



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em
Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em
Medicamentos



TESE DE DOUTORADO

Trissoralen um medicamento de baixa dosagem: Estudos termoanalíticos da compatibilidade do fármaco-excipientes e determinação de parâmetros de qualidade para cápsulas magistrais

NAIANA GONDIM PEREIRA BARROS LIMA

NATAL – RN

2014

NAIANA GONDIM PEREIRA BARROS LIMA

Trissoralen um medicamento de baixa dosagem: Estudos termoanalíticos da compatibilidade do fármaco-excipientes e determinação de parâmetros de qualidade para cápsulas magistrais

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (PGDITM/UFRN), como requisito para obtenção do título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a. Ana Cláudia Dantas de Medeiros

NATAL – RN

2014

Apoio ao Usuário

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN – Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde

Lima, Naiana Gondim Pereira Barros.

Trissoralen um medicamento de baixa dosagem: estudos termoanalíticos da compatibilidade do fármaco-excipientes e determinação de parâmetros de qualidade para cápsulas magistrais / Naiana Gondim Pereira Barros Lima. – Natal/RN, 2014.
273f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão.

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (PGDITM/UFRN).

NAIANA GONDIM PEREIRA BARROS LIMA

TRISSORALEN UM MEDICAMENTO DE BAIXA DOSAGEM: ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DA COMPATIBILIDADE DO FÁRMACO-EXCIPIENTES E DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE QUALIDADE PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (PGDITM/UFRN), como requisito para obtenção do título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Aprovado em 04/04/2014

Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão
Orientador

Prof.^a Dr.^a. Ana Cláudia Dantas de
Medeiros
Co-orientadora

Prof. Dr. Rui Oliveira Macêdo
Examinador - UFPB

Prof. Dr. Fábio Santos de Souza
Examinador - UFPB

Prof.^a. Dr.^a. Maria de Fátima Vitória de
Moura
Examinadora - UFRN

Prof.^a. Dr.^a. Marta Maria da Conceição
Examinadora - UFRN

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, meu grande amor, Ígor Prado, pelo compartilhamento de todos os momentos da minha vida, mais fáceis e mais difíceis, além do seu total apoio, amor e carinho a mim dedicados.

Ao meu filho, Breno Pereira, por todos os seus sorrisos e carinho.

Aos meus pais, Sinedei de Moura e Vânia Gondim, pela dedicação e esforços incondicionais aos meus estudos e que sempre me deram muito amor e carinho.

Ao meu irmão (in memoriam), André Gondim, pelo exemplo de vida, coragem e determinação.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, pelas bênçãos durante a trajetória desta pesquisa e que me ajudou em muitos momentos para que o desânimo, cansaço e angústias fossem embora.

Aos meus pais e irmão (in Memoriam) pelo carinho, apoio e por acreditar sempre que este trabalho seria concluído.

Ao meu esposo pelo total apoio e compreensão nesta etapa da minha vida.

Ao meu filho por ser uma pimenta doce na minha vida.

Aos meus sogros, Dr. Paulo e Dona Margaret, pelo apoio durante este momento tão importante da minha vida.

Ao Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão, meu orientador, que acreditou em mim, exemplo de sabedoria, serenidade, competência e dedicação.

À Prof^a. Dr^a. Ana Cláudia Dantas de Medeiros pela co-orientação, pela amizade e incentivo.

Ao professor Dr. Eduardo Oliveira, meu orientador da iniciação científica, e prof. Dr. Reinaldo de Almeida, meu orientador do mestrado que me proporcionaram momentos de muito aprendizado.

Aos professores do curso de pós-graduação DITM, pelos conhecimentos transmitidos e dedicação permanente aos alunos.

Ao prof. Dr. Euzébio Guimarães pela contribuição com os cálculos quimiométricos e coeficiente de Pearson. E por todas as sugestões e ensinamentos.

Ao prof^a. Dr^a. Ana Paula Gomes pelas sugestões neste trabalho.

Ao prof. Nicolau Castro pelo uso dos equipamentos do Laboratório de Difração e Fluorescência de Raios-X.

Ao Tecbiofar/UFRN pelo uso dos equipamentos de infravermelho

Aos amigos de pós-graduação: Marina, Daniela, Fátima, Mara, Alyne Portella e Aline Cavalcanti pela amizade e apoio recebidos.

As estudantes de iniciação científica: Denise e Thaís pela dedicação e seriedade na execução dos experimentos.

A todos que fazem parte do LCQMed/UFRN, em especial Thereza, Monique, Lilian e Regina, pelos préstimos e convívio amigável, que tornaram mais agradável minha passagem por estes laboratórios.

Ao Laboratório de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos (LCQPF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) pela análise do DSC-fotovisual.

Aos colegas do CERTBIO/UEPB, Cleido, Paulo, Lidiane e Felipe, pelos comentários pertinentes que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

Ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba pela liberação concedida para a realização do meu doutorado.

Aos professores Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em especial as Professoras: Rossana Miranda e Alessandra Teixeira.

Aos grandes amigos, Jorge e Juliana, pelo carinho e apoio, momentos de alegria, palavras amigas e incentivadoras.

Aos amigos Thaís, Suênia, Wagner e Juliana pela amizade e apoio.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho, o meu MUITO OBRIGADA!

*O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.*

“Cora Coralina”

RESUMO

O trissoralen (Tri) é um fármaco de baixa dosagem utilizado no tratamento da psoríase e outras dermatoses. O objetivo do trabalho foi aplicação da análise térmica e técnicas complementares para caracterização, avaliação da estabilidade do trissoralen e dos componentes das formulações farmacêuticas manipuladas. O comportamento térmico do Tri por TG/DTG-DTA em atmosfera dinâmica de ar sintético e nitrogênio evidenciou o mesmo perfil com um pico de fusão seguido de um evento relacionado à volatilização. A partir das curvas TG/DTG observou-se uma única etapa de perda de massa. Ao aquecer o fármaco na estufa nas temperaturas de 80, 240 e 260 °C observou-se que o mesmo não apresentou alterações na sua estrutura química através das técnicas de DRX, CLAE, MIR, MO e MEV. A partir dos estudos cinéticos não-isotérmicos e isotérmicos por TG foi possível calcular a energia de ativação e ordem de reação para o Tri. O fármaco apresentou uma boa estabilidade térmica. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente mostraram que há interação do trissoralen com lauril sulfato sódico na proporção 1:1. Não se observou interação com aerosil, amido pré-gelatinizado, amido glicolato sódico, celulose, croscarmelose, estearato de magnésio, lactose e manitol. A caracterização de três formulações de trissoralen nas concentrações de 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 e 15 mg foi realizada por DSC, TG/DTG, DRX, MIR e NIR. Um método de classificação PCA baseado nos dados dos espectros MIR e NIR das formulações de trissoralen permitiu uma diferenciação bem sucedida em três grupos. A formulação 3 foi a que melhor apresentou o perfil analítico com a seguinte composição de excipientes aerosil, amido pré-gelatinizado e celulose. A energia de ativação do processo de volatilização do fármaco foi determinada nas misturas binárias e formulação 3 por meio dos métodos isoconversional e *fitting*. A mistura binária com amido glicolato sódico e lactose apresentaram diferença nos parâmetros cinéticos em comparação ao fármaco isolado. As técnicas termoanalíticas (DSC e TG/DTG) mostraram ser metodologias promissoras para quantificação do trissoralen pela linearidade obtida, seletividade, não uso de solventes, sem preparo de amostra, rapidez e praticidade.

Palavras-chave: Trissoralen, compatibilidade, formulação, Análise térmica, parâmetros cinéticos.

ABSTRACT

The trioxsalen (Tri) is a low-dose drug used in the treatment of psoriasis and other skin diseases. The aim of the study was applying the thermal analysis and complementary techniques for characterization, evaluation of the trioxsalen stability and components of manipulated pharmaceutical formulations. The thermal behavior of the Tri by TG/DTG-DTA in dynamic atmosphere of synthetic air and nitrogen showed the same profile with a melting peak followed by a volatilization-related event. From the curves TG / DTG is observed a single stage of mass loss. By heating the drug in the stove at temperatures of 80, 240 and 260 °C, it had no change in chemical structure through the techniques of XRD, HPLC, MIR, OM and SEM. From the non-isothermal and isothermal TG kinetic studies was possible to calculate the activation energy and reaction order for the Tri. The drug showed good thermal stability. Studies on drug-excipient compatibility showed interaction of trissoralen with sodium lauryl sulfate 1:1. There was no interaction with aerosol, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, lactose and mannitol. The characterization of three trioxsalen formulations at concentrations of 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 and 15 mg was performed by DSC, TG / DTG, XRD, NIR and MIR. The PCA classification method based on spectral data from the NIR and MIR of trissoralen formulations allows successful differentiation into three groups. The formulation 3 was the one that best showed analytical profile with the following composition of aerosil excipients, pre-gelatinized starch and cellulose. The activation energy of the volatilization process of the drug was determined in binary mixtures and formulation 3 through fitting and isoconversional methods. The binary mixture with sodium starch glycolate and lactose showed differences in kinetic parameters compared to the drug isolated. The thermoanalytical techniques (DSC and TG / DTG) were shown to be promising methodologies for quantifying trioxsalen obtained by the linearity, selectivity, no use solvents, without sample preparation, speed and practicality.

Keywords: Trioxsalen, compatibility, formulation, thermal analysis, kinetic parameters.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura molecular do (a) furano, (b) cumarina (2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona) e (c) psoraleno (furanocumarina).....	34
Figura 2 – Estrutura química do trissoralen.....	35
Figura 3 - Métodos que podem ser utilizados para estudo cinético do estado sólido.....	52
Figura 4 – Curvas DSC do trissoralen referência em cadinhos de alumínio não-hermético e hermético.....	73
Figura 5 – Curvas DSC da amostra de trissoralen obtidas em diferentes razões de aquecimento em cadinhos de alumínio não-hermético (a) e hermético (b)	75
Figura 6 – Curvas DSC do trissoralen com ciclo de aquecimento, resfriamento-aquecimento, obtidas em diferentes programações de aquecimento, em cadinho de alumínio não-hermético (a) método 1 (b) método 2.....	78
Figura 7 – Curvas DSC do trissoralen com ciclo de aquecimento, resfriamento-aquecimento, obtidas em diferentes programações de aquecimento, em cadinho de alumínio hermético (a) método 1 (b) método 2.....	79
Figura 8 – Imagens do DSC-fotovisual do trissoralen, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	81
Figura 9 – Curvas TG/DTG-DTA para padrão referência do trissoralen, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 , massa de amostra 8 mg.....	82
Figura 10 – Curvas DTA para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de N_2 e massa de amostra 8 mg.....	83
Figura 11 – Curvas TG (a) e DTG (b) para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de nitrogênio e massa de amostra 8 mg.....	84
Figura 12 – Curvas DTA para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de ar sintético e massa de amostra 8 mg.....	86
Figura 13 – Curvas TG (a) e DTG (b) para a amostra do Tri, em diferentes	

razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de ar sintético e massa de amostra 8 mg.....	87
Figura 14 – Diagrama isoconversional Flynn-Wall-Ozawa para a amostra de trissoralen em atmosfera de nitrogênio (a) e ar sintético (b).....	90
Figura 15 – Energia de ativação em função da conversão (α) para amostra de trissoralen obtida pelo método de FWO.....	91
Figura 16 – Parâmetros cinéticos calculados para a etapa de perda de massa do trissoralen com diferentes razões de aquecimento: ordem de reação (a,b) energia de ativação, (c, d) e fator de frequência (e,f) sob atmosfera de nitrogênio e ar sintético.....	92
Figura 17 - Parâmetros cinéticos: Energia de ativação (E); fator de frequência (A); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para o trissoralen.....	95
Figura 18. Curvas TG isotérmicas obtidas para o trissoralen em diferentes temperaturas, sob atmosfera de nitrogênio.....	97
Figura 19 – Gráfico de Arrhenius ($\ln t$ vs $1/T$) para amostra do trissoralen a partir dos dados das curvas TG isotérmicas sob atmosfera de nitrogênio, nas variações de 1, 2, 3, 4 e 5 % de perda de massa.....	98
Figura 20 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 2mg, em cinco razões de aquecimento.....	102
Figura 21 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 4mg, em cinco razões de aquecimento.....	103
Figura 22 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 6mg em cinco razões de aquecimento.....	104
Figura 23 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 8 mg em cinco razões de aquecimento.....	105
Figura 24 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 10 mg em cinco razões de aquecimento.....	106
Figura 25 – Curvas TG/DTG para a amostra do Tri, massa 2,4,6,8 e 10 mg na razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ (a) e Curva analítica do Tri obtido por DTG (b)	107
Figura 26 – Curvas DTA para a amostra do Tri, massa 2,4,6,8 e 10 mg na $\beta =$	

10 °C min ⁻¹	108
Figura 27 – Amostras de trissoralen visualizadas em temperaturas ambiente e aquecidas.....	109
Figura 28 - Fotomicrografias obtidas em microscópio óptico do trissoralen em temperaturas ambiente e aquecidas.....	110
Figura 29 - Fotomicrografias obtidas em microscópio eletrônico do trissoralen nas temperaturas ambiente e aquecidas.....	111
Figura 30 – Difratogramas do trissoralen nas temperaturas ambiente e aquecidas.....	112
Figura 31 - Espectros MIR do trissoralen (Tri) referência (a) e amostra (b) em temperatura ambiente.....	114
Figura 32 - Espectros MIR do trissoralen em diferentes temperaturas entre 4000 a 400 cm ⁻¹ (a), 1400 a 900 cm ⁻¹ (b) e Diagrama de dispersão do coeficiente de Pearson para o Tri (c)	116
Figura 33 - Espectros NIR do trissoralen em diferentes concentrações com o insumo inerte KBr.....	117
Figura 34 – Sobreposição dos cromatogramas do trissoralen em diferentes temperaturas.....	118
Figura 35 – Trissoralen recristalizado visualizado em: Placa de Kline (a); Equipamento SDT Q600 (b)	119
Figura 36 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	121
Figura 37 – Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	122
Figura 38 – Difratogramas do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer a temperatura ambiente e aquecidos.....	123
Figura 39 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer a temperatura ambiente e aquecidos.....	125
Figura 40 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + Aer em temperatura ambiente e a correlação de Pearson (r).....	126
Figura 41 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + Aer a 240 e 260 °C em relação a Tri + Aer 25 °C (a)	

e seus respectivos espectros de infravermelho.....	127
Figura 42 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹ ..	128
Figura 43 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	129
Figura 44 – Difratogramas do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos.....	130
Figura 45 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos.....	132
Figura 46 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Trissoralen + Amido glicolato sódico a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)	133
Figura 47 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + AGS a 240 e 260 °C em relação a Tri + AGS 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b).....	134
Figura 48 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG obtidos sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	135
Figura 49 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG obtidas sob atmosfera de N ₂ e β =10 °C min ⁻¹	136
Figura 50 – Difratogramas do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos.....	137
Figura 51 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos.....	139
Figura 52 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + APG a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r).....	140
Figura 53 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + APG a 240 e 260 °C em relação a Tri + APG 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho.....	141
Figura 54 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura	

binária Tri + CM obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	142
Figura 55 – Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	143
Figura 56 – Difrátogramas do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM a temperatura ambiente e aquecidos.....	144
Figura 57 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM a temperatura ambiente e aquecidos.....	146
Figura 58 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Trissoralen + celulose a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r).....	147
Figura 59 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + CM a 240 e 260 $^\circ\text{C}$ em relação a Tri + CM 25 $^\circ\text{C}$ (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b).....	148
Figura 60 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	149
Figura 61 – Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	150
Figura 62 – Difrátogramas do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS a temperatura ambiente e aquecidos.....	151
Figura 63 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS a temperatura ambiente e aquecidos.....	153
Figura 64 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + croscarmelose sódica a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r).....	154
Figura 65 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + CS a 240 e 260 $^\circ\text{C}$ em relação a Tri + CS 25 $^\circ\text{C}$ (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)	155
Figura 66 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	156
Figura 67 – Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}$	

min ⁻¹	157
Figura 68 – Difractogramas do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM a temperatura ambiente e aquecidos.....	158
Figura 69 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM a temperatura ambiente e aquecidos.....	160
Figura 70 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Trissoralen + estearato de magnésio a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)	161
Figura 71 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + EM a 240 e 260 °C em relação a Tri + EM 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b).....	162
Figura 72 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	163
Figura 73 – Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	164
Figura 74 – Difractogramas do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac a temperatura ambiente e aquecidos.....	165
Figura 75 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac a temperatura ambiente e aquecidos.....	167
Figura 76 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + lactose a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r).....	168
Figura 77 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + Lac a 240 e 260 °C em relação a Tri + Lac 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b).....	169
Figura 78 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	170
Figura 79 – Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS obtidas sob atmosfera de N ₂ e β = 10 °C min ⁻¹	172
Figura 80 – Difractogramas do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS a temperatura ambiente e aquecidos.....	173
Figura 81 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ do trissoralen	

(Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS a temperatura ambiente e aquecidos.....	175
Figura 82 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + lauril sulfato sódio a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)	176
Figura 83 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + LSS a 240 e 260 °C em relação a Tri + LSS 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)	177
Figura 84 – Curvas DSC do trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	178
Figura 85 – Curvas TG/DTG trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man obtidas sob atmosfera de N ₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	180
Figura 86 – Difractogramas do trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man a temperatura ambiente e aquecidos.....	181
Figura 87 – Espectros de na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man a temperatura ambiente e aquecidos.....	183
Figura 88 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + manitol a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r).....	184
Figura 89 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + Man a 240 e 260 °C em relação a Tri + Man 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)	185
Figura 90 – Curvas TG/DTG para MB Tri + aerosil, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	186
Figura 91 – Curvas TG/DTG para MB Tri + amido glicolato sódico, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	187
Figura 92 – Curvas TG/DTG para MB Tri + amido pré-gelatinizado, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	187
Figura 93 – Curvas TG/DTG para MB Tri + celulose, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	188
Figura 94 – Curvas TG/DTG para MB Tri + croscarmelose, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	188
Figura 95 – Curvas TG/DTG para MB Tri + estearato de magnésio, em três	

razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	189
Figura 96 – Curvas TG/DTG para MB Tri + lactose, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	189
Figura 97 – Curvas TG/DTG para MB Tri + lauril sulfato sódico, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	190
Figura 98 – Curvas TG/DTG para MB Tri + manitol, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio.....	190
Figura 99 – Diagrama isoconversional Flynn-Wall-Ozawa para as misturas binárias: trissoralen+ aerosil (a); trissoralen+ amido glicolato sódico (b); trissoralen+ amido pré-gelatinizado (c); trissoralen+ celulose (d) trissoralen+ croscarmelose (e); trissoralen+ estearato de magnésio (f); trissoralen+ manitol (g)	192
Figura 100 – Comparação da energia de ativação em função da conversão (α) para Tri e as misturas binárias.....	195
Figura 101 – Energias de ativação média obtidas para o trissoralen e as misturas binárias, pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	202
Figura 102 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para a MB Tri+Aer.....	203
Figura 103 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para a MB Tri + AGS.....	204
Figura 104 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + APG.....	205
Figura 105 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + CM.....	206
Figura 106 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + CS.....	207
Figura 107 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de	

Coats-Redfern para MB Tri + EM.....	208
Figura 108 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + Lac.....	209
Figura 109 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + Man.....	210
Figura 110 - Difrátogramas da formulação 1 (F1) em diferentes concentrações e seu respectivo placebo.....	213
Figura 111 – Difrátogramas da formulação 2 (F2) em diferentes concentrações e seu respectivo placebo.....	214
Figura 112 - Difrátogramas da formulação 3 (F3) em diferentes concentrações e seu respectivo placebo.....	215
Figura 113 – Espectros de infravermelho médio na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ da forma farmacêutica cápsula – formulação 1 de trissoralen a temperatura ambiente.....	216
Figura 114 – Espectros de infravermelho médio na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ da forma farmacêutica cápsula – formulação 2 de trissoralen a temperatura ambiente.....	217
Figura 115 – Espectros de infravermelho médio na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ da forma farmacêutica cápsula – formulação 3 de trissoralen a temperatura ambiente.....	217
Figura 116 – Espectros de infravermelho próximo na região de 4000 a 10000 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 1 de trissoralen a temperatura ambiente.....	219
Figura 117 – Espectros de infravermelho próximo na região de 4000 a 10000 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 2 de trissoralen a temperatura ambiente.....	219
Figura 118 – Espectros de infravermelho próximo na região de 4000 a 10000 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 3 de trissoralen a temperatura ambiente.....	220
Figura 119 - Escores da análise de componentes principais provenientes dos dados de infravermelho médio (MIR) para a formulação 1 (F1),	

formulação 2 (F2) e formulação 3 (F3)	221
Figura 120 - Escores da análise de componentes principais provenientes dos dados de infravermelho próximo (NIR) para a formulação 1 (F1), formulação 2 (F2) e formulação 3 (F3)	222
Figura 121 - Curvas DSC da formulação F1 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	223
Figura 122 - Curvas DSC da formulação F2 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	224
Figura 123 - Curvas DSC da formulação F3 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	225
Figura 124 - Representação gráfica da curva analítica da formulação 3 (F3) de trissoralen obtida por DSC.....	227
Figura 125 - Curvas TG/DTG da formulação F1 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	228
Figura 126 - Curvas TG/DTG da formulação F2 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	229
Figura 127 - Curvas TG/DTG da formulação F3 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	230
Figura 128 - Representação gráfica da curva analítica da formulação 3 (F3) de trissoralen obtida por DTG.....	232
Figura 129 – Curvas TG/DTG para formulação 3 na concentração de 5 mg ,em três razões de aquecimento, massa 8 mg, atmosfera de nitrogênio.....	233
Figura 130 – Curvas TG/DTG para formulação 3 na concentração de 10 mg ,em três razões de aquecimento, massa 8 mg,atmosfera de nitrogênio.....	233
Figura 131 – Diagrama isoconversional Flynn-Wall-Ozawa para formulação 3 de trissoralen: 5mg (a); 10 mg (b)	234
Figura 132 – Energia de ativação em função da conversão (α) para trissoralen e formulação 3.....	236
Figura 133 – Energias de ativação média obtidas para o trissoralen e a formulação 3 (5 e 10 mg), pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	239
Figura 134 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de	

Coats-Redfern para o trissoralen e formulação 3 na concentração de 5 mg.....	240
Figura 135 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para o trissoralen e formulação 3 na concentração de 10 mg.....	241

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos eventos térmicos observados em curvas DSC.....	41
Tabela 2 - As expressões algébricas para os mecanismos mais utilizados nos processos de estado sólido.....	57
Tabela 3 – Substâncias farmacêuticas utilizadas nas formulações farmacêuticas sólidas na forma de cápsula e sua respectiva classificação	63
Tabela 4 - Composição e quantidade dos excipientes nas formulações de trissoralen.....	66
Tabela 5 – Programação do ciclo aquece/resfria/aquece por DSC.....	66
Tabela 6 – Programação de aquecimento por termogravimetria isotérmica.....	67
Tabela 7 - Dados de DSC do Tri em cadinhos de alumínio não-hermético e hermético.....	76
Tabela 8- Efeito da razão de aquecimento sobre a determinação da pureza do trissoralen em cadinho não-hermética e hermética.....	77
Tabela 9 – Dados térmicos obtidos nas curvas TG/DTG do trissoralen, sob atmosfera de nitrogênio.....	88
Tabela 10 – Dados térmicos obtidos nas curvas TG/DTG do trissoralen, sob atmosfera de ar sintético.....	89
Tabela 11 - Dados obtidos das curvas TG isotérmicas da amostra trissoralen para $\Delta m = 1,2,3,4$ e 5%	98
Tabela 12 – Tempo de prateleira em função da temperatura para o trissoralen utilizando a equação da reta.....	99
Tabela 13 – A relação da ordem zero, primeira e segunda para os valores de coeficiente de correlação (r) e a equação da reta para o trissoralen.....	100
Tabela 14 – Valores da constante (k) em função da temperatura para o trissoralen.....	100
Tabela 15 – Dados térmicos (TG/DTG) referente a etapa de perda de massa para o trissoralen, sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	107
Tabela 16 – Parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência para	

o trissoralen.....	118
Tabela 17 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + Aer a temperatura ambiente e aquecidos.....	124
Tabela 18 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos.....	131
Tabela 19 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos.....	138
Tabela 20 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + CM a temperatura ambiente e aquecidos.....	145
Tabela 21 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + CS a temperatura ambiente e aquecidos.....	152
Tabela 22 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + EM a temperatura ambiente e aquecidos.....	159
Tabela 23 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + Lac a temperatura ambiente e aquecidos.....	166
Tabela 24 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + LSS a temperatura ambiente e aquecidos.....	177
Tabela 25 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + Man a temperatura ambiente e aquecidos.....	182
Tabela 26 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + Aer, pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	196
Tabela 27 – Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para MB Tri + APG pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	197
Tabela 28 – Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para MB Tri + AGS pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	197
Tabela 29 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + CM pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	198
Tabela 30 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + CS pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	198
Tabela 31 – Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para MB Tri + EM pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	199
Tabela 32 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + Lac pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	199

Tabela 33 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + LSS pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	200
Tabela 34 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + Man pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	200
Tabela 35 - Valores para os picos de difração observados para o trissoralen na formulação 1 (F1) com as concentrações de 2,5 a 15 mg...	213
Tabela 36 - Valores para os picos de difração observados para o trissoralen na formulação 2 (F2) com as concentrações de 2,5 a 15 mg...	214
Tabela 37 - Valores para os picos de difração observados para o trissoralen na formulação 3 (F3) com as concentrações de 2,5 a 15 mg...	215
Tabela 38 – Resultados dos valores encontrados para a banda referente ao trissoralen nas diferentes formulações, obtidos por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	218
Tabela 39 – Dados de DSC do evento de fusão do trissoralen na formulação 1 em cadinhos de alumínio não-hermética, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	224
Tabela 40 – Dados de DSC do evento de fusão do trissoralen na formulação 2 em cadinhos de alumínio não-hermética, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	225
Tabela 41 – Dados de DSC do evento de fusão do trissoralen na formulação 3 em cadinhos de alumínio não-hermética, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	226
Tabela 42 – Dados térmicos (TG/DTG) referente a etapa de perda de massa para o trissoralen nas formulações 3 (F3), manipuladas em seis concentrações, sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	231
Tabela 43 – Energia de ativação e coeficiente de correlação obtidos pelo método FWO, para o trissoalen e a formulação 3.....	237
Tabela 44 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a formulação 3 de trissoralen (5 mg), pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	238
Tabela 45 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a formulação 3 de trissoralen (10mg), pelas equações de CR, MD, HM e VK.....	238

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

α – fração decomposta
A – Fator de frequência
Aer- Aerosil
AGS – Amido glicolato sódico
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APG- Amido pré-gelatinizado
 β - razão de aquecimento
CL- Cromatografia Líquida
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CM- Celulose microcristalina
CP- Componentes principais
CR - Coats-Redfern
CS – Croscarmelose sódica
DRX - Difração de Raios X
DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA – Análise Térmica Diferencial
DTG – Termogravimetria Derivada
 ΔH – variação de entalpia
 Δm – variação de massa
E – Energia de Ativação
EM – Estearato de Magnésio
FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
FWO- Flynn-Wall-Ozawa
HM - Horowitz-Metzger
IR- Infravermelho
ICTAC – Confederação Internacional de Análises Térmica e Calorimetria
J - Joules
k – Constante de decomposição
K – Temperatura em Kelvin
KBr – Brometo de potássio
Lac – Lactose
LSS – Lauril Sulfato de sódio
Man – Manitol
MB – Mistura binária
MD - Madhusudanam
MIR – Infravermelho Médio
m/m – massa/massa
MO – Microscopia óptica
MEV – Microscopia eletrônica de varredura
n – Ordem da reação
N₂ - nitrogênio

PCA – Análise de Componentes Principais

PUVA – Psoraleno + luz ultravioleta A

NIR – Infravermelho próximo

R - constante dos gases

® - Marca registrada

T – Temperatura

T_{endset} - Temperatura *endset*

T_{onset} – Temperatura *onset*

TG – Termogravimetria

Tri - Trissoralen

T_{pico} - temperatura de pico

UR – Umidade relativa

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A (raio solar)

UR – Umidade relativa

VK - Van Krevelen

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	31
2 REVISÃO DA LITERATURA	34
2.1 Trissoralen	34
2.1.1 Características físico-químicas	34
2.1.2 Indicação Terapêutica	35
2.1.3 Mecanismo de ação	35
2.1.4 Aspectos farmacocinéticos	36
2.1.5 Efeitos adversos e toxicologia	37
2.1.6 Formulações disponíveis no mercado e dosagem usual	37
2.2 Análise Térmica	38
2.2.1 Algumas aplicações da análise térmica em fármacos e medicamentos	41
2.2.1.1 Caracterização	42
2.2.1.2 Avaliação de pureza	43
2.2.1.3 Polimorfismo	44
2.2.1.4 Estabilidade e compatibilidade	46
2.2.1.5 Estudo da cinética da reação de sólidos	49
2.2.1.5.1 Método isoconversional.....	53
2.2.1.5.2 Método <i>fitting</i>	54
2.2.1.6 Pressão de vapor	57
2.3 Técnicas não-térmicas	58
2.3.1 Espectroscopia de infravermelho	59
2.3.2 Difração de raios X	61
3 OBJETIVOS	63
3.1 Objetivo geral	63
3.2 Objetivos específicos	63
4 MATERIAL E MÉTODOS	64
4.1 Material	64
4.1.1 Matérias-primas e padrão de referência	64
4.2 Métodos	65
4.2.1 Preparação da mistura binária	65

4.2.2	Preparação de formulações.....	65
4.2.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) – convencional.....	66
4.2.4	DSC fotovisual.....	67
4.2.5	Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial (TG/DTG-DTA).....	67
4.2.5.1	<u>Estudo cinético</u>	68
4.2.6	Aquecimento das amostras.....	69
4.2.7	Descrição Macroscópica.....	69
4.2.8	Microscopia óptica.....	69
4.2.9	Microscopia eletrônica de Varredura.....	70
4.2.10	Difração de raio X.....	70
4.2.11	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	70
4.2.11.1	<u>Correlação de Pearson</u>.....	70
4.2.12	Espectroscopia do infravermelho próximo (NIR).....	71
4.2.13	Cromatografia Líquida (CL).....	71
4.2.14	Análise de componentes principais.....	72
4.2.15	Local das análises.....	72
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	73
5.1	Trissoralen.....	73
5.1.1	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	73
5.1.1.1	<u>DSC-Convencional</u>.....	73
5.1.1.2	<u>DSC - fotovisual</u>.....	80
5.1.2	Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG)-Análise	
	Termica Diferencial (DTA).....	81
5.1.3	Estudo cinético.....	88
5.1.3.1	<u>Cinética não-isotérmica</u>.....	88
5.1.3.1.1	Determinação dos parâmetros cinéticos pelo método de	
	FWO.....	89
5.1.3.1.2	Determinação dos parâmetros cinéticos pelos métodos de CR,	
	MD, VK e HM.....	92
5.1.3.1.3	Determinação do mecanismo de reação pelo método de Coats-	
	Redfern.....	94
5.1.3.2	<u>Cinética isotérmica</u>.....	96

5.1.3.2.1 Linearização da variação do tempo em relação ao inverso da temperatura	97
5.1.3.2.2 Linearização da constante cinética em relação ao inverso da temperatura.....	100
5.1.4 Variação da massa da amostra nas curvas TG/DTG-DTA.....	101
5.1.5 Descrição Macroscópica.....	108
5.1.6 Microscopia óptica e Microscopia eletrônica de Varredura.....	109
5.1.7 Difração de raio X.....	112
5.1.8 Espectroscopia do infravermelho médio.....	113
5.1.9 Espectroscopia do infravermelho próximo.....	117
5.1.10 Cromatografia líquida.....	118
5.1.11 Recristalização do trissoralen.....	119
5.2 Trissoralen e excipientes.....	120
5.2.1 Estudo de compatibilidade entre o trissoralen e excipientes farmacêuticos.....	120
<u>5.2.1.1 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e aerosil.....</u>	120
<u>5.2.1.2 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e amido glicolato sódio.....</u>	128
<u>5.2.1.3 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e amido pré-gelatinizado.....</u>	135
<u>5.2.1.4 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e celulose microcristalina.....</u>	141
<u>5.2.1.5 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e croscarmelose sódica.....</u>	149
<u>5.2.1.6 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e estearato de magnésio.....</u>	156
<u>5.2.1.7 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e lactose.....</u>	163
<u>5.2.1.8 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e lauril sulfato sódio.....</u>	170
<u>5.2.1.9 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e manitol.....</u>	178
5.2.2 Estudo cinético.....	186
<u>5.2.2.1 Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO).....</u>	191
<u>5.2.2.2 Método de Coats-Redfern (CR), Madhusudanan (MD), Horowitz-</u>	

<u>Metzger (HM) e Van Krevelen (VK)</u>	196
<u>5.2.2.3 Determinação do Mecanismo de Reação</u>	202
5.3 FORMULAÇÃO – CÁPSULAS DE TRISSORALEN	212
5.3.1 Difração de raio X	212
5.3.2 Espectroscopia do infravermelho médio	216
5.3.3 Espectroscopia do infravermelho próximo	218
5.3.4 Análise de componentes principais	220
5.3.5 Calorimetria exploratória diferencial	223
5.3.6 Termogravimetria (TG)/Termogravimetria Derivada (DTG)	227
5.3.7 Estudo Cinético	232
<u>5.3.7.1 Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO)</u>	234
<u>5.3.7.2 Métodos de Coats-Redfern, Madhusudanan, Horowitz-Metzger e Van Krevelen</u>	237
<u>5.3.7.3 Determinação do mecanismo de reação</u>	239
6 CONCLUSÃO	243
REFERÊNCIAS	245
APÊNDICE	273

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados são aqueles preparados na farmácia, a partir das fórmulas inscritas no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa, ou ainda a partir de uma prescrição de profissional habilitado, que estabeleça sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar (BRASIL, 2008).

A escolha destas fórmulas magistrais em relação à especialidade farmacêutica industrial é porque a primeira leva em conta as necessidades terapêuticas de cada paciente, com ajuste da dose e forma farmacêutica, associação de fármacos em uma única formulação ou ainda por não estar disponível o medicamento industrializado (ARAGÓN, 2006).

O fármaco pode ser manipulado em uma variedade de formas farmacêuticas, como cápsulas, supositórios ou géis, entre outros, de acordo com a preferência do médico ou do paciente. Os medicamentos manipulados são utilizados para os mais variados tratamentos, desde os dermatológicos até psiquiátricos e cardíacos (BRASIL, 2012).

Na legislação vigente (BRASIL, 2007) do setor de farmácia magistral, são estabelecidos para os medicamentos de baixa dosagem manipulados procedimentos operacionais de toda a metodologia para a execução do monitoramento do processo magistral.

A cápsula, forma farmacêutica sólida de uso oral, é bastante prescrita em farmácia magistral e apresenta em sua manipulação alguns pontos críticos tais como: pesagem, homogeneização e encapsulamento que podem influenciar diretamente a qualidade do produto. As etapas de pesagem e encapsulamento podem ser verificadas de forma satisfatória ao longo do processo de manipulação de cada fórmula. Entretanto, a etapa de homogeneização não pode ser verificada de forma simples, somente através de ensaios laboratoriais para medir a exatidão e a precisão dessa operação (PONTES, ZAMITH, 2012).

As preparações magistrais são manipuladas para administração imediata ou após um curto período de armazenagem. Entretanto, ainda que para este subtenda-se que o mesmo será utilizado logo após o aviamento da prescrição e somente durante o período correspondente ao tratamento, é necessário manter-se estável

durante todo esse tempo (FRIZON, 2010). E outro fator que se refere a um desvio da qualidade dos produtos manipulados está relacionado à estabilidade física e química da formulação, devido ter pouca informação na literatura sobre incompatibilidade física e química de fármaco e excipiente, para a seleção adequada de excipientes.

A avaliação das interações físicas e químicas entre as substâncias ativas e os excipientes da formulação que podem afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco têm sido realizado através de técnicas termoanalíticas, com destaque para calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG) (BORBA et al., 2014).

O trissoralen é um medicamento de baixa dosagem bastante estudado e pesquisado no que concerne a atividade farmacológica e toxicológica (RUDERISCH *et al.*, 2004; SNELLMAN; RANTANEN; SUNDELL, 2000; HANNUKSELA-SVAHN *et al.*, 1999; COVEN *et al.*, 1999; LEITE *et al.*, 2004; GARG *et al.*, 2010), no entanto, há poucos estudos na literatura em relação a metodologia analítica aplicadas na análise de medicamentos na forma farmacêutica sólida e nenhuma publicação sobre a compatibilidade do trissoralen com excipientes. Desta forma, pesquisas envolvendo métodos analíticos são de fundamental importância e relevantes para otimizar sua análise em laboratórios de controle de qualidade e garantir a qualidade do produto já comercializado.

Os parâmetros da análise qualitativa estão descritos na Farmacopeia America, 36ª edição para matéria-prima de trissoralen através do método UV/Vis e IR e para a forma farmacêutica de comprimidos através da cromatografia em camada delgada. A metodologia analítica para quantificação da matéria-prima e comprimidos são CLAE e espectrofotometria UV/Vis, respectivamente (USP, 2013).

Há trabalhos que descrevem a determinação simultânea do trissoralen e de outras furanocumarinas em cosméticos (creme, loção e xampu) através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Liu *et al.* (2012) realizaram uma quantificação simultânea de quatro furanocumarinas, incluindo 8-metoxicumarina, 5-metoxicumarina, imperatorina e trissoralen através da CLAE com detector de arranjo de diodo, usando metanol:água como fase móvel. Outro estudo (MA *et al.*, 2013) foi realizado para a determinação simultânea de oito furanocumarinas: 8-hidroxipsoraleno, psoraleno, isopsoraleno, 8-metoxipsoraleno, 5-metoxipsoraleno,

imperatorina, isoimperatorina e trissoralen através cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em *tandem*.

Borowska *et al.* (2010) Fang *et al.* (2009) e Vincieri *et al.* (1995) desenvolveram um sistema de liberação de fármaco para os derivados de psoralenos, na qual utilizaram técnicas térmicas para sua caracterização. Um estudo (PATEL, 2009) avaliou a compatibilidade físico-química entre o psoraleno e excipientes de formas farmacêuticas semi-sólidas, creme e gel, através da calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia infravermelha com transformada de Fourier (FTIR).

Neste trabalho, foi aplicada a análise térmica e outras técnicas analíticas como, espectroscopia de absorção do infravermelho, difração de raio X, cromatografia líquida de alta eficiência, microscopia óptica e microscopia eletrônica de varredura. A partir destas técnicas foi possível caracterizar trissoralen em temperatura ambiente e aquecido nas temperaturas de 80, 240 e 260 °C e avaliar a compatibilidade do fármaco e excipientes em um estudo de pré-formulação para uma forma farmacêutica sólida (cápsula). Na qual foram desenvolvidos métodos analíticos para as formulações de trissoralen que é um passo importante para a escolha da formulação ideal com a qualidade analítica desejada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

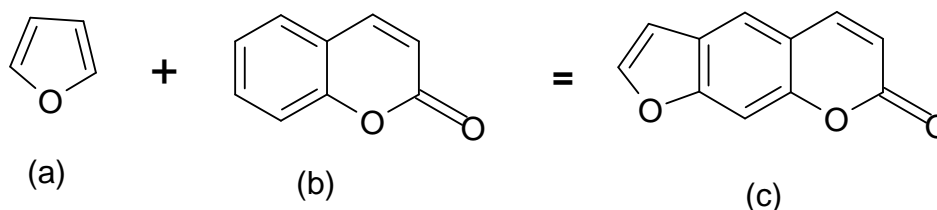
2.1 Trissoralen

O trissoralen (Tri) é um fármaco, que pertence ao grupo de psoraleno substituído, isto é, 4,5',8-trimetilpsoraleno. (HADJIPAVLOU-LITINA *et al.*, 2009; WOLF, THOMAS, 1986). É um fármaco de baixa dosagem, prescrito nas concentrações de 5 e 10 mg. O Tri tem sido utilizado no tratamento da psoríase e outras dermatoses. (STOLK, SIDDIQUI, 1988; LAPOLLA *et al.*, 2011).

2.1.1 Características físico-químicas

Os psoralenos são furanocumarinas que apresentam um composto aromático tricíclico em que a ligação do C₂=C₂ do furano é fundida com a ligação C₆=C₇ do anel aromático da cumarina (figura 1) (KITAMURA; KOHTANI, NAKAGAKI, 2005). São de ocorrência natural ou sintética (CHIMICHI *et al.*, 2002).

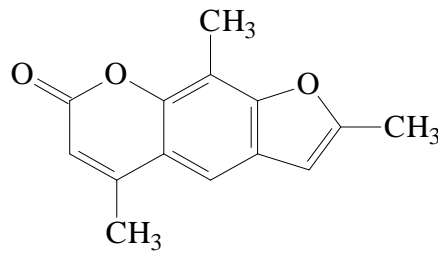
Figura 1- Estrutura molecular do (a) furano, (b) cumarina (2H-1-benzopiran-2-ona) e (c) psoraleno (furanocumarina)



Fonte: KITAMURA; KOHTANI, NAKAGAKI, 2005

O trissoralen é um psoraleno substituído, uma substância sintética. Quimicamente, Tri é identificado como 2,5,9-trimetil-7H-Furo[3,2-g] 1] benzopiran-7-ona, possui a fórmula molecular é C₁₄H₁₂O₃ e massa molecular 228,24 g mol⁻¹ (USP, 2013). A sua estrutura química é mostrado na figura 2.

Figura 2 – Estrutura química do trissoralen



Fonte: USP, 2013

2.1.2 Indicação Terapêutica

Os psoralenos são utilizados como agente estimulador da melanina e fotossensibilizador. O trissoralen tem sido usado em conjunto com irradiação da luz ultravioleta A como um tratamento clínico conhecido como fotoquimioterapia ou terapia PUVA (Psoraleno+UVA) para a psoríase e vitiligo por pelo menos três décadas (CHAKRABARTI *et al.*, 1982; SALO, LASSUS, TASKINEN, 1981; FALABELLA; BARONA, 2009; PACIFICO; LEONE, 2011; FELSTEN, ALIKHAN; PETRONIC-ROSIC, 2011). Os psoralenos são inativos após a administração oral ou tópica, e torna-se ativo quando combinado com a irradiação da luz UVA (WOLFF; THOMAS, 1986)

Väätäinen, Hollmen e Fräki (1995) observaram que em pacientes com psoríase grave houve uma melhora significativa ao tratar com PUVA (banho de Tri), associado com um retinóide oral.

Annamalai *et al.* (1976) e Sehgal (1975) descreveram que o trissoralen é mais potente que o metoxisaleno por acelerar o processo de repigmentação em pacientes com vitiligo.

Há relatos na literatura do seu uso para tratamento de outras doenças dermatológicas, tais como esclerodermia cutânea e linfomas cutâneos de células T (OH *et al.*, 1997).

2.1.3 Mecanismo de ação

Seu mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que seja responsável por um aumento da atividade da tirosinase nos melanócitos

e inibição da síntese de DNA e da divisão celular. Para que atue, é necessária a presença de melanócito e exposição à luz ultravioleta, sendo o efeito fotoprotetor resultante da produção de melanina (KOROKOLVAS, 2013).

Cestari, Pessato e Correa (2007) descreveram que a ação farmacológica dos psoralenos começa pela fotoestimulação, classificada em dois tipos: direta (tipo I) e indireta (tipo II). A reação tipo I ocorre quando o psoraleno excitado pela irradiação UVA reage com o DNA nuclear, membranas das células ou proteínas, transferindo elétrons ou átomos de hidrogênio. Os psoralenos irradiados ligam-se com as bases pirimidínicas do DNA, formando adutos mono e bifuncionais que provocam mutagenicidade, inibem a síntese de DNA e causam morte celular. As reações tipo II são de transferência de energia, com formação de radicais livres: moléculas de oxigênio, ânions superóxidos e radicais hidroxila. Esses radicais quebram as ligações de DNA e são responsáveis pelo dano celular envolvido no desenvolvimento do eritema e das vesículas após a fototerapia (BETHEA *et al.*, 1999).

A fotossensibilização por psoralenos normaliza a diferenciação de queratinócitos alterados, reduzindo a proliferação epidérmica, deprime a infiltração por diversas subpopulações de linfócitos e a expressão e secreção de citocinas, explicando seu efeito terapêutico em diferentes dermatoses (CESTARI; PESSATO; CORREA, 2007; BETHEA *et al.*, 1999).

2.1.4 Aspectos farmacocinéticos

Os psoralenos orais são metabolizados no fígado, pela enzima do citocromo P-450 e a eliminação renal ocorre entre 12-24 horas. Devido ao efeito de primeira passagem, uma pequena alteração na dose do psoraleno pode alterar consideravelmente os níveis plasmáticos (DEENI *et al.*, 2013; HONINGSMANN, 2001).

2.1.5 Efeitos adversos e toxicologia

Os efeitos colaterais dos psoralenos incluem prurido, náuseas e vômito. As principais contra-indicações para seu uso são: doenças hepáticas e renais, doenças fotossensíveis, catarata, glaucoma e câncer de pele (STEINER *et al.*, 2004).

Um estudo realizado nas décadas de 70 e 80 nos hospitais da Finlândia e da Suécia mostrou que o uso do trissoralen aplicado na forma de banho com luz UVA em pacientes com psoríase e outras doenças de pele não aumentou a incidência de câncer de pele (HANNUKSELA-SVAHN *et al.*, 1997). Entretanto, outras pesquisas mostram que há uma incidência de carcinogênese nos pacientes que realizam fotoquimioterapia por longos períodos. Devido as mutações ocasionadas pelas reações do psoraleno com o DNA ou pelo efeito imunossupressivo do tratamento com PUVA (HONINGSMANN, 2001).

O trissoralen aplicado topicamente na forma de banho é uma alternativa mais segura do que o uso sistêmico do metoxisaleno por períodos longos, ambos os tratamentos com a irradiação UVA A (SNELLMAN, RANTANEN, 2001).

Turjanmaa, Salo e Reunala (1985) realizaram um estudo com 50 pacientes com psoríase crônica tratados com PUVA (banho de trissoralen) e 43 pacientes com PUVA (via oral de metoxisaleno). Os dois regimes de tratamento apresentaram resultados semelhantes, onde 75% e 77% dos pacientes tiveram excelente ou uma boa melhora. Náuseas e dor de cabeça ocorreu em 21% dos pacientes que receberam PUVA oral, mas em nenhum foi registrado no grupo PUVA banho. Efeitos colaterais foram encontrados em 30% dos doentes que receberam PUVA banho e em 17% dos pacientes no grupo com PUVA oral.

2.1.6 Formulações disponíveis no mercado e dosagem usual

No mercado internacional, o trissoralen encontra-se sob várias formas farmacêuticas: comprimido, cápsula, solução, gel e creme (LAUHARANTA, 1997; van COEVORDEN *et al.*, 2004; GARG *et al.*, 2010).

O trissoralen na forma tópica é manipulado em loções cremosas ou alcoólicas, a dose varia de 0,1%, em locais de pele mais fina, até 1%, como nas regiões plantares (DUARTE; BUENSE; KOBATA, 2006). Para a administração oral,

existe a especialidade farmacêutica (comprimido) importada nas dosagens de 5 (Dсорalen[®]) e 25 mg (Dсорalen Forte[®]). No Brasil são manipuladas cápsulas de Tri com 5-10 mg (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2011). Há uma publicação de um pedido de patente WO 2013024487 A1 (2013) que se refere a uma formulação tópica de uma associação de fármacos contendo peróxido de benzoíla, enxofre, clobatesol dipropionato e trissoralen para tratar o vitiligo em crianças e adultos (SALAFIA, 2013).

2.2 Análise Térmica

A análise térmica estuda a relação entre a propriedade da amostra e temperatura, na qual a amostra é aquecida ou refrigerada de maneira controlada (ROUQUEROL et al., 2007). As aplicações podem ser divididas em duas categorias: Mudanças físicas como fusão, mudança da fase cristalina, mudança do estado líquido, estudo de polímeros, diagrama de fases, transição vítrea. E reações químicas tais como decomposições e oxidações (GIRON, 2002).

A análise térmica tem sido utilizada em muitos campos, na análise de minerais, substâncias inorgânicas, metais, cerâmicas, materiais eletrônicos, polímeros, substâncias orgânicas, farmacêuticas, gêneros alimentícios e organismos biológicos (OZAWA, 2000).

As técnicas termoanalíticas tradicionais incluem termometria, calorimetria, análise térmica diferencial, análise termomecânica, análise termogravimétrica, análise mecânica dinâmica e análises dielétricas (CHENG *et al.*, 2000).

As técnicas térmicas utilizadas com aplicação na área farmacêutica para a caracterização de fármacos e excipientes são a termogravimetria/ termogravimetria derivada (TG/DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (KHATTAB; AMER; HASSAN, 1982; MACÊDO; SOUZA; MACÊDO, 1997; CHAVES *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.*, 2013; SHAMSIPUR *et al.*, 2013; FULIAS *et al.*, 2013a). Apresentam como vantagens o uso de pequena quantidade de amostra para os ensaios, variedade de resultados em um único gráfico e não requer preparo prévio da amostra para a corrida a ser realizada (ARAÚJO; MOTHÉ, 2003).

A termogravimetria (TG) é uma técnica na qual mede variações da massa em função do tempo e/ou da temperatura, enquanto a amostra é submetida a uma variação de temperatura controlada (BOTTOM, 2008). A amostra é colocada em uma termobalança de alta precisão no interior do forno e pesada de forma contínua durante programação de aquecimento (PLANTE; FERNÁNDEZ; LEIFELD, 2009). As curvas obtidas fornecem a informação sobre a composição e a estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e de resíduos finais (SILVA; PAOLA; MATOS, 2007).

Existem alguns fatores que podem influenciar nos resultados experimentais que afetam o aspecto das curvas TG. Estes fatores pertencem a dois grandes grupos: Os fatores instrumentais são devidos a razão de aquecimento do forno, atmosfera do forno, geometria do suporte de amostras e do forno. E as características da amostra que são devido ao tamanho de partículas, quantidade de amostra, solubilidade dos gases liberados na própria amostra, calor de reação e compactação (IONASHIRO, 2004).

Algumas variações de massa não são observadas pela curva TG. Em tal caso, utiliza-se outra técnica a termogravimetria derivada (DTG) a partir das curvas TG, que corresponde à derivada primeira da variação de massa em relação ao tempo ou temperatura (ARAÚJO *et al.*, 2003).

Na curva DTG observam-se picos, em vez de uma curva gradual da TG, que determinam áreas proporcionais às variações de massa, tornando as informações, visualmente, com melhor resolução. Apesar da curva DTG mostrar as mesmas informações que a TG, aquela permite: a partir da altura do pico, a qualquer temperatura, obter a razão de Δm (variação de massa) naquela temperatura e as áreas dos picos correspondem exatamente à perda ou ganho de massa e podem ser utilizadas em determinações quantitativas; obter as temperaturas correspondentes ao início e final da reação com maior exatidão, e também, na maioria das vezes, calcular a Δm no caso de sobreposição de reações (WENDLANDT, 1986; IONASHIRO, 2004; SILVA; PAOLA; MATOS, 2007).

A termogravimetria quando acoplada a outros sistemas, propiciam mais informações a cerca da caracterização dos produtos gasosos liberados. Podemos citar entre eles: Termogravimetria-Espectrometria de Massa (TG-MS);

Termogravimetria-Cromatografia à Gás e Espectrometria de Massa (TG-CG-MS), Termogravimetria–Infravermelho com transformada de Fourier (TG-FTIR) e Termogravimetria–Infravermelho com transformada de Fourier-Espectrometria de Massa (TG–FTIR–MS) (FUJISHIROA; OKUDAB; HASHIMOTO, 2013; SHEN *et al.*, 2013; AL-FAWAZ; AHAMAD, 2013; MATERAZZIA *et al.*, 2012, ISCHIA *et al.*, 2007; JIAO *et al.*, 2014).

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) mede a diferença na energia fornecida à substância e material de referência, em função da temperatura, quando ambos forem sujeitos a um programa de temperatura controlado (MATOS; MACHADO, 2004). Quando a amostra é submetida a uma alteração da temperatura devido a uma reação endotérmica ou exotérmica em resposta ao aquecimento ou refrigeração, o fluxo de calor diferencial necessário para manter a amostra e a referência na mesma temperatura pode ser medido. Os eventos são expressos na forma de picos.

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica em que a temperatura entre a amostra e um material de referência termicamente estável é monitorada em função do tempo ou temperatura, enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera específica (KLANCNIK; MEDVED; MRVAR, 2010).

DTA similarmente ao DSC é usada para medir o ponto de fusão e calor de fusão e têm sido utilizada há mais de cinco décadas para avaliar as interações entre substâncias (BACON, 1961; SOARES-SOBRINHO *et al.*, 2010) . Vários estudos (COSTA *et al.*, 2013; SOARES *et al.*, 2011; LAVOR *et al.*, 2012) descrevem que estas técnicas podem ser consideradas uma ferramenta valiosa para o primeiro passo de análise da formulação para a escolha do candidato a excipiente. Existem algumas diferenças entre essas duas técnicas. Análise Térmica Diferencial detecta a temperatura (diferença de temperatura), enquanto a Calorimetria Exploratória Diferencial detecta mudanças de entalpia (diferença de fluxo de calor). DTA é uma técnica robusta, mais antiga que o DSC. Por outro lado, DSC é derivado da DTA, é mais sensível, utiliza uma quantidade de amostra cerca de quatro vezes menor do que a utilizada no DTA. Para DTA, a unidade é μV e DSC é em mW. O porta-amostra do DTA é um cadinho aberto de alumina (Al_2O_3), já para DSC é um cadinho de alumínio selado. Ao combinar o DTA ou DSC com uma técnica

complementar, muitas fases sobrepostas podem ser resolvidos e interpretados (HAINES, READING, WILBURN, 1998).

A tabela 1 ilustra os tipos de eventos térmicos mais comuns e a sua classificação que podem ser caracterizados através da obtenção de curvas DSC.

Tabela 1- Classificação dos eventos térmicos observados em curvas DSC

FENÔMENO	VARIAÇÃO DE ENTALPIA	
	Endotérmico	Exotérmico
Físico		
Transição Cristalina	+	+
Fusão	+	-
Vaporização	+	-
Sublimação	+	-
Adsorção	-	+
Desadsorção	+	-
Absorção	+	-
Químico		
Desolvatação	+	-
Desidratação	+	-
Degradação Oxidativa	-	+
Oxidação em atmosfera gasosa	-	+
Redução em atmosfera gasosa	+	-
Reações e óxido redução	+	+
Rações no estado sólido	+	+

Fonte: IONASHIRO, 2004

2.2.1 Aplicações da análise térmica em fármacos e medicamentos

A análise térmica têm se destacado como um método para analisar fármacos e insumos farmacêuticos (FULIAS *et al.*, 2013b; JUHÁSZ *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2013; MACÊDO *et al.*, 1999). Recentes publicações demonstram a importância das técnicas termoanalíticas: termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria de exploratória diferencial (DSC)

para realizar a caracterização, identificação de polimorfismo, avaliação de pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre fármaco e excipientes, estabilidade do ingrediente ativo farmacêutico e do produto e estudar a cinética das reações de estado sólido (CHADA *et al.*, 2014; YOSHIDA *et al.*, 2010; SATHIGARI *et al.*, 2012; KUPETZ *et al.*, 2013, LIN; WANG, 2012; MENDONÇA *et al.*, 2013; RAVIKIRAN *et al.*, 2013).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira o método por TG apresenta as seguintes aplicações: avaliação do comportamento térmico; determinação do teor de umidade e/ou solventes; determinação da temperatura de ebulição e sublimação; determinação da temperatura de decomposição térmica e determinação do teor de cinzas (BRASIL, 2010).

E para técnica do DSC é descrito: a avaliação do fluxo de calor diferencial referente às variações de capacidade térmica e da entalpia das transições de fase de uma substância em função da temperatura, pode ser utilizada para a determinação do ponto e faixa de fusão; determinação da temperatura de sublimação, evaporação e solidificação; determinação da temperatura de transição vítrea; avaliação de polimorfismo, construção de diagrama de fases, determinação da pureza (exceto as substâncias amorfas, os polimorfos instáveis na faixa da temperatura experimental, os compostos que fundem com decomposição térmica e as substâncias que possuem pureza inferior a 95%) (BRASIL, 2010).

2.2.1.1 Caracterização

Na caracterização de fármacos e produtos farmacêuticos é possível identificar e quantificar os eventos térmicos a partir das curvas TG (eventos de perda de massa) e DSC (identificar os processos endotérmicos ou exotérmicos) (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A caracterização do ingrediente ativo farmacêutico é uma etapa importante para o desenvolvimento de formas farmacêuticas e constitui um dos elementos dos estudos de pré-formulação. É essencial que as propriedades físicas e químicas da molécula do fármaco e dos excipientes sejam determinadas. Porque esta informação decide quais caminhos a ser trilhado para o desenvolvimento das formulações (BÖER *et al.*, 2013).

Desde a década de 50, as técnicas termoanalíticas, em especial DTA, DSC e TG, têm sido usadas para caracterizar substâncias farmacêuticas (FORD; MANN, 2012; AUCAMP *et al.*, 2012, BACON, 1961; PRANKERD; ELSABEE, 1995; SOUZA; MACÊDO; VERAS).

Kumar *et al.* (2013a) realizaram uma pesquisa para avaliar as propriedades físico-químicas de vários sais de prazosina: mesilato, besilato, tosilato, camsilato, oxalato e maleato utilizando DSC e TG combinada com outras técnicas analíticas.

Um estudo de caracterização foi realizado para um novo fármaco antimalária o que incluiu a determinação do pKa, solubilidade aquosa, solubilidade de co-solvente, estabilidade do pH, dados térmicos (DSC e TG) e estudos de higroscopicidade preliminar. A partir da determinação das propriedades físico-químicas do fármaco, obtêm-se informações úteis para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica e para a realização da avaliação pré-clínica (DUTTA; STODGHILL; WYANDT, 2011).

Na caracterização de óleos vegetais brasileiros tem sido utilizada a técnica de DSC através de uma programação com ciclos de aquecimento/resfriamento (Samyn *et al.*, 2012). Outro estudo (YANG, 2009) utilizou este método para estudar o comportamento de encapsulamento de ácido fusíico em PLGA e PHBV microesferas. O cadinho de alumínio foi utilizado em um trabalho com três configurações diferentes: aberto, totalmente selado e com uma tampa perfurada para a caracterização térmica de paroxetina (BRUNI *et al.*, 2012).

2.2.1.2 Avaliação de pureza

A determinação da pureza através do método de DSC é baseada no pressuposto de que a presença de impurezas em um determinado material diminui o seu ponto de fusão e alarga a sua faixa de fusão. Baseando-se na equação de Van't Hoff (equação 1), é possível a determinação da fração molar das impurezas X_2 (número de mols das impurezas pelo total de número de mols da amostra) considerando que não há formação de fase sólida durante a fusão (BRASIL, 2010).

$$X_2 = \frac{(T_0 - T_m)\Delta H_f}{RT_0^2} \quad (1)$$

em que T_o é o ponto de fusão da substância pura em graus Kelvin; T_m representa a temperatura de fusão da amostra; ΔH_f é o calor de fusão do principal componente expresso em J mol^{-1} e R é a constante dos gases ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).

A determinação da pureza é oficialmente listada na Farmacopéia Brasileira (2010) no capítulo de métodos gerais no tópico de métodos físicos e físico-químicos.

Silva *et al.* (2007) demonstraram que a técnica termoanalítica é adequada para avaliar a qualidade da matéria-prima e cápsulas de fluoxetina. Na qual, o DSC foi um método rápido para determinação da pureza com resultado encontrado de acordo com compêndio oficial.

Mathkar *et al.* (2009) analisaram a pureza por DSC de 16 padrões de referência farmacêuticos, e foi comparado com o grau de pureza obtido por cromatografia líquida e outras técnicas analíticas. Concluíram que a utilização da técnica térmica para determinar a pureza não é apropriada se a substância não possuir um ponto de fusão agudo, se decompõe na faixa da temperatura definida ou exibe outro evento térmico (s) que interfira com o ponto de fusão do composto.

Pereira (2013) avaliou a pureza de dois hormônios bioidênticos, estradiol e estriol, em diferentes razões de aquecimento (β). E relatou que em β mais altas, devido ao alargamento do pico, o método fica menos exato, com menor valor de pureza.

Na literatura, outras determinações de pureza por DSC para diferentes classes terapêuticas de fármacos foram realizadas (ATTIA; ABDEL-MOETY, 2013, ATTIA; ABDEL-MOETY; ABDEL-HAMID, 2012, ATTIA *et al.*, 2012; ABDEL-RAZEQ *et al.*, 2012; KESTENS *et al.*, 2011; AL-NAHARY *et al.*, 2012; SOARES-SOBRINHO *et al.*, 2010; MACÊDO *et al.*, 2000).

2.2.1.3 Polimorfismo

Ao selecionar a forma sólida mais adequada do fármaco a ser transformado em um produto farmacêutico, deve-se verificar se o fármaco em questão apresenta polimorfismo, solvatomorfismo ou amorfismo.

O polimorfismo são formas cristalinas com a mesma composição química, mas que apresenta diferentes arranjos e/ou conformações da molécula no empacotamento do cristal. Solvatomorfismo são formas cristalinas em que as

moléculas de solvente estão incluídas na estrutura em quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica. E amorfismo é quando os arranjos estão desordenados das moléculas no estado sólido e não apresentam estrutura cristalina (SORRENTI *et al.*, 2012; BRITTAIN, 2012; SHEVCHENKO *et al.*, 2011).

As substâncias que apresentam polimorfismo ou solvatomorfismo podem apresentar as seguintes propriedades afetadas: temperatura de fusão e sublimação, capacidade calorífica, condutividade, volume, densidade, viscosidade, formato do cristal, dureza do cristal, cor, índice de refração, solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade, higroscopicidade e reações em estado sólido (GIRON, 1995; KHANKARI, GRANT, 1995).

Portanto, faz-se necessária a identificação da forma cristalina dos fármacos para garantir um produto farmacêutico com a qualidade tecnológica dentro dos parâmetros estabelecidos. As técnicas que têm sido utilizadas nos últimos 10 anos são: difração de raios X (DRX), métodos espectroscópicos (FT-Raman, infravermelho médio- MIR, infravermelho próximo - NIR, ressonância magnética nuclear – RMN), e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (MA, DU, ZHAO, 2011; WANG *et al.*, 2014).

DSC tem sido muito usado para identificar as formas polimórficas associado a outras técnicas analíticas, como descrito nos trabalhos de Bernardi *et al.* (2013), Liu *et al.*, (2013a), Lang *et al.*, (2013), Rahman *et al.* (2012, Maria *et al.*, (2013) e Perlovich *et al.* (2013).

Shete *et al.* (2010), Maria *et al.* (2013) e Desai (2008) estudaram o comportamento de fármacos polimorfos através do DSC na qual utilizaram um programação de ciclos com aquecimento-resfriamento-aquecimento.

O comportamento térmico de duas formas polimórficas da rifampicina (forma I e forma II) foi estudado por DSC e TG/DTG. Os resultados termoanalíticos mostraram claramente as diferenças entre as duas formas cristalinas (ALVES *et al.*, 2010).

Várias estratégias são utilizadas para aumentar a solubilidade de algumas substâncias farmacêuticas, como exemplo a amorfização. Wojnarowska *et al.* (2013) utilizaram três diferentes técnicas de preparação para converter a indapamida cristalina na forma amorfa. E através das técnicas de DRX e DSC foi confirmada a natureza amorfa do material.

2.2.1.4 Estabilidade e compatibilidade

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo fármaco, mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação (SILVA *et al.*, 2009).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2005).

Os estudos de estabilidade, para determinação do prazo de validade de um produto farmacêutico podem ser do tipo acelerado ou de longa duração. No Brasil, estes estudos são regulamentados pela Resolução nº 1 de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005).

A análise térmica combinada com a abordagem cinética pode ser utilizada, para obter uma estimativa rápida do prazo de validade de um produto farmacêutico no estado sólido. Esta abordagem não pode ser completamente substituída pelos testes tradicionais de longo prazo (VECCHIO, RODANTE, TOMASSETTI, 2001).

As questões relacionadas com a estabilidade no desenvolvimento de medicamentos têm enfatizado na necessidade de melhor compreender as interações físico-químicas do ingrediente ativo farmacêutico. As técnicas termoanalíticas e espectroscópicas têm desempenhado um papel fundamental na caracterização das interações de estado sólido e detecção precoce da compatibilidade de fármaco-excipientes (CHADHA;BHANDARI, 2014)

A caracterização da molécula do fármaco é um passo muito importante na fase de pré-formulação para o desenvolvimento do produto farmacêutico. A interação entre o fármaco e os excipientes usados na formulação são em geral incluídos no estudo pré-formulação, resultando na seleção de excipientes adequados (GOPINATH; NAIDU, 2011).

Os excipientes são todas as substâncias contidas numa forma farmacêutica além do princípio ativo (ROBERSTON, 1999). Apresentam as seguintes funções de garantir a dose, a estabilidade, as propriedades físico-

químicas e a biodisponibilidade apropriado para o fármaco. Os componentes utilizados como excipientes devem apresentar as características exigidas pela sua função tecnológica, mas, como acontece com qualquer substância administrada ao homem, eles devem também corresponder aos requisitos adequados de segurança (PIFFERI; RESTANI, 2003).

Estes adjuvantes farmacêuticos apresentam diversas funções em uma formulação tais como solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes (ALLEN, 2008).

Os excipientes muitas vezes contêm grupos funcionais reativos em sua molécula que podem ocorrer transformações químicas e físicas. As interações podem ocorrer entre excipiente e o princípio ativo e entre excipiente e excipiente e estas interações podem ser de dois tipos: Interação do tipo física que pode modificar, por exemplo, a velocidade da dissolução ou uniformidade da dosagem da formulação sólida. E a interação do tipo química, por outro lado, pode levar a degradação do fármaco e/ou a formação das impurezas de degradação (PIFFERI; RESTANI, 2003).

De acordo com Daniel *et al.* (2013) estas interações podem ocorrer durante a produção ou armazenamento dos produtos farmacêuticos e estas interações podem resultar em mudanças na qualidade e eficiência da formulação. Portanto, estudar a incompatibilidade de fármaco-excipiente é essencial no momento de decidir quais excipientes usar em uma nova formulação ou reformular quando já existir o produto.

Selecionar os excipientes de uma forma farmacêutica sólida como cápsulas e comprimidos é um etapa importante e delicada. Sabe-se que indústrias farmacêuticas e as farmácias de manipulação usam inúmeras e em diversas proporções dos excipientes.

Alguns estudos foram realizados através das técnicas térmicas para avaliar a estabilidade de fármacos como exemplo Júlio *et al.* (2013) realizaram uma pesquisa utilizando misturas físicas do fármaco-excipiente na proporção 1:1 e estas amostras foram armazenadas em condições de estabilidade acelerada (40°C e 75% UR). Os resultados mostraram que todos os cinco excipientes testados apresentaram incompatibilidade por análise de DSC e cromatografia líquida após o teste de estabilidade acelerada.

Pani *et al.* (2012) avaliaram a interação da nateglinida e alguns excipientes por DSC e MIR. Após análise deste resultado, os pesquisadores utilizaram os excipientes compatíveis para o desenvolvimento de uma formulação de comprimido de liberação imediata que apresentou ser estável depois de três meses de estudo da estabilidade acelerada (40 ± 2 °C e $75 \pm 5\%$ UR).

Zoppi *et al.* (2012) investigaram a interação entre a pilocarpina e carbômero a fim de avaliar a influência da complexação sobre a estabilidade do fármaco. Os resultados indicaram que a pilocarpina, na presença do polímero é de 3,3 e 3,5 vezes mais estável a pH7 e pH8, respectivamente, do que o fármaco sem carbômero. O sistema binário foi caracterizado por técnicas de ressonância magnética nuclear, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), difração de raios X, microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise térmica.

Para avaliações da compatibilidade através das técnicas termoanalíticas entre fármaco e excipientes que são usados comumente em produtos farmacêuticos, vários trabalhos têm sido publicados como, por exemplo, Monajjemzadeh *et al.* (2009), Aigner *et al.* (2011), Shantikumar *et al.* (2013), Ceresole *et al.* (2013), Silva *et al.* (2014) e Rathnanand *et al.* (2013).

Mazurek-Wadolowska *et al.* (2013) avaliaram a compatibilidade do paracetamol e de excipientes utilizados na compressão de comprimidos. O estudo mostrou através dos resultados da análise térmica a compatibilidade com todos os excipientes, exceto com a crospovidona. Foi realizado a mistura do fármaco com excipiente antes e depois da compressão e após 6 meses de armazenamento dos comprimidos nas seguintes condições de umidade relativa e temperatura diferentes: 25 ± 2 °C / $40 \pm 5\%$ UR, 25 ± 2 °C / $60 \pm 5\%$ UR, 40 ± 2 °C / $75 \pm 5\%$ UR. Para detectar as possíveis mudanças na estrutura química do paracetamol também foi utilizada a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS).

Interações medicamentosas é evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de ambos (HOEFLER, 2008).

Há estudos que demonstram que ao usar fármacos associados em uma mesma formulação não tem interferência farmacológica e/ou efeitos adversos significativos. Apesar destas informações é necessário realizar estudos de interação físico-química entre os fármacos.

Marinescu *et al.* (2013) estudaram as características físico-químicas dos fármacos isolados, aciclovir e fluocinolona, e suas misturas físicas com diferentes frações molares. Observaram uma reação eutética em todas as curvas DSC em 526 K, seguido por decomposição. Os espectros de infravermelho registrados antes e depois do tratamento com a temperatura confirmaram a decomposição parcial das misturas. Estes dados sugerem a utilização desta mistura binária abaixo da temperatura eutética.

Gomes *et al.* (2013) utilizaram técnicas analíticas para caracterizar possíveis interações entre lamivudina e efavirenz visando o desenvolvimento de um formulação em dose fixa dos mesmos. Através do DSC e análise termo-óptica evidenciaram deslocamentos significativos das temperaturas de fusão dos fármacos na mistura. Os espectros de infravermelho não apresentaram modificações devido a sobreposições de bandas. As análises de ressonância magnética nuclear de estado sólido mostraram mudanças nos valores de deslocamento químico da mistura quando comparados aos dos fármacos puros.

2.2.1.5 Estudo da cinética da reação de sólidos

Quando uma amostra sólida é aquecida muitas transformações são possíveis tais como: fusão, sublimação, transformação polimórfica ou decomposição (BROWN, 1988). O estudo cinético das reações de decomposição térmica dos fármacos tem se mostrado de grande valia para o entendimento das reações que ocorrem quando essas substâncias são submetidas ao aquecimento.

Os dados de termogravimetria (TG), em especial a perda de massa, têm sido investigados por vários autores para avaliar os parâmetros cinéticos de reações do estado sólido de fármacos (MACÊDO; NASCIMENTO; VERAS, 2001; ROUMELI *et al.*, 2012; SASIDHARAN; HARIHARANATH; RAJENDRAN, 2011, SALAMA *et al.*, 2012; SOVIZI; HOSSEINI 2013). E através da TG é possível realizar a cinética de processos estimulados termicamente como a volatilização, desidratação,

decomposição, oxidação, redução, cristalização, polimerização e combustão (SANTOS *et al.*, 2010, RIBEIRO *et al.*, 2001; WANG *et al.*, 2003; MOZAMMEL *et al.*, 2013; RAVIKIRAN *et al.*, 2013).

O comportamento térmico de ingredientes ativos farmacêuticos também pode ser caracterizado por análise cinética. O principal propósito da análise cinética de decomposição de sólidos é determinar o mecanismo de reação (ões) e calcular os parâmetros de Arrhenius. Há duas maneiras de obter estes dados térmicos, usando análise cinética isotérmica ou análise cinética não-isotérmica (SHAMSIPUR *et al.*, 2013, NOUH; ABD; GUDA, 2010; TITA; FULIAS; BOGDAN, 2013).

O método isotérmico, a temperatura permanece constante e mede-se a perda de massa ao longo do tempo. E no método não-isotérmico, a amostra é aquecida linearmente, com razão fixa de aquecimento, β , registrando a curva de variação da massa em função do tempo ou temperatura (BARBADILLO *et al.*, 2007).

Ambos os métodos apresentam algumas vantagens e desvantagens. O maior problema do experimento isotérmico é que a amostra requer algum tempo para alcançar a temperatura programada, fato que se não for controlado conduz a perda de informações. Além disso, no método isotérmico algumas vezes torna-se difícil observar a etapa inicial de reação devido à variação brusca de temperatura causada sobre a atmosfera do forno (CARVALHO, 2007).

Para realizar o estudo cinético não-isotérmico de reação de sólidos é recomendado obter curvas de perda de massa em diferentes razões de aquecimento (BRAGA; MACHADO, 1990).

A velocidade de uma reação no estado sólido pode ser geralmente descrita por (KHAWAM; FLANAGAN, 2005):

$$\frac{d\alpha}{dt} = k f(\alpha) \quad (2)$$

Onde k é a constante de velocidade de reação, $f(\alpha)$ é o modelo de reação, e α é a fração da conversão.

A integração da equação acima dá a lei de velocidade integral.

$$g(\alpha) = kt \quad (3)$$

Onde $g(\alpha)$ é o modelo da degradação integral

A dependência da temperatura da constante de velocidade está descrita pela equação de Arrhenius.

$$k = Ae^{-E/RT} \quad (4)$$

Onde: k= constante de velocidade da reação na temperatura T; A = Fator pré-exponencial ou de frequência (s^{-1}); E = energia de ativação ($kJ\ mol^{-1}$); R= Constante universal dos gases ($8,314\ J\ K^{-1}\ mol^{-1}$); T = temperatura absoluta (K)

A energia de ativação é definida como a energia mínima necessária para que uma reação química específica possa ocorrer (MENTLÍK *et al.*, 2008). E o fator de frequência (A) em reações homogêneas está relacionado à frequência de colisões efetivas entre as moléculas reativas (MENÉNDEZ; TAVANI; NOLASCO, 1999).

Substituindo a equação 4 nas expressões de velocidade acima tem-se as equações 5 e 6

$$\frac{d\alpha}{dt} = Ae^{-E/RT} f(\alpha) \quad (5)$$

e

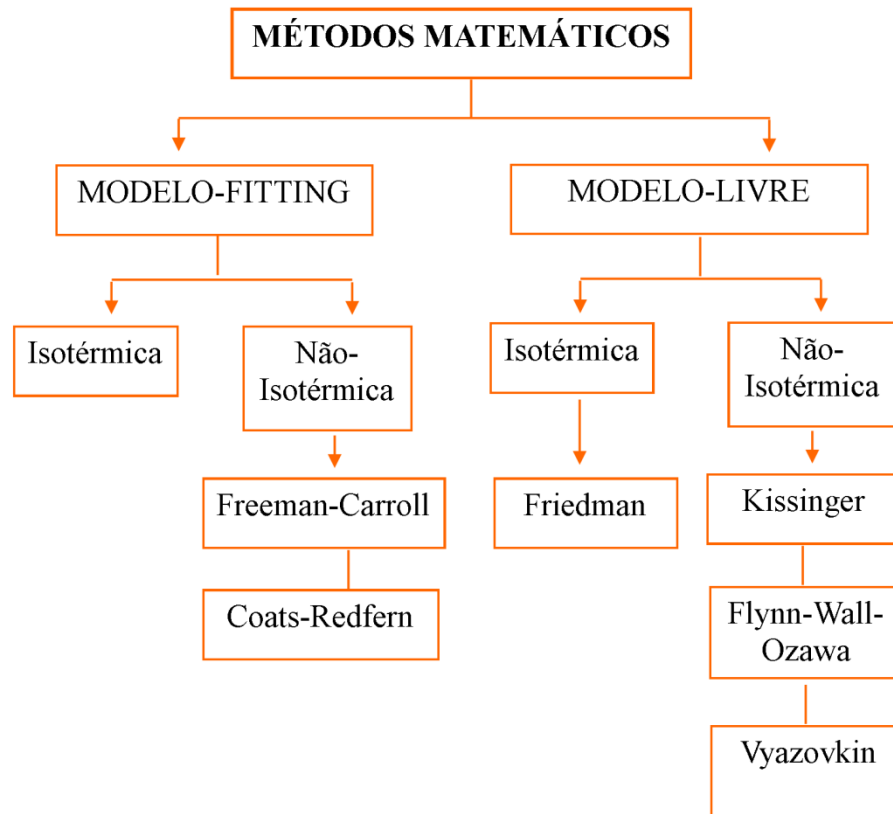
$$g(\alpha) = Ae^{-E/RT} t \quad (6)$$

As reações de degradação nos medicamentos ocorrem a velocidades definidas e são de natureza química. Dependem de várias condições, tais como a concentração dos reagentes, da temperatura, do pH, da radiação ou da presença de catalizadores (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Ao determinar a ordem de reação, pode-se definir a variação da velocidade da reação com a concentração dos reagentes. Para a maioria dos casos, a degradação das substâncias ocorre de acordo com reações de ordem zero, primeira ordem ou pseudoprimera ordem (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Existem muitos métodos matemáticos para analisar os dados cinéticos de reações do estado sólido. Estes métodos (figura 3) para processar os dados de TG podem ser agrupados em duas categorias, modelo *fitting* e modelo isoconversional (ou modelo-livre). Em cada categoria, a informação pode ser obtida a partir dos experimentos isotérmicos e não-isotérmicos. (TITA *et al.*, 2013a).

Figura 3 - Métodos que podem ser utilizados para estudo cinético do estado sólido



Fonte: Adaptado de KHAWAM; FLANAGAN, 2006

Os métodos de modelo *fitting*, como exemplo do método de Coats-Redfern, têm sido amplamente utilizados devido à sua capacidade em determinar diretamente o tripé cinético (ou seja, o fator de frequência (A), a energia de ativação (E), e o mecanismo $g(\alpha)$). Contudo, estes métodos apresentam alguns problemas, entre os quais é a sua incapacidade para determinar exclusivamente o mecanismo de reação. Isto levou à diminuição do uso destes métodos em favor de métodos isoconversionais que avaliam cinética sem hipóteses modelístico. No entanto, o método isoconversional não calcula o fator de frequência, nem determina o mecanismo de reação que são necessários para uma completa análise cinética (KHAWAM.; FLANAGAN, 2005).

Alguns trabalhos utilizaram os dois modelos, *fitting* e isoconversional, para estudar o comportamento cinético de reação de sólidos dos fármacos (RODANTE; VECCHIO; TOMASSETTI, 2002; TITA *et al.*, 2009; JANKOVI, 2008; 2010; KORADIA *et al.*, 2010; FANDARUFF *et al.*, 2013).

2.2.1.5.1 Método isoconversional

O projeto da Confederação Internacional de Análises Térmica e Calorimetria (ICTAC) para o estudo da cinética das reações do estado sólido recomenda que, em condições não-isotérmicas, os parâmetros cinéticos sejam inicialmente determinados através de modelos livres, a exemplo dos métodos isoconversionais. A vantagem é a não necessidade de selecionar um modelo cinético específico. Eles também permitem distinguir as características multi-etapas de um processo que muitas vezes só podem ser detectadas a partir da dependência da energia de ativação com o grau de conversão da reação. Nestes métodos, a constante de velocidade instantânea de uma reação é determinada em função do grau de conversão e a energia de ativação é obtida pelo gráfico de Arrhenius em um grau de conversão constante (FERNANDES, 2011; VYAZOVKIN *et al.*, 2011).

Muitos métodos matemáticos isoconversionais têm sido utilizados para caracterizar ingredientes ativos farmacêuticos, como: Kissinger–Akahira–Sunose, Friedman, Li-Tang, Coats-Redfern modificado, Vyazovkin e Flynn-Wall-Ozawa (GEORGIEVA; ZVEZDOVA; VLAEV, 2013; MANIKANDAN *et al.*, 2011; TITA; JURCA; TITA, 2013; JANKOVI, 2008; ROUMELI *et al.*, 2012; ARORA; KAUR; KUMAR, 2011, ARORA *et al.*, 2013; VENKATESH; RAVI; TEWARI, 2013). De acordo com Vyazovkin *et al.* (2011), o método isoconversional também chamado de modelo livre é dividido geralmente em duas categorias: diferencial e integral.

O princípio do estudo dos métodos de isoconversão data de 1964 quando Friedman utilizou a proporcionalidade entre a taxa de conversão ($d\alpha/dt$) e a constante de taxa a uma dada conversão, com o objetivo de determinar a dependência entre a temperatura e a constante de taxa. A aplicabilidade deste método só foi comprovada posteriormente em 1986. Em 1965, Ozawa publicou um artigo propondo um método de isoconvesão para estimar a energia de ativação por análise térmica com aquecimento linear. Independentemente, em 1966, Flynn e Wall publicaram um artigo, propondo o mesmo método de isoconversão semelhante ao de Ozawa. Neste método, atualmente conhecido como método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO), foi utilizada uma relação linear aproximada entre o logaritmo da razão de aquecimento e a respectiva temperatura absoluta a uma dada conversão ($\log \beta$ versus $1/T$), sendo a

energia de ativação proporcional ao declive (coeficiente linear) (MIRANDA Apud ARAÚJO, 2003).

O presente trabalho utilizou a equação de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) que é um método integral pelo qual pode se determinar a energia de ativação, sem qualquer conhecimento dos mecanismos de reação. O método usa a equação aproximada de perda de massa constante em função do processo de degradação térmica (LI *et al.*, 2009)

$$\log \beta = \log g \frac{A E}{g(\alpha)R} - 2,315 - \frac{0,4567}{RT} \quad (7)$$

Onde $g(\alpha)$ é o modelo baseado na função integral dada pela equação:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha d\alpha/f(\alpha) \quad (8)$$

O valor da energia de ativação (E) pode ser calculado pelo método FWO para cada grau de conversão α . De acordo com a eq.(8), plota-se logaritmo da razão de aquecimento ($\log \beta$) em função do inverso da temperatura ($1/T$) o que deve dar linhas retas, na qual a inclinação é diretamente proporcional à energia de ativação (LI *et al.*, 2009).O uso do método isoconversional requer no mínimo três razões de aquecimento diferentes (ARAÚJO; MOTHÉ, 2003).

2.2.1.5.2 Método *fitting*

O tratamento matemático das equações não-isotérmicas pelo método *fitting* é dividido em três categorias propostas na literatura (WENDLANT, 1986): Diferencial, aproximação e integral. Neste trabalho foram utilizados quatro métodos *fitting* para determinação dos parâmetros cinéticos, sendo dois desses métodos aproximados e os outros dois integrais.

O método integral (COATS-REDFERN, 1964 e MADHUSUDANAN *et al.* 1993) e de aproximação (HOROWITZ-METZGER 1963 e VAN KREVELEN, 1951) continuam sendo bastante utilizado para estudar a cinética de desidratação, vaporização e decomposição de diferentes substâncias sólidas (ARAGÃO; FILHO; MACÊDO, 2001; MANIKANDAN *et al.*, 2011; 2012; YOUSEF *et al.*, 2011; DUNJIA;

ZHENG DONG; LIANYING, 2007; REFAT; MOHAMED, 2011; REFAT; EL-HAWARY; MOHAMED *et al.*, 2012; PERONDI *et al.*, 2012; TITA; FULIAS; TITA, 2011; RAVIKIRAN *et al.*, 2013; JADHAV *et al.*, 2014).

Van Krevelen (1951) e Horowitz e Metzger (1963) são métodos de aproximação, onde no segundo termo da equação existe a inclusão da temperatura do pico da DTG.

Equações Horowitz-Metzger:

$$\text{para } n = 1: \ln[-\ln(1-\alpha)] = \frac{E\theta}{RT_s} \quad (9)$$

$$\text{para } n \neq 1: \ln\left[\frac{1-(1-\alpha)^{1-n}}{1-n}\right] = \frac{E\theta}{RT_s} \quad (10)$$

Equações Van Krevelen:

$$\text{para } n = 1: \log[-\ln(1-\alpha)] = \log\left[\frac{A}{\beta}\left(\frac{0.368}{T_s}\right)^{\frac{E}{RT_s}} \frac{1}{\left(\frac{E}{RT_s} + 1\right)}\right] + (ERT_s + 1)\log T \quad (11)$$

$$\text{para } n \neq 1: \log\left[\frac{1-(1-\alpha)^{1-n}}{1-n}\right] = \log\left[\frac{A}{\beta}\left(\frac{0.368}{T_s}\right)^{\frac{E}{RT_s}} \left(\frac{1}{\frac{E}{RT_s} + 1}\right)\right] + (ERT_s + 1)\log T \quad (12)$$

Os princípios dos métodos integrais de Coats-Redfern (1964) e Madhusudanan (1993) estão descritos abaixo

Equações Madhusudanan *et al.*:

$$\text{para } n = 1: \ln\left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^{1.9206}}\right] = \ln\frac{AR}{\beta R} + 0.02 - 1.9206\ln\frac{E}{R} - 0.1204\frac{E}{RT} \quad (13)$$

$$\text{para } n \neq 1: \ln\left[\frac{1-(1-\alpha)^{1-n}}{T^{1.9206}(1-n)}\right] = \ln\frac{AR}{\beta R} + 3.7678 - 1.9206\ln\frac{E}{R} - 0.1204\frac{E}{RT} \quad (14)$$

Equações Coats-Redfern:

$$\text{para } n = 1: \quad \log \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right] = \log \frac{AR}{\beta E} - \frac{E}{2.303RT} \quad (15)$$

$$\text{para } n \neq 1: \quad \log \left[\frac{1-(1-\alpha)^{1-n}}{T^2(1-n)} \right] = \log \frac{AR}{\beta E} - \frac{E}{2.303RT} \quad (16)$$

Onde: α = fração decomposta, T = Temperatura, A = fator de frequência, R = constante dos gases, E = energia de ativação, β = taxa de aquecimento, T_s = temperatura do pico.

O método de Coats-Redfern é um dos modelos bastante utilizados para a determinação do mecanismo da reação (OMRANI; MOHAMMAD; HASANKOLA, 2012). De acordo com a literatura (BEZJAK; KURAJICA; SIPUSIC, 2002) os mecanismos que têm sido propostos para reações no estado sólido, podem ser divididos em três grupos principais: Modelos controlados por difusão, modelos de reações na fase limítrofe e modelos de nucleação e crescimento. Neste trabalho foram avaliadas as equações de $g(\alpha)$ que descrevem treze modelos de reação associados às transformações térmicas no estado sólido, conforme listado na tabela 2.

Tabela 2 - As expressões algébricas para os mecanismos mais utilizados nos processos de estado sólido

Símbolo da função	Mecanismo	$g(\alpha)$
<i>Curvas sigmoidais</i>		
A2	Nucleação e crescimento Avrami-Erofeyev	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/2}$
A3	Nucleação e crescimento Avrami-Erofeyev	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/3}$
A4	Nucleação e crescimento Avrami-Erofeyev	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/4}$
<i>Curvas desaceleratórias</i>		
R1	Reação na fase limítrofe, crescimento nuclear unidimensional, simetria plana	α
R2	Reação na fase limítrofe, crescimento nuclear bidimensional, simetria cilíndrica	$[1-\ln(1-\alpha)]^{1/2}$
R3	Reação na fase limítrofe, crescimento nuclear tridimensional, simetria esférica	$[1-\ln(1-\alpha)]^{1/3}$
D1	Difusão unidimensional	α^2
D2	Difusão bidimensional	$(1-\alpha)\ln(1-\alpha)+\alpha$
D3	Difusão tridimensional	$[1-\ln(1-\alpha)]^{1/3^2}$
D4	Difusão tridimensional	$(1-2/3\alpha)-(1-\alpha)^{2/3}$
F1	1ª ordem	$\ln(1-\alpha)$
F2	2ª ordem	$1/(1-\alpha)$
F3	3ª ordem	$\ln(1-\alpha)^2$

Fonte :Adaptada OMRANI; MOHAMMAD; HASANKOLA, 2012

2.2.1.6 Pressão de vapor

Entre as muitas aplicações existentes para a termogravimetria incluem estudar as transições de fase, tais como a sublimação/evaporação e propriedades afins como a pressão de vapor. E obter esta informação tem sido utilizada para caracterizar fármacos e formulações farmacêuticas. (CHATTERJEE *et al.*, 2002;

CHATTERJEE; DOLLIMORE; ALEXANDER, 2002; BURNHAM; DOLLIMORE; ALEXANDER, 2001; LÄHDE *et al.*, 2009).

A tendência de uma substância para entrar na fase de vapor por sublimação (sólido→gás) ou evaporação (líquido→gás) é definida pela sua pressão de vapor. O conhecimento desse parâmetro é importante para uma variedade de materiais. A sublimação e evaporação são processos de ordem zero, ou seja, a taxa de perda de massa de uma amostra sob condições isotérmica devida a vaporização deve ser constante, desde que a sua área superficial livre não mude (PRICE, 2001).

Alguns autores determinaram a pressão de vapor de várias substâncias químicas através da termogravimetria (BOGDANI *et al.* 2011; FÉLIX-RIVERA *et al.*, 2011, BASSI, 2011; VECCHIO, 2013; ZHARKOVA *et al.* 2011; LIU *et al.*, 2013b; OLIVEIRA; CREMASCO, 2014; PORTELA *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2008;. GOMES; FREIRE; ARAGÃO, 2012). Outros métodos estão disponíveis para medição da pressão de vapor de compostos, mas geralmente necessitam de grandes quantidades de amostra ou de um procedimento bastante complicado (RONG; GREGSON; PARKER, 2012).

Várias equações de pressão de vapor foram publicadas, os mais conhecidos são os de Wagner, Modelos gerais de Lee-Kesler e Ambrose-Walton, Clausis, Frost-Kalwarf, Cox, Gomez-Thodos, Riedel, Lemmon-Goodwin, Sanjari e Antoine. Este último é o mais comum de todos, que contém três parâmetros, mas é válida somente dentro de uma faixa de temperatura limitada (SANJARI, 2013).

2.3 Técnicas não-térmicas

A interpretação dos dados obtidos por técnicas térmicas deve ser criteriosa e técnicas complementares, tais como espectroscopia no Infravermelho (IR) ou difração de raios X (DRX), devem ser utilizadas para evitar conclusões equivocadas (LILTROP *et al.*, 2011; CHADHA, BHANDARI, 2014).

As principais aplicações na área farmacêutica pelas técnicas de IR e DRX são para identificação de substância farmacêutica na matéria-prima e em produtos farmacêuticos, avaliar a compatibilidade fármaco-excipientes e caracterizar substâncias amorfas e cristalinas (SHERAZI; ALI; MAHESAR, 2011; PARK *et al.*, 2009a; CHAVES *et al.*, 2013; NABIPOUR, 2012; GUO; SHALAEV; SMITH, 2013).

2.3.1 Espectroscopia no infravermelho

As técnicas espectrofotométricas estão fundamentadas na absorção da energia eletromagnética por moléculas que dependem tanto da concentração quanto da estrutura das mesmas. De acordo com o intervalo de frequência da energia eletromagnética aplicada, a espectrofotometria de absorção pode ser dividida em ultravioleta, visível e infravermelho, podendo ser utilizada como técnica de identificação e quantificação de substâncias (BRASIL, 2010).

A chamada radiação infravermelho corresponde aproximadamente à parte do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e do microondas. Do ponto de vista de aplicação, como também de instrumentação, o espectro no infravermelho é convenientemente dividido em infravermelho próximo (*near infrared, NIR*, de 780 a 2500 nm), médio (*mid infrared, MID*, de 2500 a 50000 nm) e distante (*far infrared, FAR*, de 50000 a 10^6 nm) (LIMA *et al.*, 2009).

Nos últimos anos, a espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) tem sido utilizada pela indústria farmacêutica, para caracterização da matéria-prima, no controle de qualidade de produtos e para monitorar o processo de produção (REICH, 2005; PAN *et al.*, 2014; YIP *et al.*, 2014). O sinal (espectro) do NIR é uma consequência da absorção da radiação por sobretons e combinação de vibrações moleculares de ligações de hidrogênio como C-H, N-H e O-H (LUYPAERT; MASSART; HEYDEN, 2007). No entanto, apesar dos espectros NIR conterem uma grande quantidade de informações, esta técnica requer um auxílio de ferramentas quimiométricas para análise e interpretação dos dados (BOIRET; MEUNIER; GINOT, 2011).

O NIR em conjunto com análise quimiométrica têm sido bastante utilizada como método alternativo aos métodos clássicos, como exemplo CLAE para a quantificação de fármacos em produtos farmacêuticos (PAN *et al.*, 2014; RIGONI *et al.*, 2014; TOMUTA *et al.* 2013).

Das três regiões do infravermelho (próximo, médio e distante) a região compreendida entre 400 a 4000 cm^{-1} (infravermelho médio - MIR) é a mais empregada para fins de identificação. O espectro de infravermelho apresenta bandas de absorção características dos grupamentos presentes na estrutura

química do fármaco (ROGGO *et al.*, 2007). Por esse motivo é um teste farmacopéico descrito em monografias para a identificação de fármacos.

Atualmente, os espectrofotômetros no infravermelho médio (400 a 4000 cm^{-1}) utilizam o interferômetro ao invés do monocromador e a radiação policromática incide sob a amostra e os espectros são obtidos no domínio da frequência com auxílio da transformada de Fourier (BRASIL, 2010).

A técnica de espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared*, FTIR) é uma técnica rápida, econômica, requer o mínimo necessário de preparo de amostras e sua instrumentação é de fácil operação (PETIT; MADEJOVA, 2013). Esta técnica permite a análise qualitativa de substâncias orgânicas porque os modos característicos de vibração de cada grupo provocam o aparecimento de bandas no espectro infravermelho em frequências específicas, que também são influenciadas pela presença de grupos funcionais próximos (acoplamentos) (SOUZA; POPPI, 2012).

O espectro de infravermelho médio (MIR) é característico da molécula como um todo, pois certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, independente da estrutura da molécula, que permite a obtenção, através do exame do espectro e consulta a tabelas, de informações estruturais úteis para fazer a identificação de estruturas (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

A comparação da região de impressão digital (900 a 1400 cm^{-1}) com o espectro de uma amostra padrão é de fundamental importância para confirmar a identidade da substância analisada (LOPES; FASCIO, 2004).

Piantavini *et al.* (2014) descreveram que a espectroscopia por refletância difusa no infravermelho médio foi utilizado para a determinação simultânea de três fármacos em formulações veterinárias. E o método foi validado através das figuras de mérito em calibração multivariada com sucesso. Este modelo foi considerado adequado para determinações de controle de qualidade de rotina em laboratórios de indústrias e farmácias de manipulação. Um aspecto que deve ser destacado é que este modelo foi desenvolvido sem acesso direto à composição dos excipientes das formulações comerciais

2.3.2 Difração de raios X

Dentre as várias técnicas de caracterização de substâncias farmacêuticas, a técnica de difração de raios X é a mais indicada na determinação de fases cristalinas presentes em fármacos (BERNARDI *et al.*, 2013). Isto é possível porque na maior parte dos sólidos (cristais), os átomos se ordenam em planos cristalinos separados entre si por distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X (ALBERS *et al.*, 2002).

Ao incidir um feixe de raios X em um cristal, o mesmo interage com os átomos presentes, originando o fenômeno de difração. A difração de raios X ocorre segundo a Lei de Bragg (equação 17), a qual estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (característicos para cada fase cristalina):

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (17)$$

Onde: n : número inteiro; λ : comprimento de onda dos raios X incidentes; d : distância interplanar; θ : ângulo de difração (USP, 2013).

Dentre as vantagens da técnica de difração de raios X para a caracterização de fases, destacam-se a simplicidade e rapidez do método, a confiabilidade dos resultados obtidos (pois o perfil de difração obtido é característico para cada fase cristalina), a possibilidade de análise de materiais compostos por uma mistura de fases e uma análise quantitativa destas fases (ALBERS *et al.*, 2002).

Na indústria farmacêutica, o papel do DRX para identificação de substâncias químicas desconhecidas é limitada, uma vez que existem inúmeras técnicas disponíveis para a determinação da estrutura molecular de moléculas orgânicas. Por outro lado, devido sensibilidade, pouca quantidade de amostra, técnica não destrutiva e a rapidez de aquisição de dados, é a principal ferramenta para identificação de fase, que é a identificação da forma cristalográfica de uma determinada substância (STEPHENSON, 2005).

A difração de raios X (DRX) é um método adequado para a determinação do estado molecular de uma substância (LEITE *et al.*, 2013). As técnicas de DRX junto com a microscopia (MO e MEV) têm sido utilizadas para identificar e caracterizar muitas substâncias farmacêuticas (MURAKAMI *et al.*, 2009; ZOPPI *et al.*, 2012;

FALCONER *et al.*, 2013; GUPTA; SHARMA; PATHAK, 2013; FERNANDES *et al.*, 2013; ALHALAWEH *et al.*, 2013; SAHU; RAM, 2013; KUMAR *et al.*, 2013b; MUSIAL *et al.*, 2010; MULYE *et al.*, 2012) .

A difração de raio X é um método que têm sido utilizado com sucesso para identificar inequivocamente fármaco (s) em diferentes formas farmacêuticas tais como comprimido, cápsula, supositório e pomada. Nas monografias das formas farmacêuticas contém testes de identificação para o ingrediente ativo, e estes testes são complicados devido a presença de excipientes na formulação. O que muitas vezes requer a extração do ingrediente ativo a partir da forma farmacêutica, diferentemente da técnica de DRX que a análise é direta na amostra (PHADNIS, CAVATUR, SURYANARAYANAN, 1997; YAMADA *et al.*, 2011; BONFILIO *et al.* 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo do trabalho foi estudar a compatibilidade entre trissoralen e excipientes farmacêuticos usando técnicas termoanalíticas e outras técnicas complementares, para direcionar o desenvolvimento de métodos analíticos para formas farmacêuticas contendo um fármaco anti-psoriático.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar as propriedades físico-químicas do trissoralen nas temperaturas ambiente e aquecidas empregando técnicas analíticas.
- Avaliar o fármaco, excipiente e misturas binárias usando técnicas térmicas e não térmicas;
- Caracterizar formulações de trissoralen empregando DSC, TG/DTG, MIR, NIR e DRX;
- Verificar a potencialidade da técnica de análise de componentes principais (PCA) na análise dos espectros NIR e MIR das cápsulas de trissoralen;
- Determinar os parâmetros cinéticos de estabilidade térmica do fármaco trissoralen através dos dados termogravimétricos isotérmicos;
- Determinar os parâmetros cinéticos do fármaco, mistura binária e formulação por meio dos métodos dinâmicos: modelos isoconversionais e *fitting*.
- Utilizar os parâmetros cinéticos como método para avaliar a compatibilidade entre o fármaco e excipiente.
- Propor a utilização da análise térmica para quantificação do trissoralen

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Matérias-primas e padrão de referência

O trissoralen e a lactose monohidratado (α -lactose) foram adquiridos na Galena. Amido pré-gelatinizado (APG), amido glicolato sódico (AGS), dióxido de silício coloidal (aerosil 200), celulose microcristalina PH 102 (CM), croscarmelose sódica (CCS), estearato de magnésio (EM), lauril sulfato sódio (LSS) e manitol (Man) foram comprados na Henrifarma. Foi também adquirido um padrão de referência da Sigma-Aldrich[®] para o trissoralen. A classificação destas substâncias farmacêuticas usadas na formulação está descrita na tabela 3.

Tabela 3 – Substâncias farmacêuticas utilizadas nas formulações farmacêuticas sólidas na forma de cápsula e sua respectiva classificação

AMOSTRA		CLASSIFICAÇÃO
<i>Fármaco</i>	Trissoralen	Ingrediente ativo farmacêutico
<i>Excipientes</i>	Aerosil	Adsorvente, deslizante
	Amido pré-gelatinizado	Diluyente, aglutinante
	Amido glicolato sódico	Desintegrante
	Celulose microcristalina	Diluyente, desintegrante, aglutinante
	Croscarmelose	Desintegrante
	Estearato de Magnésio	Lubrificante
	Lactose	Diluyente, aglutinante
	Lauril Sulfato Sódio	Tensoativo, agente molhante
	Manitol	Diluyente

Fonte: ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009

4.2 Métodos

4.2.1 *Preparação da mistura binária*

As misturas físicas do trissoralen com cada excipiente selecionado foram preparadas na razão 1:1 (m/m) por simples mistura dos componentes em gral de porcelana com pistilo por 5 minutos. A proporção 1:1 foi escolhida para maximizar a probabilidade de observar alguma interação (BORBA et al., 2014).

4.2.2 *Preparação de formulações*

Foram manipuladas no laboratório de farmacotécnica da Universidade Estadual da Paraíba, três formulações (tabela 4) de cápsulas de trissoralen em diferentes concentrações (2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 e 15 mg) pela técnica de preenchimento manual, a qual corresponde à principal técnica utilizada nas farmácias de manipulação.

A manipulação iniciou-se ao calcular a quantidade de cada um dos componentes (fármaco e excipiente) da formulação de acordo com o número de cápsulas desejado, levando em consideração o teor do fármaco do lote em uso, declarado no laudo do fornecedor. Pesou-se, em separado, cada um dos componentes. E os adicionou em gral de porcelana, de tamanho adequado, procedeu-se à trituração e homogeneização dos componentes de acordo com a técnica de diluição geométrica. Foi selecionado o invólucro da cápsula de tamanho número 3, e realizou-se a encapsulação, seguindo a técnica de espalhamento de pó padronizada em um equipamento manual conhecido como encapsuladora (PINHEIRO, 2008).

Tabela 4 - Composição e quantidade dos excipientes nas formulações de trissoralen

FORMULAÇÃO	EXCIPIENTES (%)						
	Aer	APG	AGS	CM	EM	Lac	LSS
F1	1	-	-	24,6	0,5	73,8	-
F2	0,2	-	4	23,7	-	71,1	1
F3	1	74,3	-	24,8	-	-	-

Onde: Aer = aerosil; Amido pré-gelatinizado; Amido glicolato sódico = AGS; CM= celulose microcristalina; EM = Estearato de Magnésio; Lactose = lactose; LSS=Lauril sulfato sódio

Fonte: FERREIRA, 2011

4.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) - convencional

As curvas DSC foram obtidas usando equipamento DSC Q20 (TA instrument), sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL min⁻¹. 2 mg de amostra foram pesadas e colocadas em um cadinho de alumínio selado hermético e não-hermético. As análises foram realizadas em intervalo de temperatura de 25 a 450 °C, com razão de aquecimento (β) de 2, 5, 10 e 20 °C min⁻¹ para o fármaco e 10 °C min⁻¹ para as misturas binárias e formulação.

Duas programações diferentes foram usadas para o ciclo aquece-resfria-aquece, a uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, descritas na tabela 5.

Tabela 5 – Programação do ciclo aquece/resfria/aquece por DSC

Programação	FAIXA DE TEMPERATURA DOS CICLOS		
	1ªaquecimento (°C)	Resfriamento (°C)	2ªaquecimento (°C)
1ª	25-245	245-200	200-245
2ª	25-470	470-200	200-470

A célula de DSC foi previamente calibrada com índio ($PF = 156.6$ °C). As curvas obtidas receberam tratamento utilizando o *software* TA universal® visando caracterizar os eventos térmicos característicos das amostras.

4.2.4 DSC fotovisual

Os dados do DSC fotovisual foram registrados por meio de um calorímetro DSC-50 (Shimadzu) acoplado a um modelo VCC-520 sistema fotovisual conectado a um microscópio Olympus e uma câmera Sony, utilizou-se atmosfera de nitrogênio, sob fluxo de 50 mL min⁻¹, intervalo de temperatura analisado entre 25 a 400 °C e com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. O sistema fotovisual DSC foi conectado a um computador utilizando o *software* Assimetrix. As imagens dos trissoralen foram visualizadas e gravadas em tempo real de acordo com as curvas DSC observando as fases de transição da amostra.

4.2.5 Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial (TG-DTA)

As curvas TG/DTG e DTA das amostras foram obtidas em um módulo simultâneo TG-DTA, da *TA instrument*, modelo STD Q600. Os ensaios foram realizados no modo dinâmico e isotérmico.

As condições dinâmicas empregadas foram: massa de amostra 8 mg, cadinho de alumina aberto, com diferentes razões de aquecimento (β) de 2,5; 5; 10; 15; 20; 40; 60 °C min⁻¹ para o fármaco sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min⁻¹) e ar sintético (50 mL min⁻¹) e (β) 10, 20 e 40 °C min⁻¹ para as misturas binárias e formulação, no intervalo de temperatura de 35 – 900 °C, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min⁻¹). Para o fármaco também foi analisado com as massas de 2, 4, 6 e 10 mg nas (β) 10, 20, 40, 60 e 80 °C min⁻¹.

As condições isotérmicas empregadas foram: fluxo de nitrogênio 50 mL min⁻¹, massa da amostra de 8 mg, as temperaturas isotérmicas utilizadas foram 160, 170, 180, 190 e 200 °C, foi utilizada a programação desc rita na tabela 6.

Tabela 6 – Programação de aquecimento por termogravimetria isotérmica

β (°C min ⁻¹)	Temperatura (°C)	Tempo (min)
40	T isotérmica – 20°C	0
5	T isotérmica	120
40	1200	0

A calibração do sistema de Análise Térmica Diferencial/Termogravimétrica foi realizada usando padrão de oxalato de cálcio monohidratado e de índio. Os dados termoanalíticos foram analisados pelo *software* TA universal 2000 e plotados no Origin 8.0.

4.2.5.1 Estudo cinético

A partir da etapa de perda de massa do trissoralen apresentadas nas curvas TG e DTG selecionou-se a região a ser estudada. O início da etapa de perda de massa é considerada zero e o final desta região é considerado 1.

O alfa (α) é fração de perda de massa e pode ser expresso como:

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_f} \quad (18)$$

onde: m_0 = massa inicial da amostra; m_f = massa da amostra no final do estágio em estudo; m_t = massa da amostra no tempo, t, ou temperatura, T.

Neste tratamento, assume-se que α representa uma única etapa de decomposição. O intervalo de fração decomposta (α) estudado foi de 0,10 a 0,90. Estes valores são obtidos da curva TG. A partir dos resultados obtidos das curvas termogravimétricas não-isotérmicas foram feitos os tratamentos matemáticos para obtenção dos dados cinéticos. Como a decomposição térmica de sólidos é um processo bastante complicado, não há, portanto, uma única equação que descreva todos os casos (CHAVES, 2009).

Quatro métodos *fitting*, Coats-Redfern (1964), Madhusudanan (1993), Horowitz e Metzger (1963) e Van Krevelen (1951) foram utilizados para determinação dos parâmetros cinéticos: ordem de reação (n), energia de ativação (E) e fator pré-exponencial (A). O mecanismo que descreve as reações de transformações térmicas das amostras estudadas que é determinado pela função $g(\alpha)$ foi realizado através do método de Coats-Redfern (1964). Um método de isoconversão proposto por Flynn-Wall-Ozawa foi aplicado como forma para determinação da energia de ativação e de sua dependência com o grau de conversão.

Dois modelos cinéticos isotérmicos foram utilizados para calcular os parâmetros cinéticos e o prazo de validade extrapolado (FANDARUFF *et al.* 2013; SOUZA *et al.*, 2003).

4.2.6 Aquecimento das amostras

As temperaturas (80, 240 e 260 °C) para o aquecimento do fármaco, excipientes e misturas binárias foram selecionadas a partir dos estudos térmicos pelas curvas DSC e TG do trissoralen isolado. A temperatura de 80 °C foi escolhida com a finalidade de “simular” uma condição forçada de armazenamento das matérias-primas em questão e por observar que o fármaco apresentou uma estabilidade térmica nesta temperatura. As temperaturas de 240 °C (após o evento de fusão do Tri na curva DSC) e de 260 °C (dentro da etapa de perda de massa na curva TG) foram as outras temperaturas selecionadas.

Para o aquecimento, as matérias-primas foram colocadas em placas de Kline com 12 poços (60 x 80 milímetros, marca Perfecta) e então aquecidas em um estufa analítica marca Quimis modelo Q317M na razão de aquecimento de 5 °C min⁻¹ até a temperatura pré-definida pelos estudos térmicos. Em seguida, as amostras foram imediatamente removidas das placas e submetidas às técnicas de interesse.

4.2.7 Descrição Macroscópica

O fármaco foi visualizado a olho nu, sobre uma placa de Kline para verificar aspecto e cor.

4.2.8 Microscopia óptica (MO)

As micrografias ópticas do trissoralen a temperatura ambiente, 80, 240 e 260°C foram registrados em 420x, 840x e 1400x de ampliação pelo microscópio óptico equipado com câmera embutida marca HIROX (USA), modelo KH 7700.

4.2.9 Microscopia eletrônica de Varredura (MEV)

As micrografias do trissoralen a temperatura ambiente, 80, 240 e 260°C foram registrados em 200x, 500x e 1000x de ampliação pelo microscópio eletrônica de varredura (Hitachi Tabletop Microscope TM 3000). As micrografias foram realizadas no modo de observação change-up reduction, com uma voltagem de excitação de 15 kV. As amostras foram fixadas em um suporte metálico com auxílio de uma fita dupla-face de cobre e submetidas ao vácuo no equipamento

4.2.10 Difração de raio X (DRX)

Os difratogramas de raio X foram obtidos em um difratômetro Shimadzu, modelo XRD 7000, operando a 40 kV e 40 mA, usando radiação Cu K α . A faixa escaneada foi entre 5 - 80°(2 θ).

4.2.11 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho médio foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer Modelo 65, na região compreendida entre 4000-400 cm⁻¹. Foram preparadas pastilhas empregando brometo de potássio (KBr) como substância inerte, estas apresentavam peso de 200 mg, contendo 0,5% de amostra. Os dados foram tratados com o *software* Perkin Elmer Spectrum e os gráficos foram plotados no Origin 8.0.

4.2.11.1 Correlação de Pearson

Os espectros de Infravermelhos foram obtidos em transmitância percentual (%), posteriormente convertidos para absorbância. Uma análise correlacional de infravermelho foi realizada com a finalidade de avaliar a constância espectral do trissoralen. Essas análises foram realizadas pela importação dos dados espectrais de Infravermelho em formato ASCII em *software* Matlab (PEREIRA, 2013).

A região espectral de 4000 - 400 cm⁻¹ foram considerados para esta abordagem. Um espectro de infravermelho teórico do fármaco em temperatura

ambiente (25 °C) foi construído, em comparação com a combinação linear dos espectros experimentais do fármaco e das misturas binárias submetidos a diferentes temperaturas. Posteriormente, a correlação de Pearson (r) entre o teórico e experimental dos espectros das amostras sob diferentes temperaturas foram calculadas. A correlação próxima ($r = 1$) foi indicativo de ausência de decomposição térmica do trissoralen.

O coeficiente da correlação de Pearson (r) também foi utilizado para comparar se houve mudança no espectro de infravermelho da mistura binária (MB) aquecida em relação a mistura em temperatura ambiente.

4.2.12 Espectroscopia do infravermelho próximo (NIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho próximo foram obtidos através do espectrofotômetro Shimadzu modelo IR Prestige-21, na região de 10.000 - 4.000 cm^{-1} , com resolução 8 cm^{-1} e número de scans de 16.

As amostras analisadas foram: trissoralen misturado ao brometo de potássio (KBr) nas concentrações de 2,5 a 15 mg e as três formulações (F1, F2 e F3) de trissoralen. O porta-amostra utilizado foi um tubo de vidro transparente.

4.2.13 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A análise cromatográfica foi realizada através do método baseado na Farmacopéia American para a quantificação do trissoralen (USP, 2013). A separação foi realizada por uma coluna de fase reversa C18, marca ACE (4,6 x 150 mm, 5 mm), utilizando um sistema de CLAE SYKAM (Eresing, Alemanha) equipado sistema de distribuição de solvente (modelo S2100), organizador reagente S7131, injetor (S60200) S3240 e detector de arranjo de diodos UV/vis (S60200) controlado por *software* Clarity, leitura em 248 nm. Análises de CLAE foram realizadas a uma taxa de fluxo de 1,4 mL min^{-1} , em um modo isocrático de metanol:água (70:30). Após diluições apropriadas, as amostras foram analisadas utilizando CL e teor de fármaco determinada a partir da curva analítica preparada dentro da faixa (0,01-0,1 mg mL^{-1}). O método descrito foi linear dentro da faixa estudada ($R^2 = 0,998$; $y = 83,92x + 6,117$), conforme observa-se na figura 4.

4.2.14 Análise de componentes principais (PCA)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (MIR e NIR) das formulações de trissoralen adquiridos foram convertidos em formato ASCII e salvos em extensão de arquivo *.csv, organizados em Planilha do Excel e submetidos à análise exploratória. Foi realizado o pré-tratamento dos espectros para a correção do espalhamento de luz – MSC. Os dados foram centrados na média e submetidos aos algoritmos de discriminação de Análise por Componentes Principais (PCA), oriundos do *software Pirouette* 4.0 (Infometrix) e expressos graficamente no *software Origin* 8.

4.2.15 Local das análises

As análises MO, DSC e TG/DTG e DTA foram realizadas no CERTBIO da Universidade Estadual da Paraíba. DSC fotovisual no Laboratório de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos (LCQPF) da Universidade Federal da Paraíba. As análises de MEV e DRX no Laboratório de Difração e Fluorescência de Raios-X da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). MIR no Laboratório de Tecnologia e Biotecnologia Farmacêutica (Tecbiofar) da UFRN. NIR no Laboratório Escola de Farmácia Industrial (LEFI) da UFRN. CLAE no LCQmed da UFRN.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

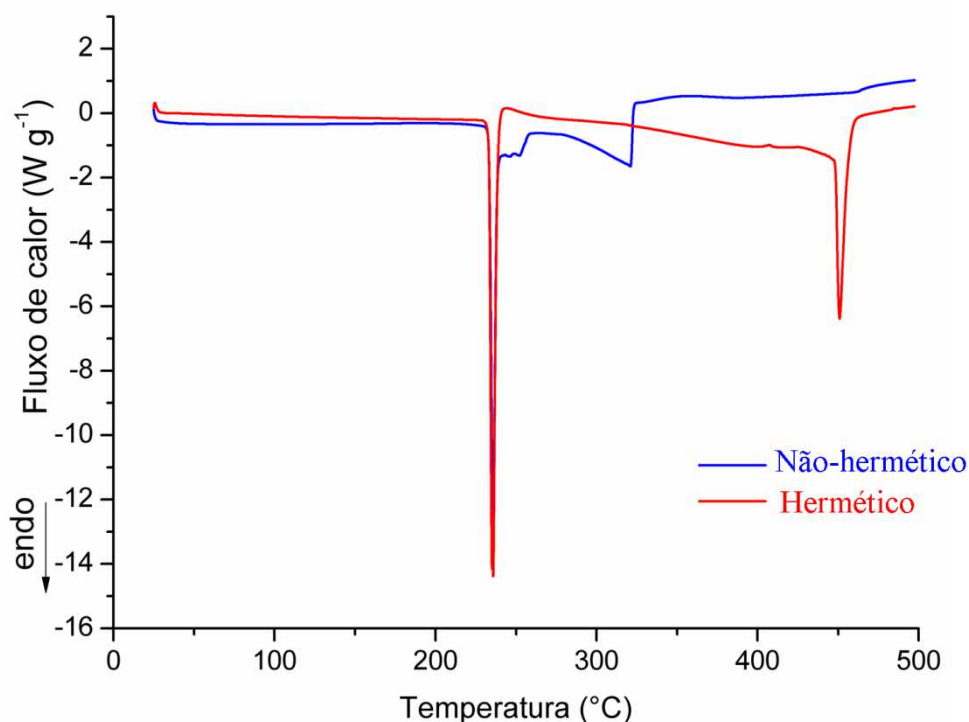
5.1 Trissoralen

5.1.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

5.1.1.1 DSC-Convencional

A figura 4 mostra as curvas DSC do trissoralen padrão de referência (Sigma-Aldrich[®]) obtidas na razão de aquecimento (β) $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em cadinhos de alumínio não-hermético e hermético.

Figura 4 – Curvas DSC do trissoralen referência em cadinhos de alumínio não-hermético e hermético



A curva DSC do trissoralen referência em cadinho não-hermético mostrou um pico endotérmico entre $232\text{-}240\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{pico}} = 236\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 205\text{ J g}^{-1}$), relacionado à fusão do fármaco, e está consistente com os valores da faixa de fusão descrito na literatura (MERCK INDEX, 2013). O segundo evento endotérmico entre $241\text{-}259\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{pico}} = 252$

°C, $\Delta H = 19 \text{ J g}^{-1}$). O terceiro evento observado entre 279-324 °C ($T_{\text{pico}} = 321 \text{ °C}$, $\Delta H = 239 \text{ J g}^{-1}$) refere-se à volatilização do fármaco.

A curva DSC do Tri referência em cadinho hermético mostrou dois picos endotérmicos. O primeiro entre 231-241 °C ($T_{\text{pico}} = 236 \text{ °C}$, $\Delta H = 278 \text{ J g}^{-1}$), referente a fusão do fármaco. O segundo evento endotérmico relacionado a volatilização do fármaco foi observado entre 448-459°C ($T_{\text{pico}} = 451 \text{ °C}$, $\Delta H = 146 \text{ J g}^{-1}$). Em cadinho hermético este pico de volatilização foi mais agudo e definido.

As figuras 5a e 5b mostram as curvas DSC da amostra trissoralen obtidas em quatro diferentes razões de aquecimento (β) 2, 5, 10 e 20 °C min^{-1} em cadinhos de alumínio não-hermético e hermético. Observa-se que a amostra usada neste estudo, apresentou o mesmo perfil térmico do trissoralen referência nas mesmas condições.

Nas curvas DSC do trissoralen utilizando cadinho não-hermético (Figura 5a) apresentam o primeiro evento endotérmico referente à fusão do fármaco, na qual as temperaturas observadas estão de acordo com a faixa de fusão relatada para o fármaco na literatura (234-235 °C) (MERCK INDEX, 2013). Em seguida aparecem outros eventos endotérmicos consecutivos.

Nas curvas de DSC do Tri utilizando recipientes herméticos não existem acontecimentos térmicos sucessivos, após a fusão do fármaco (Figura 5b). Nestes observou-se dois eventos endotérmicos, o primeiro pico agudo referente a fusão do fármaco com os valores de acordo com a literatura. O segundo pico foi observado após a temperatura de 400°C relacionado a volatilização da amostra.

Em ambos os cadinhos não-hermético e hermético observam-se que para o primeiro evento (fusão) as temperaturas T_{onset} e T_{pico} não apresentaram alterações significativas, quando foi utilizada razão de aquecimento diferente. No entanto, para o evento de volatilização de acordo com o aumento da razão de aquecimento apresentou-se deslocado as temperaturas T_{onset} e T_{pico} (Tabela 7).

Figura 5 – Curvas DSC da amostra de trissoralen obtidas em diferentes razões de aquecimento em cadinhos de alumínio não-hermético (a) e hermético (b)

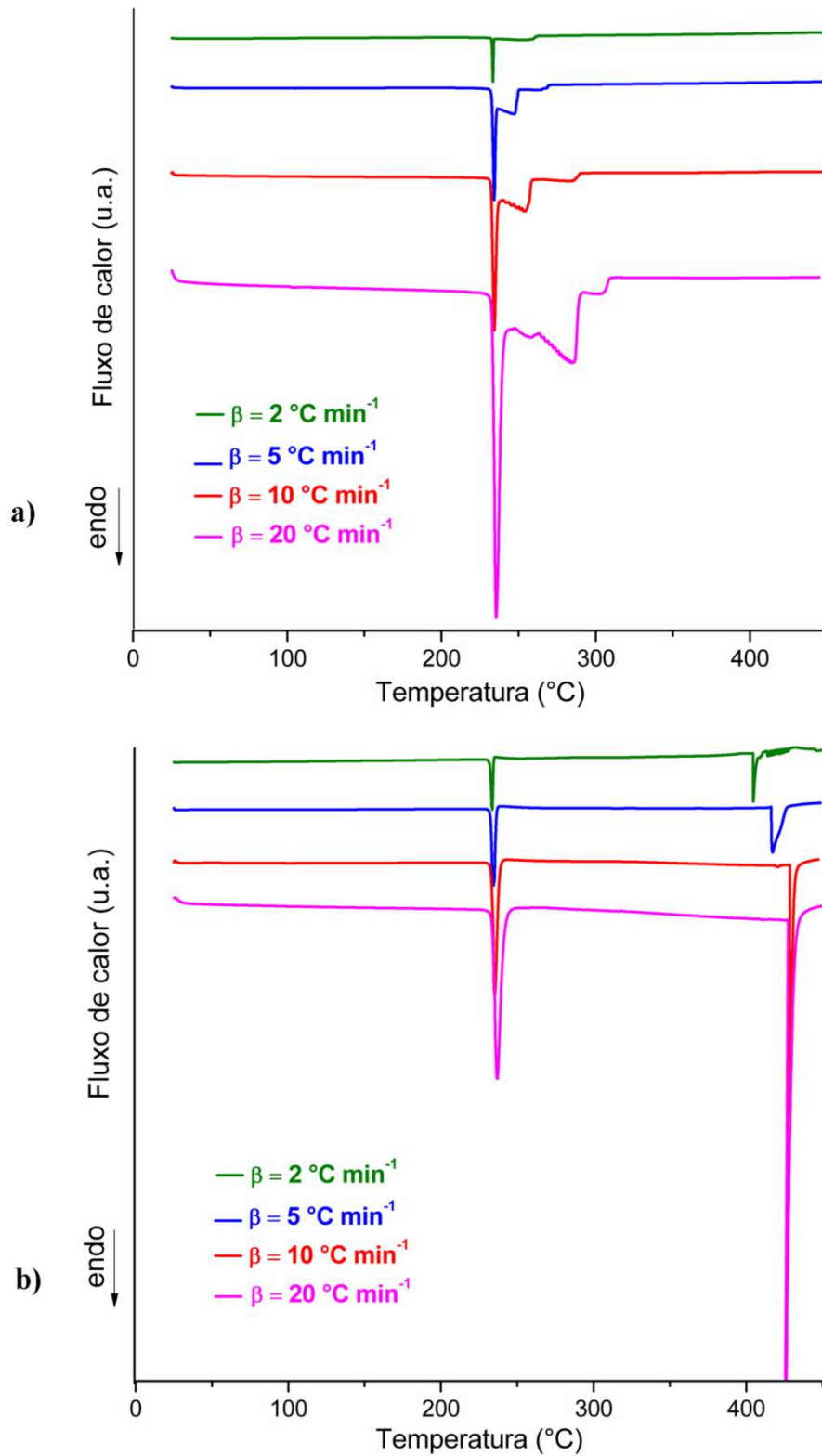


Tabela 7 - Dados de DSC do Tri em cadinhos de alumínio não-hermético e hermético

NÃO-HERMÉTICO					HERMÉTICO			
β 2 °C min ⁻¹								
Eventos	T _{onset} (°C)	T _{pico} (°C)	T _{endset} (°C)	Δ H J/g	T _{onset} (°C)	T _{pico} (°C)	T _{endset} (°C)	Δ H J/g
1°	231	233	234	93	230	234	235	286
2°	235	255	262	138	404	405	408	228
3°	-	-	-	-	-	-	-	-
β 5 °C min ⁻¹								
1 °	230	234	236	166	230	234	238	302
2°	236	248	250	163	416	417	427	363
3°	249	264	270	43	-	-	-	-
β 10 °C min ⁻¹								
1 °	230	234	239	196	231	235	240	306.
2°	239	254	259	152	427	427	434	373
3°	259	284	290	57	-	-	-	-
β 20 °C min ⁻¹								
1 °	230	235	243	348	231	236	245	288
2°	254	285	290	380	425	425	436	409
3°	292	304	309	30	-	-	-	-

Fonte: AUTOR, 2014

Analisando os dados apresentados na tabela 7 verifica-se que os valores de energia determinados para o primeiro pico endotérmico aumentaram com o aumento da razão de aquecimento (β) para as amostras analisadas no cadinho não-hermético, entretanto, com a amostra estudada no cadinho hermético houve uma diminuição da energia na razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹ em relação a razões menores (5 e 10 °C min⁻¹).

DSC é uma técnica amplamente utilizada para determinar o ponto de fusão e também tem sido utilizado para avaliar a pureza de substâncias farmacêuticas. O efeito das impurezas sobre o trissoralen foi determinada pelo método de DSC com base na equação Van't Hoff disponível no *software* TA universal[®]. Os resultados são apresentados na tabela 8.

Tabela 8- Efeito da razão de aquecimento sobre a determinação da pureza do trissoralen em cadinho não-hermético e hermético

β ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$)	Pureza %	
	Não-hermético	Hermético
2	99,93	98,58
5	99,97	99,50
10	99,47	99,59
20	99,71	99,02

Fonte: AUTOR, 2014

O grau de pureza do trissoralen obtido pelo método DSC para todas as razões de aquecimento estudadas e nos dois tipos de porta-amostra utilizados, está de acordo com parâmetros aceitáveis pela Farmacopéia Americana (2013), dentro da faixa de 97 a 103%. Foi observado que na $\beta = 10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e cadinho não-hermético o fármaco apresentou um grau de pureza de 99,47 %, no qual estava em concordância com o valor descrito no laudo do fornecedor (99,4%).

Os dados demonstram a importância da técnica de DSC para o controle de qualidade de ingredientes farmacêuticos ativos. As principais vantagens da análise da pureza por DSC são não necessitar um padrão de referência correspondente, exigir um mínimo de amostra e um menor tempo de análise total em comparação com os métodos convencionais (MATHKAR *et al.*, 2009).

O fármaco também foi analisado por DSC, com duas programações de aquecimento-resfriamento-aquecimento na razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ para cadinhos de alumínio não-hermético (figura 6) e hermético (figura 7).

Figura 6 – Curvas DSC do trissoralen com ciclo de aquecimento, resfriamento-aquecimento, obtidas em diferentes programações de aquecimento, em cadinho de alumínio não-hermético (a) método 1 (b) método 2

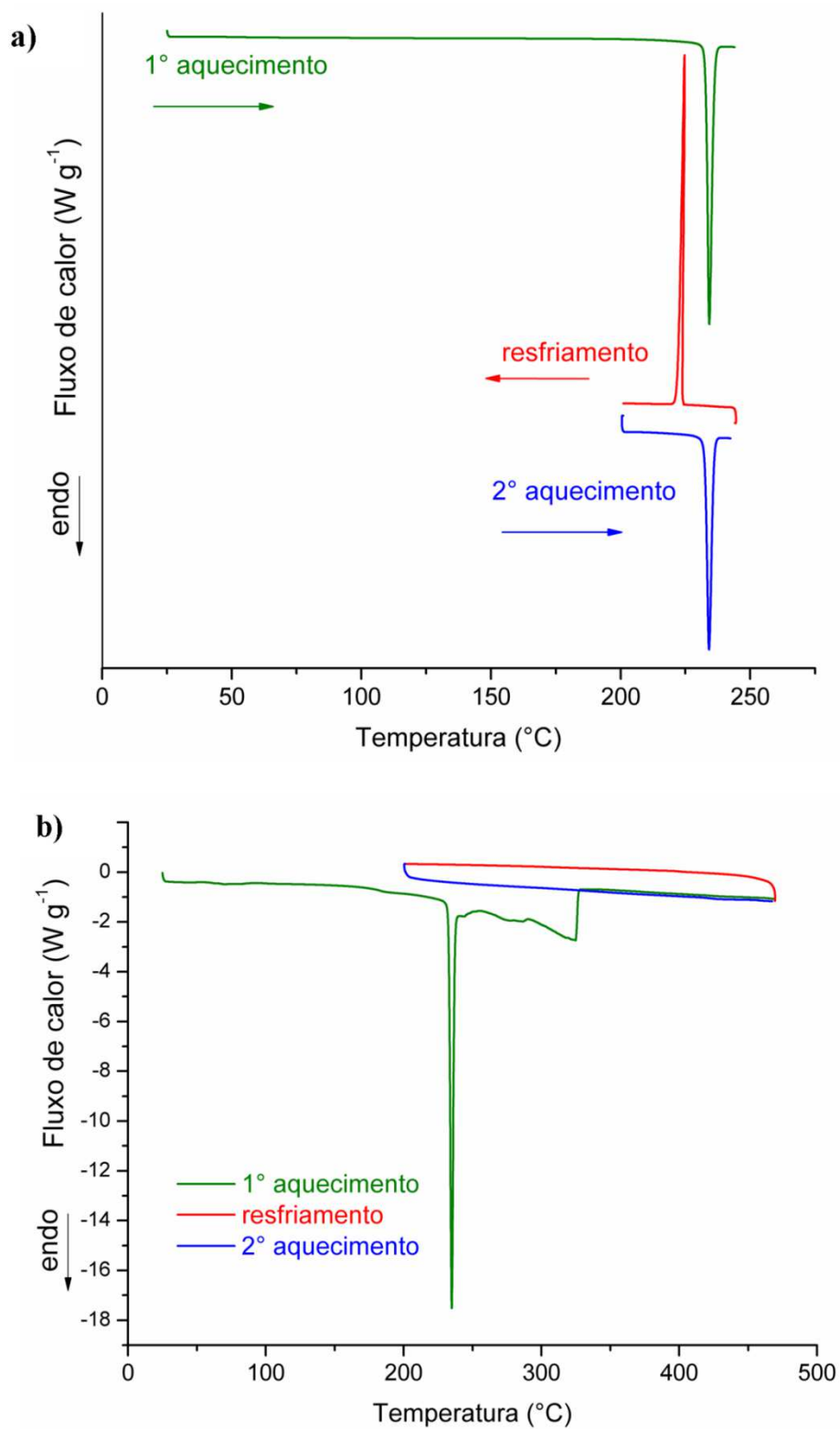
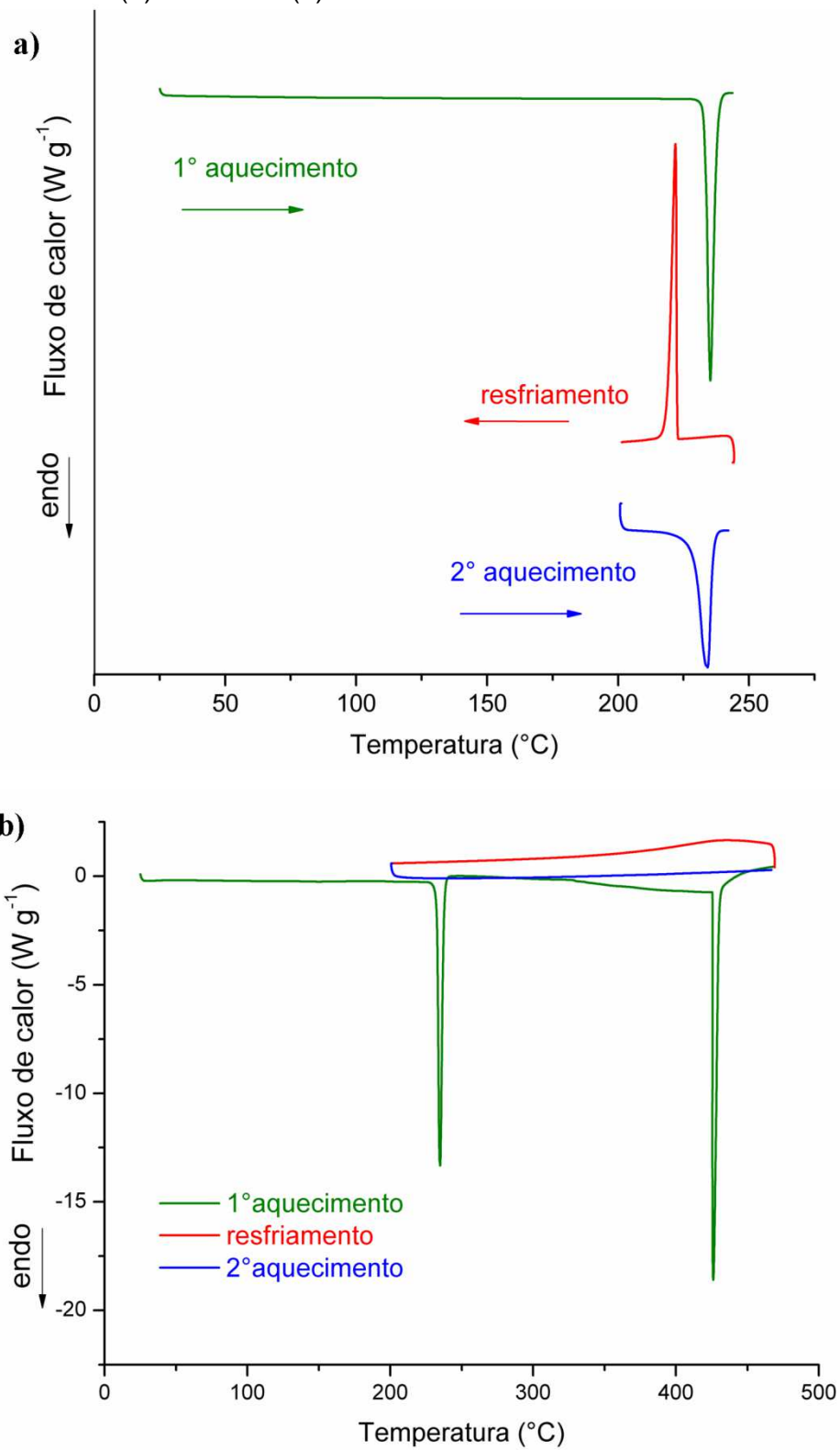


Figura 7 – Curvas DSC do trissoralen com ciclo de aquecimento, resfriamento-aquecimento, obtidas em diferentes programações de aquecimento, em cadinho de alumínio hermético (a) método 1 (b) método 2

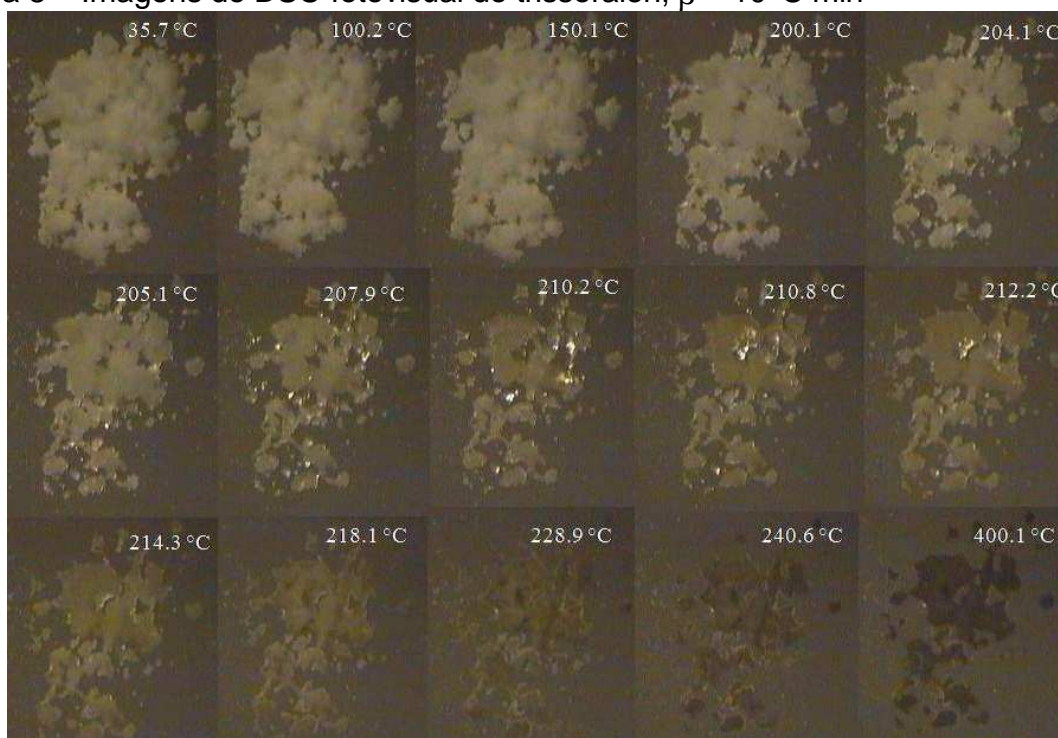


A figura 6a mostra um pico endotérmico para o primeiro ciclo de aquecimento com $T_{onset} = 230 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{pico} = 234 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 205 \text{ J g}^{-1}$). Durante o resfriamento observou-se um pico exotérmico a $224 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (T_{onset}) atribuído à cristalização do líquido fundido. No segundo ciclo de aquecimento, observou-se novamente o pico endotérmico com os valores de $T_{onset} = 230 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{pico} = 234 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 160 \text{ J g}^{-1}$). De acordo com AMORIN, (2012) o fato deste pico do segundo ciclo de aquecimento ser mais alargado do que no primeiro aquecimento, e os diferentes valores de entalpia de fusão, sugerem um grau de cristalização diferente imposto pelas condições de análise. Resultados semelhantes foram obtidos ao utilizar cadinho hermético (figura 7a), primeiro ciclo de aquecimento com um pico endotérmico entre $230\text{-}240 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{pico} = 235 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 292 \text{ J g}^{-1}$), ciclo de resfriamento observou-se um pico exotérmico a $224 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (T_{onset}) e no segundo ciclo de aquecimento $T_{onset} = 222 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $T_{pico} = 234 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 247 \text{ J g}^{-1}$), no entanto observa-se alargamento dos picos em relação ao recipiente não-hermético. Grandelli *et al.* (2012) apresentou um resultado semelhante para o naproxeno com fusão no ciclo de aquecimento e cristalização no resfriamento.

Na figura 6b (não-hermético) observa-se um pico de fusão do Tri ($231\text{-}238 \text{ }^{\circ}\text{C}$, ($\Delta H = 238 \text{ J g}^{-1}$) para o primeiro ciclo de aquecimento, seguido de um outro pico endotérmico ($T_{onset} = 290 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{endset} = 326$, $\Delta H = 206 \text{ J g}^{-1}$), enquanto no ciclo de resfriamento até $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ nenhum evento de recristalização foi observado, e durante o segundo ciclo de aquecimento não aconteceu o evento de fusão do fármaco. Para o recipiente hermético, da figura 7b mostra o pico de fusão do fármaco ($T_{onset} = 229 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{pico} = 235 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{endset} = 239 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 244 \text{ J g}^{-1}$) e o pico referente a volatilização da amostra ($T_{onset} = 425 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{pico} = 426 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{endset} = 432$, $\Delta H = 309 \text{ J g}^{-1}$), da mesma forma que resultado com a cadinho não-hermético, para o ciclo de resfriamento e o segundo ciclo de aquecimento não apresentou qualquer evento térmico.

5.1.1.2 DSC - fotovisual

As análises por DSC-fotovisual do trissoralen permitiram a visualização dos processos de transição de fase verificada anteriormente no DSC até a temperatura de $400 \text{ }^{\circ}\text{C}$, conforme ilustra a figura 8.

Figura 8 – Imagens do DSC-fotovisual do trissoralen, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ 

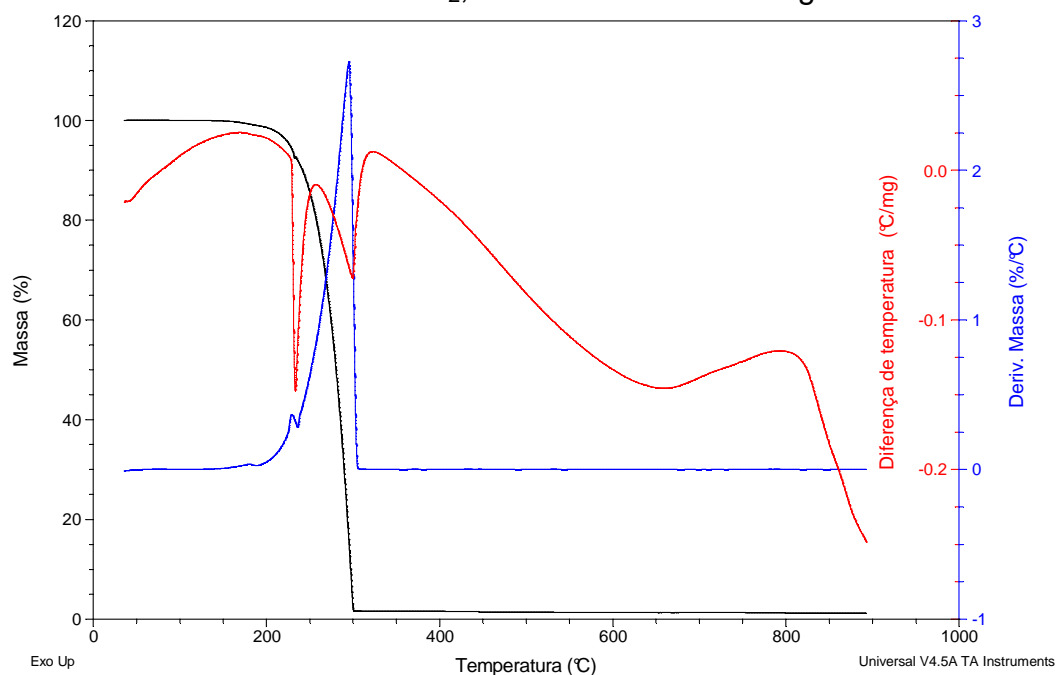
Fonte: Autor, 2014

Verificou-se nas imagens obtidas no DSC-fotovisual para o trissoralen que não houve alterações visíveis na temperatura inicial de análise ($35 \text{ }^\circ\text{C}$). Pela análise das imagens, pode-se notar que através do DSC-fotovisual que o trissoralen apresentou simultaneamente um processo de fusão e volatilização. A $400 \text{ }^\circ\text{C}$ observa-se um resíduo devido a impurezas do trissoralen.

5.1.2 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG)-Análise Termica Diferencial (DTA)

As curvas DTA e TG/DTG obtidas para o padrão referência (Sigma-Aldrich[®]) do trissoralen (Tri) são apresentadas na Figura 9.

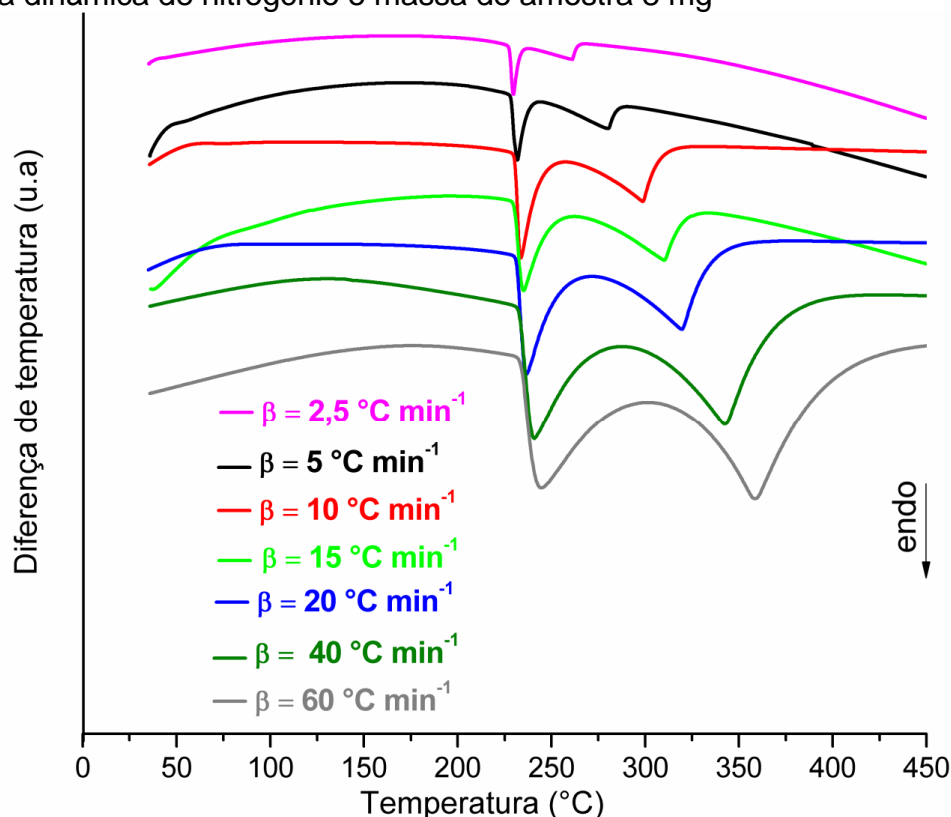
Figura 9 – Curvas TG/DTG-DTA para padrão referência do Tri, razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 , massa de amostra 8 mg



A curva DTA do Tri referência mostrou dois eventos endotérmicos com um pico agudo em $234\text{ }^{\circ}\text{C}$ devido à fusão do fármaco e ou tro pico em $299\text{ }^{\circ}\text{C}$ atribuído a volatilização. Estes dados acerca do processo de fusão do trissoralen estão de acordo com valor descrito no Merck Índice ($234\text{-}235\text{ }^{\circ}\text{C}$). Nas curvas TG/DTG observa-se uma única etapa de perda de massa, entre 175 a $304\text{ }^{\circ}\text{C}$, com 98% de perda de massa e $\text{DTG}_{\text{pico}} = 294\text{ }^{\circ}\text{C}$, e não apresentou resíduo significativo no porta-amostra nesta temperatura e até $900\text{ }^{\circ}\text{C}$. Analisando o gráfico TG/DTG/DTA do Tri obtido a razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, pode-se observar que a perda de massa inicia antes da respectiva fusão.

As figuras 10 e 11 mostram as curvas DTA e TG/DTG da amostra do trissoralen obtidas em atmosfera de nitrogênio nas razões de aquecimento (β) de 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20; 40 de $60\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

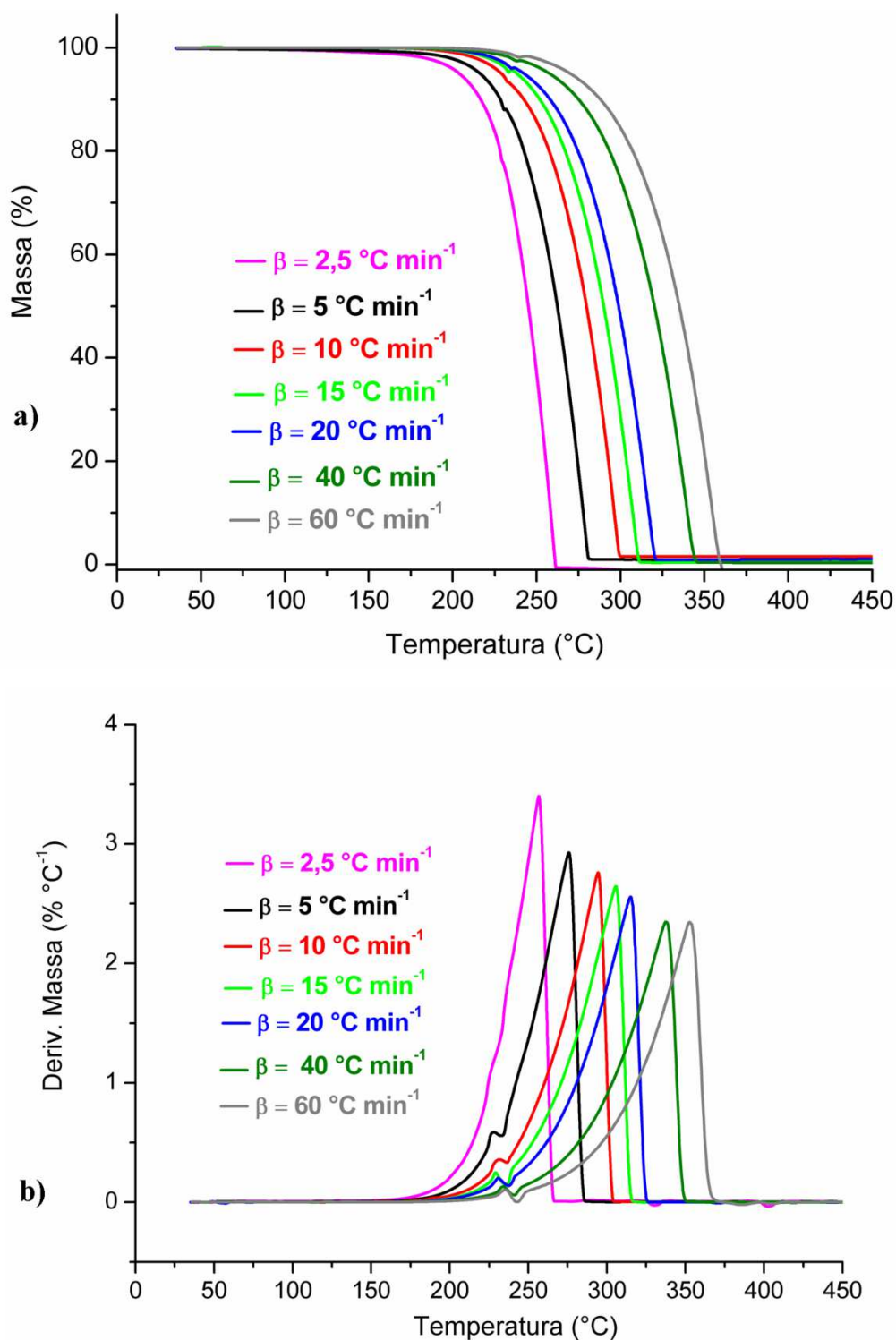
Figura 10 – Curvas DTA para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de nitrogênio e massa de amostra 8 mg



O perfil da curva DTA da amostra do trissoralen foi semelhante ao observada para Tri referência (Figura 9). As curvas DTA do trissoralen verificadas na figura 10 apresentam dois eventos endotérmicos, o primeiro pico corresponde à fusão do fármaco e o segundo é característico da volatilização da amostra. Observa-se que a variação na razão de aquecimento promove deslocamentos da faixa de temperatura em que ocorrem os eventos. Assim a medida que aumenta a razão de aquecimento, os eventos passam a ocorrer em uma faixa maior de temperatura.

As curvas TG/DTG da amostra de Tri (figura 11) em atmosfera de nitrogênio apresentam uma única etapa de perda de massa nas diferentes razões de aquecimento (β), da mesma forma que foi observado para o trissoralen referência na figura 9.

Figura 11 – Curvas TG (a) e DTG (b) para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de nitrogênio e massa de amostra 8 mg



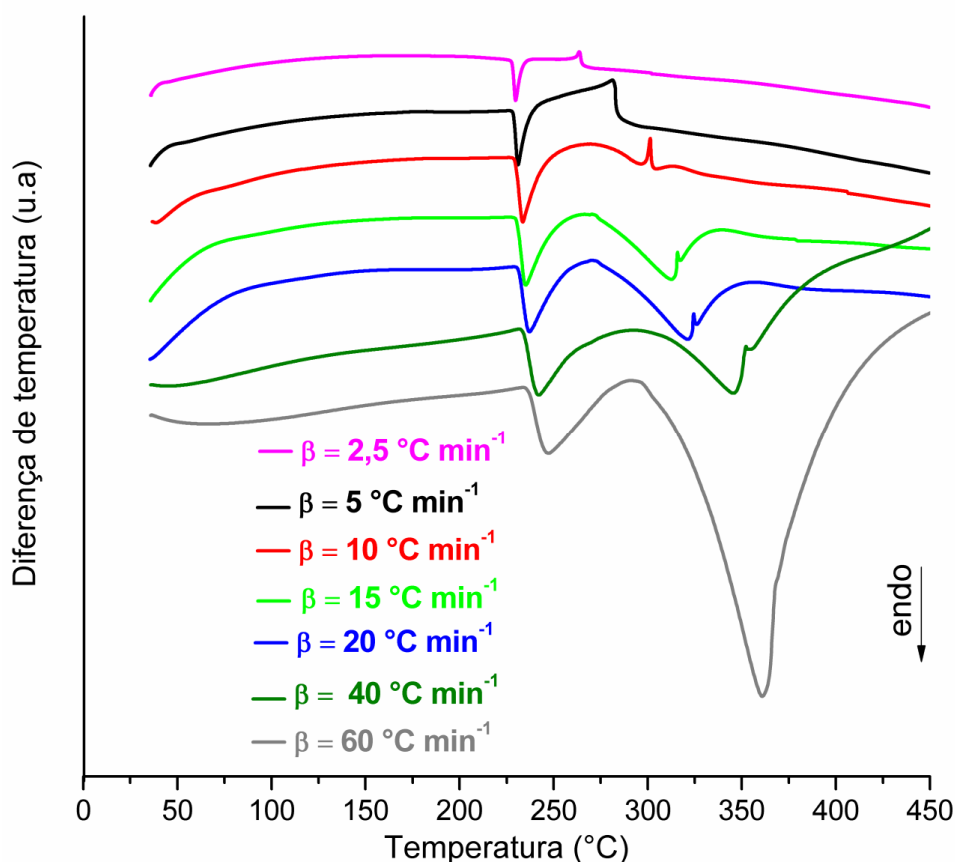
A figura 11 demonstra que para o fármaco analisado nas sete razões de aquecimento, não se observou nenhuma alteração no perfil das curvas, quando submetidas a diferentes β , havendo um deslocamento nas curvas TG devido a diferentes razões de aquecimento. Logo serão apenas apresentados os resultados referentes a etapa de perda de massa na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Nesta β , as curvas TG/DTG mostram uma única etapa de perda de massa, entre $175\text{-}304^{\circ}\text{C}$ com $\Delta m = 98\%$ e valor T_{pico} da DTG = 295°C . Ao final do experimento obteve-se 2% de resíduos.

De acordo com a literatura (BENOIT, FERRILLO; GRANZOW, 1985; HAZRA; DOLLIMORE; ALEXANDER, 2002) a volatilização de uma amostra pode ser visualizada na curva TG/DTG, na qual não aparece resíduo no final da análise. E ao observar a forma da curva DTG, do ponto máximo da curva com um retorno abrupto para a linha de base é característico de uma cinética de ordem de reação zero para a volatilização. Nota-se que a curva DTG do trissoralen, conforme visualizado na figura 11b, apresenta este retorno abrupto a partir da temperatura de pico (DTG).

Ainda na análise por DTA e TG/DTG, também foram obtidas curvas termoanalíticas em atmosfera oxidante (ar sintético), as quais são apresentadas nas figuras 12 e 13.

As curvas DTA da amostra de Tri (figura 12) mostram dois eventos, o primeiro referente à fusão do fármaco e o segundo pico apresentou um evento exotérmico nas razões de aquecimento (β) 2,5; 5, 10, 15, 20 e $40^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Esta reação exotérmica é atribuída a oxidação da substância na atmosfera de ar sintético (KOBELNILK *et al.*, 2013). Em β maiores observou-se o evento endotérmico de volatilização da amostra, da mesma forma que visualizado na atmosfera de nitrogênio.

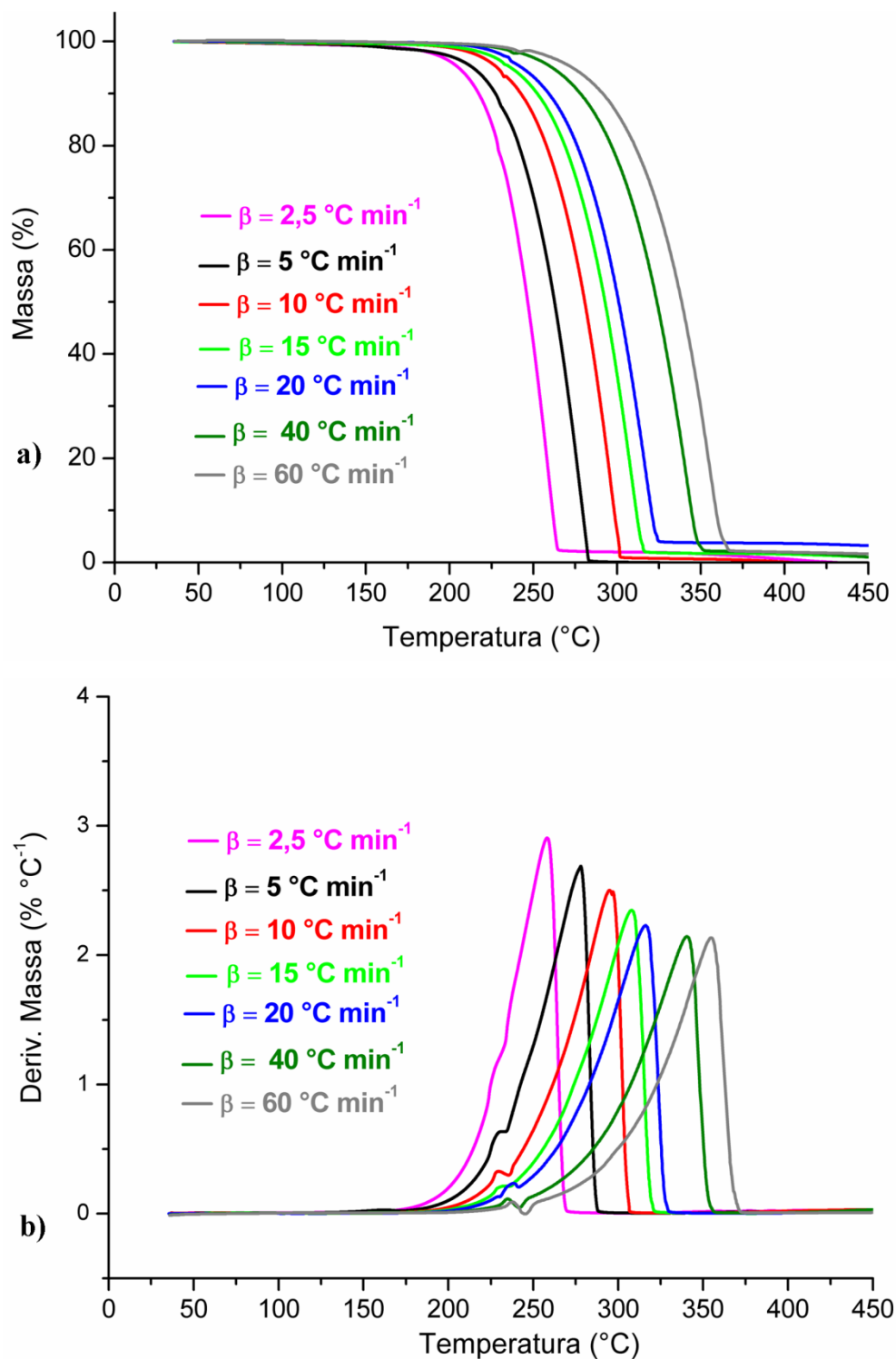
Figura 12 – Curvas DTA para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de ar sintético e massa de amostra 8 mg



As curvas TG obtidas em ar sintético ilustradas na figura 13 são semelhantes às curvas obtidas em N_2 (figura 10), as quais apresentaram uma única etapa de perda de massa.

De acordo com Matos (2000) na termogravimetria, a razão de aquecimento pode deslocar os eventos, para temperaturas maiores ou menores, bem como influenciar no número de etapas de decomposição térmica, causar variações nos valores de perda de massa, induzindo a erros quando se pretende definir a estequiometria de uma dada espécie. Dessa forma, no estudo do comportamento térmico de uma determinada espécie, é aconselhável que sejam investigadas diferentes razões de aquecimento.

Figura 13 – Curvas TG (a) e DTG (b) para a amostra do Tri, em diferentes razões de aquecimento, atmosfera dinâmica de ar sintético e massa de amostra 8 mg



5.1.3 Estudo cinético

5.1.3.1 Cinética não-isotérmica

No estudo cinético não-isotérmico da volatilização do trissoralen foi empregado o método isoconversional através a equação de Flynn-Wall-Ozawa e método *fitting* usando os modelos propostos por Coats-Redfern (CR); Madhusudanan (MD), Horowitz-Metzger (HM) e Van Krevelen (VK) para a avaliação dos parâmetros cinéticos. (Coats, Redfern, 1964; Madhusudanan, Krishnan, Ninan, 1993, Horowitz.Metzger, 1963; Van Krevelen, Van Heerden, Hutjens, 1951, LI *et al*, 2009).

As curvas TG obtidas da amostra de trissoralen em diferentes razões de aquecimento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e ar sintético como apresentado anteriormente nas figuras 11 e 13, respectivamente foram utilizadas para determinar os parâmetros cinéticos.

Para o estudo cinético dinâmico, associados à etapa de volatilização do trissoralen, foram selecionados os intervalos de temperatura em sete diferentes razões de aquecimento como mostrado na tabela 9 e 10, sendo estes referentes ao único evento térmico observado nas curvas TG da amostra.

Tabela 9 – Dados térmicos obtidos nas curvas TG/DTG do trissoralen, sob atmosfera de nitrogênio

β (°C min ⁻¹)	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	Δm (%)
2,5	148,0	263,4	259,0	99,6
5	165,1	285,7	275,8	98,2
10	175,3	304,1	294,5	98,2
15	181,2	317,6	307,2	98,9
20	186,9	324,3	315,2	98,9
40	195,7	349,7	337,6	99,3
60	235,3	359,5	352,5	99,3

Onde: β = Razão de aquecimento; T_i = temperatura inicial; T_f = temperatura final;

T_p = temperatura de pico da DTG e Δm = variação de perda de massa

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 10 – Dados térmicos obtidos nas curvas TG/DTG do trissoralen, sob atmosfera de ar sintético

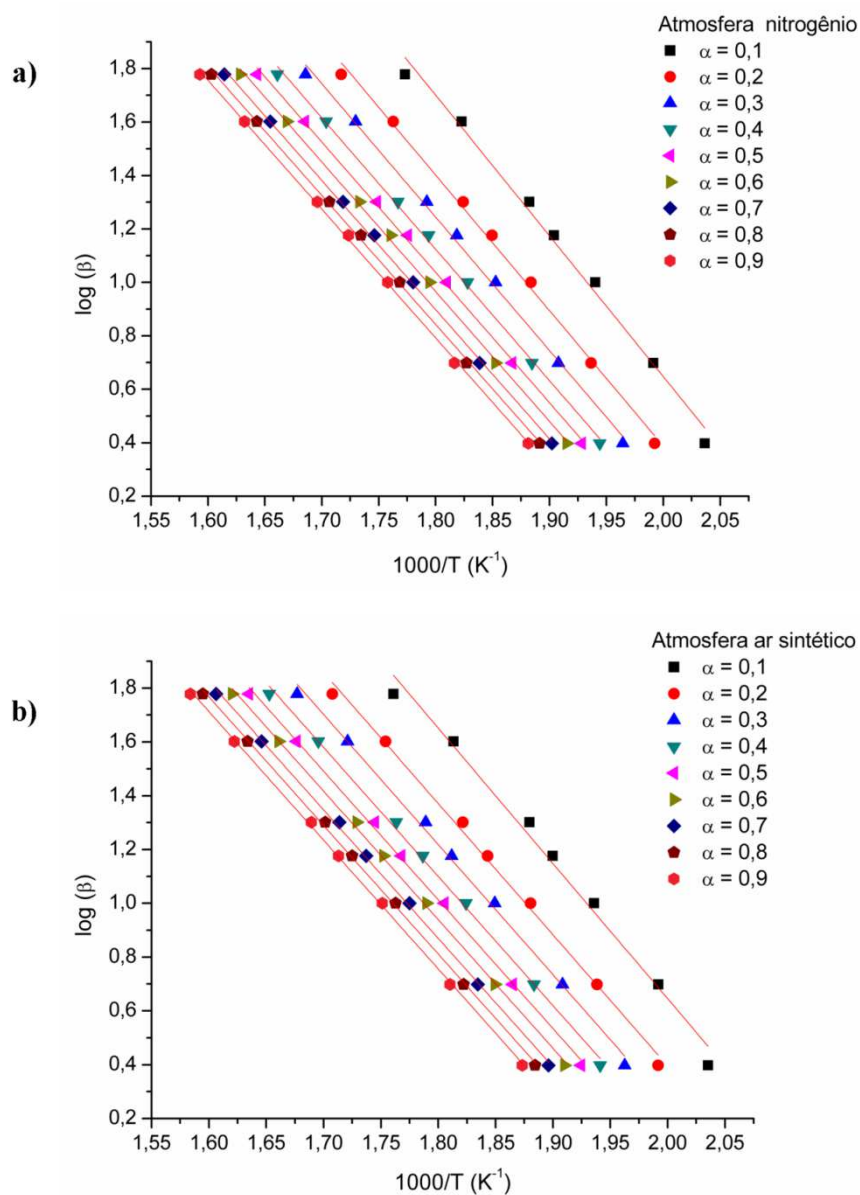
β ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$)	T_i ($^{\circ}\text{C}$)	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	Δm (%)
2,5	153,6	273,3	258,3	96,9
5	162,3	290,7	277,9	98,6
10	178,1	307,9	294,9	98,5
15	183,1	323,8	307,9	97,5
20	191,2	331,1	316,1	95,8
40	200,8	357,0	340,5	97,4
60	246,6	372,8	354,5	96,0

Onde: β = Razão de aquecimento; T_i = temperatura inicial; T_f = temperatura final;
 T_p = temperatura de pico da DTG e Δm = variação de perda de massa
Fonte: AUTOR, 2014

5.1.3.1.1 Determinação dos parâmetros cinéticos pelo método de FWO

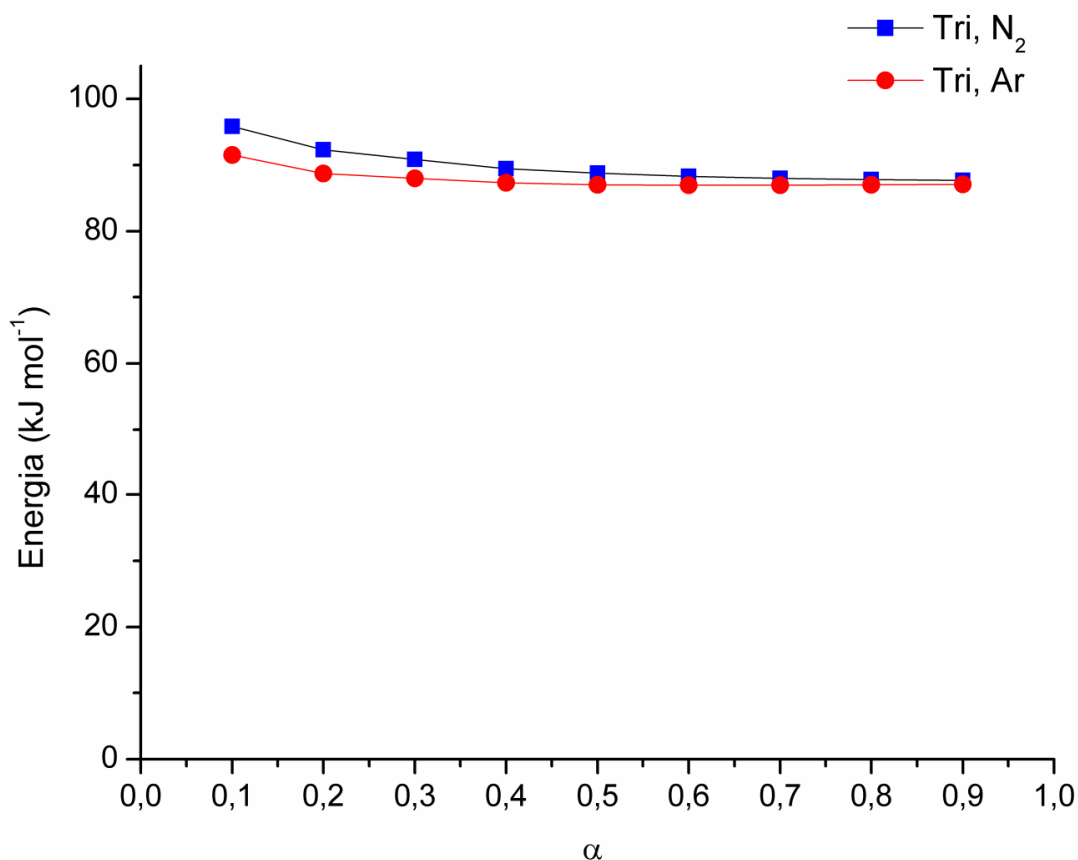
Para aplicar o método Flynn-Wall-Ozawa (FWO) foram selecionadas 9 frações de decomposição, com $0,1 < \alpha < 0,9$. A energia de ativação da etapa de volatilização do fármaco foi calculada de acordo com o modelo de Flynn-Wall-Ozawa, pelo coeficiente angular das retas obtidas do logaritmo de (β) versus $1000/T$ (TITA; FULIAS; TITA, 2011). A linearidade obtida no gráfico do diagrama isoconversional, na figura 14, confirma que este modelo cinético utilizado pode ser usado para avaliar a etapa de perda de massa da amostra, com os coeficientes correlação lineares próximos a 1, em uma ampla faixa que representa o evento térmico.

Figura 14 – Diagrama isoconversional Flynn-Wall-Ozawa para a amostra de trissoralen em atmosfera de nitrogênio (a) e ar sintético (b)



A energia de ativação (E) que correspondem as diferentes conversões determinado a partir da inclinação destas linhas são mostrados na figura 15 para o fármaco trissoralen em atmosfera de nitrogênio e ar sintético.

Figura 15 – Energia de ativação em função da conversão (α) para amostra de trissoralen obtida pelo método de FWO



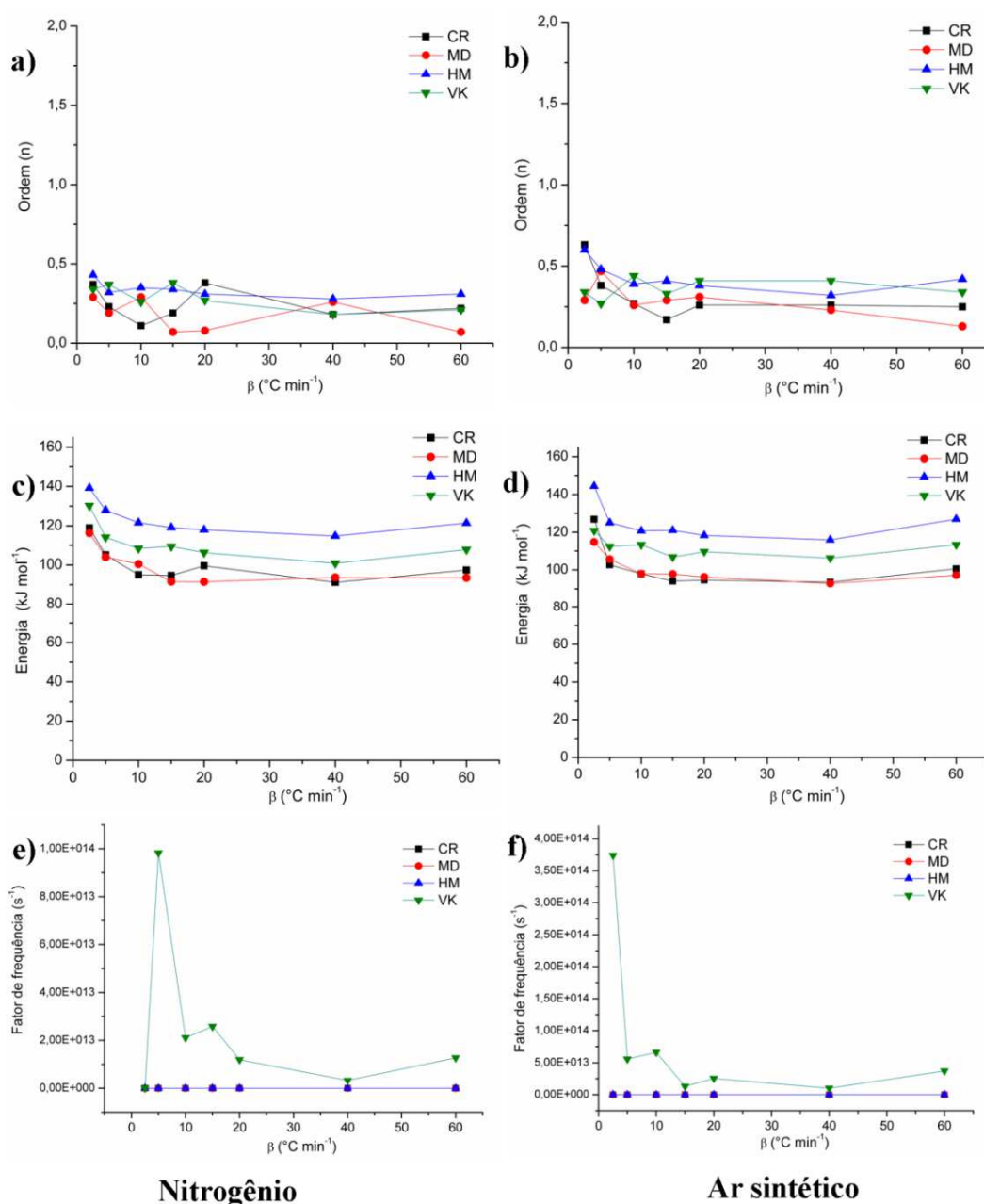
Na figura 15, observa-se a variação da energia de ativação (E) em função da fração conversional (α), do início ao fim do processo analisado. Pode-se verificar que E obtida através do método FWO permaneceu praticamente constante ao longo do processo, pode-se sugerir que a reação do processo de volatilização do trissoralen se processa através de único mecanismo de reação. A sacarina é um edulcorante e apresenta um perfil térmico semelhante ao trissoralen, observou-se na curva DTA um evento de fusão seguido de outro pico endotérmico de volatilização. Foi calculada a cinética de volatilização para a sacarina e observou-se que na conversão de 0,3 a 0,6 este processo acontece através de um único mecanismo (CARVALHO *et al.*, 2009).

O valor médio da energia de ativação para as razões de aquecimento 2,5; 5; 10; 15; 20; 40 e 60 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ do trissoralen fornecido por este método foi de $89,9 \pm 2,7$ e $87,8 \pm 1,5$ kJ mol^{-1} em atmosfera inerte e ar sintético, respectivamente.

5.1.3.1.2 Determinação dos parâmetros cinéticos pelos métodos de CR, MD, VK e HM

Os parâmetros cinéticos determinados pelo método *fitting* através dos modelos cinéticos propostos por Coats-Redfern (CR); Madhusudanan (Md); Van Krevelen (VK) e Horowitz- Metzger foram: ordem de reação (n), energia de ativação (E) e fator pré-exponencial (A) foram obtidos em atmosferas diferentes para efeito de comparação (figura 16).

Figura 16 – Parâmetros cinéticos calculados para a etapa de perda de massa do trissoralen com diferentes razões de aquecimento: ordem de reação (a,b) energia de ativação, (c, d) e fator de frequência (e,f) sob atmosfera de nitrogênio e ar sintético



Os parâmetros cinéticos obtidos pelos métodos *fitting* utilizados neste trabalho apresentaram sempre valores de coeficiente de correlação bastante próximos de 1,0. Observa-se na figura 16 que a Energia de ativação (E) obtida pelos métodos integrais (CR e MD) apresenta valores próximos entre si. O mesmo fato aconteceu com a E obtida pelos métodos de aproximação (HM e VK). Entretanto, os valores obtidos pelos métodos integrais sempre foram menores que aqueles obtidos por métodos aproximados, estes dois fatos estão relacionados com os diferentes tipos de tratamento matemático pelo qual as equações de cada método passam para serem resolvidas (LOPES, 2005).

A ordem de reação (n) foi zero em todos os métodos de análise nas duas atmosferas estudadas, conforme visualiza na figura 16a,b.

Para a atmosfera de nitrogênio o valor médio da E calculado pelo método de CR e Md foram $100,3 \pm 9,3$ e $98,8 \pm 9,0$ kJ mol⁻¹ e fator de frequência (A) $1,3 \times 10^8$ e $7,5 \times 10^7$ s⁻¹, respectivamente. O valor médio da E calculado pelo método de HM e VK foram $123,1 \pm 8,1$ e $111,0 \pm 9,3$ kJ mol⁻¹ e fator de frequência (A) 1.45×10^{10} e $8,3 \times 10^{13}$ s⁻¹, respectivamente.

Já para a atmosfera de ar sintético o valor médio da E calculado pelo método de CR e Md foram $101,4 \pm 11,6$ e $100,3 \pm 7,4$ kJ mol⁻¹ e fator de frequência (A) $9,3 \times 10^8$ e $5,8 \times 10^7$ s⁻¹, respectivamente. O valor médio da E calculado pelo método de HM e VK foram $124,6 \pm 9,4$ e $111,7 \pm 4,9$ kJ mol⁻¹ e fator pré-exponencial (A) $4,6 \times 10^{10}$ e $8,3 \times 10^{13}$ s⁻¹, respectivamente.

O fator de frequência calculado pelo método de VK apresentou diferença em relação aos outros métodos nas duas atmosferas estudadas, conforme visualiza na figura 16e,f.

De acordo com Conceição et al (2007), estes métodos matemáticos possuem certo grau de imprecisão, que podem influenciar na precisão dos resultados. Portanto, esses devem ser usados com cuidado. Uma possível forma de evitar falsos parâmetros cinéticos é investigar o processo em diferentes taxas de aquecimento ou utilizar pelo menos três métodos diferentes. Se os parâmetros cinéticos estimados estiverem de acordo uns com os outros, a cinética pode ser considerada confiável.

5.1.3.1.3 Determinação do mecanismo de reação pelo método de Coats-Redfern

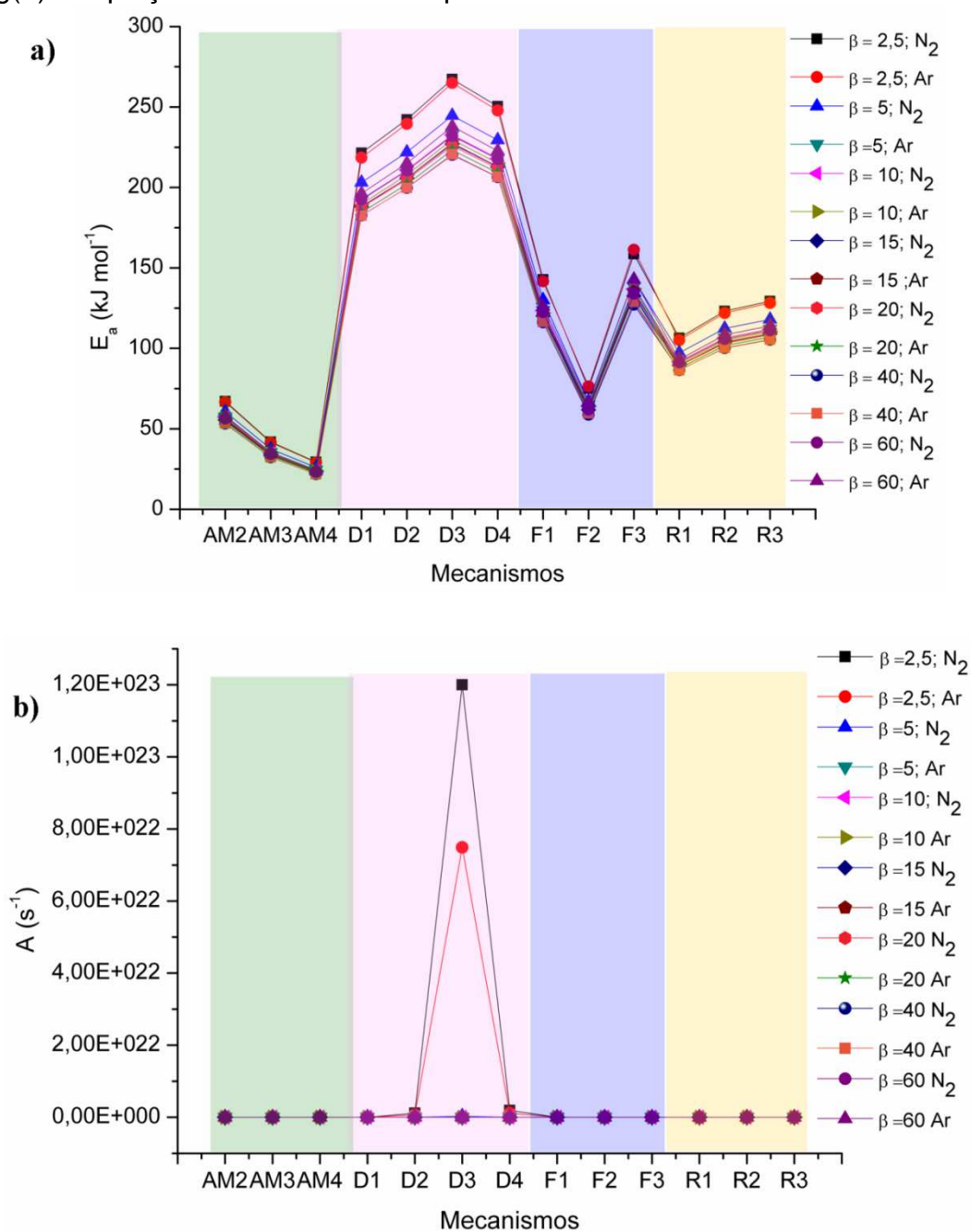
Os resultados dos parâmetros cinéticos obtidos pela aplicação de funções de $g(\alpha)$ à equação de Coats e Redfern (1964) para a amostra de trissoralen obtidas em atmosfera de nitrogênio e ar sintético estão apresentados na figura 17.

A escolha do mecanismo que melhor descreve a reação de volatilização do trissoralen em estudo foi realizada com base nos dados de coeficiente de correlação e desvio padrão. Dentre os modelos estudados, o escolhido foi aquele que apresentou maior coeficiente de correlação (r) e menor desvio padrão (s) (SANTOS *et al.*, 2011)

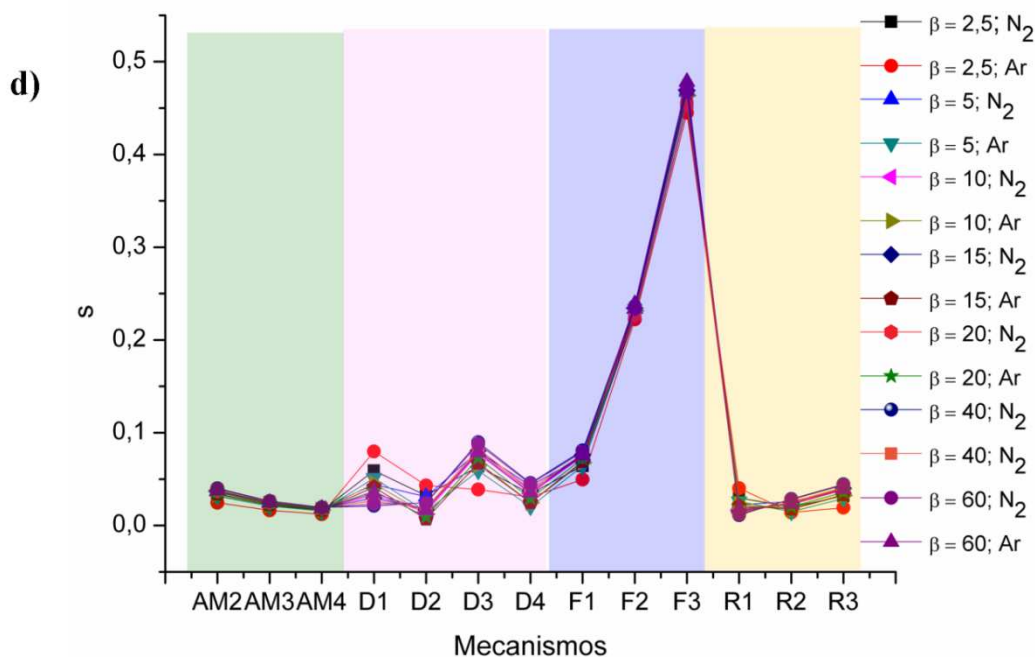
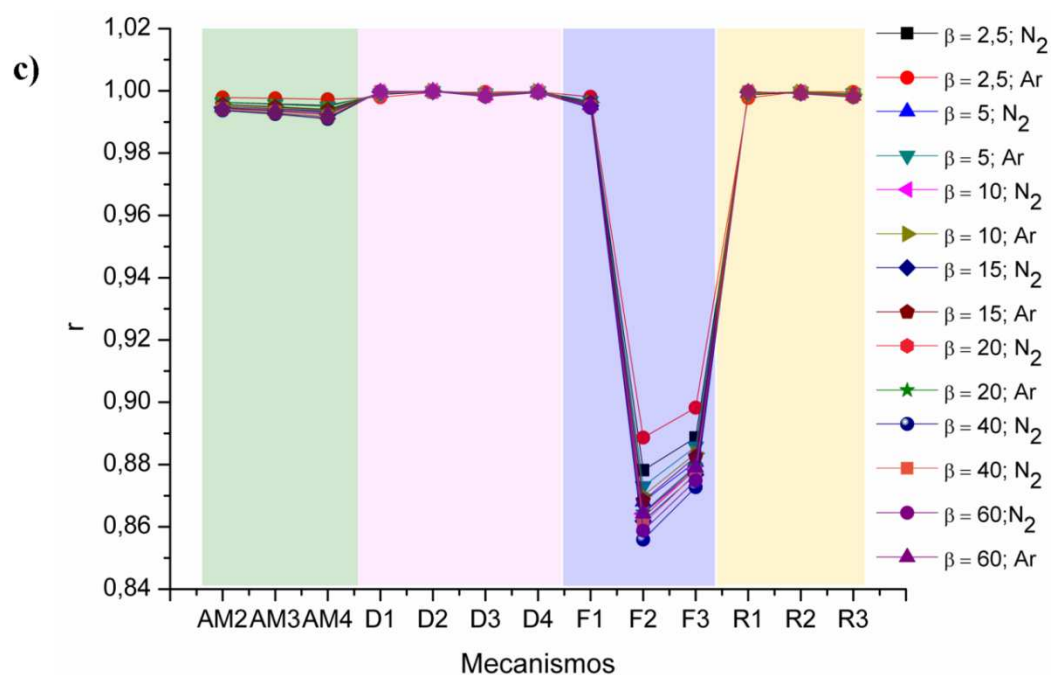
A energia de ativação calculada para o modelo de nucleação – Avrami (AM2, AM3, AM4) apresentou o menor valor em todas as razões analisadas, em contraste o modelo de difusão (D1, D2, D3 e D4) que apresentou o maior valor (figura 26a). O fator de frequência calculado apresentou uma diferença para o mecanismo D3 na menor razão ($2,5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$) nas duas atmosferas analisadas em relação aos outros mecanismos (figura 17b). Os mecanismos F2 e F3 apresentaram o menor valor de coeficiente de correlação linear (r) e o maior valor de desvio padrão (s) em relação aos demais mecanismos (figura 17c,d).

Os melhores mecanismos, segundo Coats–Redfern, no modo não–isotérmico, e que melhor se adequaram aos cálculos cinéticos foram R1, R2 e R3. Os valores médios da energia de ativação para estes modelos R1, R2 e R3 foram de $93,13 \pm 6,73 \text{ kJ mol}^{-1}$; $107,8 \pm 7,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $113,26 \pm 8,12 \text{ kJ mol}^{-1}$ respectivamente em atmosfera de nitrogênio e $91,94 \pm 6,2 \text{ kJ mol}^{-1}$, $106,8 \pm 7,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $112,29 \pm 7,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ para atmosfera de ar sintético. Os valores do fator pré-exponencial para os modelos R1, R2 e R3 foram de $4,6 \times 10^6$; $1,5 \times 10^8$ e $4,7 \times 10^8$ $4,6 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$, $1,5 \times 10^8$ e $4,7 \times 10^8$ em atmosfera de ar sintético em atmosfera de nitrogênio. E $6,7 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$, $2,0 \times 10^8$ e $6,2 \times 10^8$ em atmosfera de ar sintético.

Figura 17 - Parâmetros cinéticos: Energia de ativação (E); Fator de freqüência (A); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para o trissoralen



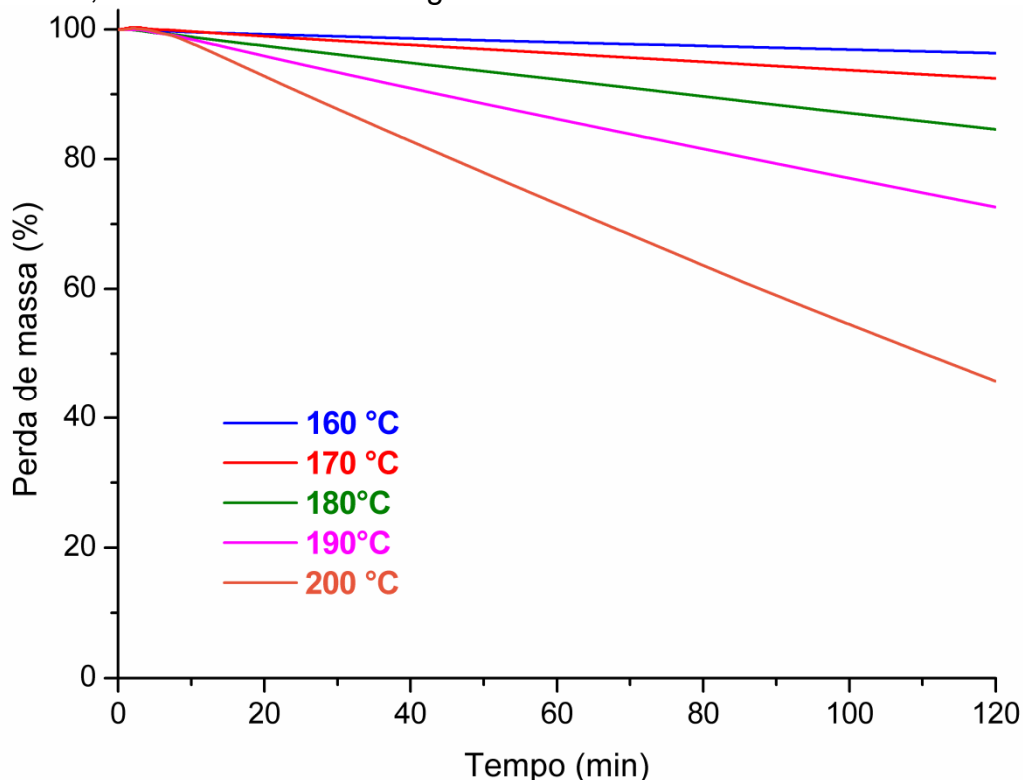
Continua...



5.1.3.2 Cinética isotérmica

Para o estudo cinético por TG isotérmica do trissoralen foram obtidas cinco curvas nas temperaturas de 160, 170, 180, 190 e 200. A figura 18 ilustra a sobreposição das curvas TG isotérmicas da amostra trissoralen

Figura 18. Curvas TG isotérmicas obtidas para o trissoralen em diferentes temperaturas, sob atmosfera de nitrogênio



As curvas TG isotérmicas mostram a dependência da perda de massa em função do tempo para as diferentes temperaturas de isoterma. Assim quanto maior a temperatura, menor será o tempo necessário para ocorrer a mesma perda de massa.

Tanto a cinética de degradação não isotérmica quanto a cinética de degradação isotérmica são utilizadas na área farmacêutica, no entanto, em estudos isotérmicos existe a possibilidade de se determinar o prazo de validade por extrapolação, utilizando a Equação de Arrhenius (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). E neste estudo, foram utilizados dois modelos cinéticos para o tratamento dos dados de TG isotérmicos.

5.1.3.2.1 Linearização da variação do tempo em relação ao inverso da temperatura

O primeiro modelo cinético isotérmico (FANDARUFF *et al.*, 2013) utilizou os dados TG isotérmica e estão descritos na tabela 11, os quais são referentes ao intervalo de tempo suficiente para que a perda de massa fosse de 5% e foi utilizado

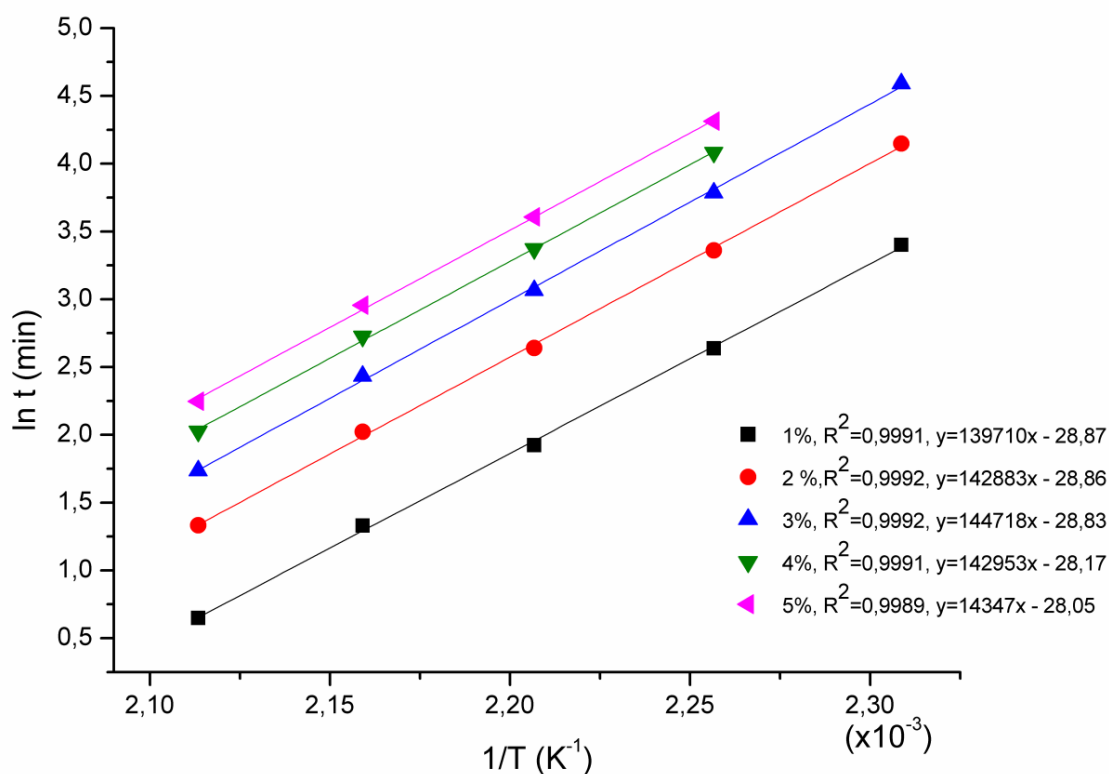
para a construção do gráfico de $\ln t$ em relação o recíproco da temperatura $1/T$ (K^{-1}) representado na figura 19. De acordo com a Farmacopéia Americana 36ª Edição (2013), a variação do teor de trissoralen na matéria-prima pode ser entre 97 a 103%. Portanto, outras porcentagens de perda de massa menor que 5% foram calculadas.

Tabela 11 - Dados obtidos das curvas TG isotérmicas da amostra trissoralen para $\Delta m = 1, 2, 3, 4$ e 5%

T_{iso} (°C)	T_{iso} (K)	$1/T$ (K)	t_{iso} (min) $\Delta m = 1\%$	t_{iso} (min) $\Delta m = 2\%$	t_{iso} (min) $\Delta m = 3\%$	t_{iso} (min) $\Delta m = 4\%$	t_{iso} (min) $\Delta m = 5\%$
160	433,15	0,002309	29,96	63,26	98,48	-	-
170	443,15	0,002257	13,98	28,82	44,03	59,29	74,6
180	453,15	0,002207	6,85	14,03	21,47	29,07	36,81
190	463,15	0,002159	3,78	7,56	11,4	15,26	19,23
200	473,15	0,002113	1,91	3,79	5,68	7,57	9,46

Fonte: AUTOR, 2014

Figura 19 – Gráfico de Arrhenius ($\ln t$ vs $1/T$) para amostra do trissoralen a partir dos dados das curvas TG isotérmicas sob atmosfera de nitrogênio, nas variações de 1, 2, 3, 4 e 5 % de perda de massa



Observa-se no gráfico de Arrhenius, figura 19, apenas quatro pontos na reta para as perdas de massas de 4 e 5%, os dados da temperatura de isoterma 160 °C

não foram utilizados porque a variação de perda de massa estava fora do término da isotérmica (120 min) o que não permitiu que fosse calculado.

A equação da reta $y = ax + b$ obtida a partir do método de regressão linear apresentou uma alta correlação ($r=0,99$) para todas as variações de massa estudadas, o que permitiu calcular a energia de ativação (E). A energia do trissoralen foi calculada a partir do produto do coeficiente angular com a constante molar dos gases ($R=8,314 \text{ J mol K}^{-1}$), e os valores obtidos foram entre 116-120 kJ mol^{-1} .

A partir da equação da reta ($y= ax + b$), por regressão linear, pode-se estimar tempo de decomposição para qualquer temperatura, e para aquela perda de massa considerada, conforme mostradas na tabela 12

Tabela 12 – Tempo de decomposição em função da temperatura para o trissoralen utilizando a equação da reta

Δm (%)	Temperatura (°C)					
	25	30	35	40	45	50
	Tempo (anos)					
1	123	57	27	13	6	3
2	361	163	76	36	17	8
3	681	305	140	66	32	15
4	737	334	155	74	36	18
5	990	448	208	99	48	24

Fonte: AUTOR, 2014

A equação da reta permite estimar que, na temperatura de 25 °C, esta amostra Tri demoraria uma centena de anos para perder de 1 a 5% da massa inicial. A temperatura do estudo de estabilidade acelerado recomendada na resolução do Guia para realização de estudos de estabilidade é 40 °C (BRASIL, 2005). Observa na tabela 12 que nesta temperatura os valores para perder 1 a 5% da massa inicial demonstram que o trissoralen apresenta uma alta estabilidade térmica.

5.1.3.2.2 Linearização da constante cinética em relação ao inverso da temperatura

Outro modelo cinético (SOUZA *et al.*, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2013; YOSHIDA *et al.*, 2010) foi utilizado para o tratamento dos dados TG isotérmico do trissoralen na qual considera os dados expressos graficamente por $\ln k$ em função da temperatura $1/T$ (K^{-1}) para analisar a possível ordem de reação do Tri, constante da velocidade de degradação (k) e a energia de ativação (E). A tabela 13 mostra o resultado para a ordem de reação para o trissoralen.

Tabela 13 – A relação da ordem zero, primeira e segunda para os valores de coeficiente de correlação (r) e a equação da reta para o trissoralen

PARÂMETROS	ORDEM		
	Zero	Primeira	Segunda
Coeficiente de correlação	0,999	0,992	0,978
Equação da reta	$y = -14194x + 22,67$	$y = -15965x + 24,55$	$y = -18068x + 27,25$

Fonte: AUTOR, 2014

Os dados cinéticos para o trissoralen foram realizados de acordo com o modelo de ordem zero, na qual o fármaco apresentou o melhor ajuste ($r=0,999$). Estes dados estão em concordância com os resultados obtidos para TG dinâmica, em que o fármaco também demonstrou ser de ordem zero.

A energia de ativação do trissoralen foi calculada multiplicando-se o valor do coeficiente angular (14194) pela constante molar dos gases ($R=8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), e o valor obtido foi $118,01 \text{ kJ mol}^{-1}$. O valor encontrado está de acordo com a E obtida pelo método de $\ln t \times 1/T$.

A tabela 14 exhibe os valores da constante de degradação (k) para cada temperatura após a equação da reta para a ordem zero.

Tabela 14 – Valores da constante (k) em função da temperatura para o trissoralen

T (°C)	k
25	$1,479 \times 10^{-11}$
30	$3,243 \times 10^{-11}$
35	$6,934 \times 10^{-11}$
40	$1,446 \times 10^{-10}$
45	$2,949 \times 10^{-10}$
50	$5,882 \times 10^{-10}$

Fonte: AUTOR, 2014

5.1.4 Variação da massa da amostra nas curvas TG/DTG-DTA

Na figuras 20 a 24 estão representadas as curvas TG/DTG e DTA do trissoralen utilizando diferentes massas (2, 4, 6, 8 e 10 mg) de amostra trissoralen nas razões de aquecimento (β) de 10, 20, 40, 60 e 80 °C min⁻¹, em atmosfera dinâmica de nitrogênio.

Nas análises termogravimétricas não foram observadas nenhuma alteração quando submetido a cinco diferentes β , os gráficos demonstraram uma única etapa de perda de massa para o fármaco, tendo perfis semelhantes as curvas TG de massas diferentes, havendo um pequeno deslocamento da temperatura de decomposição, de acordo com aumento da razão. Da mesma forma, as curvas DTA mostraram os dois eventos endotérmicos já apresentados para a massa de 8 mg, o primeiro pico referente a fusão e o segundo relacionado a volatilização. Logo serão apenas descritos na tabela 15 os resultados referentes à volatilização do Tri na razão de 10 °C min⁻¹.

Figura 20 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 2 mg em cinco razões de aquecimento

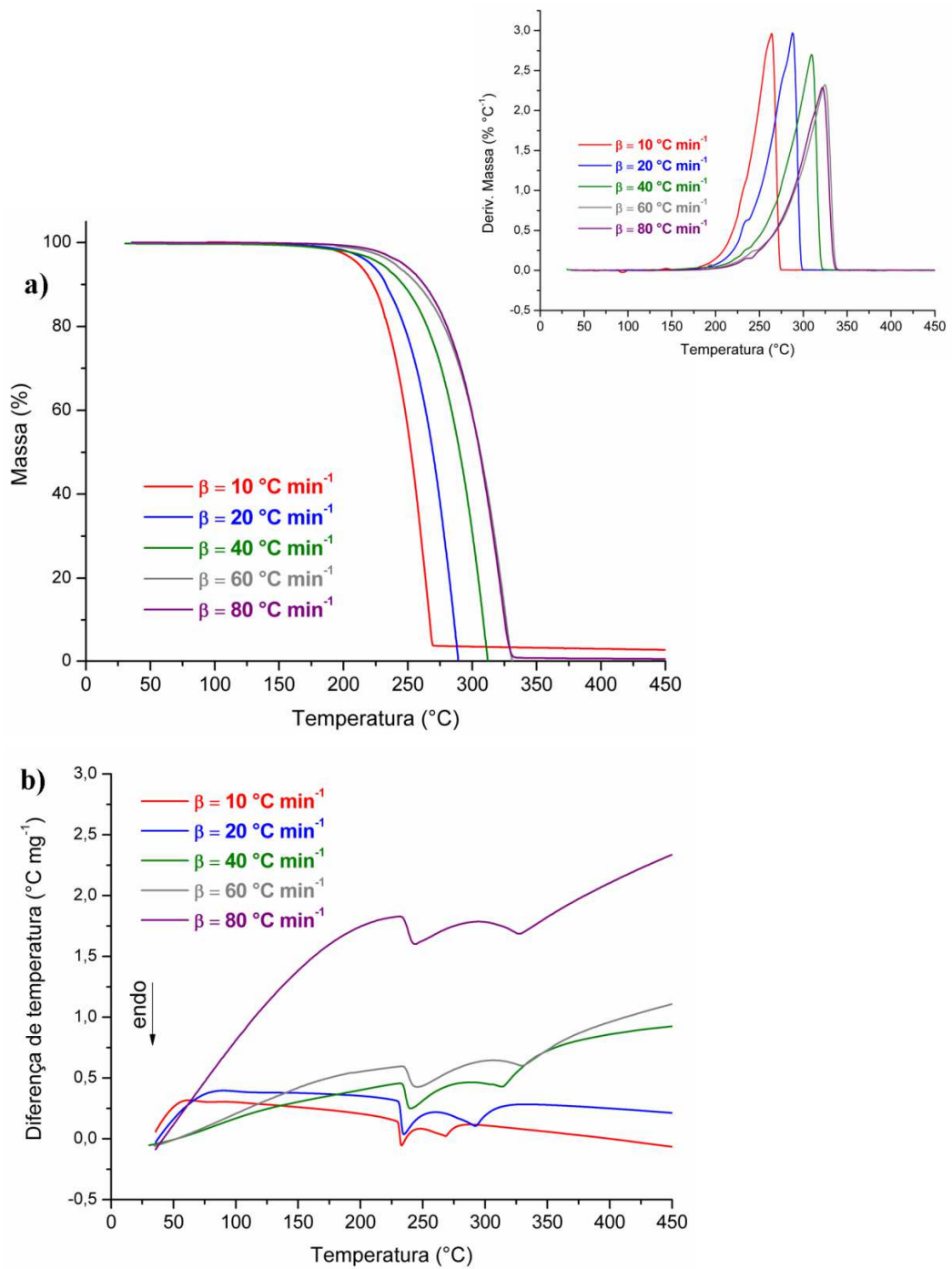


Figura 21 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 4 mg em cinco razões de aquecimento

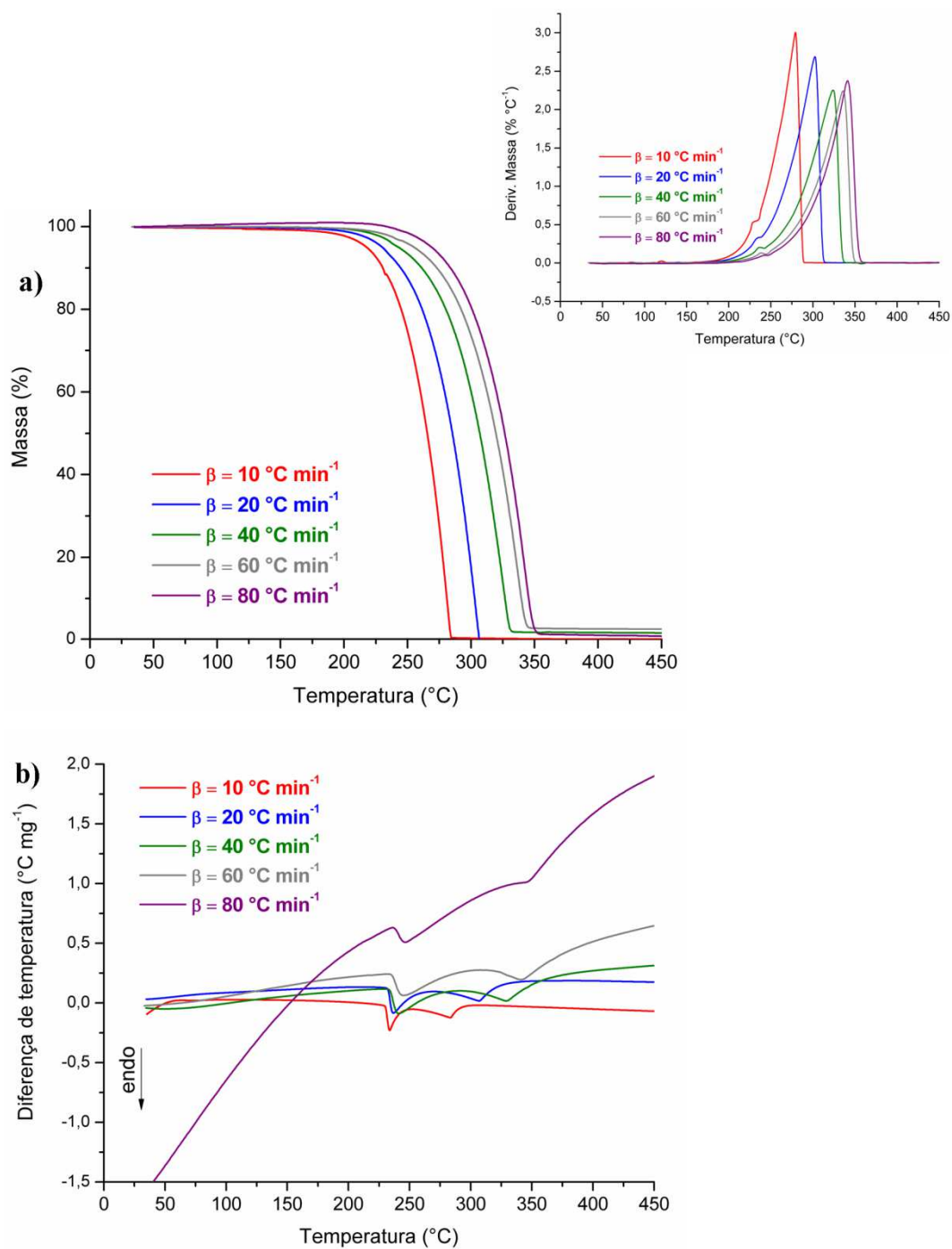


Figura 22 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 6 mg em cinco razões de aquecimento

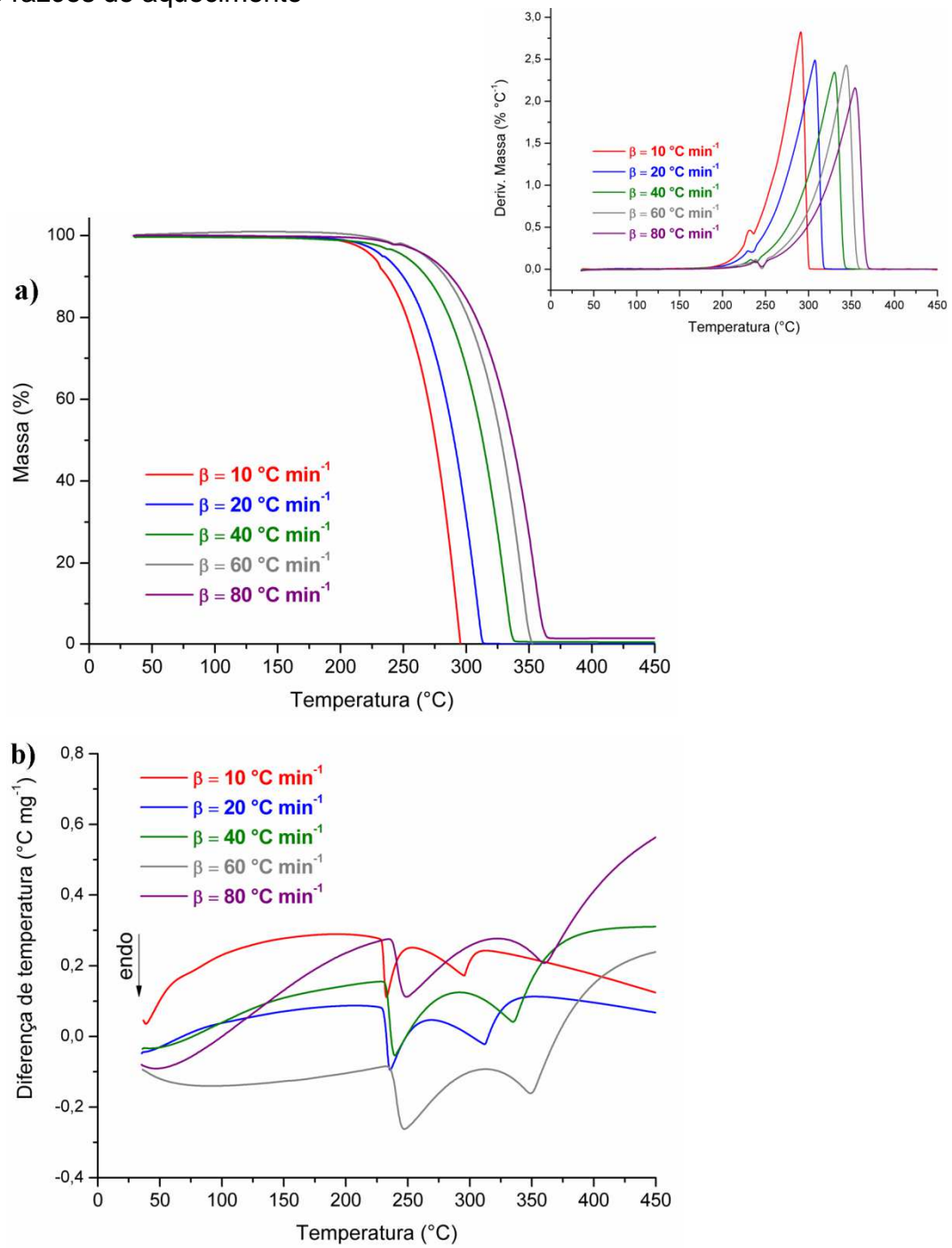


Figura 23 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 8 mg em cinco razões de aquecimento

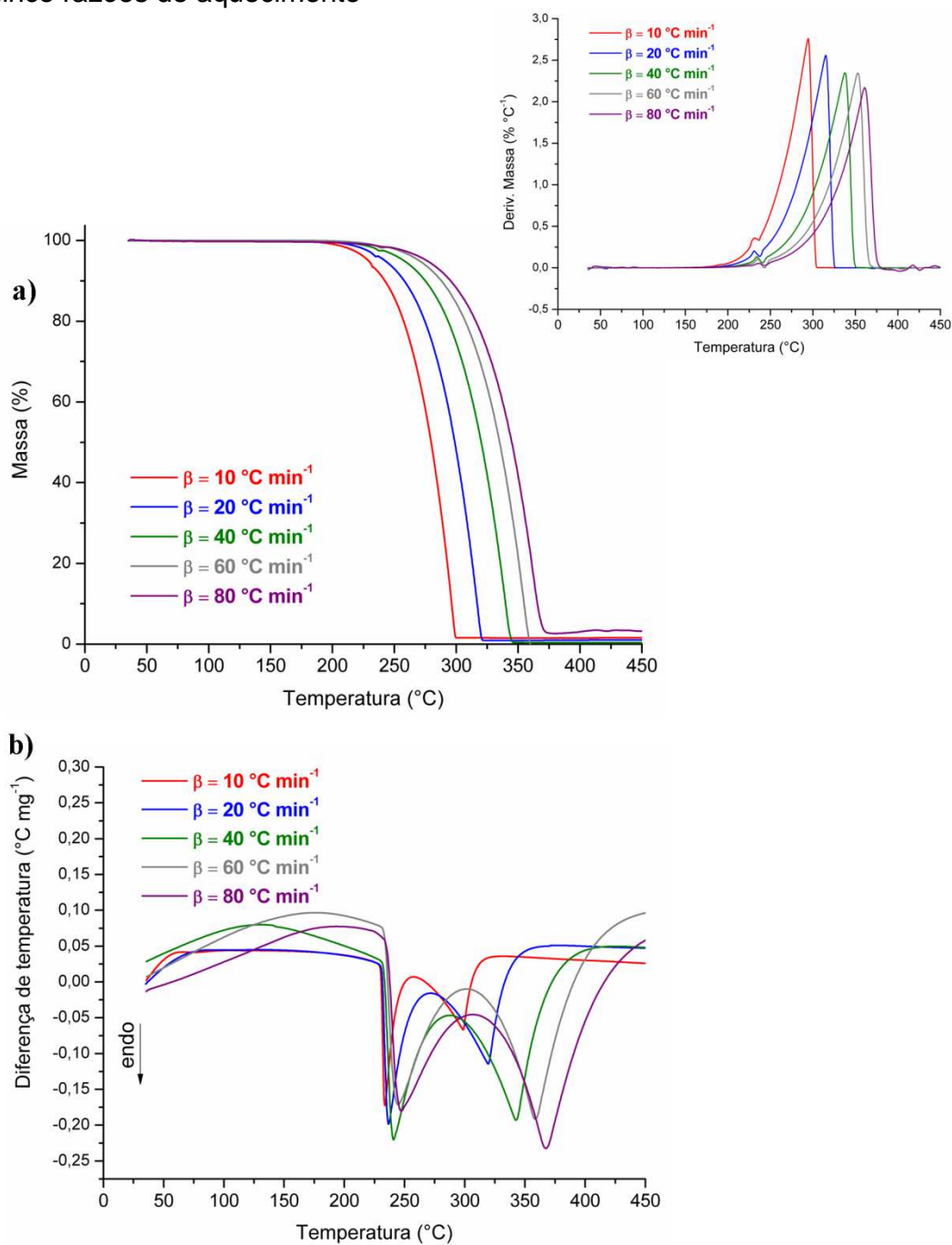
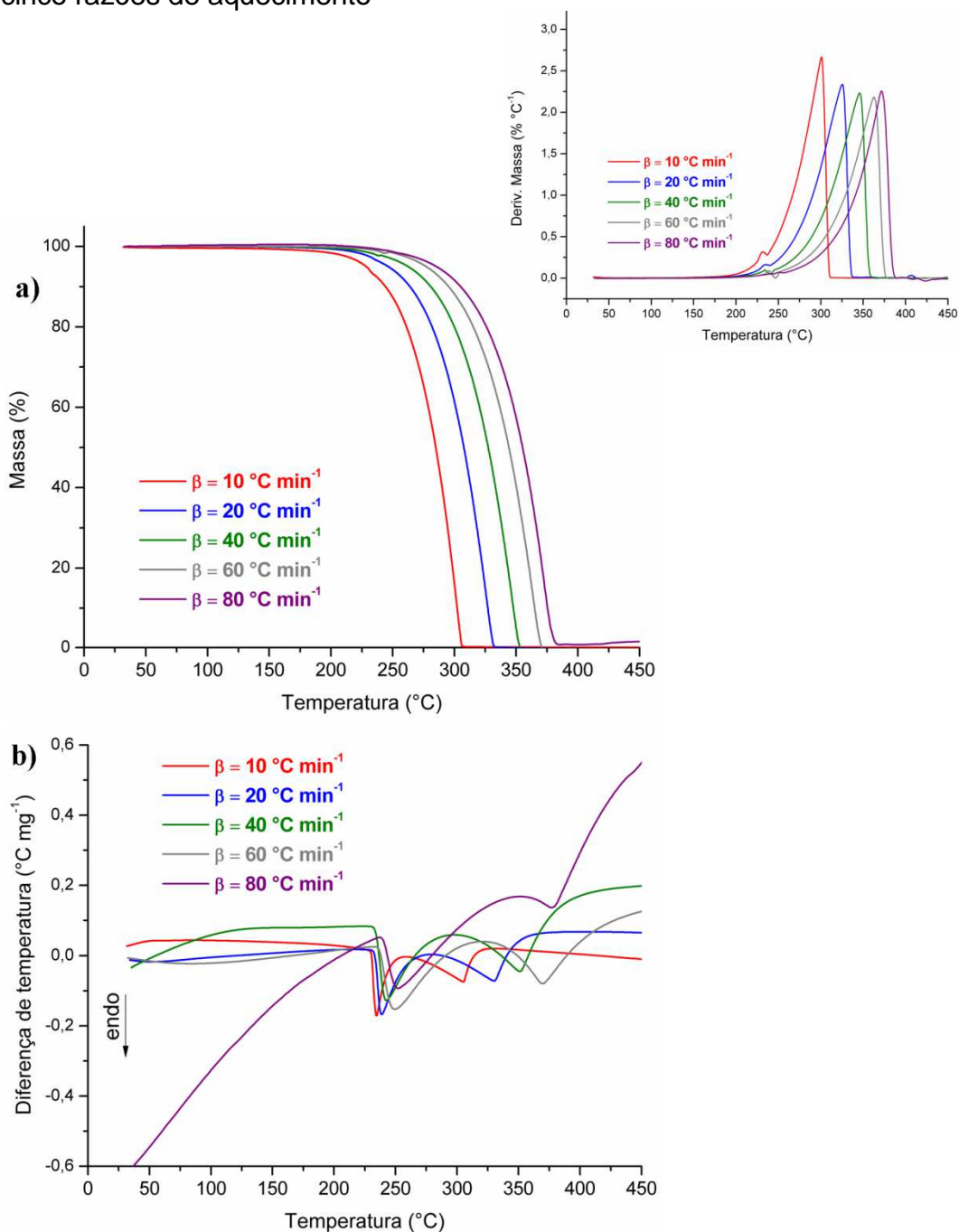


Figura 24 – Curvas TG/DTG (a) e DTA (b) para a amostra do Tri, massa 10 mg em cinco razões de aquecimento



Nota-se na etapa principal nas curvas TG do Tri (Figura 25a), que a medida que se aumenta a massa, o intervalo de reação é deslocado para temperaturas mais alta, conforme valores descritos na tabela 15.

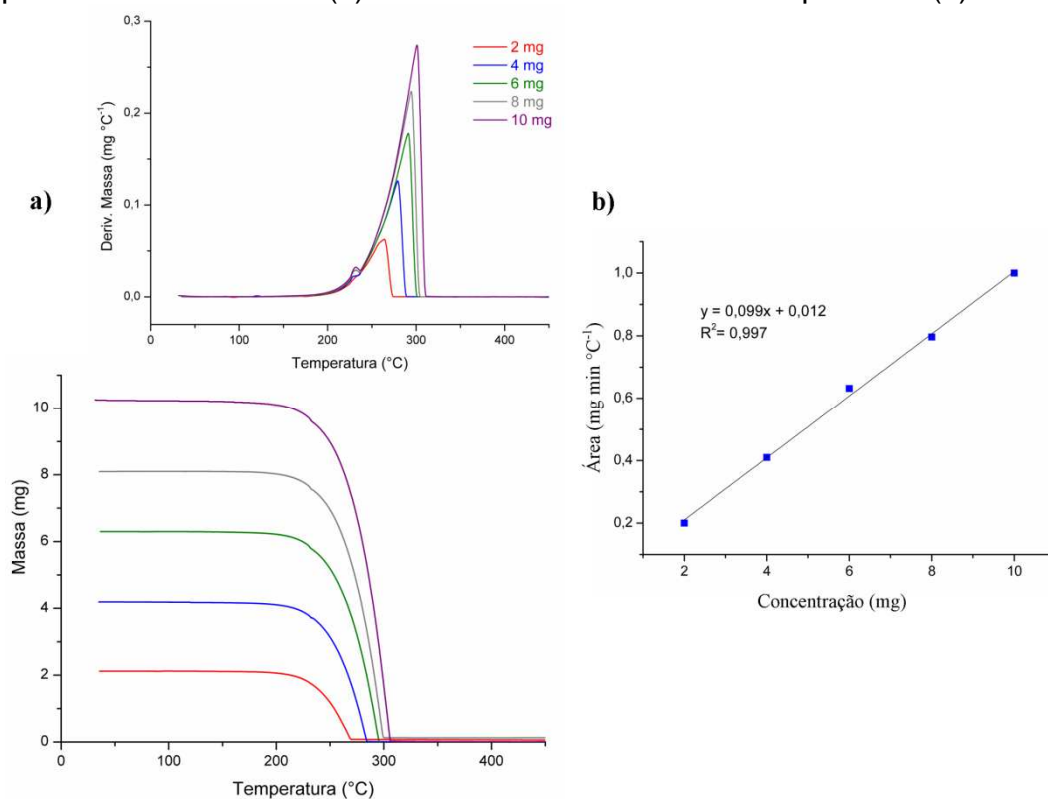
Tabela 15 – Dados térmicos (TG/DTG) referente a etapa de perda de massa para o trissoralen, sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

Concentração (mg)	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	$\Delta\text{Área}_p$ (mg min °C ⁻¹)	Δm (%)
2	173	269	264	0,2003	96
4	175	286	279	0,4098	99
6	177	297	291	0,6322	100
8	175	304	295	0,7961	98
10	181	308	301	1,0000	99

Onde: T_i = temperatura inicial, T_f = temperatura final, T_p = temperatura de pico da DTG, $\Delta\text{Área}_p$ = variação da área do pico da DTG e Δm = variação de perda de massa
 Fonte: AUTOR, 2014

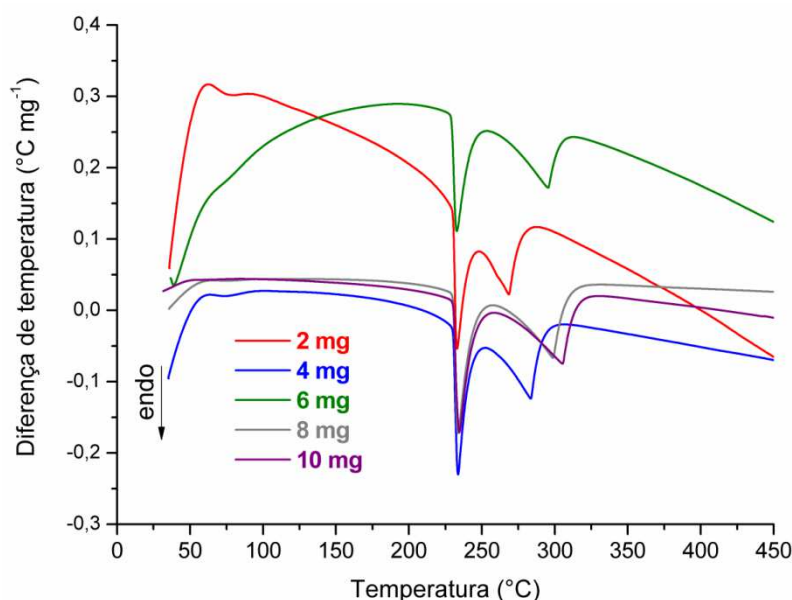
Com os dados apresentados na tabela 15 construiu-se a curva analítica ilustrada na figura 25b, que relacionou as áreas dos picos (DTG) de perda de massa do trissoralen com as suas respectivas massas. Foi calculada a equação da reta bem como o seu coeficiente de correlação. O método apresentou uma boa linearidade ($R^2 = 0,997$) dentro da faixa de concentração analisada para amostra do fármaco.

Figura 25 – Curvas TG/DTG para a amostra do Tri, massa 2,4,6,8 e 10 mg na razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ (a) e Curva analítica do Tri obtido por DTG (b)



Nas curvas DTA (Figura 26), observa-se que a medida que se aumenta a massa, os valores de temperatura para o primeiro pico não apresenta grandes deslocamento, no entanto para o segundo pico referente a volatilização da amostra a temperatura de intervalo de reação é deslocado para temperaturas mais alta. Para a massa de 2 mg o primeiro pico foi observado entre o intervalo de 230-244 °C ($T_{\text{pico}}=233$ °C) e o segundo evento endotérmico foi observado entre 250-283°C ($T_{\text{pico}}=269$ °C). Para a massa de 10 mg o primeiro pico foi observado entre o intervalo de 231-255 °C ($T_{\text{pico}}=235$ °C) e o segundo evento endotérmico foi observado entre 259-325°C ($T_{\text{pico}}=305$ °C). Estes resultados corroboram com o que já foi demonstrado nas curvas DSC do Tri com razões diferentes (Figura 5a,b)

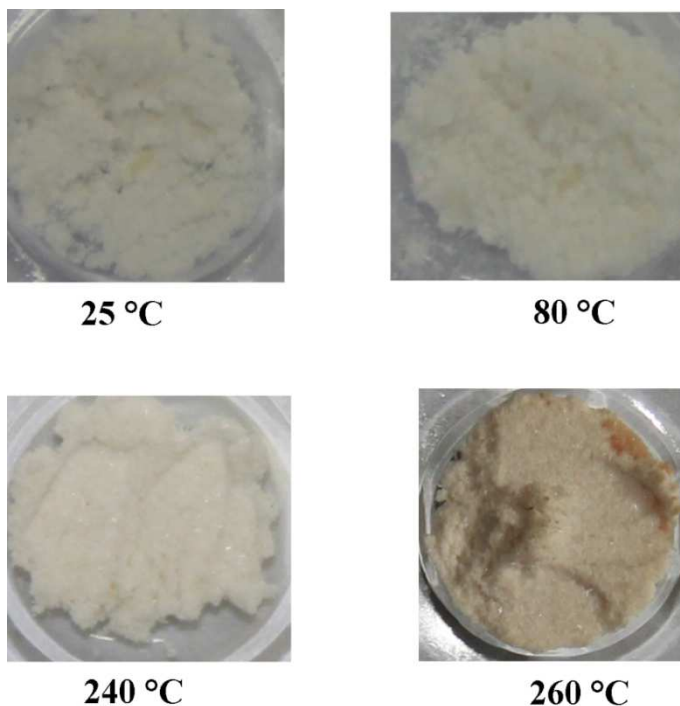
Figura 26 – Curvas DTA para a amostra do Tri, massa 2,4,6,8 e 10 mg na razão de aquecimento 10 °C min^{-1}



5.1.5 Descrição Macroscópica

A figura 27 mostra o trissoralen em temperatura ambiente (25 °C) e aquecido em estufa nas temperaturas 80, 240 e 260°C.

Figura 27 – Amostras de trissoralen visualizadas em temperaturas ambiente e aquecidas



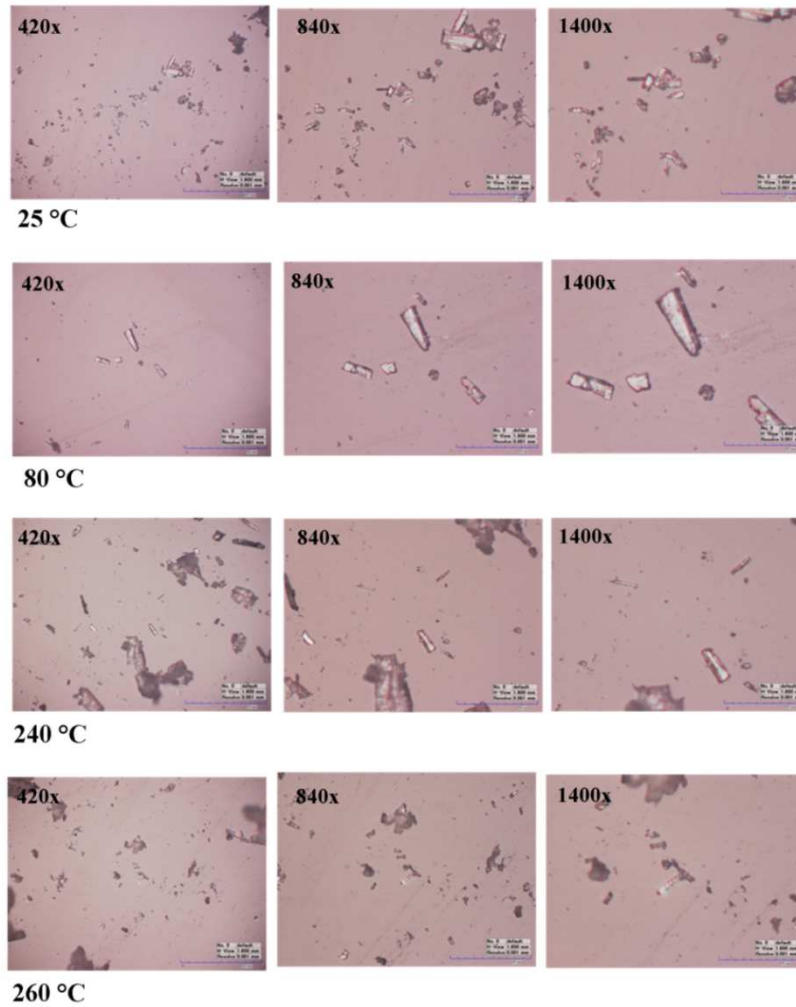
Fonte: Autor, 2014

O trissoralen utilizado apresentou-se como um pó branco atendendo a especificação da farmacopéia americana (USP, 2006). Observa-se que não há mudança de cor do fármaco nas temperaturas ambiente, 80 e 240 °C. Percebe-se uma leve mudança na coloração em algumas áreas da amostra aquecida na temperatura de 260°C.

5.1.6 Microscopia óptica e Microscopia eletrônica de Varredura

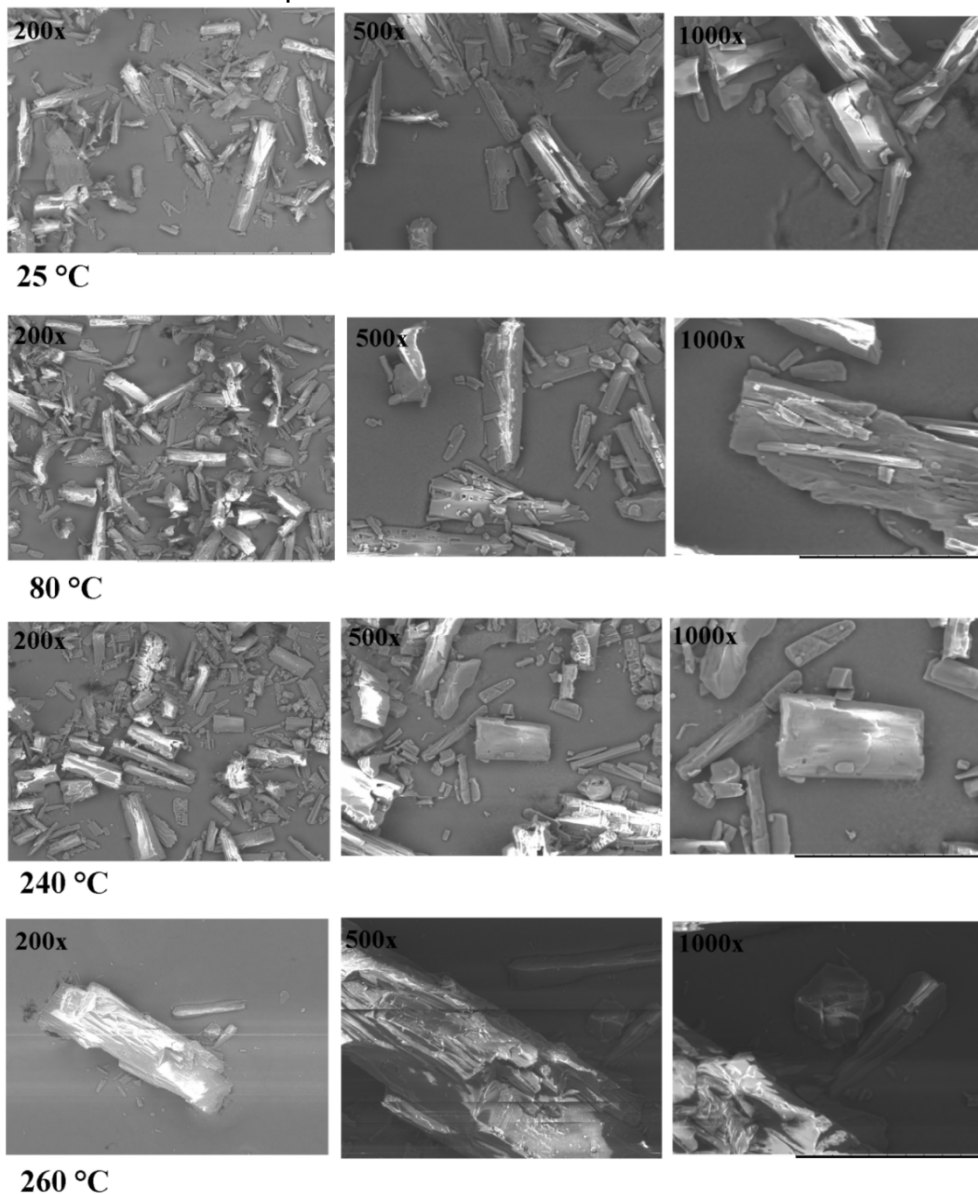
A morfologia do trissoralen foi analisada através de microscopia óptica (MO) e microscopia eletrônica de varredura (MEV), as quais estão ilustradas nas figuras 28 e 29, respectivamente.

Figura 28 - Fotomicrografias obtidas em microscópio óptico do trissoralen em temperaturas ambiente e aquecidas



Fonte: Autor, 2014

Figura 29 - Fotomicrografias obtidas em microscópio eletrônico do trissoralen a temperaturas ambiente e aquecidas



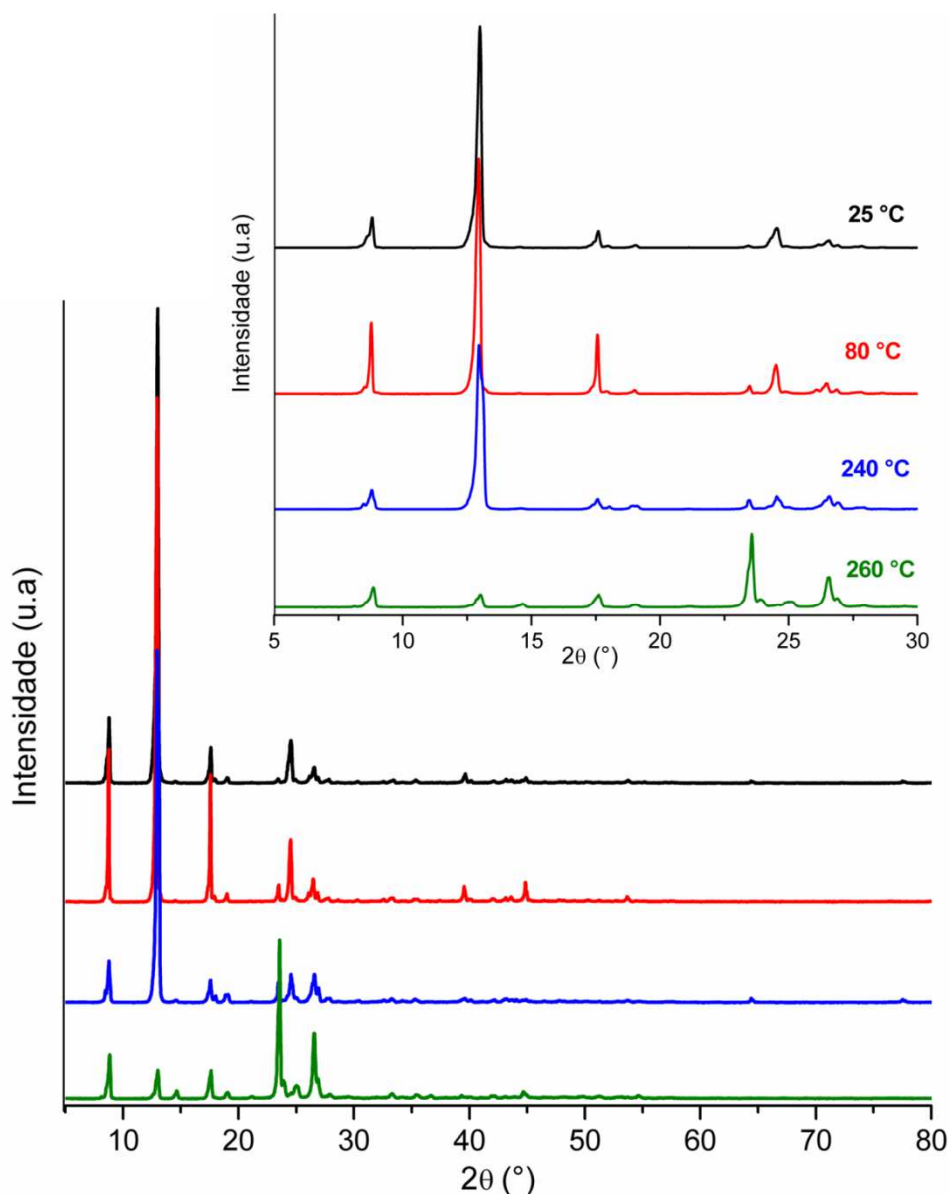
Fonte: Autor, 2014

As fotomicrografias ópticas (ampliação 420x, 840x e 1400x) e fotomicrografias eletrônicas (200x, 500x e 1000x) mostram que o trissoralen a temperatura ambiente e aquecida nas temperaturas 80, 240 e 260 °C são caracterizados por cristais com formas irregulares. Portanto, a morfologia dos cristais não foi alterada pelo aquecimento na amostra.

5.1.7 Difração de raio X

Os difratogramas do trissoralen a temperatura ambiente e aquecido nas temperaturas de 80, 240 e 260 °C estão ilustrados na figura 30.

Figura 30 – Difratogramas do trissoralen nas temperaturas ambiente e aquecidas



Os padrões de DRX do Tri à temperatura ambiente revelou alguns picos de difração em: 8,8°; 13°; 17,5°; 24,5° e 26,6° que são indicativos de seu caráter cristalino (USP, 2006). Os mesmos picos foram observados com aquecimento a 80, 240 e 260 °C (figura 30). Ao aquecer a amostra a mesma não perde sua estrutura

cristalina, que corroborou com os resultados obtidos por microscopia óptica e microscopia eletrônica de varredura.

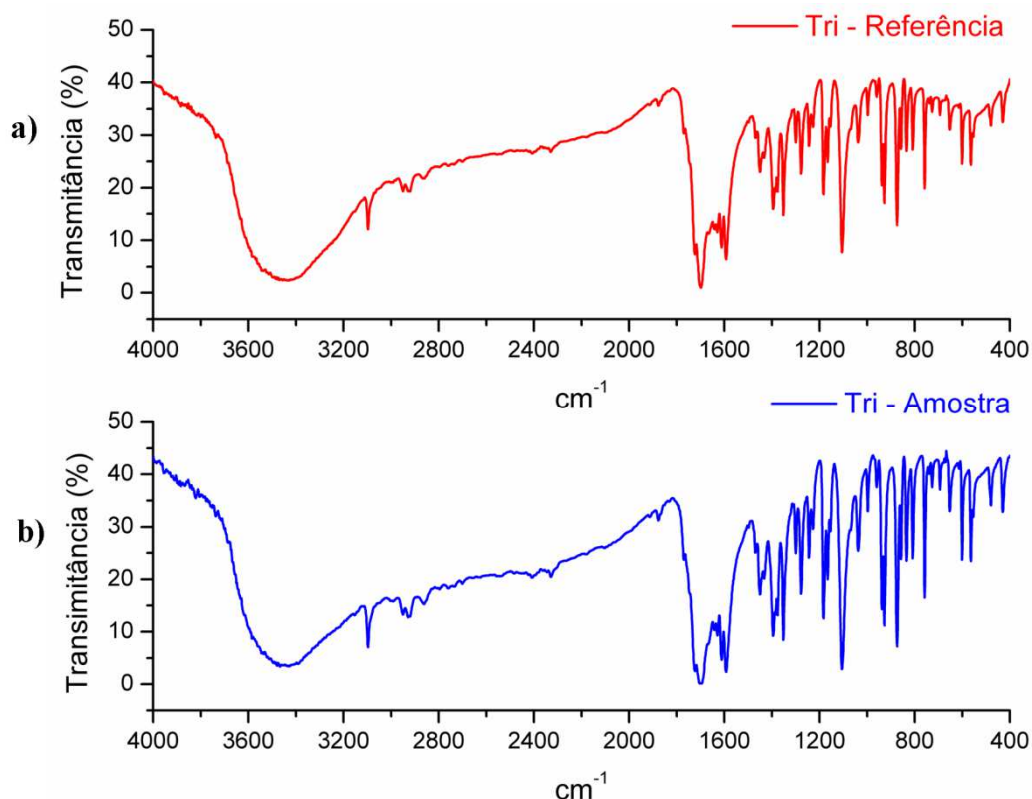
Diferente dos resultados encontrados por Silva *et al.* (2013) que ao aquecer o fármaco furosemida observaram alteração na estrutura química evidenciada pelo espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e pelo padrão de DRX, neste havia os cristais presentes, mas havia também novos picos de difração presentes.

De acordo com Desai e Dharwadkar (2009) os fármacos podem sofrer transformações polimórficas quando submetidos à mudança de temperatura. Observa-se nos difratogramas do presente estudo que houve uma inversão de intensidade (Figura 30). Entretanto, não se pode afirmar, somente por esta técnica, que as amostras aquecidas apresentam estruturas cristalinas diferentes da amostra que não sofreu aquecimento (25 °C), pois deve levar em consideração, não apenas a intensidade dos picos e sim a posição destes, para afirmar se houve ou não mudança na cristalinidade dessas substâncias (DE SOUZA, 2005).

5.1.8 Espectroscopia do infravermelho médio

A espectroscopia do infravermelho médio é um dos testes farmacopéicos descritos na monografia do trissoralen para identificação do fármaco. A figura 31 mostra o espectro infravermelho médio (MIR) do trissoralen padrão de referência (Sigma-Aldrich®) e a amostra (Galena) utilizada neste estudo.

Figura 31 - Espectros MIR do trissoralen (Tri) referência (a) e amostra (b) em temperatura ambiente



A análise dos espectros de infravermelho médio (MIR) do trissoralen padrão de referência e da amostra utilizada neste estudo (figura 31) foram registradas no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} e mostra que as bandas de absorção encontradas foram: 3097 cm^{-1} (referente ao estiramento C-H aromático), 1702 cm^{-1} (conjugação de C = O com C = C α,β ; lactona insaturada) de 1591 cm^{-1} (C = C do anel aromático), 1300 cm^{-1} (C-O vibração alongamento), 1183 cm^{-1} (estiramento assimétrica do grupo C-O-C) e 758 cm^{-1} (C-H dobramento fora do plano) (PATEL, 2009; PAVIA et al, 2010; SHURVELL; SOUTHBY, 1997).

Os espectros de absorção do MIR para a amostra do trissoralen em temperatura ambiente e aquecidos a 80, 240 e 260°C são mostrados na figura 32a, e os espectros sobrepostos na região da impressão digital (1400 a 900 cm^{-1}) obtidos em diferentes temperaturas também são apresentados nesta figura (32b).

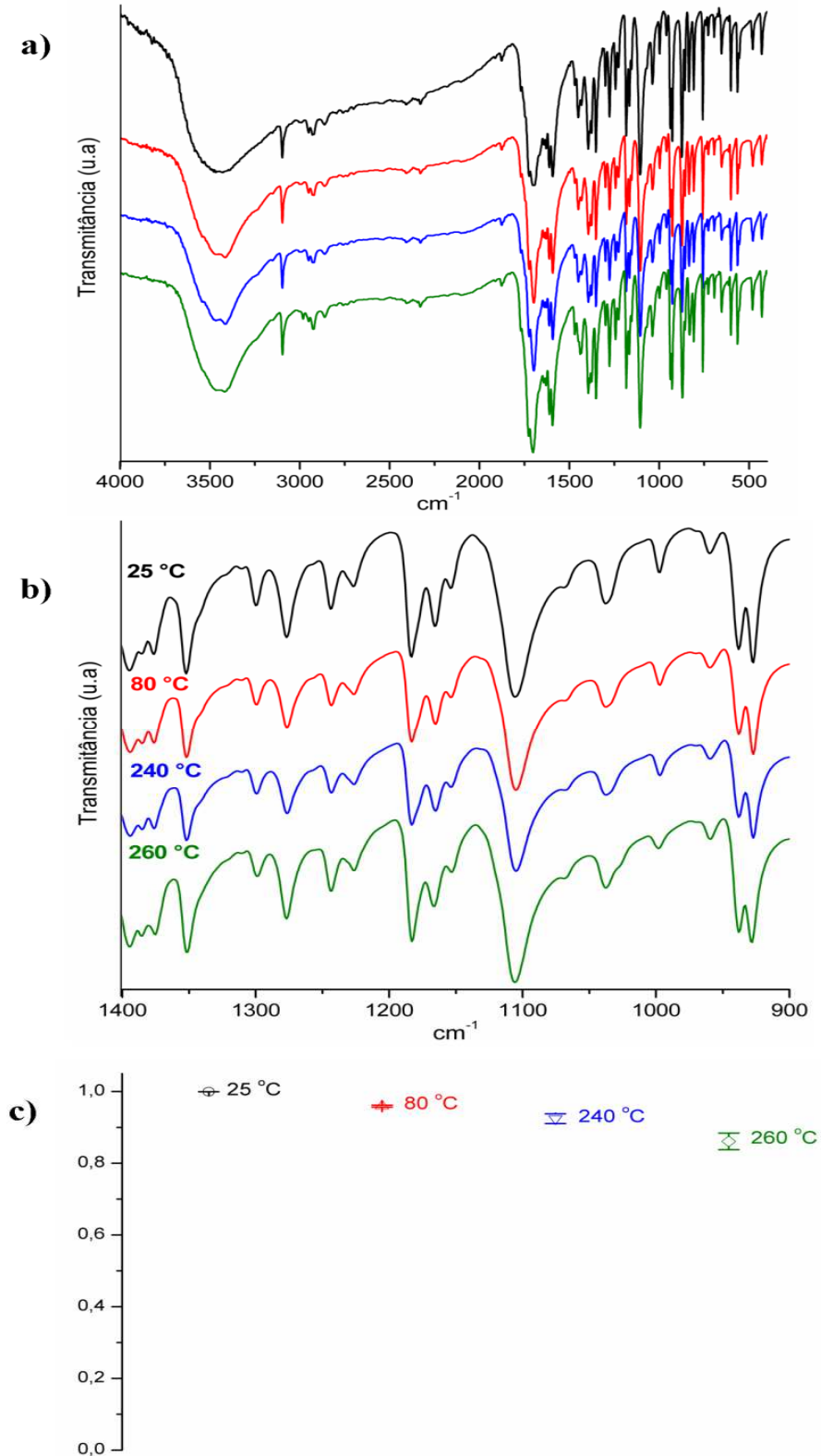
A análise visual dos espectros infravermelho do Tri em temperatura ambiente (figura 32a,b) em comparação com as amostras aquecidas mostraram as mesmas bandas de absorção representativas observadas no espectro do Tri em temperatura ambiente.

A análise de correlação de Pearson foi realizada para verificar a relação espectral do Tri com aquecimento. A correlação entre o espectro a 25 °C e os obtidos para as amostras aquecidas foi calculado e apresentado na figura 32c. O primeiro ponto de dados apresenta a correlação das três amostras a 25 °C, com sua média, e apresentaram valores de coeficiente de Pearson (r) próximo a 1, tal como esperado. Um declínio progressivo da correlação entre os outros espectros e a amostra na temperatura ambiente indica o desvio da composição original, ou seja, a degradação. Os próprios valores de r, não devem ser considerados, uma vez não há um parâmetro para uma amostra completamente degradado, mas a julgar pela pequena redução nos valores de r, a alteração pode ter ocorrido em pequena extensão.

Os resultados da análise de Pearson indicam que este procedimento pode ser utilizado para discriminação entre amostras que são quimicamente muito diferentes uma da outra (HUPP et al. 2008). De acordo com Vercruyssen e Hendrick (2012) o coeficiente de correlação de Pearson (r) mede grau de relação linear entre duas variáveis, assume valores que variam de + 1 (correlação positiva perfeita) até 0 a - 1,00 (correlação negativa perfeita). Cada um dos coeficientes de correlação neste estudo foi maior do que 0,5 o que indica que existe uma forte correlação entre estas amostras. Todos os valores estão próximos de 1, indicando uma correlação quase perfeita. Portanto, pela inspeção visual das figuras 33a e como os resultados da figura 33c pode-se concluir que o trissoralen não sofreu alteração química em sua estrutura com o aquecimento.

Em contraste com o resultado de outro estudo (ROUMELI *et al.*, 2012) na qual observaram através das técnicas de MIR e DRX que o fármaco - trandrolapril sofreu uma transformação química na sua estrutura após o aquecimento da temperatura acima do ponto de fusão.

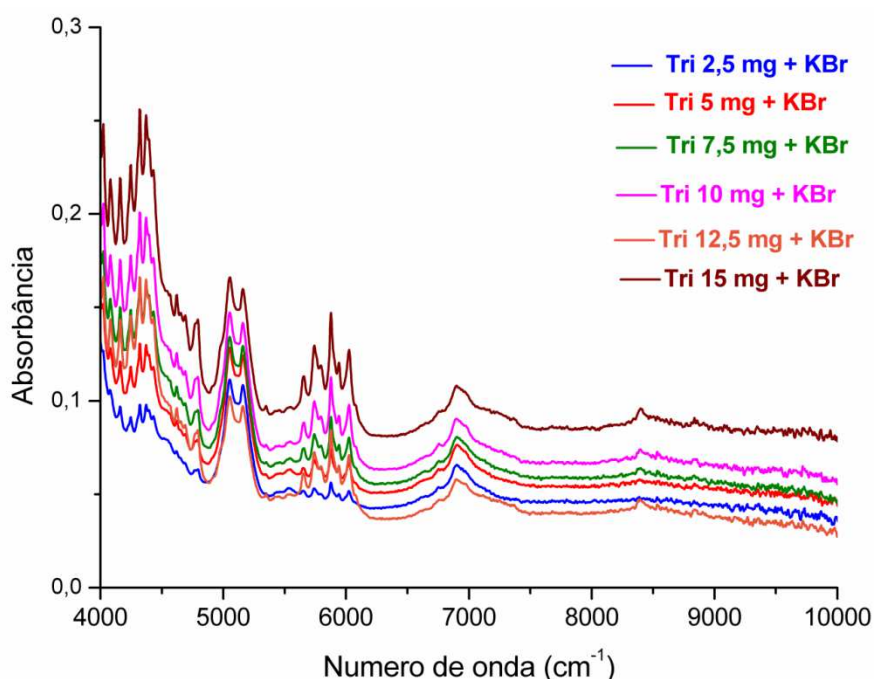
Figura 32 - Espectros MIR do trissoralen em diferentes temperaturas entre 4000 a 400 cm^{-1} (a), 1400 a 900 cm^{-1} (b) e Diagrama de dispersão do coeficiente de Pearson para o Tri (c)



5.1.9 Espectroscopia do infravermelho próximo

A figura 33 mostra os espectros de infravermelho próximo (NIR) para a amostra do trissoralen em seis concentrações misturado ao insumo inerte o KBr. A análise com seis concentrações diferentes foram utilizadas com a finalidade de escolher a faixa espectral, que seria a região que tem forte correlação com o fármaco para fazer a determinação da concentração do mesmo nas formulações sólidas.

Figura 33 - Espectros NIR do trissoralen em diferentes concentrações com o insumo inerte KBr



A figura 33 apresenta as principais bandas de absorção na região do infravermelho próximo que são relacionadas à sobretons e bandas de combinação das transições vibracionais fundamentais dos grupos: C-H (aromático) (SOUZA *et al.*, 2013). De acordo com alguns autores (AMORIM; KLIER; ANGELIS, 2013; BLANCO; PEGUERO, 2010) a espectroscopia do infravermelho próximo pode ser utilizada na rotina de uma indústria farmacêutica para a identificação da matéria-prima (fármaco e excipientes) devido às vantagens: facilidade de execução do equipamento, rapidez nas análises, não requerer preparo de amostra, ser uma técnica não destrutiva e não necessitar do uso de solventes, no entanto deve-se ter uma biblioteca espectral NIR para fins de comparação.

5.1.10 Cromatografia Líquida

Os cromatogramas obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detector de arranjo fotodiodo do trissoralen em temperatura ambiente e aquecidos a 80, 240 e 260°C estão mostrados na figura 34. A comparação dos dados cromatográficos, tais como o tempo e a área de retenção, foi realizada e não apresentou nenhuma diferença significativa entre as amostras analisadas (Tabela 6).

Figura 34 – Sobreposição dos cromatogramas do trissoralen em diferentes temperaturas

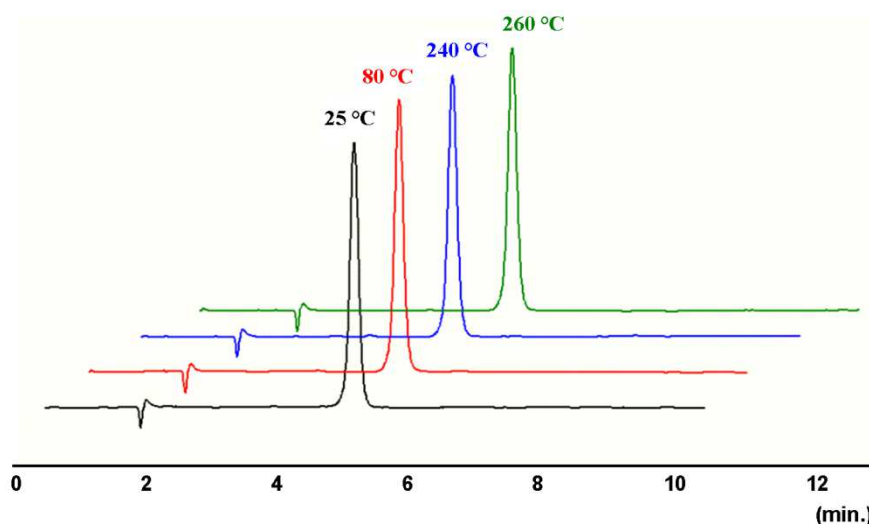


Tabela 16 – Parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência para o trissoralen

Trissoralen	Tempo de retenção (min)	Área	Altura
25 °C	4,68	4506,83	455,35
80 °C	4,70	4637,77	460,16
240 °C	4,71	4533,04	450,02
260 °C	4,73	4557,02	451,91

Fonte: AUTOR, 2014

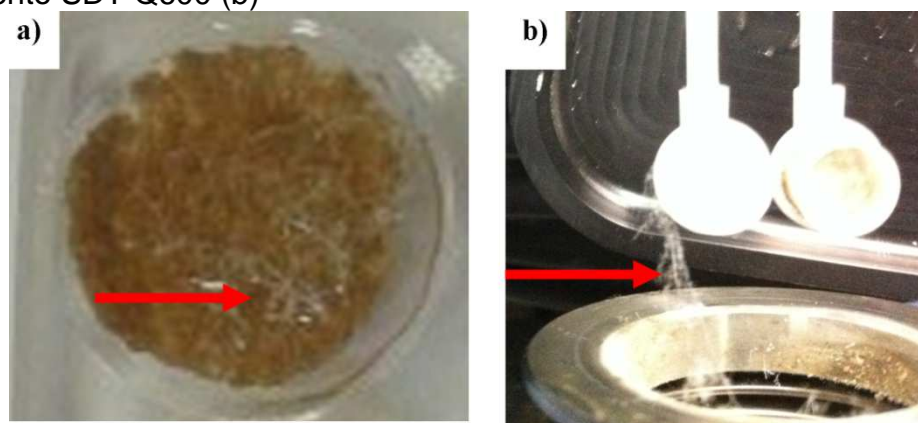
A CLAE é uma técnica muito utilizada para a análise de fármacos e formas farmacêuticas, no controle de qualidade de produtos, para a determinação qualitativa e quantitativa dos ingredientes ativos farmacêuticos e impurezas (MEDVEDEV *et al.*, 2013; MARTENA *et al.*, 2012). Este método é também utilizado

para avaliar a estabilidade de matérias-primas sob diferentes condições de estresse visando identificar produtos de degradação. Uma condição de estresse pode ser a temperatura. E Oliveira *et al.* (2010) relataram que a sinvastatina antes e após ao aquecimento não observou-se nenhuma degradação.

5.1.11 Recristalização do trissoralen

Ao aquecer a amostra trissoralen na placa de Kline na estufa até a temperatura 260°C e após uma corrida no analisador termogravimétrico com a temperatura final de 900°C, foram observados cristais filamentosos formados a partir da recristalização do fármaco em forma de “teia”, conforme visualizado na figura 35.

Figura 35 – Trissoralen recristalizado visualizado em: Placa de Kline (a); Equipamento SDT Q600 (b)



5.2 Trissoralen e excipientes

5.2.1 Estudo de compatibilidade entre o trissoralen e excipientes farmacêuticos

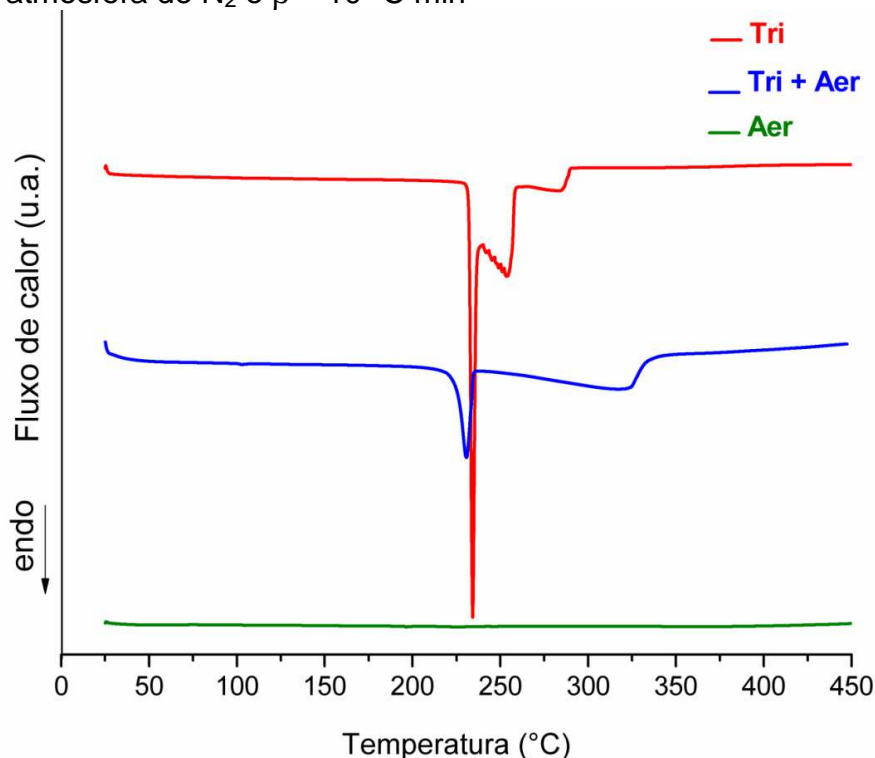
As interações físico-químicas no estado sólido entre o ingrediente farmacêutico ativo (s) e excipientes de formulações farmacêuticas podem influenciar fortemente a estabilidade, a taxa de dissolução e biodisponibilidade das formas farmacêuticas sólidas (comprimido, cápsulas, grânulos ou pós) (CHAVES *et al.*, 2013). Não existe um protocolo universalmente aceito para avaliar a compatibilidade entre os fármacos e excipientes. Os métodos termoanalíticos são frequentemente utilizados para investigar e prever incompatibilidades físico-químicas entre fármacos e adjuvantes farmacêuticos (PINTO *et al.*, 2010, JANA *et al.*, 2014; MENDONÇA *et al.*, 2013). Estas técnicas são amplamente aplicadas isoladamente ou em combinação com a microscopia, espectroscopia (UV, IR) e difração de raios-X (OLIVEIRA *et al.*, 2010; NEP; CONWAY, 2012; MONAJJEMZADEH *et al.*, 2009; ROUMELI *et al.*, 2013).

5.2.1.1 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e aerosil

O dióxido de silício coloidal é um excipiente também conhecido por aerosil e tem sido usado em várias aplicações farmacêuticas, tais como um adsorvente de umidade e deslizante na fabricação de formas farmacêuticas sólidas (PHAECHAMUD *et al.*, 2010).

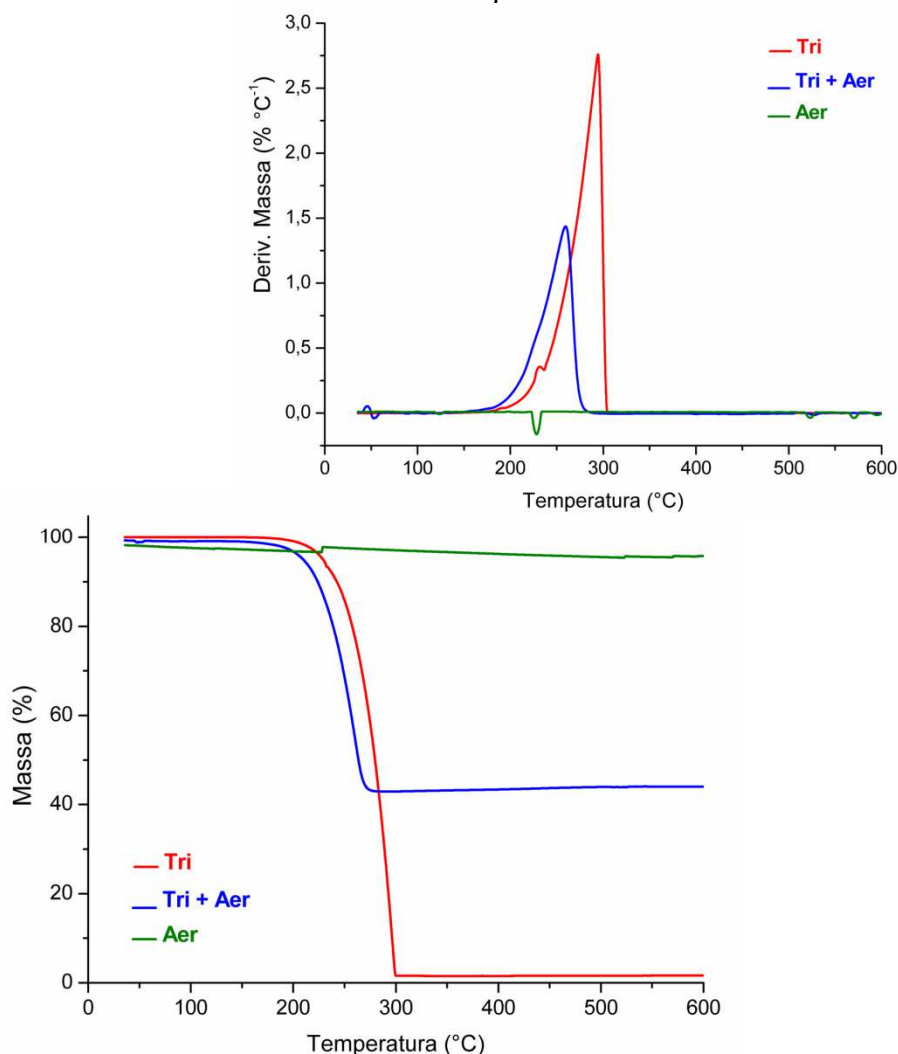
O comportamento térmico do aerosil (Aer) e da mistura binária trissoralen + aerosil na proporção 1:1 é mostrado nas figuras 36 e 37.

Figura 36 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$



Não há nenhum sinal de evento térmico na curva de DSC do Aer (figura 36). Na curva DSC da mistura binária (MB) trissoralen + aerosil 1:1 evidencia um evento endotérmico entre 217 a 236 °C, $T_{\text{pico}}=230\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 105\text{ J g}^{-1}$, característico do processo de fusão do Tri, seguido de evento endotérmico em 242 a 339°C ($\Delta H = 284\text{ J g}^{-1}$) associado a volatilização do fármaco ($\Delta H = 284\text{ J g}^{-1}$). Analisando esta MB observam-se resultados semelhantes ao fármaco sozinho, embora T_{onset} e T_{pico} foram deslocados para temperaturas ligeiramente mais baixas.

Figura 37 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

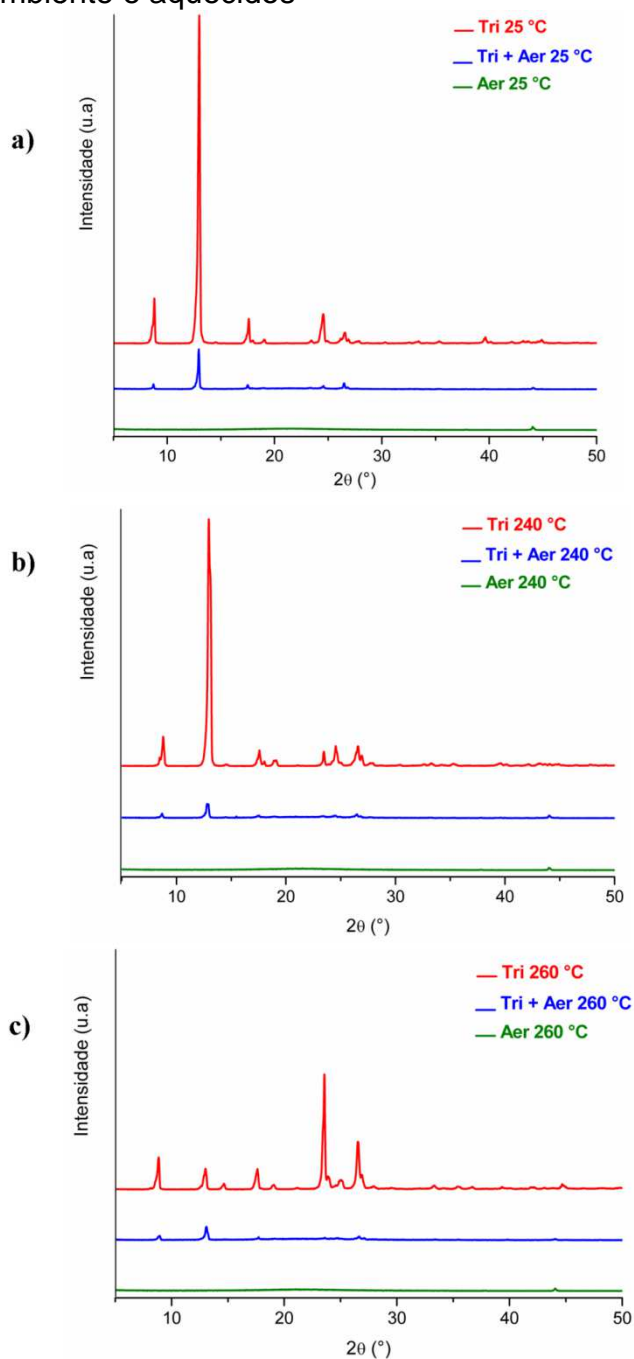


As curvas TG/DTG do aerosil não apresentaram nenhum evento térmico, conforme observado na figura 37. Os dados encontrados para o aerosil são concordantes com aqueles reportados por Tita *et al.* (2011; 2013b). As curvas TG/DTG da mistura binária trissoralen + aerosil mostraram uma única etapa de perda de massa, entre 160 e 288 °C ($\Delta m = 56\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 259 \text{ }^\circ\text{C}$). O resíduo foi de 44% a 900 °C.

A difração de raio-X (DRX) e a espectroscopia do infravermelho foram usadas como técnicas complementares (SOARES; CARNEIRO, 2014; SALEH *et al.*, 2014), a fim de investigar a possível incompatibilidade entre o trissoralen e as misturas físicas e para confirmar os resultados obtidos pela análise térmica.

Os difratogramas de raios X do trissoralen, aerosil e mistura binária trissoralen + aerosil em temperatura ambiente (25 °C) e aquecidos a 240 e 260°C estão representados na figura 38.

Figura 38 – Difratogramas do trissoralen (Tri), aerosil (Aer) e mistura binária Tri + Aer a temperatura ambiente e aquecidos



O aerosil a temperatura ambiente e aquecido a 240 e 260 °C apresentou-se amorfo com presença de halo amorfo entre 14,8° e 29,2° (2θ) Os principais picos de

difração da mistura binária trissoralen + aerosil a temperatura ambiente: 8,8; 13; 17,5; 24,5; 26,5 e 44,2, a 240 °C: 8,7; 12,8; 17,5; 24,4 e 26,5 e a 260 °C: 8,9; 13,1; 17,7; 24,8 e 26,6. O que se observou que apesar do aquecimento da MB houve uma sobreposição do trissoralen puro como ilustrado na figura 38.

Os espectros do MIR do trissoralen, aerosil, e mistura binária trissoralen + aerosil estão representados na figura 39. As bandas de absorção das MB Tri + Aer referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 17.

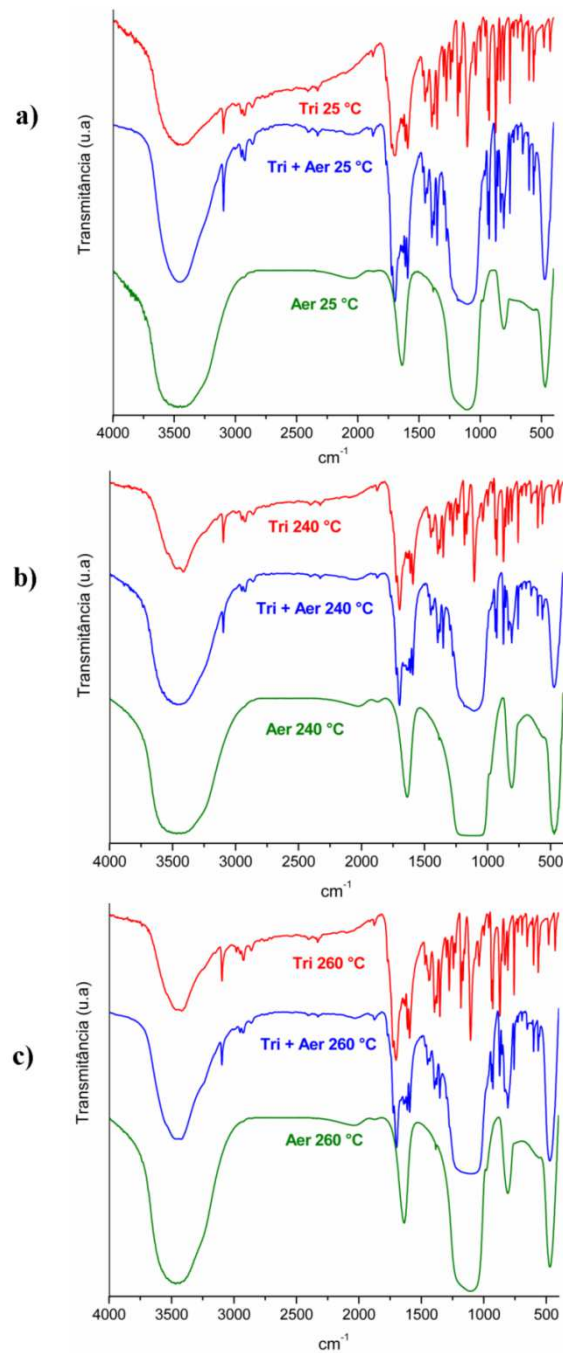
Tabela 17 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + Aer a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + Aer 25°C	Tri + Aer 240°C	Tri + Aer 260°C
C-H aromático	3097	3097	3097	3097
C=O da lactona	1702	1700	1700	1700
C=C do anel aromático	1591	1592	1592	1592
C-O vibração	1300	1300	1299	1299
C-O-C grupo éter cíclico	1183	-	-	-
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

Ao analisar o espectro de infravermelho médio da figura 39, e os dados da tabela 17, nota-se que as MB tri+aerosil nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C não foram observadas as bandas de absorção C-O-C do grupo éter cíclico referente ao fármaco nestes espectros devido a sobreposição do evento do excipiente aerosil.

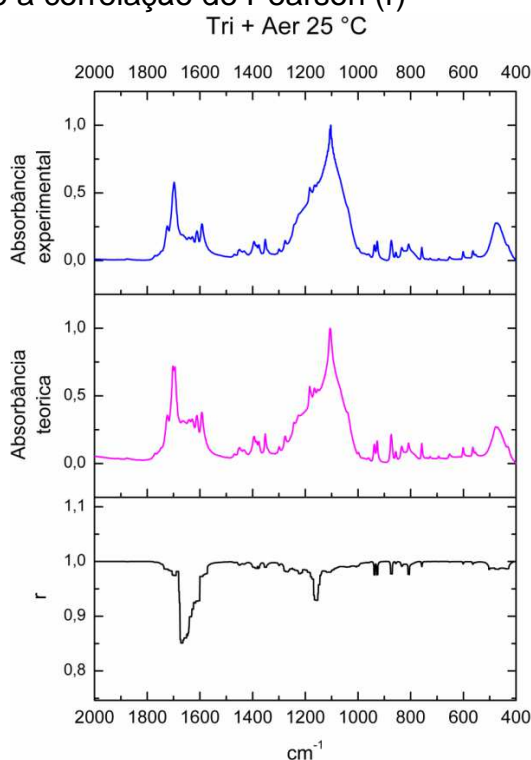
Figura 39 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), aerossil (Aer) e mistura binária Tri + Aer a temperatura ambiente e aquecidos



A análise dos espectros de MIR da MB fármaco + excipiente também foi realizada por um método quantitativo de correlação de Pearson, realizado através de um programa de computador que calculou matematicamente a uma combinação linear entre o espectro FTIR teórico (soma das bandas de cada, fármaco + excipiente) e do espectro experimental (espectro obtido do fármaco+excipiente). E foi proposto que, quanto mais a correlação desviasse da unidade (1,00) é indicativo de interação fármaco-excipiente (LAVOR *et al.*, 2013).

A figura 40 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + Aer a temperatura ambiente.

Figura 40 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + Aer em temperatura ambiente e a correlação de Pearson (r)

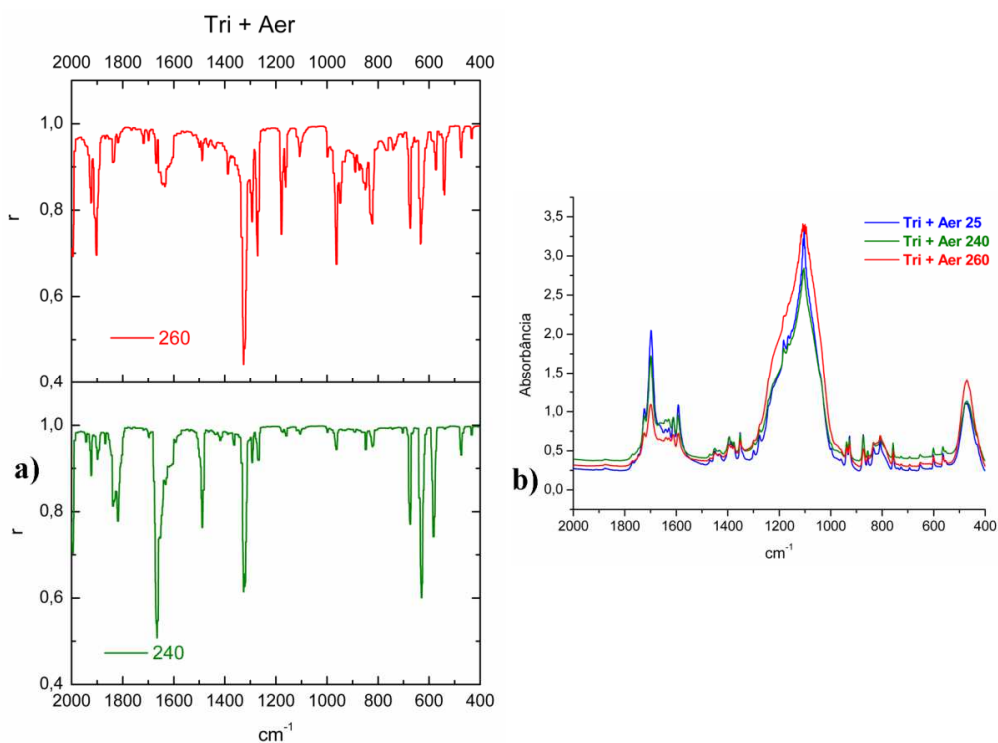


Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,8, com um valor médio de $0,987 \pm 0,024$ indicando uma alta correlação.

A figura 41 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB Tri + Aer 240 °C em relação a MB Tri + Aer 25 °C e para MB Tri + Aer 260 °C em relação ao Tri + Aer 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho

médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda com a finalidade de fazer a comparação entre as amostras aquecidas em relação a amostra ambiente.

Figura 41 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + Aer a 240 e 260 °C em relação a Tri + Aer 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho



Na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (FIG 41a) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB trissoralen + aerosil 240 °C foi $0,959 \pm 0,074$ e a para MB trissoralen + aerosil 260°C $0,935 \pm 0,075$. No entanto, se observa que estes gráficos apresentam alguns valores de r abaixo de 0,8. A comparação entre o espectro Tri + Aer 240°C em relação a Tri + Aer 25 °C mostrou as bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1661-1670 cm^{-1} ($r = 0,542 \pm 0,019$); 1319-1328 cm^{-1} ($r = 0,632 \pm 0,014$); 626-634 cm^{-1} ($r = 0,635 \pm 0,026$).

A comparação entre o espectro Tri + Aer 260°C em relação a Tri + Aer 25 °C as bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1321-1328 cm^{-1} ($r = 0,470 \pm 0,017$); 1271-1272 cm^{-1} ($r = 0,694$); 961-964 cm^{-1} ($r = 0,675$). A comparação dos espectros entre as misturas binárias aquecidas em relação a temperatura ambiente do Tri+ Aer mostrou que os valores não estavam relacionados a grupos funcionais do fármaco e

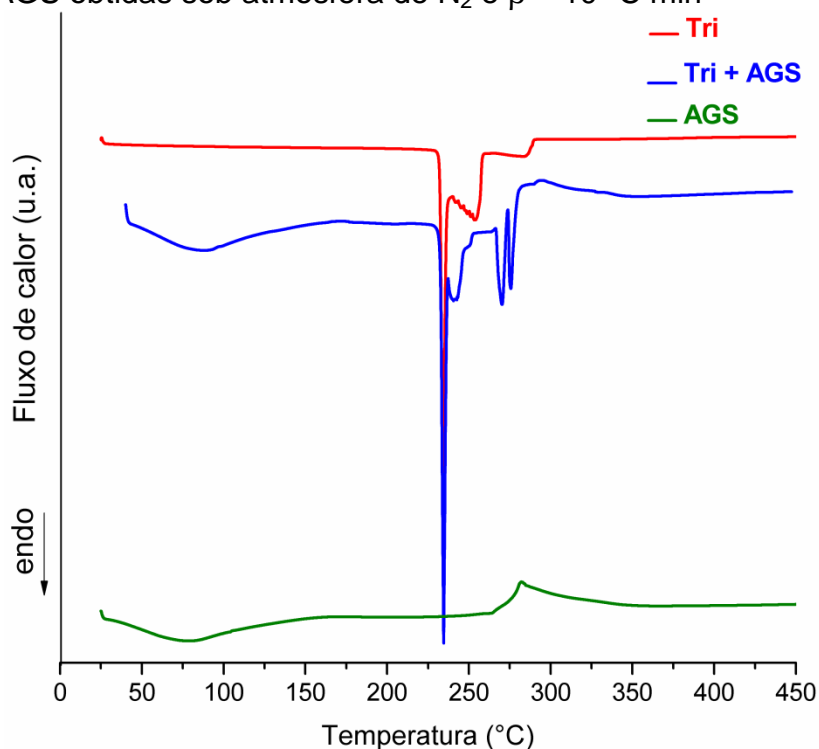
que os valores com $r < 0,8$ estavam relacionados a alterações na intensidade das bandas de absorção no espectro, conforme visualiza na figura 41b.

5.2.1.2 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e amido glicolato sódico

O amido glicolato sódico (AGS) é utilizado em produtos farmacêuticos orais como um desintegrante em cápsulas e comprimidos (EDGE *et al.*, 2002).

O comportamento térmico do AGS e da mistura binária trissoralen + amido glicolato sódico é mostrado nas figuras 42 e 43.

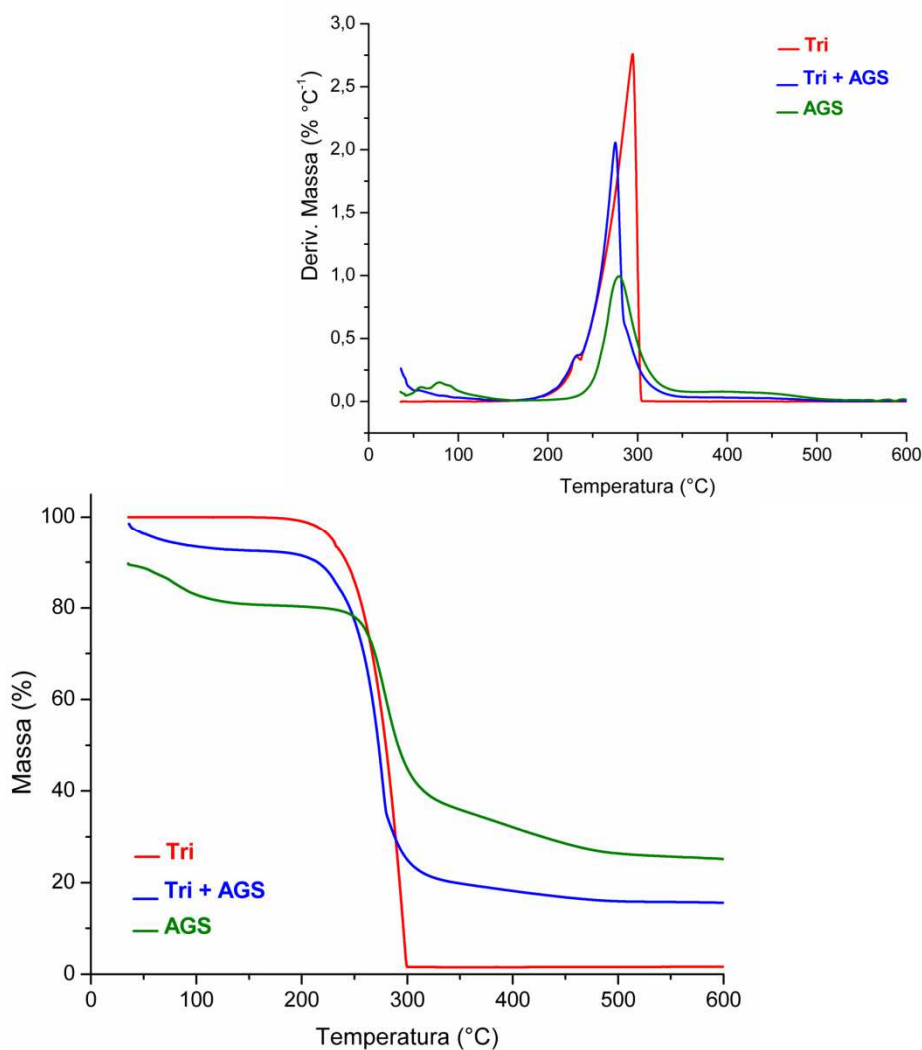
Figura 42 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS obtidas sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



A curva DSC do AGS mostrou um largo pico endotérmico relativo a desidratação entre 31 a 157 $^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 389 \text{ J g}^{-1}$), e um evento exotérmico entre 264–355 $^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 243 \text{ J g}^{-1}$) (figura 42). De acordo com Medeiros *et al.* (2007) o pico endotérmico observado é característico da evaporação da água adsorvida do AGS. A curva DSC da MB Tri + AGS mostrou três eventos endotérmico. A temperatura observada para o primeiro evento foi 29-145 $^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 358 \text{ J g}^{-1}$) referente a desidratação do excipiente. O segundo evento, $T_{onset} = 229^\circ\text{C}$, $T_{pico} = 234^\circ\text{C}$, $T_{endset} =$

239°C, ($\Delta H = 205 \text{ J g}^{-1}$) atribuído a fusão do Tri e um terceiro evento entre 280-290 °C, $T_{\text{pico}} 283^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 40 \text{ J g}^{-1}$).

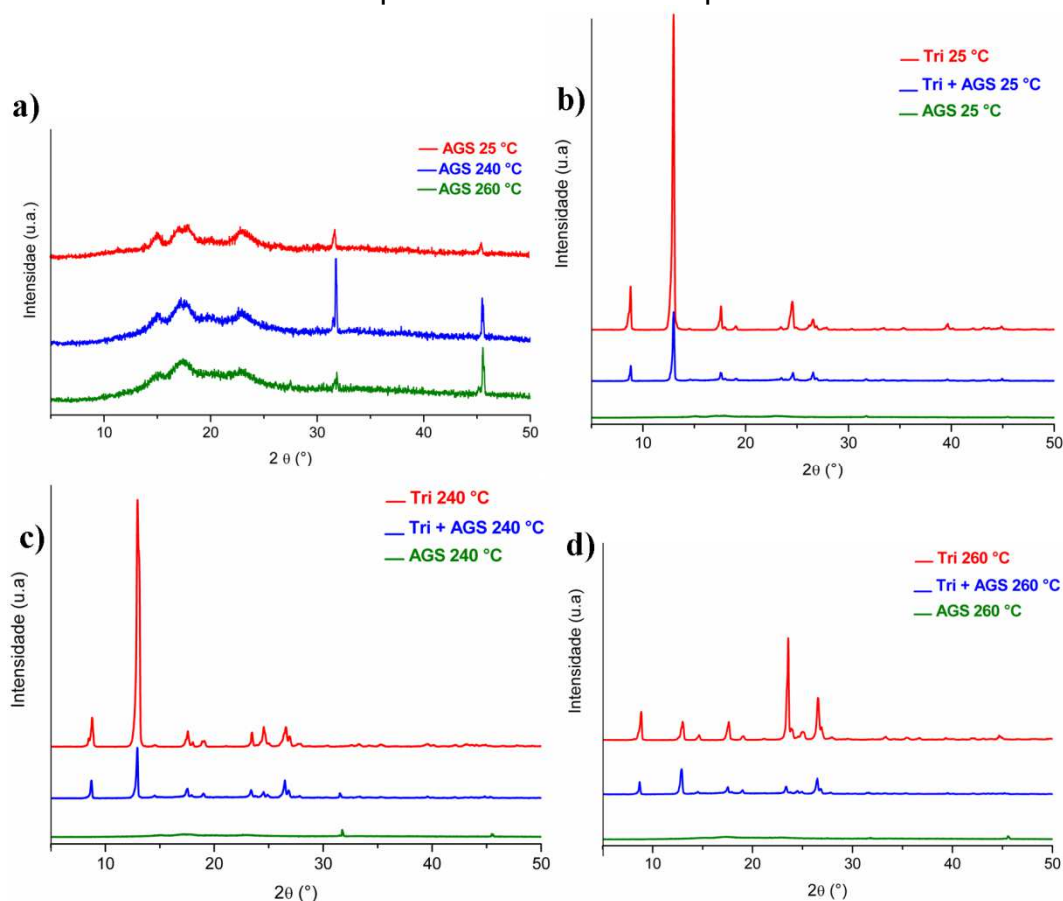
Figura 43 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS obtidas sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



Observa-se na curva de TG (figura 43), a primeira etapa de perda de massa para AGS inicia à temperatura ambiente e termina em 120 °C ($\Delta m_1 = 8\%$) e corresponde à desidratação. O segundo evento ocorreu entre 224 a 354 °C ($\Delta m_2 = 44\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 279 \text{ }^\circ\text{C}$). As curvas TG/DTG da MB Tri + AGS mostram duas etapas: a primeira entre 36 a 120 °C ($\Delta m_1 = 6\%$) referente a desidratação do excipiente; e a segunda etapa entre 181 - 352 °C ($\Delta m_2 = 72\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 275 \text{ }^\circ\text{C}$), possivelmente refere-se aos dois componentes da mistura.

Os difratogramas de raios X do trissoralen, amido glicolato sódico e mistura binária Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos a 240 e 260°C estão representados na figura 44.

Figura 44 – Difratogramas do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos



O difratograma do AGS a temperatura ambiente (figura 44a) apresentou aspecto amorfo com presença de halos amorfos entre 13,1° e 25,4° (2θ) e picos de difração em 37,8° e 45,5° não se observou nenhuma mudança ao aquecer este excipiente. No difratograma da MB Tri + AGS a temperatura ambiente (figura 44b), os picos característicos da cristalinidade do Tri foram preservados, 8,8°, 13°, 17,5°, 24,5° e 26,4°. Não houve alterações significativas ao aquecer a mistura binária (figura 44c,d).

Os espectros de infravermelho médio do trissoralen, amido glicolato sódico, e mistura binária trissoralen + amido glicolato sódico em temperatura ambiente e aquecidos a 240 e 260 °C estão representados na figura 45. As bandas de absorção

das MB tri + AGS referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 18.

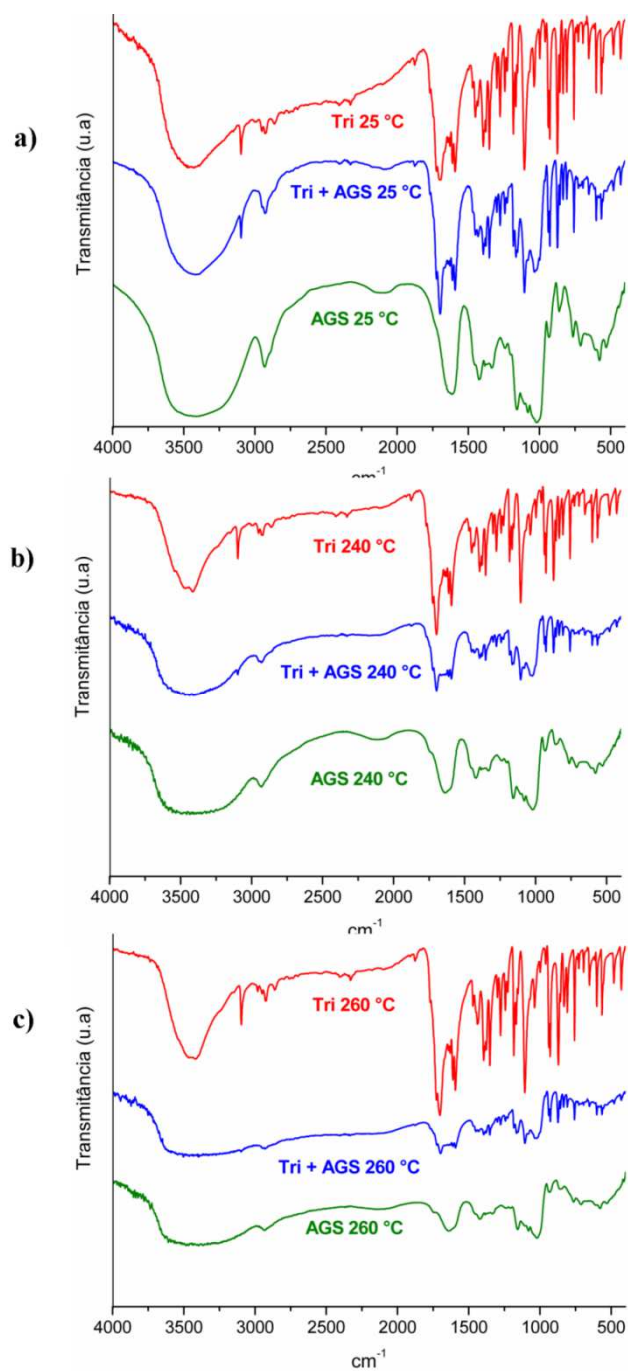
Tabela 18 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + AGS 25°C	Tri + AGS 240°C	Tri + AGS 260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3098
C=O da lactona	1702	1700	1700	1700
C=C do anel aromático	1591	1592	1593	1593
C-O vibração	1300	1300	1300	1300
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

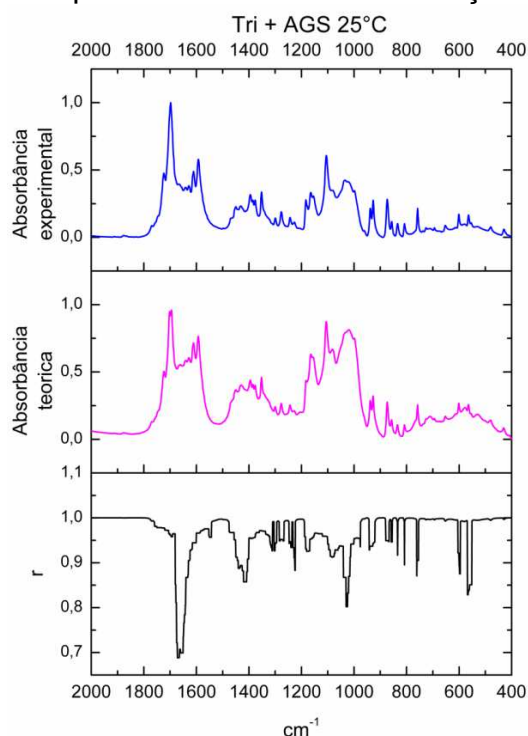
Ao analisar o espectro infravermelho médio da figura 45, e os dados da tabela 18, nota-se que as MB Tri + AGS nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260 °C que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura tri+AGS.

Figura 45 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), amido glicolato sódico (AGS) e mistura binária Tri + AGS a temperatura ambiente e aquecidos



A figura 46 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + AGS a temperatura ambiente.

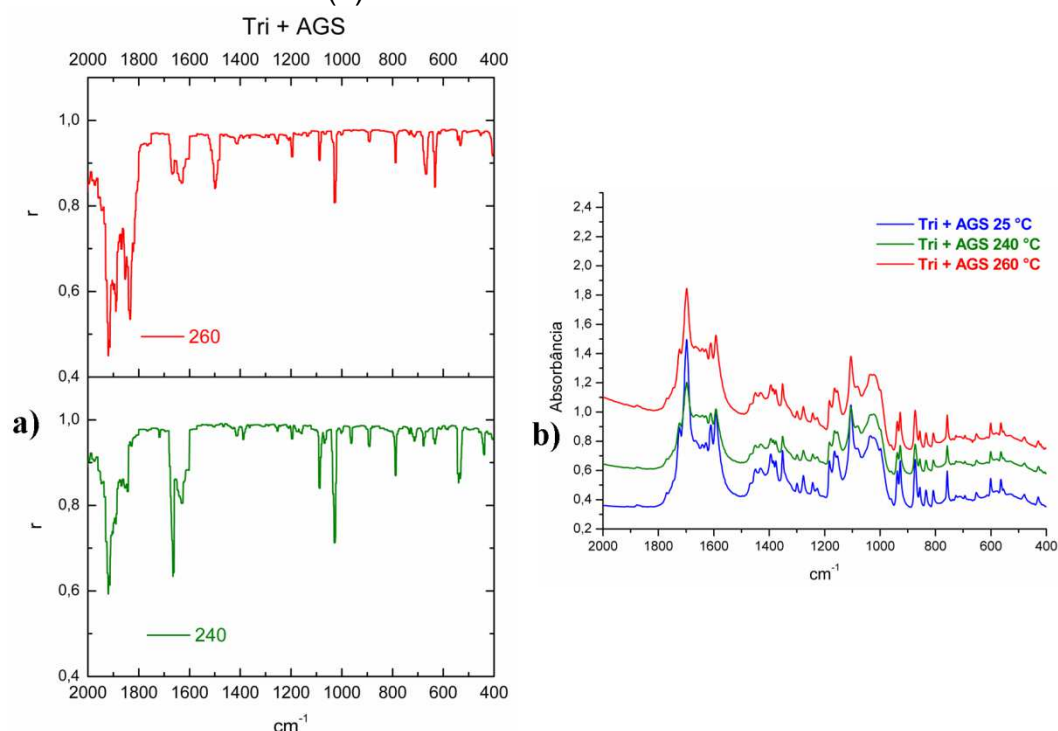
Figura 46 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Trissoralen + Amido glicolato sódico a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} o coeficiente de correlação de Pearson (r) apresentou um valor médio de $0,966 \pm 0,053$ indicando uma alta correlação. No entanto visualiza-se um menor valor de $r = 0,688$ para a faixa da banda de absorção entre 1672-1665 cm^{-1} , que não está relacionado a nenhum grupo funcional relevante do fármaco.

A figura 47 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB Tri + AGS 240 $^{\circ}\text{C}$ em relação a MB Tri + AGS 25 $^{\circ}\text{C}$ e para MB Tri + AGS 260 $^{\circ}\text{C}$ em relação a Tri + AGS 25 $^{\circ}\text{C}$ (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

Figura 47 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + AGS a 240 e 260 °C em relação a Tri + AGS 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm⁻¹ (figura 47) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB trissoralen + amido glicolato sódico 240 °C foi $0,951 \pm 0,065$ e a para MB trissoralen + amido glicolato sódico 260 °C $0,927 \pm 0,093$. No entanto se observa que estes gráficos apresentam alguns valores de r próximo 0,5.

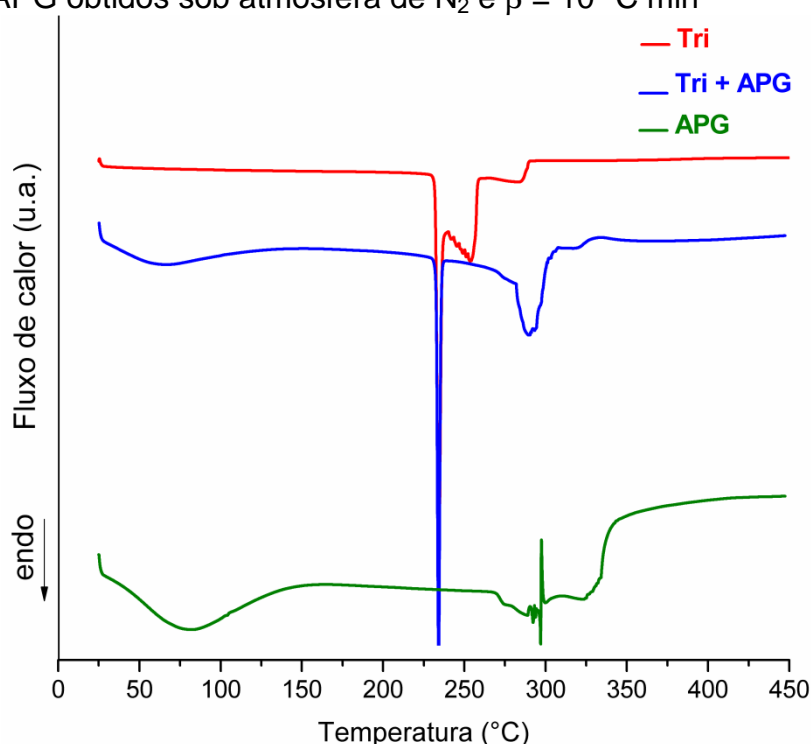
A comparação entre o espectro Tri + AGS 240°C em relação a Tri + AGS 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1919-1920 cm⁻¹ ($r = 0,593$), 1661-1665 cm⁻¹ ($r = 0,643$). A comparação entre o espectro Tri + AGS 260°C em relação a Tri + AGS 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1913-1920 cm⁻¹ ($r = 0,471 \pm 0,148$); 1832-1840 cm⁻¹ ($r = 0,549 \pm 0,010$). Os valores observados não foram relacionados a grupos funcionais relevantes do fármaco, mas foi por causa da mudança de intensidade na absorção dos espectros.

5.2.1.3 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e amido pré-gelatinizado

O amido pré-gelatinizado (APG) é amplamente usado como um adjuvante farmacêutico, especialmente com a função de aglutinante, diluente e desintegrante (ROJAS; URIBE; ZULUAGA, 2012; MIMURA *et al.*, 2011).

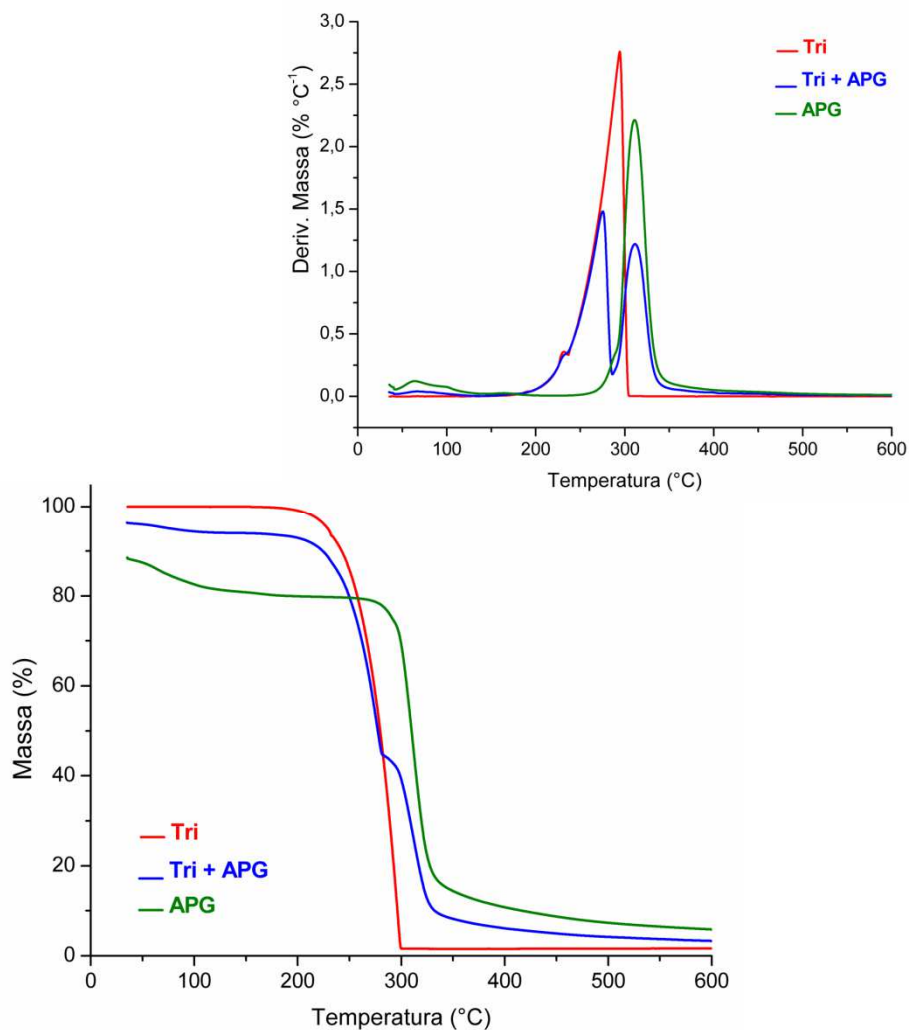
O comportamento térmico do APG e da mistura binária trissoralen + amido pré-gelatinizado é mostrado nas figuras 48 e 49.

Figura 48 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG obtidos sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



A curva de DSC da APG mostrou uma grande transição endotérmica entre 29 e 150 °C ($\Delta H = 641 \text{ J g}^{-1}$), que corresponde à sua desidratação (ROUMELI *et al.*, 2013). A curva DSC da mistura Tri + APG (figura 48) apresentou um evento endotérmico largo entre 27-116 °C e outro evento endotérmico característico de fusão do trissoralen com os seguintes valores $T_{onset} = 230 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{pico} = 234 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{endset} = 238 \text{ }^\circ\text{C}$, ($\Delta H = 157 \text{ J g}^{-1}$), os resultados indicam a ausência presumível de incompatibilidade.

Figura 49 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

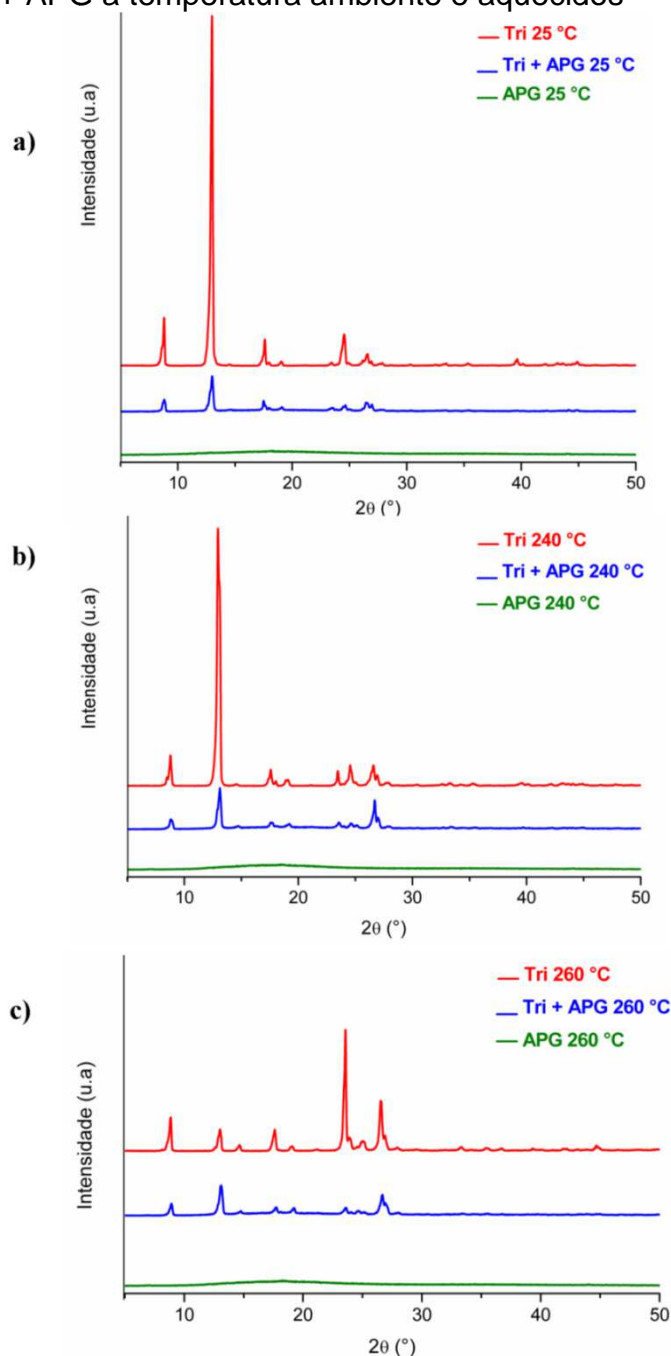


1

As curvas TG/DTG do APG apresentaram uma perda de massa entre 35 e 117 °C ($\Delta m_1 = 7\%$), referente a desidratação; seguido do processo de decomposição entre 252 a 404°C ($DTG_{\text{pico}} = 311^\circ\text{C}$; $\Delta m_2 = 69\%$). As curvas TG/DTG da MB Tri + APG mostraram três eventos de perda de massa. O primeiro entre 36 e 106°C ($\Delta m_1 = 2\%$), relativo a desidratação; o segundo e terceiro eventos são consecutivos e ocorreram entre 170 a 281 °C ($\Delta m_2 = 49\%$, $DTG_{\text{pico}} = 275^\circ\text{C}$) referente a etapa de perda de massa do fármaco e 281 a 381°C ($\Delta m_3 = 38\%$, $DTG_{\text{pico}} = 312^\circ\text{C}$), atribuídos à decomposição do excipiente (figura 49).

A figura 50 ilustra o difratograma do trissoralen, MB trissoralen + amido pré-gelatinizado e do amido pré-gelatinizado.

Figura 50 – Difratogramas do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos



Os difratogramas do APG a temperatura ambiente e aquecido a 240 e 260 °C apresentam uma estrutura amorfa com halos amorfos entre 10,1° e 25,7° (2θ). Os principais picos de difração da MB Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos a 240 e 260 °C foram observados nas posições 8,8°, 13°, 17,5°, 24,6° e 26,6° (2θ), característicos ao fármaco.

Os espectros de infravermelho médio do trissoralen, amido pré-gelatinizado, e MB Tri + APG em temperatura ambiente (25°C) e aquecidos a 240 e 260 °C estão representados na figura 51. As bandas de absorção das MB Tri + APG referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 19.

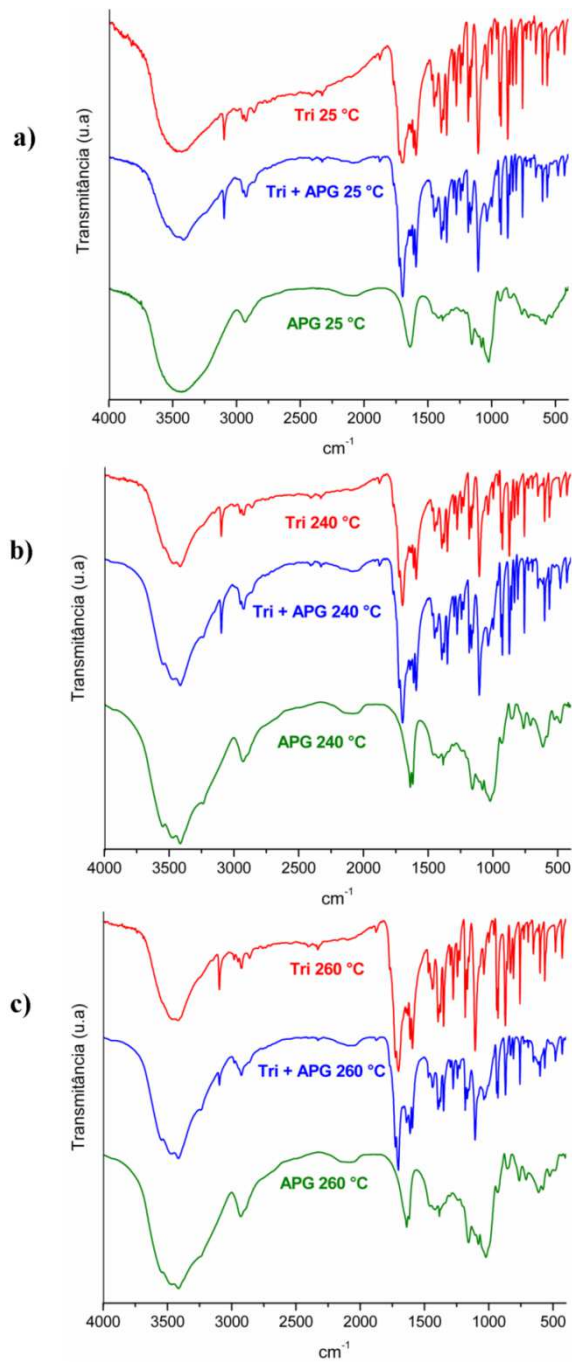
Tabela 19– Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + APG 25°C	Tri + APG 240°C	Tri + APG 260°C
C-H aromático	3097	3097	3097	3097
C = O da lactona	1702	1700	1700	1705
C = C do anel aromático	1591	1592	1592	1593
C-O vibração	1300	1300	1299	1299
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

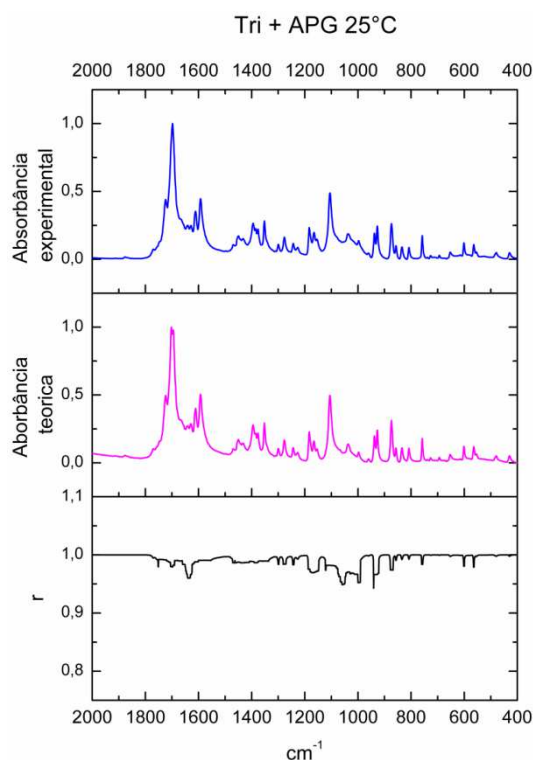
Ao analisar o espectro infravermelho médio da figura 51, e os dados da tabela 19, nota-se que as MB Tri + APG nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260 °C que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri+APG.

Figura 51 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), amido pré-gelatinizado (APG) e mistura binária Tri + APG a temperatura ambiente e aquecidos



A figura 52 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + APG a temperatura ambiente.

Figura 52 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + APG a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



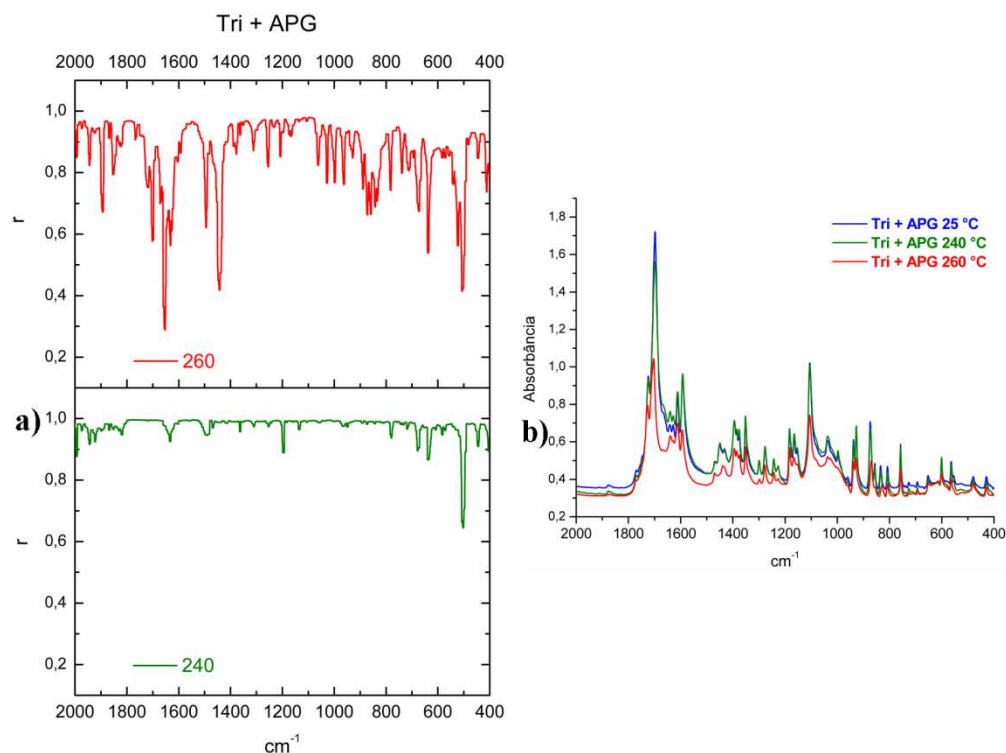
Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,9, com um valor médio de $0,992 \pm 0,011$ indicando uma alta correlação. Portanto, indica que não há interação química nesta mistura.

A figura 53 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB Tri + APG 240 °C em relação a MB Tri + APG 25 °C e para MB Tri + APG 260 °C em relação ao Tri + APG 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

A comparação entre o espectro Tri + APG 260°C em relação a Tri + APG 25 °C mostrou bandas de absorção com um r próximo a 0,5 nas faixas de: 1697-1705 cm^{-1} ($r = 0,600 \pm 0,033$); 1652-1660 cm^{-1} ($r = 0,326 \pm 0,036$); 1441-1448 cm^{-1} ($r = 0,433 \pm 0,015$); 636-640 cm^{-1} ($r = 0,539$) e 501-508 cm^{-1} ($r = 0,419 \pm 0,004$). Interessante ressaltar que em 1697-1705 cm^{-1} compreendem a região do grupo funcional C = O do fármaco. No entanto a diminuição do valores de coeficiente de

correlação de Pearson (r) para duas amostras aquecidas (MB Tri + APG) a 240 e 260 ° foi em razão da alteração na intensidade das bandas de absorção em relação a MB em temperatura ambiente (figura 53b).

Figura 53 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + APG a 240 e 260 °C em relação a Tri + APG 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho

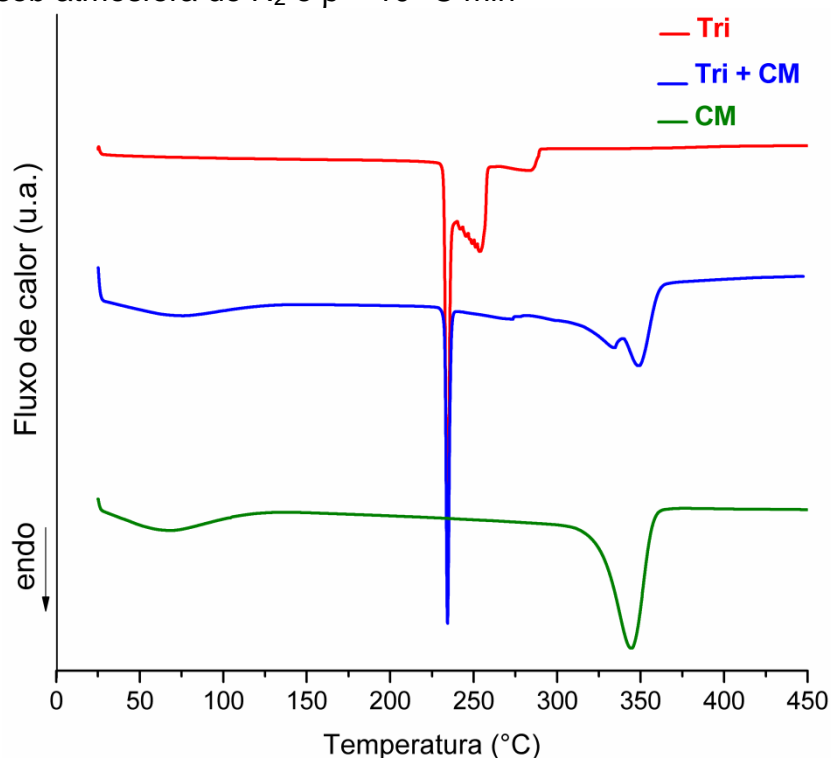


5.2.1.4 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e celulose microcristalina

A celulose microcristalina (CM) é utilizada na indústria farmacêutica e em farmácia de manipulação principalmente como aglutinante/diluyente e dependendo da concentração também apresenta propriedades de desintegrante (BHIMTE; TAYADE, 2007; ROJAS; KUMAR, 2011).

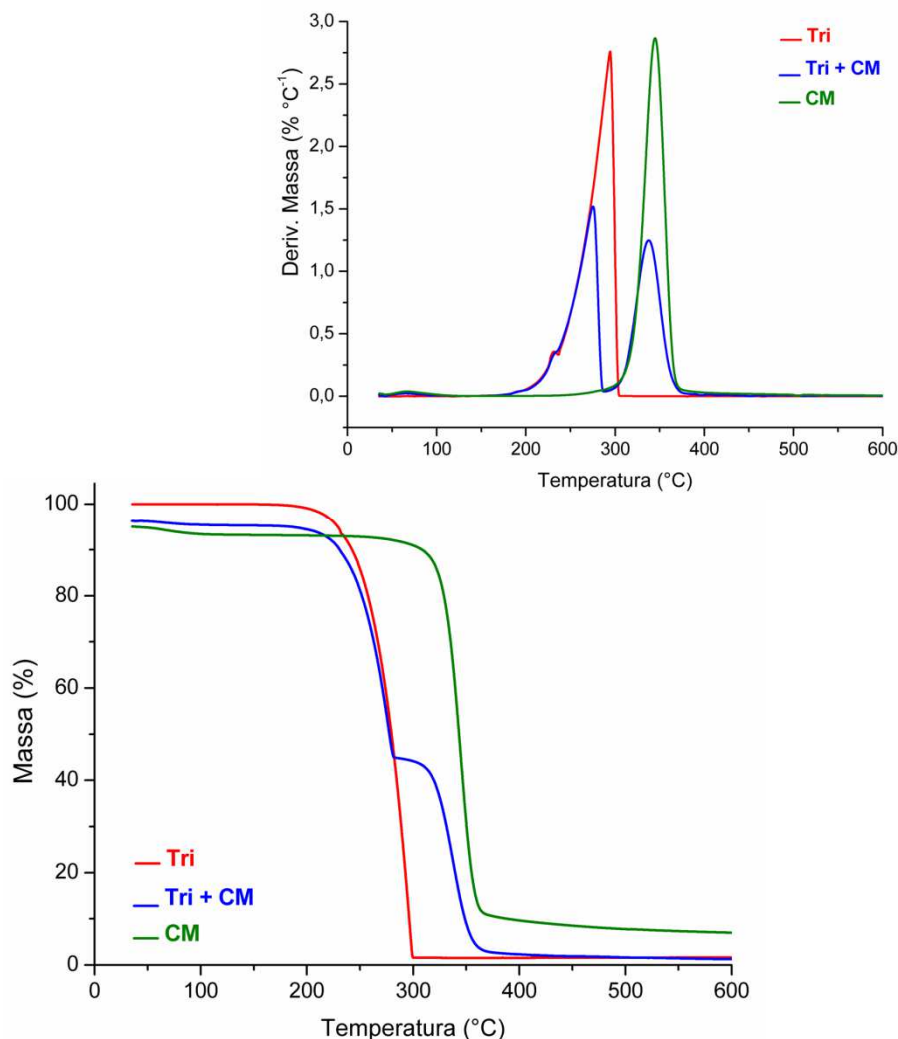
As figuras 54 e 55 ilustram as curvas DSC e TG/DTG para o trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM, respectivamente

Figura 54- Curvas DSC do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



A curva DSC da CM mostrou dois eventos endotérmicos: o primeiro entre 28–118 °C ($\Delta H = 196 \text{ J g}^{-1}$) correspondente à desidratação e o segundo evento entre 306–364 °C ($\Delta H = 562 \text{ J g}^{-1}$). A curva DSC da mistura binária Tri + CM apresentou três eventos endotérmicos, o primeiro referente à desidratação do excipiente entre 28-121 °C ($\Delta H = 145 \text{ J g}^{-1}$), o segundo pico apresentou os seguintes valores $T_{onset} = 229 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{pico} = 234 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{endset} = 239 \text{ }^\circ\text{C}$, ($\Delta H = 233 \text{ J g}^{-1}$) correspondente a fusão do Tri e um terceiro evento entre 340–363 °C, T_{pico} ($\Delta H = 117 \text{ J g}^{-1}$) relativo a decomposição do excipiente.

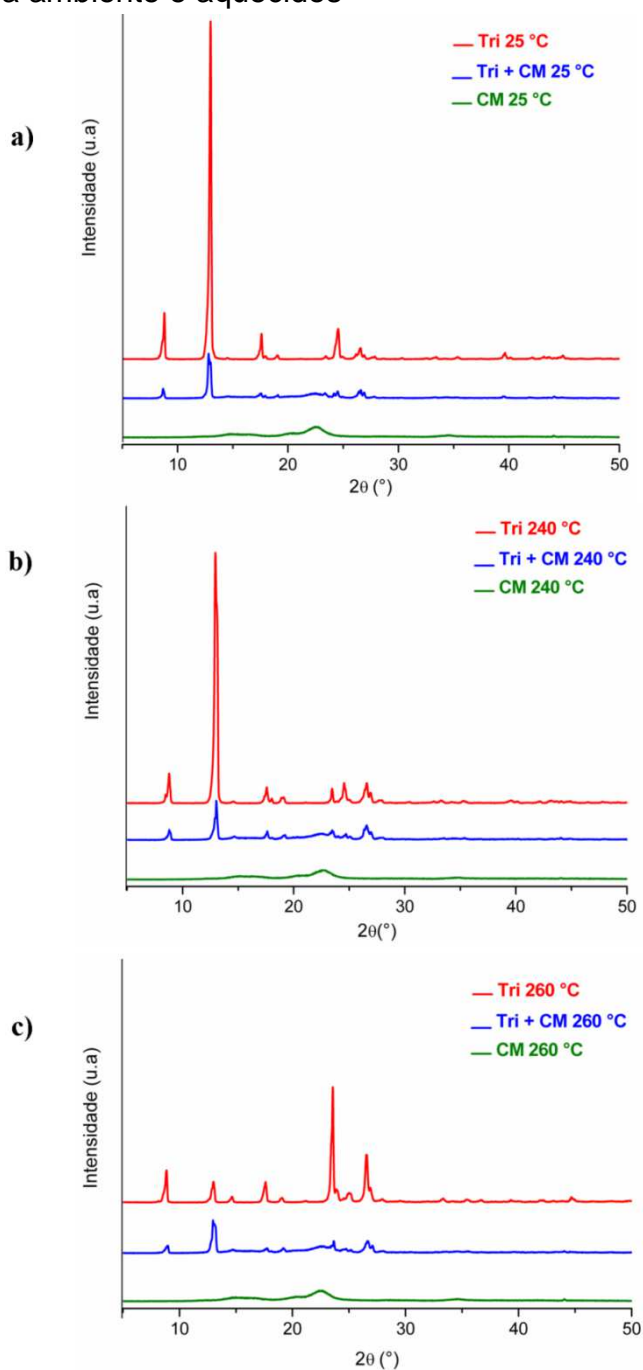
Figura 55 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



Observa-se nas curvas TG/DTG da CM, a primeira perda de massa entre 47 - 97 °C, o que corresponde a desidratação ($\Delta m_1 = 1\%$) (DANIEL *et al.* 2013). A segunda etapa aconteceu entre 268 - 381 °C ($\Delta m_2 = 82\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 345 \text{ }^\circ\text{C}$). As curvas TG/DTG da MB Tri + CM (Fig. 48), mostraram a perda de massa em três etapas: a primeira etapa entre 45-91 °C ($\Delta m_1 = 1\%$), segunda etapa entre 186-283 °C, ($\Delta m_2 = 50\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 275 \text{ }^\circ\text{C}$) referente a perda de massa do fármaco e terceiro evento consecutivo entre 283 - 408 °C ($\Delta m_3 = 43\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 338 \text{ }^\circ\text{C}$) relacionado ao excipiente.

Os difratogramas do trissoralen (Tri), da celulose microcristalina (CM) e da mistura binária Tri + CM estão representados na figura 56.

Figura 56 – Difratogramas do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM a temperatura ambiente e aquecidos



O difratograma da CM a temperatura ambiente apresentou uma estrutura amorfa com halos amorfos entre 18,63 e 24,93° (2θ). Ao aquecer este excipiente a 240 e 260 °C não foi observado diferença significativa no perfil do difratograma. Os picos de difração, 8,7; 12,8 ;17,5, 24,5 e 26,7°, relacionados ao fármaco, trissoralen, foram evidenciados no difratograma da mistura binária Tri + CM a temperatura

ambiente e os mesmos picos de difração também foram evidenciados ao aquecer a mistura física, conforme a figura 56.

Os espectros de MIR do trissoralen, celulose, e mistura binária trissoralen + celulose em temperatura ambiente (25 °C) e aquecidos 240 e 260 °C estão representados na figura 57. As bandas de absorção das MB Tri + CM referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 20.

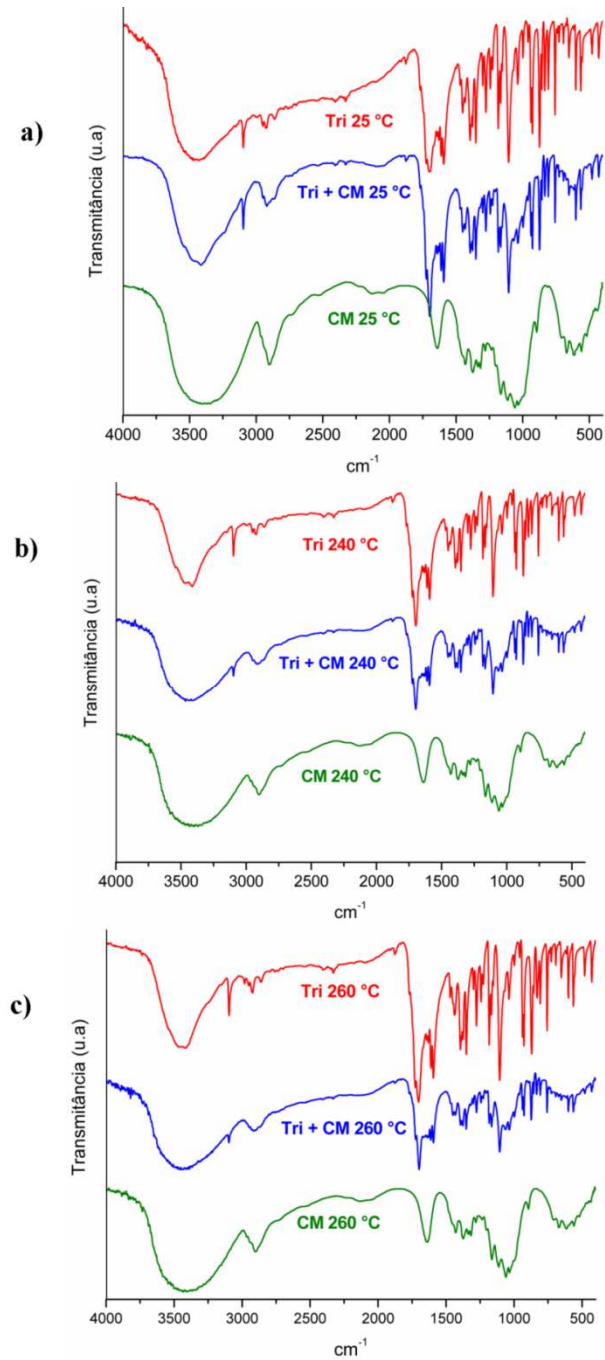
Tabela 20 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + CM a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + CM 25°C	Tri + CM 240°C	Tri + CM 260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3098
C = O da lactona	1702	1700	1700	1700
C = C do anel aromático	1591	1593	1593	1593
C-O vibração	1300	1300	1300	1300
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

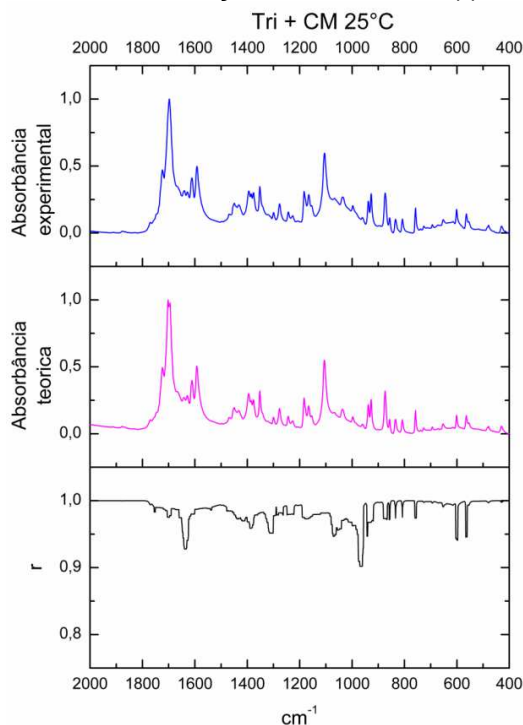
Ao analisar o espectro infravermelho médio da figura 57, e os dados da tabela 20, nota-se que as MB Tri + CM nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri+CM.

Figura 57 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), celulose (CM) e da mistura binária Tri + CM a temperatura ambiente e aquecidos



A figura 58 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + CM a temperatura ambiente.

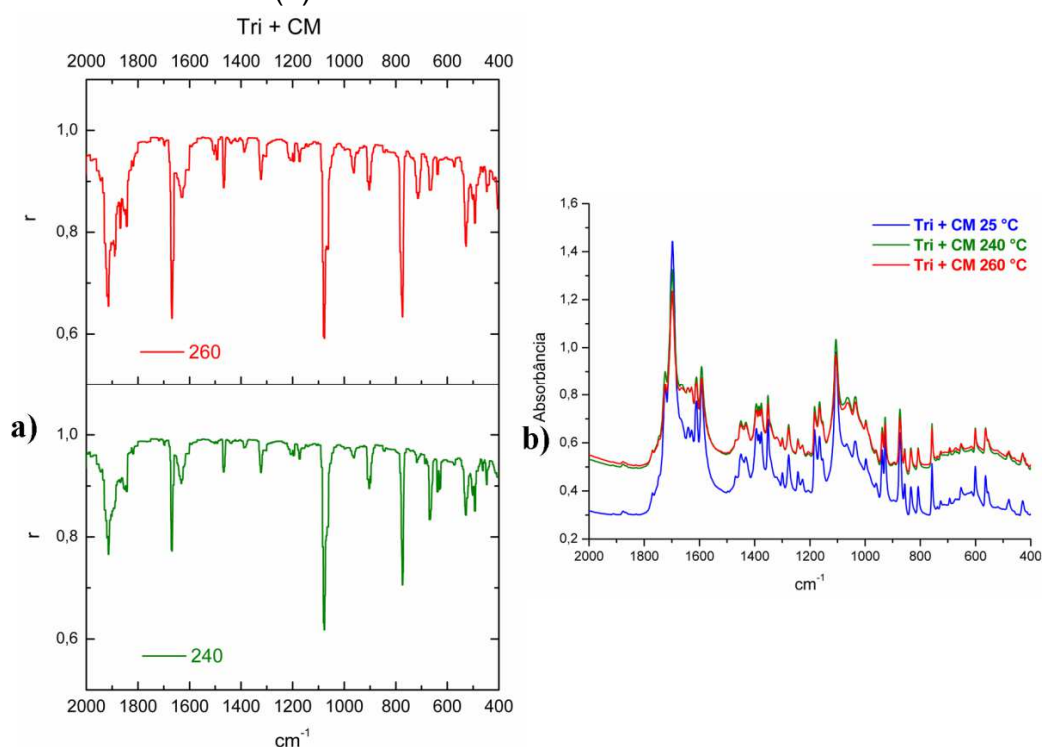
Figura 58 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Trissoralen + celulose a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 58) o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,9 com um valor médio de $0,986 \pm 0,0172$ indicando uma alta correlação. Portanto, não foi observada interação química para esta mistura.

A figura 59 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB Tri + CM 240 °C em relação a MB Tri + CM 25 °C e para MB Tri + CM 260 °C em relação ao Tri + CM 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

Figura 59 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + CM a 240 e 260 °C em relação a Tri + CM 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm⁻¹ (figura 59) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB Tri + CM 240 °C foi $0,953 \pm 0,049$ e a para MB Tri + CM 260 °C $0,932 \pm 0,066$. No entanto, se observa que estes gráficos apresentam alguns valores de r próximo 0,5.

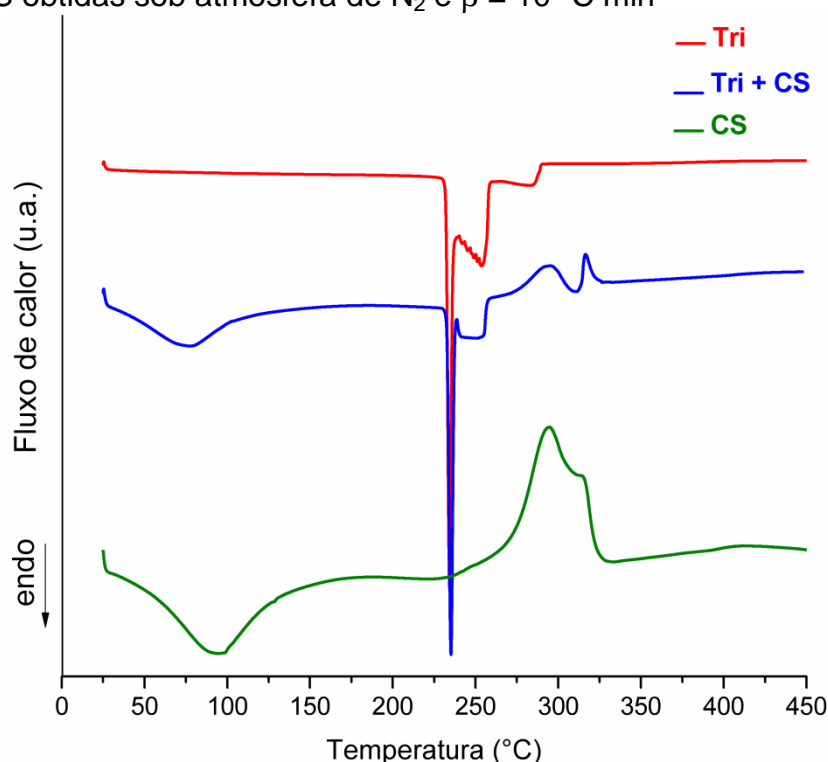
A comparação entre o espectro Tri + CM 240 °C em relação a Tri + CM 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1076-1078 cm⁻¹ ($r = 0,618$). A comparação entre o espectro Tri + CM 260 °C em relação a Tri + CM 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1913-1915 cm⁻¹ ($r = 0,655$); 1667-1669 cm⁻¹ ($r = 0,631$); 1076-1080 cm⁻¹ ($r = 0,593 \pm 0,002$) e 773-775 cm⁻¹ ($r = 0,634$). Os valores observados não foram de grupos funcionais relevantes do fármaco, mas foi devido a mudança de intensidade nas bandas de absorção.

5.2.1.5 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e croscarmelose sódica

A croscarmelose sódica (CS) é utilizada em formulações farmacêuticas orais como um agente de desintegração de cápsulas e comprimidos (FERRERO *et al.*, 1997; BOLHUIS; ZUURMAN; WIERIK, 1997).

O comportamento térmico do trissoralen + croscarmelose e da mistura binária trissoralen + croscarmelose sódica é mostrado nas figuras 60 e 61.

Figura 60 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

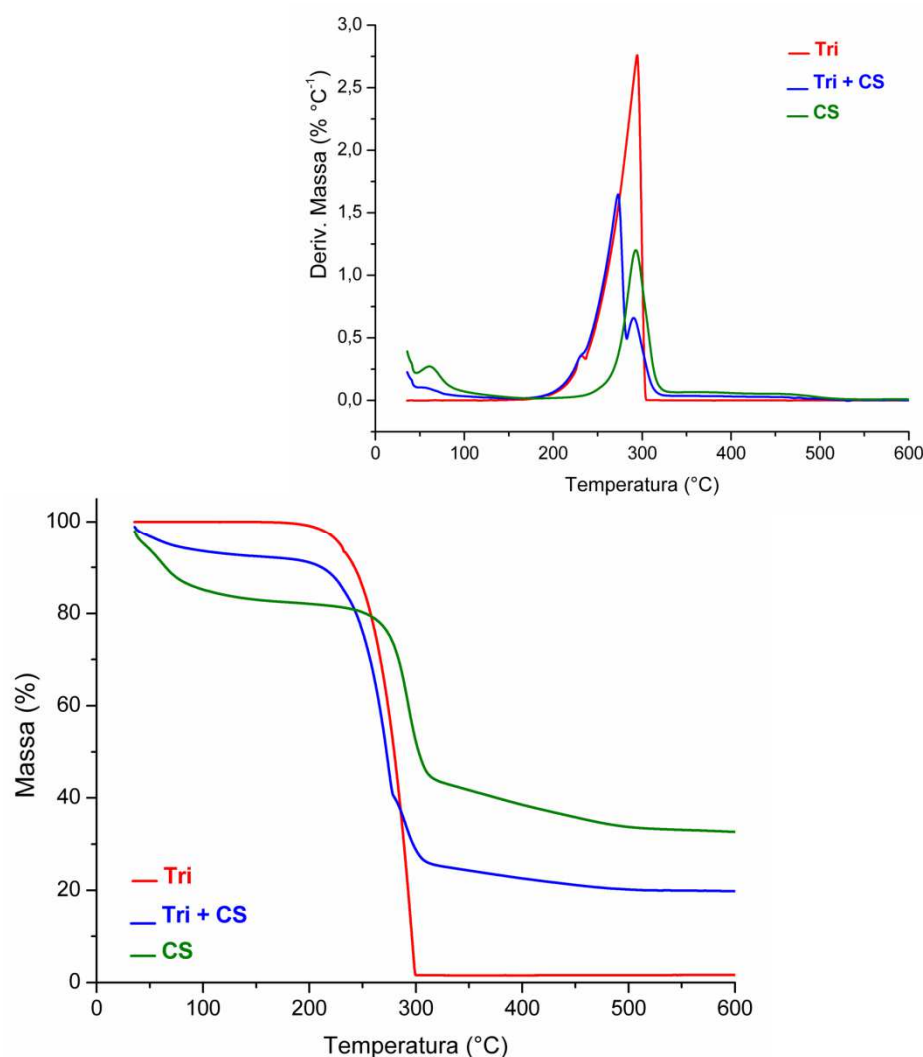


A curva DSC da CS evidenciou um pico endotérmico entre 27 e 171°C ($\Delta H = 971 \text{ J g}^{-1}$) referente à desidratação (MEDEIROS *et al.*, 2007) e outro exotérmico entre 236–332 °C ($\Delta H = 1117 \text{ J g}^{-1}$). A curva DSC da MB Tri + CS apresentou quatro eventos: o primeiro pico endotérmico entre 27-107 °C ($\Delta H = 283 \text{ J g}^{-1}$) referente a desidratação do excipiente; 2 evento $T_{\text{onset}} = 232^\circ\text{C}$, $T_{\text{pico}} = 235 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_{\text{endset}} = 239^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 187 \text{ J g}^{-1}$) relacionado a fusão do fármaco, um terceiro pico endotérmico $T_{\text{onset}} = 239^\circ\text{C}$, $T_{\text{pico}} = 254 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_{\text{endset}} = 257 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 90 \text{ J g}^{-1}$) e um quarto pico exotérmico T_{onset}

=311°C, $T_{\text{pico}} = 316 \text{ °C}$ $T_{\text{endset}} = 325 \text{ °C}$ ($\Delta H = 36 \text{ J g}^{-1}$) referente a decomposição do excipiente.

Em outro trabalho (BADALKUMAR *et al.*, 2012) os excipientes croscarmelose sódica e amido foram compatíveis com o antibiótico cefpodoxima proxetil ao serem avaliados pela técnica de DSC, da mesma forma que o trissoralen.

Figura 61 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS obtidas sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10 \text{ °C min}^{-1}$

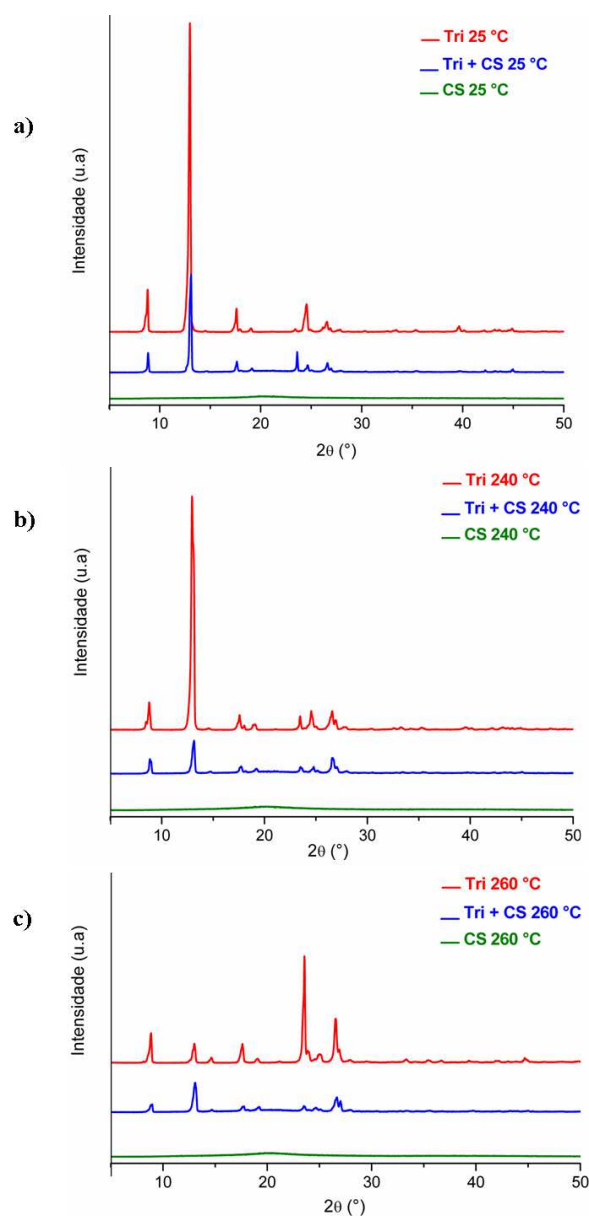


As curvas de TG/DTG da CS, figura 61, mostram a decomposição térmica em duas etapas. A primeira etapa entre 25 a 138 °C ($\Delta m_1 = 12\%$) referente a desidratação do excipiente, e a segunda entre 210 até 334°C ($\Delta m_2 = 39\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 293 \text{ °C}$), referente a decomposição do excipiente. As curvas de TG/DTG da mistura binária Tri + CS mostraram a perda de massa em três etapas, a primeira etapa entre

35-83 °C ($\Delta m_1 = 4\%$), a segunda entre 176 e 283°C ($\Delta m_2 = 53\%$, $DTG_{pico} = 273$ °C), e a terceira etapa consecutiva entre 283 e 473°C ($\Delta m_3 = 19\%$, $DTG_{pico} = 292$ °C), apresentou 13% de resíduo em 900 °C.

Os difratogramas de raios X do Tri, CS e Mistura Binária Tri + CS estão representados na figura 62.

Figura 62 – Difratogramas do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS a temperatura ambiente e aquecidos



O difratograma da CS a temperatura ambiente apresenta uma estrutura amorfa com halos amorfos entre a posição de 15,31° e 26,95° (2θ). O mesmo perfil

do difratograma foi observado ao aquecer este desintegrante a 240 e 260 °C (figura 62b,c) O difratograma da mistura binária Tri + CS a temperatura ambiente mostra picos de difração em 8,8°, 13°, 17,5°, 24,6° e 26,7° (2 θ), característicos do Tri. E que não mudou para as misturas binárias aquecidas.

Os espectros de MIR do trissoralen, croscarmelose sódica, e mistura binária trissoralen + croscarmelose sódica estão representados na figura 63. As bandas de absorção das MB tri + CS referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 21.

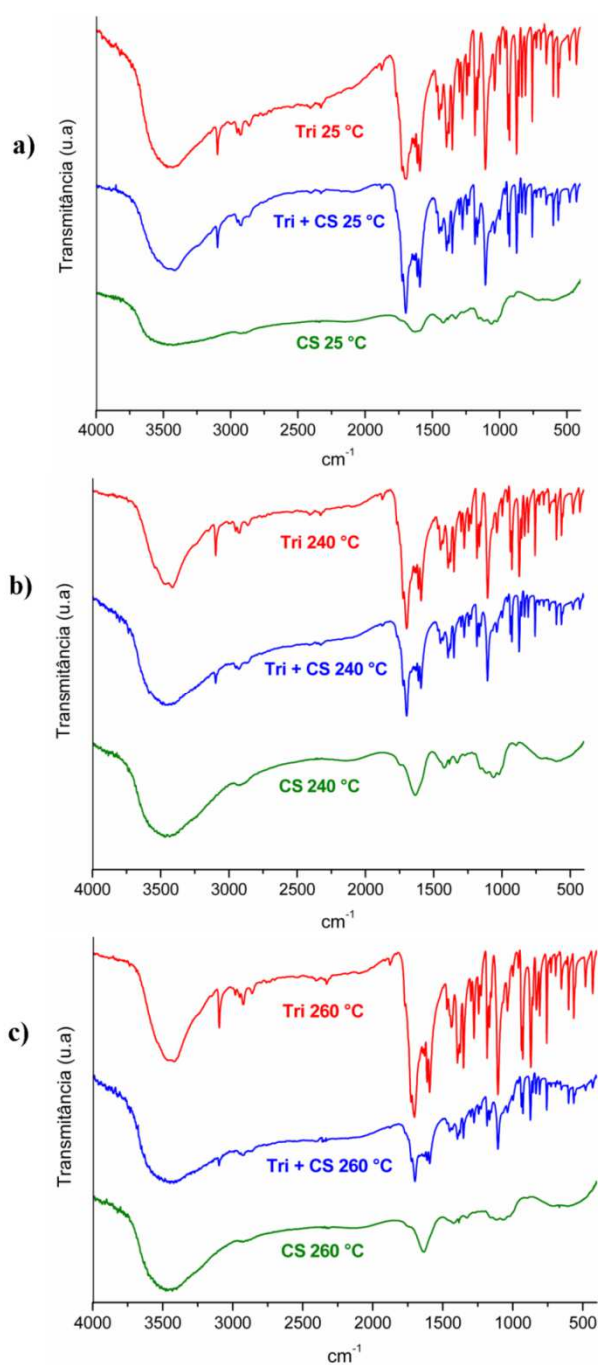
Tabela 21 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + CS a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + CS 25°C	Tri + CS 240°C	Tri + CS 260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3098
C = O da lactona	1702	1700	1700	1705
C = C do anel aromático	1591	1593	1593	1593
C-O vibração	1300	1300	1299	1299
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

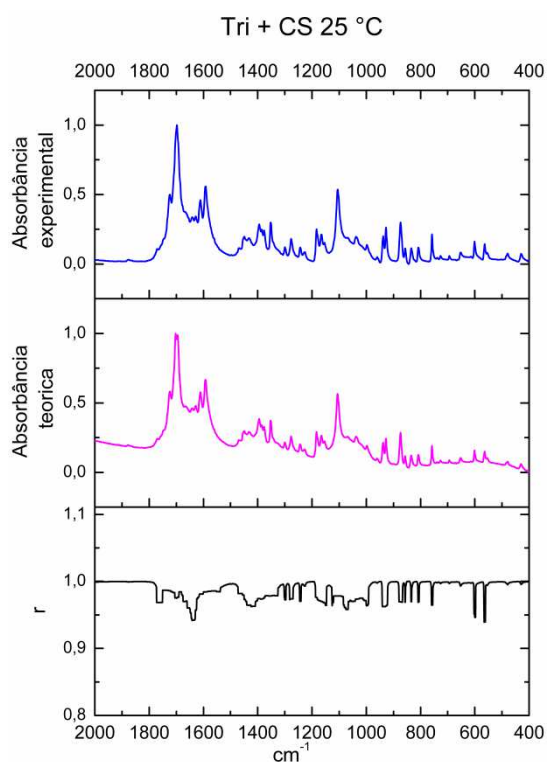
Ao analisar o espectro infravermelho da figura 63, e os dados da tabela 21, nota-se que as MB Tri + CS nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri+CS.

Figura 63 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), croscarmelose sódica (CS) e mistura binária Tri + CS a temperatura ambiente e aquecidos



A figura 64 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + CS a temperatura ambiente.

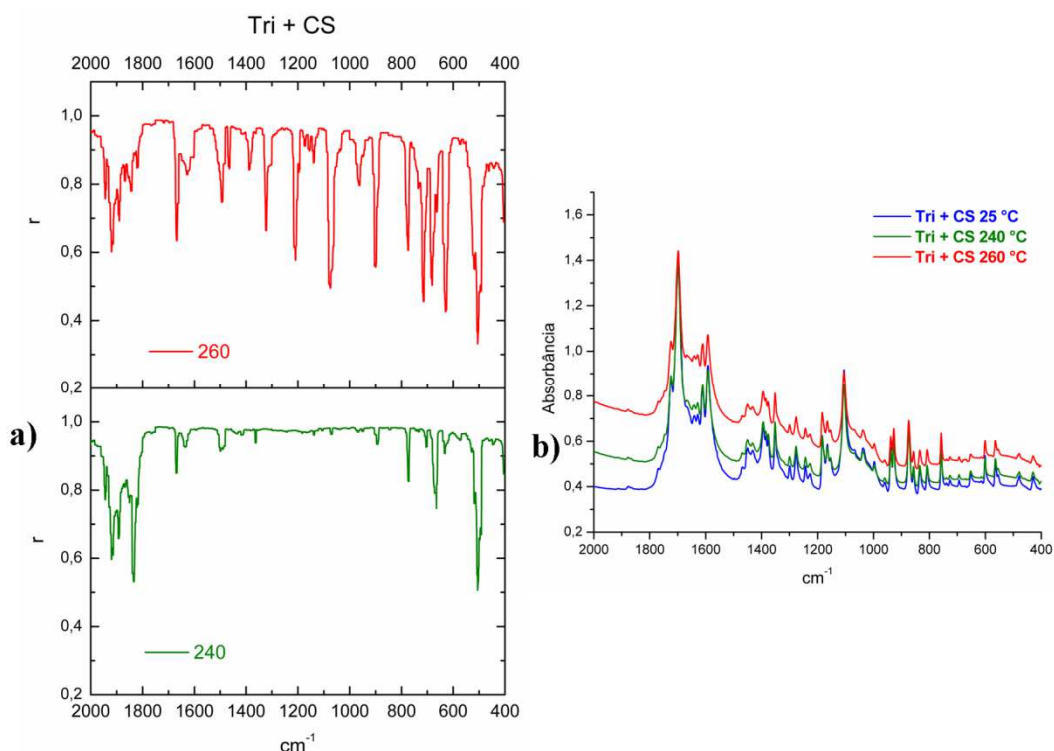
Figura 64 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + croscarmelose sódica a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 64) o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,9 com um valor médio de $0,988 \pm 0,014$ indicando uma alta correlação. Portanto, não foi observada interação química para esta mistura.

A Figura 65 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB trissoralen + croscarmelose $240 \text{ }^\circ\text{C}$ em relação a MB trissoralen + croscarmelose $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e para MB trissoralen + croscarmelose $260 \text{ }^\circ\text{C}$ em relação ao trissoralen + croscarmelose $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

Figura 65 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + CS a 240 e 260 °C em relação a Tri + CS 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm⁻¹ (figura 65) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB Tri + CS 240 °C foi $0,939 \pm 0,081$ e a para MB Tri + CS 260°C $0,867 \pm 0,123$. No entanto se observa que estes gráficos apresentam alguns valores de r menores que 0,8.

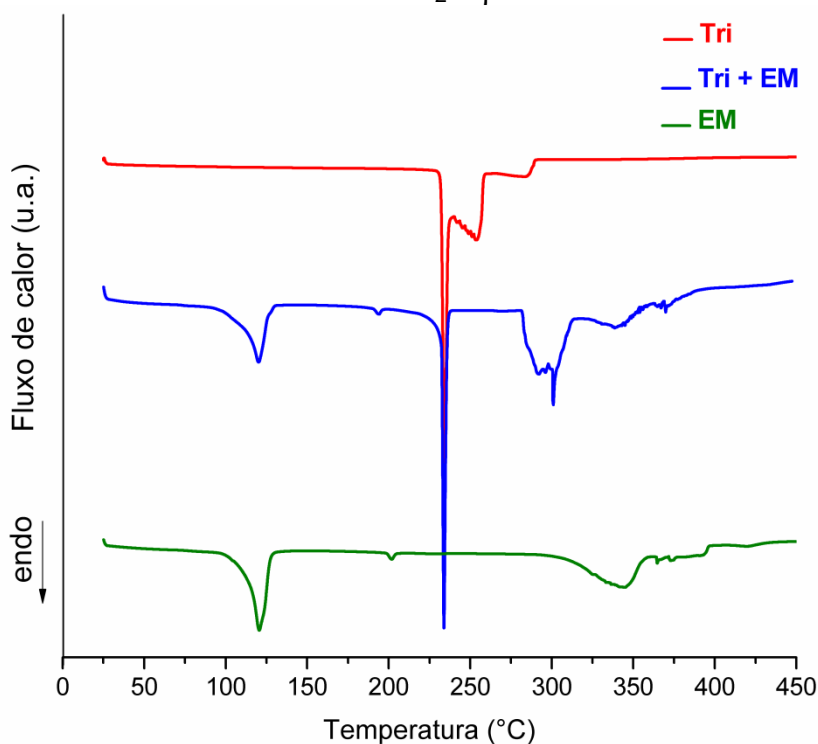
A comparação entre o espectro Tri + CS 240°C em relação a Tri + CS 25 °C mostrou bandas de absorção com um r próximo a 0,5 nas faixas de: 1833-1835 cm⁻¹ ($r = 0,533 \pm 0,002$); 503-507 cm⁻¹ ($r = 0,538 \pm 0,018$). A comparação entre o espectro Tri + CS 260°C em relação a Tri + CS 25 °C mostrou algumas faixas para bandas de absorção com o valor de r menor que 0,8: 1073-1075 cm⁻¹ ($r = 0,496$); 713-718 cm⁻¹ ($r = 0,469 \pm 0,014$); 681-685 cm⁻¹ ($r = 0,516 \pm 0,011$); 626-630 cm⁻¹ ($r = 0,429 \pm 0,028$) e 503-508 cm⁻¹ ($r = 0,3611 \pm 0,015$). Os valores observados não foram de grupos funcionais relevantes do fármaco, mas foi devido a mudança na intensidade das bandas de absorção.

5.2.1.6 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e estearato de magnésio

O estearato de magnésio (EM) é bastante utilizado em formulações farmacêuticas, com a função lubrificante em cápsulas e comprimidos (WANG; WEN; DESAI, 2010; BASTOS; FRIEDRICH; BECK, 2008).

O comportamento térmico do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e da mistura binária trissoralen + estearato de magnésio é mostrado nas figuras 66 e 67.

Figura 66 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

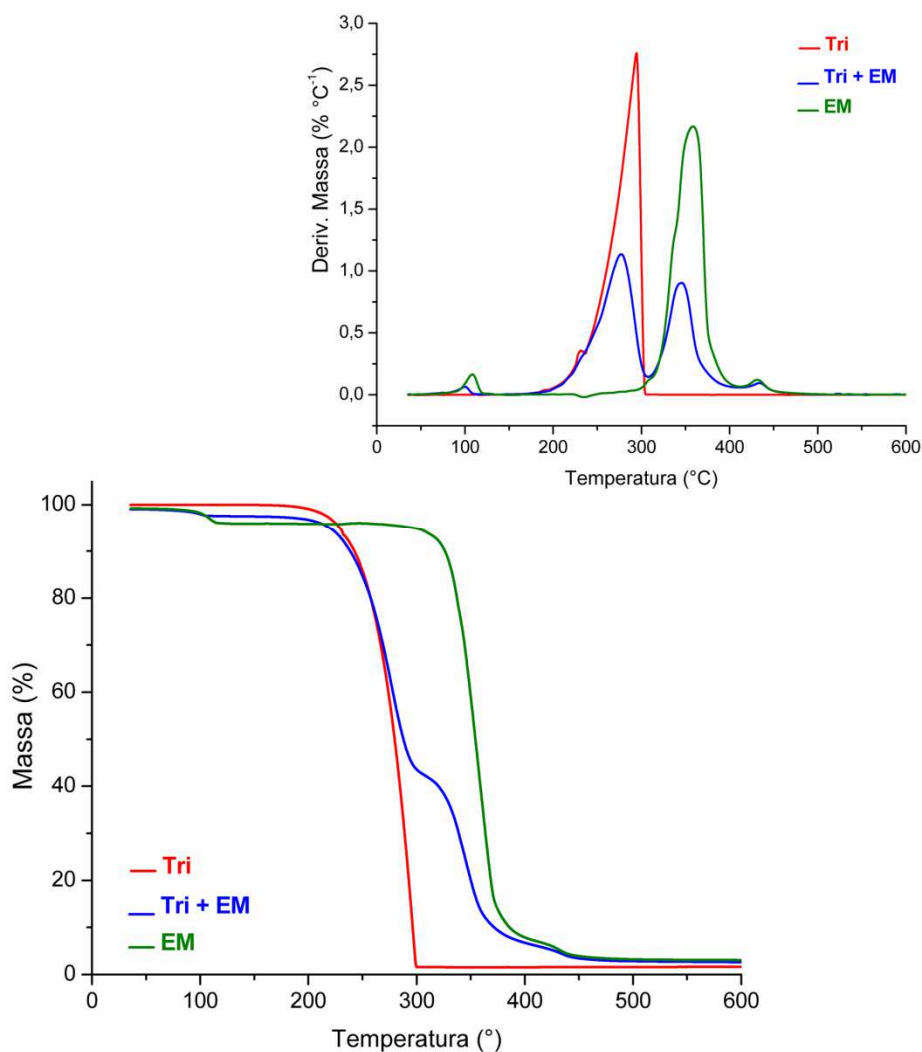


A curva DSC do EM apresentou três picos endotérmicos, primeiro entre 96 – 130 °C ($\Delta H = 228 \text{ J g}^{-1}$), segundo 198-206 °C ($\Delta H = 5 \text{ J g}^{-1}$) e terceiro 297–362 °C ($\Delta H = 228 \text{ J g}^{-1}$). De acordo com Verma e Garg (2005) o pequeno pico em torno de 200 °C pode ser devido à impureza de palmitato.

A curva DSC da mistura binária Tri + EM mostrou cinco eventos endotérmicos (Figura 66). O primeiro evento foi entre 96-131°C ($\Delta H = 179 \text{ J g}^{-1}$), segundo entre 191–197 °C ($\Delta H = 4 \text{ J g}^{-1}$), terceiro pico $T_{\text{onset}} = 226 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{pico}} = 234 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_{\text{endset}} = 239 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 179 \text{ J g}^{-1}$) e o quarto evento 282-312°C, $T_{\text{pico}} = 301 \text{ }^\circ\text{C}$, ($\Delta H = 333 \text{ J g}^{-1}$). O

terceiro evento mostra o pico característico do fármaco e os outros representam ao excipiente.

Figura 67 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

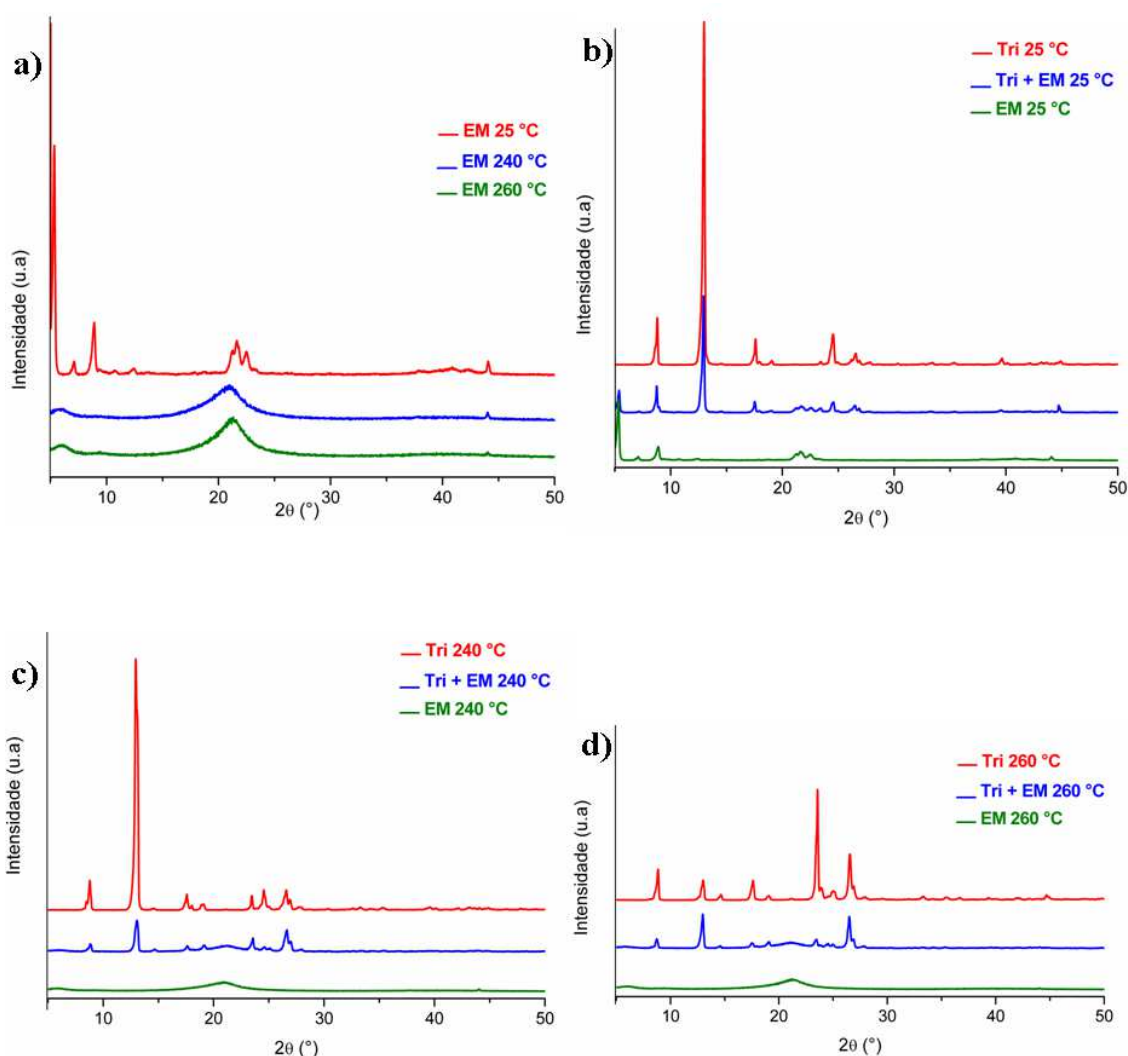


As curvas TG/DTG do EM mostraram três etapas de perda de massa, a primeira abaixo de 120°C ($\Delta m_1 = 3\%$), a segunda entre 294-400 °C ($\Delta m_2 = 87\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 359 \text{ }^\circ\text{C}$) e a terceira etapa é observada entre 400-456 °C ($\Delta m_3 = 4\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 432^\circ\text{C}$). As curvas TG/DTG da mistura binária Tri + EM mostraram quatro etapas de perda de massa. A primeira etapa ocorre entre 47-109°C ($\Delta m_1 = 3\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 100 \text{ }^\circ\text{C}$); a segunda, terceira e quarta etapas são consecutivas e ocorrem entre 182-296 °C ($\Delta m_2 = 53\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 277 \text{ }^\circ\text{C}$) e entre 296-395°C ($\Delta m_3 = 37\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 346^\circ\text{C}$); e o quarto evento térmico ocorreu entre 395-465°C ($\Delta m_4 = 4\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 435^\circ\text{C}$). A segunda etapa é referente ao fármaco e os demais relacionados ao excipiente.

O excipiente EM não interferiu no pico de fusão do fármaco e na etapa de perda de massa do trissoralen na mistura binária, conforme visualizado nas figuras 66 e 67, respectivamente. Diferente do que foi observado com outros fármacos, na qual este excipiente mostrou ser incompatível com nebicacona, aceclofenaco e ácido acetilsalicílico (SILVA, LOBO, 2010; TITA *et al.*, 2013b; AIGNER *et al.*, 2011) .

Os difratogramas do Tri, estearato de magnésio (EM) e da mistura binária Tri + EM estão representados na figura 68.

Figura 68 – Difratogramas do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM a temperatura ambiente e aquecidos



O difratograma do estearato de magnésio a temperatura ambiente, figura 68a, mostrou picos de maior intensidade em 5,3°, 8,8, 21,59°, 22,50° e 44,04°. Os picos de difração de raios X da mistura binária Tri + EM a temperatura ambiente

sobrepõem ao difratograma do fármaco e do excipiente isoladamente, com os seguintes valores 5,3; 8,7°; 13,01°; 17,5; 21,6; 22,6; 24,5; 26,5 e 44,7° com intensidades menores que ao trissoralen puro. Ao aquecer as amostras da MB observa-se que os picos de difração permanecem os mesmos com diferença na intensidade (figura 68b,c).

Os espectros de infravermelho médio do trissoralen, estearato de magnésio, e mistura binária trissoralen + estearato de magnésio em temperatura ambiente e aquecidos 240 e 260 °C estão representados na figura 69. As bandas de absorção das MB tri + EM referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 22.

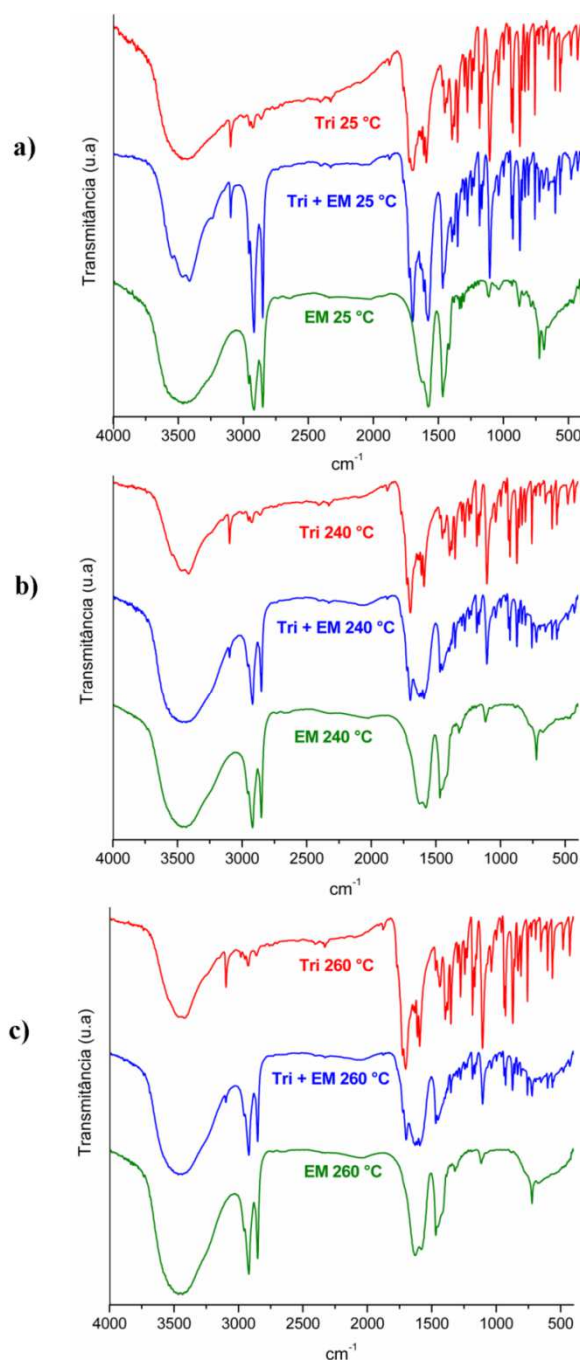
Tabela 22 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + EM a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + EM 25°C	Tri + EM 240°C	Tri + EM 260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3098
C=O da lactona	1702	1700	1700	1700
C=C do anel aromático	1591	1581	1592	1592
C-O vibração	1300	1300	1300	1300
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

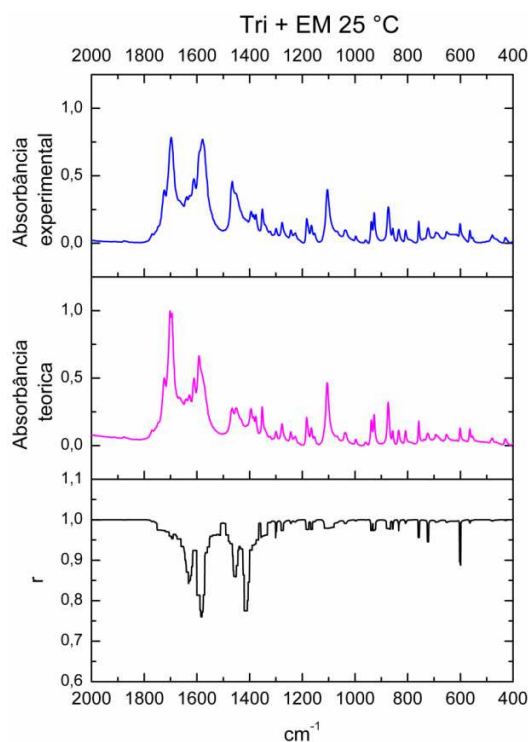
Ao analisar o espectro infravermelho da figura 69, e os dados da tabela 22, nota-se que as MB Tri + EM nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C observa-se que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri+EM.

Figura 69 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), estearato de magnésio (EM) e mistura binária Tri + EM a temperatura ambiente (25°C) e aquecidos a 240 e 260°C



A figura 70 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + EM a temperatura ambiente.

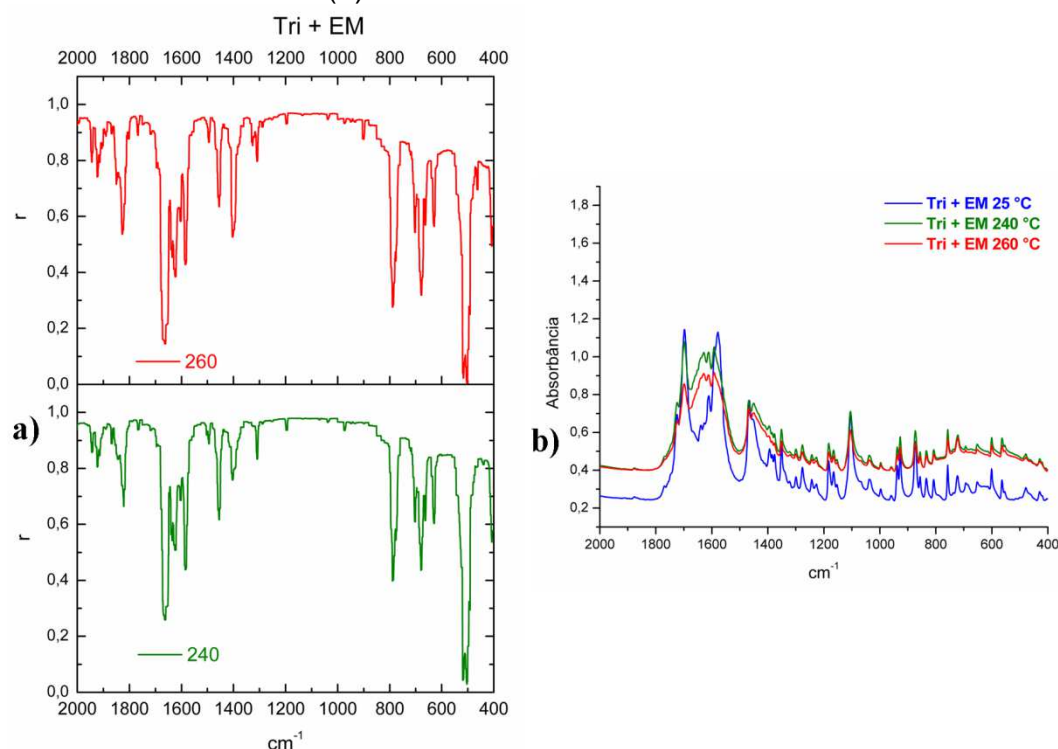
Figura 70 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Trissoralen + estearato de magnésio a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 70) o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,9 com um valor médio de $0,976771 \pm 0,044121$ indicando uma alta correlação. Entretanto, visualiza-se r menor que 0,8 para a faixa de 1420-1410 cm^{-1} ($r = 0,774$) e 1585-1581 cm^{-1} ($r=0,76$), este último está relacionado ao grupo funcional C=C do anel e observou um deslocamento para frequência menor em relação ao fármaco.

A figura 71 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB Tri + EM 240 °C em relação a Tri + EM 25 °C e para MB Tri + EM 260 °C em relação ao Tri + EM 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

Figura 71 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + EM a 240 e 260 °C em relação a Tri + EM 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 71) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB Tri + EM 240 °C foi $0,853 \pm 0,175$ e a para MB Tri + EM 260°C $0,815 \pm 0,196$. No entanto se observa que estes gráficos apresentam alguns valores de r próximo 0,5.

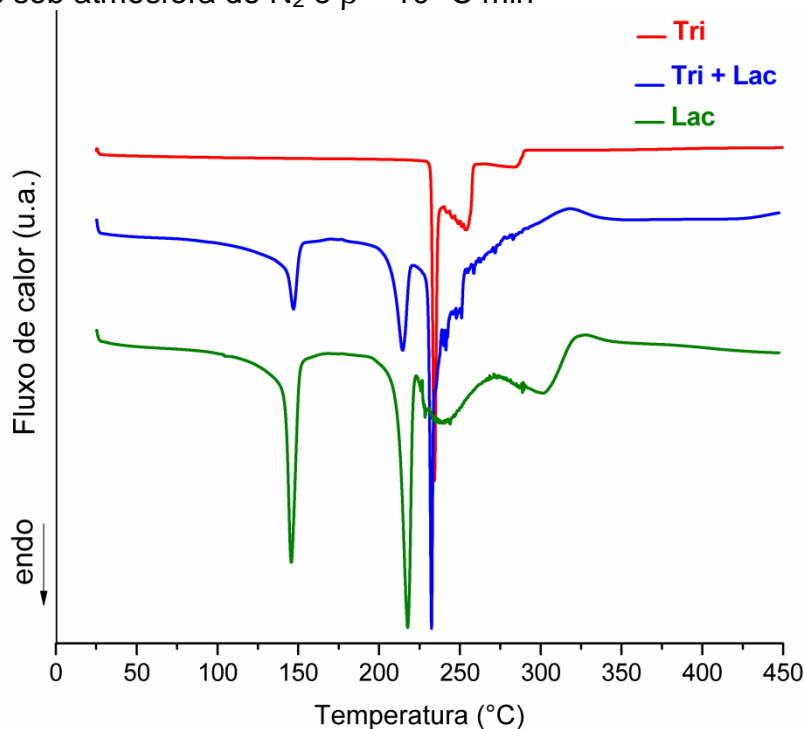
A comparação entre o espectro Tri + EM 240°C em relação a Tri + EM 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1661-1664 cm^{-1} ($r = 0,259$); 1583-1585 cm^{-1} ($r = 0,439$); 788-790 ($r = 0,398$); 677-680 cm^{-1} ($r = 0,438$) e 509-514 cm^{-1} ($r = 0,133$). A comparação entre o espectro Tri + EM 260°C em relação a Tri + EM 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1826-1828 cm^{-1} ($r = 0,537$); 1661-1664 cm^{-1} ($r = 0,145$); 1621-1624 cm^{-1} ($r = 0,385$); 1583-1585 cm^{-1} ($r = 0,428$); 785-790 cm^{-1} ($r = 0,28 \pm 0,004$); 677-679 cm^{-1} ($r = 0,319$); 497-500 cm^{-1} ($r = 0,125$). Os valores observados não foram de grupos funcionais relevantes do fármaco, mas em sua maioria foi devido a mudança de intensidade na absorção. Exceto a faixa de 1583-1585 cm^{-1} relacionado ao grupamento C=C do anel.

5.2.1.7 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e lactose

A lactose é um importante excipiente utilizado em formulações farmacêuticas orais, com a função aglutinante e diluente em cápsulas e comprimidos. Lactose existe em quatro diferentes formas sólidas: α -lactose monohidratada, α -lactose anidra, β -lactose anidra e lactose amorfa. (UHUMWANGHO; OKOR, 2007; ZIFFELS; STECKEL, 2010)

O comportamento térmico do trissoralen (Tri), α -lactose monohidratada (Lac) e da mistura binária trissoralen + lactose é mostrado nas figuras 72 e 73.

Figura 72 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac obtidas sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

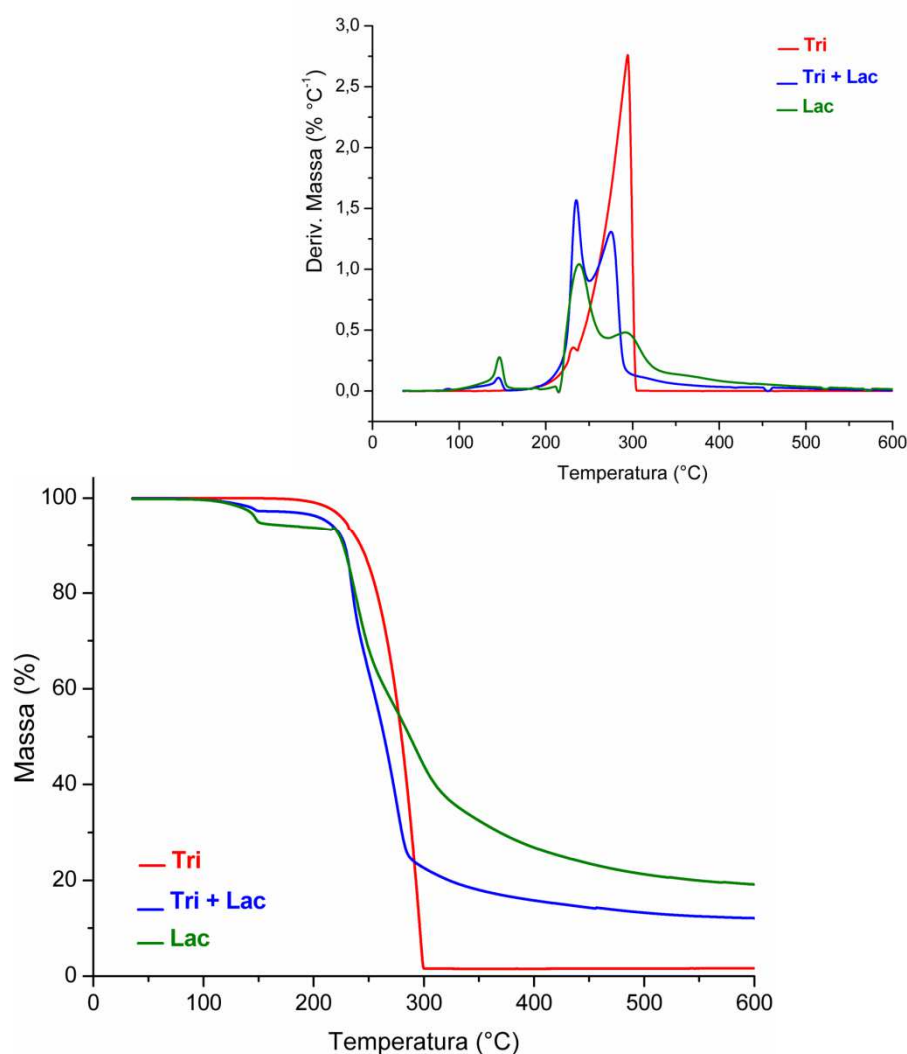


A curva DSC da α -lactose monohidratado (Lac), figura 72, mostrou um pico endotérmico correspondente à perda de água de cristalização em $146\text{ }^\circ\text{C}$, um segundo pico endotérmico em $217\text{ }^\circ\text{C}$ referente a fusão do excipiente, seguido de outros picos endotérmicos relacionado a decomposição térmica da lactose. Os resultados obtidos são concordantes com aqueles publicado por Verma e Garg (2005) e Gombás *et al.* (2002). A curva DSC da mistura Tri + Lac na proporção 1:1

permitiu evidenciar três picos endotérmicos, o primeiro e segundo correspondentes a lactose são de água de cristalização e fusão respectivamente, e o terceiro pico refere-se ao fármaco em 232 °C ($T_{\text{onset}} = 229^\circ\text{C}$, $T_{\text{endset}} = 239^\circ\text{C}$, $\Delta H = 242 \text{ J g}^{-1}$),

Neste trabalho, a lactose não interferiu no ponto de fusão do trissoralen. Em outro estudo, (THUMMA; REPKA, 2009) observou-se que este excipiente foi incompatível com prometazina cloridrato através das técnicas de DSC e cromatográfica. Outros pesquisadores através dos resultados do DSC e DRX concluíram que a lactose era incompatível com etansilato e fluconazol (DESAI.; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). Cides *et al.* (2006) identificaram uma interação física da glimepirida com os excipientes estearato de magnésio e lactose na mistura binária 1:1.

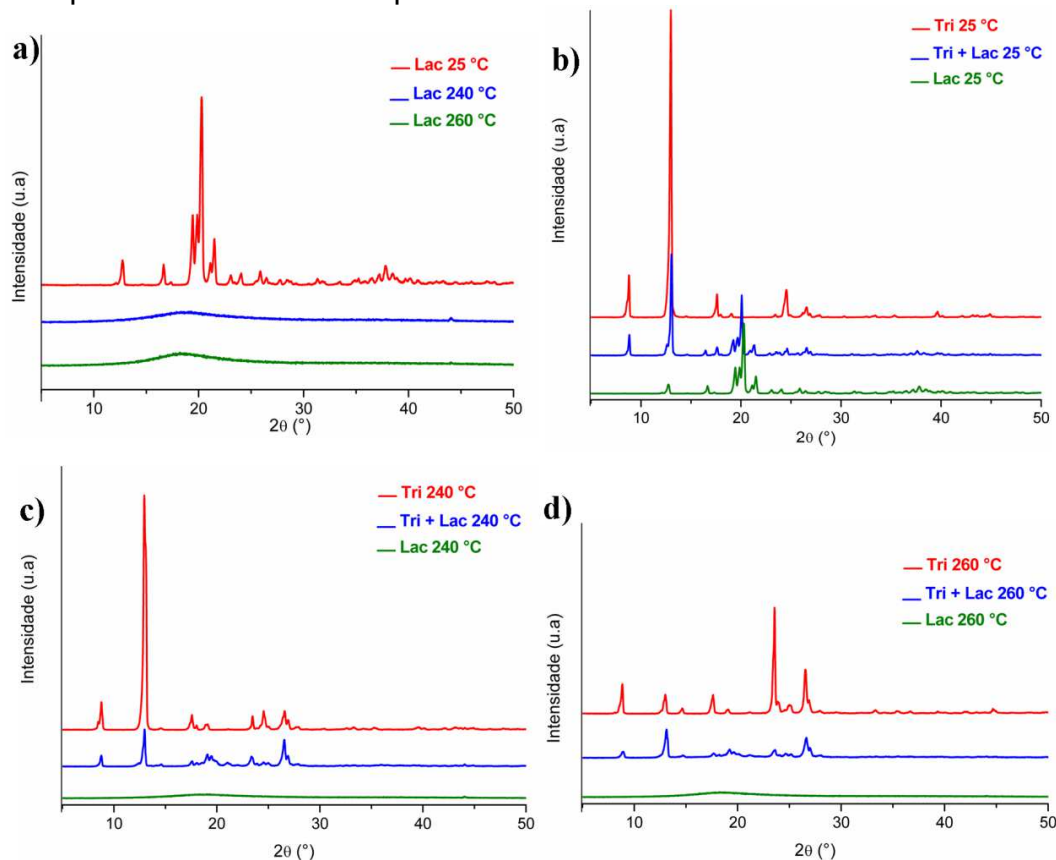
Figura 73 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac obtidas sob atmosfera de N_2 e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



Nas curvas TG/DTG da α -lactose mono-hidratada, apresentado na figura 73, três regiões de perda de massa podem ser observadas: A primeira perda de massa ocorre entre 108 e 158 °C, $\Delta m_1 = 5\%$, que é devido à perda de água de cristalização, a segunda e terceira etapas, referentes a decomposição térmica, são consecutivas e ocorrem entre 214 - 268°C ($\Delta m_2 = 35\%$; DTG_{pico} = 237 °C) e 268-403°C ($\Delta m_3 = 32\%$; DTG_{pico} = 296 °C). A partir das curvas TG/DTG da MB Tri + Lac, três etapas de perda de massa podem ser diferenciadas: a primeira etapa referente a água de cristalização entre 88-154 °C ($\Delta m_1 = 3\%$ DTG_{pico} = 146 °C), segunda etapa entre 187-250 °C ($\Delta m_2 = 33\%$, DTG_{pico} = 234 °C) e a terceira etapa entre 250-295 °C ($\Delta m = 40\%$, DTG_{pico} = 278 °C). Esta última etapa observada nas curvas TG/DTG da MB é a soma das reações térmicas da degradação e volatilização dos componentes individuais, lactose e trissoralen respectivamente.

Os difratogramas de raios X do trissoralen, lactose e mistura binária trissoralen + lactose 1:1 estão representados na figura 74.

Figura 74 – Difratogramas do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac a temperatura ambiente e aquecidos



Analisando o difratograma da figura 74a, observa-se que a lactose é cristalina e apresenta picos bem definidos (HAQUE; ROOS, 2005). O difratograma deste excipiente a temperatura ambiente mostrou picos de maior intensidade em 12,7°; 16,6°; 19,3°; 20,2° e 21,45° (2 θ). Por conseguinte, na lac aquecida a 240 e 260°C, observa-se uma amorfização da amostra, indicada pela redução nas intensidades dos picos em relação a Lac sem aquecimento.

O difratograma da mistura binária Tri + Lac a temperatura ambiente mostrou picos de maior intensidade em 8,8°, 13,0°, 16,5°, 17,6°, 19,2°, 20,1°, 21,4° e 24,6°, característicos da Tri e lac (Figura 74b). Observa-se na Figura 74c,d que os principais picos de difração dos componentes individuais, lactose e trissoralen aquecidos a 240 e 260 °C continuam presentes.

Os espectros de infravermelho médio do trissoralen, lactose, e mistura binária trissoralen + lactose em temperatura (25°C) e aquecidos a 240 e 260 °C estão representados na figura 75. As bandas de absorção das MB tri + Lac referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 23.

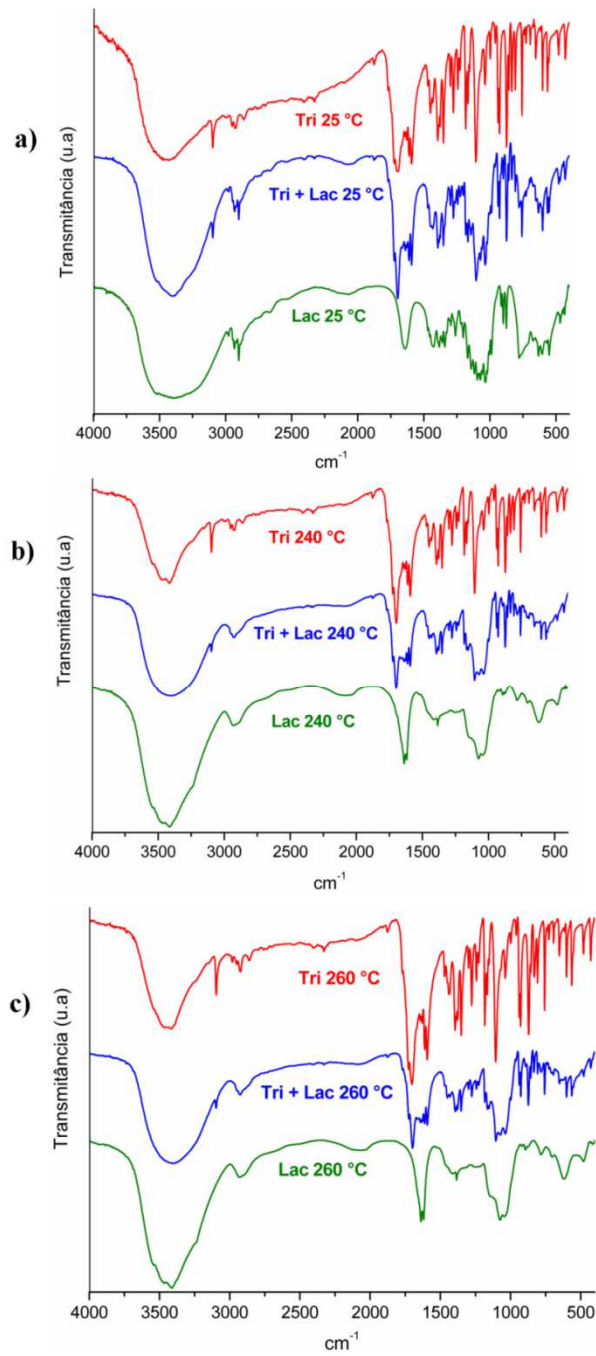
Tabela 23 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + Lac a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + Lac 25°C	Tri + Lac 240°C	Tri + Lac 260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3098
C = O da lactona	1702	1700	1700	1705
C = C do anel aromático	1591	1593	1593	1593
C-O vibração	1300	1299	1300	1300
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

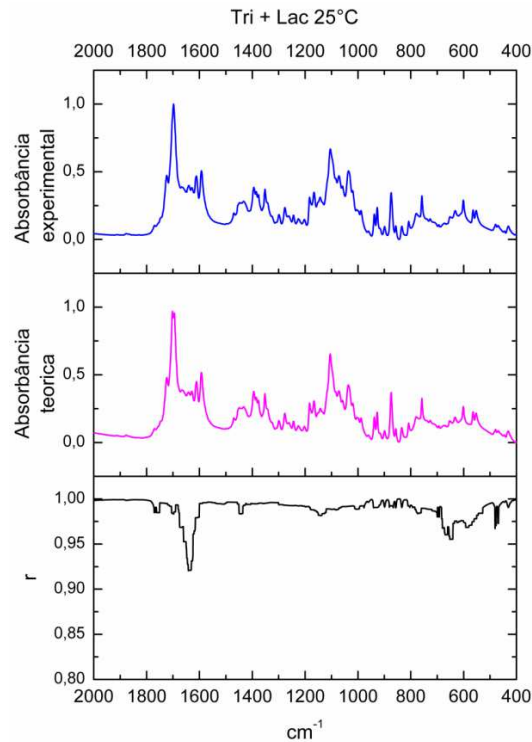
Ao analisar o espectro infravermelho da figura 75, e os dados da tabela 23, nota-se que as MB trissoralen + lactose nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C observa-se que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri+Lac.

Figura 75 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), lactose (Lac) e mistura binária Tri + Lac a temperatura ambiente e aquecidos



A figura 76 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + Lac a temperatura ambiente.

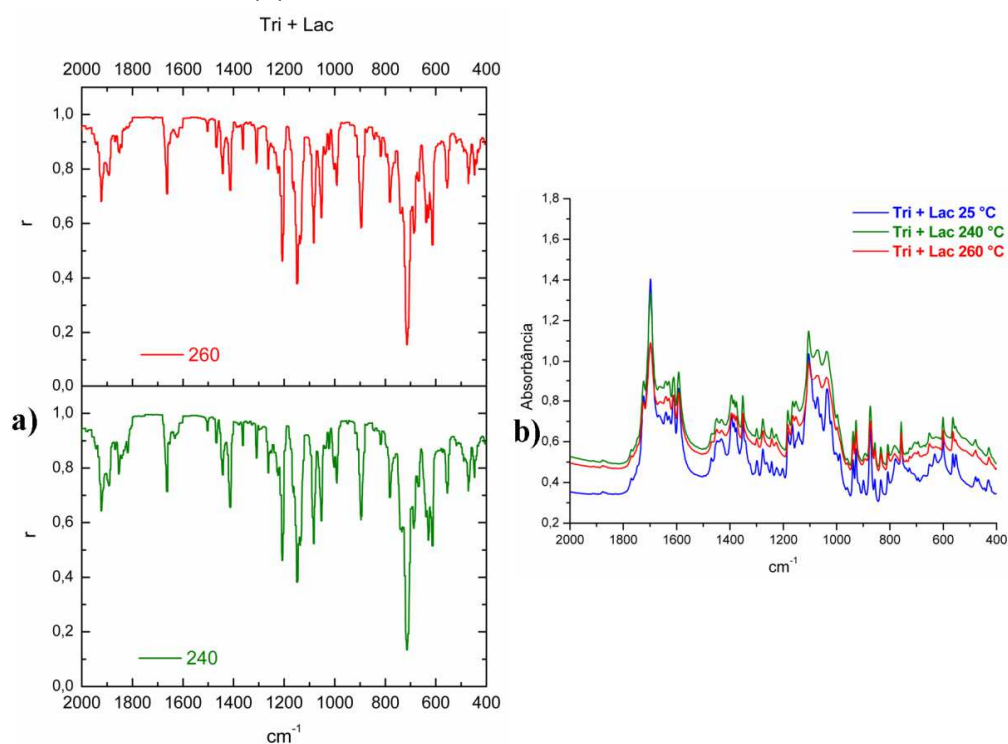
Figura 76 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + lactose a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 76) o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,9 com um valor médio de $0,989 \pm 0,012$ indicando uma alta correlação. Portanto, não foi observada interação química entre esta mistura.

A figura 77 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB trissoralen + lactose 240 °C em relação a MB tri ssoralen + lactose 25 °C e para MB trissoralen + lactose 260 °C em relação ao triss oralen + lactose 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

Figura 77 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + Lac a 240 e 260 °C em relação a Tri + Lac 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 77) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB Tri + Lac 240 °C foi $0,859 \pm 0,139$ e a para MB Tri + Lac 260°C $0,867 \pm 0,134$. No entanto se observa que estes gráficos apresentam alguns valores de r abaixo de 0,5.

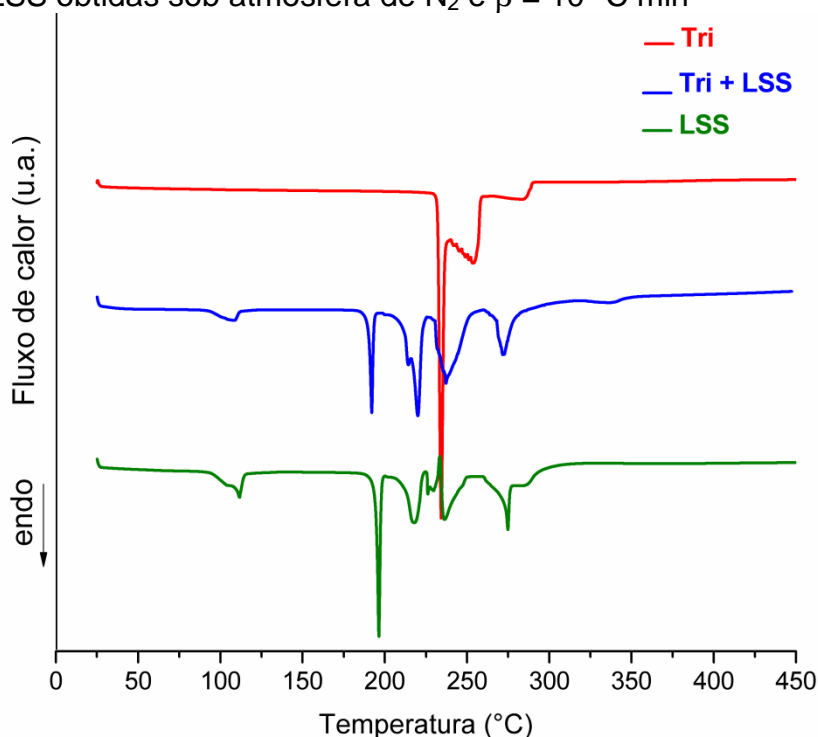
A comparação entre o espectro Tri + Lac 240°C em relação a Tri + Lac 25 °C mostrou bandas de absorção com um r próximo a 0,5 em: 1206-1208 cm^{-1} ($r = 0,462$); 1146-1150 cm^{-1} ($r = 0,384 \pm 0,002$); 1081-1084 cm^{-1} ($r = 0,524$); 713-715 cm^{-1} ($r = 0,134$). A comparação entre o espectro Tri + Lac 260°C em relação a Tri + Lac 25 °C mostrou praticamente os mesmos valores de r para o Tri + Lac 240 °C. Os valores observados não foram de grupos funcionais relevantes do fármaco, mas foram relacionadas as alterações na intensidade.

5.2.1.8 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e lauril sulfato sódio

O lauril sulfato sódio (LSS) é um surfactante aniônico bastante utilizado em formulações farmacêuticas não-parenterais e cosméticos (WOO *et al.*, 2007; MERWE; RIVIERE, 2005). LSS é um excipiente também utilizado em cápsulas e comprimidos com a função de lubrificante e agente molhante (WANG; WEN; DESAI, 2010; MOORE *et al.*, 2010).

As figuras 78 e 79 ilustram as curvas DSC e TG/DTG do trissoralen, do lauril sulfato sódio e da mistura binária trissoralen + lauril sulfato sódio.

Figura 78 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



A curva DSC do LSS mostra cinco eventos endotérmicos. O primeiro entre 94-115 °C, $T_{\text{pico}} = 112 \text{ }^\circ\text{C}$, $\Delta H = 52 \text{ J g}^{-1}$, segundo pico entre 189-199°C, $T_{\text{pico}} = 196^\circ\text{C}$, $\Delta H = 94 \text{ J g}^{-1}$, terceiro entre 206-224°C, $T_{\text{pico}} = 218 \text{ }^\circ\text{C}$, $\Delta H = 101 \text{ J g}^{-1}$, quarto entre 234-250 °C, $T_{\text{pico}} = 236 \text{ }^\circ\text{C}$, $\Delta H = 130 \text{ J g}^{-1}$, e quinto entre 261-277 °C, $T_{\text{pico}} = 275 \text{ }^\circ\text{C}$, $\Delta H = 47 \text{ J g}^{-1}$. A temperatura de fusão encontrada neste experimento (196 °C) foi diferente da temperatura relatado na literatura 204–207 °C (ROWE; SHESKEY;

OWEN, 2009; MERCK INDEX, 2013), mas foi semelhante a temperatura de 195°C reportado por Park et al. (2009b).

A curva DSC de Tri + LSS apresenta seis picos endotérmicos. O primeiro entre 94-113 °C, $T_{\text{pico}} = 109$ °C, $\Delta H = 26$ J g⁻¹, segundo pico entre 186-195°C, $T_{\text{pico}} = 192$ °C, $\Delta H = 56$ J g⁻¹, terceiro entre 205-216 °C ($T_{\text{pico}} = 214$ °, $\Delta H = 12$ J g⁻¹), quarto 216-226 °C ($T_{\text{pico}} = 220$ °C, $\Delta H = 66$ J g⁻¹) referente a fusão do fármaco, quinto entre 231-251 °C, $T_{\text{pico}} = 237$ °, $\Delta H = 170$ J g⁻¹ e sexto entre 268-282 °C, $T_{\text{pico}} = 273$ °, $\Delta H = 62$ J g⁻¹.

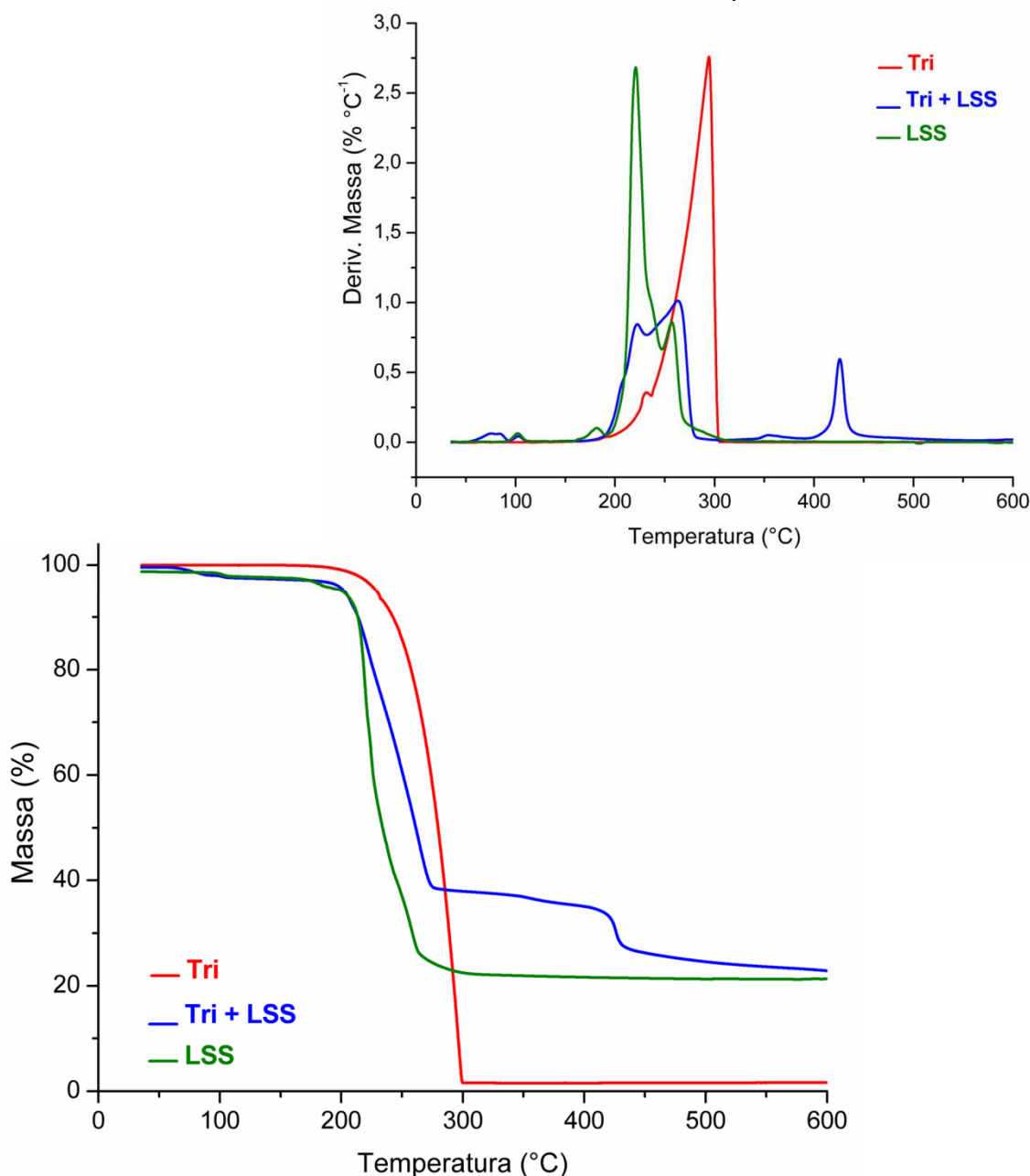
O pico de fusão do trissoralen permaneceu constante em quase todas as misturas binárias apresentadas neste trabalho. No entanto, o pico de fusão do Tri deslocou na misturas com LSS para menores temperaturas (figura 78). Ao comparar as curvas DSC do Tri e LSS isolados com a sua mistura física 1:1, as diferenças são bastante visíveis, esta curva DSC assume praticamente o comportamento térmico da curva do excipiente, e podem ser atribuídos a uma provável interação entre os dois componentes.

O estudo de compatibilidade é baseada nas mudanças no perfil térmico do fármaco, em especial os seus parâmetros de fusão (T_{onset} e $\Delta H_{\text{fusão}}$), que deve permanecer constante numa mistura binária com excipiente adequado, como uma sobreposição de substâncias isoladas (JÚLIO *et al.*, 2013)

As curvas TG/DTG do LSS (Figura 79) mostram quatro perdas de massa, com primeira etapa entre 85-113°C ($\Delta m_1=1\%$), segunda etapa entre 156-191°C ($\Delta m_2=2\%$), terceira etapa entre 191 - 245 °C ($\Delta m_3 = 55$ %, $DTG_{\text{pico}} = 220$ °C) e quarta etapa entre 244-312°C, $DTG_{\text{pico}} = 258$ °C, com resíduo de 17% em 900°C.

As curvas TG/DTG da MB do Tri + LSS observa cinco etapas de perda de massa. A primeira entre 62-110°C ($\Delta m_1=2\%$), segunda 175-232 °C ($\Delta m_2=22\%$, $DTG_{\text{pico}} = 220$ °C), terceira etapa 232-296 °C ($\Delta m_2=37\%$, $DTG_{\text{pico}} = 265$ °C), quarta etapa 341-380 °C ($\Delta m_4=2\%$, $DTG_{\text{pico}} = 354$ °C), e quinta etapa 393-463°C ($\Delta m_4=10\%$, $DTG_{\text{pico}} = 426$ °C), com resíduo de 12% em 900°C. Nesta MB a etapa de perda de massa referente ao fármaco é a terceira etapa.

Figura 79 - Curvas TG/DTG do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



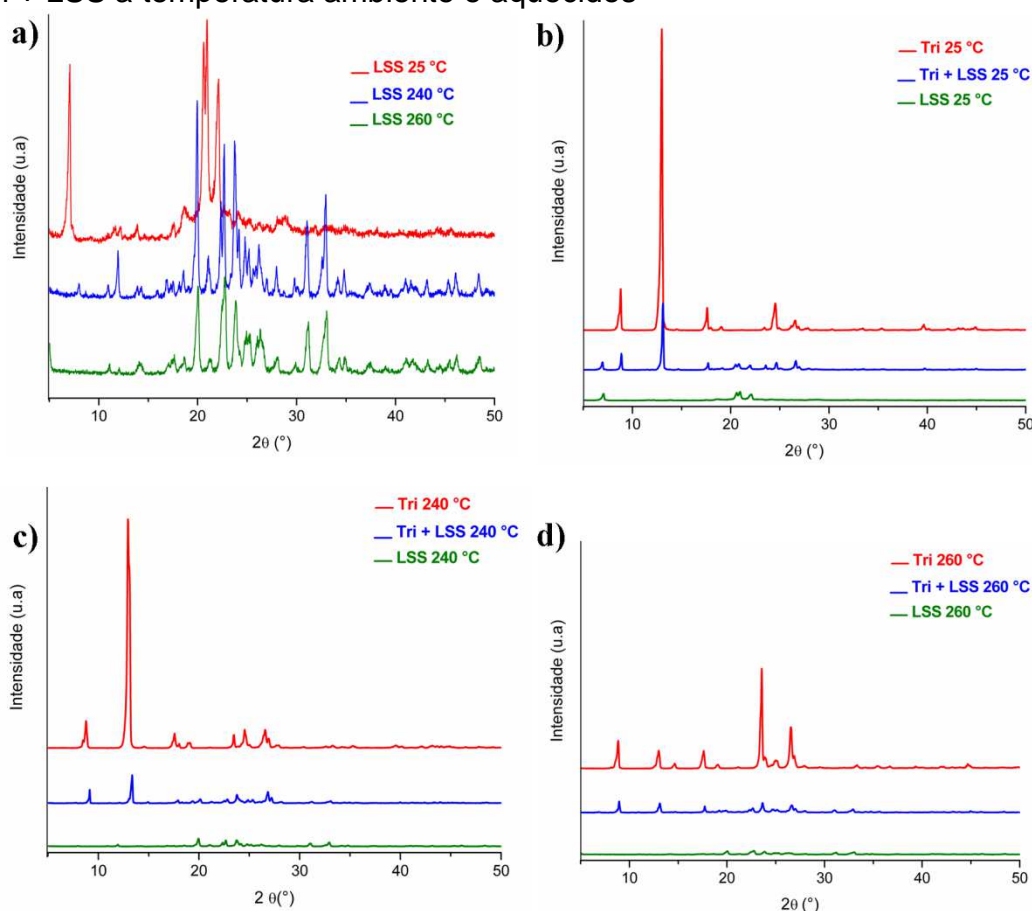
De acordo com a literatura (MERCK INDEX, 2013) o trissoralen é um fármaco praticamente insolúvel em água. E o excipiente lauril sulfato sódio (LSS) é um agente molhante/surfactante empregado em formulações farmacêuticas para melhorar a solubilidade de fármacos pobremente solúveis em água (MOORE et al., 2010).

Freire *et al.* (2009) publicou um estudo na qual observou-se uma interação entre a clorpropamida com LSS por DSC. Outro trabalho comparou a curva da levotiroxina sódica pentahidratada e do LSS sozinha em relação à mistura binária

1:1 e este excipiente causou uma significativa degradação do fármaco que foi avaliado pelas técnicas DSC, TG e cromatografia líquida (COLLIER *et al.*, 2010).

Os difratogramas de raios X do trissoralen, lauril sulfato de sódio e mistura binária tri + LSS estão representados na figura 80.

Figura 80 – Difratogramas do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS a temperatura ambiente e aquecidos



O difratograma do LSS (figura 80a) a temperatura ambiente mostrou picos em 7°, 20,5°, 20,9° e 22,08° (2θ). Ao aquecer este excipiente a 240 e 260 °C, observa no difratograma alterações na estrutura dos cristais do LSS causados pelo aquecimento. Nota-se que houve mudanças significativas nas posições, intensidades e perfil dos picos nos cristais do excipiente a temperatura ambiente em relação a amostra aquecida.

De acordo com Dumoulin *et al.* (1998) modificações nos padrões de difração de raios X para pós podem ser correlacionadas com transformações físicas e químicas, após passarem por um determinado processo. No caso a modificação que

pode ser atribuídas ao fenômeno observado foi o processo de aquecimento da amostra utilizado nesse trabalho.

O difratograma da mistura binária Tri + LSS a temperatura ambiente (figura 80b) mostrou picos em 6,9°, 8,9°, 13,1; 17,7°, 20,5 °, 20,9°, 21,9°, 23,5°, 24,7° e 26,6° característicos do Tri e do excipiente. Ao aquecer a MB não houve alterações significativas (figura 80c,d).

Os espectros de infravermelho médio do trissoralen, lauril sulfato sódio, e mistura binária trissoralen + lauril sulfato sódio temperatura ambiente (25 °C) e aquecidos a 240 e 260 °C estão representados na figura 81. As bandas de absorção das MB tri + LSS referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 24.

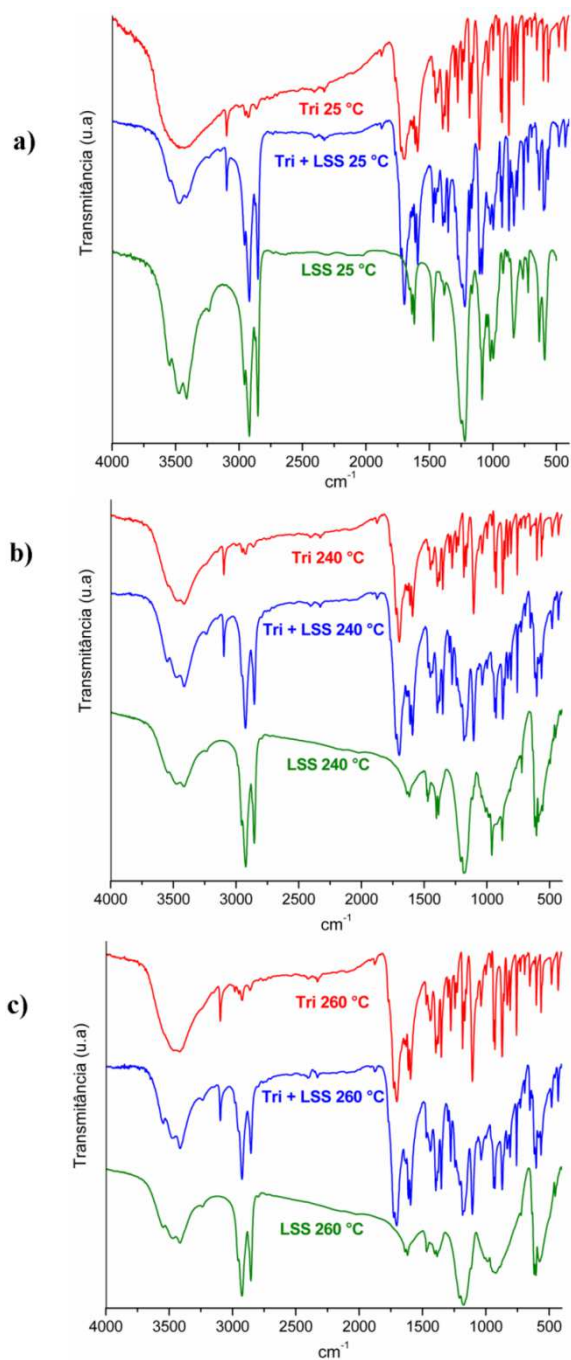
Tabela 24 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + LSS a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri	Tri + LSS	Tri + LSS	Tri + LSS
	25 °C	25°C	240°C	260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3098
C = O da lactona	1702	1700	1700	1703
C = C do anel aromático	1591	1593	1593	1594
C-O vibração	1300	1299	1300	1299
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1183	1183	1183
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

Ao analisar o espectro infravermelho da figura 81, e os dados da tabela 24, nota-se que as MB Tri + LSS nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri + LSS.

Figura 81 – Espectros de MIR na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), lauril sulfato de sódio (LSS) e mistura binária Tri + LSS a temperatura ambiente e aquecidos

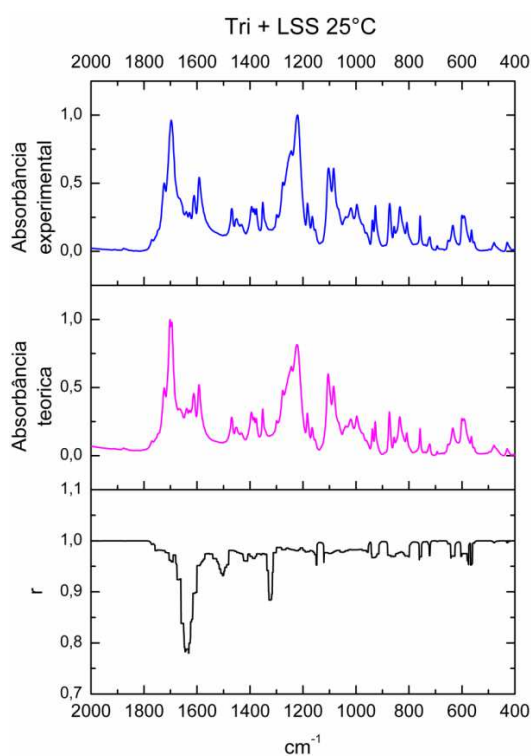


Um estudo (BERNARDI *et al.*, 2009) mostrou um resultado semelhante no qual o fármaco, venlafaxina, apresentou uma interação física com excipientes através da técnica de DSC, mas não foi confirmada pela espectroscopia do infravermelho e microscopia eletrônica de varredura. Outros trabalhos (MONAJJEMZADEH *et al.* 2009; MAXIMIANO *et al.*, 2011; PANI *et al.*, 2012)

também obtiveram resultados de incompatibilidade observados por DSC para um determinado fármaco e excipiente, e que pela análise dos espectros de infravermelhos apresentaram as bandas de absorção característica do fármaco, demonstrando ter compatibilidade química, portanto é um método que ajuda nas interpretações os resultados obtidos por DSC .

A figura 82 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + LSS a temperatura ambiente.

Figura 82 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + lauril sulfato sódio a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)

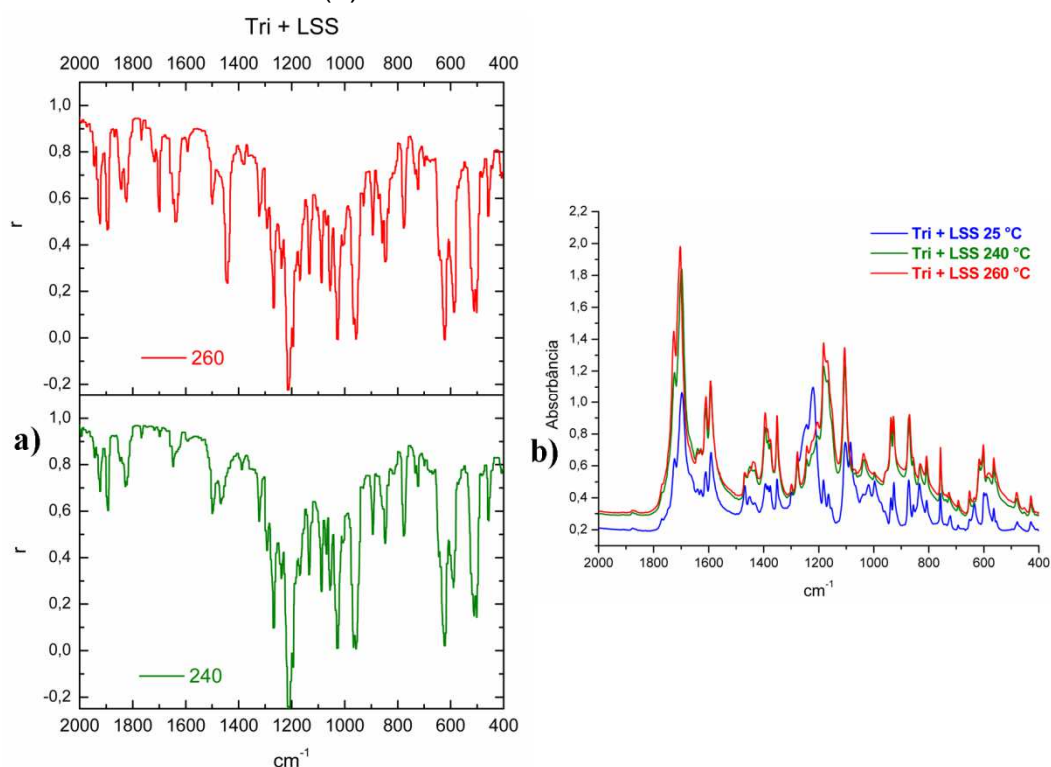


Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi maior que 0,9 com um valor médio de $0,978 \pm 0,034$ indicando uma alta correlação. No entanto visualiza-se um menor valor de $r = 0,783$ para a faixa da banda de absorção entre 1643-1631 cm^{-1} , que não está relacionado a nenhum grupo funcional do fármaco relevante. Portanto não foi observada interação química para esta mistura.

A figura 83 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB trissoralen + lauril sulfato sódio 240 °C em relação a MB trissoralen + lauril

sulfato sódio 25 °C e para MB trissoralen + lauri I sulfato sódio 260 °C em relação ao trissoralen + lauril sulfato sódio 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda.

Figura 83 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + LSS a 240 e 260 °C em relação a Tri + LSS 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 83a) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB Tri + LSS 240 °C foi $0,675 \pm 0,257$ e a para MB Tri + LSS 260°C $0,619 \pm 0,245$. Neste estudo, esta MB tri + LSS foi a única dentre as outras misturas fármaco + excipiente que apresentou um valor médio de r menor que 0,8. Observou-se na figura 83a que alguns valores de r foram menores que 0,5 e que este resultado está relacionado com a variação na intensidade da banda de absorção do espectro da MB aquecida em relação ao espectro da amostra em temperatura ambiente.

A comparação entre o espectro Tri + LSS 240°C em relação a Tri + LSS 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \leq 0,5$ nas faixas de: 1270-1191 ($r=0,158 \pm 0,251$); 1190-1166 cm^{-1} ($r = 0,337 \pm 0,038$); e 1081-1085 cm^{-1} ($r = 0,524$). Resultado

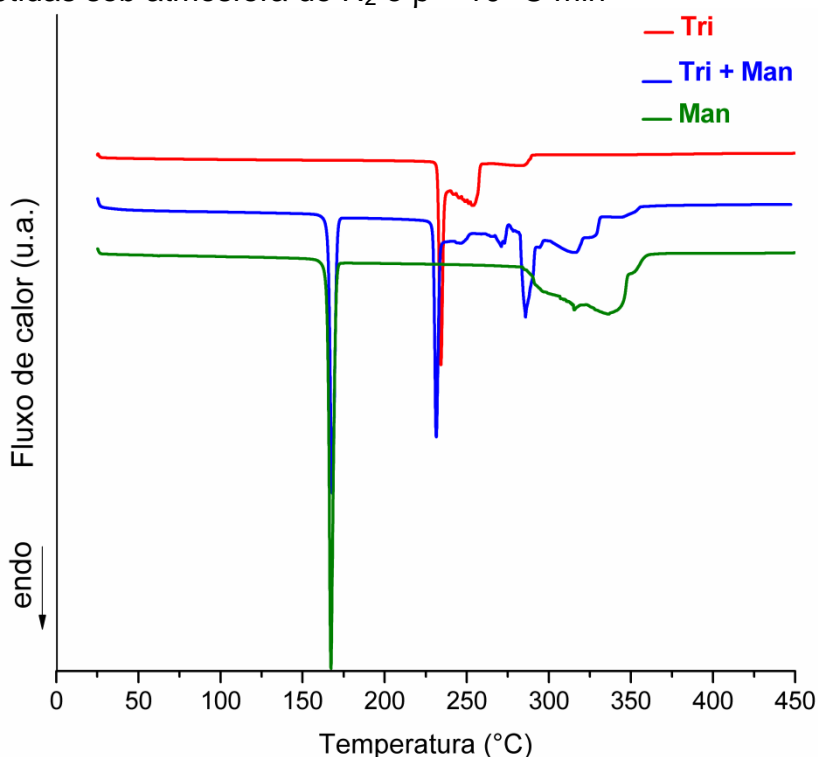
semelhante foi verificado para MB Tri + LSS 260 em relação a MB Tri + LSS 25 °C. Os valores baixos de coeficiente de correlação de Pearson encontrados foram devido a mudança do perfil do espectro da MB aquecida em relação ao ambiente, na qual verificou-se deslocamentos das bandas de absorção no infravermelho, devido a interações entre grupos funcionais com aquecimento (figura 83b).

5.2.1.9 Estudo de compatibilidade entre trissoralen e manitol

O manitol (Man) é usado em formulações farmacêuticas, cápsulas e comprimidos, com a função primariamente de diluente (10-90% p/p) (WAGNER; PEIN; BREITKREUTZ *et al.*, 2013; HULSE *et al.*, 2009). Esta substância apresenta diferentes fases polimórficas.

As figuras 84 e 85 ilustram as curvas DSC e TG/DTG do trissoralen, do manitol e da mistura binária trissoralen + manitol.

Figura 84 - Curvas DSC do trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



Na figura 84, observa-se na curva DSC um pico agudo endotérmico, entre 160 e 172 °C ($T_{\text{pico}} = 167,3 \text{ }^\circ\text{C}$, $\Delta H = 527 \text{ J g}^{-1}$) que corresponde ao processo de

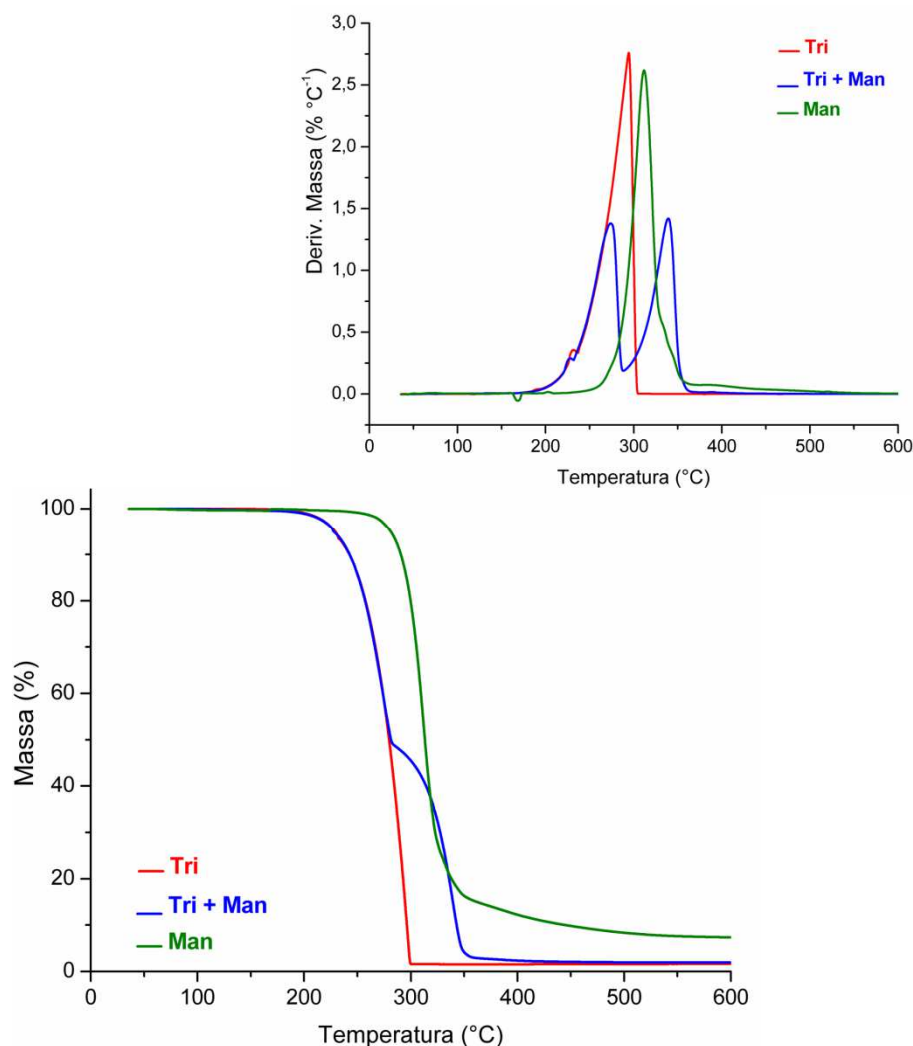
fusão de manitol, esta temperatura de fusão está de acordo com a literatura para β -manitol (TORRADO, TORRADO, 2002; BARRENECHE *et al.*, 2013). O polimorfismo do D-manitol tem sido estudado, e já foi observado através de técnicas analíticas que esta substância cristaliza-se em diferentes formas cristalinas, tais como α , β , γ , δ , κ e κ' , mantendo a mesma composição química mas produz alterações no ponto de fusão D-manitol (BARRENECHE *et al.*, 2013)

A curva DSC da MB Tri + man (figura 84) apresentou o primeiro evento endotérmico referente a fusão do excipiente ($T_{\text{onset}} = 162$, $T_{\text{pico}} = 168$, $T_{\text{endset}} = 173$ °C, $\Delta H = 391 \text{ J g}^{-1}$) e o segundo pico endotérmico com $T_{\text{onset}} = 228$, $T_{\text{pico}} = 231$, $T_{\text{endset}} = 235$ °C, $\Delta H = 209 \text{ J g}^{-1}$) corresponde a fusão do fármaco. A curva DSC da MB não mostrou nenhuma mudança no perfil térmico, a qual corresponde à soma dos eventos observados para os compostos individualmente, indicando que não houve interação entre os mesmos.

Bertol *et al* (2010) apresentaram os resultados na qual a primaquina mostrou ser incompatível com manitol, lactose e estearato por DSC e esta incompatibilidade foi confirmada pela espectroscopia do infravermelho.

De acordo com as curvas de TG/DTG, figura 85, a perda de massa do Man ocorre em uma única etapa, com o intervalo de temperatura compreendida entre 237 e 364 °C ($\Delta m = 85\%$) e $DTG_{\text{pico}} = 312$ °C. As curvas TG/DTG da MB de Tri + Man, apresentaram duas etapas de perda de massa, a primeira entre 180-282 °C, ($\Delta m_1 = 50\%$, $DTG = 274$ °C) e a segunda entre 282-369 °C ($\Delta m_2 = 47\%$, $DTG = 339$ °C).

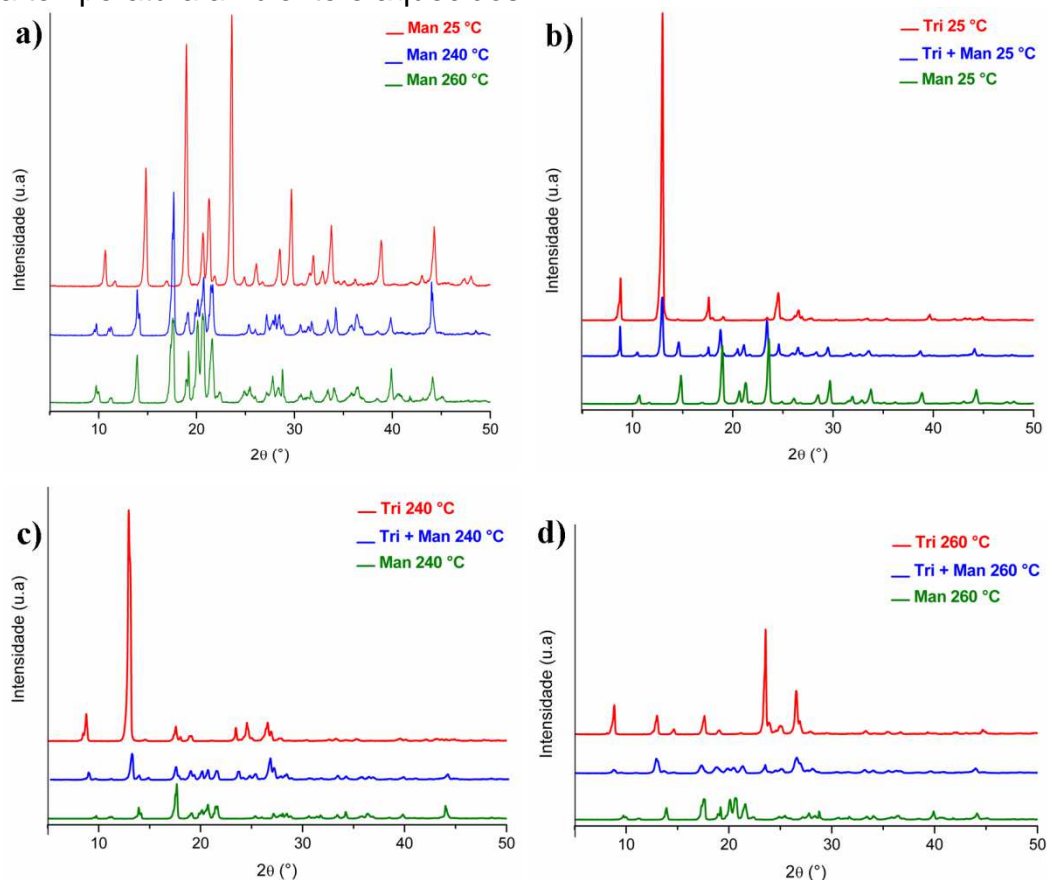
Figura 85 - Curvas TG/DTG trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man obtidas sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



Os difratogramas de raios X do trissoralen, manitol e mistura binária Tri + Man estão representados na figura 86.

O difratograma do Man a temperatura ambiente mostrou vários picos em $10,6^\circ$, $14,8^\circ$, $18,9^\circ$, $20,63^\circ$, $21,2^\circ$, $23,6^\circ$, $26,1^\circ$, $28,5^\circ$, $29,6^\circ$, $33,7^\circ$, $38,8^\circ$ e $44,2^\circ$ (2θ), conforme mostrado na figura 86a. Ao aquecer este excipiente a 240 e 260 °C, observa no difratograma alterações na estrutura dos cristais do Man causados pelo aquecimento. É possível notar que houve mudanças significativas nas posições, intensidades e perfil dos picos nos cristais do excipiente a temperatura ambiente em relação a amostra aquecida principalmente na faixa entre os ângulos de 10-30°.

Figura 86 – Difratogramas do trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man a temperatura ambiente e aquecidos



O difratograma da mistura binária Tri + Man a temperatura ambiente (figura 86b) mostrou picos de maior intensidade em 8,7°, 13,0°, 17,5°, 24,6° e 26,6° característicos do Tri e 14,68°, 18,96°, 20,63°, 21,24°, 23,60°, 28,51°, 29,68°, 33,76°, 38,81° e 44,20° referente ao manitol. Na figura 86c,d observa que o aquecimento não interferiu nos picos de difração do fármaco presente na mistura, houve uma diminuição da intensidade.

Os espectros de infravermelho médio do trissoralen, manitol, e mistura binária trissoralen + manitol a temperatura ambiente (25 °C) e aquecidos 240 e 260 °C estão representados na figura 87. As bandas de absorção das MB Tri + Man referentes aos grupos funcionais do fármaco trissoralen estão descritas na tabela 25.

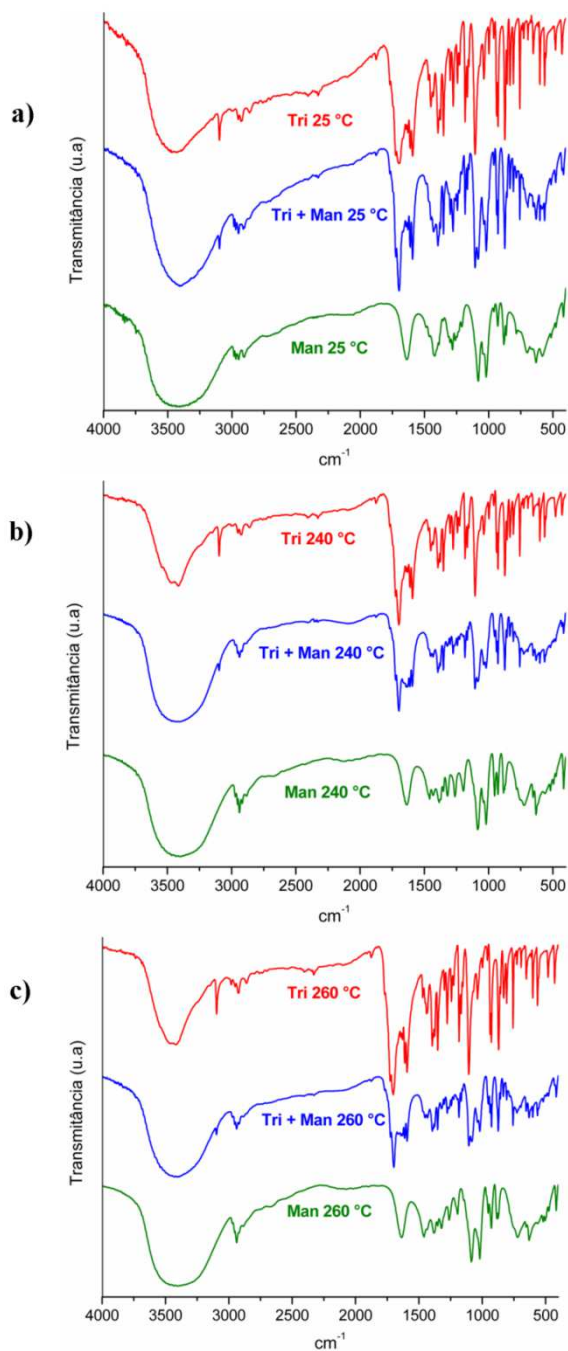
Tabela 25 – Análise espectral das bandas de absorção para as misturas binárias: Tri + Man a temperatura ambiente e aquecidos

GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)			
	Tri 25 °C	Tri + Man 25°C	Tri + Man 240°C	Tri + Man 260°C
C-H aromático	3097	3098	3098	3100
C=O da lactona	1702	1700	1700	1700
C=C do anel aromático	1591	1593	1593	1593
C-O vibração	1300	1300	1300	1300
C-O-C grupo éter cíclico	1183	1184	1184	1184
C-H dobramento fora do plano	758	758	758	758

Fonte: AUTOR, 2014

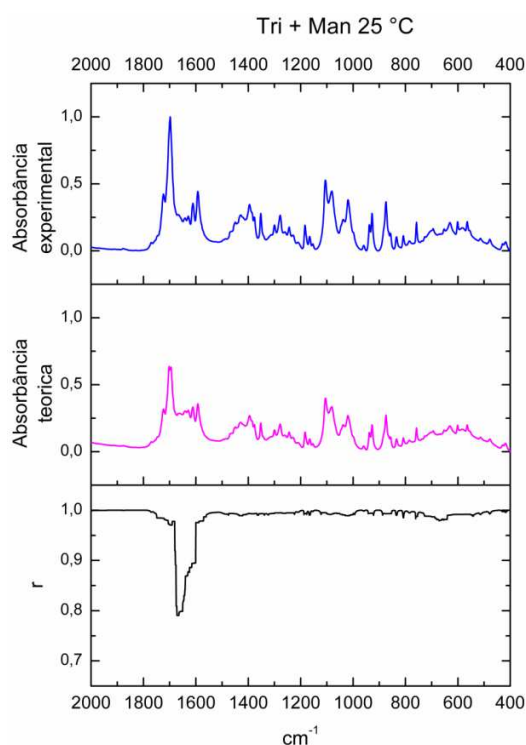
Ao analisar o espectro infravermelho da figura 87, e os dados da tabela 25, nota-se que as MB trissoralen + manitol nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C observa-se que todas as bandas de absorção características do fármaco estão presentes na mistura Tri+Man.

Figura 87 – Espectros de na região de 4000 a 400 cm^{-1} do trissoralen (Tri), manitol (Man) e mistura binária Tri + Man a temperatura ambiente e aquecidos



A figura 88 mostra o resultado expresso graficamente da correlação de Pearson (r) entre espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB Tri + Man a temperatura ambiente.

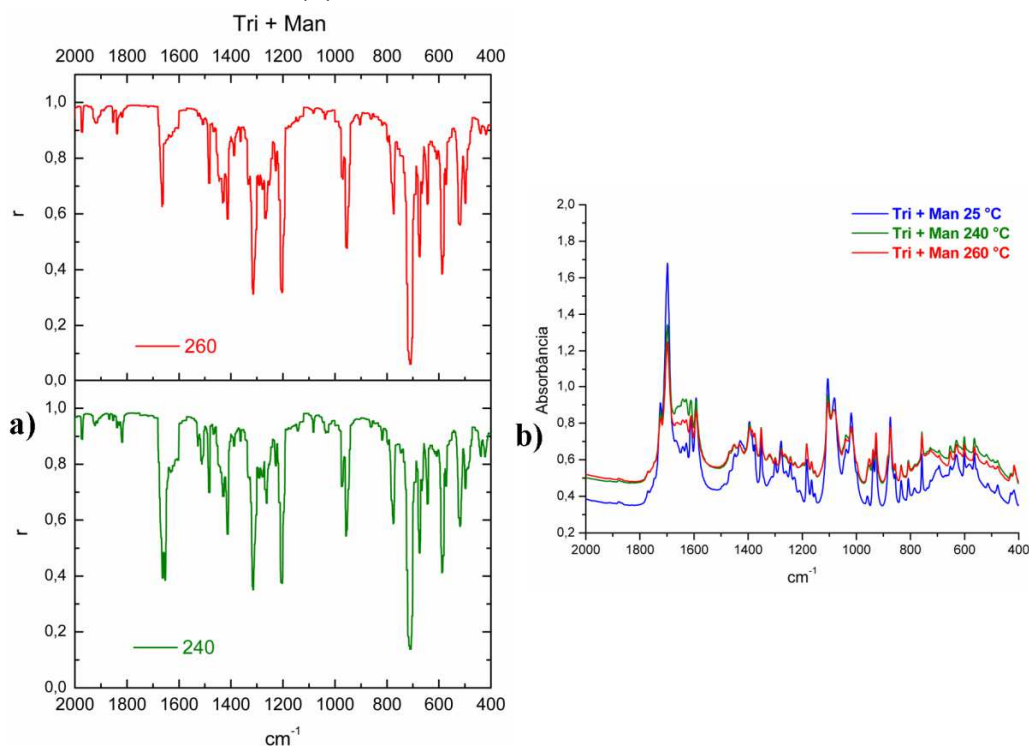
Figura 88 - Espectro MIR teórico em relação ao experimental da MB trissoralen + manitol a temperatura ambiente e correlação de Pearson (r)



A figura 88 mostra o espectro experimental, teórico e o coeficiente de correlação de Pearson (r) da mistura Tri+ Man. Observa-se que na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} o r foi maior que 0,9 com um valor médio de $0,986 \pm 0,033$ indicando uma alta correlação. Portanto não foi observado interação química entre esta mistura.

A figura 89 mostra o gráfico do coeficiente de correlação de Pearson (r) para MB trissoralen + manitol 240 °C em relação a MB tri ssoralen + manitol 25 °C e para MB trissoralen + manitol 260 °C em relação ao triss oralen + manitol 25 °C (a) e seus respectivos espectros no infravermelho médio (b) expressos graficamente pela absorbância em relação ao número de onda

Figura 89 – Gráfico de correlação de Pearson (r) para as amostras aquecidas da MB Tri + Man a 240 e 260 °C em relação a Tri + Man 25 °C (a) e seus respectivos espectros de infravermelho (b)



Na faixa de 2000 a 400 cm^{-1} (figura 89) o valor médio do coeficiente de correlação de Pearson (r) para a MB Tri + Man 240 °C foi $0,855 \pm 0,153$ e a para MB Tri + Man 260 °C $0,854 \pm 0,164$. Observaram-se nestes gráficos alguns valores de r próximo 0,5.

A comparação entre o espectro Tri + Man 240 °C em relação a Tri + Man 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1661-1664 cm^{-1} ($r = 0,3934$); 1411-1414 ($r = 0,550$); 1313-1318 cm^{-1} ($r = 0,357 \pm 0,006$); 1202-1208 cm^{-1} ($r = 0,376$); 953-958 cm^{-1} ($r = 0,555$); 707-712 cm^{-1} ($r = 0,139$); 518-520 cm^{-1} ($r = 0,578$). A comparação entre o espectro Tri + Man 260 °C em relação a Tri + Man 25 °C mostrou bandas de absorção com um $r \cong 0,5$ em: 1661-1664 cm^{-1} ($r = 0,636$); 1411-1414 cm^{-1} ($r = 0,582$); 1312-1318 cm^{-1} ($r = 0,333$); 1266-1270 cm^{-1} ($r = 0,585$); 1201-1208 cm^{-1} ($r = 0,326$); 953-955 cm^{-1} ($r = 0,477$); 707-712 cm^{-1} ($r = 0,062$); 586-589 cm^{-1} ($r = 0,385$).

5.2.2 Estudo cinético

As curvas TG/DTG obtidas em diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40 °C min⁻¹) para as misturas binárias de trissoralen + excipiente são apresentadas nas figuras de 90 a 98.

O estudo cinético, que compreende a determinação dos parâmetros cinéticos através dos métodos *fitting* e isoconversional foi realizado referente a etapa de volatilização do trissolaren nas misturas binárias, utilizando-se curvas termogravimétricas não-isotérmicas em atmosfera de nitrogênio.

Figura 90 – Curvas TG/DTG para MB Tri + aerosil, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

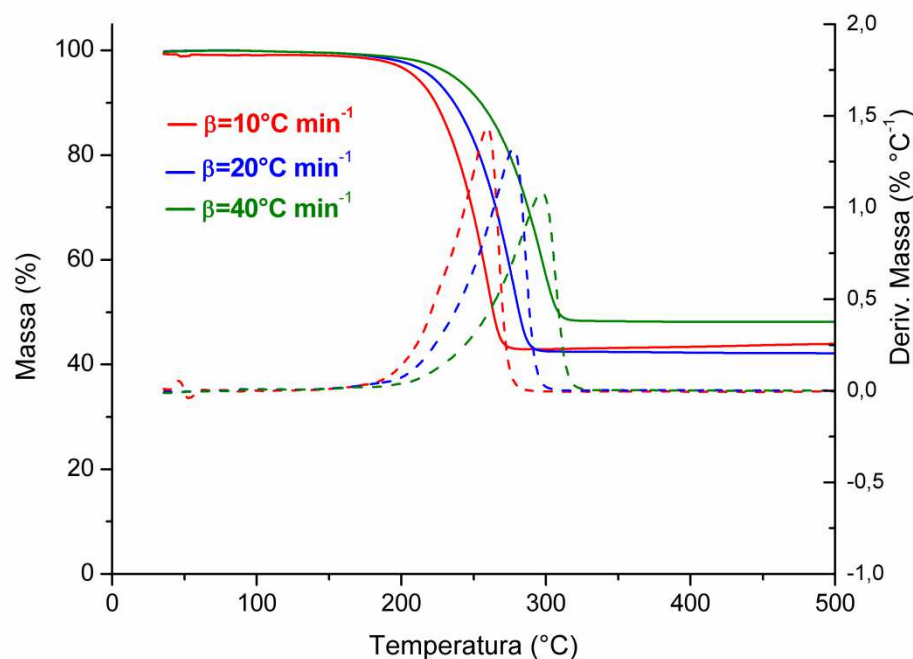


Figura 91 – Curvas TG/DTG para MB Tri + amido glicolato sódico, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

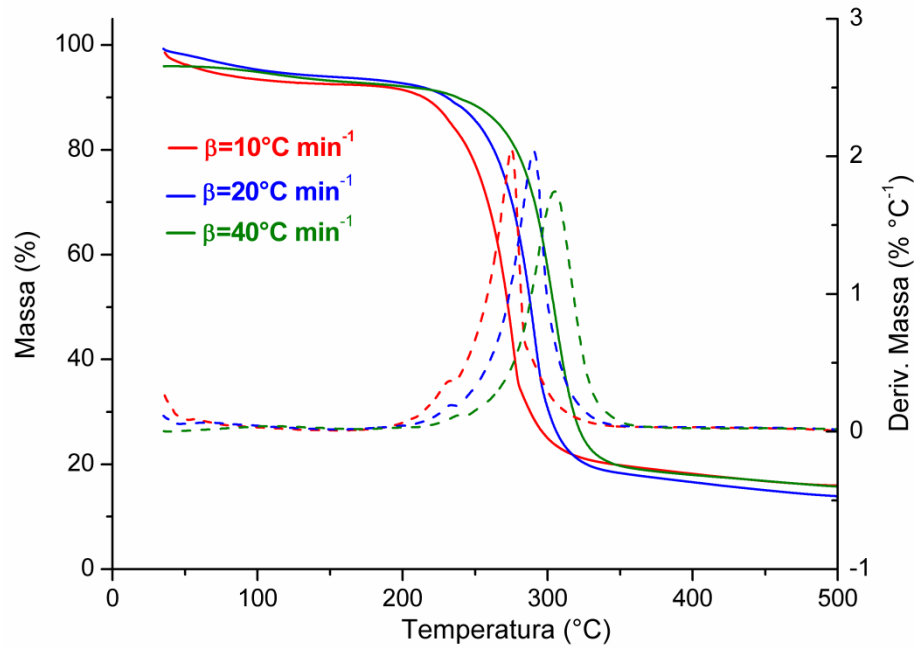


Figura 92 – Curvas TG/DTG para MB Tri + amido pré-gelatinizado, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

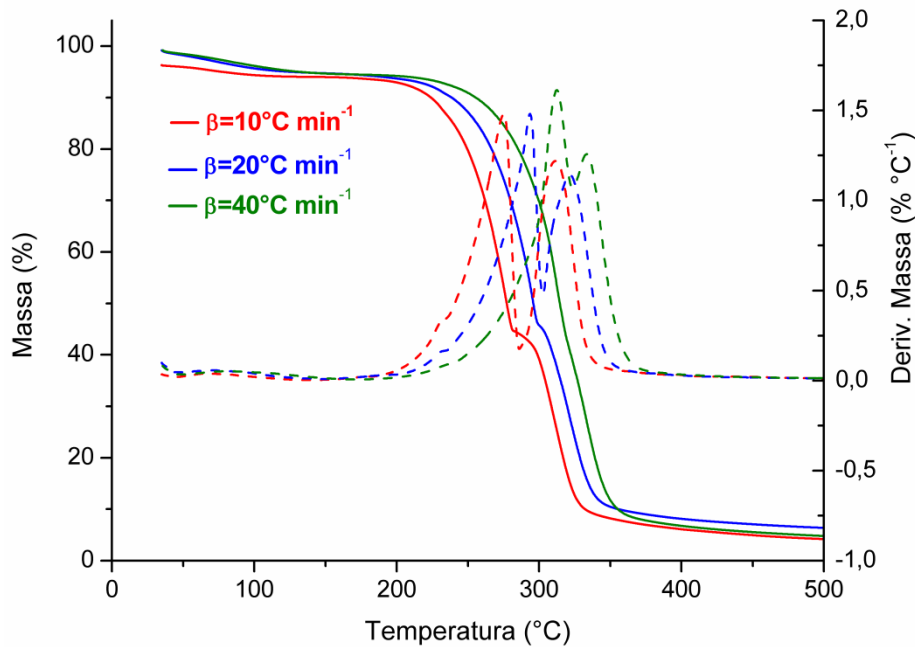


Figura 93 – Curvas TG/DTG para MB Tri + celulose, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

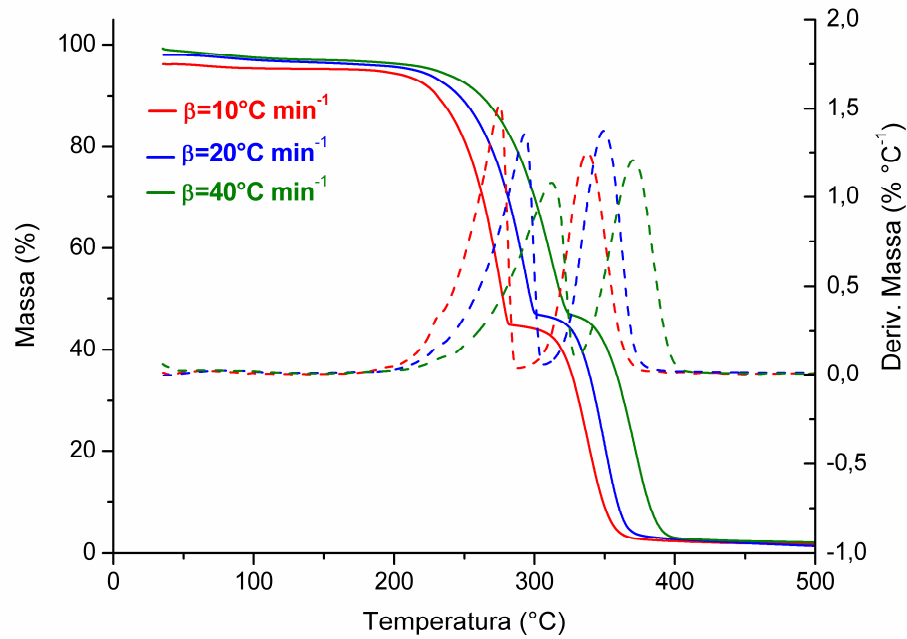


Figura 94 – Curvas TG/DTG para MB Tri + croscarmelose, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

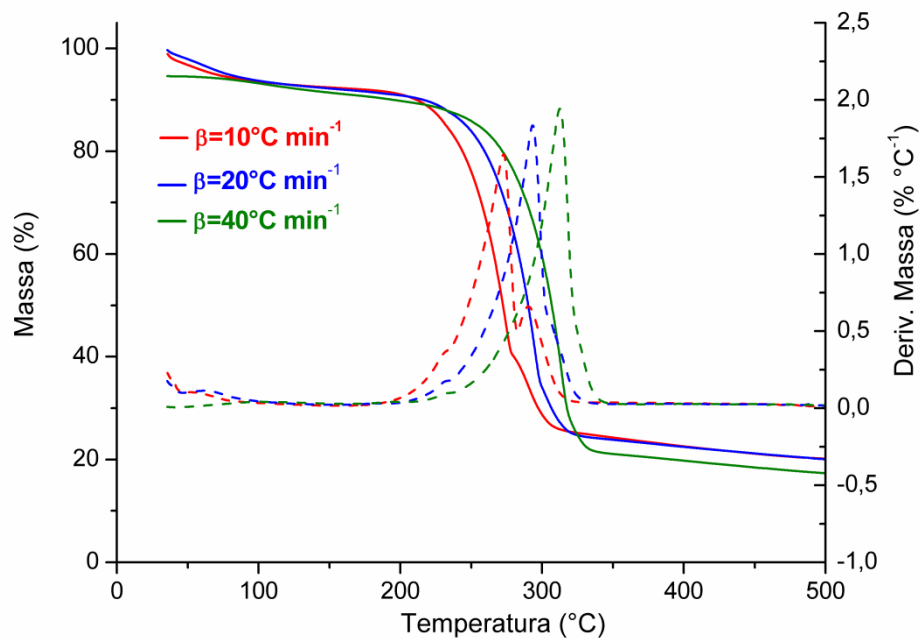


Figura 95 – Curvas TG/DTG para MB Tri + estearato de magnésio, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

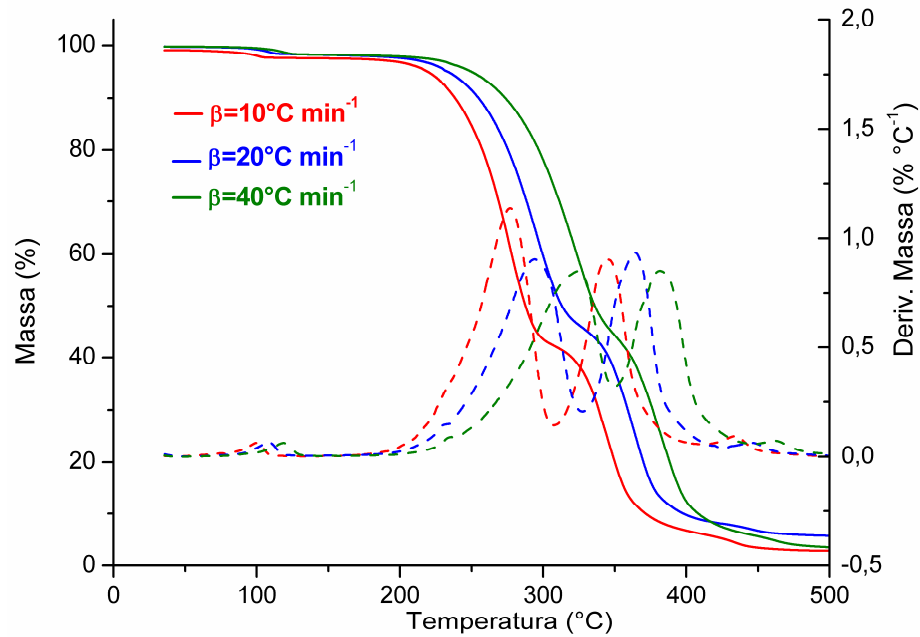


Figura 96 – Curvas TG/DTG para MB Tri + lactose, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

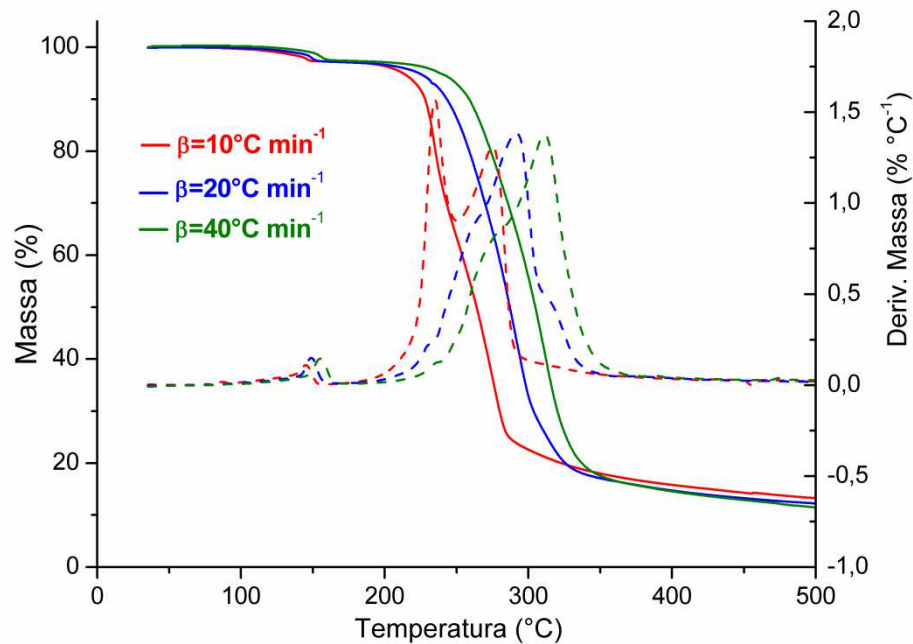


Figura 97 – Curvas TG/DTG para MB Tri + lauril sulfato sódio, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio

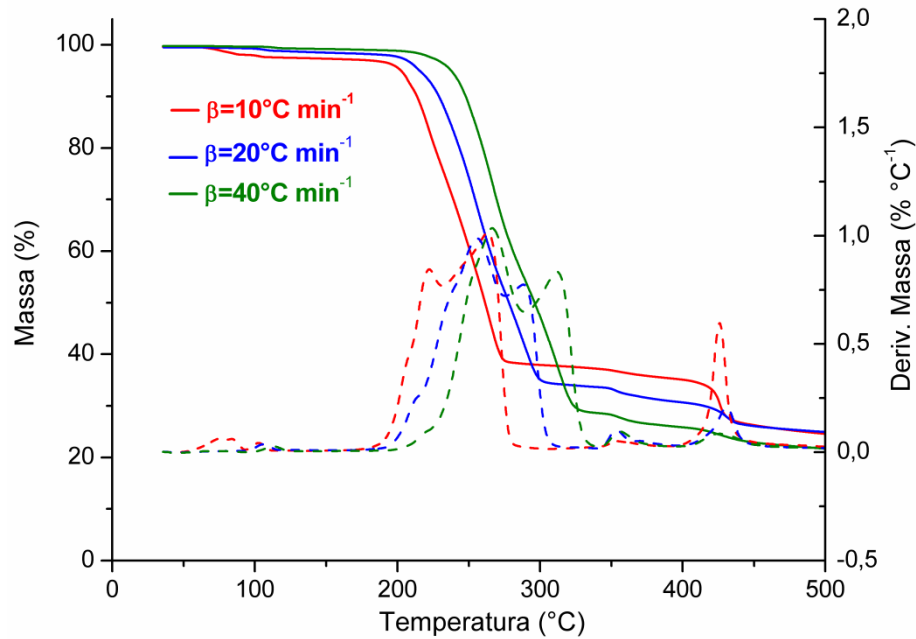
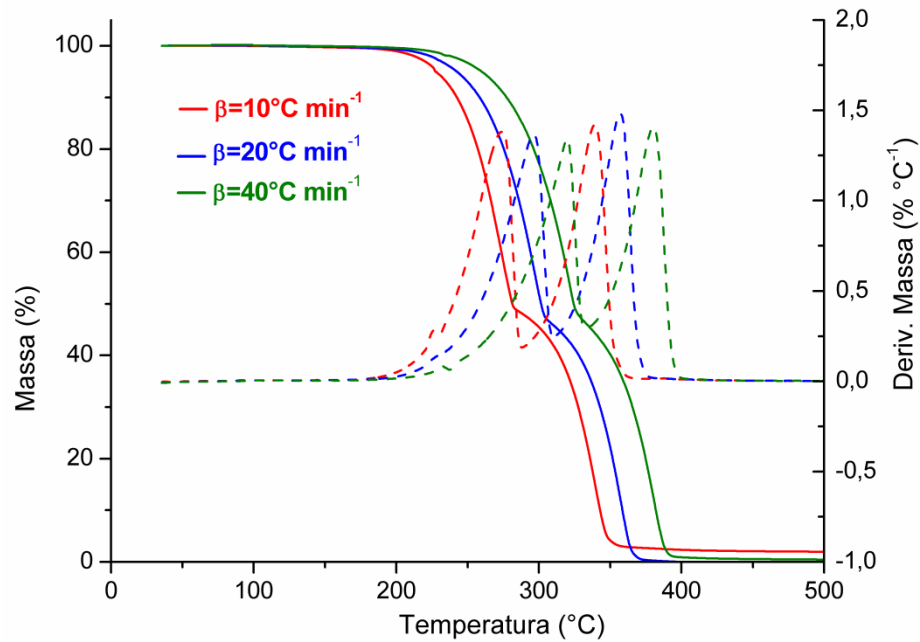


Figura 98 – Curvas TG/DTG para MB Tri + manitol, em três razões de aquecimento e atmosfera de nitrogênio



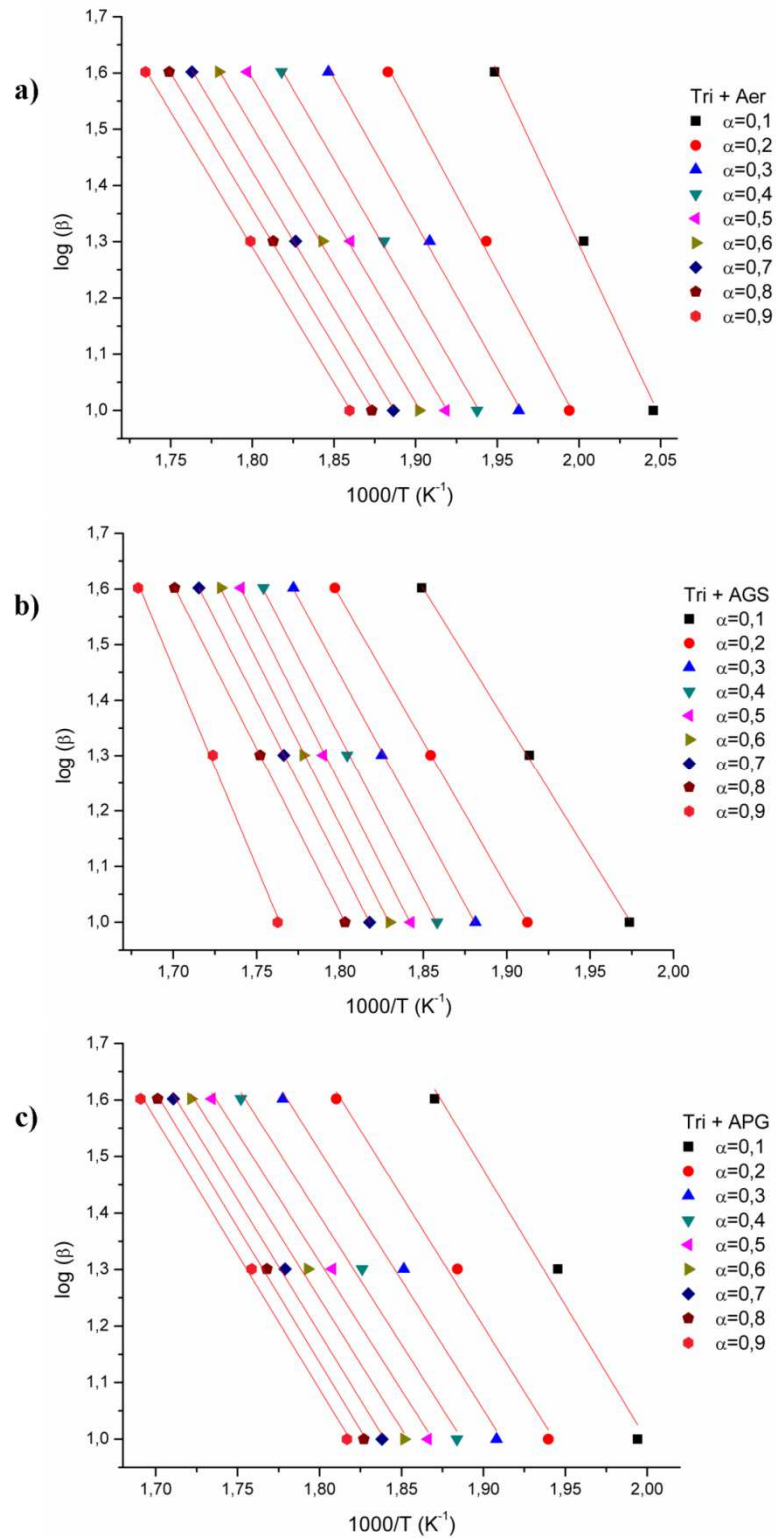
A maioria das misturas binárias demonstra que nas três razões de aquecimentos analisadas, não se observou nenhuma alteração no perfil das curvas, quando submetido a diferentes razões de aquecimento (10, 20 e 45 °C min⁻¹), há um deslocamento nas curvas TG com o aumento das razões de aquecimento (ARORA *et al.*, 2013).

No entanto, para a MB com croscarmelose sódica, nas razões de 20 e 40 °C min⁻¹ as etapas de volatilização do fármaco e decomposição do excipiente se somam, mas é possível ainda distingui-los a partir da curva DTG (figura 94). Outra MB que apresentou um perfil térmico diferente nas razões de 20 e 40 °C min⁻¹ foi com a lactose (figura 96) na qual a segunda e terceira etapas apresentou uma junção destas etapas.

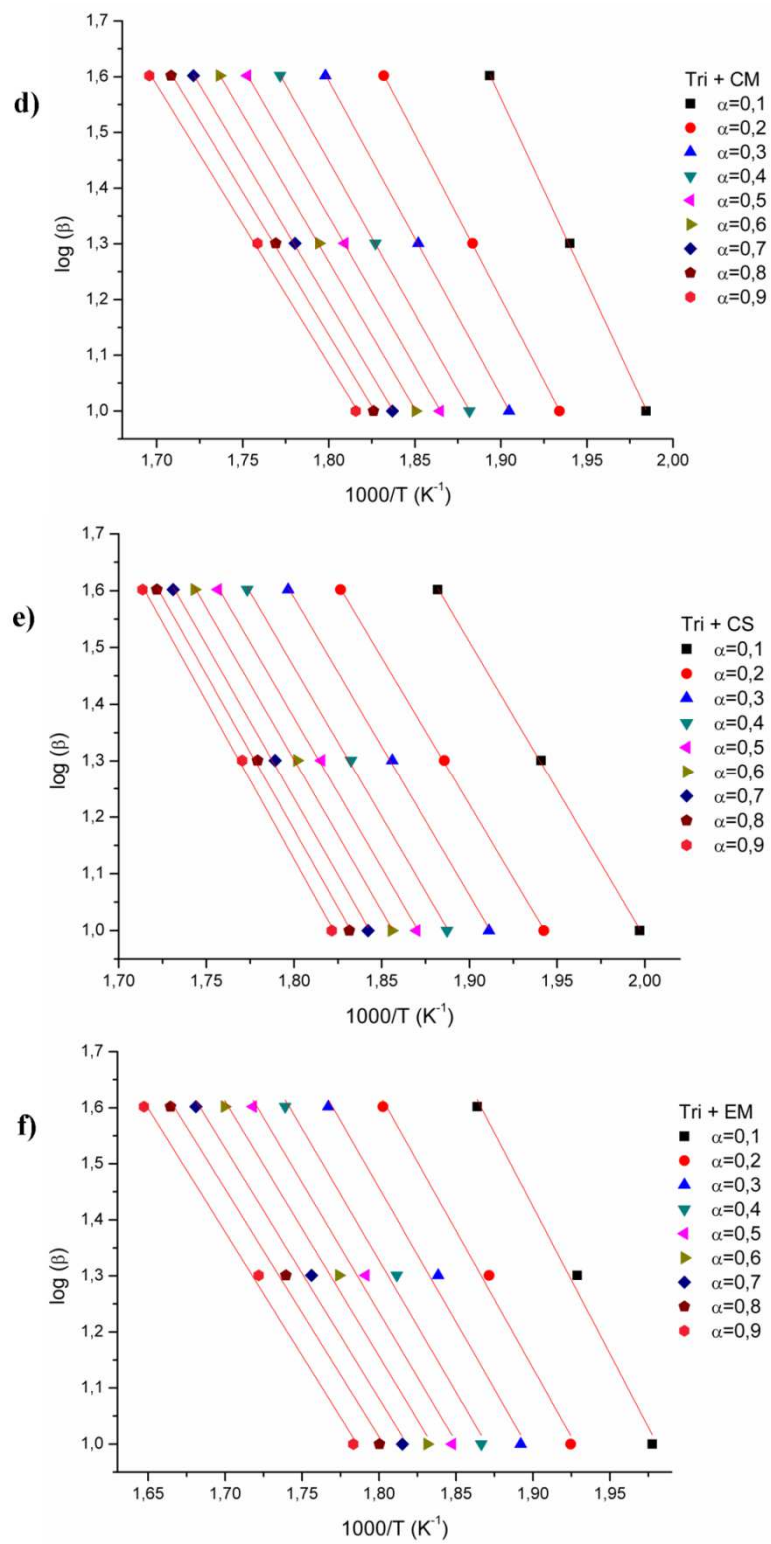
5.2.2.1 Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO)

A figura 99 apresenta os gráficos com a relação de $\log \beta$ (β =taxa de aquecimento) versus $1/T$ no método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) para obtenção da inclinação de cada reta para calcular as energias de ativação para cada grau de conversão do processo de volatilização do fármaco presente nas misturas binárias.

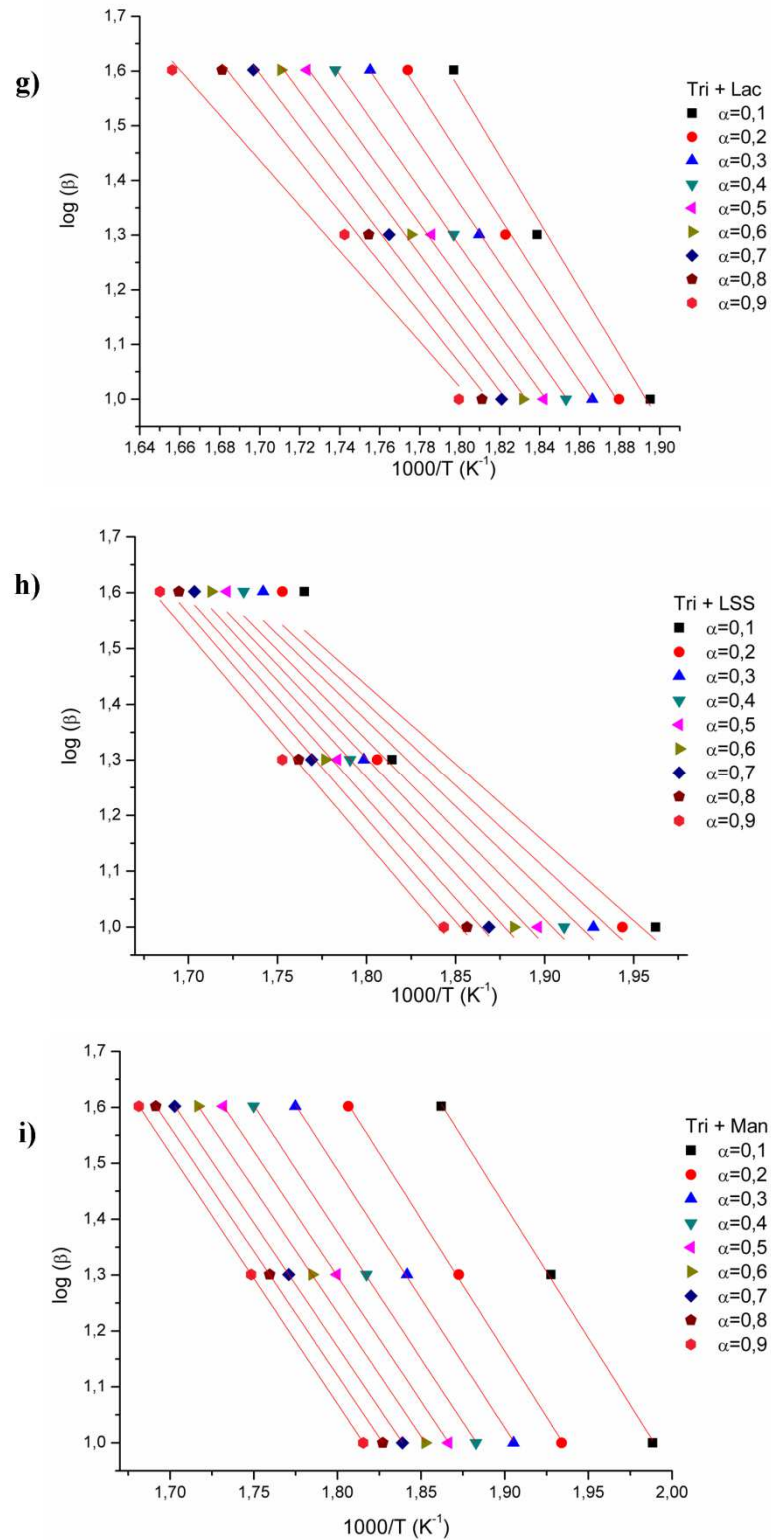
Figura 99 – Diagrama isoconversional Flynn-Wall-Ozawa para as misturas binárias: trissoralen+ aerosil (a); trissoralen+ amido glicolato sódico (b); trissoralen+ amido pré-gelatinizado (c); trissoralen+ celulose (d) trissoralen+ croscarmelose (e); trissoralen+ estearato de magnésio (f); trissoralen+ manitol (g)



Continua...



Continua...

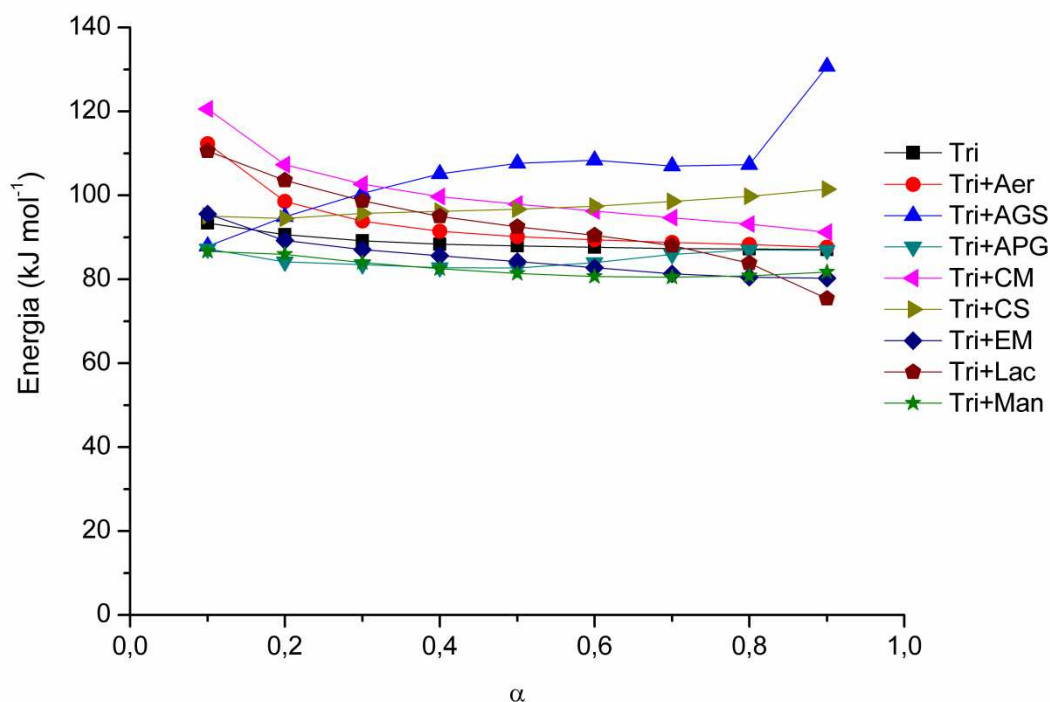


A linearidade obtida no gráfico do diagrama isoconversional para quase todas as misturas binárias, na figura 99, confirma que o método FWO utilizado pode ser

usado para avaliar a etapa de perda de massa do fármaco, com os coeficientes correlação lineares próximos a 1. Para a mistura binária com lauril sulfato sódio apresentou um baixo coeficiente correlação linear para todas frações (α) por este motivo não foi calculado a energia de ativação para esta mistura (figura 99h).

Na figura 100, observa-se a variação da energia de ativação (E) em função da fração conversional (α), para o trissoralen e as misturas binárias.

Figura 100 – Comparação da energia de ativação em função da conversão (α) para Tri e as misturas binárias



Pode-se notar pelos resultados na figura 100, que os valores de energia de ativação (E) para o trissoralen apresentaram-se praticamente constante entre as faixas de conversão de 0,1 a 0,9. Com o valor médio da E para as razões de aquecimento 10; 20 e 40 °C min⁻¹ do fármaco fornecido pelo método de FWO de $88,7 \pm 2,0$ kJ mol⁻¹ em atmosfera de nitrogênio.

Observa-se nesta figura que na presença de alguns excipientes contidos nas misturas binárias (Tri + APG, Tri + EM e Tri + Man) estudadas na proporção 1:1, o comportamento cinético não foi diferente daquele do fármaco.

Entretanto, em outras MB tais como o Tri + Aer e Tri + CM visualiza-se um decaimento da E , na faixa de conversão (α) inicial entre 0,1 e 0,2 e para MB Tri + CS a variação é observado na conversão final entre 0,7 a 0,9 em comparação ao fármaco. No entanto, a curva da energia de ativação em função da conversão (α) da

MB Tri + AGS apresenta um perfil diferente em relação a maioria das MB, nota-se um comportamento caracterizado por um processo complexo, o mecanismo da reação não é o mesmo em todo o processo de decomposição e que a energia de ativação é dependente de conversão (MIRANDA *et al.*, 2013). A MB Tri + Lac também não apresentou um único valor de energia para todas as conversões (0,1 a 0,9), observa uma diminuição do valor, de 110 kJ mol⁻¹ a 75 kJ mol⁻¹.

De acordo com Zhao *et al.* (2014) o método isoconversional pressupõe que mecanismos de transformação podem ser diferentes para cada faixa de conversão se a energia de ativação também variar ao longo da conversão.

5.2.2.2 Método de Coats-Redfern (CR), Madhusudanan (MD), Horowitz-Metzger (HM) e Van Krevelen (VK)

Os dados cinéticos, ordem de reação (n), energia de ativação (E) e fator de frequência (A) obtidos através dos métodos propostos por Van Krevelen *et al.* (1951), Horowitz e Metzger (1963), Coats e Redfern (1964) e Madhusudanan *et al.* (1993) para as misturas binárias estão apresentados nas tabelas 26 - 34.

Tabela 26 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + Aer, pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,14	0,27	0,35	0,37
	E (kJ mol ⁻¹)	84,4580	87,9932	107,4006	99,8403
	A (s ⁻¹)	9,98 x 10 ⁵	2,69 x 10 ⁶	2,63 x 10 ⁸	1,24 x 10 ¹³
	r	1,0005	1,0006	0,9999	1,0040
20°C min ⁻¹	n	0,37	0,24	0,45	0,38
	E (kJ mol ⁻¹)	90,8551	87,5559	111,1602	97,9830
	A (s ⁻¹)	4,81 x 10 ⁶	2,29 x 10 ⁶	5,13 x 10 ⁸	7,42 x 10 ¹²
	r	1,0003	1,0000	0,9999	0,9914
40°C min ⁻¹	n	0,04	0,03	0,36	0,29
	E (kJ mol ⁻¹)	78,3561	78,4044	104,7092	94,4089
	A (s ⁻¹)	2,30 x 10 ⁵	2,54 x 10 ⁵	1,00 x 10 ⁸	3,08 x 10 ¹²
	r	1,0001	1,0001	0,9999	1,0057

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 27 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + APG, pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,11	0,17	0,23	0,12
	E (kJ mol ⁻¹)	96,3870	98,3300	117,9804	103,4113
	A (s ⁻¹)	8,67 x 10 ⁶	1,51 x 10 ⁷	1,35 x 10 ⁹	1,29 x 10 ¹³
	r	1,0011	1,0010	0,9999	0,9919
20°C min ⁻¹	n	0,11	0,0	0,19	0,05
	E (kJ mol ⁻¹)	91,6342	89,0332	112,7462	96,0653
	A (s ⁻¹)	2,80 x 10 ⁶	1,62 x 10 ⁶	3,46 x 10 ⁶	2,30 x 10 ¹²
	r	1,0001	1,0001	0,9999	0,9849
40°C min ⁻¹	n	0,0	0,0	0,0	0,10
	E (kJ mol ⁻¹)	92,0743	92,3181	109,9770	104,4566
	A (s ⁻¹)	2,49 x 10 ⁶	2,86 x 10 ⁶	1,64 x 10 ⁸	1,30 x 10 ¹³
	r	0,9996	0,9995	0,9998	1,0039

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 28 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + AGS, pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,67	0,76	0,95	0,80
	E (kJ mol ⁻¹)	109,8650	113,7335	136,4092	121,4105
	A (s ⁻¹)	1,73 x 10 ⁸	4,73 x 10 ⁸	8,95 x 10 ¹⁰	7,68 x 10 ¹⁴
	r	0,9958	0,9959	0,9966	0,9930
20°C min ⁻¹	n	0,42	0,37	0,63	0,50
	E (kJ mol ⁻¹)	111,4278	109,7859	134,7636	122,9183
	A (s ⁻¹)	2,10 x 10 ⁸	1,53 x 10 ⁸	5,22 x 10 ¹⁰	8,88 x 10 ¹⁴
	r	0,9979	0,9979	0,9979	1,0025
40°C min ⁻¹	n	0,69	0,66	0,75	0,79
	E (kJ mol ⁻¹)	135,4784	134,4143	172,4720	156,3209
	A (s ⁻¹)	4,18 x 10 ¹⁰	3,49 x 10 ¹⁰	1,74 x 10 ¹³	1,28 x 10 ¹⁸
	r	0,9988	0,9990	0,9989	0,9985

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 29 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + CM, pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,16	0,29	0,37	0,13
	E (kJ mol ⁻¹)	103,6961	107,9699	128,9494	110,9986
	A (s ⁻¹)	4,76 x 10 ⁷	1,46 x 10 ⁸	1,64 x 10 ¹⁰	7,50 x 10 ¹³
	r	1,0000	1,0004	0,9999	0,9977
20°C min ⁻¹	n	0,26	0,07	0,27	0,17
	E (kJ mol ⁻¹)	99,1201	94,0002	118,4484	103,7993
	A (s ⁻¹)	1,65 x 10 ⁷	5,22 x 10 ⁶	1,23 x 10 ⁹	1,42 x 10 ¹³
	r	1,0007	1,0003	0,9999	0,9919
40°C min ⁻¹	n	0,24	0,17	0,38	0,36
	E (kJ mol ⁻¹)	90,6294	88,9870	113,6073	104,7467
	A (s ⁻¹)	2,39 x 10 ⁶	1,76 x 10 ⁶	3,79 x 10 ⁸	1,87 x 10 ¹³
	r	1,0006	1,0005	0,9999	

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 30 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + CS, pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,03	0,11	0,18	0,16
	E (kJ mol ⁻¹)	95,1656	97,6455	117,3188	107,7992
	A (s ⁻¹)	6,61 x 10 ⁶	1,32 x 10 ⁷	1,30 x 10 ⁹	3,89 x 10 ¹³
	r	1,0001	1,0000	0,9999	1,0014
20°C min ⁻¹	n	0,12	0,09	0,14	0,06
	E (kJ mol ⁻¹)	101,5037	100,9165	122,2932	107,6708
	A (s ⁻¹)	2,96 x 10 ⁷	2,78 x 10 ⁷	2,88 x 10 ⁹	3,60 x 10 ¹³
	r	1,0002	1,0003	0,9999	0,9919
40°C min ⁻¹	n	0,06	0,05	0,07	0,01
	E (kJ mol ⁻¹)	100,4921	100,4176	121,5586	108,9998
	A (s ⁻¹)	2,12 x 10 ⁷	2,25 x 10 ⁷	1,98 x 10 ⁹	4,47 x 10 ¹³
	r	1,0001	0,9999	0,9999	0,9999

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 31 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + EM pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,38	0,38	0,68	0,51
	E (kJ mol ⁻¹)	97,4517	97,6843	123,9091	110,0925
	A (s ⁻¹)	9,46 x10 ⁶	1,08 x10 ⁷	4,73 x10 ⁹	5,50 x10 ⁹
	r	1,0002	1,0001	0,9999	1,0025
20°C min ⁻¹	n	0,60	0,58	0,73	0,50
	E (kJ mol ⁻¹)	98,1007	97,7657	118,3213	103,3098
	A (s ⁻¹)	1,15 x10 ⁷	1,15 x10 ⁷	1,23 x10 ⁹	1,12 x10 ¹³
	r	1,0000	1,0004	0,9999	1,0034
40°C min ⁻¹	n	0,57	0,50	0,68	0,57
	E (kJ mol ⁻¹)	91,7229	89,9402	113,8017	100,0807
	A (s ⁻¹)	2,22 x10 ⁶	1,60 x10 ⁶	2,41 x10 ⁸	4,65 x10 ¹²
	r	1,0002	1,0001	0,9999	0,9971

Fonte: AUTOR, 2014

Tabela 32 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + Lac pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	1,67	1,51	1,47	1,41
	E (kJ mol ⁻¹)	299,5224	283,6257	295,30	246,93
	A (s ⁻¹)	1,27 X10 ²⁹	3,27 X10 ²⁵	2,66 X10 ²⁶	2,22 X10 ²⁷
	r	0,9991	0,9991	0,9978	0,9360
20°C min ⁻¹	n	1,46	1,61	1,54	1,53
	E (kJ mol ⁻¹)	279,2553	294,1921	301,6651	296,3481
	A (s ⁻¹)	3,26 X10 ²⁴	9,50 X10 ²⁵	3,01 X10 ²⁶	4,37 X10 ³¹
	r	0,9999	0,9999	0,9981	1,0042
40°C min ⁻¹	n	1,53	1,52	1,57	1,57
	E (kJ mol ⁻¹)	334,4482	332,9790	355,1188	345,3253
	A (s ⁻¹)	8,51 X10 ²⁸	6,43 X10 ²⁸	4,49 X10 ³⁰	2,83 X10 ³⁵
	r	0,9727	0,9727	0,9732	0,9756

Tabela 33 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + LSS pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	1,47	1,50	1,59	1,51
	E (kJ mol ⁻¹)	217,18	219,47	244,3944	247,97
	A (s ⁻¹)	4,18 X10 ¹⁹	7,54 X10 ¹⁹	1,09 X10 ²²	1,52 X10 ²⁸
	r	0,9970	0,9967	0,9970	1,0367
20°C min ⁻¹	n	ND	ND	ND	ND
	E (kJ mol ⁻¹)	ND	ND	ND	ND
	A (s ⁻¹)	ND	ND	ND	ND
	r	ND	ND	ND	ND
40°C min ⁻¹	n	1,59	1,56	1,68	1,71
	E (kJ mol ⁻¹)	344,55	340,93	371,6694	361,73
	A (s ⁻¹)	6,77 X10 ²⁹	3,23 X10 ²⁹	1.30 X10 ³²	8.80 X10 ³⁶
	r	0,9977	0,9977	0,9979	0,9904

*ND = Não Determinado

Tabela 34 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a MB Tri + Man pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,07	0,27	0,36	0,28
	E (kJ mol ⁻¹)	101,7940	108,1566	129,4941	121,5709
	A (s ⁻¹)	2,99 x10 ⁷	1,54 x10 ⁸	1,90 x10 ¹⁰	9,64 x10 ¹⁴
	r	1,0003	1,0003	0,9999	1,0179
20°C min ⁻¹	n	0,11	0,08	0,30	0,21
	E (kJ mol ⁻¹)	96,5468	93,8988	121,0138	109,6021
	A (s ⁻¹)	7,69 x10 ⁶	3,92 x 10 ⁶	1,93 x 10 ⁹	4,78 x 10 ¹³
	r	1,0003	1,0003	0,9999	1,0052
40°C min ⁻¹	n	0,01	0,08	0,28	0,36
	E (kJ mol ⁻¹)	91,7699	93,8988	119,2465	109,0398
	A (s ⁻¹)	2,20 x10 ⁶	3,92 x10 ⁶	8,83 x10 ⁸	3,64 x 10 ¹³
	r	1,0003	1,0003	0,9998	0,9903

Fonte: AUTOR, 2014

Analisando as tabelas 26 a 34, pode-se observar que os parâmetros cinéticos obtidos pelos métodos utilizados neste trabalho apresentaram sempre valores de coeficiente de correlação bastante próximos de 1,0000.

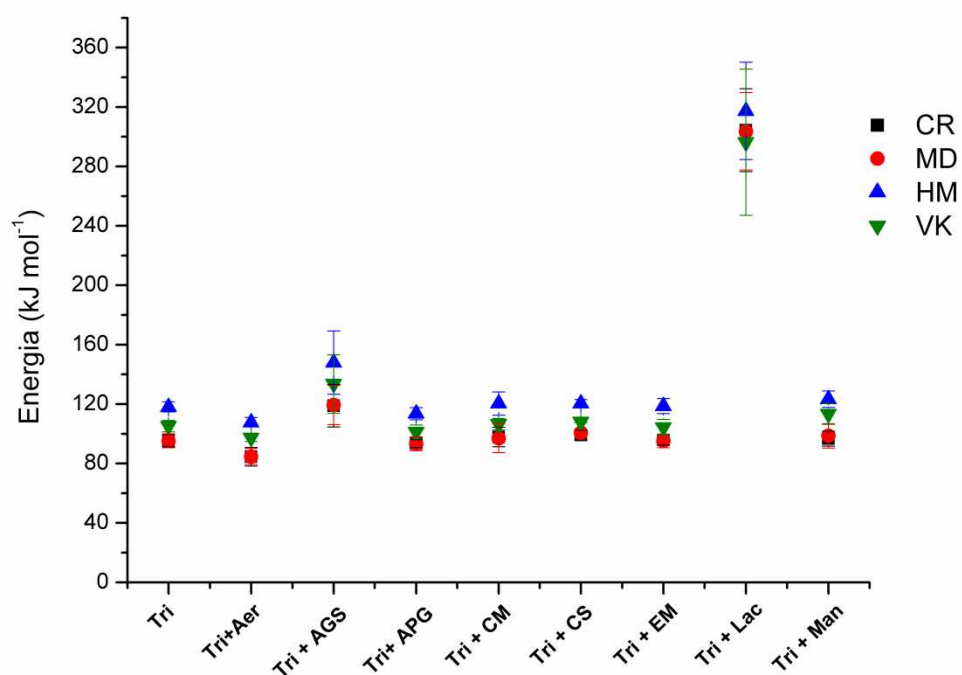
A mistura binária com lauril sulfato não foi possível calcular os parâmetros cinéticos para a razão de $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, apresentou um erro no programa cinético (Tabela 33).

A amostra de trissoralen apresentou valores de ordens de reação (n) entre 0,1 a 0,35 para $\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, para a maioria das MB não houve alterações significativas em relação ao fármaco. No entanto, observou-se que as ordens de reação para AGS e LAC apresentaram valores maiores em relação a amostra Tri, 0,67-0,95 e 1,41 – 1,67 respectivamente. Macêdo, Nascimento e Veras (2002) calcularam a ordem de zero através dos dados obtidos das curvas TG isotérmica. E o fármaco propranolol demonstrou ser de ordem zero e sua formulação (comprimido) foi segunda ordem. E que este resultado sugere uma interação entre fármaco e alguns excipientes da forma farmacêutica. Em outro trabalho, (SANTOS *et al.*, 2013) a ordem de reação (n) foi calculada através do método de Ozawa para três lotes de um determinado fármaco, sinvastatina, os quais apresentaram para este parâmetro cinético diferença entre estes.

Na figura 101, mostra a energia média do trissoralen e das misturas binárias (MB's). Observa-se que os parâmetros cinéticos obtidos pelos métodos integrais (CR e MD) apresentaram valores próximos entre si. O mesmo fato aconteceu com os parâmetros obtidos pelos métodos de aproximação (HM e VK). Ao comparar os valores de E do fármaco com suas respectivas MB's, tem-se uma energia de ativação praticamente sem grandes alterações, no entanto para a MB com amido glicolato sódico e lactose houve aumento da energia em relação ao trissoralen isolado. Tal fenômeno pode ser devido a etapa de perda de massa analisada que foi referente aos dois componentes individuais presente em uma única etapa.

Um estudo (COSTA *et al.*, 2013) mostrou uma interação através do estudo cinético dinâmico e isotérmico de um fármaco anti-helmíntico que apresentou uma redução de 30% da energia de ativação do fármaco em relação a MB contendo lactose. Outra pesquisa (SALVIO NETO; MATOS, 2013) determinou o valor de E de um antiinflamatório corticosteróide, prednicarbato e associado com excipiente estearato de glicerila e observou-se que houve uma redução de 45% do valor obtido para E para ambos os métodos cinéticos não-isotérmico e isotérmico.

Figura 101 – Energias de ativação média obtidas para o trissoralen e as misturas binárias, pelas equações de CR, MD, HM e VK



5.2.2.3 Determinação do Mecanismo de Reação

As equações $g(\alpha)$ foram testadas utilizando treze mecanismos estabelecidos associados às transformações térmicas no estado sólido, via método não-isotérmico desenvolvido por Coats-Redfern (DAI *et al.*, 2014).

As figuras 102 a 109 mostram as energias de ativação, nos diferentes mecanismos, em três diferentes razões de aquecimento (10, 20 e 40 °C min⁻¹), em atmosfera de nitrogênio, para o trissoralen e as misturas binárias, referente a etapa de perda de massa do fármaco.

Figura 102 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para a MB Tri+Aer

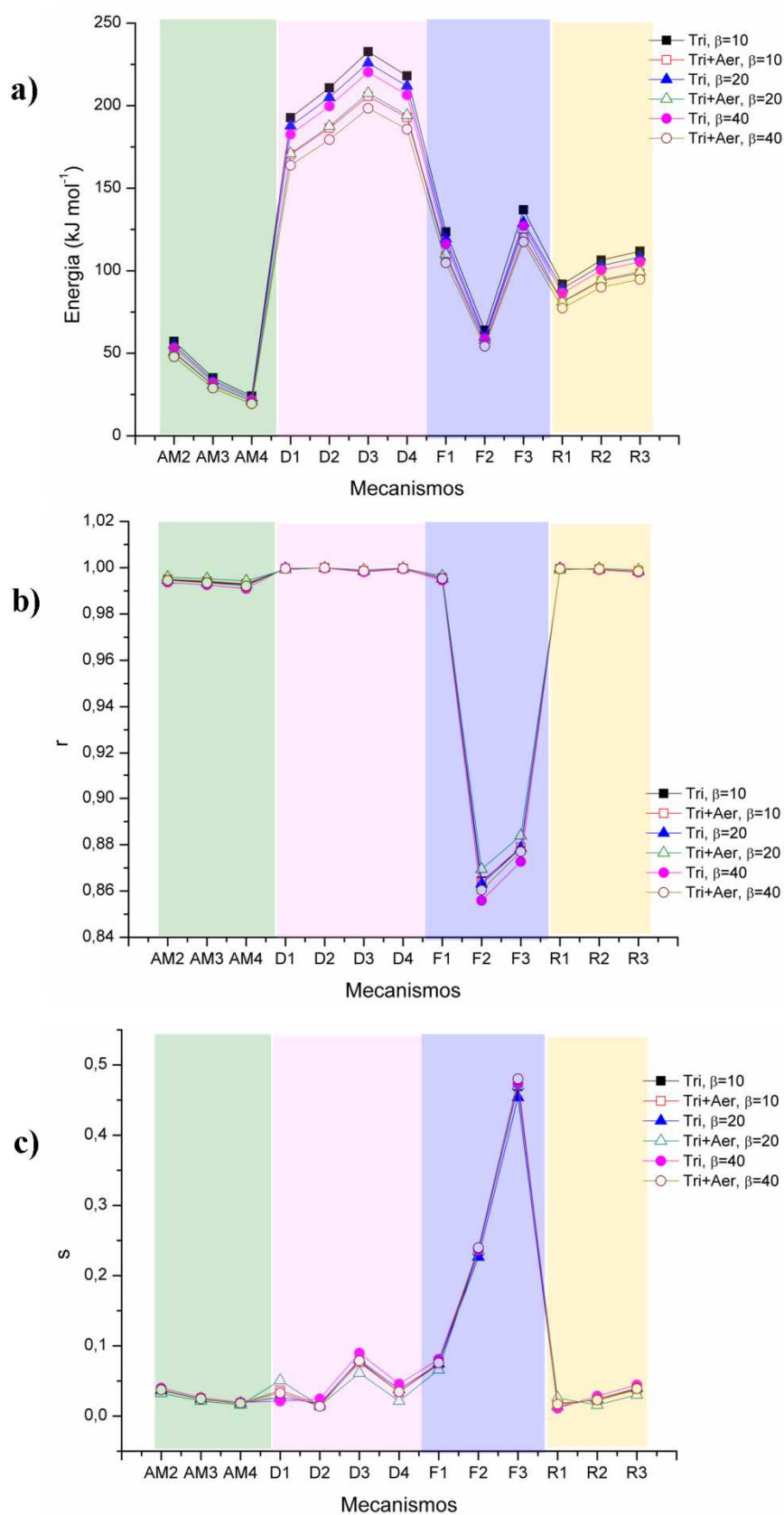


Figura 103 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para a MB Tri + AGS

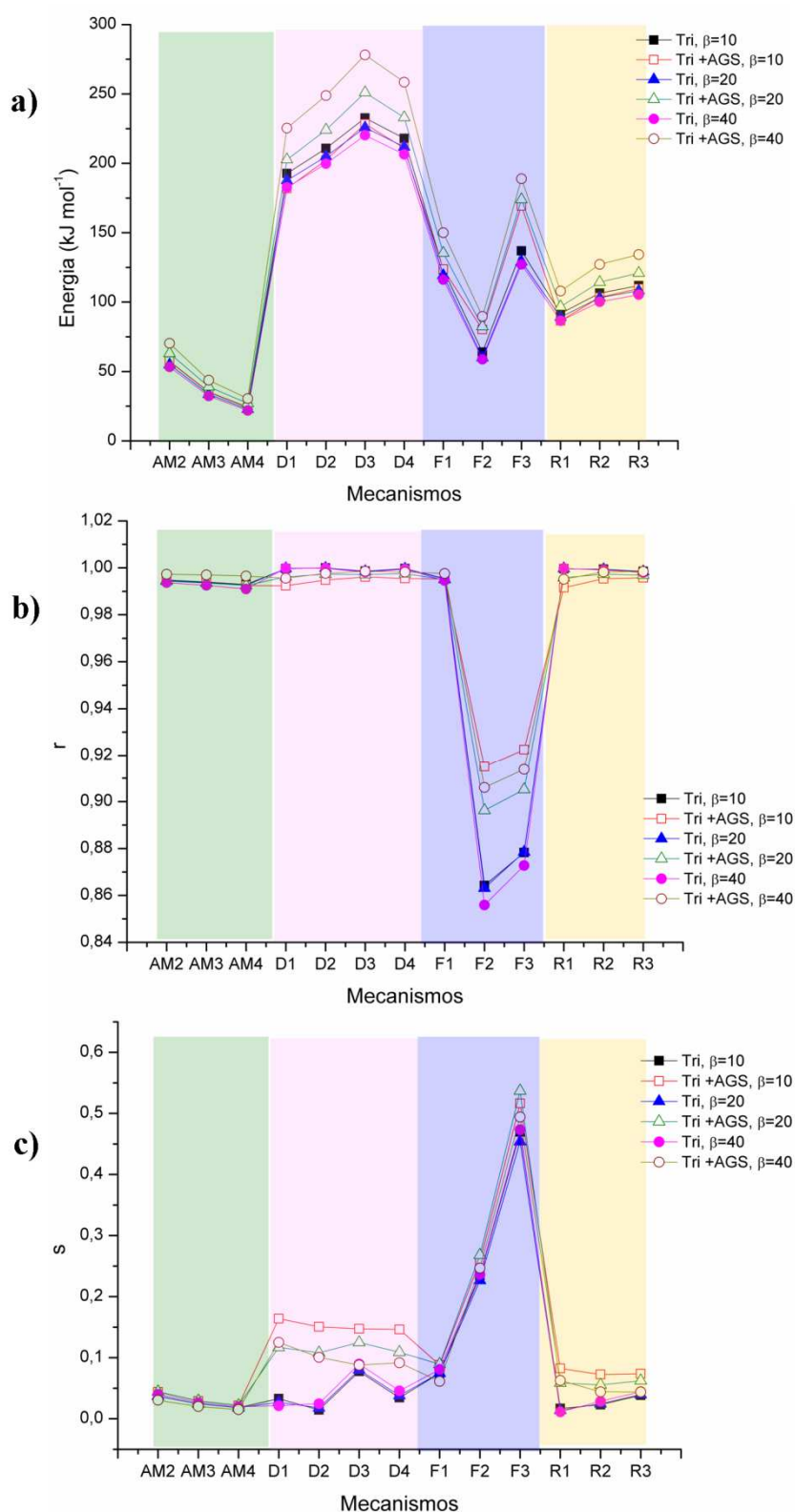


Figura 104 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + APG

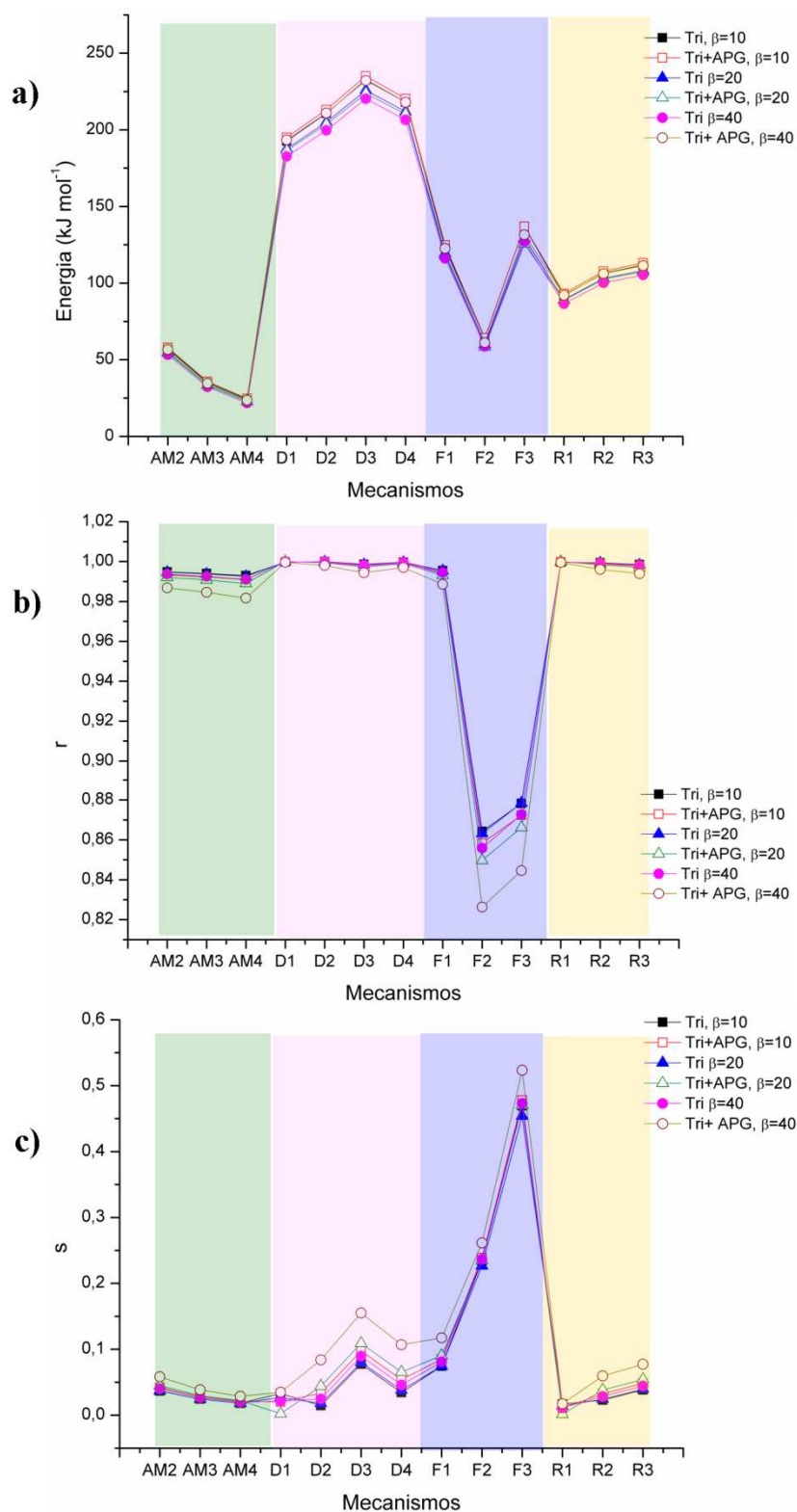


Figura 105 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + CM

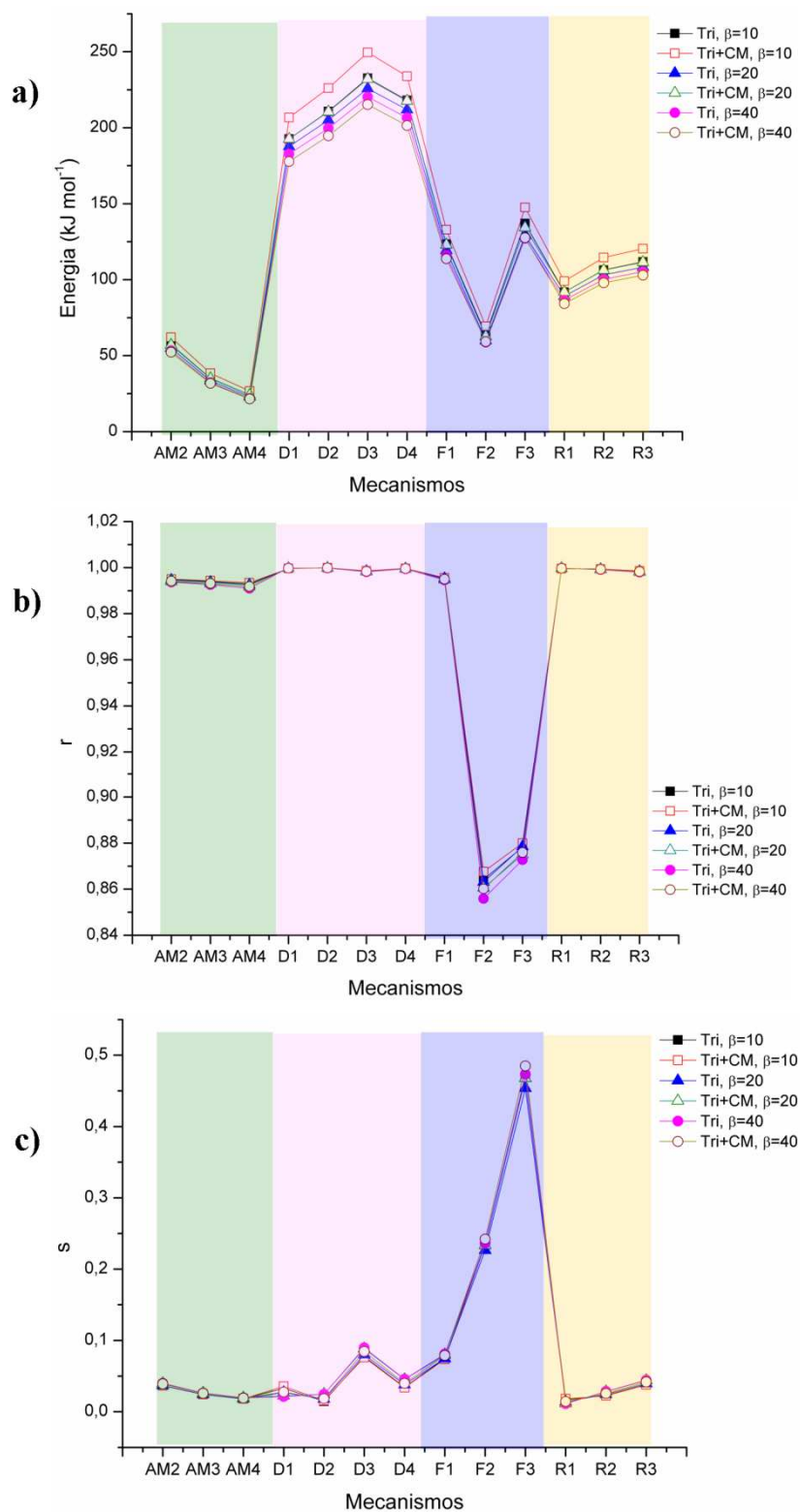


Figura 106 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + CS

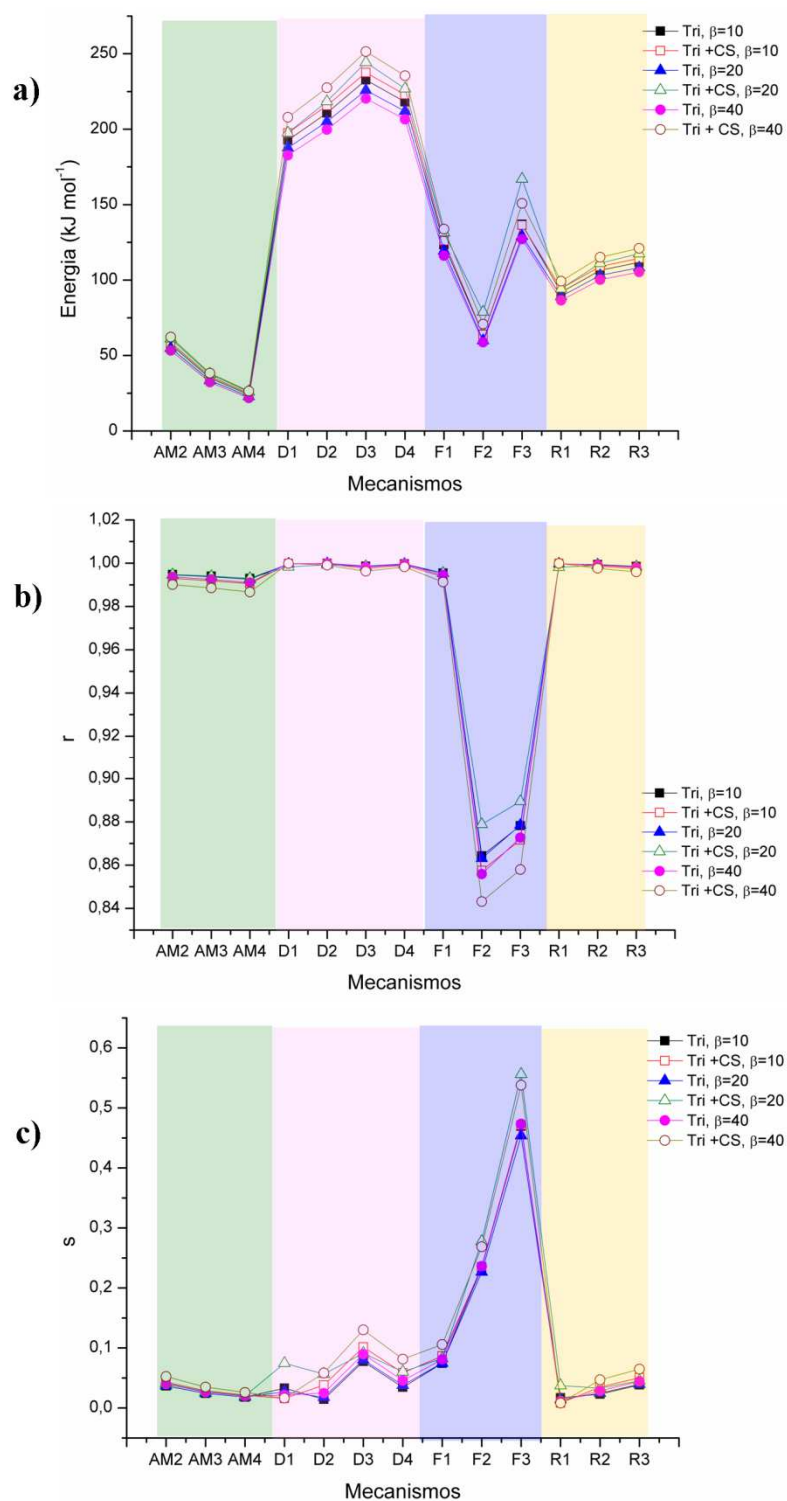


Figura 107 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + EM

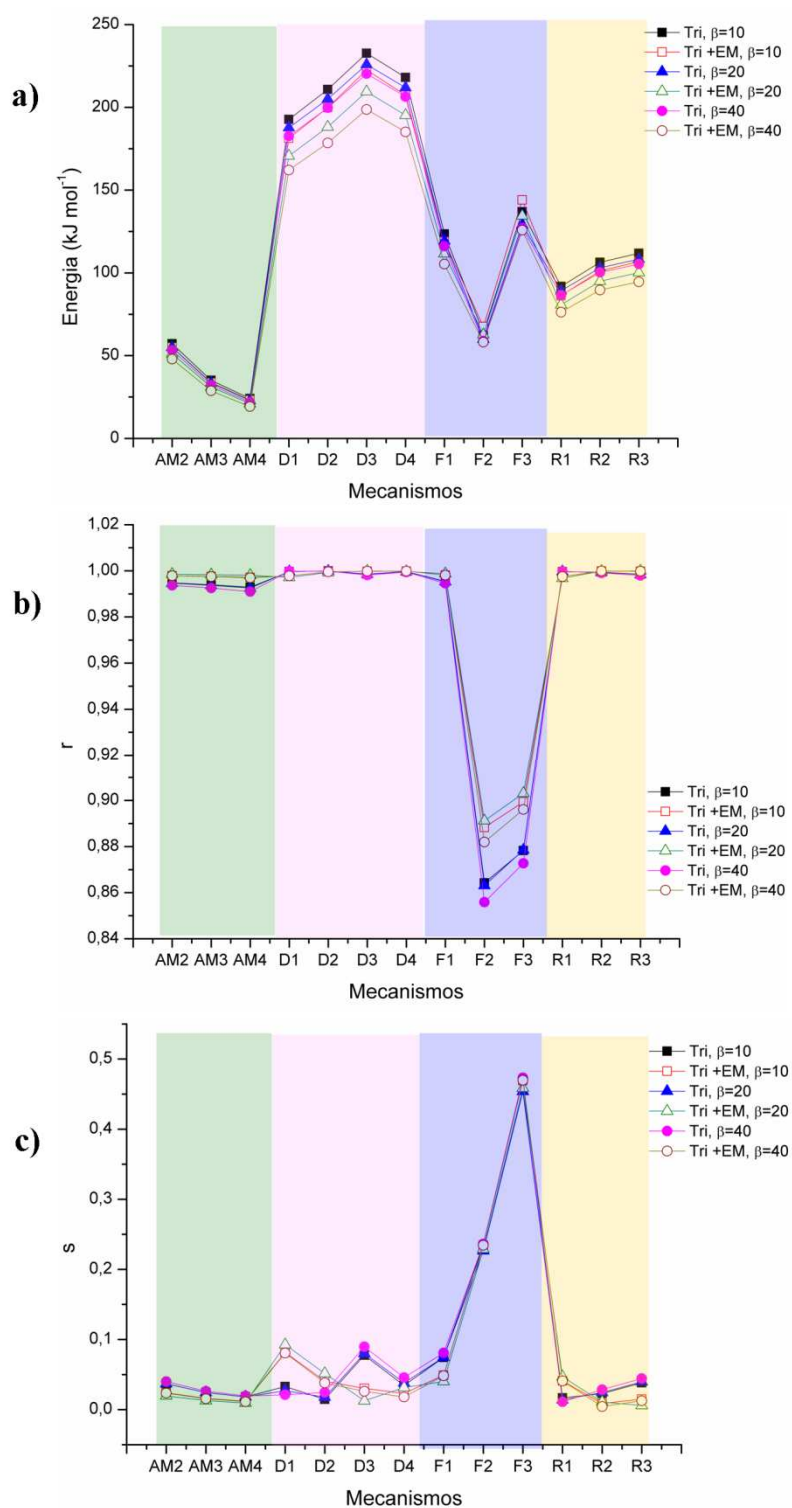


Figura 108 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + Lac

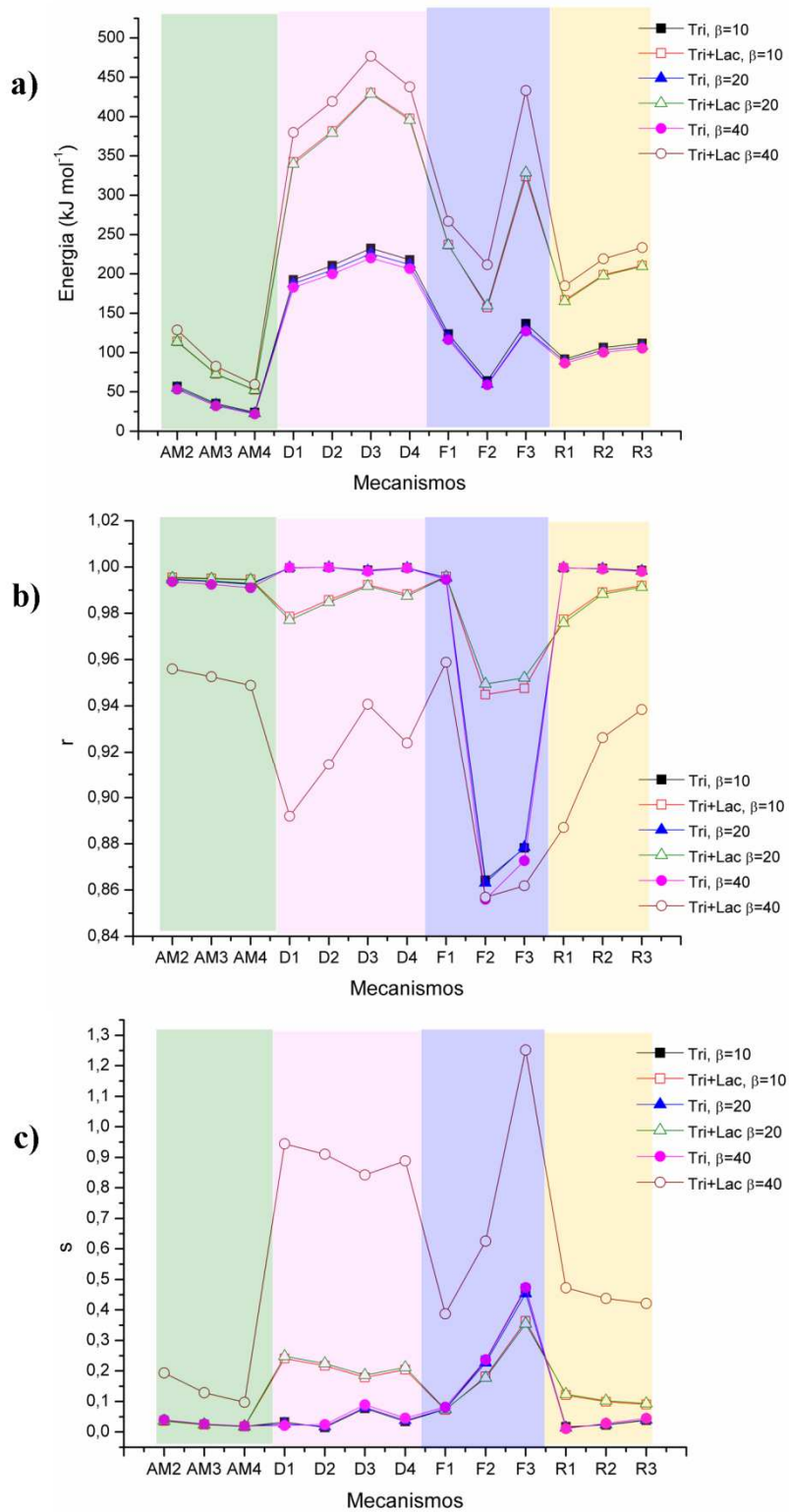
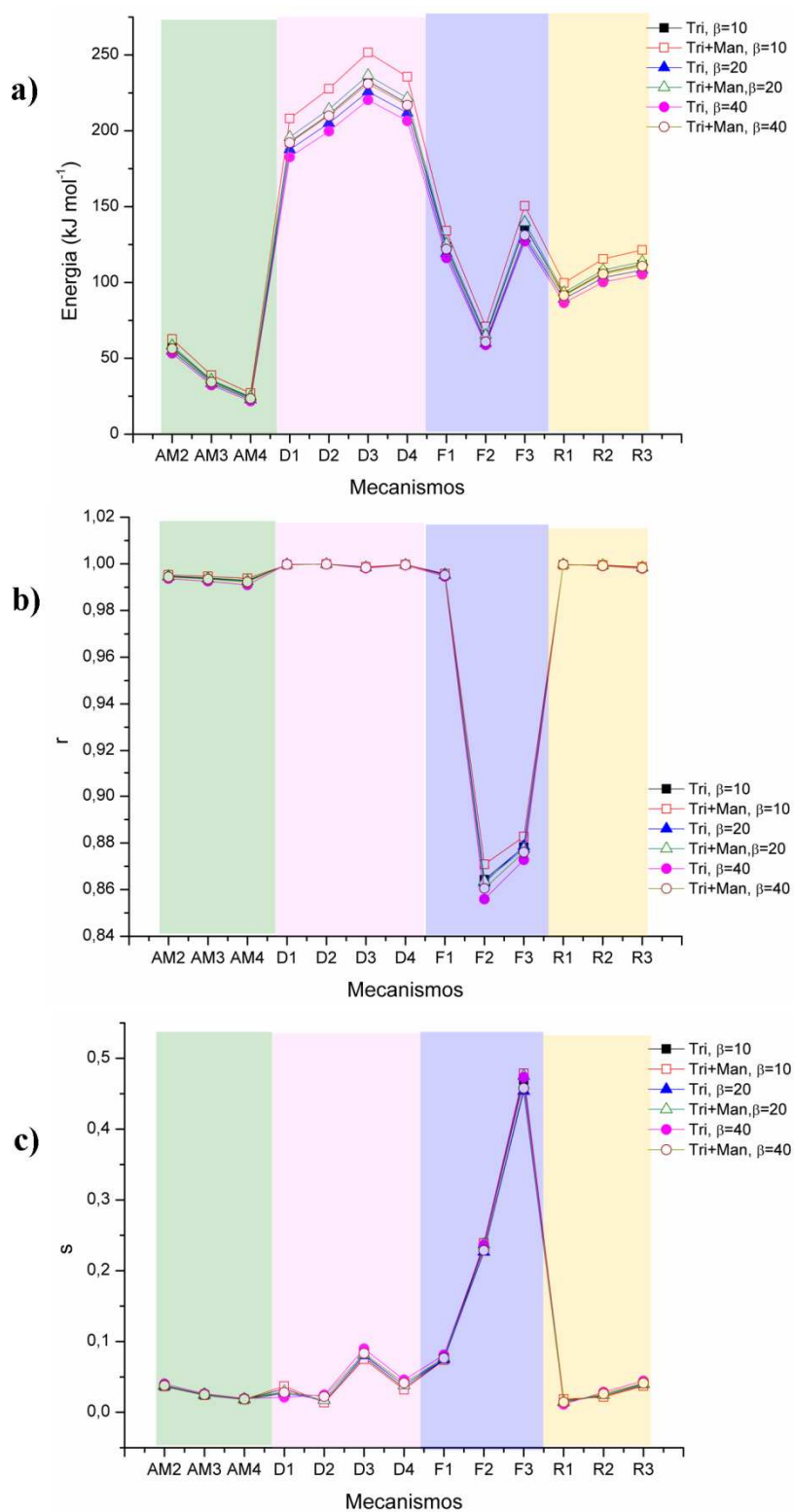


Figura 109 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para MB Tri + Man



A análise dos dados nos gráficos das figuras acima, observa que o mecanismo da reação do fármaco foi semelhante para a maioria das misturas binárias. Considerando a etapa de volatilização do fármaco contida nas MB os modelos que melhor se ajustaram aos dados experimentais nas três razões de aquecimento, representado pelo coeficiente de correlação linear mais próximo da unidade e menor desvio padrão foram R1, R2 e R3. Entretanto, nas misturas com Tri+ AGS (figura 103) e Tri+Lac (figura 108) os valores apresentaram-se de forma diferenciada. Houve uma inversão do mecanismo de reação, os modelos que melhor se adequaram foram AM2; AM3 e AM4.

Os resultados cinéticos das MB's obtidos pelo método *fitting* corroboram com aquele anteriormente obtido pelo método isoconversional, em que a MB do Tri+AGS e Tri+Lac apresentam um perfil cinético distinto ao fármaco isolado.

5.3 FORMULAÇÃO – CÁPSULAS DE TRISSORALEN

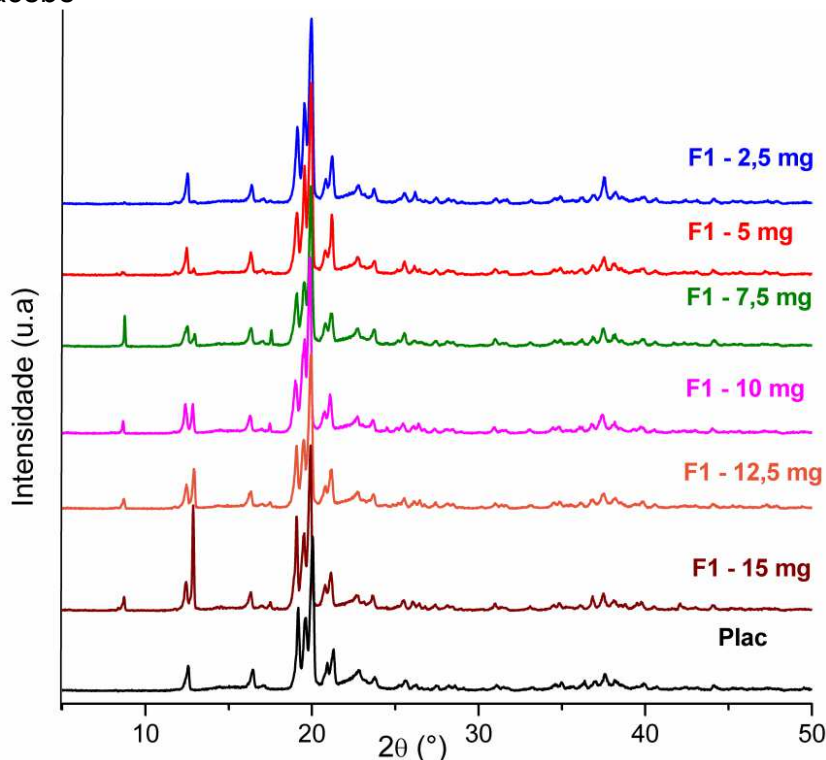
No presente trabalho foram manipuladas seis diferentes concentrações (2,5; 5; 7,5;10; 12,5 e 15 mg) de três formulações (F1, F2 e F3) com um total de dezoito cápsulas diferentes de trissoralen; F1 contendo lactose (73,8%) e celulose (24,63%) como excipientes majoritários e estearato de magnésio 0,5%, e aerosil 1% como excipientes minoritários. F2 - lactose (71,1 %) e celulose (23,7 %) como excipientes majoritários e lauril sulfato de sódio (1%), amido glicolato sódio (4 %) e aerosil 0,2 % como excipientes minoritários. F3 - amido pré-gelatinizado (74,25 %) e celulose 24,75% como excipientes majoritários e aerosil 1% como excipiente minoritário.

5.3.3 *Difração de raio X*

A difração de raio-X (DRX) é uma técnica que combina especificidade com um elevado grau de precisão. O difratograma de cada composto cristalino é único. Existem algumas limitações da técnica. O requisito mais importante é que o ingrediente ativo seja cristalino na formulação. (PHADNIS; CAVATUR; SURYANARAYANAN I, 1997).

As figuras 110, 111 e 112 mostram os difratogramas das formulações (F1, F2 e F3) de trissoralen nas concentrações de 2,5 a 15 mg com seus respectivos placebos. O placebo também conhecido por matriz ou branco é a formulação na qual não contém o princípio ativo, no caso deste estudo o trissoralen, apresenta apenas a composição de excipientes.

Figura 110 - Difratogramas da formulação 1 (F1) em diferentes concentrações e seu respectivo placebo



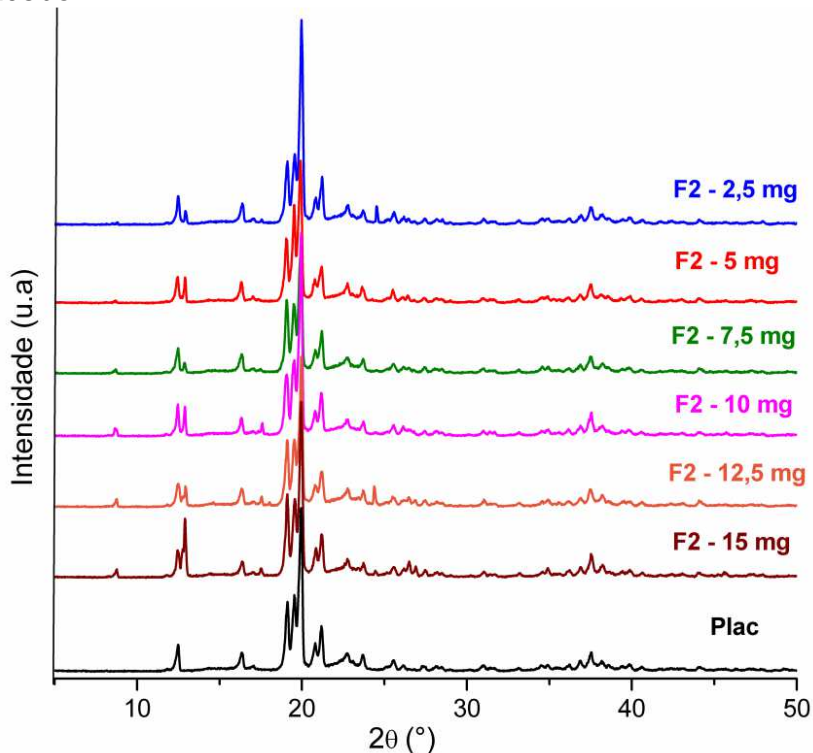
Realizou-se uma comparação dos difratogramas dos excipientes que fazem parte da formulação 1 (F1) com os difratogramas da F1 e observou-se que estes (figura 110) apresentam picos de difração nos ângulos característicos ao da lactose. Este fato pode ser explicado porque nesta formulação (F1) a lactose é o excipiente que apresenta em maior proporção. O pico de maior intensidade do trissoralen é visualizado na concentração de 5mg, e a partir da concentração de 7,5mg em diante se observa também os outros picos do fármaco (tabela 35).

Tabela 35 - Valores para os picos de difração observados para o trissoralen na formulação 1 (F1) com as concentrações de 2,5 a 15 mg

	Formulações F1 (mg)					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
2θ (°)	—	12,9	8,7 12,9 17,5	8,7 12,9 17,5	8,7 12,9 17,4	8,7 12,8 17,50

Fonte: AUTOR, 2014

Figura 111 – Difratogramas da formulação 2 (F2) em diferentes concentrações e seu respectivo placebo



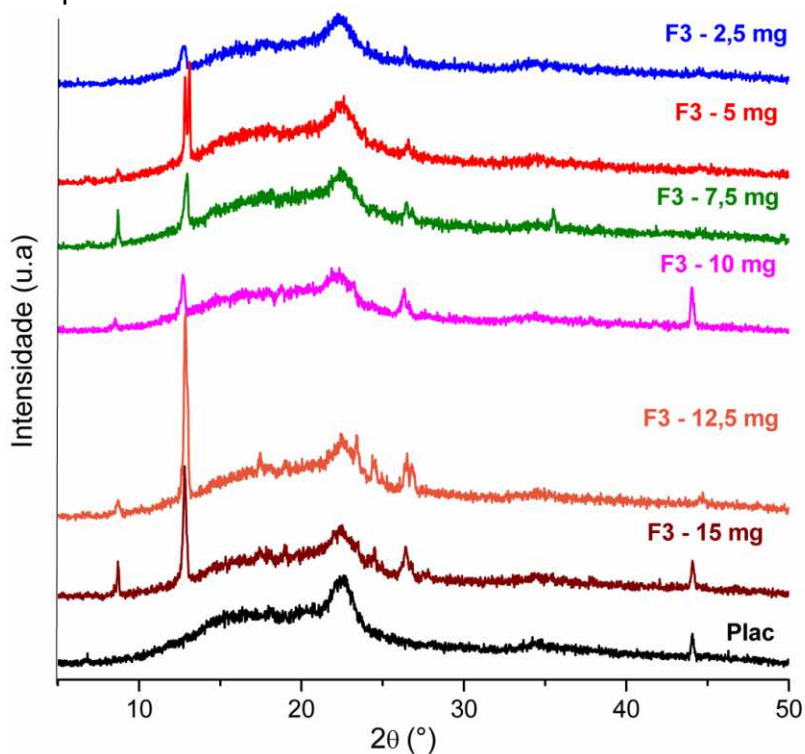
Observa-se que os difratogramas da formulação 2, figura 111, é muito semelhante ao da formulação 1 (figura 110), porque ambas as formulações contém a lactose com excipiente de maior proporção. No difratograma da F2 apresenta reflexões referentes ao fármaco e ao excipiente lactose. E nesta formulação (F2), desde a menor concentração manipulada de 2,5 mg, é possível visualizar o pico de difração do fármaco (tabela 36).

Tabela 36 - Valores para os picos de difração observados para o trissoralen na formulação 2 (F2) com as concentrações de 2,5 a 15 mg

	Formulações F2 (mg)					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
2θ (°)	12,9	12,9	8,7	8,7	8,7	8,7
	24,5		12,9	12,9	12,9	12,9
			17,5	17,6	17,6	17,5
					24,4	24,4
					26,5	26,5

Fonte: AUTOR, 2014

Figura 112 - Difratogramas da formulação 3 (F3) em diferentes concentrações e seu respectivo placebo



O difratograma do placebo mostrado na figura 112 é característico de uma amostra amorfa. Este perfil pode ser explicado por causa da composição de excipientes (aerosil, amido pré-gelatinizado e celulose microcristalina) que fazem parte da formulação 3 (F3) serem todos amorfos. O primeiro halo observado é referente a junção dos halos dos excipientes celulose e amido-pré-gelatinizado. E o segundo halo é relacionado a celulose. Para a formulação 3 (F3) observa-se o pico de difração característico do trissoralen desde a menor concentração manipulada (tabela 37).

Tabela 37 - Valores para os picos de difração observados para o trissoralen na formulação 3 (F3) com as concentrações de 2,5 a 15 mg

	Formulações F3 (mg)					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
2θ (°)	12,8	8,7	8,7	8,5	8,7	8,7
	26,4	12,8	12,9	12,8	12,9	12,9
		26,6	26,5	26,4	17,5	17,5
					24,4	24,5
					26,4	26,5

Fonte: AUTOR, 2014

O difratograma das cápsulas de trissoralen das três formulações (F1, F2 e F3) manipuladas apresentou picos de difração nos ângulos característicos ao trissoralen. No entanto a identificação do fármaco para a menor concentração (2,5 mg) foi possível apenas para as formulações 2 e 3. Ressalta que para a manipulação destas cápsulas, as substâncias (fármaco e excipientes) foram peneiradas para poderem ter praticamente o mesmo tamanho de partícula, trituradas em um gral com pistilo e os processos utilizados para a produção não interferiram na cristalinidade do fármaco nas formulações. De acordo com a literatura (VIPPAGUNTA; BRITTAIN; GRANT, 2001), transições de fase, tais como interconversão de polimorfo, dessolvatação para solvato, formação de hidrato e conversão de cristalino para a forma amorfa podem ocorrer durante vários processos farmacêuticos.

5.3.4 Espectroscopia no infravermelho médio

Os espectros de infravermelho médio das formulações 1, 2 e 3 e de seus respectivos placebos estão apresentados nas figuras 113, 114 e 115.

Figura 113 – Espectros de infravermelho médio na região de 4000 a 400 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 1 de trissoralen a temperatura ambiente

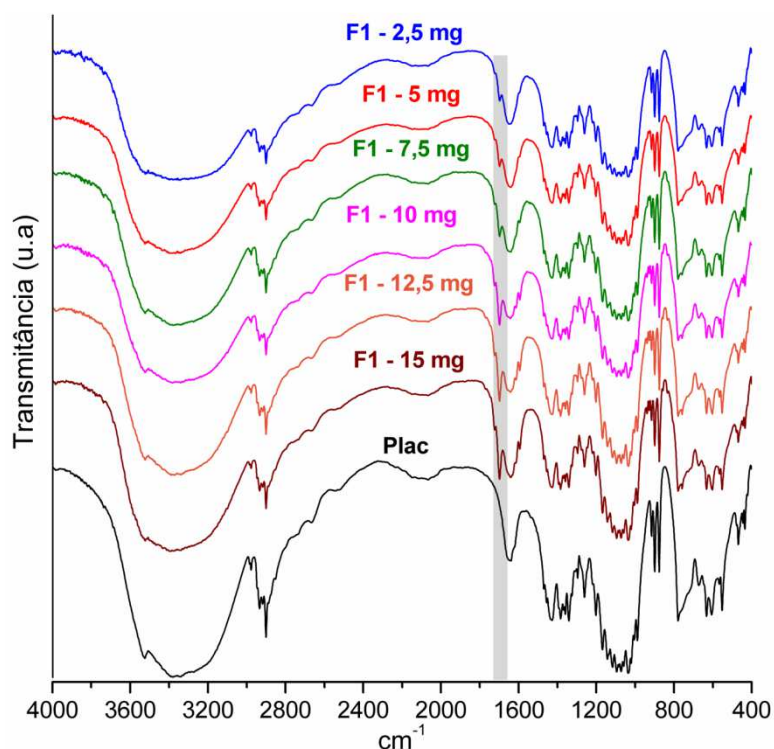


Figura 114 – Espectros de infravermelho médio na região de 4000 a 400 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 2 de trissoralen a temperatura ambiente

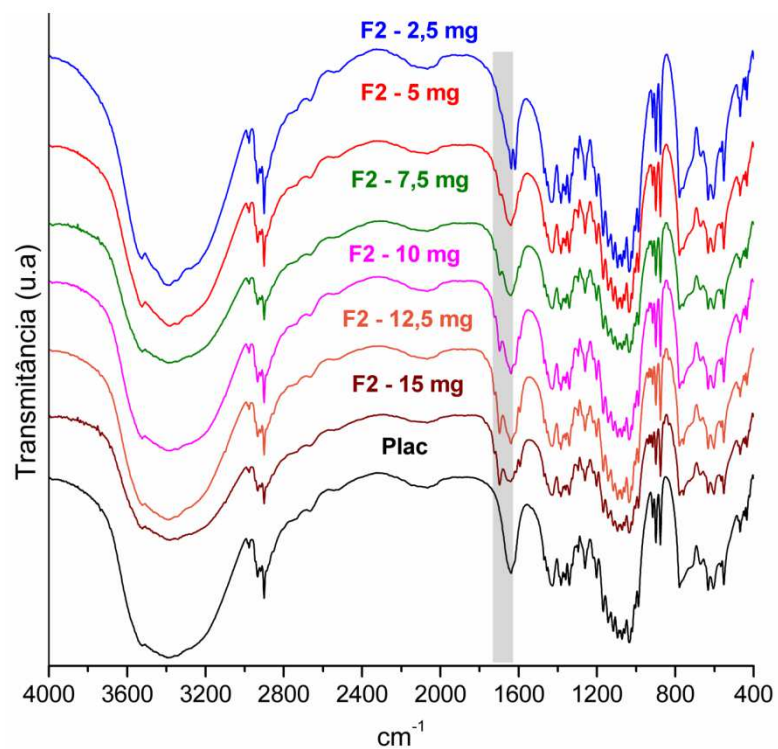
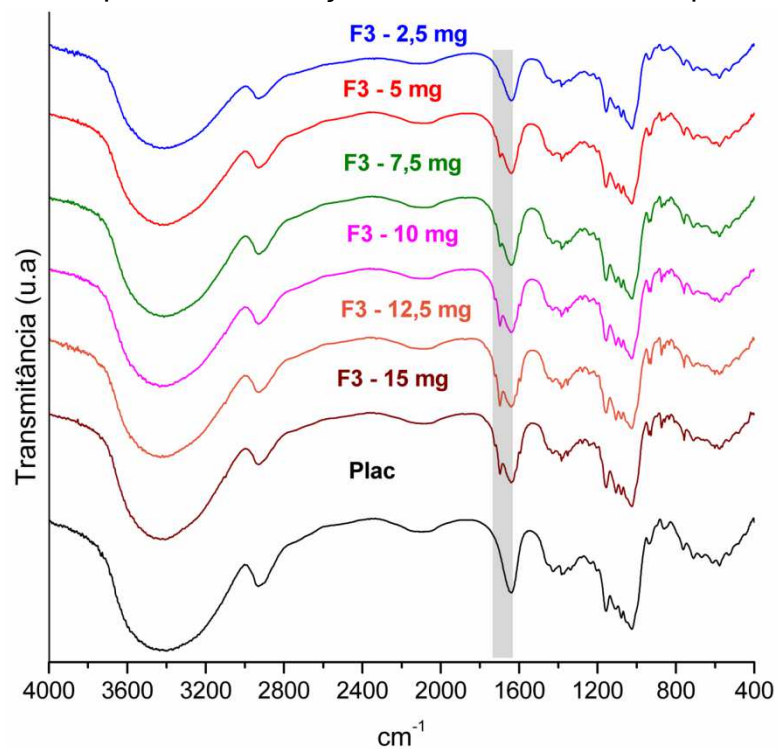


Figura 115 – Espectros de infravermelho médio na região de 4000 a 400 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 3 de trissoralen a temperatura ambiente



Pela análise dos espectros obtidos para amostras de diferentes formulações da F1, F2 e F3 de trissoralen, foi possível constatar a presença de uma banda de absorção característica do fármaco nas três formulações, conforme figuras 113, 114 e 115, respectivamente.

Para os medicamentos analisados, as F1 e F2 apresentaram banda de absorção correspondente ao grupamento C=O (éster cíclico) do trissoralen em todas as concentrações manipuladas, entretanto, no espectro da F3 não foi observada esta banda de absorção característica do fármaco apenas na concentração de 2,5 mg, conforme tabela 38.

Tabela 38 – Resultados dos valores encontrados para a banda referente ao trissoralen nas diferentes formulações, obtidos por espectrofotometria na região do infravermelho médio

Amostra , mg	C=O lactona nas Formulações F3, cm ⁻¹					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
F1	1699	1699	1699	1698	1699	1699
F2	1639	1696	1699	1699	1699	1699
F3	-	1699	1699	1699	1699	1699

Fonte: AUTOR, 2014

5.3.3 Espectroscopia no infravermelho próximo

Os Espectros NIR das formulações 1, 2 e 3 e seus respectivos placebos estão apresentados nas figuras 116, 117 e 118.

Figura 116 – Espectros de infravermelho próximo na região de 4000 a 10000 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 1 de trissoralen a temperatura ambiente

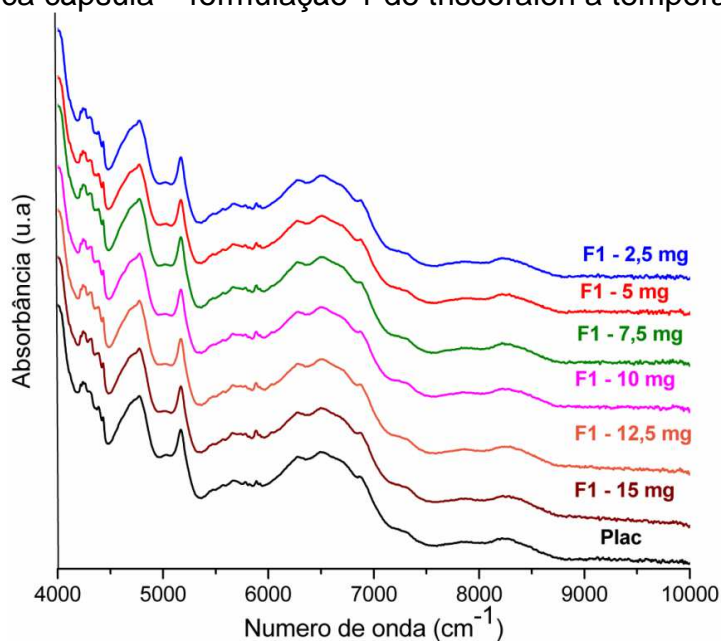


Figura 117 – Espectros de infravermelho próximo na região de 4000 a 10000 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 2 de trissoralen a temperatura ambiente

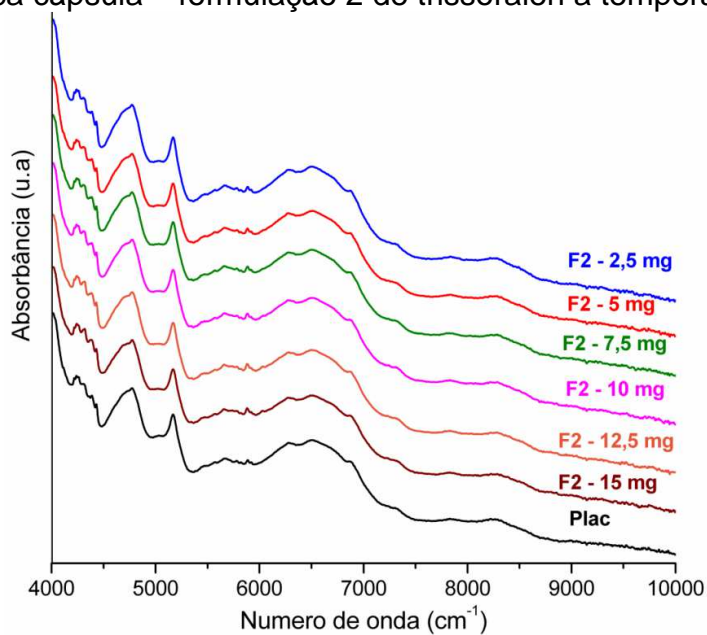
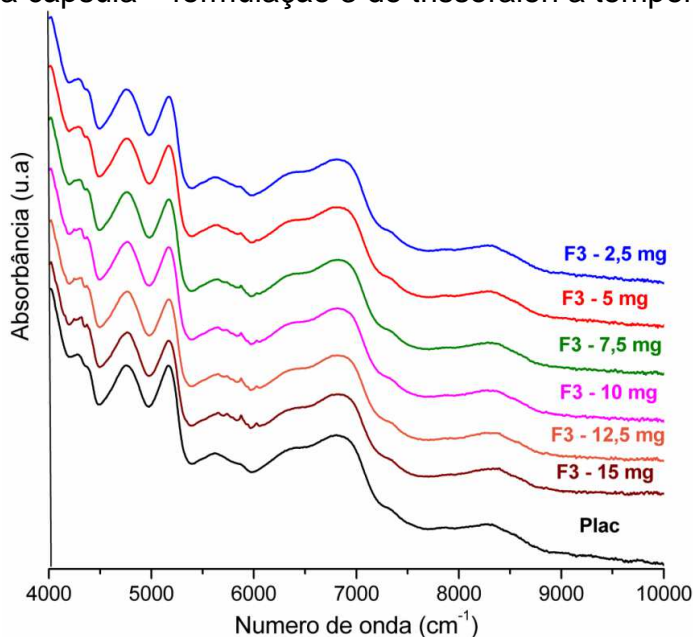


Figura 118 – Espectros de infravermelho próximo na região de 4000 a 10000 cm^{-1} da forma farmacêutica cápsula – formulação 3 de trissoralen a temperatura ambiente



Pela análise visual é possível observar nas figuras 116, 117 e 118 que estes espectros NIR das formulações F1, F2 e F3 e seus respectivos placebos foram semelhantes em quase todas as regiões, mostrando a não especificidade das bandas de absorção o que torna difícil fazer o uso qualitativo ou quantitativo desta técnica sem uso de métodos de discriminação de dados (JAMRÓGIEWICZ, 2012). Este fato requer um método quimiométrico, tais como PCA para auxiliar na interpretação dos dados e obter várias informações sobre uma determinada amostra (CALIANDRO; PROFIO; NICOLOTTI, 2013).

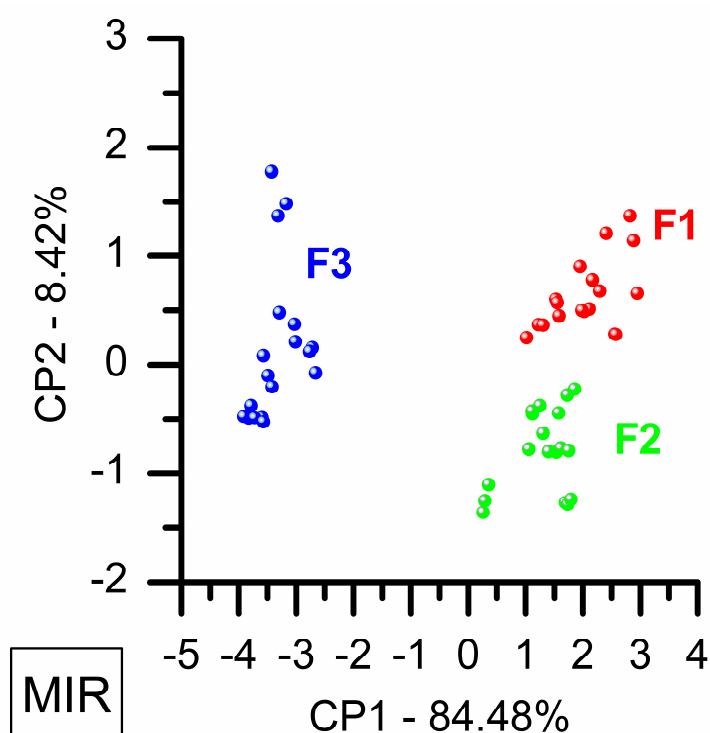
5.3.4 Análise de componentes principais

A quimiometria é uma ciência interdisciplinar que envolve a aplicação de métodos matemáticos, estatísticos e computacionais para investigar, interpretar, classificar e fazer previsão de conjuntos de dados (SOUZA; POPPI, 2012). A análise de componentes principais (PCA) é um exemplo de uma técnica quimiométrica importante nos casos em que os dados contêm múltiplas variáveis medidas ao longo de várias amostras, com a finalidade de revelar as relações que não são evidentes apenas a partir de inspeção visual dos dados. (LIMA et al. 2010).

PCA é um método que extrai informações relevantes a partir de um conjunto de dados complexos, o que leva a redução dos dados e identificação da variáveis mais importantes (TERRA; POPPI, 2014). Neste trabalho foi aplicado um algoritmo de PCA nos dados dos espectro no infravermelho que era o conjunto de variáveis e que foi substituído por um novo conjunto de variáveis denominado de Componentes Principais (CPs), o que concentra a maior parte da informação (variância) em poucas variáveis, diminuindo assim a dimensionalidade dos dados, sem perda significativa da informação química (SABIN; FERRÃO, FURTADO, 2004).

As figuras 119 e 120 mostram os gráficos de escore da análise de componentes principais (PCA) para as três formulações (F1, F2 e F3) nas concentrações de 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 e 15 mg a partir dos dados de infravermelho.

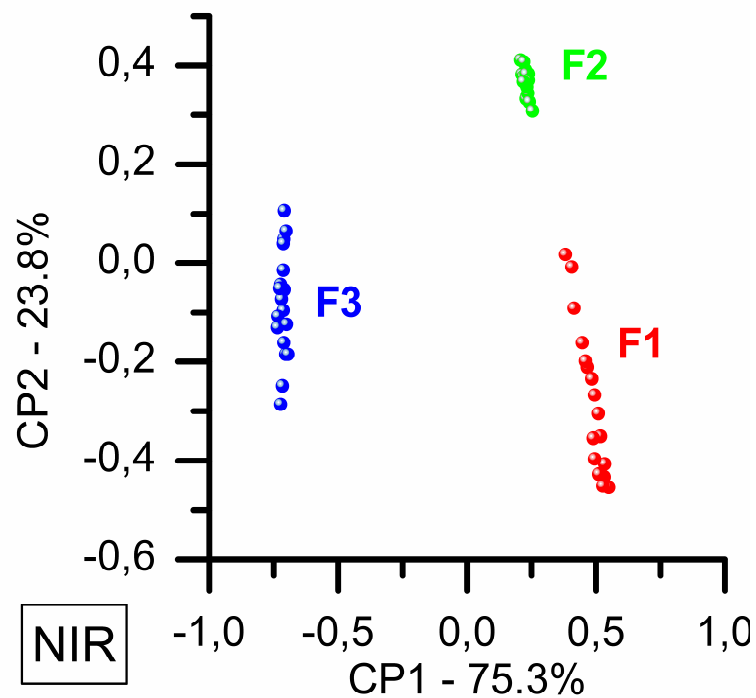
Figura 119 - Escores da análise de componentes principais provenientes dos dados de infravermelho médio (MIR) para a formulação 1 (F1), formulação 2 (F2) e formulação 3 (F3)



O gráfico de escores da análise dos componentes principais (PCA), figura 119, dos dados provenientes do MIR para as formulações de trissoralen observou-se que 92,9% da variância total dos dados foram explicados nas duas primeiras componentes principais (CP). Nota-se neste gráfico a CP1 separa duas formulações

F1 e F2 em valores de escores positivos e formulação F3 obteve valores de escores negativos. CP2 por sua vez consegue separar formulação F1 em valores de escores positivos e formulação F2 em valores de escores negativos. A formulação F3 apresenta valores positivos e negativos.

Figura 120 - Escores da análise de componentes principais provenientes dos dados de infravermelho próximo (NIR) para a formulação 1 (F1), formulação 2 (F2) e formulação 3 (F3)



O gráfico de escores da análise dos componentes Principais (PCA), figura 120, dos dados do NIR para as formulações de trissoralen observou-se que 99,1% da variância total dos dados foram explicados nas duas primeiras componentes principais (CP). Nota-se neste gráfico a CP1 separa duas formulações F1 e F2 em valores de escores positivos e formulação F3 obteve valores de escores negativos, conforme também foi visualizado para PCA dos dados de MIR (Figura 119). No entanto, CP2 por sua vez consegue separar formulação F2 em valores de escores positivos e formulação F1 em valores de escores negativos. A formulação F3 apresenta valores positivos e negativos.

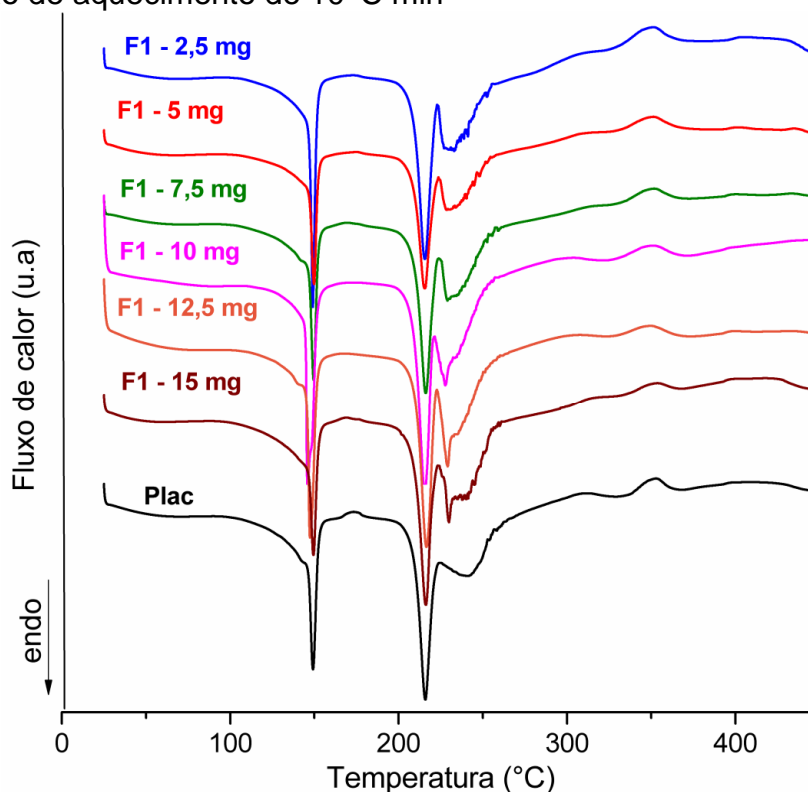
Ao analisar as PCA das figuras 119 e 120, observa-se que três classes distintas de amostras, classe F1, classe F2 e classe F3.

A classificação correta das amostras nas respectivas classes evidencia o potencial de discriminação de diferentes formulações, porque o que muda entre estes é a composição de excipientes, mesmo quando o fármaco estava presente em teores reduzidos, em baixas dosagens.

5.3.5 Calorimetria exploratória diferencial

As figuras 121, 122 e 123 mostram as curvas de DSC das formulações (F1, F2 e F3) de trissoralen nas concentrações de 2,5 a 15 mg com seus respectivos placebos.

Figura 121 - Curvas DSC da formulação F1 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$



Para as curvas DSC da F1 e seu respectivo placebo (figura 121), observa-se primeiro evento endotérmico referente à desidratação da água da celulose, o segundo pico endotérmico é relacionado a desidratação da água de cristalização da lactose, terceiro pico é da fusão da lactose, seguido da decomposição térmica da

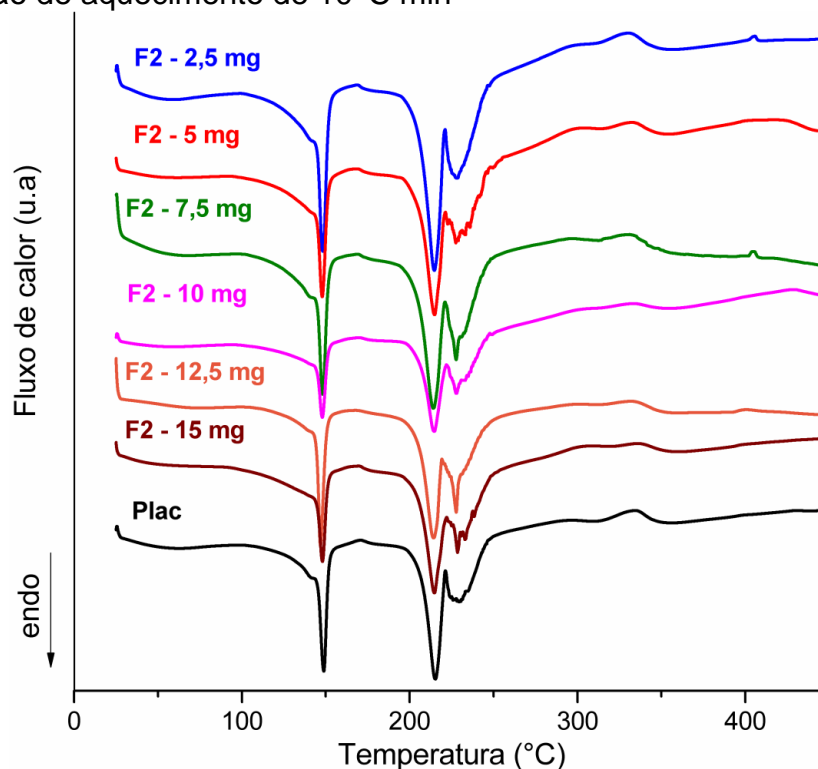
lactose caracterizado pelo 4º evento endotérmico. Para a formulação (F1), nota-se o pico de fusão do fármaco a partir da concentração de 10 mg (tabela 39).

Tabela 39 - Dados de DSC do evento de fusão do trissoralen da formulação 1 em cadinhos de alumínio não-hermético, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

Concentração (mg)	T_{onset} ($^\circ\text{C}$)	T_{peak} ($^\circ\text{C}$)	T_{endset} ($^\circ\text{C}$)	ΔH J g^{-1}
10	224	228	233	10,7
12,5	226	229	233	16,7
15	227	230	234	12,8

Fonte: AUTOR, 2014

Figura 122 - Curvas DSC da formulação F2 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



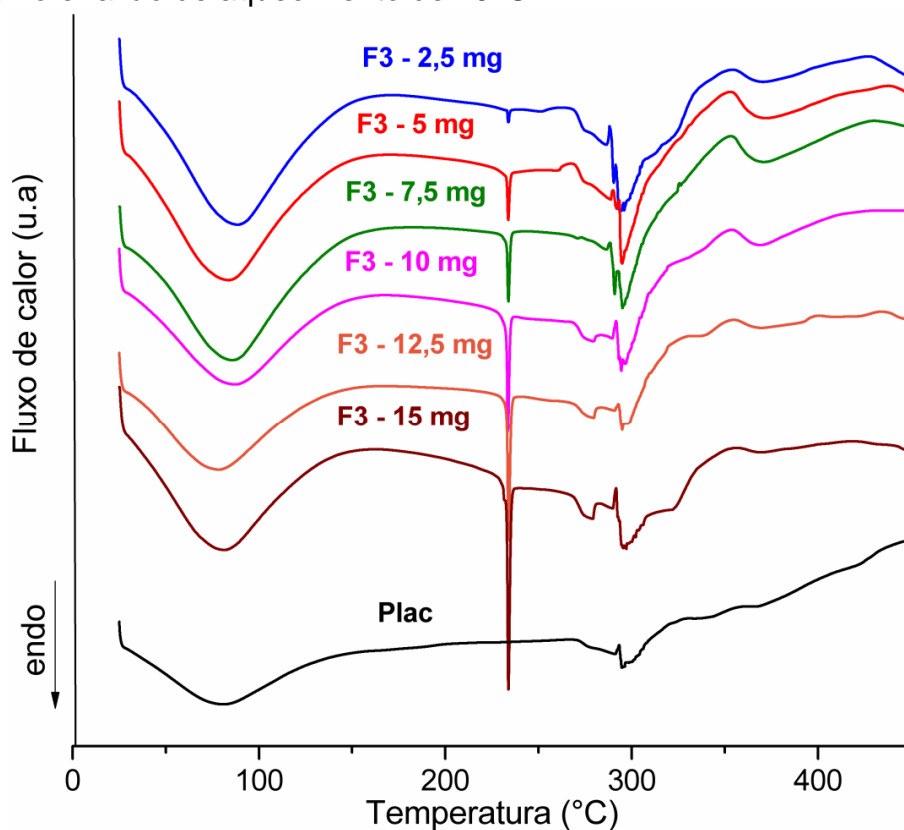
A formulação 2 apresenta os excipientes lactose e celulose em maior concentração da mesma forma que a formulação 1, dessa forma, o perfil da curva DSC de ambas as formulações são semelhantes, e a diferença está na composição dos excipientes minoritários. Para a F2 (figura 122), é possível observar o pico de fusão do fármaco a partir da concentração 7,5 mg (tabela 40).

Tabela 40 - Dados de DSC do evento de fusão do trissoralen na formulação 2 do em cadinhos de alumínio não-hermético, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

Concentração (mg)	T_{onset} ($^\circ\text{C}$)	T_{peak} ($^\circ\text{C}$)	T_{endset} ($^\circ\text{C}$)	ΔH J g^{-1}
7,5	224	228	231	10,9
10	224	228	231	5,6
12,5	224	228	232	11,6
15	226	229	231	5,5

Fonte: AUTOR, 2014

Figura 123 - Curvas DSC da formulação F3 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



Nas curvas DSC da formulação 3 e seu respectivo placebo, figura 123, observa-se um largo evento endotérmico referente a desidratação do excipiente amido pré-gelatinizado. Para F3, nota-se nas curvas DSC desde a menor concentração manipulada 2,5 mg o evento característico de fusão do fármaco (tabela 41).

Tabela 41 - Dados de DSC do evento de fusão do trissoralen na formulação 3 em cadinhos de alumínio não-hermético, $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

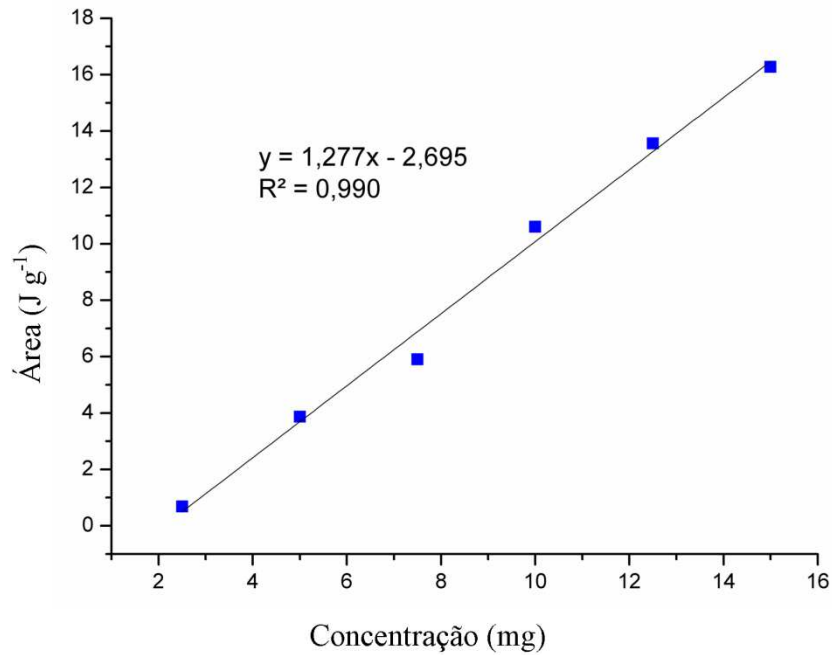
Concentração (mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	T _{endset} (°C)	ΔH J g ⁻¹
2,5	232	234	236	0,67
5	232	234	236	3,87
7,5	232	234	237	5,91
10	228	234	237	10,6
12,5	228	234	237	13,56
15	231	234	237	16,28

Fonte: AUTOR, 2014

Com os dados apresentados na tabela 41 construiu-se a curva analítica mostrado na figura 124, que relacionou as áreas dos picos de fusão com as suas respectivas concentrações. Foi calculada a equação da reta bem como o seu coeficiente de correlação. O método apresentou uma boa linearidade ($R^2 = 0,990$) dentro da faixa de concentração analisada para a formulação 3 (F3). E também mostrou seletividade através da análise das curvas DSC do trissoralen, da F3 e do placebo. Na faixa de fusão do fármaco, os excipientes da matriz não interferiram no pico do tri na formulação e os valores de T_{onset} e T_{pico} do fármaco e F3 foram muito semelhantes.

Davoudi *et al.*, (2013) obteve um resultado similar na qual os parâmetros térmicos T_{onset} e T_{pico} da curva DSC não mostrou alteração significativa entre o fármaco anticancerígeno - capecitabina e a forma farmacêutica para comprimido de liberação sustentada.

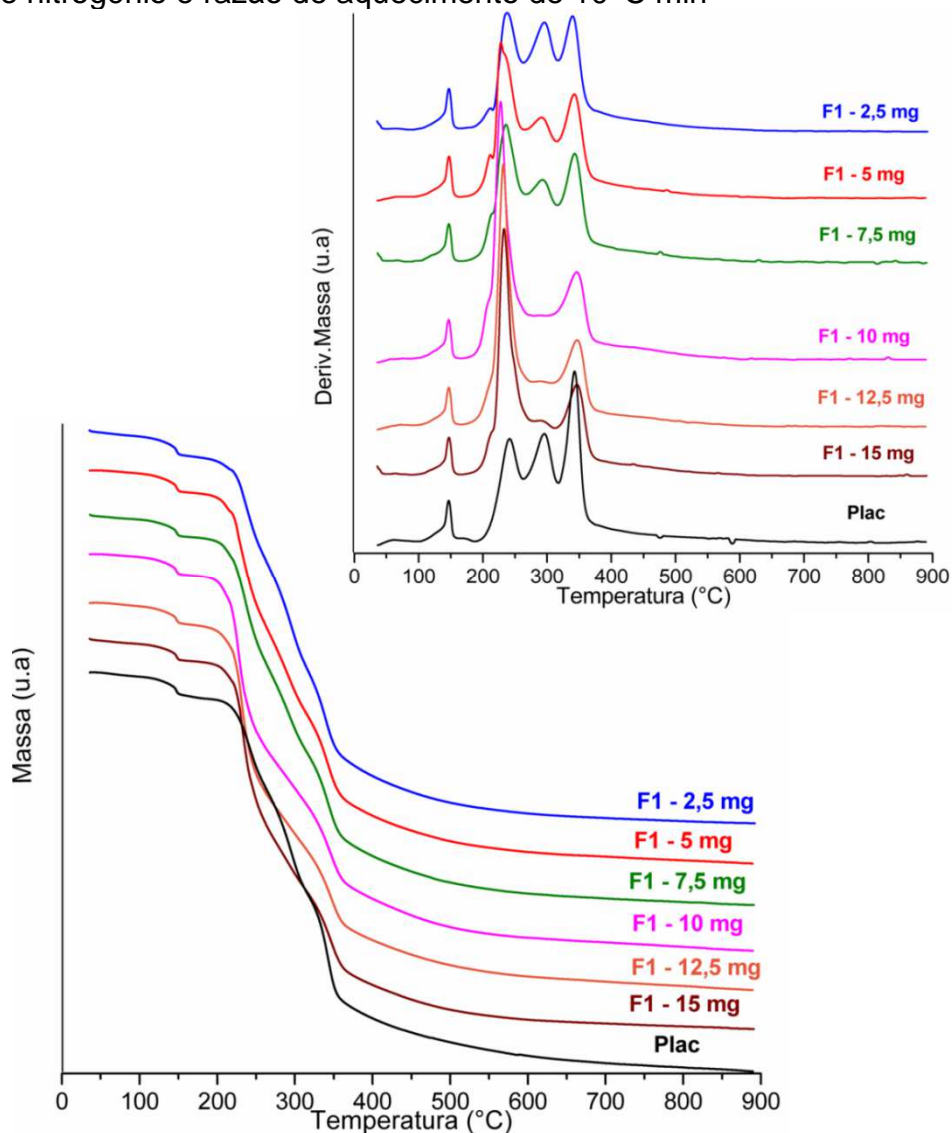
Figura 124 - Representação gráfica da curva analítica da formulação 3 (F3) de trissoralen obtida por DSC



5.3.6 Termogravimetria (TG)/Termogravimetria Derivada (DTG)

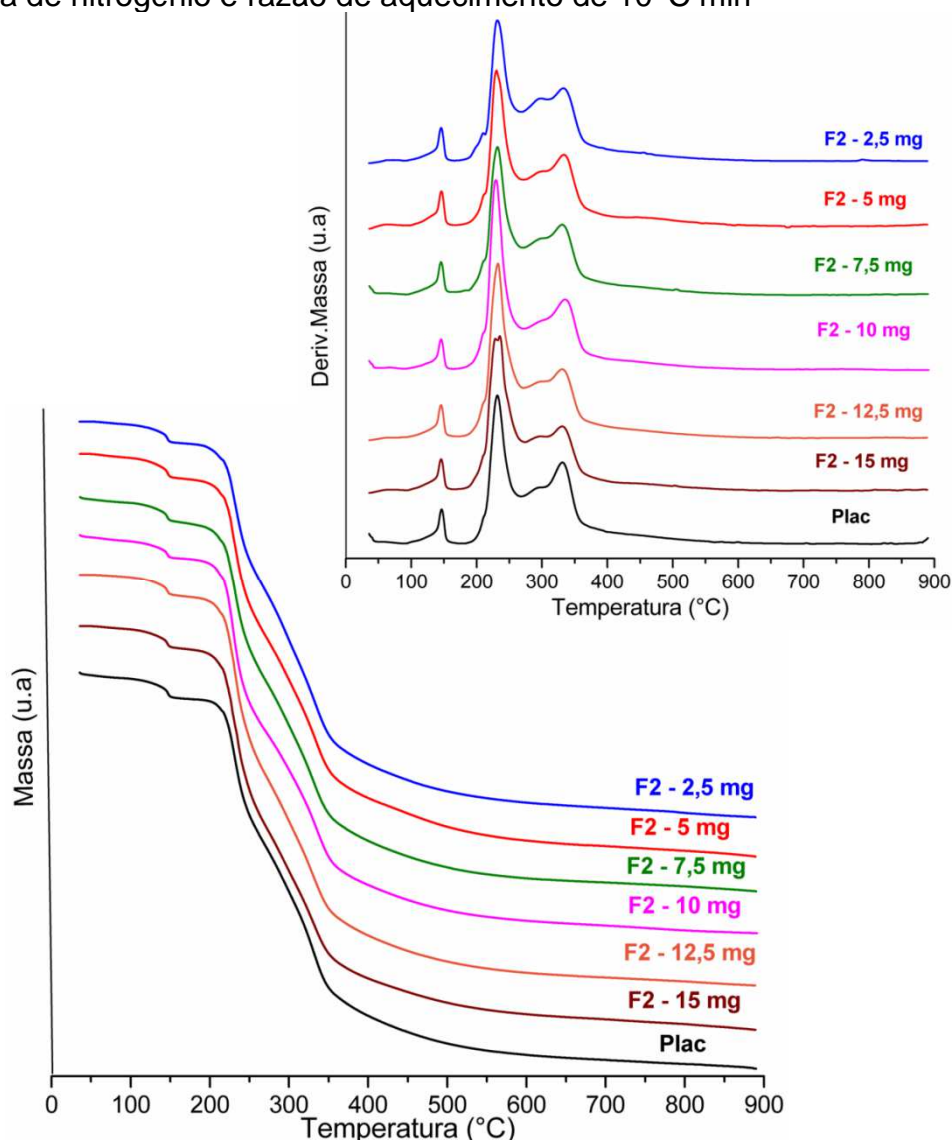
As figuras 125, 126 e 127 mostram as curvas de TG/DTG das formulações (F1, F2 e F3) de trissoralen nas concentrações de 2,5 a 15 mg com seus respectivos placebos.

Figura 125 - Curvas TG/DTG da formulação F1 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$



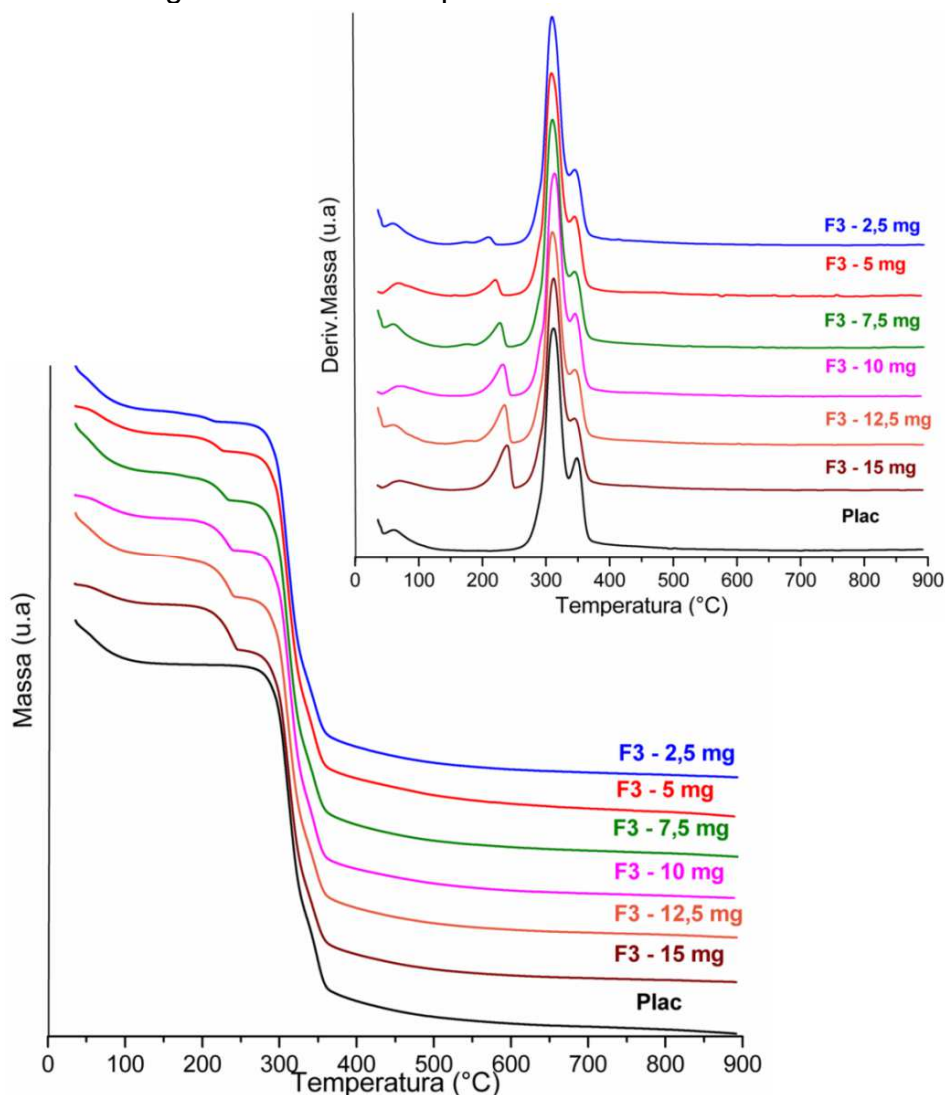
Na curva TG/DTG da formulação 1 e seu respectivo placebo (Figura 125), observaram-se 4 etapas de perda de massa. A primeira etapa referente ao excipiente lactose devido a água de cristalização, segunda e terceira etapas relacionadas a decomposição da lactose e quarta etapa é referente a decomposição do excipiente celulose. Não foi possível observar a etapa de perda de massa para trissoralen na formulação 1 em nenhuma concentração. Provavelmente pelo fato de que a etapa de perda de massa do fármaco se sobrepõe a etapa de decomposição do excipiente lactose.

Figura 126 - Curvas TG/DTG da formulação F2 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$



O perfil térmico (TG/DTG) da formulação 2 (figura 126) é semelhante ao da formulação 1 (figura 125). Na curva TG/DTG da F2 e seu respectivo placebo, observam quatro etapas de perda de massa. A primeira e segunda relacionadas a lactose, a terceira etapa referem-se a decomposição dos excipientes lactose e do amido glicolato sódico. E quarta etapa decomposição da celulose. Na F2 não é visualizado a etapa de perda de massa para trissoralen em nenhuma concentração.

Figura 127 - Curvas TG/DTG da formulação F3 e seu placebo, obtidas sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$



Nas curvas TG/DTG da formulação 3 (F3) visualiza-se quatro etapas de perda de massa e para seu respectivo placebo apenas três etapas, conforme mostrado na figura 127. Nas curvas TG/DTG da F3 a primeira etapa é referente a desidratação da água presente no amido pré-gelatinizado, segunda etapa de perda de massa referente a etapa de volatilização do trissoralen, esta etapa não é visualizada no placebo, a terceira etapa está relacionado a decomposição do amido pré-gelatinizado e a última etapa é da decomposição de celulose. A etapa de perda de massa do fármaco identificada sendo altamente seletiva quando comparada aos eventos térmicos na faixa de temperatura de fusão do Tri em todas as concentrações da F3, com os valores descritos na tabela 42.

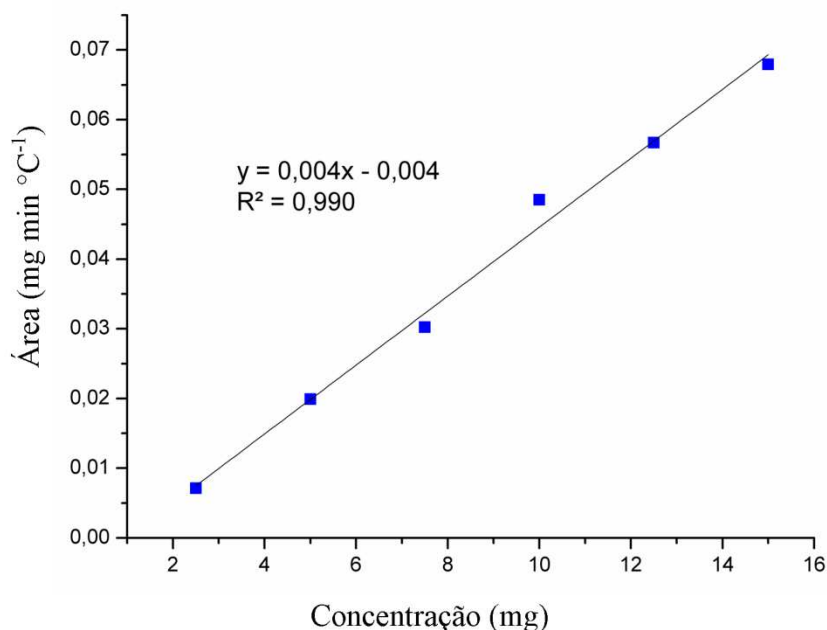
Tabela 42 – Dados térmicos (TG/DTG) referente a etapa de perda de massa para o trissoralen nas formulações 3 (F3), manipuladas em seis concentrações, sob atmosfera de N₂ e $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$

Concentração (mg)	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	$\Delta\text{Área}_p$ (mg min °C ⁻¹)	Δm (%)
2,5	175	220	210	0,0071	2
5	169	238	220	0,0198	5
7,5	177	239	228	0,0303	5
10	176	246	232	0,0485	7
12,5	179	248	235	0,0567	8
15	177	251	239	0,0679	9

Onde: T_i = temperatura inicial, T_f = temperatura final, T_p = temperatura de pico da DTG, $\Delta\text{Área}_p$ = variação da área do pico da DTG e Δm = variação de perda de massa
 Fonte: AUTOR, 2014

Com os dados apresentados na tabela 42 construiu-se a curva analítica ilustrada na figura 128, que relacionou as áreas dos picos (DTG) de perda de massa do trissoralen com as suas respectivas concentrações. Foi calculada a equação da reta bem como o seu coeficiente de correlação. O método apresentou uma boa linearidade ($R^2 = 0,992$) dentro da faixa de concentração analisada para a formulação 3 (F3). Também demonstrou ter seletividade através da análise das curvas TG/DTG do trissoralen, da F3 e do placebo. Não foi evidenciada qualquer etapa de perda de massa/pico (TG/DTG) nas curvas proveniente dos excipientes na região de volatilização referente ao fármaco, portanto, os excipientes da matriz não interferiram na etapa de perda de massa do tri na formulação 3 e os valores de T_i do fármaco e F3 foram muito semelhantes.

Figura 128 - Representação gráfica da curva analítica da formulação 3 (F3) de trissoralen obtida por DTG



Divergente de outro um estudo (de SOUZA *et al.*, 2013), na qual a curva TG mostrou que a etapa de perda de massa referente à decomposição do fármaco, carbonato de cálcio, foi menor que a amostra com a respectiva forma farmacêutica comprimido devido a presença de diferentes excipientes.

Neste estudo, diante dos dados TG/DTG da forma farmacêutica cápsulas das três formulações (F1, F2 e F3) só foi possível o cálculo dos parâmetros cinéticos da formulação 3, porque a F1 e F2 não se pode determinar a etapa de perda de massa do fármaco. Da mesma forma que Marian *et al.* (2013) mostraram que as curvas TG/DTG e DTA do produto farmacêutico comercial usados nas mesmas condições experimentais que a substância ativa (eritromicina) apresentou um perfil térmico diferente devido a presença de excipientes, o que os autores sugerem uma interação entre o fármaco e excipientes da formulação.

5.3.7 Estudo Cinético

As curvas TG/DTG obtidas em diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40 °C min⁻¹) para a forma farmacêutica cápsulas da formulação 3 (F3) manipuladas nas concentrações de 5 e 10 mg são apresentadas nas figuras de 129 e 130 e foram usadas para obter os parâmetros cinéticos.

Figura 129 – Curvas TG/DTG para formulação 3 na concentração de 5 mg ,em três razões de aquecimento, massa 8 mg, atmosfera de nitrogênio

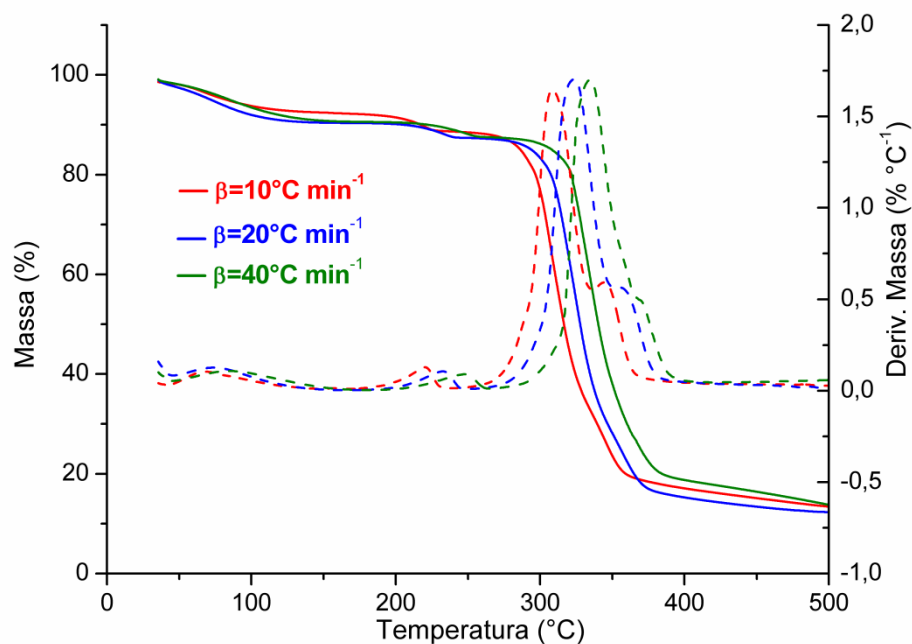
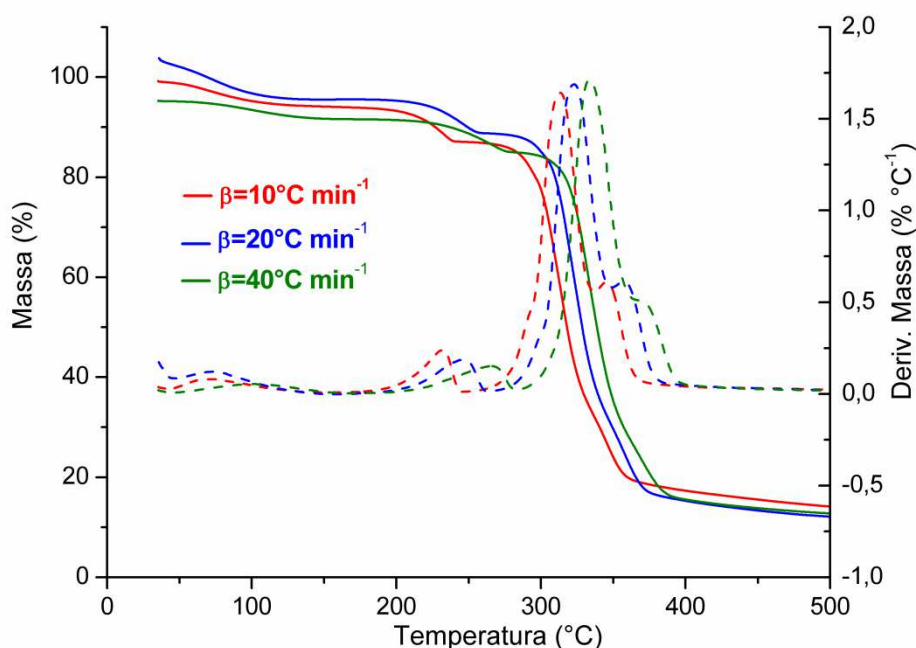


Figura 130 – Curvas TG/DTG para formulação 3 na concentração de 10 mg ,em três razões de aquecimento, massa 8 mg, atmosfera de nitrogênio



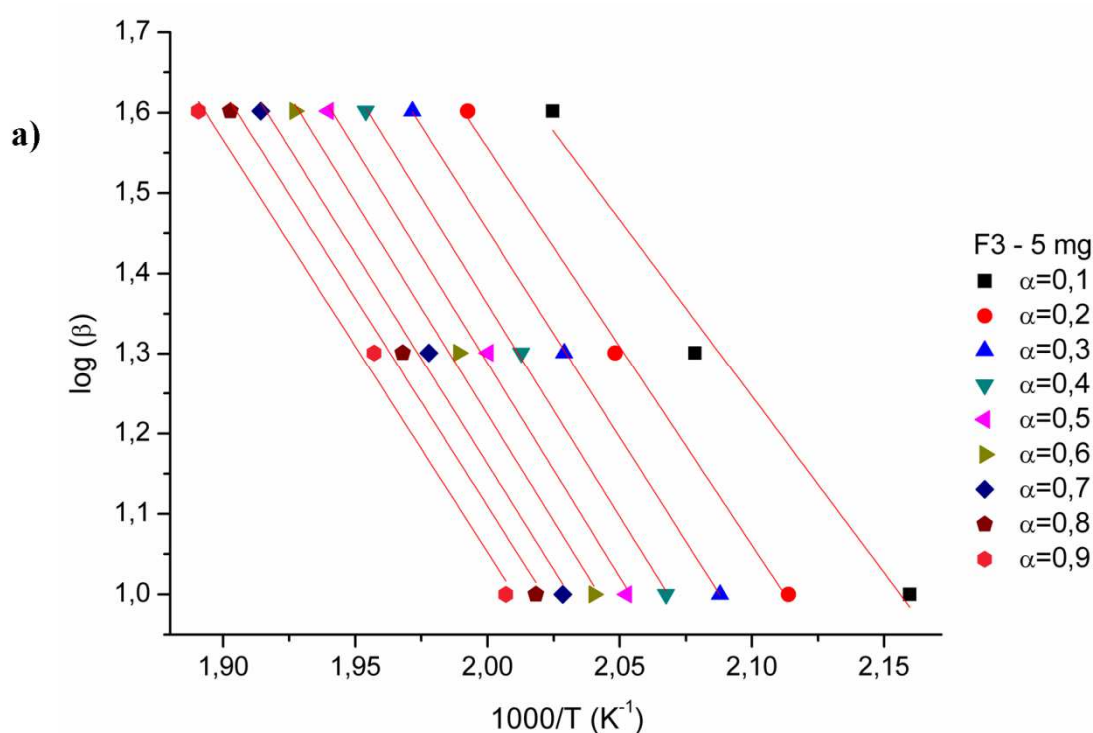
Conforme pode ser visto nestas figuras 129 e 130, mais precisamente a partir das curvas DTG, que estas mantêm as mesmas características das outras curvas de diferentes razões de aquecimento (β), sem qualquer significativa alteração (KOBELNILK *et al.*, 2013)

5.3.7.1 Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO)

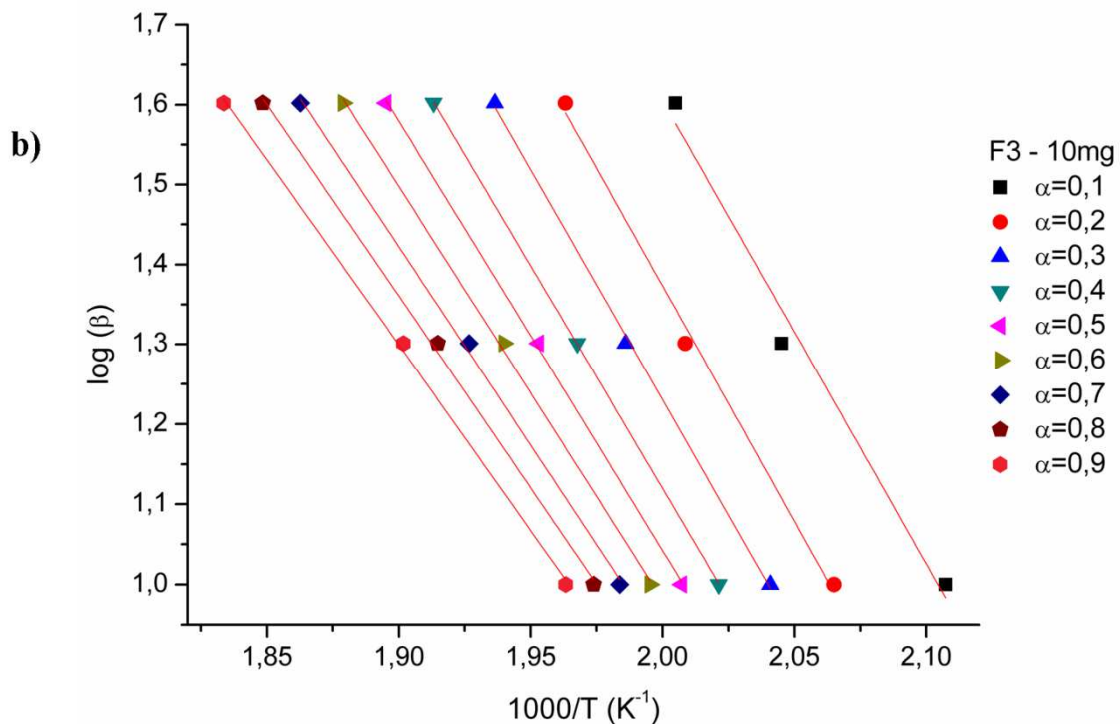
A energia de ativação (E) foi determinada a partir da inclinação linear da equação proposta por FWO através da representação gráfico ilustrada na figura 131 que mostra o logaritmo β em relação $1000/T$ dentro da faixa de conversão de $0,1 < \alpha < 0,9$ (VOLLI; PURKAIT, 2014).

Os resultados da análise dos gráficos de $\log \beta$ versus $1/T$ mostrados na figura 131 revelam que as linhas são praticamente paralelas para as várias taxas de aquecimento (AZIMI *et al.*, 2014).

Figura 131 – Diagrama isoconversional Flynn-Wall-Ozawa para formulação 3 de trissoralen: 5mg (a); 10 mg (b)



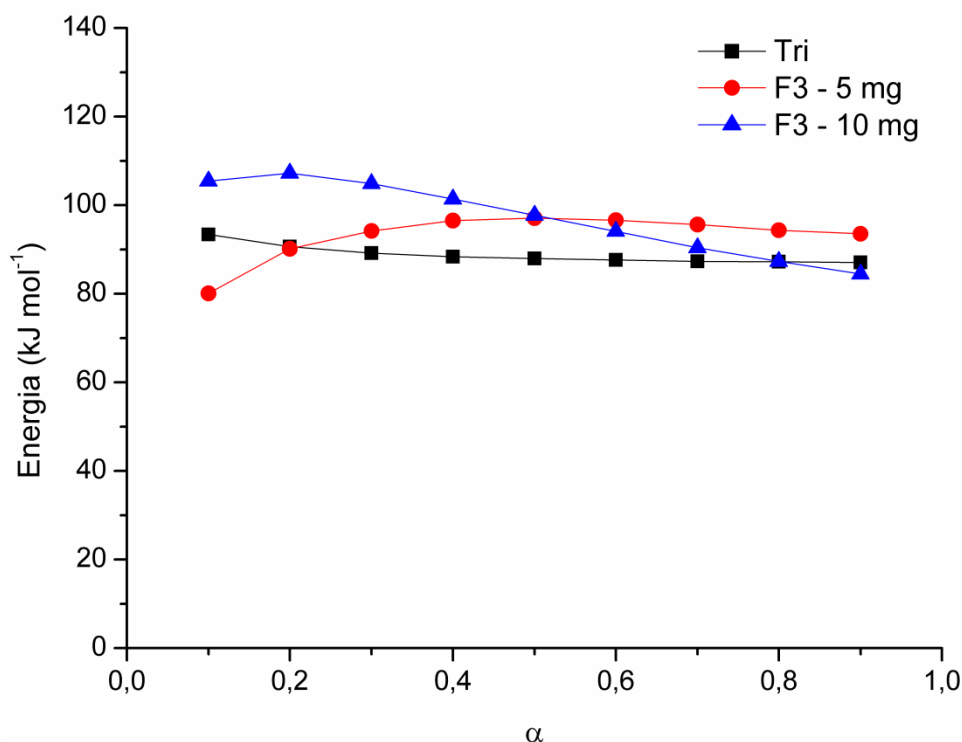
Continua...



A energia de ativação (E) que correspondem as diferentes conversões (α) determinado a partir da inclinação destas linhas são mostrados na figura 132 para o fármaco e a formulação 3 (F3-5mg e F3-10mg).

Na figura 132, pode-se observar que a energia de ativação (E) para amostras F3-5mg e F3-10mg obtidos através do método FWO, não apresentam um único valor para todas as conversões. De acordo com Azimi *et al.* (2014) se a E determinada muda com o aumento da conversão (α), conclui-se a existência de um mecanismo de reação complexa.

Figura 132 – Energia de ativação em função da conversão (α) para trissoralen e formulação



As energias de ativação e o coeficiente de correlação da etapa de perda de massa do trissoralen para o fármaco e formulação 3 determinadas pelo método de FWO em atmosfera de N_2 encontram-se resumidos na tabela 39 e o valor médio da E encontrada para Tri, F3-5mg e F3-10mg foi 88,7; 93,1 e 96,9 kJ mol^{-1} respectivamente. Portanto, a formulação 3 estudada apresentou um aumento da E em relação ao fármaco.

O valor da E calculada usando método de FWO para todas as amostras (Tabela 43) foi maior que $r=0,9$ (PITCHAIMARI; VIJAYAKUMAR, 2014), indicando uma boa correlação para a formulação estudada.

Tabela 43 – Energia de ativação e coeficiente de correlação obtidos pelo método FWO, para o trissoalen e a formulação 3

Conversão	Tri		F3 – 5 mg		F3 – 10 mg	
	E	r	E	r	E	r
0,1	93,35	0,9999	80,05	0,9731	105,43	0,9699
0,2	90,59	0,9998	90,09	0,9958	107,21	0,9920
0,3	89,11	0,9998	94,17	0,9999	104,89	0,9982
0,4	88,32	0,9998	96,49	0,9992	101,35	0,9999
0,5	87,89	0,9998	97,06	0,9968	97,72	0,9992
0,6	87,57	0,9998	96,60	0,9941	94,10	0,9985
0,7	87,32	0,9998	95,59	0,9915	90,37	0,9979
0,8	87,18	0,9998	94,35	0,9890	87,31	0,9978
0,9	87,05	0,9998	93,54	0,9865	84,48	0,9983

Ea = energia de ativação (kJ mol^{-1}); r = coeficiente de correlação.

Fonte: AUTOR, 2014

5.3.7.2. Métodos de Coats-Redfern, Madhusudanan, Horowitz-Metzger e Van Krevelen

Os dados cinéticos obtidos através dos métodos propostos por Coats e Redfern (1964) e Madhusudanan *et al.* (1993) Van Krevelen *et al.* (1951), Horowitz e Metzger (1963), para a formulação 3 estão apresentados nas tabelas 44 e 45. Onde: β = razão de aquecimento; n=ordem de reação; E=energia de ativação; A=fator de frequência, r=coeficiente de correlação.

Tabela 44 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a formulação 3 de trissoralen (5 mg), pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,27	0,20	0,40	0,19
	E (kJ mol ⁻¹)	123,1917	120,8080	143,2071	126,5912
	A (s ⁻¹)	9,14 x10 ¹⁰	5,15 x10 ¹⁰	1,71 x10 ¹³	4,99 x10 ¹⁶
	r	1,0009	1,0006	0,9999	0,9967
20°C min ⁻¹	n	0,77	0,83	0,87	0,86
	E (kJ mol ⁻¹)	180,6473	184,2749	202,3367	193,8508
	A (s ⁻¹)	1,38 x10 ¹⁷	3,63 x10 ¹⁷	2,56 x10 ¹⁹	9,24 x10 ²³
	r	0,9997	0,9999	0,9999	1,0001
40°C min ⁻¹	n	0,95	0,91	1,01	1,05
	E (kJ mol ⁻¹)	172,2260	170,1355	192,4279	180,0366
	A (s ⁻¹)	1,01 x10 ¹⁶	6,31 x10 ¹⁵	9,33 x10 ¹⁷	1,78 x10 ²²
	r	1,0001	1,0001	0,9999	0,9835

Fonte: AUTOR, 2014

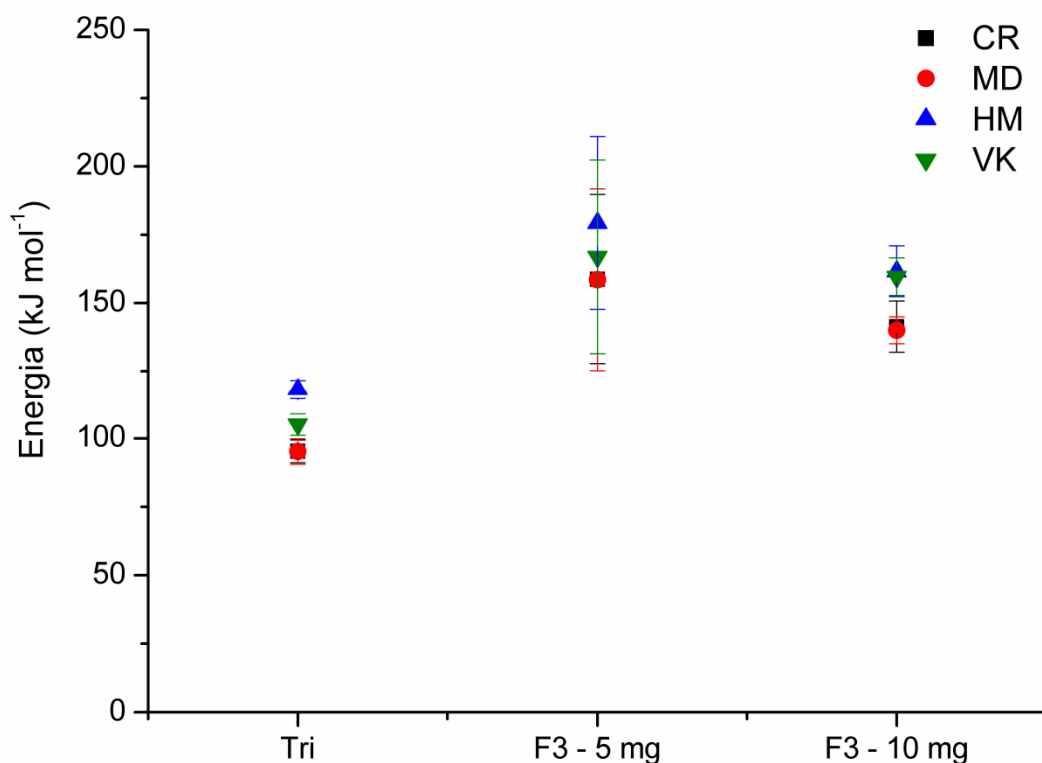
Tabela 45 - Parâmetros cinéticos não-isotérmicos obtidos para a formulação 3 de trissoralen (10mg), pelas equações de CR, MD, HM e VK

β	Parâmetro	Método			
		CR	MD	HM	VK
10°C min ⁻¹	n	0,27	0,38	0,39	0,47
	E (kJ mol ⁻¹)	130,59	135,10	150,91	152,28
	A (s ⁻¹)	2,80 x 10 ¹¹	9,55 x 10 ¹¹	4,80 x 10 ¹³	1,68 x 10 ¹⁹
	r	1,0014	1,0014	0,9999	1,0205
20°C min ⁻¹	n	0,79	0,71	0,80	0,82
	E (kJ mol ⁻¹)	148,33	144,83	165,27	165,87
	A (s ⁻¹)	2,03 x 10 ¹³	8,88 x 10 ¹²	1,02 x 10 ¹⁵	3,77 x 10 ²⁰
	r	1,0002	1,0003	0,9999	1,0245
40°C min ⁻¹	n	1,44	1,27	1,49	1,38
	E (kJ mol ⁻¹)	144,89	139,91	168,42	160,47
	A (s ⁻¹)	7,55 x 10 ¹²	2,33 x 10 ¹²	9,64 x 10 ¹⁴	8,24 x 10 ¹⁹
	r	1,0002	1,0001	0,9999	1,0216

Fonte: AUTOR, 2014

Ao analisar a E da formulação 3 (F3), tabela 44 e 45, nota-se que os valores calculados pelos métodos Coats-Redfern (CR) e Madhusudanan (MD) se correlacionam, assim como também há correlação entre os métodos de Horowitz-Metzger (HM) e Van Krevelen (VK).

Figura 133 – Energias de ativação média obtidas para o trissoralen e a formulação 3 (5 e 10 mg), pelas equações de CR, MD, HM e VK



Observa que os valores da E da formulação 3 (F3-5mg e F3-10mg) obtidos pelo método *fitting*, figura 133, foram maiores do que para o fármaco, este está em concordância com os resultados obtidos pelo método isoconversional proposto por FWO, conforme figura 132 .

5.3.8.3 Determinação do mecanismo de reação

Os resultados da comparação dos parâmetros cinéticos obtidos pela aplicação de funções de $g(\alpha)$ à equação de Coats e Redfern (1964) para o trissoralen e formulação 3 obtidas em atmosfera de nitrogênio estão apresentadas nas figuras 134 e 135.

Figura 134 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para o trissoralen e formulação 3 na concentração de 5 mg

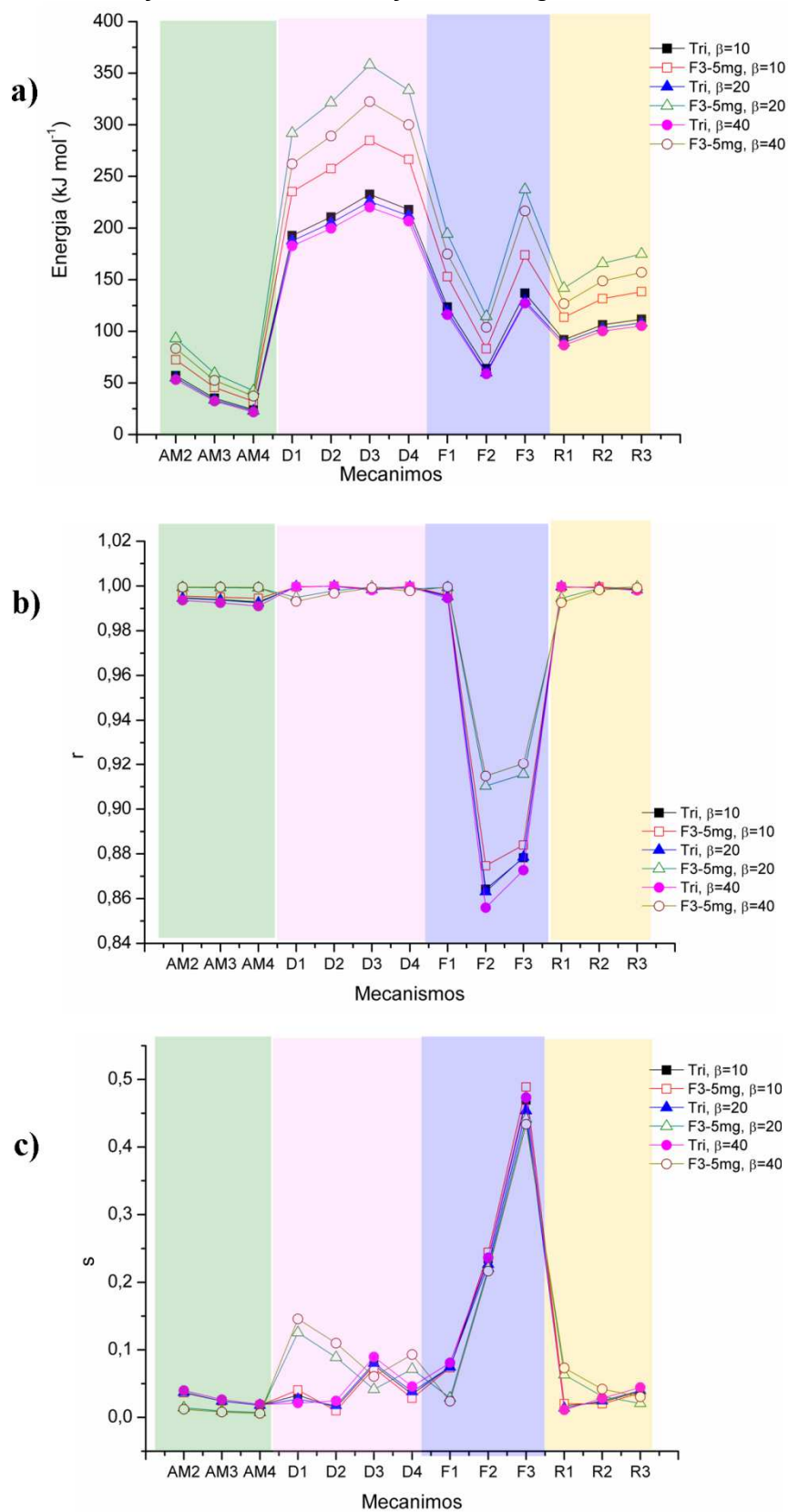
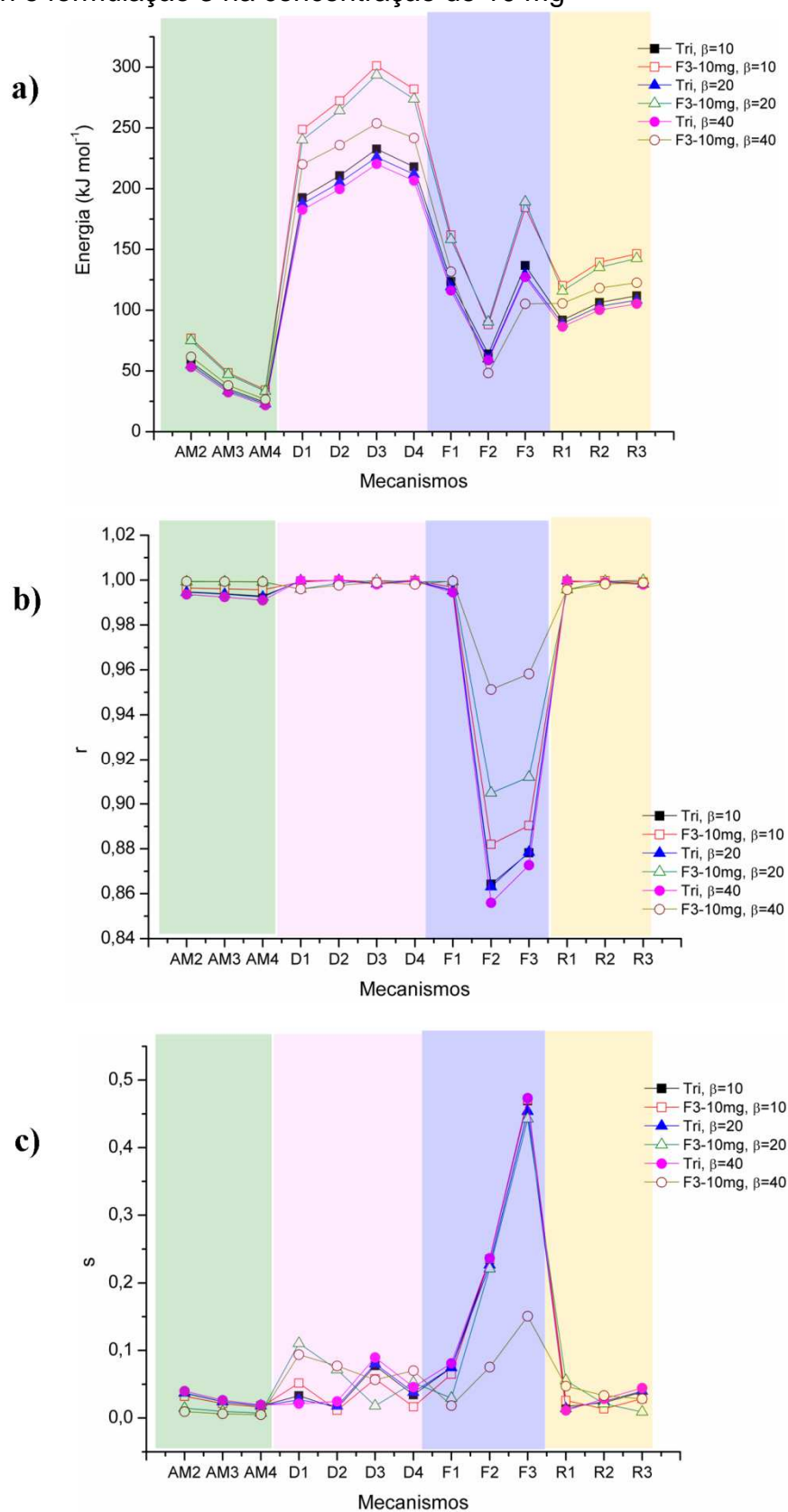


Figura 135 – Energia de ativação (E); coeficiente de correlação linear (r) e desvio padrão (s) obtidos pela aplicação de funções $g(\alpha)$ à equação de Coats-Redfern para o trissoralen e formulação 3 na concentração de 10 mg



A escolha do mecanismo que melhor descreve a reação de transformação térmica das amostras em estudo foi realizada com base nos dados de coeficiente de correlação (r) e desvio padrão (s). Dentre os modelos estudados, o escolhido foi aquele que apresentou maior coeficiente de correlação e menor desvio padrão. A escolha de um determinado modelo, porém, não descarta os demais, haja vista, estes apresentarem valores para os parâmetros cinéticos bastante próximos (LOPES, 2005).

Para a formulação 3 os modelos que melhor se ajustaram foram R2 e R3.

Da mesma forma que os resultados obtidos para o fármaco, a formulação 3 (F3-5mg e F3-10mg) apresentou o menor valor de energia de ativação para o modelo de nucleação – Avrami (AM2, AM3, AM4) em todas as razões analisadas, apresentou o maior valor para o modelo de difusão (D1, D2, D3 e D4) (figuras 135,136). E os mecanismos F2 e F3 apresentaram o menor valor de coeficiente de correlação linear (r) e o maior valor de desvio padrão (s) em relação aos demais mecanismos.

Neste trabalho foram utilizados os métodos *fitting* e isoconversional para calcular os parâmetros cinético do fármaco e da formulação. Tita, Fúlias e Tita (2011) também aplicaram em seus estudos estes dois métodos, no entanto, só determinaram a cinética para o fármaco cetoprofeno, porque as curvas analíticas (TG/DTG) do comprimido mostraram a existência de um processo complexo de decomposição e não permitiu determinar a etapa de perda de massa do fármaco.

6 CONCLUSÃO

O comportamento térmico avaliado por DSC, DTA, DSC-fotovisual e TG/DTG aplicados na caracterização do fármaco - trissoralen mostraram que o mesmo apresenta um evento de fusão, seguido da volatilização. Através dos ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento do Tri observou-se a fusão, recristalização e fusão, respectivamente, sendo possível medir a temperatura, entalpia deste processo de fusão/cristalização nos sistemas não-herméticas e herméticas.

As técnicas não-térmicas tais como microscopia óptica, microscopia eletrônica de varredura, cromatografia líquida, difração de raio-X, e espectroscopia do infravermelho, na qual para esta última foi analisada estatisticamente pelo coeficiente de correlação de Pearson indicam que a amostra do Tri ao sofrer estresse térmico até a temperatura de 260 °C, não apresentou alterações significativas na estrutura química.

O estudo cinético de decomposição não-isotérmico utilizando os métodos isoconversional e *fitting* avaliaram o comportamento térmico cinético em atmosfera de nitrogênio e ar sintético para o Tri. E os resultados encontrados para ambos os métodos apresentaram poucas variações entre atmosfera inerte e oxidante. Os modelos R1, R2 e R3, com bom ajuste dos dados termogravimétricos não-isotérmico foi observado para ambas as atmosferas.

O estudo cinético isotérmico para o Tri demonstrou que este fármaco apresenta uma boa estabilidade térmica e que os dois modelos utilizados, $\ln t \times 1/T$ e $\ln k \times 1/T$, mostraram concordância entre si. Os dados cinéticos isotérmicos para o fármaco mostrou que o modelo de ordem zero apresentou o melhor ajuste ($r=0,999$). Da mesma forma que os resultados obtidos para TG dinâmica, na qual o trissoralen também demonstrou ser de ordem zero.

As investigações termoanalíticas (DSC e TG/DTG) para avaliar a compatibilidade das misturas binárias (MB) na proporção 1:1 entre o trissoralen e os excipientes não revelou qualquer interação entre fármaco e aerosil, amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio, croscarmelose de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose ou manitol. Entretanto observou-se interação da mistura binária com lauril sulfato de sódio.

Em todos os difratogramas das MB observou-se a presença do pico de difração principal característica do trissoralen em aproximadamente 13° (2θ) bem como os picos secundários, indicando que a presença de excipientes não alterou a cristalinidade do fármaco mesmo na presença de excipientes de caráter amorfo como aerosil, amido pré-gelatinizado, amido glicolato sódico, celulose e croscarmelose. Assim como o aquecimento destas amostras não alterou o comportamento da MB.

A análise qualitativa do espectro infravermelho médio das MB nas temperaturas ambiente e aquecidas a 240 e 260°C mostrou que todas as bandas de absorção características do fármaco estavam presentes nestas misturas. O que sugere que a incompatibilidade observada com lauril sulfato sódico foi interação física e não química.

Os valores de energia de ativação calculados pelo método isoconversional modelo FWO e métodos *fitting* (CR, MD, HM e VK) da MB trissoralen + amido glicolato sódico e Trissoralen + Lactose apresentaram valores superiores àqueles determinados para o fármaco isolado. E estas MB apresentaram uma alteração nas energias de ativação, ordem de reação e nos mecanismos, com um bom ajuste dos dados termogravimétricos não-isotérmico para os modelos AM2, AM3 e AM4.

A difração de raio X e as técnicas térmicas (DSC e TG/DTG) mostraram-se como novas alternativas analíticas para identificação do trissoralen na forma farmacêutica estudada. A identificação do fármaco nas cápsulas pode ser realizada sem qualquer conhecimento dos outros ingredientes da formulação.

A partir dos resultados de DSC das três formulações, foi possível identificar o fármaco em todas, no entanto, a F3 apresentou o pico de fusão característico do trissoralen desde a menor concentração e com os valores de T_{onset} e T_{pico} mais próximos aos valores do fármaco isolado. A F3 foi a única formulação que se observou a etapa de perda de massa do fármaco presente nas cápsulas através da TG/DTG.

As técnicas termoanalíticas (DSC e TG/DTG) mostraram ser metodologias promissoras para quantificação do trissoralen pela linearidade obtida, seletividade, não uso de solventes, sem preparo de amostra, rapidez e praticidade.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAZEQ et al. Thermoanalytical study and purity determination of azelastine hydrochloride and emedastine difumarate. **Pharmaceutica Analytica Acta**. v.3, n.8, p.1-4, 2012.
- AIGNER, Z., et al. Compatibility studies of aceclofenac with retard tablet excipients by means of thermal and FT-IR spectroscopic methods. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.104, p.265–271, 2011.
- ALBERS, A. P. F., et al. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v.48, n.305, p.34-37, 2002.
- ALHALAWEH A, et al. Theophylline cocrystals prepared by spray drying: Physicochemical properties and aerosolization performance. **AAPS PharmSciTech**.,v.14, n.1, p.265-76. 2013.
- AMORIM, S. R.; KLIER, A. H.; ANGELIS, L. H. D. Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 3, p. 234-242, 2013.
- AMORIN, P.H.O. **Caracterização térmica e estudo de polimorfismo de fármacos anti-hipertensivo da classe dos β -bloqueadores: Nadolol e atenolol**. Dissertação (Mestrado). USP, São Carlos - Brazil. 2012.
- AL-NAHARY, T.T., et al. Thermal stability of anti-rheumatic pharmaceutical drugs parecoxib sodium and valdecoxib. **Journal of Saudi Chemical Society**, v.16, p.177–182, 2012.
- ALVES, R., et al. Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.46, n.2, p.343-351, 2010.
- ALLEN, L.V. Jr, Dosage Form Design and Development. **Clinical Therapeutics**. v. 30, n.11, p.2102-2111, 2008.
- ALSHEHRI, S. M.; AL-FAWAZ, A.; AHAMAD T. Thermal kinetic parameters and evolved gas analysis (TG–FTIR–MS) for thiourea–formaldehyde based polymer metal complexes. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v.101, p. 215–221, 2013.
- ANNAMALAI, R., et al. Trimethoxypsoralen in vitiligo. **International Journal of Dermatology**, v.15, n.9, p.690-693, 1976.
- ARAGÃO C. F. S., FILHO J. M. B.; MACÊDO R. O. Thermal characterization of warifteine by means of tg and a dsc photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 185-191, 2001.

ARAGÓN, A. C. LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN OFTALMOLOGÍA: UNA NECESIDAD TERAPÉUTICA. **Archivos de la Sociedad española de oftalmología**, v. 81, p. 631-632, 2006.

ARAÚJO, A.A.S., et al. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**. v.260, p.303–314, 2003.

ARAÚJO C. R.; MOTHÉ C. G. Uso de programa computacional aliado às técnicas de análise térmica para determinação de parâmetros cinéticos de compósitos de PU/fibra de curauá. **Revista Analytica**, n. 04, p.37-44, 2003.

ARAÚJO, C.R. **Cinética de decomposição térmica de compósitos poliméricos com fibras de curauá**. Tese de Doutorado. Escola de Química. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

ARORA, S.; KAUR, P. KUMAR M. Thermal and dissolution studies of cefpodoxime proxetil drug and tablets. **Der Pharma Chemica**, v.3, n.1, p.144-155, 2011.

ARORA, S., et al. Thermal studies of some biological active oxadiazoles. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.111, p.17–25, 2013.

ATTIA. A.K.; ABDEL-MOETY, M.M. Thermoanalytical investigation of terazosin hydrochloride. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v.3, n.1, p.147-152, 2013.

ATTIA, A.K.; ABDEL-MOETY MM, ABDEL-HAMID SG. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. **Arabian Journal of Chemistry**, 2012. doi: dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.08.006.

ATTIA AK, et al. Thermoanalytical study of alfuzosin HCL. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v.4, n.3, p.101-105, 2012.

AUCAMP, M., et al. Physicochemical properties of amorphous roxithromycin prepared by quench cooling of the melt or desolvation of a chloroform solvate. **AAPS PharmSciTech**, v.13, n. 2, p.467-476, 2012.

AZIMI, H.R. et al. The non-isothermal degradation kinetics of SteMMA copolymers. **Polymer Degradation and Stability**, v.99, p.240-248, 2014.

BACON K. Differential thermal analysis of high polymers. II. Effects of diluents on melting behavior of polyethylenes. **Journal of Polymer Science**, v.50, p.79–86, 1961.

BADALKUMAR. R. P., et al. Formulation development & evaluation of cefpodoxime proxetil dispersible tablets. **International Journal of Drug Development & Research**. v. 4, n. 2, p.124-131, 2012.

BARBADILLO, F., et al. Evaluating the logistic mixture model on real and simulated tg curves. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.87, n.1, p.223–227, 2007.

- BARRENECHE C. et al. Effect of D-mannitol polymorphism in its thermal energy storage capacity when it is used as PCM. **Solar Energy**, v. 94, p. 344–351, 2013.
- BASSI, M. Estimation of the vapor pressure of PFPEs by TGA. **Thermochimica Acta**, v. 521, p. 197–201, 2011.
- BASTOS, M. O.; FRIEDRICH R. B.; BECK R. C.R. Effects of Filler-Binders and Lubricants on Physicochemical Properties of Tablets Obtained by Direct Compression: A 2² Factorial Design. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n.4, p. 578-83, 2008.
- BATISTUZZO J. A. DE O.; ITAYA M.; ETO Y. Capítulo XV: Princípios ativos para uso em dermatologia. **Formulário médico farmacêutico**. 4^a edição. Pharmabooks, São Paulo, 2011.
- BENOIT, P.M.D.; FERRILLO, R. G.; GRANZOW, A. H. Kinetic applications of thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis**, p. 869-877, 1985.
- BERTOL, C. D. et al. Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, p.187–192, 2010.
- BERNARDI, L.S., et al. Characterization of venlafaxine hydrochloride and compatibility studies with pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**.v. 97, p. 729–733, 2009.
- BEZJAK A.; KURAJICA, S.; SIPUSIC, J. A new approach to solid-state reactions kinetics analysis:the application of assisting functions to basic equations for isothermal conditions. **Thermochimica Acta**, v.386, p.81–90, 2002.
- BETHEA, D., et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy:50 years of science and medicine. **Journal of Dermatological Science**, v.19, p.78-88, 1999.
- BERNARDI, L.S., et al. Solid-state evaluation and polymorphic quantification of venlafaxine hydrochloride raw materials using the Rietveld method. **Talanta**. v.15; n.117, p.189-195, 2013.
- BHIMTE N. A.; TAYADE P. T. Evaluation of Microcrystalline Cellulose Prepared From Sisal Fibers as a Tablet Excipient: A Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2007.
- BLANCO M.; PEGUERO, A. Analysis of pharmaceuticals by NIR spectroscopy without a reference method. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 10, p.1127-1136, 2010.
- BOGDANI E., et al. Determination of equilibrium solid/vapour pressure values of frozen organic formulations used in drugs freeze-drying processes by the thermogravimetric method. **European Drying Conference - EuroDrying'2011**. Palma. Balearic Island, Spain, 26-28 October 2011.

BOLHUIS, G.K.; ZUURMAN, G.; te WIERIK H.P. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 5, p. 63–69, 1997.

BORBA P. A. A. et al. Pharmaceutical approaches involving carvedilol characterization, compatibility with different excipients and kinetic studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2014. DOI 10.1007/s10973-014-3640-7.

BRUNI, G., et al. Compatibility of paroxetine hydrochloride and GW597599B Aphysico-chemical approach. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 108, p. 381–388, 2012.

BÖER T. M., et al. Correlation of thermal analysis and pyrolysis coupled to GC–MS in the characterization of tacrolimus. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.73, p.18– 23, 2013.

BOIRET, M.; MEUNIER L.; GINOT Y. M. Tablet potency of Tianeptine in coated tablets by near infrared spectroscopy: Model optimisation, calibration transfer and confidence intervals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, p. 510–516, 2011.

BONFILIO R. et al. Analysis of chlorthalidone polymorphs in raw materials and tablets and the effect of forms I and II on the dissolution properties of drug products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.88, p. 562–570, 2014.

BOROWSKA, K., et al. PAMAM dendrimers as solubilizers and hosts for 8-methoxypsoralene enabling transdermal diffusion of the guest. **International Journal of Pharmaceutics**, v.398, p.185–189, 2010.

BOTTOM R. Chapter 3 - Thermogravimetric Analysis. IN: **Principles and applications of thermal analysis**. Edited by Paul Gabbott. Blackwell Publishing. 2008.

BRAGA, M.M.; MACHADO J.C. Estudo da cinética de desidratação do tris(malonato)ferrato (III) de potássio tri-hidratado por análise termogravimétrica. **Química Nova**, 13(1) 1990, 17-20.

BRASIL. ANVISA. Resolução – RE nº1, de 29 de julho de 2005. Determina a publicação do Guia para a realização de estudos de estabilidade. **D.O.U. - Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopéia Brasileira**. Volume 1. 5ª edição, p.1-546, 2010.

BRASIL. Resolução RDC nº67, de 08/10/2007 – **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias**. ANVISA.

BRASIL. RESOLUÇÃO-RDC Nº 96, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2008. **Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.** ANVISA.

BRASIL. **Manipulados.** Publicado em 16/04/2012. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/manipulados>. Acesso em: 15/02/2014.

BRITAIN, H.G. Polymorphism and solvatomorphism 2010. **Journal of pharmaceutical Science.** v. 101, n.2, p. 464-484, 2012.

BROWN ME. 1988. **Introduction to thermal analysis: techniques and applications.** London: Chapman and Hall, pp 127–151.

BURNHAM, L.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K. Calculation of the vapor pressure-temperature relationship using thermogravimetry for the drug allopurinol. **Thermochimica Acta**, v.367-368, p.15-22, 2001.

CALIANDRO R.; PROFIO G. D.; NICOLOTTI O. Multivariate analysis of quaternary carbamazepine–saccharin mixtures by X-ray diffraction and infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.78– 79 269– 279, 2013.

CARVALHO, L. C. **Estudos termoanalíticos dos edulcorantes acessulfame-K, aspartame, ciclamato, esteviosídeo e sacarina.** Dissertação (Mestrado) 2007, USP, São Carlos.

CARVALHO L. C. et al. Thermoanalytical studies of some sweeteners. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, p. 359–365, 2009.

CERESOLE, R., et al. Drug-excipient compatibility studies in binary mixtures of avobenzon. **Journal of Cosmetic Science.** v.64, n.5, p.317-328, 2013.

CHADHA, R.; BHANDARI S.. Drug–excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v.87, p. 82-97, 2014.

CHADHA R. et al. Valsartan inclusion by methyl- β -cyclodextrin: Thermodynamics, molecular modelling, Tween 80 effect and evaluation. **Carbohydrate Polymers**, v. 103, p. 300– 309, 2014.

CHAVES L.L.; et al. Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.111, p.2179–2186, 2013.

CHAVES, A.C. **Síntese, estudo cinético e análise microestrutural do sistema cério-níquel obtido pelo método pechini.** Tese (doutorado). Programa de pós-graduação em ciência e engenharia de materiais. Centro de Ciências exatas e da terra. UFRN, Natal. 2009.

CHAKRABARTI SG, et al. Determination of trimethylpsoralen in blood, ophthalmic fluids, and skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v.79, n.6, p.374-377, 1982.

CHATTERJEE, K; *et al.* Estimating vapor pressure curves by thermogravimetry: a rapid and convenient method for characterization of pharmaceuticals. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.**, v.54, n.2, p.171-180, 2002.

CHATTERJEE, K.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K.S. Calculation of vapor pressure curves for hydroxy benzoic acid derivatives using thermogravimetry. **Thermochimica Acta**, v.392–393, p.107–117, 2002.

CHENG SZD, et al. Thermal analysis: the next two decades. **Thermochimica Acta**, v.355, p.59-68, 2000.

CESTARI, T. F.; PESSATO S.; CORREA G. P. Fototerapia – aplicações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.82, n.1, p.5-6, 2007.

CHIMICHI S, et al. A convenient synthesis of psoralens. **Tetrahedron**. v.58, p.4859-4863, 2002.

CIDES LCS, et al. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 84, p. 441–445, 2006.

COATS A. W.; REDFERN J. P. Kinetic Parameters from Thermogravimetric Data. **Nature**, v.201, 68, 1964.

COLLIER JW, et al. Influence of formulation and processing factors on stability of levothyroxine sodium pentahydrate. **AAPS PharmSciTech**. v. 11, p.818-825, 2010.

CONCEIÇÃO, M.M. et al. Dynamic kinetic calculation of castor oil biodiesel. **Journal of thermal and calorimetry**, v. 87, p. 865-869, 2007.

COSTA, S. P. M. et al. Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. **Thermochimica Acta**. v. 562, p. 29–34, 2013.

COVEN, T.R., et al. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v.15, n.1, p.22-27, 1999.

DAI L. et al. Study on thermal degradation kinetics of cellulose-graft-poly(L-lactic acid) by thermogravimetric analysis. **Polymer Degradation and Stability**, v. 99, p. 233-239, 2014.

DANIEL, J. S. P., et al. Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. **Thermochimica Acta**, v.568, p.148– 155, 2013.

- DAVOUDI et al. Stability study of the gastric floating dosage form of capecitabine. Stability study of the gastric floating dosage form of capecitabine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013. DOI 10.1007/s10973-013-3540-2
- de SOUZA S. P. M. C. et al. Determination of calcium content in tablets for treatment of osteoporosis using thermogravimetry (TG). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 1965–1970, 2013.
- DE SOUZA, K. C. D. **Preparação e caracterização de estruturas polimórficas da tolbutamida e nifedipina**. Dissertação. Pós-Graduação em Química, Universidade Federal Fluminense. Niterói. 2005.
- DEENI, Y.Y., et al. Cytochrome P450 CYP1B1 interacts with 8-methoxypsoralen (8-MOP) and influences psoralen-Ultraviolet A (PUVA) sensitivity. **PLoS One**. v.8, n.9, p. 1-7, 2013.
- DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M.; DHARWADKAR S. R. Preformulation compatibility studies of etamsylate and fluconazole drugs with lactose by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 71, p.651–658, 2003.
- DESAI S.R.; DHARWADKAR S. R.. Study of polymorphic transformation of ornidazole drug by differential scanning calorimetry and other complementary techniques. **Acta Polonae Pharmaceutica - DrugResearch**, v. 65, n. 4, p. 409-413, 2008.
- DESAI S. R.; DHARWADKAR S. R. Study of process induced polymorphic transformations in fluconazole drug. **Acta Polonae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 66, n. 2, p. 115-122, 2009.
- DUARTE I.; BUENSE R.; KOBATA C. Fototerapia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.81, n.1, p.74-82, 2006.
- DUMOULIN, Y.; ALEX, S.; SZABO, P.; CARTILIEI, L.; MATEESCU, M.A. Cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis. **Carbohydrate Polymers**, v. 37, p.361-370, 1998.
- DUNJIA, W.; ZHENG DONG, F.; LIANYING, L. Thermal behavior and non-isothermal kinetics of the polyoxometalate of ciprofloxacin with tungstophosphoric acid. **Journal of Wuhan University of Technology-Mater**. v.22, n.2, p.240-244, 2007.
- DUTTA A. K.; STODGHILLS. P.; WYANDT C. M. Physicochemical characterization of NPC 1161C, a novel antimalarial 8-aminoquinoline, in solution and solid state. **AAPS PharmSciTech**. v.12, n.1, p.177–191, 2011.
- EDGE S. et al. Chemical characterisation of sodium starch glycolate particles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 240, p. 67–78, 2002.

FALCONER, J.R., et al. Preparation and characterization of progesterone dispersions using supercritical carbon dioxide. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. 2013, doi:10.3109/03639045.2013.768630.

FANDARUFF, C., et al. Thermal behavior and decomposition kinetics of efavirenz under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2013. DOI 10.1007/s10973-013-3306-x.

FALABELLA, R.; BARONA, M.I. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v.22, n.1, p.42-65, 2009.

FANG, J.Y., et al. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: Solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 633–640, 2008.

FÉLIX-RIVERA H., et al. Triacetone triperoxide thermogravimetric study of vapor pressure and enthalpy of sublimation in 303–338K temperature range. **Thermochimica Acta**, v. 514, p. 37–43, 2011.

FELSTEN, L. M.; ALIKHAN A.; PETRONIC-ROSIC V. Vitiligo: A comprehensive overview. Part II: Treatment options and approach to treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**.v. 65, p.493-514, 2011.

FERNANDES, A. J. D.. **Fosfatos de cálcio mesoporosos e como nanocompósitos com sílica: síntese, caracterização e ensaios de liberação controlada de fármaco**. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Química. João Pessoa - PB – Brasil, Setembro, 2011.

FERNANDES FHA, et al. Thermal characterization of dried extract of medicinal plant by DSC and analytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.113, p.443–447, 2013.

FERREIRA A. de O. Capítulo 3. Excipientes e Adjuvantes Farmacotécnicos. **Guia Prático da Farmácia Magistral**, Editora: PHARMABOOKS, 2011.

FERRERO C. et al. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 147, p. 11-21, 1997.

FORD, J. L.; MANN T. E. Fast-Scan DSC and its role in pharmaceutical physical form characterisation and selection. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.64, p.422–430, 2012.

FREIRE FD, et al. Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 97, p. 355–357, 2009.

FRIZON, T. **Comportamento molecular da hidroquinona em preparações farmacêuticas**. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica, Universidade Estadual de Goiás, Goiânia, 2010.

FUJISHIROA, F.; OKUDAB, K.; HASHIMOTO T. Evidence of variation of oxide ion content in structural phase transition of $Ba_2Fe_2O_{5+n}$ observed by simultaneous TG-DTA-MS measurements. **Thermochimica Acta**, v.574, p.151– 153, 2013.

FULIAS, A., et al. Physico-chemical solid-state characterization of pharmaceutical pyrazolones: An unexpected thermal behavior. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.81– 82, p.44– 49, 2013a.

FULIAS, A., et al. Comparative kinetic analysis on thermal degradation of some cephalosporins using TG and DSC data. **Chemistry Central Journal**, 2013b;7:70. doi:10.1186/1752-153X-7-70.

GARG, B.J., et al. Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**. v.76, n.3, p.231-238, 2010.

GEORGIEVA, V.; ZVEZDOVA D.; VLAEV L.. Non-isothermal kinetics of thermal degradation of chitin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.111, p.763–771, 2013.

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

GIRON, D. Applications of Thermal Analysis and Coupled Techniques in Pharmaceutical Industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v.68, n.2, p.335-357, 2002.

GOPINATH, R.; NAIDU, R.A.S. Pharmaceutical preformulation studies – Current Review. **International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives**; v.2, n.5, p.1391-1400, 2011.

GOMBÁS. Á. et al. Quantitative determination of crystallinity of α -lactose monohydrate by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 503-510, 2002.

GOMES. A. P. B.; et al.. Development of thermogravimetric method for quantitative determination of ketoconazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v.91, n.1, p.317-321, 2008.

GOMES. A. P. B.; FREIRE F. D. ; ARAGÃO C. F. S. Determination of vapor pressure curves of warifteine and methylwarifteine by using thermogravimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v.108, p.249–252, 2012.

GOMES, E.C.L.; et al. Chemical interactions study of antiretroviral drugs efavirenz and lamivudine concerning the development of stable fixed-dose combination formulations for AIDS treatment. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.24, n. 4, p.573-579, 2013.

GRANDELLI, H.E., et al. Inclusion complex formation of β -cyclodextrin and naproxen: a study on exothermic complex formation by differential scanning calorimetry.. **The Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**. 2012. DOI 10.1007/s10847-012-0241-6.

GUO, Y.; SHALAEV, E.; SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. **Trends in Analytical chemistry**, v.49, p.137–144, 2013.

GUPTA PS, SHARMA V, PATHAK K. Melt sonocrystallized piroxicam for oral delivery: particle characterization, solid state analysis, and pharmacokinetics. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, p. 17-32, 2013.

HADJIPAVLOU-LITINA, D., et al. Trioxsalen derivatives with lipoxygenase inhibitory activity. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v.24, n.6, p.1351-1356, 2009.

HAINES PJ, READING M, WILBURN FW. Differential thermal analysis and differential scanning calorimetry.M.E. Brown, editor. **Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry**. Chapter 5. v.1 Principles and Practice. Elsevier Science. 1998. pp.279-361.

HANNUKSELA-SVAHN A., et al. Trioxsalen Bath PUVA Does Not Increase the Risk of Squamous Cell Skin Carcinoma: A Joint Analysis of 1124 Swedish and Finnish Patients Followed Up for 10 Years. **Skin Cancer and UV Radiation**, p. 434-439, 1997.

HANNUKSELA-SVAHN, A., et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v.141, n.3, p.497-501, 1999.

HAQUE, M. K.; ROOS, Y. H. Crystallization and X-ray diffraction of spray-dried and freeze-dried amorphous lactose. **Carbohydrate Research**. v.340, n.2, p. 293–301, 2005.

HAZRA, A.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K. Thermal analysis of the evaporation of compounds used in aromatherapy using thermogravimetry. **Thermochemica Acta**. v. 392-393, p. 221-229, 2002.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008**. Rename 2006. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p. 30-33.

HONINGSMANN, H. Phototherapy for psoriasis. **Clinical and Experimental Dermatological**. v.26, p.343-350, 2001.

HOROWITZ, H. H.; METZGER, R. A new analysis of thermogravimetric traces. **Analytical Chemistry**, 35, p.1464-1468, 1963.

HULSE W. L. et al. The characterization and comparison of spray-dried mannitol samples. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2009; 35(6): 712–718.

HUPP, A. M., et al. Chemometric analysis of diesel fuel for forensic and environmental applications. **Analytica Chimica Acta**, v. 606, p. 159–171, 2008.

IONASHIRO, M. **Giolito**: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial. São Paulo: Giz Editorial, 2004, p. 15-20.

ISCHIA, M., et al. Pyrolysis study of sewage sludge by TG-MS and TG-GC-MS coupled analyses. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.87, n.2, p.567–574, 2007.

JADHAV S. M. et al. Synthesis, spectral, thermal, potentiometric and antimicrobial studies of transition metal complexes of tridentate ligand. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 18, p. 27–34, 2014.

JAMRÓGIEWICZ M. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 66, p. 1– 10, 2012.

JANA U. et al. Preparation and characterization of nebivolol nanoparticles using Eudragit® RS100. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 113, n.1, p. 269-275, 2014.

JANKOVI, B. Thermal stability investigation and the kinetic study of folnak® degradation process under nonisothermal conditions. **AAPS PharmSciTech**. v.11, n.1, p.103–112, 2010.

JANKOVIĆ B. Kinetic analysis of the nonisothermal decomposition of potassium metabisulfite using the model-fitting and isoconversional (model-free) methods. **Chemical Engineering Journal**, v.139, p.128–135, 2008.

JIAO Q.J. et al. Thermal decomposition of RDX/AP by TG–DSC–MS–FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2014. DOI 10.1007/s10973-013-3621-2

JÚLIO, T.A. et al. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC–UV. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.111, p.2037–2044, 2013.

JUHÁSZ, M., et al. Thermal stability of vitamin C: Thermogravimetric analysis and use of total ion monitoring chromatograms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v.59, p.190–193, 2012.

KHATTAB, F. I.; AMER M. M.; HASSAN N. Y. M. THERMAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS IV. EVALUATION OF SULPHONAMIDES BY THERMAL ANALYSIS. **Journal of Thermal Analysis**, v. 25, p. 367—375, 1982.

KHAWAM, A.; FLANAGAN, D.R. Complementary use of model-free and modelistic methods in the analysis of solid-state kinetics. **Journal of Physics and Chemistry B**, v.109, p.10073-10080, 2005.

KHAWAM, A.; FLANAGAN, D.R. Basics and Applications of solid-state kinetics: A pharmaceutical perspective. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.95, n.3, p.472-498, 2006.

KESTENS, V., et al. Differential scanning calorimetry method for purity determination: A case study on polycyclic aromatic hydrocarbons and chloramphenicol. **Thermochimica Acta**. 2011;524:1–6.

KHANKARI, R. K.; GRANT D. J.W. Pharmaceutical hydrates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p.61-79, 1995.

KLANCNIK G, MEDVED J, MRVAR P. Differential thermal analysis (DTA) and differential scanning calorimetry (DSC) as a method of material investigation. **RMZ – Materials and Geoenvironment**., v.57, p.127–142, 2010.

KITAMURA, N.; KOHTANI, S.; NAKAGAKI R. Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**. v.6, p. 168–185, 2005.

KOBELNILK, M. et al., Thermal behavior of coffee oil (Robusta and Arabica species). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013 DOI 10.1007/s10973-013-3150-z.

KOBELNILK. M. et al. Thermal behavior of coffee oil (Robusta and Arabica species). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013. DOI 10.1007/s10973-013-3150-z.

KORADIA, V.; et al. Integrated approach to study the dehydration kinetics of nitrofurantoin monohydrate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, . v.9, p.3966-3976, 2010.

KOROKOLVAS, A. Capítulo 19 | Preparações para a Pele e Membranas Mucosas **Dicionário Terapêutico Guanabara 2013/2014. Edição: 20a. Ano: 2013.**

KUMAR, L. et al. Effect of counterions on physicochemical properties of prazosin salts. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 1, p.141-150, 2013a.

- KUMAR, N., et al. Thermal characterization and compatibility studies of itraconazole and excipients for development of solid lipid nanoparticles. 2013b. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. DOI 10.1007/s10973-013-3237-6.
- KUPETZ, E., et al. Parenteral formulation of an antileishmanial drug candidate - tackling poor solubility, chemical instability and polymorphism. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 85, n. 3, Parte A, p. 511-520, 2013.
- LACHMAN, L.; LIEBERUAN, H.A.; KANIG, J.L. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouse Gulben Kian, p. 1277-1354, 2001.
- LÄHDE A., et al. Sublimation and vapour pressure estimation of l-leucine using thermogravimetric analysis **Thermochimica Acta**. v. 482, p. 17–20, 2009.
- LAPOLLA, W., et al. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v 64, n.5, p.936-949, 2011.
- LAUHARANTA, J. Photochemotherapy. **Clinics in Dermatology**. v.15; p.769-780, 1997.
- LAVOR, E.P., et al. Application of thermal analysis to the study of anti-tuberculosis drug compatibility. Part 1. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v.108, p.207–212, 2012.
- LAVOR EP, et al. (2013) Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs-excipient compatibility. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013; doi:10.1007/s10973-013-3050-2.
- LÁNG, P., et al. Polymorph screening of an active material. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 84, p. 177–183, 2013.
- LEITE, V. C., et al. Psoralen derivatives and longwave ultraviolet irradiation are active in vitro against human melanoma cell line. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.76, n.1-3, p.49-53, 2004.
- LEITE RS, et al. Evaluation of thermal stability and parameters of dissolution of nifedipine crystals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**., v. 111, p. 2117–2123, 2013.
- LI, J., et al. Thermal degradation kinetics of g-HA/PLA composite. **Thermochimica Acta**, v.493, p.90–95, 2009.
- LILTORP, K., et al. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.55, p.424–428, 2011.

LIMA D. C., et al. Principal component analysis and hierarchical cluster analysis for homogeneity evaluation during the preparation of a wheat flour laboratory reference material for inorganic analysis. **Microchemical Journal**, v. 95, p. 222–226, 2010.

LIMA, K. M. G.; et al. Sensores ópticos com detecção no infravermelho próximo e médio. **Química Nova**, v.32, n.6, p.1635-1643, 2009.

LIN, S.Y.; WANG, S.L. Advances in simultaneous DSC–FTIR microspectroscopy for rapid solid-state chemical stability studies: Some dipeptide drugs as examples. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.64, p.461–478, 2012.

LIU, B., et al. Simultaneous determination of four kinds of furocoumarins in cosmetics by high performance liquid chromatography. **Journal of hygiene research**. v.41, n.5, p.790-793. 2012.

LIU, Y., et al. Polymorphs of clopidogrel bisulfate. **Acta Pharmaceutica Sinica**. v.48, n. 8, p.1358-1360, 2013a.

LIU R., et al. Vaporation characteristics of low-melting nitrocompounds by isothermal thermogravimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** v. 112, p.1523–1532, 2013b.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670-673, 2004.

LOPES, W. S. Síntese. 2005. 185f. **Caracterização e cinética da decomposição térmica de complexos de lantanídeos**. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2005.

LUYPAERT J.; MASSART D.L.; HEYDEN Y.V. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. **Talanta**, v. 72, p. 865–883, 2007.

MA, L.W.; DU, W.; ZHAO, C.S. Advances in the quantitative analytical methods of drug polymorphism. **Acta Pharmaceutica Sinica**, v. 46, n. 8, p. 896-903, 2011.

MA, H., et al. Simultaneous determination of eight furocoumarines in cosmetics by high performance liquid chromatography and verification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Chinese journal of chromatography**. v.31, n.5, p.416-422, 2013.

MACÊDO, R.O.; SOUZA, A. G.; MACÊDO, A. M.C. Application of thermogravimetry in the quality control of mebendazole. **Journal of Thermal Analysis**, v. 49, p. 937-941, 1997.

MACÊDO et al, Application of thermogravimetry in the quality control of chloramphenicol tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1323-1327, 1999.

MACÊDO et al., Application of thermal analysis in the Characterization of anti-hypertensive drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 59, p. 657-661, 2000.

MACÊDO R. O.; NASCIMENTO T. G.; VERAS J. W. E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of tg and dsc coupled to a photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 757-763, 2001.

MACÊDO R. O.; NASCIMENTO T. G.; VERAS J. W. E. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 67, 483-489, 2002.

MADHUSUDANAN, P. M.; KRISHNAN, K.; NINAN, K. N. New equations for kinetic analysis of non-isothermal reactions. **Thermochimica Acta**, v.221, p.13-21, 1993.

MANIKANDAN, G.; et al. Kinetics and vaporization of anil in nitrogen atmosphere – Non-isothermal condition. **Journal of King Saud University – Science**, v. 24, p. 265–270, 2012.

MANIKANDAN, G. et al. Structural effects and thermal decomposition kinetics of chalcones under non-isothermal conditions. **Arabian Journal of Chemistry**, 2011. doi:10.1016/j.arabjc.2011.06.029.

MARIA T. M. R.; et al. Polymorphism and melt crystallisation of racemic betaxolol, $\alpha\beta$ -adrenergic antagonist drug. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p.2171–2178, 2013.

MARIAN E. et al. Thermal behaviour of erythromycin-active substance and tablets. Part 1. Kinetic study of the active substance under non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 1025–1031, 2013.

MARINESCU, D.C., et al. Thermal and spectral characterization of a binary mixture (acyclovir and fluocinolone acetonide): Eutectic reaction and inclusion complexes with β -cyclodextrin. **Thermochimica Acta**, v.560, p. 104–111, 2013.

MATERAZZIA, S., et al. TG–MS and TG–FTIR studies of imidazole-substituted coordination compounds: Co(II) and Ni(II)-complexes of bis(1-methylimidazol-2-yl)ketone. **Thermochimica Acta**, v. 543, p. 183– 187, 2012.

MATHKAR, S., et al. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference Standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, p. 627–631, 2009.

MARTENA V., et al. Physicochemical characterization of nicergoline and cabergoline in its amorphous state. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 108, p. 323–332, 2012.

MAXIMIANO FP, et al. Polymorphic screen and drug–excipient compatibility studies of the antichagasic benzimidazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, p.819–824, 2011.

- MATHKAR S. et al. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, 627–631, 2009.
- MATOS, J. do R. et al. Ilustração da influência da razão de aquecimento nos resultados de termogravimetria. **Química Nova**, v. 23, n.1, p. 113-115, 2000.
- MATOS, J. R; MACHADO, L. D. B. **Introdução à análise térmica e termogravimetria**. (1.ed.). São Paulo: Artliber, p.209-228, 2004.
- MAZUREK-WADOŁKOWSKA, E., et al. Application of differential scanning calorimetry in evaluation of solid state interactions in tablets containing acetaminophen. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v.70, n. 5, p. 787-93, 2013.
- MEDEIROS A. C. D. et al. Technological quality determination of pharmaceutical Disintegrant by DSC cooling and DSC photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 88, n. 2, p. 311–315, 2007.
- MEDVEDEV Y. V., et al. HPLC and UPLC for determining drugs in blood (a review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 47, n. 4, 2013.
- MENDONÇA C MS, et al. Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013. DOI 10.1007/s10973-013-2941-6.
- MENÉNDEZ, C.J.; TAVANI, E.L.; NOLASCO, E.J., 1999. Kinetic study of the isothermal and non-isothermal chlorination of a scheelite-wolframite concentrate with chlorine and sulphur dioxide. **Thermochimica Acta**, v. 338, p. 103-112, 1999.
- MENTLÍK, V. et al. Activation energy of transformer oils. **Zeszyty Problemowe – Maszyno Elektryczne**, n. 80, p. 45- 49, 2008.
- MERWE D. V. D.; RIVIERE J E. Effect of vehicles and sodium lauryl sulphate on xenobiotic permeability and stratum corneum partitioning in porcine skin. **Toxicology**, v. 206, n.3, p. 325–335, 2005.
- MIMURA K, et al. Formulation study for orally disintegrating tablet using partly pregelatinized starch binder. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**. v. 59, n. 8, p. 959-964. 2011.
- MIRANDA M.I.G. et al., Kinetic thermal degradation study of maize straw and soybean hull celluloses by simultaneous DSC–TGA and MDSC techniques. **Thermochimica Acta**. v. 565, p. 65–71, 2013.
- MIRANDA, I.A. **Aproveitamento energético a partir de resíduos de biomassa: bagaço e palha de cana-de açúcar**. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro. 2009.

- MONAJJEMZADEH, F., et al. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 404-413, 2009.
- MOORE, F. et al. Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate. **International Journal of Pharmaceutics**. v.400, p. 37–41, 2010.
- MOZAMMEL, M.; et al. Kinetics and reaction mechanism of isothermal oxidation of Iranian ilmenite concentrate powder. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 112, p. 781–789, 2013.
- MULYE SP, et al. Improvement in physicochemical properties of ezetimibe using a crystal engineering technique. **Powder Technology**, v. 222, p. 131–138, 2012.
- MURAKAMI F.S., et al. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, 72–80, 2009.
- MUSIAL, W. et al. Morphological characteristics of modified freeze-dried poly(N-isopropylacrylamide) microspheres studied by optical microscopy, SEM, and DLS. **Chemical Papers**, v. 64, n. 5, p. 602–612, 2010.
- NABIPOUR, H. Synthesis, identification, and antibacterial activity of new sulfonamide nanoparticles. **IEEE Transactions on NanoBioscience**. v. 11, n. 3, p. 296-303, 2012.
- NASCIMENTO, T. G. et al. Short-term stability studies of ampicillin and cephalexin in aqueous solution and human plasma: Application of least squares method in Arrhenius equation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 73, 59–64, 2013.
- NEP EI; CONWAY BR. Preformulation studies on grewia gum as a formulation excipient. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2012; 108:197–205.
- NOUH A.T.; ABD EL-GAWAD A.H; GUDA T.K. Stability, bioavailability, and ulcerative activity of diclofenac sodium-mastic controlled release tablets. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 4, n. 2, p. 93-99, 2010.
- OH, D. H., et al. Two-photon excitation of 4'-hydroxymethyl-4,5',8-trimethylpsoralen. **Photochemistry and Photobiology**, v. 65, n.1, p. 91-95, 1997.
- OLIVEIRA M. A. et al. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1653-7. 2010.
- OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA M.I.; GOMES E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA C. E. L.; CREMASCO, M. A. Determination of the vapor pressure of *Lippia gracilis* Schum essential oil by thermogravimetric analysis. **Thermochemica Acta**, v. 577, p. 1–4, 2014.

OMRANI, A.; MOHAMMAD, S.; HASANKOLA M. Kinetic study on solid state thermal degradation of epoxy nanocomposite containing octasilane polyhedral oligomeric silsesquioxane. **Journal of Non-Crystalline Solids**. v.358, p. 1656–1666, 2012.

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

PACIFICO, A.; LEONE, G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**. v. 27, n. 5, p. 261-277, 2011.

PHADNIS N. V.; CAVATUR, R. K.; SURYANARAYANAN R.. Identification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder diffractometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 15, 929-943, 1997.

PAN, D. et al. Low level drug product API form analysis – Avalide tablet NIR quantitative method development and robustness challenges. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 89, p. 268–275, 2014.

PANI N.R., et al. Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 108, 219–226. 2012.

PARK Y.J. et al. Physicochemical characterization of tacrolimus-loaded solid dispersion with sodium carboxymethyl cellulose and sodium lauryl sulfate. **Archives of Pharmacal Research**. v. 32, n. 6, p.893-898, 2009b.

PARK, T.J., et al. Polymorphic characterization of pharmaceutical solids, donepezil hydrochloride, by ¹³C CP/MAS solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 30, n. 9, p. 2007-2010, 2009.

PATEL N. A.; PATEL N. J.; PATEL R. P. Comparative development and evaluation of topical gel and cream formulations of psoralen. **Drug Discoveries & Therapeutics**. v. 3, n. 5, p. 234-242, 2009.

PAVIA D. L, et al. **Introdução a Espectroscopia**. Capítulo 2: Espectroscopia no infravermelho. 4ªedição. **Editora:** Cengage Learning, 2010.

PEREIRA, T. M. M. **Caracterização térmica (TGA/DTG, DTA, DSC, DSC-fotovisual) de hormônios bioidênticos (estriol e estradiol)**. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRN, Natal. 2013.

PERLOVICH, G. L., et al. Polymorphism and solvatomorphism of bicalutamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 655–662, 2013.

- PERONDI, D., et al. Thermal decomposition of polymeric resin [(C₂₉H₂₄N₂O₅)_n]: Kinetic parameters and mechanisms. **Polymer Degradation and Stability**, v. 97, p. 2110-2117, 2012.
- PETIT, S.; MADEJOVA J. Chapter 2.7 – Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Developments in Clay Science**. v. 5, p. 213–231, 2013.
- PHAECHAMUD T. et al. Preparation of Coated Valproic Acid and Sodium Valproate Sustained-release Matrix Tablets. **Indian Journal of Pharmaceutical Science**. v. 72, n. 2, p. 173–183, 2010.
- PHADNIS, N. V.; CAVATUR, R. K.; SURYANARAYANAN R.. Identification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder diffractometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 15, p. 929-943, 1997.
- PIFFERI, G.; RESTANI P. The safety of pharmaceutical excipients. **Farmaco**, v.58, p.541-550, 2003.
- PINHEIRO, G. M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral – preparação de cápsulas gelatinosas duras**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio de Janeiro. Faculdade de farmácia. 2008.
- PINTO MF, et al. Thermal compatibility studies of nitroimidazoles and excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2010; 102:323–9.
- PITCHAIMARI G.; VIJAYAKUMAR C.T. Studies on thermal degradation kinetics of thermal and UV cured N-(4-hydroxy phenyl) maleimide derivatives. **Thermochimica Acta**, v. 575, p. 70– 80, 2014.
- PLANTE, A. F.; FERNÁNDEZ, J. M.; LEIFELD, J. Application of thermal analysis techniques in soil science. **Geoderma**, v.153, p.1–10, 2009.
- PONTES F. E.; ZAMITH H. P. DA SILVA. Perfil dos medicamentos manipulados pelas farmácias comunitárias com Autorização Especial. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**; v.71, n. 3, p. 601-604, 2012.
- PORTELA, A. S.; *et al.* Vapor pressure curve determination of α -lipoic acid raw material and capsules by dynamic thermogravimetric method. **Thermochimica Acta**. v.544, p. 95– 98, 2012.
- PRANKERD, P.J.; ELSABEE, M.Z. Thermal analysis of chiral drug mixture: the DSC behavior of mixtures of ephedrine HCl and pseudoephedrine HLC enantiomers. **Thermochimica Acta**. v.248, p. 147-160, 1995.
- PRICE D. M. Volatilisation, evaporation and vapour pressure studies using a thermobalance. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 315-322, 2001.
- RAHMAN Z, et al. Improvement of physicochemical properties of an antiepileptic drug by salt engineering. **AAPS PharmSciTech**. v. 13, n. 3, p. 793-801, 2012.

RATHNANAND M., et al. Development of novel floating delivery system based on psyllium: application on metformin hydrochloride. **Current Drug Delivery**. v. 10, n. 3, p. 336-342, 2013.

RAVIKIRAN, A. et al. Nonisothermal kinetics analysis of the dehydration of ziprasidone hydrochloride monohydrate by thermogravimetry. **Indian Journal of Pharmaceutical Science**. v. 75, n. 3, p. 361–364, 2013.

REFAT, M. S.; MOHAMED S. F. Spectroscopic, thermal and antitumor investigations of sulfasalazine drug in situ complexation with alkaline earth metal ions. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 82, p. 108–117, 2011.

REFAT, M. S.; EL-HAWARY W.F., MOHAMED M.A. Study of the chemical chelates and anti-microbial effect of some metal ions in nanostructural form on the efficiency of antibiotic therapy “norfloxacin drug. **Journal of Molecular Structure**. v.1013, p. 45–54, 2012.

REICH G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1109–1143, 2005.

RIBEIRO, C.A., et al. Dehydration and volatilization non-isothermic kinetic of the solid state aluminium 8-hydroxyquinolate. **Eclética Química**. v.26. 2001. Disponível em : <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-46702001000100014>. Acesso em: 01/02/2013.

RIGONI, L. et al. Quantification of the enantiomeric excess of two APIs by means of near infrared spectroscopy and chemometrics. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemolab.2014.02.004>.

ROBERTSON, M.I. Regulatory issues with excipients. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 187, p. 273–276, 1999.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; TOMASSETTI, M. Kinetic analysis of thermal decomposition for penicillin sodium salts: Model-fitting and model-free methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 29, p. 1031–1043, 2002.

ROGGO Y. et al. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, p. 683–700, 2007.

ROJAS, J.; KUMAR V. Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 416, p. 120–128, 2011.

ROJAS J, URIBE Y, ZULUAGA A. Powder and compaction characteristics of pregelatinized starches. **Die Pharmazie**. v. 67, n. 6, p. 513-517, 2012.

RONG Y.; GREGSON C. M.; PARKER A. Thermogravimetric measurements of liquid vapor pressure. **Journal of Chemical Thermodynamics**. v. 51, p. 25–30, 2012.

- ROUMELI E. et al. Compatibility study between trandolapril and natural excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013; 111:2109–15.
- ROUMELI, E. et al. Physicochemical characterization and decomposition kinetics of trandolapril. **Thermochemica Acta**, v. 539, p. 92– 99, 2012.
- ROUQUEROL J, et al. Developments in nomenclature. In: Brown, M, Gallagher P. (Eds.). **Handbook of thermal analysis and calorimetry**. Recent advances, techniques and applications. Amsterdam: Elsevier, 2007. v.5, 21-62.
- ROWE R. C; SHESKEY P. J; OWEN S C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6ª Edição. Pharmaceutical Press. 2009.
- RUDERISCH H. S., et al. Shower PUVA: a novel variant of photochemotherapy. Distribution of photosensitivity and accumulation of trioxsalen in the skin. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 17, n.3, p.129-132, 2004.
- SABIN, J. G; FERRÃO, M. F., FURTADO J. C. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 3, p. 387-3396, 2004.
- SAHU, S.K.; RAM A. Preparation and characterization of chloroquine loaded microspheres for prophylactic use. **Current Drug Delivery**, v. 10, n. 5, p. 601-607, 2013.
- SALAMA, N. N.; et al. Thermoanalytical investigation of some sulfone-containing drugs. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2012, p. 1-9, 2012.
- SALAFIA, A. **Anti-vitiligo composition**. 2013 Disponível em: <http://www.google.com/patents/WO2013024487A>. Acesso em 14/10/2013.
- SALEH, N. et al. Intermolecular interactions between cucurbit[7]uril and pilocarpine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.460, p. 53–62, 2014.
- SALVIO NETO H.; MATOS J. do R. Compatibility and decomposition kinetics studies of prednicarbate alone and associated with glyceryl stearate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.103, p. 393–399, 2011.
- SALO, O.P.; LASSUS A.; TASKINEN J. Trioxsalen bath plus UVA treatment of psoriasis. Plasma concentration of the drug and clinical results. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 61, n. 6, p. 551-554, 1981.
- SAMYN P.; et al. Quality of Brazilian vegetable oils evaluated by (modulated) differential scanning calorimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** v. 110, p.1353–1365, 2012.

- SANJARI, E. A new simple method for accurate calculation of saturated vapor pressure. **Thermochimica Acta**. v. 560, p. 12–16, 2013.
- SANTOS, A. G. D. et al. Characterization and kinetic study of sunflower oil and biodiesel. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, p. 747–751, 2011.
- SANTOS, A. G.D., et al. Model-free kinetics applied to volatilization of Brazilian sunflower oil, and its respective biodiesel. **Thermochimica Acta**, v. 506, p. 57–61, 2010.
- SANTOS, A. F.O. et al. Ozawa Kinetic Model Application for Physical Quality Differentiation of Simvastatin Raw Material. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.32, n.6, p.927-30, 2013.
- SATHIGARI S.K., et al. Amorphous-state characterization of efavirenz--polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3456-3464, 2012.
- SASIDHARAN, N.; HARIHARANATH, B.; RAJENDRAN A.G. Thermal decomposition studies on energetic triazole derivatives. **Thermochimica Acta**, v. 520, p. 139–144, 2011.
- SEHGAL V.N. A comparative clinical evaluation of trimethylpsoralen, psoralen and 8-methoxypsoralen in treating vitiligo. **International Journal of Dermatology**, v. 14, n. 3, p. 205-208, 1975.
- SHAMSIPUR, M., et al. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and Zidovudine drug compounds. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 1, p. 287-293, 2013.
- SHANTIKUMAR, S., et al. Compatibility study between sitagliptin and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013. DOI 10.1007/s10973-013-3329-3.
- SHEN, D. et al. TG-MS analysis for thermal decomposition of cellulose under different atmospheres. **Carbohydrate Polymers**, v. 98, p. 514– 521, 2013.
- SHERAZI, S.T.H.; ALI, M.; MAHESAR S.A. Application of Fourier-transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for the estimation of roxithromycin in pharmaceutical formulations. **Vibrational Spectroscopy**, v. 55, p. 115–118, 2011.
- SHEVCHENKO, A. et al. Coupling polymorphism/solvatomorphism and physical stability evaluation with early salt synthesis optimization of an investigational drug. **Organic process Research & Development**. v. 15, n. 3, p. 666-672, 2011.
- SILVA J.P.S.; LOBO J. M.S. Compatibility studies between nebicapone, a novel COMT inhibitor, and excipients using stepwise isothermal high sensitivity DSC method. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 102, p. 317–321, 2010.

SILVA E. C.; PAOLA M. V. R. V.; MATOS J. R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 43, n. 3, p. 347-356, 2007.

SILVA, K.E.R.; et al. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 1-8, 2009.

SILVA, M.A.S, et al. Thermoanalytical study of fluoxetine hydrochloride. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, n. 2, p. 463–467, 2007.

SILVA I.A. et al. Preformulation studies of itraconazole associated with benzimidazole and pharmaceutical excipients. **Thermochimica Acta**, v. 575, p. 29–33, 2014.

SILVA R. de C; et al. Thermal behavior of furosemide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 1933–1937, 2013.

SHETE, G.; et al.. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. **AAPS PharmSciTech**, v.11, n. 2, p. 598-609, 2010.

SHURVELL H.F.; SOUTHBY M.C. Infrared and Raman spectra of tetrahydrofuran hydroperoxide. **Vibrational Spectroscopy**, v.15, p. 137-146, 1997.

SILVERSTEIN R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos** .7a edição, LTC Editora, 2006.

SNELLMAN, E.; RANTANEN, T.; SUNDELL, J. Cumulative UV radiation dose and outcome in clinical practice: effectiveness of trioxsalen bath PUVA with minimal UVA exposure. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v.16, n.5, p.207-210, 2000.

SNELLMAN, E.; RANTANEN, T. Kinetics of phototoxicity in trioxsalen bath psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 81, n. 3, p. 171-174, 2001.

SOARES, F. L. F.; CARNEIRO R. L. Evaluation of analytical tools and multivariate methods for quantification of co-former crystals in ibuprofen-nicotinamide co-crystals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 89, p. 166–175, 2014.

SOARES, M.F.L.R., et al. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 104, p. 307–313, 2011.

SOARES-SOBRINHO, J.L., et al. A preformulation study of a new medicine for chagas disease treatment: physicochemical characterization, thermal stability, and

compatibility of benznidazole. **AAPS PharmSciTech**. v. 11, n. 3, p. 1391-1396, 2010.

SORRENTI, M. et al. Solid-state characterization of tacrine hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 63, p. 53– 61, 2012.

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

SOUZA A. M.; POPPI R. J.. Experimento didático de quimiometria para análise exploratória de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho médio e análise de componentes principais: Um tutorial, Parte I. **Química Nova**, v.35, n.1, p.223-229, 2012.

SOUZA, F. S. et al. Correlation studies between thermal and dissolution rate constants of cimetidine drug and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 72, p. 549-554, 2003.

SOUZA A.M. et al. Experimento didático de quimiometria para calibração multivariada na determinação de paracetamol em comprimidos comerciais utilizando espectroscopia no infravermelho próximo: um tutorial, PARTE II. **Química Nova**, v. 36, n. 7, p.1057-1065, 2013.

STEINER, D. et al. Vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 3, p. 335-351, 2004.

STEPHENSON G. A. Applications of x-ray powder diffraction in the pharmaceutical industry. **The Rigaku Journal**, v. 22, n.1, p. 2–15, 2005.

STOLK, L.M.; SIDDIQUI, A.H. Biopharmaceutics, pharmacokinetics and pharmacology of psoralens. **General Pharmacology**. V. 19, n. 5, p. 649-653, 1988.

SOVIZI, M. R.; HOSSEINI S. G. Studies on the thermal behavior and decomposition kinetic of drugs cetirizine and simvastatin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 2143–2148, 2013.

TERRA, L.A.; POPPI R.J. Monitoring the polymorphic transformation on the surface of carbamazepine tablets generated by heating using near-infrared chemical imaging and chemometric methodologies. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 130, p. 91–97, 2014.

THE MERCK INDEX. 15 ed, , Editora Pharmabooks.2013.

THUMMA, S; REPKA, M.A. Compatibility studies of promethazine hydrochloride with tablet excipients by means of thermal and non-thermal methods. **Pharmazie**.; v. 64, n.3, p.183-189, 2009.

TITA, B., et al. Thermal Stability and Decomposition Kinetics Under Non-isothermal Conditions of Sodium Diclofenac. **Revista de Chimie**, v. 60, n. 5, p. 524-528, 2009.

TITA D.; FULIAS A.; TITA B. Thermal stability of ketoprofen—active substance and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 105, p. 501–508, 2011.

TITA, D.; FULIAS, A.; BOGDAN T. Thermal stability of ketoprofen. Part 2. Kinetic study of the active substance under isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 1979–1985, 2013.

TITA, B; JURCA, T.; TITA D. Thermal stability of pentoxifylline: active substance and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2013. DOI 10.1007/s10973-013-3118-z.

TITA, B.; et al. Thermal stability of piroxicam. Part 2. Kinetic study of the active substance under isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 112, p. 367–374, 2013a.

TITA D.; et al. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** v. 112, p. 407–419, 2013b.

TOMUTA I. et al. High-throughput NIR-chemometric methods for determination of drug content and pharmaceutical properties of indapamide tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 84, p. 285–292, 2013.

TORRADO S.; TORRADO S.. Characterization of Physical State of Mannitol after Freeze-Drying: Effect of Acetylsalicylic Acid as a Second Crystalline Cosolute. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 50, n. 5, p. 567–570, 2002.

TURJANMAA, K.; SALO, H.; REUNALA, T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 65, n. 1, p. 86-88, 1985.

VÄÄTÄINEN, N.; HOLLMEN, A.; FRÄKI, J.E. Trimethylpsoralen bath plus ultraviolet A combined with oral retinoid (etretinate) in the treatment of severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 12, p. 52-55, 1985.

VAN KREVELEN, D.W.; VAN HEERDEN, C.; HUNTJENS, F.J. Physicochemical aspects of the pyrolysis of coal and related organic compounds. **Fuel**, v.30, p. 253-258, 1951.

VECCHIO S. Thermogravimetric method for a rapid estimation of vapor pressure and vaporization enthalpies of disubstituted benzoic acids: an attempt to correlate vapor pressures and vaporization enthalpies with structure. 2013. **Journal of Structural Chemistry**. DOI 10.1007/s11224-013-0232-2.

VERMA, R. K.; GARG S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug–excipient compatibility testing. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, p. 633–644, 2005.

VINCIERI, F.F., et al. Improvement of dissolution characteristics of psoralen by cyclodextrins complexation. **Farmaco**, v.50, n.7-8, p. 543-547, 1995.

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

VOLLI, V; PURKAIT M.K.. Physico-chemical properties and thermal degradation studies of commercial oils in nitrogen atmosphere. **Fuel**, v.117 p. 1010–1019, 2014.

UHUMWANGHO, M.U.; OKOR, R.S. A comparative study of the dissolution characteristics of capsule and tablet dosage forms of melt granulations of paracetamol--diluent effects. **Acta Poloniae Pharmaceutica**. v.64, n.1, p.73-79, 2007.

U. S. PHARMACOPEIA - NATIONAL FORMULARY, United States Pharmacopeial Convention. **USP 36** – NF 31. 2013

United States Pharmacopeia USP 29. 2006 Disponível em: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_alpha-2-32.html Acesso em: 10/04/2011.

VERCRUYSEN, M.; HENDRICK H.W. Behavioral research and Analysis. **An introduction to statistics within the context of experimental design**. 4 th ed. CRC Press. London, 2012.

van COEVORDEN A. M.; et al. Comparison of oral psoralen–UVA with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen–UVA in patients with chronic hand eczema. **Archives of Dermatology**, v. 140, p.1463-1466, 2004.

VECCHIO, S.; RODANTE, F.; TOMASSETTI M. 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.

VENKATESH, M.; RAVI, P.; TEWARI, SP. Isoconversional kinetic analysis of decomposition of nitroimidazoles: Friedman method vs Flynn-Wall-Ozawa method. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 117, n. 40, p. 10162-10169, 2013.

VYAZOVKIN, S., et al. ICTAC Kinetics Committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data. **Thermochemica Acta**, v. 520, p. 1–19, 2011.

WAGNER C. M. ;PEIN M.; BREITKREUTZ J. Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 453, n. 2, p. 416–422, 2013.

WANG, Y.; et al. TG study on the kinetics of the polymerization of aspartic acid catalyzed by sodium bisulfate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, p. 923.929, 2003.

WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, p. 1–15, 2010.

WANG X. et al. Studies on Solvatomorphism of Betulinic Acid. **Journal of Pharmaceutical Sciences**.2014. DOI: 10.1002/jps.23853

WENDLANDT, W.W. **Thermal analysis**. 3.ed. New York: John Wiley & Sons, 1986. p.1. (Chemical analysis, v.19).

WOLFF F. A. THOMAS T. V. Clinical pharmacokinetics of methoxsalen and other psoralens. **Clinical Pharmacokinetics**, v.11, n.1, p.62-75, 1986.

WOJNAROWSK, Z. et al. Molecular dynamics, physical stability and solubility advantage from amorphous indapamide drug. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 10, p. 3612–3627, 2013.

WOO, J.S. et al. Development of cyclosporin A-loaded hyaluronic microsphere with enhanced oral bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 345, n1-2, p. 134-141, 2007.

YAMADA, H. et al. Potential of synchrotron X-ray powder diffractometry for detection and quantification of small amounts of crystalline drug substances in pharmaceutical tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, p. 448– 453, 2011.

YANG, C., et al. PLGA and PHBV microsphere formulations and solid-state characterization: possible implications for local delivery of fusidic acid for the treatment and prevention of orthopaedic infections. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 7, 2009.

YIP W. L. et al. Classification of structurally related commercial contrast media by near infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 90, p. 148–160, 2014.

YOSHIDA, M. I; et al. Thermal analysis applied to verapamil hydrochloride. Characterization in pharmaceutical formulations. **Molecules**, v.15, p. 2439-2452, 2010.

YOUSEF, T.A. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, pH-metric and thermal behavior on Co(II) complexes formed with 4-(2-pyridyl)-3-thiosemicarbazide derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v.1004, p. 271–283, 2011.

ZHAO S. F. et al. Curing kinetics, mechanism and chemorheological behavior of methanol etherified amino/novolac epoxy systems. **eXPRESS Polymer Letters**, v.8, n.2, 95–106, 2014.

ZHARKOVA, G. I., et al. Vapor pressure and crystal lattice energy of volatile palladium(II) b-iminoketonates. **Journal of Thermal Analysis and**. v. 103, p. 381–385, 2011.

ZIFFELS, S.; STECKEL, H. Influence of amorphous content on compaction behaviour of anhydrous α -lactose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 387, p. 71–78, 2010.

ZOPPI A, et al. Studies of pilocarpine:carbomer intermolecular interactions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 427, p. 252–259, 2012.

APÊNDICE

Apêndice 01- Artigo publicado..... 274

Apêndice 01 Artigo Publicado

J Therm Anal Calorim (2014) 115:2311–2318
DOI 10.1007/s10973-013-3216-y

Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR

**Naiana G. P. B. Lima · Igor P. B. Lima · Denise M. C. Barros · Thays S. Oliveira ·
Fernanda N. Raffin · Túlio F. A. de Lima e Moura · Ana C. D. Medeiros ·
Ana P. B. Gomes · Cícero F. S. Aragão**

Received: 20 November 2012 / Accepted: 22 April 2013 / Published online: 21 May 2013
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2013