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

Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente
de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica
da tuberculose

Ricardo Alves

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos

São Paulo
2007

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

Alves, Ricardo
A474e Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente
de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica
da tuberculose / Ricardo Alves. -- São Paulo, 2007.
90p.

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

1. Fármaco : Controle de qualidade 2. Análise térmica :
Química 3. Quimioterapia : Tuberculose 4. Tecnologia
farmacêutica I. T. II. Matos, Jivaldo do Rosário, orientador.

615.19015 CDD

Ricardo Alves

Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente
de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica
da tuberculose

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos
orientador/presidente

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF – USP

Prof. Dr. Fernando Luís Fertonani
IBILCE - UNESP

São Paulo, 30 de novembro de 2007.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Relatório de Defesa

Relatório de defesa pública de Dissertação do(a) Senhor(a) Ricardo Alves no Programa: Fármaco e Medicamentos, do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos 30 dias do mês de novembro de 2007, no(a) Auditório realizou-se a Defesa da Dissertação do(a) Senhor(a) Ricardo Alves, apresentada para a obtenção do título de Mestre em Fármaco e Medicamentos - Área: Produção e Controle Farmacêuticos, intitulada:

"Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipientes de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Vínculo do Docente	Sigla da Unidade	Resultado
Jivaldo do Rosario Matos	Presidente	IQ - USP	Aprovado
Fernando Luis Fertoni	Titular	UNESP - Externo	Aprovado
Silvia Storpirtis	Suplente	FCF - USP	Aprovado
Resultado Final: Aprovado			
Parecer da Comissão Julgadora *			

Comentários da Defesa (opcional)

Eu, _____, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 30 dias do mês de novembro de 2007.

Fernando Luis Fertoni

Silvia Storpirtis

Jivaldo do Rosario Matos
Orientador(a)

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

Nos termos do artigo 110, do RG-USP, encaminhe-se o presente relatório à CPG, para homologação.

Impresso em: 18/12/2007

**A toda minha Família:
Meus pais,
Meus irmãos,
Meus sobrinhos.
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.

Aos Professores doutores, Jivaldo do Rosário Matos e Sílvia Storpirtis, pela amizade, orientação, incentivo e confiança.

À minha amiga Maria José Martins de Souza (Zezé) pela amizade, pela torcida, por todo apoio neste período.

Aos meus amigos do LATIG: Lucildes, Gabriel, Nara, Luís, Renato, Magali, Hélio, Thaís, Floripes, Hitomi e Dulce pela amizade e ajuda em diversos momentos.

Aos meus amigos da pós-graduação José Eduardo e Miller pela amizade, apoio e agradável convivência.

Ao Dr. Flávio Carvalho, do Instituto de Geociências da USP, pela valiosa contribuição nas análises de raios X.

Aos Professores doutores, Juliana Maldonado Marchetti e Fernando Luís Fertonani, pelas valiosas sugestões feitas durante o exame de qualificação.

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 FURP (não citarei nomes por receio de cometer injustiças) pela amizade e torcida.

À Fundação para o Remédio Popular (FURP), à Gerência de Divisão Industrial e especialmente ao Gerente do Desenvolvimento Farmacotécnico, Dárcio Calligaris, pelo auxílio concedido para execução deste trabalho.

Aos meus pais Eurípedes e Neusa, aos meus irmãos Marcelo e Márcia, aos meus sobrinhos Tainã e Marcel, por compreenderem a minha ausência e me apoiarem em todos os momentos.

SUMÁRIO

	PAG.
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
Lista de Figuras	xii
Lista de tabelas	xx
Lista de abreviaturas e siglas	xxi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. <i>A tuberculose</i>	3
2.2. <i>A terapêutica da tuberculose (TB)</i>	3
2.3. <i>O tratamento da TB no Brasil</i>	4
2.4. <i>A importância da rifampicina para o tratamento da TB</i>	6
2.5. <i>A tecnologia farmacêutica aplicada aos medicamentos para a TB</i>	9
2.6. <i>Análise térmica aplicada à área de medicamentos</i>	10
2.6.1. <i>Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	12
2.6.2. <i>Termogravimetria (TG)/Termogravimetria derivada (DTG)</i>	14
2.6.3. <i>Estudos de compatibilidade fármaco-excipientes</i>	15
3. OBJETIVOS	16
3.1. <i>Objetivos Gerais</i>	16
3.2. <i>Objetivos específicos</i>	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1. <i>Matérias-primas e produtos</i>	17
4.2. <i>Métodos</i>	18
4.2.1. <i>Análise Térmica</i>	18
4.2.1.1 <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	18
4.2.1.2 <i>Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG)</i>	18
4.2.2. <i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho</i>	19
4.2.3. <i>Análise Elementar (AE)</i>	19
4.2.4 <i>Difração de raios X (DRX)</i>	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1. <i>Análise elementar</i>	21

5.2. Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho das formas polimórficas	21
5.3. Difração de raios X das amostras de rifampicina	25
5.4. Estudo termoanalítico das amostras de rifampicina	27
5.4.1. Comparação do comportamento térmico dos polimorfos I e II	29
5.4.2. Estudo da cinética de decomposição térmica do polimorfo I por TG não isotérmica	30
5.4.3. Estudo da cinética de decomposição térmica do polimorfo I por TG isotérmica	32
5.4.4. Estudo da cinética de decomposição térmica do polimorfo II por TG não isotérmica	33
5.4.5. Estudo da cinética de decomposição térmica do polimorfo II por TG isotérmica	34
5.5. Caracterização dos intermediários de decomposição térmica do polimorfo II	36
5.6. Estudos de compatibilidade fármaco-excipientes	40
5.6.1. Amido parcialmente pré-gelatinizado	40
5.6.2. Celulose microcristalina	43
5.6.3. Croscarmellose sódica	46
5.6.4. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	48
5.6.5. Polivinilpirrolidona (PVP)	50
5.6.6 Lactose	53
5.6.7. Manitol	56
5.6.8. Polietilenoglicol 6000 (PEG 6000)	58
5.6.9. Eudragit L100	62
5.6.9. Lutrol F68	65
5.7. Estudo de compatibilidade fármaco-fármaco: rifampicina e isoniazida	68
5.8. Perfis termoanalíticos de alguns produtos comerciais	74
6. CONCLUSÃO	81
7. PERSPECTIVAS	84
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo aplicar a análise térmica e outras técnicas físico-químicas e analíticas ao desenvolvimento e controle de qualidade de fármacos e medicamentos para tratamento de tuberculose, em especial a rifampicina. A calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), análise elementar, espectrometria de absorção na região do infravermelho (IV) e difratometria de raios X (DRX) foram as principais ferramentas utilizadas. Estas técnicas permitiram: avaliar a estabilidade térmica e o processo de decomposição térmica da rifampicina e dos excipientes, utilizados em formulações farmacêuticas; diferenciar os dois tipos de formas polimórficas; desenvolver estudos para determinação de parâmetros cinéticos e avaliar as possíveis interações entre a rifampicina e excipientes. Os estudos foram desenvolvidos empregando duas amostras de rifampicina, identificadas como polimorfos I e II. Os resultados de análise elementar evidenciaram que ambas as amostras têm a mesma composição e estequiometria ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$), característica do fármaco em questão. Os espectros no IV de ambas as amostras são muito similares, porém apresentam ligeiras diferenças devido às pequenas variações que existem na conformação molecular das formas polimórficas. Essas diferenças são nítidas quando se compara as bandas de absorção dos grupos ansa-OH, furanona e acetil, em ambos os espectros. Os difratogramas de raios X evidenciam que ambas as amostras são cristalinas, porém as distâncias interplanares não são coincidentes confirmando que se trata de duas estruturas distintas. As curvas TG/DTG evidenciaram que o polimorfo I é mais estável termicamente que o polimorfo II. As curvas DSC confirmam o resultado de TG/DTG e permitem diferenciar claramente uma forma polimórfica da outra. A curva DSC do polimorfo II mostra que inicialmente ocorre o processo de fusão seguido de cristalização com a formação do polimorfo I, que simultaneamente se decompõe termicamente. O espectro infravermelho do produto isolado após a recristalização do polimorfo II confirma a conversão ao polimorfo I. A partir dos estudos cinéticos não isotérmicos e isotérmicos por TG foi possível calcular a energia de ativação envolvida na decomposição térmica de cada um dos polimorfos. Os estudos de pré-formulação, empregando misturas físicas na proporção 1:1 fármaco/excipiente, indicaram que há interação entre o polimorfo II e os excipientes PEG 6000 e Lutrol F68. Durante a fusão dos excipientes ocorre a dissolução do fármaco e a conseqüente conversão ao polimorfo I. Os estudos de compatibilidade fármaco-fármaco de rifampicina e isoniazida mostraram que há interação com ambos os polimorfos. Tudo indica que a interação entre as espécies conduz a formação do composto 3-(isonicotinoilhidrazinometil)rifamicina. A avaliação dos perfis termoanalíticos dos produtos comerciais permitiu identificar qual dos polimorfos foi empregado na produção. Foi possível concluir que os ensaios de DSC permitem identificar o tipo de polimorfo de rifampicina utilizado em associações com isoniazida.

ABSTRACT

This work was aimed at implementing the thermal analysis and other physico-chemical and analytical techniques in the development and quality control of drugs and medicines for the treatment of tuberculosis, especially rifampicin. The differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry/derivative thermogravimetry (TG/DTG), elemental analysis, X-ray diffraction (XRD) and infrared spectrometry (IR) were the main tools used. These techniques allowed to: evaluate thermal stability and the process of thermal decomposition of rifampicin and excipients used in pharmaceutical formulations; distinguish the two types of polymorphic forms; develop studies to establish kinetic parameters and evaluate the possible interactions between rifampicin and excipients. The studies were developed using two rifampicin samples, identified as polymorphs I and II. The elemental analysis results showed that both samples have the same composition and stoichiometry ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$), characteristic of the drug in question. IR spectra of both samples are very similar, but with little differences due to variations in the molecular conformation of polymorphic forms. These differences are clear when the absorption bands of ansa-OH, furanone and acetyl groups are compared in both spectra. XRD patterns showed that the two samples are crystalline and that they are two distinct structures. TG/DTG curves showed that polymorph I is more thermally stable than polymorph II. DSC curves confirm the TG/DTG results and allow to clearly differentiate a polymorphic form of the other. DSC curve of the polymorph II shows that initially occur the melting process, followed by crystallization and formation of polymorph I, which then is thermally decomposed. IR spectrum of the product isolated after recrystallization of polymorph II confirms the conversion to polymorph I. After Isothermal and non-isothermal kinetic studies by TG, it was possible to calculate, in both cases, the activation energy involved in the thermal decomposition of each polymorph. The pre-formulation studies, using physical mixtures in the proportion 1:1 drug/excipient, indicated that there is interaction between the polymorph II and PEG 6000 and Lutrol F68. The excipients melt and dissolve the drug, which is converted to polymorph I. The drug-drug compatibility studies of rifampicin and isoniazid showed that there is interaction with both polymorphs. It appears that the interaction between the species leads to formation of the 3-(isonicotinylhydrazinmethyl) rifamycin compound. The evaluation of thermoanalytical profiles of commercial products allowed the identification of the polymorph was used in the formulation. It was possible to conclude that DSC tests identify the rifampicin polymorph used in association with isoniazid.

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Estrutura molecular de fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB.	5
Figura 2. Estrutura molecular de fármacos de segunda linha utilizados no tratamento da TB.	5
Figura 3. Sítios de ação dos principais fármacos utilizados no tratamento da TB [DU TOIT et. al., 2006, adaptado].	6
Figura 4. Estrutura molecular da rifampicina.	7
Figura 5. Esquema de analisador térmico moderno.	11
Figura 6. Desenho esquemático dos tipos de sensores de DSC.	13
Figura 7. Representação espacial do polimorfo I. [AGRAWAL <i>et al.</i> , 2004]	22
Figura 8. Representação espacial do polimorfo II. [AGRAWAL <i>et al.</i> , 2004]	22
Figura 9. Espectro de absorção na região do infravermelho do polimorfo I.	24
Figura 10. Espectro de absorção na região do infravermelho do polimorfo II.	24
Figura 11. Difrátogramas de raios X (método do pó) dos polimorfos I e II da rifampicina.	25
Figura 12. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min da amostra de rifampicina (polimorfo I). TG: massa de amostra de aprox. 5 mg, atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min). DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg, atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min).	28
Figura 13. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min da amostra de rifampicina (polimorfo II). TG: massa de amostra de aprox. 5 mg, atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min). DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg, atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min).	28
Figura 14. Sobreposição das curvas DSC dos polimorfos: (a) I e (b) II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min) e massa de amostra de aprox. 2 mg.	29

Figura 15. Sobreposição das curvas TG/DTG dos polimorfos I e II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	30
Figura 16. Curvas TG dinâmicas obtidas com diferentes razões de aquecimento para o polimorfo I, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5mg.	31
Figura 17. Curva do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura para o polimorfo I.	31
Figura 18. Curvas TG isotérmicas obtidas para o polimorfo I em diferentes temperaturas (200 a 230°C), sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	32
Figura 19. Gráfico de Arrhenius: $\ln t$ vs. $1/T$ (K^{-1}) para o polimorfo I.	33
Figura 20. Curvas TG dinâmicas obtidas com diferentes razões de aquecimento para o polimorfo II, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5mg.	34
Figura 21. Curva do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura para o polimorfo II.	34
Figura 22. Curvas TG isotérmicas obtidas para o polimorfo II em diferentes temperaturas (175 a 195°C), sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	35
Figura 23. Gráfico de Arrhenius: $\ln t$ vs. $1/T$ (K^{-1}) para o polimorfo II.	36
Figura 24. Espectros no infravermelho dos polimorfos I e II e dos produtos intermediários do polimorfo II, isolados em diferentes temperaturas com tempo de isoterma de (a) 10 minutos e (b) 45 minutos.	37
Figura 25. Curva TG-T isotérmica a 190°C da amostra do polimorfo II, obtida sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 30 mg.	
- - - curva de temperatura — curva TG	38
Figura 26. Curva DSC do produto isolado a 200°C após 10 minutos de isoterma da amostra do polimorfo II, obtida a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min) e massa de amostra de aprox. 2 mg.	39

Figura 27. Estrutura molecular da rifampicina com destaque para os grupos funcionais que são afetados na primeira etapa de decomposição do polimorfo II.	40
Figura 28. Curvas DSC do amido, polimorfo I e mistura amido/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	41
Figura 29. Curvas TG/DTG do amido, polimorfo I e mistura amido/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	42
Figura 30. Curvas DSC do amido, polimorfo II e mistura amido/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	42
Figura 31. Curvas TG/DTG do amido, polimorfo II e mistura amido/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	43
Figura 32. Curvas DSC da celulose, polimorfo I e mistura celulose/polimorfo I, , obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	44
Figura 33. Curvas TG/DTG da celulose, polimorfo I e mistura celulose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	44
Figura 34. Curvas DSC da celulose, polimorfo II e mistura celulose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	45
Figura 35. Curvas TG/DTG da celulose, polimorfo II e mistura celulose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	45
Figura 36. Curvas DSC da croscarmelose, polimorfo I e mistura croscarmelose/polimorfo II, , obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	46
Figura 37. Curvas TG/DTG da croscarmelose, polimorfo I e mistura croscarmelose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	46

Figura 38. Curvas DSC da croscarmelose, polimorfo I e mistura croscarmelose/polimorfo II, , obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	47
Figura 39. Curvas TG/DTG da croscarmelose, polimorfo II e mistura croscarmelose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	48
Figura 40. Curvas DSC da HPMC, polimorfo I e mistura HPMC/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	49
Figura 41. Curvas TG/DTG da HPMC, polimorfo I e mistura HPMC/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	49
Figura 42. Curvas DSC da HPMC, polimorfo II e mistura HPMC/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	50
Figura 43. Curvas TG/DTG da HPMC, polimorfo II e mistura HPMC/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	50
Figura 44. Curvas DSC da PVP, polimorfo I e mistura PVP/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	51
Figura 45. Curvas TG/DTG da PVP, polimorfo I e mistura PVP/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	52
Figura 46. Curvas DSC da PVP, polimorfo II e mistura PVP/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	52
Figura 47. Curvas TG/DTG da PVP, polimorfo II e mistura PVP/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	53
Figura 48. Curvas DSC da lactose, polimorfo I e mistura lactose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	54

Figura 49. Curvas TG/DTG da lactose, polimorfo I e mistura lactose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	54
Figura 50. Curvas DSC da lactose, polimorfo II e mistura lactose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	55
Figura 51. Curvas TG/DTG da lactose, polimorfo II e mistura lactose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	55
Figura 52. Curvas DSC do manitol, polimorfo I e mistura manitol/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	56
Figura 53. Curvas TG/DTG do manitol, polimorfo I e mistura manitol/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	57
Figura 54. Curvas DSC do manitol, polimorfo II e mistura manitol/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	57
Figura 55. Curvas TG/DTG do manitol, polimorfo II e mistura manitol/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	58
Figura 56. Curvas DSC do PEG 6000, polimorfo I e mistura PEG 6000/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	59
Figura 57. Curvas TG/DTG do PEG 6000, polimorfo I e mistura PEG 6000/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	60
Figura 58. Curvas DSC do PEG 6000, polimorfo II e mistura PEG 6000/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	60
Figura 59. Curvas TG/DTG do PEG 6000, polimorfo II e mistura PEG 6000/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	61

- Figura 60. Curvas TG do polimorfo II e das misturas PEG 6000/polimorfo II e PEG 6000/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 61
- Figura 61. Curvas DSC do Eudragit L100, polimorfo I e mistura Eudragit L100/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 63
- Figura 62. Curvas TG/DTG do Eudragit L100, polimorfo I e mistura Eudragit L100/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 63
- Figura 63. Curvas DSC do Eudragit L100, polimorfo II e mistura Eudragit L100/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 64
- Figura 64. Curvas TG/DTG do Eudragit L100, polimorfo II e mistura Eudragit L100/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 64
- Figura 65. Curvas DSC do Lutrol F68, polimorfo I e mistura Lutrol F68/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 65
- Figura 66. Curvas TG/DTG do Lutrol F68, polimorfo I e mistura Lutrol F68/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 66
- Figura 67. Curvas DSC do Lutrol F68, polimorfo II e mistura Lutrol F68/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 67
- Figura 68. Curvas TG/DTG do Lutrol F68, polimorfo II e mistura Lutrol F68/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 67
- Figura 69. Curvas TG do polimorfo II e das misturas Lutrol F68/polimorfo II e Lutrol F68/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 68

Figura 70. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	69
Figura 71. Curvas TG/DTG da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	70
Figura 72. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo II e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	70
Figura 73. Curvas TG/DTG da isoniazida, polimorfo II e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	71
Figura 74. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	72
Figura 75. Curvas TG/DTG da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	73
Figura 76. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo II e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	73
Figura 77. Curvas TG/DTG da isoniazida, polimorfo II e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo II obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	74
Figura 78. Curvas DSC comparativas dos produtos A, B e C contendo somente rifampicina e excipientes, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.	75
Figura 79. Curvas TG/DTG comparativas dos produtos A, B e C contendo somente rifampicina e excipientes, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.	75

- Figura 80. Curvas TG/DTG comparativas dos produtos D₁, D₂ e E contendo associações de isoniazida com rifampicina, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg. 77
- Figura 81. Curvas DSC comparativas dos produtos D₁, D₂ e E contendo associações de rifampicina e isoniazida, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 77
- Figura 82. Curvas DSC comparativas das misturas (1:1), (1:1,5) e (1:2) de isoniazida/ polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 78
- Figura 83. Curvas DSC comparativas das misturas (1:1), (1:1,5) e (1:2) de isoniazida/ polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 78
- Figura 84. Curvas DSC comparativas do produto E e das misturas (1:2) isoniazida/polimorfo I e (1:2) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 79
- Figura 85. Curvas DSC comparativas do produto D₁ e das misturas (1:1,5) isoniazida/polimorfo I e (1:1,5) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 80
- Figura 86. Curvas DSC comparativas do produto D₂ e das misturas (1:2) isoniazida/polimorfo I e (1:2) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg. 80

Lista de tabelas

Tabela	Página
Tabela 1. Classificação da solubilidade da rifampicina em diversos solventes.	9
Tabela 2. Classificação dos eventos térmicos observados em curvas DSC.	13
Tabela 3. Lista de matérias-primas e produtos utilizados.	17
Tabela 4. Resultados da análise elementar dos polimorfos de rifampicina.	21
Tabela 5. Pontes de hidrogênio dos polimorfos de rifampicina	23
Tabela 6. Resultados obtidos dos difratogramas de raios X dos polimorfos I e II de rifampicina.	26
Tabela 7. Resultados de análise elementar dos produtos intermediários isolados do aquecimento o polimorfo II em diferentes temperaturas.	39
Tabela 8 - Perdas de massa e faixas de temperaturas obtidas das curvas TG/DTG dos produtos A, B e C.	76

Lista de abreviaturas e siglas

Al = alumínio

aprox. = aproximadamente

ASTM = *American Society of Testing Materials*

BCS = Biopharmaceutics Classification Sistem (Sistema de Classificação Biofarmacêutica)

β = razão de aquecimento

C = carbono

Calc. = calculado

DATASUS = base de dados do Sistema Único de Saúde

DNA = ácido desoxirribonucleico

DSC = calorimetria exploratória diferencial

DTG = termogravimetria derivada

Δm = variação de massa

Ea = Energia de Ativação

Exp = experimental

FDC = fixed dose combination (doses fixas combinadas)

FURP = Fundação para o Remédio Popular

H = hidrogênio

HIV = vírus da imunodeficiência humana adquirida

HPMC = hidroxipropilmetilcelulose

ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

IV = infravermelho

IQ-USP = Instituto de Química da Universidade de São Paulo

KBr = brometo de potássio

kJ = quilojoules

K = Kelvin

ln = logaritmo neperiano

m = massa

MS = Ministério da Saúde

MSF = Médecins Sans Frontières (Médicos Sem Fronteiras)

MTB = *Mycobacterium tuberculosis*

mW = miliwatt

mL = mililitros

mg = miligramas

N = nitrogênio

O = oxigênio

pág. = página

PEG 6000 = polietilenoglicol de massa molecular 6000.

Pt = Platina

PVP = polivinilpirrolidona

RNA = ácido ribonucléico

t = tempo

T = temperatura

T_{pico} = Temperatura de pico

TG = termogravimetria

TB = tuberculose

u.a.= unidade arbitrária

OMS = Organização Mundial da Saúde

OPAS = Organização Panamericana de Saúde

WHO = World Health Organisation (Organização Mundial da Saúde)

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) esteve presente durante todo o desenvolvimento da história humana. No Brasil estima-se que a sua história se inicia com a chegada dos portugueses e missionários jesuítas a partir de 1500 [RUFFINO-NETTO *et al.*, 1999].

Em 2002, no Brasil foram detectados 77.634 casos de TB e seis mil pessoas morreram em decorrência da doença. A maior concentração de pessoas contaminadas foi no Sudeste, com pouco mais de 35 mil casos. Só no estado de São Paulo foram identificados 15.592 casos, sendo que, para cada 100 mil pessoas há quarenta portadores de TB. No entanto, a maior incidência é no estado do Rio de Janeiro: 89,32 contaminados para cada cem mil habitantes [DATASUS, 2002].

De acordo com a Organização Panamericana de Saúde, o Peru e Brasil respondem, em conjunto, por 50% de todos os casos de TB na América Latina. O Ministério da Saúde estimou que aproximadamente 50 milhões de brasileiros estivessem infectados com *Mycobacterium tuberculosis* em 2004, o que situou o país na 16ª posição na lista dos 22 países de mais alta carga de TB [WHO, 2006].

Dada à alta incidência e a gravidade, a TB é uma das doenças de notificação compulsória estabelecida pelo Ministério da Saúde.

O custo no Brasil para o tratamento inicial de um caso de TB (sem cuidados anteriores) é de R\$ 78,00; mas aumenta dramaticamente para R\$ 4.500,00 nos casos de TB multirresistente, sem levar em consideração os custos hospitalares, sociais e psicológicos. Deve-se ressaltar que existe pouco interesse por parte dos países desenvolvidos e das indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de novos fármacos porque a TB é um problema do Terceiro Mundo, onde o mercado global não é tão atrativo para investimentos [LOPES SILVA, 2003]. Outro dado importante é o conhecimento de que os medicamentos para o tratamento da TB são fornecidos pelo Ministério da Saúde, através da produção realizada principalmente pelos laboratórios oficiais.

Não é possível deixar de enfatizar a importância de investimentos governamentais em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias, visando à produção e o controle destes medicamentos.

Neste contexto, a análise térmica constitui um grupo de técnicas de grande interesse na área farmacêutica, visto que propicia a obtenção de dados relevantes

quanto ao comportamento térmico de fármacos e insumos farmacêuticos, em tempo relativamente curto, fundamentais para o desenvolvimento de novos produtos.

As principais técnicas termoanalíticas aplicadas nessa área são: calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise térmica diferencial (DTA), termogravimetria (TG) e termogravimetria derivada (DTG) [GIRON, 1986; CLAS *et al.*, 1999].

A aplicação da análise térmica no Brasil com esta finalidade é recente e vem crescendo significativamente nos últimos dez anos. Poucos trabalhos foram publicados na literatura contendo dados de análise térmica para a rifampicina. Esse fato motiva o desenvolvimento de uma investigação científica envolvendo vários aspectos, como a estabilidade térmica desse fármaco, estudo de polimorfismo e de compatibilidade fármaco/excipiente e fármaco/fármaco.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A tuberculose (TB)

As mais antigas evidências da TB em seres humanos e animais datam do período pré-histórico. Foram encontradas evidências de tuberculose em múmias egípcias e da América pré-colombiana [HERZOG, 1998; KONOMI, 2002].

Somente na segunda metade do século XIX foi possível conhecer o principal agente etiológico da doença, o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), isolado em 1882 pelo pesquisador alemão Robert Koch, razão pela qual o bacilo da TB ficou conhecido como bacilo de Koch.

A TB é uma doença infecto-contagiosa causada por micobactérias, principalmente pelo MTB, que é uma bactéria aeróbica patogênica que se aloja principalmente nos pulmões.

No caso de contato com o MTB, dependendo da integridade do sistema imunológico do indivíduo, existem três possibilidades:

- eliminação imediata do patógeno;
- infecção latente;
- desenvolvimento imediato da doença.

Somente sessenta e três anos depois da descoberta do MTB, em 1945, a era da quimioterapia anti-TB foi iniciada com a introdução da estreptomicina. Até 1970, a estreptomicina, o ácido paraminossalicílico e a isoniazida eram os principais fármacos utilizados no tratamento da TB. A inclusão da rifampicina e pirazinamida no tratamento reduziu as taxas de recidiva e o tempo de tratamento [PANCHAGNULA, AGRAWAL, 2004].

2.2 A Terapêutica da TB

Os fármacos atualmente utilizados para o tratamento de TB podem ser divididos em duas classes : bacteriostáticos e bactericidas. Como exemplo de fármacos bacteriostáticos, pode-se citar o etambutol e o ácido paraminossalicílico. Como fármacos bactericidas, citam-se a isoniazida, a rifampicina e as fluoroquinolonas. Entretanto, a classificação de fármacos como bacteriostáticos e bactericidas é apenas relativa, uma vez que alguns fármacos bacteriostáticos podem

ser bactericidas sob algumas condições (por exemplo, sob altas concentrações de fármaco, pequeno grau de inoculação ou mudanças na suscetibilidade da cepa bacteriana). Por exemplo, pirazinamida pode apresentar atividade bactericida frente a um pequeno número de bacilos em estado de latência em meio ácido, mas primariamente apresenta atividade bacteriostática em bacilos em fase de crescimento com metabolismo ativo. Fármacos bactericidas apresentam maior atividade que os bacteriostáticos na redução do número de bacilos em tecidos lesionados [ZHANG, 2005].

Os fármacos para o tratamento da TB podem ser também divididos em fármacos de primeira linha e de segunda linha. Na classificação de fármacos de primeira linha estão incluídos isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina e as fluoroquinolonas (ciprofloxacina e ofloxacina); como fármacos de segunda linha estão incluídos ciclosserina, ácido paraminossalicílico e etionamida [DUCATI *et al.*, 2006].

As fórmulas estruturais dos fármacos de primeira e segunda linha são mostradas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Na Figura 3 são mostrados os principais alvos de ação dos fármacos de primeira linha no tratamento da TB em estruturas celulares do MTB [DU TOIT *et al.*, 2006].

2.3. O tratamento da TB no Brasil

A estratégia de controle da TB tem sido elaborada por programas governamentais. Ela consiste, basicamente, em diagnosticar e tratar os casos de TB o mais rapidamente possível, a fim de interromper a transmissão e evitar a difusão da doença. O tratamento da TB consiste em uma associação de fármacos para evitar o surgimento do fenômeno de resistência bacteriana. Situações como prescrição imprópria destas associações ou falta de adesão do paciente ao tratamento pode levar ao surgimento de linhagens de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a um ou mais fármacos [ROSSETI *et al.*, 2002].

O aumento do número de linhagens resistentes a, pelo menos, rifampicina e isoniazida tem causado enorme preocupação, pois contribui para aumentar a proporção de mortes por TB, estando freqüentemente associada à infecção pelo HIV.

Figura 1. Estrutura molecular de fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB.

Figura 2. Estrutura molecular de fármacos de segunda linha utilizados no tratamento da TB.

Figura 3. Sítios de ação dos principais fármacos utilizados no tratamento da TB [DU TOIT *et. al.*, 2006, adaptado].

2.4. A importância da rifampicina para o tratamento da TB

Apesar de ser um fármaco relativamente antigo, rifampicina continua sendo de primeira escolha no tratamento da TB, tendo sido sintetizado em meados da década de 60. A sua atividade antimicrobiana começou a ser estudada em 1966 por MAGGI *et al.* Em 1977, a rifampicina já figurava no arsenal terapêutico proposto pela primeira lista de medicamentos essenciais da OMS.

A rifampicina é um antibiótico semi-sintético da família das rifamicinas derivado da rifamicina B, produzida por cepas de *Nocardia* (*Streptomyces*) *mediterranei*. Possui ação bactericida de amplo espectro, incluindo atividade contra várias cepas de micobactérias. Atua na inibição da atividade da enzima RNA polimerase DNA-dependente através da formação de um complexo estável com a

enzima. Isto suprime a iniciação da síntese de RNA bacteriano. Age em microorganismos intra e extracelulares e em bacilos em processo de divisão ou em estado latente [ZHANG, 2005; BACCHI *et al.*, 1998; GOODMAN *et al.*, 1996].

A Figura 4 apresenta a sua estrutura molecular [GALLO e RADAELLI, 1976]. É classificada como um antibiótico macrolídeo.

A rifampicina é denominada pelas regras da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) como: 2,7-(epóxi pentadeca[1,11,13]trienimino)nafto[2,1-b]furan1,11(2H)-diona5,6,9,17,19,21-hexahidroxi-23-metóxi-2,4,12,16,18,20,22-hepta metil-8-[N-(4-metil-1-piperazinil)formimidoil]-21-acetato.

No entanto, a rifampicina é preferencialmente denominada como: (3-[[[(4-metil-1-piperazinil) imino]metil] rifamicina SV), de acordo com a nomenclatura original [GALLO e RADAELLI, 1976].

Apresenta fórmula molecular: $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ e massa molecular: 822,94 g (62,76% C; 7,10% H; 6,81 % de N e 23,33% de O).

A rifampicina tem características anfóteras (“zwitterion”) com pKa de 1,7 relacionado ao grupamento 4-hidroxila e pKa de 7,9 relacionado ao nitrogênio do grupo piperazina. Em solução aquosa, o seu ponto isoelétrico é igual a 4,8.

Figura 4. Estrutura molecular da rifampicina.

A rifampicina é levemente solúvel em água e a sua solubilidade e estabilidade varia de acordo com o pH devido à sua natureza anfótera. Em pH 2, a solubilidade é

igual a 100 mg/mL, em pH 5,3 é reduzida para 4,0 mg/mL e em pH 7,5 a solubilidade é de 2,8 mg/mL [GALLO, RADAELLI, 1976].

Em soluções ácidas, a rifampicina sofre hidrólise gerando 3-formil-rifamicina e 1-amino 4-metil piperazina. Sob condições alcalinas (pH de 7,5 a 9,0), a rifampicina sofre oxidação na presença de oxigênio gerando rifampicina-quinona. [GALLO, RADAELLI, 1976; SINGH, *et al*, 2001].

A máxima estabilidade da rifampicina é verificada em soluções com pH próximo da neutralidade. A adição de ácido ascórbico à solução aumenta a solubilidade da rifampicina e diminui a sua oxidação [GALLO, RADAELLI, 1976].

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), a rifampicina é classificada como um fármaco de classe IV (pouco solúvel, baixa permeabilidade) [MARIAPPAN, SINGH, 2006].

A Tabela 1 apresenta a classificação da solubilidade da rifampicina em diversos solventes [GALLO, RADAELLI, 1976].

A rifampicina apresenta polimorfismo e existe em duas formas polimórficas principais, I e II, e na forma amorfa [PELLIZA *et al.*, 1977]. A forma I é a forma estável e a forma II é metaestável. Além destas duas formas principais, a rifampicina é encontrada na forma de hidratos e solvatos, que se convertem na forma amorfa após a dessolvatação [HENWOOD *et al.*, 2001].

Estudos recentes têm demonstrado que as formas polimórficas I e II de rifampicina apresentam diferentes solubilidades em meio aquoso [HENWOOD *et al.*, 2001, AGRAWAL *et al*, 2004]. Estas diferenças de solubilidade em meio aquoso podem afetar a absorção e a biodisponibilidade do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas de administração oral [SINGH *et al.*, 2001; AGRAWAL *et al.*, 2004; PANCHAGNULA, AGRAWAL, 2004, PANCHAGNULA *et al.*, 2006].

Trata-se de um fármaco potente, bastante conhecido na clínica e geralmente é bem tolerado. Apresenta biodisponibilidade variável, devendo ser administrado em jejum, pois é inativada pelo suco gástrico.

Há vários trabalhos que relacionam a biodisponibilidade variável da rifampicina com a sua inativação no suco gástrico, o que pode dar origem ao fenômeno da resistência bacteriana [SHISHOO, *et al.*, 1999, SINGH, *et al*, 2001].

A OMS recomenda que a rifampicina seja administrada em associação com outros fármacos (isoniazida, pirazinamida e etambutol), para evitar o surgimento do fenômeno de resistência bacteriana. Tais formulações com estes fármacos

associados são conhecidas como FDC (fixed dose combination) [WHO, 2005]. O uso das FDC aumenta a adesão e a eficiência ao tratamento. Vários artigos relatam problemas na biodisponibilidade da rifampicina a partir das FDC [SHISHOO, et al., 2001, SINGH, et al, 2001].

A OMS, já em 1999, estabelecia um protocolo-modelo para avaliação da biodisponibilidade da rifampicina em formulações de dosagens fixas combinadas (FDC) [WHO, 1999].

Tabela 1. Classificação da solubilidade da rifampicina em diversos solventes [GALLO, RADAELLI, 1976].

Solvente	Partes de solvente por parte de soluto	Classificação
Clorofórmio	1 a 10	livremente solúvel
Metanol	10 a 30	solúvel
Dimetilformamida	10 a 30	solúvel
Dimetilsulfóxido	10 a 30	solúvel
etanol 95°GL	100 a 1000	ligeiramente solúvel
Acetona	100 a 1000	ligeiramente solúvel
Benzeno	1000 a 10000	muito ligeiramente solúvel
tetracloreto de carbono	mais de 10000	praticamente insolúvel
n-hexano	mais de 10000	praticamente insolúvel
Ciclohexano	mais de 10000	praticamente insolúvel
n-butanol	mais de 10000	praticamente insolúvel
Propilenoglicol	mais de 10000	praticamente insolúvel
Glicerol	mais de 10000	praticamente insolúvel

2.5. A tecnologia farmacêutica aplicada aos medicamentos para a TB

Analisando a pesquisa farmacêutica nos últimos anos [BOLLELA *et al.*, 1999; O'BRIEN, NUNN, 2005; BRENNAN, 2005; CASENGHI, 2006; GUILLERM *et al.*, 2006; DU TOIT *et al.*, 2006], pode-se dizer que pesquisa relativa à TB tem se dividido em quatro grandes áreas:

- a busca de novas formas de diagnósticos mais eficientes;
- a pesquisa de vacinas;
- a pesquisa de novos fármacos;
- o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para os fármacos já existentes.

A pesquisa de novas vacinas e de novos fármacos é pouco promissora em curto prazo e as consequências clínicas do uso de novas opções terapêuticas somente serão conhecidas depois de larga disseminação do seu uso [O'BRIEN, NUNN, 2005; BRENNAN, 2005].

Embora estas pesquisas sejam de fundamental importância, talvez a contribuição mais imediata e de menor custo para o melhoramento da atividade farmacológica e, conseqüentemente, da terapêutica da TB possa ser encontrada através de estudos biofarmacotécnicos para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas capazes de alterar a biodisponibilidade dos fármacos já utilizados no tratamento da TB [CASENGHI, 2006; DU TOIT *et al.*, 2006].

Com o avanço das pesquisas na área de biofarmacotécnica, baseado nos estudos de pré-formulação, polimorfismo de fármacos, permeabilidade de fármacos, interações fármaco-excipientes, interações excipiente-transportadores celulares entre outros, demonstra-se a importância fundamental das formulações farmacêuticas no percurso que se inicia com a administração do medicamento ao organismo até o momento em que o fármaco exerce sua ação farmacológica. Sendo assim, as propriedades físico-químicas do fármaco, as características da forma farmacêutica e os fatores fisiológicos devem ser considerados durante todo processo de desenvolvimento de um medicamento, ou seja, as etapas que se estendem desde a pré-formulação, passando pela produção e até a padronização de métodos e processos para a garantia da qualidade [VELAGALETI *et al.*, 2003; ICH, 2005].

2.6. Análise térmica aplicada à área de medicamentos

A análise térmica é definida como “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 e GIOLITO, 1980; WENDLANDT, 1986) e sob uma atmosfera específica” (HAINES, 1995; MATOS e MACHADO, 2004).

Para que uma técnica térmica seja considerada termoanalítica é necessário, segundo a definição, envolver a medição de uma propriedade física, expressa direta ou indiretamente, em função da temperatura, e executada sob um programa controlado desta variável (WENDLANDT, 1986; MATOS e MACHADO, 2004).

A Figura 5 ilustra um esquema representativo de um analisador térmico atual (MATOS e MACHADO, 2004).

Figura 5 - Esquema representativo de um analisador térmico atual.

Todos os instrumentos de análise térmica têm características em comum. De maneira geral, o que os diferencia é o tipo de transdutor empregado na sua construção, que tem a função de converter as propriedades físicas avaliadas em sinais elétricos. Ele é constituído por um forno (célula de medida) onde a amostra é aquecida (ou resfriada) a uma razão e atmosfera controladas. As mudanças das propriedades da amostra são monitoradas por um transdutor seletivo que gera um sinal elétrico. Este sinal é amplificado e transferido para a unidade controladora, que mantém a comunicação permanente com a célula de medida. Esta unidade, além de receber os dados da célula de medida, transfere as informações necessárias para colocar o equipamento em operação de acordo com os parâmetros (faixa de temperatura, razão de aquecimento, tipo de atmosfera) previamente estabelecidos. A unidade controladora é interfaceada a um microcomputador que controla a operação, a aquisição e análise de dados, bem como o registro da curva termoanalítica gerada. No exemplo da Figura 5, tem-se o registro simultâneo das curvas de termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG) e de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Pode-se deduzir que nesse hipotético experimento foram empregados como transdutores, simultaneamente durante o processo térmico, a balança (avaliação da variação da massa da amostra) e os sensores calorimétricos

(avaliação da diferença de energia da amostra e do material de referência, que permite identificar e quantificar variações entálpicas).

2.6.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Calorimetria exploratória diferencial é a técnica na 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 a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO e GIOLITO, 1980, GIOLITO e IONASHIRO, 1988).

De acordo com o método de medida utilizado, há duas modalidades: calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência e a calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor. Na calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência, a amostra e referência são aquecidas em compartimentos distintos, o que torna possível manter a amostra e a referência em condições isotérmicas. Neste caso, a amostra sofre alterações de temperatura devido a um evento endotérmico ou exotérmico em função do aquecimento ou resfriamento, ocorre uma modificação na potência de entrada do forno correspondente, de modo a se anular esta diferença [WENDLANDT, 1986; CLAS *et al.*, 1999].

Na DSC com fluxo de calor, a amostra e a referência são colocadas em cadinhos idênticos, localizadas sobre um disco termoelétrico de "*constantan*", e aquecidos por uma única fonte de calor. Assim, o calor é transferido através do disco para a amostra e a referência, sendo que o fluxo de calor diferencial entre ambas é monitorado por termopares conectados abaixo dos cadinhos. Dessa forma, a diferença no fluxo de calor da amostra e da referência é diretamente proporcional à diferença de potência das junções dos termopares [WENDLANDT, 1986; CLAS *et al.*, 1999].

Na Figura 6, estão representados os dois tipos de arranjos de sensores de DSC. 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. A Tabela 2 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.

Figura 6. Desenho esquemático dos tipos de sensores de DSC: (a) compensação de potência; (b) fluxo de calor.

Tabela 2. 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.

2.6.2. Termogravimetria (TG)/Termogravimetria derivada (DTG)

A termogravimetria 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 e GIOLITO, 1980, GIOLITO e IONASHIRO, 1988). Os experimentos para avaliar as variações na massa de um material em função da temperatura são executados através da termobalança, que deve permitir o trabalho sob as mais variadas condições experimentais.

As curvas geradas possibilitam a obtenção de informações quanto à estabilidade térmica da amostra, a composição e estabilidade dos compostos intermediários e produto final. No método termogravimétrico convencional ou dinâmico, mais comumente empregado, são registradas as curvas de massa da amostra (m) em função da temperatura (T) ou do tempo (t), o que está representado pela Equação 1:

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

Nessas curvas, os degraus em relação ao eixo de ordenadas correspondem às variações de massa sofridas pela amostra e permitem a obtenção de dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas.

A termogravimetria derivada corresponde a registros das curvas TG nas quais a variação de massa é derivada em relação ao tempo (dm/dt) e/ou temperatura, como descrito na Equação 2:

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

Desse modo, são obtidas curvas que correspondem à derivada primeira da curva TG e nos quais os degraus são submetidos por picos que delimitam áreas proporcionais às alterações de massa sofrida pela amostra. A curva DTG apresenta as informações de uma forma visualmente acessível (maior resolução), além de permitir a partir da altura do pico, a qualquer temperatura, obter a razão de Δm naquela temperatura, como também, permite a pronta determinação da T_{pico} (temperatura na qual a Δm ocorre mais rapidamente).

2.6.3. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente

A ocorrência de interações no estado sólido entre fármacos e excipientes em formas farmacêuticas sólidas pode ocasionar mudanças na estabilidade, solubilidade, dissolução e biodisponibilidade dos fármacos. A técnica de DSC associada às técnicas TG/DTG tem-se mostrado de muita utilidade nos estudos de pré-formulação na investigação e predição de incompatibilidades físico-químicas entre fármacos e excipientes.

Na rápida triagem de excipientes na realização de um estudo de pré-formulação, assume-se que as propriedades térmicas de misturas ou de formulações em teste são iguais a soma das contribuições de cada componente individual [CLAS *et al.*, 1999].

Os estudos de compatibilidade fármaco-excipiente são geralmente conduzidos através da obtenção de curvas DSC do fármaco, do excipiente e da mistura na proporção 1:1 do fármaco e do excipiente.

A técnica de DSC permite a rápida avaliação de possíveis interações entre fármacos e excipientes através do aparecimento, deslocamento ou desaparecimento de eventos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações de valores de entalpia nas curvas DSC de misturas de fármaco-excipiente [GIRON, 1986; MURA *et al.*, 2002].

A confirmação da natureza de um evento térmico, físico ou químico, é realizada através da curva termogravimétrica. Se não houver variação de massa na mesma temperatura, nas mesmas condições experimentais em que houve variação de energia na curva DSC, pode-se dizer que se trata de um evento físico (fusão, por exemplo).

As técnicas DSC e TG para estudo de pré-formulação ou compatibilidade fármaco-excipiente vem ganhando importância crescente no Brasil. Dentre vários trabalhos publicados nesta área destacam-se, entre outros, a análise térmica e o estudo de compatibilidade de zidovudina com excipientes [ARAÚJO *et al.*, 2003], estudo termoanalítico de glibenclamida e excipientes [OLIVEIRA *et al.*, 2005], estudo de estabilidade térmica de metronidazol e comprimidos [SOUZA *et al.*, 2003], avaliação do comportamento térmico, estudo de compatibilidade e cinética de degradação de glimepirida [CIDES *et al.*, 2006].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Aplicar as técnicas termoanalíticas ao controle de qualidade de fármacos e medicamentos para a tuberculose, em especial a rifampicina.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ caracterizar os polimorfos de rifampicina,
- ✓ avaliar suas estabilidades térmicas e de seus processos de decomposição,
- ✓ determinar de parâmetros cinéticos da decomposição térmica dos polimorfos de rifampicina,
- ✓ avaliar possíveis interações entre a rifampicina e excipientes utilizados em formulações farmacêuticas (estudos de pré-formulação).
- ✓ avaliar o comportamento térmico de misturas binárias isoniazida/rifampicina.
- ✓ avaliar o perfil termoanalítico de alguns produtos comerciais.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Matérias-primas e produtos

Para a realização do estudo termoanalítico das formas polimórficas (I e II) da rifampicina e do estudo de pré-formulação ou de compatibilidade entre fármaco-excipiente, foram utilizadas as matérias-primas de grau farmacêutico e produtos fornecidos pela FURP, listados na Tabela 3.

Tabela 3. Lista de matérias-primas e produtos utilizados.

Denominação farmacêutica	Nome comercial	Lote	Fornecedor
Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	Starch 1500	IN508087	Colorcon do Brasil Ltda.
Celulose microcristalina	Comprecel	50749	Mingtai Chemical Co.
Croscarmellose sódica	Solutab	8146/05	Blanver Farmoquímica Ltda.
Isoniazida	Isoniazida	RR 366188/0	FURP
Copolímero de ácido metacrílico tipo A	Eudragit L100	B050603071	Röhm GmbH & Co.
Hidroxipropilmetilcelulose	Methocel K4M Premium USP	WP127306	Dow Chemical Co.
Lactose monoidratada	Wyndale® USP/BP	JO01	NZMP Limited
Poloxâmoro 188 NF	Lutrol micro 68 MP	WO28361	Basf S.A.
Manitol	Manitol	S1219823	Getec Ltda.
Polietilenoglicol 6000	ATPEG 6000	060115C28739	Oxiten S.A.
Polivinilpirrolidona K-30	PVP K30 PI	05500146973	ISP do Brasil Ltda.
Rifampicina polimorfo I	Rifampicina	Lote 142/03	FURP
Rifampicina polimorfo II	Rifampicina	RR 327273/0	FURP
Rifampicina 300mg cápsula	Produto A	-	-
Rifampicina 300mg cápsula	Produto B	-	-
Rifampicina 300mg cápsula	Produto C	-	-
Isoniazida + Rifampicina (150 +300) mg cápsula	Produto E	-	-
Isoniazida + Rifampicina (100 +150) mg cápsula	Produto D ₁	-	-
Isoniazida + Rifampicina (200 +300) mg cápsula	Produto D ₂	-	-

4.2. Métodos

4.2.1. Análise Térmica

Os estudos termooanalíticos para as amostras de rifampicina, excipientes e misturas binárias fármaco-excipiente (avaliação de compatibilidade ou estudo de pré-formulação) foram realizados no Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito do IQ-USP, com base na calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e termogravimetria derivada (DTG).

4.2.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-50, da marca Shimadzu, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL/min) e razão de aquecimento de 10°C/min, no intervalo de temperatura entre 25 e 500°C, em cadinhos de Al parcialmente fechados e massas de amostra em torno de 2 mg.

Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha base do sistema. A célula DSC foi calibrada (antes dos experimentos) e verificada a sua calibração (depois dos experimentos), empregando as substâncias padrão Índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,7 \text{ J.g}^{-1}$) e Zinco ($T_{\text{fusão}} = 419,5^{\circ}\text{C}$) metálicos com pureza de 99,99 %.

4.2.1.2 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG)

As curvas TG/DTG, para o estudo do comportamento térmico da rifampicina, excipientes e da mistura física fármaco-excipiente foram obtidas mediante termobalança TGA-50, marca Shimadzu, na faixa de temperatura entre 25 e 900°C, sob atmosfera dinâmica de ar sintético (50 mL/min), numa razão de aquecimento de 10°C/min, utilizando cadinho de Pt e massas de amostra em torno de 5 mg.

Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha base do sistema e verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado conforme norma ASTM (E1582-043).

O estudo cinético não-isotérmico de decomposição da rifampicina foi realizado sob as mesmas condições e equipamentos apresentados anteriormente.

Para este estudo foram empregadas diferentes razões de aquecimento. A seleção do modelo cinético, para o cálculo da constante de velocidade (k) e energia de ativação, foi realizada por simulação computacional utilizando o método de OZAWA [OZAWA, 1965], empregando o *software* TA 50-WS.

O estudo cinético isotérmico de decomposição da rifampicina foi realizado para determinar os parâmetros cinéticos da reação no estado sólido: foram obtidas várias curvas TG mantendo constantes as temperaturas na região de interesse (próximo ao início da decomposição térmica do fármaco), pelo tempo necessário para que ocorresse pelo menos 5 ou 10% de perda de massa das amostras. A energia de ativação foi estimada de acordo com a equação de Arrhenius [CHARSLEY, WARRINGTON, 1992].

Com o objetivo de determinar o mecanismo de decomposição térmica da forma polimórfica II da rifampicina, amostras foram submetidas a aquecimento isotérmico na faixa de 170 a 220°C por 45 minutos e os produtos isolados foram caracterizados por análise elementar e espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

4.2.2. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho das formas polimórficas de rifampicina e intermediários do processo de decomposição foram obtidos em equipamento da marca Bomem modelo MB102, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Foram preparadas pastilhas de KBr contendo as amostras. Os ensaios foram realizados nos laboratórios da Central Analítica do Instituto de Química da USP.

4.2.3. Análise Elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio das formas polimórficas de rifampicina foram determinados no Laboratório da Central Analítica do IQ-USP, utilizando o equipamento Elemental Analyser 2400 CHN (Perkin-Elmer). O equipamento foi calibrado com o composto acetanilida e a precisão nas determinações dos elementos é de 0,3%.

4.2.4 Difração de raios X (DRX)

Os difratogramas de raios X, para as formas I e II de rifampicina foram obtidos utilizando o método do pó, em um equipamento Siemens/Brucker modelo D5000, na radiação Cu-K α (λ = 1.542 Angstrom) no intervalo de 3 a 65°(2 θ), com um passo de 0,05(2 θ) e 1 segundo/passo.

Estas análises foram realizadas no Laboratório de Difração de raios X do Instituto de Geociências da USP.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Análise elementar

Os teores de C, H e N foram determinados por análise elementar com o objetivo de avaliar se as amostras de rifampicina das duas formas polimórficas (I e II), empregadas nesse trabalho, apresentavam a composição correspondente ao referido fármaco.

Esta técnica associada a outras técnicas físico-químicas e analíticas, como a espectroscopia de absorção na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear, permite determinar a estequiometria de um composto e a sua estrutura molecular. Os resultados de análise elementar (percentagens de C, H e N) e os valores calculados estequiometricamente para as amostras dos polimorfos I e II estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados da análise elementar dos polimorfos de rifampicina

Amostra de Rifampicina	% C		% H		%N	
	Calc.	Exper.	Calc.	Exper.	Calc.	Exper.
Polimorfo I	62,76	62,24	7,10	7,14	6,81	6,63
Polimorfo II	62,76	62,15	7,10	7,21	6,81	6,91

Pode-se observar que os valores obtidos experimentalmente são concordantes com aqueles calculados para a espécie rifampicina, que apresenta fórmula $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$. As pequenas variações observadas estão dentro dos limites de erro da técnica empregada.

5.2 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho das formas polimórficas

As estruturas espaciais dos polimorfos I e II estão representadas nas Figuras 7 e 8, respectivamente. As diferentes conformações espaciais desses polimorfos podem ser explicadas pelas pontes de hidrogênio intramoleculares [AGRAWAL *et al.*, 2004]. O polimorfo I apresenta cinco pontes de hidrogênio intramoleculares, das

quais três delas também aparecem no polimorfo II. Por outro lado, o polimorfo II apresenta quatro pontes de hidrogênio intramoleculares. A Tabela 5 lista as pontes de hidrogênio que caracterizam cada um dos polimorfos. A numeração indicada na Tabela 5 dos agrupamentos envolvidos nas pontes de hidrogênio segue a nomenclatura original das rifamicinas (Figura 4).

Figura 7: Representação espacial do polimorfo I [AGRAWAL *et al.*, 2004].

Figura 8: Representação espacial do polimorfo II [AGRAWAL *et al.*, 2004].

Tabela 5. Pontes de hidrogênio dos polimorfos de rifampicina [AGRAWAL *et al.*, 2004].

Polimorfo I	Polimorfo II
$C_1-OH \cdots O=C_{15}$	Ausente
$C_8-OH \cdots O(H)-C_1$	$C_8-OH \cdots O(H)-C_1$
$C_4-OH \cdots O=C_{11}$	Ausente
$C_{23}-OH \cdots O(H)-C_{21}$	$C_{23}-OH \cdots O(H)-C_{21}$
Ausente	$C_{23}-OH \cdots O=C_{35}$
$C_2-NH \cdots N(R)=CH-CH_3$	$C_2-NH \cdots N(R)=CH-CH_3$

Estas diferenças de conformação espacial trazem reflexos nos espectros de absorção no infravermelho, no arranjo cristalino e no comportamento térmico dos polimorfos como descrito a seguir.

Os espectros de absorção no infravermelho das formas polimórficas de rifampicina (I e II) foram registrados na faixa de número de onda de 4000 a 400 cm^{-1} e estão ilustrados nas Figuras 9 e 10, respectivamente.

Os espectros de ambas as formas são muito similares, apresentam diferenças sutis devido às diferenças de conformação molecular. Essas diferenças podem ser observadas nas bandas de absorção dos grupos ansa-OH, furanona e acetil.

O espectro do polimorfo I apresenta as bandas de absorção nos números de onda de 3480 cm^{-1} (-OH da cadeia ansa), 1727 cm^{-1} (grupo acetil) e 1644 cm^{-1} (grupo furanona). No entanto, para o polimorfo II as mesmas bandas de absorção aparecem, respectivamente, em 3443, 1713 e 1734 cm^{-1} . As posições das bandas de absorção correspondentes aos grupos acetil e furanona se invertem no espectro do polimorfo II em relação ao observado no espectro do polimorfo I. Os espectros obtidos e as atribuições feitas estão de acordo com o descrito na literatura [PELIZZA *et al.*, 1977, AGRAWAL *et al.*, 2004].

Figura 9. Espectro de absorção na região do infravermelho do polimorfo I.

Figura 10. Espectro de absorção na região do infravermelho do polimorfo II.

5.3 Difração de raios X das amostras de rifampicina

O difratograma de raios X de cada composto cristalino é único. Os ângulos de difração característicos e as intensidades dos picos são os resultados diretos das diferentes estruturas cristalinas. Um critério para a definição da existência de formas polimórficas é que estas possuem diferentes padrões de difração de raios X. A Figura 11 mostra os difratogramas de raios X dos polímeros I e II de rifampicina e a Tabela 6 traz as distâncias interplanares determinadas para cada polímero com as intensidades relativas.

Os dados mostram claramente que os polímeros apresentam estruturas cristalinas completamente diferentes, pois não há coincidência entre valores de distância interplanares determinadas para cada espécie.

Figura 11 – Difratogramas de raios X (método do pó) dos polímeros I e II da rifampicina.

Tabela 6. Resultados obtidos dos difratogramas de raios X dos polimorfos I e II de rifampicina.

Polimorfo I		Polimorfo II	
I/I ₀ (%)	d (Angstrom)	I/I ₀ (%)	d (Angstrom)
10,0	14,100	39,1	17,440
72,8	11,911	53,4	12,417
90,0	10,066	34,6	11,148
9,4	9,251	34,5	9,433
47,8	7,415	61,0	8,767
45,0	6,443	97,6	7,869
100,0	6,125	39,4	6,921
38,3	5,424	36,8	6,785
21,1	5,038	34,9	6,523
53,9	4,784	36,3	6,211
47,2	4,580	37,6	5,742
27,8	4,431	79,7	5,576
41,1	4,305	43,3	5,169
78,9	4,150	69,1	4,893
35,6	3,985	36,8	4,651
36,1	3,902	37,0	4,565
28,9	3,729	100,0	4,434
30,0	3,668	37,8	4,260
46,7	3,407	46,4	4,158
32,8	3,222	38,4	3,954
31,1	3,025	38,0	3,818
27,2	2,950	38,8	3,522
23,9	2,714	41,4	3,389
21,7	2,631	34,4	3,265
17,8	2,485	35,9	3,210
16,7	2,450	36,4	2,951
17,8	2,417	34,5	2,749
16,1	2,371	34,6	2,718

5.4. Estudo termoanalítico das amostras de rifampicina

As curvas TG/DTG e DSC da amostra de rifampicina da forma polimórfica I estão ilustradas na Figura 12. As curvas TG/DTG indicam que esta forma cristalina é termicamente estável até aproximadamente 240°C e a decomposição térmica ocorre em dois eventos. O primeiro evento se processa, com cinética rápida, entre 240 e 275°C com perda de massa de aproximadamente 19,5%. O segundo evento ocorre de forma mais lenta e gradativa entre 275 e 625°C e a perda de massa é próxima a 80%. Observa-se um teor de resíduo de aproximadamente 0,5% que é devido à formação parcial de carbono elementar durante a segunda etapa de decomposição. Os eventos térmicos observados na curva DSC, caracteristicamente exotérmicos, são concordantes com aqueles de perda de massa indicados nas curvas TG/DTG. A primeira exoterma pode ser observada entre 240 e 295°C ($T_{\text{pico}} = 268^{\circ}\text{C}$) e a segunda entre 295 e 500°C ($T_{\text{pico}} = 400^{\circ}\text{C}$).

As curvas TG/DTG e DSC da amostra de rifampicina da forma polimórfica II estão ilustradas na Figura 13. As curvas TG/DTG indicam que esta forma cristalina é termicamente estável até aproximadamente 195°C e a decomposição térmica ocorre em três eventos. O primeiro se processa, rapidamente, entre 195 e 258°C com perda de massa de aproximadamente 11,9 %. O segundo evento ocorre de forma mais lenta e gradativa entre 258 e 440°C e a perda de massa é de aproximadamente 27,3%. O terceiro evento ocorre entre 440 e 770°C e a perda de massa é de 59,5%. Observa-se um teor de resíduo de aproximadamente 1,2% que é referente à formação parcial de carbono elementar.

Os eventos térmicos observados na curva DSC estão de acordo com aqueles de perda de massa indicados nas curvas TG/DTG. A curva DSC mostra uma endoterma com variação de calor iniciando a 160°C ($T_{\text{pico}}=193,9^{\circ}\text{C}$), seguido por três exotermas ($T_{\text{pico}}= 209,4$; 257,6 e 420,9°C). A endoterma que ocorre a 193,9°C (T_{pico}) é característica do processo de fusão seguido de recristalização, que é caracterizada pela exoterma em 209,4°C (T_{pico}). O processo de decomposição térmica inicia-se com o calor liberado para a recristalização que conduz a formação do polimorfo I e prossegue exotermicamente conforme indicado na curva DSC pelos picos nas temperaturas de 257,6 e 420,9°C.

Figura 12. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min da amostra de rifampicina (polimorfo I). TG: massa de amostra de aprox. 5 mg, atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min). DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg, atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min).

Figura 13. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min da amostra de rifampicina (polimorfo II). TG: massa de amostra de aprox. 5 mg, atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min). DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg, atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min).

5.4.1. Comparação do comportamento térmico dos polimorfos I e II

A partir da sobreposição das curvas termoanalíticas das Figuras 14 (DSC) e 15 (TG/DTG) observam-se claramente as diferenças entre as duas formas cristalinas. O polimorfo I apresenta um número menor de eventos térmicos de decomposição e é a forma mais estável termicamente. A curva DSC não evidencia a fusão da espécie, porém o início do processo de decomposição térmica ocorre próximo a 245°C ($T_{\text{pico}} = 268,6^{\circ}\text{C}$). Enquanto que o polimorfo II apresenta um evento endotérmico ($T_{\text{pico}} = 193,9^{\circ}\text{C}$) devido à fusão seguida de recristalização ($T_{\text{pico}} = 209,4^{\circ}\text{C}$), que foi atribuído à conversão da forma polimórfica II para forma polimórfica I. Tudo indica que parte do calor liberado no processo de recristalização para formação do polimorfo I (na curva b) é empregada para iniciar a decomposição térmica do material, visto que a exoterma indicativa desse processo apresenta uma T_{pico} em 257,6°C, menor que aquela da exoterma que indica o início da decomposição do polimorfo I (curva a). As curvas TG/DTG evidenciam que na mesma faixa de temperatura onde ocorre a recristalização há perda de massa e isso confirma a decomposição da espécie, seguida e simultânea à recristalização. Os outros picos observados nas temperaturas de 257,6 e 420,9°C (curva b) correspondem ao processo de decomposição térmica do polimorfo I formado a partir do polimorfo II.

Figura 14. Sobreposição das curvas DSC dos polimorfos: (a) I e (b) II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min) e massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 15. Sobreposição das curvas TG/DTG dos polímeros I e II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

A partir da observação das diferenças de comportamento térmico dos polímeros I e II, foi realizado o estudo de cinética de decomposição térmica dos polímeros.

5.4.2. Estudo da cinética de decomposição térmica do Polímero I por TG não isotérmica

Para o estudo da cinética de decomposição térmica por TG não isotérmica foi aplicado o método de Ozawa disponível no *software* TA 50-WS. Para aplicação desse método é necessária a obtenção de pelo menos três curvas TG sob diferentes razões de aquecimento. No caso em questão foram obtidas cinco curvas TG nas razões de aquecimento de 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20°C/min. A sobreposição dessas curvas TG está ilustrada na Figura 16. O método de Ozawa foi aplicado aos dados obtidos a partir das cinco curvas TG, para a determinação da energia de ativação (E_a) no início do primeiro evento de perda de massa, correspondente ao processo de

decomposição térmica que ocorre entre 240 e 270°C. A Figura 17 corresponde ao logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura absoluta, obtida após o tratamento de dados pelo método de Ozawa. A energia de ativação (E_a) calculada foi de 152 kJ mol⁻¹.

Figura 16. Curvas TG dinâmicas obtidas com diferentes razões de aquecimento para o polimorfo I, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5mg.

Figura 17. Curva do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura para o polimorfo I.

5.4.3. Estudo da cinética de decomposição térmica do Polimorfo I por TG isotérmica

Para o estudo cinético por TG isotérmica do polimorfo I foram obtidas cinco curvas TG empregando as seguintes condições experimentais: a) aquecimento da amostra da temperatura ambiente até $(T_{\text{isotérmica}} - 10)^{\circ}\text{C}$ a $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$; b) aquecimento da amostra de $(T_{\text{isotérmica}} - 10)^{\circ}\text{C}$ até $T_{\text{isotérmica}}$ a $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$; c) na $T_{\text{isotérmica}}$ o aquecimento foi mantido constante até que pelo menos 10% da massa inicial das amostras fosse perdida. Para esse polimorfo, as temperaturas escolhidas para a obtenção das isotermas foram: 200, 205, 210, 220 e 230°C , visto que as curvas TG/DTG (Figura 12) obtidas a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ mostraram que a decomposição térmica da amostra tem início próximo à temperatura de 240°C .

A Figura 18 ilustra a sobreposição das curvas TG isotérmicas do polimorfo I. Estas curvas mostram a dependência da perda de massa em função do tempo para as diferentes temperaturas de isoterma. Assim, quanto maior a temperatura, menor será o tempo necessário para ocorrer a mesma perda de massa.

Figura 18. Curvas TG isotérmicas obtidas para o polimorfo I em diferentes temperaturas (200 a 230°C), sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

As curvas da Figura 18 foram usadas para obtenção do gráfico de $\ln t$ vs o recíproco da temperatura $1/T$ (K^{-1}) representado na Figura 19 (gráfico de Arrhenius). A equação da reta obtida a partir deste gráfico: $Y = 16517,14 (1/T) - 30,21$, com um

coeficiente de correlação $R = 0,99922$, permitiu calcular a energia de ativação (E_a). A E_a foi calculada a partir do produto do coeficiente angular (16517,14) com a constante molar dos gases ($R=8,314$), valor obtido foi de 137 kJ mol^{-1} . Este resultado está de acordo com o valor obtido a partir do método não isotérmico.

Figura 19. Gráfico de Arrhenius: $\ln t$ vs. $1/T \text{ (K}^{-1})$ para o polimorfo I.

5.4.4. Estudo da cinética de decomposição térmica do Polimorfo II por TG não isotérmica

Empregando a mesma metodologia adotada no item 5.4.2, fez-se o estudo da cinética de decomposição do polimorfo II por TG não isotérmica. A Figura 20 ilustra a sobreposição das curvas TG obtidas nas razões de aquecimento de 2,5; 5; 10; 15 e 20°C/min da amostra do polimorfo II.

O método de Ozawa foi aplicado aos dados obtidos a partir das cinco curvas TG, para a determinação da energia de ativação (E_a) no início do primeiro evento, correspondente ao processo de decomposição térmica que ocorre entre 190 e 240°C . A Figura 21 corresponde ao logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura absoluta, obtida após o tratamento de dados pelo método de Ozawa. A energia de ativação (E_a) calculada foi de 117 kJ mol^{-1} .

Figura 20. Curvas TG dinâmicas obtidas com diferentes razões de aquecimento para o polimorfo II, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5mg.

Figura 21. Curva do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura para o polimorfo II.

5.4.5. Estudo da cinética de decomposição térmica do Polimorfo II por TG isotérmica

Para o estudo cinético por TG isotérmica do polimorfo II foram obtidas cinco curvas TG empregando as seguintes condições experimentais: a) aquecimento da amostra da temperatura ambiente até ($T_{\text{isotérmica}} - 10^{\circ}\text{C}$) a 20°C/min ; b) aquecimento

da amostra de $(T_{\text{isotérmica}} - 10^{\circ}\text{C})$ até $T_{\text{isotérmica}}$ a $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$; c) Na $T_{\text{isotérmica}}$ o aquecimento foi mantido constante até que pelo menos 10% da massa inicial da amostra fosse perdida. Para esse polimorfo as temperaturas isotérmicas escolhidas foram: 175, 180, 185, 190 e 195°C , visto que as curvas TG/DTG (Figura 13) obtidas a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ mostraram que a decomposição térmica da amostra tem início próximo a temperatura de 200°C .

A Figura 22 ilustra a sobreposição das curvas TG isotérmicas do polimorfo II. Estas curvas mostram a dependência da perda de massa em função da temperatura de isoterma, quanto maior a temperatura, menor será o tempo necessário para ocorrer à mesma perda de massa.

Figura 22. Curvas TG isotérmicas obtidas para o polimorfo II em diferentes temperaturas (175 a 195°C), sob atmosfera dinâmica de ar ($50\text{ mL}/\text{min}$), com massa de amostra de aprox. 5 mg .

Empregando o mesmo tratamento de dados adotado para o polimorfo I foi obtido o gráfico de Arrhenius ilustrado na Figura 23. A equação da reta obtida a partir deste gráfico: $Y = 17352 (1/T) - 31,992$, com um coeficiente de correlação $R = 0,9997$, permitiu calcular a energia de ativação (E_a). A energia de ativação calculada corresponde a 144 kJ mol^{-1} .

Figura 23. Gráfico de Arrhenius: $\ln t$ vs. $1/T \text{ (K}^{-1}\text{)}$ para o polimorfo II.

5.5. Caracterização dos intermediários de decomposição térmica do polimorfo II

Objetivando entender o comportamento térmico do polimorfo II e confirmar a sua conseqüente transformação no polimorfo I após os processos de fusão e recristalização, amostras do material foram aquecidas e mantidas em isotermas em determinadas temperaturas. Os produtos intermediários foram isolados para caracterização nas temperaturas de 170, 190, 200 e 210°C, após isoterma de 45 minutos. Uma amostra também foi coletada a 200°C após 10 minutos de isoterma.

Os espectros de absorção no infravermelho dos intermediários do processo de aquecimento do polimorfo II, registrados na faixa de número de onda de 4000 a 400 cm^{-1} , estão ilustrados na Figura 24, juntamente com os espectros do polimorfo I e II. A partir desses espectros pôde-se concluir que até a temperatura de 170°C, o polimorfo II não sofreu nenhuma alteração estrutural. Porém, o espectro no infravermelho do intermediário isolado a 190°C apresenta uma grande semelhança com o espectro da forma polimórfica I, assim como ocorre com o espectro do produto isolado a 200°C após isoterma de 10 minutos. Esse tempo de 10 minutos de isoterma é mais apropriado para evidenciar a transformação estrutural, visto que após 45 minutos de isoterma já ocorre decomposição parcial do material. A curva TG

isotérmica a 190°C (Figura 25) mostra uma perda de massa de cerca de 2,3% do polimorfo II após 45 minutos de isoterma.

Figura 24. Espectros no infravermelho dos polímeros I e II e dos produtos intermediários do polimorfo II isolados em diferentes temperaturas com tempo de isoterma de (a) 10 minutos e (b) 45 minutos.

Figura 25. Curva TG-T isotérmica a 190°C da amostra do polimorfo II, obtida sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 30 mg.

- - - curva de temperatura — curva TG

Os resultados de análise elementar, listados na Tabela 7, evidenciam que há decomposição parcial da espécie mesmo antes da mudança estrutural, conforme observado a partir da diminuição na %C e aumento na %N. O espectro no infravermelho do produto isolado a 200°C com 10 minutos de isoterma (Figura 24) é característico do polimorfo I, porém para a temperatura de isoterma maior ou maior tempo de isoterma a 200°C, já são observadas diferenças devido à decomposição parcial da espécie.

A curva de DSC (Figura 26) do produto isolado a 200°C após 10 minutos de isoterma evidencia as exotermas que são mais próximas daquelas que representam à decomposição térmica do polimorfo I. Pode ser observado que a endoterma relativa à fusão e a exoterma relativa à recristalização do polimorfo II foram suprimidos. Os resultados da espectroscopia no infravermelho associados aos de DSC, permitem inferir que ocorre a transformação de uma forma na outra, ou seja, o polimorfo II funde e quando se recristaliza dá origem ao polimorfo I.

A comparação entre os espectros no infravermelho desses produtos isolados em diferentes temperaturas mostra que algumas bandas de absorção foram atenuadas ou estão ausentes, permitindo especular quais foram os grupos funcionais afetados na primeira etapa de decomposição do polimorfo II. As bandas de absorção em 1252 e 1565 cm^{-1} são do grupo funcional acetil, as bandas próximas a 3000 cm^{-1} são características dos grupos metóxi e as alterações na região próxima

a 1600 cm^{-1} são causadas pelo surgimento de uma carbonila devido à oxidação de um grupo funcional OH ligado ao anel. Os grupos funcionais afetados estão em destaque na Figura 27.

A perda de massa no processo de decomposição térmica do polimorfo II devido à eliminação dos grupos acetil e metóxi e à oxidação do grupo OH, em destaque na Figura 27, é de cerca de 11 % e está próximo à perda de massa observada nas curvas TG/DTG do polimorfo II apresentada na Figura 13 para a mesma faixa de temperatura (190 à 220°C).

Os resultados de análise elementar reforçam essa conclusão, visto que a razão %C/%N (Tabela 7) dos produtos isolados diminuiu com o aumento da temperatura de isoterma, em relação à razão %C/%N inicial encontrada para o polimorfo II, confirmando que os grupos envolvidos nessa etapa da decomposição térmica não possuem átomos de N.

Tabela 7. Resultados de análise elementar dos produtos intermediários isolados do aquecimento do polimorfo II em diferentes temperaturas.

Amostra	%C	%H	%N	%C/%N
Rifampicina	62,15	7,21	6,91	8,99
Polimorfo II a 170°C	62,27	7,49	7,28	8,55
Polimorfo II a 190°C	61,46	7,17	7,54	8,15
Polimorfo II a 200°C	61,49	6,69	7,40	8,30
Polimorfo II a 220°C	59,87	6,53	7,46	8,03

Figura 26. Curva DSC do produto isolado a 200°C após 10 minutos de isoterma da amostra do polimorfo II, obtida a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($100\text{ mL}/\text{min}$) e massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 27. Estrutura Molecular da rifampicina com destaque para os grupos funcionais que são afetados na primeira etapa de decomposição do polimorfo II.

5.6. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente

Para esse estudo foram escolhidos os excipientes: amido de milho parcialmente gelatinizado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, copolímero de ácido metacrílico tipo A, hidroxipropilmetilcelulose, lactose monoidratada, poloxâmero 188 NF, manitol, polietilenoglicol 6000, polivinilpirrolidona K-30. Foram obtidas as curvas TG/DTG e DSC de cada excipiente, das misturas físicas rifampicina/excipiente na proporção 1:1 e da rifampicina, para ambos os polimorfos. A seguir estão apresentadas as sobreposições das curvas DSC, TG e DTG e a discussão do comportamento térmico de cada excipiente e das respectivas misturas binárias.

5.6.1. Amido parcialmente pré-gelatinizado

O amido parcialmente pré-gelatinizado é utilizado em cápsulas e comprimidos como diluente, aglutinante e desintegrante.

As Figuras 28 e 29 mostram as sobreposições das curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, do amido e da mistura física amido/polimorfo I. Os eventos térmicos observados nas curvas DSC são concordantes com aqueles observados nas curvas TG/DTG. A curva DSC do amido evidencia um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura de 25 a 150°C, relativo à eliminação de água superficial. Após este evento pode ser observado um patamar indicando que a

amostra é estável termicamente até 270°C. Entre 270 e 500°C se observa eventos endotérmicos seguidos de exotérmicos referentes à decomposição térmica do excipiente. As curvas TG/DTG mostram três etapas de perda de massa, que correspondem à desidratação ($\Delta m = 11\%$), à decomposição ($\Delta m = 66,5\%$), e ao processo lento de eliminação de material carbonáceo ($\Delta m = 24,7\%$), formado durante a etapa anterior de decomposição. Nas curvas DSC e TG/DTG da mistura amido/Polimorfo I, os eventos térmicos relativos ao Polimorfo I e ao amido são observados nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem para cada componente individualmente. O comportamento térmico da mistura corresponde ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem para as substâncias individuais, indicando que não há interação entre os componentes.

As Figuras 30 e 31 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo II, do amido e da mistura física amido/polimorfo II. Os resultados são semelhantes aos observados na mistura binária com o polimorfo I, exceto em relação aos eventos de fusão e recristalização que são característicos do polimorfo II. Também, nesse caso não ocorre qualquer indicativo de interação entre as espécies.

Figura 28. Curvas DSC do amido, polimorfo I e mistura amido/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 29. Curvas TG/DTG do amido, polimorfo I e mistura amido/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 30. Curvas DSC do amido, polimorfo II e mistura amido/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 31. Curvas TG/DTG do amido, polimorfo II e mistura amido/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.2. Celulose microcristalina

A celulose microcristalina é utilizada como aglutinante e diluente na formulação de comprimidos e cápsulas em processos de granulação úmida ou compressão direta.

As Figuras 32 e 33 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da celulose e da mistura física celulose/polimorfo I.

A curva DSC da celulose microcristalina apresenta três eventos térmicos distintos. O primeiro ocorre entre 25 e 120°C, e é atribuído à eliminação de água superficial, confirmado pela curva TG, pela variação de massa de 4,4%. Após a desidratação a amostra apresenta-se estável termicamente até 280°C. Acima dessa temperatura são observados dois eventos um no sentido endotérmico ($T_{\text{pico}} = 333^{\circ}\text{C}$) e outro exotérmico ($T_{\text{pico}} = 362^{\circ}\text{C}$), os quais corresponde à decomposição térmica, que ocorre numa faixa de temperatura bastante estreita e envolve uma variação de massa de 83,4%, como indicado nas curvas TG/DTG. Após essa etapa é observada uma eliminação lenta de material carbonáceo, representada nas curvas TG/DTG por uma perda de massa de cerca de 10% e na curva DSC por um evento exotérmico.

Figura 32. Curvas DSC da celulose, polimorfo I e mistura celulose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 33. Curvas TG/DTG da celulose, polimorfo I e mistura celulose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg

Nas curvas DSC e TG/DTG da mistura celulose/polimorfo I, os eventos térmicos relativos ao polimorfo I e a celulose são observados nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem para cada componente individualmente. O comportamento térmico da mistura corresponde ao somatório dos eventos térmicos

que ocorrem para as substâncias individuais, indicando que não há interação entre os componentes.

As Figuras 34 e 35 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo II, da celulose e da mistura física celulose/polimorfo II. O comportamento térmico da mistura também é o somatório do observado para os componentes individuais, indicando que não há interação. Os resultados são semelhantes aos observados na mistura binária com o polimorfo I, exceto em relação aos eventos de fusão e recristalização que são característicos do polimorfo II.

Figura 34. Curvas DSC da celulose, polimorfo II e mistura celulose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 35. Curvas TG/DTG da celulose, polimorfo II e mistura celulose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.3. Croscarmelose sódica

A croscarmelose sódica é usada em formulações orais como agente desintegrante de cápsulas, comprimidos e grânulos.

As Figuras 36 e 37 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da croscarmelose sódica e da mistura física croscarmelose/polimorfo I.

Figura 36. Curvas DSC da croscarmelose, polimorfo I e mistura croscarmelose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 37. Curvas TG/DTG da croscarmelose, polimorfo I e mistura croscarmelose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

A curva DSC da croscarmelose mostra um evento endotérmico ($T_{\text{pico}} = 56^{\circ}\text{C}$), devido à eliminação de água superficial. As curvas TG/DTG confirmam o processo de desidratação com perda de massa de cerca de 7% na faixa de temperatura entre 25 e 160°C . A decomposição térmica da croscarmelose é evidenciada na DSC por uma variação endotérmica a partir de 180°C seguida por um evento exotérmico entre 220 e 350°C com T_{pico} em 307°C . As curvas TG/DTG evidenciam uma perda de massa de 56,5% entre 180 e 600°C devido a decomposição térmica da espécie com carbonização e formação de Na_2CO_3 . Entre 600 e 810°C ocorre perda de massa de cerca de 25% devido a eliminação de material carbonáceo. O produto final apresenta cerca de 12% da massa inicial e corresponde ao Na_2CO_3 , que é termicamente estável até 850°C e é eliminado por volatilização em temperaturas superiores a 900°C . As curvas termoanalíticas das misturas físicas croscarmelose/polimorfo I (Figuras 36 e 37) e croscarmelose/polimorfo II, ilustradas nas Figuras 38 e 39, correspondem ao somatório dos eventos térmicos observados para os compostos individualmente, indicando que não ocorre interação entre os componentes.

Figura 38. Curvas DSC da croscarmelose, polimorfo II e mistura croscarmelose/polimorfo II, obtidas a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($100\text{ mL}/\text{min}$), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 39. Curvas TG/DTG da croscarmellose, polimorfo II e mistura croscarmellose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.4. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A hidroxipropilmetilcelulose é utilizada em formulações farmacêuticas como aglutinante, no processo de revestimento e na produção de matrizes de comprimidos de liberação prolongada.

As Figuras 40 e 41 ilustram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da HPMC e da mistura física HPMC/polimorfo I. A curva DSC da HPMC evidencia uma endoterma, entre 25 e 90°C ($T_{\text{pico}} = 47,5^{\circ}\text{C}$), devido a eliminação de água superficial. As curvas TG/DTG indicam perda de massa de 4,5% na mesma faixa de temperatura. O material é termicamente estável até cerca de 300°C. Entre 300 e 550°C se decompõe termicamente em duas etapas distintas, com perdas de massa de 77 e 17%. A curva DSC indica um pico no sentido exotérmico na temperatura de 375,5°C. O perfil das curvas DSC e TG/DTG da mistura física HPMC/polimorfo I (Figuras 40 e 41) não mostrou mudanças características em comparação aos perfis apresentados pelos componentes individualmente, podendo assim ser concluído que não há interação entre as espécies. O mesmo

comportamento pode ser observado para a mistura física HPMC/polimorfo II, conforme ilustrado nas Figuras 42 e 43.

Figura 40. Curvas DSC da HPMC, polimorfo I e mistura HPMC/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 41. Curvas TG/DTG da HPMC, polimorfo I e mistura HPMC/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 42. Curvas DSC da HPMC, polimorfo II e mistura HPMC/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 43. Curvas TG/DTG da HPMC, polimorfo II e mistura HPMC/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.5. Polivinilpirrolidona (PVP)

A polivinilpirrolidona é utilizada como desintegrante em formas farmacêuticas sólidas preparadas por compressão direta ou granulação úmida.

As Figuras 44 e 45 ilustram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da e da mistura física PVP/polimorfo I. A curva DSC da PVP evidencia

um endoterma, entre 25 e 100°C ($T_{\text{pico}} = 57,2^{\circ}\text{C}$), devido a eliminação de água superficial. Após esse evento, o material mantém-se estável termicamente até cerca de 280°C. Entre 280 e 500°C a curva DSC evidencia uma variação de linha base no sentido exotérmico e dois picos consecutivos, devido a eventos endotérmico ($T_{\text{pico}} = 421,5^{\circ}\text{C}$) e exotérmico ($T_{\text{pico}} = 464,1^{\circ}\text{C}$). As curvas TG/DTG confirmam as informações obtidas através da curva DSC, o primeiro evento de perda de massa (eliminação de água superficial) ocorre na faixa de temperatura de 25 a 100°C ($\Delta m = 7,7\%$), seguido de um patamar de estabilidade até próximo a 280°C e processo de decomposição térmica ocorre com três etapas distintas de perda de massa. A primeira entre 280 e 415°C ($\Delta m = 18,7\%$), a segunda ocorre rapidamente entre 415 e 435°C ($\Delta m = 45,7\%$), o evento é exotérmico e a terceira e última etapa envolve Δm de 26,7%, finaliza acima de 600°C e corresponde a eliminação de material carbonáceo formado nas etapas anteriores.

Os perfis das curvas DSC e TG da mistura física PVP/Polimorfo I não mostraram mudanças características em comparação aos perfis apresentados pelos componentes individualmente, permitindo concluir que não há interação entre as espécies. Um comportamento similar ocorre para a mistura física PVP/Polimorfo II, como pode ser observado nas Figuras 46 e 47.

Figura 44. Curvas DSC da PVP, polimorfo I e mistura PVP/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 45. Curvas TG/DTG da PVP, polimorfo I e mistura PVP/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 46. Curvas DSC da PVP, polimorfo II e mistura PVP/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 47. Curvas TG/DTG da PVP, polimorfo II e mistura PVP/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.6 Lactose

Lactose é utilizada como excipiente ou diluente em formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas). As Figuras 48 e 49 ilustram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da lactose e da mistura física lactose/polimorfo I.

A curva DSC da lactose mostrou um evento endotérmico na faixa de temperatura de 90 a 160°C ($T_{\text{pico}} = 147,7^{\circ}\text{C}$) correspondente à desidratação. As curvas TG/DTG indicam uma perda de massa de 4,9% na mesma faixa de temperatura e permite atribuir que se trata da lactose monohidratada, que estequiometricamente apresenta 5% de água. Entre 160 e 200°C ($T_{\text{pico}} = 176^{\circ}\text{C}$) a curva DSC evidencia um evento exotérmico, porém as curvas TG/DTG não mostram perda de massa, portanto, esse evento exotérmico é devido à transição cristalina da lactose anidra da forma α para forma β . Acima de 200°C ocorre fusão da β -lactose (evento endotérmico, $T_{\text{pico}} = 218,2^{\circ}\text{C}$) e processo de decomposição de térmica evidenciado por eventos endotérmico ($T_{\text{pico}} = 239^{\circ}\text{C}$) e exotérmico ($T_{\text{pico}} = 338^{\circ}\text{C}$). As curvas TG/DTG evidenciam que na decomposição térmica da β -lactose ocorre três

etapas de perda de massa: 1ª) $\Delta m_1 = 14,7\%$ (214 a 276°C); 2ª) $\Delta m_2 = 58,7\%$ (276 a 424°C); 3ª) $\Delta m_3 = 24,6\%$ (424 a 650°C).

Figura 48. Curvas DSC da lactose, polimorfo I e mistura lactose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 49. Curvas TG/DTG da lactose, polimorfo I e mistura lactose/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

As curvas DSC e TG da mistura física lactose/polimorfo I, mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos da mistura. Os eventos térmicos observados correspondem ao somatório daqueles que ocorrem para os compostos individualmente. O mesmo comportamento termoanalítico pode ser observado para a mistura física lactose/polimorfo II, conforme ilustrado pelas Figuras 50 e 51. Em ambos os casos pode-se concluir que não ocorre interação entre o fármaco e o excipiente.

Figura 50. Curvas DSC da lactose, polimorfo II e mistura lactose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 51. Curvas TG/DTG da lactose, polimorfo II e mistura lactose/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.7. Manitol

Manitol é utilizado como diluente em formas farmacêuticas sólidas na produção de comprimidos por compressão direta ou granulação úmida. As Figuras 52 e 53 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, do manitol e da mistura física manitol/polimorfo I.

A curva DSC do manitol evidencia que o material é estável termicamente até próximo a 150°C. Entre 155 e 185°C observa-se um evento endotérmico indicado por pico estreito ($T_{\text{pico}} = 167,2^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 319 \text{ J/g}$) que corresponde ao processo de fusão do material, visto que as curvas TG/DTG não mostram perda de massa até próximo a 200°C. A decomposição térmica do manitol ocorre numa estreita faixa de temperatura (210 a 430°C), indicada nas curvas TG/DTG por duas perdas de massa ($\Delta m_1 = 94\%$ e $\Delta m_2 = 6\%$) e na curva DSC por dois eventos endo e exotérmicos consecutivos ($T_{\text{pico}} = 325$ e 363°C) se inicia numa temperatura próxima a 250°C, ocorrendo em uma única etapa exotérmica ($T_{\text{pico}} = 317^{\circ}\text{C}$).

As curvas DSC e TG/DTG da mistura física manitol/polimorfo I, mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos da mistura, os quais correspondem ao somatório de eventos observados para os compostos individualmente, indicando que não ocorre interação entre as espécies.

O mesmo comportamento também é observado para a mistura física manitol/polimorfo II, conforme ilustrado pelas as Figuras 54 e 55.

Figura 52. Curvas DSC do manitol, polimorfo I e mistura manitol/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 53. Curvas TG/DTG do manitol, polimorfo I e mistura manitol/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 54. Curvas DSC do manitol, polimorfo II e mistura manitol/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 55. Curvas TG/DTG do manitol, polimorfo II e mistura manitol/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.8. Polietilenoglicol 6000 (PEG 6000)

Os polietilenoglicóis são utilizados como aglutinantes na formulação de comprimidos e conferem plasticidade aos granulados. Também são utilizados para aumentar a solubilidade aquosa ou dissolução de fármacos pouco solúveis.

As Figuras 56 e 57 mostram as curvas DSC e TG, respectivamente, do polimorfo I, do PEG 6000 e da mistura física PEG 6000/polimorfo I.

A curva DSC do PEG 6000 mostrou um evento endotérmico correspondente a fusão ($T_{\text{pico}} = 61,5^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 208 \text{ J/g}$), visto que as curvas TG/DTG não mostraram perda de massa até próximo a 180°C . A partir dessa temperatura ocorre um único evento de perda de massa total até a temperatura de 550°C e a curva DSC evidencia eventos exotérmicos 290 e 500°C .

Na curva DSC da mistura PEG 6000/polimorfo I, observa-se um pequeno deslocamento da temperatura da exoterma referente à decomposição do polimorfo I. No entanto, não se observa nas curvas TG/DTG da mistura um adiantamento de eventos de perda de massa, que seria indicativo de interação. Porém, esse deslocamento da faixa de temperatura relacionada a etapa de decomposição térmica também ocorreu para a amostra de PEG e deve estar relacionado ao fato do

ensaio de DSC ter sido executado com a cápsula parcialmente fechada, enquanto que o ensaio de TG foi realizado em cadinho aberto e sob atmosfera de ar.

As Figuras 58 e 59 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo II, do PEG 6000 e da mistura física PEG 6000/polimorfo II. Na curva DSC da mistura PEG 6000/polimorfo II, observou-se o desaparecimento de dois eventos térmicos relacionados ao fármaco: o primeiro de natureza endotérmica atribuído à fusão e o segundo exotérmico atribuído à recristalização (conversão à polimorfo I). O desaparecimento destes eventos pode ser atribuído à dissolução do polimorfo II no PEG 6000, visto que esse excipiente funde próximo 60°C e, conseqüentemente, só são observados os eventos térmicos relacionados à decomposição térmica das espécies. Por outro lado, comparando as curvas TG das misturas PEG/polimorfo I, PEG/polimorfo II e do Polimorfo II (Figura 60) observa-se que na mistura PEG/polimorfo II, o processo de decomposição térmica é muito similar ao que ocorre para a mistura PEG/polimorfo I. Isso parece indicar que na dissolução do polimorfo II no PEG 6000 já ocorre a conversão dessa forma ao polimorfo I, justificando o deslocamento da temperatura de decomposição térmica nessa mistura que deveria ser numa temperatura menor. Em vista desses resultados pode-se concluir que não há interação entre PEG e o polimorfo I, porém a interação é manifestada quando a mistura é feita com o polimorfo II.

Figura 56. Curvas DSC do PEG 6000, polimorfo I e mistura PEG 6000/Polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 57. Curvas TG/DTG do PEG 6000, polimorfo I e mistura PEG 6000/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 58. Curvas DSC do PEG 6000, polimorfo II e mistura PEG 6000/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 59. Curvas TG/DTG do PEG 6000, polimorfo II e mistura PEG 6000/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 60. Curvas TG do Polimorfo II e das misturas PEG 6000/Polimorfo II e PEG 6000/Polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.9. Eudragit L100

Os polimetacrilatos são utilizados principalmente em formulações de comprimidos e grânulos como agentes formadores de revestimento. Eudragit L100 é um copolímero constituído pelos monômeros metacrilato e metil-metacrilato na proporção 1:1. É resistente ao suco gástrico, mas se ioniza quando o pH é maior que 6, servindo como revestimento para liberação entérica.

As Figuras 61 e 62 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, do Eudragit L100 e da mistura física Eudragit L100/polimorfo I. A curva DSC do Eudragit L100 mostrou um evento endotérmico que ocorreu entre 25 e 100 ($T_{\text{pico}} = 57,9^{\circ}\text{C}$), que é atribuído à perda de água superficial. O outro evento endotérmico que ocorreu entre 180 e 230°C ($T_{\text{pico}} = 213,5^{\circ}\text{C}$) é atribuído à ruptura de ligações de hidrogênio intramoleculares, com eliminação de água para a formação do anidrido [LIN e YU, 1999]. Segue-se a estes eventos endotérmicos, dois eventos exotérmicos, um de menor intensidade ($T_{\text{pico}} = 410^{\circ}\text{C}$) e outro de maior intensidade ($T_{\text{pico}} = 461^{\circ}\text{C}$), atribuídos ao processo de decomposição térmica do material.

As curvas TG/DTG do Eudragit L100 evidenciam eventos de perda de massa coincidentes com os eventos térmicos observados da curva DSC. Entre 25 e 100°C, ocorre a eliminação de água superficial ($\Delta m_1 = 3,9\%$). Em seguida o material mantém-se estável termicamente até cerca de 180°C e entre 180 e 260°C, observou-se a perda de massa ($\Delta m_2 = 4,7\%$) devido a eliminação de água intramolecular para a formação do anidrido. Entre 260 e 480°C, pode ser observada uma acentuada perda de massa ($\Delta m_3 = 91,5\%$) devido ao processo de decomposição térmica que ocorre de forma complexa conforme evidenciado pela curva DTG.

As curvas DSC e TG/DTG da mistura física Eudragit L100/polimorfo I, mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos da mistura, os quais correspondem ao somatório de eventos observados para os compostos individualmente, indicando que não ocorre interação entre as espécies. O mesmo comportamento é observado para a mistura física Eudragit L100/polimorfo II de acordo com as Figuras 63 e 64.

Figura 61. Curvas DSC do Eudragit L100, polimorfo I e mistura Eudragit L100/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 62. Curvas TG/DTG do Eudragit L100, polimorfo I e mistura Eudragit L100/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 63. Curvas DSC do Eudragit L100, polimorfo II e mistura Eudragit L100/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 64. Curvas TG/DTG do Eudragit L100, polimorfo II e mistura Eudragit L100/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.6.10 Lutrol F68

Lutrol F68® (poloxâmero NF 188) é um copolímero não-iônico de polioxietileno e polioxipropileno usado em formulações farmacêuticas como agente solubilizante ou emulsificante.

As Figuras 65 e 66 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, do Lutrol F68 e da mistura física Lutrol F68/polimorfo I.

A curva DSC do Lutrol F68 mostrou um evento endotérmico ($T_{\text{pico}} = 52,7^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 155 \text{ J/g}$) referente ao processo de fusão, visto que as curvas TG/DTG não mostraram perda de massa até próximo a 165°C . A partir dessa temperatura ocorre um único evento de perda de massa total até a temperatura de 320°C e a curva DSC evidencia eventos exotérmicos entre 290 e 480°C ($T_{\text{pico}} = 401,8^{\circ}\text{C}$) devido a decomposição térmica do material. Essa diferença nas temperaturas de decomposição térmica da amostra de Lutrol F68 indicadas por TG/DTG e DSC está relacionada ao fato do ensaio por DSC ter sido realizado em cadinho parcialmente fechado enquanto por TG foi realizado em cadinho aberto e atmosfera de ar.

As curvas DSC e TG/DTG da mistura física Lutrol F68/polimorfo I, mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos da mistura, ou seja, os eventos térmicos observados correspondem ao somatório daqueles observados para as espécies individualmente, indicando que na mistura não ocorre interação entre os componentes.

Figura 65. Curvas DSC do Lutrol F68, polimorfo I e mistura Lutrol F68/polimorfo I, obtidas a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($100 \text{ mL}/\text{min}$), com massa de amostra de aprox. 2 mg .

As Figuras 67 e 68 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo II, do Lutrol F68 e da mistura física Lutrol F68/polimorfo II. Na curva DSC da mistura Lutrol F68/polimorfo II, observou-se o desaparecimento de dois eventos térmicos relacionados ao fármaco: o primeiro de natureza endotérmica atribuído à fusão do polimorfo II e o segundo exotérmico atribuído à recristalização (conversão ao polimorfo I).

O desaparecimento destes eventos pode ser atribuído à dissolução do polimorfo II no Lutrol F68, visto que esse excipiente funde próximo 50°C e, consequentemente, só são observados os eventos térmicos relacionados à decomposição térmica das espécies. Por outro lado, comparando as curvas TG das misturas Lutrol F68/polimorfo I, Lutrol F68/polimorfo II e do polimorfo II (Figura 69) observa-se que na mistura Lutrol F68/polimorfo II, o processo de decomposição térmica é muito similar ao que ocorre para a mistura Lutrol F68/polimorfo I. Semelhantemente, ao que ocorreu com a mistura PEG/polimorfo II, isso parece indicar que na dissolução do polimorfo II no Lutrol F68 já ocorre a conversão dessa forma ao polimorfo I, justificando o deslocamento da temperatura de decomposição térmica nessa mistura que deveria ser numa temperatura menor. Em vista desses resultados pode-se sugerir que não há interação entre Lutrol F68 e o polimorfo I, porém a interação é manifestada quando a mistura é feita com o polimorfo II.

Figura 66. Curvas TG/DTG do Lutrol F68, polimorfo I e mistura Lutrol F68/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 67. Curvas DSC do Lutrol F68, polimorfo II e mistura Lutrol F68/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 68. Curvas TG/DTG do Lutrol F68, polimorfo II e mistura Lutrol F68/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 69. Curvas TG do polimorfo II e das misturas Lutrol F68/polimorfo II e Lutrol F68/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.7. Estudo de compatibilidade fármaco-fármaco : rifampicina e isoniazida

A isoniazida é o principal fármaco que deve ser combinado à rifampicina para evitar o fenômeno de resistência bacteriana [WHO, 2005]. O estudo de compatibilidade de rifampicina com isoniazida se justifica, pois as formulações utilizadas no tratamento de tuberculose (cápsulas e comprimidos) associam os dois fármacos.

As Figuras 70 e 71 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da isoniazida e da mistura física (1:1) isoniazida/polimorfo I.

A curva DSC da isoniazida mostrou um evento endotérmico correspondente a fusão ($T_{\text{pico}} = 171,2^{\circ}\text{C}$), visto que as curvas TG/DTG indicam que o fármaco é estável termicamente até cerca de 175°C . A partir dessa temperatura ocorre decomposição térmica em duas etapas, com perdas de massa de 72,8% ($\text{DTG}_{\text{pico}} = 274,2^{\circ}\text{C}$) e 24,3% ($\text{DTG}_{\text{pico}} = 335,2^{\circ}\text{C}$). A curva DSC da isoniazida evidencia variação de linha base no sentido endotérmico logo após a fusão e um evento endotérmico com $T_{\text{pico}} = 247,3^{\circ}\text{C}$, característico da primeira etapa de decomposição térmica.

A curva DSC da mistura (1:1) isoniazida/polimorfo I sugere a ocorrência de interação entre os fármacos, pois o evento que caracteriza a fusão da isoniazida é

antecipado em aproximadamente 15°C ($T_{\text{pico}} = 168,5^{\circ}\text{C}$). Além disso, não se distingue o evento exotérmico característico da decomposição do polimorfo I.

As curvas TG/DTG da mistura (1:1) isoniazida/polimorfo I evidenciam a ocorrência de interação entre os fármacos, pois a decomposição térmica da mistura se iniciou em temperatura cerca de 20°C abaixo àquela observada para a isoniazida individualmente. Outro fato que reforça a interação entre os fármacos é o perfil termogravimétrico diferenciado em relação aquele observado para os fármacos isoladamente. Pode-se observar dois eventos distintos de perda de massa, entre 140 a 440°C ($\Delta m = 69,5\%$) e 440 a 640°C ($\Delta m = 30,0\%$).

Comportamento térmico semelhante foi observado para a mistura física (1:1) isoniazida/polimorfo II, conforme ilustrado nas Figuras 72 e 73.

Figura 70. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Na curva DSC da mistura (1:1) isoniazida/polimorfo II, observou-se o desaparecimento de dois eventos térmicos referentes ao polimorfo II: o primeiro de natureza endotérmica atribuído à fusão do fármaco e o segundo exotérmico atribuído à recristalização (conversão à polimorfo I). O desaparecimento destes eventos pode ser atribuído à dissolução do polimorfo II na isoniazida líquida e/ou interação com a isoniazida durante a fusão desta, visto que o pico que caracteriza a mudança de estado físico está deslocado para temperaturas menores ($T_{\text{pico}} =$

168,3°C). Também, não é observado o evento exotérmico característico da decomposição do polimorfo II. Além disso, há o aparecimento de um evento endotérmico (ombro) de pequena intensidade em cerca de 150°C, que reforça a suposição da ocorrência de interação entre as espécies.

Figura 71. Curvas TG/DTG da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 72. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo II e mistura (1:1) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

As curvas DSC para as misturas de isoniazida com cada um dos polímeros são semelhantes devido ao surgimento do evento endotérmico principal (T_{pico} em cerca de 168°C) e, ainda, as curvas TG/DTG de ambas as misturas evidenciam perda de massa a partir dessa temperatura de pico, o que pode ser o indicativo da formação do composto de adição de rifampicina e isoniazida denominado 3-(isonicotinoilhidrazinometil)rifamicina [MARIAPPAN *et al.*, 2005].

Pode-se então inferir a partir das curvas TG/DTG da mistura (1:1) isoniazida/polímero II que há incompatibilidade química entre os fármacos, de maneira muito semelhante ao observado para a mistura (1:1) isoniazida/polímero I.

Figura 73. Curvas TG/DTG da isoniazida, polímero II e mistura (1:1) isoniazida/polímero II, obtidas a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob atmosfera dinâmica de ar ($50 \text{ mL}/\text{min}$), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Os medicamentos para o tratamento de tuberculose disponíveis no Brasil em que os fármacos rifampicina e isoniazida estão associados, são apresentados sob a forma de cápsulas e os fármacos estão combinados na proporção 1 : 1,5 (m/m), ou seja, uma parte de isoniazida para uma parte e meia de rifampicina. As dosagens disponíveis são (100mg:150mg) isoniazida/rifampicina cápsula e (200mg/300mg) isoniazida/rifampicina cápsula.

As Figuras 74 e 75 mostram as curvas DSC e TG/DTG, respectivamente, do polimorfo I, da isoniazida e da mistura física (1:1,5) isoniazida/polimorfo I e as Figuras 76 e 77 mostram as curvas DSC e TG/DTG do polimorfo II, da isoniazida e da mistura física (1:1,5) isoniazida/polimorfo II.

O comportamento térmico das misturas binárias (1:1,5) isoniazida e rifampicina para ambos os polimorfos é semelhante ao observado para as misturas binárias (1:1). O evento endotérmico que caracteriza a fusão da isoniazida (T_{pico} cerca de 168°C) ocorre da mesma forma. Também é observado, no caso da mistura binária (1:1,5) isoniazida/polimorfo II, próxima a temperatura de 150°C endotérmico (ombro) de pequena intensidade.

O composto 3-(isonicotinoilhidrazinometil)rifamicina é formado a partir da reação entre a isoniazida e rifampicina em proporções molares (1:1), que corresponde a (1:6) isoniazida/rifampicina em proporções de massa [MARIAPPAN *et al.*, 2005]. A formação desse composto é auxiliada pela ação da umidade e temperatura e em meios aquosos de pH baixo e tem sido indicada como uma possível causa da diminuição da biodisponibilidade da rifampicina [SHISHOO, *et al.*, 2001; SINGH, *et al.*, 2001; MARIAPPAN *et al.*, 2005].

Figura 74. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 75. Curvas TG/DTG da isoniazida, polimorfo I e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 76. Curvas DSC da isoniazida, polimorfo II e mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 77. Curvas TG/DTG da Isoniazida, Polimorfo II e mistura (1:1,5) Isoniazida/Polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

5.8. Perfis termoanalíticos de alguns produtos comerciais

Foram avaliados alguns produtos comerciais contendo rifampicina ou rifampicina associada a isoniazida, apresentados sob a forma de cápsulas. As cápsulas foram esvaziadas e os seus conteúdos foram triturados brandamente para execução dos testes.

As Figuras 78 e 79 mostram as curvas DSC e TG/DTG comparativas dos produtos A, B e C contendo somente rifampicina e excipientes, sob a forma de cápsulas. Essas curvas DSC e TG/DTG apontam diferenças significativas entre as formulações. A comparação visual das curvas DSC permite evidenciar com clareza que os produtos A e C apresentam o polimorfo II em suas formulações, enquanto para o produto B foi empregada a forma polimórfica I. A utilização de polimorfos diferentes nas formulações pode conduzir a produtos não equivalentes, devido à diferença de estabilidade térmica (o polimorfo II é a forma metaestável) e

solubilidade existente entre os polimorfos [HENWOOD *et al.*, 2001; AGRAWAL *et al.*, 2004; PANCHAGNULA *et al.*, 2006].

Figura 78. Curvas DSC comparativas dos produtos A, B e C contendo somente rifampicina e excipientes, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 79. Curvas TG/DTG comparativas dos produtos A, B e C contendo somente rifampicina e excipientes, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

A Tabela 8 lista as perdas de massa, nas respectivas faixas de temperaturas, obtidas das curvas TG/DTG para as amostras dos produtos A, B e C. A partir desses percentuais de perdas de massa é possível verificar que as formulações não são equivalentes. Enquanto as curvas TG/DTG das amostras dos produtos B e C evidenciam altos teores de resíduos inorgânicos, a amostra do produto A contém, majoritariamente, apenas substâncias orgânicas em sua composição.

Tabela 8 - Perdas de massa e faixas de temperaturas obtidas das curvas TG/DTG dos produtos A, B e C.

Produtos	$\Delta m_1(\%)$	$\Delta m_2(\%)$	$\Delta m_3(\%)$	$\Delta m_4(\%)$	%resíduo a 700°C
A	1,7 (25-170°C)	14,8 (170-295°C)	24,1 (295-400°C)	58,5 (400-700°C)	1,0
B	0,1 (25-150°C)	17,6 (150-288°C)	21,6 (288 - 394°C)	40,4 (394-700°C)	20,1
C	0,8 (25 - 150°C)	11,7 (150-297°C)	21,2 (297-470°C)	33,3 (470-700°C)	32,7

A Figura 80 ilustra as curvas TG/DTG para os produtos na forma de cápsulas D₁ e D₂ que contém isoniazida associada a rifampicina na proporção (1:1,5), respectivamente, nas dosagens isoniazida/rifampicina (100:150) mg e (200:300) mg e para o produto E que contém isoniazida associada a rifampicina na proporção (1:2), na dosagem (150:300) mg .

As curvas TG/DTG do produto E evidenciam perda de massa de cerca de 0,9%, entre 25 e 130 °C, devido à eliminação de água superficial e a partir de 130°C, há perda de massa contínua até 700°C, gerando 3,3% de resíduo. As curvas TG/DTG do produto D₁ mostram perda de massa de cerca de 0,4%, devido à eliminação de água superficial, entre 25 e 130°C e a partir dessa temperatura, há perda de massa contínua até 700°C, gerando cerca de 4,9% de resíduo. As curvas TG/DTG do produto D₂ indicam perda de massa de cerca de 0,4 %, devido à eliminação de água superficial, entre 25 e 140°C e a partir dessa temperatura, há perda de massa contínua até 700°C, gerando cerca de 4,2 % de resíduo. Para os três produtos as curvas TG/DTG evidenciam um comportamento térmico muito semelhante.

A Figura 81 mostra as curvas DSC para os produtos D₁, D₂ e E. As curvas DSC dos produtos apresentam grande semelhança entre si, exceto pelo surgimento de um pico endotérmico em aproximadamente 151°C na curva DSC do produto E.

Figura 80. Curvas TG/DTG comparativas dos produtos D₁, D₂ e E contendo associações de isoniazida com rifampicina, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/min), com massa de amostra de aprox. 5 mg.

Figura 81. Curvas DSC comparativas dos produtos D₁, D₂ e E contendo associações de rifampicina e isoniazida, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

As Figuras 82 e 83 mostram as curvas DSC comparativas das misturas (1:1), (1:1,5) e (1:2) de Isoniazida/ Polimorfo I e Isoniazida/Polimorfo II, respectivamente. A Figura 83 mostra o evento endotérmico em temperatura próxima a 150°C, que é mais intenso para a mistura de isoniazida e polimorfo II na proporção (1:2), porém esse evento não é evidenciado nas curvas DSC das misturas com Polimorfo I, conforme ilustrado na Figura 82.

Figura 82. Curvas DSC comparativas das misturas (1:1), (1:1,5) e (1:2) de Isoniazida/ Polimorfo I, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 83. Curvas DSC comparativas das misturas (1:1), (1:1,5) e (1:2) de Isoniazida/ Polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

A Figura 84 mostra as curvas DSC do produto E e das misturas (1:2) isoniazida/polimorfo I e (1:2) isoniazida/polimorfo II. As curvas DSC mostram que o pico endotérmico em temperatura próxima de 150°C observado para o produto E, também está presente na curva DSC da mistura (1:2) isoniazida/polimorfo II, porém, não está presente na curva DSC da mistura (1:2) isoniazida/polimorfo I. Desta forma, pode-se concluir que na formulação do produto E foi empregado o polimorfo II.

A Figura 85 mostra as curvas DSC do produto D₁ e das misturas (1:1,5) isoniazida/polimorfo I e (1:1,5) isoniazida/polimorfo II. As curvas DSC permitem concluir que o produto D₁ contém em sua composição a forma polimórfica I, visto que não foi observado o pico endotérmico, próximo a 150°C. A curva DSC do produto é similar à curva DSC da mistura (1:1,5) isoniazida/polimorfo I.

A Figura 86 mostra as curvas DSC do produto D₂ e das misturas (1:1,5) isoniazida/polimorfo I e (1:1,5) isoniazida/polimorfo II. Neste caso, a comparação das curvas DSC permite concluir que o produto D₂, também, foi formulado empregando o polimorfo I.

Portanto, torna-se evidente que ensaios de DSC permitem identificar o tipo de polimorfo de rifampicina utilizado em associações com isoniazida. Ainda, destaca-se que não foram encontrados relatos na literatura quanto a esse fato.

Figura 84. Curvas DSC comparativas do produto E e das misturas (1:2) isoniazida/polimorfo I e (1:2) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 85. Curvas DSC comparativas do produto D₁ e das misturas (1:1,5) isoniazida/polimorfo I e (1:1,5) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

Figura 86. Curvas DSC comparativas do produto D₂ e das misturas (1:2) isoniazida/polimorfo I e (1:2) isoniazida/polimorfo II, obtidas a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL/min), com massa de amostra de aprox. 2 mg.

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram utilizadas técnicas físicas químicas e analíticas objetivando o desenvolvimento e o controle de qualidade de fármacos e medicamentos para tuberculose, em especial a rifampicina.

As principais ferramentas utilizadas foram a TG/DTG e DSC, em conjunto com as técnicas auxiliares de análise elementar, a espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformação de Fourier e a difração de raios X (DRX).

A utilização dessas técnicas possibilitou: a) a caracterização dos polimorfos de rifampicina quanto à avaliação da estabilidade térmica, etapas de decomposição térmica e determinação de parâmetros cinéticos; b) avaliar possíveis interações entre a rifampicina e excipientes utilizados em formulações farmacêuticas (estudos de pré-formulação); estudo de compatibilidade fármaco-fármaco com a isoniazida e a avaliação de perfis termoanalíticos de alguns produtos comerciais.

Os estudos de caracterização dos polimorfos de rifampicina mostraram que as diferentes conformações espaciais dos polimorfos levam as variações no espectro de absorção no infravermelho e a diferentes padrões de difração de raios X. As curvas DSC e TG/DTG, também, permitiram diferenciá-los com nitidez, visto que o polimorfo I é o mais estável termicamente e que o polimorfo II, por ser a forma metaestável, passa por fusão e recristalização antes do processo de decomposição térmica. Os resultados termoanalíticos indicam que após fusão o polimorfo II é convertido ao polimorfo I na recristalização.

A partir dos estudos cinéticos não isotérmicos e isotérmicos foi possível calcular a energia de ativação envolvida na decomposição térmica de cada um dos polimorfos. Para o polimorfo I, os valores de energia de ativação foram de 152 e 137 kJ.mol^{-1} , para o estudo não isotérmico e isotérmico, respectivamente. Para o polimorfo II, foram encontrados os valores de energia de ativação de 117 e 144 kJ.mol^{-1} , no estudo não isotérmico e isotérmico, respectivamente.

O maior valor de energia de ativação encontrado para o polimorfo II no estudo isotérmico em relação ao polimorfo I (144 vs. 137 kJ.mol^{-1}), se deve à parte do polimorfo II ter se convertido a polimorfo I durante o aquecimento. Tal fato não ocorre na realização do estudo não isotérmico devido ao processo de aquecimento, pois, neste caso, não é dado tempo suficiente para que a transformação polimórfica

ocorra. Pode-se concluir que os resultados obtidos no estudo cinético não-isotérmico foram mais apropriados, mais condizentes com a realidade.

A caracterização dos produtos intermediários de decomposição térmica, com o auxílio da espectrometria de absorção no infravermelho, da análise elementar e DSC, permitiu observar que, durante o processo de recristalização a polimorfo I, parte do polimorfo II se decompõe. Esse estudo permitiu sugerir que os grupos acetil e metóxi e a oxidação do grupo OH do anel da rifampicina estão envolvidos no processo de decomposição térmica.

Os estudos de pré-formulação, empregando misturas físicas na proporção 1:1 fármaco/excipiente, indicaram que não há interação entre os polimorfos da rifampicina e a maioria dos excipientes testados. Algumas alterações nos perfis termoanalíticos foram observadas para as misturas PEG 6000/polimorfo II e Lutrol F68/ polimorfo II. Os eventos de fusão e recristalização do polimorfo II nessas misturas não são evidenciados e o perfil de decomposição térmica é similar às misturas físicas obtidas com o polimorfo I. Esse resultado permitiu concluir que durante a fusão dos excipientes ocorre a dissolução do fármaco e a sua conseqüente conversão ao polimorfo I, caracterizando uma interação, sem haver, no entanto, incompatibilidade.

Os estudos de compatibilidade fármaco-fármaco de rifampicina e isoniazida mostraram que há interação com ambos os polimorfos. Tudo indica que após a fusão da isoniazida, que é deslocada para temperaturas menores na mistura, ocorre a interação entre as espécies com a provável formação do composto 3-(isonicotinoilhidrazinometil)rifamicina. O início de perda de massa logo após a fusão e em temperaturas menores daquelas que ocorre para os fármacos isoladamente é uma forte evidência desse interação. A formação deste composto inativa a rifampicina, diminuindo a eficácia dos produtos que contém a associação dos dois fármacos sem proteção da rifampicina.

A avaliação dos perfis termoanalíticos dos produtos comerciais A, B, C, D₁, D₂ e E permitiu identificar qual dos polimorfos foi empregado na produção. Dos três produtos avaliados que apresentavam a rifampicina e excipientes, dois continham o polimorfo II. Além disso, os perfis termogravimétricos desses produtos indicaram diferenças significativas na composição em relação aos excipientes utilizados, visto que os teores de resíduos a 700°C foram bem diferentes.

Dos três produtos avaliados que apresentaram a associação rifampicina/isoniazida, dois deles continham o polimorfo I. Porém, os perfis termogravimétricos desses produtos foram semelhantes. As curvas DSC dos produtos contendo a associação são muito semelhantes às aquelas obtidas no estudo de compatibilidade fármaco-fármaco (rifampicina/isoniazida). Em última análise, ficou evidente que ensaios de DSC permitem identificar o tipo de polimorfo de rifampicina utilizado em associações com isoniazida.

7. PERSPECTIVAS

Prosseguir com estudos termoanalíticos, visando melhor caracterizar os produtos de decomposição térmica isoniazida/rifampicina.

Estudar a cinética de decomposição térmica por termogravimetria de misturas comerciais de isoniazida/rifampicina e comparar os resultados com aqueles obtidos por métodos convencionais de determinação de estabilidade térmica acelerada e a longo prazo.

Sintetizar e caracterizar nanopartículas com revestimento de liberação entérica de rifampicina, buscando o aumento da biodisponibilidade;

Sintetizar e caracterizar complexos de rifampicina com estruturas dendriméricas, para a diminuição da indução de produção de p-glicoproteína (proteína de efluxo) e aumento de biodisponibilidade;

Desenvolver estudos de pré-formulação para obtenção de formulações com associações de rifampicina com outros fármacos, além da isoniazida, o etambutol e a pirazinamida, de maior eficácia.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, S., ASHOKRAJ, Y, BHARATAM, P.V., PILLAI, O, PANCHAGNULA, R. Solid State Characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 22, 127-144, 2004.

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**, 260, 303-314, 2003.

ASTM E1582-04 Standard practice for calibration of temperature scale for thermogravimetry, 2004.

BACCHI, A., PELIZZI, G., NEBULONI, M., FERRARI, P. Comprehensive study on structure-activity relationships of rifamycins: Discussion of molecular and crystal structure and spectroscopic and spectroscopic and thermochemical properties of rifamycin O. **Journal of Medicinal Chemistry**, 41, 2319-2332, 1998.

BERRIDGE, J.C. **Techniques for the Automated Optimization of HPLC Separations**. Ed. Chichester: New York Wiley, 1985.

BRENNAN, M.J. The tuberculosis vaccine challenge, **Tuberculosis (Edinb)**, 85(1-2), 7-12, 2005.

BOLLELA, V.R.; SATO, D.N.; FONSECA, B.A.L. Problemas na padronização da reação em cadeia da polimerase para diagnóstico da tuberculose pulmonar. **Rev. Saúde Pública**, 33 (3), 281-286, 1999.

BUCKTON, G.; RUSSEL S.J.; BEEZER, A .E., Pharmaceutical calorimetry: a selective review, **Thermochimica Acta**, 193, 195-214, 1991.

CASENGHI, M. **Development of new drugs for TB chemotherapy: Analysis of the current drug pipeline**, Paris: Médecins Sans Frontières (MSF), 48 p., 2006.

CHARSLEY, E.L.; WARRINGTON, SB. **Thermal Analysis** – Techniques & Applications, London: Ed. Royal Society of Chemistry, 1992.

CIDES, L.C.D., ARAÚJO, A.A.S., SANTOS-FILHO, M., MATOS, J.R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 84(2), 441-445, 2006.

CLAS S-D; DALTON, C.D.; HANDCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: Applications in drug development. **Pharm. Sci. Technol. Today**, 2 (8), 311-320, 1999.

DATASUS, MS/SVS – Sistema de Informações de Agravos Notificáveis (SINAN), 2002.

DUCATI, RG, RUFFINO-NETTO, A. BASSO, L. A., SANTOS, D.S. The resumption of consumption . A review on tuberculosis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 101(7), 697-714, 2006.

DU TOIT, L.C., PILLAY, V., DANCKWERTS, M.P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. **Respiratory Research**, 7:118. Disponível em <http://respiratory-research.com/content/7/1/118>, acessado em 03/10/2006.

FORD, J.L., TIMMINS, P., **Pharmaceutical Thermal Analysis**: Technique and application. New York: Willey-Intersc., p.9, 1986.

GALLO, G.G, RADAELLI, P. Rifampicin In: FLOREY K (Ed.), **Analytical Profiles of Drug Substances**, London: Academic Press, 1976, p: 468-513.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica – parte II. **Cerâmica**, 34(225), 163-164, 1988.

GIRON, D. Applications of the thermal analysis in the pharmaceutical industry. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, 4(6), 755-770, 1986.

GUILLERM, M., USDIN, M., ARKINSTALL, J. **Tuberculosis diagnosis and drug sensitivity testing: An overview of the current diagnostic pipeline**. Paris: Médecins Sans Frontières (MSF), 36 p., 2006.

GOODMAN, L.S., HAYDEN, F.G., *et al.* **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 9^a. edição , São Paulo: Mac Graw-Hill Interamericana, p.1160 , 1996.

HAINES, P.J., **Thermal Methods of Analysis**: Principles, application and problems, 1st. Edition, London: Champman & Hall, 286p., 1995.

HENWOOD, S.Q., LIEBENBERG, W., TIEDT, R.L., LÖTTER, A.P., DE VILLIERS, M.M. Characterization of the solubility and dissolution properties of several new rifampicin polymorphs, solvates and hydrates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 27(10), 1017-1030, 2001.

HENWOOD, S.Q., DE VILLIERS, M.M., LIEBENBERG, W., LÖTHER, A.P. Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials, **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 26(4), 403-408, 2000.

HERZOG, H., History of Tuberculosis. **Respiration**, 65, 5-15, 1998.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH Q8: Pharmaceutical Development**, Current Step 4 version, 10 November 2005, 7pp.

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

KONOMI, N., LEBWOHL, E., MOWBRAY, K., TATTERSALL, I., ZHANG, D. Detection of Mycobacterial DNA in Andean Mummies. **Journal of Clinical Microbiology**, 40 (12), 4738-4740, 2002.

LIN, S-Y., YU, H-L. Thermal Stability of Methacrylic Acid Copolymers of Eudragits L, S, and L30D and the Acrylic Acid Polymer of Carbopol, **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, 37, 2061–2067, 1999.

LOPES SILVA, C., Cerco a uma poderosa inimiga, **Jornal da USP**, 580, caderno especial, 2003.

MAGGI, N., PASQUALUCCI C.R., BALLOTTA R., SENSI, P., Rifampicin: a new orally active rifamycin. **Chemotherapy**, 11(5):285-92, 1966.

MATOS, J.R.; MACHADO, L.D.B., Análise térmica – Termogravimetria. In: CANEVAROLO JÚNIOR, S.V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 209-228, 2004.

MARIAPPAN, T.T., SINGH S. Positioning of Rifampicin in the Biopharmaceutics Classification System (BCS). **Clinical Research and Regulatory Affairs**, 23(1), 1-10, 2006.

MARIAPPAN, T.T., SINGH S., PANDEY, R., SHARMA, A. Isonicotinyl Hydrazone of Rifampicin and Isoniazid: Should It Be Controlled as a Related Substance (or Impurity) In USP Monographs on Anti-tuberculosis Combination Products **Pharmacopoeial Forum**, 31 (2), 646-652, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde: **Tuberculose**: guia de vigilância epidemiológica/elaborado pelo Comitê Técnico – Científico de Assessoramento à Tuberculose e Comitê Assessor para Co-infecção HIV-Tuberculose. – [Brasília]: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde:, [2002]. 100p.

O'BRIEN, R.J., NUNN, P.P. The need for new drugs against tuberculosis: Obstacles, opportunities, and next steps. **Am J Respir Crit Care Med**, 162, 1055–1058, 2001.

- OLIVEIRA, G.G.G., FERRAZ, H.G., MATOS, J.S.R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 79, 267-270, 2005.
- OZAWA, T., A new method of analyzing thermogravimetric data, **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, 38 (11), 1881-1886, 1965.
- PANCHAGNULA, R., AGRAWAL, S. Biopharmaceutic and pharmacokinetics aspects of variable bioavailability of rifampicin, **International Journal of Pharmaceutics**, 271,1-4, 2004.
- PANCHAGNULA, R., BEDI, S., YASVANTH, A. Rifampicin: Polymorphism or Crystal Defects, **Clinical Research and Regulatory Affairs**, 23(2), 71-83, 2006.
- PELIZZA, G., NEBULONI, M., FERRARI, P., GALLO, G.G. Polymorphism of Rifampicin, **Farmaco(Sci)**, 32(7), 471-481, 1977.
- ROSSETTI, M.L. R., VALIM, A. R. de M., SILVA, M. S. N. *et al.* Resistant tuberculosis: a molecular review. **Rev. Saúde Pública**, 36 (4), 525-532, 2002.
- RUFFINO-NETTO, A. Impacto da reforma do setor saúde sobre os serviços de tuberculose no Brasil. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, 7, 7-18, 1999.
- SHISHOO, C.J., SHAH, S.A., RATHOD, I.S., SAVALE, S.S., KOTECHA, J.S., SHAH, P.B. Stability of rifampicin in the dissolution medium in presence of isoniazid, **International Journal of Pharmaceutics**, 190, 109-123, 1999.
- SHISHOO, C.J., SHAH, S.A., RATHOD, I.S., SAVALE, S.S., VORA, M.J. Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed dose combination (FDC) formulation, **International Journal of Pharmaceutics**, 228, 53-67, 2001.
- SINGH, S., MARIAPPAN, T.T., SANKAR, R., SARDA, N. SINGH, B. A critical review of probable reasons for the poor/variable bioavailability of rifampicin from anti-

tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem. **International Journal of Pharmaceutics**, 228, 5-17, 2001.

SOUZA, N.A.B., MEDEIROS, A.C.D., SANTOS, A.F.O., MACEDO, R.O. Thermal stability of metronidazole drug and tablets, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 72, 535-538, 2003.

VELAGALETI, R.; BURNS, P.K., GILL, M. Analytical support for drug manufacturing in the United States – Ingredient synthesis to drug product shelf life, **Drug Information Journal**, 37, 407-438, 2003.

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

WENDLANDT, W.W. **Thermal Analysis**, 3rd edition, New York: Willey, 1986, 814p.

WHO/CDS/TB/99.274. **Establishing the bioequivalence of rifampicin in the fixed dose formulations containing isoniazid with or without pyrazinamide and/or etambutol compared to single drug reference preparations administered combination (Model Protocol)**, World Health Organization, 1999, 47 p.

WHO, **Model list of essential medicines**, 14th edition, march 2005.

WHO, **Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing** (Genebra: WHO, 2006), 77p.

ZHANG, Y., The magic bullets and tuberculosis drug targets, **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 45, 529–64, 2005.