

MÉTODOS TERMO-ANALÍTICOS E SUAS APLICAÇÕES NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VELASQUEZ ARMIJO, Cristián J.¹; COSTA, Iguatĩnã M.¹ ; LONGHINI, Renata¹; PETZHOLD, César L.²; PETROVICK, Pedro R.³

¹ Mestrandos do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre - RS;

² Professor do Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre - RS; ³Professor da Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre - RS.

RESUMO: Os métodos termo-analíticos representam importantes ferramentas de investigação em várias áreas de conhecimento, apesar do uso relativamente recente nas ciências farmacêuticas, especialmente a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TGA). Apesar destas técnicas apresentarem alta sensibilidade, e muitas vezes faz-se necessária a comparação de seus resultados com os obtidos através de outras ferramentas analíticas. A sensibilidade, precisão e reprodutibilidade das análises calorimétricas sofrem grande influência dos diversos parâmetros operacionais envolvidos, tais como a velocidade de aquecimento, o porta-amostras utilizado, a localização dos termopares, o empacotamento, quantidade e processamento da amostra, a composição da atmosfera do forno, entre outros. A escolha criteriosa dos parâmetros, bem como a interpretação cuidadosa das curvas obtidas por DSC e TGA fornecem uma série de informações, que permitem o seu uso em estudos de pré-formulação, estudos de interação fármaco-adjuvante, caracterização de fármacos, estudo de sólidos cristalinos (polimorfismo), e na rotina da indústria farmacêutica. Este artigo aborda a aparelhagem utilizada nos principais métodos termo-analíticos, as características das curvas obtidas por meio dessas técnicas, os principais parâmetros operacionais que devem ser controlados e apresenta uma discussão sobre a utilidade da análise térmica nas ciências farmacêuticas.

UNITERMOS: métodos termo-analíticos, DSC, TGA, Ciências Farmacêuticas

ABSTRACT: *THERMOANALYTICAL METHODS AND THEIR APPLICATION IN PHARMACEUTICAL SCIENCES.* Thermoanalytical methods represent important tools in many areas of the Pharmaceutical Sciences, mainly differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (TGA). Although these techniques show high sensitivity, many times it is necessary to combine their results to other non-thermal methods. The sensitivity, precision and reproducibility of calorimetric analysis can be highly influenced by several parameters, such as heating rate, crucible design, localization of thermocouples, sample packing, amount and treatment, composition of furnace atmosphere, among others. The criterious choice of these parameters, as well the carefully interpretation of the curves obtained by DSC and TGA give helpful information, allowing their use in the preformulation phase, analyzing drug-adjutant interaction, characterizing purity of drugs and excipients, crystalline solid state (polymorphism), and in the quality control in the pharmaceutical industry. This paper discusses the design of the equipments used in the most employed thermoanalytical methods, the characteristics of the curves obtained by these techniques, the main operational parameters that should be controlled, and the utility of thermal analysis in the Pharmaceutical Sciences.

KEYWORDS: Thermoanalytical methods, DSC, TGA, Pharmaceutical Sciences

INTRODUÇÃO

Métodos termo-analíticos

Quando uma substância qualquer é aquecida ou resfriada ocorrem mudanças físicas e/ou químicas, as quais são características do material que está sendo analisado. Baseada nestas propriedades, a análise térmica, como uma ferramenta analítica, encontra uma infinidade de aplicações nas mais diversas áreas, como, por

exemplo, no estudo de minerais, de substâncias inorgânicas e orgânicas, de metais, de materiais cerâmicos, na eletrônica, em alimentos, nos polímeros e nas Ciências Farmacêuticas (HAINES, 1995; OZAWA, 2000; ROBINSON, 1995).

A difusão das aplicações dos métodos termo-analíticos deve-se ao grande número de informações que podem ser obtidas quando, para uma amostra, é monitorada a temperatura (aquecimento ou resfriamento) em função do

tempo de exposição, em condições programadas. Na tabela 1, encontram-se resumidos alguns dos principais métodos existentes e as propriedades por eles avaliadas (HAINES, 1995).

Da avaliação das propriedades físicas e químicas, obtém-se informações a respeito, por exemplo, da identidade de uma amostra, da sua pureza, da estabilidade, da sua reatividade. Os métodos termo-analíticos fornecem dados indiretos e, por este motivo, freqüentemente, são associados a métodos espectroscópicos, como a ressonância magnética nuclear (RMN), a espectroscopia na região do infravermelho (IR) e a espectrometria de massas (MS), além da difratometria de raios-X (XRD) (HATAKEYAMA & QUINN, 1999). A necessidade em combinar os métodos termo-analíticos entre si e com outras técnicas fez com que surgissem inúmeros aperfeiçoamentos das já existentes, além de outras baseadas no acoplamento de mais de uma técnica, tanto de termo-analíticas (análises térmicas simultâneas - STA), como de métodos não-térmicos, por exemplo, os espectroscópicos. Alguns exemplos são citados a seguir (GIRON, 1999; HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999):

- DSC – MDSC (calorimetria exploratória diferencial modulada), HS-DSC (calorimetria exploratória diferencial de alta sensibilidade);
- STA – DSC-TGA, TGA-DTA;
- Técnicas acopladas – DSC/FT-IR, DSC-XRD, TGA/FT-IR.

O desenvolvimento destas técnicas fez com que aumentassem significativamente a sensibilidade e os recursos das análises térmicas. Nas Ciências Farmacêuticas, a respeito das técnicas não associadas ou acopladas, pode-se afirmar que as que encontram maior número de aplicações são a DSC, a TGA e a DTA, além de suas variações, em ordem decrescente de importância (GIRON, 1998a; GIRON, 1998b).

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial baseia-se na determinação do calor envolvido em transições endotérmicas ou exotérmicas. É o método termo-analítico mais freqüentemente aplicado, devido ao fato de que desta técnica se obtém informações detalhadas a respeito das propriedades físicas e energéticas das substâncias, o que nenhuma outra técnica consegue fornecer, com tanta precisão, facilidade e rapidez (CLAS *et al.*, 1999; ROBINSON, 1995). Na tabela 2, são relacionadas algumas dessas propriedades e os tipos de transição observados pela DSC.

A DSC surgiu da evolução da análise térmica diferencial (DTA). A DTA baseia-se na determinação da diferença de temperatura entre uma amostra em relação a uma referência, considerando que uma variação de temperatura em função do tempo é um método muito sensível de detecção de mudanças e de transições das substâncias, como mostra a equação 1:

Tabela 1: Alguns dos principais métodos termo-analíticos e suas aplicações (adaptado de HAINES, 1995)

Técnica	Abreviação	Propriedade avaliada	Usos
Termogravimetria	TG ou TGA	Massa	Decomposições, desidratações, oxidações
Análise térmica diferencial	DTA	Diferença de temperatura	Mudanças de fase, reações
Calorimetria exploratória diferencial	DSC	Entalpia	Capacidade térmica, mudanças de fase, reações, calorimetria
Análise termomecânica	TMA	Deformações	Mudanças mecânicas, transformações
Análise termomecânica dinâmica	DMA	Deformações	Mudanças de fase, cura de polímeros
Análise de gás desprendido	EGA	Gases	Decomposições, catálise, reações
Detecção de gás desprendido	EGD	Gases	Decomposições, catálise, reações
Termoptometria		Ópticas	Mudanças de fase, reações, mudanças de cor

Tabela 2: Propriedades observadas pela DSC (CLAS *et al.*, 1999)

Endotérmicas	Exotérmicas
Fusão	Cristalização
Vaporização	Condensação
Sublimação	Solidificação
Dessorção	Adsorção, quimiossorção
Dessolvatação	Solvatação
Decomposição	Decomposição
Redução	Oxidação
Degradação	Degradação
-	Cura de resinas
Transição vítrea*	-
Relaxação vítrea*	-

*Modificações de linha de base, propriamente, não se tratam de fenômenos endotérmicos

$$T_S - T_R = \Delta T \quad (\text{Eq. 1})$$

onde, T_S = temperatura da amostra; T_R = temperatura de referência; ΔT = variação da temperatura.

Assim, do aquecimento simultâneo da amostra e da referência (figura 1), quando submetidas a programas de aquecimento ou arrefecimento em função do tempo, em atmosfera específica, obtém-se a variação de temperatura, que resulta em uma curva que acusa fenômenos endotérmicos e exotérmicos (CANOTILHO *et al.*, 1992; FLYNN, 1993; HAINES, 1995; ROBINSON, 1995).

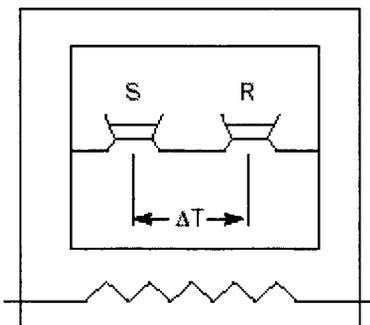


Figura 1: Representação esquemática do funcionamento da DTA. S – amostra; R – referência; ΔT – diferença de temperatura ocasionada pelas transformações em S, quando submetida a programas de temperatura (CLAS *et al.*, 1999).

Como se fazia necessária a determinação do calor envolvido nestas transformações e nenhuma das técnicas propostas para a DTA era satisfatória, a DSC foi desenvolvida como decorrência desta. Com isto, a diferença de fluxo de calor de uma amostra em relação a uma referência, em função de programas de aquecimento ou arrefecimento, em atmosfera específica, pode ser determinada (HAINES, 1995; O'NEILL, 1975). A figura 2, na próxima página, mostra um desenho esquemático de um equipamento típico de DSC ou DTA.

Basicamente, existem dois tipos de DSC, baseados em distintas conformações das suas células de aquecimento e na forma como é detectada a variação de calor entre a amostra e a referência, como está representado na figura 3 (CANOTILHO *et al.*, 1992; CLAS *et al.*, 1999; DANLEY, 2003; GIRON, 1986; GIRON, 1998a; HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999; O'NEILL, 1975; ROBERTS *et al.*, 2002).

- Compensação de potência: onde a amostra e a referência são aquecidas separadamente, por possuírem células de aquecimento distintas. Um sistema controla a diferença de temperatura entre a amostra e a referência. A temperatura de ambas é mantida em equilíbrio, mediante aumento da potência na célula que apresenta menor aquecimento. Neste caso, a energia é primariamente medida.

- Fluxo de calor: onde a amostra e a referência são aquecidas em uma mesma célula de aquecimento e a diferença de temperatura é medida por termopares distintos. Neste caso a temperatura é primariamente medida. Este sinal é convertido em uma diferença de potência, usando um calorímetro sensível.

Cada instrumento pode proferir a mesma informação: fluxo de calor como uma função da temperatura (ou tempo). Um evento endotérmico pode aparecer como um pico ascendente ou como um pico descendente. A sensibilidade dos instrumentos é diferente e, portanto, a velocidade de aquecimento e a massa da amostra são fatores que devem ser considerados quando se comparam resultados de diferentes laboratórios. Para transições de primeira ordem como fusão, cristalização, sublimação e ebulição, entre outras, a integração da curva fornece a energia envolvida na transição. Para transições de segunda ordem, o sinal representa uma mudança no calor específico, por exemplo, transição vítrea em polímeros (GIRON, s/d).

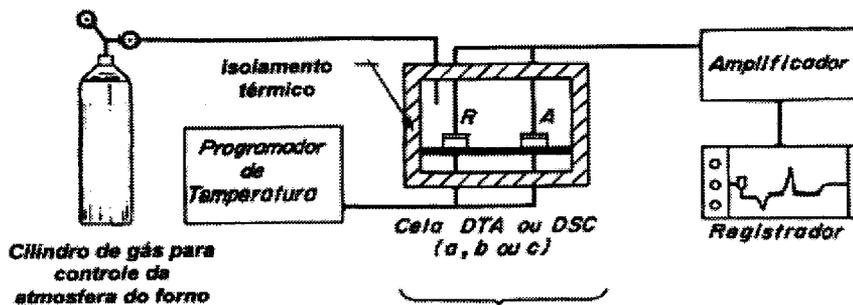


Figura 2: Esquema de um equipamento genérico para análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (adaptado de BERNAL *et al.*, 2002)

O cálculo do fluxo de calor de uma amostra analisada pode ser realizado de diversas formas, dependendo também do tipo de equipamento. Uma destas é dada pela determinação da variação de entalpia (ΔH). O cálculo da variação de entalpia de uma amostra é dado pela determinação da área do pico (exotérmico ou endotérmico), o qual, por sua vez, depende da

massa e da condutividade térmica (capacidade calorífica) da amostra, sempre em relação à referência. Este cálculo pode ser obtido pela equação 2 (CANOTILHO *et al.*, 1992):

$$A = -Gm\Delta H/K = -K'm\Delta H \text{ (Eq. 2)}$$

onde, A= área do pico (do evento endotérmico ou exotérmico); G= fator de calibração; m= massa da amostra; K= constante da condutividade térmica da amostra; ΔH = variação de entalpia; K'= constante de calibração do equipamento.

Em relação aos tipos de DSC, ambos apresentam grande sensibilidade, mas a maioria dos equipamentos atualmente fabricados é do tipo fluxo de calor.

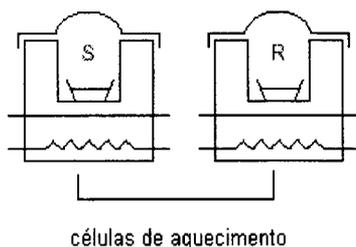
Eventos térmicos e sua interpretação

A figura 4 apresenta uma curva idealizada para DSC e DTA, demonstrando os picos obtidos para vários eventos térmicos.

A tabela 3 mostra um resumo dos principais eventos térmicos que podem aparecer em curvas obtidas para DSC e DTA, sua possível interpretação e algumas técnicas que podem ser utilizadas para a confirmação de tais eventos (BROWN, 1988).

A chamada temperatura *onset* ou temperatura de extrapolação da linha de base representa a temperatura em que o evento térmico começa a ser observado e é uma medida mais confiável do que a temperatura máxima, a qual sofre uma grande influência dos fatores experimentais, como da velocidade de aquecimento. Para efeitos de análise e de calibração, utiliza-se a medida da temperatura de *onset* com maior freqüência do que a temperatura máxima. (DODD & TONGE, 1987; HAINES, 1995). A figura 5 mostra a determinação da temperatura *onset*, para o índio, em uma curva de calibração.

DSC - Compensação de potência



DSC - Fluxo de calor

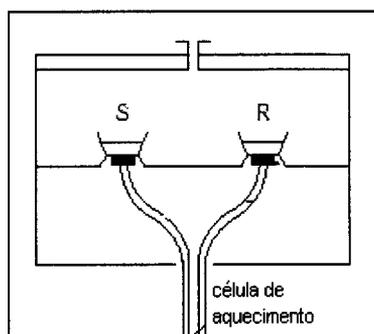


Figura 3: Representação esquemática dos tipos de DSC. S – amostra; R – referência (CLAS *et al.*, 1999).

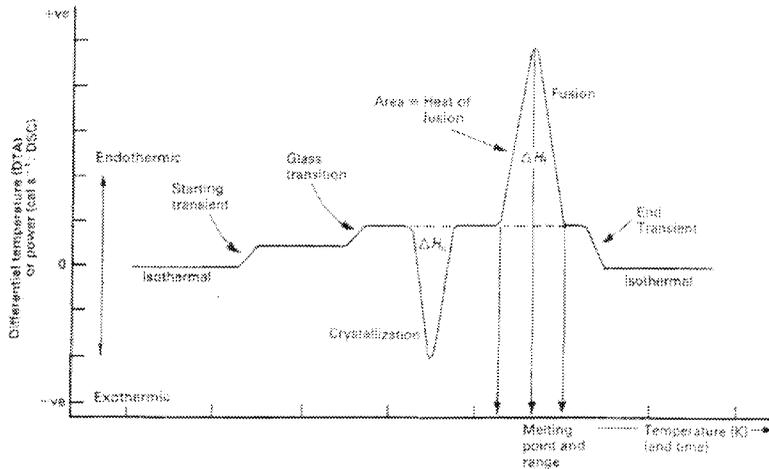


Fig. 8.3 Substrate differential scanning calorimeter thermogram.

Figura 4: Representação de uma curva genérica de DSC (WELLS, 2002). A direção do fluxo de calor deve ser obrigatoriamente indicada na curva.

Tabela 3: Interpretação de experimentos de DSC e DTA (adaptado de BROWN, 1988)

Aspecto?	Pico				Descontinuidade	
	Endotérmico		Exotérmico			
Direção?						
Reversível ?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Largo?	Não	Sim	Usualmente	Usualmente	-	-
Perda de massa (TGA)	Não	Sim	Não	Sim	Não	-
Gás envolvido? (EGD EGA)	Não	Sim	Não	Sim	Não	-
Possível interpretação	Transição sólida fusão	ou Desidratação ou decomposição	Cristalização de polímeros, algumas transições sólidas	Decomposição (oxidação)	Transição vítrea	Distúrbio elétrico
Outros testes	Microscopia	XRD ou espectroscopia	XRD	XRD	TMA DMA	Checar o registrador e a blindagem

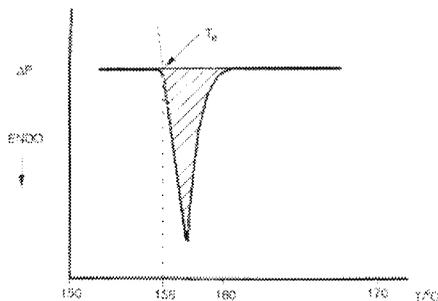


Figura 5: Curva de calibração obtida por DSC com índio puro, mostrando a obtenção da temperatura onset (HAINES, 1996)

Uma das limitações da DSC é a dificuldade na análise de soluções (TURI *et al.*, 1988).

Características das curvas obtidas por DSC

BROWN (1988) resumizou alguns aspectos relevantes, tais como:

-picos exotérmicos geralmente não são reversíveis com resfriamento, enquanto endotérmicos o são, mostrando, quando do resfriamento, um pico exotérmico com características aproximadas do pico endotérmico de origem.

-picos de substâncias puras são mais finos, levando-se em conta outros fatores, tais como a

massa da amostra. A temperatura de fusão é facilmente determinada;

-picos de substâncias com contaminantes são geralmente mais largos. É possível determinar a porcentagem do contaminante, utilizando-se, para tanto, uma curva de aquecimento da substância pura como padrão. Deve-se comparar a área do pico e a temperatura na transição

Parâmetros operacionais na Calorimetria Exploratória Diferencial

Os diversos parâmetros envolvidos em uma análise por DSC, como a atmosfera empregada, a massa da amostra, o tipo de porta-amostras, a velocidade de aquecimento, entre outros, foram avaliados por Roy e col. (2002). Com a finalidade de estabelecer os parâmetros mais adequados na realização dos estudos de interação, foram planejados desenhos estatísticos, como o desenho fatorial 2³. Entre os resultados obtidos, os autores concluíram que a velocidade de aquecimento mais adequada deve ser de 2 °C/min e a massa da amostra empregada deve ser de, no máximo, 5 mg. Porém, estes parâmetros dependem de uma série de fatores, como do fármaco analisado e dos objetivos do estudo, portanto, os resultados obtidos não podem ser considerados inquestionáveis e cada caso deve ser observado individualmente. Isso torna indispensável, além do controle dessas variáveis, sua apresentação concomitante com os resultados. A seguir, serão apresentadas as influências de alguns parâmetros:

- Velocidade de aquecimento

A determinação da velocidade de aquecimento em que o experimento se realizará é de importância crítica na boa definição dos resultados obtidos, como mostrado na figura 6. O valor pode ser definido arbitrariamente, porém o valor de 10 °C/min é o mais recomendado pela literatura para uma primeira exploração. Deve-se ter em mente que uma velocidade de aquecimento muito rápida pode causar a sobreposição de picos e uma velocidade de aquecimento muito lenta causa o alargamento e a perda de definição dos picos e, em especial, as alterações de linha de base, características dos processos de transição vítrea (figura 7) (DODD & TONGE, 1987; BERNAL *et al.*, 2002)

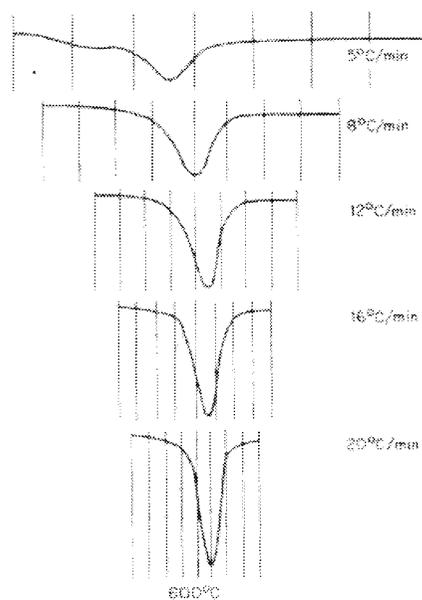


Figura 6 : Variação nos picos obtidos para o caolim, de acordo com a modificação nas velocidades de aquecimento (DODD & TONGE, 1987)

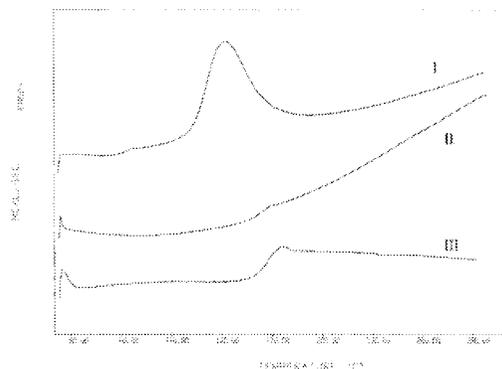


Figura 7: Exemplo de variação da velocidade de aquecimento na definição da temperatura de transição vítrea da povidona (PVP). I= 20 °C/min. II= segundo ciclo de aquecimento, com mesma velocidade. III= terceiro aquecimento, com a velocidade de aquecimento de 40 °C/min. (ARMIJO, 2003).

- Natureza e formato do porta-amostra

As medidas obtidas por DSC necessitam de uma correlação muito estreita entre a temperatura do forno e a temperatura no interior da amostra. Portanto, o formato do porta-amostra deve permitir um perfeito acomodamento da mesma em seu interior, de forma a possibilitar o aquecimento rápido e uniforme. O material de confecção do recipiente, além de não reagir com o material em estudo, mesmo em altas temperaturas, deve apresentar alta condutividade térmica. Diferenças para um mesmo material de construção, podem

conduzir a resultados alterados (fig. 8) (DOOD & TONGE, 1987; CRUCIBLES, 1997).

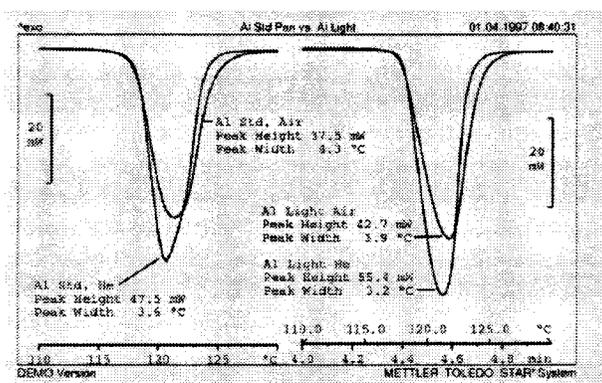


Figura 8: Comparação das respostas obtidas em DSC com porta-amostras de alumínio padrão (Al Std.) e leve (Al Light) em ar e hélio (CRUCIBLES, 1997)

- Localização dos termopares

A localização dos termopares influencia a rapidez de resposta da curva em relação aos fenômenos que estão ocorrendo. Pode-se pensar que a melhor localização dos termopares seja no interior da amostra, mas deve-se lembrar que, nesse posicionamento, além do maior risco dos sensores reagirem quimicamente com a amostra, as medidas sofrem muito mais influência dos fenômenos físico-químicos ocorridos durante o aquecimento (HAINES, 1995).

- Empacotamento da amostra e tamanho da partícula

Como mencionado anteriormente, as medidas obtidas por DSC necessitam de correlação entre a temperatura do forno (programada) e a temperatura no interior da amostra. O empacotamento da amostra, portanto, causa grande influência no tempo de resposta das curvas, com conseqüente aumento ou diminuição na precisão dos resultados. Podem-se esperar efeitos nas curvas de aquecimento quando a amostra reage com a atmosfera ao seu redor, já que um empacotamento muito denso pode impedir a interação entre a amostra e a atmosfera, bem como dificultar o escape de eventuais gases de reação (DODD & TONGE, 1987; HAINES, 1995)

As amostras uniformemente distribuídas no fundo do porta-amostra permitem a distribuição do calor de forma mais homogênea, gerando resultados mais precisos e confiáveis do que os obtidos quando a amostra se encontra depositada em maior quantidade de um lado do porta amostras do que de outro ou empilhada, em maior

concentração no centro do que nas bordas do recipiente. (DODD & TONGE, 1987).

O tamanho das partículas tem influência no empacotamento da amostra no recipiente. Embora não se possa ser rígido quanto ao tamanho de partícula usado em experimentos de DSC, assume-se que o ideal é que a mesma seja a menor e mais uniforme possível.

- Quantidade de amostra

Os aparelhos mais modernos trabalham com quantidades muito pequenas de amostra (HAINES, 1995). Como visto na equação 2, a massa da amostra afeta diretamente a área do pico das curvas de aquecimento obtidas por DSC. Essa relação é válida na maioria dos casos e em uma faixa determinada de massa. Portanto, é sempre recomendável investigar que efeitos a quantidade de amostra trará para os resultados obtidos para determinadas substâncias, mantendo, para tanto, as outras condições constantes (DODD & TONGE, 1987).

- Processamento da amostra

Algumas substâncias ao passarem por pré-tratamento sofrem modificações em suas características (SALEKI-GERHARDT *et al.*, 1994). Tais modificações do estado sólido são detectáveis por meio de calorimetria exploratória diferencial, como exemplificado na figura 9. Processos como a compactação e a trituração causam mudanças drásticas nos perfis das curvas de aquecimento com relação às obtidas sem pré-tratamento da substância de estudo. Portanto, a padronização da preparação da amostra é de suma importância para a reprodutibilidade do processo. (MURA *et al.*, 1998a).

- Composição da atmosfera do forno

A atmosfera inerte, geralmente utilizando nitrogênio como gás de purga, deve ser utilizada de forma preferencial na caracterização de substâncias, para não se correr o risco de que a amostra reaja de forma indesejável com a atmosfera do forno. De acordo com o estudo que se pretende realizar, deve-se levar em conta também o fato de se tampar ou não o porta-amostra (DODD & TONGE, 1987). Em alguns estudos nos quais se deseja avaliar a influência do oxigênio em certas reações, pode-se lançar mão de ar sintético ou mesmo atmosfera de ar estático. Certos aparelhos também permitem o estudo do papel da umidade em determinadas reações, podendo-se utilizar para tanto nitrogênio ou ar umidificados, como demonstrado na figura 11 (BRUNI, 2002).

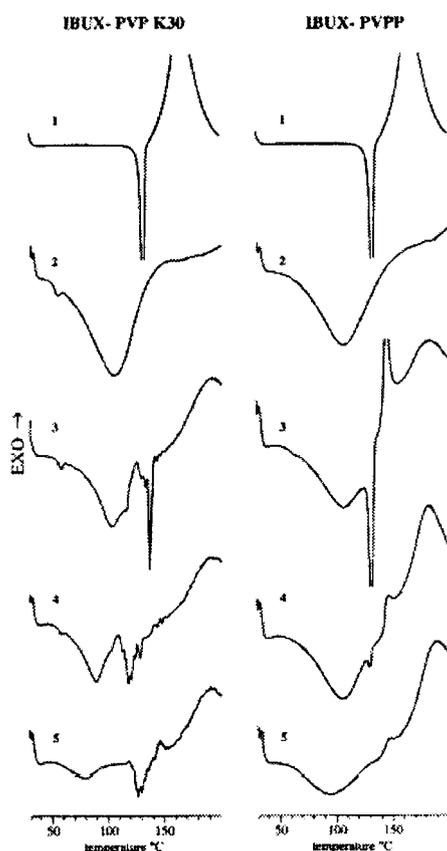


Figura 9: Curvas de DSC do ibuproxano (IBUX) e suas misturas 1:1 com PVPK30 e PVPP: (1) Ibuproxano; (2) adjuvante; (3) mistura física; (4) mistura triturada em conjunto; (5) mistura amassada (MURA *et al.*, 1998)

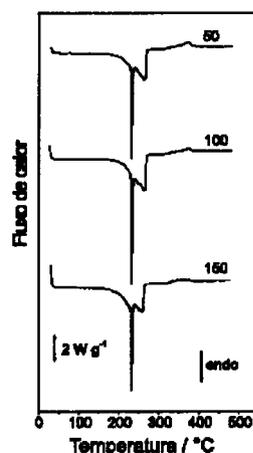


Figura 11: Curvas DSC da sacarina sob diferentes fluxos de ar sintético (50 a 150 mL min⁻¹). Massa de amostra 3 mg, suporte de amostra de alumínio aberto, velocidade de aquecimento 10 °C.min⁻¹

- Fluxo do gás de purga

A atmosfera do forno deve apresentar um aquecimento uniforme, portanto faz-se importante o controle do fluxo do gás de purga, parâmetro importante para que o calor circule mais facilmente e uniformemente. O fluxo do gás também exerce influência na remoção de eventuais produtos de degradação gasosos de reações de decomposição, o que facilita a continuação da reação sem interferência e torna a resposta do pico mais bem definida, pois em alguns casos, o gás formado não distribui o calor da mesma forma que o gás que está compondo a atmosfera (BERNAL *et al.*, 2002).

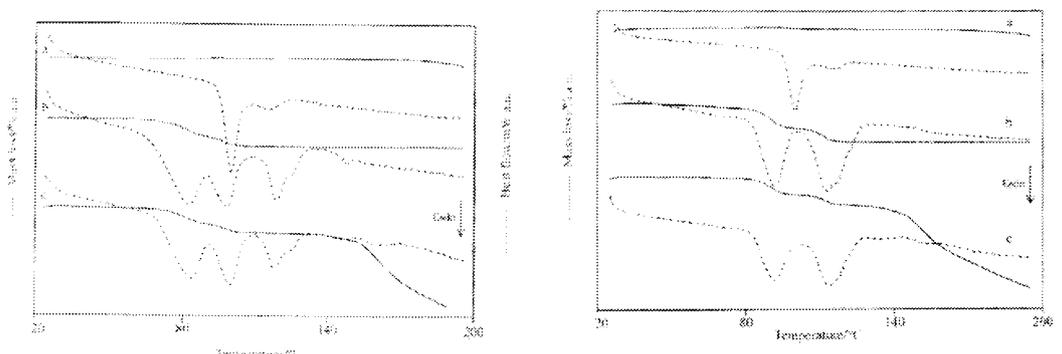


Figura 11: Exemplo de como alterações nas condições da atmosfera do forno modificam algumas curvas obtidas por DSC. "a"= curva de aquecimento de um antibiótico β lactâmico; "b"= estearato de magnésio; "c"= mistura física das duas substâncias na proporção 80:20 (m/m), com velocidade de aquecimento de 5 K min⁻¹. Na figura à esquerda as medidas foram feitas em atmosfera de nitrogênio e à direita em nitrogênio úmido (adaptado de BRUNI, 2002).

- Calibração dos instrumentos

Os aparelhos de DSC devem ser calibrados em termos de escala de temperatura e sensibilidade calorimétrica. Para tanto se utilizam várias substâncias-padrão com elevada pureza, temperaturas de determinados eventos térmicos (tais como fusão, transição cristalina, transição vítrea, etc.) e variação de entalpia por unidade de massa de substâncias bem conhecidas. Alguns aparelhos já contam com os fatores de calibração inclusos nos programas de controle, mas isso não os dispensa de serem calibrados regularmente com padrões (HAINES, 1995).

Um dos padrões mais utilizados é o índio, com pureza de 99,999 %, cuja temperatura de fusão corresponde a uma temperatura *onset* de 156,6 °C. A área integrada do pico obtida pode ser utilizada para calcular a sensibilidade calorimétrica k , utilizando-se para tanto a seguinte equação:

$$K = \Delta H_s \cdot m_s / A_s$$

onde ΔH_s é a entalpia de fusão do índio (28,71 J/g), m_s é a massa da amostra em gramas, A_s é a área do pico (cm²) e k é a sensibilidade calorimétrica (J/cm²).

Pode-se ver um exemplo de curva de calibração na figura 5.

Variações da Calorimetria Exploratória Diferencial

Assim como mencionado anteriormente, da necessidade em solucionar problemas analíticos e aumentar a sensibilidade destes equipamentos surgiram algumas variações da DSC.

A calorimetria exploratória diferencial modulada (MDSC) é uma técnica onde o programa de aquecimento é modulado ao contrário da DSC convencional, cujo programa de aquecimento é linear. Um programa de aquecimento modulado se traduz em um aquecimento sinoidal (figura 12a) e também em uma velocidade de aquecimento com estas características (figura 12b) (CRAIG & COLEMAN, 1996; GIRON, 1998a; VERDONCK *et al.*, 1999).

Baseada no equipamento de DSC de calor de fluxo, a MDSC apresenta algumas vantagens em relação às técnicas convencionais, resultantes do seu programa de aquecimento. A MDSC consegue separar fenômenos reversíveis de fenômenos irreversíveis, sendo, desta forma, possível identificar eventos térmicos sobrepostos, o que aumenta a sensibilidade desta técnica. Um exemplo de aplicação é a determinação da temperatura de transição vítrea de polímeros. A transição vítrea é uma transformação de segunda

ordem, e, por isto, nem sempre é detectada por equipamentos de DSC convencionais, o que se torna possível pelos equipamentos de MDSC (CLAS *et al.*, 1999; GIRON, 1998a; GRAIG & COLEMAN, 1996; HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999; VERDONCK *et al.*, 1999).

A calorimetria exploratória diferencial de alta sensibilidade (HS-DSC) foi primordialmente desenvolvida para ser aplicada aos estudos de proteínas. Proteínas são biopolímeros que apresentam temperaturas de transição em valores relativamente baixos (-8 a 107 °C), com entalpias de transição de aproximadamente 6 kJ, o que requer equipamentos muito sensíveis. A HS-DSC apresenta sensibilidade em torno de 1,0 μW (muito maior que a DSC convencional), resultante da utilização de inúmeros termopares em série para medir a temperatura da amostra e da referência (HATAKEYAMA & QUINN, 1999).

Uma outra variação da DSC convencional é a calorimetria exploratória diferencial sob pressão (PDSC). A PDSC possibilita que uma amostra seja submetida a diferentes pressões, tanto negativas como positivas. Uma das vantagens desta técnica é a de permitir distinguir picos sobrepostos resultantes da dessolvatação de uma amostra (GIRON, 2002; HAINES, 1995).

Termogravimetria (TGA)

A termogravimetria é um método termo-analítico baseado na determinação das variações de massa resultantes de transformações provocadas pelo aquecimento de uma substância, em função do tempo ou temperatura. O equipamento consiste basicamente de uma balança analítica acoplada a um sistema de aquecimento que permite submeter amostras a programas de temperatura (CANOTILHO *et al.*, 1992; HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999; ROBINSON, 1995).

Não são todos os eventos térmicos que resultam na mudança de massa de uma amostra, mas, o que se constitui numa aparente limitação da técnica, encontra importantes aplicações nos eventos onde ocorre perda ou ganho de massa. Os exemplos incluem a vaporização, a sublimação, a absorção, a desorção e reações como oxidações e reduções, além da decomposição (CANOTILHO *et al.*, 1992; HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999; ROBINSON, 1995; TURI, 1988).

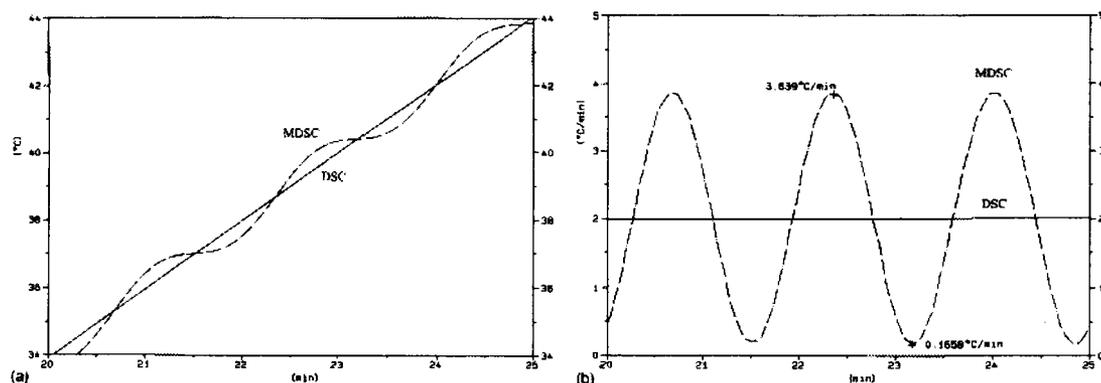


Figura 12: Representação do programa de aquecimento da MDSC: (a) temperatura em função do tempo; (b) velocidade de aquecimento em função do tempo. Nas duas situações, a linha contínua representa o experimento de DSC convencional (VERDONCK *et al.*, 1999).

As aplicações da TGA são inúmeras. É possível realizar a determinação da composição de substâncias e de misturas, além da determinação da presença de água adsorvida (umidade) ou de cristalização. Outros solventes podem ser quantificados, incluindo, assim, o estudo de solvatos. Estudos de estabilidade e de decomposição de uma amostra são frequentemente realizados utilizando a TGA, devido à facilidade em obter parâmetros termodinâmicos e cinéticos (GIRON, 1998a, HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999; ROBINSON, 1995).

Tipos de curva de TGA – possível interpretação de fenômenos

A figura 13 mostra os diferentes tipos de curvas obtidas por termogravimetria e sua possível interpretação.

Parâmetros operacionais na Termogravimetria

É importante salientar o papel dos parâmetros operacionais na obtenção de resultados reprodutíveis. Tomando como exemplo a figura 13, curva iv, se for aplicada à amostra velocidade de aquecimento muito alta, é possível que se obtenha uma curva com o mesmo aspecto da curva iii, ou seja, uma reação de decomposição, que deveria se processar em multiestágios, vai apresentar uma etapa apenas, os intermediários vão se perder pela variação muito grande da temperatura. Se, pelo contrário, for aplicada uma velocidade de aquecimento muito baixa, a perda de massa vai se processar de forma muito lenta e a curva vai apresentar um aspecto semelhante ao mostrado em v, dando a falsa impressão de que os intermediários para a reação não são estáveis, dificultando a

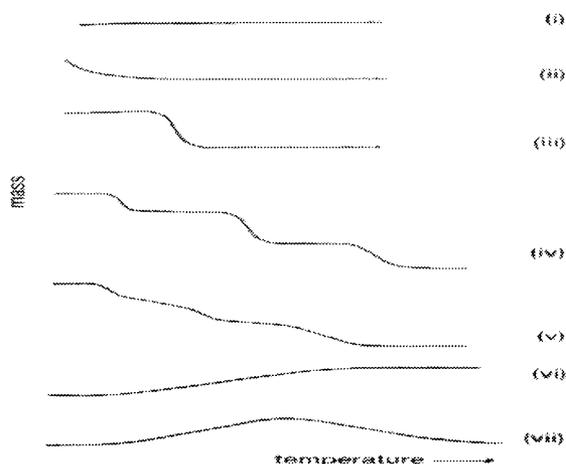


Figura 13: Desenho esquemático de curvas obtidas para TGA: (i) sem perda de massa; (ii) dessorção de água; (iii) decomposição em um estágio; (iv) decomposição em multiestágios com intermediários estáveis; (v) decomposição em multiestágios sem intermediários estáveis; (vi) ganho de massa proveniente da atmosfera; (vii) produtos de oxidação que se decompõem novamente a altas temperaturas. (BROWN, 1988).

interpretação (BROWN, 1988; DODD & TONGE, 1987; HAINES, 1995).

A maioria dos parâmetros que se deve controlar para se obter resultados reprodutíveis na DSC aplica-se também para a TGA, tais como massa da amostra, composição da atmosfera do forno, velocidade de aquecimento, etc. O controle dos parâmetros serve, nesse caso, para diminuir o intervalo entre a perda da massa pela amostra e a detecção do processo por parte do aparelho. Nesse sentido, deve-se, portanto, prestar especial atenção nos parâmetros seguintes.

- Massa da amostra

De uma forma geral, pode-se afirmar que os resultados mais precisos são obtidos utilizando-se uma pequena quantidade de amostra. Isso se deve ao fato de que, em uma amostra menor, o calor se distribuirá com muito mais facilidade, o contato da amostra com a atmosfera de aquecimento é facilitado e os gases formados em possíveis reações têm mais chance de escape. As considerações quanto ao empacotamento da amostra e ao tamanho das partículas, vistas para a DSC, são válidas também para a TGA (BROWN, 1988; DODD & TONGE, 1987; HAINES, 1995).

Genericamente, quando não se têm informações sobre o comportamento termogravimétrico de uma amostra, realiza-se o procedimento com uma pequena quantidade de amostra (a menor possível, de acordo com as especificações do aparelho), sob a forma de uma fina camada, um porta-amostra aberto, um gás de purga inerte e uma velocidade de aquecimento baixa. De acordo com os resultados obtidos, pode-se ir refinando os parâmetros para a obtenção de resultados mais precisos (DODD & TONGE, 1987).

- Formato do porta-amostra

O porta-amostra influi na TGA como na DSC (BROWN, 1988; DODD & TONGE, 1987; HAINES, 1995).

Fontes de erro na termogravimetria (DODD & TONGE, 1987; HAINES, 1995; BROWN, 1988)

-Deposição de material no fio de suspensão do porta-amostra e interação entre amostra e porta-amostra

São erros menos comuns, sendo o primeiro relacionado à decomposição de certos polímeros, o qual pode ser solucionado pesando-se o fio de suspensão antes e depois da análise, e o segundo através de uma escolha mais criteriosa do material do porta-amostra.

- Efeito de flutuação

Manifesta-se como um ganho ou perda de peso em um porta-amostra vazio e termicamente inerte quando aquecido. Deve-se a três fatores: a diminuição da densidade do gás da atmosfera, quando aquecido, aos efeitos de convecção do gás em altas temperaturas ou ao efeito do aquecimento na balança em si. Os mecanismos das termobalanças mais modernas levam em conta estes efeitos, de forma a minimizá-los. De qualquer modo, recomenda-se realizar um aquecimento, nas mesmas condições da análise, utilizando-se um porta-amostra vazio. A curva

resultante deve ser utilizada para a correção do experimento.

- Efeitos do forno

O aquecimento do gás de purga pode causar turbulência e efeitos de convecção. A conformação dos fornos mais modernos é projetada de forma a minimizar o problema. O operador, por sua vez, deve atentar para a velocidade de aquecimento e, principalmente, para a velocidade do fluxo do gás de purga.

- Efeitos da temperatura

Deve-se ter em mente que a temperatura registrada para uma curva termogravimétrica leva em consideração o termopar, o seu posicionamento no forno e a sua proximidade à amostra. Assume-se que há um descompasso entre a temperatura da amostra e àquela registrada pelo termopar (a temperatura da amostra é geralmente menor do que a registrada pelo termopar). Este atraso pode ser relacionado a vários fatores, tais como o intervalo de tempo no qual a mudança de peso é registrada, a velocidade de aquecimento, o fluxo de gás, a natureza do porta-amostra ou as características da amostra em si. O calor de reação de processos endotérmicos ou exotérmicos também pode causar um efeito de diferença entre a temperatura real e a temperatura registrada. Felizmente, estes efeitos são de baixa magnitude. Neste caso, recomenda-se o conhecimento prévio dos fenômenos que possam ocorrer quando do aquecimento da amostra.

Aplicações dos Métodos Termo-analíticos nas Ciências Farmacêuticas

Os métodos termo-analíticos encontram aplicações nas mais diversas áreas das Ciências Farmacêuticas. Da pesquisa de novos fármacos ao controle da produção de medicamentos as análises térmicas estão presentes, tal como na identificação e caracterização de substâncias, na determinação de diagramas de fase e da pureza de fármacos, na avaliação da interação entre componentes de formas farmacêuticas, na análise qualitativa e quantitativa de formulações, em testes de estabilidade, na avaliação de parâmetros cinéticos, em estudos de polimorfismos, entre outros (CLAS *et al.*, 1999; GIRON, 2002; ROBERTS *et al.*, 2002; THOMPSON, 2000; WESOLOWSKI, 1992).

Estudos de Pré-formulação

Os estudos de pré-formulação compreendem importantes ensaios aplicados tanto a fármacos novos como a substâncias ativas em uso. Na etapa do desenvolvimento das suas

formas farmacêuticas, é fundamental que sejam determinadas certas propriedades físicas e químicas da substância em questão, além de outras propriedades derivadas e que são relacionadas, especialmente, ao comportamento do fármaco na forma de partículas primárias sólidas. Estes conhecimentos são fundamentais durante a etapa de formulação (ANSEL *et al.*, 2000; WELLS, 1988). Alguns destes estudos podem ser realizados com o auxílio de métodos termo-analíticos, como é o caso do estudo do comportamento térmico de substâncias, tais como fármacos e adjuvantes, e do estudo da interação entre fármacos e adjuvantes (WADKE *et al.*, 1990; WELLS, 1988).

Estudos de interação fármaco / adjuvantes

Além de estarem associados ao estudo de substâncias ativas novas, os estudos de interação entre fármacos e adjuvantes também são empregados em estudos de otimização de formulação para fármacos já existentes (MURA *et al.*, 1998a). Estes estudos são fundamentais nesta etapa de desenvolvimento, já que há muito tempo abandonou-se a idéia de que adjuvantes são substâncias inertes química e farmacologicamente, devido ao fato de que estas podem ter influência na segurança e na eficácia do produto final (PIFFERI *et al.*, 1999).

A calorimetria exploratória diferencial e suas variações correspondem ao método termo-analítico mais empregado na execução destes estudos, devido à rapidez com que fornece resultados, empregando quantidades de amostra relativamente pequenas (2 a 10 mg). Os métodos convencionais demandam quantidades de amostras maiores e condições de estocagem em elevadas temperaturas, durante meses, sendo que a amostra deve ser analisada sistematicamente utilizando métodos de estabilidade adequados (BOTHÁ & LÖTTER, 1990; BRUNI *et al.*, 2002; COTTON *et al.*, 1987).

É necessário salientar, porém, que os métodos termo-analíticos não substituem os ensaios usuais, devendo ser usados a fim de se conhecer o comportamento das amostras avaliadas e para orientar a execução dos ensaios convencionais. Os resultados obtidos devem ser observados com critério, pois, nem todas as interações observadas pela DSC se traduzem em incompatibilidades farmacêuticas relevantes (BROWN *et al.*, 1999; GIRON, 1998b).

Quando da avaliação de interações entre fármacos e adjuvantes através de métodos termo-analíticos, utilizam-se misturas binárias do fármaco estudado e os diversos adjuvantes

presentes na formulação (WELLS, 1988; WELLS, 2002; WADKE *et al.*, 1990). Para tanto, usualmente são utilizadas diversas proporções de massa entre os componentes. Relações molares ou estequiométricas são também empregadas, porém com menor frequência, já que a diferença entre as distintas massas moleculares das substâncias estudadas podem ser bastante acentuadas. Um grande número de polímeros é utilizado como adjuvantes, e, como é sabido, estes não apresentam massa molecular única. Em relação às proporções de massa que devem ser empregadas, a literatura é bastante discordante, o que denota o caráter empírico destes ensaios.

De acordo com Wells (1988), devem ser preparadas misturas físicas em proporções iguais de massa (1:1) entre o fármaco e o adjuvante, pois, assim, é maximizada a possibilidade da ocorrência de interações. Já Wadke e col. (1990) recomendam a avaliação de misturas fármaco/adjuvantes nas proporções 1:3, 1:1 e 3:1 (m/m), pois seria uma forma de evitar falsas interações.

Nos estudos de interações, a DSC é normalmente empregada associada a outras técnicas, usualmente espectroscópicas, pois assim é possível obter dados mais robustos. Não obstante, há relatos de trabalhos onde somente a DSC é empregada.

Através desta estratégia ARMIJO (2003) conseguiu demonstrar que a interação entre a isoniazida e o manitol não era de origem química, mas sim física, permitindo comprovar a formação de um eutético (fig. 14).

Em 1990, Botha e Lötter avaliaram a possibilidade de ocorrência de interações entre o fármaco naproxeno e diversos adjuvantes utilizados em comprimidos, mediante a preparação de misturas 1:1. Foram observadas diversas interações, baseadas no desaparecimento ou no deslocamento do pico endotérmico, referente à fusão do fármaco, com os adjuvantes crospovidona e estearato de magnésio, entre outros. Os autores, porém, afirmam que os estudos não podem ser conclusivos, devido à não elucidação dos tipos de interações entre o fármaco e os adjuvantes.

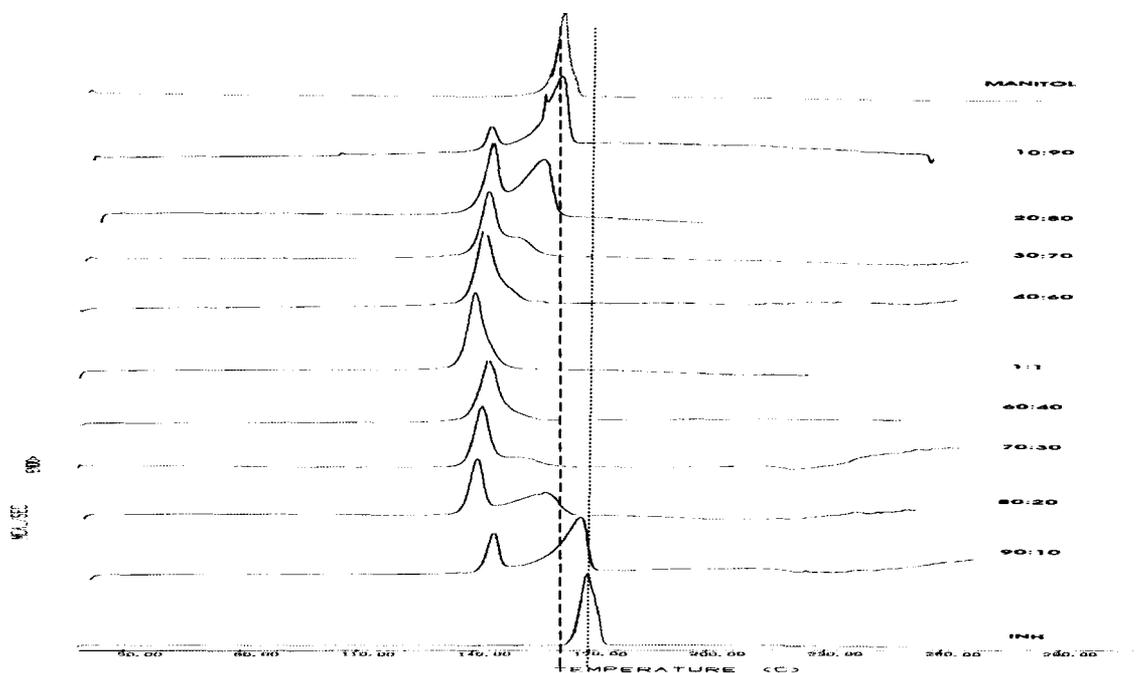


Figura 14 – Interação entre a isoniazida e o manitol, avaliada por DSC, através de misturas binárias em proporções ponderais mostrando os pontos de fusão originais da isoniazida (---) e do manitol (—) (ARMIJO, 2003)

Na avaliação de possíveis interações entre um fármaco e adjuvantes, o mais adequado é empregar os métodos termo-analíticos sempre associados a uma ou mais técnicas. A calorimetria exploratória diferencial, como técnica mais empregada, freqüentemente é associada a outros métodos térmicos, como a análise termomecânica (TMA), a termogravimetria (TGA), a análise térmica diferencial (DTA), a termoptometria, a termomicroscopia e a microcalorimetria. Como métodos não-térmicos, costuma-se usar os espectroscópicos como a ressonância magnética nuclear (RMN), a de massas (MS), o infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), o infravermelho de Raman, além da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a difratometria de raios-X (XRD), entre outros (ARMIJO, 2003; BALESTRIERI *et al.*, 1996; GIORDANO *et al.*, 2002; HARTAUER & GUILLORY, 1991; MURA *et al.*, 1998a; MURA *et al.*, 1998b; POKHARKAR *et al.*, 2002; RAMBAUD *et al.*, 1990).

Em estudo no qual foi avaliada a interação dos fármacos etasilato e fluconazol frente à lactose, Dharwadkar e col. (2003) utilizaram as técnicas de DSC, além da XRD, para realização dos ensaios. Foram preparadas misturas físicas

binárias nas proporções ponderais de 1:1, e, pela análise por DSC, foram constatadas fortes interações dos fármacos com o adjuvante, devido ao aparecimento de picos endotérmicos distintos aos picos referentes às fusões dos fármacos e do adjuvante. Pela análise dos difratogramas foi possível concluir que as interações observadas são de natureza química, o que desaconselha o uso deste adjuvante em formulações destes fármacos, salientando ainda que a XRD forneceu evidências adicionais para a elucidação das interações.

A associação de mais de uma técnica nos estudos de interação pode trazer algumas adversidades, decorrentes da não confirmação dos resultados, ora por parte dos métodos termo-analíticos, ora por parte dos métodos não-térmicos.

Em 2002, Pokharkar e col. realizaram um estudo para verificar a compatibilidade entre a carbamazepina e uma série de adjuvantes empregados em comprimidos, no qual as misturas ponderais binárias (1:5 e 5:1) foram submetidas à temperatura de 55 °C, durante 3 semanas. Para a avaliação desta análise foram empregadas as técnicas de DSC, além da FT-IR e da XRD. Como resultados, a carbamazepina, de acordo como a

DSC, apresentou interações com o manitol, o amido, o ácido esteárico e a celulose microcristalina. No entanto estas observações não foram confirmados pelo FT-IR e pela XRD, levando aos autores a recomendar sempre o uso de métodos não-térmicos associados à DSC, neste tipo de avaliação.

Em estudo de pré-formulação, um novo β -lactâmico tricíclico, o GV118819x (Glaxo-SmithKline), foi avaliado quanto à possível interação frente aos adjuvantes povidona, lactose e estearato de magnésio, por meio da preparação de misturas binárias fármaco / adjuvante em proporções de 80:20 e 20:80 (m/m) e submetidas a diferentes condições de umidade e temperatura. Foram utilizadas, para este estudo, as técnicas de STA (TGA-DSC), FT-IR, XRD e MEV. Como resultados foram constatadas interações do fármaco com a lactose e com a povidona, em diversos graus, dependendo das condições as quais foram submetidas as misturas. Neste estudo, as técnicas não-térmicas confirmaram os resultados da STA, à exceção do resultado da mistura entre a droga experimental e o estearato de magnésio, submetida à elevada umidade. A STA apontou interações que não foram confirmadas pelas demais técnicas, o que levou aos autores a salientar a maior sensibilidade do método térmico em relação aos métodos não-térmicos (ORLANDI *et al.*, 2002).

Caracterização físico-química e térmica de fármacos

Antes mesmo da etapa de formulação é muito importante levantar informações sobre as propriedades físico-químicas dos fármacos e sobre o comportamento térmico dos mesmos, as quais, entre outros aspectos, estarão relacionadas com a decomposição destes. Os dados adquiridos nesta fase serão extremamente importantes em decisões críticas relacionadas às etapas subseqüentes do desenvolvimento. Dentro deste panorama, os métodos termo-analíticos encontram grande utilidade (LUNER *et al.*, 2001; WELLS, 1988).

Na literatura, encontram-se muitos trabalhos que empregam principalmente a DSC e a TGA, na avaliação destas propriedades, em fármacos novos ou não. Alguns dos fármacos estudados são: o ibuprofeno (LERDKANCHANAPORN & DOLLIMORE, 1997), o verapamil e o galopamil (RUSTICHELLI *et al.*, 1999), a nimesulida (FALLAVENA & SCHAPOVAL, 1999), o secnidazol (de ARMAS *et al.*, 2000), a fosfomicina (TOMASSETTI *et al.*, 2001), o captopril (ALEXANDER *et al.*, 2001), a oxibutidina (LUNER *et al.*, 2001) e a isoniazida (ARMIJO, 2003). O estudo do comportamento térmico também já foi

relatado para substâncias de origem natural, como terpenos, visando obter dados a respeito da estabilidade dos mesmos (MACEDO *et al.*, 1999).

Uma aplicação específica do estudo do comportamento térmico está na avaliação da cinética de decomposição de fármacos. Rodante e col. (2002b), utilizando a análise termogravimétrica, realizaram uma avaliação dos parâmetros cinéticos de decomposição de algumas penicilinas (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina), visando determinar as energias de ativação relacionadas com as diversas etapas deste processo. A utilidade deste tipo de estudo consiste em fornecer importantes informações a respeito da estabilidade destas substâncias, em relação aos mecanismos envolvidos na degradação das mesmas.

Estudo de sólidos cristalinos

Muitos fármacos e adjuvantes são encontrados em mais de uma forma de organização cristalina, e, dependendo do tipo de arranjo, apresentam distintas propriedades físico-químicas que afetarão, por exemplo, a cor, a solubilidade, a estabilidade e a reatividade química destas substâncias, fatores extremamente relevantes no desenvolvimento de formas farmacêuticas. Os sólidos cristalinos podem existir na forma de polimorfos, de solvatos e de hidratos (GIRON, 1995; GRANT *et al.*, 2001). Os métodos termo-analíticos, como a DSC e a TGA, associados a métodos como os espectroscópicos, apresentam grande utilidade na determinação destes diversos estados cristalinos.

Em relação ao estudo do polimorfismo, muitos são os exemplos de fármacos que apresentam mais de uma forma polimórfica, como é o caso da carbamazepina, da ampicilina, do paracetamol e do ácido acetilsalicílico, além de adjuvantes, como certos derivados da celulose, a lactose e o estearato de magnésio (GIRON, 1995). Alguns exemplos que mostram a aplicação da DSC são os estudos da influência da granulação da carbamazepina (OTSUKA *et al.*, 1999), das formas polimórficas da famotidina (NAJIB *et al.*, 1988) e do processo de secagem e arrefecimento no fluconazol (DHARWADKAR *et al.*, 2003).

Os solvatos e os hidratos podem ser formados durante o processo de cristalização de fármacos. Enquanto ocorre a formação do arranjo cristalino, moléculas do solvente podem ficar retidas passando a fazer parte da estrutura cristalina do fármaco, o que afetará as suas propriedades físico-químicas. Hidratos são formados quando o solvente de cristalização é a água (GIRON, 1995; GRANT *et al.*, 1995). Diversos trabalhos mostram a aplicação destes

métodos, como na caracterização de solvatos por meio da técnica acoplada TGA/FT-IR (BUGAY & RODRIGUEZ, 1997), na caracterização da ampicilina triidratada (SURYANARAYANAN *et al.*, 1998) e dos hidratos da azitromicina (PANCHAGNULA *et al.*, 2002), utilizando DSC, entre outros.

Aplicações na Indústria Farmacêutica

Os métodos termo-analíticos, na Indústria Farmacêutica, não se constituem em técnicas alternativas e sim em uma realidade na rotina diária da produção. Isto se deve ao custo das análises por estes métodos, o qual, em relação aos não-térmicos é relativamente menor, mas principalmente ao grande volume de informações que, de forma rápida, é obtido, fato extremamente desejável (GIRON, 2002; WESOLOWSKI, 1992).

Técnicas como a DSC e a TGA e suas variações (STA, MDSC, PDSC, etc.), encontram grande aplicação principalmente nos setores do controle de qualidade (GIRON, 2002; WESOLOWSKI, 1992), abrangendo, entre outros, os seguintes objetivos:

- caracterização de fármacos e adjuvantes;
- avaliação de produtos intermediários e acabados – teor de umidade, análise quantitativa e qualitativa dos componentes da formulação;
- controle de processos - avaliação do efeito de etapas tecnológicas nas características dos produtos (cominuição, micronização, mistura,

agregação por via úmida, secagem, compressão, etc.), e

- avaliação da estabilidade de produtos acabados.

São freqüentes os trabalhos que demonstram a aplicação destas técnicas, dentre os quais alguns exemplos são o estudo da homogeneidade de lotes de comprimidos de atenolol (PYRAMIDES *et al.*, 1995), a avaliação da decomposição do ácido ascórbico em comprimidos (DOLLIMORE *et al.*, 1996), a avaliação do comportamento térmico de comprimidos de probenecida (ELDER & ROSEN, 1996), o estudo da estabilidade de comprimidos de prednisona (MACEDO *et al.*, 2001), estudos de cinética na avaliação da estabilidade e da compatibilidade de medicamentos (RODANTE *et al.*, 2001; RODANTE *et al.*, 2002a), o controle de qualidade de comprimidos de tiabendazol e cimetidina (MACEDO *et al.*, 2002a; MACEDO *et al.*, 2002b).

Outras aplicações

Outras aplicações dos métodos termo-analíticos são relatadas, como mostra a tabela 3. Cabe salientar que estas aplicações são encontradas com a mesma freqüência em relação às descritas nos itens anteriores, ratificando a importância das análises térmicas nas Ciências Farmacêuticas.

Tabela 3: Outras importantes aplicações dos métodos termo-analíticos nas Ciências Farmacêuticas.

Área	Objetivos	Referências
Desenvolvimento de sistemas dispersos	nanopartículas. Análise das interações fármaco/ nanopartículas	GUTERRES <i>et al.</i> , 2001; GUYOT & FAWAZ, 1998; BASSANI <i>et al.</i> , 2003.
	ciclodextrinas. Avaliação da formação de complexos de inclusão.	MURA <i>et al.</i> 2002; BROWN <i>et al.</i> 2002; BETTINI <i>et al.</i> 2002.
Tecnologia Farmacêutica	caracterização de pós.	CRAIG <i>et al.</i> 2003
	inclusão de fármacos em materiais porosos.	DANJO <i>et al.</i> , 2001
Sistemas transdérmicos	avaliação e estudos de mecanismos de penetração cutânea	BARRY, 1987; GUYOT & FAWAZ, 2000; LI <i>et al.</i> , 2002
Dispersões sólidas	avaliação e caracterização de dispersões sólidas fármaco/fármaco e fármaco/adjuvante.	AOKI <i>et al.</i> , 1997; MARÍN <i>et al.</i> , 2002; GRANT <i>et al.</i> , 2002.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, K.; HUANG, Y.; CHENG, Y.; DOLLIMORE, D. The Thermal Analysis Study of the Drug Captopril. *Thermochimica Acta*, v. 367-368, p. 43-58, 2001.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. cap. 5, p. 116. Tradução da 6ª ed. em inglês.
- AOKI, S.; OKAMOTO, A.; DANJO, K.; SUNADA, H.; OTUKA, A. Compatibility of Ibuprofen and Ethenzamide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 6, n. 23, p. 561-565, 1997.
- ARMIJO, C.J.V. **Aplicação de métodos termoanalíticos e espectroscópicos na avaliação do comportamento do fármaco isoniazida frente a adjuvantes tecnológicos**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFRGS, 2003. Dissertação de Mestrado.
- BALESTRIERI, F.; MAGRI, A. D.; MAGRI, A. L.; MARINI, D.; SACCHINI, A. Application of Differential Scanning Calorimetry to the Study of Drug-excipient Compatibility. *Thermochimica Acta*, v. 285, p. 337-345, 1996.
- BARRY, B.W. Mode of Action of Penetration Enhancers in Human Skin. *Journal of Controlled Release*, v. 6, p. 85-97, 1987.
- BASSANI, V.L.; KOESTER, L.S.; XAVIER, E.R.; MAYORGA, P. Influence of β -cyclodextrin complexation of carbamazepine release from hydroxy propyl methylcellulose tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 55, p. 85-91, 2003.
- BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIOLIERI, S.T.; CAVALHEIRO, E.T.G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. *Química Nova*, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.
- BETTINI, R.; CVETKOVSKII, A.; TASIC, L.; STUPAR, M.; CASINI, I.; ROSSI, A.; GIORDANO, F. Thermal Properties of Binary Mixtures of β -cyclodextrin with Carbamazepine Polymorphs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.68, p. 669-678, 2002.
- BOTHA, S.A.; LÖTTER, A.P. Compatibility Study Between Naproxen and Tablet Excipients Using Differential Scanning Calorimetry. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 4, n. 16, 673-683, 1990.
- BROWN, M.E. (Ed.) **Introduction to Thermal Analysis**. 1st. ed. London: Chapman and Hall, 1988.
- BROWN, M.E.; ANTUNES, E.M.; GLASS, B.D.; LEBETE, M. WALKER, R.B. DSC Screening of Potencial Prochlorperazine-Excipient Interaction in Preformulation Studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 56, p. 1317-1322, 1999.
- BROWN, M.E.; GLASS, B. D.; WORTHINGTON, M. S. Binary Systems of Nifedipine and Various Cyclodextrins in the Solid State. Thermal, FTIR, XRD Studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 68, p. 631-646, 2002.
- BRUNI, G.; AMICI, L.; BERBENNI, V.; MARINI, A.; ORLANDI, A. Drug-excipient Compatibility Studies – Search of Interaction Indicators. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 68, p. 561-573, 2002.
- BUGAY, D.E.; RODRIGUEZ, C. Characterization of Pharmaceutical Solvates by Combined Thermogravimetric and Infrared Analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 86, n. 2, p. 263-266, 1997.
- CANOTILHO, J.; SOUSA, A.T.B; CUNHA PINTO, J.A.M. Análise Térmica. Interesse em Tecnologia Farmacêutica. *Revista Portuguesa de Farmácia*, v. 42, n. 4, p. 5-12, 1992.
- CLAS, S.D.; DALTON, C.D. HANCOCK, B.C. Differential Scanning Calorimetry: Applications in Drug Development. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, v. 2, n. 8, p. 311-319, 1999.
- COTTON, M. L.; WU, D. W.; VADAS, E. B. Drug-excipient Interaction Study of Enalapril Maleate Using Thermal Analysis and Scanning Electron Microscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 40, p. 129-142, 1987.
- CRAIG, D.Q.M.; COLEMAN, N.J. Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry: A Novel Approach to Pharmaceutical Thermal Analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 135, p. 13-29, 1996.
- CRAIG, D.Q.M.; MURPHY, J.R; ANDREWS, C.S. Characterization of the Thermal Properties of Powder Particles Using Microthermal Analysis. *Pharmaceutical Research*, v. 20, n. 3, p. 500-507, 2003.
- CRUCIBLES in thermal analysis. *User Com*, June, p. 1-3, 1997. Disponível em: <[www.astrascientific.com/Mettler%20PDF%20File/userc 5e.pdf](http://www.astrascientific.com/Mettler%20PDF%20File/userc%205e.pdf)>. Acesso em: 20.fev.2004.
- DANJO, K.; NAGATA, K.; OKAMOTO, H. Naproxen Particle Design Using Porous Starch.

Drug Development and Industrial Pharmacy, v.4, n. 27, p. 287-296, 2001

DANLEY, R.L. New Heat Flux DSC Measurement Technique. **Thermochimica Acta**, v. 395, p. 201-208, 2003.

DE ARMAS, H. N.; RIVERA, A. B.; HERNÁNDEZ, R. G.; ELIZÁSTEGI, D. M. C.; LOSADA, M. V. Physico-chemical and Solid-state Characterization of Secnidazole. II **Fármaco**, v. 55, p. 700-707, 2000.

DHARWADKAR, S. R.; DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M. Preformulation Compatibility Studies of Etamsylate and Fluconazole Drugs with Lactose by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 71, p. 651-658, 2003.

DIBBERN, H.W.; WIRBITZKI, E. (Hrsgb.). **UV und IR Spektren wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe**. Aulendorf: Cantor, 1978. 4 v.

DODD, J.W.; TONGE, K.H. **Thermal Methods**. Chichester: John Wiley & Sons, 1987.

DOLLIMORE, D.; LERDKANCHANAPORN, S.; ALEXANDER, K. S. A Thermogravimetric Study of Ascorbic Acid and its Excipients in Pharmaceutical Formulations. **Thermochimica Acta**, v. 284, p. 115-126, 1996.

ELDER, J. P.; ROSEN, L. A. The Thermal Behavior of Probenecid Tablets. An Example of the Thermoanalytical Complexity Encountered in the Pharmaceutical Industry. **Thermochimica Acta**, v. 282/283, p. 469-482, 1996.

FALLAVENA, P.R.; SCHAPOVAL, E.E. Thermal Behavior of Nimesulide. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 80, n. 3/4, p. 49-50, 1999.

FLYNN, J.H. Analysis of DSC Results by Integration. **Thermochimica Acta**, v. 217, p. 129-149, 1993.

GIORDANO, F.; ROSSI, A.; BETTINI, R.; SAVIOLI, A.; GAZZANIGA, A.; NOVÁK, C. Thermal Behavior of Paracetamol-polymeric Excipients Mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 575-590, 2002.

GIRON, D. Characterization of pharmaceuticals by thermal analysis. **American Pharmaceutical Review**, p. 53 - 61. s/d.

GIRON, D. Application of Thermal Analysis in the Pharmaceutical Industry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 4, n. 6, p. 755-770, 1986.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.

GIRON, D. Contribution of Thermal Methods and Related Techniques to the Rational Development of Pharmaceuticals. Part 1. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 6, p. 191-199, 1998a.

GIRON, D. Contribution of Thermal Methods and Related Techniques to the Rational Development of Pharmaceuticals. Part 2. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 6, p. 262-268, 1998b.

GIRON, D. Thermal Analysis, Microcalorimetry and Combined Techniques for the Study of Pharmaceuticals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1285-1304, 1999.

GIRON, D. Applications of Thermal Analysis and Coupled Techniques in Pharmaceutical Industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.

GRANT, D.J.W.; VIPPAGUNTA, S.R.; BRITAIN, H.G. Crystalline Solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 3-26, 2001.

GRANT, D. J. W.; VIPPAGUNTA, S. R.; MAUL, K. A.; TALLAVAJHALA, S. Solid-state Characterization of Nifedipine Solid Dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 236, p. 111-123, 2002.

GUTERRES, S.S.; MÜLLER, C.R., SCHAFFAZICK, S.R.; POHLMANN, A.R.; de LUCCA FREITAS, L.; PESCE da SILVEIRA, N. DALLA COSTA, T. Spray-dried Diclofenac-loaded Poly(ϵ -caprolactone) Nanocapsules and Nanospheres and Physicochemical Characterization. **Pharmazie**, v. 56, n. 11, p. 864-867, 2001.

GUYOT, M.; FAWAZ, F. Nifedipine loaded-polymeric microspheres: preparation and physical characteristics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 175, p. 61-74, 1998.

GUYOT, M.; FAWAZ, F. Design and in Vitro Evaluation of Adhesive Matrix for Transdermal Delivery of Propranolol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 204, p. 171-182, 2000.

HAINES, P.J. **Thermal Methods of Analysis. Principles, Application and Problems**. London: Chapman & Hall, 1995.

HARTAUER, K.J.; GUILLORY, J.K. A Comparison of Diffuse Reflectance FT-IR Spectroscopy and DSC in the Characterization of a Drug-Excipient Interaction. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 4, n. 17, p. 617-630, 1991.

HATAKEYAMA, T.; QUINN, F.X. **Thermal Analysis and Applications to Polymer Science**. 2nd ed. Chichester: Wiley, 1999.

- JACOBSON, H.; REIER, G. Application of Differential Thermal Analysis to Compatibility and Stability in Penicillin-Stearic Mixtures. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 5, p. 631-633, 1969.
- LERDKANCHANAPORN, S.; DOLLIMORE, D. A Thermal Analysis Study of Ibuprofen. **Journal of Thermal Analysis**, v. 49, p. 879-886, 1997.
- LI, J.; MASSO, J.J.; GUERTIN, J.A. Prediction of drug solubility in an acrylate adhesive based on the drug-polymer interaction parameter and drug solubility in acetonitrile. **Journal of Controlled Release**, v. 83, p. 211-221, 2002.
- LUNER, P.E.; KIRSCH, L.E.; MAJURU, S.; OH, E.; JOSHI, A.B.; WURSTER, D.E.; REDMON, M. Preformulation Studies on the S-Isomer of Oxybutynin Hydrochloride, an Improved Chemical Entity (ICE™). **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 4, n. 27, p. 321-329, 2001.
- MACEDO, R.O.; BARBOSA-FILHO, J.M.; COSTA, E.M.; SOUZA, A.G. Thermal Behavior of Some Terpenoids. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1353-1357, 1999.
- MACEDO, R.O.; de MEDEIROS, A.C.D.; CERVANTES, N.A.B.; GOMES, A.P.B. Thermal Behavior of Prednisone Drug and Tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 745-750, 2001.
- MACEDO, R.O.; DO NASCIMENTO, T. G. Quality Control of Thiabendazole Pre-formulation and Tablets by TG and DSC Coupled to the Photovisual System. **Thermochimica Acta**, v. 6977, p. 1-8, 2002a.
- MACEDO, R.O.; DE SOUZA, F. S.; VERAS, J. W. E. Studies of Cimetidine Pre-formulated and Tablets for TG and DSC Coupled to the Photovisual System. **Thermochimica Acta**, v. 6979, p. 1-8, 2002b.
- MARÍN, M.T.; MARGARIT, M.V.; SALCEDO, G.E. Characterization and Solubility Study of Solid Dispersions of Flunarizine and Polyvinylpyrrolidone. **Il Farmaco**, v. 57, p. 723-727, 2002.
- MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility Study between Ibuprofen and Pharmaceutical Excipients Using Differential Scanning Calorimetry, Hot-stage Microscopy and Scanning Electron Microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 151-163, 1998a.
- MURA, P.; FAUCCI, M.T.; MANDERIOLI, A.; FURLANETTO, S. PINZAUTI, S. Thermal Analysis as a Screening Technique in Preformulation Studies of Picotamide Solid Dosage Forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 8, n. 24, p. 747-756, 1998b.
- MURA, P.; BETTINETTI, G.; FAUCCI, M. T.; SORRENTI, M.; SETTI, M. Interaction of Naproxen with Noncrystalline Acetyl β - and Acetyl γ -cyclodextrins in the Solid and Liquid State. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, p. 21-29, 2002.
- O'NEILL, M.J. Measurement of Exothermic Reaction by Differential Scanning Calorimetry. **Analytical Chemistry**, v. 47, n. 4, p. 630-637, 1975.
- ORLANDI, A.; BRUNI, G., AMICI, L.; BERBENNI, V.; MARINI, A. Drug-excipient Compatibility Studies Search of Interaction Indicators. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 561-573, 2002.
- OTSUKA, M.; OHTANI, H.; OTSUKA, K.; KANENIWA, N. Effect of Humidity on Solid-state Isomerization of Various Kinds of Lactose Grinding. **Journal of Pharmaceutical Pharmacology**, v. 45, p. 2-5, 1993.
- OZAWA, T. Thermal Analysis – Review and Prospect. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 35-42, 2000.
- PANCHAGNULA, R.; GANDHI, R.; PILLAI, O.; THILAGAVATHI, R.; GOPALAKRISHNAN, B.; KAUL, C. L. Characterization of Azithromycin Hydrates. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, p. 175-184, 2002.
- PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and Functionality of Excipients. **Il Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.
- POKHARKAR, V.B.; JOSHI, B.V.; PATIL, V.B. Compatibility Studies Between Carbamazepine and Tablet Excipients Using Thermal and Non-thermal Methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 6, n. 28, p. 687-694, 2002.
- PYRAMIDES, G.; ROBINSON, J.W.; ZITO, W. The Combined use of DSC and TGA for the Thermal Analysis of Atenolol Tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 13, n. 2, p. 103-110, 1995.
- RAMBAUD, J.; KALANTZIS, G.; JOACHIM, J.; PAUVERT, B.; DELABRE, L.; MAURY, L. Analyse spectrale et comportement thermique du P.E.G. 6000 en présence d'antipyrine ou de pyramidon. **Acta Pharmaceutica Helveticae**, v. 65, n. 9-10, p. 280-285, 1990.
- ROBERTS, C. J.; BOND, L.; ALLEN, S.; DAVIES, M. C.; SHIVJI, A. P.; TENDLER, S. J. B.;

WILLIAMS, P. M.; ZHANG, J. Differential Scanning Calorimetry and Scanning Thermal Microscopy Analysis of Pharmaceutical Materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 243, p. 71-82, 2002.

ROBINSON, J.W. Thermal Analysis. In: ROBINSON, J.W. (Ed). **Undergraduate Instrumental Analysis**. 5th ed. New York: Marcel Dekker, 1995.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; CATALANI, G.; TOMASSETTI, M. Application of TA and Kinetic Study to Compatibility and Stability Problems in some Commercial Drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 66, p. 155-178, 2001.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; CATALANI, G.; TOMASSETTI, M. Compatibility between Active Components of a Commercial Drug. II **Farmaco**, v. 57, p. 833-843, 2002a.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; TOMASSETTI, M. Multi-step Decomposition Processes for Some Antibiotics – A Kinetic Study. **Thermochimica Acta**, v. 7097, p. 1-12, 2002b.

ROY, S.; RIGA, A. T.; ALEXANDER, K. S. Experimental Design Aids the Development of a Differential Scanning Calorimetry Standard Test Procedure for Pharmaceuticals. **Thermochimica Acta**, v. 7142, p. 1-6, 2002.

RUSTICHELLI, C.; GAMBERINI, M. C.; FERIOLI, V.; GAMBERINI, G. Properties of the Racemic Species of Verapamil Hydrochloride and Gallopamil Hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 178, p. 111-120, 1999.

SALEKI-GERHARDT, A. AHLNECK; C.; ZOGRAFI, G. Assessment of disorder in crystalline solids, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 101, p. 237-247, 1994.

SURYANARAYANAN, R.; HAN, J.; GUPTE, S. Applications of Pressure Differential Scanning Calorimetry in the Study of Pharmaceutical Hydrates. II. Ampicillin Trihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 170, p. 63-72, 1998.

THOMPSON, K.C. Pharmaceutical Application of Calorimetric Measurements in the New Millenium. **Thermochimica Acta**, v. 335, p. 83-87, 2000.

TOMASSETTI, M.; VECCHIO, S.; RODANTE, F. Thermal Stability of Disodium and Calcium Phosphomycin and the Effects of the Excipients Evaluated by Thermal Analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 1111-1123, 2001.

TURI, E.A.; KHANA, Y.P.; TAYLOR, T.J. Thermal Analysis. In: SIBILIA, J.P. (Ed.) **A Guide to Materials Characterization and Chemical Analysis**. New York: VCH, 1988.

VERDONCK, E.; SCHAAP, K.; THOMAS, L. C. A Discussion of the Principles and Applications of Modulated Temperature DSC (MTDSC). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 192, p. 3-20, 1999.

WADKE, D. A.; SERAJUDDIN, T.M.; JACOBSON, H. Preformulation Testing. In: LIEBERMANN, H.A.; LACHMANN, L.; SCHWARTZ, J.B (Ed.). **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1990.

WELLS, J.I. **Pharmaceutical Preformulation. The Physicochemical Properties of Drug Substances**. Chichester: Ellis Horwood, 1988.

WELLS, J.I. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances. In: **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2002.

WESOLOWSKI, M. Thermoanalytical Methods in Pharmaceutical Technology. **Journal of Thermal Analysis**, v. 38, p. 2239-2245, 1992.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick
Faculdade de Farmácia/UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 Porto Alegre, RS
e-mail: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

Recebido em: 13.12.2003.

Aceito em: 3.2.2004.

Revisto em: 19.5.2004.