

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”
Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

ANDREA CRISTINA MARTINI DA SILVA

**ESTUDO TERMOANALÍTICO E CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO DOS
ANTI-HIPERTENSIVOS: ATENOLOL, BESILATO DE ANLODIPINO E MALEATO
DE ENALAPRIL**

**BAURU
2013**

ANDREA CRISTINA MARTINI DA SILVA

ESTUDO TERMOANALÍTICO E CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO DOS
ANTI-HIPERTENSIVOS: ATENOLOL, BESILATO DE ANLODIPINO E MALEATO DE
ENALAPRIL

Dissertação apresentada como requisito à
obtenção do título de mestre à Universidade
Estadual Paulista –“ Júlio de Mesquita Filho”-
Programa de Pós-graduação em Ciência e
Tecnologia de Materiais, sob a orientação do
Prof. Dr. Gilbert Bannach.

BAURU

2013

Da Silva, Andrea C. Martini.

Estudo Termoanalítico e caracterização no estado sólido dos anti-hipertensivos: atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril/ Andrea Cristina Martini da Silva, 2013
107 f.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach


Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2013

1. Análise Térmica. 2. Anti-hipertensivos. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ANDRÉA CRISTINA MARTINI DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.

Aos 11 dias do mês de novembro do ano de 2013, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-graduação / FC, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. GILBERT BANNACH do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. MASSAO IONASHIRO do(a) Departamento de Química Analítica / Instituto de Química de Araraquara, Prof. Dr. ALEXANDRE DE OLIVEIRA LEGENDRE do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ANDRÉA CRISTINA MARTINI DA SILVA, intitulada "ESTUDO TERMOANALÍTICO E CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO DOS ANTI-HIPERTENSIVOS: ATENOLOL, BESILATO DE ANODIPINO E MALEATO DE ENALAPRIL". Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. GILBERT BANNACH


Prof. Dr. MASSAO IONASHIRO


Prof. Dr. ALEXANDRE DE OLIVEIRA LEGENDRE

AGRADECIMENTOS

Meu sincero agradecimento ao meu orientador, Prof. Dr Gilbert Bannach, pela orientação profissional, ética, apoio, responsabilidade , dedicação, paciência e constante incentivo despendidos na realização deste trabalho e no aprimoramento do meu caráter profissional.

Ao Prof. Dr. Massao Ionashiro, por ter sempre disponibilizado seus equipamentos para realização das análises térmicas e espectroscópicas, sem os quais este trabalho não teria sido realizado.

Aos Professores Dr. Alexandre de Oliveira Legendre e Dr. Daniel Rinaldo pelo auxílio e atenção dados sempre que requisitado.

Ao Dr. Flávio Caires, por todo o conhecimento, auxílio e amizade concedido durante o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus colegas do laboratório, pela recepção, pelas discussões, esclarecimentos e ajuda durante meu mestrado.

Aos meus amigos pela amizade, ânimo e compreensão despendidos a mim.

Toda minha gratidão ao carinho, amor, paciência e apoio incomparável de meu irmão Bruno e meus pais Nelson e Sandra.

E finalmente, a Deus porque sem sua força este trabalho não seria possível.

RESUMO

Neste trabalho foi realizado o estudo do comportamento térmico e a caracterização de formas cristalinas dos anti-hipertensivos atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril. A caracterização dos compostos foi realizada através do emprego das técnicas de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC), termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (TG-FTIR), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difratometria de raios X pelo método do pó.

A técnica TG-DSC forneceu informações sobre a estabilidade térmica, etapas de decomposição e interações entre o fármaco e o solvente utilizado na obtenção de cristais. As curvas TG-DSC demonstraram que o atenolol possui maior estabilidade e o maleato de enalapril menor estabilidade térmica. No caso das recristalizações, as curvas demonstraram que o atenolol e o maleato de enalapril, ambos em suas formas padrão, apresentaram maior estabilidade térmica quando comparados com seus produtos de recristalização e o besilato de anlodipino quando recristalizado em metanol com tetrahydrofurano (50% v/v), obteve um ganho na estabilidade térmica se comparado com o mesmo na forma padrão.

Através da análise das bandas de absorção nos espectros de FTIR e da análise da posição dos picos dos difratogramas de raios X, foi possível verificar que não houve indícios de polimorfismo, exceto pela formação de um solvatomorfo do besilato de anlodipino quando recristalizado em metanol.

Os resultados obtidos pelo acoplamento das técnicas de termogravimetria e espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier

permitiram analisar os compostos voláteis liberados durante a degradação térmica dos fármacos padrões.

Palavras-chaves: análise térmica; anti-hipertensivos; polimorfismo; TG-DSC; FTIR; DRX; TG-FTIR.

ABSTRACT

In this work, it was done a study of the thermal behaviour and the characterization of the crystalline forms of the antihypertensives: atenolol, amlodipine besylate and enalapril maleate. The characterization of the compounds was done by using the simultaneous thermogravimetry and differential scanning calorimetry (TG-DSC), thermogravimetry coupled with the infrared spectroscopy, infrared spectroscopy and X-ray powder diffractometry.

The technique TG-DSC gave information about the thermal stabilization, decomposition process and interaction between the drug and the solvent, used to obtain crystals. The TG-DSC curves showed that the atenolol has a higher thermal stability and the enalapril maleate, less thermal stability. In the re-crystallization case, the curves showed that the atenolol and the enalapril maleate, both in their standard forms, presented bigger thermal stability, compared to their recrystallization products and the amlodipine besylate, when recrystallized in methanol with tetrahydrofuran (50% v/v) obtained a gain in its thermal stability when compared to itself in the standard form.

Through the absorption bands displacement in the FTIR spectra and of the analysis of the intensity and position of the X-ray powder diffraction peaks, it was possible to verify that there weren't any evidences of polymorphism.

The obtained results by the coupling of the techniques of thermogravimetry and infrared spectroscopy permitted to detect of the possible volatile compounds released during the thermal degradation of the drugs standards.

Keywords: thermal analysis; antihypertensives; polymorphism; TG-DSC; FTIR; XRD; TG-FTIR.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------|---|----|
| Figura 1- | Número de publicações de artigos científicos num período de 2002 a 2012 relacionados aos anti-hipertensivos: enalapril, atenolol e amlodipina..... | 17 |
| Figura 2- | Representação das estruturas químicas das ariletanolaminas (A) e ariloxipropanolaminas (B)..... | 28 |
| Figura 3- | Estrutura química do atenolol..... | 28 |
| Figura 4- | Fórmula estrutural do besilato de anlodipino..... | 30 |
| Figura 5- | Reação de oxidação da anlodipino..... | 32 |
| Figura 6- | Reação de ciclização intramolecular da anlodipino..... | 32 |
| Figura 7- | Fórmula estrutural do maleato de enalapril..... | 33 |
| Figura 8- | Imagens dos produtos das recristalizações: A- atenolol recristalizado em metanol (aumento focal 12x); B- atenolol recristalizado em acetonitrila (aumento focal 33x); C- atenolol recristalizado em tetrahydrofurano (aumento focal 12x); D- atenolol recristalizado em etanol (aumento focal 20x)..... | 45 |
| Figura 9- | Imagens dos produtos das recristalizações em misturas de solventes: A- atenolol recristalizado em acetato de etila + metanol (aumento focal 20x) ; B- atenolol recristalizado em isopropanol + acetonitrila (aumento focal 15x)..... | 46 |
| Figura 10- | Imagens dos produtos das recristalizações: A- besilato de anlodipino recristalizado em clorofórmio (aumento focal 20x); B- besilato de anlodipino recristalizado em tetrahydrofurano (aumento focal 22x); C- besilato de anlodipino | |

| | |
|--|----|
| recristalizado em metanol (aumento focal 8x)..... | 47 |
| Figura 11- Imagens dos produtos das recristalizações em misturas de solventes: A- besilato de anlodipino recristalizado em acetonitrila + tetrahydrofurano (aumento focal 22x); B- besilato de anlodipino recristalizado em etanol + acetona (aumento focal 30x)..... | 48 |
| Figura 12- Imagens dos produtos das recristalizações: A- maleato de enalapril recristalizado em metanol (aumento focal 15x); B- maleato de enalapril recristalizado em acetona (aumento focal 28x); C- maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila (aumento focal 28x)..... | 49 |
| Figura 13- Imagens dos produtos das recristalizações em misturas de solventes: A- maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila + tetrahydrofurano (aumento focal 13x); B- maleato de enalapril recristalizado em etanol + acetona (aumento focal 15x); C- maleato de enalapril recristalizado em clorofórmio + metanol (aumento focal 35x)..... | 50 |
| Figura 14- Curvas TG-DSC do atenolol ($m_i = 5,115$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de $50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)..... | 52 |
| Figura 15- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em acetona ($m_i = 5,042$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de $50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)..... | 52 |
| Figura 16- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em acetonitrila ($m_i = 5,283$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)..... | 53 |

| | |
|--|----|
| Figura 17- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em tetrahydrofurano ($m_i= 5,067$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 53 |
| Figura 18- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em etanol ($m_i= 5,339$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 54 |
| Figura 19- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em acetato de etila + metanol ($m_i= 5,131$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 54 |
| Figura 20- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em álcool isopropílico + acetonitrila ($m_i= 4,953$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 55 |
| Figura 21- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino ($m_i= 5,056$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 58 |
| Figura 22- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizada em clorofórmio à quente ($m_i= 5,045$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 59 |
| Figura 23- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizada em tetrahydrofurano ($m_i= 5,103$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 59 |
| Figura 24- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizada em metanol ($m_i= 5,092$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 60 |

| | |
|---|----|
| Figura 25- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizada em etanol + clorofórmio (m _i = 5,095 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 60 |
| Figura 26- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizada em metanol + tetrahydrofurano (m _i = 5,095 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 61 |
| Figura 27- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril (m _i = 5,046 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 64 |
| Figura 28- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em metanol (m _i = 5,134 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 64 |
| Figura 29- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetona (m _i = 5,168 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 65 |
| Figura 30- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila (m _i = 5,045 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 65 |
| Figura 31- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila + tetrahydrofurano (m _i = 5,130 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 66 |
| Figura 32- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetona + etanol (m _i = 5,056 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 66 |

| | |
|---|----|
| Figura 33- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em clorofórmio + metanol (m _i = 5,135 mg, razão de aquecimento de 20°C min ⁻¹ , atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL.min ⁻¹)..... | 67 |
| Figura 34- Espectro de FTIR do atenolol e seus produtos de recristalização em misturas de solventes: A- acetato de etila/metanol; B- isopropanol/ acetonitrila..... | 70 |
| Figura 35- Espectros de FTIR do atenolol e seus produtos de recristalização em solventes: C - acetona; D- acetonitrila; E- tetrahydrofurano; F- etanol..... | 71 |
| Figura 36- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seus produtos de recristalização em: A- clorofórmio; B- tetrahydrofurano; C- metanol..... | 73 |
| Figura 37- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seu produto de recristalização em metanol na região de 1800-1550 cm ⁻¹ | 74 |
| Figura 38- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seu produto de recristalização em metanol na região de 1420-1230 cm ⁻¹ | 75 |
| Figura 39- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seus produtos de recristalização em: D-etanol/clorofórmio; E- acetato de etila/metanol..... | 76 |
| Figura 40- Espectros de FTIR do maleato de enalapril e seus produtos de recristalização em: A- metanol; B- acetona; C- acetonitrila..... | 79 |
| Figura 41- Espectros de FTIR do maleato de enalapril e seus produtos de recristalização em: D- acetonitrila/tetrahydrofurano; E- etanol/acetona; F- clorofórmio/metanol..... | 80 |
| Figura 42- Estrutura teórica 3D do atenolol (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)..... | 82 |
| Figura 43- Estrutura teórica 3D do besilato de anlodipino (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)..... | 82 |
| Figura 44- Estrutura teórica 3D do maleato de enalapril (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)..... | 83 |
| Figura 45- FTIR teórico e experimental do atenolol..... | 88 |

| | |
|---|----|
| Figura 46- FTIR teórico e experimental do besilato de anlodipino..... | 88 |
| Figura 47- FTIR teórico e experimental do maleato de enalapril..... | 89 |
| Figura 48- Difrátogramas de raios X pelo método do pó: A- atenolol, B- besilato de anlodipino e C- maleato de enalapril..... | 90 |
| Figura 49- A- Espectro no FTIR em 3D do atenolol; B- Espectro no FTIR dos voláteis obtidos no tempo \approx 9 minutos para o atenolol..... | 92 |
| Figura 50- A- Espectro no FTIR em 3D do besilato de anlodipino; B- Espectro no FTIR dos voláteis obtidos no tempo \approx 11 minutos do besilato de anlodipino..... | 93 |
| Figura 51- A- Espectro no FTIR em 3D do maleato de enalapril; B- Espectro no FTIR dos voláteis obtidos no tempo \approx 9 minutos do maleato de enalapril..... | 95 |
| Figura 52- Reação de desidratação do maleato..... | 96 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1- | Bandas de FTIR do atenolol..... | 29 |
| Tabela 2- | Bandas de FTIR do besilato de anlodipino..... | 31 |
| Tabela 3- | Bandas de FTIR do maleato de enalapril..... | 34 |
| Tabela 4- | Condições experimentais para cristalização do atenolol..... | 42 |
| Tabela 5- | Condições experimentais para cristalização do besilato de anlodipino..... | 43 |
| Tabela 6- | Condições experimentais para cristalização do maleato de enalapril..... | 44 |
| Tabela 7- | Resultados obtidos das curvas TG-DSC do atenolol puro e seus produtos de recristalização..... | 56 |
| Tabela 8- | Valores do $\Delta H_{\text{fusão}}$ do atenolol puro e seus produtos de recristalização..... | 57 |
| Tabela 9- | Resultados obtidos das curvas TG-DSC do besilato de anlodipino puro e seus produtos de recristalização..... | 62 |
| Tabela 10- | Resultados obtidos das curvas TG-DSC do maleato de enalapril puro e seus produtos de recristalização..... | 68 |
| Tabela 11- | Dados Experimentais de FTIR do atenolol..... | 72 |
| Tabela 12- | Dados Experimentais de FTIR do besilato de anlodipino..... | 77 |
| Tabela 13- | Dados Experimentais de FTIR do maleato de enalapril..... | 81 |
| Tabela 14- | Dados teóricos da estrutura 3D do atenolol no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)..... | 83 |
| Tabela 15- | Dados teóricos da estrutura 3D do besilato de anlodipino no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)..... | 84 |

| | |
|--|----|
| Tabela 16- Dados teóricos da estrutura 3D do maleato de enalapril no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)..... | 85 |
| Tabela 17- Comparação entre os dados obtidos de FTIR teóricos e experimentais..... | 87 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 1.1. | Polimorfismo..... | 19 |
| 1.1.1. | Técnicas utilizadas no estudo do polimorfismo | 20 |
| 1.1.1.1. | Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)..... | 21 |
| 1.1.1.2. | Difratometria de Raios X pelo método do pó (DRX)..... | 22 |
| 1.1.1.3. | Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)..... | 22 |
| 1.1.1.4. | Modelagem Molecular (MM)..... | 23 |
| 1.2. | Anti-hipertensivos | 24 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 25 |
| 3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 26 |
| 3.1. | Atenolol..... | 26 |
| 3.2. | Besilato de Anlodipino..... | 29 |
| 3.3. | Maleato de Enalapril..... | 32 |
| 4 | PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL..... | 34 |
| 4.1. | Estereomicroscópio..... | 34 |
| 4.2. | Técnicas utilizadas para a caracterização físico – química dos fármacos e cristais obtidos..... | 35 |
| 4.2.1. | Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferenciais Simultâneas (TG-DSC)..... | 35 |
| 4.2.2. | Difratometria de Raios X..... | 36 |
| 4.2.3. | Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com | |

| | | |
|--------|--|----|
| | Transformada de Fourier (FTIR)..... | 36 |
| 4.2.4. | Modelagem Molecular (MM)..... | 36 |
| 4.3. | Materiais..... | 37 |
| 4.3.1. | Substância Química de Referência (SQR)..... | 37 |
| 4.4. | Procedimento de obtenção de cristais a partir das SQR..... | 41 |
| 4.4.1. | Atenolol..... | 41 |
| 4.4.2. | Besilato de Anlodipino..... | 42 |
| 4.4.3. | Maleato de Enalapril..... | 43 |
| 5 | RESULTADO E DISCUSSÃO..... | 44 |
| 5.1. | Imagens dos cristais..... | 45 |
| 5.2. | Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)..... | 51 |
| 5.2.1. | Atenolol..... | 51 |
| 5.2.2. | Besilato de Anlodipino..... | 55 |
| 5.2.3. | Maleato de Enalapril..... | 63 |
| 5.3. | Espectroscopia de absorção de infravermelho com transformações de Fourier (FTIR)..... | 69 |
| 5.3.1. | Atenolol..... | 69 |
| 5.3.2. | Besilato de Anlodipino..... | 73 |
| 5.3.3. | Maleato de Enalapril..... | 78 |
| 5.4. | Cálculo Teórico..... | 82 |
| 5.5. | Difratometria de raios X pelo método do pó..... | 89 |
| 5.6. | Termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção de infravermelho com transformada de Fourier (TG-FTIR)..... | 91 |
| 6 | CONCLUSÃO..... | 97 |

| | | |
|---|--------------------------------|----|
| 7 | REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS..... | 99 |
|---|--------------------------------|----|

1 - INTRODUÇÃO

Observa-se através da Figura 1 que houve um interesse constante pela comunidade científica, de 2002 a 2012, em pesquisar temas relacionados aos anti-hipertensivos (enalapril, atenolol e anlodipino), motivados pelo interesse em realizar pesquisas que possam contribuir de maneira significativa no bem estar da população. Dessa forma, o presente trabalho através do estudo com anti-hipertensivos tem como objetivo contribuir de maneira significativa com a literatura mundial através dos estudos termoanalíticos e espectroscópicos visando à análise comportamental destes fármacos quando submetidos a diferentes condições de temperatura.

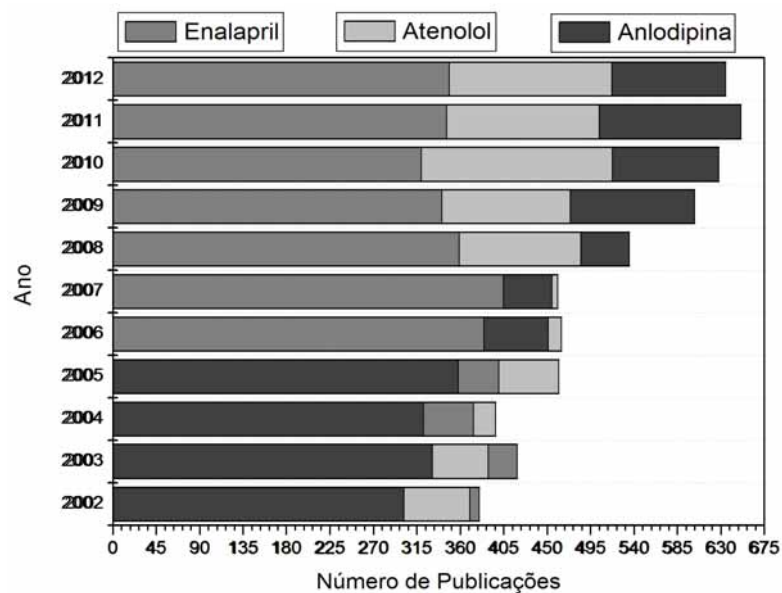


Figura 1- Número de publicações de artigos científicos no período de 2002 a 2012 relacionados aos anti-hipertensivos: enalapril, atenolol e amlodipina (Fonte: SciFinderWeb).

O uso de medicamentos em uma sociedade tem vários pontos. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos; por outro lado, podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos [1].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorre na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas [2].

O estudo sistemático de RAM ou farmacovigilância tem por objeto a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos. Seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos. Todos os medicamentos têm efeitos colaterais e, portanto, devem ser acompanhados após sua introdução no mercado [3].

A grande maioria dos medicamentos comercializados é formulada em formas farmacêuticas sólidas e de uso oral. Tais formas farmacêuticas, apesar de serem de administração cômoda ao paciente, necessitam que o fármaco seja disponibilizado, em tempo razoável, em seu sítio de absorção no trato gastrointestinal de forma intacta. Assim, é fundamental que haja um controle rigoroso em toda etapa de produção, desde as certificações de qualidade das matérias primas utilizadas (excipientes e princípios ativos), até os processos finais de embalagem, armazenamento e distribuição [4].

A biodisponibilidade de um fármaco é a característica mais relevante para sua comercialização, pois qualquer fator que altere a solubilidade de um fármaco pode acarretar a ineficácia e/ou a toxicidade do medicamento comercializado. Deste modo, é fundamental que se realize um controle da propriedade do princípio ativo e mantenha sua qualidade. Dentre os

fatores que afetam a absorção de fármacos estão a forma cristalina e a ocorrência de polimorfismo, que podem resultar em toxicidade ou anulação terapêutica [5].

As técnicas termoanalíticas podem contribuir no controle de qualidade durante todo o processo de produção dos fármacos e das matérias primas utilizadas na sua fabricação, além de auxiliar com informações relevantes para o armazenamento / estocagem do produto final. Os métodos termoanalíticos são utilizados para verificar a estequiometria, estabilidade térmica, indicar ocorrência de polimorfismo e formação de solvatomorfos, reações no estado sólido, possíveis interações entre os princípios ativos e os excipientes, pureza dos princípios ativos e os excipientes, entre outras propriedades [6-10].

Dentre as várias classes de fármacos, destaca-se a dos anti-hipertensivos, que são fármacos que promovem o controle da pressão arterial. Os anti-hipertensivos possuem seis classificações distintas de acordo com seu local de ação os quais são [11]:

- diuréticos;
- simpaticolíticos;
- vasodilatadores;
- bloqueadores de Canais de Cálcio;
- inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina;
- antagonistas dos Receptores da Angiotensina II.

1.1- Polimorfismo [12-17]

O polimorfismo é definido como a habilidade de um sólido cristalino existir em duas ou mais estruturas cristalinas distintas. Cada polimorfo ou modificação cristalina é

homogênea no que se refere à composição química. O polimorfismo só ocorre no estado sólido.

A importância desse fenômeno está relacionada com as implicações que cada estrutura gera na biodisponibilidade do fármaco e no desempenho funcional de medicamentos. Cada forma distinta de uma mesma substância pode apresentar propriedades físicas e químicas distintas, tais como, ponto de fusão, condutividade elétrica ou térmica, solubilidade, cinética reacional, reatividade, energia livre, estabilidade, dentre outros fatores capazes de afetar a biodisponibilidade do fármaco resultando em alterações na absorção podendo levar à ineficiência ou toxicidade.

As transformações polimórficas em um fármaco durante sua síntese podem ocorrer nas etapas de cristalização e secagem e, depois de finalizado este pode continuar sofrendo reações químicas durante a estocagem dependendo do meio a que for exposto. É fundamental que análises sejam realizadas durante essas etapas de forma a preservar a funcionalidade do medicamento.

1.1.1 Técnicas utilizadas no estudo do polimorfismo

Os polimorfos podem ser caracterizados e diferenciados através de suas propriedades físico-químicas pelo emprego de técnicas analíticas como a difratometria de raios X, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de alta resolução e métodos termoanalíticos.

1.1.1.1- Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)

A definição de Análise Térmica é dada como: “Um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura” [18]. Há uma definição mais recente aprovada pela *International Confederation of Thermal Analysis and Calorimetry* (ICTAC), que se define como: "Análise Térmica (TA) é o estudo das relações entre uma propriedade da amostra e sua temperatura, enquanto a amostra é aquecida ou resfriada de maneira controlada" [19].

Na termogravimetria (TG) as curvas obtidas mostram as variações de massa em função do tempo e/ou temperatura sob condições atmosféricas determinadas. Os experimentos são executados por meio de uma termobalança de elevada sensibilidade, reprodutibilidade e resposta rápida às variações de massa. Essas curvas fornecem informações relativas à composição e estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e do resíduo formado [18-20].

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) mede a diferença de energia entre a substância e a um material referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e o material referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura [18].

A DSC é a técnica de análise térmica mais frequentemente utilizada para a caracterização de polimorfos, uma vez que a ocorrência de qualquer transição térmica irá resultar na liberação ou absorção de energia.

Através das curvas TG-DSC, podem-se acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, mudanças de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de

dissociação, de decomposição, de óxido-redução, etc. capazes de causar variações de calor [18-20].

1.1.1.2- Difractometria de Raios X pelo método do pó (DRX)

A difratometria de raios X pelo método do pó é uma técnica que permite a caracterização microestrutural de materiais cristalinos, possibilitando a quantificação e detecção de transformações polimórficas. As distâncias interplanares e suas respectivas intensidades relativas são características e específicas para cada substância cristalina. Assim, esta técnica é baseada na propriedade intrínseca que cada cristal possui em difratar os raios X incidentes num ângulo específico, permitindo sua caracterização. A equação matemática que descreve este fenômeno é dada pela Lei de Bragg [21].

1.1.1.3- Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A região espectral do infravermelho compreende uma radiação com números de onda entre 12.800 a 10 cm^{-1} , sendo o espectro dividido em três regiões distintas: infravermelho próximo (12.800 a 4000 cm^{-1}), infravermelho médio (4000 a 200 cm^{-1}) e infravermelho distante (200 a 10 cm^{-1}) [21].

A radiação infravermelha não possui energia suficiente para realizar transições eletrônicas, sendo restrita a espécies moleculares que possuam diferenças de energia pequenas entre seus vários estados vibracionais e rotacionais. Assim, para absorver essa radiação, uma molécula precisa sofrer uma variação no momento de dipolo em resultado do movimento vibracional e rotacional [21].

O momento dipolar é determinado pela magnitude da diferença da carga e a distância entre os dois centros de carga. Durante a vibração de dois átomos com densidades eletrônicas distintas, ocorre uma variação regular no momento dipolar e surge um campo que pode interagir com o campo elétrico associado à radiação. Já em um movimento rotacional, a rotação de moléculas assimétricas em torno de seus centros de massas resulta em uma variação periódica do dipolo, o qual pode interagir com a radiação [21].

1.1.1.4- Modelagem Molecular (MM) [22-24]

Modelagem molecular (MM), segundo a IUPAC, é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias.

O avanço dos recursos computacionais nos últimos anos, em termos de hardware e software, e da química computacional, permitiu maior abrangência e desenvolvimento da modelagem molecular.

Através da MM aplicada em fármacos é possível explorar aspectos como os estudos das propriedades eletrônicas e físico-químicas, de mecanismo de ação, das relações entre estrutura química e atividade biológica e das interações fármaco / ligante-receptor.

1.2-Anti-Hipertensivos [25-29]

O crescente interesse sobre estudos de anti-hipertensivos deve-se ao fato do aumento do número de pessoas diagnosticada com pressão sanguínea alta. Esta é considerada perigosa devido à dificuldade em se reconhecer sua causa, principalmente porque mais de um fator pode estar envolvido no mau funcionamento do sistema de irrigação sanguínea, sendo que em mais de 90% dos casos, o distúrbio está relacionado à herança genética, má alimentação (abuso de sal e gordura), consumo excessivo de álcool, tabagismo e peso extra.

A patogenia da hipertensão arterial exerce seus efeitos no rim (através da regulação do volume vascular e da eliminação de sal e água), no sistema renina-angiotensina-aldosterona (devido os seus efeitos sobre o tono vascular sanguíneo) e no sistema nervoso simpático. Assim a hipertensão é um distúrbio comum que, se não for tratado de modo efetivo, pode resultar em um acentuado aumento da probabilidade de trombose coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência renal.

Os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão exercem seus efeitos em um ou mais desses mecanismos reguladores e estão divididos em seis classes [11]:

- Diuréticos tiazídicos (Indapamida, Metazolona)
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Enalapril, Captopril)
- antagonistas dos receptores da angiotensina II (Losartan, Valsartan)

- bloqueadores dos canais de cálcio (Anlodipina, Verapamil)
- bloqueadores adrenérgicos (Atenolol, Timolol)
- inibidores da renina (Alisquireno)

2. OBJETIVOS

O presente trabalho foi realizado com os seguintes propósitos:

- Obtenção de formas cristalinas e possíveis polimorfos através da recristalização dos fármacos atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril em solventes orgânicos;
- Caracterização das formas cristalinas por estereomicroscopia, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difratometria de raios X pelo método do pó;
- Estudo termoanalítico dos cristais obtidos e dos fármacos padrões usando a termogravimetria-calorimetria exploratória diferencial (TG-DSC);
- Estudo dos possíveis compostos voláteis liberados durante as etapas de degradação térmica usando-se a técnica termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção na região do infravermelho (TG-FTIR).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste tópico, estão descritos algumas características físico-químicas e biológicas dos fármacos utilizados.

3.1-Atenolol

O atenolol faz parte de uma classe de substâncias conhecidas como bloqueadores adrenérgicos, que provocam efeitos no sistema cardiovascular interferindo nas ações dos receptores. Essas substâncias bloqueiam (limitam) por competição os receptores adrenérgicos conhecidos como “ β ” (beta). Os betabloqueadores inibem as respostas cronotrópicas (relacionada com a frequência cardíaca), inotrópicas (força de contração) e vasoconstritoras à ação das catecolaminas, epinefrina e norepinefrina, nos receptores beta-adrenérgicos [30]. Atualmente são conhecidas três subclasses de receptores beta (1, 2 e 3), sendo as classes 1 e 2 as mais estudadas. Os receptores β_1 , quando estimulados pelas catecolaminas, induzem um efeito cronotrópico positivo (aumento do débito cardíaco, por aumento da frequência cardíaca e do volume ejetado em cada batimento), quando a estimulação é exercida sobre os rins provoca a liberação de renina nas células justaglomerulares. Os receptores β_2 são polimórficos predominantes nos músculos lisos e causam o relaxamento visceral induzindo tremor no músculo esquelético, e aumento da glicogenólise no fígado e no músculo esquelético. Por fim, os receptores β_3 causam, predominantemente, efeitos metabólicos como a indução da lipólise do tecido adiposo [31-33].

Os betabloqueadores são classificados em três categorias baseado na seletividade [33]:

1. Não seletivos: bloqueiam tantos os receptores adrenérgicos β_1 , encontrados principalmente no miocárdio, quanto os β_2 , encontrados no músculo liso, nos pulmões, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos. Os exemplos mais utilizados desta categoria são propranolol, nadolol e timolol.

2. Cardiosseletivos: bloqueiam apenas os receptores β_1 adrenérgicos, presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins e, portanto, sem os efeitos de bloqueio periférico indesejáveis, como exemplo desta categoria está um dos objetos de estudo, deste trabalho, o atenolol. No entanto, em doses muito altas podem também ter ação nos receptores β_2 .

3. Ação vasodilatadora: manifesta-se por antagonismo ao receptor α_1 periférico, como exemplo o carvedilol e o labetalol, e por produção de óxido nítrico, tem-se o nebivolol como exemplo.

Assim sendo, o atenolol é um antagonista de ação de longa duração dos receptores adrenérgicos, possuindo relativa cardiosseletividade β_1 [34-35], o qual exerce atividade cronotrópica e inotrópica negativa através da inibição dos receptores adrenérgicos β_1 do miocárdio [36].

As moléculas que atuam como bloqueadores β -adrenérgicos são derivados das classes das ariletanolaminas e ariloxipropanolaminas, onde são constituídas por três partes:

um sistema aromático substituído, ligado diretamente ou através de ligação metilênica à parte α -hidroxietilaminica e um resíduo alquílico substituído no grupo amino (Figura 2) [34].

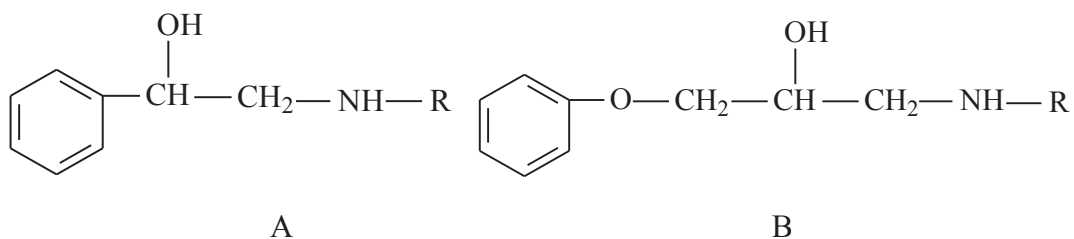


Figura 2 – Representação das estruturas químicas das ariletanolaminas (A) e ariloxipropanolaminas (B).

O atenolol, (R)-4-[2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi] fenilacetamida, é um composto relativamente polar com fórmula molar de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ e massa molar de 266,34 g mol^{-1} [37]. A estrutura química desse β -bloqueador hidrofílico é demonstrada na Figura 3. O ponto de fusão relatado na literatura está compreendido na faixa de 146°C-152°C, isto pode ser explicado pela presença de carbono quiral na estrutura química do fármaco [37].

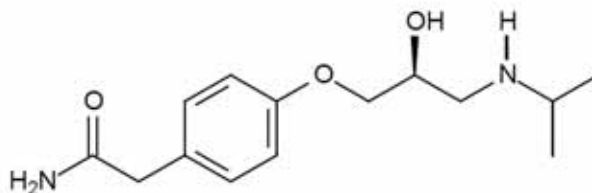


Figura 3 – Estrutura química do atenolol.

Dado ao caráter relativamente polar que o atenolol apresenta, devido à sua constituição química, este é solúvel em metanol e ácido acético e insolúvel em acetato de etila em temperatura ambiente [37].

Abaixo estão descritas as bandas características do atenolol apresentadas no espectro de FTIR, referenciado em literatura está na Tabela 1 [38-40]:

Tabela 1- Bandas de FTIR do atenolol

| Ligação | Número de Onda (cm⁻¹) |
|-----------------------|---|
| ν_s (N—H) | 3000-3500 |
| ν (C = O) | 1633 |
| δ (N—H) | 1605-1550 |
| ν (C—C) aromático | 1510 |
| ν (C—N) | 1245 |

s: simétrico; ν : estiramento; δ : deformação no plano.

3.2- Besilato de Anlodipino

A amlodipina possui fórmula molecular $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, essa dihidropiridina é antagonista do íon cálcio, ou seja, é inibidora do influxo de cálcio no interior dos músculos cardíaco e liso [41], levando a vasodilatação e provocando um efeito inotrópico negativo (diminuição da pressão arterial). É comercializada na forma de besilato de anlodipino com fórmula química $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, como representada na Figura 4 com massa molecular de $567,1 \text{ g mol}^{-1}$ e valor de pKa igual a 8,6 [37].

O besilato de anlodipino é denominado, quimicamente como benzenossulfonato de (*R,S*)-3-etil 5-metil 2-[(2-aminoetoxi)methyl]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato [42]. O fármaco apresenta um átomo de carbono quiral e é utilizado como uma mistura racêmica das formas enantioméricas, *R* e *S*, porém a atividade farmacológica é correspondente à forma *S* [43]. Apresenta-se como um pó branco ou quase branco, pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol e pouco solúvel em 2-propanol [37;44-45]. A vantagem deste fármaco comparado aos outros antagonistas do íon cálcio está no tempo de meia-vida longo, permitindo assim uma dose diária única.

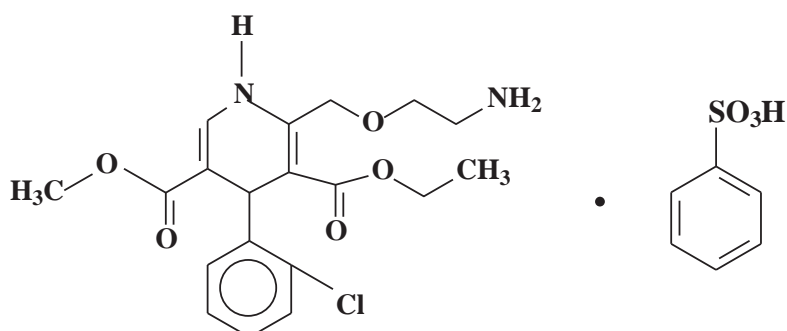


Figura 4 – Fórmula estrutural do besilato de anlodipino.

As bandas características, citadas na literatura, apresentadas pela amlodipina e pelo besilato de anlodipino em um espectro na região do infravermelho estão demonstrados na Tabela 2 [46].

Tabela 2- Bandas de FTIR do besilato de anlodipino

| Atribuições | Número de Onda (cm ⁻¹) | |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| | Amlodipina livre | Besilato de Anlodipino |
| v NH de aminas e dihidropiridina | 3390 | 3297 |
| v (C-H) aromáticos | ~3075, ~3065 | 3158 |
| v (C-H) alifático | 2982, 2895, 2855 | 2982 |
| v (C = O) carbonil éster | 1686 | 1698,1676 |
| v _a (S=O) sulfonato | - | 1207 |
| v _s (S=O) sulfonato | - | 1095 |

a: assimétrico; s: simétrico; v: estiramento.

A reatividade da amlodipina e de seus sais está relacionada principalmente pela presença do anel de dihidropiridina e do grupo amino presente na molécula. Desta forma, uma das principais vias de degradação é a oxidação (Figura 5). O grupo amino na molécula é outro grupo reativo, o qual é responsável pela degradação da amlodipina na presença de açúcares redutores através da reação de Maillard. Desta forma, deve se ter cuidado nas formulações farmacêuticas do besilato de anlodipino com açúcares redutores, especialmente na presença de excipientes básicos e água. Outra forma de degradação é através da reação de ciclização intramolecular (Figura 6), porém para que isto ocorra é necessário um aquecimento significativo do produto (110-140 °C) [41].

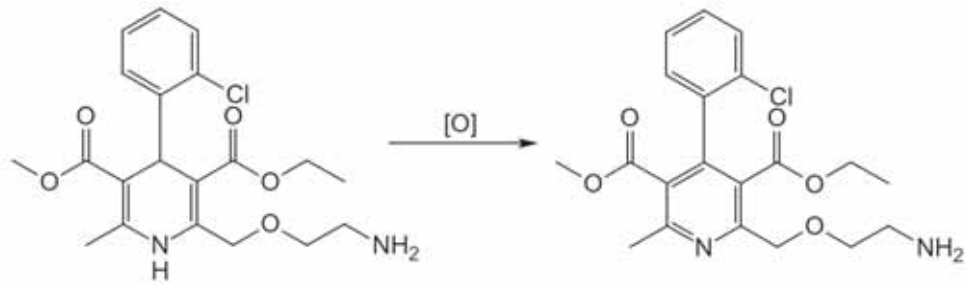


Figura 5- Reação de oxidação da amlodipina.

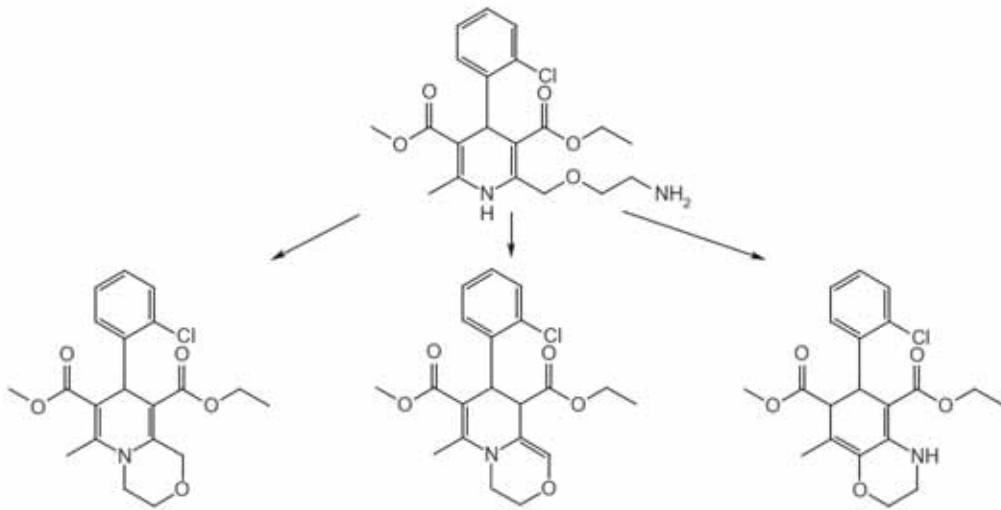


Figura 6- Reação de ciclização intramolecular da amlodipina.

3.3-Maleato de Enalapril

O enalapril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), utilizado em tratamentos cardiovasculares em geral, incluindo a hipertensão. É administrado na forma de sal de maleato de enalapril, onde sofre reação de hidrólise no fígado e rim transformando-se em enalaprilato, o qual possui uma atividade farmacológica maior quando comparada ao enalapril. O que difere estruturalmente o maleato de enalapril do enalaprilato é a presença de

um grupo etoxicarbonil ao invés de um grupo carboxílico na posição 1 da 1-alanil-1-prolina além do sal maleato [47].

O enalapril é uma substância pertencente ao grupo dos ácidos dicarboxílicos derivado de dois aminoácidos (L-alanina e L-prolina), apresenta fórmula molecular $C_{20}H_{28}N_2O_5$ e massa molecular igual a $376,45 \text{ g mol}^{-1}$. Sua denominação química é (2S)-1-[[2S)-2-[[1S)-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropril] amino]propanoil]pirrolidina-2-ácido carboxílico (Z)-butenedioato. É correspondente ao éster etílico da 1-[[carboxi-3fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina. Já o maleato de enalapril possui fórmula molecular correspondente a $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ com massa molecular igual a $492,52 \text{ g mol}^{-1}$ [37]. A estrutura química do maleato de enalapril está representada na Figura 7.

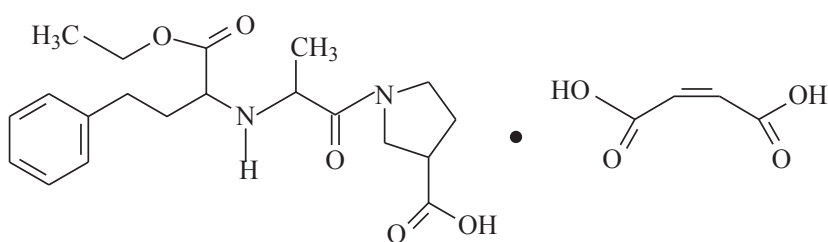


Figura 7 – Fórmula estrutural do Maleato de Enalapril.

O maleato de enalapril apresenta alta solubilidade em metanol e etanol, parcialmente solúvel em acetona e acetonitrila e pouco solúvel em clorofórmio e hexano [48].

As bandas características no espectro na região do infravermelho do maleato de enalapril, encontradas na literatura [49], são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3- Bandas de FTIR do maleato de enalapril

| Atribuições | Número de Onda (cm ⁻¹) |
|---------------------------------|------------------------------------|
| ν (N—H) | 3211 |
| ν (C—H) aromático | 3025 |
| ν_a CH ₂ | 2930 |
| ν (C = O) carbonil éster | 1749 |
| ν (C = O) carbonil da amida | 1647 |

a: assimétrico; ν : estiramento.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1- Estereomicroscópio

As imagens dos cristais foram obtidas através de um estereomicroscópio modular com lentes de cristal, par de oculares 10x22 mm focalizável, aumento padrão de zoom de 6,5x a 45x com distância de trabalho de 100 mm, podendo atingir outros aumentos com a utilização de outras oculares e objetivas.

As fotografias foram feitas com auxílio de uma câmera acoplada ao estereomicroscópio modelo Bel DV1300, resolução 1280x1024, sensor de 1/2 color CMOS 1,3 mega pixel, faixa de trabalho de 400-1000nm e sensibilidade 1,8V a 550 nm.

4.2- Técnicas utilizadas para a caracterização físico-química dos fármacos e cristais obtidos

4.2.1- Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)

As caracterizações físico-químicas dos compostos preparados no presente trabalho foram realizadas usando-se a técnica de análise térmica diferencial simultânea (TG-DSC). As curvas TG-DSC foram obtidas utilizando o equipamento TGA/DSC 1 Star^e System, da Mettler Toledo. Os termopares para a amostra e referência são de Pt / Pt-Rh 13% (m/m) com sensibilidade de balança 0,1 µg e exatidão de aproximadamente 0,1%. O sistema foi calibrado, de acordo com as especificações do fabricante.

As curvas TG-DSC foram obtidas em cadinho de α -Al₂O₃ (40µL), com massa de amostra de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30-800 °C. Para a determinação dos compostos voláteis liberados durante a degradação térmica dos compostos foi realizado o acoplamento da saída de gás do equipamento TGA/DSC¹ Star^e System com um espectrofotômetro Nicolet iS 10 da Thermo Scientific.

4.2.2- Difractometria de Raios X pelo método do pó

Os difratogramas de raios X foram obtidos usando-se o Difratorômetro Siemens D 5000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 20 kV, corrente de 20 mA, $\text{Cu } \kappa_{\alpha}$, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$. A amostra foi colocada em suporte de vidro, e exposta à radiação ($5^{\circ} \leq 2\theta \leq 70^{\circ}$).

4.2.3- Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros apresentados neste trabalho foram obtidos usando-se o espectrômetro Nicolet iS10, da Thermo Scientific pelo método da refletância, com faixa de varredura entre 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} (resolução de 4 cm^{-1}) e um cristal de germânio como suporte.

4.2.4- Cálculo Teórico

Foram realizados para os compostos atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril os cálculos teóricos utilizando-se a teoria dos parâmetros híbridos de Becke [50], a teoria do funcional da densidade de Lee- Yang-Par (LYP) [51] e a base atômica 6-311⁺⁺g*.

Os cálculos teóricos foram executados no software Gaussian 09 [52]. Os dados obtidos foram tratados, utilizando-se o software GaussView 5.0 [53].

4.3 Materiais

4.3.1 Substância Química de Referência (SQR)

As recristalizações foram realizadas a partir das seguintes substâncias químicas de referência: atenolol, besilato de anlodopina e maleato de enalapril.

As amostras de atenolol (lote 10041394A), besilato de anlodipino (lote 10010334B) e o maleato de enalapril (lote 09082482A) foram adquiridas da Pharmanostra[®]. Os laudos das análises dessas substâncias se encontram nas páginas subsequentes.



CERTIFICADO DE ANÁLISE

| INSUMO: | ATENOLOL | | | Pag 1 |
|---|--|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| ORIGEM/PROCEDÊNCIA: | INDIA/INDIA | DATA DE ANÁLISE: | 03/05/2010 | |
| LOTE PHARMA NOSTRA: | 10041394A | LOTE FABRICANTE: | 9606A2RII. | |
| DATA DE FABRICAÇÃO: | Dezembro/2009 | DATA DE VALIDADE: | Novembro/2014 | |
| CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM: | TEMPERATURA ENTRE 15 a 30°C | | | |
| FM: C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂ | DCB: 00911 | | | |
| PM: 266,34 | CAS: 29122-68-7 | | | |
| DATA DE EMISSÃO: | 14/06/2010 | NF: | 3-087.767 | ORDEM FRACIONAMENTO: |
| | | | | 1786-10 |
| TESTES | ESPECIFICAÇÕES | RESULTADOS | REFERÊNCIAS | |
| Descrição* | Pó branco ou praticamente branco, inodoro | Pó branco inodoro | USP - 31 | |
| Identificação* | IV - O espectro da amostra está de acordo com o padrão UV - A solução amostra e padrão apresentam máximos de absorção semelhantes | Positivo Positivo | USP - 31 USP - 31 | |
| Solubilidade* | Facilmente solúvel em metanol; Ligeiramente solúvel em álcool; Pouco solúvel em água e em isopropanol | conforme | USP - 31 | |
| Ponto de Fusão* | 152°C a 156,5°C | 154,13°C | USP - 31 | |
| Perda por Dessecação* | ≤ 0,5% (2 horas / 105°C) | 0,36% | USP - 31 | |
| Resíduo por ignição* | ≤ 0,2% | 0,04% | USP - 31 | |
| Pureza Cromatográfica* | Impureza individual: ≤ 0,25% Impureza total: ≤ 0,5% | 0,06% 0,22% | USP - 31 USP - 31 | |
| Solventes Residuais* | Metanol: ≤ 3000 ppm | Não detectado | USP - 31 | |
| Cloroeto* | ≤ 0,1% | < 0,1% | USP - 31 | |
| Teor (Base Anidra) * | 98,0 - 102,0% | 99,14% | USP - 31 | |
| TESTES ADICIONAIS | | | | |
| Densidade Aparente* | Informativo (Sem compactação) | 0,48 g/ml | Met.Geral FB IV | |

*Resultados obtidos em análise realizada no Laboratório de Controle de Qualidade Pharma Nostra (UNIDADE ANAPOLIS). E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

LEGENDA DAS REFERÊNCIAS: FB (Farmacopéia Brasileira) / USP (United States Pharmacopéia) / EP (European Pharmacopéia) / BP (British Pharmacopéia) / JP (Japanese Pharmacopéia) / MG (Método Geral farmacopéico) / Fabricante (especificação e metodologia conforme o fabricante do produto) / Informativo (resultado fornecido como informativo pelo LCO Pharma Nostra).

CONCLUSÃO: (X) Aprovado () Reprovado

D. Rocha
Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
Danielle Rocha Barbosa - CRF-GO Nº 7003

Wep
Responsável Técnico
Amin Gabriel Gebrim - CRF-GO Nº 1829

Magistral 0800 707 07 06

Indústria 0800 727 48 80

Matriz - RJ
Rua Aquidabã, 1.144
Méier - Rio de Janeiro, RJ
C/P 20.720-285
Tel 21 2151.3555

Filial - SP
Rua Estácio de Sá, 530
Jd. Santa Genebra, Campinas, SP
CEP 13080-010
Tel 19 21014600

Filial - GO
Via Primária, 5D, Qd 10, Mod. 01, 010
Daiá, Anápolis, GO
CEP 75155-000
Tel 62 6014.0777




CERTIFICADO DE ANÁLISE

| TESTES | | | ESPECIFICAÇÕES | RESULTADOS | REFERÊNCIAS |
|---------------------------|--|--|----------------|---|----------------------|
| Descrição* | Pó branco ou quase branco | | | Pó quase branco | EP - 6.0 |
| Identificação* | IV - O espectro da amostra está de acordo com o padrão | | | Positivo | EP - 6.0 |
| Solubilidade* | Pouco solúvel em água; Facilmente solúvel em metanol; Ligeiramente solúvel em etanol anidro; Pouco solúvel em 2-propanol | | | Conforme | EP - 6.0 |
| Umidade* | ≤ 0,5% | | | 0,06% | EP - 6.0 |
| Cinzas Sulfatadas* | ≤ 0,2% | | | 0,08% | EP - 6.0 |
| Solvente Residual* | Metanol: ≤ 3000 ppm Acetato de Etila: ≤ 5000 ppm | | | Não detectado Não detectado | EP - 6.0 EP - 6.0 |
| Substâncias Relacionadas* | Impureza A: ≤ 0,15% Impureza E: ≤ 0,15% Impureza F: ≤ 0,15% Impureza individual: ≤ 0,1% Total de impurezas: ≤ 0,8% | | | Não detectado Não detectado Não detectado Não detectado Não detectado | EP - 6.0 |
| Teor (Base Anidra) * | 97,0 - 102,0% | | | 98,41% | EP - 6.0 |
| Rotação Óptica | -0,10° a +0,10° | | | +0,0064 | EP - 6.0 |
| TESTE ADICIONAL | | | | | |
| Densidade Aparente* | Informativo (Sem compactação) | | | 0,28 g/ml | Met.Geral FB IV |

*Resultados obtidos em análise realizada no Laboratório de Controle de Qualidade Pharma Nostra (UNIDADE ANÁPOLIS). E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.
 LEGENDA DAS REFERÊNCIAS: FB (Farmacopeia Brasileira) / USP (United States Pharmacopoeia) / EP (European Pharmacopoeia) / BP (British Pharmacopoeia) / JP (Japanese Pharmacopoeia) / MG (Método Geral farmacopeico) / Fabricante (especificação e metodologia conforme o fabricante do insumo) / Informativo (resultado fornecido como informativo pelo LQC Pharma Nostra).

CONCLUSÃO: (X) Aprovado () Reprovado


 Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
 Danielle Rocha Barbosa - CRF-GO Nº 7003


 Responsável Técnico
 Amin Gabriel Gebrim - CRF-GO Nº 1829

CERTIFICADO DE ANÁLISE

| INSUMO: | | MALEATO DE ENALAPRIL | | DATA DE ANÁLISE: | | 26/08/2009 | |
|-------------------------------|--|--|------------------|-------------------|--|------------------------------|--|
| ORIGEM/PROCEDENCIA: | | CHINA/ALEMANHA | | LOTE FABRICANTE: | | 5112-09-095 | |
| LOTE PHARMA NÓSTRA: | | 090824B2A | | DATA DE VALIDADE: | | Março/2013 | |
| DATA DE FABRICAÇÃO: | | Abril/2009 | | | | | |
| CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM: | | TEMPERATURA ENTRE 15°C a 30°C | | | | | |
| OBS 1: | | F.M: C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₅ | | | | | |
| OBS 2: | | DCB: 03370 | | | | | |
| OBS 3: | | PM: 492.52 | | | | | |
| OBS 4: | | CAS: 75095-16-4 | | | | | |
| DATA DE EMISSÃO: | | 22/02/2010 | | NF: 3-070.691 | | ORDEN FRACIONAMENTO: 3151-09 | |
| TESTES | ESPECIFICAÇÕES | RESULTADOS | REFERÊNCIAS | | | | |
| Descrição* | Pó cristalino quase branco | Pó cristalino quase branco | USP - 31 | | | | |
| Solubilidade* | Praticamente insolúvel em solventes orgânicos não polares; Pouco solúvel em solventes orgânicos semipolares; Ligeiramente solúvel em água; Solúvel em álcool; Facilmente solúvel em metanol e em dimetilformamida. | Conforme | USP - 31 | | | | |
| Identificação* | IV - O espectro da amostra está de acordo com do padrão. HPLC | Positivo | USP - 31 | | | | |
| Ponto de Fusão* | Em torno de 144°C | 144,9°C | USP - 31 | | | | |
| Perda por Dessecação* | ≤ 1,0% (2 horas / 60°C à vácuo com pressão não excedendo 5 mm de mercúrio) | 0,25% | USP - 31 | | | | |
| Teor (Base Anidra) * | 98,0 - 102,0% | 99,5% | USP - 31 | | | | |
| Substâncias Relacionadas* | Impureza com tempo de retenção relativo 1,10: ≤ 1,0% Impureza Individual: ≤ 0,3% Impureza Total: ≤ 2% | Não detectado 0,1% 0,2% | USP - 31 | | | | |
| Impurezas Orgânicas Voláteis* | Diclorometano: ≤ 600 ppm Clorofórmio: ≤ 60 ppm Tricloroetileno: ≤ 80 ppm 1,4 Dioxano: ≤ 380 ppm | Não detectado Não detectado Não detectado Não detectado | USP - 31 | | | | |
| Resíduo por Ignição* | ≤ 0,2% | 0,05% | USP - 31 | | | | |
| Metais Pesados* | ≤ 0,001% | < 0,001% | USP - 31 | | | | |
| Rotação Específica | - 41° a - 43,5° | - 41,3° | USP - 31 | | | | |
| TESTES ADICIONAIS | | | | | | | |
| Densidade Aparente* | Informativo (Sem compactação) | 0,40 g/ml | Met. Geral FB IV | | | | |

* Resultados obtidos em análise realizada no Laboratório de Controle de Qualidade Pharma Nostra (UNIDADE ANAPOLIS). Os demais foram transcritos.
Continua na pág. 2.

D. Rocha
Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade
Danielle Rocha Barbosa - CRF-GO Nº 7003

W. Amin
Responsável Técnico
Amin Gabriel Gebrim - CRF-GO Nº 1829



Biospharm Farmacêutica S.A.
CNPJ nº 07.000.000/0001-00

Magistral - ANO 351 03 08

Indústria - 0800 727 45 86

Matriz - RJ
Rua SP-0904, 1.144
Atibaia - Rio de Janeiro - RJ
CEP 25720-240
FONE 7243.2358

Filial - SP
Rua Estácio de Sá, 830
Jd. Santa Genevieve, Campinas, SP
CEP 13063-010
TEL 19 2302.4000

Filial - GO
Via Primavera, 52 (Oito de Maio, 01, 100)
Ouro Preto - GO
CEP 75326-800
TEL 62 43 51077

4.4 Procedimento de obtenção de cristais a partir das SQR

Após a realização dos testes de solubilidade, em diversos solventes e misturas de solvente a diferentes temperaturas, foram obtidos cristais nos solventes e condições experimentais ótimas obtidas para cada experimento. Todos os cristais foram obtidos sob refrigeração ($\approx 6^{\circ}\text{C}$) e ao abrigo da luz até a completa cristalização do fármaco ou evaporação do solvente. Posteriormente, foram mantidos em um dessecador, sob pressão reduzida, até a realização das análises para as caracterizações físico-químicas das amostras.

4.4.1- Atenolol

Na cristalização do atenolol, dissolveu-se em torno 200 ou 500 mg de amostra em aproximadamente 5 ou 12 mL de solvente. A Tabela 4 sumariza os experimentos realizados.

Tabela 4- Condições experimentais para cristalização do atenolol

| Amostra | Solvente | Massa (mg) | Volume (mL) | Tempo de Cristalização (dias) | Condições de temperatura na solubilização |
|----------------|---|-------------------|------------------------|--|--|
| A | Acetona | 200 | 5 | 5 | Ambiente |
| B | Acetonitrila | 200 | 5 | 5 | Ambiente |
| C | Tetrahidrofurano | 200 | 5 | 5 | Ambiente |
| D | Etanol | 200 | 5 | 3 | Aquecimento |
| E | Acetato de Etila/ Metanol (50%V/V) | 500 | 12 | 10 | Aquecimento |
| F | Isopropanol/ Acetonitrila (50% V/V) | 500 | 12 | 10 | Aquecimento |

4.4.2- *Besilato de Anlodipino*

Nas recristalizações do besilato de anlodipino foram utilizados cerca de 100 mg de amostra para diferentes volumes de solventes. A Tabela 5 apresenta as condições dos experimentos realizados.

Tabela 5- Condições experimentais para cristalização do besilato de anlodipino

| Amostra | Solvente | Massa (mg) | Volume (mL) | Tempo de Cristalização (dias) | Condições de temperatura na solubilização |
|----------------|--|-------------------|------------------------|--|--|
| A | Clorofórmio | 100 | 10 | 13 | Ambiente |
| B | Tetrahidrofurano | 100 | 20 | 18 | Aquecimento |
| C | Metanol | 100 | 10 | 13 | Ambiente |
| D | Etanol/ Clorofórmio (50%V/V) | 100 | 15 | 18 | Ambiente |
| E | Acetato de Etila/ Metanol (50%V/V) | 100 | 15 | 18 | Ambiente |

4.4.3- Maleato de Enalapril

As massas de maleato de enalapril para a realização das recristalizações foram de 200 mg ou 100 mg, e os volumes dos solventes foram 5, 20, 10 ou 15 mL. A Tabela 6 apresenta os valores os solventes e as condições utilizados em cada experimento.

Tabela 6- Condições experimentais para cristalização do maleato de enalapril

| Amostra | Solvente | Massa (mg) | Volume (mL) | Tempo de Cristalização (dias) | Condições de temperatura na solubilização |
|----------------|---|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--|
| A | Metanol | 200 | 5 | 6 | Ambiente |
| B | Acetona | 200 | 20 | 12 | Aquecimento |
| C | Acetonitrila | 200 | 20 | 12 | Aquecimento |
| D | Acetonitrila/ Tetrahidrofurano (50%V/V) | 100 | 10 | 20 | Aquecimento |
| E | Etanol/ Acetona (50%V/V) | 100 | 10 | 20 | Aquecimento |
| F | Clorofórmio/ Metanol (50% V/V) | 200 | 15 | 15 | Ambiente |

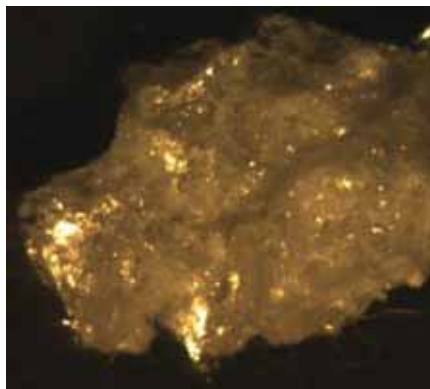
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste tópico estão apresentadas as análises realizadas nos cristais obtidos e nos fármacos puros.

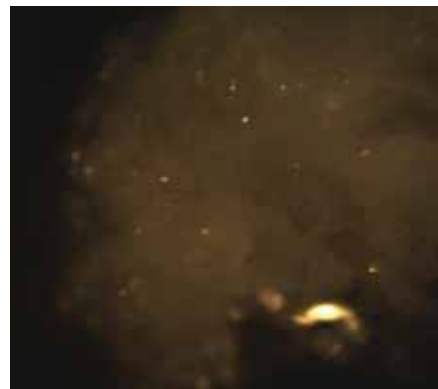
5.1 Imagens dos cristais

As Figuras de 8 a 13 mostram as imagens das formas dos cristais obtidos dos fármacos após suas recristalizações. Cada imagem foi obtida com um aumento focal da lente distinto para melhor captação e resolução da mesma.

As imagens obtidas dos cristais de atenolol, Figuras 8 e 9, recristalizados em diversos solventes, foram semelhantes entre si. As recristalizações apresentaram cristais pequenos e pouco espessos sobrepostos entre si formando uma espécie de uma “manta”, não sendo possível a caracterização da forma dos cristais.



A



B

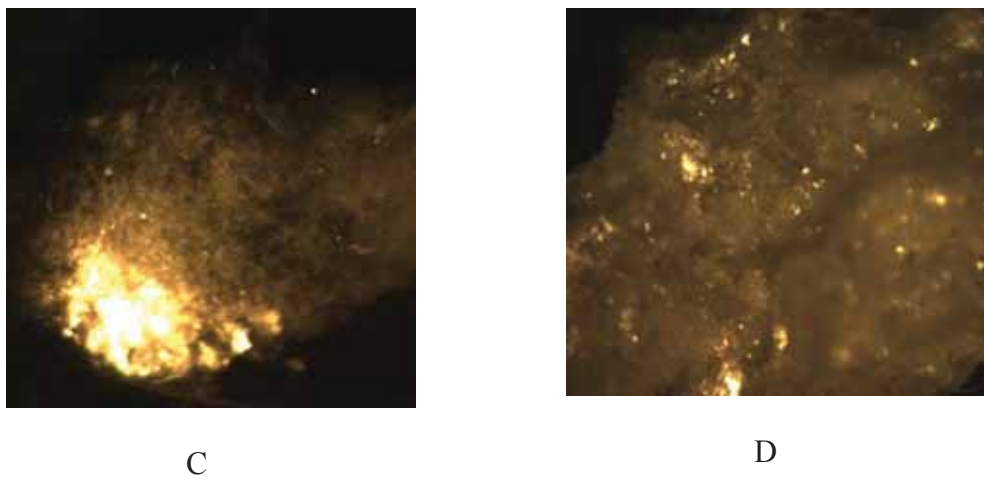


Figura 8- Imagens dos produtos das recrystalizações: A- atenolol recrystalizado em metanol (aumento focal 12x); B- atenolol recrystalizado em acetonitrila (aumento focal 33x); C- atenolol recrystalizado em tetrahydrofurano (aumento focal 12x); D- atenolol recrystalizado em etanol (aumento focal 20x).

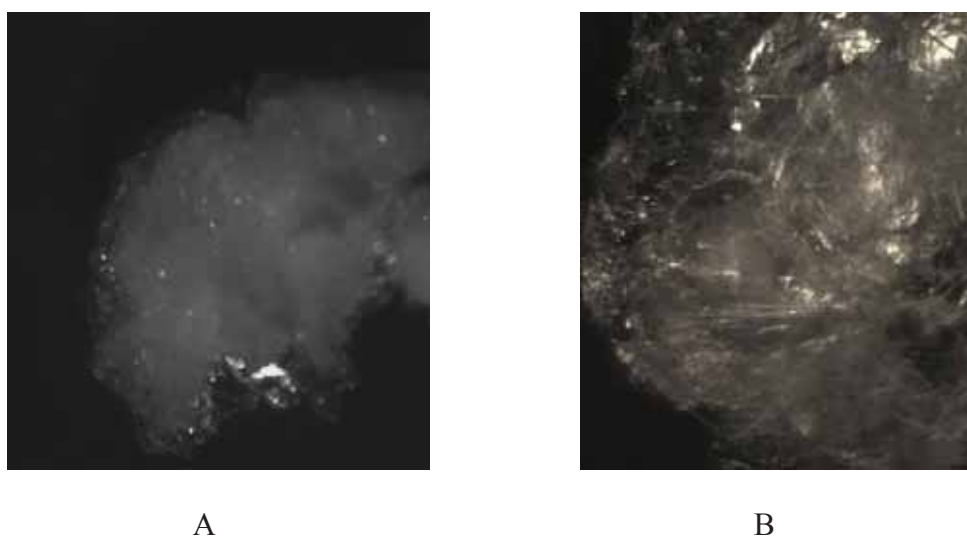
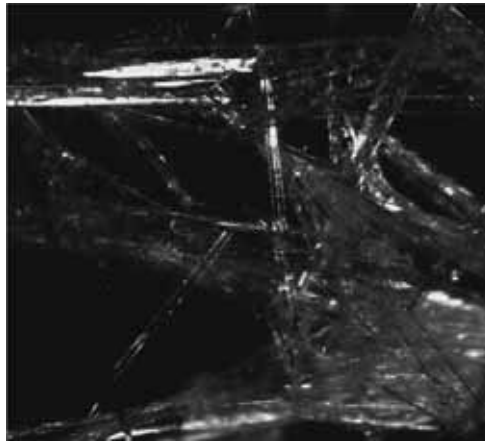


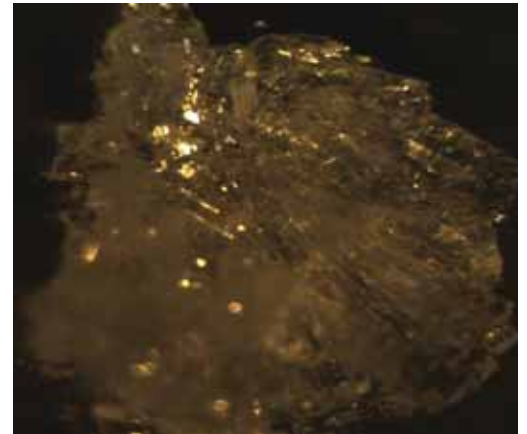
Figura 9- Imagens dos produtos das recrystalizações em misturas de solventes: A- atenolol recrystalizado em acetato de etila + metanol (aumento focal 20x) ; B- atenolol recrystalizado em isopropanol + acetonitrila (aumento focal 15x).

Nas recrystalizações do besilato de anlodipino, Figuras 10 e 11, foram obtidas duas formas distintas de cristais. Os cristais de besilato de anlodipino representado na Figura 10 (A e C) e na Figura 11 (A) apresentaram formas de prismas retangulares pouco espessos.

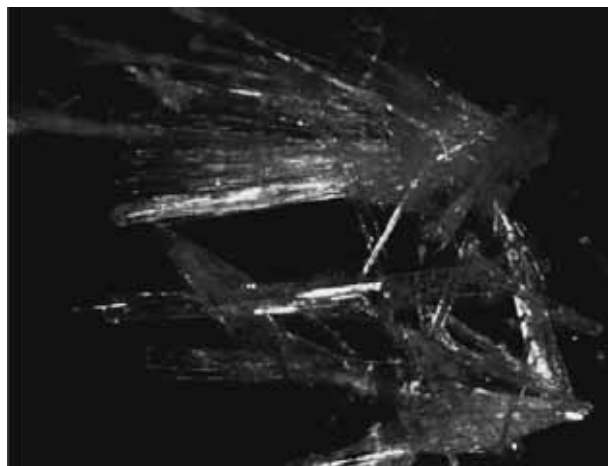
Já as amostras de besilato de anlodipino, Figura 10 (B) e Figura 11 (B) formaram uma espécie de drusa, porém não é possível caracterizar a morfologia dos cristais, pois estes se apresentaram de forma aglomerada.



A



B



C

Figura 10- Imagens dos produtos das recristalizações: A- besilato de anlodipino recristalizado em clorofórmio (aumento focal 20x); B- besilato de anlodipino recristalizado em tetrahidrofurano (aumento focal 22x); C- besilato de anlodipino recristalizado em metanol (aumento focal 8x).

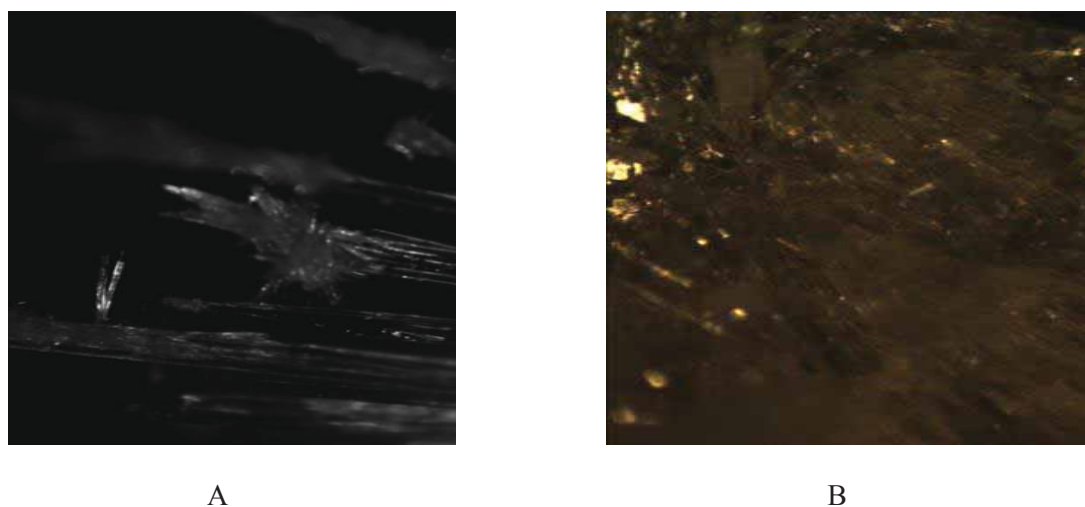
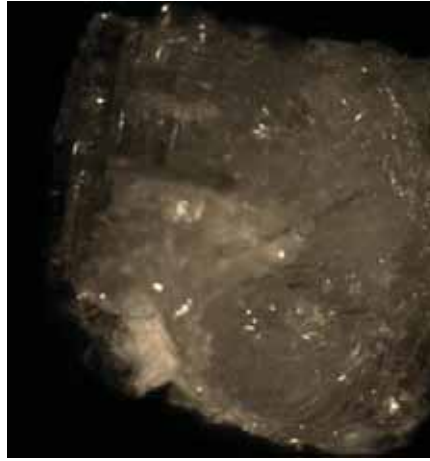


Figura 11- Imagens dos produtos das recrystalizações em misturas de solventes: A- besilato de anlodipino recrystalizado em acetonitrila + tetrahydrofurano (aumento focal 22x); B- besilato de anlodipino recrystalizado em etanol + acetona (aumento focal 30x).

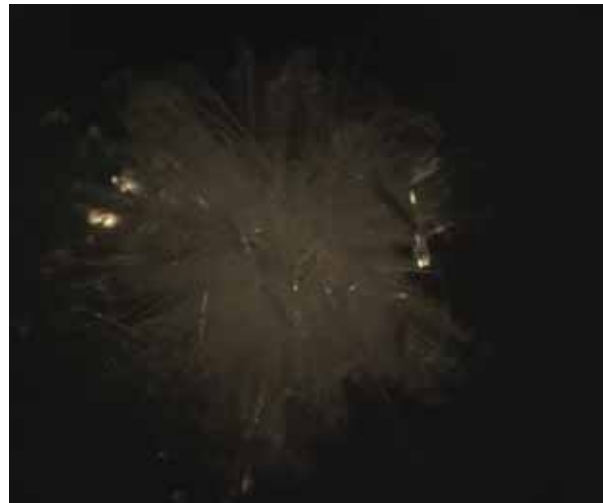
Os cristais obtidos nas recrystalizações do maleato de enalapril mostram-se nas Figuras 12 e 13. Os cristais obtidos referentes à Figura 12-A e Figura 13-C, formaram um aglomerado denso, dificultando a caracterização morfológica dos mesmos. Já os cristais obtidos em acetona (Figura 12-B) se apresentaram na forma de agulhas finas. Os cristais da Figura 12-C e Figura 13-A formaram uma espécie de drusa com cristais, aparentemente, na forma de prismas retangulares. Já os cristais obtidos na Figura 13-B, apresentaram cristais pequenos e pouco espessos sobrepostos entre si formando uma espécie de uma “manta”, não sendo possível a caracterização da forma dos cristais.



A



B

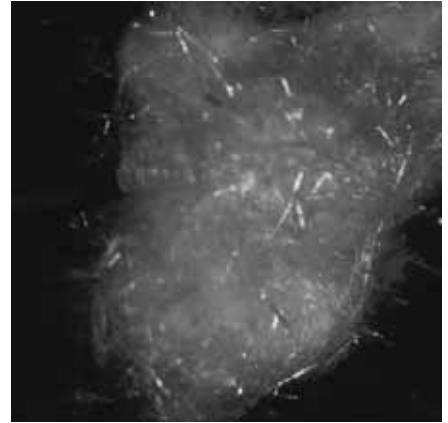


C

Figura 12- Imagens dos produtos das recristalizações: A- maleato de enalapril recristalizado em metanol (aumento focal 15x); B- maleato de enalapril recristalizado em acetona (aumento focal 28x); C- maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila (aumento focal 28x).



A



B



C

Figura 13- Imagens dos produtos das recristalizações em misturas de solventes: A- maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila + tetrahydrofurano (aumento focal 13x); B- maleato de enalapril recristalizado em etanol + acetona (aumento focal 15x); C- maleato de enalapril recristalizado em clorofórmio + metanol (aumento focal 35x).

5.2- Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)

5.2.1-Atenolol

As curvas TG-DSC obtidas do atenolol e seus produtos de recristalização, Figuras 14 a 20, mostram duas etapas de decomposição em correspondência aos eventos exotérmicos entre 340°C a 590°C, e com estabilidade térmica numa faixa de 218,0-238,0°C.

As etapas de perda de massa do fármaco e seus cristais correspondem à decomposição e oxidação da matéria orgânica respectivamente. Pela análise dos resultados obtidos pela curva DSC, o pico endotérmico presente é atribuído à fusão das amostras e os dois picos exotérmicos estão relacionados com a decomposição do fármaco e a oxidação da matéria orgânica, respectivamente. Os intervalos de decomposição, a porcentagem referente à perda de massa, os pontos de fusão e os valores das temperaturas correlacionados aos eventos térmicos de cada amostra estão listados na Tabela 7.

Nas curvas de DSC apresentadas nas Figuras 14, 15, 19 e 20 observa-se um pico endotérmico em torno de 200 °C, o qual corresponde à fusão de possíveis impurezas que compõem o fármaco padrão.

Os valores de ponto de fusão obtidos nas diferentes amostras se mostraram coerentes com o apresentado na literatura e do laudo do SQR.

Os valores obtidos da variação de entalpia do ponto de fusão das amostras, Tabela 8, foram coerentes com a estabilidade observada das amostras através das curvas TG-

DSC, visto que a amostra SQR apresentou maior estabilidade e os cristais obtidos quando recristalizados em acetona apresentaram menor estabilidade.

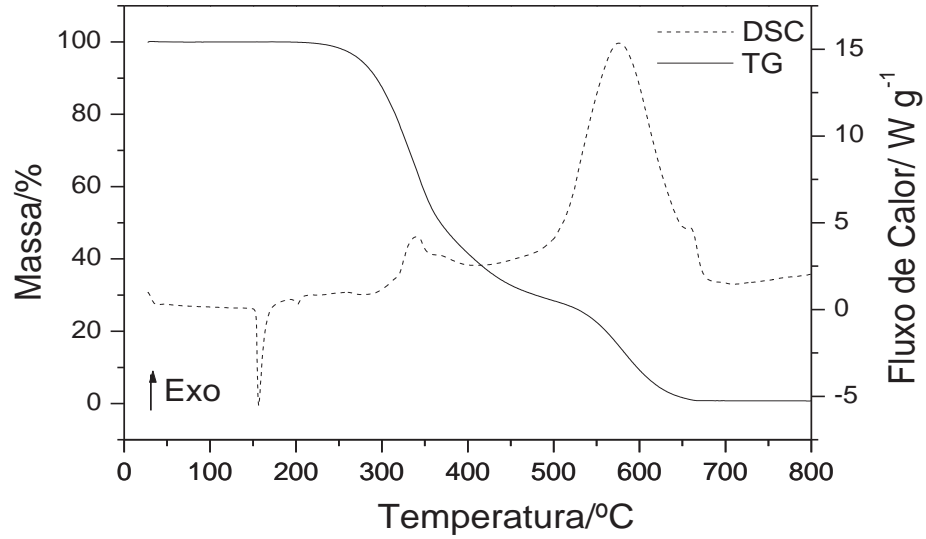


Figura 14- Curvas TG-DSC do atenolol ($m_i = 5,115$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

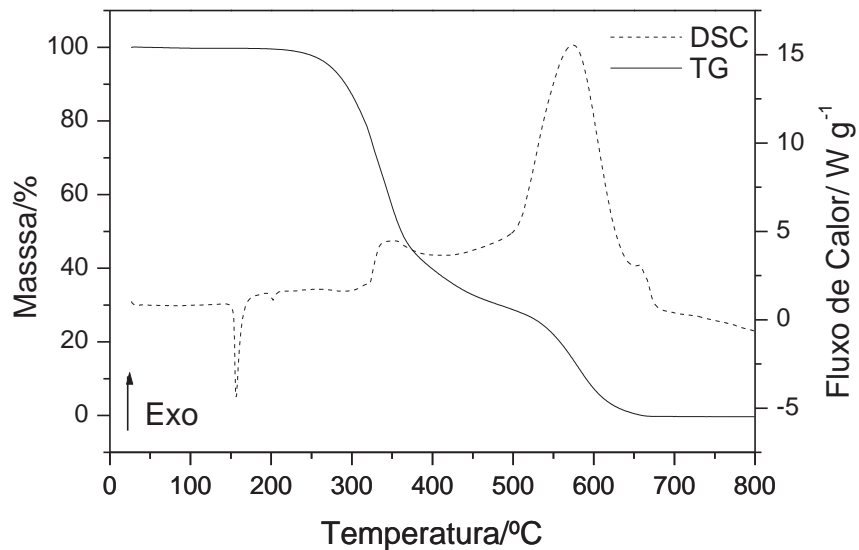


Figura 15- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em acetona ($m_i = 5,042$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

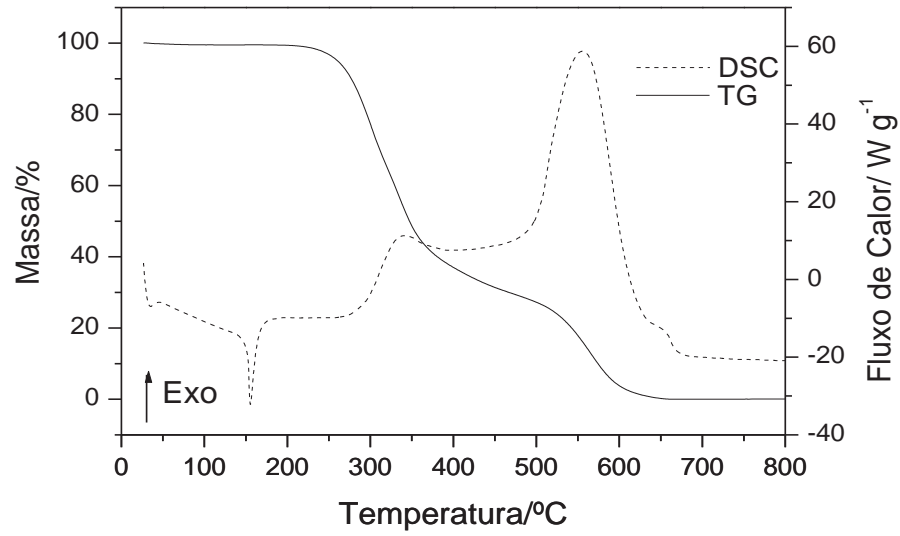


Figura 16- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em acetonitrila ($m_i = 5,283$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

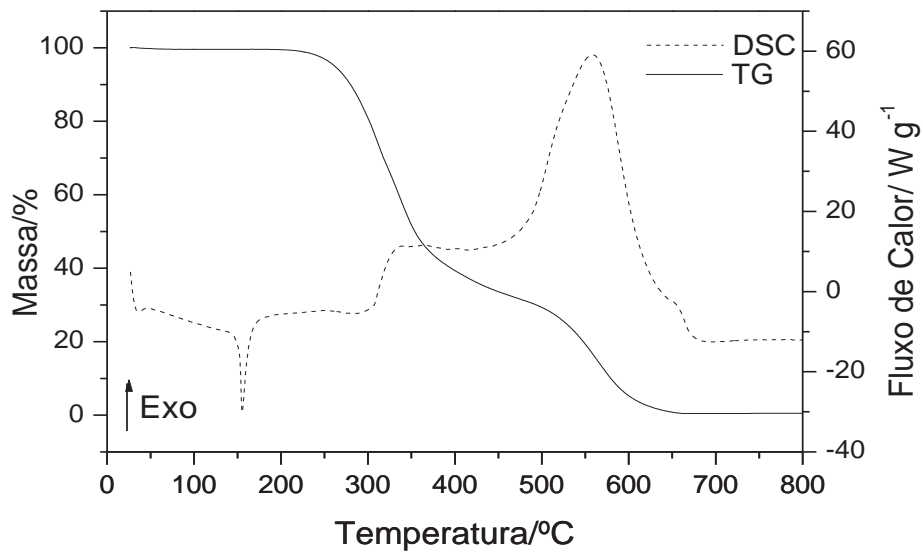


Figura 17- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em THF ($m_i = 5,067$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

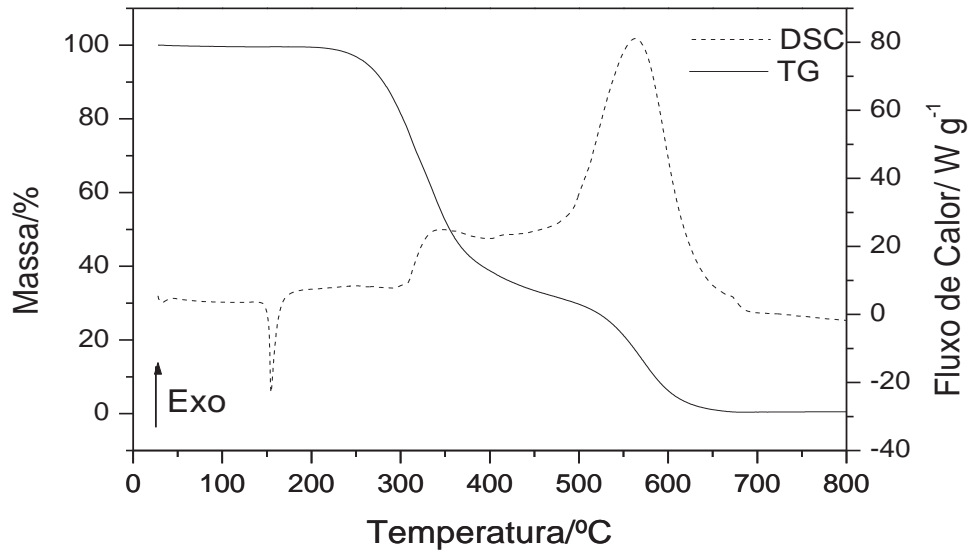


Figura 18- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em etanol ($m_i = 5,339$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$).

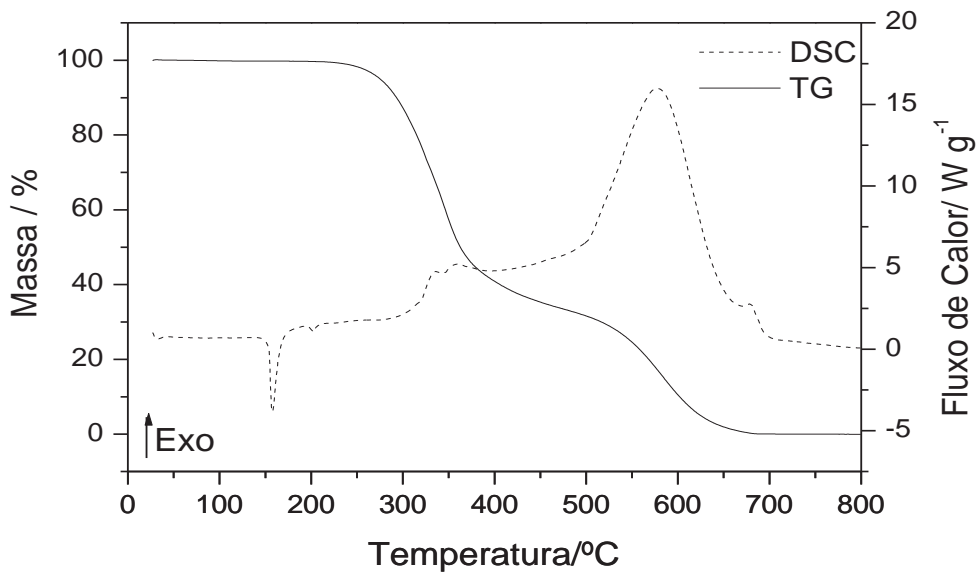


Figura 19- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em acetato de etila + metanol ($m_i = 5,131$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$).

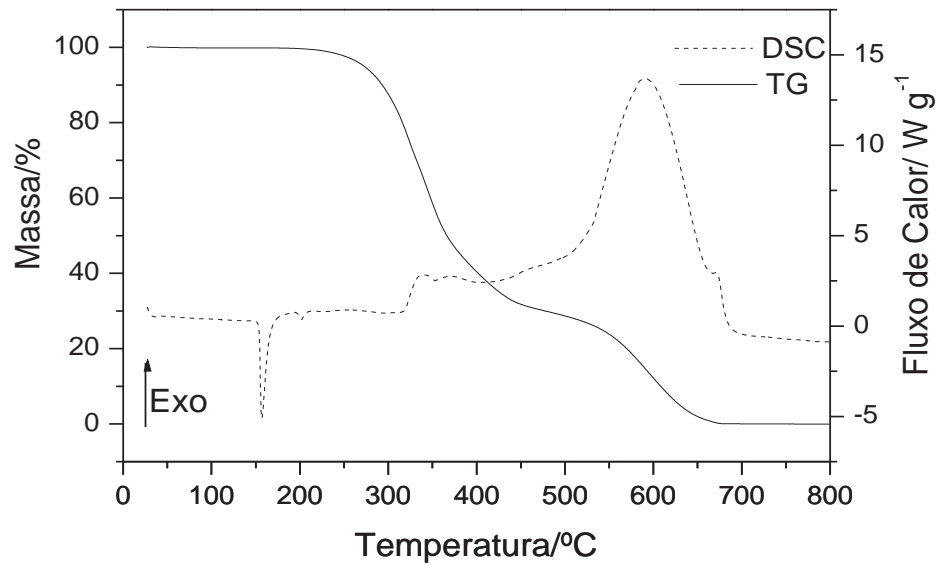


Figura 20- Curvas TG-DSC do atenolol recristalizado em isopropanol + acetonitrila ($m_i = 4,953$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

Tabela 7 - Resultados obtidos das curvas TG-DSC do atenolol e seus produtos de recristalização

| AMOSTRA | SQR | A | B | C | D | E | F |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| PONTO DE FUSÃO (°C) | 157,6 | 153,6 | 156,8 | 153,7 | 156,5 | 156,5 | 156,5 |
| ΔT | 238-427 | 218-447 | 233-433 | 221-415 | 226-412 | 224-452 | 222-451 |
| (°C) | | | | | | | |
| PRIMEIRA ETAPA DE DECOMPOSIÇÃO | | | | | | | |
| Perda de Massa (%) | 63 | 66,02 | 65,86 | 61,87 | 61,84 | 63,92 | 67,56 |
| Evento térmico (DSC) | Pico exo 340°C | Pico exo 339°C | Pico exo 334°C | Pico exo 337°C | Pico exo 336°C | Pico exo 358°C | Pico exo 339°C |
| ΔT (°C) | 427-673 | 447-650 | 433-658 | 415-665 | 412-662 | 452-675 | 451-686 |
| (°C) | | | | | | | |
| Perda de Massa (%) | 35,32 | 32,61 | 32,99 | 36,87 | 36,47 | 34,70 | 31,62 |
| Evento térmico (DSC) | Pico exo 577°C | Pico exo 576°C | Pico exo 555°C | Pico exo 560°C | Pico exo 563°C | Pico exo 574°C | Pico exo 590°C |
| SEGUNDA ETAPA DE DECOMPOSIÇÃO | | | | | | | |

A = acetona; B = acetoneitrila; C = tetrahidrofurano; D = etanol; E = acetato de etila/metanol; F = isopropanol/ acetoneitrila

Tabela 8- Valores do $\Delta H_{\text{fusão}}$ do atenolol e seus produtos de recristalização

| AMOSTRAS | $\Delta H_{\text{fusão}} / \text{mJ}$ |
|----------|---------------------------------------|
| PURO | 627,82 |
| A | 529,63 |
| B | 609,88 |
| C | 538,69 |
| D | 607,84 |
| E | 593,39 |
| F | 590,16 |

A = acetona; B = acetonitrila; C = tetrahidrofurano; D = etanol; E = acetato de etila/metanol; F = isopropanol/acetonitrila

5.2.2-Besilato de Anlodipino

Nas Figuras de 21 a 26 estão às curvas obtidas do besilato de anlodipino e dos respectivos produtos das recristalizações em diferentes solventes, os quais apresentaram estabilidade térmica numa faixa de 200-210°C.

As amostras de besilato de anlodipino decompõem-se em duas etapas, sendo que os intervalos de decomposição, as porcentagens referentes a cada amostra e seus valores de ponto de fusão (pico endotérmico na DSC) estão listadas na Tabela 9. A primeira etapa de decomposição para esse composto é referente à decomposição do fármaco, enquanto a segunda etapa é atribuída à oxidação da matéria orgânica. Esses eventos térmicos são correspondentes aos picos exotérmicos visualizados nas curvas DSC.

As etapas de perda de massa das amostras são correspondentes, na sua maioria, à presença de dois picos exotérmicos entre 391 e 595°C, associados à primeira e a segunda etapa de decomposição das amostras, respectivamente, Tabela 9. Em algumas curvas do DSC não é possível observar a ocorrência de picos devido a sobreposição dos eventos térmicos de natureza endo e exotérmicos.

No caso da amostra recristalizada em metanol (Figura 24) há uma primeira perda de massa referente à dessolvatação da amostra, demonstrando uma interação forte entre este solvente e o fármaco, visto que o ponto de ebulição do metanol é de 64,6°C, sendo esse fato um indício de formação de um solvatomorfo. Este evento térmico está relacionado à presença de um pico endotérmico na curva DSC em 104°C.

Os valores de $\Delta H_{\text{fusão}}$ do besilato de anlodipino e seus produtos das recristalizações não foram calculados por fundirem e decomporem em intervalos muito próximos.

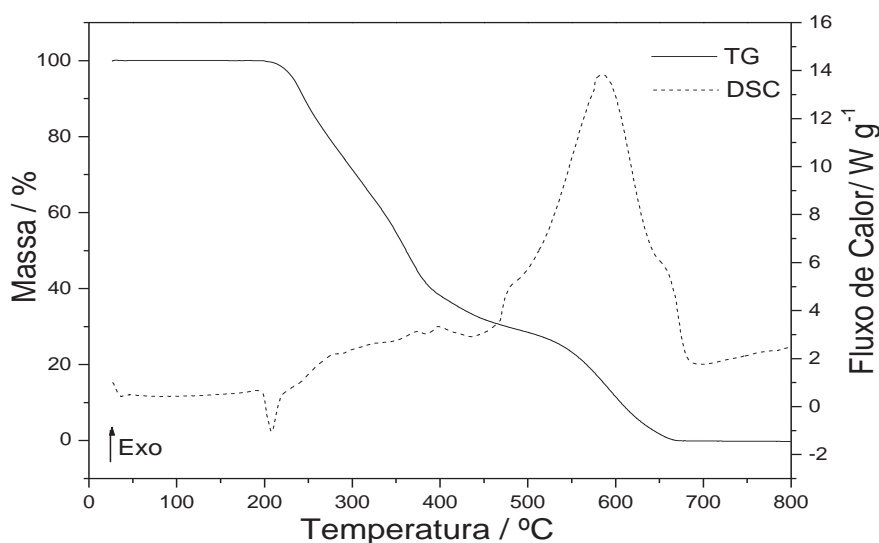


Figura 21- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino ($m_i = 5,056$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

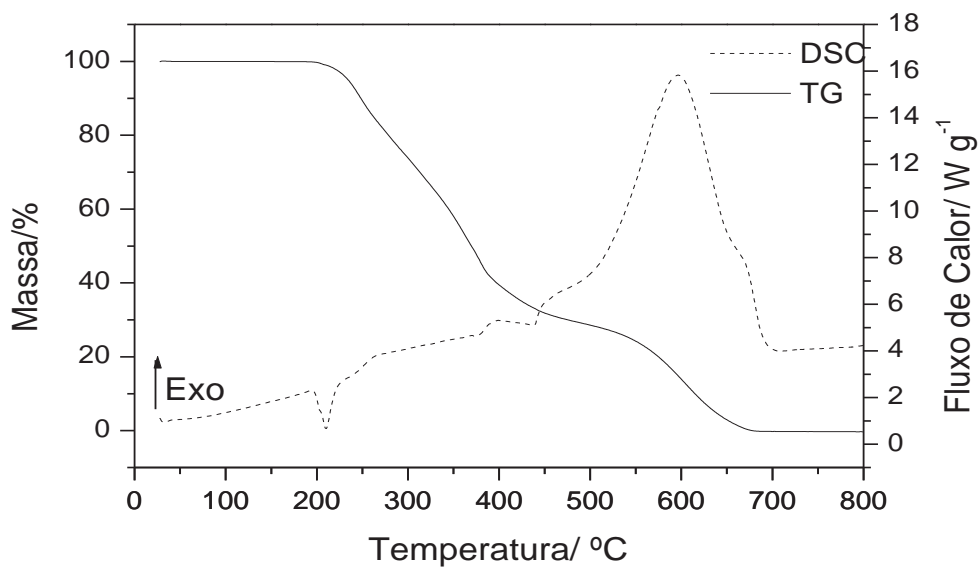


Figura 22- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizado em clorofórmio à quente ($m_i = 5,045$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

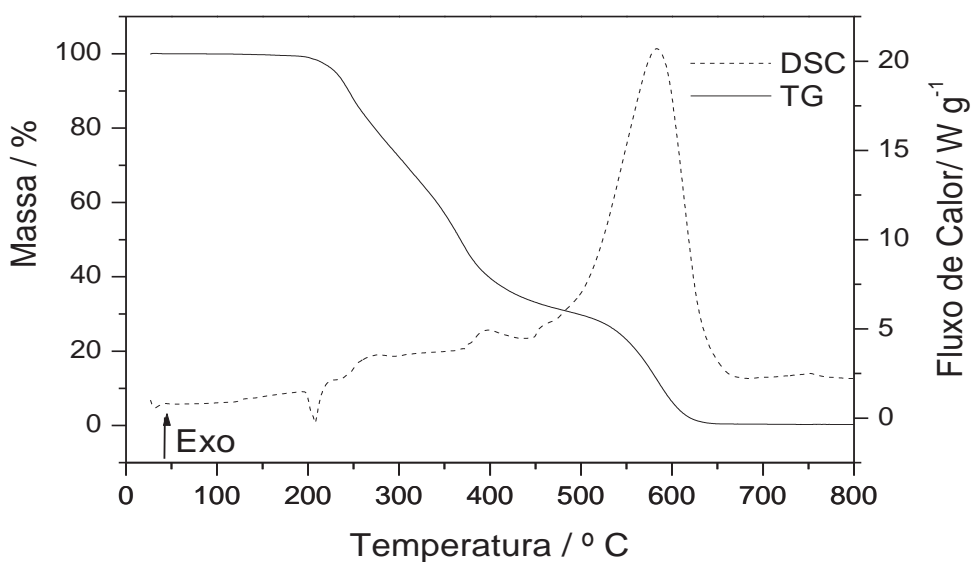


Figura 23- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizado em tetrahidrofurano ($m_i = 5,103$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

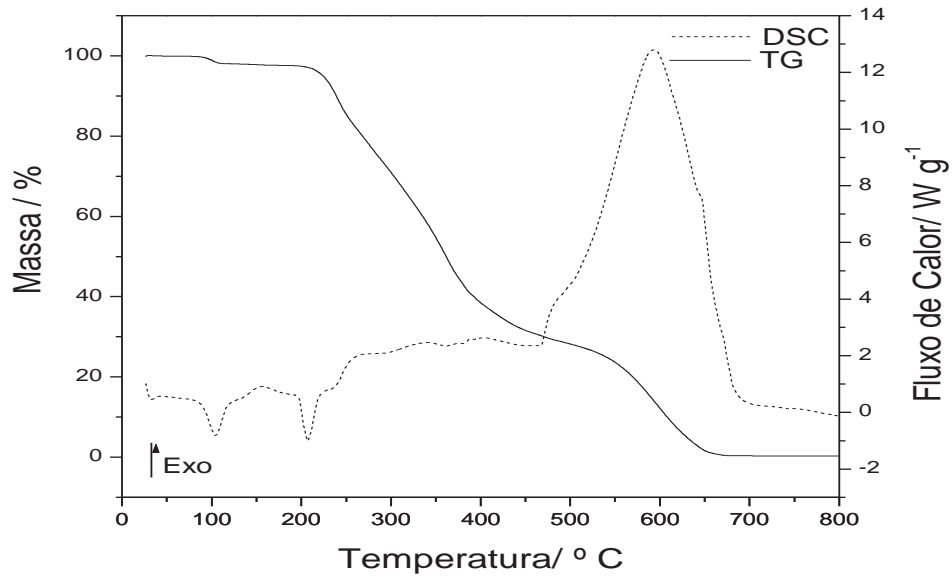


Figura 24- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizado em metanol ($m_i = 5,092$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

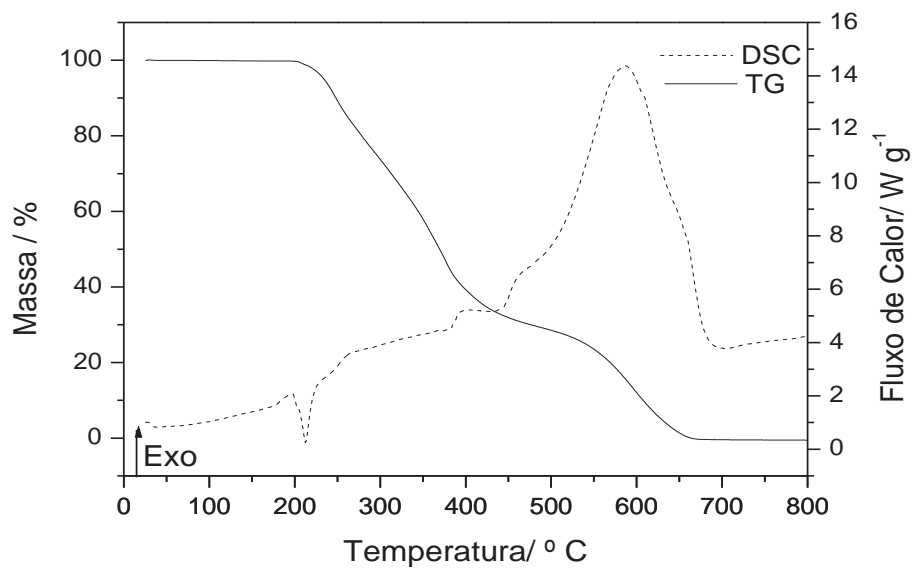


Figura 25- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizado em etanol + clorofórmio ($m_i = 5,095$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

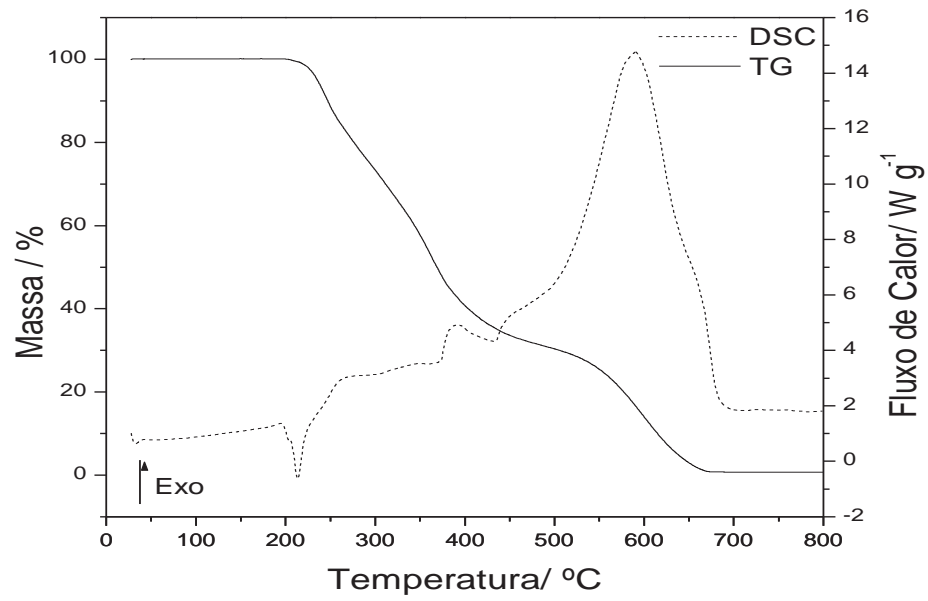


Figura 26- Curvas TG-DSC do besilato de anlodipino recristalizado em metanol + acetato de etila ($m_i = 5,095$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

Tabela 9- Resultados obtidos das curvas TG-DSC do besilato de anlodipino e seus produtos de recristalização

| AMOSTRA | SQR | A | B | C | D | E |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| PONTO DE FUSÃO (°C) | 207,9 | 210,1 | 208,3 | 207,7 | 211,9 | 213,6 |
| ΔT (°C) | 209-435 | 202-450 | 200-459 | 208-450 | 206-450 | 210-483 |
| PRIMEIRA ETAPA DE DECOMPOSIÇÃO | | | | | | |
| Perda de Massa (%) | 66,1 | 67,8 | 66,59 | 67,82 | 67,52 | 68,22 |
| Evento térmico (DSC) | Sobreposição de picos endo e exo | Pico exo 397°C | Pico exo 397°C | Sobreposição de picos endo e exo | Sobreposição de picos endo e exo | Pico exo 391°C |
| SEGUNDA ETAPA DE DECOMPOSIÇÃO | | | | | | |
| ΔT (°C) | 435-670 | 450-677 | 459-636 | 450-673 | 450-662 | 483-673 |
| Perda de Massa (%) | 33,46 | 31,80 | 31,62 | 29,33 | 31,79 | 30,54 |
| Evento térmico (DSC) | Pico exo 558°C | Pico exo 595°C | Pico exo 588°C | Pico exo 594°C | Pico exo 587°C | Pico exo 589°C |

A = clorofórmio; B = metanol; D = etanol/clorofórmio; E = acetato de etila/metanol

5.2.3- Maleato de Enalapril

Nas Figuras de 27 a 33 estão apresentadas as curvas de TG-DSC do maleato de enalapril e seus produtos de recristalização, obtidas com distintos solventes, apresentando estabilidade térmica numa faixa de 152,0-158,0°C.

Através das curvas TG observou-se que todas as amostras do maleato de enalapril apresentaram três etapas de decomposição, sendo que seus intervalos e porcentagens referentes a cada amostra estão listados na Tabela 10, juntamente com seus respectivos valores de ponto de fusão. A primeira e a segunda etapa são atribuídas à decomposição do fármaco, enquanto a terceira etapa é atribuída à oxidação da matéria orgânica.

As curvas de DSC apresentaram um pico endotérmico referente à primeira perda de massa e picos exotérmicos correlacionados a segunda e terceira perda de massa. Os eventos correlacionados com cada etapa de decomposição e suas temperaturas estão apresentados na Tabela 10.

Os valores de $\Delta H_{\text{fusão}}$ do maleato de enalapril e de seus produtos de recristalização não foram calculados por fundirem e decomporem em intervalos muito próximos.

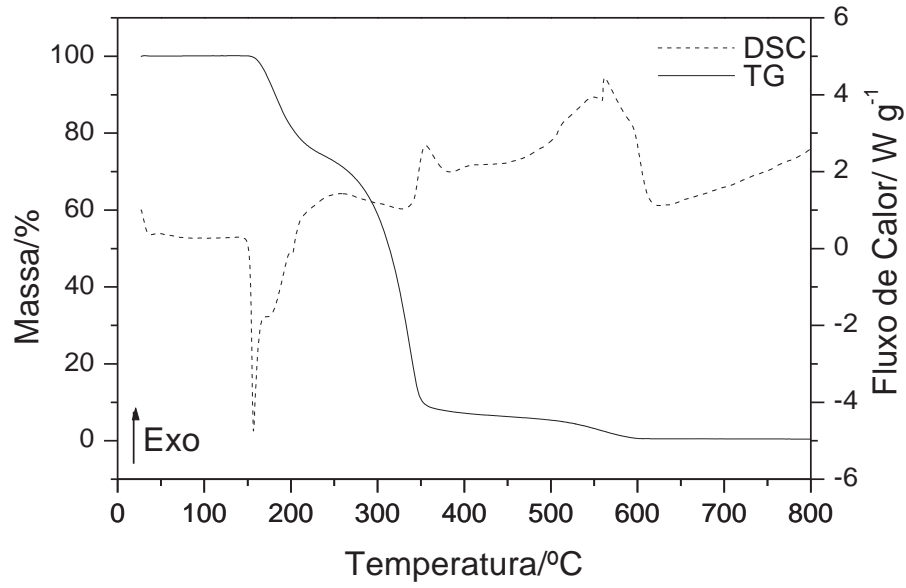


Figura 27- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril ($m_i = 5,046$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

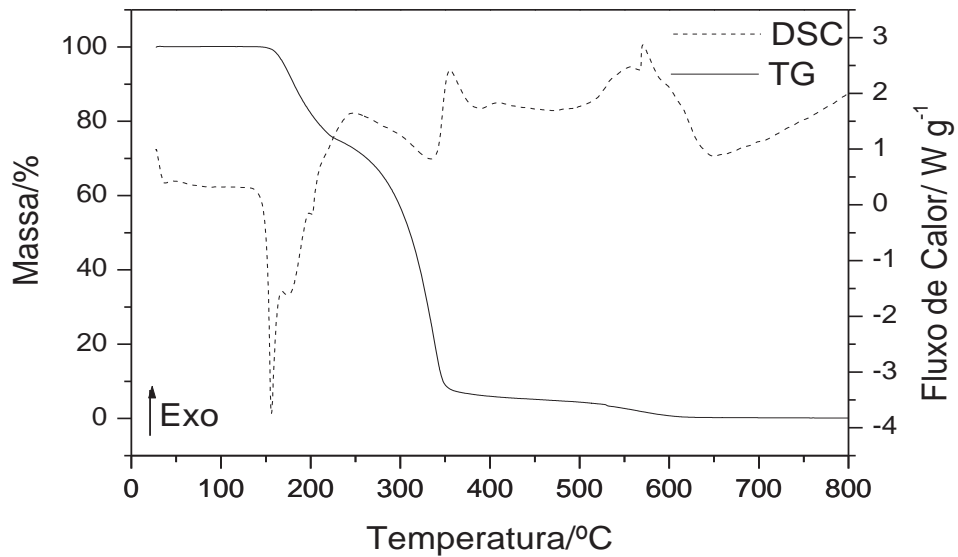


Figura 28- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em metanol ($m_i = 5,134$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

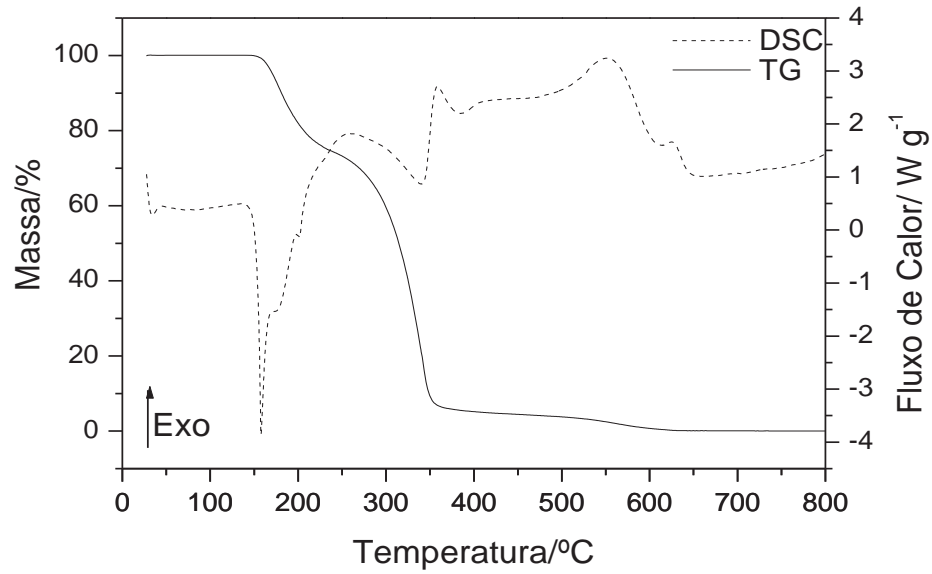


Figura 29- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetona ($m_i = 5,168$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

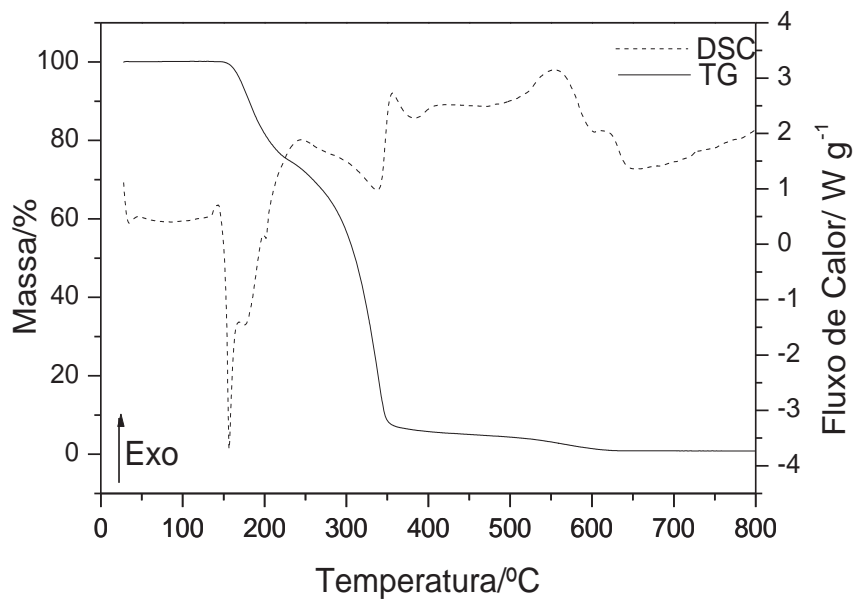


Figura 30- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila ($m_i = 5,045$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

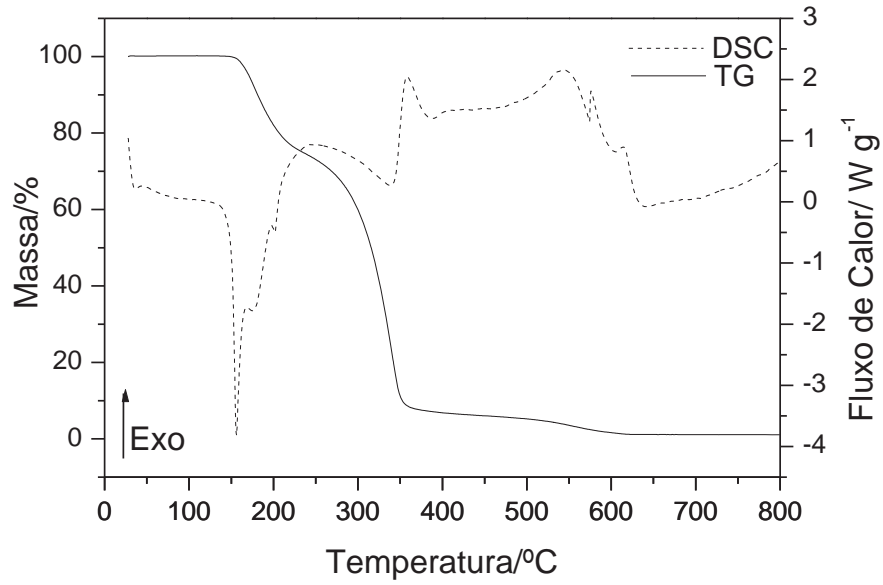


Figura 31- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetonitrila + tetrahidrofurano ($m_i = 5,130$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

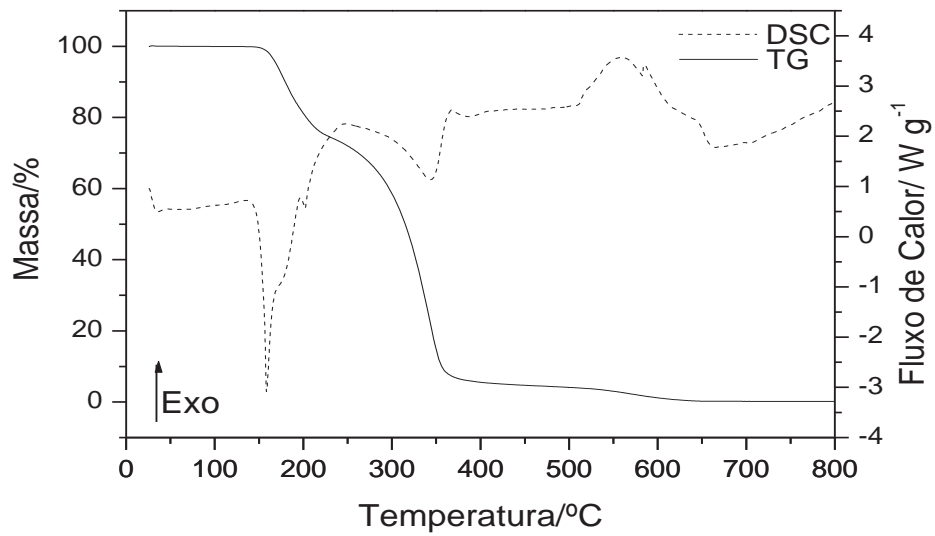


Figura 32 - Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em acetona + etanol ($m_i = 5,056$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

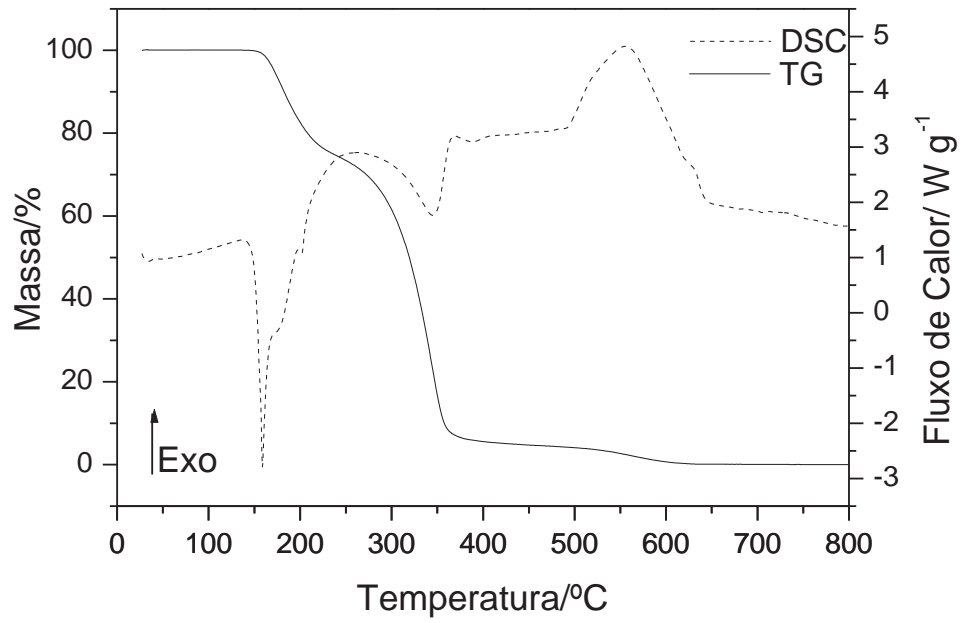


Figura 33- Curvas TG-DSC do maleato de enalapril recristalizado em clorofórmio + metanol ($m_i = 5,135$ mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

Tabela 10- Resultados obtidos das curvas TG-DSC do maleato de enalapril e seus produtos de recristalização

| AMOSTRA | SQR | | | | | |
|-------------------------------|--|--|---|---|--|--|
| | A | B | C | D | E | F |
| PONTO DE FUSÃO (°C) | 156,5 | 156,6 | 156,3 | 157,1 | 157,9 | 157,9 |
| θ (°C) | 155-242 | 154-235 | 154-227 | 155-231 | 156-228 | 152-243 |
| PRIMEIRA ETAPA | | | | | | |
| Perda de Massa (%) | 25,21 | 24,84 | 24,42 | 24,23 | 24,34 | 25,56 |
| Evento térmico (DSC) | Pico endo e 178 °C | Pico endo 173 °C | Pico endo 176 °C | Pico endo 181 °C | Pico endo 181 °C | Pico endo 178 °C |
| DE DECOMPOSIÇÃO | | | | | | |
| ΔT (°C) | 236-356 | 235-359 | 227-352 | 231-359 | 228-368 | 243-348 |
| Perda de Massa (%) | 65,07 | 68,06 | 67,22 | 66,82 | 67,50 | 68,15 |
| Evento térmico (DSC) | Picos endo 336°C exo 355°C | Picos exo 260°C endo 342°C | Picos exo 245°C endo 339°C | Picos exo 248°C endo 340°C | Picos exo 241°C endo 340°C | Picos exo 270°C endo 345°C |
| SEGUNDA ETAPA | | | | | | |
| ΔT (°C) | 357-607 | 359-639 | 352-601 | 357-636 | 368-660 | 384-650 |
| Perda de Massa (%) | 8,72 | 6,51 | 6,66 | 7,41 | 6,64 | 5,73 |
| Evento térmico (DSC) | Sobreposição de picos exo de 480 a 605°C | Sobreposição de picos exo de 505 a 610°C | Pico exo 355°C e sobreposição de picos exo de 523 a 609°C | Pico exo 357°C e sobreposição de picos exo de 487 a 630°C | Sobreposição de picos exo de 511 a 659°C | Sobreposição de picos exo de 500 a 642°C |
| TERCEIRA ETAPA | | | | | | |
| DE DECOMPOSIÇÃO | | | | | | |
| SIÇÃO | | | | | | |

A = metanol; B = acetona; C = acetonitrila/tetrahydrofurano; D = etanol/acetona; E = cloroformio/metanol.

5.3- Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformações de Fourier (FTIR)

5.3.1-Atenolol

Na análise espectroscópica do atenolol e seus produtos de recristalização, os espectros de FTIR apresentaram as mesmas bandas de absorção como pode se observar nas Figuras 34 e 35. Foi realizada a atribuição das principais bandas, que estão descritas na Tabela 11. As atribuições das bandas estão de acordo com as descritas na literatura [21,54-56].

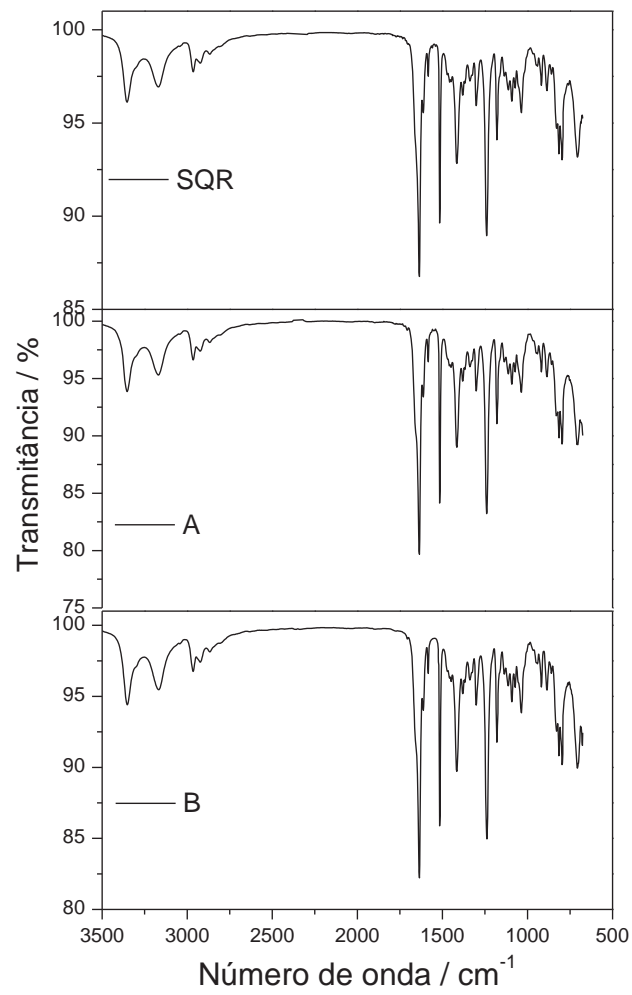


Figura 34- Espectro de FTIR do atenolol e seus produtos de recristalização em misturas de solventes: A- acetato de etila/metanol; B- isopropanol/ acetonitrila.

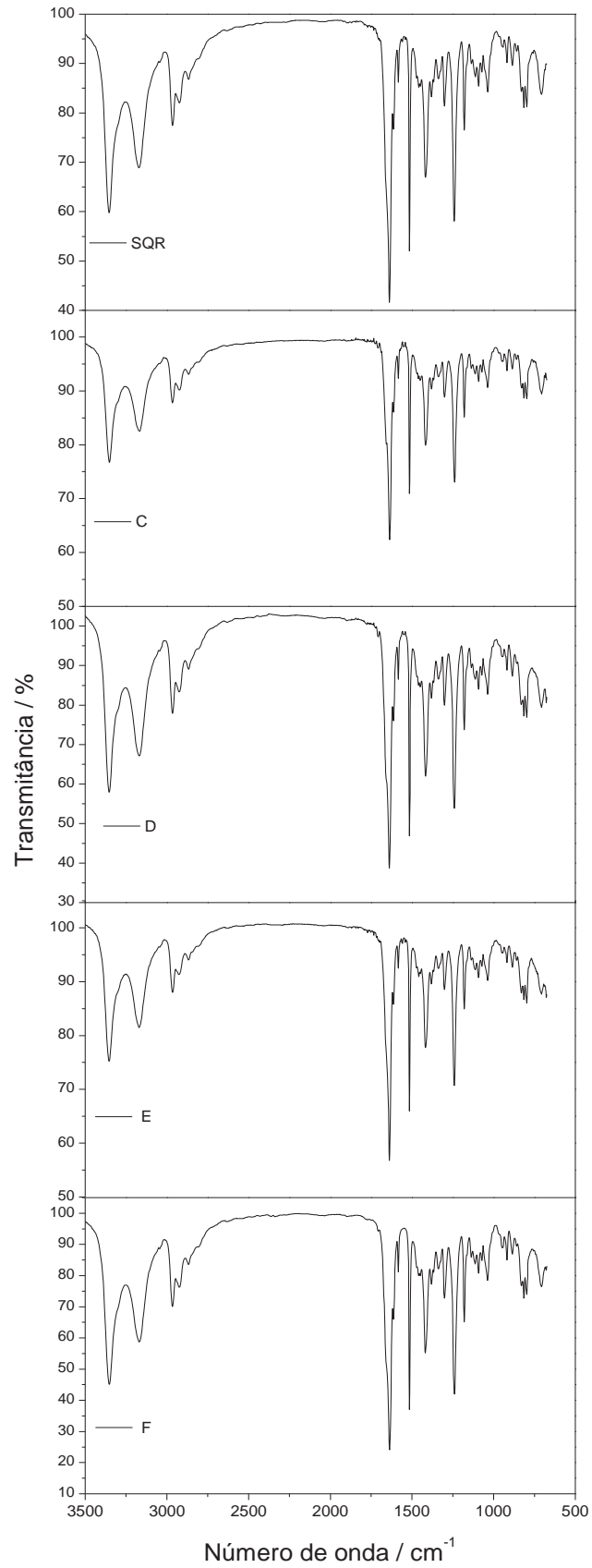


Figura 35- Espectros de FTIR do atenolol e seus produtos de recristalização em solventes: C - acetona; D- acetonitrila; E- tetrahidrofurano; F- etanol.

Tabela 11– Dados Experimentais de FTIR do atenolol

| Atribuições | Número de onda / cm^{-1} |
|---|-----------------------------------|
| $\nu_a\text{NH}$ amida primária | 3354 |
| $\nu_s\text{NH}$ amida primária | 3171 |
| $\nu_a\text{CH}_3$ | 2965 |
| $\nu_s\text{CH}_3$ | 2867 |
| ν CO amida primária + δ NH amida primária | 1636 |
| $\nu\text{CC}_{\text{anel}} + \nu\text{NH}$ amina secundária | 1584 |
| $\delta\text{CH}_{\text{anel}} + \nu\text{CC}_{\text{anel}}$ | 1514 |
| $\rho_w\text{CH}_2 + \delta\text{COH} + \nu\text{CC}_{\text{anel}}$ | 1415 |
| $\delta\text{COH} + \delta\text{CCH} + \rho_r\text{CH}$ | 1338 |
| $\rho_w\text{CH}_2$ | 1301 |
| $\nu_a\text{COC}$ | 1240 |
| νCN | 1180 |
| $\nu\text{CC} + \nu\text{CO}$ álcool secundário | 1092 |
| $\phi + \delta\text{CH}_{\text{anel}}$ | 1055 |
| δCH_2 | 918 |
| γCH | 886 |
| $\gamma\text{CH}_{\text{anel}} + \gamma\text{CH}$ | 815 |
| $\gamma\text{CH}_{\text{anel}} + \rho_r\text{CH}$ | 796 |
| $\gamma\text{CH}_{\text{anel}} + \rho_r\text{CH}$ | 706 |

ν_a : estiramento assimétrico; ν_s : estiramento simétrico; δ : deformação angular no plano; ρ_w : “wagging”; ρ_r : “rocking”; ϕ : “breathing” do anel aromático; γ : deformação angular fora do plano

5.3.2- Besilato de Anlodipino

Os espectros de FTIR obtidos em solventes únicos, Figura 36, mostram que o besilato de anlodipino recristalizado em metanol, Figura 36-C, foi o único que apresentou um comportamento distinto dos outros produtos de recristalização e do fármaco padrão (SQR).

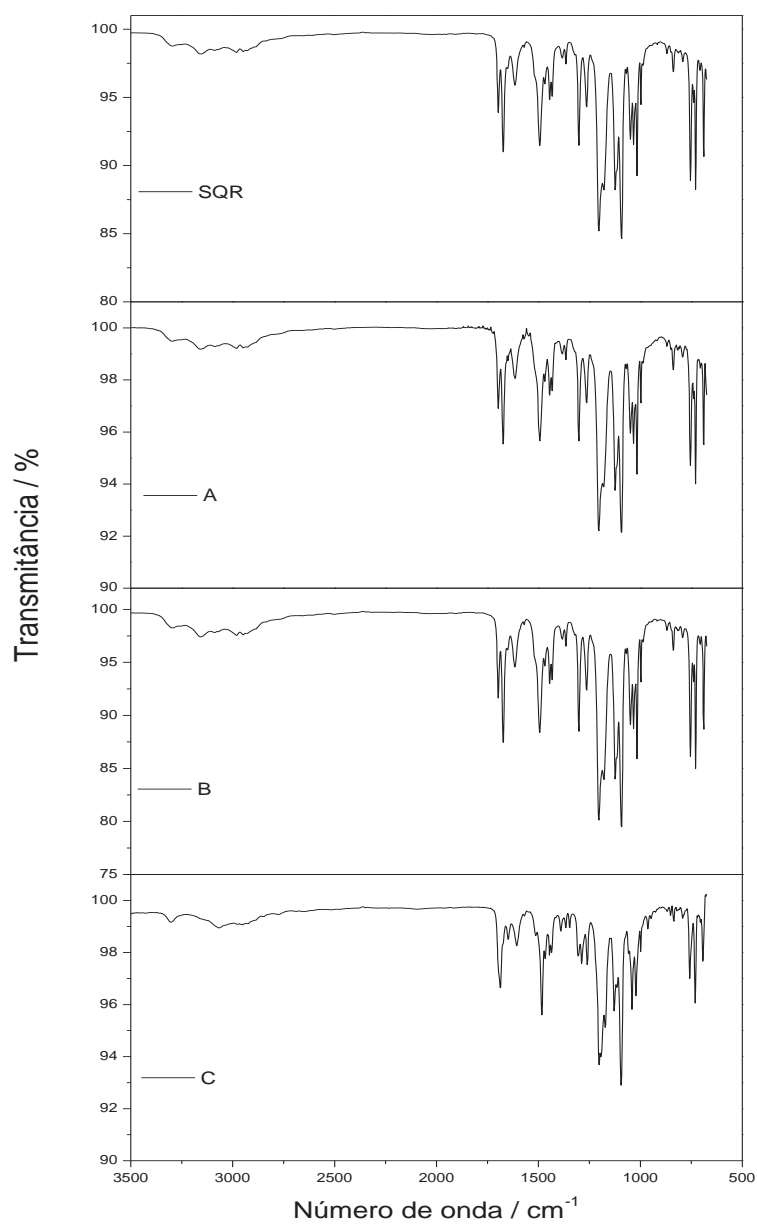


Figura 36- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seus produtos de recristalização em: A- clorofórmio; B- tetrahidrofurano; C- metanol.

Comparando os espectros do besilato de anlodipino padrão e do produto de recristalização em metanol em duas regiões distintas, Figuras 37 e 38, pode-se observar claramente a presença do metanol. Na Figura 37, ocorre a sobreposição de picos na região de $1710 - 1660 \text{ cm}^{-1}$, e na Figura 38 observa-se o desdobramento de picos no espectro do produto recristalizado em metanol com o aparecimento de bandas podendo ser atribuídas ao estiramento no plano de O-H de álcool primário em 1347 cm^{-1} estiramento C-O em 1288 cm^{-1} álcool.

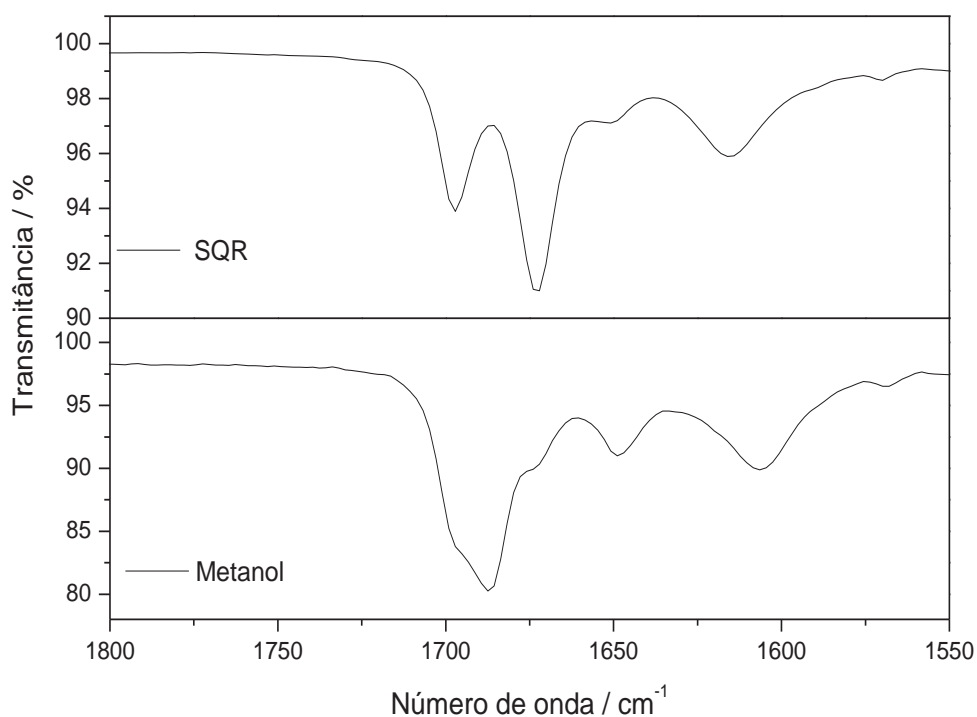


Figura 37- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seu produto de recristalização em metanol na região de $1800 - 1550 \text{ cm}^{-1}$.

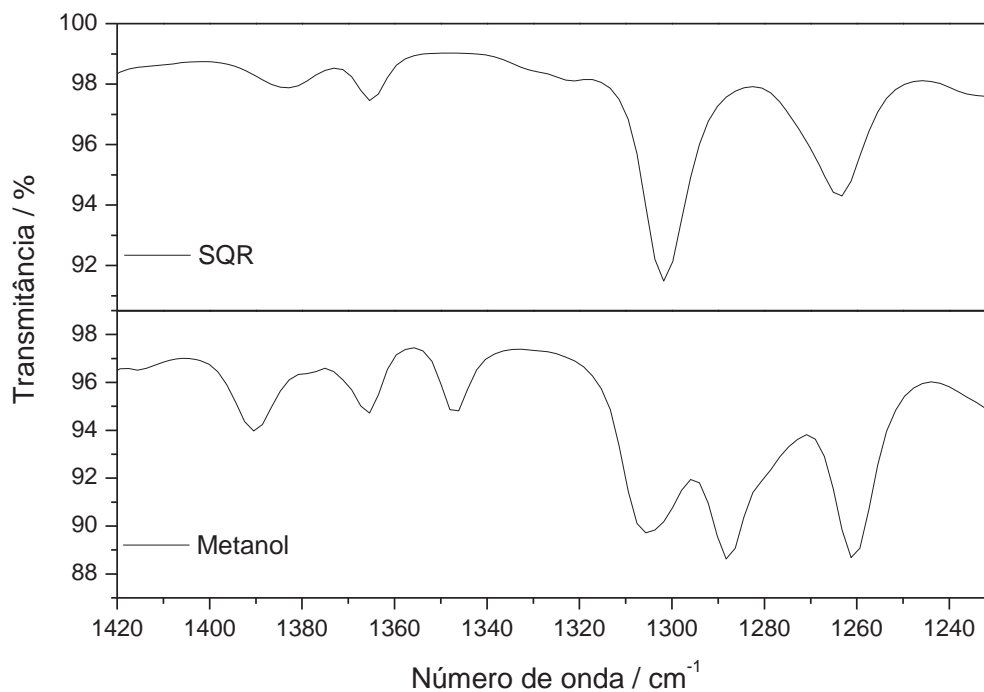


Figura 38- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seu produto de recristalização em metanol na região de 1420 – 1230 cm⁻¹.

O besilato de anlodipino e seus produtos de recristalização obtidos em misturas de solventes apresentaram os espectros de FTIR com bandas de absorção semelhantes como pode se observar na Figuras 39. As bandas vibracionais principais estão descritas na Tabela 12. As bandas atribuídas estão de acordo com as descritas na literatura [21,54-56].

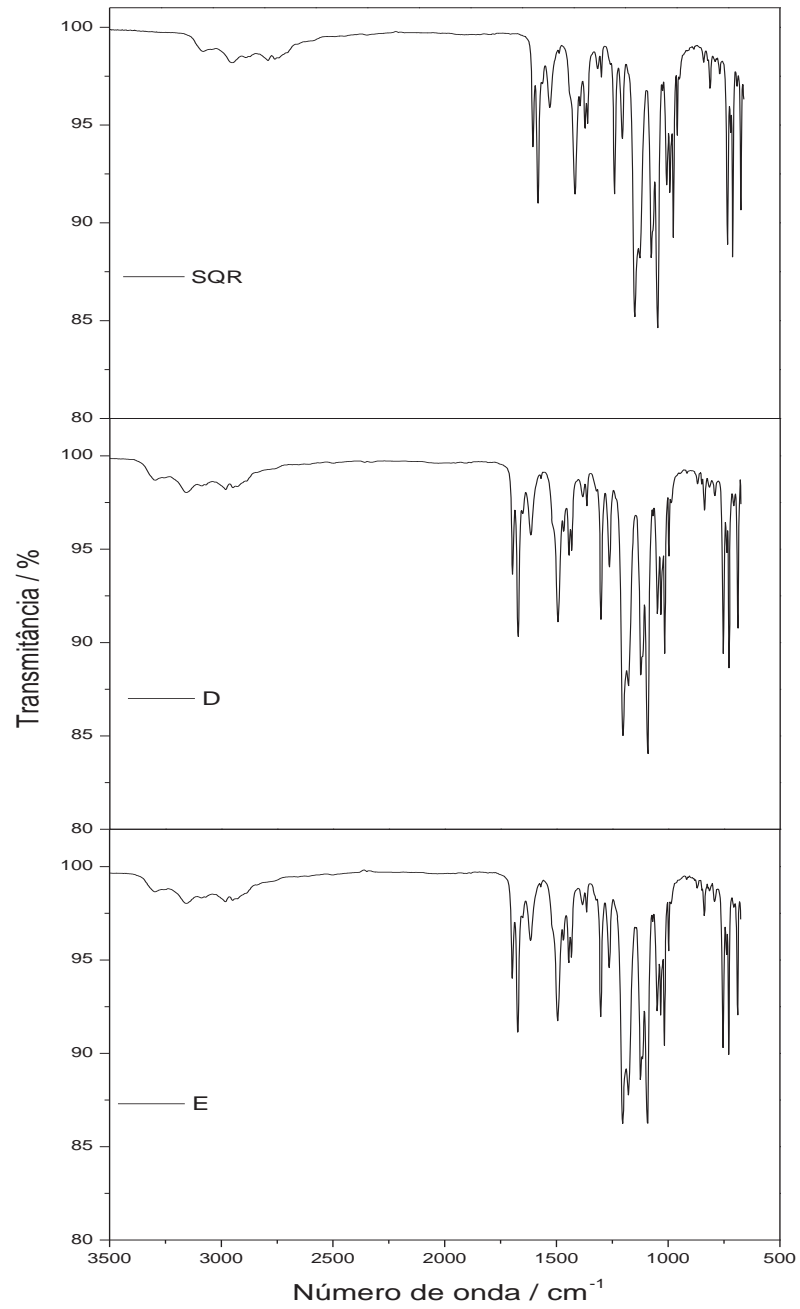


Figura 39- Espectros de FTIR do besilato de anlodipino e seus produtos de recristalização em: D- etanol/clorofórmio; E- acetato de etila/metanol.

Tabela 12– Dados Experimentais de FTIR do besilato de anlodipino

| Atribuições | Número de onda / cm^{-1} |
|--|-----------------------------------|
| ν (N–H) amina | 3295 |
| $\nu_a\text{CH}_3$ | 2982 |
| $\nu_s\text{CH}_3$ | 2949 |
| $\nu\text{C}=\text{O}$ éster | 1698,1673 |
| $\rho\text{NH} + \nu\text{CC}_{\text{anel}}$ | 1652 |
| δNH | 1615 |
| νCC aromático + ν NH amina secundária | 1570 |
| $\rho\text{NH} + \delta\text{CH}_2$ | 1494 |
| $\delta_a\text{CH}_3$ ligado ao ester | 1470 |
| $\delta_a\text{CH}_3$ | 1445,1433 |
| γCH_3 | 1383 |
| $\rho_w\text{CH}_2$ | 1365 |
| $\rho_w\text{NH}_3$ | 1264 |
| $\nu_a\text{SO}_3$ | 1204 |
| $\nu_a \text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^+$ | 1124 |
| ρNH_3 | |
| $\nu_s\text{SO}_3 + \nu_a \text{CO}$ éter | 1092 |
| $\nu_a \text{CCN} + \rho_w\text{NH}_3$ | 1049 |
| $\phi + \delta\text{CH}_{\text{anel}}$ | 1033 |
| δCCC | 1017 |
| $\gamma \text{CH}_{\text{anel}}$ | 998 |

| | |
|--|-----|
| $\gamma \text{ CH}_{\text{anel}}$ | 754 |
| $\nu\text{SOC} + \delta\text{CCC}_{\text{anel}}$ | 723 |
| $\gamma \text{ CH}_{\text{anel}}$ | 689 |

ν_a : estiramento assimétrico; ν_s : estiramento simétrico; δ : deformação angular no plano; ρ_w : “wagging”; ρ_r : “rocking”; ϕ : “breathing” do anel aromático; γ : deformação angular fora do plano.

4.3.3-Maleato de Enalapril

O maleato de enalapril e seus produtos de recristalização apresentaram os espectros de FTIR com bandas de absorção semelhantes como pode se observar nas Figuras 40 e 41. As bandas vibracionais principais estão descritas na Tabela 13. As bandas atribuídas estão de acordo com as descritas na literatura [21,54-56].

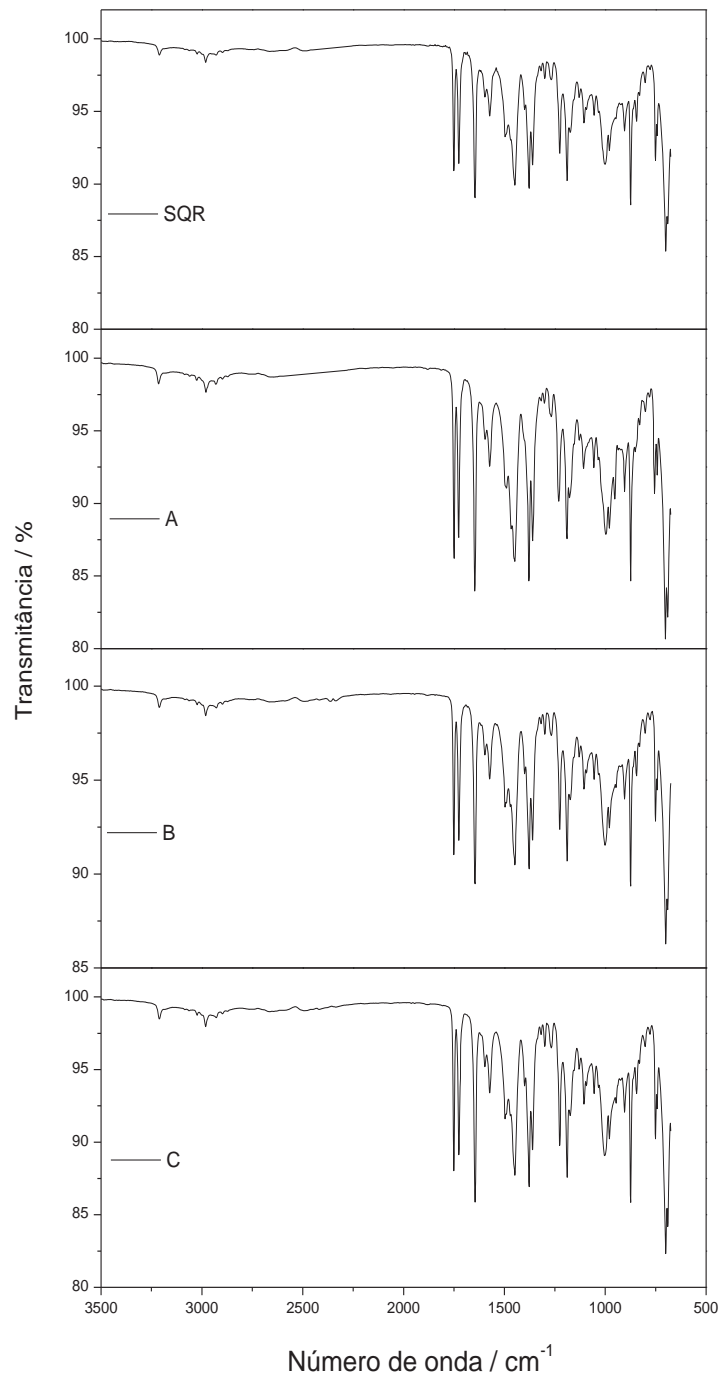


Figura 40- Espectros de FTIR do maleato de enalapril e seus produtos de recristalização em: A- metanol; B- acetona; C- acetonitrila.

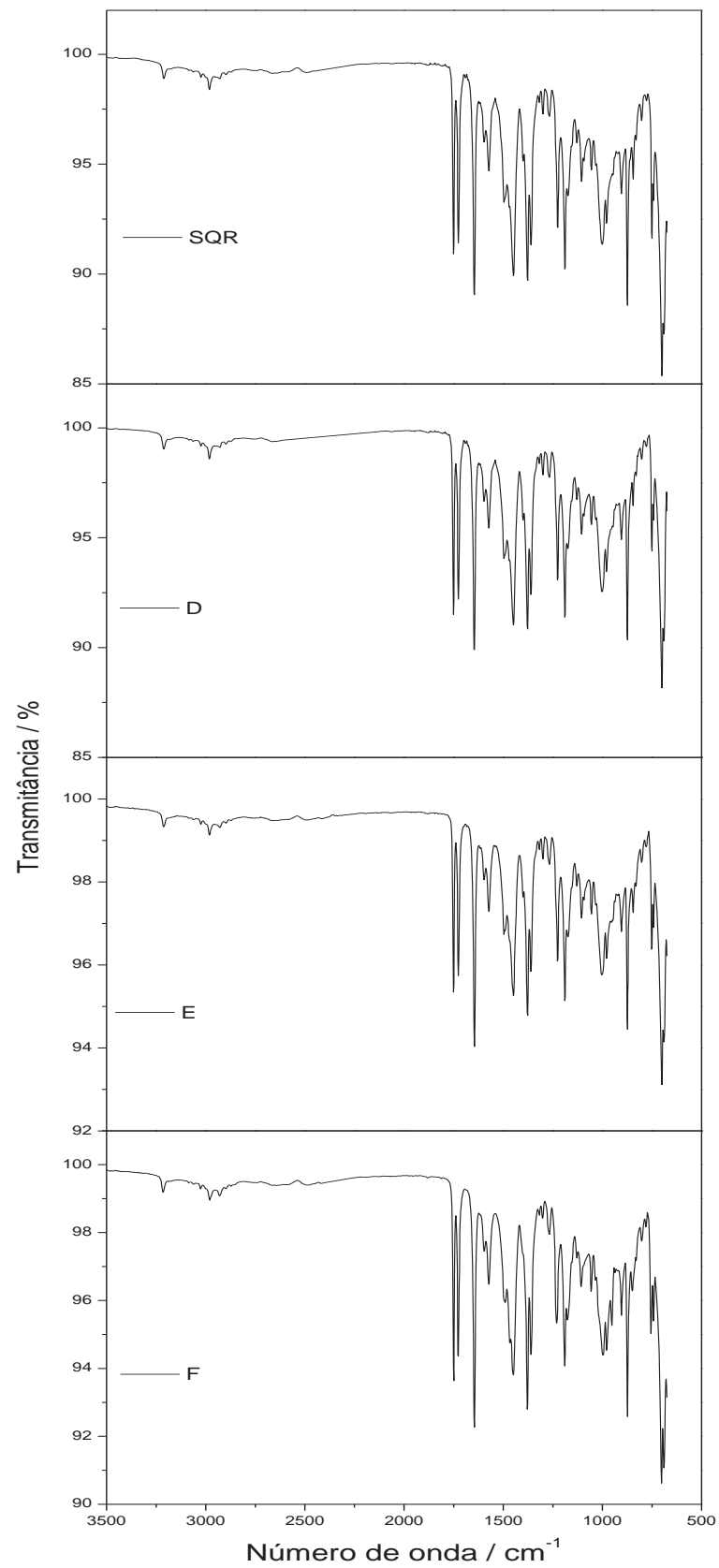


Figura 41- Espectros de FTIR do maleato de enalapril e seus produtos de recristalização em: D- acetonitrila/tetrahidrofurano; E- etanol/acetona; F- clorofórmio/metanol.

Tabela 13 – Dados Experimentais de FTIR do maleato de enalapril

| Atribuições | Número de onda / cm^{-1} |
|--|-----------------------------------|
| ν NH amina secundária + ν OH | 3211 |
| $\nu\text{CH}_{\text{anel}}$ | 3024 |
| $\nu_a\text{CH}_3$ | 2981 |
| $\nu_s\text{CH}_2$ | 2929 |
| $\nu_s\text{CH}$ | 2898 |
| νCO de éster | 1750 |
| νCO de ácido carboxílico | 1726 |
| νCO de amida terciária | 1646 |
| νNH de amina secundária | 1596 |
| $\nu (\text{C}=\text{C}-\text{C})_{\text{anel aromático}} + \nu \text{COO}$ de maleato | 1573 |
| $\nu (\text{C}=\text{C}-\text{C})_{\text{anel aromático}} + \nu \text{COO}$ de maleato | 1498 |
| δCH_2 | 1448 |
| $\nu_b\text{CH}$ | 1378 |
| $\rho_r\text{CH}$ | 1360 |
| νCO | 1300 |
| νCCO do acetato | 1226 |
| νCCO do éster | 1189 |
| $\nu_b\text{CH}$ | 874 |
| $\nu_b\text{CH} + \rho_r\text{CH}$ | 751 |

ν_a : estiramento assimétrico; ν_s : estiramento simétrico; ν_b : estiramento “bend”; δ : deformação angular no plano; ρ_w : “wagging”; ρ_r : “rocking”; ϕ : “breathing” do anel aromático; γ : deformação angular fora do plano

5.4- Cálculo Teórico

Nas Figuras 42, 43 e 44 são mostradas as estruturas teóricas dos fármacos padrões atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril.

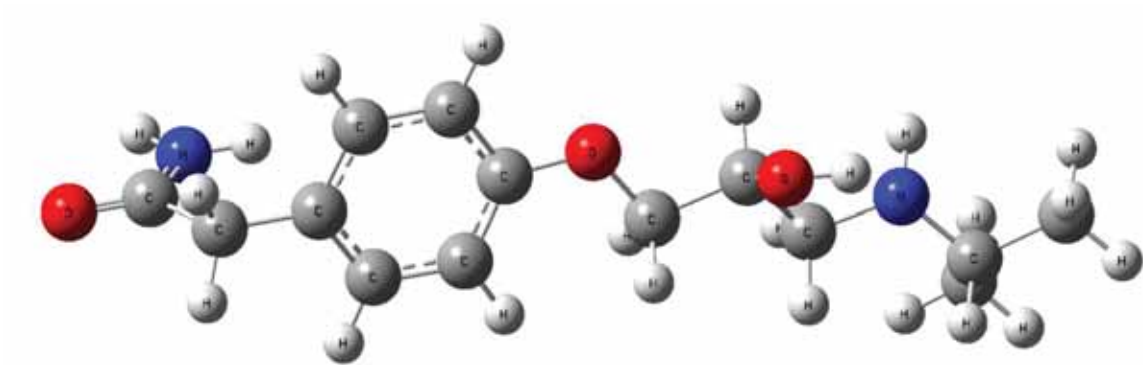


Figura 42- Estrutura teórica 3D do atenolol (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP).

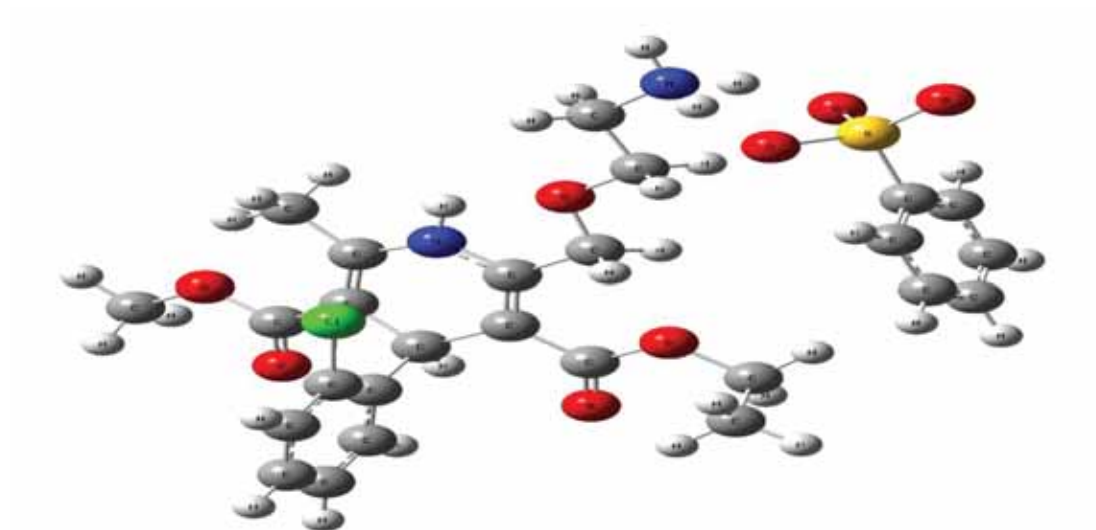


Figura 43- Estrutura teórica 3D do besilato de anlodipino (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP).

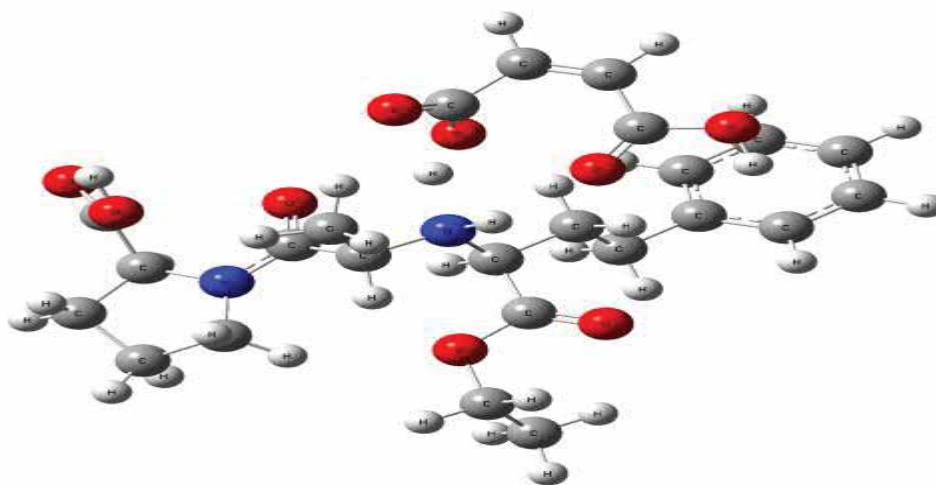


Figura 44- Estrutura teórica 3D do maleato de enalapril (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP).

Os valores teóricos obtidos para o infravermelho dos compostos mostraram boa correlação quando comparados com os valores experimentais. As Tabelas 14, 15 e 16 mostram os dados teóricos das estruturas 3D anteriormente citadas (Figuras 42 a 44). A comparação entre os dados de FTIR teóricos e experimentais são mostrados nas Tabelas 17 e nas Figuras 45, 46 e 47.

Tabela 14 – Dados teóricos da estrutura 3D do atenolol no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)

| Átomo | Símbolo | NA | NB | NC | Ligação / Å | Ângulo / graus | Diedro / graus | X / Å | Y / Å | Z / Å |
|-------|---------|----|----|----|----------------|-------------------|-------------------|--------|--------|---------|
| 1 | C | | | | | | | -0,113 | 2,365 | 1,651 |
| 2 | C | 1 | | | 1,402 | | | 0,947 | 2,430 | 0,739 |
| 3 | C | 2 | 1 | | 1,402 | 119,999 | | 0,751 | 3,003 | -0,5246 |
| 4 | C | 1 | 2 | 3 | 2,427 | 90,000 | 0,000 | -1,568 | 3,444 | 0,036 |
| 5 | H | 1 | 2 | 3 | 1,070 | 119,999 | -180,000 | 0,036 | 1,928 | 2,616 |
| 6 | H | 2 | 1 | 4 | 1,070 | 119,999 | 180,000 | 1,908 | 2,043 | 1,007 |
| 7 | H | 4 | 1 | 2 | 1,070 | 149,999 | -180,000 | -2,529 | 3,831 | -0,232 |
| 8 | C | 4 | 1 | 2 | 1,401 | 30,000 | -180,000 | -1,371 | 2,872 | 1,300 |
| 9 | C | 8 | 4 | 1 | 2,335 | 114,094 | -140,768 | -3,164 | 1,577 | 2,050 |
| 10 | H | 9 | 8 | 4 | 1,070 | 90,000 | 16,829 | -3,548 | 1,531 | 1,052 |
| 11 | H | 9 | 8 | 4 | 1,070 | 90,000 | 126,300 | -2,501 | 0,754 | 2,215 |
| 12 | C | 9 | 8 | 4 | 1,540 | 144,735 | -108,434 | -4,331 | 1,506 | 3,053 |
| 13 | C | 12 | 9 | 4 | 1,540 | 109,471 | 138,0068 | -5,095 | 0,183 | 2,857 |
| 14 | H | 12 | 9 | 8 | 1,070 | 109,471 | -60,000 | -3,947 | 1,552 | 4,050 |
| 15 | H | 13 | 12 | 9 | 1,070 | 109,471 | -59,999 | -5,479 | 0,137 | 1,860 |
| 16 | H | 13 | 12 | 9 | 1,070 | 109,471 | 60,000 | -4,431 | -0,639 | 3,023 |
| 17 | C | 13 | 12 | 9 | 2,401 | 144,735 | -180,000 | -6,938 | -1,147 | 3,628 |

| | | | | | | | | | | |
|----|---|----|----|----|-------|---------|----------|--------|--------|--------|
| 18 | H | 17 | 13 | 12 | 1,070 | 90,000 | 125,264 | -7,322 | -1,193 | 2,631 |
| 19 | O | 8 | 4 | 1 | 1,430 | 119,999 | 180,000 | -2,455 | 2,806 | 2,231 |
| 20 | O | 12 | 9 | 8 | 1,430 | 109,471 | 59,999 | -5,218 | 2,605 | 2,832 |
| 21 | H | 20 | 12 | 9 | 0,960 | 109,471 | 180,000 | -5,945 | 2,561 | 3,457 |
| 22 | N | 13 | 12 | 9 | 1,470 | 109,471 | -180,000 | -6,208 | 0,114 | 3,815 |
| 23 | H | 22 | 13 | 12 | 1,000 | 109,471 | -60,000 | -5,850 | 0,158 | 4,747 |
| 24 | C | 17 | 13 | 12 | 1,540 | 144,735 | 0,000 | -8,104 | -1,219 | 4,631 |
| 25 | H | 24 | 17 | 13 | 1,070 | 109,471 | 180,000 | -8,635 | -2,138 | 4,496 |
| 26 | H | 24 | 17 | 13 | 1,070 | 109,471 | -60,000 | -7,720 | -1,173 | 5,629 |
| 27 | H | 24 | 17 | 13 | 1,070 | 109,471 | 59,999 | -8,768 | -0,396 | 4,466 |
| 28 | C | 17 | 13 | 12 | 1,540 | 90,000 | -125,264 | -5,983 | -2,332 | 3,866 |
| 29 | H | 28 | 17 | 13 | 1,070 | 109,471 | -29,999 | -5,172 | -2,282 | 3,170 |
| 30 | H | 28 | 17 | 13 | 1,070 | 109,471 | 90,000 | -5,599 | -2,285 | 4,864 |
| 31 | H | 28 | 17 | 13 | 1,070 | 109,471 | -149,999 | -6,514 | -3,251 | 3,731 |
| 32 | C | 3 | 2 | 1 | 1,540 | 120,000 | 180,000 | 1,9177 | 3,074 | -1,527 |
| 33 | H | 32 | 3 | 2 | 1,070 | 109,471 | -89,999 | 2,448 | 3,993 | -1,392 |
| 34 | H | 32 | 3 | 2 | 1,070 | 109,471 | 150,000 | 1,533 | 3,028 | -2,525 |
| 35 | C | 32 | 3 | 2 | 1,540 | 109,471 | 30,000 | 2,872 | 1,890 | -1,289 |
| 36 | O | 35 | 32 | 3 | 1,258 | 120,000 | 29,999 | 2,426 | 0,802 | -0,842 |
| 37 | N | 35 | 32 | 3 | 1,470 | 119,999 | -150,000 | 4,305 | 2,030 | -1,584 |
| 38 | H | 37 | 35 | 32 | 1,000 | 109,471 | 150,000 | 4,831 | 1,442 | -0,971 |
| 39 | H | 37 | 35 | 32 | 1,000 | 109,471 | -90,000 | 4,478 | 1,763 | -2,532 |
| 40 | C | 4 | 1 | 2 | 1,401 | 89,999 | 0,000 | -0,507 | 3,509 | -0,876 |
| 41 | H | 40 | 4 | 1 | 1,070 | 119,999 | -180,000 | -0,657 | 3,946 | -1,841 |

Atom N° + NA = ligação; Atom N° + NB = ângulo; Atom N° + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coordenadas cartesianas

Tabela 15 – Dados teóricos da estrutura 3D do besilato de anlodipino no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)

| Átomo | Símbolo | NA | NB | NC | Ligação / Å | Ângulo graus | / | Diedro graus | / | X / Å | Y / Å | Z / Å |
|-------|---------|----|----|----|-------------|--------------|-----------|--------------|---|--------|--------|--------|
| 1 | C | | | | | | | | | 2,019 | 5,623 | -1,537 |
| 2 | C | 1 | | | 1,352 | | | | | 2,178 | 6,943 | -1,781 |
| 3 | C | 2 | 1 | | 2,498 | 89,009 | | | | -0,190 | 7,314 | -1,081 |
| 4 | C | 3 | 2 | 1 | 1,355 | 88,469 | -0,637 | | | -0,297 | 5,981 | -0,868 |
| 5 | C | 3 | 2 | 1 | 1,534 | 35,495 | 154,896 | | | 1,189 | 7,971 | -1,216 |
| 6 | C | 5 | 3 | 2 | 1,539 | 109,755 | -120,589 | | | 1,669 | 8,462 | 0,161 |
| 7 | C | 6 | 5 | 3 | 1,403 | 120,256 | 29,800 | | | 1,265 | 7,798 | 1,328 |
| 8 | C | 6 | 5 | 3 | 2,425 | 149,628 | -148,942 | | | 2,931 | 10,047 | 1,494 |
| 9 | C | 7 | 6 | 5 | 1,399 | 119,866 | -178,981 | | | 1,688 | 8,264 | 2,578 |
| 10 | C | 9 | 7 | 6 | 1,401 | 120,030 | -0,265 | | | 2,519 | 9,390 | 2,662 |
| 11 | H | 8 | 6 | 5 | 1,069 | 150,126 | -1,334 | | | 3,568 | 10,903 | 1,560 |
| 12 | H | 9 | 7 | 6 | 1,069 | 120,020 | 179,747 | | | 1,378 | 7,762 | 3,470 |
| 13 | H | 10 | 9 | 7 | 1,071 | 120,006 | 179,7324 | | | 2,839 | 9,749 | 3,618 |
| 14 | N | 1 | 2 | 5 | 1,477 | 121,258 | -0,5971 | | | 0,899 | 5,125 | -0,711 |
| 15 | H | 14 | 1 | 2 | 0,999 | 108,780 | 151,944 | | | 0,672 | 4,197 | -1,003 |
| 16 | C | 4 | 3 | 2 | 1,543 | 118,963 | -161,0646 | | | -1,702 | 5,346 | -0,801 |
| 17 | H | 16 | 4 | 3 | 1,069 | 109,303 | 29,148 | | | -2,375 | 5,913 | -1,408 |
| 18 | H | 16 | 4 | 3 | 1,073 | 110,193 | -90,862 | | | -2,058 | 5,341 | 0,210 |
| 19 | C | 16 | 4 | 3 | 2,355 | 142,897 | 143,652 | | | -2,918 | 3,411 | -1,371 |
| 20 | C | 19 | 16 | 4 | 1,539 | 142,859 | 1,639 | | | -2,778 | 2,017 | -2,010 |
| 21 | H | 19 | 16 | 4 | 1,068 | 92,787 | 130,701 | | | -3,338 | 3,324 | -0,393 |
| 22 | H | 19 | 16 | 4 | 1,073 | 88,852 | -120,069 | | | -3,559 | 4,020 | -1,979 |
| 23 | H | 20 | 19 | 16 | 1,071 | 109,034 | -53,306 | | | -2,319 | 2,119 | -2,972 |
| 24 | H | 20 | 19 | 16 | 1,069 | 109,625 | 66,640 | | | -2,170 | 1,397 | -1,387 |
| 25 | N | 20 | 19 | 16 | 1,467 | 110,002 | -172,931 | | | -4,100 | 1,404 | -2,170 |
| 26 | H | 25 | 20 | 19 | 0,999 | 109,297 | 58,634 | | | -4,671 | 1,993 | -2,742 |
| 27 | H | 25 | 20 | 19 | 0,999 | 109,132 | 178,504 | | | -3,996 | 0,511 | -2,608 |

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|-------|---------|----------|--------|--------|--------|
| 28 | O | 16 | 4 | 3 | 1,428 | 108,652 | 148,523 | -1,623 | 4,010 | -1,298 |
| 29 | C | 3 | 2 | 1 | 1,539 | 147,915 | -153,209 | -1,463 | 8,172 | -1,191 |
| 30 | O | 29 | 3 | 2 | 1,259 | 120,376 | -31,108 | -1,381 | 9,410 | -1,406 |
| 31 | O | 29 | 3 | 2 | 1,429 | 119,472 | 148,938 | -2,744 | 7,552 | -1,047 |
| 32 | C | 31 | 29 | 3 | 1,432 | 110,239 | 149,175 | -3,680 | 8,475 | -0,480 |
| 33 | C | 32 | 31 | 29 | 1,541 | 109,776 | -60,646 | -3,195 | 8,919 | 0,913 |
| 34 | H | 32 | 31 | 29 | 1,070 | 109,291 | 179,341 | -4,635 | 7,999 | -0,389 |
| 35 | H | 32 | 31 | 29 | 1,071 | 109,448 | 59,421 | -3,766 | 9,332 | -1,116 |
| 36 | H | 33 | 32 | 31 | 1,071 | 109,387 | -179,870 | -3,900 | 9,607 | 1,332 |
| 37 | H | 33 | 32 | 31 | 1,070 | 109,559 | -59,930 | -3,108 | 8,065 | 1,551 |
| 38 | H | 33 | 32 | 31 | 1,070 | 109,591 | 60,151 | -2,241 | 9,396 | 0,825 |
| 39 | C | 8 | 6 | 5 | 1,399 | 30,032 | -1,806 | 2,5086 | 9,581 | 0,244 |
| 40 | H | 39 | 8 | 6 | 1,067 | 120,064 | 179,909 | 2,824 | 10,07 | -0,646 |
| 41 | Cl | 7 | 6 | 5 | 1,760 | 120,266 | 0,973 | 0,226 | 6,380 | 1,228 |
| 42 | C | 1 | 2 | 5 | 1,545 | 118,890 | 179,188 | 3,030 | 4,624 | -2,144 |
| 43 | H | 42 | 1 | 2 | 1,069 | 109,155 | -90,456 | 2,679 | 4,308 | -3,103 |
| 44 | H | 42 | 1 | 2 | 1,071 | 109,634 | 29,479 | 3,984 | 5,099 | -2,251 |
| 45 | H | 42 | 1 | 2 | 1,070 | 109,789 | 149,547 | 3,128 | 3,773 | -1,502 |
| 46 | C | 2 | 1 | 14 | 1,538 | 119,005 | 179,430 | 3,369 | 7,405 | -2,638 |
| 47 | O | 46 | 2 | 1 | 1,258 | 120,387 | -179,507 | 3,548 | 8,629 | -2,873 |
| 48 | O | 46 | 2 | 1 | 1,429 | 119,179 | 0,487 | 4,271 | 6,428 | -3,162 |
| 49 | C | 48 | 46 | 2 | 1,426 | 109,521 | 149,574 | 4,809 | 6,891 | -4,400 |
| 50 | H | 49 | 48 | 46 | 1,069 | 109,385 | 60,912 | 5,346 | 7,800 | -4,235 |
| 51 | H | 49 | 48 | 46 | 1,070 | 109,530 | -179,081 | 5,472 | 6,152 | -4,800 |
| 52 | H | 49 | 48 | 46 | 1,069 | 109,388 | -59,104 | 4,011 | 7,066 | -5,090 |
| 53 | H | 5 | 3 | 2 | 1,070 | 109,549 | 119,779 | 1,124 | 8,807 | -1,881 |
| 54 | H | 25 | 20 | 19 | 1,497 | 110,387 | -61,590 | -4,75 | 1,223 | -0,837 |
| 55 | C | 25 | 20 | 19 | 7,293 | 129,936 | -53,582 | -9,377 | 0,300 | 2,741 |
| 56 | C | 55 | 25 | 20 | 1,401 | 103,232 | -59,440 | -8,756 | -0,509 | 3,702 |
| 57 | C | 56 | 55 | 25 | 1,401 | 119,955 | -9,743 | -7,493 | -1,058 | 3,445 |
| 58 | C | 57 | 56 | 55 | 1,401 | 120,074 | 0,085 | -6,848 | -0,793 | 2,228 |
| 59 | C | 58 | 57 | 56 | 1,401 | 119,998 | 0,003 | -7,468 | 0,014 | 1,268 |
| 60 | C | 59 | 58 | 57 | 1,401 | 119,973 | 0,0914 | -8,731 | 0,565 | 1,525 |
| 61 | H | 55 | 25 | 20 | 1,070 | 135,864 | 108,742 | -10,34 | 0,715 | 2,936 |
| 62 | H | 56 | 55 | 25 | 1,070 | 120,050 | 170,295 | -9,247 | -0,709 | 4,632 |
| 63 | H | 57 | 56 | 55 | 1,069 | 119,973 | -179,915 | -7,019 | -1,672 | 4,177 |
| 64 | H | 58 | 57 | 56 | 1,070 | 120,035 | -179,957 | -5,884 | -1,216 | 2,032 |
| 65 | H | 60 | 59 | 58 | 1,070 | 120,041 | 179,815 | -9,204 | 1,187 | 0,793 |
| 66 | S | 59 | 58 | 57 | 1,779 | 119,727 | -179,838 | -6,645 | 0,339 | -0,276 |
| 67 | O | 66 | 59 | 58 | 1,469 | 109,384 | 60,477 | -6,416 | -0,928 | -0,982 |
| 68 | O | 66 | 59 | 58 | 1,470 | 109,623 | -179,568 | -7,482 | 1,216 | -1,107 |
| 69 | O | 66 | 59 | 58 | 1,669 | 109,761 | -59,344 | -5,177 | 1,081 | 0,011 |

Atom N° + NA = ligação; Atom N° + NB = ângulo; Atom N° + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coordenadas cartesianas

Tabela 16 – Dados teóricos da estrutura 3D do maleato de enalapril no estado sólido (otimizado utilizando o método DFT/B3LYP)

| Átomo | Símbolo | NA | NB | NC | Ligação / Â | Ângulo / graus | Diedro / graus | X / Å | Y / Å | Z / Å |
|-------|---------|----|----|----|----------------|-------------------|-------------------|--------|-------|--------|
| 1 | C | | | | | | | 0,812 | 4,945 | 1,829 |
| 2 | C | 1 | | | 1,401 | | | 0,982 | 4,430 | 0,537 |
| 3 | C | 2 | 1 | | 1,402 | 120,020 | | 2,093 | 3,627 | 0,242 |
| 4 | C | 3 | 2 | 1 | 1,401 | 120,062 | 0,237 | 3,032 | 3,334 | 1,240 |
| 5 | C | 4 | 3 | 2 | 1,399 | 119,857 | -0,372 | 2,862 | 3,851 | 2,530 |
| 6 | C | 1 | 2 | 3 | 1,399 | 119,763 | 0,262 | 1,757 | 4,659 | 2,821 |
| 7 | H | 1 | 6 | 5 | 1,071 | 120,111 | 179,332 | -0,038 | 5,555 | 2,057 |
| 8 | H | 2 | 1 | 6 | 1,069 | 119,970 | -179,722 | 0,264 | 4,650 | -0,223 |
| 9 | H | 3 | 2 | 1 | 1,069 | 120,093 | -179,778 | 2,226 | 3,236 | -0,74 |
| 10 | H | 4 | 3 | 2 | 1,070 | 120,223 | 179,652 | 3,878 | 2,716 | 1,020 |

| | | | | | | | | | | |
|----|---|----|----|----|-------|---------|-----------|--------|--------|--------|
| 11 | H | 5 | 4 | 3 | 1,068 | 120,047 | 179,963 | 3,576 | 3,629 | 3,294 |
| 12 | C | 6 | 1 | 2 | 1,536 | 120,505 | 179,577 | 1,593 | 5,222 | 4,241 |
| 13 | C | 12 | 6 | 1 | 1,539 | 108,757 | 90,142 | 0,783 | 4,218 | 5,081 |
| 14 | H | 12 | 6 | 1 | 1,067 | 110,045 | -30,256 | 1,083 | 6,160 | 4,206 |
| 15 | H | 12 | 6 | 1 | 1,073 | 109,094 | -150,215 | 2,563 | 5,361 | 4,678 |
| 16 | C | 13 | 12 | 6 | 1,537 | 110,100 | 176,610 | 0,672 | 4,713 | 6,533 |
| 17 | H | 13 | 12 | 6 | 1,069 | 109,553 | -62,468 | -0,192 | 4,104 | 4,661 |
| 18 | H | 13 | 12 | 6 | 1,068 | 109,044 | 57,484 | 1,287 | 3,275 | 5,079 |
| 19 | H | 16 | 13 | 12 | 1,075 | 109,029 | -59,578 | 1,661 | 4,817 | 6,945 |
| 20 | C | 16 | 13 | 12 | 2,377 | 144,685 | -175,517 | -0,107 | 4,171 | 8,713 |
| 21 | H | 20 | 16 | 13 | 1,069 | 90,325 | -129,802 | -0,602 | 5,117 | 8,778 |
| 22 | N | 20 | 16 | 13 | 2,503 | 101,765 | 145,139 | 1,640 | 5,229 | 10,15 |
| 23 | C | 16 | 13 | 12 | 1,544 | 110,174 | 60,926 | -0,057 | 6,073 | 6,578 |
| 24 | O | 23 | 16 | 13 | 1,258 | 119,994 | 30,121 | -0,925 | 6,350 | 5,710 |
| 25 | O | 23 | 16 | 13 | 1,430 | 120,171 | -149,996 | 0,247 | 7,019 | 7,607 |
| 26 | N | 16 | 13 | 12 | 1,462 | 108,860 | -179,187 | -0,083 | 3,731 | 7,311 |
| 27 | H | 26 | 16 | 13 | 1,500 | 109,966 | 56,376 | 0,572 | 2,385 | 7,212 |
| 28 | C | 20 | 16 | 13 | 1,539 | 145,852 | -2,940 | -0,856 | 3,142 | 9,579 |
| 29 | H | 28 | 20 | 16 | 1,065 | 108,786 | -62,231 | -1,856 | 3,056 | 9,222 |
| 30 | H | 28 | 20 | 16 | 1,067 | 109,615 | 58,143 | -0,364 | 2,196 | 9,519 |
| 31 | H | 28 | 20 | 16 | 1,073 | 109,743 | 178,039 | -0,869 | 3,469 | 10,601 |
| 32 | C | 22 | 20 | 16 | 1,342 | 32,482 | -62,758 | 1,348 | 4,313 | 9,222 |
| 33 | O | 32 | 22 | 20 | 1,260 | 119,808 | 179,109 | 2,263 | 3,585 | 8,750 |
| 34 | C | 22 | 20 | 16 | 1,486 | 93,829 | 119,827 | 0,673 | 6,125 | 10,845 |
| 35 | H | 34 | 22 | 20 | 1,068 | 109,431 | 82,552 | 0,191 | 5,590 | 11,634 |
| 36 | H | 34 | 22 | 20 | 1,071 | 114,059 | -39,104 | -0,080 | 6,529 | 10,200 |
| 37 | C | 34 | 22 | 20 | 1,540 | 102,023 | -161,486 | 1,599 | 7,201 | 11,442 |
| 38 | H | 37 | 34 | 22 | 1,074 | 113,742 | -166,033 | 1,124 | 7,820 | 12,179 |
| 39 | H | 37 | 34 | 22 | 1,070 | 111,496 | 72,267 | 1,990 | 7,847 | 10,683 |
| 40 | C | 37 | 34 | 22 | 1,519 | 98,851 | -43,759 | 2,695 | 6,294 | 11,978 |
| 41 | H | 40 | 37 | 34 | 1,068 | 110,126 | -63,274 | 2,303 | 5,653 | 12,738 |
| 42 | H | 40 | 37 | 34 | 1,069 | 114,772 | 174,667 | 3,542 | 6,806 | 12,383 |
| 43 | C | 22 | 20 | 16 | 1,494 | 157,738 | -55,810 | 3,007 | 5,519 | 10,688 |
| 44 | C | 43 | 22 | 20 | 1,542 | 114,550 | -44,955 | 3,883 | 4,271 | 10,918 |
| 45 | O | 44 | 43 | 22 | 1,252 | 119,827 | 151,835 | 5,130 | 4,362 | 10,839 |
| 46 | O | 44 | 43 | 22 | 1,429 | 120,245 | -28,449 | 3,278 | 3,013 | 11,227 |
| 47 | H | 46 | 44 | 43 | 0,963 | 109,312 | -150,381 | 3,880 | 2,495 | 11,771 |
| 48 | H | 43 | 22 | 20 | 1,070 | 108,868 | 76,243 | 3,516 | 6,162 | 9,999 |
| 49 | C | 25 | 23 | 16 | 1,431 | 108,999 | -146,959 | -0,938 | 7,751 | 7,933 |
| 50 | H | 49 | 25 | 23 | 1,069 | 109,706 | -179,293 | -0,720 | 8,471 | 8,694 |
| 51 | H | 49 | 25 | 23 | 1,069 | 109,327 | 60,643 | -1,686 | 7,074 | 8,288 |
| 52 | C | 49 | 25 | 23 | 1,539 | 109,497 | -59,223 | -1,458 | 8,475 | 6,678 |
| 53 | H | 52 | 49 | 25 | 1,069 | 109,422 | 59,703 | -1,676 | 7,755 | 5,917 |
| 54 | H | 52 | 49 | 25 | 1,070 | 109,524 | 179,7054 | -2,347 | 9,018 | 6,920 |
| 55 | H | 52 | 49 | 25 | 1,070 | 109,531 | -60,303 | -0,712 | 9,155 | 6,322 |
| 56 | C | 26 | 16 | 13 | 3,128 | 139,454 | 0,166 | -1,510 | 0,975 | 6,916 |
| 57 | H | 56 | 26 | 16 | 1,064 | 41,785 | -123,0465 | -1,754 | 1,954 | 7,253 |
| 58 | C | 56 | 26 | 16 | 1,355 | 158,163 | -82,553 | -2,492 | 0,104 | 6,579 |
| 59 | H | 58 | 56 | 26 | 1,069 | 119,884 | -29,392 | -3,517 | 0,405 | 6,643 |
| 60 | C | 58 | 56 | 26 | 1,545 | 119,755 | 150,651 | -2,124 | -1,320 | 6,107 |
| 61 | O | 60 | 58 | 56 | 1,268 | 120,279 | 0,1522 | -0,909 | -1,677 | 6,035 |
| 62 | O | 60 | 58 | 56 | 1,430 | 119,887 | -179,948 | -3,158 | -2,241 | 5,750 |
| 63 | H | 62 | 60 | 58 | 0,965 | 109,842 | -148,849 | -2,877 | -3,143 | 5,950 |
| 64 | C | 56 | 26 | 16 | 1,536 | 78,598 | 71,104 | -0,031 | 0,569 | 6,810 |
| 65 | O | 64 | 56 | 26 | 1,249 | 120,181 | -169,524 | 0,278 | -0,576 | 6,421 |
| 66 | O | 64 | 56 | 26 | 1,430 | 119,478 | 9,655 | 0,984 | 1,519 | 7,143 |
| 67 | H | 26 | 16 | 13 | 1,003 | 109,650 | -63,025 | -1,016 | 3,660 | 6,949 |

Atom N° + NA = ligação; Atom N° + NB = ângulo; Atom N° + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coordenadas cartesianas

Tabela 17 – Comparação entre os dados obtidos de FTIR teóricos e experimentais

| Composto | Atenolol | | | Besilato de Anlodipino | | | Maleato de Enalapril | | |
|--|-----------|---------|---------------|------------------------|---------|---------------|----------------------|---------|---------------|
| | v Teórico | v Exp. | $\Delta v/\%$ | v Teórico | v Exp. | $\Delta v/\%$ | v Teórico | v Exp. | $\Delta v/\%$ |
| Dados FTIR(cm^{-1}) | | | | | | | | | |
| ν_a NH amida primária | 3719,99 | 3353,84 | 9,84 | | | | | | |
| ν_s NH amida primária | 3590,91 | 3171,30 | 11,7 | | | | | | |
| ν OH | | | | | | | 3490,76 | 3215,77 | 7,88 |
| ν NH amina | | | | 3456,13 | 3299,31 | 4,54 | 3395,08 | 3215,77 | 5,28 |
| ν_s CH | | | | 3043,95 | 2936,44 | 3,53 | | | |
| ν CH de anel aromático | | | | | | | 3216,75 | 3024,18 | 5,99 |
| Φ Anel Aromático | | | | 1064,06 | 1033,34 | 2,89 | | | |
| ν CO amida primária + δ NH amida primária | 1754,66 | 1635,67 | 6,78 | | | | | | |
| δ CH _{anel} + ν CC _{anel} | | | | | | | | | |
| δ NH | 1548,87 | 1513,97 | 2,25 | 1806,51 | 1697,69 | 6,02 | | | |
| ν SO | | | | 1073,72 | 1048,34 | 2,36 | | | |
| ν CO de éster | | | | | | | 1737,49 | 1749,84 | -0,71 |
| ν CO de ácido carboxílico | | | | | | | 1700,16 | 1725,88 | -1,51 |
| ν COO de maleato | | | | | | | 1610,03 | 1572,36 | 2,34 |
| ν NH | 1277,54 | 1240,47 | 2,90 | | | | | | |
| ν NC | 1191,50 | 1179,62 | 0,99 | | | | | | |

ν_a : estiramento assimétrico; ν_s : estiramento simétrico; δ : deformação angular no plano; Φ : “breathing” do anel aromático.

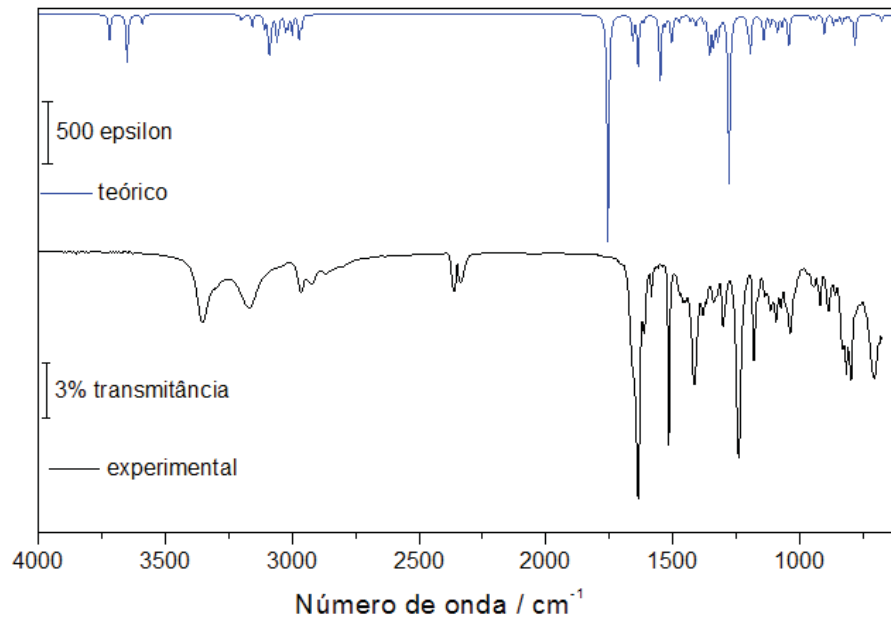


Figura 45- FTIR teórico e experimental do atenolol.

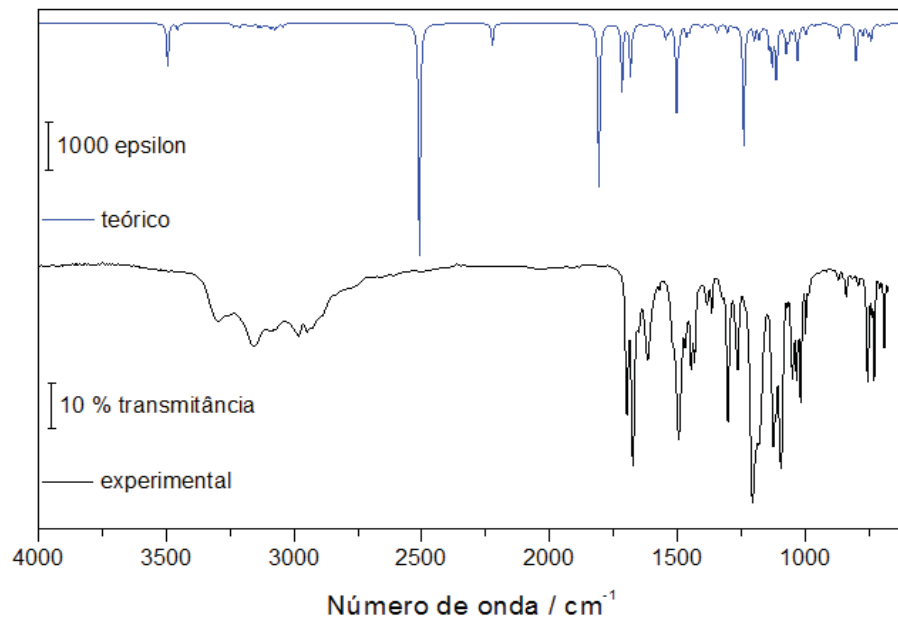


Figura 46- FTIR teórico e experimental do besilato de anlodipino.

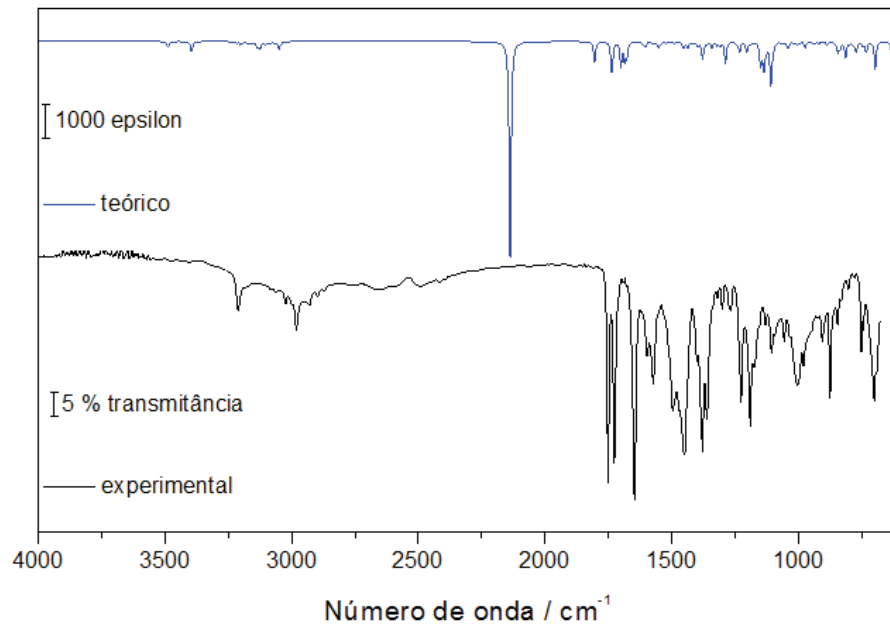


Figura 47- FTIR teórico e experimental do maleato de enalapril.

5.5- Difractometria de raios X pelo método do pó

A Figura 48 mostra os difratogramas de raios X pelo método do pó dos padrões dos fármacos, atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril. Os difratogramas dos produtos de recristalização dos fármacos citados não apresentaram nenhuma mudança relevante quando comparados aos seus padrões, portanto estes não foram mostrados no trabalho. Todos os fármacos se apresentaram no estado cristalino.

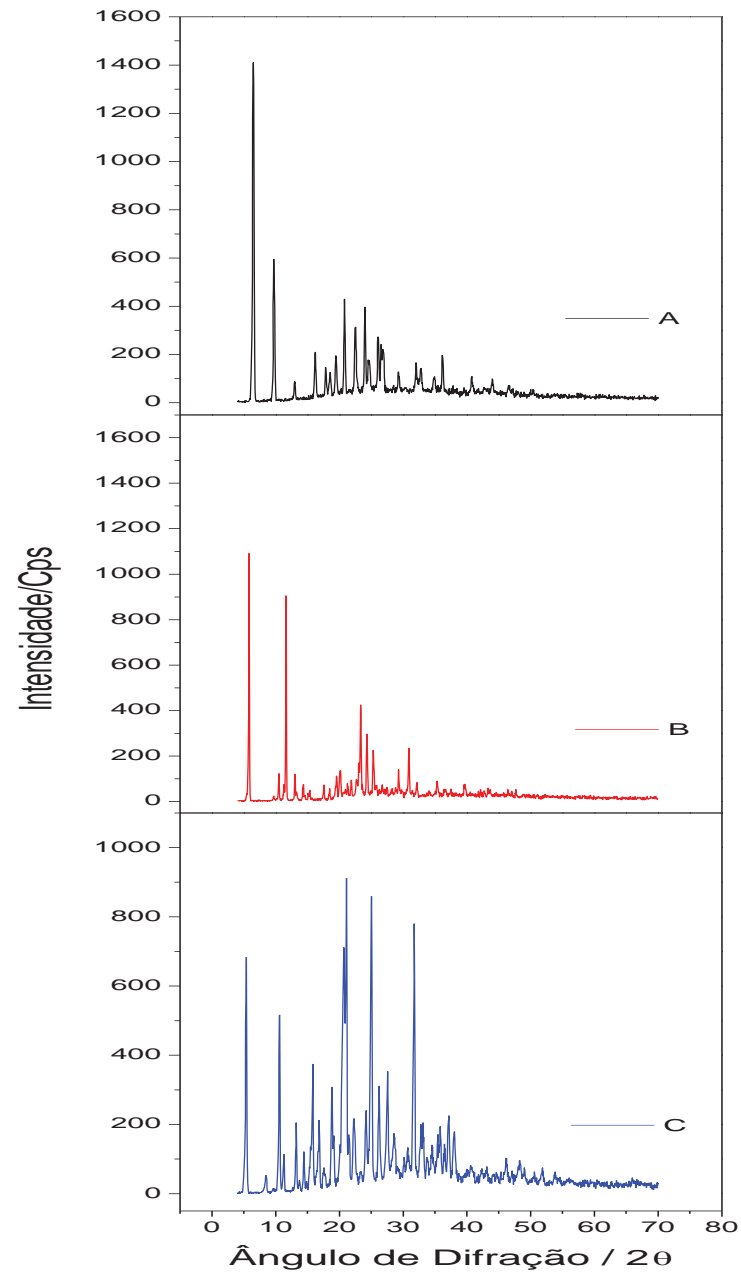


Figura 48- Difratoogramas de raios X pelo método do pó: A- atenolol, B-besilato de anlodipino e C- maleato de enalapril.

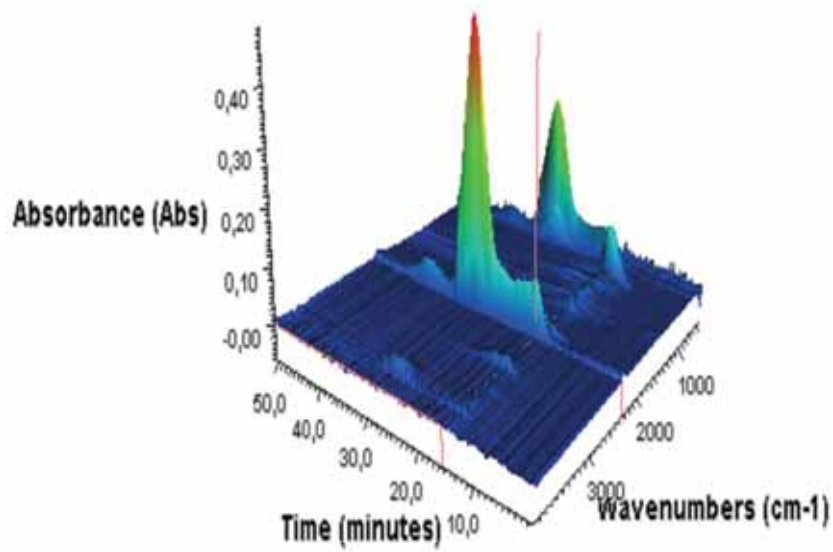
5.6- Termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformação de Fourier (TG-FTIR)

Usando-se a técnica de termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi possível realizar um estudo qualitativo dos produtos gasosos liberados no processo de decomposição dos fármacos durante o aquecimento.

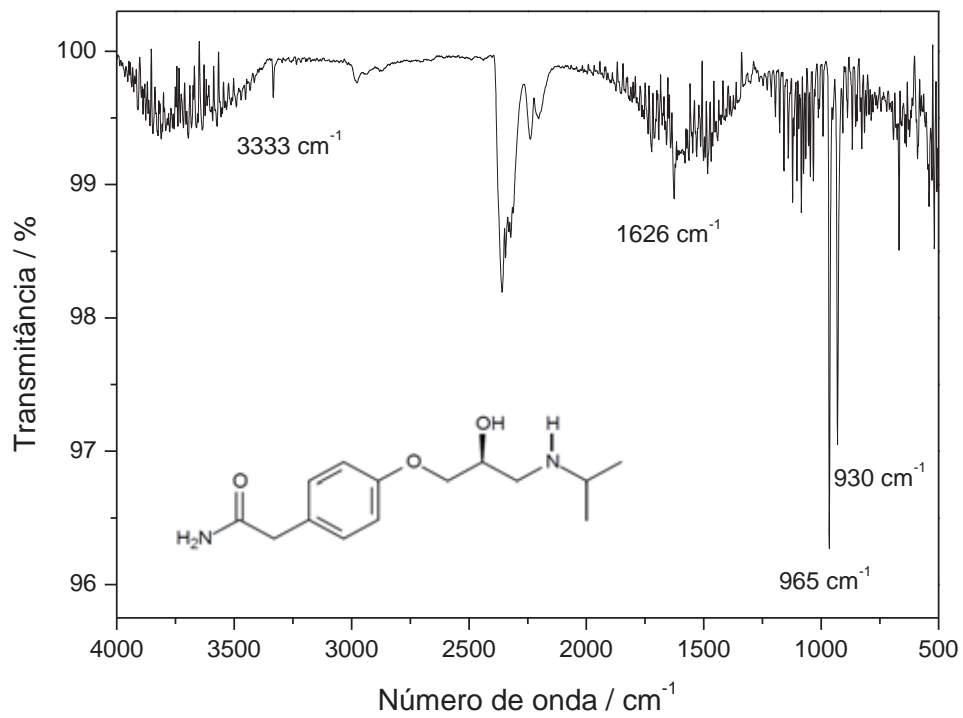
Durante a análise acoplada TG-FTIR obteve-se o espectro de absorção na região do infravermelho dos produtos gasosos liberados durante a degradação do atenolol. Pelo espectro obtido, Figura 49, no tempo aproximado de 9 minutos ($\approx 250^{\circ}\text{C}$) notam-se as seguintes vibrações:

- Na região de 3333 cm^{-1} , há uma banda vibracional de intensidade baixa sugerindo ser de N–H;
- Na região de $1630\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, as bandas vibracionais podem ser correlacionadas aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo NH_3 ;
- Na região de $970\text{-}930\text{ cm}^{-1}$, as bandas vibracionais de intensidade média e fraca sugere-se ao modo vibracional “wagging” N–H.

Após a análise das curvas obtidas pela TG-FTIR, sugere-se que um dos compostos liberados na degradação do atenolol, no tempo de 9 minutos ($\approx 250^{\circ}\text{C}$), seja a amônia.



A



B

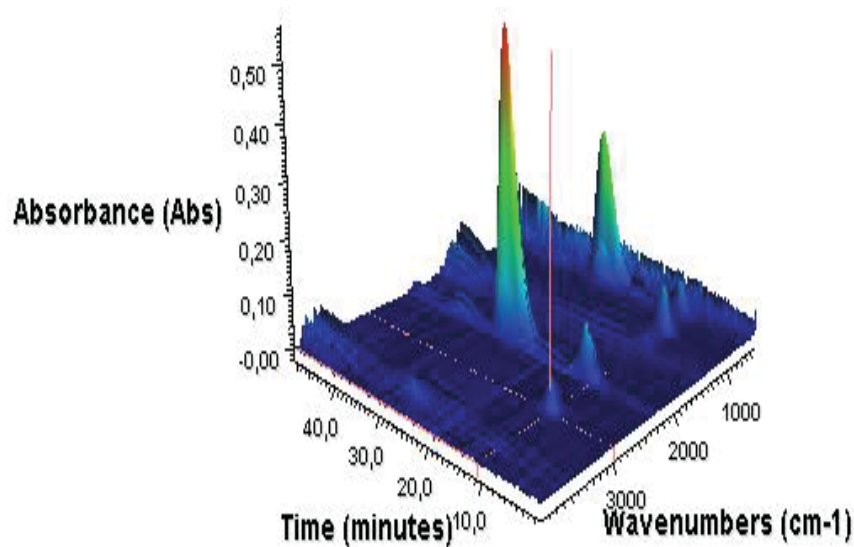
Figura 49- A- Espectro no FTIR em 3D do atenolol; B- Espectro no FTIR dos voláteis obtidos no tempo ≈ 9 minutos para o atenolol.

Na Figura 50 observa-se o espectro na região do infravermelho obtido na análise acoplada TG-FTIR do besilato de anlodipino, no tempo aproximado de 11 minutos ($\approx 244^\circ\text{C}$).

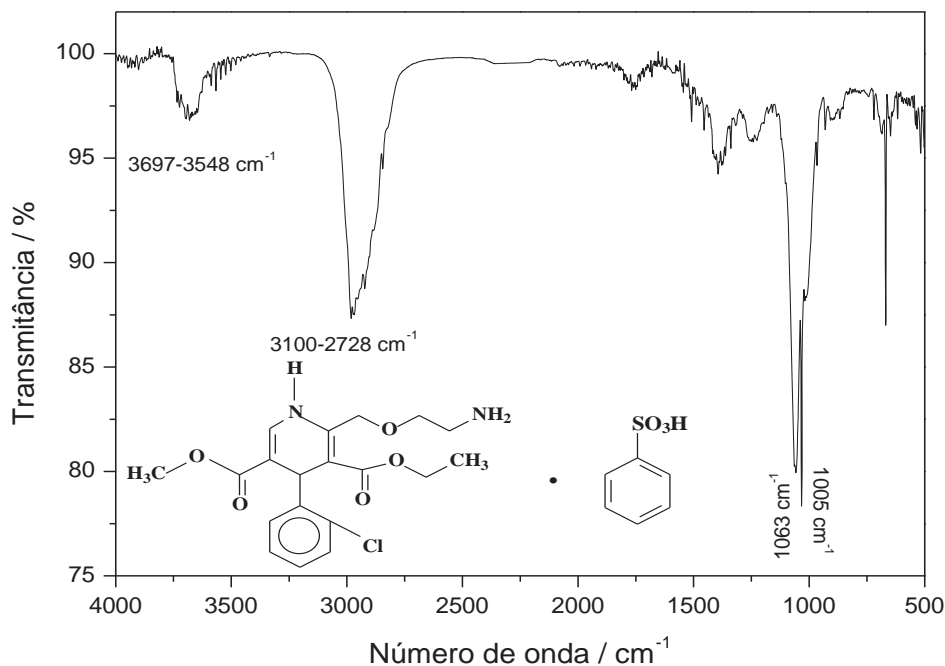
No espectro obtiveram-se as seguintes vibrações:

- Na região de $3700\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$, ocorre uma banda sugerindo ser de O–H;
- Na região de $3100\text{-}2730\text{ cm}^{-1}$, observa-se um pico de intensidade média que sugere estar relacionada ao estiramento C–H de C_{sp}^3 ;
- Na região de $1063\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, as bandas vibracionais presentes podem ser correlacionadas ao estiramento C–O;

Deste modo, a análise das curvas obtidas pela TG-FTIR sugere que um dos compostos liberados na degradação do besilato de anlodipino, no tempo de 11 minutos, seja metanol.



A



B

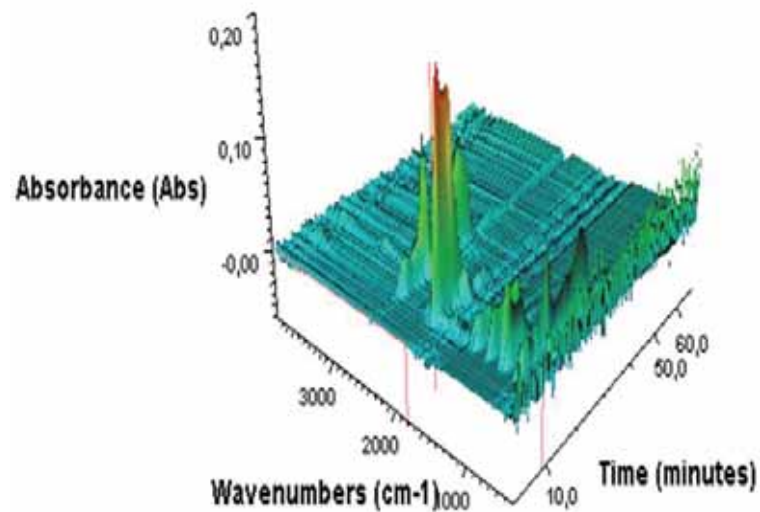
Figura 50- A- Espectro no FTIR em 3D do besilato de anlodipino; B- Espectro no FTIR dos voláteis obtidos no tempo \approx 11 minutos do besilato de anlodipino.

Durante a análise acoplada TG-FTIR obteve-se o espectro no infravermelho dos produtos gasosos liberados durante a degradação do maleato de enalapril. No espectro obtido, Figura 51, no tempo aproximado de 9 minutos (\approx 201°C), obtiveram as seguintes vibrações:

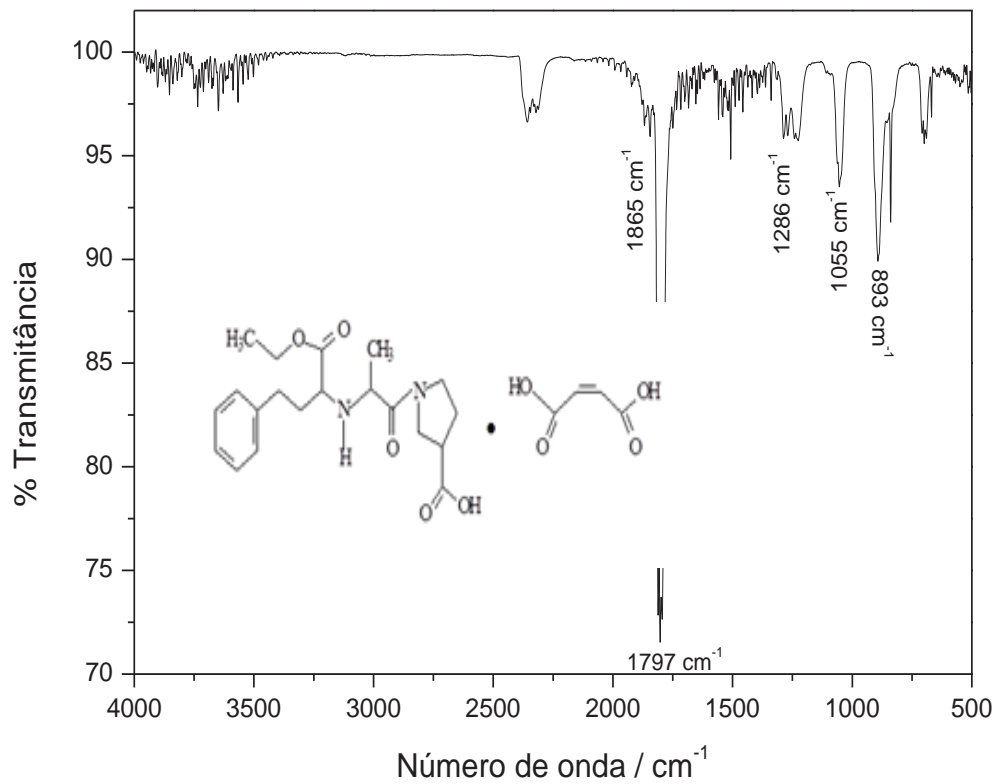
- Na região de 1868-1844 cm^{-1} , as bandas presentes podem ser correlacionadas a deformação angular assimétrica C=O do anidrido cíclico;
- Na região de 1812-1750 cm^{-1} , as bandas presentes podem ser correlacionadas a deformação angular simétrica C=O do anidrido cíclico;
- Na região de 1287-1270 cm^{-1} , as bandas podem estar correlacionadas ao estiramento C—O de um anidrido cíclico.

- Na região de $1242 - 1055 \text{ cm}^{-1}$, os picos podem ser atribuídos ao movimento de deformação angular do grupo C—C de um anidrido cíclico.
- O pico em $\approx 894 \text{ cm}^{-1}$ pode ser relacionado com a deformação angular do grupo C—O de um anidrido cíclico.

Deste modo após a análise das curvas obtidas pela TG-FTIR, sugere-se que um dos possíveis compostos liberados na durante o aquecimento do maleato de enalapril, no tempo de 9 minutos, seja o anidrido maléico.



A



B

Figura 51- A- Espectro no FTIR em 3D do maleato de enalapril; B- Espectro no FTIR dos voláteis obtidos no tempo ≈ 9 minutos do maleato de enalapril.

O ácido maléico durante o processo de aquecimento sofre uma reação de desidratação acarretando na formação do anidrido maléico [57], Figura 52.



Figura 52- Reação de desidratação do ácido maléico.

6. CONCLUSÃO

As curvas TG-DSC obtidas dos compostos puros e recristalizadas concerniram informações sobre estabilidade térmica, decomposição térmica e interações entre os fármacos e os solventes utilizados no processo de obtenção de cristais. Dessa forma, verificou-se que o atenolol apresenta maior estabilidade térmica e o maleato de enalapril menor estabilidade. Observa-se também pela curva DSC que os picos endotérmicos atribuídos à fusão do besilato de anlodipino e do maleato de enalapril ocorrem, aproximadamente, em conjunto com a etapa de perda de massa do fármaco observado na curva TG.

As curvas TG obtidas mostraram que o atenolol padrão apresentou maior estabilidade térmica quando comparado aos seus produtos de recristalização, sendo que entre eles os cristais obtidos em tetrahydrofurano foi o qual apresentou maior instabilidade térmica. Com relação ao besilato de anlodipino, houve um aumento na estabilidade térmica do composto padrão quando recristalizado em metanol juntamente com tetrahydrofurano (50% v/v), demonstrando que a mistura de solventes, nesse caso, promoveu a formação de um cristal mais estável termicamente, pois quando o fármaco foi recristalizado nos mesmos solventes, separadamente, este provocou o surgimento de cristais mais susceptíveis a variação térmica. No caso do maleato de enalapril, as recristalizações realizadas diminuíram a estabilidade térmica comparada ao fármaco padrão.

Os espectros de FTIR obtidos do atenolol e do maleato de enalapril quando comparados com seus respectivos produtos de recristalização não apresentaram mudanças significativas em seus espectros.

O espectro de FTIR do produto de recristalização do besilato de anlodipino em metanol apresentou desdobramentos e sobreposição de picos no espectro quando comparados ao espectro do fármaco padrão comprovando a obtenção do solvatomorfo.

Os cálculos teóricos auxiliaram na interpretação dos espectros de absorção na região do infravermelho e os resultados obtidos, mostraram boa correlação quando comparados com os valores experimentais.

Os difratogramas de raios X pelo método do pó mostraram que todos os fármacos e seus produtos de recristalização apresentaram-se no estado cristalino.

As curvas obtidas através da técnica acoplada de TG-FTIR para o atenolol mostrou que um dos possíveis compostos voláteis liberados em aproximadamente 250°C seja a amônia. Já para o besilato de anlodipino, na temperatura de aproximadamente 244°C, observa-se no espectro bandas que permitem sugerir que o composto liberado seja o metanol. As bandas obtidas no espectro do maleato de enalapril, em aproximadamente 201°C, sugerem a liberação do composto anidrido maléico. Isto é possível, pois em temperaturas superiores à 180°C o ácido maléico sofre desidratação, favorecendo a formação do anidrido maléico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.48, n.3, p.237-241, 2002.
- 2- **World Health Organization**. International drug monitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneva: WHO; p.1-24, 1969.
- 3- DAINESI, S. M. Pharmacovigilance: More than ever, an overall responsibility. **Clinics**. v.60, n.4, p.267-270, 2005.
- 4- SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of Crystal Growth**, v.211, p. 122-136, 2000.
- 5- GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v.248, p. 1-59, 1995.
- 6- GIRON, D.; MUTZ, M.; GARNIER, S. Solid-state of pharmaceutical compounds. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. (2004), 77(2), 709-747.

- 7- GIRON, D. Characterization of salts of drug substances. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** (2003), 73(2), 441-45.
- 8- GIRON, D. Characterization of pharmaceuticals by thermal analysis. **American Pharmaceutical Review** (2000), 3(2), 53-54, 56, 58-61.
- 9- GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo- polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** (2001), 64(1), 37-60.
- 10- CHEUNG, E. Y.; PETERSON, M. L. Reconciling thermal and structural data from the polymorphic transitions of malonamide. **Thermochimica Acta**. 482(1-2), 57-61, 2009.
- 11- CAETANO, N. **BPR, Guia de remédios**. São Paulo: Escala, 2008/2009.
- 12- CARSTENSEN, J. T. Advanced Pharmaceutical Solids, In: **Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series**, Vol. 110. SWARBRICK, J. (Ed.), Marcel Dekker, New Yourk, N.Y., 2001.
- 13- GIRON, D. Thermal analysis, microcalorimetry and combined techniques for the study of pharmaceuticals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. .56, n.3, p. 1285-1304, 1999.
- 14- BRITTAIN, H. G. (Ed.), Polymorphism in pharmaceutical solids. In: **Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series**, Volume 95, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1999.

- 15- FINI, A.; FAZIO, G.; BENETTI, L.; GHEDINI, V. Thermal analysis of some diclofenac salts with alkyl and alkylhydroxy amines. **Thermochimica Acta**. 464(1-2), 65-74, 2007.
- 16- IKEDA, Y.; HIRAYAMA, T.; TERADA, K. Application of thermally stimulated current measurement to the polymorphic characterization of drug substances. **Thermochimica Acta**. 431(1-2), 195-199, 2005.
- 17- FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003. P. 37-45.
- 18- IONASHIRO, M. **Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo: Giz, 2005.
- 19- ROUQUEROL, J.; WADSÖ, I.; HAINES, P. J. In: **Handbook of Thermal Analysis & Calorimetry**; Gallagher, P.; Brown M., eds.; Elsevier: Amsterdam, 2007, vol. 5, p. 21-62.
- 20- WENDLANDT, W. W., **Thermal Analysis**. vol. 19, 3. ed. New York: John Willey & Sons, 1986.
- 21- SKOOG, D. A.; HOLLER, J. F.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5. ed. Brookman, São Paulo, 2002.

- 22- SANT' ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos. **Revista Virtual de Química**. 1, 1, 49-57, 2009.
- 23- RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: Modelagem molecular. **Química Nova na Escola**. 3, 43-9, 2001.
- 24- LEACH, A. R. **Molecular Modeling: Principles and applications**. 2 ed. London: Prentice Hall, 2001.
- 25- Disponível em :<
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=36873&janela=1 >.
Acesso em: 10 nov. 2011.
- 26- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- 27- CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- 28- GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- 29- KATZUNG, B. G. **Farmacologia: Básica & Clínica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

- 30- HELFAND, M.; PETERSON, K.; DANA, T. **Drug class review on beta adrenergic blockers.** 2007.
- 31- CONSOLOM-COLOMBO, F. M.; IRIGOYEN, E. M.; KRIEGER, E. M. **Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial.** In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD (orgs.), Hipertensão. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 59-65.
- 32- EMILIEN,G.; MALOTEAUX, J. M. Current therapeutic uses and potencial of beta-adrenoceptor agonists and antagonists. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** v.53, p.389-404,1998.
- 33- BORTOLOTTTO, L. A.; COLOMBO, F. M. C. Betabloqueadores Adrenérgicos. In: **Revista Brasileira de Hipertensão.** v.16, n.4, p.215-220, 2009.
- 34- KOROLKOVAS, A. *et al.* **Dicionário Terapêutico Guanabara.** Editora Guanabara Koogan S. A, 2000.
- 35- MUNSON, P. L. **Principles of Pharmacology-** Basic concepts & Clinial Aplications. Chapman & Hall. New York; 1996.
- 36- MCEVOY, G. K. AHFS Drug Information 1999. 40.ed. **Revised American Society of Health-System Pharmacists.** Fevereiro, 1999.

- 37- The MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs and biological. 13.ed. New Jersey: Whitehouse Station, 2001.
- 38- DIBBERN, H.W. et al. **UV and IR Spectra: Pharmaceutical Substances (UV and IR) and a Pharmaceutical and Cosmetic Excipients (IR)**. Edition Cantor, 2002.
- 39- MOFFAT, A.C. et al. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**. 3.ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2004.
- 40- ESTEVES DE CASTRO, R. A.; et al. Infrared spectroscopy of racemic and enantiomeric forms of atenolol. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 67, n. 5, p. 1194-1200, 2007.
- 41- DEVI, A.S.L; RAO, Y.S; SATISH, M; JYOTHI, G; RAO, B;OMDUTT,T. Structure elucidation of thermal degradation products of amlodipine. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v.45, p. 688-691, 2007.
- 42- ANANCHENKO, G.; NOVAKOVIC, J.; LEWIS, J. Anlodipine Besylate, Cap. 2. In: BRITTAIN, H. G. (Ed.). **Profiles of drug substances, excipients and related methodology**. Toronto: Elsevier, 2012. v. 37. p. 31-77.

- 43- JOSHI, S.; KARBHARI, P.; BHOIR, S. RP-LC simultaneous determination of nebivolol hydrochloride and amlodipine besilate in bi-layer tablets. **Chromatographia**, v. 70, n. 3, p.557-561, 2009.
- 44- PORTUGAL. **Farmacopeia Portuguesa**. 7. ed. Lisboa: Ministério da Saúde, 2002.
- 45- BRITISH. Pharmacopoeia 2007. 5. London: The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2007.
- 46- SZABO, L. et al. Spectroscopic and theoretical study of amlodipine besylate. **Journal of Molecular Structure**, v. 924-926, p.385-392, 2009.
- 47- KÜLKAMP, Irene Clemes. **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE ANTIHIPERTENSIVOS. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIAS ANALÍTICAS: TITULOMÉTRICA, ESPECTROFOTOMÉTRICA E CROMATOGRÁFICA**. 2003. 188 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Departamento de Centro De Ciências Da Saúde, Universidade Federal De Santa Catarina, Florianópolis, 2003.
- 48- IP, D. P; BRENNER, G. S. **Enalapril Maleate**. Cap. 6. In: FLOREY, K. Analytical profiles of drug substances. New York: Academic Press, 1987. v. 16.
- 49- WIDJAJA, E.; et aol. Multivariate data analysis as a tool to investigate the reaction kinetics of intramolecular cyclization of enalapril maleate studied by isothermal and non-isothermal FT-IR microscopy. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 4-5, p. 349-356, 2007.

- 50- A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **J. Chem. Phys.** 98 (1993) 5648–5652.
- 51- C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Phys. Rev. B.** 37 (1988) 785–789.
- 52- Gaussian 09, Revision **A.02**, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 53- GaussView, Version 5.0.8, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. **Semichem Inc.**, Shawnee Mission KS, 2000–2008.

- 54- NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 4. ed. New York: Wiley, 1986.
- 55- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Spectrometric identification of organic compounds**. 4th ed. New York: Wiley, 1981.
- 56- COATES, J. **Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach**. In: Encyclopedia of Analytical Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons, 2000.
- 57- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2005. Vol.1.