



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

JOSÉ ANTÔNIO PEREIRA

**CRISTAIIS MULTICOMPONENTES FARMACÊUTICOS DE CARVEDIOL
COMO ESTRATÉGIA PARA MELHORAR A ESTABILIDADE TÉRMICA**

Campo Grande

2025

JOSÉ ANTÔNIO PEREIRA

**CRISTAIS MULTICOMPONENTES FARMACÊUTICOS DE CARVEDIOL
COMO ESTRATÉGIA PARA MELHORAR A ESTABILIDADE TÉRMICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Júnior

Campo Grande
2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus pelo amparo, companheirismo e a oportunidade de hoje estar aqui realizando um grande sonho de minha vida estudantil e profissional, durante todo este período de quatro anos de estar defendendo a minha tese de Doutorado em Química.

Aos meus pais, João José Pereira e Luzia Rodrigues Pereira, pelo apoio, confiança, carinho e por terem me ensinado os valores da vida, simplesmente vocês são especiais e maravilhosos para as minhas realizações. Sempre ficaram na torcida por mim e motivando para o meu melhor. Minha singela e humilde retribuição por tudo que fizeram e fazem por mim.

Aos meus irmãos Leandro José Pereira, Luciano José Pereira, Josilene Rodrigues Pereira, Poliana Rodrigues Pereira, por estarem sempre comigo em todas as minhas lutas, nunca mediram esforços para me ajudar, torceram e com essa energia radiante de vocês foi maravilhoso para que eu alcançasse os meus sonhos. Amo todos vocês, e vocês sabem disso.

"Agradeço de coração à minha esposa, Claudilene dos Santos Almeida, por ser uma fonte inesgotável de apoio e incentivo ao longo da minha jornada acadêmica. Sua presença constante e seu equilíbrio foram fundamentais para que eu pudesse superar os desafios e alcançar meus objetivos. Obrigado por acreditar em mim e por me ajudar a realizar o meu sonho de concluir o doutorado em Química. Você é a minha rocha, o meu porto seguro e a minha inspiração. Eu te amo mais do que palavras podem expressar."

As minhas queridas filhas, Thaynnara Almeida de Carvalho e Lorryne Almeida de Carvalho, a minha gratidão por todo o apoio e amor que vocês me deram durante essa jornada longa e desafiadora do meu doutorado em Química. Vocês, juntamente com a sua mãe, foram a minha fonte de inspiração e motivação. Vocês não mediram esforços para me incentivar a lutar e superar os obstáculos. Agora, ao alcançar o título de Doutor em Química, eu sei que isso não seria possível sem o seu amor e apoio incondicional. Vocês são a minha maior alegria e orgulho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Júnior, grande mestre, por ter me aceito em sua equipe de trabalho, suas palavras de sabedoria, os seus conselhos e as suas críticas construtivas foram fundamentais para o meu crescimento como pesquisador e como pessoa. Você foi mais do que um orientador, foi um mentor, um guia e um amigo. Agora, ao receber esse título de Doutor em Química pela UFMS, eu sei que isso não seria possível sem a sua ajuda e orientação. Eu sou eternamente grato a ti por tudo que fizeste por mim.

RESUMO

A compreensão e manipulação das propriedades físico-químicas do estado sólido dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) são cruciais para o desenvolvimento de novos medicamentos. Entre as propriedades relevantes de um fármaco, destacam-se a solubilidade, a dissolução intrínseca, a permeabilidade e a biodisponibilidade. Nesse contexto, a engenharia de cristais de compostos farmacêuticos surge como uma ferramenta essencial. Ela permite o planejamento racional e o desenvolvimento de novas formas sólidas por meio do uso estratégico de *synthons* supramoleculares. O Carvedilol (CVD) é um anti-hipertensivo da classe dos betabloqueadores serve para tratar doenças do sistema cardiovascular. Este IFA está presente na classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, exibindo baixa solubilidade e alta permeabilidade. A partir de uma pesquisa na literatura e após uma análise detalhada da interação molecular, foram obtidos cristais com os ácidos: nítrico, maleico, benzóico e *p*-toluenosulfônico. Os sais foram preparados por métodos de cristalização evaporativa e as fases foram caracterizadas por meio da difração de raios X em monocrystal e análises térmicas, e complementada com dados provenientes da difração de raios X em pó. Foram obtidos quatro sais de Carvedilol: Nitrato (CVD-NO₃), Maleato (CVD-MAL), Benzoato (CVD-BZN) e o Tosilato (CVD-TOS). As estruturas cristalinas dos sais nitrato e maleato são isoestruturais. Ambas cristalizam no grupo espacial triclinico *P* e se apresentam como hidratos, devido à incorporação de moléculas de água na rede cristalina. O CVD-TOS apresenta-se como um hidrato, cristalizando no grupo espacial *Fdd2*. Em contraste, o CVD-BZN cristaliza no grupo *P* com uma estrutura anidra. As análises térmicas constatam que o sal de CVD-BZN é o mais estável termicamente, ocorrendo sua degradação em 160°C, enquanto para o CVD-MAL, ocorre a desidratação em 75,6 °C e sua degradação em 171 °C, com menor estabilidade. Portanto, os resultados apresentados neste trabalho trazem importantes e inovadoras contribuições científicas, principalmente no que se refere à possibilidade de melhoria das propriedades biofarmacêuticas dos IFAs estudados.

Palavras-chaves: Engenharia de cristais; Difração raios X; Carvedilol; Sais; Estado sólido.

ABSTRACT

Understanding and manipulating the physicochemical properties of the solid state of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) are crucial for the development of new drugs. Among the relevant properties of a drug, solubility, intrinsic dissolution, permeability, and bioavailability stand out. In this context, crystal engineering of pharmaceutical compounds emerges as an essential tool. It enables rational planning and the development of new solid forms through the strategic use of supramolecular synthons. Carvedilol (CVD), an antihypertensive drug belonging to the beta-blocker class, is used to treat cardiovascular diseases. This API falls into Class II of the Biopharmaceutical Classification System (BCS), exhibiting low solubility and high permeability. Based on a literature search and a detailed analysis of molecular interaction, crystals were successfully obtained using the following acids: nitric, maleic, benzoic, and *p*-toluenesulfonic. The salts were prepared via evaporative crystallization methods, and the resulting phases were characterized using single-crystal X-ray diffraction and thermal analysis, complemented by powder X-ray diffraction data. Four Carvedilol salts were obtained: Carvedilol Nitrate (CVD-NO₃), Carvedilol Maleate (CVD-MAL), Carvedilol Benzoate (CVD-BZN), and Carvedilol Tosylate (CVD-TOS). The crystal structures of the nitrate and maleate salts are isostructural. Both crystallize in the triclinic space group $P\bar{1}$ and present as hydrates due to the incorporation of water molecules into the crystal lattice. CVD-TOS also presents as a hydrate, crystallizing in the *Fdd*2 space group. In contrast, CVD-BZN crystallizes in the triclinic space group $P\bar{1}$ with an anhydrous structure. Thermal analyses confirm that the CVD-BZN salt is the most thermally stable, with degradation occurring at 160 °C. For CVD-MAL, dehydration occurs at 75.6 °C and degradation at 171 °C, indicating lower stability. Therefore, the results presented in this work provide important and innovative scientific contributions, particularly concerning the possibility of improving the biopharmaceutical properties of the studied APIs.

Keywords: Crystal engineering; X-ray diffraction; Carvedilol; Salts; Solid state.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do Carvedilol. Os átomos de Hidrogênios estão ausentes, para melhor visualização	17
Figura 2 - Obtenção de diferentes formas sólidas de APIs (a). Classificação para diferentes formas sólidas de APIs (b)	18
Figura 3 – (a) Polimorfismo Orientacional do Paracetamol. Forma I – monoclínica e Forma II – ortorrômbica (Da Silva, 2010). (b) Polimorfismo Conformational do Mebendazol. Estruturas polimórficas do Mebendazol, com distâncias intermoleculares na Forma A e C. (De Araújo et al., 2012).....	22
Figura 4 – Dímero com os enantiômeros S-CVD ⁺ . O anel na cor verde representa um synthon supramolecular.....	27
Figura 5 – Preparo do sal nitrato de carvedilol (CVD-NO ₃) e as representações das reações químicas (a) – Protonação direta (ácido-fármaco) resultando em degradação da amostra. (b) Obtenção do monocristal por meio da troca iônica por precipitação (c) – Equações químicas da troca iônica por precipitação, enumeradas de acordo com as etapas descritas no texto, utilizando a molécula original do Polimorfo II do CVD.....	30
Figura 6 – Preparo dos sais orgânicos de carvedilol pela protonação direta. (a) - A protonação direta do ácido málico sobre o fármaco resultando na formação de monocristais Maleato de Carvedilol (CVD-MAL) com morfologia de agulhas. E de modo análogo fez para os sais de benzoato e tosilato de carvedilol. (b) – Equações químicas da protonação direta na obtenção dos sais orgânicos, de cima para baixo: maleato, benzoato e tosilato de carvedilol, utilizando as moléculas originais dos fármacos.....	31
Figura 7 - Cristais dos Fármacos: (a) Nitrato de Carvedilol; (b) Maleato de Carvedilol; (c) Benzoato de Carvedilol	35
Figura 8 - Unidade assimétrica do cristal CVD-NO ₃	37

Figura 9 - Conformações dos enantiômeros. (a) representação dos planos e ângulos de torção (diedrais) na cadeia acíclica. (b) Valor do ângulo entre o plano da porção aromática do carbazol com o plano médio do diedro (c) Valor do ângulo entre o plano da porção aromática do metoxifenil com o plano médio do diedro. 38

Figura 10 - Interações do tipo ligações de hidrogênio no cristal CVD-NO₃.**Figura (a):** (a1) interações do grupo amônio (-NH₂⁺) com a hidroxila (-OH) entre as unidades catiônicas; (b1) o cátion (-NH₂⁺) interage com moléculas de água, uma vez que o outro enantiômero forma um arranjo igual e em (c) interação do grupo (-NH-) do carbazol do enantiômero (R) com moléculas de água e íons nitratos do enantiômero (S). **Figura (b):** Montagem das cadeias 1D a partir de unidades catiônicas (R···R) ao longo do eixo cristalográfico c. 39

Figura 11 - Interações do tipo ligações de hidrogênio (a) e não clássicas (b) no cristal CVD-NO₃. (a) Interação das unidades catiônicas, grupo amônio com moléculas de água, que por esse reconhecimento, garante conformação e estabilidade ao cristal. (b) Empilhamento das unidades catiônicas ($\pi \cdots \pi$) com deslocamento angular aproximadamente 21° em relação a interação fraca indicada nesta figura. 40

Figura 12 - Interações do tipo Ligações de Hidrogênio no cristal. (a) Interação das moléculas de água com os íons nitratos, Ligação de hidrogênio entre os íons nitratos que por sua vez se conectam aos pares duplos iônicos. (b) Cadeias enantiomericamente enriquecidas formando camadas racêmicas paralelas ao eixo cristalográfico b. (c) Formação de *vacância* no empacotamento das moléculas de carvedilol, Visão do empacotamento cristalino do sal CVD-NO₃. (d) no plano cristalográfico ab e (e) no plano ac. 41

Figura 13 - Comparação dos padrões de similaridade e sobreposição dos dois polimorfos nitrato e maleato de carvedilol. (a) sobreposição do teste de similaridade de empacotamento (b) sobreposição do empacotamento cristalino. (c) - Unidade assimétrica do cristal CVD-MAL..... 42

Figura 14 - Planos entre as porções aromáticas dos cátions (R)-CVD⁺, do nitrato e maleato. (a) Ângulo de 9,46° entre os grupos aromáticos carbazol e metoxifenil do CVD-NO₃ (b) No CVD-MAL, o ângulo é de 1,73° entre os mesmos grupos aromáticos. Arranjo da molécula de água na

estabilidade do cátion. (1) Interação ligação de hidrogênio do cátion com a molécula de água ($\text{NH}^+ \cdots \text{O}_w$). (2) Ligação de hidrogênio da molécula de água com o grupo metoxil ($\text{O}_w\text{H} \cdots \text{O}_{\text{metoxil}}$) 43

Figura 15 - Forças intermoleculares - Ligações de Hidrogênio entre os pares iônicos duplos com suas moléculas adjacentes. (1) unidade catiônica com água e está com maleato. (2). grupo carbazol com maleato. (3) maleato com a hidroxila do álcool pertencente a cadeia acíclica. (b) - Bicamada de maleatos dentro de vazios no empacotamento das moléculas de CVD ao longo do eixo cristalográfico b. 44

Figura 16 - (a) Unidade assimétrica do cristal Benzoato de CVD. (b) – Sobreposição dos difratogramas em pó do CVD-BZN (na cor vermelho) de minha pesquisa comparada ao do autor Hiendrawan (2016), (na cor preto)..... 45

Figura 17 - (a) Sobreposição das conformações moleculares dos cátions, a partir do grupo carbazol do CVD (enantiômeros R) dos sais nitrato de carvedilol (CVD- NO_3^-), maleato de carvedilol (CVD-MAL), benzoato de carvedilol (CVD-BZN) e tosilato de carvedilol (CVD-TOS). (b) Unidade catiônica S-CVD $^+$. (c) Ângulo entre os planos médio do metoxifenil com o diedro (C3A-N1A-C2A-C1A). (d) Ângulo entre as partes aromáticas do S-CVD $^+$. (e) Ligação de hidrogênio intramolecular no cátion CVD do sal de CVD-BZN. (f) ângulo entre os planos médio do carbazol com o diedro (C5A-C4A-C3A-N1A)..... 46

Figura 18 - Ligações de hidrogênio 1D no composto CVD-BZN, ao longo do eixo b..... 47

Figura 19 - (a) - Interações no empacotamento cristalino do CVD-BZN bidimensionalmente. (a1) - interações do tipo ($\text{CH} \cdots \pi$) com distância de 3,8 Å entre a porção do carbazol e o metoxifenil. (a2) – Interação do tipo ($\text{CH} \cdots \text{O}$) entre a cadeia central alifática e o grupo metoxifenil com distância de 3,2 Å. (a3) – Interação ($\text{CH} \cdots \pi$) entre as moléculas do sal CVD-BZN ao longo da direção 1D. (b) – Formação de cadeias tridimensionais na direção [100]. (b1) - interação do tipo ($\text{CH} \cdots \pi$) com o anel do metoxifenil de cadeias adjacentes ao longo do eixo cristalográfico a. (c) – Empacotamento do cristal. 48

Figura 20 – Unidade assimétrica do cristal CVD-TOS. 48

Figura 21 - (a) - Ângulos de torção da cadeia alifática central com seus diedros. (b) Ângulo entre os planos do carbazol com o seu diedro (C5A-C4A-C3A-N1A). (c) Ângulo entre os anéis aromáticos na própria molécula do CVD.....	49
Figura 22 - Interações do tipo ligação de hidrogênio entre o cátion amônio e seus aceptores de elétrons. (a) O CVD ⁺ interage ao longo da direção [001] com a hidroxila de seu enantiômero correspondente e (b) com molécula de água. (d) Cadeia 1D com unidades iônicas ao longo do eixo <i>c</i>	50
Figura 23 - Visão do empacotamento da estrutura do cristal ao longo do plano ac. (a) Ligações de hidrogênio feitas pelo tosilato dando arquitetura ao cristal. (b) Conectividade do contra-íon com moléculas antiparalelas em bicamadas, do tipo (CH $\cdots\pi$), podendo montar o cristal de forma coesa e compacta.	51
Figura 24 - Empacotamento do sal CVD-TOS, mostrando a rede de Ligações de Hidrogênio entre as cadeias adjacentes.	51
Figura 25 - Difratogramas calculados (calc) e experimentais (exp) dos sais nitrato (CVD-NO ₃), maleato (CVD-MAL), benzoato (CVD-BZN) e tosilato (CVD-TOS). Os difratogramas simulado e experimental do CVD foram acrescentados para critérios de comparação.....	53
Figura 26 - Conformações do Carvedilol, mantendo um padrão estrutural. (a) Polimorfo II do CVD. (b) CVD-HCl-H ₂ O. (c) CVD-NO ₃ . (d) CVD-MAL. (e) CVD-BZN. (f) CVD-TOS	54
Figura 27 - Visão do empacotamento Cristalino do Carvedilol. (a) Polimorfo II do CVD. Corredores hidrofóbicos na cor azul. (b) CVD-HCl-H ₂ O. (c) CVD-NO ₃ . O empacotamento cristalino, destacando os vazios polares com círculos azuis. (d) CVD-MAL. Diagrama de empacotamento exibindo o arranjo dos ânions, com círculos azuis destacando as zonas polares dentro da estrutura cristalina. (e) CVD-BZN. (f) CVD-TOS. A área azul indica a zona polar dentro da estrutura em forma de corredores.....	56

Figura 28 - Curvas TGA (linha tracejada azul) e DSC (linha contínua vermelha) dos compostos de carvedilol (CVD): nitrato de carvedilol (CVD-NO₃), maleato de carvedilol (CVD-MAL), benzoato de carvedilol (CVD-BZN) e tosilato de carvedilol (CVD-TOS). Para o (CVD-HCl-H₂O) a curva TGA (linha tracejada preta) e DSC (linha contínua vermelha), segundo (Diniz et al., 2019) e Polimorfo II do CVD neutro fazendo inferência apenas as curvas TG (linha contínua preta) e DSC (linha tracejada preta). (Gallo et al., 2015)..... 58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos sobre o fármaco carvedilol consultados no banco de dados da CSD, para fundamentação teórica deste trabalho.....	19
Tabela 2 - Valores de pK_a e de ΔpK_a calculados para as reações do CVD com os ácidos usados como coformadores	34
Tabela 3 - Dados cristalográficos e detalhes dos refinamentos dos sais de Carvedilol	36
Tabela 4 – Ordem crescente de estabilidade dos sais de carvedilol em função da temperatura.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BZN⁻	Benzoato
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
CSD	Cambridge Structural Database (Base de dados de estruturas de Cambrigde).
CVD	Carvedilol
XRD	Difração de raios X
DRXM	Difração de Raios X por Monocristal
DRXP	Difração de Raios X por Policristais ou Pó
FDA	Food and Drug Administration
GRAS	Generally Recognized as Safe (Reconhecido como seguro)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IUCr	International Union of Crystallography
pKa	Logaritmo negativo da constante de acidez
MAL⁻	Maleato
MLN⁻	Malonato
CVD-BZN	Sal Benzoato de Carvedilol
CVD-HCl	Sal Cloridrato de Carvedilol
CVD-TOS⁻	Sal de Tosilato de Carvedilol
CVD-MAL	Sal Maleato de Carvedilol
CVD-NO₃⁻	Sal Nitrato de Carvedilol
SCXRD	Single Crystal X-Ray Diffraction
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
TGA	Termogravimetria
TOS⁻	Tosilato
FT	Transformada de Fourier

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Doenças Cardiovasculares	16
1.2 Carvedilol	16
1.3 Formas sólidas farmacêuticas	17
1.4 Cristais multicomponentes	20
1.5 Sais farmacêuticos	22
1.6 Hidratos/Solvatos	24
1.7 Cocristais farmacêuticos	25
1.8 Engenharia de cristais e Química supramolecular	26
2 OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo Geral	28
2.2 Objetivos Específicos	28
3 METODOLOGIA	29
3.1 Produtos Químicos	29
3.2 Preparação de sal	29
3.3 Determinação da Estrutura Cristalina	31
3.4 Difração de Raios X em Policristais	33
3.5 Análise Térmica	33
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
4.1 Caracterização de estado sólido das modificações cristalinas	37
4.1.1 Nitrato de Carvedilol	37
4.1.2 Maleato de Carvedilol	41
4.1.3 Benzoato de Carvedilol	44
4.1.4 Tosilato de Carvedilol	48
4.2 Difração de raios X por amostras policristalinas	52
5 Relações conformacionais entre CVD Forma II, sal Cloreto e diferentes Fases	53
6 Empacotamento cristalino do CVD Forma II, sal Cloreto e diferentes Fases	55
7 Análises térmicas	57
8 CONCLUSÕES	61
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

A pré-formulação é o ponto de partida para o desenvolvimento de uma formulação de um medicamento. Um dos principais alvos da indústria farmacêutica é desenvolver formulações eficazes, com elevada biodisponibilidade, estabilidade e segurança. (TREVOR, 2018). Durante o desenvolvimento farmacêutico, são estudados todos os parâmetros da formulação de modo a garantir uma absorção e distribuição do princípio ativo após a sua administração.

A biodisponibilidade é definida pela Food and Drug Administration (FDA) como a taxa e a extensão em que o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) ou a porção ativa é absorvido e se torna disponível no local de ação. A biodisponibilidade dos IFAs depende de diversos fatores, entre eles a solubilidade. (NYAMBA et al., 2024)

IFAs são gerados por moléculas ativas em diferentes fases, não só limitando apenas à fase sólida, destinado a exercer uma ação farmacológica para prevenir, tratar ou curar doenças. Fármacos são compostos químicos que inclui IFAs e excipientes contribuindo para determinadas características do medicamento como a eficácia, estabilidade e biodisponibilidade e medicamento é o produto final, com embalagem e instruções (FDA) (SAKSHI et., 2024).

A maioria dos medicamentos é formulada com excipientes e IFAs no estado sólido cristalino, que são preferidos em relação às soluções farmacêuticas por razões de estabilidade e facilidades no processo de fabricação (LEE et al., 2011).

Os custos de produção, associados à elevada estabilidade e manufatura de IFAs no estado sólido, também são fatores que contribuem para a produção e a comercialização de medicamentos sólidos (AUGSBURGER; HOAG, 2016).

Excipientes atuam como componentes cruciais que promovem características desejáveis em medicamentos, otimizando as interações como o aumento da solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e ainda diminuir efeitos adversos. (Ansel et al., 2000). Excipientes permitem, dentre outras funções, solubilizar, suspender, espessar, conservar, emulsionar, modificar a dissolução, favorecer a compressibilidade e corrigir características organolépticas do fármaco, possibilitando a obtenção de diversas preparações ou formas farmacêuticas, além de atuarem como carregadores (SAKSHI et., 2024).

As formas farmacêuticas mais utilizadas na terapêutica são na forma de comprimidos. Estes apresentam várias vantagens: são constituídos por doses unitárias, permitindo assim a

administração de uma dose exata de fármaco, além de boa estabilidade físico-química de seus componentes. (NYAMBA et al., 2024).

Por outro lado, e como todas as formas farmacêuticas existentes, também têm alguns desafios: dificuldade de se conseguir a completa biodisponibilidade do fármaco, a existência de problemas na compressão para a obtenção de comprimidos coesos formulados com fármacos amorfos, tornando a formulação difícil (LACHMAN, et al., 2001). O estado sólido fornece uma forma conveniente, compacta e estável de distribuir IFAs ou um produto farmacêutico, de modo que o entendimento e controle da química dos mesmos no estado sólido, é uma parte muito importante do processo de desenvolvimento de um novo medicamento.

Mais de 80% dos IFAs são comercializados na forma farmacêutica de comprimidos e em cerca de 40%, apresentam baixa solubilidade (BHARATE, 2021). Em relação à solubilidade e permeabilidade dos fármacos, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), categoriza as moléculas em quatro classes I, II, III e IV. A classe I: fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade; classe II: fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade; classe III: fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade e classe IV: fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade (NYAMBA et al., 2024).

Neste sentido, um dos maiores desafios desta pesquisa é melhorar a estabilidade térmica e solubilidade dos fármacos CVD pertencente a Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (CSD). Assim, Bhalani et al. em 2022 e Kumari et al. em 2023 publicaram revisões de literatura sobre abordagens de formulação para melhorar a estabilidade e solubilidade de substâncias pouco solúveis em água, a fim de obter um produto biodisponível e eficaz no mercado.

O desenvolvimento de diferentes formas sólidas cristalinas tem se tornado, cada vez mais, parte da rotina em ciências farmacêuticas, sendo direcionada pelos princípios da engenharia de cristais (PARICHEHR, et al., 2023).

As interações intermoleculares, tal como, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, interações eletrostáticas e interações π - π constituem a base da química supramolecular e exercem um papel fundamental no processo de reconhecimento molecular e automontagem de moléculas em sistemas cristalinos (BERRY, et al., 2017).

Na área farmacêutica, o fármaco e o coformador, ou seja, compostos que são adicionados ao fármaco para formar cristais de diferentes formas sólidas) que são integrados na mesma rede cristalina (BUDDHADEV, et al., 2020), que são conectadas por meio de forças intermoleculares a fim que tenham propriedades desejadas.

1.1 Doenças Cardiovasculares

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em muitos países do mundo (BENJAMIN et al., 2017). A sua prevalência é de cerca de 30% no mundo, sendo considerada como um importante fator de risco para vários problemas de saúde, como o acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca (MALACHIAS et al., 2020). Neste contexto, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um elevado custo econômico e social sobre os sistemas de saúde, famílias e sociedade como um todo. Em países subdesenvolvidos, a hipertensão arterial sistêmica é a causa principal de insuficiência cardíaca,

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma complexa síndrome caracterizada pela falência do coração e incapacidade deste de propiciar suprimento sanguíneo adequado para atender às necessidades metabólicas dos tecidos. (FERNANDES et al., 2020).

O carvedilol (CVD) é uma classe de β -bloqueador não seletivo e α -adrenérgico utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e controle de doenças cardiovasculares, visando diminuir a alta taxa de mortalidade, os batimentos cardíacos causada por estas (DABROWSKI et al., 2020).

1.2 Carvedilol

O Carvedilol Neutro Figura 1, com nome IUPAC (2RS)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxy) etil]amino]propan-2-ol, tem fórmula molecular C₂₄H₂₆N₂O₄ e massa molar 406,474 g/mol. É um sólido na sua forma neutra a temperatura ambiente e seus cristais são incolores, com 99% de pureza e ponto de fusão entre 114-119 °C. É um composto relativamente básico, ou seja, uma base fraca com pKa = 7,8. Meia-vida de 6 a 7 horas. É praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol, solúvel em clorofórmio e muito solúvel em ácido acético (BOZKURT et al., 2012).

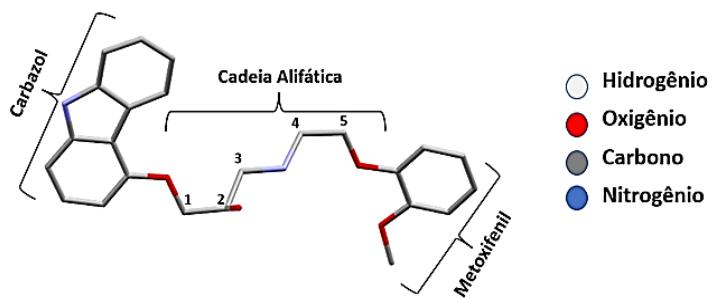


Figura 1 – Estrutura química do Carvedilol. Os átomos de Hidrogênios estão ausentes, para melhor visualização.

Fonte: Autor, 2025.

É importante ressaltar que cada substância pode se apresentar em mais de uma forma cristalina, ao qual se denomina de polimorfo. Para a indústria farmacêutica, é de extrema importância estudar isso, pois cada polimorfo pode apresentar uma biodisponibilidade distinta, e isso pode alterar algumas propriedades do fármaco, dentre elas a velocidade de dissolução do fármaco, solubilidade e estabilidade química. Consequentemente, a sua bioequivalência e biodisponibilidade no organismo (GALLO, 2014).

1.3 Formas sólidas farmacêuticas

Mediante o planejamento racional de novas formas sólidas (sais, cocristais, solvatos, hidratos, polimorfos, etc.) de compostos farmacêuticos, por meio da engenharia de cristais, está ganhando um interesse crescente dentro da indústria farmacêutica, uma vez que tem evoluído como uma abordagem confiável para aprimorar as propriedades físico-químicas dos compostos ativos e consequentemente do medicamento em desenvolvimento (SAIKIA, et al., 2021)

A formação de sal é uma das abordagens preferidas para aumentar a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade de fármacos ionizáveis. (SIGFRIDSSON, et al., 2021). Para esta pesquisa, foi utilizada uma abordagem comumente empregada para prever a formação de sais, denominada "Regra do ΔpK_a ". (DA SILVA, et al., 2014). A partir da equação $\Delta pK_a = [pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido})]$ estabelece que, quando a diferença entre o pK_a da base do fármaco e o do ácido (adicionado) exceder 3 unidades, ocorre uma transferência de carga, resultando na formação de um sal. Por outro lado, se $0 < \Delta pK_a < 3$, tanto a formação de um sal quanto a de um cocristal tornam-se possíveis. (RAJPOOT, et al., 2020).

Na Figura 2(a), esquematicamente é apresentada a classificação mais aceita atualmente que categoriza as diferentes formas sólidas existentes para um IFA, tais como: sais, hidratos/solvatos, cocristais e sal-cocrystal levando em consideração aspectos científicos, industriais e, obviamente, químico-estruturais (AITIPAMULA et al., 2012).

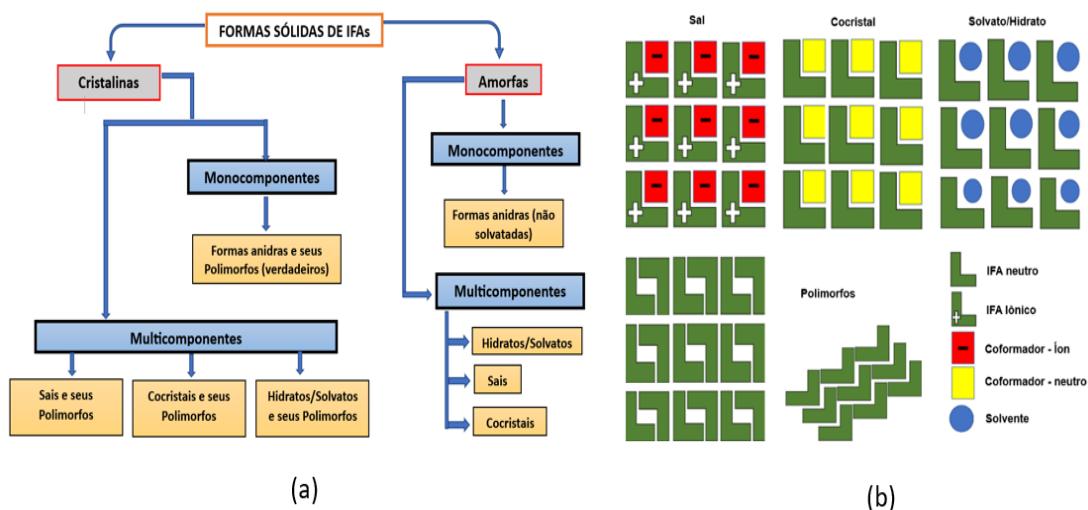


Figura 2 – (a) Obtenção de diferentes formas sólidas de APIs. **(b)** Classificação para diferentes formas sólidas de APIs.

Fonte: Autor, 2025.

Os desafios das propriedades físico-químicas dos IFAs de baixa solubilidade providenciam uma perfeita situação para a aplicação de estratégias de engenharia de cristais. (SHEN, et al., 2015). Essas técnicas utilizam a química supramolecular como ferramenta para melhorar as propriedades físico-químicas tais como a solubilidade e consequentemente a biodisponibilidade, além de poder desenvolver produtos farmacêuticos mais estáveis (PAOLA et al., 2017).

Uma busca no banco de dados da *Cambridge Structural Database* (CSD) sobre formas sólidas cristalinas do CVD foi conduzida, revelando cristais mono e multicomponentes. A molécula de CVD, entre os cristais monocomponentes, é conhecida por polimorfismo verdadeiro, há três (3) formas polimórficas I, II e III, documentadas na literatura (PRADO, et al., 2014).

Após esta busca por referências na literatura, foi realizada uma revisão sistemática, através da leitura e seleção dos artigos de acordo com o tema, extração e síntese de dados, escrita da dissertação e dos resultados obtidos. Os artigos selecionados foram classificados e catalogados por autores que trabalham com o tema (carvedilol) para uma fundamentação teórica do trabalho que se encontram no banco de dados da CSD, como listado na Tabela 1.

Tabela 1 – Artigos sobre o fármaco carvedilol consultados no banco de dados da CSD, para fundamentação teórica deste trabalho.

Fase Sólida	Autores	Referências
Polimorfo I - Carvedilol	Wei-Min Chen, Long-Mei Zeng, Kai-Bei Yu, Ji-Hong Xu.	Jiegou Huaxue (Chinese). Chinese Journal of Structural Chemistry. (1998), 17, 325-328.
Polimorfo II - Carvedilol	H.S.Yathirajan, S. Bindya, T.V. Sreevidya, B. Narayana, M. Bolte.	Acta Crystallographica - Section E: Structure Reports Online (2007), 63, 542.
Dihidrogenofosfato de Carvedilol hemihidratado	CHERNYSHEV, V.V., et al., 2009.	Acta Crystallographica - Section E: Structure Reports Online (2009), 67, 2020.
Racêmico-Fosfato de Carvedilol hemihidratado	VOGT, F.G., et al., (2010).	Crystal Growth Design. (2010), 10, 2713.
Dihidrogenofosfato de Carvedilol isopropanol (solvato).	V.V.Chernyshev, S.Yu Kukushkin, Yu.A.Velikodny.	Acta Crystallographica - Section E: Structure Reports Online (2010), 66, 613
(R)-Fosfato de Carvedilol hemihidratado	VOGT, F.G., et al., (2010).	Crystal Growth Design. (2010), 10, 2713.
Carvedilol hemihidratado	DIAZ, F., et al., 2011.	Acta Crystallographica - Section E: Structure Reports Online (2011), 67, 222.
Polimorfo III - Carvedilol	L.D.Prado, H.V.A.Rocha, J.A.L.C.Resende, G.B.Ferreira, A.M.R. de F. Teixeira.	CrystEngComm (2014), 16, 3168.
Carvedilol hemihidratado	L.D.Prado, H.V.A.Rocha, J.A.L.C.Resende, G.B.Ferreira, A.M.R. de F. Teixeira.	CrystEngComm (2014), 16, 3168.
DL-Mandelato de Carvedilol	HATA, N., et al., 2019.	CSD Communication (Private Communication) (2019).
Cloridrato de Carvedilol monohidratado	CARVALHO, P.S., et al., 2019.	Crystal Growth Design. (2019), 19, 4498.
Bromidrato de Carvedilol monohidratado	CARVALHO, P.S., et al., 2019.	Crystal Growth Design. (2019), 19, 4498.
Oxalato de Carvedilol	DINIZ., et al., 2019.	Crystal Growth Design. (2019), 19, 4498.
Ácido fumárico carbedilol tetra-hidratado	LI YE, 2023.	CSD Communication (Private Communication) (2023).
Adipato de carbedilol de hidrogênio	LI YE, 2023.	CSD Communication (Private Communication) (2023).
Solvato de acetona de ácido fumárico de carbedilol	LI YE, 2023.	CSD Communication (Private Communication) (2023).
Carvedilol ácido tereftáltico etanol (solvato)	LI YE, 2023.	CSD Communication (Private Communication) (2023).

Fonte: Autor (2025).

Há poucas publicações sobre cristais multicomponentes de carvedilol, embora tenha sido desenvolvido e introduzido no mercado na década de 1990. Com isso, pretende-se

apontar os parâmetros e estratégias a serem considerados na pesquisa sobre a produção de novos sais de carvedilol e polimorfos que são inerentes ao estado sólido, buscando otimizar as propriedades do carvedilol para melhor eficácia terapêutica no tratamento das doenças cardiovasculares, em destaque a hipertensão arterial.

Adicionalmente aos polimorfos I, II e III, foram identificados sistemas multicomponentes do CVD, incluindo sais inorgânicos e orgânicos, como por exemplo, o Cloridrato e Bromidrato de Carvedilol hidratado (DINIZ, et al., 2019). Portanto, este estudo tem como objetivo expandir à produção de novas formas sólidas cristalinas, fundamentada nos princípios da Química Supramolecular, baseada em um planejamento racional. Quatro (4) estruturas cristalinas contendo CVD foram preparadas e caracterizadas, contendo ácidos inorgânicos (nitrato) e orgânicos (maleato, benzoato e tosilato), todos substâncias seguras (GRAS), que as qualificam como excelentes candidatas para a criação de novas formas sólidas cristalinas. Assim, esta pesquisa concentra-se nas quatro fases com potencial farmacológico.

1.4 Cristais multicomponentes

Quando a forma sólida é composta unicamente por moléculas do IFA, tem-se um sistema dito monocomponente que pode, por sua vez, ser constituído por um ou mais polimorfos. Neste caso, se as moléculas do IFA no cristal apresentem diferentes conformações e/ou orientações, leva à formação de diferentes compostos, considerados polimorfos verdadeiros. (DINIZ, et al., 2019). Por outro lado, quando o IFA realiza uma interação com outra espécie química dentro da estrutura cristalina, um sistema multicomponente é formado e dependendo da natureza química, da composição e da forma como essas espécies interagem entre si dentro do cristal. Os IFAs podem se apresentar de diferentes maneiras no estado sólido. Estas formas englobam os sais, os co-cristais, solvatos, hidratos, polimorfos, sólidos amorfos, entre outros (DESIRAJU, 2019), como mostrado na Figura 2b.

Os sólidos amorfos não contêm ordenação espacial a longa distância. Tendem a ser mais energéticos do que os cristalinos, e por isso geralmente apresentam propriedades diferentes, como maiores solubilidade e taxa de dissolução. O aumento da solubilidade e da dissolução pode justificar o uso de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) amorfos em formulações. Porém, os sólidos amorfos geralmente apresentam menor estabilidade física e química e, por isso, são menos utilizados em formulações em virtude de sua tendência à cristalização e à degradação (PRADO; ROCHA, 2015).

Cocristais, entretanto, advém da agregação de um IFA com outras moléculas em uma única fase sem ocorrência de cargas no estado sólido. Além destas, é ainda possível a formação de uma rede cristalina composta por unidades iônicas associadas a entidades neutras designadas de sais-cocristais (WOUTERS, et al., 2011).

Sólidos moleculares mono ou multicomponentes podem exibir polimorfismo o que é definido como a habilidade de um composto existir em duas ou mais estruturas no estado sólido. Em outras palavras, polimorfos são fases sólidas de uma mesma composição caracterizadas por diferentes arranjos arquitetônicos de suas estruturas cristalinas. Com relação aos IFAs, este fenômeno recebe destaque devido ao seu impacto na produção e desempenho de medicamentos (BHALANI, et al., 2022).

Dois mecanismos principais pelos quais compostos orgânicos se empacotam em formas diferentes na rede cristalina são reconhecidos: polimorfismo orientacional ou de empacotamento e polimorfismo conformacional: (BRITTAIN, 2016). O polimorfismo orientacional, acontece quando as diferenças estruturais resultam de mudanças na organização das moléculas no espaço (ordenamento molecular), sem alterar a estrutura de cada molécula individualmente. (KCHIMANIS, et al., 2008). Como exemplo desse tipo de polimorfismo, pode-se citar o Paracetamol (acetaminofeno), fármaco com propriedades analgésicas que existe em duas modificações polimórficas estáveis, I e II, indicado na Figura 3(a).

E o polimorfismo conformacional resulta em diversas estruturas cristalinas que possuem moléculas com conformações diferentes, que por sua vez, provocam alterações na organização das moléculas em longo alcance, que inevitavelmente, resultarão em diferenças no empacotamento. (SPONG, et al., 2004). É mais comum em moléculas menos rígidas e está ligado aos padrões de interação entre elas. (CRUZ-CABEZA, et al., 2014). Um exemplo desse tipo de polimorfismo é o Mebendazol, medicamento antiparasitário, incluindo as formas A e C indicado na Figura 3(b).

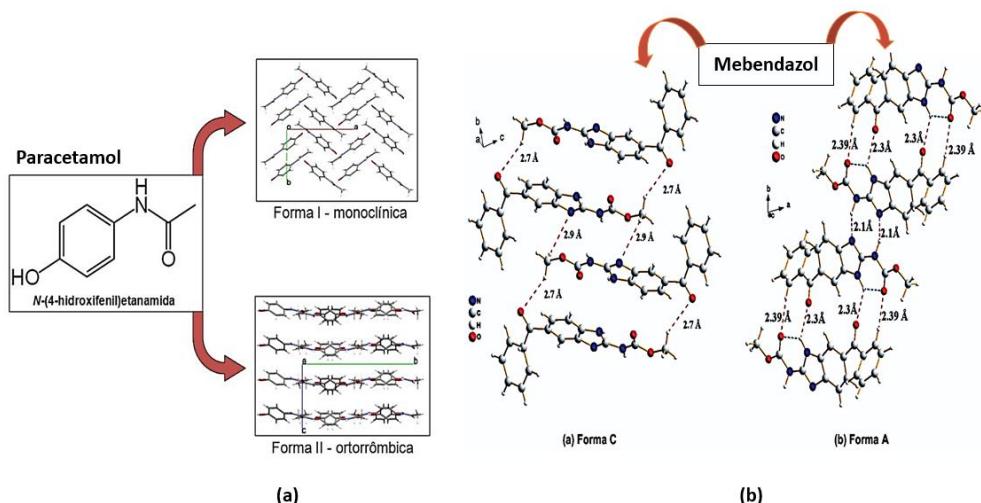


Figura 3 – (a) Polimorfismo Orientacional do Paracetamol. Forma I – monoclinica e Forma II – ortorrômbica (Da Silva, 2010). **(b)** Polimorfismo Conformativo do Mebendazol. Estruturas polimórficas do Mebendazol, com distâncias intermoleculares na Forma A e C. (De Araújo et al., 2012).

1.5 Sais farmacêuticos

Sal farmacêutico é um termo que se refere a compostos formados quando a molécula do IFA se encontra carregada positivamente, negativamente e zwitteriônico, associada por uma interação chamada ligação de hidrogênio assistida por carga com contra-íons (coformadores) orgânico ou inorgânico a fim de neutralizá-las. (CERREIA, et al., 2017).

É possível alterar as propriedades desses sais alterando os contra-íons empregados, possibilitando a simplificação do desenho de diversos sais farmacêuticos quando aplicado a metodologia de engenharia de cristais, concentrando-se nas ligações de hidrogênios (DINIZ, et al., 2021). Como mencionado anteriormente, a transformação de um IFA neutro em um sal farmacêutico é um processo que pode resultar no aprimoramento de sua estabilidade química, absorção e eficácia farmacológica. (DINIZ, et al., 2021).

No período de 2020 a 2024, a ANVISA aprovou um total de 330 medicamentos, que incluem novos medicamentos e novas formulações de medicamentos já em uso. A partir de uma análise dos medicamentos nesses últimos cinco anos, a Food and Drug Administration (FDA) Orange Book, aprovou 129 sais farmacêuticos, correspondente a 48% do total. (VIOGLIO, et al, 2017).

A escolha dos contra-íons usados na produção desses sais pode ter um impacto substancial nas propriedades farmacêuticas dos IFAs em estudo. Isso pode resultar em vários benefícios químicos em várias áreas do desenvolvimento de medicamentos.

Dentre os sais farmacêuticos o ânion mais usado entre IFAs é o cloreto, a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado são cloridratos, representando mais de 50% dos sais orgânicos, no entanto, o cloridrato tem sido substituído por outros ânions, o substituto mais promissor pela indústria farmacêutica é o Tosilato, representando 3% dos sais farmacêuticos presentes no OBD, e 2% de sais orgânicos no CSD. (HAYNES, et al., 2005).

Os sais de cloridratos apresentam algumas razões para este percentual de 50%, como por exemplo: maior solubilidade em água em comparação com as bases livres, o que favorece a absorção e a biodisponibilidade do fármaco; mais estáveis que as bases livres, contribuindo para preservar a eficácia do medicamento ao longo do armazenamento e uso além de uma tendência para cristalizar mais facilmente do que as bases livres, o que facilita a purificação e obtenção de formas cristalinas estáveis. (BHARATE, 2021).

Os contra-íons orgânicos podem ter uma vantagem sobre os inorgânicos, devido à sua menor toxicidade e maior solubilidade em água. Os ácidos carboxílicos e sulfônicos são os mais frequentemente utilizados. Esse comportamento é fruto do aumento das pesquisas focadas na otimização de IFAs, ressaltando a relevância de escolher a forma farmacêutica correta para um medicamento. (BHARATE, 2021b).

Diferentes formas salinas, partindo de uma mesma molécula do fármaco, podem ser obtidas, sendo consideradas como diferentes IFAs, na medida em que o contra-íon pode nem sempre ser o mesmo. A maioria das moléculas de fármacos possui grupos ionizáveis na estrutura, sendo, portanto, capazes de formar sais. (GUPTA, et al., 2018).

No entanto, o sucesso e a estabilidade na preparação de um sal dependem das constantes ácidas ou básicas das espécies envolvidas, sendo estas constantes uma medida da capacidade de doação ou recepção de prótons. (CRUZ-CABEZA, 2012).

A análise do caráter ácido-base é muito útil no direcionamento da pesquisa por co-cristais (pequena diferença entre os valores de pK_a dos constituintes do cristal, geralmente menor que três) ou sais (notável diferença entre os valores de pK_a dos constituintes do cristal, geralmente maior que três). (GUPTA, et al., 2018). (ELDER, et al., 2013)

A principal diferença entre sais e cocristais reside no fato de que em formas salinas há necessariamente a transferência de prótons do ácido para a base, enquanto que nos cocristais esta troca de carga não ocorre, sendo o composto resultante estabilizado pela química supramolecular, sendo por isso impossibilitados de formarem sais. (DAI, et al., 2018).

O preparo de cocristais tem sido uma estratégia cada vez mais utilizada para melhorar a solubilidade, estabilidade e consequentemente, a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, sem a necessidade de mudar a estrutura molecular e/ou a interação farmacológica. (DUGGIRALA et al., 2016). Ademais, dependendo das características do conformador, a polaridade do composto final pode ser aumentada e, consequentemente, a solubilidade aquosa do fármaco tende a ser melhorada.

1.6 Hidratos/Solvatos

A formação de hidratos e solvatos está relacionada com a inclusão de moléculas de água ou de solvente, respectivamente, na rede cristalina junto com o IFA, podendo esta inclusão ocorrer em proporções estequiométricas ou não-estequiométricas. (AAKEROY, et al., 2012). Importante, a proporção de água para fármaco deve ser estequiométrica. Isso significa que deve haver uma proporção específica e exata de moléculas de água para fármaco.

Se a proporção for de um para um, a substância é chamada de monohidrato. Se a proporção for de dois para um, a substância é um dihidrato, e assim por diante. Às vezes, pode haver mais moléculas de fármaco do que moléculas de água. Mais comumente, haverá duas moléculas de fármaco para cada molécula de água e chamamos esses sistemas de hemihidratos.

Essa classe de compostos pode apresentar propriedades físico-químicas marcadamente diferentes em relação às formas anidras correspondentes, incluindo ponto de fusão, solubilidade, hábito cristalino e propriedades mecânicas. A seleção entre uma substância ativa solvatada ou anidra na indústria farmacêutica pode influenciar aspectos como biodisponibilidade, praticidade no processo de fabricação e estabilidade do produto final. (BOOTHROYD et al, 2018).

Estudos descritos pela Farmacopeia Europeia em 2004, indicam que os hidratos (33%) prevalecem sobre os solvatos (10%), além disso a formação de hidratos para compostos orgânicos ocorre mais frequentemente do que a formação de solvatos com solventes orgânicos. Desta maneira, o controle sobre a formação de hidratos em compostos moleculares é de particular interesse para a ciência farmacêutica, uma vez que um terço das substâncias medicamentosas formam hidratos cristalinos. (SANNI et al, 2018).

Como as moléculas de água e outros solventes frequentemente formam ligações de

hidrogênio na rede cristalina do IFA e/ou excipiente, fatores como a soma e/ou diferença no número total de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, bem como a polaridade molecular e a presença de átomos/grupos ionizados, podem afetar diretamente a formação do hidrato e consequentemente as propriedades farmacocinéticas do fármaco. (HEALY et al., 2017)

Por sua vez, modificações cristalinas em que fármacos cristalizam junto com outras espécies moleculares são denominados co-cristais, caso as espécies orgânicas não estejam ionizadas (espécies neutras). Na comprovação da existência de cargas entre as unidades formadoras do cristal, a denominação “cocristal” é substituída por “sal” (CHILDS, et al., 2007).

1.7 Cocristais farmacêuticos

Os cocristais podem ser definidos como materiais sólidos cristalinos monofásicos compostos de dois ou mais compostos moleculares e/ou iônicos diferentes, geralmente em uma razão estequiométrica que não são nem solvatos nem sais simples (AITIPAMULA et al., 2012). Os cocristais farmacêuticos são compostos por um IFA e um ou mais coformadores farmaceuticamente aceitáveis, que pode ser um composto molecular ou um outro IFA (ALMARSSON et al, 2004).

Os cocristais podem ser classificados como “molecular” ou “iônico” dependendo da natureza do coformador. Os cocristais moleculares (MCC, do inglês *molecular cocrystal*) é composto por dois ou mais coformadores neutros em uma razão estequiométrica e são tipicamente, mas não exclusivamente, sustentados por ligações de hidrogênio. A maioria dos cocristais farmacêuticos relatados enquadram-se nesta categoria (DUGGIRALA et al., 2016).

Os cocristais iônicos (ICC, do inglês *ionic cocrystal*) surgiram recentemente como outra classe de materiais farmacêuticos multicomponentes (MPMs) de interesse científico e prático. Eles podem ser definidos como “MPMs formados a partir de um sal e um composto molecular ou iônico”. A fórmula genérica dos ICCs é A^+B^-N , onde A^+ é um cátion, B^- é um ânion e N é uma molécula neutra ou outro sal. Os ICCs são tipicamente sustentados por ligações de hidrogênio assistida por carga e/ou ligações de coordenação (se cátions metálicos estiverem presentes) (BHATTACHARYA et al., 2018).

O processo de formação de um cocristal ocorre pela interação entre o IFA e um coformador, por meio de interações não covalentes como ligações de hidrogênio, interações

$\pi-\pi$ e interações de Van der Waals. As moléculas do IFA e coformador permanecem unidas entre si por meio de síntons supramoleculares (SATHISARAN, et al., 2018).

As melhorias das propriedades físico-químicas podem trazer benefícios que vão desde um melhor conforto durante a ingestão, menor irritação com a mucosa do trato gastrointestinal, diminuindo possíveis efeitos colaterais, devido solubilidade aprimorada do IFA (EVORA, et al., 2016), tornando-se então um método de grande interesse para a indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos fármacos (BHARATE, et al., 2021).

1.8 Engenharia de cristais e Química supramolecular

O desenvolvimento de variadas formas cristalinas sólidas tornou-se uma prática comum nas ciências farmacêuticas, orientada pelos princípios da engenharia de cristais. A partir destas formas, segue-se uma elaboração de protocolos que orientam a obter o fármaco de interesse com propriedades físico-químicas desejadas. (BHALANI, et al., 2022).

A engenharia de cristais, é definida como, a compreensão das interações intermoleculares no processo de empacotamento cristalino e a aplicação desse conhecimento na criação de novos sólidos cristalinos com propriedades físicas e químicas aprimoradas possui ferramentas valiosas que possibilitam a execução de alterações cristalinas. (BHALANI, et al., 2022).

As interações intermoleculares, constituem a base da química supramolecular e exerce um papel fundamental no processo de reconhecimento molecular e automontagem de moléculas em sistemas cristalinos. (KREYES, et al., 2010).

Na produção de sais e cocristais, tem sido feito um grande esforço para entender as interações intermoleculares e as classes de compostos, levando a novas abordagens para a engenharia de cristais. Entre estes, uma abordagem valiosa para projetar novas modificações sólidas de um IFA é identificar a associação entre entidades químicas complementares em termos de seus motivos estruturais, levando à formação de "*synthon*" (ABRAMOV, 2015).

O termo *synthon* foi definido pela primeira vez por E. J. Corey em 1967 (BLAGDEN et al., 2007). Os *synthons* promovem a formação de estruturas supramoleculares, pois seu reconhecimento molecular contém as informações geométricas necessárias para os grupos funcionais interagirem nos sólidos moleculares (SARAF et al., 2022). A ligação de hidrogênio emergiu como uma ferramenta eficiente na área da engenharia de cristais e química supramolecular devido à sua força e direcionalidade para determinar o design de diversos conjuntos moleculares (NANGIA et al., 2022).

Para ilustrar essa explicação, a Figura 4, demonstra a interação entre duas moléculas de enantiômeros do sal Nitrato de Carvedilol (CVD-NO_3^-), do tipo ($\text{NH} \cdots \text{O}$), um *synthon* supramolecular com notação de um anel $R_2^2(10)$.

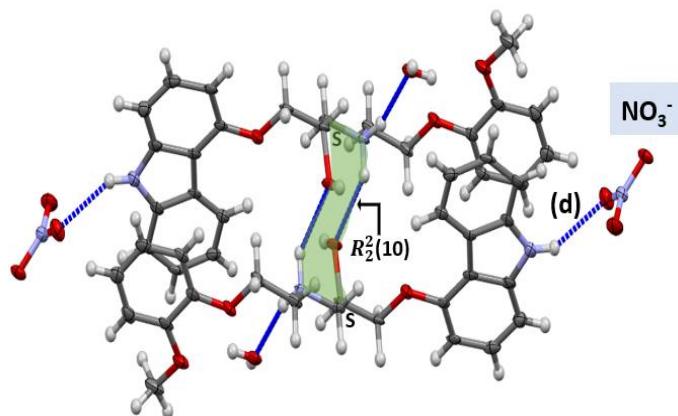


Figura 4 – Dímero com os enantiômeros S-CVD^+ . O anel na cor verde representa um synthon supramolecular.

Fonte: Autor, 2025.

3 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Obter com base nos problemas farmacocinéticos de CVD novas formas sólidas multicomponentes e analisar suas características químico-estrutural deste fármaco.

2.2 Objetivos Específicos

- Obter diferentes formas sólidas multicomponentes do fármaco Carvedilol (CVD);
- Realizar caracterização químico-estrutural dos novos cristais obtidos por meio de técnicas de difração de Raio X;
- Realizar caracterização químico-estrutural dos novos cristais obtidos por meio da análise térmica DSC;
- Realizar caracterização químico-estrutural dos novos cristais obtidos por meio da análise térmica TGA;
- Comparar as estruturas e os arranjos supramoleculares das novas modificações cristalinas relacionando-as com propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas.

3. Metodologia

3.1. Produtos químicos

Carvedilol racêmico (pureza > 99%) e solventes orgânicos (grau analítico ou espectroscópico) foram obtidos de fontes comerciais e utilizados como recebidos. Os ácidos nítrico, malélico, benzóico e *p*-toluenossulfônico foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados sem purificação adicional. A água ultrapura foi obtida de um sistema Millipore Direct-Q3 e utilizada diretamente.

3.2. Preparação de sal

O sal hidratado nitrato de CVD (CVD-NO₃) foi preparado pelo método da troca iônica. Esta preparação e as reações químicas encontram-se resumidas na (Figura 5) e envolveram as seguintes etapas:

- 1) Na tentativa da protonação direta, ao adicionar o *ácido nítrico* (HNO₃) sobre o fármaco neutro do CVD (polimorfo II), observou a formação imediata de um líquido amarelo, e após a evaporação por 48 horas nenhuma fase sólida se formou, devido a degradação do fármaco.
- 2) Então, pesou-se (0,246 mmol, 100 mg) do Polimorfo II do CVD (forma comercial) e adicionou-se em 15mL de uma mistura de etanol/água a 40%, que foram aquecidas por 60°C e mantidas por agitação constante até completar a solubilização do CVD;
- 3) Depois adicionou estequiometricamente (0,246 mmol) medidas de ácido clorídrico à solução inicialmente preparada na etapa 2.
- 4) A mistura obtida foi aquecida novamente a 60°C com agitação constante por cerca de 30 minutos até completar a solubilização e homogeneização da solução;
- 5) Deixou o sistema repousar em temperatura ambiente por 48 horas para evaporação do solvente até a formação de monocristais do cloridrato de carvedilol.
- 6) Por fim realizou-se a filtração, logo após procedeu a lavagem e secagem dos monocristais do novo sal de CVD⁺Cl⁻. De modo geral, o cloridrato de CVD (CVD-HCl) foi utilizado como precursor desse sal e foi preparado conforme relatado anteriormente. (DINIZ, et al., 2019).
- 7) Diante do que ocorreu na etapa (1), foi realizada a técnica da *troca iônica por precipitação*. Diluiu-se primeiramente o ácido clorídrico em 15 mL de uma mistura de

etanol/água a 40%, e em seguida adicionou-se (0,246 mmol) do nitrato de prata (AgNO_3) e deixou o sistema todo aquecido por 60°C.

8) Na sequência realizou-se a filtração para retirar o precipitado (AgCl) e deixou evaporar o solvente por 48 horas em temperatura ambiente até formar monocristais do sal CVD-NO_3 .

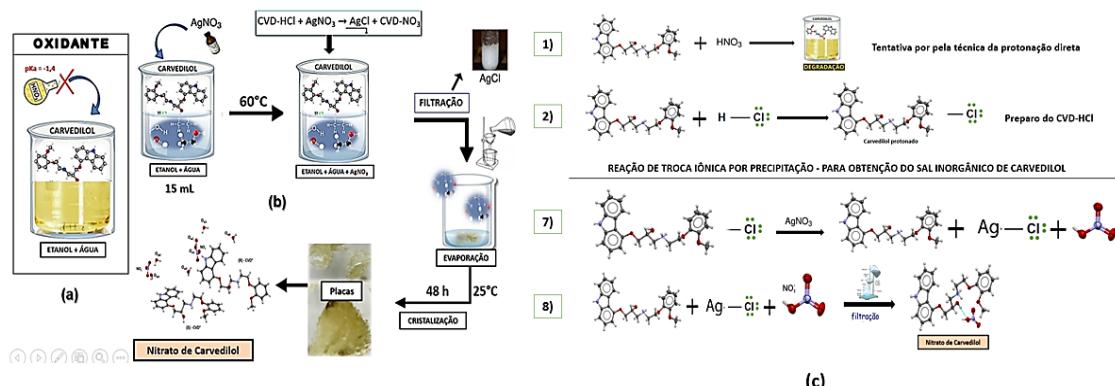


Figura 5 – Preparo do sal nitroso de carvedilol (CVD-NO_3) e as representações das reações químicas (a) – Protonação direta (ácido-fármaco) resultando em degradação da amostra. (b) – Obtenção do monocristal por meio da troca iônica por precipitação (c) – Equações químicas enumeradas de acordo com as etapas descritas no texto (3.2. *Preparação de sal*), utilizando a molécula original do Polimorfo II do CVD.

Fonte: Autor, 2025.

Os sais hidratados maleato de CVD (CVD-MAL), e tosilato de CVD (CVD-TOS), bem como o anidro benzoato de CVD (CVD-BZN), foram todos obtidos por *protonação direta* do CVD pelo ácido correspondente combinado com a técnica de cristalização de evaporação do solvente. Estes sais foram obtidos pelo mesmo protocolo do nitrato. Vejam os passos a seguir e as equações químicas no resumo indicado na (Figura 6) para a produção destes sais orgânicos.

1) Inicialmente, um quantitativo equimolar da Forma II do Polimorfo CVD (0,246 mmol, 100 mg) e os correspondentes ácidos maleico, benzóico e *p*-toluenosulfônico (0,246mmol) foram pesados e dissolvidos em 20mL de uma combinação de etanol e água (4:1 v/v) a 40°C.

2) Agitou bem a solução até completar a solubilização. Depois de serem completamente dissolvidos, as soluções foram mantidas à temperatura ambiente e deixados evaporar em bêquer destampado.

3) Os sólidos resultantes foram colhidos e utilizados para análise posterior. Após (02) dias observou que mesmo lentamente não se evaporou completamente o solvente, obtendo monocristais incolores.

4) Os cristais CVD-MAL e CVD-BZN foram obtidos como agulhas. Um procedimento análogo, mas utilizando clorofórmio puro como solvente, foi aplicado para a preparação do sal CVD-TOS. Após evaporação completa do solvente, formaram-se monocristais, como morfologia em blocos observados por microscópio.

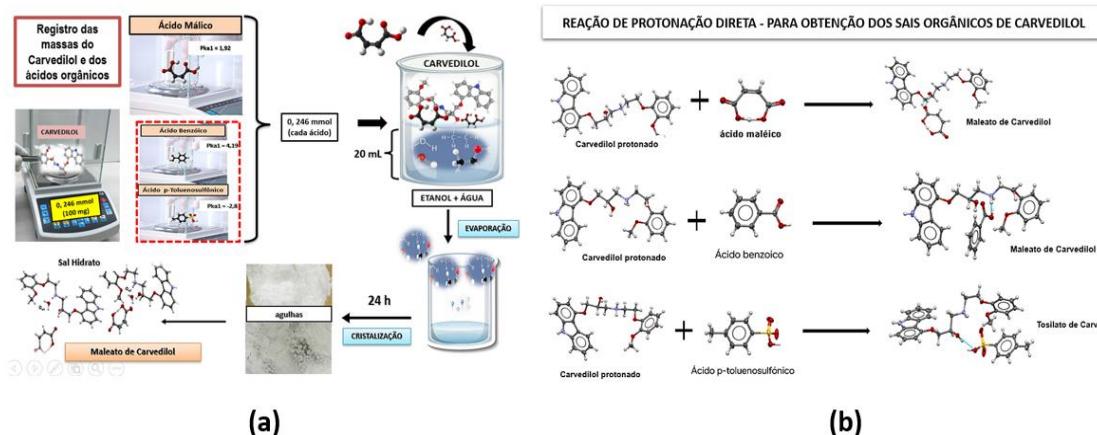


Figura 6 – Preparo dos sais orgânicos de carvedilol pela protonação direta. (a) - A protonação direta do ácido mágico sobre o fármaco resultando na formação de monocristais Maleato de Carvedilol (CVD-MAL) com morfologia de agulhas. E de modo análogo fez para os sais de benzoato e tosilato de carvedilol. (b) – Equações químicas da protonação direta na obtenção dos sais orgânicos, de cima para baixo: maleato, benzoato e tosilato de carvedilol, utilizando as moléculas originais dos fármacos.

Fonte: Autor, 2025.

3.3. Determinação da estrutura cristalina

As amostras foram encaminhadas para o Instituto Max-Planck para pesquisa em Carvão (em alemão *Max-Planck Institut für Kohlenforschung*) (MPI-KOFO) na cidade de Mülheim an der Ruhr (Alemanha). As medidas de difração de raios X em monocristais foram coletadas para análise e tratamento dos dados com posterior elaboração dos modelos de densidade eletrônica utilizando de difratômetros acoplados a softwares disponibilizados por este laboratório.

Os dados de difração de raios X de monocristal (SCXRD) para o cristal CVD-NO₃ e CVD-BZN, foram coletados em um difratômetro Bruker-AXS com um goniômetro kappa Mach3 e um detector de área Kappa CCD (*Charge Coupled Device*). Esse tipo de equipamento é aplicado uma micro-fonte de molibdênio (MoKα) e uma de cobre (CuKα), de intensidades específicas. (BRUKER, 2012). Enquanto que para o cristal CVD- MAL, foi utilizando o difratômetro Kappa CCD da (Enraf-Nonius®), que é composto por uma fonte de raios X e um goniômetro kappa e um detector de área do tipo CCD.

Esses dados foram adquiridos utilizando a fonte de Mo emitindo radiação Mo-K α monocromada por grafite ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) para os sais CVD-NO₃ e CVD-MAL. Para os monocrystalais de CVD-BZN utilizou-se radiação de um tubo selado de Cobre (CuK $\alpha = 1,54178 \text{ \AA}$) monocromada por cristais de grafite. Para obter dados de alta resolução, é essencial ter uma boa intensidade do feixe de raios X, assim, em certas situações, é preciso utilizar fontes de radiação mais intensa. A difração de raio X do CVD-TOS foi realizado na linha de luz P₂₄ (é um número de identificação específico para uma linha de luz em um sincrotron) em cristais no difratômetro Kappa ($\lambda = 0,5000 \text{ \AA}$) equipado com um detector de área o Pilatus CdTe 1M. Toda a coleta de dados foi realizada a 100 K, usando uma sonda Oxford Cryosystems® 700.

O software SAINT (BRUKER, 2012) foi utilizado para integração das intensidades das reflexões e redução de dados e o software SADABS (BRUKER, 2001) para escalonamento e correção de absorção baseada em múltiplas observações. Todas as estruturas cristalinas foram resolvidas com SHELXT (SHELDICK, 2008) e todos os átomos não-hidrogenoides foram refinados anisotropicamente, foram baseados no fator de estrutura ao quadrado (F^2) usando o programa SHELXL (SHELDICK, 2008) no pacote Olex2.

Como uma interface gráfica entre os programas de resolver e refinar as estruturas, as representações moleculares, imagens e tabelas foram geradas pelos programas Olex2 (DOLOMANOV, 2009) e MERCURY (MACRAE, 2006). Os dados cristalográficos foram depositados no *Cambridge Crystallographic Data Center* sob os números CCDC 2341269 e 2341276. Cópias dos dados podem ser obtidas, gratuitamente, através do site www.ccdc.cam.ac.uk.

Os átomos de hidrogênios ligados aos átomos de carbonos foram posicionados geometricamente de acordo com o modelo fixo (comprimentos de ligação C–H aromático de 0,93 Å, do C – H de 0,97 Å e 0,96 Å, para grupos metíleno e metil, respectivamente) a temperatura ambiente. Esses átomos de H ligados a átomos de N/O foram encontrados no mapa de diferenças de densidade eletrônica construído pela síntese de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos em posições calculadas com Uiso (H) = 1,2Ueq ou 1,5Ueq.

3.4. Difração de raios X em Policristais.

Os difratogramas dos sais de CVD foram obtidos à temperatura ambiente em um difratômetro Rigaku SmartLab em geometria Bragg-Brentano, equipado com ânodo giratório e utilizando radiação CuK α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$).

As reflexões foram coletadas em uma faixa de $3\text{-}60^\circ 2\theta$, (significa que o detector está medindo as intensidades das reflexões de raios X difratadas pelo material em estudo dentro dessa faixa de ângulos), com incrementos de $0,02^\circ$ a uma taxa de $5^\circ/\text{min}$ (se refere à velocidade com que o difratômetro está varrendo a faixa de ângulos) com o instrumento operando sob tensão aplicada ao tubo de raios X, que determina a energia máxima dos raios X produzidos. ($U = 40 \text{ kV}$) e uma corrente do tubo de raios X, que determina a intensidade do feixe de raios X produzido ($I = 40 \text{ mA}$).

3.5. Análise térmica

As curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram obtidas com um instrumento Schimadzu DSC-60. As amostras ($10 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$) foram colocadas em panelas abertas de alumínio e aquecidas até a temperatura de degradação de cada composto sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min a uma taxa de aquecimento de 10°C/min).

As análises termogravimétricas (TGA) foram realizadas em uma termobalança Shimadzu TGA-60. Aproximadamente $10,00 \text{ mg}$ das amostras foram colocadas em recipientes de alumina e aquecidas a 10°C/min sob fluxo de gás nitrogênio (50 mL/min) de 25 a 600°C . Os dados resultantes foram analisados utilizando o software Shimadzu TA-60.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por se tratar de uma base fraca, ($pK_a = 7,8$) (STOJANOVIĆ et al., 2007), a molécula de Carvedilol (CVD, Figura 1) apresenta grupos ionizáveis (aminas) que favorece a transferência de prótons dos ácidos para formarem sais. A formação de sais tem sido uma estratégia eficiente para melhorar a baixa solubilidade aquosa do CVD ($0,0191 \text{ mg/mL}$) (HAMED et al., 2016).

Nesta investigação, os ácidos nítrico, maleico, benzóico e *p*-toluenossulfônico foram selecionados como agentes coformadores de sais para reagirem com o CVD. Sendo ácidos fortes, como o nítrico e *p*-toluenossulfônico garante efetiva protonação e ressalta que

os ácidos maleico e benzóico de pKa moderados também foram utilizados na tentativa de formar novas fases salinas de CVD. Ao se analisar o ΔpK_a entre o CVD e os ácidos das respectivas reações exceder três (3) unidades (DA SILVA, et al., 2014) em quase todos os casos, com exceção ao valor calculado para o pKa2 do ácido maleico (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de pK_a e de ΔpK_a calculados para as reações do CVD com os ácidos usados como coformadores.

Composto	pK_{a1}, pK_{a2}	$\Delta pK_a = pK_a(\text{CVD}) - pK_a(\text{ácido})$
Carvedilol	7,8	----
Ácido Nítrico	-1,4	9,2
Ácido Maleico	1,92; 6,23	5,88; 1,57
Ácido Benzóico	4,19	3,61
Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	-2,8	10

Fonte: Autor, 2025.

Os sais hidratados maleato de CVD (CVD-MAL), tosilato de CVD (CVD-TOS) e o benzoato de CVD (CVD-BZN), foram obtidos por protonação direta do CVD com os ácidos correspondentes, associados a evaporação do solvente. As soluções foram preparadas estequiometricamente na proporção de (1:1) do CVD com os ácidos. Para os cristais CVD-NO₃ formados apresentaram hábitos na forma de *placas*, *agulhas* para CVD-MAL e CVD-BZN, enquanto o CVD-TOS apresentou morfologia de hábitos cristalinos em *blocos*. Além disso, priorizou-se a busca por coformadores seguros e que nem em todos os casos, embora nem sempre estes agentes estejam incluídos na lista GRAS (do inglês *Generally Recognized as Safe*).

Nesse cenário, a escolha do ácido nítrico (HNO₃) se deu aos desafios que ele apresenta por ser um ácido inorgânico de caráter oxidativo. As propriedades químicas permitiram a elucidação de aspectos da química estrutural e supramolecular de derivados cristalinos de fármacos. Exemplos dessa situação são os sais nitrato de paroxetina e de fluoxetina (CARVALHO JR, et al., 2016), além do CVD-NO₃, que foi sintetizado em nosso estudo.

Na tentativa de sintetizar o nitrato de carvedilol através da reação de protonação direta do CVD pelo ácido, percebeu-se que o CVD degrada originando um sistema líquido amarelado que não resulta em sólido. Comparando a diferença de pKa do ácido nítrico com

os demais, observa-se que é um forte agente oxidante, corroborando para a degradação, o que não ocorreu com os outros ácidos.

Por este motivo, CVD-NO₃ foi obtido via reação de troca aniônica. Reagiu-se o CVD HCl com o nitrato de prata (AgNO₃) para que houvesse a precipitação dos ânions cloreto com a manutenção do nitrato de carvedilol resultante em solução. Acoplado a evaporação simples, cristais foram formados, indicado na Figura 7. Por meio da reação de protonação direta, obteve outros sais de maleato, benzoato e tosilato Carvedilol. Neste caso, não se observou a degradação do CVD.

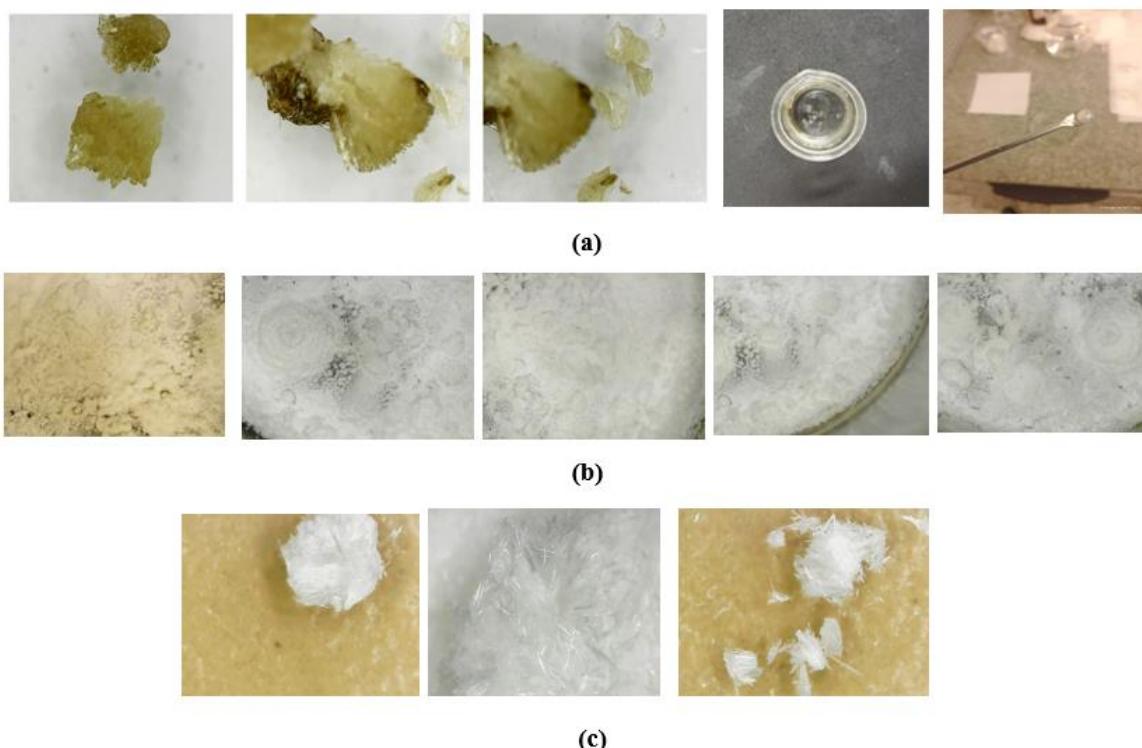


Figura 7 – Cristais dos Fármacos: (a) Nitrato de Carvedilol; (b) Maleato de Carvedilol; (c) Benzoato de Carvedilol

Fonte: Autor, 2025.

Durante o processo de refinamento, busca-se também interpretar a composição química do material, identificando cada átomo da molécula a partir da densidade eletrônica. Com o refinamento, é possível obter informações relevantes sobre a estrutura do material. As informações cristalográficas das estruturas obtidas através do processo de cristalização são apresentadas na Tabela 3. A seguir realiza-se a descrição estrutural de cada um destes sais de CVD.

Tabela 3 - Dados cristalográficos e detalhes dos refinamentos dos sais de Carvedilol.

Identificação do Cristal	CVD	CVD-HCl-H₂O	CVD-NO₃	CVD-MAL	CVD-BZN	CVD-TOS
Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O ₅	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₁₀	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₉	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₆	C ₃₁ H ₃₆ N ₂ O ₈ S
Peso da fórmula	406.47	460.94	523.53	540.55	528.58	596.68
Temperatura/K	173(2)	294(1)	100.0(2)	100.0(2)	298.0(2)	100.0(2)
Sistema de cristal	monoclinic	monoclinico	triclínico	triclínico	ortorrômbico	triclínico
Grupo de espaços	P2 ₁ /c	C2/c	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	Fdd2	P $\bar{1}$
a/Å	15.5414(14)	17.7925(11)	9.3250(10)	9.698(4)	40.9481(16)	10.4512(8)
b/Å	15.2050(12)	21.3203(12)	13.9887(16)	12.567(3)	42.8766(17)	12.1416(9)
c/Å	9.1174(8)	12.7668(6)	19.983(2)	22.514(8)	5.9532(3)	12.4847(9)
$\alpha/^\circ$	90.00	90	96.862(7)	101.62(3)	90	91.761(2)
$\beta/^\circ$	100.730(7)	102.378(5)	91.469(6)	95.58(4)	90	100.155(2)
$\gamma/^\circ$	90.00	90	100.692(6)	102.265(18)	90	103.771(2)
Volume/Å ³	2116.8(3)	4730.4(5)	2540.0(5)	2598.0(16)	10452.1(8)	1510.21(19)
Z	4	8	4	4	16	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.275	1.294	1.369	1.382	1.344	1.312
μ/mm^{-1}	0.087	0.199	0.107	0.104	0.762	0.072
F(000)	864.0	1952.0	1112.0	1144.0	4480.0	632.0
Tamanho do cristal/mm ³	0.36 × 0.33 × 0.32	0.761×0.266×0.152	0.35×0.02×0.01	0.14×0.05×0.01	0.201×0.038×0.013	0.07 × 0.04 × 0.01
Radiação	MoKα ($\lambda = 0.71073$)	MoKα ($\lambda = 0.71073$)	MoKα($\lambda = 0.71073$)	MoKα ($\lambda = 0.71073$)	CuKα($\lambda = 1.54178$)	Síncrotron ($\lambda = 0.500$)
Intervalo de 2θ para coleta de dados/°	7.02 até 51.36	5.028 até 50.688	4.11 até 49.422	5.24 até 50.052	5.968 até 125.324	2.338 até 46.758
Intervalos de índice	-18 ≤ h ≤ 17, -18 ≤ k ≤ 18, -11 ≤ l ≤ 11	-16 ≤ h ≤ 21, -25 ≤ k ≤ 23, -15 ≤ l ≤ 15	-10 ≤ H ≤ 10, -16 ≤ K ≤ 16, -23 ≤ L ≤ 23	-11 ≤ H ≤ 11, -14 ≤ K ≤ 14, -26 ≤ L ≤ 26	-46 ≤ H ≤ 40, -48 ≤ K ≤ 42, -5 ≤ L ≤ 6	-16 ≤ h ≤ 16, -19 ≤ k ≤ 19, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexões coletadas	12521	13525	49567	48567	39357	168239
Reflexões independentes	3956 [R _{int} = 0.0344, R _{sigma} = 0.0307]	4324 [R _{int} = 0.0222, R _{sigma} = 0.0238]	8644 [R _{int} = 0.1343, R _{sigma} = 0.1144]	9158 [R _{int} = 0.1225, R _{sigma} = 0.1051]	3612 [R _{int} = 0.0756, R _{sigma} = 0.0489]	12632 [R _{int} = 0.0500, R _{sigma} = 0.0238]
Dados/restricções/parâmetros	3956/0/285	4324/0/318	8644/0/677	9158/0/713	3612/1/354	12632/0/385
Bondade de ajuste em F ²	1.029	1.029	1.028	1.013	1.073	1.074
Índices R finais [I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0403, wR ₂ = 0.0986	R ₁ = 0.0508, wR ₂ = 0.1253	R ₁ = 0.0715, wR ₂ = 0.1678	R ₁ = 0.0674, wR ₂ = 0.1233	R ₁ = 0.0414, wR ₂ = 0.0869	R ₁ = 0.0576, wR ₂ = 0.1655
Índices R finais [todos os dados]	R ₁ = 0.0576, wR ₂ = 0.1056	R ₁ = 0.0663, wR ₂ = 0.1353	R ₁ = 0.1412, wR ₂ = 0.2012	R ₁ = 0.1386, wR ₂ = 0.1511	R ₁ = 0.0615, wR ₂ = 0.0945	R ₁ = 0.0744, wR ₂ = 0.1849
Maior diff. pico/buraco / e Å ⁻³	0.29/-0.21	0.43/-0.41	0.79/-0.41	0.31/-0.29	0.20/-0.23	0.79/-0.63
Parâmetro Flack	-	-	-	-	0.26(13)	-

Fonte: Autor, 2025.

4.1 Caracterização de estado sólido das modificações cristalinas

4.1.1. Nitrato de Carvedilol

A determinação estrutural de nitrato de Carvedilol (CVD-NO_3) apresentou alguns desafios, uma vez que os cristais obtidos não exibiam boa qualidade. Mesmo recristalizando, o padrão de difração se estendia a uma resolução normal (Tabela 3). Para o cristal selecionado, CVD-NO_3 foi refinado com um $d_{\text{mínimo}}$ de 0,85 Å. Além disso, outro parâmetro é o R_{interno} de 13,43%, que indica a discrepância média entre os dados observados e calculados durante o refinamento do composto. Quanto menor seu valor, maior a qualidade dos dados obtidos. Um valor excelente para R_{interno} está entre 0 e 15%. (Müller et. al, 2006).

Ainda assim, um modelo cristalográfico aceitável e válido (conforme recomendações da IUCr - *International Union of Crystallography*) foi obtido para a estrutura do sal. O CVD-NO_3 cristaliza no grupo espacial Triclinico centrossimétrico $\bar{P} \bar{1}$ (Tabela 3). A unidade assimétrica contém dois íons nitrato, seis moléculas de água e duas moléculas de Carvedilol protonadas Figura 8.

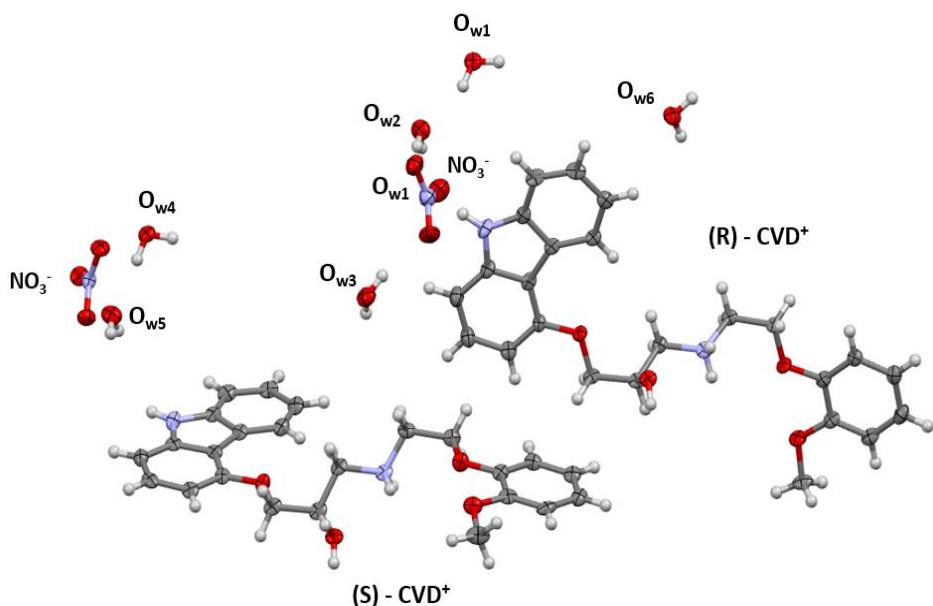


Figura 8 - Unidade assimétrica do cristal CVD-NO_3 .

Fonte: Autor, 2025.

Em estruturas com mais de uma molécula na unidade assimétrica ($Z > 1$), cada molécula independente deve existir numa dada conformação com seu arranjo supramolecular próprio e não equivalente. (STEED, et al., 2015). Estruturalmente, a molécula do CVD pode ser descrita com grupos aromáticos terminais (carbazol e

metoxifenil) unidos por uma cadeia alifática central estendida contendo uma porção hidroxil-amínica.

Em CVD-NO₃, as conformações dos enantiômeros (*R*) e (*S*) do carvedilol são correspondentes, mas não equivalentes. Suas conformações exibem a forma estendida da cadeia central alifática com ângulos diedros (C5A-C4A-C3A-N1A: -179.69° e C3A-N1A-C2A-C1A: -178.54°) e que estão orientados com o plano médio dos grupos carbazol e metoxifenil em (61,64°) e (66,78°), respectivamente Figura 9.

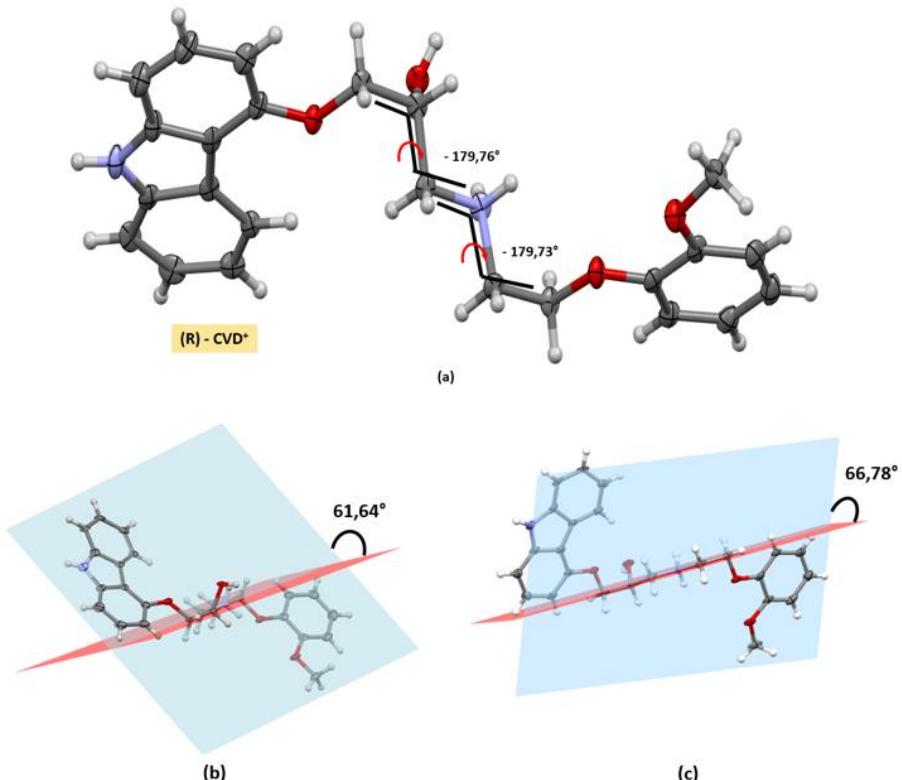


Figura 9 - Conformações dos enantiômeros. (a) representação dos planos e ângulos de torção (diedrais) na cadeia acíclica. (b) Valor do ângulo entre o plano da porção aromática do carbazol com o plano médio do diedro (c) Valor do ângulo entre o plano da porção aromática do metoxifenil com o plano médio do diedro.

Fonte: Autor, 2025

Uma vez protonado, espera-se que o CVD⁺ possa ser agregado ao nitrato formando uma ligação de hidrogênio assistida por carga do tipo NH⁺•••O⁻ (2,839 Å; 134,68°). No entanto, no sal CVD-NO₃, o grupo *amônio* dos cátions de carvedilol não estão diretamente interagindo com o ânion. Ao invés disso, tais grupos estão relacionados com grupo hidroxila (-OH) de outro enantiômero do carvedilol protonado. Este arranjo resulta na formação de um dímero [(CVD₂)²⁺, Figura 10. Nesta unidade catiônica, os cátions são empilhados entre si formado por interações π•••π com distância (3,535 Å) entre os centroides dos anéis aromáticos, metoxifenil (Cg₁) e carbazol (Cg₂), Figura 11(b). As moléculas de água

representadas por O_{4W}, O_{5W} e O_{6W} têm um papel fundamental na estabilização das conformações catiônicas e no reconhecimento cátion-ânion. Essas moléculas de água interagem com um cátion enantiômero correspondente conectando os grupos NH₂⁺ e metoxila, Figura 11(a).

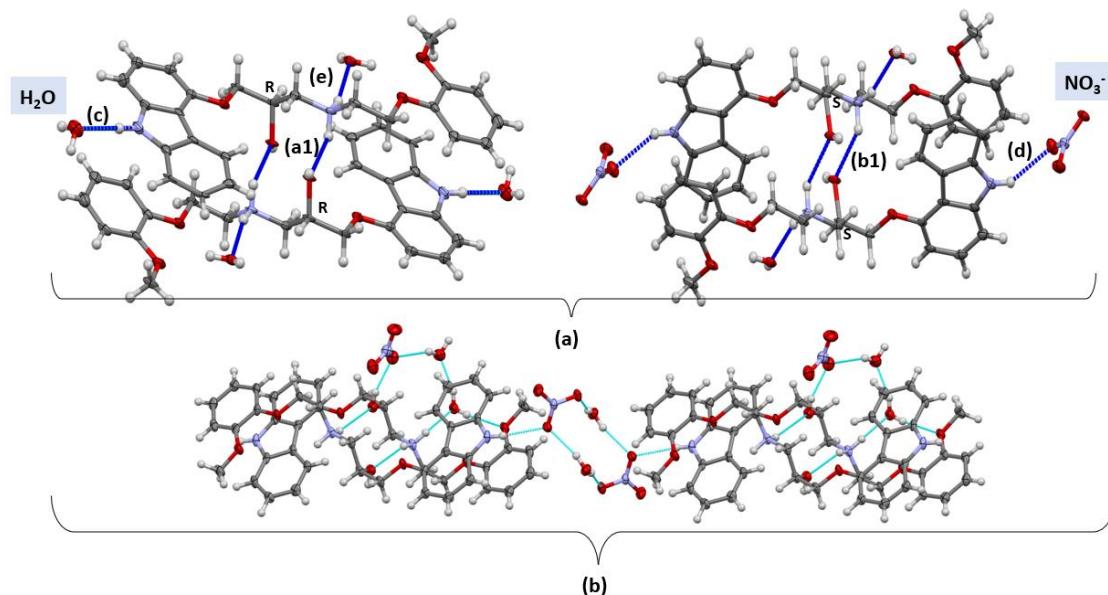


Figura 10 - Interações do tipo ligações de hidrogênio no cristal CVD-NO₃. **Figura (a)**: (a1) interações do grupo amônio (-NH₂⁺) com a hidroxila (-OH) entre as unidades catiônicas; (b1) o cátion (-NH₂⁺) interage com moléculas de água, uma vez que o outro enantiômero forma um arranjo igual e em (c) interação do grupo (-NH-) do carbazol do enantiômero (R) com moléculas de água e íons nitratos do enantiômero (S). **Figura (b)**: Montagem das cadeias 1D a partir de unidades catiônicas (R...R) ao longo do eixo cristalográfico c.

Fonte: Autor, 2025

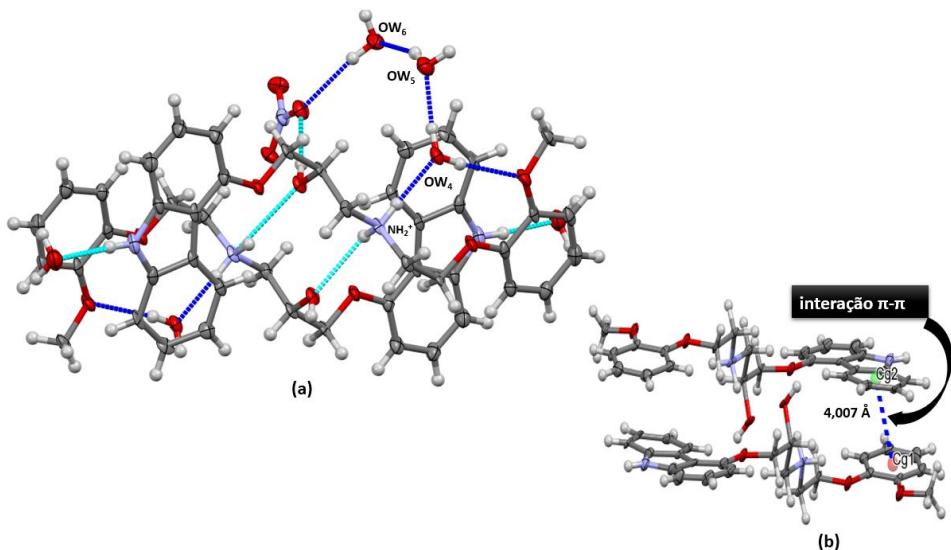


Figura 11 - Interações do tipo ligações de hidrogênio (a) e não clássicas (b) no cristal CVD-NO₃. (a) Interação das unidades catiônicas, grupo amônio com moléculas de água, que por esse reconhecimento, garante conformação e estabilidade ao cristal. (b) Empilhamento das unidades catiônicas ($\pi \cdots \pi$) com deslocamento angular aproximadamente 21° em relação a interação fraca indicada nesta figura.

Fonte: Autor, 2025

Em CVD-NO₃, os ânions nitratos estão ligados aos grupos hidroxila dos cátions de unidades catiônicas adjacentes através da ligação de hidrogênio do tipo OH \cdots O⁻ (2,758 Å; 158,39°) na Figura 10(a). Os pares iônicos duplos dos enantiômeros *R*-CVD e *S*-CVD são mantidos juntos através de molécula de água para formar um motivo de cadeia 1D ao longo do eixo cristalográfico [001], ou seja, é uma direção específica dentro da estrutura cristalina de um material. Em cristalografia, os eixos cristalográficos são utilizados para descrever a orientação e a simetria dos cristais, como indicado na Figura 11(b). Por fim, as estruturas de pares iônicos dos enantiômeros *R*-CVD se conectam aos do enantiômeros (*S*)-CVD formando uma estrutura 2D através de ligações de hidrogênio entre os íons nitratos e moléculas de água, do tipo O⁻ \cdots HO (2,790 Å; 169,49°) e HO \cdots HN_(carbozol) (2,993 Å; 150,27°) Figura 12(b).

Na Figura 12(c), o motif forma-se um arranjo em que os cátions circundam o aglomerado de (água + ânions nitratos) ao longo da estrutura denominada de vacância. Observa-se uma visão geral do empacotamento da estrutura do nitrato de carvedilol que consiste no empilhamento de colunas homoquirais conectadas via ligação NH \cdots O⁻ (2,939 Å; 123,53°) entre o S-CVD⁺ e os ânions (-OH) de cadeias adjacentes da função álcool da cadeia estendida central bem como o ânion da água, Figura 11(a) e Figura 12(d).

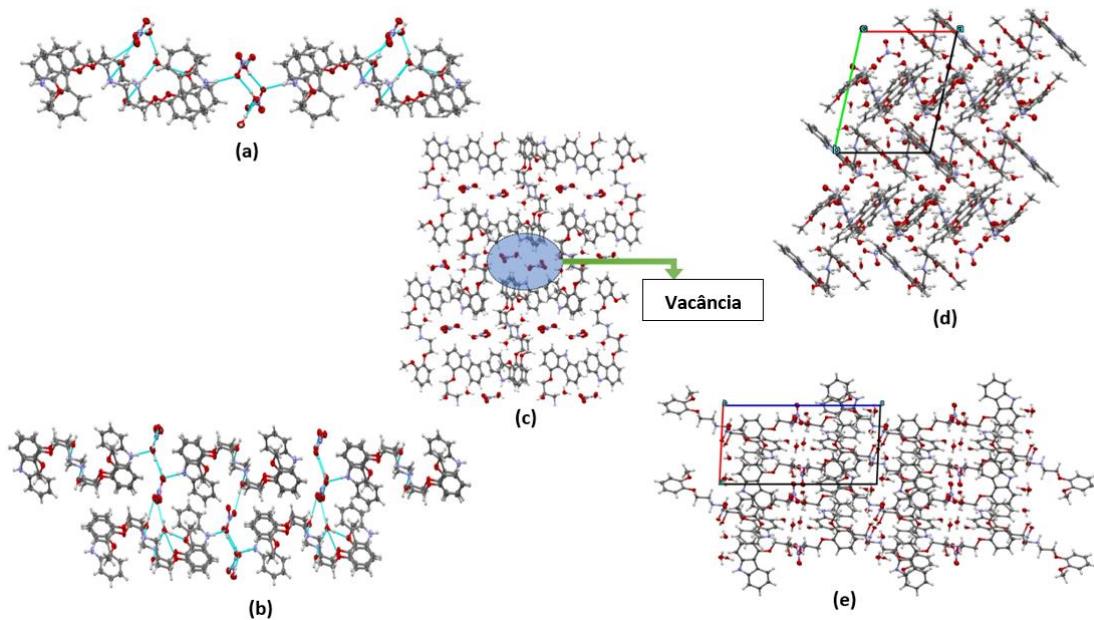


Figura 12 - Interações do tipo Ligações de Hidrogênio no cristal. **(a)** Interação das moléculas de água com os íons nitratos, Ligação de hidrogênio entre os íons nitratos que por sua vez se conectam aos pares duplos iônicos. **(b)** Cadeias enantiomericamente enriquecidas formando camadas racêmicas paralelas ao eixo cristalográfico *b*. **(c)** Formação de *vacância* no empacotamento das moléculas de carvedilol, Visão do empacotamento cristalino do sal CVD-NO₃. **(d)** no plano cristalográfico *ab* e **(e)** no plano *ac*.

Fonte: Autor, 2025

4.1.2. Maleato de Carvedilol

O maleato de carvedilol (CVD-MAL) cristaliza-se no grupo espacial centrossimétrico Triclinico P $\bar{1}$. O resumo do refinamento deste sal está apresentado na Tabela 3. Interessantemente, os sais CVD-NO₃ e CVD-MAL são fases isoestruturais e isomórficas. O termo isoestruturalidade, indica que ambos os sais apresentam a mesma molécula primária e que descreve empacotamento cristalino semelhante. Cristais isomórficos apresentam parâmetros de cela unitária semelhantes, mesmo possuindo diferentes composições químicas. Por esse motivo, a estrutura do CVD-MAL não será apresentada em detalhes. Para justificar a isoestruturalidade foi calculado o índice de similaridade (Π) entre as celas unitárias de CVD-NO₃ e CVD-MAL conforme estabelecido por (Madeira, et al., 2012). O parâmetro Π de estruturas similares tende a zero. Para o par CVD-NO₃ e CVD-MAL foi encontrado $\Pi = 0,034$, demonstrando a semelhança entre estes. Além disso, a Figura 13(a) mostra a sobreposição das estruturas CVD-NO₃ (na cor vermelha) e CVD-MAL (na cor verde).

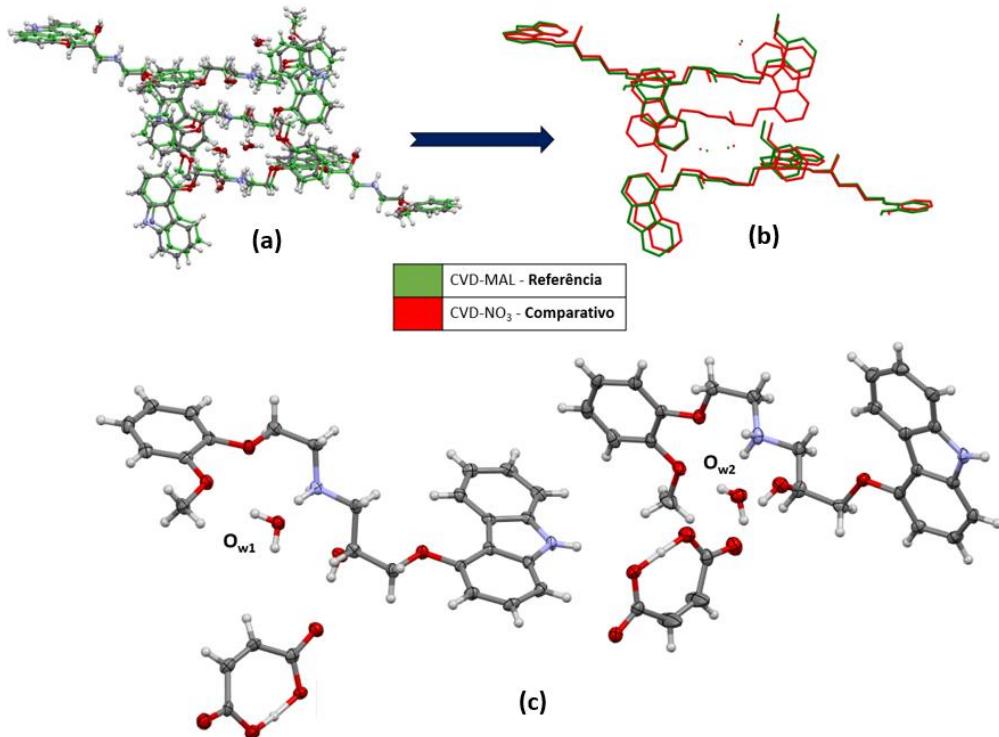


Figura 13 - Comparação dos padrões de similaridade e sobreposição dos dois polimorfos nitrato e maleato de carvedilol. **(a)** sobreposição do teste de similaridade de empacotamento **(b)** sobreposição do empacotamento cristalino. **(c)** - Unidade assimétrica do cristal CVD-MAL.

Fonte: Autor, 2025

A unidade assimétrica do CVD-MAL é composta por duas moléculas de CVD protonadas, dois ânions maleato monoprotonado (denotadas A-MAL e B-MAL) e duas moléculas de água (O_{1w} e O_{2w}), Figura 14(c). Suas conformações exibem a forma estendida da cadeia central alifática com ângulos diedros (C5A-C4A-C3A-N1A: -179.18° e C3A-N1A-C2A-C1A: -179.17°) e que estão orientados com o plano médio dos grupos carbazol e metoxifenil em 62.51° e 66.20°, respectivamente, além dos planos entre as porções aromáticas dos cátions (R)-CVD⁺, do nitrato e maleato indicado na Figura 14(a-b).

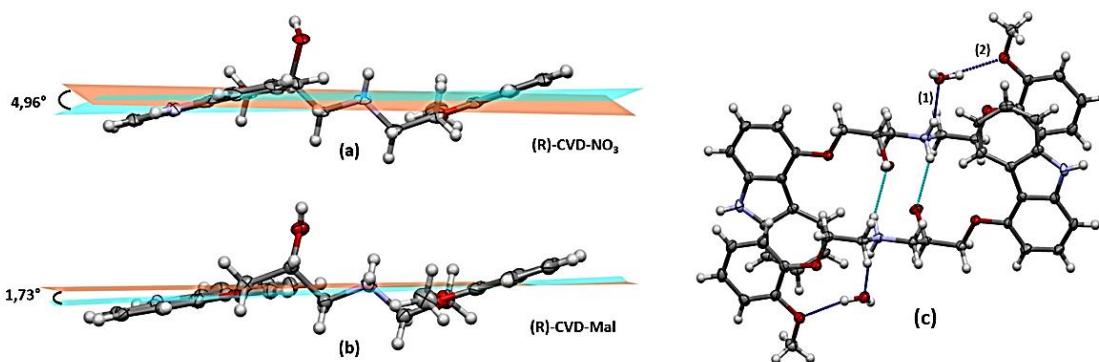


Figura 14 – Planos médios entre as porções aromáticas dos cátions (R) -CVD $^+$, do nitrato e maleato. (a) Ângulo de 9,46° entre os grupos aromáticos carbazol e metoxifenil do CVD-NO₃ (b) No CVD-MAL, o ângulo é de 1,73° entre os mesmos grupos aromáticos. Arranjo da molécula de água na estabilidade do cátion. (1) Interação ligação de hidrogênio do cátion com a molécula de água ($\text{NH}^+ \cdots \text{O}_w$). (2) Ligação de hidrogênio da molécula de água com o grupo metoxil ($\text{OwH} \cdots \text{O}_{\text{metóxil}}$).

Fonte: Autor, 2025

Semelhante ao sal nitrato, as moléculas de água do maleato trazem estabilidade para a conformação molecular, além de restringir a orientação dos grupos amina e metoxifenil por ligações de hidrogênios do tipo $\text{NH}^+ \cdots \text{O}_w \text{H} \cdots \text{O}_{\text{metóxi}}$, (2,811 Å; 154,44°/2,882 Å; 174,46°) conforme Figura 14(c). E cada cátion tem seu grupo amônia ligado à molécula de água e a outros cátions de carvedilol vizinho. Igualmente observado em CVD-NO₃, o principal motif estrutural é formado pela associação de unidades catiônicas. O grupamento amônio do (R) -CVD estabelece ligação de hidrogênio do tipo $\text{NH}^+ \cdots \text{O}_{\text{hidroxila}}$ (2,890 Å; 140,52°) formando uma unidade catiônica.

O cátion (S) -CVD da molécula forma um arranjo semelhante. Os grupos hidroxilas das unidades se associam aos fragmentos COO⁻ do ânion via $\text{NH}_{\text{carbazol}} \cdots \text{COO}^-$ (3,001 Å; 152,25°) do ânion maleato. E ainda aos ânions via $\text{OH}_{(\text{função álcool})} \cdots \text{COO}^-_{(\text{carboxila})}$, (2,597 Å; 163,35°) dando origem a pares iônicos duplos, Figura 15.

No sal de CVD-MAL, o ânion se apresenta monoprotonado e o átomo de H encontra-se envolvido em uma ligação intramolecular ressonante. O ácido maleico, um ácido dicarboxílico insaturado, possui constantes de ionização ácida de 1,92 e 6,23. Esta diferença entre os pKa's mostra que a ionização do ácido maleico pode ocorrer em etapas independentes. Diferentemente do CVD-NO₃, observou-se que o grupo amina do grupo carbazol de cada enantiômero no CVD-MAL interage com o oxigênio da carboxila do ânion correspondente. Já no CVD-NO₃, este arranjo é realizado por moléculas de água e íons nitratos. Isso pode ser relacionado com as diferenças na hidratação dos dois sais. Na Figura

15(a) observa-se que o ânion maleato é volumoso, o que equilibra ou compensa as seis moléculas de água no CVD-NO₃. Interessantemente, apesar de CVD-NO₃ e CVD-MAL serem isoestruturais, este último apresenta densidade ligeiramente maior (Tabela 3). Essa diferença de densidade pode estar influenciada pelas propriedades físicas e químicas dos ânions NO₃⁻ e MAL⁻, como tamanho, forma e capacidade de formar ligações de hidrogênio.

Assim como em CVD-NO₃, no sal de maleato, os enantiômeros foram estruturas duplas de pares iônicos para (R) e (S)-CVD⁺. Estes arranjos são mantidos juntos formando uma cadeia 1D ao longo da direção [001] por ligação de hidrogênio OH^{...}COO⁻ (2,714 Å; 170,91°) entre a hidroxila do cátion para a carboxila do maleato. As unidades catiônicas [(CVD₂)⁺²] de seus enantiômeros interagem com o maleato via ligação de hidrogênio NH^{...}COO⁻ (2,966 Å; 163,86°) com a porção carbazol. Outra interação observada ocorre entre molécula de água e o ânion das unidades vizinhas do tipo, O_wH^{...}COO⁻, (2,857 Å; 169,36°) corroborando a estabilidade do cristal, Figura 14(a). Como na estrutura do sal nitrato, a zona polar compreende os ânions rodeada pelo arranjo catiônico. As moléculas de carvedilol se empacotam formando cavidades ou vacâncias em que se localizam as moléculas de água e os íons de maleato Figura 15(b).

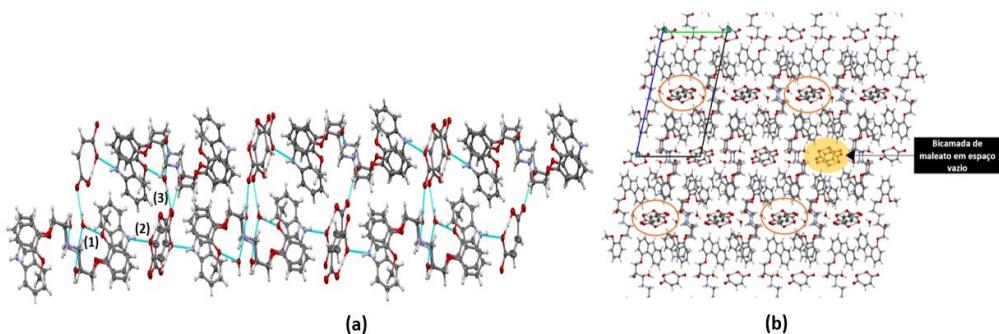


Figura 15 - Forças intermoleculares - Ligações de Hidrogênio entre os pares iônicos duplos com suas moléculas adjacentes. (1) unidade catiônica com água e esta com maleato. (2). grupo carbazol com maleato. (3) maleato com a hidroxila do álcool pertencente a cadeia acíclica. (b) - Bicamada de maleatos dentro de cavidades no empacotamento das moléculas de CVD ao longo do eixo cristalográfico b.

Fonte: Autor, 2025

4.1.3. Benzoato de Carvedilol

O cristal Benzoato de carvedilol (CVD-BZN) cristaliza no grupo espacial Ortorrombico Fdd2. Esta estrutura é coerente com aquela publicada por Hiendrawan (2016). Contudo, os autores não obtiveram a estrutura cristalina deste sal e caracterizam a fase via difração de raios X pelo método do pó. A correspondência entre estas fases foi confirmada através de análises de padrão de DRX, Figura 16. Nesta investigação, foi obtido monocristais

de CVD-BZN e estrutura determinada. A unidade assimétrica do sal consiste em um par iônico Figura 16(a).

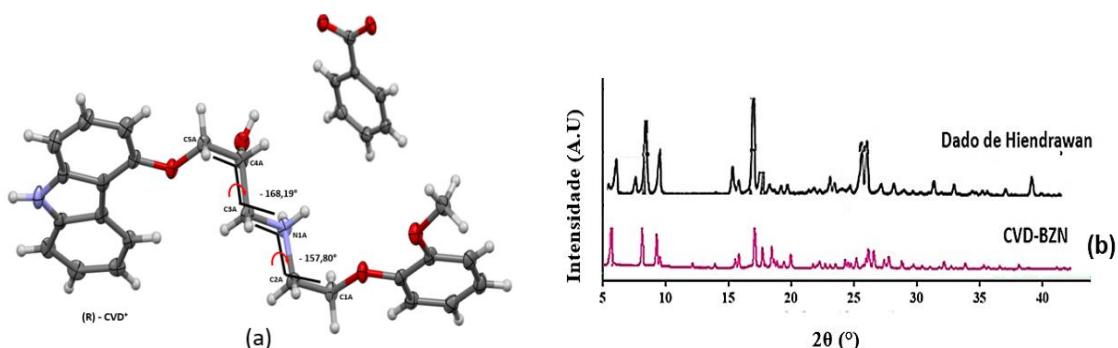


Figura 16. (a) Unidade assimétrica do cristal Benzoato de CVD. (b) – Sobreposição dos difratogramas em pó do CVD-BZN (na cor roxo) de minha pesquisa comparada ao do autor Hiendrawan (2016), (na cor preto).

Fonte: Autor, 2025

A conformação de CVD^+ no sal de benzoato exibe a cadeia central alifática estendida com C3A-N1A-C2A-C1A : $-157,80^\circ$ e C5A-C4A-C3A-N1A : $-168,19^\circ$, conforme Figura 16(a). O plano médio dos grupos metoxifenil e carbazol estão orientados em $31,40^\circ$ e $9,67^\circ$, respectivamente, Figura 17(c-f). Esta conformação de CVD^+ exibe uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo $(\text{NH}_2^+ \dots \text{O})$ entre os grupos amina e metoxila, Figura 17(e).

Um caso bem interessante é percebido quando se compara a conformação aos atributos de ângulos diedrais, conforme resultados já descritos anteriormente, entre os cristais do nitrato, maleato e benzoato de carvedilol, a orientação nas cadeias alifáticas são bem semelhantes, o que não corrobora ao tosilato.

Nas representações dos ângulos entre os planos médios dos grupos aromáticas com os diedros destes cristais, destaca-se o benzoato de carvedilol por apresentar uma interação intramolecular. Esta interação é determinante para estabilizar o cristal, além de deixar a estrutura com pouca flexibilidade, contribuindo para redução dos ângulos citados acima, principalmente do carbazol com o diedro C5A-C4A-C3A-N1A numa margem de 13 vezes menor em relação ao nitrato e maleato.

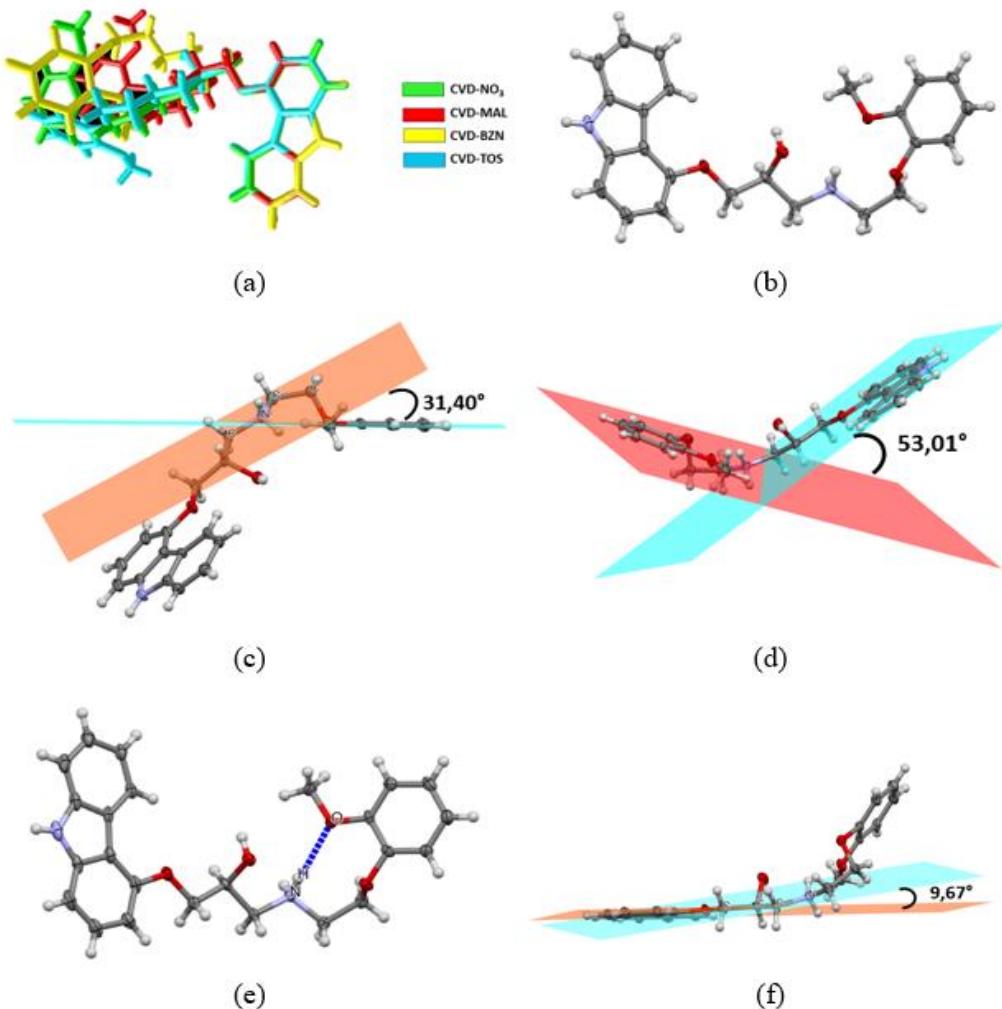


Figura 17. (a) Sobreposição das conformações moleculares dos cátions, a partir do grupo carbazol do CVD (enantiômeros R) dos sais nitrato de carvedilol (CVD-NO₃), maleato de carvedilol (CVD-MAL), benzoato de carvedilol (CVD-BZN) e tosilato de carvedilol (CVD-TOS). (b) Unidade catiônica S-CVD⁺. (c) Ângulo entre os planos médio do metoxifenil com o diedro (C3A-N1A-C2A-C1A). (d) Ângulo entre as partes aromáticas do S-CVD⁺. (e) Ligação de hidrogênio intramolecular no cátion CVD do sal de CVD-BZN. (f) ângulo entre os planos médio do carbazol com o diedro (C5A-C4A-C3A-N1A).

Fonte: Autor, 2025

A Figura 17 apresenta a associação direta entre os pares iônicos (CVD⁺.BZN⁻). O par iônico é formado através da ligação de hidrogênio assistida por carga entre o cátion amônio (NH_2^+) e com o contra-íon carboxílico (COO^-) do tipo $\text{NH}_2^+ \cdots \text{OOC}$ (2,790 Å; 173,70°). No CVD-BZN, observa-se que dois pares iônicos adjacentes ao longo da direção [010] são unidos por ligação de hidrogênio do tipo ($\text{OH} \cdots \text{COO}^-$) (2,645 Å; 170,79°) entre um benzoato e o cátion carvedilol vizinho. Como resultado, os pares iônicos se alinham em uma cadeia unidirecional na direção cristalográfica [010], de acordo com a Figura 18. Este configura o motivo fundamental de CVD-BZN, ao longo desta cadeia. Os cátions estão dispostos paralelamente e intercalados por moléculas de ânions benzoato.

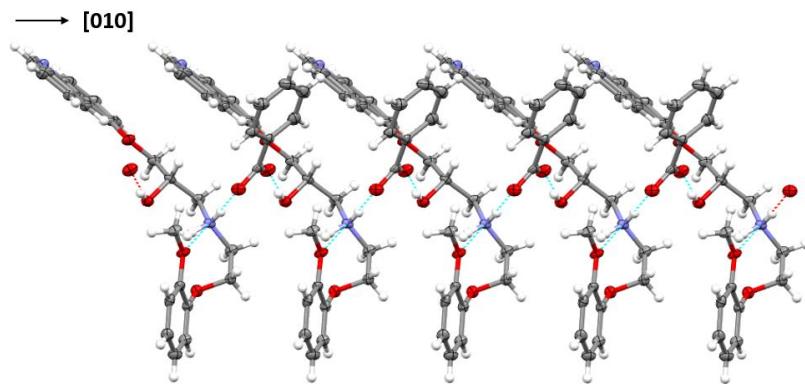


Figura 18 - Ligações de hidrogênio 1D no composto CVD-BZN, ao longo do eixo **b**.

Fonte: Autor, 2025

Observa-se também que as moléculas de CVD^+ que estão na direção [001] se reconhecem por interações alquila-arila do tipo ($\text{CH}\cdots\pi$), com distância de 3,8 Å entre a porção do carbazol e um fragmento do metoxifenil, Figura 19(a₁), além do fragmento da cadeia alifática (-CH-) com o centróide do grupo carbazol $\text{CH}\cdots\pi$ (3,572 Å; 120,59°) de moléculas adjacentes de outro carvedilol, conforme, Figura 19 (a₃). Além desta, interações $\text{CH}\cdots\text{O}$ (3,410 Å; 140,21°) entre a cadeia central alifática e o grupo metoxifenil dão suporte à conexão entre motif unidimensionais adjacentes ao longo da direção [010].

Neste sentido, observa-se que na direção [100] o cristal CVD-BZN se empacota tridimensionalmente entre a porção carbazol das cadeias 2D que vão empilhando na formação de planos cristalinos por interação do tipo $\text{CH}\cdots\pi$ (3,445 Å; 159,90°) com um fragmento (-CH-) do anel do metoxifenil de cadeias adjacentes ao longo do eixo cristalográfico **a**, conforme Figura 19(b₁).

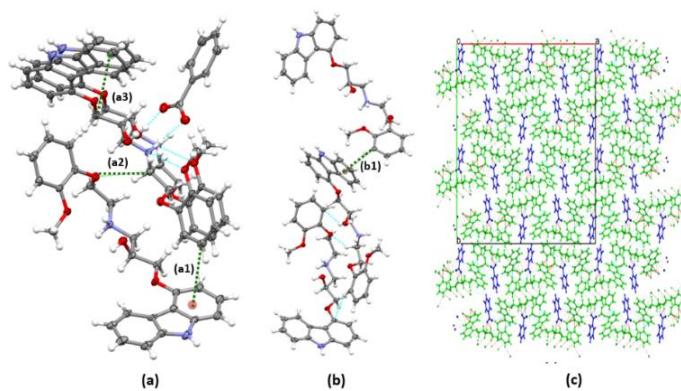


Figura 19. (a) - Interações no empacotamento cristalino do CVD-BZN bidimensionalmente. (a1) - interações do tipo ($\text{CH}^{\cdots}\pi$) com distância de 3,8 Å entre a porção do carbazol e o metoxifenil. (a2) – Interação do tipo ($\text{CH}\cdots\text{O}$) entre a cadeia central alifática e o grupo metoxifenil com distância de 3,2 Å. (a3) – Interação ($\text{CH}^{\cdots}\pi$) entre as moléculas do sal CVD-BZN ao longo da direção 1D. (b) – Formação de cadeias tridimensionais na direção [100]. (b1) - interação do tipo ($\text{CH}^{\cdots}\pi$) com o anel do metoxifenil de cadeias adjacentes ao longo do eixo cristalográfico *a*. (c) – Empacotamento do cristal.

Fonte: Autor, 2025

4.1.4. Tosilato de Carvedilol

O Tosilato de Carvedilol (CVD-TOS) cristaliza-se no grupo espacial centrossimétrico triclínico $\bar{P}1$. Os dados cristalográficos do refinamento deste fármaco encontram-se na Tabela 3. A unidade assimétrica contém uma molécula de carvedilol protonada (CVD^+), um ânion tosilato e uma molécula de água ($\text{O}_{\text{w}1}$), representado na Figura 20.

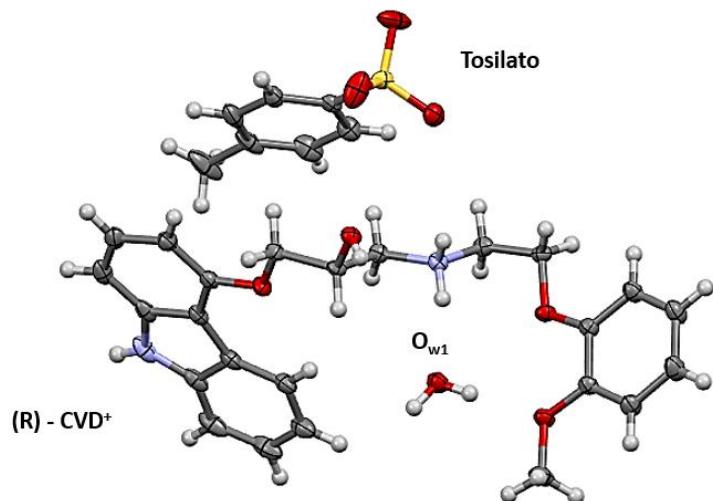


Figura 20 – Unidade assimétrica do cristal CVD-TOS.

Fonte: Autor, 2025

Neste sal as conformações exibem a forma estendida da cadeia central alifática com ângulos diedros (C5A-C4A-C3A-N1A: 172.03° e C3A-N1A-C2A-C1A: 176.09°) e que o plano médio da porção do carbazol está orientado com seu diedro ângulo de aproximadamente 49°, além dessas análises, observa-se ainda a interseção de planos das cadeias aromáticas em cerca de 58°, na Figura 21.

Contudo, a conformação de CVD em CVD-TOS é estabilizada por uma molécula de água, situação análoga aos sais nitrato e maleato. A conformação do cátion do CVD-TOS difere dos demais sais já mencionados, observado a partir do diedro (C3A-N1A-C2A-C1A) da cadeia alifática estendida com o grupo aromático metoxila, mesmo com essa diferença a porção do carbazol e a cadeia alifática se sobreponem aos demais estruturas CVD⁺, conforme Figura 17(a).

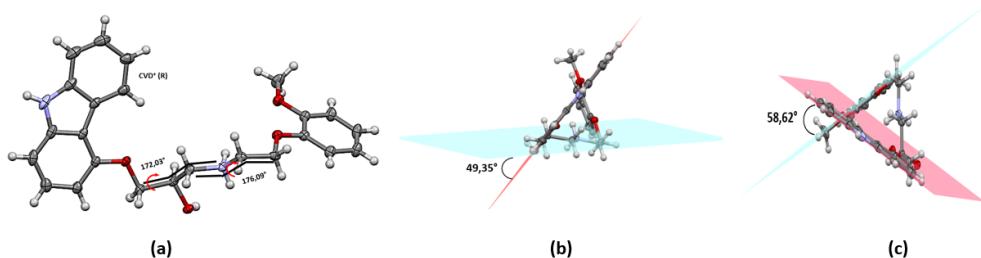


Figura 21. (a) - Ângulos de torção da cadeia alifática central com seus diedros. (b) Ângulo entre os planos do carbazol com o seu diedro (C5A-C4A-C3A-N1A). (c) Ângulo entre os anéis aromáticos na própria molécula do CVD.

Fonte: Autor, 2025

No empacotamento do cristal CVD-TOS, é observado que as unidades catiônicas se conectam dimericamente por ligação de hidrogênio do tipo NH \cdots OH (2,845 Å; 143,26°) semelhante ao sal de nitrato, formando um anel cíclico com notação $R_2^2(10)$ correlacionados por simetria, Figura 22(a). Estas unidades catiônicas se agrupam ao íon tosilato via ligação de hidrogênio OH \cdots SO₃ (2,700 Å; 160,33°) e uma interação (CH \cdots π) (3,673 Å; 160,6°) do C₃₀H do ânion tosilato com o centróide da porção aromática do metoxifenil, formando unidades iônicas. Nesta perspectiva, formam-se cadeias unidireccionais paralelas ao longo da direção [001], como motif principal. Nesta mesma direção cristalográfica, o grupo NH do carbazol interage com os íons tosilatos, (NH_{carbazol} \cdots SO₃) (2,909 Å; 154,29°)

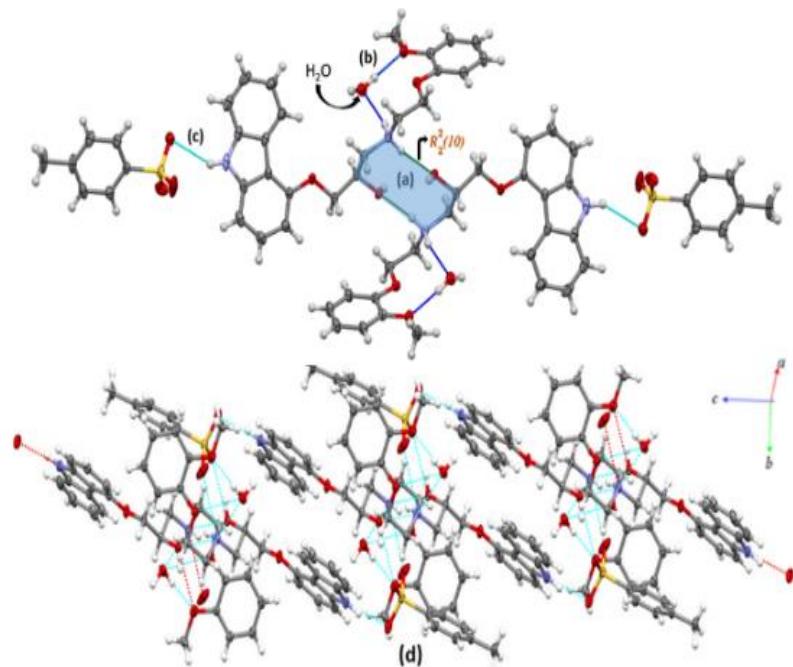


Figura 22 - Interações do tipo ligação de hidrogênio entre o cátion amônio e seus aceitores de elétrons. (a) O CVD⁺ interage ao longo da direção [001] com a hidroxila de seu enantiômero correspondente e (b) com molécula de água. (d) Cadeia 1D com unidades iônicas ao longo do eixo *c*.

Fonte: Autor, 2025

O íon tosilato realiza interações do tipo CH $\cdots\pi$ (3,432 Å; 105,26°) entre o fragmento C₁₁H da metoxila da molécula do CVD⁺ e o seu centróide (Cg₂) e a outra CH $\cdots\pi$ (3,056 Å; 141,09°) através da metila do tosilato (C₃₁H) e o centróide do carbazol (Cg₁), visto respectivamente na Figura 23(c-d). Estas interações ocorrem ao longo da direção [010] com as cadeias antiparalelas em bicamadas de zigue-zague.

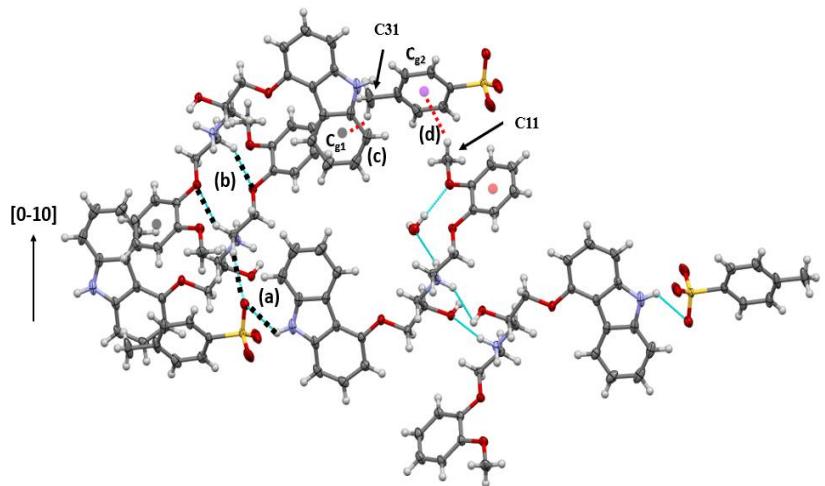


Figura 23 - Visão do empacotamento da estrutura do cristal ao longo do plano ac. **(a)** Ligações de hidrogênio feitas pelo tosilato dando arquitetura ao cristal. **(b)** Conectividade do contra-íon com moléculas antiparalelas em bicamadas, do tipo ($CH\cdots\pi$), podendo montar o cristal de forma coesa e compacta.

Fonte: Autor, 2025

Por conseguinte, ao longo do plano *ac*, o oxigênio (O_5) do grupo sulfônico realiza uma interação com o fragmento da cadeia alifática ($-CH_2-$) de uma outra molécula deste cátion CVD^+ , definida ($C_3H_3A\cdots SO_3^-$, $2,448\text{\AA}$, $146,65^\circ$) na Figura 23(a).

Assim o empilhamento destas cadeias bidimensionais ao longo do eixo cristalográfico *b*, dá origem a uma estrutura tridimensional no plano *bc*, estabilizada por interação $CH\cdots\pi$ ($3,851\text{\AA}$; $141,09^\circ$) entre o grupo carbazol, o tosilato vizinho e os cátions CVD^+ , conforme mostrado na Figura 24.

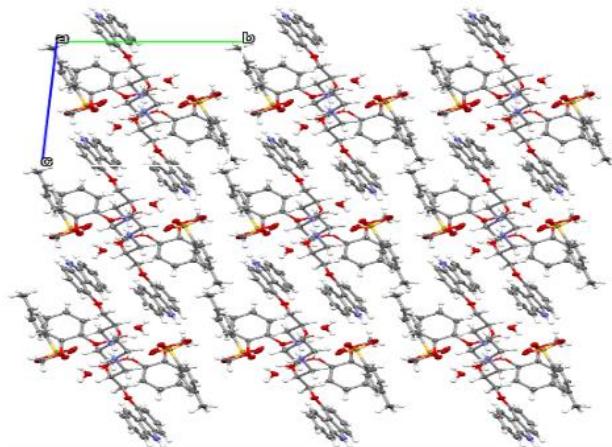


Figura 24 - Empacotamento do sal $CVD\text{-}TOS$, mostrando a rede de Ligações de Hidrogênio entre as cadeias adjacentes.

Fonte: Autor, 2025

4.2 Difração de raios X por amostras policristalinas

Os difratogramas experimentais para cada forma cristalina de CVD foram comparados com os padrões simulados gerados a partir das estruturas cristalinas identificadas por DRXM. Neste caso, a técnica de DRXP foi empregada para dois propósitos: verificar se o monocrystal selecionado para o experimento de DRXM correspondia à totalidade da amostra sintetizada e verificar se ocorreu a criação de uma nova fase cristalina durante o processo de síntese. Se a amostra estivesse impura, essa nova fase poderia ser facilmente identificada no difratogramas experimental através do surgimento de outros picos adicionais. Assim, o método de DRXP foi empregado para assegurar e confirmar a pureza das novas formas sólidas produzidas.

A comparação dos difratogramas experimentais e calculados mostraram uma concordância, sem a presença de picos ao longo de toda a faixa angular em 2θ que não fossem esperados para as fases cristalinas correspondentes. Ademais, a disposição aleatória dos cristais durante a preparação da amostra reduziu os efeitos de orientação preferencial, visto que as intensidades observadas e calculadas apresentaram mínimas variações.

Assim, os resultados do DRXP indicaram que os monocristais selecionados para os experimentos de DRXM representavam a totalidade da amostra e os novos sais de CVD sintetizados exibiram alta pureza de fase, sem a presença dos materiais de partida ou de qualquer outra impureza cristalina na amostra final, conforme ilustrado na Figura 25.

Os padrões de difração não apresentaram picos adicionais. Elimina a presença de traços de materiais iniciais e assegura a pureza e uniformidade das fases. Destaca-se que, como era de se esperar, a avaliação dos difratogramas dos sais CVD-NO₃ e CVD-MAL apresentaram resultados semelhantes.

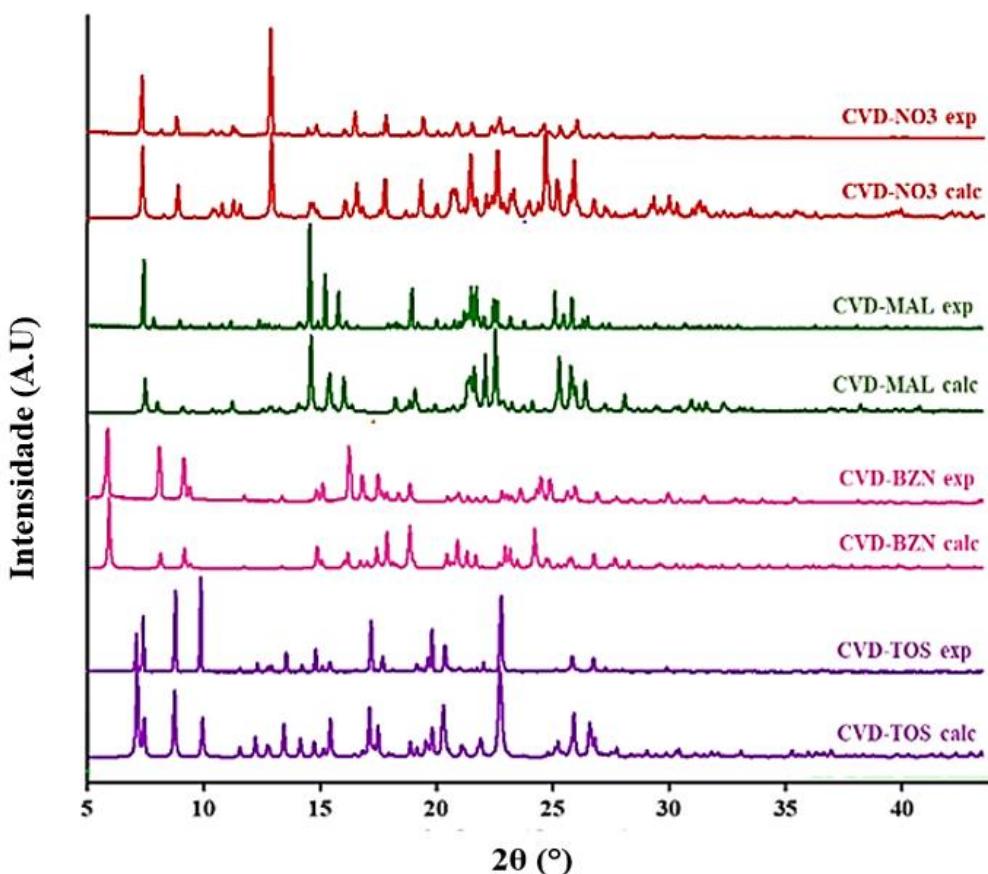


Figura 25 - Difratogramas calculados (calc) e experimentais (exp) dos sais nitrato (CVD-NO₃), maleato (CVD-MAL), benzoato (CVD-BZN) e tosilato (CVD-TOS). Os difratogramas simulado e experimental do CVD foram acrescentados para critérios de comparação

Fonte: Autor, 2025

Ao examinar os dados PXRD dos sais de CVD, nota-se certas características. Os padrões CVD-NO₃ e CVD-MAL compartilham semelhanças devido à sua isoestruturalidade, observado em alguns picos característicos experimentais e calculados ao longo do ângulo de varredura 2θ.

5. Relações conformacionais entre CVD Forma II, sal Cloreto e diferentes Fases

Diversas formas sólidas do CVD já foram descritas na literatura. Para fins de referência, destacam-se duas delas: o polimorfo II, correspondente à forma comercialmente empregada, e o cloreto de carvedilol, representativo dos sais derivados desse fármaco. Este último constitui uma das formas salinas mais amplamente estudadas e utilizadas na indústria farmacêutica, em virtude de sua estabilidade e relevância como modelo para a compreensão do comportamento cristalino e das propriedades físico-químicas dos sais de carvedilol.

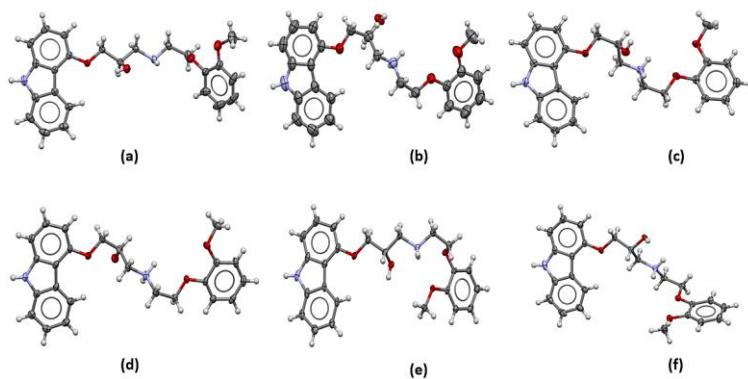


Figura 26 – Conformações do Carvedilol, mantendo um padrão estrutural. (a) Polimorfo II do CVD. (b) CVD-HCl-H₂O. (c) CVD-NO₃. (d) CVD-MAL. (e) CVD-BZN. (f) CVD-TOS.

Uma das alterações estruturais mais significativas que podem ocorrer em uma molécula durante a formação de sais multicomponentes é a modificação conformacional. Observou-se que, ao longo das diferentes estruturas cristalinas obtidas, o CVD apresentou variações notáveis em sua conformação. Na forma neutra, o CVD adota uma conformação em que os anéis aromáticos da porção do carbazol estão orientados em direções opostas. Os grupos funcionais presentes na cadeia alifática central, éter e amina, estão dispostos voltados para baixo, enquanto o segundo grupo éter encontra-se orientado para cima (Figura 26a). Além disso, o ângulo diedral formado pelos átomos O1–C2–C3–C4 apresenta valor de aproximadamente 170,44°. Utilizando dos mesmos atributos conformacionais do carvedilol neutro, o sal cloreto de carvedilol apresenta semelhança na disposição dos grupos funcionais, com ângulo diedral formado pelos átomos O1–C13–C14–C15 de 53,41°, apesar da diferença conformacional de toda a cadeia central estendida. Figura 26 (b).

Observa-se que o CVD no sal nitrato apresenta orientação semelhante dos grupos funcionais éter, amina e éter, todos posicionados abaixo da cadeia central estendida, quando comparado ao carvedilol neutro. O ângulo de torção medido é de aproximadamente 58°, conforme ilustrado na Figura 26(c). De modo análogo, essa mesma conformação é observada no sal maleato de carvedilol, uma vez que ambos são isoestruturais. Essa similaridade se reflete também no carvedilol neutro, cujo ângulo diedral é de 61,47°. O sal benzoato de CVD exibe conformação comparável, distinguindo-se, entretanto, pelo ângulo de torção de 177,76°, valor atribuído principalmente à presença de uma interação intramolecular do tipo NH•••O, estabelecida entre a amina secundária protonada e o átomo de oxigênio do grupo metoxifenila (Figura 26(e)). Em contraste, o sal tosilato de CVD apresenta diferenças significativas na disposição conformacional dos grupos funcionais localizados ao longo da cadeia central, entre as porções aromáticas. Partindo da unidade carbazol, observa-se que o

primeiro grupo éter mantém orientação inferior — característica comum a todos os sais de carvedilol analisados neste estudo —, enquanto a amina e o segundo éter encontram-se orientados superiormente. Essa disposição resulta em um ângulo diedral O4–C5–C4–C3 de 62,96°, preservando, contudo, a integridade conformacional do esqueleto molecular central do CVD.

A porção aromática metoxifenil do polimorfo II do carvedilol está orientada para cima igualmente com os sais cloreto, nitrato e maleato de carvedilol, enquanto no benzoato e tosilato de carvedilol está orientada para baixo, exibindo esta diferença na conformação orientação das moléculas, devido as interações intermoleculares, principalmente as intramoleculares. Conformação de uma molécula no estado sólido é um delicado equilíbrio entre o empacotamento e as interações que esses compostos podem fazer.

6. Empacotamento cristalino do CVD Forma II, sal Cloreto e diferentes Fases

A elucidação dos empacotamentos cristalinos e dos padrões de interações intermoleculares constitui etapa fundamental para a compreensão e o ajuste racional das propriedades físico-químicas e farmacêuticas dos sais estudados. Na Figura 27 estão representados os empacotamentos cristalinos do CVD forma II, do CVD·HCl e dos sais de carvedilol obtidos nesta pesquisa.

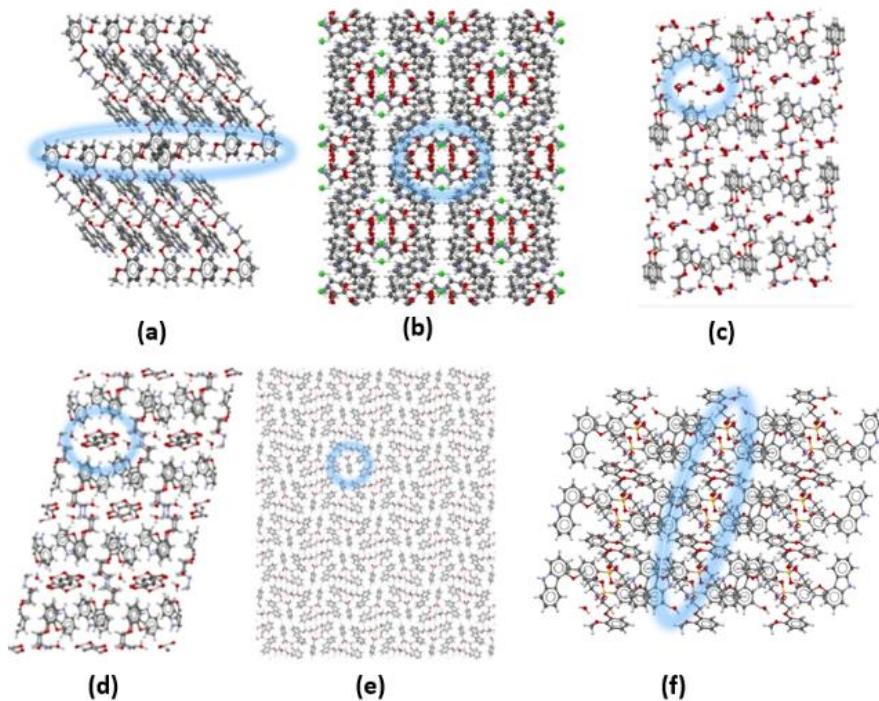


Figura 27 – Visão do empacotamento Cristalino do Carvedilol. (a) Polimorfo II do CVD. Corredores hidrofóbicos na cor azul. (b) CVD-HCl-H₂O. (c) CVD-NO₃. O empacotamento cristalino, destacando os vazios polares com círculos azuis. (d) CVD-MAL. Diagrama de empacotamento exibindo o arranjo dos ânions, com círculos azuis destacando as zonas polares dentro da estrutura cristalina. (e) CVD-BZN. (f) CVD-TOS. A área azul indica a zona polar dentro da estrutura em forma de corredores.

Fonte: Autor (2025).

A estrutura cristalina do CVD forma II apresenta um empacotamento em camadas, no qual as porções aromáticas encontram-se dispostas resultando na formação de domínios hidrofílicos localizados e, consequentemente, em uma polaridade global reduzida do cristal. Tal caráter predominantemente apolar pode explicar a baixa solubilidade observada para o CVD, conforme ilustrado na Figura 27(a). Quando o CVD interage com diferentes ânions, tais como cloreto, nitrato, maleato, benzoato e tosilato, verifica-se uma tendência à formação de regiões hidrofílicas mais pronunciadas, evidenciada nas Figuras 27(b–f). A presença desses domínios hidrofílicos constitui um fator determinante para as diferenças de empacotamento cristalino observadas entre os sais e a forma neutra do CVD. Nos sais resultantes, as regiões hidrofílicas tornam-se acessíveis às moléculas de água, favorecendo a interação com o solvente e promovendo o processo de dissolução. Embora tal reorganização estrutural não assegure um aumento expressivo na solubilidade, observa-se que a introdução de ânions orgânicos tende a induzir a formação de domínios hidrofílicos mais extensos. Essa modificação confere maior polaridade à estrutura cristalina, ampliando

o potencial de interação com o meio aquoso e, por conseguinte, contribuindo para uma melhora relativa da solubilidade do composto.

7. Análises térmicas

As técnicas de caracterização térmica, como a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a análise termogravimétrica (TGA), foram empregadas para investigar o comportamento térmico e a estabilidade dos novos sais sintetizados a partir do CVD.

O termo análise térmica designa um conjunto de técnicas em que uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é avaliada em relação à temperatura, ao passo que a substância passa por um programa de temperatura controlada. Essas técnicas são empregadas principalmente para determinar a faixa de fusão de diversas formas cristalinas, transições de fase entre polimorfos induzidas pelo aquecimento e para analisar qualquer perda de massa durante o aquecimento (HADARUGA et al., 2018).

A técnica de DSC envolve a aplicação de aquecimento ou resfriamento para uma amostra e uma referência. Quando a amostra sofre um evento térmico, a diferença em um fluxo de aquecimento para uma amostra e para uma referência é monitorada contra o tempo ou temperatura, enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera especificada.

Já a TGA é uma técnica de análises térmicas na qual a mudança na massa da amostra é determinada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a um programa de temperatura controlada. (MURA, 2015).

A Figura 28 apresenta as curvas DSC e TGA do CVD e dos sais investigados neste trabalho. O perfil térmico de uma amostra cristalina é determinada pela sua organização estrutural e as interações intermoleculares entre seus constituintes — sejam eles o insumo farmacêutico ativo (IFA), o coformador de sal ou moléculas de água de cristalização.

Na curva de DSC do CVD-NO₃, nota-se um pico endotérmico em cerca de 73,6 °C, indicando uma perda parcial de moléculas de água na estrutura cristalina e que a mesma começa a romper. Com base nos dados da TGA, esse evento térmico mostra uma desidratação de aproximadamente 3,6%. Portanto, o nitrato é termicamente estável até aproximadamente 60°C e é termicamente menos estável que o Polimorfo II do carvedilol. Essa diferença mostra ao fato de que eles têm empacotamento e estabilidade diferentes.

Observa-se que o nitrato não funde, ele perde água e degrada. O íon nitrato é oxidante e contribui durante o aquecimento para esta degradação do material, o que não acontece com o fármaco puro, que apresenta um evento endotérmico sem perda de massa. Após atingir 90

°C, a curva da TGA continua a declinar, apresentando dois eventos de decomposição da massa do cristal. A curva de DSC confirma esses estágios térmicos por meio de um pico exotérmico a 194,6°C, o que indica a degradação da massa.

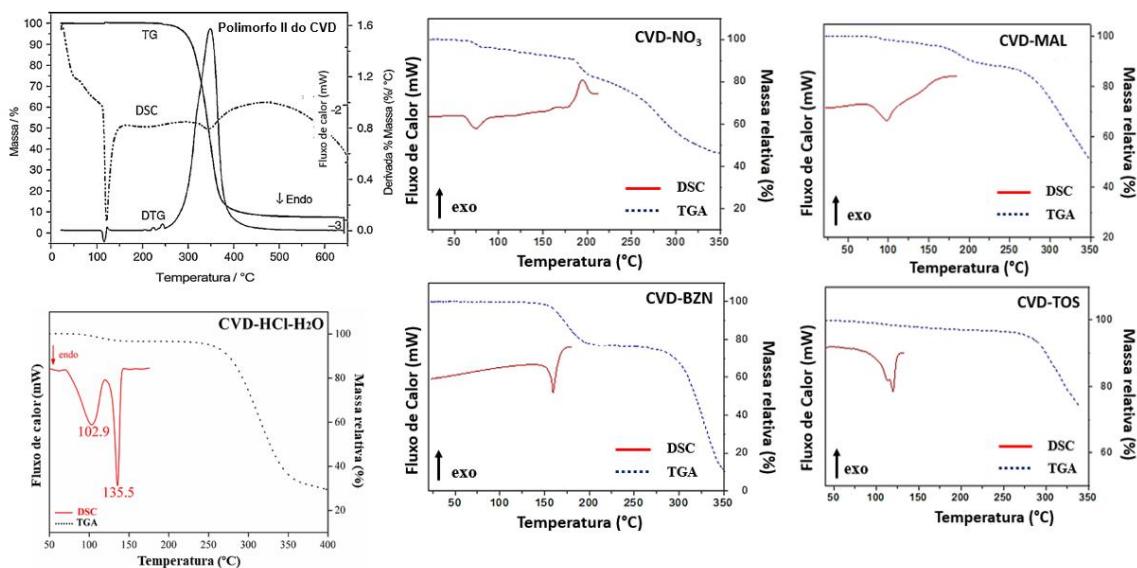


Figura 28 - Curvas TGA (linha tracejada azul) e DSC (linha contínua vermelha) dos compostos de carvedilol (CVD): nitrito de carvedilol (CVD-NO₃), maleato de carvedilol (CVD-MAL), benzoato de carvedilol (CVD-BZN) e tosilato de carvedilol (CVD-TOS). Para o (CVD-HCl-H₂O) a curva TGA (linha tracejada preta) e DSC (linha contínua vermelha), segundo (Diniz et al., 2019) e Polimorfo II do CVD neutro fazendo inferência apenas as curvas TG (linha contínua preta) e DSC (linha tracejada preta). (Gallo et al., 2015).

Fonte: Adaptado de Gallo et al., 2015, Diniz et al., 2019 (Autor: 2025)

Entre os sais orgânicos, a curva DSC do CVD-MAL é caracterizada por apenas um pico endotérmico, centrado em 98,8 °C representado pela perda das duas moléculas de água na rede cristalina, de acordo com os dados de TGA. Esse evento térmico é acompanhado com a perda de massa do sal aproximadamente em 4,5% que é observada na curva TGA que é estável até 75 °C e segue de maneira gradual até 162,73 °C. A partir de 171 °C, o sal de maleato começa a se decompor termicamente por completo, de acordo com o gráfico TGA. De modo análogo ao nitrato ele não chega a fundir, perde água e começa a degradar. Quanto ao Polimorfo II do CVD o maleato é termicamente menos estável e mais estável quando comparado ao CVD-HCl-H₂O que desidrata por volta de 70 °C e funde a 135,5 °C e que a partir desta temperatura inicia-se o processo de decomposição do material original.

Observa-se que as curvas DSC dos sais são bastante semelhantes. O perfil térmico do CVD-BZN está em conformidade com a fase descrita por Hiendrawan (2016). Na curva de TGA, dois estágios de decomposição associados à perda de massa da amostra podem ser identificados. Na curva de DSC do sal CVD-BZN, o primeiro evento térmico é identificado por um pico endotérmico bem definido e centrado em aproximadamente 160 °C, nesta

temperatura funde já degradando o que resulta em uma perda de massa significativa de cerca de 48%, conforme indicado no termograma TGA. A partir da temperatura de 280 °C, indicada na curva TGA, ocorre o segundo evento térmico, que sinaliza a degradação final do sal benzoato de carvedilol. Nessa perspectiva, o benzoato é o sal mais estável, permanece sem nenhum evento térmico até 150°C, ou seja, a estrutura cristalina permanece intacta de 25°C até 150°C. A partir de 150°C ele funde degradando. Analisando a curva DSC na temperatura de fusão do CVD-BZN, verifica que tem um pico mais definido que se assemelha ao do polimorfo II e do CVD-HCl e diferencia de todos os outros sais.

O sal CVD-TOS é estável aproximadamente até 80 °C sem perda de água da amostra original. A partir desta temperatura de fusão começa a perder lentamente água até 110 °C, esse pico na curva de DSC está associado a uma perda de massa da amostra de aproximadamente 2,7% no termograma da curva de TGA. Essa faixa de temperatura está relacionada à perda de uma molécula de água por molécula de carvedilol na rede cristalina, enquanto o segundo pico está associado ao processo de fusão do sal. A degradação do tosilato de carvedilol, de acordo com os valores do TGA, ocorre em torno de 278 °C, resultando na formação de resíduos líquidos homogêneos. Ao considerar as temperaturas de degradação e desidratação das novas formas sólidas de CVD, nota-se que os novos sais formados exibiram uma estabilidade térmica inferior em comparação ao CVD neutro, exceto pelo CVD-BZN.

Com base nas análises térmicas (DSC/TGA), a estabilidade térmica pode ser definida como a faixa de temperatura máxima na qual a estrutura cristalina preserva seu arranjo original, sem ocorrência de eventos associados à ruptura estrutural ou a transições de fase. A partir das temperaturas características dos processos de degradação e desidratação observadas para as novas formas sólidas de CVD, verifica-se que os sais recentemente sintetizados apresentam menor estabilidade térmica em comparação à forma original do fármaco. A forma II do CVD apresenta ponto de fusão em aproximadamente 109 °C, o que indica estabilidade térmica na faixa de 25 °C a 108 °C. Ao atingir o ponto de fusão (cerca de 117 °C), observa-se a fusão completa do composto, acompanhada pela desorganização da rede cristalina original. De modo geral, a ordem crescente de estabilidade térmica dos sais de CVD sintetizados, bem como das formas utilizadas como referência neste estudo, é apresentada na Tabela 4. Tal ordenamento evidencia a influência da arquitetura cristalina na determinação das propriedades físicas e químicas dos sólidos moleculares. Esses resultados reforçam o papel estratégico da engenharia de cristais e da química supramolecular como

ferramentas de otimização de propriedades relevantes para o desempenho farmacêutico e a estabilidade de formas sólidas.

Tabela 4 – Ordem crescente de estabilidade dos fármacos de carvedilol em função da temperatura.

Fármacos (carvedilol)	*Temperatura do primeiro evento térmico (°C)
CVD-NO ₃	60
CVD-HCl-H ₂ O	70
CVD-MAL	75
CVD-TOS	80
Polimorfo II	108
CVD-BZN	150

* Cálculo da temperatura, utilizando dados de TGA.

Fonte: Autor, 2025.

Essa hierarquia de estabilidade térmica fornece um indicativo preliminar de propriedades físico-químicas futuras, como a solubilidade. De modo geral, sais menos estáveis tendem a apresentar maior solubilidade, uma vez que a ruptura de sua rede cristalina requer menor energia. No entanto, essa relação deve ser interpretada apenas como uma tendência, e não como uma conclusão definitiva. As inferências apresentadas baseiam-se exclusivamente em dados entálpicos, os quais, por sua natureza, não permitem uma avaliação completa da estabilidade global da rede cristalina. A estabilidade termodinâmica total de um sólido é mais adequadamente determinada a partir de estudos de solubilidade, que não puderam ser realizados no presente trabalho e, portanto, constituem uma perspectiva para investigações futuras. Observou-se ainda que os sais de CVD promoveram a formação de regiões hidrofílicas nas estruturas cristalinas evidenciadas na Figura 27.

8 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram preparados quatro sais multicomponentes baseados em CVD utilizando a evaporação de solvente e/ou troca aniônica como técnicas de cristalização. Os cristais multicomponentes sintetizados foram projetados com o objetivo de melhorar a estabilidade térmica do CVD.

A Engenharia de Cristais possibilitou, assim, inferir elementos fundamentais relacionados às interações na rede cristalina e, por conseguinte, às estabilidades de todos os sistemas apresentados neste estudo. Assim, a contribuição deste trabalho foi o desenvolvimento de novas formas sólidas de fármaco anti-hipertensivo com propriedades físico-químicas melhoradas.

Uma caracterização detalhada do estado sólido foi conduzida por uma combinação de técnicas de difração de raios X e análises térmicas. A elucidação das estruturas salinas por SCXRD mostrou que os pares de íons ($\text{CVD}^+ : \text{âion}^-$), e ocasionalmente, moléculas de água estão ligados por meio de ligações de hidrogênio, formando *synthons* e eficientes nas redes cristalinas. Os padrões PXRD e os termogramas DSC/TGA mostraram-se coerentes com as análises cristalográficas, corroborando a criação de multicomponentes como novas e puras fases.

A obtenção de modificações cristalinas foi conduzida com base no pK_a tanto do fármaco CVD quanto dos contra-íons, que mostraram o quanto promissor esses novos cristais são, já que eles são mais estáveis em relação a forma comercial. Além das informações sobre os *synthons* supramoleculares formados pelos grupos funcionais desse IFA. Portanto, foram aplicados protocolos de síntese e cristalização, possibilitando a criação desses multicomponentes.

Os novos sais isoestruturais e isomórficos de carvedilol (CVD- NO_3 e CVD-MAL) cristalizaram na forma de hidratos, além do CVD-TOS. Já o CVD-BZN cristalizou na forma de um sal anidro. Com a resolução das estruturas cristalinas, estabeleceram-se os principais aspectos estruturais que foram determinantes no reconhecimento supramolecular do CVD no estado sólido. E também possibilitou elucidar a semelhança do empacotamento cristalino visualizado nos cristais.

As análises térmicas mostram que o sal CVD-BZN é o mais estável termicamente, ocorrendo sua degradação em duas etapas respectivamente, (160°C e 280°C), enquanto para o CVD- NO_3 , ocorre a desidratação em 60°C e sua degradação em $194,6^\circ\text{C}$, o que apresenta menor estabilidade térmica.

Como resultado direto, as alterações químicas e estruturais que ocorrem durante a formação de um composto salino permitem melhorar consideravelmente certas propriedades físico-químicas do IFA, dentre elas a estabilidade dos novos cristais de carvedilol obtidos neste trabalho. (ELDER, et al., 2013). Portanto, os sais tendem a melhorar a estabilidade da forma sólida, pois criam empacotamentos cristalinos mais compactos e coesos, o que previne a higroscopicidade e eleva os pontos de fusão e degradação dos compostos (DINIZ et al., 2017), conforme Figuras 27 e 28.

Os estudos de estabilidade de fármacos têm como objetivo verificar se as principais características do composto de interesse são mantidas, mediante a manutenção do IFA em condições que acelerem sua degradação (SILVA et al., 2009). Dessa forma, o desenho racional das novas formas sólidas permitiu otimizar a estabilidade.

A estabilidade térmica desses sais mostrou resultados superiores em comparação ao carvedilol em sua forma neutra. Espera-se que por meio da Engenharia de estudos futuros possibilitem aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade oral do carvedilol, promovendo esses novos compostos como possíveis entidades farmacêuticas. Visto que seus perfis biofarmacêuticos, no mínimo, são equivalentes ao fármaco do qual derivou, tendo sido aprimorados para o tratamento da hipertensão arterial.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAKEROY, CB; FORBES, S.; DESPER, J. O efeito das moléculas de água na estabilização de cocristais de insumos farmacêuticos ativos. *CrystEngComm*, v. 7, pág. 2435-2443, 2012.

ABRAMOV, Y. A. **Virtual hydrate screening and coformer selection for improved relative humidity stability.** *CrystEngComm*, v. 17, n. 28, p. 5216-5224, 2015.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Consulta a registro de medicamentos.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>>. Acesso em: 31 jan. 2024.

AITIPAMULA, S. et al. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst. Growth Des.*, v. 12, n. 5, p. 2147-52, 2012.

AITIPAMULA, S.; R. BANERJEE; A. K. BANSAL; K. BIRADHA; M. L. CHENEY; A. R. CHOUDHURY; G. R. DESIRAJU; A. G. DIKUNDWAR; R. DUBEY; N. DUGGIRALA; P. P. GHOGALE; S. GHOSH; P. K. GOSWAMI; N. R.H GOUD; R. R. K. R. JETTI; P. KARPINSKI; P. KAUSHIK; D. KUMAR; V. KUMAR; B. MOULTON; A. MUKHERJEE; G. MUKHERJEE; A. S. MYERSON; V. PURI; A. RAMANAN; T. RAJAMANNAR; C. M. REDDY; N. RODRIGUEZ-HORNEDO; R. D. ROGERS; T.N. GURU ROW; P. SANPHUI; N. SHAN; G. SHETE; A. SINGH; C. C. SUN; J. A. SWIFT; R. THAIMATTAM; T. S. THAKUR; R. KUMAR THAPER; S. P. THOMAS; S. TOTHADI; V. R. VANGALA; N. VARIANKAVAL; P. VISHWESHWAR; D. R. WEYNA; M. J. ZAWOROTKO. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst. Growth Des.* 2012, 12, 2147–2152. <https://doi.org/dx.doi.org/10.1021/cg3002948>

ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-Crystals Represent a New Path to Improved Medicines? *Chem. Commun.* 2004, No. 17, 1889–1896. <https://doi.org/10.1039/b402150a>.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Farmacotécnica:** formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

ARNAL, J. et al. **Biowaiver monographs form immediate release soli oral dosagem forms: Aciclovir.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 12, p. 5061-5073, 2008.

AUGSBURGER, L. L.; HOAG, S. W. **Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets.** New York: CRC Press, 2016.

BENJAMIN, E. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 135, n. 10, p. 146-603, 2017

BERRY, David J.; STEED, Jonathan W. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p. 3-24, 2017.

BHALANI DV, Nutan B, Kumar A, Chandel A. **Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics.** *Biomedicines.* Set 2022;10(9):2055

BHARATE, S. S. Carboxylic Acid Counterions in FDA-Approved Pharmaceutical Salts. **Pharmaceutical Research**, v. 38, n. 8, 2021b. DOI <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03080-2>.

BHARATE, S. S. Recent Developments in Pharmaceutical Salts: FDA Approvals from 2015 to 2019. **Drug Discov. Today** 2021, 26 (2), 384–398. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.016>

BHATTACHARYA, S.; PERAKA, K. S.; ZAWOROTKO, M. J. The Role of Hydrogen Bonding in Co-Crystals. In **Co-crystals: Preparation, Characterization and Applications**; Royal Soc. Chem. 2018; pp 33–71. <https://doi.org/10.1039/9781788012874>

BLAGDEN, N.; DE MATAS, M.; GAVAN, P.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to impove solubility and dissolution rates. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 617-630, 2007.

BOND, A. D. Em **Pharmaceutical Salts and Co-crystals**; Wouters, J.; Quéré, L., eds.; Royal Society of Chemistry: London, 2011, cap. 2.

BOOTHROYD, S.; KERRIDGE, A.; BROO, A.; BUTTAR, D.; ANWAR, J. Why Do Some Molecules Form Hydrates or Solvates? **Cryst. Growth Des.** 2018, 18 (3), 1903–1908. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00160>

BORBA PAA, Vecchia DD, Riekes MK, Pereira RN, Tagliari MP, Silva MAS, Cuffini SL, Campos CEM, Stulzer HK. Pharmaceutical approaches involving carvedilol characterization, compatibility with different excipients and kinetic studies. **J Therm Anal Calorim.** 2014;115:2507–15.

BOZKURT, B. et al. New insights into mechanisms of action of carvedilol treatment in chronic heart failure patients--a matter of time for contractility. **J Card Fail.**, v. 18, n. 3, p.183-193, 2012.

BRITTAINE, H. G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. 3th ed. New York: CRC Press, 2016

Bruker, Sadabs, **Bruker AXS Inc**, Madison, Wisconsin, EUA., 2001.

Bruker, SAINT. **Bruker AXS Inc.**, (2012).

BUBENDORF AG, Gabel RD, Henning M, Krimmer S, Neugbauer G, Preis W, Wiel A. Pseudopolymorphic forms of carvedilol. 2007. EP 1432681 B1.08.22.

BUDDHADEV, S. S.; GARALA, K. C. Pharmaceutical Cocrystals – A Review. **Proceedings**, v.62, p.14, 2020.

CARVALHO JR, PS; DE MELO, CC; AYALA, AP; ELLENA, J. **Difração de Raios X, Espectroscopia e Caracterização Termoquímica do Sal Farmacêutico Nitrato de Paroxetina**. Jurnal de Estrutura Molecular, 1118,15,2016, pp 288-292.

CERREIA VIOGLIO, P., Chierotti, M. R. & Gobetto, R. **Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* 117, 86–110 (2017).

CF Macrae, PR Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, GP Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, Mercúrio: visualização e análise de estruturas cristalinas, **J. Appl. Cristalogr.** 39 (2006) 453e457.

CHILD, S. L.; STAHL, G. P.; PARK, A. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. ***Molecular Pharmaceutics***, v. 4, n. 3, p. 323-338, 2007. CRUZ-CABEZA, AJ; BERNSTEIN, J. Polimorfismo conformacional. **Avaliações Químicas**, v. 4, pág. 2170-2191, 2014.

DA SILVA, C. C. P. (2010). **Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos: clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina.** <https://doi.org/10.11606/d.76.2010.tde-29042010-092012>

DA SILVA, C. C.P. et al. Controlled synthesis of new 5-fluorcytosine cocrystals based on the pKa rule. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n.9, p. 4383-4393, 2014.

DABROWSKI, W., Siwicka-Gieroba, D., Piasek, E., Schlegel, T. T., & Jaroszynski, A. (2020). **Successful Combination of Landiolol and Levosimendan in Patients with Decompensated Heart Failure.** *International heart journal*, 61(2), 384–389. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-420>.

DAI, Xia-Lin; CHEN, Jia-Mei; LU, Tong-Bu. Pharmaceutical cocrystallization: an effective approach to modulate the physicochemical properties of solid-state drugs. **CryEngComm**, v. 20, n. 36, p. 5292-5316, 2018.

DE ARAUJO, G. L. B., Pitaluga, A., Jr, Antonio, S. G., De Oliveira Paiva Santos, C., & Matos, J. D. R. (2012). **Polimorfismo na produção de medicamentos.** DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals). <https://doaj.org/article/04bde84807e44314b43ad3cd77543ce3>

DESIRAJU, G. R. **Crystal engineering: a brief overview.** *Journal of Chemical Sciences*, v. 122, n. 5, p. 667-675, 2010.

DESIRAJU, G. R. **Crystal engineering: from molecule to crystal.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 135, n. 27, p. 9952-9967, 2013.

DINIZ, L. F., Carvalho, P. S., Da Nova Mussel, W., Yoshida, M. I., Diniz, R., & Fernandes, C. (2019). **Racemic salts and solid solutions of enantiomers of the antihypertensive drug carvedilol.** *Crystal Growth & Design*, 19(8), 4498–4509. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00263>

DINIZ, L. F., Darlene Teresinha Schuler, Doriguetto, A. C., Serra, C. H. D. R., Souza, J. D., & César, I. D. C. (2022). **Avaliação Químico-Estrutural e Biofarmacêutica de Novas Formas Sólidas Multicomponentes de Fármacos Anti-Hipertensivos e Antidiabéticos.**

DUGGIRALA, N. K.; PERRY, M. L.; ALMARSSON, O.; ZAWOROTKO, M. J. **Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines.** *Chemical Communications*, v. 52, n. 4, p. 640-655, 2016. <https://doi.org/10.1039/C5CC08216A>

ELDER, D. P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. D. **Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 88-100, 2013.

EVORA, A. O. L.; CASTRO, R. A. E.; MARIA, T. M. R.; SILVA, M. R.; TER HORST, J. H.; CANOTILHO, J.; EUSEBIO, M. E. S. Co-Crystals of Diflunisal and Isomeric Pyridinecarboxamides - a Thermodynamics and Crystal Engineering Contribution. *CrystEngComm* 2016. <https://doi.org/10.1039/C6CE00380J>

FDA. Food and Drug Administration, Bioanalytical method validation guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services, 2018.

FERNANDES ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, et al. **A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil.** *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):222-31. doi: 10.36660/abc.20180321.

G. SHELDRICK, Uma breve história de SHELX, *Acta Crystallogr. Seita. A* 64 (2008) 112e 122.

GALLO, R. C., Ferreira, A. P. G., Castro, R. E. A., & Cavalheiro, E. T. G. (2015). Studying the thermal decomposition of carvedilol by coupled TG-FTIR. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 123(3), 2307–2312. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4931-3>

GUPTA, Deepak et al. Sais de agentes terapêuticos: considerações químicas, físico-químicas e biológicas. *Moléculas*, v. 23, n. 7, p. 1719, 2018.

HADARUGA, N. G.; BANDUR, G. N.; DAVID, I.; HADARUGA, D. I. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Environ Mental Chemistry Letters*, v.17, p.349–373, 2018.

HAMED, R.; AWADALLAH, A.; SUNOQROT, S.; TARAWNEH, O.; NAZZAL, S.; ALBARAGHTHI, T.; AL SAYYAD, J.; ABBAS, A. **pH-dependent solubility and dissolution behavior of carvedilol - case example of a weakly basic bcs class ii drug.** *AAPS PharmSciTech.*, v. 17, p. 418-426, 2016.

HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical Solvates, Hydrates and Amorphous Forms: A Special Emphasis on Cocrystals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017, 117, 25–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002>.

HIENDRAWAN, S.; WIDJOJOKUSUMO, E.; VERIANSYAH, B.; TJANDRAWINATA, R. R. **Pharmaceutical Salts of Carvedilol: Polymorphism and Physicochemical Properties.** *AAPS PharmSciTech*, n. 13, 2016. <https://doi.org/10.1039/c2ce06588f>

INFANTES, L.; FABIANO, L.; MOTHERWELL, WDS Hidratos cristalinos orgânicos: quais são os fatores importantes para a formação. *CrystEngComm*, v. 1, pág. 65-71, 2007.

KACHRIMANIS, K.; FUCHE, K.; NOISTERNIG, M.; SIEBENHAAR, B.; GRIESSE, U. J. **Effects of moisture and residual solvent on the phase stability of orthorhombic paracetamol.** Pharmaceutical Research, v. 25, n. 6, p. 1440-1449, 2008.

KREYES, A.; Ellinger, S.; Landfester, K.; Defaux, M.; Ivanov, D.A.; Elschner, A.; Friedrichsen, T.M.; Ziener, U. **Fine Tuning of solid-state Properties of septithiophenes by tailoring the substituents.** Chemistry of Materials, 2010, 22 (6), p. 2079-2092.

LACHMAN, L., DeLuca, P., Akers, M.J. (2001). **Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química.** In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 1277-1355.

LEE, A.Y.; ERDEMIR, D.; MYERSON, A.S. **Crystal polymorphism in chemical process development.** Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng., v.2, p.259-280, 2011.

LI, M.; YANG, Z.; ZHANG, Y.; XUC, H.; HANG, S.; SUNB, J.; WANG, J. Synthesis, crystal structure, and solubility study of a supramolecular assembly cocrystal formed by levofloxacin and nicotinic acid. **Journal of Molecular Structure.** V.1249, 131549, 2022

LIFSHITZ I, Wizel S. **Crystalline forms of carvedilol and processes for their preparation.** 2007. US 20070043099 A1. 22.02.

MADEIRA, P. A., Oliveira, M. A., Zink, A., & Hickey, M. B. (em inglês). (2012). (em inglês). **Isostruturidade em sais farmacêuticos: com que frequência e quão semelhante?** CrystEngComm Tradução-14(7), em 2413.

MALACHIAS, MVB et al. **7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial.** 7. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2020. v. 107.

MOURA, Ayslla Campos et al. **Obtenção e caracterização de co-amorfos do candesartan cilexetila para a produção de medicamentos anti-hipertensivos.** 2024.

MÜLLER, P. R. Herbst-Irmer, A.L. Spek, T.R. Schneider, M.R. Sawaya, **Crystal Structure Refinement - A Crystallographer's Guide to SHELXL**, 1st ed., OXFORD University Press, New York, 2006.

MURA P. **Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state:** A review. *J Pharm Biomed Anal* v.113, p.226-38, 2015.

NANGIA, A. **Conformational polymorphism in organic crystall.** Accounts of Chemical Research, 2008, 41 (5), p. 595-604.

NARDOTTO, G. H. B.; COELHO, E. B.; MARQUES, M. P.; LANCHOTE, V. L. Chiral NYAMBA, Isa'e et al. Abordagens farmacêuticas para aumentar a solubilidade e biodisponibilidade oral de medicamentos mal solúveis. **Jornal Europeu de Farmacêuticos e Biofarmacêutica**, p. 114513, 2024.

OV Dolomanov, LJ Bourhis, RJ Gildea, JAK Howard, H. Puschmann, OLEX2: uma solução completa de estrutura, programa de refinamento e análise, *J. Appl. Cristalogr.* 42 (2009) 339e341.

PAOLO Cerreia Vioglio, Michele R. Chierotti, Roberto Gobetto, **Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges**, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 117, 2017, Pages 86-110, ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.001>.

PARICHEHR Hassanzadeh, Fatemeh Atyabi, Rassoul Dinarvand, Technical and engineering considerations for designing therapeutics and delivery systems, **Journal of Controlled Release**, Volume 353, 2023, Pages 411-422, ISSN 0168-3659, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.11.056>.

PRADO, L. D.; SANTOS, A. B. X.; ROCHA, E. V. A.; FERREIRA, G. B.; RESENDE, J. A. L. Vibrational spectroscopic and Hirshfeld surface analysis of carvedilol Crystal forms. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 553, n. 1–2, p. 261–271, 2018.

RAJPOOT, Kuldeep et al. Avanços recentes na solubilização de drogas hidrofóbicas. In: **O futuro do desenvolvimento e pesquisa de produtos farmacêuticos**. Academic Press, 2020. p. 109-144.

RANTANEN, J.; KHINAST, J. **The future of pharmaceutical manufacturing sciences**. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 104, n. 11, p. 3612-3638, 2015.

SAIKIA, B.; PATHAK, D.; SARMA, B. Variable stoichiometry cocrystal: occurrence and significance. *CrystEngComm*, 23, 4583, 2021.

SAKSHI WAKCHAURE, et. al. A Detailed Review on The Use of Excipients in Drug FormulationInt. *J. of Pharm. Sci.*, 2024, Vol 2, Issue 7, 1919-1926.

SANII, R.; PATYK-KAŽMIERCZAK, E.; HUA, C.; DARWISH, S.; PHAM, T.; FORREST, K. A.; SPACE, B.; ZAWOROTKO, M. J. **Toward an Understanding of the Propensity for Crystalline Hydrate Formation by Molecular Compounds**. Part 2. *Cryst.Growth Des.* 2021, 21 (9), 4927–4939. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00353>.

SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. **Engineering Cocrystals of Poorlywater-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium**. *Pharmaceutics* 2018, 10 (3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030108>

SCALA, L. C.; MAGALHÃES, L. B.; MACHADO A. **Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica**. In: Moreira S. M.; Paola A. V. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2^a. ed. São Paulo: Manole, p. 780-785, 2015.

SERAJUDDIN, A. T. M. **Salt formation to improve drug solubility**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 59, n. 7, p. 603-616, 2007.

SHEN, K.; ZHANG, M.; ZHENG, H. Critical factors influencing the structures and properties of metal-organic frameworks. **Cryst. Eng. Comm.** v. 5, n. 17, p. 981–991, 7 fev. 2015

SILVA. et al. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 30 129-135 (2009).

SONALI S. BHARATE, Recent developments in pharmaceutical salts: **FDA approvals from 2015 to 2019, Drug Discovery Today**, Volume 26, Issue 2, 2021, Pages 384-398, ISSN 1359-6446, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.016>.

SPONG BR, Priceb CP, Jayasankara A, Matzgerb AJ, Hornedoa NR, **General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective**. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(3):241–74.

STEED, K. M., Steed, J. W., Faculdade SAgE, Universidade de Newcastle, & Departamento de Química, Durham University. (em inglês). **Problemas de embalagem: estruturas de cristal de Z alto e sua relação com cocrystalos, compostos de inclusão e polimorfismo**. Em Chem. Rev. (Vol. 115, pp. 2895–2933) [Journal-article]. <https://doi.org/10.1021/cr500564z>

VIOGLIO, Paolo Cerreia; CHIEROTTI, Michele R.; GOBETTO, Roberto. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p. 86-110, 2017.

WOUTERS, J.; QUERE, L.; THURSTON, D. E. **Pharmaceutical Salts and Co-crystals**: Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011.

YATHIRAJAN, H. S., Bindya, S., Sreevidya, T. V., Narayana, B., & Michael Bolte. (2007). **A second polymorph of carvedilol** [Journal-article]. Acta Crystallographica Section E, o542–o544, o542–o544. <http://journals.iucr.org/e>