CAPÍTULO II

Determinação do comportamento térmico do prednicarbato e excipientes, e caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do fármaco

Uma breve introdução à análise térmica foi feita neste capítulo, com especial atenção às técnicas de TG/DTG e DSC, utilizadas em todas as etapas do presente trabalho. Encontramse, também, nesta seção, os resultados de TG/DTG e DSC obtidos na avaliação do comportamento térmico do prednicarbato e excipientes, e os resultados da caracterização do produto intermediário sólido obtido na primeira etapa do processo de decomposição térmica do fármaco. Deste modo, os resultados e discussão aqui expostos devem atuar como referência para o entendimento dos demais capítulos.

> "Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."

> > (Galileu Galilei)

2.1 INTRODUÇÃO

Análise térmica é o termo utilizado para definir um "grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/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 uma atmosfera específica (HAINES, 1995; MATOS; MERCURI; ARAUJO, 2009)". Dentre as técnicas termoanalíticas (Tabela 2.1), a termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) destacam-se na área farmacêutica devido à grande importância adquirida na caracterização de materiais e no estudo de compatibilidade entre fármaco e excipientes (GIRON, 1986; OZAWA, 2000), sendo utilizadas pelos farmacêuticos há mais de 30 anos.

PROPRIEDADE FÍSICA	TÉCNICA(S) DERIVADA(S)	ABREVIATURA
Massa	Termogravimetria	TG
	Determinação isobárica de variação de massa	
	EGD	
	Análise de gás desprendido	EGA
	ETA	
	Análise por produção térmica de partículas	
Temperatura	Determinação da curva de aquecimento	т
•	Análise Térmica Diferencial	DTA
Entalpia	Calorimetria Exploratória Diferencial	DSC
Dimensões	Termodilatometria	TD
Características mecânicas	s Análise Termomecânica	ТМА
	Termomecanometria Dinâmica	DMA
Características acústicas	Termossonimetria e Termoacustimetria	TS
Características ópticas	Termoptometria	то
Características elétricas	Termoeletrometria	TE
Características magnética	a:s Termomagnetometria	ТМ

Tabela 2.1	- Proprieda	des físicas	medidas e	m análise	térmica,	técnica	termoanalíti	ca deriv	/ada
e abreviatu	ras								

Fonte: IONASHIRO; GIOLITO, 1980; adaptações: MATOS; MERCURI; ARAUJO, 2009

2.1.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e Termogravimetria/ Termogravimetria derivada (TG/DTG)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*) é definida como a "técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO; GIOLITO, 1980)". A partir dos ensaios realizados por DSC, é possível observar fenômenos físicos e químicos decorrentes da variação de energia (ΔE) da amostra em função da razão de aquecimento (β) aplicada sobre a mesma (WENDLANDT, 1986). Dentre os principais fenômenos físicos que podem ser detectados por DSC, pode-se citar: fusão, sublimação, vaporização, absorção, adsorção, dessorção, transições cristalinas, transição vítrea e transição magnética. Os fenômenos químicos ocorridos na amostra em função do aquecimento também podem ser observados nas curvas DSC, como por exemplo, as reações envolvendo cada uma das etapas de decomposição térmica da substância. Vale ressaltar que os fenômenos evidenciados por DSC podem ou não envolver variações de massa (Δm), observadas nas curvas TG/DTG.

Duas modalidades podem ser encontradas para esta técnica, dependendo do sistema de medição utilizado: DSC com compensação de potência, e DSC com fluxo de calor. No DSC com fluxo de calor, uma única fonte de calor aquece tanto a cápsula contendo a amostra quanto a cápsula de referência, ambas localizadas sobre um disco termoelétrico. O fluxo de calor, controlado por termopares conectados na porção localizada abaixo das cápsulas, é transferido para as mesmas através do disco. Este fluxo é fornecido de modo diferenciado para as cápsulas, e esta diferença é proporcional à potência fornecida aos termopares (WENDLANDT, 1986). No DSC que opera com compensação de potência, as cápsulas da amostra e referência são aquecidas em diferentes compartimentos, fato que permite estabelecer condições isotérmicas para ambas. Deste modo, a potência de entrada do forno pode ser modificada para que se possam anular as alterações de temperatura decorrentes de eventos exotérmicos ou endotérmicos ocorridos na amostra (WENDLANDT, 1986). Isto consiste em um "balanço de nulo" de temperatura, tornando possível o registro da potência fornecida para manter a condição isotérmica em função da temperatura do forno ou do material de referência. Por consequência, esta é uma medida direta do calor envolvido nos processos térmicos que ocorrem com a amostra durante o aquecimento.

A termogravimetria (TG) é a "técnica de análise térmica em que a variação de massa da amostra (perda ou ganho de massa) é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO; GIOLITO, 1980)". A partir do ensaio termogravimétrico podem ser observados fenômenos físicos, tais como, sublimação, vaporização, absorção, adsorção e dessorção, e fenômenos químicos, como, por exemplo, as reações de decomposição térmica, que podem envolver processos oxidativos ou de redução (WENDLANDT, 1986). Diferentemente dos resultados obtidos por DSC, as curvas TG só apresentam eventos térmicos cuja variação de massa (Δ m) está envolvida e a avaliação dos resultados permite determinar a estabilidade térmica do material, a composição e a estabilidade térmica dos compostos intermediários e final. As determinações quantitativas por termogravimetria podem ser obtidas diretamente a partir dos degraus de perda de massa (Δ m) em função da temperatura (T) ou do tempo (t), evidenciados nas curvas. Para facilitar tais determinações e aumentar a exatidão e precisão da medida, e ainda melhorar a visualização do início e final dos eventos térmicos, pode-se trabalhar com a curva termogravimétrica derivada (DTG).

A curva DTG corresponde a derivada primeira da curva de variação de massa em função da temperatura ou do tempo, respectivamente, *dm/dT* e *dm/dt*, e pode ser obtida por métodos de diferenciação manual dos dados de TG ou por diferenciação eletrônica do sinal de TG. A curva DTG estabelece novas possibilidades para ensaios quantitativos, visto que a área do pico sob a curva DTG é diretamente proporcional à variação de massa. Estas curvas, por permitirem a melhor visualização de eventos térmicos correspondentes à variação de massa quando comparadas com as curvas TG, facilitam, por exemplo, a diferenciação de eventos térmicos sobrepostos (PAULIK; ARNOLD, 1990). A Figura 2.1 ilustra uma curva TG hipoteticamente ideal e uma curva TG obtida experimentalmente (prática), e suas respectivas curvas DTG.



Figura 2.1. Figura representativa de uma curva TG ideal e uma curva TG prática, e suas respectivas curvas DTG

Uma série de inflexões é obtida na curva DTG em função das etapas que envolvem variação de massa na curva TG. O ponto de maior intensidade em cada uma das inflexões da curva DTG corresponde à temperatura em que a respectiva reação está ocorrendo mais rapidamente (T_{pico}). A ausência da variação de massa na curva TG origina um patamar horizontal na curva DTG, uma vez que nesta condição dm/dt=0. Pode-se atribuir ao primeiro ponto de temperatura em que dm/dt torna-se diferente de zero ($T_{dm/dt=0DTG}^{Mdx}$), para a primeira etapa de decomposição térmica, como sendo aquela temperatura em que a substância avaliada deixa de ser termicamente estável sob as condições experimentais utilizadas. No estudo de compatibilidade fármaco/excipiente realizado por termogravimetria com amostras na proporção 1:1 (massa/massa) entre estas substâncias, condição esta que permite maximizar a probabilidade de se observar qualquer interação química (MORA; CIRRI; MURA, 2006), a redução do valor desta temperatura na curva DTG permite estabelecer a existência de incompatibilidade química entre elas.

Tanto os resultados obtidos por DSC, quanto àqueles obtidos por TG/DTG, podem ser afetados pelas condições experimentais utilizadas e por características inerentes à própria amostra. Razão de aquecimento (β), atmosfera do forno, vazão do gás, composição do cadinho, tamanho e forma do forno, sensibilidade do mecanismo de registro, entre outros, são exemplos de fatores instrumentais que podem afetar os resultados. Em relação às características da amostra, pode-se citar, como exemplos, a quantidade utilizada, a granulometria, a condutividade térmica e o empacotamento da amostra. Deste modo, para que se possa garantir a total confiabilidade dos resultados obtidos e ainda possibilitar avaliações comparativas, torna-se necessário padronizar tais condições experimentais e o próprio preparo da amostra antes da realização dos ensaios (ROY; RIGA; ALEXANDER, 2002).

Neste contexto, a calibração destes equipamentos, cuja principal função é garantir que a aquisição dos dados ocorra com precisão e exatidão apropriadas, é de extrema importância na padronização do método a ser empregado. O procedimento de calibração da célula calorimétrica é realizado a partir de ensaios em que são utilizados padrões de índio e zinco metálicos (In^0 e Zn^0 , respectivamente). Essas substâncias apresentam pontos de fusão totalmente definidos e, por este motivo, são capazes de fornecer meios de comparação para qualquer instrumento (IONASHIRO; GIOLITO, 1980; Portaria INMETRO n. 029, 1995). A partir dos resultados obtidos nos procedimentos de calibração é possível determinar se o equipamento está respondendo adequadamente. Como exemplo, pode-se citar as medidas de temperatura e quantidade de fluxo de calor envolvidas na fusão. A temperatura de fusão (T_{fus}) do In^0 e a energia envolvida neste evento térmico (ΔH_{fus}) são, respectivamente, iguais a 156,6 °C e 28,7 J.g⁻¹. Utiliza-se, também, a T_{fus} (419,5 °C) do Zn⁰ para a calibração da célula calorimétrica no eixo de temperatura. Assim, a escolha dos padrões para a calibração do instrumento depende da faixa de temperatura em que se pretende trabalhar.

A calibração da termobalança, por sua vez, deve ser realizada também com substâncias padrão cujo comportamento térmico seja conhecido. Para isto, pode-se utilizar uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado (CaC₂O₄.H₂O) que apresenta curvas TG/DTG com três etapas de perda de massa bem definidas. Deste modo, os valores de perda de massa obtidos experimentalmente para esta substância são comparados com os valores teóricos calculados estequiometricamente. As etapas de perda de massa do CaC₂O₄.H₂O, substância sugerida pela farmacopéia européia para verificação das termobalanças (GIRON, 2002), ocorrem na seguinte ordem em função do aumento de temperatura: eliminação de uma molécula de água, decomposição térmica do sal anidro com eliminação de monóxido de carbono (CO) e decomposição térmica do carbonato de cálcio (CaCO₃) com eliminação de uma molécula de dióxido de carbono (CO₂). Caso os valores obtidos para a Δ m sejam discordantes, deve-se realizar toda a rotina de calibração para o eixo de massa. As temperaturas de pico (T_{pico}) podem ser utilizadas como indicação do eixo de temperatura.

2.1.2 Aplicações da análise térmica na área farmacêutica

A análise térmica tem se tornado ao longo dos anos uma importante ferramenta na área farmacêutica devido, principalmente, à diversidade de informações físicas e químicas obtidas

a partir de sua utilização. Este fato tornou esta técnica imprescindível em muitas etapas do desenvolvimento de produtos, no controle de qualidade de fármacos e excipientes, e no controle de processos farmacêuticos (GIRON, 2002). O número de trabalhos científicos encontrados na literatura envolvendo técnicas termoanalíticas aplicadas à área farmacêutica aumentou consideravelmente na última década (GIRON, 2002). Paralelamente a este fato, observou-se o interesse crescente das indústrias farmacêuticas na utilização da análise térmica. As principais aplicações encontradas nesta área concentram-se em duas grandes categorias: medições e avaliações de mudanças físicas, tais como a determinação da faixa de fusão, mudanças de fase cristalina, transições vítreas, entre outras, e aplicações destas técnicas no estudo de reações químicas, tais como as de decomposição e oxidação. Os requerimentos inseridos nas normas do ICH (*International Conference of Harmonisation*) para a caracterização e quantificação de formas polimórficas de fármacos reforçam a importância adquirida pela análise térmica neste cenário (GIRON, 2002).

A utilização de técnicas acopladas às técnicas termoanalíticas, ou mesmo a associação dos resultados de outras técnicas aos resultados obtidos por análise térmica, tais como as técnicas espectroscópicas, a difratometria de raios X, microscopias eletrônicas de varredura e transmissão, entre outras, é necessária para a interpretação de fenômenos de maior complexidade (GIRON, 2002; SOUZA; MACEDO; VERAS, 2002; ARAÚJO et al., 2003; TOMASSETTI et al., 2005; CIDES et al., 2006; LIZARRAGA; ZABALETA; PALOP, 2007; MIGDAL-MIKULI; GÓRSKA; SZOSTAK, 2007; ZHANG et al., 2008; SALVIO NETO; NOVAK; MATOS, 2009). Os produtos oriundos das etapas de decomposição térmica da espécie química avaliada podem ser identificados e ter sua estrutura química desvendada associando-se os resultados termoanalíticos com aqueles obtidos por outras técnicas tais como espectrometria de massas (EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono 13 (RMN de ¹³C) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (KAMEL; ZANDI; MASSEFSKI, 2003; PAN et al., 2006; RAJ et al., 2007; SALVIO NETO et al., 2009). ARAÚJO et al. (2003), por exemplo, estudaram a decomposição térmica da zidovudina (AZT) por meio das técnicas de DSC e TG/DTG. Os produtos sólidos intermediários definidos a partir da decomposição térmica deste fármaco 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/EM acoplado ao TG/DTA. A determinação da estrutura química destes compostos de decomposição torna-se necessária uma vez que a degradação do fármaco pode levar à perda parcial ou total da atividade desta substância, ou ainda levar à formação de compostos cuja toxicidade seja mais elevada que a do fármaco original.

Deste modo, pode-se observar uma diversidade de aplicações da análise térmica na área farmacêutica, dentre as quais podem ser citadas: (a) as determinações realizadas com o fármaco e excipientes na avaliação das temperaturas em que ocorre a decomposição dos produtos intermediários formados nos processos térmicos (ARAÚJO et al., 2003); (b) estudo de compatibilidade fármaco/excipiente (SALVIO NETO; NOVAK; MATOS, 2009); (c) avaliação de diferentes estruturas cristalinas - estudo de polimorfismo (GIRON, 1986; BARTOLOMEI et al., 1997; SPERANDEO; BERTORELO, 2001; ARAUJO et al., 2010); (d) determinações realizadas com a formulação farmacêutica em etapas do seu desenvolvimento (AVENDANO-GOMEZ et al., 2005); (e) controle de processos e identificação de substâncias e até mesmo aplicações em etapa de desenvolvimento de novos fármacos (GIRON, 2002). No estudo de compatibilidade entre fármaco e excipiente, a análise térmica adquire grande importância porque permite estudar potenciais interações físicas e químicas entre o(s)ingrediente(s) ativo(s) e excipiente(s) da fórmula, permitindo prever eventuais incompatibilidades no produto final (HARDY, 1982; SMITH, 1982; GIRON, 1986; VERMA; GARG, 1994; ARAÚJO et al., 2003; TOMASSETTI et al., 2005; MURA et al., 2005; MORA; CIRRI; MURA, 2006; SALVIO NETO; NOVAK; MATOS, 2009).

As técnicas termoanalíticas também se mostram muito importantes na realização de estudos cinéticos de reações no estado sólido, adquirindo grande interesse prático em grande número de processos tecnológicos, pois permitem determinar através de cálculos e procedimentos experimentais (HUANG et al., 2001; GALWEY; BROWN, 2002) alguns parâmetros cinéticos de reação tais como a energia de ativação (E_a) e a respectiva ordem (LERDKANCHANAPORN; DOLLIMORE; ALEXANDER, 1996; BROWN, 2001; CHENG et al., 2001; RODANTE; CATALANI; VECCHIO et al., 2002; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005; CIDES et al., 2006; FELIX et al., 2009).

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Material

O fármaco utilizado para o desenvolvimento do trabalho foi o prednicarbato (Figura 2.2), fabricado pela *Hawon Biochemical Science* CO, LTD (Korea), lote HW05PDC002 e 99,86% de pureza. Esta substância é um potente corticosteróide não halogenado, duplo-éster, que possui massa molar e fórmula molecular iguais a 488,57 g.mol⁻¹ e $C_{27}H_{36}O_8$, respectivamente, e composição elementar de 66,38; 7,43; 26,20% (C/H/O).



Figura 2.2. Estrutura química do prednicarbato

A Tabela 2.2 lista alguns excipientes normalmente encontrados em formulações farmacêuticas semi-sólidas na forma de creme, substâncias que foram utilizadas no estudo de compatibilidade com o prednicarbato e na formulação placebo utilizada para a determinação dos perfis de liberação do fármaco livre e encapsulado em sílica do tipo SBA-15, respectivamente, capítulos III e V, e cujos comportamentos térmicos foram estudados neste capítulo.

Para a realização dos ensaios por espectrometria de massas na etapa de caracterização estrutural do produto de decomposição térmica do prednicarbato, foram utilizados os solventes orgânicos acetonitrila e metanol, ambos grau HPLC e marca JTBaker, respectivamente, lotes E02C71 e C48E28. Utilizou-se, também, acetato de amônio (lote 1306658, Fluka) e água ultra-purificada (Mili-Q, Millipore).

ltem	Excipientes	Classificação	Fabricante	Lote
1	Metilparabeno	conservante	San Fu Chemical CO., Ltd	03050429 (No.1-72)
2	Propilparabeno	conservante	San Fu Chemical CO., Ltd	04050403 (No.1-74)
3	Carbômero /	doador de	Noveon	CC473BC994
	Carbopol 940	viscosidade		
4	Crosspolímero de	doador de	Permulen - Noveon	CC378CT810
	acrilato C10-30	viscosidade		
	(Permulen)			
5	Álcool estearílico/	emulsificante	Noveon	CR5022500
	Ceteareth-20			
6	Ácido láctico	ajuste de pH	PURAC biochem	0206001297
7	Óleo mineral <i>light</i>	emoliente	Ipiranga	IEX-333/05
8	Pirrolidona	agente hidratante	Ajinomoto CO, INC	505162
	carboxilato de sódio			
9	Palmitato de	emoliente	Dubois-Natural Esters	P509291
	isopropila			
10	Lactato de miristila	emoliente	ISP Technologies, Inc	015001135987
11	Estearato de glicerila	emulsificante	Oxiteno	050917M12676
12	Álcool cetílico	agente consistência	Cognis	HN6A112669

Tabela 2.2 - Excipientes utilizados em formulações farmacêuticas semi-sólidas na forma de creme e respectiva classificação, fabricante e lote atribuídos

2.2.2 Equipamentos

Foram utilizados os seguintes equipamentos para a realização das atividades:

- aparelho de ressonância magnética nuclear modelo DRX 500, série Avance (Brucker)
- balança analítica AUW220D (Shimadzu)
- célula calorimétrica modelo DSC-50 (Shimadzu)
- cromatógrafo líquido de alta eficiência modelo HP1100 (Agilent) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo modelo *Quattro micro*TM (Micromass), sistema CLAE-EM/EM
- difratômetro de raios X modelo D5000 tubo de Cu K α ($\lambda = 1.542$ Å) (Siemens/Brucker)
- espectrômetro de infravermelho modelo MB102 (Bomem)
- termobalança modelo TGA-50 (Shimadzu)
- termobalança modelo TGA-51 (Shimadzu)

2.2.3 Métodos

Os ensaios termoanalíticos foram realizados no Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito (LATIG) do Instituto de Química da USP. Foram realizadas calibrações e/ou verificações diárias da termobalança, antes da realização dos ensaios termogravimétricos, empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado conforme norma ASTM E1582-04. Realizou-se um branco com o cadinho vazio para cada condição avaliada. Antes dos ensaios por DSC, o eixo de temperatura da célula foi calibrada e/ou verificada utilizandose padrões de In⁰ ($T_{fus} = 156,6 \, ^{\circ}$ C) e Zn⁰ ($T_{fus} = 419,5 \, ^{\circ}$ C) com elevada pureza (99,99%). Empregou-se, também, o ΔH_{fus} do In⁰ (28,7 J.g⁻¹) para a calibração e/ou verificação do eixo de fluxo de calor. Da mesma maneira, antes dos ensaios por DSC obteve-se a curva em branco nas mesmas condições, empregando-se cápsulas de referência e de amostra vazias.

A avaliação do comportamento térmico do prednicarbato e dos excipientes foi realizada em célula calorimétrica, para obtenção das curvas DSC, com razão de aquecimento (β) de 10 °C.min⁻¹, no intervalo de temperatura entre 25 e 550 °C, sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹). Foram utilizadas cápsulas de Al parcialmente fechadas e massas de amostras de aproximadamente 1,5 mg. As curvas TG/DTG para caracterização térmica destes mesmos materiais foram obtidas em ensaios realizados em termobalança modelo TGA-50. Os ensaios foram efetuados sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) e β de 10 °C.min⁻¹, para uma faixa de temperatura entre 25 e 900 °C, utilizando-se cadinho de Pt e massas de amostras de aproximadamente 4 mg. Para a obtenção do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato, realizaram-se ensaios em termobalança modelo TGA-51. Os ensaios foram executados utilizando-se aproximadamente 80 mg de prednicarbato em cadinho de Pt, sob atmosfera dinâmica de ar e N₂ (50 mL.min⁻¹), a partir de duas diferentes razões de aquecimento, β_1 igual a 20 °C.min⁻¹ até 254 °C, e β_2 igual 2 °C.min⁻¹

Para a caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato foram realizados ensaios por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM) triplo quadrupolar (CLAE-EM/EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono 13 (RMN de ¹³C), DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer* 135 *in* ¹³C-*NMR*) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV). Realizou-se, também, ensaios por difratometria de raios X (DRX) para que se pudesse observar o grau de cristalinidade do produto de decomposição térmica. Os espectros de massas do prednicarbato e do produto de decomposição térmica foram obtidos por CLAE-EM/EM com a utilização de soluções na concentração de 1 µg.mL⁻¹ do composto dissolvido em acetonitrila. O cromatógrafo líquido operou sob vazão constante igual a 0,22 mL.min⁻¹ de

uma fase móvel isocrática (no modo *Flow Injection Analysis*, FIA) constituída de metanol/acetato de amônio 10 mM (97,5:2,5 - volume/volume). As substâncias analisadas foram ionizadas no modo positivo [M+H]⁺ por meio da técnica de *eletrospray ionization* (ESI⁺). As condições utilizadas na fonte de ionização do equipamento foram: temperatura de secagem igual a 100 °C, temperatura de desolvatação igual a 300 °C, vazão de gás do cone igual a 4 L.h⁻¹ e vazão do gás de desolvatação igual a 400 L.h⁻¹. As voltagens utilizadas no capilar e no cone foram, respectivamente, 3,06 kV e 23,5 kV. Utilizou-se argônio com pressão igual a 4,51 mbar como gás de dissociação e uma energia de colisão (CE) de 10 eV, para que pudessem ser obtidos os espectros de íons produtos oriundos da fragmentação dos íons precursores de interesse.

Os espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e DEPT-135 foram registrados para o prednicarbato e para o seu produto de decomposição térmica dissolvidos em clorofórmio deuterado (CDCl₃). Os experimentos para obtenção dos espectros de RMN de ¹H 1D foram realizados em uma faixa compreendida entre 0 e 8 ppm, 500 MHz. Os experimentos para o registro dos espectros de ¹³C e DEPT-135 foram obtidos entre 0 e 220 ppm, 125 MHz.

Os espectros FTIR do prednicarbato e do seu produto de decomposição térmica foram registrados na temperatura de 25°C e faixa espectral compreendida entre 4000 e 400 cm⁻¹, a partir de amostras preparadas na forma de pastilhas de KBr. Os difratogramas de raios X, por sua vez, foram obtidos a partir de ensaios realizados com estas mesmas amostras utilizando-se o método do pó. As amostras foram prensadas em uma lâmina de vidro e analisadas em um intervalo de 3 a 65° (20) com um passo de 0,05 (20) e 1 segundo por passo, utilizando-se 40 KW e 40 μ A para o difratômetro. A interpretação dos difratogramas foi feita por meio do software Diffracplus com o banco de dados *International Centre for Diffraction Data 12 Campus Boulevard Newtown Square*, PA 19073-3273 U.S.A.

2.3 RESULTADOS E DISCUSÃO

2.3.1 Comportamento térmico do prednicarbato

As curvas TG/DTG do prednicarbato (Figura 2.3) mostraram que a substância é termicamente estável até aproximadamente 200 °C, apresentando quatro etapas de perda de massa a partir desta temperatura. A curva DSC mostrou um evento endotérmico entre 175 e 200 °C que indicou a fusão deste composto ($T_{onset} = 183$ °C; $\Delta H_{fus} = 75,6 \text{ J.g}^{-1}$). Nesta faixa de temperatura as curvas TG/DTG não mostraram qualquer variação de massa. O segundo evento observado na curva DSC do prednicarbato foi também endotérmico, o qual teve início imediatamente após a completa fusão da substância e corresponde ao seu primeiro estágio de decomposição térmica ($T_{onset TG} = 243$ °C; $T_{dm/dt=0DTG}^{Máx} = 195$ °C).



Figura 2.3. Curvas TG/DTG e DSC do prednicarbato obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

A Tabela 2.3 apresenta as perdas de massa (Δm , %) referentes às etapas de decomposição térmica do prednicarbato e as temperaturas de pico (T_{pico}) encontradas nas curvas DSC e DTG desta substância.

Prednicarbato	fusão	eventos de decomposição térmica*			
		1°	2°	3°	4 °
$T_{onset DSC}(^{\circ}C)$	183	-	-	-	-
$T_{pico DSC}(^{\circ}C)$	187	254	333	452	-
$T_{pico DTG}(^{\circ}C)$	-	264	339	404	543
Δm_{TG} (%)	-	20,7	28,4	7,6	42,6

 Tabela 2.3 - Resultados da análise térmica do prednicarbato

* as curvas DSC foram obtidas entre 25 e 550 °C

2.3.2 Comportamento térmico dos excipientes

Metilparabeno

As curvas TG/DTG do metilparabeno, substância utilizada como conservante de formulações farmacêuticas, mostraram que a espécie química é termicamente estável até aproximadamente 123 °C ($T_{dm/dt=0\,DTG}^{M\acute{a}x}$, Figura 2.4). A partir dessa temperatura, perdeu massa em uma única etapa. A curva DSC evidenciou um evento endotérmico entre 124 e 145 °C (Figura 2.4), faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG apresentaram uma insignificante variação de massa. Este evento térmico é característico da fusão deste material, com início extrapolado em 125,5 °C ($T_{onset DSC}$). A completa fusão do material foi observada em 126,7 °C ($T_{pico DSC}$). Outro evento endotérmico observado na curva DSC teve início logo após a fusão do material e corresponde à única etapa de perda de massa observada na sua curva TG ($\Delta m = 99,3\%$). O perfil das curvas TG/DTG e DSC para este último evento térmico é característico de processo de volatilização da substância. Este fato é confirmado com o lento aquecimento do material, uma vez que a porção volátil liberada e coletada em um tubo resfriado corresponde ao mesmo material de partida.

Propilparabeno

As curvas TG/DTG do propilparabeno, outro excipiente utilizado como conservante de formulações, mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 124 °C ($T_{dm/dt=0DTG}^{M\acute{a}x}$, Figura 2.5). A partir dessa temperatura, perdeu massa em uma única etapa, evento térmico que corresponde à volatilização do material, similar ao observado para o metilparabeno. A curva DSC apresentou um evento endotérmico entre 90 e 115 °C (Figura 2.5), faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG não mostraram perda de massa significativa. Este evento térmico é característico da fusão do material. Outro evento

endotérmico da curva DSC se iniciou logo após a fusão do material e corresponde à volatilização do propilparabeno, apresentando uma perda de massa de 99,6% na curva TG e $T_{pico DTG}$ em 242 °C (temperatura em que a taxa de perda de massa foi maior).



Figura 2.4. Curvas TG/DTG e DSC do metilparabeno obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)



Figura 2.5. Curvas TG/DTG e DSC do propilparabeno obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Lactato de Miristila

O lactato de miristila, emoliente utilizado em formas farmacêuticas semi-sólidas, mostrou-se termicamente estável até aproximadamente 100 °C ($T_{dm/dt=0 DTG}^{Mdx}$). A partir dessa temperatura, as curvas TG/DTG deste excipiente apresentaram uma única etapa de perda de massa (Figura 2.6), evento térmico correspondente à volatilização desta substância ($\Delta m =$ 98,8%; $T_{pico DTG} = 256$ °C). A curva DSC do lactato de miristila mostrou um único evento endotérmico entre 120 e 280 °C (Figura 2.6), faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG mostraram perda de massa devido a volatilização do material.



Figura 2.6. Curvas TG/DTG e DSC do lactato de miristila obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Pirrolidona Carboxilato de Sódio

A análise térmica do excipiente pirrolidona carboxilato de sódio, agente hidratante utilizado em formulações farmacêuticas semi-sólidas, demonstrou que esta substância perdeu massa em três etapas principais, com início a partir da temperatura ambiente (Figura 2.7). A primeira etapa de perda de massa apresentou $T_{pico DTG}$ em 66 °C e variação de massa (Δm)

igual a 44,8%. O segundo evento térmico da curva TG correspondeu a uma perda de massa igual a 25,0%, com T_{pico DTG} em 364 °C. O terceiro evento térmico observado apresentou 6,6% de perda de massa. A curva DSC desta substância apresentou cinco eventos endotérmicos (Figura 2.7). Os quatro primeiros eventos apresentaram T_{pico DSC}, respectivamente, em 111, 118, 125 e 140 °C, faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG apresentaram uma perda de massa (Δ m) igual a 44,8%. Com o término dos eventos térmicos observados na faixa de temperatura compreendida entre 100 e 160 °C, evidenciou-se um evento endotérmico com T_{pico DSC} em 357 °C, correspondente ao evento na curva TG com perda de massa (Δ m) igual a 25,0%.



Figura 2.7. Curvas TG/DTG e DSC da pirrolidona carboxilato de sódio obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Palmitato de Isopropila

Outro excipiente que atua como emoliente em formulações farmacêuticas semi-sólidas de uso tópico é o palmitato de isopropila. A partir da análise termoanalítica desta substância, observou-se que este composto é termicamente estável até aproximadamente 100 °C ($T_{dm/dt=0 DTG}^{Máx}$, Figura 2.8). A partir desta temperatura o material perdeu massa em uma única etapa ($\Delta m = 99,6\%$), com $T_{pico DTG}$ em 258 °C. A curva DSC do palmitato de isopropila

mostrou um único evento endotérmico que ocorreu entre 100 e 225 °C, evento característico de um processo de volatilização (Figura 2.8).



Figura 2.8. Curvas TG/DTG e DSC do palmitato de isopropila obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Óleo Mineral Light

As curvas TG/DTG obtidas para o excipiente óleo mineral *light*, substância que assim como os excipientes lactato de miristila e o palmitato de isopropila atua como emoliente em formulações farmacêuticas de uso tópico na forma de creme, evidenciaram que a espécie é termicamente estável até aproximadamente 140 °C ($T_{dm/dt=0\,DTG}^{Máx}$, Figura 2.9). A partir desta temperatura, perde massa em uma única etapa ($\Delta m = 99,1\%$), evento térmico característico da volatilização desta espécie química ($T_{pico \ DTG} = 306$ °C). A curva DSC obtida para o óleo mineral *light* mostrou um evento endotérmico com T_{pico} em 251 °C (Figura 2.9), correspondente a uma única etapa de perda de massa.



Figura 2.9. Curvas TG/DTG e DSC do óleo mineral *light* obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Estearato de Glicerila

Alguns agentes emulsificantes, excipientes utilizados no preparo de emulsões, foram avaliados por análise térmica neste trabalho. Como exemplos de emulsões na área farmacêutica, podem ser citados os cremes e as loções, formas farmacêuticas muito utilizadas na veiculação de fármacos de uso tópico (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2005). Os agentes emulsificantes estearato de glicerila e álcool estearílico, substâncias muito empregadas neste tipo de formulação farmacêutica, tiveram o comportamento térmico avaliado por TG/DTG e DSC. As curvas TG/DTG obtidas para o estearato de glicerila (Figura 2.10) demonstraram que esta substância apresentou-se termicamente estável até aproximadamente 100 °C ($T_{dm/dt=0\,DTG}^{Mdx}$). A partir desta temperatura, perdeu massa em duas etapas consecutivas devido a decomposição térmica do material. No primeiro evento, observou-se T_{pico} DTG em 253 °C e perda de massa (Δ m) igual a 17,2%. No segundo, a Δ m foi igual a 79,1% e T_{pico} DTG em 403 °C. A curva DSC obtida para o estearato de glicerila (Figura 2.10) mostrou dois eventos endotérmicos entre a temperatura ambiente e aproximadamente 75 °C, faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG não mostraram variação de massa. Estes eventos térmicos

correspondem a mudanças do estado físico do material. Outro evento térmico observado na curva DSC ocorreu após 400 °C, com T_{pico} em 437 °C. Este evento exotérmico foi atribuído à decomposição do material e corresponde ao segundo evento de perda de massa encontrado nas curvas TG/DTG.



Figura 2.10. Curvas TG/DTG e DSC do estearato de glicerila obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Álcool Estearílico

O álcool estearílico apresentou-se termicamente estável até aproximadamente 135°C ($T_{dm/dt=0DTG}^{Máx}$, Figura 2.11). A partir desta temperatura perdeu massa em duas etapas, eventos correspondentes à decomposição térmica da substância, com valores de T_{pico} encontrados em 254 e 383 °C na curva DTG. A curva DSC do álcool estearílico apresentou quatro eventos térmicos (Figura 2.11). Os dois primeiros foram eventos endotérmicos que ocorreram entre 25 e 75 °C, faixa de temperatura em que as curvas TG/DTG não apresentaram variação de massa, são eventos térmicos de origem física. Estes eventos endotérmicos com $T_{pico DSC}$ em 44,2 e 56,6 °C correspondem à fusão completa da espécie química a partir de dois diferentes estados cristalinos. O terceiro evento evidenciado na curva DSC foi também endotémico ($T_{pico} = 204$

°C) e se refere à primeira etapa de perda de massa ($\Delta m_{TG} = 81,3\%$, $T_{pico \ DTG} = 254$ °C). O quarto evento observado na curva DSC, desta vez exotémico ($T_{pico \ DSC} = 433$ °C), corresponde a segunda etapa de perda de massa ($\Delta m_{TG} = 18,8\%$, $T_{pico \ DTG} = 383$ °C) do material.



Figura 2.11. Curvas TG/DTG e DSC do álcool estearílico obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Álcool Cetílico

A avaliação das curvas TG/DTG do excipiente álcool cetílico, agente de consistência da formulação, demonstrou que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 135 °C ($T_{dm/dt=0 DTG}^{M\acute{a}x}$, Figura 2.12). Uma única etapa de perda de massa foi observada a partir dessa temperatura ($\Delta m = 99,6\%$, $T_{pico DTG} = 248$ °C). A curva DSC apresentou dois eventos endotérmicos, sendo que o primeiro teve seu início extrapolado (T_{onset}) em 43,4 °C (Figura 2.12). Nesta região as curvas TG/DTG não apresentaram variação de massa, fato que confirma se tratar de um evento térmico de natureza física, característico de fusão do material. O segundo evento evidenciado na curva DSC apresentou T_{pico} em 207 °C, correspondente à única etapa de perda de massa observada nas curvas TG/DTG, característico da volatilização desta espécie química.



Figura 2.12. Curvas TG/DTG e DSC do álcool cetílico obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Carbopol 940

Os excipientes carbopol 940 e crosspolímero de acrilato C10-30 são substâncias classificadas como doadores de viscosidade, muito utilizadas nas formulações farmacêuticas semi-sólidas e em especial nas emulsões na forma de creme. As curvas TG/DTG obtidas para o carbopol 940 mostraram cinco eventos térmicos de perda de massa deste material (Figura 2.13). O primeiro evento evidenciado na curva DTG apresentou T_{pico} em 49 °C, correspondente à primeira etapa de perda de massa observada na curva TG ($\Delta m = 4,2\%$). Atribui-se a esta etapa a perda de substâncias voláteis e água superficial presente no material, pois nenhuma outra variação de massa foi evidenciada entre 105 e 200 °C. Outros três eventos térmicos foram observados na curva DTG a partir desta temperatura, os quais se referem à decomposição térmica deste excipiente. As temperaturas em que estes três eventos apresentaram a maior taxa de perda de massa ($T_{pico DTG}$) foram observadas em 250, 320 e 418 °C, correspondendo, respectivamente, a variações de massa (Δm) iguais a 7,6%, 18,3% e 53,6%. Um último evento de decomposição térmica foi observado entre 520 e 900 °C, apresentando $\Delta m_{TG} = 14,4\%$. A curva DSC obtida para a amostra de carbopol 940 apresentou quatro eventos térmicos bem definidos (Figura 2.13). O primeiro evento observado foi

endotérmico e está relacionado à perda de material volátil até 105 °C. Os outros três são devido a decomposição térmica desta espécie química e de seus intermediários de reação, sendo o segundo e o quarto eventos endotérmicos, e o terceiro, exotérmico. Estes eventos térmicos apresentaram, respectivamente, $T_{pico DSC}$ em 55, 240, 313 e 342 °C.



Figura 2.13. Curvas TG/DTG e DSC do carbopol 940 obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Crosspolímero de Acrilato C10-30

Os resultados termoanalíticos obtidos para o excipiente crosspolímero de acrilato C10-30 mostraram cinco eventos de perda massa a partir das curvas TG/DTG. O primeiro evento apresentou $T_{pico \ DTG}$ em 56 °C e uma perda de massa igual (Δm_{TG}) a 2,9% (Figura 2.14). Este evento está relacionado à perda de substâncias voláteis e de água superficial do material. Nenhuma variação de massa (Δm) foi observada entre 105 e 170 °C. Outros três eventos térmicos foram evidenciados na curva DTG e se referem à decomposição do crosspolímero. Os valores de $T_{pico \ DTG}$ encontrados para cada um deles foram 247, 318 e 413 °C, apresentando, respectivamente, perdas de massa iguais a 9,5%, 17,6% e 54,8%. O último evento térmico da curva TG/DTG foi encontrado entre 550 e 900 °C, com $\Delta m_{TG} = 7,8\%$. A curva DSC obtida para o crosspolímero apresentou cinco eventos térmicos (Figura 2.14). O primeiro deles foi endotérmico e apresentou $T_{pico DSC}$ em 48 °C, correspondente ao primeiro evento de perda de massa observado na curva TG/DTG. O terceiro e o quinto eventos foram exotérmicos e apresentaram $T_{pico DSC}$ em 307 e 452 °C. Os demais eventos encontrados na curva DSC foram endotérmicos (T_{pico} em 231 e 342 °C). Os últimos quatro eventos evidenciados corresponderam à perda de massa por decomposição térmica do material e de seus intermediários de reação.



Figura 2.14. Curvas TG/DTG e DSC do crosspolímero de acrilato C10-30 obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

Ácido Láctico

O excipiente ácido láctico é muito utilizado em formulações farmacêuticas líquidas e semi-sólidas para o acerto de pH. As curvas TG/DTG desta substância apresentaram três eventos térmicos de perda de massa (Figura 2.15). O primeiro deles ocorreu na faixa de temperatura compreendida entre 25 e 105 °C, com uma perda de massa (Δm) igual a 16,7% e T_{pico DTG} em 55°C. O segundo evento térmico observado na curva TG/DTG corresponde a uma etapa de decomposição térmica do ácido láctico, com T_{pico DTG} e Δm _{TG} iguais a 169 °C e 79,5%, respectivamente. O terceiro evento evidenciado na curva DTG se refere à segunda etapa de decomposição térmica do material ($T_{pico DTG} = 255 \text{ °C}$, $\Delta m_{TG} = 2,8\%$). A curva DSC do ácido láctico apresentou dois eventos endotérmicos (Figura 2.15), os quais correspondem as duas primeiras etapas de perda de massa observadas nas curvas TG/DTG ($\Delta m_{TG} = 16,7\%$ e 79,5%, respectivamente). Os valores de $T_{pico DSC}$ encontrados para estes eventos foram 72 e 133 °C.



Figura 2.15. Curvas TG/DTG e DSC do ácido láctico obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min⁻¹)

2.3.3 Caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato

O produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato foi obtido em ensaios realizados por termogravimetria sob atmosfera dinâmica de ar e de N₂ (Figura 2.16). A determinação do íon com m/z 489 no espectro de massas obtido por CLAE-EM para a amostra de prednicarbato ionizado no modo positivo (Figura 2.17) indicou a presença desta molécula na forma monoprotonada [M+H]⁺. Os íons com m/z 471, 381, 307 e 115 foram originados na própria fonte de ionização do equipamento pela fragmentação do prednicarbato monoprotonado, fato comprovado pela presença destes mesmos íons no espectro de íons produtos de m/z 489. O íon com m/z 283 apresentou-se

como a principal impureza deste material, uma vez que não foi evidenciado no espectro de massas de íons produtos do íon m/z 489 (Figura 2.17).



Figura 2.16. Curvas TG/DTG do prednicarbato obtidas sob atmosfera dinâmica de ar e N_2 (50 mL.min⁻¹)



Figura 2.17. Espectro de massas do prednicarbato, obtido por ionização no modo positivo (ESI^+) , e espectro de massas de íons produto do íon m/z 489

O espectro de massas do produto de decomposição térmica do prednicarbato obtido por ensaio termogravimétrico sob atmosfera dinâmica de N₂ apresentou o íon m/z 399 como majoritário (Figura 2.18). Os demais íons presentes neste espectro de massas com m/zmenores que o 399 foram originados pela fragmentação deste próprio íon na fonte de ionização do equipamento, uma vez que também estiveram presentes em seu espectro de massas de íons produtos. O espectro de massas adquirido para o produto originado na primeira etapa de decomposição térmica do prednicarbato, sob atmosfera dinâmica de ar, apresentou, também, o íon m/z 399 como predominante (Figura 2.19). Deste modo, os resultados obtidos por CLAE acoplado à espectrometria de massas demonstraram que a primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato originou um composto com 90 unidades de massa molecular a menos que a molécula de prednicarbato, tanto em atmosfera dinâmica de ar, quanto de N₂.



Figura 2.18. Espectro de massas (ESI⁺) do produto de decomposição térmica do prednicarbato originado em atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹), e espectro de massas de íons produto do íon m/z 399



Figura 2.19. Espectro de massas (ESI⁺) do produto de decomposição térmica do prednicarbato originado em atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min⁻¹), e espectro de massas de íons produto do íon m/z 399

Os espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e DEPT-135 foram obtidos a partir de amostra de prednicarbato e do composto originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica deste corticosteróide, sob atmosfera dinâmica de N₂. Realizou-se uma avaliação comparativa entre os espectros provenientes dos ensaios realizados com o prednicarbato isolado e aqueles provenientes do produto de decomposição térmica desta substância (Tabela 2.4). Informações obtidas em literatura sobre análise por RMN de compostos esteroidais (RACHWAL; POP; BREWSTER, 1996; MARTINI et al., 2006) auxiliaram na interpretação dos resultados.

Número do átomo de carbono	DEPT-135	RMN de ¹³ C $\delta_{\rm C}(ppm)$	RMN de ¹ H $\delta_{\rm H}(ppm)$
1	СН	156,08	7,27 t (<i>J</i> =10,0Hz; 1,0Hz)
2	CH	127,77	6,27 dd (<i>J</i> =10,0Hz; 1,8Hz)
3	N/A	186,45	N/A
4	СН	122,39	6,02 t (<i>J</i> =1,8Hz; 1,0Hz)
5	N/A	169,84	N/A
6	CH_2	27,07	Ha 2,34 dd
			Hβ 2,57 ddd
7	CH_2	30,38	Ηα 1,14
			Ηβ 2,11
8	CH	31,11	2,15 m
9	CH	54,85	1,17
10	N/A	43,93	N/A
11	CH	69,75	4,51
12	CH_2	39,52	Ηα 2,14
			Ηβ 1,87
13	N/A	47,50	N/A
14	CH	51,58	1,67 m
15	CH_2	23,93	Ha 1,83 m
			Hβ 1,49 m
16	CH_2	33,72	Ηα 1,20
			Hβ 2,85 ddd
17	N/A	96,50	N/A
18	CH ₃	16,28	1,02 s
19	CH ₃	21,01	1,45 s
20	N/A	198,83	N/A
21	CH_2	67,01	4,91;4,68 dd (<i>J</i> =70,0Hz)
22	N/A	174,01	N/A
23	CH_2	31,85	2,47 ddd
24	CH ₃	8,95	1,18 t
25	N/A	154,22	N/A
26	CH_2	64,67	4,16 m
27	CH ₃	14,11	1,29 t

Tabela 2.4 - Dados obtidos por RMN do prednicarbato* em CDCl₃. Deslocamento químico (δ) é dado em ppm; mutiplicidade e constante de acoplamento (*J*) em Hz

N/A: não se aplica - J e carbono quaternário (DEPT-135 e RMN de ¹H)

Multiplicidade é indicada como s (singleto), d (dubleto), t (tripleto) ou m (multipleto)

* $\delta_{\rm H}(ppm)$ do grupo químico OH não está incluído.

A avaliação comparativa entre os espectros de RMN de ¹³C e DEPT-135 do prednicarbato e do produto de decomposição térmica deste fármaco (Figura 2.20) permitiu observar 3 carbonos a menos no espectro do último composto, decorrente do desaparecimento dos sinais em 14,1 ppm (C₂₇, CH₃), 64,5 ppm (C₂₆, CH₂) e 154,2 ppm (C₂₅, C_{quaternário}). Os sinais característicos do C₂₁ (65,36 ppm, CH₂), C₂₂ (173,85 ppm, C_{quaternário}), C₂₃ (31,86 ppm, CH₂) e C₂₄ (9,01 ppm, CH₃) permaneceram neste espectro, enquanto que o deslocamento químico característico do C₁₇ no espectro do prednicarbato (96,50 ppm, C_{4°}) não foi evidenciado no espectro deste composto de decomposição. Um novo sinal, entretanto, foi observado em 152,3 ppm (C_{quaternário}). O aparecimento deste sinal refere-se ao C₁₇ que neste composto de decomposição aparece como C_{sp}², originado pela eliminação de uma das cadeias laterais ligadas a este átomo de carbono. A dupla ligação formada entre C₁₇ e C₁₆ também pode ser evidenciada pela modificação do deslocamento químico do C₁₆, que no espectro do composto de decomposição foi observado em 143,4 ppm (CH).



Figura 2.20. Espectros de RMN de ¹³C e DEPT-135 do prednicarbato (a) e do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica deste fármaco (b), obtidos em CDCl₃.

No espectro de RMN de ¹H do composto proveniente da decomposição térmica do prednicarbato, foi possível observar o desaparecimento de um tripleto (1,29 ppm, 3H) e um multipleto (4,16 ppm, 2H) quando comparado ao espectro de RMN de ¹H do prednicarbato (Figura 2.21). Estas modificações foram originadas pela eliminação dos hidrogênios ligados

ao C_{27} e C_{26} , respectivamente. O aparecimento de um sinal em 6,74 ppm no espectro do composto de decomposição se refere ao hidrogênio ligado ao C_{16} (1H).



Figura 2.21. Espectros de RMN de ¹H do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica do prednicarbato (a) e do prednicarbato (b), obtidos em CDCl₃.

Os espectros FTIR do prednicarbato e do produto originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica deste fármaco sob atmosfera dinâmica de N₂ e ar (Figura 2.22) foram avaliados de modo comparativo. Em 1752 cm⁻¹ o espectro FTIR do prednicarbato apresentou uma banda de estiramento y C=O característica de grupo químico éster (C₂₂) e grupo químico carbonato (C₂₅). A presença de bandas em 1282 cm⁻¹ e 1083 cm⁻¹ neste mesmo espectro se referem, respectivamente, à banda de estiramento y_{as} C-O de grupo carbonato e à banda de estiramento y_s C-O de grupo éster. A presença de uma banda menos intensa em 1749 cm⁻¹ e da banda em 1083 cm⁻¹ nos espectros FTIR dos produtos de decomposição térmica demonstraram a permanência de grupo químico éster nestas moléculas. Em 1665 cm⁻¹ foi observado no espectro FTIR do prednicarbato uma banda de estiramento yC=O característica de grupo químico semi-quinona (C₃). Do mesmo modo, a presença da banda em 1658 cm⁻¹ nos espectros dos produtos de decomposição térmica indica a permanência deste grupo químico. O desaparecimento da banda em 1280 cm⁻¹ e a presença de uma banda menos intensa em torno de 1750 cm⁻¹ nos espectros de absorção na região do infravermelho dos produtos originados na primeira etapa de decomposição térmica do fármaco permite

estabelecer uma correlação entre esta etapa de decomposição térmica com a perda do grupo carbonato.



Figura 2.22. Espectros FTIR do prednicarbato (a) e do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica deste fármaco em atmosfera dinâmica de N_2 (b) e ar (c)

Os resultados obtidos para estas mesmas amostras em ensaios por DRX (Figura 2.23) mostraram que o produto originado na primeira etapa de decomposição térmica do prednicarbato em atmosfera dinâmica de N_2 e ar não apresentaram estrutura cristalina ordenada.



Figura 2.23. Difratogramas de raios X obtidos para as amostras de prednicarbato (a) e do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica deste fármaco em atmosfera dinâmica de N_2 (b) e ar (c)

A partir dos resultados obtidos por CLAE acoplado à espectrometria de massas, RMN de ¹H, RMN de ¹³C, DEPT-135 e espectroscopia de absorção na região do infravermelho, determinou-se que a primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato ocorreu com a eliminação do grupo químico carbonato ligado ao C_{17} , conforme apresentado na Figura 2.24 (SALVIO NETO et al., 2009).



Figura 2.24. Primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicabato obtida por termogravimetria

2.4 CONCLUSÃO

A utilização das técnicas de DSC e TG/DTG permitiu avaliar o comportamento térmico do prednicarbato e de excipientes normalmente utilizados em formulações farmacêuticas semi-sólidas na forma de creme. Uma pequena quantidade de amostra foi utilizada em cada ensaio (cerca de 1,5 e 4 mg, respectivamente, para obtenção das curvas DSC e TG/DTG), apresentando-se como uma vantagem da análise térmica sobre muitas técnicas convencionais de análise e de caracterização. Diversas informações físicas e químicas das substâncias avaliadas foram adquiridas a partir dos resultados obtidos, tais como a estabilidade térmica sob as condições experimentais utilizadas e a faixa de fusão quando existente. Com os resultados obtidos por TG/DTG para o prednicarbato foi possível observar que esta substância permaneceu termicamente estável até aproximadamente 200 °C. A estreita faixa de fusão (ΔT) observada na curva DSC deste corticosteróide mostrou se tratar de uma amostra com elevado grau de pureza. A utilização de outras técnicas, tais como RMN, CLAE acoplada à espectrometria de massas e espectroscopia de absorção na região do infravermelho, fez-se necessária para determinar a estrutura do composto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do fármaco. Neste caso, a associação de resultados permitiu solucionar esta atividade de maior complexidade. Com a utilização da TG, originou-se o produto sólido proveniente do processo de decomposição térmica da substância, possibilitando, ainda, seu isolamento com elevado grau de pureza. Deste modo, torna-se possível utilizar este composto como substância de referência em inúmeros ensaios que envolvam o estudo de estabilidade térmica de produtos farmacêuticos que contenham o prednicarbato como princípio ativo.

Por fim, a análise térmica demonstrou ser uma importante ferramenta na área farmacêutica, por ser capaz de auxiliar de modo rápido e confiável à caracterização de substâncias, tanto em etapas do desenvolvimento de produtos, quanto no controle de qualidade de fármacos e excipientes.

2.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 8.ed. Philadelphia, London: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.404-409.

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 excipients used in solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, v.206, p.303-314, 2003.

ARAUJO, G.L.B.; FARIA, D.L.A.; ZAIM, M.H.; CARVALHO, F.M.S.; ANDRADE, F.R.D.; MATOS, J.R. Thermal studies on polymorphic structures of tibolone. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2010. doi: 10.1007/s10973-009-0580-8. [No Prelo].

AVENDANO-GOMEZ, J.R.; JGROSSIORD, J.L.; CLAUSSE, D. Study of mass transfer in oil-water-oil multiple emulsions differential scanning calorimetry. *Journal of Colloid and Interface Science*, v.290, p.533-545, 2005.

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

Portaria INMETRO n. 029 de 1995. Vocabulário internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia. INMETRO/SENAI - Departamento Nacional, Rio de Janeiro, Brasil, 2007. 72p.

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).

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

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.

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.

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

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.

HAINES, P.J. *Thermal methods of analysis*: principles, application and problems. London: Champman & Hall, 1995. 286p.

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

HUANG, Y.; CHENG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. The thermal analysis study of the drug captopril. *Thermochimica Acta*, v.367, p.43-58, 2001.

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

KAMEL, A.M.; ZANDI, K.S.; MASSEFSKI, W.W. Identification of the degradation product of ezlopitant, a non-peptidic substance p antagonist receptor, by hydrogen deuterium Exchange, eletrospray ionization tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.31, p.1211-1222, 2003.

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.

LIZARRAGA, E.; ZABALETA, C.; PALOP, J.A. Thermal stability and decomposition of pharmaceutical compounds. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.89, n.3, p.783-792, 2007.

MARTINI, S.; BONECHI, C.; CASOLARO, M.; CORBINI, G.; ROSSI, C. Drug-protein recognition processes investigated by NMR relaxation data: a study on corticosteroid-albumin interactions. *Biochemical Pharmacology*, v.71, p.858-864, 2006.

MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; ARAUJO, G.L.B. Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamento: análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.32-65.

MIGDAL-MIKULI, A.; GÓRSKA, N.; SZOSTAK, E. Phase transition and thermal decomposition of [Al(DMSO)₆]Cl₃. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.90, n.1, p.223-228, 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.

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.

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.267-270, 2005.

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

PAN, C.; LIU, F.; JI, Q.; WANG, W.; DRINKWATER, D.; VIVILECCHIA, R. The use of LC/MS, GC/MS and LC/NMR hyphenated techniques to identify a drug degradation product in pharmaceutical development. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.40, p.584-590, 2006.

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.

RACHWAL, S.; POP, E.; BREWSTER, M.E. Structural studies of loteprednol etabonate and other analogs of prednisolone using NMR techniques. *Steroids*, v.61, p.524-530, 1996.

RAJ, T.J.S.; BHARATI, C.H.; RAO, K.R.; RAO, P.S.; NARAYAN, G.K.A.S.S.; PARIKH, K. Identification and characterization of degradation products of dicloxacillin in bulk drug and pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.43, p.1470-1475, 2007.

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 aids the development of a differential scanning calorimetry Standard test procedure for pharmaceuticals. *Thermochimica Acta*, v.392/393, p.399-404, 2002.

SALVIO NETO, H.; NOVÁK, C.; MATOS, J.R. Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi solid pharmaceutical form. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.97, n.1, p.367-374, 2009.

SALVIO NETO, H.; BARROS, F.A.P.; CARVALHO, F.M.S.; MATOS, J.R. Thermal analysis of prednicarbate and characterization of thermal decomposition product. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2010. doi: 10.1007/s10973-009-0419-3. [No Prelo].

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

SOUZA, F.S.; MACEDO, R.O.; VERAS, J.W.E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochimica Acta*, v.392-93, 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.

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.

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.

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

ZHANG, W.; LUO, Y.; LI, J.; LI, X. Thermal decomposition of aminonitrobenzodifuroxan. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*, v.33, n.3, p.177-181, 2008.