



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DA COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE
DA FLUOXETINA COM ALGUNS EXCIPIENTES UTILIZADOS NA OBTENÇÃO
DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS**

ALANNY KELLY DE SOUZA AURELIANO

**CUITÉ-PB
2014**

ALANNY KELLY DE SOUZA AURELIANO

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DA COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE
DA FLUOXETINA COM ALGUNS EXCIPIENTES UTILIZADOS NA OBTENÇÃO
DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG/CES como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Joana Maria de Farias Barros

**CUITÉ-PB
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A927e Aureliano, Alanny Kelly de Souza.

Estudo termoanalítico da compatibilidade fármaco – excipiente da fluoxetina com alguns excipientes utilizados na obtenção de formas farmacêuticas sólidas. / Alanny Kelly de Souza Aureliano. – Cuité: CES, 2014.

45 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Joana Maria de Farias Barros.

1. Análise térmica. 2. Termogravimetria. 3. Fármaco - excipiente. I. Título.

CDU 543.57

ALANNY KELLY DE SOUZA AURELIANO

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DA COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE
DA FLUOXETINA COM ALGUNS EXCIPIENTES UTILIZADOS NA OBTENÇÃO
DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG/CES como requisito para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: ____ / ____ / 2014

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Joana Maria de Farias Barros/UFCG
Orientadora

Prof^ª. Dr^ª. Júlia Beatriz Pereira de Souza/UFCG
Membro 1

Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto/UFCG
Membro 2

Cuité-PB
2014

Dedico este trabalho à minha mãe, minha família, meus amigos, à todos que torceram por mim e aos que contribuíram para a realização deste.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido saúde, força e todas as condições que me foram dadas para que eu chegasse até aqui. Agradecer também pelas inúmeras vezes que me disse pra não desistir.

À “Mainha” por todo o esforço pra me trazer até aqui, por confiar e acreditar em mim, pelas incontáveis vezes que abriu mão dos seus sonhos para realizar os meus.

Obrigada a toda minha família, por todo tipo de ajuda que me foi dada.

À minha amiga e orientadora Profa. Dra. Joanapela acolhida e pelo crédito para a realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Marciano Lucena e Dra. Júlia Beatriz por gentilmente terem aceitado me avaliar nesse meu último trabalho do curso. Bem como pelos ensinamentos transmitidos durante a graduação.

Ao professor Dr. Egberto, como coordenador que, nessa função, não está medindo esforços para melhorar o curso a cada dia.

Obrigada a UFCG por ter me preparado tão bem e ser motivo de orgulho pra mim.

A todos os meus professores, pela sabedoria transmitida. Em especial àqueles que fizeram de suas aulas muito mais do que uma obrigação, e repassaram seus conhecimentos com amor. Tenho orgulho de ter sido aluna de vocês.

A UFRN por ter concedido o laboratório para a realização das análises desse trabalho.

Agradeço muito aos seus técnicos pela gigantesca contribuição.

Agradeço a Farmafórmula por ter cedido o material do meu estudo.

Aos meus colegas, mais próximos e também os mais distantes, por terem sido a minha turma.

A todos os meus amigos, os mais próximos, os distantes, por me fazerem tão bem e pela força que sempre me deram.

Agradeço às demais pessoas que de alguma forma participaram, mesmo que indiretamente, de toda a minha caminhada até a conclusão do curso.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma
humana.”(Carl Jung)*

RESUMO

Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável e biodisponível, é necessário conhecer as propriedades físicas e químicas do fármaco e excipientes isoladamente e quando combinados. Este estudo para cada formulação é, portanto, denominado de estudo de pré-formulação. O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro. Como alguns fármacos têm características especiais físico-químicas e de compatibilidade deve-se selecionar os excipientes que mais se adequam a eles. Vários estudos relacionados à aplicação da termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) na caracterização, avaliação de pureza, compatibilidade de formulação farmacêutica, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica de fármacos e medicamentos encontram-se descritos na literatura. A TG é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento. Para fins farmacêuticos, seu uso é descrito na caracterização, determinação de pureza e de umidade, identificação de polimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação. Entende-se como incompatibilidade química entre substâncias neste tipo de estudo, a existência de qualquer interação entre elas, em função do aquecimento, que dá origem a alterações da estrutura química da substância avaliada, seja por decomposição da molécula original ou pela formação de uma nova espécie química. Nesse trabalho, técnicas de análise térmica TG e DTG foram utilizadas para investigar a compatibilidade entre a fluoxetina e os excipientes, amido de milho, estearato de magnésio, lactose e talco. Os resultados desse estudo, aliados à dados encontrados na literatura sobre o uso desses excipientes, apontam para uma incompatibilidade entre fluoxetina e os excipientes estearato de magnésio e lactose. No entanto, só os dados obtidos por TG/DTG não são suficientes para comprovar a incompatibilidade. Aliando-se os dados obtidos nesse estudo, à informações presentes na literatura sobre o uso desses excipientes junto à fluoxetina, desaconselha-se o uso com estes dois últimos excipientes. Evidencia-se que o uso de técnicas de análise térmica na área farmacêutica deve ser estimulada e sempre usadas em associação com outras técnicas.

Palavras-chave: Análise térmica. Termogravimetria. Compatibilidade. Fármaco-excipiente

ABSTRACT

For the development of a stable and bioavailable pharmaceutical form, it is necessary to know the physical and chemical properties of the drug and excipients alone and when combined. This study for each formulation is thus termed a pre-formulation study. The drug and the excipients used must be compatible with each other to generate a stable, efficient, attractive, easy to administer and secure. As some drugs have physicochemical compatibility and special features should be selected excipients that most suit them. Several related to the application of thermogravimetry (TG) and differential (DSC) characterization scanning calorimetry, assessment of purity, pharmaceutical formulation compatibility, identification of polymorphism Thermal stability and decomposition studies of drugs and drugs are described in the literature. TG is used to measure the weight variation as a function of temperature under a controlled atmosphere heating program. For pharmaceutical purposes, its use is described in the characterization, determination of purity and moisture, identification of polymorphism in evaluating the stability of drugs and medicines and kinetic studies of degradation. It is understood as a chemical incompatibility between substances in this type of study, the existence of any interaction between them, due to heating, which gives rise to changes in the chemical structure of the substance measured, either by decomposition of the parent molecule or by forming a new chemical species. In this study, thermal analysis techniques TG and DTG were used to investigate the compatibility between fluoxetine and the excipients used for the production of tablets and capsules, namely, corn starch, magnesium stearate, lactose and talc. The results of this study, together with data in the literature about the use of these excipients, point to a possible incompatibility between fluoxetine and excipients magnesium stearate and lactose. However, only the data obtained by TG / DTG are not sufficient to prove the incompatibility. Combining the data obtained in this study, the information from the literature about the use of these excipients together to fluoxetine, discourages the use with these last two excipients. It is evident that the use of thermal analysis techniques in the pharmaceutical area should be encouraged and always used in combination with other techniques.

Keywords: Thermal Analysis. Thermogravimetry. Compatibility. Drug-excipient

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Estrutura química da fluoxetina.....	16
FIGURA 2	TGA (vermelho) e sua derivada, DTG (azul).....	21
FIGURA 3	Curvas TG-DTG da Fluoxetina.....	33
FIGURA 4	Curvas TG/DTG do amido de milho.....	34
FIGURA 5	Curvas TG/DTG do Estearato de Magnésio.....	35
FIGURA 6	Curvas TG/DTG da Lactose.....	35
FIGURA 7	Curvas TG/DTG do talco.....	36
FIGURA 8	TG/DTG da mistura amido de milho + fluoxetina.....	37
FIGURA 9	TG/DTG da mistura estearato de magnésio + fluoxetina.....	38
FIGURA 10	TG/DTG da mistura lactose + fluoxetina.....	39
FIGURA 11	TG/DTG da mistura talco + fluoxetina.....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Características da Fluoxetina.....	16
TABELA 2 Propriedades físicas medidas em análise térmica, técnica termoanalítica derivada e abreviaturas.....	25
TABELA 2 Excipientes utilizados no trabalho.....	30
TABELA 3 Massa dos materiais utilizada em cada análise.....	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos Gerais.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1 Termogravimetria (TG).....	20
3.2 Termogravimetria Derivada(DTG).....	24
3.3 Técnicas simultâneas.....	24
3.4 Aplicações da análise térmica na indústria farmacêutica.....	26
4 MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 Materiais.....	30
4.2 Métodos.....	30
4.2.1 TG/DTG.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 comportamento térmico da fluoxetina.....	32
5.2 comportamento térmico dos excipientes.....	33
5.2.1 Amido de milho	33
5.2.2 Estearato de magnésio	33
5.2.3 Lactose	34
5.2.4 Talco	35
5.3Comportamento térmico da mistura 1:1(m/m) fármaco/excipiente.....	35
5.3.1 Amido de milho + fluoxetina	36
5.3.2 estearato de magnésio + fluoxetina	37
5.3.3 lactose + fluoxetina	39
5.3.4 talco + fluoxetina	40
6 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Desde a década de 1950, com a descoberta da ação terapêutica dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) e dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), diversos grupos de fármacos foram acrescentados ao arsenal terapêutico, tais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), o antagonista noradrenérgico e serotoninérgico específico (mirtazapina), os antagonistas de serotonina (5-HT₂), a bupropiona e, mais recentemente, a agomelatina. Nenhum antidepressivo influencia de forma acentuada o organismo normal, apenas corrigem condições de funcionamento anômalo. Entre os antidepressivos, os inibidores da recaptação da serotonina (ISRSs) constituem-se em medicamentos eficazes, com poucos problemas de tolerabilidade e segurança sendo considerados medicamentos de primeira linha. E entre os ISRSs, a fluoxetina tornou-se um dos mais populares do mundo por meio do Prozac® (BASTOS; TRENTINI, 2013).

Os fármacos dificilmente estão sozinhos nas formulações, mas acompanhados dos excipientes. Estes últimos, contribuem tanto para a facilidade de formulação quanto para estabilidade do fármaco. Para o desenvolvimento de uma formulação apropriada é necessário que se leve em consideração às características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todas as substâncias ativas e matérias-primas usadas na fabricação do produto, bem como a anatomia e fisiologia do local de administração e absorção (STULZER; TAGLIARI, 2006). O uso seletivo desses agentes não medicinais resultará na obtenção de vários tipos de formas farmacêuticas, sendo cada forma única em suas características físicas e farmacêuticas. No entanto, independente de sua função específica, os excipientes adicionados devem ser compatíveis entre si e com Insumos Farmacêuticos Ativos, IFA, na formulação, de modo a não trazer prejuízo à forma farmacêutica final (LINS, 2013).

Além disso, é relevante mencionar que a seleção de excipientes compatíveis com o cumprimento dos objetivos propostos para a forma farmacêutica é de fundamental importância nos estudos de pré-formulação de um medicamento, uma vez que a seleção inadequada de excipientes pode, além de ter um impacto sobre a estabilidade e propriedades físico-químicas e organolépticas do produto final, diminuir a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo sua eficácia clínica, ou resultar em fenômeno inverso, aumentando a possibilidade de ocorrência de reações indesejáveis. No tocante ao estudo das interações fármaco-excipiente, a literatura reporta que as técnicas termoanalíticas mostram-se como ferramentas extremamente úteis em estudos de estabilidade e compatibilidade de formulações

farmacêuticas, possibilitando selecionar das formulações mais estáveis com extrema rapidez, fator desejável especialmente para a indústria (LINS, 2013).

Na avaliação de compatibilidade por análise térmica, uma interação pode ser visualizada como uma mudança no ponto de fusão, na forma, na área de picos, no aparecimento de uma transição, aparecimento ou desaparecimento de picos após mistura de componentes. No entanto, após mistura binária de dois componentes há invariavelmente alguma alteração na temperatura de transição, na forma e área dos picos, e isso pode não ser uma interação danosa e deve ser interpretado com cautela. Se o excipiente é reativo do ponto de vista químico e incompatível com o fármaco, este deve ser evitado. Quando se suspeita de uma reação química e/ou interação, mas as mudanças térmicas forem pequenas, a incompatibilidade deve ser confirmada por outras técnicas analíticas, como a CLAE (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Nos estudos de pré-formulação, é possível obter informações sobre a compatibilidade entre um princípio ativo e os então chamados excipientes “inertes”. Assim como obter dados sobre a estabilidade química e física dos fármacos (MAMEDE et al. 2007).

Devido ao exacerbado crescimento do mercado farmacêutico e a rigorosa exigência de controle da qualidade dos medicamentos, busca-se aprimorar os estudos de pré-formulação para avaliação de incompatibilidades e/ou interações entre fármaco e excipiente (LINS, 2013).

Enxergando os significativos benefícios que os medicamentos podem trazer à humanidade, optou-se por avaliar, por TG, a compatibilidade, através da observação da estabilidade térmica, entre a Fluoxetina e excipientes (amido de milho, estearato de magnésio, lactose e talco) comumente utilizados na produção de comprimidos e cápsulas contendo a Fluoxetina. Decisão esta, impulsionada pela suma importância que os estudos de pré-formulação têm na elaboração de produtos farmacêuticos de qualidade. Vale ressaltar que as implicações e complicações terapêuticas advindas do uso de um medicamento antidepressivo com baixa qualidade poderão acarretar em prejuízo ao paciente, como falhas terapêuticas e progressão de sua patologia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a compatibilidade da Fluoxetina com os excipientes amido de milho, estearato de magnésio, lactose e talco.

2.2 Objetivos Específicos

-Obter as curvas TG/DTG para a Fluoxetina, cada excipiente e, mistura binária 1:1 (m/m);

-Analisar, através das curvas obtidas, a compatibilidade fármaco-excipiente, observando-se a estabilidade térmica da fluoxetina separadamente e, misturada a cada excipiente, individualmente.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A depressão é uma condição relativamente comum, de curso crônico e recorrente. Está freqüentemente associada com incapacitação funcional e comprometimento da saúde física. Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar, além de uma maior utilização de serviços de saúde. A depressão foi estimada como a quarta causa específica nos anos 90 de incapacitação através de uma escala global para comparação de várias doenças. A previsão para o ano 2020 é a de que será a segunda causa em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento. Quando comparada com as principais condições médicas crônicas, a depressão só tem equivalência em incapacitação às doenças isquêmicas cardíacas graves, causando mais prejuízo no status de saúde do que angina, artrite, asma e diabetes (FLECK et al., 2009).

Os medicamentos apresentam 3 finalidades distintas, como tratamento, profilaxia e diagnóstico de doenças, aplicados interna ou externamente ao corpo. As preparações farmacêuticas são dotadas de máxima efetividade, dosadas com precisão e apresentadas sob uma forma que facilite sua conservação e administração. Dentre as formas farmacêuticas disponíveis no mercado, os comprimidos são os mais utilizados. Os medicamentos na forma de comprimidos e cápsulas apresentam em sua constituição basicamente dois tipos de substâncias químicas: os fármacos e excipientes. O termo fármaco é designado para todas as substâncias dotadas de ação farmacológica ou que apresente interesse na medicina. Os excipientes funcionam como um veículo para as substâncias ativas ou suas associações, possibilitando a preparação e estabilidade, modificação das propriedades físico-químicas de medicamentos, alterando também a sua biodisponibilidade (MAMEDE et al., 2007).

O Cloridrato de Fluoxetina é um antidepressivo Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina, ISRS, de tempo de meia-vida longa, muito similar aos antidepressivos tricíclicos clássicos, porém usada em doses menores que estes. Na atualidade, é o agente antidepressivo mais prescrito (FRAZON; SILVESTRIN, 2010). A resposta a antidepressivo costuma ocorrer entre a segunda e a quarta semana de uso, embora alguns pacientes respondam em 6 semanas (FLECK et al., 2009).

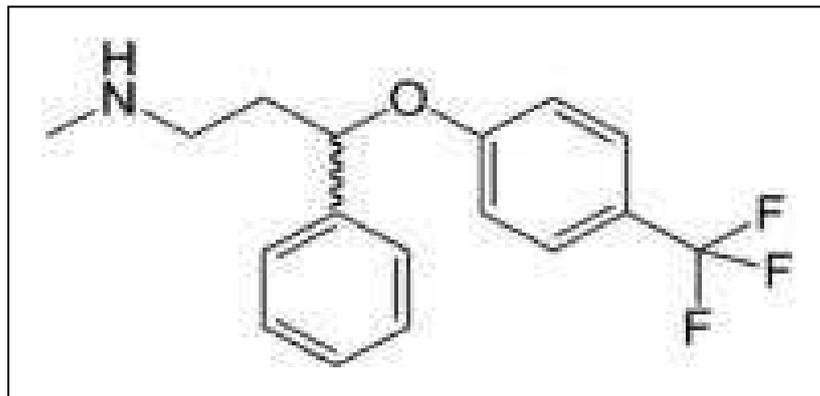
A fluoxetina (-N-Methyl-3-phenyl-3-(α,α,α -trifluoro-p-toly-loxy)propylaminehydrochloride), está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essencias (RENAME), na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Tabela 1: Características da Fluoxetina

Aspecto	Pó cristalino, branco ou quase branco
Solubilidade	Solúvel em etanol e metanol
Faixa de fusão	158,4°C e 158,9°C
Absorção na região UV	200 a 400 nm
pH	4,5 a 6,5

Fonte: Elaborada pelo autor adaptada da Farmacopéia Brasileira, 2010

Apresenta solubilidade em água 3,0mg/ml; pKa 8,7; logP 1,98; Biodisponibilidade 60-80%. . É utilizada na forma de cloridrato de fluoxetina. Apesar de ser um fármaco de alta permeabilidade, a sua faixa de absorção é de 80%, isso ocorre porque ele é extensamente metabolizado no fígado pelos hepatócitos (PARAÍSO, 2012).

**Figura 1:** Estrutura Química da Fluoxetina

Fonte:<http://rainydays.com.br/falando-sobre-a-fluoxetina/>

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), é determinado tendo como base a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos, o seguinte SCB é recomendado na literatura:

- 1 caso I: alta solubilidade (AS) e alta permeabilidade (AP);
2. caso II: baixa solubilidade (BS) e alta permeabilidade (AP);
3. caso III: alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (BP);
4. caso IV: baixa solubilidade (BS) e baixa permeabilidade (BP).

De acordo com os critérios estabelecidos pelo SCB, por meio da determinação de seus parâmetros de solubilidade e permeabilidade, a fluoxetina pode ser classificada como da classe I (PARAÍSO, 2012).

Segundo o SCB, os fármacos de classe I, possuem alta permeabilidade e elevada solubilidade (AP- AS). Estes fármacos são rápida e completamente absorvidos com extensão de absorção maior que 90%. Contudo, a biodisponibilidade sistêmica destes pode ser limitada devido à biotransformação pré-sistêmica. O passo limitante para absorção de fármacos desta classe é a velocidade de dissolução, ou caso esta seja muito alta, a velocidade de esvaziamento gástrico (PARAÍSO, 2012).

Para o desenvolvimento de uma Forma Farmacêutica estável e biodisponível é necessário conhecer as propriedades físicas e químicas do fármaco e excipientes isoladamente e quando combinados. Este estudo para cada formulação é, portanto, denominado de estudo de pré-formulação (MAMEDE et al., 2007).

O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro. Como alguns fármacos têm características especiais físico-químicas e de compatibilidade deve-se selecionar os excipientes que mais se adequam a eles (SANTOS, 2013).

Citam-se os lubrificantes e deslizantes incorporados em baixas concentrações e na etapa final de fabricação, pois apresentam características hidrofóbicas que dificultam a dissolução do fármaco. Adicionalmente, alguns compostos, administrados em pequenas quantidades, podem ficar adsorvidos na superfície de algum diluente ou desintegrante, ocasionando a redução da biodisponibilidade destes fármacos. Por outro lado, incorporando-se adjuvantes como os desintegrantes, tensoativos e diluentes hidrofílicos, pode-se favorecer a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis e hidrofóbicos, pois promove a penetrabilidade dos fluidos corpóreos no conteúdo da cápsula, favorecendo a dispersão e de imediato a dissolução dos mesmos (SANTOS, 2013).

Estearato de Magnésio, é um excipiente lubrificante utilizado na produção de cápsulas e comprimidos. É hidrofóbico e pode retardar a dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas. Deve ser empregado na menor concentração possível. Na formulação de cápsulas este lubrificante é empregado em concentrações variando entre 0,25% á 1,0% para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pós. A dissolução de cápsulas é sensível á quantidade de estearato de magnésio. Alta concentração de estearato de magnésio e o tempo de mistura do pó podem resultar na formação de um leito hidrofóbico que não se dispersa após a dissolução do invólucro da cápsula, podendo retardar a penetração dos fluidos gastrintestinais e reduzir a dissolução e absorção do fármaco. Um agente tensoativo como o lauril sulfato de sódio é recomendado para solucionar este problema através do favorecimento da molhagem da mistura de pós pelos fluidos gastrintestinais. O estearato de magnésio é

composto por magnésio com uma mistura de ácidos orgânicos sólidos, principalmente de porções variáveis de estearato de magnésio e palmitato de magnésio. É granuloso, fino, de cor branca, inodoro ou com leve odor de ácido esteárico e gosto característico. São grânulos de baixa densidade, oleoso ao toque que aderem facilmente à pele. Ele é praticamente insolúvel em álcool, éter e água, e é pouco solúvel em álcool a 95% aquecido. Age como lubrificante e antiaderente nas formulações, apresentando natureza hidrofóbica sendo incompatível com substâncias ácidas, alcalinas e sais de ferro (KIBBE, 2000).

A lactose, trata-se de material de enchimento inerte usado para produzir um volume, propriedades de fluxo e característica de compressão desejáveis em cápsulas e comprimidos. É amplamente usada como um material de enchimento e diluente em comprimidos e cápsulas (KIBBE, 2000)

O talco, previne a aderência dos componentes da formulação dos comprimidos nas punções e na matriz durante a produção. É um silicato de magnésio hidratado e purificado, podendo conter uma pequena porção de silicato de alumínio e ferro. É um pó cristalino muito fino, branco ou branco acinzentado, inodoro, untuoso, que adere facilmente a pele e é macio ao toque. Ele não é higroscópico, sendo praticamente insolúvel em ácidos diluídos e álcalis, solventes orgânicos e água. É utilizado como agente antiagregante, ligante, diluente e lubrificante de cápsulas e comprimidos (STULZER; TAGLIARI, 2006).

O amido de milho, é empregado em formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pó.

No preparo de formulações contendo o Cloridrato de Fluoxetina, não deve ser utilizado o talco, o carbonato de cálcio, óxido de magnésio e outros excipientes que retardam a absorção desse fármaco no organismo. O estearato de magnésio pode interferir negativamente sobre as propriedades biofarmacêuticas da Fluoxetina pelo fato de que este forma uma película hidrófoba envolvendo as partículas do fármaco, o que pode acabar dificultando a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua absorção. A lactose também não deve ser utilizada, pois reage com o grupo amino primário desse antidepressivo, resultando em produto de cor amarronzada, devido a condensação do tipo Maillard, sendo então incompatível com esta droga. A Fluoxetina também é incompatível com o manitol. Como diluentes e absorventes compatíveis com a Fluoxetina, pode-se utilizar carboximetilcelulose 20% e aerosil. Para finalizar a fórmula, adiciona-se o simeticone 1 a 2%, que além de lubrificar, diminui o principal efeito adverso da Fluoxetina, que é a flatulência (FRAZON; SILVESTRIN, 2010).

Quando uma substância sólida qualquer é aquecida em uma atmosfera inerte, o resultante aumento na movimentação molecular, atômica ou iônica pode levar a mudanças na estrutura cristalina, a sinterização, fusão ou sublimação do material (CAPONERO & TENORIO).

A estabilidade térmica é definida como a capacidade de uma substância em manter suas propriedades, durante o processamento térmico, mais próximo o possível de suas características iniciais (SALIM, 2005).

O estudo de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes fornece informações sobre a estabilidade dos medicamentos. Estes estudos consistem na investigação da estabilidade da substância ativa frente a possíveis interações físicas e químicas na presença dos excipientes que fazem parte da formulação farmacêutica (STULZER; TAGLIARI, 2006).

A termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) destacam-se na área farmacêutica devido à grande importância adquirida na caracterização de materiais e no estudo de compatibilidade entre fármacos e excipientes (NETO, 2010).

A TG é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento. Para fins farmacêuticos, seu uso é descrito na caracterização, determinação de pureza e de umidade, identificação de pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A DTG, é a técnica que fornece a derivada primeira da curvatermogravimétrica, em função do tempo ou da temperatura. A curva é a curva termogravimétrica derivada ou curva DTG; a derivada deve ser colocada em ordenadas, com as perdas de peso voltadas para baixo e t ou T em abcissas, com valores crescentes da esquerda para a direita (GIOLITO; IONASHIRO, 1980).

Diferentemente dos resultados obtidos por DSC, as curvas TG só apresentam eventos térmicos cuja variação de massa (Δm) está envolvida e a avaliação dos resultados permite determinar a estabilidade térmica do material, a composição e a estabilidade dos compostos intermediários e finais. As determinações quantitativas por TG podem ser obtidas diretamente a partir dos degraus de perda de massa em função da temperatura ou tempo, evidenciados nas curvas. Para facilitar tais determinações e aumentar a exatidão e precisão da medida e, ainda melhorar a visualização do início e final dos eventos térmicos, pode-se trabalhar com a curva DTG. A curva DTG estabelece possibilidades para ensaios quantitativos, visto que a área do pico sob a curva DTG é diretamente proporcional a variação de massa. Uma série de inflexões

é obtida na curva DTG em função das etapas que envolvem a Δm na curva TG. O ponto de maior intensidade em cada uma das inflexões da curva DTG corresponde à temperatura em que a respectiva reação está ocorrendo mais rapidamente. A ausência da Δm na curva TG origina um patamar horizontal na curva DTG. Pode-se atribuir ao primeiro ponto de temperatura em que dm/dt torna-se diferente de 0, para a primeira etapa de decomposição térmica, como sendo aquela temperatura em que a substância avaliada deixa de ser termicamente estável sob as condições experimentais utilizadas (NETO, 2010).

O estudo de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes fornece informações sobre a estabilidade dos medicamentos. Estes estudos consistem na investigação da estabilidade da substância ativa frente a possíveis interações físicas e químicas na presença dos excipientes que fazem parte da formulação farmacêutica (STULZER; TAGLIARI, 2006).

3.1 Termogravimetria (TG)

A técnica de Análise Térmica é definida como “grupo de técnicas nas quais uma propriedade física da substância é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura”. Segue-se que, de acordo com essa definição, algumas técnicas como difração de raios-X ou espectroscopia no infravermelho, podem, quando utilizadas de maneira específica, fornecer informação termoanalítica; esses casos especiais não serão considerados a seguir (GIOLITO; IONASHIRO, 1988).

A análise térmica, apresenta aplicações em diversos ramos da ciência, entre ela a Indústria Farmacêutica, a qual pode utilizá-la para caracterização e estudo das matérias primas e produtos finais. Os compostos farmacêuticos apresentam diferentes formas morfológicas ou estruturais, que afetam diretamente a sua estabilidade, ação e liberação. O desenvolvimento e fabricação de medicamentos requerem intenso cuidado devido a pureza, qualidade e estabilidade dos componentes. Um dos itens para se obter uma formulação estável e efetiva, depende dos cuidados na escolha dos excipientes utilizados, onde uma de suas propriedades é a de interferir na biodisponibilidade e proteção do fármaco frente à degradação (MAMEDE et al., 2007).

Segundo Pereira(2013), são cinco as técnicas de termoanálises mais estudadas atualmente:

- Termogravimetria (TG) / Termogravimetria Derivada (DTG);
- Análise Térmica Diferencial (DTA);
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC);

- Análise Mecânica Térmica (TMA);
- Análise Mecânica Dinâmica (DMA)

As técnicas termoanalíticas, especialmente a DSC, a TG e a DTA, têm sido frequentemente utilizadas para investigar e prever incompatibilidades entre fármacos e excipientes farmacêuticos (STULZER; TAGLIARI, 2006).

Entende-se como incompatibilidade química entre substâncias neste tipo de estudo, a existência de qualquer interação entre elas, em função do aquecimento, que dá origem a alterações da estrutura química da substância avaliada, seja por decomposição da molécula original ou pela formação de uma nova espécie química. Estas informações adquirem atenção especial na área farmacêutica, pois certas interações físicas e químicas entre fármacos e excipientes podem afetar não somente a natureza química, mas também a estabilidade e a biodisponibilidade do ingrediente farmacologicamente ativo e, por conseqüência, afetar seu efeito terapêutico e eficácia do medicamento. Além disso, a degradação do fármaco pode levar à perda parcial ou total da sua atividade terapêutica ou ainda levar à formação de produtos cuja toxicidade seja mais elevada que a do fármaco original (NETO, 2010).

A termogravimetria ou análise termogravimétrica, baseia-se no estudo da variação de massa de uma amostra, resultante de uma transformação física ou química em função do tempo ou da temperatura. O registro é a curva TG ou termogravimétrica; o peso deve ser colocado em ordenadas, com valores decrescentes de cima para baixo e o tempo (t) ou a temperatura (T) em abscissas, com valores crescentes da direita para a esquerda (GIOLITO; IONASHIRO, 1980). Os principais itens medidos nesta técnica incluem: evaporação, sublimação, decomposição, oxidação, redução e adsorção e dessorção de gás. A medida destas variações é realizada por uma termobalança. A fim de que a curva termogravimétrica possa ser interpretada de forma mais eficiente, é comum se utilizar simultaneamente a derivada em função do tempo desta curva, que é chamada de curva DTG (CAPONERO & TENORIO).

Essas curvas apresentam informações sobre estabilidade térmica e composição da amostra original, estabilidade térmica e composição de algum composto intermediário que pode ter sido formado e ainda a composição de resíduo, se houver (CAPONERO & TENORIO). A estabilidade é um importante parâmetro para se avaliar a qualidade, segurança e eficácia exigidas para o registro sanitário de produtos farmacêuticos. A determinação deste parâmetro fundamenta-se não apenas no cumprimento de exigências legais, mas, também, na preocupação com a saúde pública, uma vez que a instabilidade pode estar relacionada à perda do efeito terapêutico ou à exposição do consumidor aos efeitos

tóxicos de produtos de degradação. A estabilidade farmacêutica é avaliada por estudos que têm por finalidade fornecer evidências de como a qualidade de um produto farmacêutico varia com o tempo sob a influência de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e ar. Citam-se fatores como pH, polimorfismo, susceptibilidade do fármaco a oxidação ou hidrólise, potencial de interação entre fármaco e excipientes e/ou materiais de embalagem, processo de fabricação e outros também podem afetar a estabilidade e que todos esses fatores devem ser considerados (LEITE, 2005).

A perda de massa é caracterizada por duas temperaturas: a T_i (temperatura inicial de decomposição) e T_f (temperatura final). A T_i , é a temperatura na qual a variação de massa acumulada atinge a magnitude que a termobalança pode detectar. A temperatura final é a temperatura na qual a variação de massa acumulada atinge seu valor máximo de degradação, que corresponde ao término da reação. A diferença entre essas duas temperaturas ($T_f - T_i$) é chamada de intervalo de reação. Quanto menor esse intervalo, mais estável é o material (CAPONERO & TENORIO)

A estabilidade térmica é definida como a capacidade de uma substância em manter suas propriedades, durante o processamento térmico, mais próximo o possível de suas características iniciais. 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 (ALVES, 2007).

Tipicamente, curvas TGA e sua derivada (DTG) são apresentadas como na figura 2.

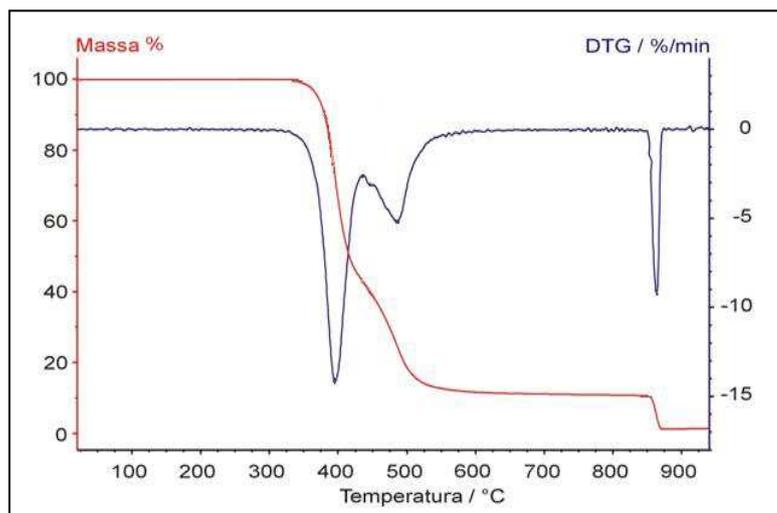


Figura 2: Gráfico TGA (vermelho) e sua derivada, DTG (azul)

Fonte: RODRIGUES & MARCHETTO, 2002

A ordenada é apresentada usualmente em percentual de massa wt%, ao invés da massa total, proporcionando assim uma fácil comparação entre várias curvas em uma base normalizada. É preciso deixar claro que existem mudanças significativas, particularmente na temperatura da amostra, que podem refletir na curva TGA quando a massa inicial é significativamente variada entre experimentos (RODRIGUES & MARCHETTO, 2002).

A termobalança é um instrumento que permite a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, ou seja, à medida que ela é aquecida ou resfriada. Os principais componentes de uma termobalança são: balança registradora, forno, suporte de amostra e sensor de temperatura, programador de temperatura do forno, sistema registrador e controle da atmosfera do forno (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

Como em qualquer técnica experimental, existe na termogravimetria alguns fatores que afetam a natureza, precisão e acurácia nos resultados experimentais. Basicamente, os fatores que podem influenciar a curva de variação de massa da amostra são classificados em duas categorias: os fatores relacionados ao equipamento e às características da amostra.

Fatores instrumentais:

- Atmosfera do forno;
- Composição do conteúdo da amostra;
- Geometria do forno;
- Razão de aquecimento;
- Registro;
- Sensibilidade do mecanismo de registro.
- Características da amostra:
 - Calor de reação;
 - Condutividade térmica;
 - Empacotamento da amostra;
 - Natureza da amostra;
 - Quantidade de amostra;
 - Solubilidade de gás desprendido na amostra;
 - Tamanho da partícula.

Desse modo, para que se possa garantir a total confiabilidade dos resultados obtidos e ainda possibilitar avaliações comparativas, torna-se necessário padronizar tais condições experimentais e o próprio preparo da amostra antes da realização dos ensaios. Neste contexto, a calibração destes equipamentos, cuja principal função é garantir que a aquisição de dados

ocorra com precisão e exatidão, é de extrema importância na padronização do método a ser empregado. O procedimento de calibração da célula calorimétrica é realizada a partir de ensaios em que são utilizados padrões de Índio e Zinco metálicos. Essas substâncias apresentam pontos de fusão totalmente definidos e, por este motivo, são capazes de fornecer meios de comparação para qualquer instrumento (NETO, 2010).

As curvas TG são usualmente obtidas com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, iniciando-se à temperatura ambiente até $750\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera dinâmica de nitrogênio e com vazão de 50 mL min^{-1} , cadinho de alumina e massa de amostra de aproximadamente $5,0\text{ mg}$ (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

3.2 Termogravimetria derivada (DTG)

Técnica que fornece a derivada primeira da curva termogravimétrica, em função do tempo ou da temperatura. A curva é a curva termogravimétrica derivada ou curva DTG; a derivada deve ser colocada em ordenadas, com as perdas de peso voltadas para baixo e t ou T em abcissas, com valores crescentes da esquerda para a direita (GIOLITO & IONASHIRO, 1980). Para uma melhor visualização e avaliação das curvas de TG, foram desenvolvidos instrumentos capazes de registrarem, automaticamente, a derivada das curvas de TG. Uma série de picos é obtida no lugar de uma curva degrau, onde a área abaixo dos picos é proporcional ao total de massa perdida pela amostra (CORREIA, 2009).

Os principais parâmetros fornecidos pela TG são: a temperatura inicial de cada decomposição, temperatura em que a velocidade de cada decomposição é máxima e a temperatura final de decomposição, além da massa perdida da amostra, que é proporcional à área de cada pico da derivada (CORREIA, 2009).

3.3 Técnicas simultâneas

Este termo é utilizado quando há aplicação de duas ou mais técnicas ao mesmo tempo sobre a mesma amostra. Exemplo: termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas ou TG-DTA simultâneas (GIOLITO & IONASHIRO, 1980). Ocasionalmente o uso de mais de uma técnica termo-analíticas é aconselhável a fim de responder completamente e inequivocamente a um problema específico. Vários termos são empregados para designar as situações onde mais de uma técnica é utilizada. A situação típica, na qual uma nova amostra é usada para cada técnica e cada medição é feita em um único ambiente térmico, é referida

como “paralela”, já a situação onde amostras individuais são usadas em uma atmosfera e ambiente térmico em comum é chamada de “concorrente”. Condições experimentais de ensaios distintos como, por exemplo, a preparação da amostra, provoca incertezas nas situações anteriores. A alternativa restante é compartilhar não só a atmosfera e o ambiente térmico, mas também a amostra. Tal medida leva o nome de simultânea e tem tido grande aplicação, já que as possibilidades de utilizar várias técnicas termo-analíticas simultaneamente são praticamente infundáveis (RODRIGUES & MARCHETTO, 2002).

Tabela 2: Propriedades físicas medidas em análise térmica, técnica termoanalítica derivada e abreviaturas.

PROPRIEDADE FÍSICA	TÉCNICA(S) DERIVADA(S)	ABREVIATURA
Massa	Termogravimetria	TG
	Determinação isobárica de variação de massa	
	Detecção de gás desprendido	EGD
	Análise de gás desprendido	EGA
	Análise térmica por radioemanação	ETA
Temperatura	Análise por produção térmica de partículas	
	Determinação da curva de aquecimento	T
Entalpia	Análise Térmica Diferencial	DTA
	Calorimetria Exploratória Diferencial	DSC
Dimensões	Termodilatometria	TD
Características mecânicas	Análise Termomecânica	TMA
	Termomecanometria Dinâmica	DMA
Características acústicas	Termossonimetria e Termoacustimetria	TS
Características ópticas	Termoptometria	TO
Características elétricas	Termoeletrometria	TE
Características magnéticas	Termomagnetometria	TM

Fonte: IONASHIRO; GIOLITO, 1980

3.4 Aplicações da Análise Térmica na Indústria Farmacêutica

Vários estudos relacionados à aplicação da TG e DSC na caracterização, avaliação de pureza, compatibilidade de formulação farmacêutica, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica de fármacos e medicamentos encontram-se descritos na literatura. A TG é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento. Para fins farmacêuticos, seu uso é descrito na caracterização, determinação de pureza e de umidade, identificação de

pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação. A DSC é utilizada para medir a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência em função de um programa de aquecimento ou resfriamento. Na área farmacêutica é utilizada na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

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 (ALVES, 2007).

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) (ALVES, 2007).

A análise térmica pode ser utilizada tanto no controle da matéria-prima, quanto do produto acabado, possuindo potencial de emprego no desenvolvimento e na caracterização de novos produtos, avaliação de processos produtivos, além da análise capilar e outras aplicações (PEREIRA, 2013).

Oliveira et al., (2010), estudou a sinvastatina, onde o fármaco e as formulações farmacêuticas foram submetidos a análises químicas com o objetivo de se avaliar as características térmicas, a compatibilidade das formulações farmacêuticas e identificar produtos de degradação e formas polimórficas. Uma variedade de técnicas foi utilizada na avaliação térmica da sinvastatina, tais como TG, DSC, análise termo-óptica (TOA), microscopia óptica, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), cromatografia, espectrometria de massa e difratometria de raios X (DRX).

Na caracterização de fármacos e produtos farmacêuticos é possível identificar e quantificar os eventos de perdas de massas, e identificar os processos endotérmicos ou exotérmicos (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). A caracterização térmica de matérias-primas, a fim de estabelecer parâmetros de qualidade, estabilidade ou compatibilidade está ligada às diversas etapas do desenvolvimento de um medicamento. Logo, a determinação de parâmetros térmicos e cinéticos, a partir das técnicas térmicas, que possam ser utilizados na manipulação ou industrialização nacional de produtos farmacêuticos deve ser investigada (PEREIRA, 2013).

A utilização da análise térmica na determinação de umidade é descrita por Giron, comparando o método oficial das farmacopeias, Karl Fischer, com os resultados encontrados por TG. A autora conclui que não existem diferenças significativas entre os dois tipos de métodos de determinação de umidade e que a TG poderia substituir o método de Karl Fischer (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Quanto à determinação de pureza de um fármaco, o comitê da Organização Mundial de Saúde - OMS - recomenda o uso dos métodos de análise e especificações presentes nas farmacopeias oficiais, enquanto que para princípios ativos não farmacopeicos, recomenda-se determinar a pureza por um método absoluto como a DSC. A avaliação da pureza por DSC pode ser realizada pelo simples acompanhamento visual da curva DSC, observando a presença dos eventos térmicos característicos do fármaco, ou utilizando uma determinação quantitativa pelo método da Equação de van'tHoff, que determina a pureza a partir do pico de fusão do analito (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Stulzer e Tagliari(2006), utilizaram técnicas de análise térmicas DSC e TG e espectroscopia no infravermelho (IV) para investigar a compatibilidade entre a fluoxetina e os excipientes utilizados para a manipulação de cápsulas, sendo eles, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, carboximetilcelulose e manitol. Os resultados desse estudo apontam para uma incompatibilidade entre a fluoxetina e o manitol.

A técnica de DSC associada à 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 (ALVES, 2007).

Alguns estudos cinéticos foram feitos com fármacos para comparar a compatibilidade entre produtos farmacêuticos. Estes estudos têm sido realizados através de métodos isotérmicos e não-isotérmicos, para determinar parâmetros cinéticos utilizando vários modelos matemáticos, os quais foram desenvolvidos com a finalidade de descrever o comportamento das reações. O estudo cinético baseado na termogravimetria é um método efetivo na elucidação de dos prováveis mecanismos de reações do estado sólido tais como: a decomposição térmica e as desidratações (SOUZA, 2008).

Ceschel *et al.* demonstraram por DSC a incompatibilidade entre o princípio ativo ácido acetilsalicílico (AAS) e o excipiente ácido esteárico. Na presença deste excipiente todas as curvas DSC se apresentavam alteradas em relação à curva inicial do AAS. Os outros

excipientes encontrados na formulação não alteraram a curva DSC do ácido acetilsalicílico em misturas binárias, não sendo, desta forma, responsáveis pela degradação do princípio ativo (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Mura *et al.* relataram a importância de se confirmar as possíveis incompatibilidades encontradas por DSC com estudos de análise termo-óptica e microscopia óptica, visto que para o ibuprofeno a DSC indicava incompatibilidades de formulação que não eram confirmadas pelas outras (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Medeiros *et al.* relataram incompatibilidades nas formulações de prednisona do mercado brasileiro, demonstrando que as formulações apresentam menor estabilidade em relação ao fármaco. Os estudos foram realizados por DSC e cinética de degradação isotérmica por TG, onde foram comparadas as velocidades de degradação (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Caires, Lima & Ionashiro(2010),avaliaram a compatibilidade entre o fármaco bromoprida, frente a excipientes farmacêuticos, empregando as técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termogravimétrica (TGA). Os resultados mostraram que a bromoprida é compatível com os excipientes manitol, celulose microcristalina e talco, sendo, portanto, recomendável sua utilização em formulações sólidas contendo este fármaco. No entanto, o excipiente estearato de magnésio provocou modificações no comportamento térmico do fármaco apontando sinais de interação fármaco-excipiente o que poderia repercutir na integridade química do fármaco. Eles relataram que nas curvas DSC das misturas observou-se ligeiro alargamento dos picos de transição e de fusão da bromoprida levando a mudanças nas temperaturas e de pico, isto ocorre devido a misturas físicas dos componentes sem indicar qualquer interação significativa. Entretanto, na curva DSC, que corresponde à mistura entre bromoprida e estearato de magnésio houve aumento da entalpia de transformação de fase e diminuição do calor de fusão, bem como alterações na forma do pico de transformação de fase , fusão e decomposição térmica. A mudança na forma do pico e o aumento do calor envolvido na transição foram justificados, pois próximo aquela temperatura, ocorre desidratação do estearato de magnésio, o qual corrobora para o saldo de calor absorvido naquela faixa de temperatura, no entanto, isto não explica o decréscimo de calor de fusão da bromoprida nem a grande mudança da forma do pico de decomposição térmica. Este fato sugeriu a presença de interações significativas entre os dois componentes. De acordo com as curvas TG, da bromoprida e das misturas observou-se que o processo de decomposição térmica inicia-se na mesma temperatura que a bromoprida pura

(aproximadamente 184 °C), evidenciando que os excipientes não influenciam a estabilidade térmica e decomposição térmica do fármaco .

Tibola (2009), estudou a compatibilidade da isoniazida com amido, lactose, estearato de magnésio, HPMC (hidroxipropilmetilcelulose), croscarmellose, polivinilpirrolidona (PVP), talco, carboximetilcelulose (CMC), Eudragit L 100®, glicolato de amido sódico, metabissulfito de sódio e dióxido de silício coloidal que, apresentam possíveis interações com a isoniazida através do desaparecimento ou do deslocamento do ponto de fusão do fármaco. Os estudos de pré-formulação, empregando misturas binárias 1:1 fármaco-excipiente, indicaram que há interações entre a isoniazida com os todos os excipientes estudados.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

O princípio ativo (Fluoxetina) e os excipientes (amido de milho, estearato de magnésio, Lactose e Talco), foram cedidos pela Farmafórmula Farmácia de Manipulação.

O Cloridrato de Fluoxetina utilizado, pertence ao Lote 20130201 produzido pela Galena. Possui forma molecular: $C_{17}H_{18}F_3.HCl$; massa molecular: 345,79; Apresentando-se como pó cristalino branco com teor de 100,57%; pH 5,6; Densidade aparente 0,31296 g/ml.

Tabela 3: Excipientes utilizados no trabalho

ITEM	EXCIPIENTE	CLASSIFICAÇÃO	LOTE
1	Amido de milho	Deslizante	YC112
2	Estearato de magnésio	Lubrificante	A/140512#2
3	Lactose	Diluyente	14020873D
4	Talco	Deslizante	N-136520-2#8

Fonte: Elaborada pelo autor

4.2 Métodos

4.2.1 TG/DTG

As análises dos materiais em estudo foram realizadas em uma termobalança da Mettler Toledo TGA/SDTA 851, a uma taxa de aquecimento de $15^{\circ}C.min^{-1}$, na temperatura ambiente até $600^{\circ}C$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio a uma vazão de $15 mL.min^{-1}$. Em todas as análises foram utilizados cadinhos de platina de $70\mu L$. As análises foram realizadas no Laboratório de Análise Térmica- Labtan- da UFRN.

Os excipientes listados para o estudo, o fármaco, as misturas binárias 1:1 (m/m) do fármaco com cada excipiente, foram submetidos a ensaios para se avaliar o comportamento térmico do princípio ativo e excipientes e a estabilidade térmica da mistura do fármaco com cada excipiente.

Tabela 4: Massa dos materiais utilizada em cada análise

Amostra	Massa utilizada
Amido de Milho	12.7990 mg
Estearato de Magnésio	7.7890 mg
Fluoxetina	8.3630 mg
Lactose	8.3300 mg
Talco	12.1430 mg
Fluoxetina + Amido	8.7940 mg
Fluoxetina + Estearato de Magnésio	6.7600 mg
Fluoxetina + Lactose	13.9720 mg
Fluoxetina + Talco	9.3710 mg

Fonte: Elaborada pelo autor

Foram obtidas as curvas TG da Fluoxetina, de cada excipiente e da mistura 1:1 (m/m) do princípio ativo com os excipientes para avaliar a compatibilidade, pela observação da estabilidade térmica da fluoxetina, frente aos excipientes amido de milho, estearato de magnésio, lactose e talco.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Comportamento térmico da fluoxetina

As curvas TG/DTG da fluoxetina (figura 2), mostraram que a espécie química é termicamente estável até aproximadamente, 175°C. Apresentando, a partir dessa temperatura, 3 etapas de perda de massa. A primeira etapa, se processa entre 175° e 250°C, com perda de massa de aproximadamente 38,9%. A segunda etapa de perda de massa, ocorre entre 260° e 300°C e perda de massa de 13,5%. A terceira etapa de processa entre 300° e 375°C, a perda de massa próxima de 2,4%.

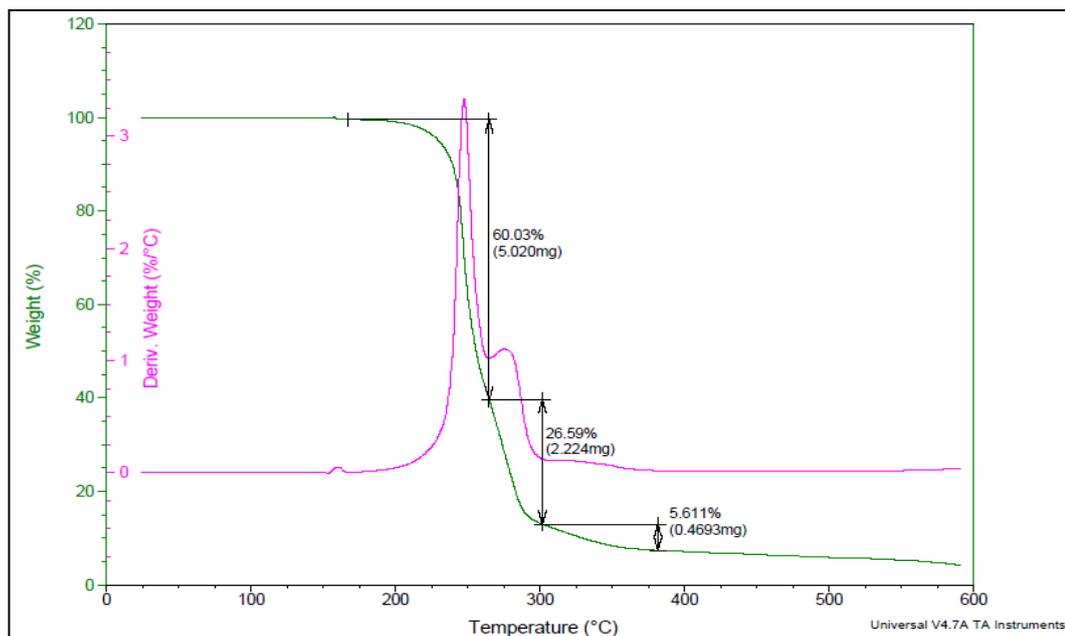


Figura 3: Curvas TG-DTG da Fluoxetina

Fonte: Elaborado pelo autor

Em estudos anteriores, Stulzer e Tagliari (2006), analisaram a fluoxetina por DSC, TG e espectroscopia no infravermelho (IV) encontraram os seguintes dados: A curva DSC da fluoxetina apresentou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura de 151,72 e 170,35 °C, característico do processo de fusão do fármaco. A partir da temperatura de 217 °C observou-se o início da decomposição térmica da fluoxetina, sendo este dividido em duas

etapas: a primeira endotérmica e a segunda exotérmica. A etapa endotérmica ocorreu na faixa de temperatura de 217 e 235 °C, apresentando temperatura de pico de 232,12 °C. A etapa posterior, exotérmica, pôde ser observada na faixa de temperatura entre 235 e 251,46 °C (STULZER ; TAGLIARI, 2006). Os dados encontrados no presente estudo, condizem, então, com os encontrados na literatura.

5.2 Comportamento térmico dos excipientes

5.2.1 Amido de milho

A análise térmica do excipiente amido de milho, agente empregado em formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pó, demonstrou que essa substância perdeu massa em três etapas, com início a partir de 50°C. O primeiro evento térmico ocorreu entre 50 – 120°C, seguido pelo próximo em 220 – 250° C. A última fase, ocorreu entre 275 – 420°C.

A curva TG do amido de milho, demonstrou uma rápida perda inicial de massa. O que é, em muitos, casos associada à perda de umidade da amostra ou à dessorção de gases.

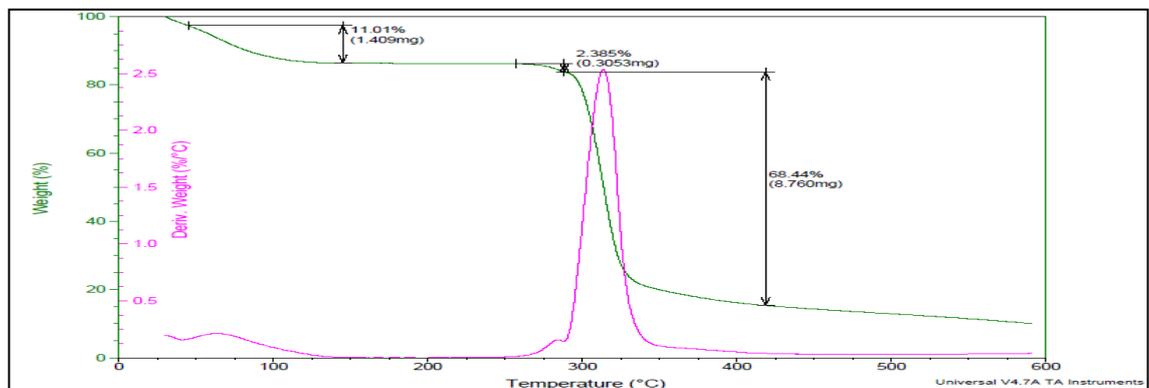


Figura 4: Curvas TG/DTG do amido de milho

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.2 Estearato de magnésio

As curvas TG/DTG do estearato de magnésio, substância utilizada como lubrificante, mostraram que a espécie química sofre uma primeira etapa de perda de massa entre 75 – 125°C. A segunda etapa de perda de massa, se deu entre 275 – 475°C.

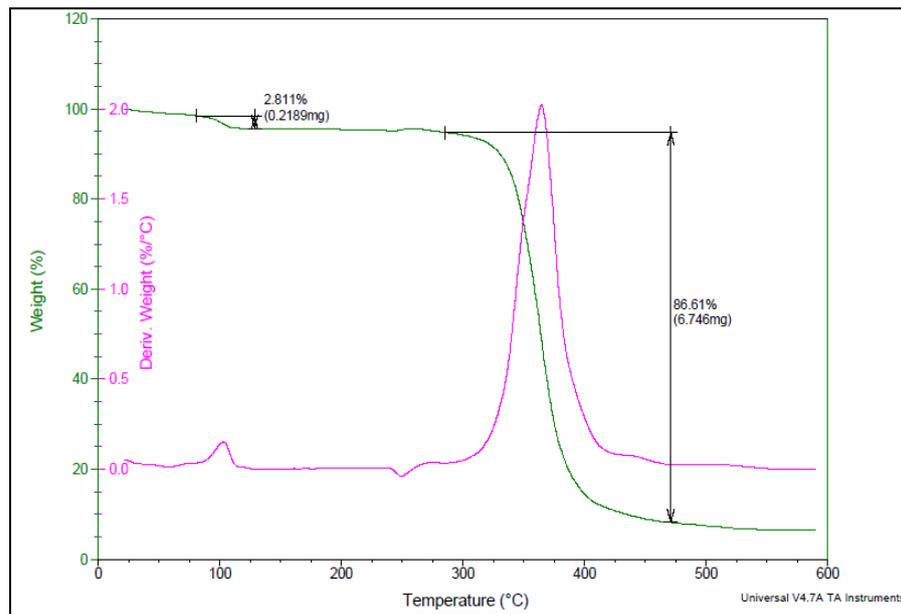


Figura 5: Curvas TG/DTG do Estearato de Magnésio

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.3 Lactose

A lactose, diluente utilizado em formas farmacêuticas sólidas, sofreu quatro etapas de perda de massa. Nas temperaturas de 75 – 180°C; 210 – 260°C; 260 – 340°C; 340 – 475°C, respectivamente.

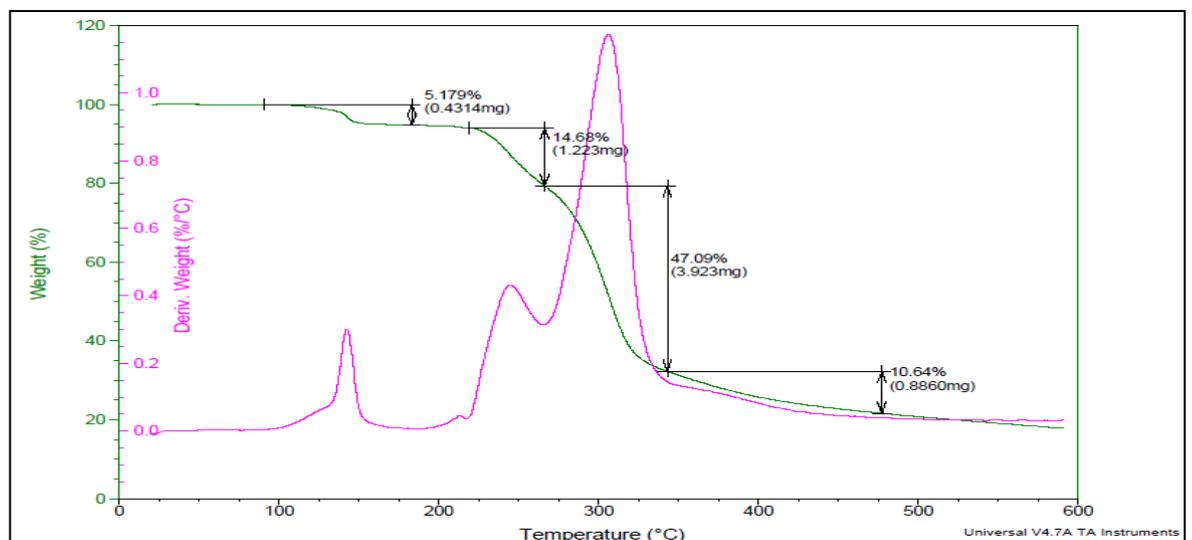


Figura 6: Curvas TG/DTG da Lactose

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.4 Talco

As curvas obtidas do talco, excipiente utilizado como deslizante, indicam que este é termicamente estável até 600 °C, condição empregada no experimento. Não apresentando variação de massa até essa temperatura.

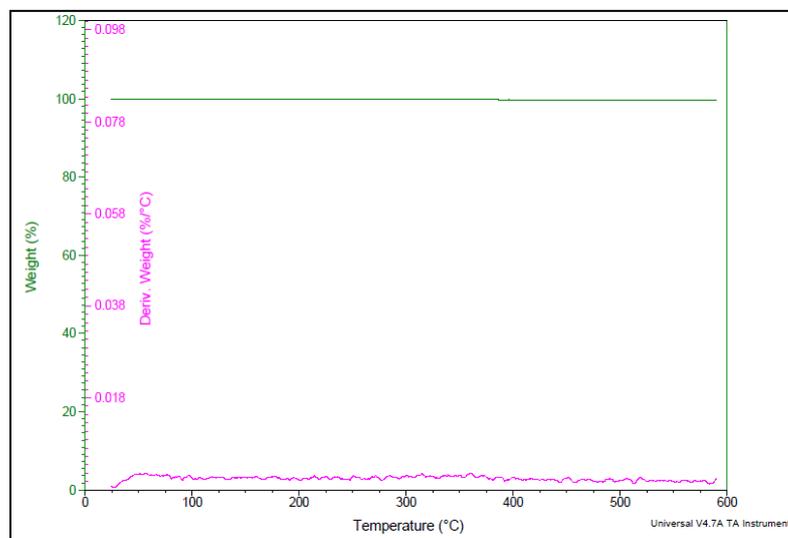


Figura 7: Curvas TG/DTG do talco

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3 Comportamento térmico da mistura 1:1(m/m) fármaco/excipientes

No estudo de compatibilidade fármaco/excipientes realizados por TG na proporção 1:1 (m/m) entre estas substâncias, condição esta que permite maximizar a probabilidade de se observar qualquer interação química, a redução do valor desta temperatura na curva DTG permite estabelecer a existência de incompatibilidade química entre elas (NETO, 2010). Vale ressaltar, que pode haver incompatibilidade entre os constituintes da formulação, sem, no entanto, diminuir a estabilidade térmica.

5.3.1 Amido de milho + fluoxetina

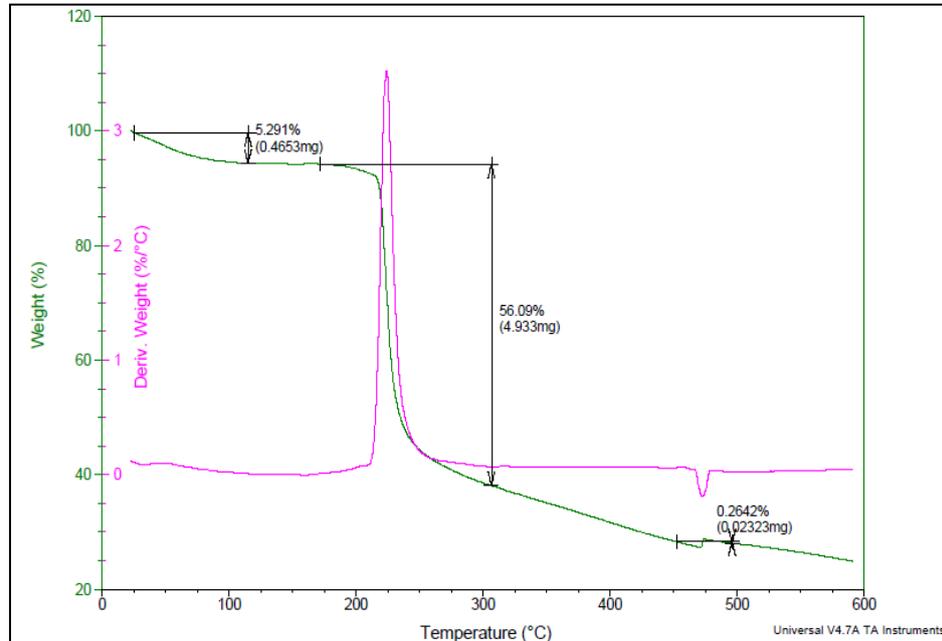


Figura 8: TG/DTG da mistura amido de milho + fluoxetina

Fonte: Elaborado pelo autor

Observa-se uma rápida perda inicial de massa pela mistura, ocorrendo uma variação de massa de 5,291% em, aproximadamente, 100°C. No entanto, isso não caracteriza uma incompatibilidade, uma vez que não foi observado o surgimento de picos na curva DTG, sendo que nos eventos mostrados pela DTG, a decomposição térmica ocorreu na mesma faixa de temperatura que a fluoxetina pura. O comportamento térmico da mistura, corresponde ao somatório daqueles observados para as substâncias isoladamente. Sendo assim, o amido é compatível com a formulação.

5.3.2 Estearato de magnésio + fluoxetina

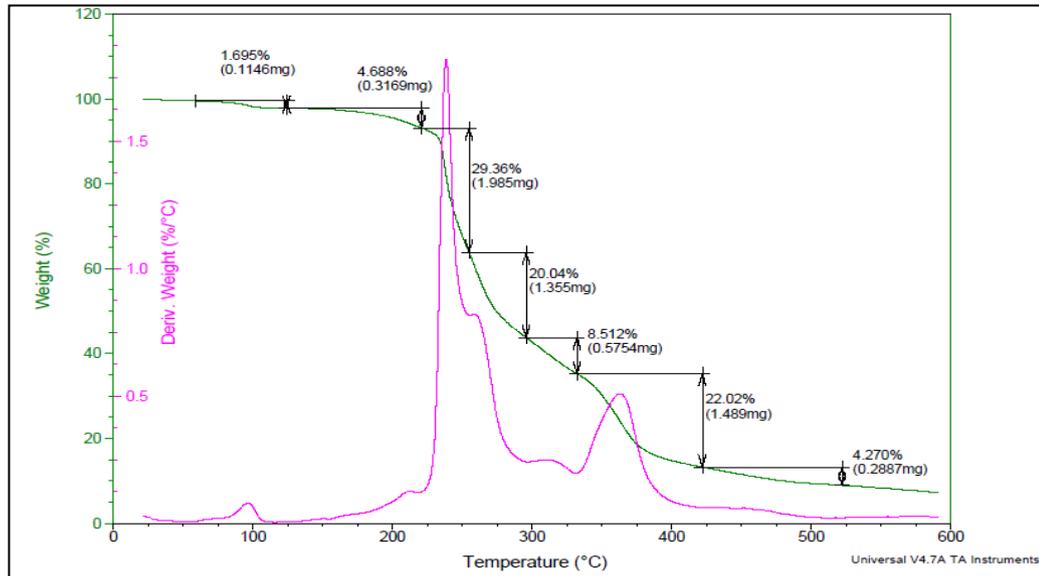


Figura 9: TG/DTG da mistura estearato de magnésio + fluoxetina

Fonte: Elaborada pelo autor

As curvas TG/DTG dessa mistura, mostra que há alterações significativas na curva obtida para a fluoxetina pura. Um adiantamento de eventos de perda de massa seria indicativo de interações. Pode-se observar o aparecimento de várias etapas de perda de massa e início da decomposição térmica em uma temperatura cerca de 40°C a menos que para o princípio ativo puro. Possivelmente, o estearato de magnésio é incompatível com a Fluoxetina. Mas esse achado deve ser confirmado por outras técnicas, como a espectroscopia, por exemplo. Pois há uma linha tênue entre o que caracteriza uma incompatibilidade, ou apenas o somatório das etapas sofridas por cada substância isoladamente.

A determinação da estrutura química desses compostos de decomposição torna-se necessária, uma vez que a degradação do fármaco pode levar à perda parcial ou total da atividade desta substância, ou ainda, levar à formação de compostos cuja toxicidade seja mais elevada que a do fármaco.

As curvas da mistura do estearato de magnésio com a fluoxetina, mostrou que a decomposição térmica da mistura começou em uma temperatura inferior à da fluoxetina pura, com dois eventos de perda de massa (1,695% na temperatura de 100°C e 4,688% por volta de 210°C), sendo essas inferiores à da fluoxetina.

Stulzer e Tagliari, em estudos anteriores, obtiveram a curva DSC do estearato de magnésio que apresentou dois eventos endotérmicos nas temperaturas de 116,24 °C e 144,38 °C, caracterizando a desidratação do mesmo. O excipiente mostrou uma estabilidade térmica no intervalo de temperatura de 153 a 303,3°C, seguido por uma banda larga devido a sua decomposição. A curva da misturas binárias fluoxetina com o estearato de magnésio mostra um pequeno deslocamento do pico de fusão característico da fluoxetina, entretanto isto não caracteriza uma incompatibilidade, uma vez que o pico continua dentro da faixa de fusão da fluoxetina. A curva TG da mistura estearato de magnésio com fluoxetina não foi apresentada no trabalho (STULZER ; TAGLIARI, 2006). Apesar de não ser observada interação por DSC, o uso deste excipiente, em formulações que contenham esse fármaco é desaconselhada por Frazon e Silvestrin, pois eles relatam que o estearato de magnésio pode interferir negativamente sobre as propriedades biofarmacêuticas da Fluoxetina pelo fato de que este forma uma película hidrófoba envolvendo as partículas do fármaco, o que pode acabar dificultando a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua absorção. Sendo assim, o uso do estearato de magnésio nas formulações que contenham fluoxetina, deve ser evitado. Pois além de provocar diminuição na estabilidade da fluoxetina, ainda pode dificultar a dissolução do fármaco, o que pode trazer ineficácia no tratamento do paciente (FRAZON ; SILVESTRIN,).

Esse fato torna-se ainda mais relevante quando se trata de fármacos classificados como Classe I (alta solubilidade – alta permeabilidade) no SCB, como é caso da fluoxetina, segundo Paraíso, 2012. Segundo o SCB, os fármacos de classe I, possuem alta permeabilidade e elevada solubilidade (AP- AS). Estes fármacos são rápida e completamente absorvidos com extensão de absorção maior que 90%. Contudo, a biodisponibilidade sistêmica destes pode ser limitada devido à biotransformação pré-sistêmica. O passo limitante para absorção de fármacos desta classe é a velocidade de dissolução, ou caso esta seja muito alta, a velocidade de esvaziamento gástrico (PARAÍSO, 2012).

5.3.3 Lactose + fluoxetina

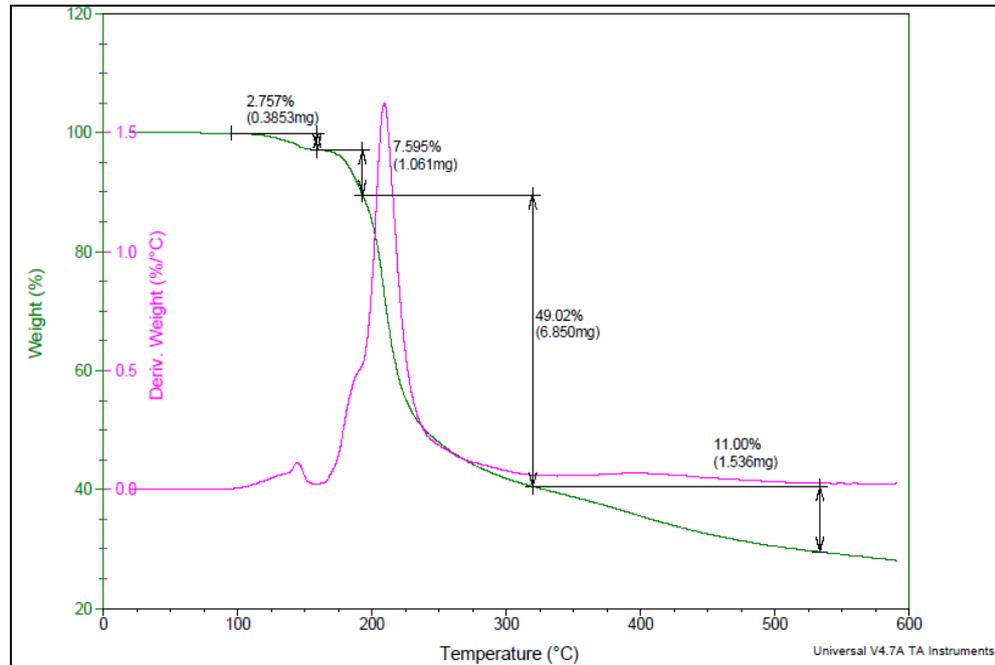


Figura 10: TG/DTG da mistura lactose + fluoxetina

Fonte: Elaborado pelo autor

As curvas da mistura dessas duas substâncias, mostra um primeiro evento térmico por volta de 150°C, com uma variação de massa de 2,757%. Ocorre quatro etapas de perda de massa. Além de uma perda de massa inicial em uma temperatura menor que a fluoxetina pura, o que pode caracterizar uma incompatibilidade, que precisa ser confirmada por outras técnicas, o uso desse excipiente em formulações com o princípio ativo em estudo, está desaconselhado por outro motivo: A lactose é um açúcar redutor. A lactose amorfa é a forma mais reativa, interagindo mais facilmente que as formas cristalinas convencionais. As reações típicas incluem a reação de Maillard com qualquer amina primária ou aminas secundárias. A USP32-NF27 descreve mono-hidrato de lactose como um dissacarídeo natural, obtido a partir do leite, que é constituído por uma galactose e uma molécula de glicose. Afirma-se na USP32-NF27 que a lactose mono-hidratada pode ser modificada quanto às suas características físicas, e pode conter proporções variáveis de lactose amorfa. A lactose é amplamente usada como um material de enchimento e diluente em comprimidos e cápsulas. No estado sólido, a

lactose aparece como várias formas isoméricas, dependendo das condições de cristalização e secagem, isto é, lactose mono hidratada, lactose anidra, e um teor de lactose anidra. A reacção de Maillard do tipo condensação é susceptível de ocorrer entre lactose e compostos com um grupo amina primária para formar castanho, ou produtos amarelo-marrom-coloridas. A interação Maillard também foi demonstrada que ocorre entre a lactose e amina secundária. No entanto, a sequência da reacção é interrompida com a formação do imina, e nenhuma coloração amarelo-acastanhada se desenvolve. Lactose, também é incompatível com ácidos aminados, anfetaminas, e lisinopril (KIBBE, 2000).

5.3.4 Talco + fluoxetina

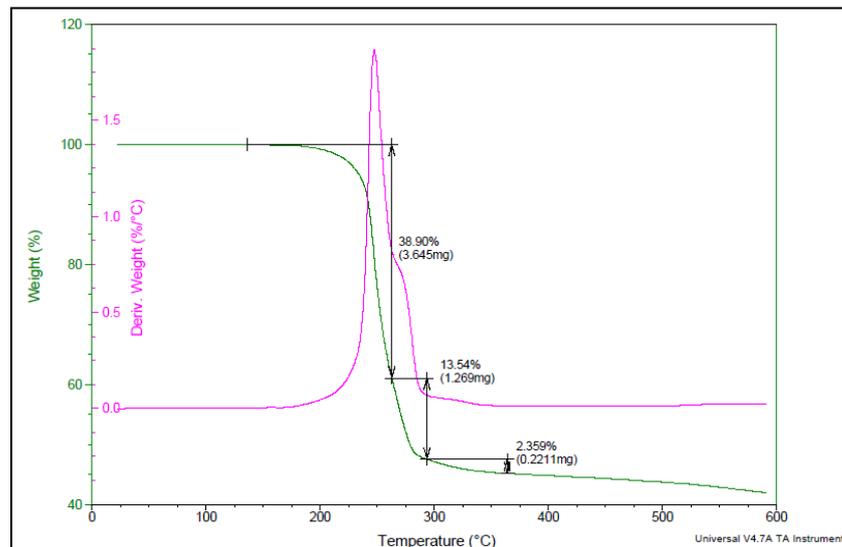


Figura 11: TG/DTG da mistura talco + fluoxetina

Fonte: Elaborado pelo autor

O comportamento térmico da mistura binária de fluoxetina com o talco, mostrou que a estabilidade do fármaco não sofre alteração pela presença do excipiente, pois a curva obtida mantém as mesmas características iniciais do princípio ativo, indicando assim que não há incompatibilidades entre eles. Os eventos térmicos ocorreram na mesma faixa de temperatura da fluoxetina analisada isoladamente.

A utilização de técnicas acopladas às técnicas termoanalíticas, ou mesmo a associação dos resultados de outras técnicas aos resultados obtidos por análise térmica, tais como as técnicas espectroscópicas, a difratometria de raio X, microscopia eletrônica de varredura e

transmissão, entre outras, é necessário para a interpretação de fenômenos de maior complexidade (NETO, 2010).

A determinação da estrutura química destes compostos de decomposição, torna-se necessária, uma vez que a degradação do fármaco pode levar à perda parcial ou total da atividade desta substância, ou ainda, levar à formação de compostos cuja toxicidade seja mais elevada que a do fármaco.

6 CONCLUSÕES

- A análise térmica se constitui numa técnica adequada e eficaz para se avaliar a estabilidade térmica e compatibilidade de formulações farmacêuticas, porém a TG sozinha não é suficiente para se confirmar uma incompatibilidade entre formulações;
- Observou-se incompatibilidade entre a Fluoxetina e os excipientes estearato de magnésio e lactose. No entanto, faz-se necessário a confirmação por outras técnicas, como DSC, EspectroscopiaIV, difração de raio X, entre outras. Além dos dados obtidos por TG, , o uso desses excipientes é desaconselhado por poder provocar alterações na dissolução do fármaco pelo estearato de magnésio e, reação de Maillard com a lactose.
- O amido, mostrou-se compatível com a Fluoxetina;
- O talco não alterou a estabilidade térmica do princípio ativo, porém não tem seu uso indicado para essa formulação. Uma vez que, assim como o estearato de magnésio, pode dificultar a dissolução da Fluoxetina. Interferindo assim, na sua absorção;
- Faz-se necessário levar em consideração na obtenção de formas farmacêuticas os estudos de pré-formulação, pois excipientes que possivelmente são incompatíveis com a fluoxetina, estão sendo utilizados nas formulações contendo esse fármaco.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose.** 2007. 113 f. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo. 2007
- BASTOS, A. G; TRENTINI, C. M. Psicoterapia psicodinâmica e tratamento biológico com fluoxetina: comparação de resposta cognitiva em pacientes deprimidos. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, Vol. 29, n.04, 2013
- Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.904p., 2v/il.
- CAIRES, F. J; LIMA, L. S; IONASHIRO, M. In: Congresso Brasileiro de Química, 50, 2010, Cuiabá-MT. **Estudos da compatibilidade entre bromoprida e alguns excipientes usando TG e DSC.** Cuiabá - MT, 2010
- Caponero, J.; Tenório, J. A. S.. “Técnicas de Análise Térmica”.
- CORREIA, I. M. S. **Extração e pirólise de óleo de girassol (*Helianthus annuus L.*) visando a produção de biocombustíveis.** 2009. 94f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2009
- Denari, Gabriela Bueno. Princípios e aplicações de análise térmica/ org. por Gabriela Bueno Denari e Eder Tadeu Gomes Cavalheiro – São Carlos: IQSC, 2012. 40p.
- FLECK, M. P. ; BERLIN, M. T. ; LAFER, B. ; SOUGEY, E. B. ; PORTO, J. A. ; BRASIL, M. A. ; JURUENA, M. F. ; HETEM, L. A. Revisão das Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). São Paulo, **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Vol,31. Supl. 1. 2009
- FRAZON, M. A; SILVESTRIN, M. S; Levantamento sobre excipientes para cápsulas em farmácias de manipulação de Curitiba. **Revista Visão Acadêmica**, Vol. 11, n.02, 2010
- IONASHIRO, M. GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, v. 26, p. 17 – 24, 1980

IONASHIRO, M. GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, v. 34, p. 163 – 164, 1988

KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical excipients**, London: Pharmaceutical Press, 2000.

LEITE, E. G. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. 2005. 199f. Dissertação de mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2005

LEITE, E. G. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. 2005. 199f. Dissertação de mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2005

LINS, T. B. **Estudos de caracterização no estado sólido por análise térmica e determinação dos parâmetros analíticos de dissolução do formulado de ciprofloxacino**. 2013. 82f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2013

MAMEDE, L. C; CAETANO, B. L; ROCHA, L. A; FERREIRA, E. M; CESTARI, A; KFURI, C. R; CIUFFI, K. J; CALEFI, P. S; MELLO, C; CUNHA, W. R; NASSAR, E.J; Composto térmico de alguns fármacos e medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Vol. 27, n.02, 2007

Marchetto, O.; Rodrigues, G. V.. Análises Térmicas. Curso de graduação em Engenharia de Materiais III, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis

NETO, H. S. **Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente e estabilidade do prednicarbo por meio de técnicas termoanalíticas e encapsulação do fármaco em sílica mesoporosa do tipo SBA – 15**. 2010. 206f. Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo. São Paulo. 2010

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E.C.L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. São Paulo, **Revista Química Nova**, Vol. 34, n. 7, 2011

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, C. L.; MUSSEL, W. N.; VIANNA-SOARES, C. D.; PIANETTI, G. A. Análise térmica aplicada à caracterização de sinvastatina em formulações farmacêuticas. São Paulo, **Revista Química Nova**, Vol. 33, n.08, 2010

PARAÍSO, R. L. M. **Determinação da solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC)**. 2012. 171f. Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo. São Paulo. 2012

PEREIRA, T. M. M. **Caracterização térmica (TG/DTG, DTA, DSC, DSC- fotovisual) de hormônios bioidênticos (estriol e estradiol)**. 2013. 104f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2013

SALIM, V. A. **Desenvolvimento de uma metodologia usando a termogravimetria para avaliação de CO₂ em substrato sólido**. 2005. 112f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal Fluminense. Niterói. 2005

SANTOS, G. **Influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de nimesulida 100mg**. 2013. 60f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel. 2013

SOUZA, M. A. F. **Avaliação termoanalítica e cinética de medicamentos antiretrovirais (estavudina, lamivudina, zidovudina) e síntese de novos produtos derivados dos antiretrovirais**. 2008. 143f. Tese de Doutorado – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2008

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P. Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral. **Revista Visão Acadêmica**, vol. 7, n. 1, 2006.

TIBOLA, A. P. O. V. **Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos**. 2009. 140f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2009