UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Estudo termoanalítico envolvendo estabilidade e
pré-formulação de ácido fítico livre/emulsão**

André Luís Máximo Daneluti

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos

São Paulo
2011

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Daneluti, André Luís Máximo
D179e Estudo termoanalítico envolvendo estabilidade e pré-formulação
de ácido fítico livre/emulsão / André Luís Máximo Daneluti. --
São Paulo, 2011.
112p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador : Matos, Jivaldo do Rosário

1. Cosméticos : Análise química 2. Análise térmica : Química
3. Ácido fítico I. T. II. Matos, Jivaldo do Rosário, orientador.

668.55 CDD

André Luís Máximo Daneluti

**Estudo termoanalítico envolvendo estabilidade e
pré-formulação de ácido fítico livre/emulsão**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, de de 2011.

**À toda minha família:
meus pais,
minha irmã,
meu sobrinho,
Sem eles, eu nada seria.**

**Ao meu amigo e orientador,
Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos,
pela acolhida e pelo crédito
para a realização deste trabalho.**

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela oportunidade oferecida para a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Jivaldo do Rosário Matos, pela amizade, pela orientação, pelo incentivo e pela confiança.

Aos meus amigos, pela amizade, pela torcida e por todo apoio neste período.

Aos meus amigos do LATIG: Lucildes, Bete, Luís, Magali, Hélio, Floripes e Renata, pela amizade e pela ajuda em diversos momentos. Especiais agradecimentos a Dulce, Nara, Juliana e Renato, que colaboraram com alguns resultados.

Aos meus amigos da pós-graduação, pela amizade, pelo apoio e pela agradável convivência.

Aos funcionários da pós-graduação da FCF-USP, Bete, Elaine e Jorge, pelo bom trabalho que realizam, sempre nos atendendo de maneira atenciosa.

Aos meus amigos da Fórmula Ativa (não citarei nomes por receio de cometer injustiças), pela amizade e pela torcida.

À Fórmula Ativa, especialmente à Diretoria, Sra. Patrícia Brimberg e Sra. Simone Malagrino Diniz, pelo auxílio concedido para execução deste trabalho.

Aos meus pais, Laércio e Sônia, à minha irmã Cristiane, ao meu sobrinho Mateus, por compreenderem a minha ausência e me apoiarem em todos os momentos.

DANELUTI, A.L. M. **Estudo termooanalítico envolvendo estabilidade e pré-formulação de ácido fítico livre/emulsão**. 2011, 112 p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos – Área de Produção e Controle Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo a aplicação da análise térmica para caracterização, avaliação da estabilidade e decomposição térmica do ácido fítico e dos componentes da formulação farmacêutica preparada. Os estudos de pré-formulação de forma farmacêutica semissólida (emulsão), utilizada para o tratamento da hiperemia, e os estudos para determinação de parâmetros cinéticos foram desenvolvidos utilizando-se técnicas termooanalíticas (calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria e termogravimetria derivada), análise elementar (C, H e N), espectroscopia de absorção na região infravermelho e potenciometria. Primeiramente, identificaram-se as amostras de ácido fítico e ácido fólico, a partir da análise elementar e espectroscopia de absorção na região infravermelho e potenciometria (apenas no caso do ácido fítico). Foram avaliados, também por espectroscopia no infravermelho e análise elementar, os produtos intermediários da decomposição térmica do ácido fítico. Foi traçado o perfil termooanalítico do ácido fítico e de todos os componentes presentes na emulsão. Devido ao perfil termogravimétrico apresentado pelo ácido fítico, com duas etapas principais de perda de massa (desidratação e decomposição térmica), realizou-se um estudo cinético dessas etapas, empregando métodos termogravimétricos não isotérmico. A partir das curvas TG/DTG e DSC do ácido fítico e das misturas físicas de todos os componentes da emulsão (1:1), constatou-se a interação entre as misturas físicas ácido fítico/EDTA; ácido fítico/ácido fólico; e ácido fítico/óleo de silicone. A partir da espectroscopia de absorção na região infravermelho constatou que apenas a mistura física ácido fítico/ácido fólico teve interação. Os resultados do estudo da cinética de volatilização do BHT, pôde-se estimar o tempo de volatilização da amostra durante o preparo de emulsões. No estudo do comportamento térmico das emulsões, foi possível concluir que a adição de ácido fólico aumenta a estabilidade térmica da emulsão. Na comparação dos resultados da primeira etapa de perda de massa da curva DTG, foi possível constatar que a emulsão de ácido fítico apresentou estabilidade térmica superior em relação às outras emulsões.

Palavras-chave: Ácido fítico. Análise térmica. Compatibilidade. Emulsão.

DANELUTI, A.L.M. **Thermoanalytical study applying stability and pre-formulation of phytic acid/free emulsion.** 2011, 112 p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos – Área de Produção e Controle Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

ABSTRACT

This study aims the application of thermal analysis for characterization, evaluation of stability and thermal decomposition of phytic acid and components of its pharmaceutical formulation. The pre-formulation studies of pharmaceutical semi-solid (emulsion) used for the treatment of hyperpigmentation and studies for

determination of kinetic parameters were developed using thermoanalytical techniques (differential scanning calorimetry, thermogravimetry and derivative thermogravimetry), elemental analysis C, H and N, and infrared absorption spectroscopy and potentiometry. Initially it was identified samples of phytic acid and kojic acid through the techniques of elemental analysis and infrared absorption spectroscopy and potentiometry (just in case of phytic acid). The intermediate products of thermal decomposition of phytic acid were also evaluated by infrared spectroscopy and elemental analysis. The profile of phytic acid and thermal properties of all components present in the emulsion were cataloged. Due to the thermogravimetric profile presented by phytic acid, with two main stages of mass loss (dehydration and thermal decomposition), it was performed a kinetic study of these steps, using non-isothermal thermogravimetric methods. Starting from curves TG / DTG and DSC acid phytic and physical mixtures of all components of the emulsion (1:1), the interaction was found between the mixtures: phytic acid / EDTA, phytic acid / kojic acid and phytic acid / silicone oil. In infrared spectroscopy found that only physical mixture phytic acid / kojic acid had interaction. By studying the kinetics of volatilization of BHT, it was possible to estimate the time of volatilization of the sample during the preparation of emulsions. In the study of the thermal behavior of the emulsions was concluded that the addition of kojic acid increases the thermal emulsion stability. By comparing the results of the first stage of mass loss DTG curve, it is possible to determine that the emulsion of phytic acid showed a higher thermal stability relative to the others emulsions.

Keywords: Phytic. Thermal analysis. Compatibility. Emulsion.

LISTAS DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estrutura molecular do ácido kójico.....	9
Figura 2. Estrutura molecular do ácido fítico.....	10
Figura 3. Esquema representativo de um analisador térmico atual.....	15
Figura 4. Curvas TG/DTG de uma amostra de $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$	16
Figura 5. Desenho esquemático dos tipos de configurações de DSC: (a) compensação de potência; (b) fluxo de calor.....	19
Figura 6. Curva DSC e T de uma amostra de In^0 (padrão) obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$	20
Figura 7. Diagrama sequencial para o estudo de compatibilidade ácido fítico/componentes	36
Figura 8. Sobreposição das curvas TG/DTG obtidas a 10°C sob atmosfera dinâmica de ar das amostras de: ácido fítico conforme recebido (AF-CR- 2008), ácido fítico conforme recebido (AF-CR-2011), ácido fítico produto sólido (AF-OS) e ácido fítico parte líquida (AF-PL).....	48
Figura 9. Espectro de absorção no infravermelho do ácido fítico.....	50
Figura 10. Espectro de absorção no infravermelho do ácido kójico.....	51
Figura 11. Espectro de absorção no infravermelho do ácido fítico na temperatura ambiente e de amostras do produto obtido nas temperaturas de: 95, 150, 263 e 380°C	52
Figura 12. Fotos de amostras de ácido fítico: (A) original; (B) mantida a $150^\circ\text{C}/1\text{ h}$; (C) $150^\circ\text{C}/24\text{ h}$	53
Figura 13. Sobreposição das curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^\circ\text{C min}^{-1}$ do ácido fítico.....	55

Figura 14.	Curvas TG obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL min ⁻¹) para o ácido fítico sob β de 2,5; 5; 10 e 20°C min ⁻¹ e respectivas curvas do logaritmo da razão de aquecimento ($\log\beta$) em função do inverso da temperatura (K ⁻¹) e gráfico da função G(X) do inverso da temperatura da etapa de desidratação.....	56
Figura 15.	Curvas TG obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL min ⁻¹) para o ácido fítico sob β de 2,5; 5; 10 e 20°C min ⁻¹ e respectivas curvas do logaritmo da razão de aquecimento ($\log\beta$) em função do inverso da temperatura (K ⁻¹) e gráfico da função G(X) do inverso da temperatura da etapa de decomposição.....	56
Figura 16.	Curva de titulação potenciométrica da amostra de ácido fítico com NaOH (0,0947 mol L ⁻¹).....	58
Figura 17.	Derivadas 1ª e Derivada 2ª da curva de titulação potenciométrica da amostra de ácido fítico com NaOH (0,0947 mol L ⁻¹).....	58
Figura 18.	Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); BHT e mistura física (1:1) AF/BHT.....	60
Figura 19.	Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); BHT e mistura física (1:1) AF/BHT.....	61
Figura 20.	Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); metilparabeno (MP) e mistura física (1:1) AF/MP.....	62
Figura 21.	Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); metilparabeno (MP) e mistura física (1:1) AF/MP.....	63
Figura 22.	Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); propilparabeno (PP) e mistura física (1:1) AF/PP.....	64
Figura 23.	Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); propilparabeno (PP) e mistura física (1:1) AF/PP.....	65
Figura 24.	Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fítico (AF); propilenoglicol (PG) e mistura física (1:1) AF/PG.....	66

	Pág.
Figura 25. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); propilenoglicol (PG) e mistura física (1:1) AF/PG.....	67
Figura 26. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); chembase [®] (CB) e mistura física (1:1) AF/(CB).....	69
Figura 27. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); chembase [®] (CB) e mistura física (1:1) AF/(CB).....	69
Figura 28. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); lanolina etoxilada (LE) e mistura física (1:1) AF/LE.....	71
Figura 29. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); lanolina etoxilada (LE) e mistura física ácido fóico (1:1) AF/LE.....	71
Figura 30. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ do: ácido fóico (AF); DC 245 (DC) e mistura física (1:1) AF/DC.....	73
Figura 31. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); DC 245 (DC) e mistura física (1:1) AF/DC.....	73
Figura 32. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); EDTA e mistura física (1:1) AF/EDTA.....	75
Figura 33. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); EDTA e mistura física (1:1) AF/EDTA.....	75
Figura 34. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); ácido kójico (AK) e mistura física (1:1) AF/AK.....	77
Figura 35. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); ácido kójico (AK) e mistura física (1:1) AF/AK.....	77
Figura 36. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); óleo de silicone (OS) e mistura física (1:1) AF/OS.....	79
Figura 37. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); óleo de silicone (OS) e mistura física (1:1) AF/OS.....	79
Figura 38. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); e germal [®] (GE) mistura física (1:1) AF/GE.....	81
Figura 39. Curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ de: ácido fóico (AF); e germal [®] (GE) mistura física (1:1) AF/GE.....	81

	Pág.
Figura 40. Espectro de absorção no infravermelho da mistura física (1:1) EDTA e ácido fítico.....	83
Figura 41. Espectro de absorção no infravermelho da mistura física (1:1) óleo de silicone e ácido fítico.....	84
Figura 42. Espectro de absorção no infravermelho da mistura física (1:1) ácido kójico e ácido fítico.....	85
Figura 43. Curvas TG Isotérmicas obtidas sob atmosfera dinâmica de ar, nas temperaturas de 58, 65, 62, 68 e 70° C, para que Δm seja de pelo menos 5% da amostra de BHT.....	87
Figura 44. Gráfico de Arrhenius (ln t vs. 1/T) para amostra de BHT a partir dos dados de TG isotérmica sob atmosfera dinâmica de ar.....	88
Figura 45. Sobreposição das curvas TG/DTG obtidas a 10°C min ⁻¹ da: Emulsão sem ativos; Emulsão ácido kójico (5%), Emulsão ácido fítico (5%) e Emulsão ácido kójico/ácido fítico (5%), e os componentes: ácido kójico, chembase®, lanolina etoxilada, ácido fítico, propilenoglicol e DC 245.....	90
Figura 46. Sobreposição das curvas DSC obtidas a 10°C min ⁻¹ da: Emulsão sem ativos; Emulsão ácido kójico (5%), Emulsão ácido fítico (5%) e Emulsão ácido kójico/ácido fítico (5%), e os componentes: ácido kójico, chembase®, lanolina etoxilada, ácido fítico, propilenoglicol e DC 245.....	91

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1.	Classificação dos eventos térmicos observados em curvas DSC.....	21
Tabela 2.	Laudo especificando as características físico-químicas do ácido fítico.....	40
Tabela 3.	Laudo especificando as características físico-químicas do ácido kójico.....	41
Tabela 4.	Matérias-primas, procedência e composição (%peso) da formulação cosmética preparada.....	42
Tabela 5.	Resultados de análise elementar da amostra de ácido fítico.....	48
Tabela 6.	Resultados de análise elementar da amostra de ácido kójico	49
Tabela 7.	Resultados de AE HFIT em temperaturas diferentes.....	53
Tabela 8.	Valores de E_a , A e ordem de reação obtidos no estudo cinético não-isotérmico.....	57
Tabela 9.	Dados obtidos das curvas TG isotérmicas da amostra de BHT para $\Delta m = 5\%$	87
Tabela 10.	Valores de T_{onset} das curvas DSC e T_{pico} das curvas DTG e DSC de todas as emulsões.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	ácido fítico
AK	ácido kójico
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ASTM	<i>American Society for Testing Materials</i>
AZT	Zidovodina
β	razão de aquecimento
CR	amostra conforme recebida
Calc.	Calculado
DHEA	deidroepiandrosterona
DNA	ácido desoxirribonucleico
DOPA	Diidroxifenilalanina
DSC	calorimetria exploratória diferencial
DTA	análise térmica diferencial
DTG	termogravimetria derivada
ΔH	variação de entalpia
Δm	variação de massa
ΔQ	fluxo de calor diferencial
ΔT	variação de temperatura
E_a	energia de ativação
Exp	Experimental
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
G	Gramas
HPI	hormônio pós-inflamatório
IP1	Monofosfato
IP2	Difosfato
IP3	Trifosfato
IP4	Tetrafosfato
IP5	Pentafosfato
IP6	hexaquisdi-hidrogenofosfato
IQ-USP	Instituto de Química da Universidade de São Paulo
IMN	Mononitratoisossorbida

K(t)	constante de velocidade
KBr	brometo de potássio
LH	Lipotrofina
kJ	Quilojoule
K	Kelvin
Ln	logaritmo neperiano
M	Massa
MSH	hormônio melanócito adrenocorticotrófico
mW	Miliwat
Min	Minuto
mL	Mililitro
MG	Miligrama
PL	parte líquida
PS	produto sólido
RNA	ácido ribonucléico
R	constante de gás ($8,314 \text{ J K}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
T	Tempo
T	temperatura
T_{pico}	temperatura de pico
T_{onset}	início extrapolado do evento térmico
T_{endset}	final extrapolado do evento térmico
TG	termogravimetria
UV	Ultravioleta
UVA	ultravioleta A (raio solar)
UVB	ultravioleta B (raio solar)

SUMÁRIO

	Pág.
Resumo.....	Vi
Abstract.....	Vii
Lista de Figuras.....	Viii
Lista de Tabelas.....	Xii
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	Xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Melasma e da hiperpigmentação cutânea.....	3
2.2 Tratamento de melasma e hiperpigmentação.....	3
2.2.1 Ácido fítico.....	10
2.3 Análise térmica.....	12
2.3.1 Termogravimetria (TG) e Termogravimetria derivada (DTG)	13
2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	17
2.3.3 Algumas aplicações da análise térmica em fármacos e medicamentos.....	21
2.3.4 Análise da cinética de decomposição térmica a partir dos dados de TG/DTG.....	24
2.3.5 Estudo cinético de decomposição por TG não isotérmica.....	26
2.3.6 Estudo cinético de decomposição por TG isotérmica.....	30
2.3.7 Estudo da interação entre fármacos/adjuvante por meio das técnicas de TG/DTG e DSC.....	31

	Pág.
3. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA.....	37
3.1 Estratégias para alcançar os objetivos.....	37
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 Matérias-primas, padrões de referência e produto acabado.....	39
4.2 Métodos.....	43
4.2.1 Análise térmica.....	43
4.2.2 Preparação da formulação cosmética.....	44
4.2.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IR)	45
4.2.4 Análise elementar (AE).....	45
4.2.5 Potenciometria.....	45
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
5.1 Aspectos gerais e caracterização das matérias-primas.....	47
5.2 Análise elementar (AE).....	48
5.3 Espectroscopia no infravermelho.....	49
5.4 Avaliação por espectroscopia no infravermelho e análise elementar dos produtos intermediários da decomposição térmica do ácido fítico.....	51
5.5 Estudo do comportamento térmico do ácido fítico.....	54
5.6 Potenciometria.....	57
5.7 Estudo do comportamento térmico dos componentes da formulação e compatibilidade entre o princípio ativo e o componente.....	59
5.7.1 Estudo do comportamento térmico do componente BHT e da mistura física entre ácido fítico e BHT (1:1).....	59
	Pág.

5.7.2	Estudo do comportamento térmico do componente metilparabeno e da mistura física entre ácido fítico e metilparabeno (1:1)	61
5.7.3	Estudo do comportamento térmico do componente propilparabeno e da mistura física entre ácido fítico e propilparabeno (1:1).....	63
5.7.4	Estudo do comportamento térmico do componente propilenoglicol e da mistura física entre ácido fítico e propilenoglicol (1:1).....	65
5.7.5	Estudo do comportamento térmico do componente chembase® e da mistura física entre ácido fítico e chembase®(1:1).....	67
5.7.6	Estudo do comportamento térmico do componente lanolina etoxilada e da mistura física entre ácido fítico e lanolina etoxilada (1:1).....	70
5.7.7	Estudo do comportamento térmico do componente DC245 e da mistura física entre ácido fítico e DC245 (1:1).....	72
5.7.8	Estudo do comportamento térmico do componente EDTA (sal dissódico) e da mistura física entre ácido fítico e EDTA (1:1).....	74
5.7.9	Estudo do comportamento térmico do componente ácido kójico e da mistura física entre ácido fítico e ácido kójico (1:1).....	76
5.7.10	Estudo do comportamento térmico do componente óleo de silicone e da mistura física entre ácido fítico e óleo de silicone (1:1).....	78

5.7.11	Estudo do comportamento térmico do componente germal [®] e da mistura física entre ácido fítico e germal [®] (1:1).....	80
5.8	Estudo das possíveis interações das misturas físicas (1:1) entre ácido fítico/EDTA; ácido fítico/ácido kójico; e ácido fítico/óleo de silicone, por espectroscopia no infravermelho (IR).....	82
5.9	Estudo da cinética de volatilização do BHT via TG isotérmica.....	86
5.10	Estudo do comportamento térmico das emulsões.....	88
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
7.	PERSPECTIVAS.....	94
8.	REFERÊNCIAS.....	95
ANEXOS.		109

1. INTRODUÇÃO

A hiperpigmentação (ou melasma) é condição clínica comum, adquirida, caracterizada por hiperpigmentação macular progressiva e simétrica, localizada em áreas fotoexpostas, de coloração variável, do castanho claro ao cinza. Mais comumente, envolve proeminências malares (maçã do rosto), fronte, lábio superior, região nasal, queixo, pescoço, colo e antebraços. As lesões, geralmente, são bem demarcadas e simétricas. Cerca de 90% dos pacientes são do sexo feminino, mas a doença também pode acometer homens com antecedentes familiares ou fotoexposição intensa (VASQUES; MALDONADO; BERNMAMAN; SANCHEZ, 1988; GOH; DLOVA, 1999). Pode afetar qualquer raça ou fototipo, sendo, entretanto, mais comum em asiáticos e hispânicos, principalmente em áreas tropicais ou ensolaradas (TAYLOR, 2003; HALDER; NOOTHETI, 2003).

Apesar de sua etiopatogenia não ser inteiramente conhecida, múltiplos fatores estão envolvidos, especialmente a influência hormonal associada a: gravidez, contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, radiação ultravioleta (A e B), predisposição genética, drogas fototóxicas, anticonvulsivantes, cosméticos, fatores emocionais e disfunção tireoidiana (GRIMES, 1995; MOSCHER; FITZPATRICK; ORTONNE, 1999). O melasma é classificado clinicamente em centrofacial, forma mais comum de apresentação, malar e mandibular. Histologicamente, é classificado quanto à localização do pigmento, podendo ser epidérmico, dérmico ou misto (GRIMES; YAMADA; BHAWAN, 2005).

O tratamento do melasma permanece um desafio por ser condição refratária e recorrente. O objetivo do tratamento é reduzir a síntese de melanina, inibir a formação de melanossomas e promover sua degradação. Independentemente do despigmentante utilizado, a fotoproteção de amplo espectro é essencial para prevenir a formação de nova melanina e para diminuir a oxidação da melanina pré-formada.

Entre as opções de tratamento tópico, a hidroquinona ainda é considerada o tratamento mais eficaz. Dentre seus efeitos adversos estão a dermatite de contato alérgica ou irritante, a hipopigmentação, a hiperpigmentação pós-inflamatória, a descoloração ungueal, as telangiectasias, a atrofia epidérmica e a acronose (VICTOR; GELBER; RAO, 2004; STRATIGOS;

KATSAMBAS, 2004). Seu uso na gravidez não está indicado, pertencendo à categoria C de risco pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Outro composto descrito na literatura é o ácido fítico, um quelante de cobre e ferro que inibe a tirosinase (AROCHA, 2003). Segundo estudos realizados por Gardoni e Benilda (2002), o ácido fítico não apresenta a mesma eficácia que a hidroquinona na capacidade despigmentante, porém apresenta padrões de segurança maiores, devido à ausência de citotoxicidade.

Relata-se na literatura o estudo de análise térmica envolvendo comportamento do ácido fítico na presença de Fe(II) e Fe(III). Este estudo realizado por Quirrenbach *et al* (2009), relata o grau de interação do ácido fítico com os íons metálicos Fe(II) e Fe(III). Os complexos ácido fítico-Fe(II) e ácido fítico-Fe(III) foram sintetizados e caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho e por estudos termoanalíticos.

Neste trabalho, foi aplicada a análise térmica e associação de outras técnicas como, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e análise elementar de C, H e N e potenciometria. A partir destas técnicas foi possível caracterizar o ácido fítico, conservantes e outros componentes para realizar estudo de pré-formulação de uma forma farmacêutica semissólida (creme) utilizada para o tratamento da hiperpigmentação e melasma, tendo em vista que na literatura, poucos relatos foram encontrados envolvendo estudos de análise térmica do ácido fítico, assim como de formulações cosméticas que o contenha.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Melasma e hiperpigmentação cutânea

A hiperpigmentação cutânea é uma desordem de pigmentação no qual ocorre uma produção exagerada de melanina. Essas manchas podem surgir devido a fatores como envelhecimento, alterações hormonais, alergias e exposição solar. Considerando que a pele, funcionalmente, age como barreira de proteção, esta pode ser dividida em duas camadas com funções distintas: epiderme, a mais externa e principal barreira de defesa, e derme, que é vascularizada e na qual encontram-se as fibras colágenas e elásticas (GONCHOROSKI; CORREA, 2005).

A epiderme é constituída de um epitélio multiestratificado, composto por células de Malpighi (germinativas) e extrato córneo. A síntese de lipídeos e de proteínas (queratinização) ocorre na camada basal, enquanto que na camada espinosa encontram-se os desmossomas e os queratinócitos, que são células fundamentais para coloração da pele. As células da camada granulosa contêm grânulos de querato hialina que são precursoras de queratina do extrato córneo. Este, por sua vez, representa o fim do processo de queratinização e regula as transferências de substâncias químicas e agentes infecciosos na derme. Também na derme encontram-se as células de Langerhans, que constituem um importante componente de defesa imunológica da pele, e os melanócitos, células especializadas na produção de pigmentos (VIGLIOGLIA, 1999; SCHNEIDER, 2000; PAIXÃO; DALL'IGNA, 2002).

A coloração da pele é uma questão de grande relevância na busca de uma aparência saudável e consiste em uma combinação de vários fatores, que vão desde a condição do extrato córneo até a quantidade de pigmentos existentes. Em humanos, a pigmentação da pele e dos cabelos é dependente da atividade melanogênica, dentro dos melanócitos, da taxa de síntese de melanina, bem como do tamanho, do número, da composição e da distribuição de partículas do citoplasma dos melanócitos, denominadas melanossomas, além da natureza química da melanina que elas contêm (JIMBOW *et al.*, 1999; SULAIMON; KITCHELL, 2003).

Os melanócitos são células fenotipicamente importantes, responsáveis pela pigmentação da pele e dos pêlos, contribuindo para a tonalidade cutânea e conferindo proteção direta contra os danos causados pela radiação UV (LIN; FISCHER, 2007). São células dendríticas, embriologicamente derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, migrando para a pele, logo após fechamento do tubo neural. Essa migração pode ocorrer para vários destinos, sendo que os sinalizadores que direcionam tal processo ainda precisam ser mais bem caracterizados. Quando se tornam células completamente desenvolvidas, distribuem-se em diversos locais, sendo que, na pele, estão localizados na camada basal da epiderme e, ocasionalmente, na derme. Projetam seus dendritos através da camada malpighiana, na qual transferem seus melanossomos aos queratinócitos (BOISSY, 1988; BLEEHEEN; EBLING; CHAMPION, 1992; SULAIMON; KITCHELL, 2003; STORM; ELDER, 2006). Nos melanócitos, a melanina é armazenada nos melanossomos e transferida aos queratinócitos adjacentes através dos dendritos presentes nos melanócitos, nos quais será transportada e degradada (FITZPATRICK; MOSHER, 1983; WILKINSON, MOORE, 1990; VIGLIOGLIA, 1991).

Os melanossomos são organelas elípticas, altamente especializadas, nas quais ocorrem síntese, deposição de melanina e armazenamento da tirosinase sintetizada pelos ribossomos. Os melanossomos representam a sede dos fenômenos bioquímicos nos quais se origina a melanina (MOSHER; FITZPATRICK; ORTONNE; HORI, 1999). A síntese de melanina ocorre exclusivamente nos melanossomos, sendo dependente de vários genes (JIMBOW *et al.*, 1999; BOLOGNIA; ORLOW, 2003).

O elemento inicial do processo biossintético da melanina é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático, para o aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os melanossomos (JIMBOW *et al.*, 1999). Os três membros da família relacionada à tirosinase (tirosinase, *Tyrp 1* – tirosinase relacionada à proteína 1 e *Dct* – dopacromo tautomerase) estão envolvidos no processo de melanogênese, levando à produção de eumelanina (marrom-preta) ou feomelanina (amarela-vermelha) (MURISIER; BEEMANN,

2006). Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou a ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina. Na ausência de cisteína (glutaciona), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e esta em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (dopa,5,6 diidroxiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (5,6 diidroxiindol-2-ácido carboxílico) em menor quantidade. Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (*Tyrp 2-Dct*). Finalmente, estes diidroxiindóis são oxidados à melanina. A tirosinase relacionada à proteína 1 (*Tyrp 1*) parece estar envolvida na catalisação da oxidação da DHICA à eumelanina. Por outro lado, na presença de cisteína, a dopaquinona rapidamente reage com tal substância para gerar a 5-S-cisteinildopa e, em menor proporção, a 2-S-cisteinildopa. Logo, as cisteinildopas são oxidadas em intermediários benzotiazínicos e, finalmente, produzem feomelanina. A eumelanina é um polímero marrom, alcalino e insolúvel e a feomelanina é um pigmento alcalino, solúvel e amarelado. Sendo assim, a melanogênese apresenta três passos distintos e importantes: o passo inicial é a produção de cisteinildopa, que continua tão intensa quanto for a quantidade de cisteína presente; o segundo passo é a oxidação da cisteinildopa para formar feomelanina – processo dependente da quantidade de cisteinildopa presente; o terceiro (e último) passo é a produção de eumelanina, que somente tem início após a maioria da cisteinildopa ser depletada (ITO, 2003). A eumelanina absorve e dispersa a luz ultravioleta, atenuando sua penetração na pele e reduzindo os efeitos nocivos do sol. A feomelanina, por outro lado, tem grande potencial em gerar radicais livres, em resposta à radiação UV, que são capazes de causar danos ao DNA; podendo contribuir para os efeitos fototóxicos da radiação UV (THODY; GRAHAM, 1998).

A melanina total da pele resulta de uma mistura de monômeros de feomelanina e eumelanina e a proporção entre as duas determina a expressão fenotípica final da cor da pele e dos cabelos. Após a síntese completa da melanina, os melanossomas, repletos desse pigmento, são injetados no interior dos queratinócitos, da unidade epidérmicomelânica correspondente, através

dos prolongamentos dendríticos dos melanócitos (atividade citocrínica). Uma vez no interior dos queratinócitos, os melanossomas tendem a distribuir-se no citoplasma, sobre a parte superior do núcleo, de forma a protegê-lo das radiações ultravioletas. Tem sido sugerido que o pigmento, no interior destas células, atua, também, como varredor de radicais livres fotoproduzidos, sempre no sentido de proteger o DNA celular (BOISSY, 1988; 2003; HEARING, 2005).

Dessa forma, a pigmentação da pele depende da natureza química da melanina, da atividade da tirosinase nos melanócitos e da transferência da melanina aos queratinócitos vizinhos. A cor natural da pele pode ser classificada como constitutiva, ou seja, controlada por fatores genéticos que atuam em todas as etapas da melanogênese e fornecem características específicas aos melanossomas, através dos genes de pigmentação, ou facultativa, a qual depende da exposição ao sol, processo de envelhecimento e influências hormonais. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o lipotrofina (LPH) e, em especial, o hormônio melanócito estimulante (MSH) influenciam na pigmentação cutânea de humanos e outros mamíferos. Este último é um hormônio hipofisiário que induz a melanização devido ao aumento do número de melanócitos e queratinócitos, além de estimular a produção de melanossomas, sua migração e transferência aos queratinócitos. Os hormônios sexuais, estrógenos e progesterona, promovem hiperpigmentação do rosto, genitais e aréola mamária pelo aumento do número de melanócitos ativos (WILKINSON; MOORE, 1990; VIGLIOGLIA, 1991; ICOLETTI *et al.*, 2002).

Os raios UVA promovem a oxidação dos precursores incolores da melanina; em outras palavras, a fotooxidação da melanina pré-existente, através de uma pigmentação direta e imediata sem eritema. Já os raios UVB promovem a pigmentação indireta, devido ao aumento do número de melanócitos ativos e à estimulação da tirosinase, provocando eritema actínico. Normalmente, após 72 horas, são evidenciadas reações tardias através da neossíntese de melanina e melanossomas (VIGLIOGLIA, 1991; ICOLETTI *et al.*, 2002).

A produção aumentada de melanina em decorrência da estimulação direta ou indireta é uma reação defensiva da pele a fim de proteger-se contra as agressões solares. Após a irradiação, os melanossomas se reagrupam em torno do núcleo a fim de proteger o material genético da célula e, assim, além de promover a coloração da pele, dos pêlos e dos cabelos, a melanina promove a fotoproteção, agindo como um filtro solar, difratando ou refletindo a radiação solar (VIGLIOGLIA, 1991; SCHNEIDER, 2000; ICOLETTI *et al.*, 2002).

2.2 Tratamento do melasma e da hiperpigmentação

O tratamento do melasma pode ser dividido em duas categorias principais: física e química. As terapias abrasivas ou físicas são usadas com excelentes sucessos clínicos, mas o tratamento tem que ser equilibrado, tendo em conta os efeitos colaterais de retrocesso associados a algumas terapias (ORTONNE; PANDYA; LUI; HEXSEL, 2006).

A terapia abrasiva, crioterapia com nitrogênio líquido, foi considerada por Sternetal (1994) superior à terapia *laser* com íon argônio e CO₂, opinião corroborada pela *Pigmentary Disorders Academy*, que considerou a crioterapia como tratamento de primeira escolha, apesar de não terem sido realizados estudos em larga escala. O desenvolvimento recente de “*shortpulsed*” *laser* específico do pigmento permite aos clínicos destruir seletivamente o pigmento dentro da lesão, com melhora clínica significativa, baixo risco de efeitos adversos e grande adesão do paciente. A microdermoabrasão e a dermoabrasão são também utilizadas, tendo como risco associado, tal como o tratamento anterior, o desenvolvimento de hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) (BUKVIC; LIPOZENCIC; PASIC; FATTORINI, 2006).

Como alternativa às terapias físicas, existem as terapias químicas, muito prescritas por clínicos. O primeiro passo, para realizar este tipo de terapia (como a física também), é a utilização de protetores solares, uma vez que a exposição às radiações solares prejudica os resultados do tratamento, comprometendo o sucesso terapêutico. Há numerosas formulações deste tipo, com diversos filtros solares; alguns impedem a passagem da luz solar,

formando uma barreira refletiva na epiderme, e outros absorvem parte da energia radiante responsável pela formação de eritemas cutâneos. Os primeiros são denominados filtros físicos, que, na maioria, tem origem mineral, de que se destacam o óxido de zinco e o dióxido de titânio. Os do segundo grupo são os filtros solares químicos, que devem ter a máxima capacidade de absorção de radiações UV. Estes requisitos estão relacionados com a sua estrutura química, uma vez que compostos com grupos cromóforos ($C=C$, $C=O$, $-O-N=O$) são facilmente excitáveis; isto acontece com uma diversidade de compostos orgânicos heterocíclicos, aromáticos e alifáticos conjugados; por exemplo: ácido p-aminobenzoico e seus derivados, salicilatos, cinamatos e benzofenonas. O uso regular de protetor solar permite alguma reparação cutânea, assim como evita os efeitos nocivos do fotoenvelhecimento (GILCHREST, 1996).

De maneira geral, o tratamento da pele que apresenta hiperpigmentação não é fácil de ser realizado, porque muitos compostos efetivos para esse propósito apresentam-se como irritantes e podem promover a descamação (*peeling*), além do que, o resultado não é imediato e sim gradual (ALEXANDER, 1975).

A maior parte dos cosméticos despigmentantes utiliza inibidores da tirosinase para reduzir a produção de melanina. A hidroquinona (1-4-dihidroxibenzeno) é o agente clareador mais conhecido e atua através da inibição da tirosinase, impedindo esta de realizar a conversão de tirosina em diidrofenilalanina (DOPA) e de DOPA em dopaquinona. Outros mecanismos envolvidos são: a diminuição da atividade proliferativa dos melanócitos a partir da inibição da síntese de DNA e RNA no seu interior, a interferência na formação e degradação de melanossomas e a destruição dos melanócitos (ICOLETTI *et al.*, 2002).

O ácido glicólico (ou ácido hidroxiaacético) é o mais simples representante dos α -hidroxiácido, sua atuação no tratamento de hiperpigmentações é observada pelo seu efeito esfoliativo, reduzindo a pigmentação excessiva na área tratada, sem afetar diretamente a melanina. Encontra-se normalmente associado a outros agentes despigmentantes (RANGEL; HACKMANN, 2000).

O ácido retinoico vitamina A ácida, conhecido como tretinoína, age sobre a hiperpigmentação, através do efeito esfoliativo, dispersando os grânulos de melanina dentro dos queratinócitos, o que facilita sua eliminação através do aumento do *turnover* das células epidérmicas, ou seja, diminuindo o tempo de contato entre os queratinócitos e os melanócitos, promovendo a perda rápida do pigmento disperso (RESCIGNO; RUBIN, 1991; RANGEL; HACKMANN, 2000; RIBEIRO; OHARA, 2002). Utiliza-se também o *peeling* químico superficial ou médio, são utilizadas altas concentrações dos ácidos glicólico, salicílico, tricloroacético, tretinoína, entre outros, que provocam a remoção dos queratinócitos, aumentando o *turnover* epidérmico.

O ácido kójico (5-hidróxi-2-hidroximetil-4H-piran-4-ona), de fórmula molecular $C_6H_6O_4$ e massa molar $142,11 \text{ g mol}^{-1}$, é um despigmentante potente e não citotóxico, uma vez que age inibindo a tirosinase, através da quelação do íon cobre nos sítios ativos da enzima, suprimindo a tautomerização do dopacromo 5-6-dihidroxiindol-2-ácido carboxílico, bem como inibindo a conversão da o-quinonas, norepinefrina e da dopamina para a forma correspondente de melanina. A estrutura molecular do ácido kójico está ilustrada na **Figura 1**. A vantagem do ácido kójico está na suavidade de ação sobre a pele, uma vez que não causa irritação nem fotossensibilização ao usuário, possibilitando seu uso até mesmo durante o dia (SU, 1999; ICOLETTI *et al.*, 2002; RIBEIRO; OHARA, 2002).

Figura 1. Estrutura molecular do ácido kójico.

2.2.1 Ácido fítico

Os fitatos representam uma classe complexa de compostos de ocorrência natural, formados durante o processo de maturação de sementes e grãos de cereais (MAGA, 1982; TORRE; RODRIGUEZ, SAURA-CALIXTO, 1991). Nas sementes de leguminosas, o ácido fítico contém aproximadamente 70% do conteúdo de fosfato, sendo estruturalmente integrado com proteínas ou minerais na forma de complexos (ZHOU; ERDMAN, 1995). Cerca de 75% do ácido fítico está associado com componentes da fibra solúvel presentes na semente (TORRE; RODRIGUEZ, SAURA-CALIXTO, 1991)), sendo muito utilizado como suplemento nutricional, por possuir propriedades antioxidantes (URBANO *et al.*, 2000).

O ácido fítico é normalmente denominado ácido hexafosfórico mioinositol, sendo cientificamente conhecido como 1,2,3,4,5,6 hexaquis (diidrogênio fosfato) mioinositol (INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY, 1968), com base na estrutura proposta pelo modelo de Anderson, em 1914, citado por Reddy e colaboradores (1982). A **Figura 2** ilustra a estrutura molecular do ácido fítico e sua fórmula molecular ($C_6H_{18}O_{24}P_6$) e massa molar (660 g mol^{-1}).

Figura 2. Estrutura molecular do ácido fítico.

Durante a estocagem, a fermentação, o processo de germinação e a digestão dos grãos e das sementes, o ácido fítico pode ser parcialmente desfosforilado para produzir os compostos pentafosfato (IP5), tetrafosfato (IP4), trifosfato (IP3) e, possivelmente, inositol difosfato (IP2) e monofosfato (IP1), por ação de fitases endógenas (BURBANO *et al.*, 1995; ZHOU; ERDMAN, 1995). Somente IP5 e IP6 têm efeito negativo na biodisponibilidade de minerais. Estudos *in vitro* indicam que o hexaquisdi-hidrogenofosfato (IP6) e seus derivados, o IP5, IP4 e IP3, ligam-se a íons metálicos em valores de pH similares aos valores referentes ao pH do duodeno. A capacidade da ligação do inositol fosfato aos íons metálicos depende do número de grupos fosfatos desprotonados da molécula (PERSON; TÜRK; NYMAN; SANDBERG, 1998). Os demais compostos formados têm baixa capacidade de ligar-se a minerais ou os complexos formados são mais solúveis (SANDBERG; CARLSSON; SVANBERG, 1989).

Os papéis fisiológicos do ácido fítico têm sido descritos como estoque de fósforo, reserva de grupos fosfatos reativos, estoque energético e fonte de cátions (CHERYAN, 1980). Estudos mostram que a farinha de semente de algodão apresenta elevado teor de fitato (WOZENSKI; WOODBURN, 1975). Estudos com feijão mostraram elevada correlação entre o conteúdo de fósforo no solo e o teor de ácido fítico no grão (LOLAS; MARKAKIS, 1975).

O ácido fítico é uma molécula carregada negativamente em ampla faixa de pH e possui 12 prótons substituíveis (TSAO *et al.*, 1997), sendo que 6 prótons são considerados fortemente ácidos, com valor aproximado de pka de 1,5; outros 3 prótons são fracamente ácidos, com valor de pka na faixa de 5,7 até 7,6; e, finalmente, os outros 3 prótons, que são ácidos muito fracos, com valor de pka superior a 10. Diante desse contexto, a dissociação de prótons deixa a molécula com várias cargas negativas, podendo ocorrer atração de cargas positivas oriundas de outras moléculas. Isto confere ao ácido fítico grande capacidade quelante de cátions polivalentes e proteínas (ADEOLA; SANDS, 2003). O ácido coordena-se através dos grupos doadores, os fosfatos; a estrutura resultante forma um quelato (MATTSON, 1946). Essa capacidade quelante tem fundamentado diversos estudos aplicados à ação antioxidante em

produtos cárneos e na proteção contra danos oxidativos de emulsões, aumentando sua vida de prateleira (EMPSON; LABUZA. GRAF, 1991).

Na área de cosméticos, é utilizado como despigmentante, pois é quelante de cobre e ferro, inibindo a tirosinase (AROCHA, 2003) e atuando também como agente antioxidante no clareamento de manchas hiperocrômicas. Gardoni e colaboradores (2004) realizaram um estudo comparativo, *in vivo*, duplo cego, com dezoito voluntários sadios, pele fototipo IV, no qual foi avaliada a ação despigmentante e esfoliante cutânea da hidroquinona e do ácido fítico, nas concentrações de 4% e 2%, respectivamente, usualmente prescritas pela classe médica em formulações magistrais (creme). Na análise macroscópica, não se observaram alterações na coloração da pele. No ensaio histoquímico subjetivo, não houve redução perceptível do pigmento melânico. Observou-se significativa redução do número de melanócitos com a hidroquinona (28,22), superior ao ácido fítico (30,74) e ao controle (31,49). A espessura da epiderme diminuiu com a hidroquinona (155,85 μm), superior ao ácido fítico (156,23 μm) e ao controle (161,40 μm), provavelmente pela ação citotóxica desta, que além de reduzir o número de melanócitos, também altera o processo de renovação celular da epiderme. Ambos diminuíram a espessura da camada córnea, apresentando ação ceratolítica, mais significativo para o ácido fítico (53,83 μm), 61,68 μm para hidroquinona e 75,99 μm para o controle. Por meio deste ensaio, demonstrou-se que o ácido fítico não é tão eficaz quanto a hidroquinona na capacidade despigmentante, porém apresenta padrões de segurança maiores, pela ausência de ação citotóxica.

2.3 Análise térmica

A análise térmica abrange um grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura (IONASHIRO; GIOLITO, 1980; WENDLANDT, 1986) sob atmosfera especificada (HAINES, 1995; MATOS; MERCURI; BARROS, 2009).

As técnicas termoanalíticas (calorimetria exploratória diferencial – DSC; análise térmica diferencial – DTA; e termogravimetria\termogravimetria derivada – TG/DTG) são de extrema importância na caracterização de materiais e no estudo de pré-formulação, sendo utilizadas pelos farmacêuticos há mais de 30 anos.

A seguir, é apresentada uma breve introdução da TG/DTG e DSC, por serem as mais comumente utilizadas na área de farmácia.

2.3.1 Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

A termogravimetria é uma técnica termoanalítica na qual a variação de massa (perda ou ganho) da amostra (sólida ou líquida) é determinada em função da temperatura (T) e/ou do tempo (t), enquanto a amostra é submetida à variação controlada de temperatura.

$$m = f (T \text{ ou } t) \quad (\text{Eq. 1})$$

A termogravimetria pode ser classificada em isotérmica, quase isotérmica e dinâmica. Na TG isotérmica, a massa da amostra é registrada como uma função do tempo à temperatura constante. Na TG quase isotérmica, a amostra é aquecida até massa constante a uma razão de aquecimento linear, enquanto não ocorre variação de massa. A partir do momento em que a balança detecta a variação de massa, o aquecimento é mantido isotérmico. Finalmente, na TG dinâmica há acompanhamento das variações de massa sofridas pela amostra quando esta é submetida a resfriamento ou a aquecimento linear.

A TG é usada, de modo geral, para:

- avaliar a estabilidade térmica de materiais diversos;
- obter os parâmetros cinéticos das reações de decomposição térmica;
- controlar e conhecer o estado de hidratação dos sais;
- isolar as fases intermediárias que possam surgir durante a decomposição térmica da amostra;
- elucidar os fenômenos de dessolvatação, desidratação e eflorescência;
- determinar a pureza de reagentes padrões em química analítica;
- identificar funcionalmente os compostos orgânicos, etc.

Como qualquer técnica instrumental, existe na termogravimetria grande número de fatores que afetam a natureza, a precisão e a exatidão dos resultados experimentais. Estes fatores podem ser divididos em duas categorias:

Fatores instrumentais:

razão de aquecimento; atmosfera do forno; geometria do cadinho; sensibilidade do mecanismo de registro; material do cadinho.

Características da amostra:

massa da amostra; solubilidade dos gases liberados; tamanho das partículas; empacotamento da amostra; calor da reação; natureza da amostra; condutividade térmica.

A **Figura 3** apresenta o esquema representativo de um analisador térmico moderno que ilustra várias técnicas termoanalíticas.

Figura 3. Esquema representativo de um analisador térmico atual.

Fonte: MATOS; MERCURI; BARROS; 2009.

A termogravimetria derivada (DTG) é o registro da curva TG, na qual se deriva a massa em relação ao tempo (dm/dt), em função da temperatura ou do tempo; ou seja:

$$dm/dt = f(T \text{ ou } t) \quad (\text{Eq. 2})$$

A curva DTG apresenta informações de uma maneira mais acessível visualmente (maior resolução): a área do pico apresenta relação direta à variação de massa (Δm); com base na altura do pico, a qualquer temperatura, se obtém a variação de massa e, ainda, permite a pronta determinação da temperatura de pico máximo ($T_{m\acute{a}x.}$), na qual Δm ocorre mais rapidamente. A **Figura 4** ilustra as curvas TG/DTG do processo de decomposição térmica do oxalato de cálcio monoidratado ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), que é uma substância padrão utilizada para verificar as condições da instrumentação. Observa-se, a partir das curvas TG/DTG, que os percentuais de variação de massa correspondente a cada etapa de decomposição térmica são concordantes com os valores obtidos pelo cálculo teórico, isto é, 1ª etapa (teor de H_2O = 12,33%), 2ª etapa (% de CO = 19,17) e 3ª etapa (% de CO_2 = 30,12).

Figura 4. Curvas TG/DTG de uma amostra de $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A DSC é a técnica pela qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas à programação controlada de temperatura (IONASHIRO; GIOLITO, 1980). Esta técnica permite detectar fenômenos físicos e químicos a partir das variações entálpicas observadas durante os processos térmicos. Os principais fenômenos físicos que podem ser observados são: transição cristalina, fusão, cristalização, vaporização, sublimação, adsorção, dessorção, absorção, transição ponto de Curie, transição cristal-líquido, transição vítrea e capacidade calorífica. Dentre os fenômenos químicos, pode-se destacar: quimiossorção, desolvatação, desidratação, decomposição, degradação oxidativa, oxidação em atmosfera gasosa, reações redox, reações em estado sólido, polimerização, pré-cura e reações catalíticas, entre outros. De acordo com o método de medida utilizado, têm-se dois tipos de DSC: compensação de potência e fluxo de calor.

No método de DSC de compensação de potência (desenvolvido e patenteado pela Perkin-Elmer Corporation), a amostra e a referência são aquecidas em compartimentos separados, individualmente. Se a amostra sofre alterações de temperatura devido a um evento endotérmico ou exotérmico, em função do aquecimento ou resfriamento a que é submetida, ocorre modificação na potência de entrada do forno correspondente, anulando esta diferença, o que consiste no “balanço nulo” de temperatura.

O método tipo fluxo de calor foi desenvolvido por algumas empresas para contornar a patente da Perkin-Elmer, quando se buscou o aprimoramento dos equipamentos de análise térmica diferencial (DTA). Neste sistema, a amostra e a referência são colocadas em cadinhos idênticos, localizados sobre um disco termoelétrico de *constantan*, e aquecidos por uma única fonte de calor. O calor é transferido através do disco para a amostra e a referência, sendo o fluxo de calor diferencial (ΔQ) entre os dois controlado por termopares

conectados abaixo dos cadinhos. Desta forma, a diferença no fluxo de calor da amostra e da referência é diretamente proporcional à diferença de potência das junções dos dois termopares. O DSC de fluxo de calor apresenta desempenho equivalente ao DSC de compensação de potência. A principal diferença em relação ao equipamento de DTA consiste na execução de medidas quantitativas, uma vez que o DSC com fluxo de calor possui resistência térmica bem definida, sendo adequado para este tipo de medida. Na apresentação dos dados, o DSC com compensação de potência adota a convenção termodinâmica, na qual um evento endotérmico ($\Delta H > 0$) é caracterizado por um pico ascendente na curva DSC; enquanto no DSC com fluxo de calor esse mesmo evento é representado na curva DSC por um pico descendente. Outra diferença refere-se à origem do sinal; no DSC com fluxo de calor o sinal é originado da diferença da temperatura entre a amostra e a referência; no DSC de compensação de potência o sinal é proveniente do calor diferencial fornecido pela amostra e pela referência.

Na **Figura 5**, estão representados os dois tipos de configurações de DSC.

Figura 5. Desenho esquemático dos tipos de configuração de DSC: (a) compensação de potência; (b) fluxo de calor.

Fonte: MATOS; MERCURI; BARROS; 2009.

A **Figura 6** mostra uma curva DSC, referente ao aquecimento e ao resfriamento, de uma amostra de índio metálico (pureza 99,99%) obtida no equipamento de fluxo de calor da marca Shimadzu, modelo DSC-50. A partir dessa curva é possível evidenciar a ocorrência de dois eventos, um endotérmico (temperatura *onset* 156,5°C), característico do processo de fusão durante o aquecimento da amostra, e um exotérmico (temperatura *onset* 155,03°C), característico do processo de cristalização durante o resfriamento. Para verificar se o aparelho está calibrado e em condições de uso, o calor de fusão é obtido através do cálculo da área do pico (28,67 J g⁻¹ ou 3291,52 J mol⁻¹) e comparado aos valores tabelados (IONASHIRO; GIOLITO, 1980) de temperatura e

calor de fusão do metal ($156,61^{\circ}\text{C}$ e $28,71 \text{ J g}^{-1}$, respectivamente). Substâncias submetidas a variações de temperatura podem apresentar os seguintes eventos térmicos: fusão, cristalização, evaporação, sublimação, desidratação, dessolvatação, transições sólido-sólido, transições vítreas e transições polimórficas. Dependendo da natureza do evento, de acordo com a absorção de calor ou liberação de calor, o evento pode ser classificado como endotérmico ou exotérmico.

Figura 6. Curva DSC e T de uma amostra de In^0 (padrão) obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

A **Tabela 1** ilustra os tipos de eventos térmicos mais comuns e a sua classificação. Todos os eventos térmicos listados podem ser caracterizados através da obtenção de curvas DSC

Tabela 1. Classificação dos eventos térmicos observados em curvas DSC.

Tipo de evento	
Endotérmico	Exotérmico
Fusão	Cristalização
Vaporização	Condensação
Sublimação	Solidificação
Dessorção	Adsorção
-	Quimissorção
Dessolvatação	Solvatação
Decomposição	Decomposição
Redução	Oxidação
Degradação	Degradação
Transição vítrea *	-

* Variação de linha base.

2.3.3 Algumas aplicações da análise térmica em fármacos e medicamentos

As técnicas termanalíticas fornecem informações quanto ao comportamento térmico dos compostos de interesse, permitindo: a avaliação da presença ou não de formas polimórficas; a determinação do ponto de fusão; as definições das temperaturas, nas quais ocorre a degradação do composto e dos produtos intermediários que estão sendo formados durante os processos térmicos; e a energia envolvida em cada evento térmico. Possibilitam também, na etapa de pré-formulação, estudar as potenciais interações físicas e químicas entre os princípios ativos e os adjuvantes farmacotécnicos da fórmula, permitindo prever eventuais incompatibilidades no produto final (HARDY, 1982;

SMITH, 1982; GIRON, 1986; ARAÚJO *et al.*, 2003; TOMASSETTI; CATALANI, ROSSI; VECCHIO, 2005).

As interações entre os componentes de uma forma farmacêutica, a partir da curva DSC de uma amostra que contém a associação entre ativos e adjuvantes farmacotécnicos, podem ser evidenciadas com o aparecimento ou o com o desaparecimento de picos endo ou exotérmicos – ou através de variações dos valores de entalpia referentes ao evento térmico de interesse. As técnicas termoanalíticas também oferecem outras vantagens sobre as técnicas convencionais de estudo de estabilidade térmica, tais como: a inexistência da necessidade de estocagem da amostra por longos períodos, a rápida obtenção de resultados e a relativa simplicidade experimental, além da menor quantidade de amostra utilizada em cada ensaio (GIRON, 1986; MALAN; DE VILLIERS; LOTTER, 1997).

A técnica de análise térmica também possibilita a realização de determinação quantitativa da amostra diretamente a partir dos degraus de perda de massa nas curvas TG ou a partir da área do pico sob a curva DTG, visto que esta é diretamente proporcional à variação de massa. Em muitas situações, para a solução de problemas, é necessário associar os resultados obtidos pela técnica de análise térmica com aqueles obtidos por outras técnicas físico-químicas convencionais e analíticas. Como, por exemplo, podem-se associar os resultados de TG/DTG e/ou DSC aos resultados de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IR), de análise elementar de C, H e N, de difratometria de raios X ou de cromatografia gasosa acoplada ao detector de espectrometria de massas (GC/MS) (ARAÚJO *et al.*, 2003; TOMASSETTI *et al.*, 2005).

Roy e colaboradores (2002) avaliaram a influência das variáveis tamanho da amostra, razão de aquecimento, tipo da atmosfera gasosa e umidade relativa, nos estudos termoanalíticos do ácido benzoico e da vanilina. Após determinar as melhores condições analíticas, foi possível estabelecer um protocolo geral de perfil para este tipo de estudo.

Araújo e colaboradores (2003) estudaram a decomposição térmica da zidovudina (AZT) utilizando-se as técnicas de DSC e TG/DTG. Os produtos sólidos intermediários definidos a partir da análise térmica foram caracterizados

por análise elementar de C, H e N, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difratometria de raios X. Os produtos voláteis, por sua vez, foram caracterizados por GC/MS acoplado ao TG/DTA. Foi avaliado também o perfil termoanalítico do AZT isoladamente e associado (combinações físicas binárias, 1:1) aos adjuvantes possíveis de serem empregados na formulação. Os resultados demonstraram a inexistência de qualquer interação do AZT com os demais compostos da fórmula.

Souza e colaboradores (2002) estudaram a compatibilidade da cimetidina com outros componentes de uma formulação farmacêutica sólida, por meio de técnicas de TG e DSC acoplado ao sistema fotovisual. Os resultados obtidos por DSC-sistema fotovisual mostraram que os adjuvantes farmacotécnicos utilizados (combinações binárias entre cada adjuvante e o ativo) – PVDK 30 microcel MC 101, aerosil e estearato de magnésio – não produziram mudanças no comportamento térmico da cimetidina. Também foi demonstrada a estabilidade da cimetidina em mistura com os adjuvantes pelo estudo da cinética de decomposição térmica pelo método isotérmico por TG, que utilizou a clássica equação de Arrhenius. O estudo cinético de Arrhenius, associado a cálculos estatísticos auxiliares (regressão linear e intervalo de confiança), possibilitou a utilização da análise térmica como importante técnica na predição da estabilidade de produtos farmacêuticos (LERDKANCHANAPORN; DOLLIMORE; ALEXANDER, 1996).

A verificação de possíveis interações do composto ativo glibenclamida com os adjuvantes farmacotécnicos natrosol, ácido esteárico, polivinilpirrolidona e sorbitol, para uma forma farmacêutica sólida, foi realizada por Mura *et al.* (2005), através da técnica de DSC. O valor absoluto da diferença entre o ponto de fusão do ativo puro e aquele obtido para este mesmo ativo associado a outros adjuvantes, e também o valor de entalpia para estes mesmos eventos endotérmicos, possibilitaram a verificação de interação química entre alguns destes compostos.

Bartolomei e colaboradores (1997) caracterizaram três formas cristalinas da acetonida fluocinolona, obtidas a partir da cristalização da mesma em diferentes solventes e diferentes temperaturas. A utilização das técnicas de DSC, IR, TG acoplado a IR e difratometria de raios X permitiu elucidar as três

formas polimórficas deste corticosteroide utilizado para tratamento de doenças de pele.

Modificações estruturais na forma sólida do ingrediente ativo podem originar modificações na solubilidade do produto, diferença na biodisponibilidade e na estabilidade física e química, e também originar diferenças nas atividades terapêuticas e toxicológicas. Mediante estas informações, Sperandeo e Bertorelo (2001) estudaram quatro novas formas sólidas dos antimicrobianos e antifúngicos isoxazolilnaftoquinona (ANQ1 a ANQ4), pelas técnicas simultâneas TG-DTA, IR, difratometria de raios X, termomicroscopia e microscopia de luz polarizada. Estas técnicas auxiliaram na interpretação dos resultados termoanalíticos. Estes resultados demonstraram que os compostos sólidos estudados não são afetados pelo oxigênio, porém se decompõem exotermicamente próximo ao ponto de fusão. Os testes de solubilidade demonstraram que tais compostos são insolúveis em água e *n*-hexano, mas solúveis em etanol, indicando ser este um diluente eficaz para evitar problemas subsequentes na formulação.

2.3.4 Análise da cinética de decomposição térmica a partir dos dados de TG/DTG

A concepção de cinética química foi baseada originalmente em estudos empíricos de reações homogêneas em fase gasosa. Este mesmo conceito foi posteriormente aplicado para soluções e, eventualmente, para reações em fase sólida. O conceito cinético em fase sólida não foi desenvolvido separadamente, entretanto, a aplicação deste pode ser justificada devido à similaridade observada com as reações homogêneas. O estudo cinético de reações homogêneas tem como objetivo determinar parâmetros cinéticos que possam ser utilizados para prever a estabilidade de determinadas substâncias químicas. A cinética de reação estimulada termicamente é normalmente estudada sob condições de aquecimento isotérmico e/ou não-isotérmico (dinâmico). A equação de Arrhenius, utilizada em estudos cinéticos isotérmicos,

por exemplo, foi desenvolvida empiricamente e depois fundamentada com a teoria proveniente dos estudos em fase gasosa (teoria da colisão) e soluções (teoria do estado de transição). Esta última teoria é utilizada para explicar a aplicação desta equação em reações no estado sólido (GALWEY; BROWN, 2002). Assim, o estudo cinético no estado sólido parte de princípios cinéticos homogêneos e, portanto, para que se possa realizar este tipo de estudo, deve-se controlar certas variáveis pertinentes a sistemas originalmente heterogêneos, tais como tamanho e forma das partículas.

As técnicas termoanalíticas podem ser utilizadas para a realização de estudos de reações no estado sólido, com o intuito de se determinar parâmetros cinéticos, como, por exemplo, a energia de ativação (E_a), o fator frequência (A) e a ordem de reação (BROWN, 2001; CHENG; HUANG; ALEXANDER; DOLLIMORE, 2001; RODANTE; CATALANI; VECCHIO, 2002; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006; FELIX; CIDES; ANGNES; MATOS, 2009). A partir destes parâmetros, é possível mensurar a variação de uma propriedade da amostra quando esta é aquecida (estudo cinético dinâmico) ou mantida à temperatura constante (método isotérmico). Quando a reação envolve variação de massa (Δm) em função do aquecimento, o estudo cinético pode ser realizado por termogravimetria. O estudo cinético em reações no estado sólido também pode ser conduzido com base na determinação do calor gerado ou consumido com a utilização da técnica termoanalítica de DSC. Qualquer metodologia analítica que seja capaz de medir o consumo de um reagente ou a formação de um determinado composto pode ter suas medições convertidas em gráficos em função do tempo (t) ou da temperatura (T) (BROWN, 2001).

Para a realização dos estudos cinéticos isotérmicos, as amostras são submetidas pelo menos a quatro temperaturas constantes, enquanto que para o estudo não-isotérmico, os métodos envolvem aquecimento das amostras sob uma ou mais razões de aquecimento (β) constantes. O método convencional para o estudo isotérmico por termogravimetria utiliza a equação de Arrhenius para determinação de parâmetros cinéticos, como, por exemplo, a energia de ativação (E_a). Para o estudo cinético não-isotérmico ou dinâmico por termogravimetria, o método descrito por Ozawa, feito por aproximação linear,

baseado em cálculos integrais a partir da equação de Arrhenius, é muito empregado e também permite determinar tais parâmetros (OZAWA, 1965; CHENG; HUANG; ALEXANDER; DOLLIMORE, 2001; RODANTE; VECCHIO; CATALANI; TOMASSETTI, 2001; RODANTE; CATALANI; VECCHIO, 2002; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006; FELIX; CIDES; ANGNES; MATOS, 2009).

2.3.5 Estudo cinético de decomposição por TG não isotérmica

Um material no estado sólido durante o processo de aquecimento pode sofrer completa ou parcial transição para fase líquida ou gasosa (DOLLIMORE, 1992). Considerando que a decomposição é uma mudança que a amostra pode sofrer, é de interesse prático e teórico conhecer a cinética e o mecanismo da reação envolvida. O avanço da reação é medido de maneira diferente daquele para reações homogêneas, e o conceito de concentração não é usado. Frequentemente, a fração de reação (α) é definida como uma função da massa decomposta, da quantidade de gás envolvido ou da quantidade de calor liberado ou absorvido na reação, exemplificando:

$$\alpha = \frac{(m_o - m)}{(m - m_f)} \quad (\text{Eq. 3})$$

Onde:

m_o é a massa inicial da amostra;

m é a massa a algum tempo da decomposição e

m_f é a massa final da amostra.

No estudo da cinética de reações estimuladas termicamente, α é medida como uma função da temperatura termodinâmica, T , que é aumentada seguindo algum programa de aquecimento, geralmente, linear (método dinâmico). No método isotérmico, a amostra requer algum tempo para alcançar a temperatura programada, o que pode ser um problema quando não se tem um sistema bem controlado, podendo ocorrer perda de informações. No método dinâmico, este problema é solucionado e, por ser um método mais prático e rápido, tornou-se mais popular no campo da cinética do estado sólido.

A análise cinética envolve atenção para relatar os valores de α , t ou α , T , experimentalmente observados, com valores preditos por um conjunto de modelos em processos de nucleação e crescimento, difusão ou alguma forma geométrica de analisar o progresso da interface produto da reação. As expressões deduzidas desses modelos podem ser escritas da seguinte forma:

$$\frac{d\alpha}{dt} = K(t)f(\alpha) \quad (\text{Eq. 4})$$

Onde:

$K(t)$ é a constante de velocidade dependente da temperatura e
 $f(\alpha)$ é o fator de conversão na qual se estabelece a ordem de reação, também conhecido como modelo de reação. Este fator descreve a tendência da velocidade de reação na extensão da reação.

Para muitas reações, a equação de Arrhenius fornece uma boa descrição da dependência de temperatura da constante de velocidade. Logo, o efeito da temperatura é introduzido através da equação de Arrhenius:

$$K(T) = A e^{-E_a/RT} \quad (\text{Eq. 5})$$

Onde:

A é o fator pré-exponencial ou fator frequência;
 E_a é a energia de ativação;
 $R(8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1})$ é a constante geral dos gases e
 T é a temperatura termodinâmica.

De modo que, substituindo a Eq. 5 na Eq. 4, tem-se:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A e^{\frac{-E_a}{RT}} f(\alpha) \quad (\text{Eq. 6})$$

No caso de uma razão de aquecimento constante, $\beta = dT/dt$, a transformação é simples, resultando na seguinte equação:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{1}{\beta} A e^{\frac{-E_a}{RT}} f(\alpha) \quad (\text{Eq. 7})$$

Integrando a Eq.7 entre os limites, $\alpha = 0$ a $T = T_0$ e $\alpha = \alpha$ e $T=T$, tem-se:

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \left(\frac{1}{f(\alpha)} \right) d\alpha = \frac{1}{\beta} \int_{T_0}^T A e^{\frac{-E_a}{RT}} dT \quad (\text{Eq. 8})$$

já que,

$$g(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_{T_0}^T e^{\frac{-E_a}{RT}} dT \quad (\text{Eq. 9})$$

As variáveis desconhecidas são A , E_a e a forma de $f(\alpha)$ ou de $g(\alpha)$, que devem ser determinadas a partir de dados experimentais. Desta maneira, a cinética da reação fica completamente especificada por três partes de informação, denominadas de triplete cinético: $[f(\alpha)$ ou $g(\alpha)]$ e os dois parâmetros de Arrhenius (A e E_a).

O termo pré-exponencial ou fator frequência, A , fornece uma medida da frequência de ocorrência de uma situação da reação, usualmente considerando como um fator intrínseco a frequência de vibração na coordenada da reação. A energia de ativação, E_a é descrita como a barreira energética requerida para converter reagentes em produtos. A ordem da reação pode ser definida como a variação da velocidade da reação com a concentração dos reagentes. A cinética de reações de decomposição de fármacos e medicamentos pode ser classificada da seguinte maneira: reações de ordem zero, de primeira ordem e de segunda ordem (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). A reação de ordem zero ocorre quando a perda ou a decomposição do fármaco independe da concentração de reagente e é constante com relação ao tempo. A cinética de primeira ordem pode ser observada quando a degradação do fármaco for diretamente proporcional à concentração remanescente com relação ao tempo. Por fim, a cinética de segunda ordem é verificada quando a velocidade da reação for proporcional ao quadrado da concentração atual do produto (FERNANDES *et al.*, 1999; SOME *et al.*, 1999; HUANG; CHENG; ALEXANDER; DOLLIMORE, 2001; RODANTE; VECCHIO; CATALANI; TOMASSETTI, 2001; BURNHAM; DOLLIMORE; ALEXANDER, 2002; RODANTE; CATALANI; VECCHIO, 2002; SOUZA; MACEDO; VERAS, 2002; SKARIA; GAISFORD; O'NEILL; BUCKTON; BEEZER, 2005; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006; FELIX; CIDES; ANGNES, MATOS, 2009).

Wendlandt (1986) classificou os métodos usados na análise de dados cinéticos não isotérmicos como sendo métodos diferenciais, baseados na Equação 7, métodos integrais, baseados na Equação 8, e métodos aproximativos. A literatura apresenta vários tipos de modelos para $f(\alpha)$ e $g(\alpha)$, que descrevem os mecanismos das reações do estado sólido, sendo a maioria baseada em modelos geométricos; mas, normalmente, nem sempre utilizados na prática.

2.3.6 Estudo cinético de decomposição por TG isotérmica

O método isotérmico termogravimétrico, associado à equação de Arrhenius (Equação 5), é comumente utilizado para acompanhar a cinética de uma reação de decomposição no estado sólido: são traçados vários gráficos de fração decomposta (α) *versus* tempo (t) mantendo constantes as temperaturas (T) na região de interesse, para uma faixa definida de perda de massa (FERNANDES *et al.*, 1999; RODANTE; VECCHIO; CATALANI; TOMASSETTI, 2001; RODANTE; CATALANI; VECCHIO, 2002; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006).

$$K(T) = A e^{-E_a/RT} \quad (\text{Eq. 10})$$

Onde:

A é o fator pré-exponencial ou fator frequência;

E_a é a energia de ativação;

R(8,314 J mol⁻¹ K⁻¹) é a constante geral dos gases e

T é a temperatura termodinâmica.

Do ponto de vista experimental, inicialmente, são obtidas as curvas TG/DTG dinâmicas. Estas curvas permitem conhecer o comportamento térmico da amostra e definir as temperaturas nas quais dm/dt deixa de ser zero e T_{onset} (início da decomposição térmica da amostra), as quais possibilitam selecionar as temperaturas de isotermas. Assim, em seguida, são obtidas as curvas TG isotérmicas, ou seja, o material é aquecido rapidamente até a temperatura de isoterma (T_{iso}) e é mantido nesta temperatura até a perda de massa em que o material esteja comprometido, ou é desconsiderado para uso, visto que sofreu alterações das suas características físico-químicas. De maneira geral, considera-se 5 ou 10% de perda de massa. Nestas condições, houve significativa variação na quantidade do fármaco ou, então, a formação de espécies comprometedoras ou prejudiciais ao consumo. Considera-se, pelo menos, a obtenção de quatro curvas TG isotérmicas para o tratamento dos dados e a construção do gráfico de Arrhenius ($\ln t$ (min) vs. $1/T$ (K)). A partir da equação da reta ($y = ax + b$), por regressão linear, pode-se estimar os tempos de decomposição térmica para qualquer temperatura, para aquela perda de

massa considerada. A inclinação da reta é definida por a (coeficiente angular), onde a energia de ativação (E_a) pode ser definida multiplicando-se a pela constante geral dos gases R e b (coeficiente linear), o que permite encontrar o fator frequência (A) (MATOS; MERCURI, BARROS, 2009).

Grande número de trabalhos vem sendo publicado nos últimos anos visando à aplicação da análise térmica com o intuito de determinar os parâmetros cinéticos da degradação de compostos e, posteriormente, aplicar a avaliação do prazo de validade de medicamentos (RODANTE; VECCHIO; CATALANI; TOMASSETTI, 2001; SOUZA; MACEDO; VERAS, 2002).

2.3.7 Estudo da interação entre fármaco/adjuvante por meio das técnicas de TG/DTG e DSC

A diversidade de informações físicas e químicas obtidas a partir dos ensaios termoanalíticos, a simplicidade experimental, somadas à rápida aquisição de dados e à pequena quantidade de amostra utilizada, fizeram com que estas técnicas se tornassem ao longo dos anos uma importante ferramenta na área farmacêutica, em especial na caracterização de materiais e no estudo da interação entre substâncias (GIRON, 1986; OZAWA, 2000; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006). A termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são apresentadas como as técnicas termoanalíticas mais empregadas no estudo de interação entre substâncias (HARDY, 1982; SMITH, 1982; GIRON, 1986; VERMA e GARG, 1994; ARAÚJO *et al.*, 2003; TOMASSETTI; CATALANI, ROSSI; VECCHIO, 2005; MURA *et al.*, 2005; MORA; CIRRI; MURA, 2006; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006; FREITAS; ALVES; MATTOS; MARCHETTI, 2007; REZENDE; SANTORO; MATOS, 2008; STULZER *et al.*, 2008), pois permitem estudar potenciais interações físicas e químicas entre o fármaco e o adjuvante da formulação, possibilitando prever eventuais interações indesejáveis no produto final. Estas informações adquirem atenção especial na área farmacêutica, pois certas interações físicas e químicas entre o fármaco e o adjuvante da formulação podem afetar a natureza química, a

estabilidade e a biodisponibilidade deste componente farmacologicamente ativo e, por consequência, afetar o seu efeito terapêutico e a eficácia do medicamento (ARAÚJO *et al.*, 2003; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005). Além disso, a degradação do fármaco no medicamento pode levar à perda parcial ou total de sua atividade ou, ainda, levar à formação de produtos cuja toxicidade seja mais elevada que a do fármaco original. Deste modo, o estudo da interação entre substâncias, por meio das técnicas termoanalíticas, tornou-se parte integrante da etapa de pré-formulação no desenvolvimento de novos produtos. Esta fase do desenvolvimento é caracterizada como a avaliação das propriedades físicas e químicas fundamentais de um determinado fármaco isolado ou associado a diversos tipos de adjuvantes (FIESE; HAGEN, 2001).

Deve-se esclarecer, no entanto, que na junção do fármaco a alguns adjuvantes, podem ocorrer incompatibilidades. Deste modo, utilizam-se misturas binárias, ou seja, proporção 1:1 (massa/massa) entre substâncias, condição esta que permite maximizar a probabilidade de se observar qualquer interação química quando existente, cujas proporções não são utilizadas na prática farmacêutica (MORA; CIRRI; MURA, 2006).

Esta análise é realizada por intermédio da comparação das curvas termoanalíticas das substâncias puras com aquelas obtidas da mistura física, quando, caso não haja ocorrência de interação fármaco/adjuvante, a curva da mistura mostra-se como um somatório das curvas relativas aos componentes puros. Para misturas físicas binárias homogêneas, na proporção 1:1 (massa/massa), em que não houver qualquer interação entre as espécies químicas, os valores de T_{onset} referentes ao evento de fusão e T_{onset} referentes à primeira etapa do processo de decomposição térmica da espécie química avaliada não devem sofrer alteração, ou devem apresentar valores próximos, em relação aos valores obtidos para esta substância avaliada isoladamente (ARAÚJO *et al.*, 2003; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO, MATOS, 2006; MEDEIROS *et al.*, 2007; STULZER *et al.*, 2008). Para os valores de T_{pico} de fusão e T_{pico} do evento de decomposição referido, deve ser observada sua pequena redução nas misturas binárias em relação aos resultados obtidos para substância avaliada isoladamente, por se tratar de uma mistura na proporção 1:1. Neste mesmo contexto, espera-se valor de ΔH_{fus} reduzido pela metade, ou

valores próximos a este, novamente por se tratar de mistura física na proporção 1:1 (massa/massa). A utilização da técnica de DSC, para a avaliação de interações entre fármaco e adjuvantes, baseia-se em observações referentes ao aparecimento, à mudança ou ao desaparecimento de eventos endo e exotérmicos e/ou variações nos valores de entalpia referentes a estes eventos térmicos de interesse. Em muitas situações, tanto para os resultados obtidos por DSC quanto para aqueles obtidos por TG/DTG, torna-se necessário associar os resultados termoanalíticos com os resultados obtidos por outras técnicas de análise e/ou caracterização que possam auxiliar na interpretação de fenômenos de maior complexidade (ARAÚJO *et al.*, 2003; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006; STULZER *et al.*, 2008).

A utilização da termogravimetria no estudo da interação entre substâncias, em misturas físicas homogêneas na proporção 1:1 (massa/massa), baseia-se também nas alterações dos valores encontrados para os eventos térmicos de interesse em relação aos mesmos eventos encontrados nas curvas TG/DTG da substância avaliada isoladamente. Os eventos térmicos de decomposição dos materiais são aqueles utilizados para se observar interações entre as substâncias. Alterações no valor do início extrapolado do evento térmico (T_{onset}) na curva TG e no valor em que dm/dt torna-se diferente de zero e valor de T_{pico} , ambos na curva DTG, demonstram interação entre as substâncias. A redução do valor de T_{onset} do evento térmico de decomposição do material, em relação ao valor obtido para este mesmo evento no ensaio realizado sob as mesmas condições para substância isolada, está correlacionada à redução de sua estabilidade térmica, fato que sugere a existência de interação química entre as substâncias em função do aquecimento (ARAÚJO *et al.*, 2003; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO, MATOS, 2006; MEDEIROS *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2008). A redução no valor de T_{pico} na curva DTG, por sua vez, pode indicar aceleração na reação de decomposição térmica avaliada. Neste cenário, a utilização da curva DTG deve facilitar a interpretação dos resultados obtidos no estudo de compatibilidade, pois permite a melhor visualização de eventos térmicos envolvendo variação de massa, quando comparado à curva TG, possibilitando, ainda, diferenciar eventos térmicos sobrepostos. Paulik e Arnold (1990), por exemplo, demonstraram

experimentalmente as vantagens de uma avaliação quantitativa dos resultados obtidos por ensaios termogravimétricos a partir da utilização do recurso da derivada primeira da curva TG (curva DTG). Foram avaliadas as sobreposições de eventos térmicos congruentes (mesma extensão e razão de variação de massa) e não congruentes, e os erros inerentes da extensão da sobreposição dos eventos térmicos não congruentes simétricos e assimétricos.

O número de trabalhos científicos encontrados na literatura que relatam as aplicações das técnicas termoanalíticas no estudo de compatibilidade de substâncias, em especial entre fármacos e adjuvantes, aumentou consideravelmente na última década (GIRON, 2002). Os pesquisadores Mora e colaboradores. (2006), por exemplo, utilizaram a técnica de DSC para avaliar a compatibilidade química do dehidroepiandrosterona (DHEA) na forma de complexo ternário com α -ciclodextrina e glicina (c-DHEA) com alguns adjuvantes de uma preparação de comprimido de liberação sustentada por compressão direta. A comparação das curvas DSC do c-DHEA com as curvas obtidas para este composto com a mistura física 1:1 (massa/massa), antes e após a compressão, associada aos resultados obtidos por espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difratometria de raios X, permitiu avaliar modificações no estado sólido. Os resultados demonstraram que o c-DHEA foi compatível com goma xantana, hidroxipropilcelulose, amido glicolado sódico, poli acetato de vinila-polivinilpirrolidona e cloreto de sódio, mas também apresentaram interações em função do aquecimento com os adjuvantes dextrato hidratado, manitol e estearato de magnésio.

Outro estudo da interação fármaco/adjuvante envolvendo as técnicas termoanalíticas foi realizado por Mura e colaboradores (1995). O fármaco cetoprofeno apresentou interação química com os adjuvantes hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, amido de milho e goma arábica. Interações não desejáveis foram evidenciadas entre o princípio ativo e o ácido palmítico, o ácido esteárico e o álcool estearílico. Uma formação eutética foi evidenciada entre cetoprofeno e estearato de magnésio. Verma e Garg (1994), por sua vez, avaliaram, por meio da técnica de DSC, a existência de interação entre o fármaco isosorbida mononitrato (IMN) e alguns adjuvantes usados para o desenvolvimento de uma fórmula com liberação estendida. A fórmula

protótipo foi ainda avaliada com estudos de dissolução. Os resultados das curvas DSC demonstraram interações não desejáveis entre IMN e acetato de celulose, mas não houve qualquer interação entre este ativo e cloreto de sódio, etilcelulose, lactose, PVP e estearato de magnésio. A verificação de possíveis interações do composto ativo glibenclamida com os adjuvantes natrosol, ácido esteárico, polivinilpirrolidona e sorbitol, para uma forma farmacêutica sólida, foi realizada por Mura e colaboradores (2005) com a utilização da técnica de DSC. O valor absoluto da diferença encontrada entre o ponto de fusão do fármaco isolado e aquele obtido para esta mesma substância, associado a outros adjuvantes, estendendo-se, também, para o valor de entalpia destes mesmos eventos endotérmicos, possibilitou observar a existência de interação em função do aquecimento com alguns compostos. Avaliou-se, também, a estabilidade da cimetidina em mistura com os adjuvantes por meio do estudo da cinética da reação de decomposição térmica empregando-se o método isotérmico por TG, que utilizou a clássica equação de Arrhenius. Os resultados obtidos neste estudo cinético, associados a cálculos estatísticos auxiliares, possibilitaram utilizar a análise térmica na predição da estabilidade deste produto farmacêutico (LERDKANCHANAPORN; DOLLIMORE; ALEXANDER, 1996).

O estudo da interação empregando-se as técnicas termoanalíticas de DSC e TG/DTG, e a técnica de caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, foi realizado entre o hipoglicemiante glimepirida e alguns adjuvantes utilizados em formulações sólidas, tais como estearato de magnésio, lactose, celulose microcristalina e Plasdone[®], por Cides e colaboradores (2006). Os resultados obtidos por espectroscopia de absorção na região do infravermelho para a mistura binária entre o fármaco e os adjuvantes lactose e estearato de magnésio, antes e após a fusão das substâncias, demonstraram não haver interação entre eles, pois nos espectros no infravermelho não foram evidenciadas novas bandas de absorção. Os resultados obtidos por DSC e TG, por sua vez, demonstraram haver interação entre estes adjuvantes e a glimepirida, e também entre o Plasdone[®] e o fármaco, pois os valores de ΔH_{fus} (J g⁻¹) da glimepirida mostraram alteração não esperada na presença destas substâncias.

O diagrama da **Figura 7** ilustra a sequência experimental, empregando-se análise térmica, para o estudo de pré-formulação de uma emulsão cosmética, no qual foi utilizado o ácido fítico (como o princípio ativo) e a mistura física (1:1) dos componentes/adjuvantes.

Figura 7. Diagrama sequencial para o estudo de compatibilidade ácido fítico/componentes.

3. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

O presente trabalho teve por objetivo o desenvolvimento de estudos de caracterização, estabilidade térmica e pré-formulação de ácido fítico livre e em emulsão cosmética.

Tais estudos envolveram a utilização da análise térmica (TG/DTG e DSC), espectroscopia de absorção na região do infravermelho e análise elementar de C, H e N e potenciometria. No estudo de pré-formulação foram avaliadas as possíveis interações físicas e químicas entre os componentes da formulação. O ácido fítico foi estudado neste trabalho devido algumas questões levantadas durante a pesquisa bibliográfica, tais como: ausência de dados na literatura como despigmentante, instabilidades observadas em formulações cosméticas associadas ou não a outro agente despigmentante (ácido kójico) e estudo termooanalítico mais apurado do ácido fítico, visando detectar as possíveis interações do mesmo com os demais componentes.

O trabalho também permitiu estudar a cinética de volatilização do BHT, possibilitando avaliar a sua perda durante a preparação da emulsão e a determinação de parâmetros cinéticos por termogravimetria não isotérmica das etapas de perda de massa do ácido fítico livre.

3.1 Estratégias para alcançar os objetivos

- Avaliação da estabilidade térmica das matérias-primas a serem utilizadas na formulação (creme) empregando as técnicas termooanalíticas DSC e TG/ DTG.
- Caracterização físico-química do ácido fítico e do ácido kójico, empregando outras técnicas físico-químicas e analíticas, tais como espectroscopia na região do infravermelho (IV) e análise elementar C, H e N.

- Caracterização por potenciometria da amostra de ácido fítico, associada com os dados de especificação da matéria-prima recebida e comparação com dados da literatura.
- Estudo da cinética de decomposição térmica por TG não-isotérmica ou dinâmica do ácido fítico.
- Estudo da cinética de volatilização por TG isotérmica da amostra de BHT.
- Estudos, por meio das técnicas termoanalíticas (DSC e TG/DTG), de possíveis interações físicas e/ou químicas entre o ativo e o conservante com as demais matérias-primas da formulação, visando detectar eventuais incompatibilidades e/ou interações entre as espécies (estudo de pré-formulação deste produto semissólido – creme).
- Avaliação termoanalítica das emulsões com e sem ácido fítico/kójico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Matérias-primas, padrões de referência e produto acabado

As matérias-primas, o produto acabado e os padrões de referência (quando houve necessidade) foram doados pela Fórmula Ativa Farmácia de Manipulação e pelas distribuidoras Pharma Nostra e Vital Especialidades. Os estudos foram realizados utilizando-se as seguintes matérias-primas: chembase HC 20 (cera autoemulsionante não iônica), DC 193, EDTA, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, DC 245, ácido kójico e ácido fítico.

O produto acabado utilizado foi na forma de creme, contendo 5% de ácido fítico e 5% do ácido kójico, sendo a emulsão produzida pela Fórmula Ativa Farmácia de Manipulação. Segundo a distribuidora Pharma Nostra, o ácido fítico encontra-se em solução a 50% em água. Por falta do ácido fítico para realização dos últimos experimentos, foi solicitado ao fornecedor Pharma Nostra um novo lote desta matéria-prima. A **Tabela 2** mostra o laudo do ácido fítico fornecido pelo distribuidor.

Tabela 2. Laudo especificando as características físico-químicas do ácido fítico.

Ensaio	Especificação da literatura	Resultado do fornecedor
Aparência	Líquido viscoso e amarelo pálido incolor	De acordo
Arsênio	Máximo de 0,0003%	< 0,0003%
Cloretos	Máximo de 0,2%	< 0,02%
Conteúdo	Mínimo de 50%	50,1%
Densidade	Entre 1,34 e 1,4 g mL ⁻¹	1,36 g mL ⁻¹
Fósforo Inorgânico (P)	Máximo de 0,2%	0,02%
Melhor temperatura	Inferior a 10°C, a fim de manter boa qualidade (manter refrigerado entre 2 e 8°C)	De acordo
Metais pesados	Máximo de 0,003%	< 0,003%
Sais de cálcio	Máximo de 0,02%	< 0,02%
Sulfatos	Máximo de 0,02%	< 0,02%

O ácido fólico foi fornecido pela distribuidora Vital. A **Tabela 3** mostra o laudo do fabricante especificando as características físico-químicas da matéria-prima.

Tabela 3. Laudo especificando as características físico-químicas do ácido kójico.

Ensaio	Especificação na literatura	Resultado do fornecedor
Descrição	Cristal como agulha, branco	De acordo
Solubilidade	Solúvel em água	De acordo
Ponto de fusão	153-156°C	155°C
Perda por secagem	Máximo 0,5% (105°C)	0,1%
Resíduo de ignição	Máximo 0,1%	0,06%
Metais pesados	Máximo 3 ppm	0 ppm
Cloreto	Máximo 50 ppm	< 50 ppm
Doseamento	Por HPLC: Mínimo de 99% Tal Qual	99% tal qual
Ferro	Máximo 10 ppm	7 ppm
Arsênico	Máximo 1 ppm	< 1 ppm

Foram preparadas quatro emulsões diferentes: 1) sem ativo, 2) com ácido fítico, 3) com ácido kójico e 4) com a mistura de ácido fítico e ácido kójico. A **Tabela 4** lista as matérias-primas, suas procedências e a composição (%peso) da formulação cosmética preparada.

Tabela 4. Matérias-primas, procedências e composição (%peso) da formulação cosmética preparada.

Matérias-Primas	Procedência	Lotes	% peso
Ácido fítico (2008)	Pharma Nostra	070204774G	5
Ácido fítico (2011)	Pharma Nostra	10072795B	-
Ácido kójico	Vital especialidades	190005AG091	5
Chembase HC 20 [®] (álcool cetearílico, ceteth10 e 20 álcool lanolina e hidrocarbonetos).	Hchem	003109	20
Lanolina	Galena	P9AO780	5
DC 245	Daltomare	0005837673	2.5
Silicone DM 350	Pharma Nostra	09124369	1
BHT	All Chemistry	35680	0.5
Propilparabeno	Pharma Nostra	pp06/08.09	0.08
Metilparabeno	Pharma Nostra	4000/08	0.15
EDTA	All Chemistry	1900491092	0.1
Imidazolinidilureia	ISP	04800316066	0.1
Propilenoglicol	Sarfam	pp06/08	3
Água	Osmose Reversa		QSP

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Análise térmica

Os estudos termoanalíticos foram realizados no Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito (LATIG) do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, utilizando-se TG/DTG e DSC.

Os estudos do comportamento térmico para cada matéria-prima foram realizados a partir da célula calorimétrica, modelo DSC-50, e da termobalança, modelo TGA51 (ambos da marca Shimadzu). Inicialmente, adotaram-se as seguintes condições experimentais; a) intervalo de temperatura entre 25 e 500°C, para DSC, e entre 25 e 900°C, para TG; b) razão de aquecimento de 10°C min⁻¹; c) atmosfera dinâmica de N₂ (DSC) a 100 mL min⁻¹ e ar (TG) a 50 mL min⁻¹; d) cadinhos de Al parcialmente fechados (DSC) e de Pt (TG); e) massa da amostra de aproximadamente 2 mg, para o ensaio de DSC, e de aproximadamente 15 mg, para o ensaio de TG. Para o estudo da cinética de volatilização da amostra de BHT, foram obtidas cinco curvas TG (isotérmicas) empregando atmosfera dinâmica de ar sintético (50mL min⁻¹), cadinho de Pt e massa de amostra de aproximadamente 15 mg, razão de aquecimento (β): 5°C min⁻¹ até a temperatura de isoterma. Foram escolhidas as temperaturas de isotermas de 58, 62, 65, 68 e 70°C. Via de regra, escolhe-se as temperaturas para o tratamento isotérmico da amostra a partir da temperatura inicial extrapolada (T_{onset}) do evento de decomposição térmica nas curvas TG/DTG dinâmicas. O gráfico de Arrhenius foi construído a partir dos resultados obtidos no estudo isotérmico [$\ln t$ (min) vs. $1/T$ (K⁻¹)] que possibilitou determinar a energia de ativação e prever o tempo de volatilização do BHT na temperatura (E_a , expressa em KJ mol⁻¹).

O estudo cinético não-isotérmico ou dinâmico foi realizado a partir de ensaios termogravimétricos pelo método de Ozawa (1965), com a amostra de ácido fítico (lote: 10072795B). Os ensaios foram realizados em termobalança modelo TGA-51 da marca Shimadzu, com aquecimento da amostra até 800 °C, e β de 2,5; 5,0; 10; 20 °C min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL min⁻¹), utilizando-se cadinho de Pt e massas de amostras em torno de 18 mg. Para o tratamento dos dados, utilizou-se o modelo proposto por Ozawa (1965),

conforme o programa de análise cinética desenvolvido pela Shimadzu. O coeficiente angular (*slope*) do gráfico que correlaciona $\text{Log } \beta$ vs. $1/T$ (K^{-1}) fornece a E_a do processo. Os valores do fator frequência (A) e da ordem de reação são obtidos também neste estudo cinético. A ordem da reação é obtida a partir do gráfico que correlaciona a massa residual da amostra pelo tempo reduzido em minutos (OZAWA, 2000; RODANTE; CATALANI; VECCHIO, 2002; CIDES; ARAÚJO; SANTOS-FILHO; MATOS, 2006). Uma curva TG utilizando o cadinho vazio foi obtida para cada condição experimental utilizada nos ensaios não isotérmicos (curvas brancos), sendo subtraídas de cada resultado obtido sob as mesmas condições.

Cada matéria-prima foi avaliada, inicialmente de maneira isolada, nas condições termoanalíticas mencionadas acima. As possíveis interações entre o ativo e os demais componentes da fórmulação foram também avaliadas sob as mesmas condições experimentais via DSC e TG, a partir da mistura física na proporção de 1:1. Os adjuvantes sólidos que não se encontravam na forma de pó finamente dividido foram pulverizados em gral empregando-se um pistilo. As misturas físicas binárias homogêneas na proporção 1:1 (ácido fítico/adjuvante) foram obtidas a partir da mistura de quantidades, rigorosamente, iguais em valores de massa das duas substâncias (aproximadamente 200 mg de cada uma). Os materiais foram pesados em uma balança analítica AUW220D da marca Shimadzu e homogeneizados em gral por 5 minutos. Para misturas do fármaco e/ou adjuvantes líquidos, adicionou-se o respectivo pó sobre o líquido em quantidades idênticas de massa, seguido da homogeneização com auxílio de um bastão de vidro. Avaliou-se o comportamento térmico do ácido kójico (despigmentante) para comparação ao ácido fítico. As emulsões foram também submetidas à caracterização térmica e à comparação entre ambas.

4.2.2 Preparação da formulação cosmética

Foram preparados 200 gramas de emulsão. Inicialmente, foram separados em dois béqueres de 250 mL. Em um deles colocou-se a fase oleosa (base autoemulsionante, propilparabeno, BHT e lanolina) e no outro a

fase aquosa (qsp de água desmineralizada, metilparabeno, EDTA e propilenoglicol). Os recipientes foram aquecidos simultaneamente até a fusão da fase oleosa (aproximadamente 70°C – ambas as fases devem estar na mesma faixa de temperatura). Em seguida, verteu-se a fase aquosa na oleosa e manteve-se em constante agitação até o resfriamento. Os demais componentes da formulação (DC245, Silicone DM350, Lanolina Etoxilada e o conservante Germal[®]) e os ativos ácido fítico e ácido kójico foram adicionados após o resfriamento da emulsão. O produto final foi armazenado em embalagens de PVC (bisnaga).

4.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos nos Laboratórios da Central Analítica do Instituto de Química da USP empregando-se o espectrômetro de marca Bomem e modelo MB102. As amostras foram diluídas em KBr e analisadas na forma de pastilha, na região de 4.000 a 400 cm⁻¹ e com resolução do número de varreduras de 64.

4.2.4 Análise elementar (AE)

As determinações dos teores de C, H e N foram realizadas no Laboratório da Central Analítica do Instituto de Química da USP com a utilização do equipamento Elemental Analyser 2400 CHN (Perkin-Elmer).

4.2.5 Potenciometria

Inicialmente, foram preparadas duas soluções em água: solução de ácido fítico a aproximadamente 0,1 mol L⁻¹ (7,2205 g em 500 mL de água) e NaOH na concentração de 0,0947 mol L⁻¹. Em um suporte, um eletrodo e uma

célula condutivimétrica foram fixados nas partes superiores, sendo o eletrodo conectado ao potenciômetro (pHmetro) e a célula condutivimétrica em um condutivímetro (modelo DM 3), ambos da marca Digmed. Antes do experimento o eletrodo foi calibrado com dois tipos de soluções tampões: tampão pH 4 e tampão pH 7, nos quais o eletrodo foi emergido (suficientemente para cobrir a junção porosa) primeiramente na solução tampão de pH 7, até estabilização e ajuste da calibração. O mesmo procedimento foi realizado com a solução tampão de pH 4. A cela condutivimétrica foi calibrada com uma solução padrão de KCl, sendo anotada a condutividade de 1.408 uS. A montagem para titulação consistiu de uma bureta de 50 mL, na qual foi colocada a solução de NaOH, e um béquer de 150 mL contendo barra magnética, colocados sobre um agitador magnético. A bureta, o eletrodo e a célula condutivimétrica foram fixados ao mesmo suporte, que foi ajustado à altura da célula condutivimétrica e do eletrodo de vidro próximo ao fundo do béquer. Sequencialmente, foi pipetada uma alíquota de 25 mL da solução de ácido fítico e colocada no béquer, adicionando-se água destilada até cobrir tanto a junção do eletrodo, quanto o eletrodo da célula condutivimétrica. Foi medido inicialmente o pH e a condutividade da solução. Efetuaram-se adições de 1 mL de titulante no início da titulação. A cada adição, homogeneizou-se a solução acionando-se o agitador numa rotação constante e anotando-se a medida de pH e condutividade após a estabilização (pH=10). Em seguida, empregando-se o programa CurTiPot[®], pôde-se construir os gráficos de: 1) pH vs. volume do titulante; 2) condutividade corrigida vs. volume de titulante e 3) inflexões das curvas de pH vs. volume do titulante, utilizando a derivada primeira com interpolação e alisamento.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Aspectos gerais e caracterização das matérias-primas

O ácido fitico, componente principal desse trabalho, foi recebido na forma líquida com a indicação do fornecedor como sendo uma solução aquosa a 50%. O aspecto visual da amostra indicava a presença de partículas em suspensão. Decidiu-se, então, centrifugar esta amostra para separação das fases líquida e particulada. Aproximadamente de 2 a 3 mL da amostra, conforme recebida, foram transferidos para um tubo de ensaio e centrifugados a 2.300 rpm por 15 minutos. Duas fases foram obtidas: a) sobrenadante e b) produto sólido (PS). As fases sólida e líquida foram estudadas por termogravimetria. A sobreposição das curvas TG/DTG está ilustrada na **Figura 8**. Pode-se observar que os perfis termogravimétricos da amostra, conforme recebida (AF-CR-2008), da parte sólida (AF-PS) e da parte líquida (AF-PL) são similares entre si, indicando que se trata da mesma espécie e, portanto, todo o estudo foi conduzido com a amostra conforme recebida.

Porém, por falta de material para os últimos testes, uma nova solicitação foi feita ao distribuidor Pharma Nostra, que, no início de 2011, nos cedeu a amostra identificada no **Tabela 4** como AF-CR-2011. Esta nova amostra apresentava-se como um líquido viscoso, límpido e transparente. As curvas TG/DTG dessa nova amostra (**Figura 8**) indicam o mesmo comportamento térmico da amostra AF-CR-2008, ou seja, com composição similar.

Figura 8. Sobreposição das curvas TG/DTG obtidas a 10°C sob atmosfera dinâmica de ar das amostras de: ácido fítico conforme recebido (AF-CR- 2008), ácido fítico conforme recebido (AF-CR-2011), ácido fítico produto sólido (AF-PS) e ácido fítico parte líquida (AF-PL).

5.2. Análise elementar (AE)

A amostra de ácido fítico, conforme recebida e especificada como contendo um teor da substância em 50%, foi submetida à análise elementar para determinação das percentagens de C e H. Os resultados obtidos estão listados na **Tabela 5** e são compatíveis, estequiometricamente, para teor de 57,8% do ácido, $C_6H_{18}O_{24}P_6$, em solução aquosa.

Tabela 5. Resultados de análise elementar da amostra de ácido fítico.

Amostra	%C		%H	
	Calc.	Exp	Calc.	Exp.
HFIT (CR)	10,92	6,31	2,94	5,85

No caso da amostra de ácido kójico, conforme recebida, os resultados de análise elementar, listados na **Tabela 6**, são concordantes com os percentuais esperados para, praticamente, 100% da espécie ($C_6H_6O_4$) nessa amostra.

Tabela 6. Resultados de análise elementar da amostra de ácido kójico.

Amostra	%C		%H	
	Calc.	Exp	Calc.	Exp.
Ácido kójico	50,71	50,76	4,26	4,19

5.3 Espectroscopia no infravermelho

O espectro no infravermelho da amostra de ácido fítico está ilustrado na **Figura 9**. Em 3.500 cm^{-1} , observou-se uma banda de absorção referente ao estiramento do grupamento $\nu\text{O-H}$. De acordo com a literatura, em aproximadamente 2.900 cm^{-1} , tem-se uma banda de estiramento do grupamento $\nu\text{P-OH}$; a mesma não apareceu devido à sobreposição desta banda com aquela do grupo O-H. Em aproximadamente 1.630 cm^{-1} , observou-se uma banda de absorção referente à deformação do grupamento OH (δOH), proveniente do ácido fítico e da presença de água da amostra. Em aproximadamente 1.400 e 1.060 cm^{-1} , verificaram-se, respectivamente, as bandas de absorção do estiramento dos grupamentos $\nu\text{P-O-C}$ e $\nu\text{P=O}$. A banda referente à deformação no plano do grupamento $\delta\text{P-OH}$ foi observada em 1.020 cm^{-1} . Estes dados são concordantes aos da literatura, confirmando que se trata do ácido fítico (SABUROV; KAMILOV, 1989) e não indicando a presença que qualquer outra espécie.

Figura 9. Espectro de absorção no infravermelho ácido fólico.

O espectro no infravermelho do ácido kójico está ilustrado na **Figura 10**, na qual são observadas as principais bandas de absorção referentes aos grupamentos presentes na estrutura do ácido kójico. O valor 3.272 cm^{-1} corresponde a um estiramento do grupamento ν O-H. Em aproximadamente 1.661 cm^{-1} , mostra-se a banda de absorção da carbonila ν C=O presente em sua estrutura (estiramento do grupamento). Em aproximadamente 1.632 cm^{-1} , observou-se uma banda de absorção do grupo ν C=C. Entre 1.150 e 1.085 cm^{-1} , constatou-se o estiramento do grupamento ν C-O-C. Estes dados são concordantes aos da literatura, confirmando que se trata do ácido kójico.

Figura 10. Espectro de absorção no infravermelho do ácido kójico.

5.4 Avaliação por espectroscopia no infravermelho e análise elementar dos produtos intermediários da decomposição térmica do ácido fítico

A **Figura 11** ilustra o espectro no infravermelho do ácido fítico e de amostras do material isoladas após aquecimento do ácido fítico nas temperaturas de 95, 150, 263 e 380 °C. Constatou-se que a banda de absorção em 3.500 cm⁻¹, referente ao estiramento de O-H, sofreu modificação com o aumento da temperatura. Isto já era previsto porque ocorre perda de água e formação de material carbonáceo, devido ao escurecimento gradativo do material com o aumento da temperatura. As outras bandas de absorção nos espectros de todas as amostras apareceram em número de ondas muito próximo.

Figura 11. Espectro de absorção no infravermelho do ácido fítico na temperatura ambiente e de amostras do produto obtido nas temperaturas de: 95, 150, 263 e 380°C.

A **Tabela 7** lista os resultados da análise elementar do ácido fítico original (sem tratamento térmico) e de amostras submetidas a tratamento térmico e coletadas nas temperaturas de 95, 150, 263 e 380°C. As amostras coletadas a 95, 150 e 263°C apresentaram aumento no teor de carbono e diminuição no teor de hidrogênio, quando comparadas com a amostra de ácido fítico original. Esse resultado era esperado visto que no aquecimento têm-se inicialmente a eliminação de H₂O e o início do processo de carbonização do material. Na temperatura de 380°C, verificou-se diminuição no teor de carbono e hidrogênio, devido ao processo de decomposição térmica com eliminação de carbono na forma de CO₂. A **Figura 12** (A), (B) e (C) ilustram as fotos das amostras de ácido fítico: (A) original; (B) mantida a 150°C por aproximadamente 1 hora e (C) mantida a 150°C por 24 horas. Avaliando visualmente as três amostras, constatou-se que a amostra de ácido fítico torna-se acastanhada

após mantida a 150°C por cerca de 1 hora e torna-se cada vez mais escura com o tempo. Após 24 horas tornou-se completamente escurecida, indicando, claramente, a ocorrência do processo de carbonização.

Tabela 7. Resultados de AE HFIT em temperaturas diferentes.

Amostra	%C	%H
HFIT original	6,64	5,13
HFIT95	8,13	4,79
HFit 150	9,78	4,19
HFIT263	9,79	4,85
HFit 385	8,63	3,41

Figura 12. Fotos de amostras de ácido fólico: (A) original; (B) mantida a 150°C/1 h; (C) mantida a 150°C/24 h.

5.5 Estudo do comportamento térmico do ácido fítico

Nos estudos de análise térmica, os resultados foram tratados conforme os programas computacionais disponíveis nos sistemas termoanalíticos empregados. Tanto quanto possível, os resultados de TG/DTG serão associados aos de DSC.

As Figuras TG/DTG do ácido fítico (**Figura 13**) mostraram que houve perdas de massa em quatro etapas. A primeira se processa com perda de massa de 42,8%, de 25°C até aproximadamente 160°C ($T_{\text{pico DTG}} = 83^{\circ}\text{C}$), que corresponde à eliminação de água. O segundo evento ocorre de forma mais lenta, entre 200 e 300°C ($T_{\text{pico DTG}} = 253^{\circ}\text{C}$), e a perda de massa é de 4,76%. O terceiro evento ocorre de forma mais rápida do que o segundo, entre 300 e 420°C ($T_{\text{pico DTG}} = 364^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 8,6%. O quarto e último evento se processa aproximadamente entre 440 e 760°C ($T_{\text{pico DTG}} = 648^{\circ}\text{C}$), sendo a perda de massa de 41,4%, totalizando o percentual total de cerca 97%. A curva DSC mostrou um evento endotérmico aproximadamente entre 21 e 120°C, característico da eliminação da água de hidratação do material ($T_{\text{pico}} = 48,17^{\circ}\text{C}$). O segundo evento é endotérmico, foi observado logo após a etapa de desidratação da substância e pode ser associado ao início da decomposição térmica da amostra. O terceiro evento observado da curva DSC é exotérmico ($T_{\text{pico}} = 325,5^{\circ}\text{C}$) e corresponde à terceira perda de massa evidenciada nas curvas TG/DTG.

O teor de 6,31% de carbono encontrado por análise elementar da solução aquosa do ácido fítico, conforme recebida, corresponde, estequiometricamente, a 57,8% do ácido livre. Por outro lado, a primeira perda de massa de 42,8% nas curvas TG/DTG dessa solução aquosa, e que corresponde à eliminação de água, indica o percentual de ácido fítico livre de 57,2%. Associando-se os resultados de termogravimetria e análise elementar conclui-se que há concordância entre os percentuais de ácido fítico encontrados na solução aquosa. Segundo a especificação do fornecedor, essa solução apresenta teor mínimo de ácido fítico de 50%.

Devido ao perfil termogravimétrico apresentado pelo ácido fítico, com duas etapas principais de perda de massa (desidratação e decomposição térmica), decidiu-se realizar o estudo cinético dessas etapas, empregando métodos termogravimétricos não isotérmicos.

As curvas TG (**Figuras 14 e 15**) foram obtidas sob diferentes razões de aquecimento (2, 5, 10 e 20°C), a partir das quais pode-se observar claramente que com o aumento da razão de aquecimento os processos térmicos foram deslocados para temperaturas maiores, tanto para a etapa de desidratação como para a de decomposição térmica. A partir desses resultados foi possível obter os gráficos de $\log \beta$ vs $1/T$ e $G(X)$ vs tempo reduzido, para etapa de desidratação que ocorreu entre 25 e 170°C (**Figura 14**) e para a etapa de decomposição térmica que ocorreu entre 500 e 790°C (**Figura 15**), empregando o modelo proposto por Ozawa, conforme o programa de análise cinética desenvolvido pela Shimadzu. A partir dos gráficos de $\log \beta$ vs $1/T$, foi possível obter a E_a de cada etapa e dos gráficos de $G(X)$ vs tempo reduzido foram determinados os valores correspondentes à ordem da reação e ao fator frequência. A **Tabela 8** lista os valores dos parâmetros correspondentes ao triplete cinético para ambas as etapas.

Figura 13. Sobreposição das curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C min⁻¹ do ácido fítico.

Figura 14. Curvas TG obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL min^{-1}) para o ácido fóico sob β de 2,5; 5; 10 e $20^\circ\text{C min}^{-1}$ e respectivas curvas do logaritmo da razão de aquecimento ($\log\beta$) em função do inverso da temperatura (K^{-1}) e gráfico da função $G(X)$ do inverso da temperatura da etapa de desidratação.

Figura 15. Curvas TG obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL min^{-1}) para o ácido fóico sob β de 2,5; 5; 10 e $20^\circ\text{C min}^{-1}$ e respectivas curvas do logaritmo da razão de aquecimento ($\log\beta$) em função do inverso da temperatura (K^{-1}) e gráfico da função $G(X)$ do inverso da temperatura da etapa de decomposição.

A **Tabela 8** lista os valores de E_a (kJ mol^{-1}), da ordem da reação e do fator frequência (A , min^{-1}) obtidos pela metodologia de Ozawa (estudo cinético

não isotérmico para primeira e última etapas de decomposição térmica do ácido fítico).

Tabela 8. Valores de E_a , A e ordem de reação obtidos no estudo cinético não isotérmico.

Etapa	E_a (kJ mol ⁻¹)	A (min ⁻¹)	Ordem de reação
Desidratação	119	$9,5 \times 10^5$	1
Decomposição térmica	47	$1,3 \times 10^6$	5

5.6 Potenciometria

A técnica de potenciometria foi utilizada neste trabalho com a finalidade de quantificar o teor de ácido fítico da amostra recebida. Titulou-se uma amostra de ácido fítico com solução padronizada de NaOH 0,0947 mol L⁻¹. A **Figura 16** ilustra a curva de titulação potenciométrica dessa amostra, enquanto a **Figura 17** ilustra a derivada 1^a e a derivada 2^a dessa curva de titulação potenciométrica. A curva revelou duas inflexões, devido às reações de neutralização correspondentes ao consumo de hidrogênios ionizáveis. O ácido fítico apresenta 12 hidrogênios ionizáveis, conforme descrito no item 2.2.1. Na primeira região da curva, entre os pH 3 e 5,4, observou-se a inflexão devido a neutralização das espécies que atuam como ácido forte, onde houve o consumo de 19 mL do NaOH (titulante), que correspondente, estequiometricamente, à neutralização de 6 mols de H⁺ do ácido fítico. Na faixa de pH entre 7 e 10 pode-se observar outra inflexão, menos definida do que a primeira etapa. A partir da **Figura 17** podem-se visualizar, de maneira mais precisa, a primeira e a segunda inflexões.

A partir do volume de NaOH lido no primeiro ponto de inflexão (primeira etapa da titulação) foi possível calcular a porcentagem de ácido fítico livre presente na solução conforme recebida. Os cálculos indicaram o valor de 55% do ácido, muito próximo daquele encontrado a partir da análise elementar (57,8%) e da termogravimetria (57,2%). Este valor, encontrado na potenciometria,

não foi exatamente o mesmo encontrado nas duas técnicas citadas, provavelmente um pequeno erro experimental durante a titulação.

Figura 16. Curva de titulação potenciométrica da amostra de ácido fítico com NaOH (0,0947 mol L⁻¹).

Figura 17. Derivada 1ª e derivada 2ª da curva de titulação potenciométrica da amostra de ácido fítico com NaOH (0,0947 mol L⁻¹).

5.7 Estudo do comportamento térmico dos componentes da emulsão e da compatibilidade entre o princípio ativo/componente

Neste item serão apresentadas as sobreposições das curvas TG/DTG e DSC do ácido fítico e os componentes da formulação e da mistura física (1:1). Inicialmente, é apresentada a discussão sobre o comportamento térmico dos componentes da formulação e da mistura física. Também se buscou a avaliação entre a mistura física e entre ácido fítico/ácido kójico.

5.7.1 Estudo do comportamento térmico do componente BHT e mistura física entre ácido fítico e BHT (1:1)

A **Figura 18** ilustra as curvas TG e DTG do BHT, do ácido fítico e da mistura física (1:1). As curvas TG/DTG da amostra de BHT, antioxidante utilizado em formulações, mostraram apenas uma etapa de perda de massa ($\Delta m = 99,9\%$), que ocorreu entre 100 e 227°C e é característica da volatilização do material. A curva DSC (**Figura 19**) evidenciou dois eventos endotérmicos. O primeiro ocorreu entre 60 e 77°C ($T_{onset} = 67^\circ\text{C}$) e está associado ao processo de fusão ($\Delta H = 108,5 \text{ J g}^{-1}$) da espécie, visto que as curvas TG/DTG não evidenciaram perda de massa nessa faixa de temperatura. O segundo evento, também endotérmico ($T_{pico} = 150,5^\circ\text{C}$) e na mesma faixa de temperatura em que se observou perda de massa nas curvas TG/DTG, é correspondente ao processo de volatilização ($\Delta H = 351,8 \text{ J g}^{-1}$). Notam-se perfis semelhantes entre os picos observados no DSC e no DTG em relação ao processo de volatilização.

Para a mistura física BHT/ácido fítico observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Assim, podem-se observar, entre 25 e 200°C, nas curvas TG/DTG da mistura física, duas perdas de massa correspondentes ao processo de desidratação do ácido fítico ($T_{pico} \text{ DTG} = 66^\circ\text{C}$), seguido da volatilização do BHT ($T_{pico} \text{ DTG} = 190^\circ\text{C}$). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente ao ácido fítico, visto

que o BHT, presente na mistura, volatilizou-se completamente até cerca de 227°C. A curva DSC (**Figura 19**) da mistura evidenciou claramente a endoterma de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico}} = 39^{\circ}\text{C}$) e aquela referente a fusão do BHT ($T_{\text{pico}} = 71^{\circ}\text{C}$). O valor de $\Delta H_{\text{fusão}}$ ($52,8 \text{ J g}^{-1}$) corresponde, praticamente, à metade daquele valor encontrado para a amostra de BHT puro. Também pode-se observar o evento endotérmico referente à volatilização do BHT ($T_{\text{pico}} = 137,7^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 125,4 \text{ J g}^{-1}$). Os eventos térmicos seguintes são característicos da decomposição térmica do ácido fítico. Pode-se concluir que não ocorreu interação entre as espécies nessa mistura.

Figura 18. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de ácido fítico (AF); BHT e mistura física (1:1) AF/BHT.

Figura 19. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de ácido fítico (AF); BHT e mistura física (1:1) AF/BHT.

5.7.2 Estudo do comportamento térmico do componente metilparabeno e da mistura física entre ácido fítico e metilparabeno (1:1)

A **Figura 20** ilustra as curvas TG e DTG do metilparabeno, do ácido fítico e da mistura física (1:1) dessas espécies. As curvas TG/DTG do metilparabeno, substância utilizada como conservante microbiológico de formulação cosmética, mostraram perda de massa de cerca de 5% devido à eliminação de água de umidade até próximo de 120°C . A partir desta temperatura, observa-se perda de massa em uma única etapa ($T_{\text{pico DTG}} = 246^{\circ}\text{C}$). A curva DSC (**Figura 21**) evidenciou um evento endotérmico entre 119°C e 145°C ($T_{\text{pico}} = 127,1^{\circ}\text{C}$), faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG apresentaram insignificante variação de massa. Este evento térmico é característico da fusão ($\Delta H = 154 \text{ J g}^{-1}$) deste material, com início extrapolado em aproximadamente 119°C (T_{onset}). Outro evento endotérmico observado na curva DSC teve início logo em seguida à fusão do material ($T_{\text{pico}} = 193,4^{\circ}\text{C}$) e ($\Delta H = 381 \text{ J g}^{-1}$) e corresponde à única etapa de perda de massa observada na

curva TG deste material ($\Delta m = 99,5\%$). O perfil das curvas TG/DTG e DSC para este último evento térmico é característico de processo de volatilização da substância.

Para a mistura física metilparabeno/ácido fítico, observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Assim, pode-se observar, entre 25 e 250°C, nas curvas TG/DTG da mistura física (**Figura 20**), duas perdas de massa correspondentes ao processo de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico DTG}} = 50^\circ\text{C}$), seguidas da volatilização do metilparabeno ($T_{\text{pico DTG}} = 220,5^\circ\text{C}$). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente à decomposição térmica do ácido fítico, visto que o metilparabeno presente na mistura volatilizou-se completamente até cerca de 266°C. A curva DSC (**Figura 21**) da mistura física evidenciou claramente a endoterma característica de desidratação do ácido fítico e aquela referente à fusão do metilparabeno ($T_{\text{pico}} = 123,3^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{\text{fusão}} = 90,5 \text{ J g}^{-1}$). Também pode-se observar o evento endotérmico referente à volatilização do metilparabeno ($T_{\text{pico}} = 176,5^\circ\text{C}$ e $\Delta H = 219,5 \text{ J g}^{-1}$). Os eventos térmicos seguintes são característicos da decomposição térmica do ácido fítico. Pode-se concluir que não ocorreu interação entre as espécies nessa mistura.

Figura 20. Curvas TG/DTG obtidas a $10^\circ\text{C min}^{-1}$ de ácido fítico (AF); metilparabeno (MP) e mistura física (1:1) AF/MP.

Figura 21. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de ácido fítico (AF); metilparabeno (MP) e mistura física (1:1) AF/MP.

5.7.3 Estudo do comportamento térmico do componente propilparabeno e da mistura física entre ácido fítico e propilparabeno (1:1)

A **Figura 22** ilustra as curvas TG e DTG do propilparabeno/ácido fítico e da mistura física (1:1) entre essas espécies. As curvas TG/DTG do propilparabeno, outro componente utilizado como conservante microbiológico, mostraram que esta substância foi termicamente estável até aproximadamente 157°C . A partir dessa temperatura, observou-se uma única perda de massa ($T_{\text{pico DTG}} = 256^{\circ}\text{C}$), evento térmico que corresponde à volatilização do material. A curva DSC (**Figura 23**) apresentou um evento endotérmico entre 89 e 115°C ($T_{\text{pico}} = 97,1^{\circ}\text{C}$), faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG não mostraram perda de massa. Este evento térmico é característico da fusão deste material ($\Delta H = 146,9 \text{ J g}^{-1}$), com início extrapolado em $94,2^{\circ}\text{C}$ (T_{onset}). Outro evento endotérmico observado na curva DSC teve início após a fusão do material ($T_{\text{pico}} = 202,7^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 439,9 \text{ J g}^{-1}$), e corresponde a uma única etapa de perda de massa observada nas curvas TG/DTG ($\Delta m = 99,04\%$). O perfil das

curvas TG/DTG e DSC para este último evento térmico é característico de processo de volatilização da substância.

Para a mistura física propilparabeno/ácido fítico observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Pode-se observar, entre 25 e 200°C, nas curvas TG/DTG da mistura física, duas perdas de massa correspondentes ao processo de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico DTG}} = 65^{\circ}\text{C}$), seguidas da volatilização do propilparabeno ($T_{\text{pico DTG}} = 221^{\circ}\text{C}$). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente ao ácido fítico, visto que o propilparabeno presente na mistura volatilizou-se completamente até cerca de 304°C. A curva DSC (**Figura 23**) da mistura evidenciou variação endotérmica antes do processo de fusão, o que caracteriza a desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico}} = 35^{\circ}\text{C}$) e claramente a endoterma referente à fusão do propilparabeno ($T_{\text{pico}} = 97^{\circ}\text{C}$). O valor de $\Delta H_{\text{fusão}}$ ($91,3 \text{ J g}^{-1}$) corresponde a valor menor daquele encontrado para a amostra de propilparabeno puro. Também pode-se observar o evento endotérmico referente à volatilização do propilparabeno ($T_{\text{pico}} = 191^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 305,8 \text{ J g}^{-1}$). Os eventos térmicos seguintes são característicos da decomposição térmica do ácido fítico. Pode-se concluir que não ocorreu interação entre as espécies nessa mistura.

Figura 22. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de ácido fítico (AF); propilparabeno (PP) e mistura física (1:1) AF/PP.

Figura 23. Curvas DSC obtidas a 10°C min⁻¹ de ácido fítico (AF); propilparabeno (PP) e mistura física (1:1) AF/PP.

5.7.4 Estudo do comportamento térmico do componente propilenoglicol e da mistura física entre ácido fítico e propilenoglicol (1:1)

A **Figura 24** ilustra as curvas TG e DTG do propilenoglicol/ácido fítico e da mistura física (1:1). As curvas TG/DTG do propilenoglicol, substância utilizada como umectante de formulação cosmética, mostrou uma única perda de massa entre 25 e 180°C, correspondente à volatilização do material ($\Delta m = 99,55\%$) e $T_{\text{pico DTG}} = 147,8^\circ\text{C}$. A curva DSC evidenciou um evento endotérmico entre 65 e 113°C (**Figura 25**), que é característico da volatilização deste material, com início extrapolado em 84,64 °C (curva DSC, T_{onset}) e $\Delta H = 462,06 \text{ J g}^{-1}$. A completa volatilização do material foi observada em 112,84°C (curva DSC, T_{endset}) e T_{pico} em 106,92 °C.

Para a mistura física propilenoglicol/ácido fítico, observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Assim, pode-se observar, entre 25 e 180°C, nas curvas TG/DTG da mistura física, duas perdas

de massa correspondentes ao processo de desidratação do ácido fítico e volatilização do propilenoglicol ($T_{\text{pico DTG}} = 88$ e 134°C). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente do ácido fítico, visto que o propilenoglicol presente na mistura física volatilizou-se completamente até cerca de 180°C . A curva DSC (**Figura 25**) da mistura evidenciou claramente a endoterma de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico}} = 32,6^{\circ}\text{C}$) e ainda a variação entálpica de $19,8 \text{ J g}^{-1}$, no sentido endotérmico, que é a eliminação do propilenoglicol. Pode-se dizer que não houve interação nesta mistura.

Figura 24. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); propilenoglicol (PG) e mistura física (1:1) AF/PG.

Figura 25. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); propilenoglicol (PG) e mistura física (1:1) AF/PG.

5.7.5 Estudo do comportamento térmico do componente chembase[®] e da mistura física entre ácido fítico e chembase[®](1:1)

A **Figura 26** ilustra as curvas TG e DTG do chembase[®]/ácido fítico e da mistura física (1:1) entre as espécies. As curvas TG/DTG do chembase[®] (álcool cetearílico, cetareth 10 e 20, álcool lanolina e hidrocarbonetos) e da cera autoemulsionante não iônica mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 128°C . A partir dessa temperatura, perdeu massa em uma única etapa, evento térmico que corresponde à volatilização do material ($T_{\text{pico DTG}} = 261,2^{\circ}\text{C}$). A curva DSC (**Figura 27**) apresentou um evento endotérmico entre 25 e 50°C ($T_{\text{pico}} = 34,3^{\circ}\text{C}$) e $\Delta H_{\text{fusão}}(80 \text{ J g}^{-1})$, faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG não mostraram perda de massa. Este evento térmico é característico da fusão deste material, com início extrapolado em 87°C (T_{onset}). Outro evento endotérmico observado na curva DSC ocorreu após a fusão do material, entre 100 e 270°C , e corresponde à única etapa de perda de massa observada nas curvas TG/DTG deste material ($\Delta m = 97,64\%$).

na mesma faixa de temperatura. O perfil das curvas TG/DTG e DSC para este último evento térmico é característico de processo de volatilização da substância, sendo a $T_{\text{pico}} = 200,5^{\circ}\text{C}$ e a $T_{\text{onset}} = 159^{\circ}\text{C}$ e um $\Delta H(226\text{J g}^{-1})$.

Para a mistura física chembase[®]/ácido fítico, observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Pode-se observar, entre 25 e 320°C, nas curvas TG/DTG da mistura física, duas perdas de massa correspondentes ao processo de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico DTG}} = 89^{\circ}\text{C}$) e volatilização do chembase[®] ($T_{\text{pico DTG}} = 258,7^{\circ}\text{C}$). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente ao ácido fítico, visto que o chembase[®] presente na mistura volatilizou-se completamente até cerca de 270°C. A curva DSC (**Figura 27**) da mistura evidenciou claramente a endoterma de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico}} = 31^{\circ}\text{C}$) e aquela referente à fusão do chembase[®] ($T_{\text{pico}} = 67,4^{\circ}\text{C}$), sendo este pico mais amplo do que a amostra isolada. O valor de $\Delta H_{\text{fusão}}(226,7\text{ J g}^{-1})$ corresponde ao valor maior daquele encontrado para a amostra de chembase[®] puro. Também, pode-se observar o evento endotérmico referente à volatilização do chembase[®] ($T_{\text{pico}} = 220^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 89\text{ J g}^{-1}$). Os eventos térmicos seguintes são característicos da decomposição térmica do ácido fítico. Pode-se concluir que não ocorreu interação entre as espécies nessa mistura.

Figura 26. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min⁻¹ de: ácido fólico (AF); chembase[®] (CB) e mistura física (1:1) AF/CB.

Figura 27. Curvas DSC obtidas a 10°C min⁻¹ de: ácido fólico (AF); chembase[®] (CB) e mistura física (1:1) AF/CB.

5.7.6 Estudo do comportamento térmico do componente lanolina etoxilada e da mistura física entre ácido fítico e lanolina etoxilada (1:1)

A **Figura 28** ilustra as curvas TG e DTG da lanolina etoxilada/ácido fítico e da mistura física (1:1). As curvas TG/DTG do componente lanolina etoxilada, emoliente utilizado em formas farmacêuticas semissólidas, mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 154°C. A partir dessa temperatura, ocorreu perda de massa em uma única etapa, evento térmico que corresponde à volatilização do material ($T_{\text{pico DTG}} = 278^{\circ}\text{C}$). A curva DSC (**Figura 29**) apresentou um evento endotérmico entre 30 e 150°C ($T_{\text{pico}} = 95^{\circ}\text{C}$), faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG não mostraram perda de massa significativa e $\Delta H = 2,8 \text{ J g}^{-1}$. Este evento térmico é característico da volatilização de parte deste material. Outro evento endotérmico observado na curva DSC, com $T_{\text{pico}} = 205^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 1,8 \text{ J g}^{-1}$, teve início durante o primeiro evento e corresponde à única etapa de perda de massa observada nas curvas TG/DTG deste material ($\Delta m = 97\%$). O perfil das curvas TG/DTG e DSC para este último evento endotérmico é característico de processo total de volatilização da substância.

Para a mistura física lanolina etoxilada/ácido fítico, observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Assim, pode-se observar, entre 25 e 320°C, nas curvas TG/DTG da mistura física, duas perdas de massa correspondentes ao processo de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico DTG}} = 77^{\circ}\text{C}$), seguidas da volatilização da lanolina etoxilada ($T_{\text{pico DTG}} = 282^{\circ}\text{C}$). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente ao ácido fítico, visto que a lanolina etoxilada, presente na mistura, volatilizou-se completamente até cerca de 320°C. A curva DSC (**Figura 29**) da mistura evidenciou claramente a endoterma de desidratação do ácido fítico ($T_{\text{pico}} = 27^{\circ}\text{C}$) e aquela referente à volatilização da lanolina etoxilada antecipar-se quando comparada à curva isolada ($T_{\text{pico}} = 79^{\circ}\text{C}$). Os eventos térmicos seguintes são característicos da decomposição térmica do ácido fítico. Pode-se dizer que não há interação entre as espécies; o perfil da curva TG até 320°C

corresponde aos somatórios dos eventos que ocorrem para cada componente isoladamente.

Figura 28. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); lanolina etoxilada (LE) e mistura física (1:1) AF/LE.

Figura 29. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); lanolina etoxilada (LE) e mistura física (1:1) AF/LE.

5.7.7 Estudo do comportamento térmico do componente DC245[®] e da mistura física entre ácido fítico e DC245[®](1:1)

A **Figura 30** ilustra as curvas TG e DTG do DC245[®]/ácido fítico e da mistura física (1:1). As curvas TG/DTG do componente DC245[®] (silicone volátil), composto químico utilizado para melhorar o sensorial de formulações semissólidas, demonstraram que a mesma é termicamente estável a partir de 26°C ($T_{\text{pico DTG}} = 90^{\circ}\text{C}$). A partir dessa temperatura, perdeu massa em uma única etapa, evento térmico que corresponde à volatilização do material ($\Delta m = 100\%$). A curva DSC (**Figura 5.24**) apresentou apenas um evento endotérmico entre 25 e 110°C ($T_{\text{pico}} = 100^{\circ}\text{C}$) e $\Delta H = 200 \text{ J g}^{-1}$, faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG mostraram perda de massa por volatilização do material.

Para a mistura física DC245[®]/ácido fítico (**Figura 30**), observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies aparecem sobrepostos às temperaturas em que ocorreram para as espécies isoladamente. Pode-se observar, entre 25 e 160°C, nas curvas TG/DTG da mistura física, uma única perda de massa correspondente ao processo de desidratação do ácido fítico e da volatilização do DC245[®] ($T_{\text{pico DTG}} = 90,3^{\circ}\text{C}$). As perdas de massa seguintes são devidas exclusivamente ao ácido fítico, visto que o DC245[®], presente na mistura, volatilizou-se completamente até cerca de 160°C. A curva DSC (**Figura 31**) da mistura evidenciou claramente a endoterma de desidratação do ácido fítico, juntamente com aquela referente à volatilização do DC245[®] ($T_{\text{pico}} = 58^{\circ}\text{C}$) e $\Delta H = 382,8 \text{ J g}^{-1}$. Os eventos térmicos seguintes são característicos da decomposição térmica do ácido fítico. As curvas TG/DTG da mistura praticamente se sobrepõem àquela da amostra de DC 245 pura, evidenciando pequeno deslocamento da curva TG para temperaturas menores. De certa maneira, esse comportamento permite sugerir que esse componente sofreu pequena diminuição na sua estabilidade térmica na presença do ácido fítico.

Figura 30. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min⁻¹ de: ácido fólico (AF); DC 245 (DC) e mistura física (1:1) AF/DC.

Figura 31. Curvas DSC obtidas a 10°C min⁻¹ de: ácido fólico (AF); DC 245 (DC) e mistura física (1:1) AF/DC.

5.7.8 Estudo do comportamento térmico do componente EDTA (sal dissódico) e da mistura física entre ácido fítico e EDTA (1:1)

As Figuras TG/DTG do EDTA dissódico (**Figura 32**), o ácido etilenodiaminotetraacético sal dissódico, utilizado como quelante de metais pesados em formulações semissólidas, mostraram que houve quatro etapas de perdas de massa. A primeira se processou com perda de massa de 21,66% desde 25°C e 180°C ($T_{pico} \text{ DTG} = 98^{\circ}\text{C}$). O segundo evento ocorreu entre 183 e 362°C ($T_{pico} \text{ DTG} = 299^{\circ}\text{C}$), com a perda de massa de 20,2%. O terceiro evento ocorreu entre 363 e 513°C ($T_{pico} \text{ DTG} = 416,5^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 21,13%. O quarto evento se processou entre 513 e 969°C ($T_{pico} \text{ DTG} = 682^{\circ}\text{C}$) e a perda de massa foi de 14%, totalizando perda total de cerca 77%. A curva DSC (**Figura 33**) mostrou um evento endotérmico aproximadamente entre 84 e 131°C, característico da eliminação da água de hidratação do material ($T_{pico} = 110,5^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 296 \text{ J g}^{-1}$). O segundo evento é endotérmico, aproximadamente entre 230 e 250°C. Este evento térmico é característico da fusão do EDTA, com início extrapolado em 230°C (T_{onset}) e $T_{pico} = 240^{\circ}\text{C}$ e ($\Delta H = 226 \text{ J g}^{-1}$). O terceiro evento observado da curva DSC é exotérmico ($T_{pico} = 428^{\circ}\text{C}$) e $\Delta H = 379 \text{ J g}^{-1}$ e corresponde à terceira perda de massa evidenciada nas curvas TG/DTG. Este evento indica decomposição térmica do material

Para a mistura física EDTA/ácido fítico, observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies não aparecem nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. Pode-se observar, nas curvas TG/DTG, o aparecimento de apenas três eventos de perda de massa. A primeira etapa se processa com perda de massa de 15,8% na faixa de temperatura de 29 e 169°C, ($T_{pico} \text{ DTG} = 128^{\circ}\text{C}$). A segunda etapa, entre as temperaturas de 189 e 331°C ($T_{pico} \text{ DTG} = 271^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 30,4%. A terceira e última etapa ocorre entre 334 e 600°C ($T_{pico} \text{ DTG} = 335^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 25,25% e $\Delta m = 71,2\%$. A curva DSC da mistura física (**Figura 33**) mostrou eventos térmicos diferentes daqueles observados para amostras puras. O primeiro é endotérmico e se processa aproximadamente entre 50 e 150°C e $T_{pico} = 120^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 23 \text{ J g}^{-1}$).

Entre 160 e 250°C são observados dois eventos endotérmicos ($T_{pico} = 225,6^\circ\text{C}$ e $\Delta H = 248,5\text{J g}^{-1}$). Estas mudanças observadas no perfil termoanalítico do EDTA, tais como alargamento e/ou deslocamento de fusão do material, representam uma provável interação química entre estas substâncias.

Figura 32. Curvas TG/DTG obtidas a $10^\circ\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); EDTA e mistura física (1:1) AF/EDTA.

Figura 33. Curvas DSC obtidas a $10^\circ\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); EDTA e mistura física (1:1) AF/EDTA.

5.7.9 Estudo do comportamento térmico do componente ácido kójico e da mistura física entre ácido fítico e ácido kójico (1:1)

A **Figura 34** ilustra as curvas TG e DTG do ácido kójico/ácido fítico e da mistura física (1:1). As Figuras TG/DTG do ácido kójico mostraram a ocorrência de duas etapas de perdas de massa. A primeira se processa entre 179 até 287°C, com perda de massa de 52% ($T_{pico\ DTG} = 270,8^{\circ}\text{C}$). A segunda etapa ocorre com eventos sobrepostos entre 287 e 580°C ($T_{pico\ DTG} = 527,6^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 47,5%, totalizando um percentual de cerca 99,7%. A curva DSC (**Figura 35**) mostrou um evento endotérmico aproximadamente entre 147 e 170°C, característico da fusão do material ($T_{pico} = 153,9^{\circ}\text{C}$) $\Delta H = 189,7\text{ J g}^{-1}$. O segundo evento também é endotérmico e foi observado logo após a etapa de fusão da substância ($T_{pico} = 236,7^{\circ}\text{C}$). Este evento é devido à primeira etapa de perda de massa do material e é característico de um processo de volatilização.

Para a mistura física do ácido kójico/ácido fítico (**Figura 34**), observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies não apareceram nas mesmas faixas de temperatura daqueles observados para as espécies isoladas. Foram observados cinco eventos de perda de massa, o primeiro se processa com perda de massa de 10,18% e ocorre na faixa de temperatura de 23 e 177°C ($T_{pico\ DTG} = 155^{\circ}\text{C}$). O segundo ocorre entre as temperaturas de 180 e 295°C ($T_{pico\ DTG} = 239,87^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 24,6%. O terceiro evento ocorre entre 300 e 450°C ($T_{pico\ DTG} = 349,5^{\circ}\text{C}$) e perda de massa de 15,9%. O quarto ocorre entre 450 e 645°C ($T_{pico\ DTG} = 561,73^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 14,9%. O quinto evento ocorre entre 645 e 891°C ($T_{pico\ DTG} = 830,61^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 27,05%. A curva DSC da mistura física mostrou eventos diferentes daqueles observados para as amostras puras. O primeiro evento é endotérmico e ocorre entre 23 e 75°C ($T_{pico} = 47^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 326\text{ J g}^{-1}$). O segundo evento é exotérmico e ocorre entre 130 e 145°C, com $T_{pico} = 47,08^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 55\text{ J g}^{-1}$. O terceiro evento também é exotérmico e ocorre entre 266 e 303°C, com $T_{pico} = 285^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 54\text{ J g}^{-1}$. O quarto é exotérmico e se processa entre 313 e 353°C, com $T_{pico} = 285^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 54\text{ J g}^{-1}$. Estas mudanças observadas no perfil termoanalítico da mistura física, tais como aparecimento de picos exotérmicos, Permite sugerir o aparecimento de novas espécies.

Figura 34. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); ácido kójico (AK) e mistura física (1:1) AF/AK.

Figura 35. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fítico (AF); ácido kójico (AK) e mistura física (1:1) AF/AK.

5.7.10 Estudo do comportamento térmico do componente óleo de silicone e da mistura física entre ácido fítico e óleo de silicone (1:1)

A **Figura 36** ilustra as curvas TG e DTG óleo de silicone/ácido fítico e da mistura física (1:1). As curvas TG/DTG do componente óleo de silicone, composto químico utilizado em formulações como promotor de hidratação, mostraram a ocorrência de duas etapas de perdas. A primeira ocorre entre 300°C e 439°C ($T_{\text{pico DTG}} = 388^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 20,4%. A segunda ocorre entre 440 e 650°C ($T_{\text{pico DTG}} = 501^{\circ}\text{C}$), perda de massa de 35,5% e $\Delta m = 60\%$. A curva DSC (**Figura 37**) mostrou um evento endotérmico aproximadamente entre 244 e 330°C e $T_{\text{pico}} = 293^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 124 \text{ J g}^{-1}$).

Para a mistura física óleo de silicone/ácido fítico, observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies não aparecem nas mesmas faixas de temperatura daqueles observados para as espécies isoladas. Pode-se observar três eventos de perda de massa. O primeiro mostrou lenta perda de massa de 3,3% entre 21 e 97°C ($T_{\text{pico DTG}} = 37^{\circ}\text{C}$). O segundo, entre 100 e 271°C ($T_{\text{pico DTG}} = 138^{\circ}\text{C}$). O terceiro ocorre entre 273 e 575°C ($T_{\text{pico DTG}} = 386,6^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 45,8% ($\Delta m 61,7\%$). A curva DSC da mistura física mostrou apenas um evento, sendo diferente quando comparado com as amostras puras. O evento é exotérmico e se processa aproximadamente entre 345 e 410°C e $T_{\text{pico}} = 383,9^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 32,07 \text{ J g}^{-1}$). Pode-se dizer que houve interação entre as espécies envolvidas.

Figura 36. Curvas TG/DTG obtidas a 10°C min⁻¹ de: ácido fítico (AF); óleo de silicone (OS) e mistura física (1:1) AF/OS.

Figura 37. Curvas DSC obtidas a 10°C min⁻¹ de: ácido fítico (AF); óleo de silicone (OS) e mistura física (1:1) AF/OS.

5.7.11 Estudo do comportamento térmico do componente germal[®] e da mistura física entre ácido fítico e germal[®] (1:1)

A **Figura 38** ilustra as curvas TG e DTG do Germal[®]/ácido fítico e da mistura física (1:1). O adjuvante Germal[®] (diazolinidilureia e butilcarbamato de iodopropila) é um conservante microbiológico, utilizado em formulações farmacêuticas semissólidas. As curvas TG/DTG obtidas mostraram quatro eventos térmicos de perda de massa. O primeiro se processa com perda de massa de 55,4% entre 36 e 164°C ($T_{pico\ DTG} = 142^{\circ}\text{C}$). O segundo ocorre entre 192 e 249°C ($T_{pico\ DTG} = 218$) e perda de massa de 14,5%. O terceiro ocorre entre 259 e 616°C ($T_{pico\ DTG} = 475,7^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 26%. O quarto evento ocorre entre 635 e 714°C ($T_{pico\ DTG} = 675,59^{\circ}\text{C}$), com perda de massa de 1,77%, totalizando um percentual total de cerca de 91,49%. A curva DSC (**Figura 39**) mostrou um evento endotérmico e ocorreu entre 67 e 89°C ($T_{pico} = 80^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 23\text{ J g}^{-1}$). O outro evento também endotérmico ocorreu entre 167 e 180°C ($T_{pico} = 171,8^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 17\text{ J g}^{-1}$).

Para a mistura física de Germal[®]/ácido fítico (**Figura 38**) observou-se que os eventos térmicos referentes às duas espécies apareceram nas mesmas faixas de temperatura em que ocorreram para as espécies isoladamente. As curvas TG/DTG obtidas mostraram quatro eventos de perda de massa. O primeiro se processou com perda de massa de 37,7%, entre 21°C e 167°C ($T_{pico\ DTG} = 124,4^{\circ}\text{C}$), e correspondente ao processo de desidratação do ácido fítico. O segundo evento ocorreu entre 170 e 231°C ($T_{pico\ DTG} = 196,49$), com perda de massa de 12%. O terceiro ocorreu entre 268 e 381°C ($T_{pico\ DTG} = 332^{\circ}\text{C}$) e perda de massa de 11%. O quarto ocorreu entre 477 e 777°C ($T_{pico\ DTG} = 674^{\circ}\text{C}$) e perda de massa de 25,6% ($\Delta m = 98,39\%$). Os dois últimos eventos correspondem a perdas de massa do ácido fítico. A curva DSC (**Figura 39**) mostrou um evento endotérmico entre 24 e 44°C ($T_{pico} = 29,4^{\circ}\text{C}$) e $\Delta H = 30\text{ J g}^{-1}$. A mistura evidenciou claramente a endoterma de desidratação do ácido fítico. O segundo é endotérmico e ocorreu entre 60 e 90°C e ($T_{pico} = 68^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 24\text{ J g}^{-1}$). O terceiro é endotérmico e ocorreu entre 90 e 200°C ($T_{pico} = 192,11^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 20,46\text{ J g}^{-1}$). Sugere-se que não há interação entre as espécies, o perfil da curva TG corresponde à sobreposição dos eventos que ocorrem para cada componente isoladamente.

Figura 38. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fólico (AF); e germaL® (GE) mistura física (1:1) AF/GE.

Figura 39. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ de: ácido fólico (AF); e germaL® (GE), mistura física (1:1) AF/GE.

5.8 Estudo das possíveis interações entre as misturas físicas (1:1) e: ácido fítico/EDTA, ácido fítico/ácido kójico e ácido fítico/óleo de silicone por Espectroscopia no Infravermelho (IR)

O espectro de absorção no infravermelho obtido para o EDTA (**Figura 40**) apresentou duas bandas de absorção sobrepostas na faixa de número de onda entre 3.050 e 3.600 cm^{-1} . A banda de absorção em 3.525 cm^{-1} corresponde ao estiramento $\nu\text{N-H}$ e a segunda, em 3.390 cm^{-1} , corresponde à banda de estiramento do grupo $\nu\text{O-H}$. Entre 3.028 e 3.005 cm^{-1} observou-se uma banda de estiramento do grupamento $\nu\text{C-H}$, por se tratar de uma amostra de EDTA dissódico. Em 1673 cm^{-1} , observou-se a ocorrência de uma banda correspondente ao estiramento $\nu\text{C=O}$ do grupo químico ácido carboxílico. Neste mesmo espectro também foram observadas bandas de absorção em aproximadamente 1.510 cm^{-1} e 1.450 cm^{-1} , que se referem às bandas de estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo químico νCOO^- . O espectro de absorção no infravermelho da mistura física 1:1 (massa/massa) entre o ácido fítico e o EDTA (**Figura 40**) mostrou a prevalência da banda de estiramento da O-H, presente no ácido fítico, e desaparecimento da banda de estiramento de N-H, presente no EDTA, possivelmente devido à presença de água de umidade no ácido fítico. Em 3.024 cm^{-1} , temos redução da banda de estiramento do grupamento $\nu\text{C-H}$ presente no EDTA, por se tratar de uma mistura física 1:1. Em 2.361 cm^{-1} , observou-se o aparecimento de uma banda de absorção que não foi constatada nas amostras puras. A partir de 2.000 até 500 cm^{-1} notou-se a sobreposição das bandas referentes às amostras de ácido fítico e EDTA. Pode-se sugerir interação física entre as espécies, pois não houve o aparecimento de novas bandas de absorção.

Figura 40. Espectro de absorção no infravermelho da mistura física 1:1 (ácido fítico/EDTA) EDTA e ácido fítico.

O espectro de absorção no infravermelho obtido para a amostra do óleo de silicone (**Figura 41**) evidenciou, em aproximadamente 2.962 e 2.872 cm^{-1} , duas bandas de absorção referentes ao grupo químico CH_3 , sendo a primeira referente ao estiramento $\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$ assimétrico e a segunda ao estiramento $\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$ simétrico. Neste mesmo espectro constatou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 1.450 cm^{-1} , que se refere ao estiramento do grupo químico $\nu\text{Si-CH}_3$. Sequencialmente, observou-se, em aproximadamente 1.300 cm^{-1} , a presença de uma banda de absorção referente à deformação δCH_3 . Entre 1.100 e 830 cm^{-1} observou-se o aparecimento de uma banda de estiramento $\nu\text{Si-O}$.

As alterações evidenciadas no espectro de absorção no infravermelho da mistura física 1:1 (massa/massa) entre o ácido fítico e o óleo de silicone (**Figura 41**) mostraram diminuição das principais bandas de absorção do adjuvante óleo de silicone (por se tratar de uma mistura física, é esperada a redução na intensidade da banda) e a sobreposição das bandas referentes ao

ácido fítico. Pode-se sugerir que houve interação física entre as espécies, pois não houve o aparecimento de novas bandas de absorção.

Figura 41. Espectro de absorção no infravermelho da mistura física 1:1 (ácido fítico/óleo de silicone) óleo de silicone e ácido fítico.

O espectro de absorção no infravermelho obtido para o ácido kójico (**Figura 10**) está descrito no item 5.3 deste trabalho. As alterações evidenciadas no espectro FTIR da mistura física 1:1 (massa/massa) entre o ácido fítico e o ácido kójico (**Figura 42**) mostraram intensificação da banda de estiramento do grupo ν O-H, devido às substâncias apresentarem esta banda em seus espectros isolados. Entre aproximadamente 2.500 até 1.700 cm^{-1} , temos o desaparecimento de bandas referentes ao ácido kójico. Entre aproximadamente 1.700 e 1.500 cm^{-1} , temos o desaparecimento da banda de absorção referente ao estiramento da carbonila, referente ao ácido kójico, e o desaparecimento da banda de absorção referente ao ácido fítico. Nesta mesma região, observou-se, no espectro da mistura física, o aparecimento de nova banda de absorção. Observou-se, também, entre aproximadamente 1.500 e

750 cm^{-1} , o desaparecimento das bandas referentes às amostras de ácido kójico e ácido fítico. Tais mudanças apresentadas no espectro da mistura física permitem sugerir a possível interação química entre as espécies. Esse fato também foi observado no item 5.8.9, no qual se discutiu o comportamento térmico da mistura, comparado aquele das espécies isoladas.

Figura 42. Espectro de absorção no infravermelho da mistura física (1:1) ácido kójico e ácido fítico.

5.9 Estudo da cinética de volatilização do BHT via TG isotérmica

No item 5.7.1, foi discutido o comportamento térmico do butil-hidroxi-tolueno (BHT). A partir das curvas TG/DTG e DSC, respectivamente, ilustradas nas **Figuras 18 e 19**, conclui-se que esse adjuvante, após fusão, sofre processo de volatilização. Esse resultado instigou conhecer melhor o comportamento térmico desse material, visto que alguns processos de formulação exigem realizar a mistura de componentes em temperaturas por volta de 70°C. Assim, investiu-se no estudo da cinética de volatilização dessa espécie, objetivando encontrar o quanto do material é perdido em função do tempo em determinadas temperaturas. Na curva DTG, as temperaturas de aproximadamente 85°C e 121°C correspondem, respectivamente, aquelas nas quais dm/dt deixou de ser zero (início do processo da perda de massa) e a $T_{onsetDTG}$ (início extrapolado da perda de massa). No entanto, a curva DSC revelou que a fusão da espécie se inicia em aproximadamente 68°C (T_{onset}) e finaliza em cerca de 70°C (T_{pico}). Pode-se observar claramente que a volatilização da espécie se inicia antes do retorno da linha de DSC ao zero diferencial e isso se torna visível pelo deslocamento no sentido endotérmico da linha base em cerca de 84°C. Desta forma, pôde-se definir que a temperatura máxima para a obtenção das curvas TG isotérmicas seria 70°C. As isotermas foram então obtidas nas temperaturas de 58, 62, 65, 68 e 70°C (T_{iso}). Na **Figura 43** estão ilustradas as curvas TG isotérmicas, obtidas a partir do aquecimento da amostra a 5°C min⁻¹ até a T_{iso} . Nesta temperatura, a amostra foi mantida por um intervalo de tempo suficiente para que a perda de massa fosse, no mínimo, de 5%.

A partir de cada isoterma foi possível encontrar o tempo em que ocorreram 5% de volatilização da amostra. Os dados obtidos estão listados na **Tabela 9** e foram tratados para construção do gráfico de Arrhenius, ilustrado na **Figura 44**. Pelo método de regressão linear, obtém-se a equação da reta $y = 11.302x - 28,658$ e o valor de $R^2 = 0,9493$.

O valor da energia de ativação (E_a) de 94 kJmol^{-1} para a amostra de BHT foi calculado a partir do produto da inclinação da reta (11.302) pela constante geral dos gases ($R = 8,314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}$). A equação da reta permite estimar que, na temperatura de 25°C , esta amostra de BHT demoraria aproximadamente 8 dias para perder 5% da massa inicial. No entanto, a 40°C (temperatura em que se realiza o teste de estabilidade térmica acelerada), o tempo necessário é de aproximadamente 1 dia para a perda do mesmo percentual de massa. Esse resultado indica que, para se evitar a perda do antioxidante, se deve ter cautela no ato da preparação de uma emulsão, assim como cuidados quanto à forma e à temperatura de estocagem.

Figura 43. Curvas TG isotérmicas obtidas sob atmosfera dinâmica de ar, nas temperaturas de 58, 65, 62, 68 e 70°C para que Δm seja de pelo menos 5% da amostra de BHT.

Tabela 9. Dados obtidos das curvas TG isotérmicas da amostra de BHT para $\Delta m = 5\%$.

$T_{\text{iso}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{iso}}(\text{K})$	$1/T(\text{K})$	$t_{\text{iso}}(\text{min}) \Delta m = 5\%$	$\ln t(\text{min})$
58	331	0,00302	214	5,36
62	335	0,00298	173	5,15
65	338	0,00295	117	4,76
68	341	0,00293	90	4,49
70	343	0,00291	61	4,11

Figura 44. Gráfico de Arrhenius (Int vs. $1/T$) para amostra de BHT a partir dos dados de TG isotérmica sob atmosfera dinâmica de ar.

5.10 Estudo do comportamento térmico das emulsões

As **Figuras 45 e 46** ilustram a sobreposição das curvas TG/DTG e DSC dos quatro tipos de emulsões, os adjuvantes de maior volume utilizados para a preparação da emulsão (chembase®, propilenoglicol, DC 245® e lanolina etoxilada) e os dois principais ativos utilizados (ácido fítico e ácido kójico). Sabendo-se que as emulsões preparadas neste trabalho são compostas de aproximadamente 70% de água. As curvas TG/DTG correspondentes à emulsão sem os ativos demonstraram ocorrência de três eventos de perda de massa. O primeiro se processa entre 25 e 101°C, com perda de massa de 45,7% (T_{pico} DTG = 86°C); este evento caracteriza a eliminação de água livre ou fracamente ligada na emulsão. A segunda etapa ocorreu de maneira parcialmente sobreposta à primeira, entre 104 e 150°C, com perda de massa de 21,8% (T_{pico} DTG = 114°C), e pode ser associada à eliminação de água com maior força de interação. O somatório das perdas de massa até 150°C é cerca 68%, o que é compatível com o teor de água na emulsão. Os adjuvantes DC 245® e propilenoglicol volatilizam-se completamente até cerca de 108°C, porém a quantidade dessas espécies na formulação é pequena e pouco contribui na perda total de massa até 150°C. A terceira e última etapa, referente à parte oleosa da emulsão, se processou entre 154 e 313°C, com perda de massa de 31,3%; este evento pode ser associado ao processo de volatilização do

adjuvante majoritário, chembase[®], e da lanolina etoxilada. As curvas DSC (**Figura 46**) evidenciaram eventos endotérmicos sobrepostos entre 25 e cerca de 110°C e $T_{pico} = 55,9^{\circ}\text{C}$. Estes eventos estão associados à eliminação de água fraca e com maior força de ligação. Nessa etapa também ocorreu a fusão e a volatilização de alguns componentes da formulação, o que justifica a existência de eventos sobrepostos para compor essa endoterma.

Avaliando-se comparativamente as curvas TG/DTG da emulsão sem os ativos e as emulsões com os ativos (ácido fítico 5%, ácido kójico 5%) e a junção dos dois ativos a 5% cada, verifica-se que elas indicam que na primeira etapa de perda de massa houve separação dos eventos de perda de água da emulsão, associada à desidratação dos ativos. No entanto, na curva DTG, pode-se perceber a diminuição da temperatura de pico (T_{pico} DTG) das emulsões com os ativos em relação à emulsão sem ativo. Nas curvas DSC das emulsões com os ativos (**Figura 46**), evidenciou-se diminuição na temperatura de pico (T_{pico} DSC) e diminuição da T_{onset} DSC, para temperatura um pouco mais alta, indicando que a adição de ácido kójico aumenta a estabilidade térmica da emulsão. Na curva DSC correspondente à emulsão contendo ácido fítico, observaram-se os mesmos eventos correspondentes aos do ácido fítico isolado. A **Tabela 10** lista os valores de T_{onset} da curva DSC e T_{pico} das curvas DTG e DSC dos eventos correspondentes de cada emulsão. A partir dos dados desta Tabela pode-se concluir que, na primeira etapa de perda de massa da curva DTG, a emulsão contendo ácido fítico apresentou estabilidade térmica superior quando comparada com as emulsões contendo ácido kójico e ácido fítico/kójico.

Tabela 10. Valores de T_{onset} das curvas DSC e T_{pico} das curvas DTG e DSC de todas as emulsões.

Emulsões	T_{pico} DTG ($^{\circ}\text{C}$) Etapa 1	T_{pico} DTG ($^{\circ}\text{C}$) Etapa 2	T_{pico} DTG ($^{\circ}\text{C}$) Etapa 3	T_{onset} DSC ($^{\circ}\text{C}$)	T_{pico} DSC ($^{\circ}\text{C}$)
sem ativos	86	114	246	49,7	55,7
c/ác. fítico	73	-	252	32	48,6
c/ác. kójico	71	117	258	51	54,4
c/ác. fític. + koj.	72	-	253	34	42,3

Figura 45. Sobreposição das curvas TG/DTG obtidas a 10°C min⁻¹ de: Emulsão; Emulsão, ácido kójico (5%), Emulsão ácido fítico (5%) e Emulsão ácido kójico/ácido fítico (5%); e os componentes: ácido kójico, chembase®, lanolina etoxilada, ácido fítico, propilenoglicol e DC 245.

Figura 46. Sobreposição das curvas DSC obtidas a 10°C min⁻¹ de: Emulsão; Emulsão, ácido kójico (5%), Emulsão ácido fítico (5%) e Emulsão ácido kójico/ácido fítico (5%); e os componentes: ácido kójico, chembase®, lanolina etoxilada, ácido fítico, propilenoglicol e DC 245.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A primeira amostra de ácido fítico recebida em 2008 apresentava uma fase líquida (sobrenadante) e uma fase sólida (produto de decantação). Na avaliação dessa amostra, as curvas TG/DTG das fases sobrenadante e produto de decantação sólida apresentaram resultados similares. Foi observado que, no caso da amostra do sobrenadante, a perda de massa na primeira etapa foi maior do que para a amostra do produto de decantação. Essencialmente, se tratavam das mesmas espécies, a diferença foi atribuída à maior quantidade de água presente na fase líquida. As curvas TG/DTG da amostra de ácido fítico recebida em 2011 indicaram o mesmo comportamento térmico em relação ao da primeira amostra recebida em 2008, ou seja, de mesma composição.

As técnicas de espectroscopia no infravermelho e análise elementar permitiram a caracterização do ácido fítico e do ácido kójico. Os resultados foram concordantes com aqueles descritos na literatura. Estas duas técnicas, juntamente com a potenciometria, permitiram calcular a porcentagem de ácido fítico livre na solução conforme recebida. A pequena diferença entre os valores encontrados é inerente aos procedimentos experimentais empregados em cada técnica.

A partir dos espectros no infravermelho dos produtos intermediários da decomposição térmica do ácido fítico constatou-se que, aumentando a temperatura da amostra, ocorre diminuição da banda de absorção do estiramento do grupo O-H, devido ao processo de desidratação. Os resultados de análise elementar indicaram que nas temperaturas de 95, 150 e 263°C houve aumento no teor de carbono e diminuição do teor de hidrogênio, devido ao processo de desidratação da amostra e ao início da decomposição térmica, evidenciada pelo escurecimento do material em 150°C. Na temperatura de 380°C, a diminuição do teor de carbono e hidrogênio foi devido ao avanço do processo de decomposição térmica.

As técnicas termoanalíticas de TG e DSC se mostraram eficazes e confiáveis na caracterização dos materiais. Em muitas ocasiões, a utilização da curva DTG facilitou a interpretação dos resultados, especialmente quando as

curvas TG das misturas binárias apresentaram eventos térmicos parcialmente sobrepostos.

As mudanças no perfil termoanalítico do ácido fólico, dos conservantes metilparabeno e propilparabeno, do antioxidante BHT e da amostra de chembase[®], observadas nas curvas DSC de algumas misturas físicas 1:1 (massa/massa) no estudo de compatibilidade, especialmente para o evento térmico de fusão destas substâncias, não indicaram necessariamente a existência de incompatibilidade química entre elas, mas deixaram evidente a interação entre as espécies em função do aquecimento, devido aos pequenos deslocamentos de picos. Os componentes propilenoglicol, DC 245, germol e lanolina etoxilada também não evidenciaram interação em relação ao ácido fólico. As curvas TG/DTG, das misturas binárias ácido fólico/ácido fólico, ácido fólico/óleo de silicone e ácido fólico/EDTA, mostraram interação física. Porém, a interação química só foi confirmada a partir dos espectros no infravermelho para mistura física ácido fólico/ácido fólico, no qual foi constatado o desaparecimento das principais bandas de absorção e aparecimento de novas bandas de ambas as espécies.

Em relação ao estudo da cinética de volatilização térmica, constatou-se que a amostra de BHT apresenta significativa perda de massa, mesmo na temperatura de 25°C. Essa volatilização espontânea do BHT é preocupante, visto que na preparação de emulsões recomenda-se aquecer o sistema até a temperatura de 70°C.

No estudo comparativo entre as curvas TG/DTG das emulsões sem e com os ativos, concluiu-se que na primeira etapa de perda de massa houve separação dos eventos associada à desidratação dos ativos. A partir das temperaturas de pico nas curvas DTG e DSC, foi possível concluir que a emulsão sem ativos é termicamente mais estável, exceto para aquela emulsão que contém ácido fólico. Para essa emulsão, foi observado o deslocamento da T_{onset} DSC para temperaturas ligeiramente maiores, indicando que a presença de ácido fólico aumenta a estabilidade térmica da emulsão.

7. PERSPECTIVAS

Estudo de estabilidade acelerada e de prateleira dos diferentes tipos de emulsões cosméticas.

Avaliação da capacidade antioxidante do ácido fítico.

Desenvolvimento de processos de encapsulação do ácido fítico em sílica mesoporosa do tipo SBA-15, com o objetivo de aumentar a estabilidade do princípio-ativo.

Estudo do comportamento térmico do ácido fítico incorporado em sílica mesoporosa do tipo SBA-15

8. REFERÊNCIAS*

ADEOLA, O.; SANDS, J.P. Does supplemental dietary microbial phytase improve amino acid utilization? A perspective that it does not. *Journal of Animal Science*, v. 81, p. 78-85, 2003.

ALEXANDER, P. Skin bleaches. *In: de Navarra ME, The chemistry and manufacture of cosmetics*. v IV. 2.ed. Orlando: Allured Publishing, 1975, p. 1011-1027.

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

AROCHA, J.R. Nuevas opciones en el tratamiento del melasma. *Revista Dermatología Venezolana*. v. 41, n. 3, p. 13, 2003.

BARTOLOMEI, M.; RAMUSINO, M.C.; GHETTI, P. Solid-state investigation of fluocinonolone acetonide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 15. p. 1813-1820, 1997.

BLEEHEN, S.S; EBLING, F.J.G; CHAMPION, R.H; Disorders of Skin Color. *In: CHAMPION, R.H; BURTON, J.L; EBLING, F.J.G. Eds Rook / Wilkinson / Ebling textbook of Dermatology*. v. 2, Oxford: Blackwell Scientific publications, p. 1561-2, 1992.

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

BOISSY, R.E. The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair. *Dermatol Clin.* v. 6, p.161-73, 1988.

BOISSY, R.E. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol*, 12 Suppl 2: p. 5-12, 2003.

BOLOGNIA, J.L; ORLOW, S.J. Melanocyte biology. *In: BOLOGNIA, J.L; JORIZZO J.L; RAPINI, R.P. Dermatology.* v. 1, New York: Mosby, 2003.

BROWN M.E. ed. *Introduction to thermal analysis: techniques and applications.* 2.ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2001. p. 181-214. (Hot topics in thermal analysis and calorimetry, v.1).

BUKVIC MOKOS, Z.; LIPOZENCIC, J.; PASIC, A.; FATTORINI, I. Laser therapy for solar lentigines: review of the literature and a case report. *Acta Dermatovenerol Croat*, v. 14, n.2, p.81-85, 2006.

BURBANO, C.; MUZQUIZ, M.; OSAGIE, A.; AYET, G.; CUADRADO, C. Determination of phytate and lower inositol phosphates in spanish legumes by HPLC methodology. *Food Chemistry*, v. 52, n. 3, p.321-325, 1995.

BURNHAM, I.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K.S. Kinetic study of the drug acetazolamide using thermogravimetry. *Thermochimica Acta*, v. 392, p.127-133, 2002.

CHENG, Y.; HUANG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, K.S. A thermal analysis study of methyl salicylate. *Thermochimica Acta*, v. 367-68, p. 23-28, 2001.

CHERYAN, M. Phytic acid interactions in food systems. *CRC Critical Reviews Food Science Nutrition*. v. 13, p. 297-335, 1980.

CIDES, L.C.S.; ARAÚJO, A.A.S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal Behaviour, Compatibility study and decompositions kinetics of Glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 84, p. 441-445, 2006.

DOLLIMORE, D. The application of thermal analysis in studying the thermal decomposition of solids. sp. iss., In: Reaction kinetics by thermal analysis. *Thermochim. Acta*, v. 203, p. 7-23, 1992 (SESTÁK, J., eds.).

EMPSON, K.L.; LABUZA, T.P.; GRAF, E. Phytic acid as a food antioxidant. *Journal of Food Science*. v. 56, n. 2, p. 560-563, 1991.

FELIX, F.S.; CIDES, L.C.S.; ANGNES, L.; MATOS, J.R. Thermal behavior study and decomposition kinetics of Salbutamol under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 95, n. 3, p. 877-880, 2009.

FERNANDES, V.J.J.; ARAÚJO, A.S.; MEDEIROS R.A.; MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; SILVA, A.O.; MELO, D.M.A. Kinetic parameters of Polyethylene degradation by the natural zeolite chabazite. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 56, p.1279-1282, 1999.

FIESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, p.651-683, 2001.

FITZPATRICK, T. B.; MOSHER, D. B. Pigmentação Cutânea e distúrbios do Metabolismo da Melanina. In: ISSELBACHER, Kurt J; ADAMS, Raymond D; BRAUNWALD, Eugene; PETERSDORF, Robert G; WILSON, Jean D. Medicina Interna. v 1. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 276-284, 1983.

FREITAS, M.N.; ALVES, R.; MATOS J.R.; MARCHETTI, J.M. Thermal analysis applied in the osmotic tablets pre-formulation studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetric*, v.87 (3), p. 905-911, 2007.

GALWEY, A.K.; BROWN, M.E. Application of the Arrhenius equation to solid state kinetics: can be justified. *Thermochimica Acta*, v. 386, p. 91-98, 2002.

GARDONI, B.L.K.; SATO, M.E.O.; PONTAROLO, R., NORONHA, L., REICHERT, A.; SERAFINI, S. Z. Avaliação Clínica e Morfológica da Ação da Hidroquinona e do Ácido Fítico como Agentes Despigmentantes *Acta Farm. Bonaerense* 23(3): 297-303, 2004.

GILCHREST, B.A. A review of skin ageing and its medical therapy. *British Journal of Dermatology*, 35: 867-875. 2006; 14 (2):81-5, 1996.

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

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 68, p. 335-357, 2002.

GOH C.L.; DLOVA C.N.A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. *Singapore Med J*, v. 40(7), p. 455-458, 1999.

GONCHOROSKI, D.; CORREA, G. M. Tratamento de Hiperpigmentação Pós-Inflamatória com diferentes formulações clareadoras. *Revista Infarma*. Rio Grande do Sul, v. 17, n. 3/4. p. 84-88, 2005.

GRIMES, P.E. Melasma: Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*, v. 131, n. 12, p.1453-1457, 1995.

GRIMES, P.E.; YAMADA, N.; BHAWAN, J. Light Microscopic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Alterations in Patients with Melasma. *Am J Dermatopathol*, v. 27, n.2, p. 96-101, 2005.

HAINES, P.J. *Thermal methods of analysis principles, applications and problems*. Glasgow: Blackie Academic & Professional, 1995.

HALDER, R. M; NOOTHETI, P.K. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol*, v. 48(6 Suppl), p.143-148, 2003.

HARDY, M.J. Drug-excipient compatibility prediction by DSC. *Analytical Proceedings*, v. 19, p. 556-557, 1982.

HEARING, V.J. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci*, v. 37, p. 3-14, 2005.

HUANG, Y.; CHENG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. The thermal analysis study of the drug captopril. *Thermochimica Acta*, v. 386, p. 43-58, 2001.

ICOLETTI, M.; ORSINE, E. M. A.; DUARTE, A. C.N.; BUONO, G. A. Hiperchromias: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. *Cosmetics & Toiletries (Edição em Português)*, São Paulo, v. 14, n. 3. p. 46-53, mai.-jun, 2002.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry. The nomenclature of cyclitols. *European Journal of Biochemistry*, New York, v. 5, n. 1, p. 1-12, 1968.

IONASHIRO, M., GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, São Paulo, v. 26, n. 121, p.17-24, 1980.

ITO S. A chemist's view of melanogenesis. *Pigment Cell Res*, 16:p. 230-6, 2003.

JIMBOW, K; QUEVEDO, J. W.C; FITZPATRICK, T.B *et al.* Biology of Melanocytes. *In: FITZPATRICK, T.B; EISEN, A.Z; WOLFF, K; FREEDBERG I.M; AUSTEN, K.F. Dermatology in General Medicine*. New York: Mcgraw-Hill, v. 1, p. 192-220, 1999.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, p.651-683.

LERDKANCHANAPORN,S.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K.S. A thermogravimetric study of ascorbic acid and its excipients in pharmaceutical formulations. *Thermochimica Acta*, v. 284, n.1, p.115-126, 1996.

LIN, J.Y; FISHER, D.E. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*, 2007. p. 843-850.

LOLAS, G.M.; MARKAKIS, P. Phytic acid and other phosphorus compounds of beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Journal Agricultural Food Chemistry*. v. 23, n. 1, p. 13-15. 1975.

MAGA, J.A. Phytate: its chemistry, occurrence, foodinteractions, nutritional significance, and methodsof analysis. *Journal of Agricultural and FoodChemistry*, Washington DC, v. 30, n. 1, p.1-9, 1982.

MALAN, C.E.P.; DE VILLIERS, M.M.; LOTTER, A.P. Application of differential scanning calorimetry and high performance liquid chromatography to determine the effects of mixture composition and preparation during the evaluation of niclosamide – excipient compatibility. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 15, p. 549-557, 1997.

MATOS, J.R.; MERCURI, L. BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS. S. et al. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1. p. 32-48, 2009.

MATTSON, S.The cookability of yellow peas. A colloid – chemical and biochemical study. *Acta Agric. Suec*. v. 2, p. 185, 1946.

MEDEIROS, A.F.D.; SANTOS, A.F.O.; SOUZA, F.S.; JÚNIOR, I.D.B.; VALDILÂNIO, J.; PROCÓPIO, J.V.V; SANTANA, D.P.; MACÊDO, R.O. Thermal studies of pre-formulates of metronidazole obtained by spray drying technique. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 89(3), p. 775-781, 2007.

MORA, P.C; CIRRI, M.; MURA, P. Differential Scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 42, p.3-10, 2006.

MOSCHER, D.B.; FITZPATRICK, T. B.; ORTONNE, J.P. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: FREEDBERG I.M; EISEN A.Z; WOLFF K *et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, v. 1, p. 945-1017, 1999.

MOSCHER, D.B; FITZPATRICK, T.B; ORTONNE, J.P; HORI, Y. Normal skin color and General Considerations of Pigmentary Disorders. In: FITZPATRICK T.B, EISEN A.Z, WOLFF K, FREEDBERG I. M, AUSTEN K.F. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mcgraw-Hill, v. 1, p. 936-44, 1999.

MURISIER, F.; BEERMANN, F. Genetics of pigment cells:lessons from the tyrosinase gene family. *Histol Histopathol*, 2: p. 567-78, 2006.

MURA, P.; FURLANETTO, S.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; MARRAS, A.M.; PINZAUTI, S. Optimization of Glibenclamide tablet composition through the combined use of differential scanning calorimetry and D-optimal mixture experimental design. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 37, p. 65-71, 2005.

MURA, P.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. *International Journal of Pharmaceutics*. v.119, p. 71-79, 1995.

OLIVEIRA, G.G.G.; FERRAZ, H.G; MATOS, J.R. Thermoanalytical study of Glibenclamide and excipient. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 79, p.71-79 e 267-270, 2005.

ORTONNE J.P.; PANDYA A.G.; LUI H.; HEXSEL D. Treatment of solar lentigines. *Journal American Academic Dermatology*. May; 54 (5 suppl 2):S262-71, 2006.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v. 38, n. 11, p. 1881-1886, 1965.

OZAWA, T. Thermal Analysis – review and prospect. *Thermochimica Acta*, v. 355, p. 35-42, 2000.

PAIXÃO, A.P.; DALL'IGNA, S.H. *Farmacoterapia Dermatológica*. In: SILVA, Penildo. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 1261-1267.

PAULIK, F.; ARNOLD, M. Role of DTG curve in the Evaluation of TG Curve by Computer in case of Overlapping Reactions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 36, p. 2313-2322, 1990.

PERSON, H.; TÛRK, M; NYMAN, M.; SANDBERG, A.S. Binding of Cu^{2+} , Zn^{2+} . and Cd^{2+} to inositol tri-, tetra-, penta-, and hexaphosphates. *Journal Agricultural Chemistry*, v. 46, p. 3194-3200, 1998.

QUIRRENBACH, H. R; KANUMFRE F; ROSSO N. D; CARVALHO FILHO, M.A. Comportamento do ácido fítico na presença de Fe(II) e Fe(III). *Ciência Tecnologia de Alimentos, Campinas*, v. 29 (1), p. 24-32, jan-mar, 2009.

RANGEL, V.L.B.I.; HACKMANN, E.R.M.K. Ácido glicólico: agente despigmentante e rejuvenescedor. *Revista Ciência Farmacêutica*. São Paulo. v. 21. p. 11-22, 2000.

REDDY, N.R.; SATHE, S.K.; SALUNKHE, D.K. Phytates in legumes and cereals. *Advances in Food Research*, New York, v. 28, p. 1-92, 1982.

RESCIGNO, G.; RUBIN, J. Discromias. In: VIGLIOGLIA, P. A; RUBIN, J. *Cosmiatria II*. 2. ed. Buenos Aires: AP Americana, 1991. p. 203-213.

REZENDE, R.L.O.; SANTORO, M.I.R.M; MATOS J.R. Stability and compatibility study on enalapril maleate using thermoanalytical techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 93(3), p. 881-886, 2008.

RIBEIRO, C.; OHARA, M.T. Hiperpigmentação localizada da pele. *Revista Racine*. São Paulo, v. 67, p. 62-66, mar.-abril, 2002.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; CATALANI, G.; TOMASSETTI, M. Application of TA and Kinetic study to compatibility and stability problems in some commercial drugs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 66, p. 155-178, 2001.

RODANTE, F.; CATALANI, G.; VECCHIO, S. Kinetic analysis of single or multi-step decomposition processes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 68, p. 689-713, 2002.

ROY, S.; RIGA, A.T.; ALEXANDER, K.S. Experimental design aid the development of a differential scanning calorimetry standart test procedure for pharmaceuticals. *Thermochimica Acta*. v. 392/393, p. 399-404, 2002.

SABUROV, K. A; KAMILOV, K.H.M. Structure of Phytic Acid and Phytates. *Chemistry of Natural Compounds*, Spring Street: New York, v.25, n.6, p. 695-698, 1989.

SANDBERG, A.S.; CARLSSON, N.G.; SVANBERG, U. Effects of inositol tri-, tetra-, penta-, and hexaphosphates on in vitro estimation of iron availability. *Journal of Food Science*, Chicago, v. 54,n.1, p. 159-161, 1989.

SANTOS, A.F.O.; BASÍLIO-JÚNIOR, I.D.; SOUZA, F.S.; MEDEIROS, A.F.D.; PINTO, M.F.; SANTANA, D.P.; MACÊDO, R.O. Application of thermal analysis of binary mixtures with metformin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 93(2), p. 361-364, 2008.

SCHNEIDER, L. V Curso Extensivo de Cosmetologia. *Módulo I – Estrutura da Pele e seus Anexos*. Porto Alegre, 2000. p 2-13.

SMITH, A. Use of thermal analysis in predicting drug-adjuvantes interaction. *Analytical Proceedings*, v. 19, p. 559-561, 1982.

SOME, I.T; BOGAERTS, P.; HANUS, R.; HANOCQ, M.; DUBOIS, J. Incorporation batch effects in the estimation of drug stability parameters using an Arrhenius model. *International Journal of Pharmaceutics*, v.184, p.165-172, 1999.

SOUZA, F.S.; MACEDO, R.O.; VERAS, J.W.E. Studies of cimetidine pré-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochimica Acta*.v. 392-393, p. 99-106, 2002.

SPERANDEO, N.R.; BERTORELLO, M.M. Solid state characterization of potential protozoocidal agents – aminoisoxazolynaphthoquinones. *Thermochimica Acta*. v. 378, p. 69-77, 2001.

STORM, C.A; ELDER, D.E; Pele. *In*: RUBIN, E; GORSTEIN, F; RUBIN, R; SCWARTING, R; STRAYER, D. *Patologia: Bases clínico-patológicas da medicina*. v. 1, Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, p. 1224-91, 2006.

STRATIGOS, A.J.; KATSAMBAS, A.D. Optimal Management of Recalcitrant Disorders of Hyperpigmentation in Dark-Skinned Patients. *Am J Clin Dermatol*, v. 5, n. 3, p. 161-168, 2004.

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

SU, E.G. Formulando com Branqueadores da Pele. *Cosmetics & Toiletries (Edição em Português)*. São Paulo, v. 11, p. 57-63, mar.-abril, 1999.

SULAIMON S.S; KITCHELL, B.E. The biology of melanocytes. *Vet Dermatol*, 14: 57-65, 2003.

TAYLOR, S.C. Epidemiology of skin diseases in people of color. *Cutis*, v. 71, n.1, p.271-275, 2003.

THODY A.J; GRAHAM A. Does alpha-MSH have a role in regulating skin pigmentation in humans?. *Pigment Cell Res*, v. 1, p. 265-74, 1998.

TOMASSETTI, M.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; VECCHIO, S. Thermal analysis study of interaction between acetoaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 37, p. 949-955, 2005.

TORRE, M.; RODRIGUEZ, A.R.; SAURA-CALIXTO, F. Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral availability. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Boca Raton, v.1, n.1, p. 1-22, 1991.

TSAO, G.T.; ZHENG, Y.; LU, J., *et al.* Adsorption of heavy metal ions by immobilized phytic acid. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. v. 63-65, p. 731-740, 1997.

URBANO, G; LOPEZ-JURADO M.; ARANDA, D.; VIDAL-VALVERDE, C.; TENÓRIO, E.; PORRES, J. The role of phytic acid in legumes: ant nutrient or beneficial function? *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 56, n. 3, p. 283-294, 2000.

VASQUEZ, M; MALDONADO, H; BERNMAMAN, C; SANCHEZ JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol*, 27(1):25-7, 1988.

VERMA, R.K.; GARG, S. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 35, p. 449-458, 1994.

VICTOR, F.C.; GELBER, F.; RAO, B. Melasma: A Review. *J Cutan Med Surg*, n. 8, p. 97-192, 2004.

VIGLIOGLIA, P. A. Biologia Cutânea da Pele Normal. In: VIGLIOGLIA, P. A; RUBIN, J. *Cosmiatria II*. 2. ed. Buenos Aires: AP Americana, p. 22-37 e 59-74, 1991.

WENDLANDT, W.W. *Thermal analysis*. 3.ed. New York, 1986. 814p.

WILLIAMS, H.C. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics*. v. 13, p. 649-657, 1995.

WILKINSON, J.B.; MOORE, R.J. Cosmetologia de Harry. Madrid: Diaz de Santos, p. 3-19, 295-305 e 459-462, 1990.

WOZENSKI, J.; WOODBURN, M. Phytic acid (myoinositol hexaphosphate) and phytase activity in four cottonseed protein products. *Cereal Chemistry*, v. 52, p. 665-669, 1975.

ZHOU, J.R.; ERDMAN, J.W. Phytic acid in health and disease. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Boca Raton, v. 35, n. 6, p. 495-508, 1995.

ANEXOS

	Pág.
Anexo 01. Ficha do aluno.....	109
Anexo 02. Curriculum Lattes.....	111

Ficha do Aluno

<https://janus.usp.br/janus/alunoGeral/ficha/fichaDoAlunoParaImpressao.js>**Janus** - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FICHA DO ALUNO

9139 - 5959068/1 - André Luís Máximo Daneluti

Email:	al.danelut@usp.br
Data de Nascimento:	11/01/1980
Cédula de Identidade:	RG - 30.189.138-2 - SP
Local de Nascimento:	Estado de São Paulo
Nacionalidade:	Brasileira
Graduação:	Farmacêutico - Universidade Metodista de Piracicaba - São Paulo - Brasil - 2002

Curso:	Mestrado
Programa:	Fármaco e Medicamentos
Área:	Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula:	03/02/2009
Início da Contagem de Prazo:	03/02/2009
Data Limite:	01/12/2011
Orientador:	Prof(a). Dr(a). Jivaldo do Rosario Matos - 03/02/2009 até o presente. E-Mail: jdmatos@iq.usp.br
Proficiência em Línguas:	Inglês, Aprovado em 21/10/2010
Prorrogação:	120 dias Período de 03/08/2011 a 01/12/2011
Data de Aprovação no Exame de Qualificação:	Aprovado em 20/01/2011
Data do Depósito do Trabalho:	
Título do Trabalho:	
Data Máxima para Aprovação da Banca:	
Data de Aprovação da Banca:	
Data Máxima para Defesa:	
Data da Defesa:	
Resultado da Defesa:	

Última ocorrência: Prorrogação em 14/07/2011

Impresso em: 28/11/11 15:19:54

Ficha do Aluno

<https://janus.usp.br/janus/alunoGeral/ficha/fichaDoAlunoParaImpressao.js>

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

FICHA DO ALUNO

9139 - 5959068/1 - André Luís Máximo Daneluti

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5704-5/2	Análise Espectrométrica de Fármacos	02/03/2009	14/06/2009	150	10	100	B	N	Concluída
FBF5777-2/1	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos	16/03/2009	28/06/2009	45	0	0	-	N	Pré-matricula indeferida
QFL5715-5/2	Projetos em Análise Térmica (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	16/03/2009	25/05/2009	90	0	0	-	N	Pré-matricula indeferida
FBF5751-6/1	Introdução aos Métodos Termoanalíticos	17/08/2009	25/10/2009	150	10	95	A	N	Concluída
FBT5737-6/1	Tecnologia de Síntese de Fármacos	17/09/2009	03/12/2009	90	6	80	A	N	Concluída
FBF5777-2/2	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos	01/03/2010	13/06/2010	45	3	86.5	B	N	Concluída
FBF5778-1/3	Biofarmacotécnica: Estudo de Permeabilidade de Fármacos	20/05/2010	30/06/2010	60	0	0	-	N	Matrícula cancelada

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	25	25	29
Atividades Programadas:			
Seminários:			
Estágios:			
Total:	25	25	29

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71**Conceito a partir de 02/01/1997:**

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Prorrogação em 14/07/2011

Impresso em: 28/11/11 15:19:54

André Luís Máximo Daneluti

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Metodista de Piracicaba (2002). Pós Graduação em Cosmetologia pela Faculdade Oswaldo Cruz (2005) Mestrado em Fármaco e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (Área Produção e Controle - 2011)

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 25/10/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/0849363902258384>

Dados pessoais

Nome

André Luís Máximo Daneluti

Nome em citações bibliográficas DANELUTI, A. L. M.

Sexo

Masculino

Endereço profissional Universidade de São Paulo, Instituto de Química.

Av. Prof. Lineu Prestes, 748

Butantã

05508-900 - Sao Paulo, SP - Brasil - Caixa-Postal: 26077

Telefone: (11) 30913837 Ramal: 237 Fax: (11) 38155579

Formação acadêmica/Titulação

- 2009 Mestrado em andamento em Fármacos e Medicamentos (Conceito CAPES 4) .
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: ESTUDO TERMOANALÍTICO ENVOLVENDO ESTABILIDADE E PRÉ-FORMULAÇÃO DE ÁCIDO FÍTICO LIVRE/EMULSÃO, *Orientador:* Jivaldo do Rosário Matos.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia.
Setores de atividade: Educação.
- 2004 - Especialização em Lato Sensu em Cosmetologia . (Carga Horária: 396h).
2005 Faculdades Oswaldo Cruz, FOC, Brasil.
Título: Tratamento de cabelos danificados por colorantes oxidantes/permanentes e descolorações.
Orientador: Sandra Papesky Sabbag.
- 1998 - Graduação em Farmácia e Bioquímica .
2002 Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP, Brasil.
Título: Tratamento da Síndrome da Angústia Respiratória do Recém Nascido: Corticosteróides ou Surfactantes.

Formação complementar

- 2002 - 2003 Extensão universitária em Análises Clínicas. (Carga horária: 1138h).
Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP, Brasil.
- 2002 - 2002 Cosmetologia. (Carga horária: 72h).
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

*Atuação profissional**Áreas de atuação**Idiomas*

Inglês Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Francês Compreende Bem, Fala Bem, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Produção em C, T & A

Produção bibliográfica

Apresentações de Trabalho

1. DANELUTI, A. L. M. ; Paulo Chanel Deodato de Freitas . O SISTEMA ANTIOXIDANTE ENDÓGENO E COMPONENTES ORIUNDOS DA DIETA :MECANISMO DE AÇÃO EM CONDIÇÕES DE ESTRESSE INTENSO INDUZIDO IN VITRO E IN VIVO. 2002. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Demais tipos de produção bibliográfica

1. DANELUTI, A. L. M. . TRATAMENTO DE CABELOS DANIFICADOS POR TINTURAS/DESCOLORAÇÕES 2005 (Monografia de Conclusão de curso).
2. DANELUTI, A. L. M. ; Paulo Chanel Deodato de Freitas . O SISTEMA ANTIOXIDANTE ENDÓGENO E COMPONENTES ORIUNDOS DA DIETA :MECANISMO DE AÇÃO EM CONDIÇÕES DE ESTRESSE INTENSO INDUZIDO IN VITRO E IN VIVO. PIRACICABA: UNIMEP, 2001 (INICIAÇÃO CIENTÍFICA).

*Eventos**Participação em eventos*

1. XXXIV- Congresso Brasileiro de Farmacologia.O SISTEMA ANTIOXIDANTE ENDÓGENO E COMPONENTES ORIUNDOS DA DIETA :MECANISMO DE AÇÃO EM CONDIÇÕES DE ESTRESSE INTENSO INDUZIDO IN VITRO E IN VIVO. 2002. (Congresso).

Outras informações relevantes

Participação do 9º Congresso de Iniciação Científica da UNIMEP, orientado pelo Prof. Dr. Paulo Chanel Deodato de Freitas - 2001; Exposição do trabalho: O Sistema Antioxidante Endógeno e Componentes Oriundos da Dieta: Mecanismo de Ação em Condições de Estresse Intenso Induzido In Vitro e In Vivo.