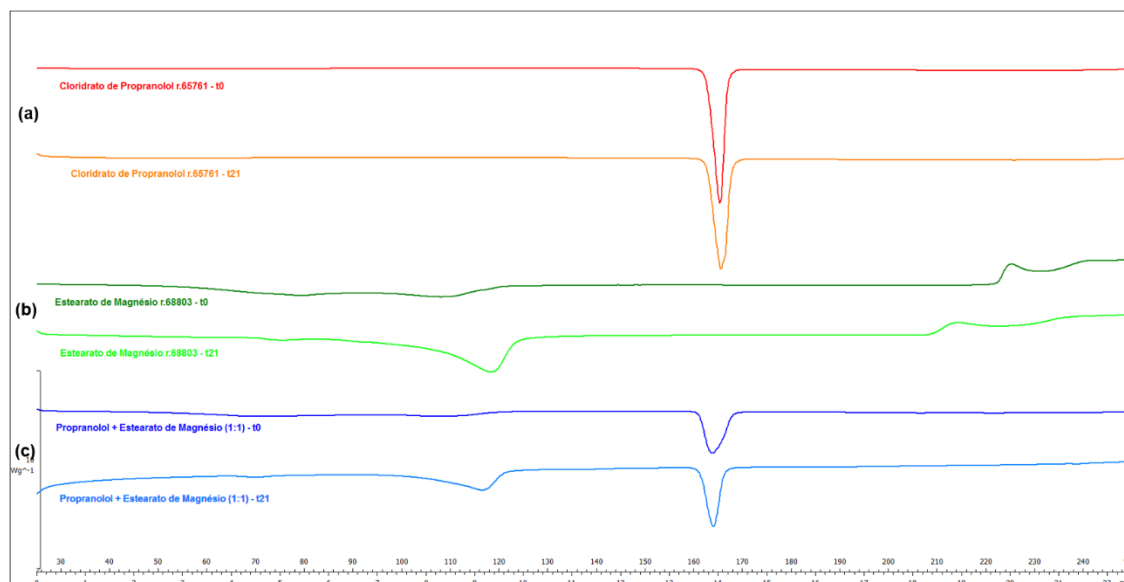


Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) talco puro e (c) mistura binária CPROP/talco, avaliadas em t0 e t21.

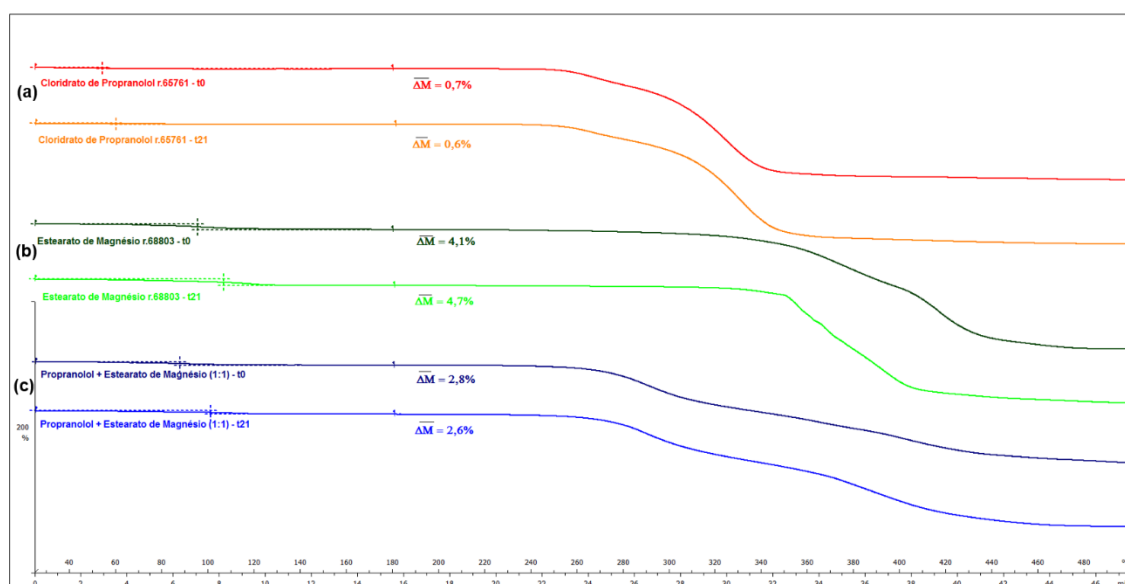


ANEXO XXV

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) estearato de magnésio e (c) mistura binária 1:1 CPROP/estearato, avaliadas em t0 e t21.

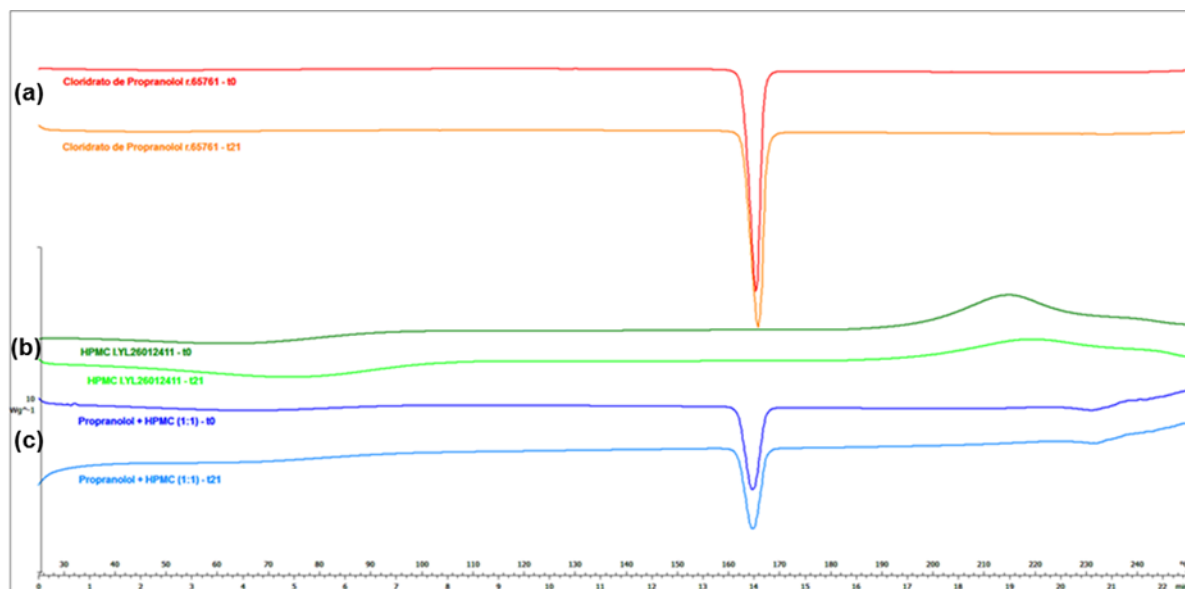


Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) estearato de magnésio puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/estearato, avaliadas em t0 e t21.



ANEXO XXVI

Sobreposição das curvas de DSC das amostras: (a) CPROP puro, (b) HPMC puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/HPMC, avaliadas em t0 e t21.



Sobreposição das curvas termogravimétricas das amostras: (a) CPROP puro, (b) HPMC puro e (c) mistura binária 1:1 CPROP/HPMC, avaliadas em t0 e t21.

