

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Programa de Pós-Graduação
em Química



Estudo termoanalítico de medicamentos de
referência, genérico e similar

Francisca Edivânia de Moraes

Dissertação de Mestrado
Natal/RN, julho de 2011

FRANCISCA EDIVÂNIA DE MORAIS

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento as exigências para a qualificação no mestrado.

Orientadora: Prof^a. Dra. Nedja Suely Fernandes

**NATAL – RN
2011**

Divisão de Serviços Técnicos

Catálogo da Publicação na Fonte. UFRN / Biblioteca Setorial de Química

Morais, Francisca Edivânia de.

Estudo termoanalítico de medicamentos de referência, genérico e similar / Francisca Edivânia de Moraes. Natal, RN, 2011.
117 f.

Orientadora: Nedja Suely Fernandes.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências Exatas e da Terra. Programa de Pós-Graduação em Química.

1. Análise térmica - Dissertação. 2. Medicamentos - Dissertação. 3. Controle de qualidade - Dissertação. 4. Química Analítica - Dissertação. I. Fernandes, Nedja Suely. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. IV. Título.

RN/UFRN/BSE- Química

CDU 543.57(043)

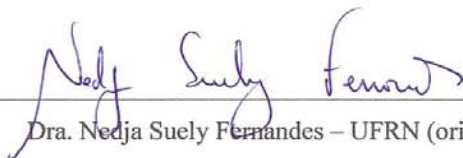
FRANCISCA EDIVÂNIA DE MORAIS

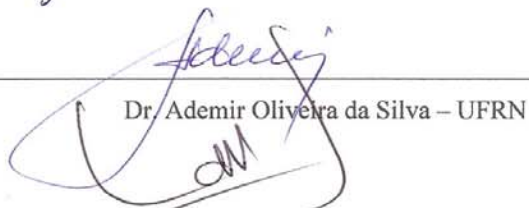
**ESTUDO TERMOANALÍTICO DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Química.

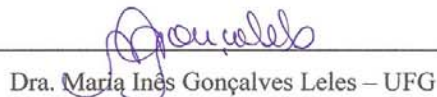
Aprovada em: 08 de julho de 2011.

Comissão Examinadora:


Dra. Nedja Suely Fernandes – UFRN (orientadora)


Dr. Ademir Oliveira da Silva – UFRN


Dr. Carlos Roberto Oliveira Souto – UFRN


Dra. Maria Inês Gonçalves Leles – UFG

Dedico esta dissertação a Deus pela minha existência e saúde e aos meus pais, Germano Fernandes de Moraes (in memoriam) e Jacinta Melânia C. de Moraes que me deixaram honestidade, caráter e retidão como principais marcas, sem eles eu nada seria.

AGRADECIMENTOS

À minha querida professora e amiga Dr^a. Nedja Suely Fernandes, palavras são poucas para exteriorizar o quanto sou grata aos seus ensinamentos morais e científicos. Sem sua ajuda este trabalho ficaria incompleto. O meu muito obrigada por acreditar em mim, pela orientação e incentivo.

Ao professor Dr. Carlos Alberto Martinez-Huitle, pela ajuda e contribuição.

Aos meus irmãos, sobrinhos e cunhados.

Aos meus amigos do laboratório: Daniel, Márcia, Eliane, Aline, Gustavo, Jéssica, Loilde, Maésia, James, Hiale, Elisama, Mayara, Cristiane em especial Sheila por sempre me ajudar nos momentos mais difíceis.

Às minhas amigas Jéssica e Guymmann pelo apoio e incentivo para chegar ao mestrado.

Ao NUPP-ER (Núcleo de Estudos em Petróleo e Energias Renováveis) que contribuiu com a realização das análises de difração de raios x e Microscopia eletrônica de varredura.

Ao NUPPRAR (Núcleo de Processamento Primário e Reuso de Água produzida e Resíduo/Laboratório de Análise Térmica e Eletroanalítica-LATEL) pelas análises termogravimétricas.

Ao laboratório de membranas e colóides na pessoa da Prof^a. Márcia Rodrigues, Ângelo e Denise pelas análises de infravermelho.

As minhas amigas Ângela e Santana pela amizade, apoio e cooperação.

A Rakel e Priscila pelo companheirismo e amizade.

A Eves pelo apoio e amizade sincera.

Aos funcionários do programa de Pós Graduação em química (PPGQ).

A Bibliotecária Sônia pela atenção e ajuda.

Ao Laboratório de Cimentos e Meio Ambiente na pessoa da Prof^a. Dulce de Araújo Melo e Rodrigo pelas análises TG/DTA.

Ao Professor Ademir pelas análises realizadas, amizade e por está sempre disposto a ajudar.

Ao professores Carlos Souto e Grazielle Malcher pelo apoio nas análises de ponto de fusão.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, a CAPES, PETROBRAS, FINEP e FAPERN pelo suporte financeiro.

Muito obrigada!

RESUMO

Este trabalho teve como principal objetivo aplicar a Termogravimetria-Termogravimetria Derivada (TG-DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para realizar um estudo comparativo em medicamentos de referência, genérico e similar cujos princípios ativos são captopril, hidroclorotiazida, ampicilina, paracetamol, ácido acetil salicílico e mebendazol comercializados nas farmácias locais. As amostras dos princípios ativos e das formas farmacêuticas também foram caracterizadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV), difratometria de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). As curvas TG/DTG no geral mostraram semelhanças no comportamento térmico das amostras, no entanto mostrou também a influência dos excipientes na estabilidade térmica dos princípios ativos. A curva DSC do medicamento genérico a base de hidroclorotiazida não apresentou pico relativo à fusão do fármaco devido à interferência da lactose utilizada como diluente, que provoca interação com o princípio ativo provocando a sua degradação antes da fusão. As curvas DSC dos medicamentos constituídos por paracetamol apresentaram reprodutibilidade no ponto de fusão do princípio ativo e nos demais eventos térmicos. Os resultados obtidos pela análise de DSC das misturas binárias envolvendo o captopril/estearato de magnésio e mebendazol/estearato de magnésio mostraram possíveis interações ou incompatibilidades evidenciadas pelo deslocamento do ponto de fusão em ambos os fármacos. As demais misturas não mostraram qualquer alteração. Os espectros de infravermelho apresentaram-se bastante semelhantes indicando a presença de grupos funcionais característicos dos constituintes das amostras. A difração de raios X observa-se picos indicativos de estrutura cristalina dos princípios ativos como também de alguns excipientes presentes na formulação do medicamento e as micrografias obtidas indicaram de uma forma geral heterogeneidade na distribuição do tamanho das partículas nas amostras avaliadas.

Palavras chave: Análise térmica. Medicamentos. Controle de qualidade.

ABSTRACT

This study aimed to apply, thermogravimetry /derivative Thermogravimetry (TG/DTG), differential scanning calorimetry (DSC), Differential Thermal Analysis (DTA), to conduct a comparative study on drug reference, generic and whose active principles are similar captopril hydrochlorothiazide, ampicillin, paracetamol, aspirin and mebendazole sold in local pharmacies. Samples of the active ingredients and dosage forms were also characterized by absorption infrared spectroscopy (IR), X-ray diffraction (XRD) and microscopy scanning electron (SEM). The TG / DTG curves showed a general similarity in the thermal behavior of the samples, but also showed the influence of excipients on the thermal stability. The DSC curve of the generic base hydrochlorothiazide showed no peak on the fusion of the drug due to interference of lactose as a diluent, which causes interaction with the active principle causing their degradation before the merger. The DSC curves of the drugs consisting of paracetamol showed reproducibility at the melting point of the active and the other thermal events. The DSC result of binary mixtures involving captopril / magnesium stearate and mebendazole/magnesium stearate showed possible interactions or incompatibilities evidenced by the displacement of the melting point of both drugs. The other mixtures showed no change. The infrared spectra presented were very similar, indicating the presence of functional groups characteristic of the constituents of the samples. The X-ray diffraction showed peaks indicative of crystalline structure of the active ingredients as well as some of the ingredients in the formulation of the drug and the micrographs indicate a general heterogeneity in the size distribution of particles in the samples.

Keyword: Thermal analysis. Medicine. Quality control.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura Química do captopril.....	27
Figura 2	Estrutura Química da hidroclorotiazida.....	28
Figura 3	Estrutura Química da ampicilina.....	29
Figura 4	Estrutura Química do paracetamol.....	30
Figura 5	Estrutura Química do Ácido acetilsalicílico	31
Figura 6	Estrutura Química do mebendazol.....	31
Figura 7	Aparelho TGA-50 Shimadzu.....	33
Figura 8	Espectros de absorção na região do infravermelho captopril, a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.....	46
Figura 9	Espectros de absorção na região do infravermelho hidroclorotiazida a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.....	48
Figura 10	Espectros de absorção na região do infravermelho ampicilina a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.....	50
Figura 11	Espectros de absorção na região do infravermelho do paracetamol a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.....	52
Figura 12	Espectros de absorção na região do infravermelho ácido acetil salicílico a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.....	54
Figura 13	Espectros de absorção na região do infravermelho de resíduo ácido acetil salicílico PA obtido a 210 °C.....	55
Figura 14	Espectros de absorção na região do infravermelho mebendazol a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.....	56
Figura 15	MEV a) captopril PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	58
Figura 16	MEV hidroclorotiazida PA, b) referência, c) genérico d) similar	58
Figura 17	MEV a) ampicilina PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	60
Figura 18	MEV a) paracetamol PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	60
Figura 19	MEV a) AAS PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	62
Figura 20	MEV a) mebendazol PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	62
Figura 21	Curvas TG/DTG do captopril PA e medicamentos.....	63
Figura 22	Curvas DTA do captopril (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	66

Figura 23	Curvas DSC da Captopril (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	66
Figura 24	Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida PA e medicamentos.	67
Figura 25	Curva DTA da hidroclorotiazida princípio ativo.....	71
Figura 26	Curvas DSC da hidroclorotiazida (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	71
Figura 27	Curvas TG/DTG da ampicilina PA e medicamentos.....	73
Figura 28	Curva DTA da ampicilina PA.....	75
Figura 29	Curvas DSC da ampicilina (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	75
Figura 30	Curvas TG/DTG do paracetamol PA e medicamentos.....	76
Figura 31	Curvas DTA do paracetamol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	78
Figura 32	Curvas DSC do paracetamol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	79
Figura 33	Curvas TG/DTG do AAS PA e medicamentos.....	80
Figura 34	Curva DTA do AAS PA.....	83
Figura 35	Curvas DSC do AAS (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	84
Figura 36	Curvas TG/DTG do mebendazol PA e medicamentos.....	85
Figura 37	Curva DTA do mebendazol PA.....	88
Figura 38	Curvas DSC do mebendazol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.....	88
Figura 39	Curvas TG (1) captopril PA (2) captopril / amido de milho, (3) captopril / estearato de magnésio, (4) estearato de magnésio e (5) amido de milho.....	90
Figura 40	Curvas DSC (1) captopril PA, (2) captopril / amido de milho, (3) captopril / estearato de magnésio e (4) amido de milho.....	91
Figura 41	Curvas TG (1) hidroclorotiazida, (2) hidroclorotiazida /amido de milho, (3) hidroclorotiazida/ estearato de magnésio, (4) estearato de magnésio e (5) amido de milho.....	92
Figura 42	Curvas DSC (1) hidroclorotiazida PA, (2) hidroclorotiazida /	

	amido de milho, (3) hidroclorotiazida / estearato de magnésio e (4) amido de milho.....	93
Figura 43	Curvas TG (1) paracetamol PA, (2) paracetamol/ácido cítrico, (3) ácido cítrico.....	94
Figura 44	Curvas TG (1) paracetamol PA, (2) paracetamol/ácido cítrico, (3) ácido cítrico.....	94
Figura 45	Curvas TG (1) AAS PA, (2) AAS/amido de milho e (3) amido de milho.....	95
Figura 46	Curvas DSC (1) AAS PA, (2) AAS/amido de milho e (3) amido de milho.....	96
Figura 47	Curvas TG (1) mebendazol PA, (2) mebendazol / amido de milho, (3) mebendazol / estearato de magnésio, (4) estearato de magnésio e (5) amido de milho.....	97
Figura 48	Curvas DSC (1) mebendazol PA, (2) mebendazol/amido de milho, (3) mebendazol / estearato de magnésio e (4) amido de milho.....	98
Figura 49	DRX: a) captopril PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	101
Figura 50	DRX: a) hidroclorotiazida PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	102
Figura 51	DRX: a) ampicilina PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	103
Figura 52	DRX: a) paracetamol PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	104
Figura 53	DRX: a) AAS PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	105
Figura 54	DRX: a) mebendazol PA, b) referência, c) genérico d) similar.....	106

LISTA DE TABELA

Tabela 1	Tipos de excipientes.....	21
Tabela 2	Classificação da variação de entalpia de alguns Fenômenos observados em curvas DSC.....	34
Tabela 3	Dados dos medicamentos analisados.....	41
Tabela 4	Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtidas pelas curvas TG para os medicamentos a base de captopril.....	64
Tabela 5	Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de captopril.....	67
Tabela 6	Faixa de temperatura e porcentagem de perdas de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de hidroclorotiazida.....	69
Tabela 7	Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de hidroclorotiazida.....	72
Tabela 8	Faixa de temperatura e porcentagem de perdas de massa obtidas pelas curvas TG para os medicamentos a base de ampicilina.....	74
Tabela 9	Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de ampicilina.....	76
Tabela 10	Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de paracetamol.....	77
Tabela 11	Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de paracetamol.....	79
Tabela 12	Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de ácido acetil salicílico.....	82
Tabela 13	Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de ácido acetil salicílico.....	84
Tabela 14	Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de mebendazol.....	86
Tabela 15	Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de mebendazol.....	89

Tabela 16	Dados das curvas TG/DTG misturas binárias dos princípios ativos/ excipientes.....	99
Tabela 17	Dados das curvas DSC misturas binárias dos princípios ativos/ excipientes.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS E SÍMBOLOS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AA	Ácido acético
AAS	Ácido acetilsalicílico
AS	Ácido salicílico
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
DTA	Análise Térmica Diferencial
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DRX	Difração de raios - X
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
ENDO	Endotérmico
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
IQUEGO	Laboratório farmacêutico do estado do Goiás
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
SEM	Microscopy scanning electron
PA	Princípio ativo
RDC	Resolução nº133, de 29 de maio de 2003
RMN	Ressonância magnética nuclear
TG	Termogravimetria
DTG	Termogravimetria derivada
T _F	Temperatura final
T _i	Temperatura inicial
Δm	Variação de massa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	OBJETIVOS.....	18
1.1.1	Objetivos gerais.....	18
1.1.2	Objetivos específicos.....	18
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1	MEDICAMENTOS.....	19
2.1.1	Tipos de medicamentos registrados.....	22
2.1.1.1	Medicamento de referência.....	22
2.1.1.2	Medicamento genérico.....	22
2.1.1.3	Medicamento similar.....	22
2.2	BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS.....	23
2.3	BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS.....	23
2.4	ALGUNS PARÂMETROS OBTIDOS NOS ESTUDOS DE PRÉ- FORMULAÇÃO.....	24
2.4.1	Descrição física.....	24
2.4.2	Análise microscópica.....	25
2.4.3	Regras de fase.....	25
2.4.4	Compatibilidade.....	25
2.4.5	Polimorfismo.....	26
2.4.6	Solubilidade.....	26
2.4.7	Estabilidade.....	26
2.5	PRINCÍPIOS ATIVOS UTILIZADOS NESSE TRABALHO.....	27
2.5.1	Captopril	27
2.5.2	Hidroclorotiazida.....	28
2.5.3	Ampicilina.....	29
2.5.4	Paracetamol.....	30
2.5.5	Ácido acetilsalicílico (ASS).....	30
2.5.6	Mebendazol.....	31
2.6	ANÁLISE TÉRMICA.....	32
2.6.1	Termogravimetria (TG) /Termogravimetria derivada (DTG).....	32
2.6.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	33

2.6.3	Análise térmica diferencial.....	35
2.7	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	35
2.8	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	36
2.9	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	37
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	37
4.0	MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1	MATÉRIAS - PRIMAS E PRODUTOS.....	41
4.2	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO – IV.....	42
4.3	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	43
4.4	TERMOGRAVIMETRIA/TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA (TG/DTG).....	43
4.5	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	43
4.6	DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5.1	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	44
5.1.1	Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de captopril	44
5.1.2	Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de hidroclorotiazida.....	47
5.1.3	Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de ampicilina.....	49
5.1.4	Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de paracetamol	51
5.1.5	Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de ácido Acetilsalicílico (AAS).....	53
5.1.6	Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de mebendazol	55
5.2	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA	57
5.2.1	MEV dos medicamentos a base de captopril.....	57
5.2.2	MEV dos medicamentos a base de hidroclorotiazida.....	57
5.2.3	MEV dos medicamentos a base de ampicilina.....	59
5.2.4	MEV dos medicamentos a base de paracetamol.....	59
5.2.5	MEV dos medicamentos a base de ácido acetil salicílico.....	61

5.2.6	MEV dos medicamentos a base de mebendazol.....	61
5.3	ANÁLISE TÉRMICA.....	63
5.3.1	Termogravimetria (TG), Termogravimetria derivada (DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	63
5.3.1.1	Medicamentos a base de captopril.....	63
5.3.1.2	Medicamentos a base de hidroclorotiazida.....	67
5.3.1.3	Medicamentos a base de ampicilina.....	72
5.3.1.4	Medicamentos a base de paracetamol.....	76
5.3.1.5	Medicamentos a base de ácido acetil salicílico.....	79
5.3.1.6	Medicamentos a base de mebendazol.....	84
5.4	MISTURAS BINÁRIAS.....	89
5.4.1	Captopril/ amido de milho e captopril/ estearato de magnésio.....	89
5.4.2	Hidroclorotiazida/ estearato de magnésio e hidroclorotiazida/ amido de milho.....	92
5.4.3	Paracetamol / ácido cítrico	93
5.4.4	AAS/ amido de milho.....	95
5.4.5	Mebendazol/estearato de magnésio e Mebendazol/ amido de milho....	96
5.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS – X.....	100
5.5.1	Difratograma de raios-X dos medicamentos a base de captopril.....	100
5.5.2	Difratograma de raios-X dos medicamentos a base de hidroclorotiazida.....	101
5.5.3	Difratograma de raios-X dos medicamentos a base de ampicilina.....	102
5.5.4	Difratogramas de raios-X dos medicamentos a base de paracetamol...	103
5.5.5	Difratogramas de raios-X dos medicamentos a base de ácido acetil salicílico.....	104
5.5.6	Difratogramas de raios-X dos medicamentos a base de mebendazol....	105
6	CONCLUSÃO.....	107
7	PESPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS	109
	REFERÊNCIAS.....	110

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, cabe ao estado a responsabilidade sobre formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem, entre outros, estabelecer condição que assegure acesso universal às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde. Neste contexto, insere-se a política nacional de medicamentos, cujo objetivo é garantir o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais, bem como a sua necessária segurança, qualidade e eficácia dos considerados essenciais (BRASIL, 1998).

Dentre as estratégias para a promoção do acesso a medicamentos, encontra-se a política de medicamentos genéricos, que geralmente são mais baratos que os de referência devido em grande parte ao fato de não recaírem sobre o genérico os custos relativos ao desenvolvimento da nova molécula e dos estudos clínicos necessários (BRASIL, 2003). Outro fator que contribui para um menor custo é o menor investimento em propaganda para tornar a marca conhecida. Genéricos são definidos como medicamentos que contêm a mesma composição qualitativa e quantitativa da substância ativa e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenham sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade (EUROPA, 2004).

Medicamentos Genéricos possuem as mesmas fórmulas, quantidades, condições de uso e ação terapêutica das de um produto de referência cujo prazo de proteção da patente foi finalizado e custam em média 30% mais baratos que os produtos dos quais se originaram. A lei dos genéricos é originária de 1991, mas só foi aprovada no Brasil no final de 1998 e liberados desde a divulgação da Lei n.º. 9.787 de 10 de Fevereiro de 1999. Atualmente, 101 laboratórios estão aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para proceder à fabricação de medicamentos genéricos (BRASIL, 2011). Dados atualizados pela agência acima citada, em 31 de maio de 2011 indicam a fabricação de aproximadamente 3.135 medicamentos disponíveis no comércio como genéricos.

A quantidade de medicamentos genéricos colocados à disposição da população, inclusive frutos de importação de vários países, além dos fabricados pelas indústrias brasileiras, levam a uma preocupação e a críticas, principalmente com relação ao controle de qualidade.

Os estudos até hoje desenvolvidos com os genéricos envolvem principalmente a biodisponibilidade dos fármacos, a bioequivalência com o medicamento de referência, como também as dimensões de impacto que eles têm causado no mercado farmacêutico. No entanto, sente-se uma lacuna em relação às consequências sociais que o medicamento genérico tem

causado na população, principalmente em relação à confiabilidade e aceitabilidade desses produtos pela sociedade (CARVALHO; ACCIOLY- JÚNIOR; RAFFIN, 2006, p. 568).

Segundo a LEI Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta à mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999). Pela legislação brasileira, medicamentos similares eram cópias de um medicamento de referência que não passavam por testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa. Isto mudou com a RDC 134/03 a qual determina que os medicamentos similares para ter o registro concedido pela ANVISA deverão, ser submetidos a testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica (BRASIL, 2003, MELO et al. 2006, p.345).

Sabe-se que um mesmo fármaco produzido numa mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores oriundos da fabricação do mesmo (qualidade das matérias-primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes, métodos de produção adotados, dentre outros (MELO et al., 2006, p.345).

Não é possível deixar de enfatizar a importância de investimentos governamentais em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias, visando à produção e controle destes medicamentos. Neste contexto, a análise térmica constitui um grupo de técnicas de grande interesse na área farmacêutica, pois fornece a obtenção de dados importantes sobre o comportamento térmico de fármacos e excipientes farmacêuticos em tempo relativamente curto e com baixo custo.

As principais técnicas termoanalíticas aplicadas nesta área são: Termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise térmica diferencial (DTA).

A aplicação da análise térmica a indústria farmacêutica no Brasil cresce significativamente a cada ano. Poucos trabalhos foram publicados na literatura contendo dados de análise térmica para medicamentos genérico, similares, de referência e princípio ativo em estudo comparativo. Esse fato motiva o desenvolvimento de uma investigação

científica envolvendo vários aspectos, como estabilidade térmica desses fármacos e compatibilidade fármaco/excipiente.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivos gerais

O presente estudo tem como objetivo avaliar por meio da (Termogravimetria/Termogravimetria Derivada – TG/DTG), Análise Térmica Diferencial – DTA e Calorimetria Exploratória Diferencial DSC), o comportamento térmicos dos medicamentos de referência, similares e genéricos, constituídos pelos princípios ativos, ácido acetil salicílico, ampicilina, captopril, hidroclorotiazida, mebendazol e paracetamol comercializados na forma de comprimidos.

1.1.2 Objetivos específicos

- ✓ Definir o comportamento térmico das formas farmacêuticas de referência, genérico e similar;
- ✓ Avaliar a estabilidade térmica dos medicamentos de referência, similares e genéricos;
- ✓ Avaliar a interação entre os princípios ativos e excipientes dos medicamentos de referência, similares e genéricos.
- ✓ Avaliar a cristalinidade por meio da Difração de raios-X;
- ✓ Identificar os principais grupos funcionais por meio de espectroscopia de absorção na região do infravermelho;
- ✓ Verificar as características morfológicas por Microscopia Eletrônica de Varredura;

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 MEDICAMENTOS

Um medicamento é definido como um agente destinado a diagnóstico, mitigação, tratamento, cura ou prevenção de doenças em seres humanos ou animais. Uma das suas mais surpreendentes qualidades reside na diversidade de suas ações e efeitos sobre o organismo. Essa qualidade torna seu uso seletivo em várias condições patológicas comuns e raras, envolvendo órgãos tecidos e células (LOYVD Jr et al., 2007, p.16).

Os agentes medicinais efetivos disponíveis e utilizados na preparação de medicamentos é uma das nossas maiores realizações científicas. É difícil conceber nossa civilização privada dessas remarcáveis e benéficas substâncias. Por meio de seu uso, muitas das doenças que trouxeram sofrimento ao longo da nossa história, como a varíola ou a poliomielite, estão agora extintas. Doenças como diabetes, depressão ou hipertensão são efetivamente controladas por medicamentos modernos. Os procedimentos cirúrgicos de hoje seriam impossíveis sem os benefícios dos anestésicos, analgésicos, antibióticos, das transfusões sanguíneas e dos fluídos intravenosos (LOYVD Jr et al., 2007, p. 17).

As substâncias químicas transformadas em fármacos devem ter eficácia terapêutica e ser seguras. Infelizmente, todas as substâncias químicas têm uma capacidade de causar efeitos adversos. Por esta razão no desenvolver de novos fármacos, é muito importante a escolha de substâncias químicas que tenham uma margem de segurança entre a dose que produz o efeito desejado e a que causam efeitos indesejáveis (tóxicos) (GOODMAN; GILMAN; 1997, p.20).

Os medicamentos apresentam três finalidades distintas, como tratamento, profilaxia e diagnóstico de doenças, aplicados interna ou externamente ao corpo. As preparações farmacêuticas são dotadas de máxima atividade, dosadas com precisão e apresentadas sob uma forma que ajude sua conservação e administração (MAMEDE et al., 2006, p. 151).

As formulações farmacêuticas apresentam várias vias de administração tais como: oral, parenteral, peroral, cutâneo, vaginal, retal, intranasal, sub-lingual, intravascular, subcutânea, oftálmica, intestinal e pulmonar a ser estabelecidas para pessoas de várias idades (por exemplo, crianças, adultos, idosos), pesos e condições de saúde. Cada formulação possui uma função, seja ácido, base, sal, complexo e éter. Para se facilitar o uso de fármaco pelas diferentes vias de administração, formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, injetáveis, supositórios, pomadas, entre outros são formuladas e preparadas. Cada uma dessas

unidades de dosagem deve conter uma quantidade específica de medicação de modo a facilitar e permitir a exatidão da dose durante a administração.

É provável que 90 % de todos os fármacos usados em terapia para ação sistêmica sejam administrados por via oral. Quando um novo fármaco é descoberto, uma das primeiras questões que se coloca é saber se o fármaco pode ser administrado por via oral, pois caso não seja possível o fármaco ou o medicamento, provavelmente, só poderá ser dispensado em hospitais, o que diminui as vendas e, conseqüentemente, os lucros para a empresa farmacêutica (CARONI, 2009, p.19).

Novas substâncias com propriedades terapêuticas podem ser obtidas a partir de plantas ou animais, subprodutos do crescimento microbiano, ou por meio de síntese química, modificação molecular ou processos biotecnológicos. Bibliotecas virtuais, banco de dados de compostos químicos e métodos sofisticados de *Screening* para potenciais atividades biológicas auxiliam no descobrimento de novos fármacos. O processo de descobrimento e desenvolvimento de novos fármacos é complexo. Ele engloba as contribuições específicas de muitos especialistas, incluindo químicos orgânicos, físico-químicos ou químicos analíticos; bioquímicos, biólogos moleculares; bacteriologistas; farmacêuticos e muitos outros (LOYVD Jr et. al., 2007, p.78).

Cada formulação farmacêutica é específica e além dos componentes terapêuticamente ativos (princípios ativos), existem várias outras substâncias que são os adjuvantes, estes proporcionam características físicas ao produto final. Adjuvantes farmacêuticos ou excipientes incluem matérias como diluentes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, deslizantes, agentes de dissolução, corantes, essências, promotores de permeação, agentes estabilizantes, conservantes, flavorizantes e edulcorantes a Tabela 1 apresenta alguns tipos de excipientes e suas funções.

Suzuki e Nakagami (1999, p. 227-28) mostraram através de estudos de dissolução que, ao modificar a cristalinidade da celulose, modifica-se também a dissolução do fármaco. Quando se utilizou celulose com cristalinidade diminuída obteve-se um aumento na dissolução do fármaco, o que comprova a influência dos adjuvantes utilizados e das propriedades da partícula na biodisponibilidade do fármaco.

Tabela 1 -Tipos de excipientes.

Tipo de excipiente	Função	Exemplos
Acidificante	É empregado em preparações líquidas para fornecer meio ácido, contribuindo com a estabilidade do produto.	Ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido clorídrico, ácido nítrico.
Alcalinizante	É utilizado em preparações líquidas para fornecer um meio alcalino para fins de estabilidade do produto.	Bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, borato de sódio, carbonato de sódio, solução de amônia.
Adsorvente	Substâncias que se adicionam com a finalidade de adsorver a água dos extratos ou fixar alguns princípios voláteis.	Celulose pulverizada e carvão ativado, Dióxido de silício coloidal.
Aglutinante	Na formulação de comprimidos conferem plasticidade aos granulados, aumentam a solubilidade.	Polietilenoglicol, Polivinilpirrolidona, amido.
Conservante antifúngico	Usado em preparações líquidas e semi-sólidas para prevenir o crescimento de fungos.	Butilparabeno, metilparabeno, Benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido benzóico.
Conservante antimicrobiano	É usado em preparações líquidas e semi-sólidas para prevenir o crescimento de microrganismos	Álcool benzílico, clorobutanol, fenol, timerasal, Álcool feniletílico.
Antioxidante	Usa-se para prevenir a deterioração das preparações por oxidação.	Ácido ascórbico, bissulfito de sódio, sulfoxilato, metabissulfito de sódio
Tampão	Usa-se para prevenir a deterioração das preparações por oxidação.	Ácido ascórbico, bissulfito de sódio, sulfoxilato, propilgalato, metabissulfito de sódio.
Diluyente	Emprega-se para conferir cor em preparações sólidas e líquidas.	Lactose, celulose microcristalina, manitol, amido.
Agente de encapsulação	Emprega-se para formar finos invólucros para encerrar um fármaco, facilitando sua administração.	Gelatina, acetato, ftalato de celulose.
Flavorizante	É utilizado para fornecer sabor e odor agradável á preparação. Além dos flavorizantes naturais listados, muitos outros sintéticos são usados.	Óleo de canela, coco, mentol, óleo de laranja, baunilha.
Edulcorante	É usado para conferir sabor doce a uma preparação	Aspartame, dextrose, manitol, sacarina sódica, sacarose.
Lubrificante	Utiliza-se em formulações de comprimidos para reduzir a fricção durante a compressão.	Estearato de cálcio, estearato de magnésio óleo mineral, ácido esteárico, ácido esteárico, talco.
Desintegrante	Usado em formulações orais para acelerar a dissolução ou desintegração dos comprimidos.	Croscarmelose sódica, amido, celulose, polivinilpirrolidona.

Fonte: adaptada de Loyvd Jr et al. (2007, p.143-7)

2.1.1 Tipos de medicamentos registrados

2.1.1.1 Medicamento de Referência

Segundo a Lei 9787/99, medicamento de referência é um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 1999).

2.1.1.2 Medicamento Genérico

É um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (BRASIL, 1999).

Na embalagem dos genéricos deve estar escrito "Medicamento Genérico" na tarja amarela e deve constar a Lei nº 9.787/99. Como os genéricos não têm marca, o que se lê na embalagem é o princípio ativo da forma farmacêutica. O preço do medicamento genérico é menor, visto que os seus fabricantes não necessitam fazer investimentos em pesquisas para o seu desenvolvimento, pois as formulações já estão definidas pelos medicamentos de referência. Outro motivo para os preços reduzidos dos genéricos diz respeito ao marketing, uma vez que seus fabricantes não necessitam fazer propaganda, pois não há marca a ser divulgada (BRASIL, 1999).

Para que uma indústria farmacêutica consiga a licença para comercializar um medicamento como genérico, ela precisa solicitar ao órgão regulatório da saúde do país, que no Brasil fica sob a responsabilidade da ANVISA, na qual são realizados diversos testes para comprovar que, o medicamento, candidato a genérico, possua as mesmas características de eficácia e segurança do medicamento de referência.

2.1.1.3 Medicamento Similar

De acordo com o Ministério da Saúde, medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência, mas que não passaram

por testes que comprovem igual efeito no mesmo espaço de tempo que o referência, e, portanto, não podem ser considerados como cópias fiéis daqueles medicamentos (BRASIL, 1998).

O medicamento similar é uma opção de comercialização definida estrategicamente pela empresa produtora e não pode ser utilizada para gerar confusão nos profissionais de saúde e nos pacientes, devendo ser apresentados com nome de fantasia (JATENE et al., 2002, p.141). A resolução nº 134, de 29 de maio de 2003, foi elaborada devido à necessidade de comprovação de eficácia e da segurança dos produtos similares. Segundo a nova legislação, a garantia da qualidade de um medicamento similar deve compreender estudos controlados, envolvendo ensaios de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa.

2.2 BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS

Indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (STORPIRTIS et al., 1999). Os processos envolvidos na fabricação dos medicamentos também podem influenciar a dissolução e a biodisponibilidade.

Biodisponibilidade indica a porção da droga que atinge a circulação geral, em forma inalterada, após sua administração. É a quantidade da droga disponível para ser utilizada pelo organismo. Também indica a velocidade com que a droga atinge o sangue.

2.3 BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS

Consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sobre a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, e que tenham compatível biodisponibilidade, quando estudados sobre um mesmo desenho experimental (BELOTTO, 2010, p.6), Sabe-se que um mesmo fármaco produzido numa mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo (qualidade das matérias-primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes, métodos de produção adotados, entre outros (MELO et al., 2006, p.345).

Os testes de bioequivalência e biodisponibilidade consistem em: estudos comparativos da biodisponibilidade de produtos com diferentes formulações que são administrados pela mesma via e estudos da velocidade e extensão em que um fármaco é absorvido e se torna disponível no local de ação. Um medicamento genérico não necessita ser uma cópia totalmente fiel ao medicamento de referência (no que diz respeito aos tipos de adjuvantes farmacotécnicos utilizados e suas quantidades), desde que possuam perfis de bioequivalência e biodisponibilidade semelhantes ao medicamento de referência, comprovados por meio de estudos próprios (ANSEL; POPOVICH; ALLEN Jr; 2000, p.567).

2.4 ALGUNS PARÂMETROS OBTIDOS NOS ESTUDOS DE PRÉ- FORMULAÇÃO

Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável e biodisponível é necessário conhecer as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes isoladamente e quando combinados, sendo denominada de estudo de pré-formulação (MAMEDE et al.,2006, p. 151).

Os estudos de pré-formulação, além de outros fornecem informações necessárias sobre os fármacos e excipientes sendo fundamentais para a formulação farmacêutica. Cada vez mais a análise térmica tem sido utilizada como uma ferramenta de grande utilidade e uso freqüente no estudo de pré-formulação para se estudar a compatibilidade entre fármacos e excipientes.

2.4.1 Descrição física

É importante compreender a descrição física de um fármaco antes do desenvolvimento da forma farmacêutica. A maioria dos fármacos em uso atualmente são materiais sólidos, compostos químicos puros de constituição cristalina ou amorfa. É importante a detecção, quantificação e controle de todas as etapas da preparação do medicamento, desde a síntese da droga até a estocagem do mesmo nas prateleiras das farmácias, principalmente as formas cristalinas do princípio ativo e do produto formulado (AGUIAR; GEMAL; GIL, 1999 p. 553). A pureza do composto químico é essencial para sua identificação e para a avaliação de suas propriedades químicas, físicas e biológicas. As propriedades químicas incluem estrutura, forma, reatividade e solubilidade. As propriedades físicas abrangem características como a descrição física, o tamanho de partícula, a estrutura cristalina e o ponto de fusão. Já as biológicas estão relacionadas à sua capacidade de atingir um sítio de ação e provocar uma resposta biológica; Os fármacos podem ser usados terapêuticamente nas formas sólida, líquida

e gasosa. Os fármacos líquidos são usados em uma menor proporção que os sólidos e os gasosos menos frequentes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN Jr; 2000).

2.4.2 Analise microscópica

Fornece informações importantes como indicação do tamanho de partícula e da distribuição granulométrica da matéria - prima, bem como da estrutura do cristal, fotografias de amostras de lotes iniciais e subsequente do fármaco podem fornecer informações importantes para preparação do medicamento.

Uma das características de uma substância pura é apresentar um ponto de fusão ou faixa de temperatura de fusão definida. Se não for pura, a substância exibirá mudança no ponto de fusão. Esse fenômeno é comumente usado para determinar a pureza do fármaco e em alguns casos, a compatibilidade de várias substâncias antes da inclusão na mesma forma farmacêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN Jr; 2000).

2.4.3 Regras de fase

Diagramas de fase são muitas vezes construídos para fornecer uma imagem visual da existência e extensão de fases líquidas e sólidas em misturas binárias ternárias e outras (ANSEL; POPOVICH; ALLEN Jr., 2000). Os diagramas de fase são importantes para verificar se os componentes são miscíveis entre se, ou si ocorre formação de mistura eutética, ele descreve a relação entre a temperatura de fusão e composição de um sistema composto.

2.4.4 Compatibilidade

A compatibilidade entre componentes de uma formulação farmacêutica muitas vezes pode ser esclarecida através do uso da DSC. O ideal é que primeiro seja investigado individualmente e depois a mistura para facilitar a interpretação de efeitos térmicos. A determinação da pureza da substância ativa na formulação final pode, muitas vezes, ser realizada. A identificação de possíveis incompatibilidades entre fármacos e excipientes é uma das tarefas básicas a serem realizadas em um laboratório de pré-formulação, uma vez que as interações em estado sólido podem dar origem a alterações na solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade dos fármacos (STULZER et al 2008a, p. 323).

2.4.5 Polimorfismo

Formas polimórficas, usualmente, exibem diferentes propriedades físicas e químicas, incluindo ponto de fusão e solubilidade. A presença de polimorfos diferentes em uma formulação pode comprometer a dissolução de um fármaco a partir de sua forma farmacêutica, pois os polimorfos frequentemente apresentam diferentes solubilidades (FROEHLICH; GASPAROTTO, 2005, p.205).

Uma forma de determinar a estabilidade do fármaco e a compatibilidade com os demais componentes de uma formulação é através do uso de técnicas de análises térmicas, que são aplicadas na área farmacêutica há mais de 30 anos. Em estudos de pré-formulação, é possível obter informação sobre incompatibilidades físicas ou químicas potenciais entre um ingrediente ativo e os excipientes (ARAUJO et al., 2003, p. 304).

2.4.6 Solubilidade

Quando um solvente, em contato com excesso de soluto, atinge e mantém uma concentração constante de soluto, este e a solução estão em equilíbrio. Dissemos assim que está é uma solução saturada. A solubilidade de uma substância num determinado solvente, a uma dada temperatura, é a concentração do soluto na solução saturada. O conhecimento da solubilidade é de grande importância para os laboratórios e indústrias, pois servem para preparar, separar e purificar substâncias químicas. A solubilidade de uma substância num determinado solvente é controlada principalmente pela natureza do próprio solvente e do soluto, mas também pelas condições de temperatura e pressão (MAHAN, MYERS 1995).

2.4.7 Estabilidade

A estabilidade pode ser definida como o período durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria prima considerada isoladamente, mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando fabricado. Pode também ser definida como o período de tempo compreendido entre o momento no qual o produto está sendo fabricado e àquela que sua potência está reduzida a não mais do que 10%, desde que os produtos de alteração estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos (SILVA et al., 2009). Os testes de estabilidade são empregados no desenvolvimento de medicamentos, para

obter informações sobre o prazo de validade do produto, transporte, armazenamento e garantir que os mesmos mantenham suas características físicas, químicas, microbiológicas, organolépticas e toxicológicas, durante sua vida útil (STULZER et al., 2006, p. 497).

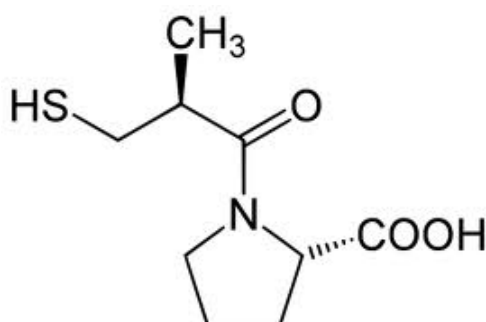
O estudo da estabilidade da formulação tem por finalidade avaliar o comportamento dos medicamentos em função do tempo e a influência de uma variedade de condições e fatores considerando-se tanto o fármaco quanto a mistura de excipientes ou veículos utilizados, bem como a interação entre ambos, diante das condições as quais eles são submetidos (STULZER et al., 2006, p. 497).

2.5 PRINCÍPIOS ATIVOS UTILIZADOS NESSE TRABALHO

2.5.1 Captopril

O captopril (S)-1-(Mercapto - 2- metil propanoil) – L prolina Figura 1, é um inibidor da enzima conversora de angiotensina, que tem sido utilizada para tratar hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Quando administrado, o captopril exerce seu efeito anti-hipertensivo por inibição da conversão da angiotensina I em angiotensina II. Após administração oral de doses terapêuticas (12,5 a 100 mg), a absorção ocorre, com níveis plasmáticos máximos em cerca de 1-2 horas e a redução da pressão arterial geralmente atinge seu nível mais alto até 60-90 min (STULZER et al., 2008, p. 323).

Figura 1 - Estrutura Química do captopril.
Fonte adaptada de: Spectral Database for Organic Compounds.



A pressão arterial elevada provoca alterações patológicas nos vasos sanguíneos e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Como consequência a hipertensão é a principal causa de AVC, leva a doenças das artérias coronárias como infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita. A hipertensão é definida de forma convencional como pressão sanguínea $\geq 140/90$;

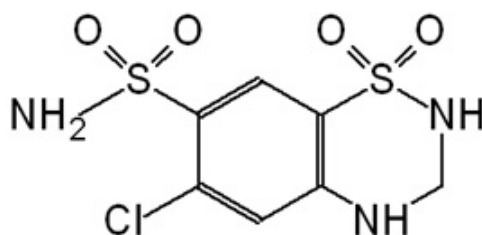
isto serve para caracterizar um grupo de pacientes com risco de doença cardiovascular relacionada a hipertensão, alto o suficiente para merecer atenção médica. Entretanto do ponto de vista da promoção da saúde, deve-se observar que o risco de doença cardiovascular fatal e não-fatal nos adultos é baixo com pressões sistólica inferior a 120 mmHg e diastólica inferior a 80 mmHg; esses riscos aumentam progressivamente com os níveis mais elevados das pressões sanguíneas sistólica e diastólica. Embora muitas das pesquisas clínicas classifiquem a gravidade da hipertensão pela pressão diastólica, as elevações progressivas da pressão sistólica também são prognósticos de eventos cardiovasculares adversos; a cada nível de pressão diastólica, os riscos são maiores com níveis mais elevados da pressão sistólica. Na realidade, nos pacientes idosos, a pressão sanguínea sistólica prognostica um resultado melhor do que a pressão sanguínea diastólica (GOODMAN E GILMAN,1997, p 571).

2.5.2 Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida, 6-cloro-3,4-dihidro-7-sulfonamida-2H-, 2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido (2) é um fármaco diurético da classe das benzotiadiazidas. Foi sintetizada na década de 1940 e faz parte de uma das classes importantes de diuréticos, utilizados como anti-hipertensivo. Além disso, tem sido utilizado sozinho ou em combinação com outros fármacos, por exemplo, o captopril (GOTARDO, PEZZA, PEZZA, 2005, p.17,25). Os diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala.

A hidroclorotiazida Figura 2, é administrada por via oral em doses que variam de 25 a 100 mg, ocorre como cristais brancos, inodoros, com ponto de fusão na faixa de 273,0 a 275,0 °C. Sua solubilidade em água é extremamente baixa, enquanto que em metanol e etanol é moderada por ser um ácido muito fraco com pKa igual a 8,8, além disso, a sua solubilidade é pouco influenciada pelo pH intestinal. Adicionalmente a hidroclorotiazida consta na relação de medicamentos essenciais da organização mundial da saúde e do Brasil (SANTOS, 2008).

Figura 2 - Estrutura Química da hidroclorotiazida.
Fonte adaptada de <http://www.google.com.br/images>



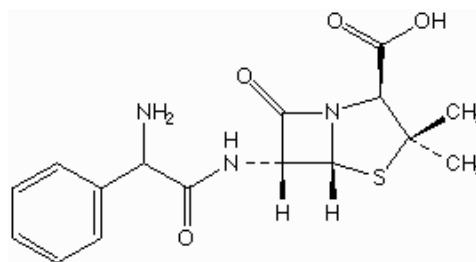
2.5.3 Ampicilina

Os antibióticos são muito consumidos no Brasil, entre eles a ampicilina Figura 3, que é comercializada por mais de 30 fabricantes sob diversas formas: cápsula, suspensão, comprimidos, suspensão oral e injetável intramuscular, levando em consideração que cada apresentação possui características próprias relativas a produção, tais como equipamentos utilizados, boas práticas de fabricação adotadas, técnicas de fabricação e matérias primas utilizadas (CONSIGLIERI, 1996, p. 5).

A ampicilina ácido [2S-[2 α 5 α ,6 β (S*)]] -6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico é um fármaco de elevada dosagem, antibiótico do grupo das penicilinas semi-sólidas muito utilizado em infecções não estafilocócicas e contra bactérias gram-negativas.(GOODMAN , GILMAN, 1997, FARMACPÉIA BRASILEIRA, 1996).

As penicilinas correspondem a um dos mais importantes grupos de antibióticos. Embora hoje em dia haja muitos outros antimicrobianos, a penicilina continua sendo amplamente usada, com produção a cada ano de novos derivados do seu núcleo básico. Muitos desses derivados possuem vantagens peculiares, de modo que na atualidade, vários membros desse grupo de antibióticos contituem fármacos de escolha para tratamento de doenças infecciosas (RANG, DALE, RITTER; 2001).

Figura 3 - Estrutura Química da Ampicilina.
Fonte adaptada de: <http://www.netdrugs.info/dci/ampic.shtml>



É comercializada em forma anidra, triidratada e sólida, bem como nas formas de depósito, isto é ligada á benzatina ou á probenecida. Estas apresentações, embora revelem algumas diferenças físico-químicas e farmacológicas, não alteram a estabilidade do antibiótico em meio ácido ou a inativação por β -lactamases (TAVARES, 1996).

É estável em ácidos e é bem absorvida após a administração oral. Uma dose de 0,5g por via oral produz concentração plasmática máxima de 3 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em duas horas. A ingestão

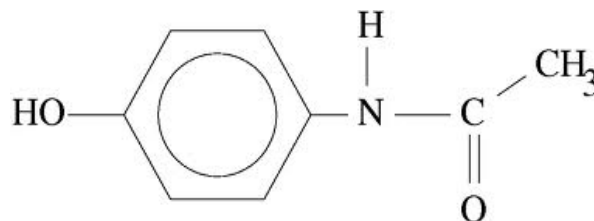
de alimentos antes da administração da ampicilina interfere negativamente na absorção do fármaco (GOODMAN, GILMAN, 1997).

2.5.4 Paracetamol

O paracetamol (*N*-(4-hidroxifenil) acetamida) Figura 4 está entre os fármacos mais consumidos no mundo, também conhecido como acetaminofeno, possui efeitos analgésico e antipirético similares aos da aspirina, apresentando a vantagem de não irritar a mucosa gastrointestinal (SENA et al., 2007,p. 75).

O paracetamol pode apresentar três diferentes formas polimórficas conhecidas como formas I, II, III. A forma I é comercialmente disponível, pois é estável a temperatura e pressão ambiente, possui estrutura cristalina monoclinica e solubilidade em água (GIORDANO et al., 2002, p. 575-6).

Figura 4 - Estrutura Química do paracetamol .
Fonte adaptada de: <http://www.google.com.br/images>



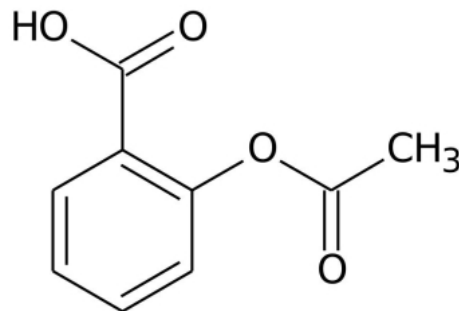
2.5.5 Ácido acetilsalicílico (ASS)

O ácido 2-(acetoxi) benzóico Figura 5 foi preparado pela primeira vez em 1853 por Gerhard fazendo reagir o cloreto de acetila com ácido salicílico. Posteriormente, F. Hofmann estudou sua ação farmacológica e em 1898 foi estudado por Dresser e lançado pela Bayer & company na Alemanha, sob o nome patentado de Aspirina, nome popularmente conhecido em vários países, inclusive no Brasil. O consumo mundial de Aspirina, em 1964, foi calculado em cerca de 25.000 toneladas só nos Estados Unido (SILVA, 2000, p.4).

Os seus efeitos como antinevrálgico, antiinflamatório e analgésico, contra as dores de cabeça, muscular, doenças respiratórias, artrite reumatóide, febre reumática e analgesia dental é bastante conhecida há muito tempo (KALINKOVA, 1999, p.5).

Figura 5 - Estrutura Química do ácido acetilsalicílico.

Fonte adaptada de <http://www.google.com.br/images>, acesso em 20/09/2010 às 11h23min.



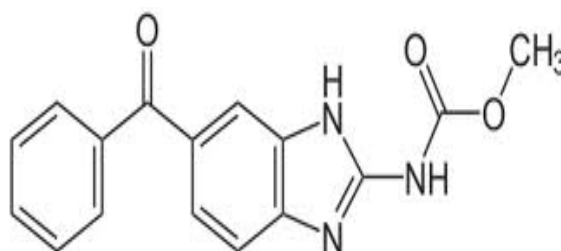
2.5.6 Mebendazol

O mebendazol éster metílico do ácido [5-benzoil-1 H- 2-benzimidazolil] carbâmico Figura 6 é um anti-helmíntico ativo frente a nematódeos e cestódeos, sendo utilizado em terapêuticas humana e veterinária, principalmente para combater as parasitoses do lúmen intestinal. É praticamente insolúvel em água e existe em três diferentes formas polimórficas: A, B e C, onde C é a farmacologicamente favorável (FROEHLICH; GASPAROTTO, 2005, p. 206). Fármaco derivado dos benzimidazóis, farmacologicamente está classificado dentro do grupo dos antiparasitários, subgrupo dos anti-helmínticos. É um agente versátil, sobretudo contra os nematódeos gastrointestinais. É um benzimidazol sintético com uma grande ação anti-helmintos espectral (BARRÊTO et al., 2007, p. 919).

Atua produzindo paralisia ou lesando a cutícula do verme, resultando em digestão parcial ou na sua rejeição por mecanismos imunológicos. Os agentes anti-helmínticos podem também interferir no metabolismo do verme e, como as necessidades metabólicas desses parasitas variam acentuadamente de uma espécie para outra, os fármacos que se mostram altamente eficazes contra determinado tipo de verme podem ser ineficazes contra outros tipos (PAULA; SENA, 2007, p. 1359).

Figura 6 - Estrutura Química do Mebendazol

Fonte adaptada de <http://www.google.com.br/images>, acesso em 20/09/2010 às 11h23min.



2.6 ANÁLISE TÉRMICA

Análise Térmica é um termo que abrange um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância, ou de seus produtos de reação, é medida como função do tempo ou temperatura, enquanto a temperatura da amostra, sob uma atmosfera específica, é submetida a uma programação controlada (IONASHIRO, 2005, WENDLANDT, 1986).

Para que a técnica seja considerada termoanalítica, uma propriedade física deve ser medida, expressa direta ou indiretamente, em função da temperatura e a medida deve ser feita sob um programa controlado de temperatura.

2.6.1 Termogravimetria (TG) /Termogravimetria derivada (DTG)

A termogravimetria é uma técnica em que a variação de massa de uma amostra (perda ou ganho) é medida como função da temperatura ou do tempo enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. A termobalança permite a realização da análise termogravimétrica sob as mais variadas condições experimentais.

As curvas obtidas permitem a obtenção de informações sobre a estabilidade térmica do material, a composição e estabilidade dos compostos intermediários e produto final; além da TG convencional, as microbalanças modernas permitem o estudo da cinética de algumas reações através de modelos matemáticos (BROWN, 1988, p.8)

A termogravimetria derivada equivale à derivada da variação de massa em relação ao tempo, expresso pela equação: $dm/dT = f(T \text{ ou } t)$. Por meio da DTG pode-se obter informações da primeira derivada das curvas TG, onde por meio dos picos se obtém áreas proporcionais as perdas ou ganho de massa. As curvas DTG apresentam resultados com maior resolução e permitem a determinação da temperatura de pico além de facilitar a visualização de eventos consecutivos ou simultâneos.

O aparelho utilizado na termogravimetria é basicamente constituído por uma microbalança de precisão, contida em um forno (célula de medida) na qual a amostra é aquecida (ou resfriada) a uma vazão constante e sobre uma atmosfera controlada (SANTOS, 2008, p.12). As mudanças das propriedades da amostra são monitoradas por um transdutor seletivo que gera um sinal elétrico. Este sinal é amplificado e transferido para uma unidade controladora, que mantém a comunicação permanente com a célula de medida. Esta unidade, além de receber os dados da célula de medida, transfere as informações necessárias para

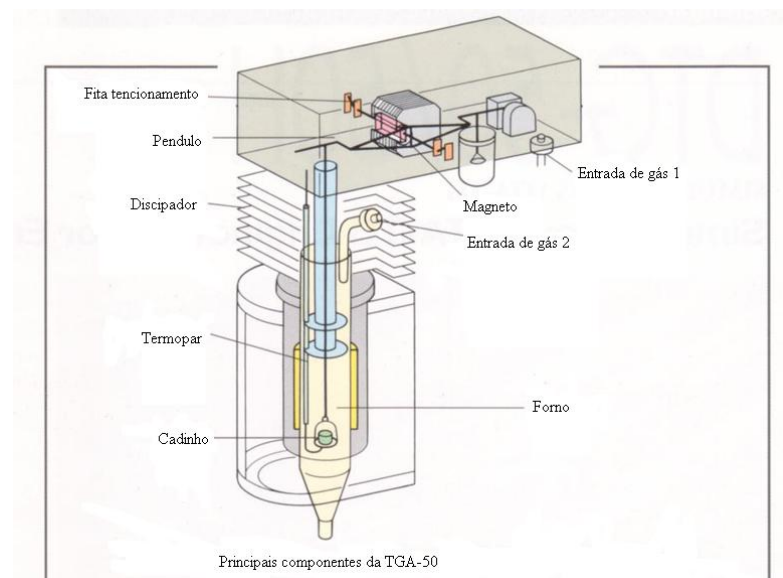
colocar o equipamento em operação de acordo com os parâmetros (faixa de temperatura, razão de aquecimento, tipo de atmosfera) previamente estabelecidos (ALVES, 2007, p. 11).

Quando as termobalanças comerciais entraram no mercado no início dos anos 60, tornou-se claro imediatamente, que muitos fatores influenciam os resultados das análises. Estes fatores foram descritos por Simons e Newkirk e por Coats e Redfern, cujo trabalho permitiu o esclarecimento dos critérios necessários para a obtenção de resultados significativos e reproduzíveis (MENDHAM, J. et al, 2002, P. 266).

Os fatores que podem afetar os resultados na termogravimetria são classificados como efeitos instrumentais: velocidade de aquecimento, atmosfera do forno, geometria do cadinho e efeitos característicos da amostra tais como: massa da amostra, tamanho das partículas da amostra, calor de reação da amostra, empacotamento, quantidade e condutividade térmica da amostra (IONASHIRO, 2005, p.12).

A Figura 7 ilustra um esquema representativo de uma termobalança da Shimadzu, modelo TGA- 5.

Figura 7- Aparelho TGA-50 Shimadzu.
Fonte: www.sinc.com.br/produtos/anlise-termica



2.6.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a um programa controlado de

temperatura. Existem dois tipos de calorimetria exploratória diferencial: DSC com fluxo de calor e DSC com compensação de potência (IONASHIRO, 2005).

As medidas de DSC fornecem informações sobre os efeitos térmicos que são caracterizados por uma mudança na entalpia e pela faixa de temperatura, como o comportamento de fusão, cristalização, transições sólido-sólido e reações químicas, uma vez que a capacidade calorífica também é medida, uma alteração dessa capacidade, semelhante ao que ocorre na transição vítrea, também pode ser determinada (SCHWARZ; BURH, 1998, p.4). De um modo geral os fenômenos de transição de fase, desidratação, redução e algumas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto que as reações de cristalização, oxidação e algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos (IONASHIRO, 2005). No entanto, as principais áreas de aplicação da DSC são a determinação do calor específico, os efeitos térmicos, a pureza, polimorfismo, transição vítrea, estabilidade oxidativa, reações químicas, reações cinéticas e fusão (WIDMANN. G, RIESEN. R. 1987. P. 33).

Picos de fusão de compostos puros, geralmente são bem definidos e as respectivas bases são estreitas sugerindo pureza e cristalinidade, enquanto que as misturas de sólidos geralmente apresentam picos largos. Já os sólidos amorfos não apresentam picos de fusão e dessa forma, a análise realizada vai ajudar a identificar e classificar a amostra, aproximadamente, quanto ao grau de cristalinidade, embora esse método não seja sensível o suficiente para a obtenção de dados quantitativos. A entalpia de fusão pode ser calculada através da área do pico (SANTOS, 2008, p.14). Na Tabela 2 estão apresentados os principais eventos encontrados em curvas DSC.

Tabela 2 - Classificação da variação de entalpia de alguns fenômenos observados em curvas DSC
.Fonte adaptada de: (IONASHIRO, 2005, p. 61).

Fenômeno	Variação de Entalpia	
	Endotérmico	Exotérmico
Fusão	X	
Vaporização	X	
Sublimação	X	
Dessorção	X	
Dessolvatação	X	
Decomposição	X	X
Redução	X	
Degradação	X	
Transição vítrea*		-
Cristalização		X
Condensação		X
Solidificação		X
Adsorção		X

Quimissorção		X
Solvatação		X
Oxidação		X

* Variação de linha base.

2.6.3 Análise térmica diferencial

A análise térmica diferencial (DTA) utiliza uma medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos em um forno. Estas medidas de temperatura são diferenciais, pois registra-se a diferença entre a temperatura da referência T_r e da amostra T_a , ou seja ($T_r - T_a = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear ($dT/dt = \text{constante}$) (IONASHIRO, 2005). A análise térmica diferencial é considerada menos sensível que a DSC, por não se tratar de um calorímetro. Um instrumento típico de DTA contém um forno com as células de amostra e referência, programador de temperatura e controle de atmosfera. (WENDLANDT, 1986).

2.7 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) é uma técnica instrumental de desenvolvimento experimental simples e rápida que pode evidenciar a presença de vários grupos funcionais e depende da interação de moléculas com a energia eletromagnética (SOLOMONS, 2006). Os espectros de absorção, emissão e reflexão no infravermelho de espécies moleculares podem ser relacionados, assumindo-se que todos se originam de numerosas variações de energia produzidas por transições de moléculas de um estado de energia vibracional ou rotacional para outro. A região espectral do infravermelho compreende a radiação com número de onda que varia de cerca de 12.800 a 10 cm^{-1} ou com comprimento de onda de 0,78 a $1000 \mu\text{m}$. O espectro infravermelho é usualmente subdividido em três regiões denominadas IR-próximo (região das harmônicas) 0,8 - $2,5 \mu\text{m}$ ($12.500 - 4.000 \text{ cm}^{-1}$), IR-médio (região de vibração – rotação) 2,5 - $50 \mu\text{m}$ ($4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$) e IR-distante (região de rotação) 50 - $1000 \mu\text{m}$ ($200 - 10 \text{ cm}^{-1}$) e de acordo com os tipos de aplicações e de instrumentação as técnicas e a aplicação de métodos baseados nas três regiões espectrais do IR diferem-se consideravelmente (HOLLER, SKOOG, CROUCH, 2009, p. 445).

A análise qualitativa de um composto orgânico a partir de um espectro de infravermelho consiste basicamente em duas etapas. A primeira consiste na determinação dos

grupos funcionais mais prováveis de estarem presentes observando-se a região de frequência de grupos, que compreende a radiação de aproximadamente 3600 cm^{-1} a 1250 cm^{-1} . A segunda etapa envolve uma comparação detalhada do espectro do composto desconhecido com os espectros dos compostos puros que contêm todos os grupos funcionais encontrados na primeira etapa. Neste caso, a região de impressão digital de 1200 a 600 cm^{-1} é particularmente útil porque pequenas diferenças na estrutura e na constituição de uma molécula causam mudanças significativas no espectro e na distribuição das bandas de absorção nesta região. Conseqüentemente, uma forte semelhança entre dois espectros na região de impressão digital, assim como nas outras, constitui uma evidência quase completa de que dois compostos são idênticos (HOLLER, SKOOG, CROUCH, 2009, p.444).

2.8 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é um método clássico para obtenção de informações detalhadas sobre a natureza física de superfícies. Na análise de MEV um feixe de elétrons finamente focalizado incide na superfície da amostra sólida (HOLLER, SKOOG, CROUCH, 2009, p.622). Como resultado da interação do feixe de elétrons com a superfície da amostra, uma série de radiações são emitidas tais como: elétrons secundários, elétrons retroespalhados, raios-X característicos, elétrons Auger, fótons, entre outras. Estas radiações quando captadas corretamente irão fornecer informações características sobre a amostra (topografia da superfície, composição, cristalografia (MARISKA {sd})).

Durante a fase de produção ou análise de materiais, quase sempre se torna necessário analisar a sua microestrutura e esta análise é muito importante, pois permite: entender as correlações entre, microestrutura e defeitos predizendo as propriedades do material quando estas correlações são estabelecidas. Nesta era de intenso avanço tecnológico, cada vez mais os cientistas têm a necessidade de observar, analisar e explicar corretamente os fenômenos que ocorrem na escala micrométrica ou sub-micrométrica. A microscopia eletrônica de varredura se apresenta como de grande utilidade, pois permite alcançar aumento muito superior ao da microscopia ótica. Dependendo do material pode atingir até 900 000 vezes, mas para a análise de materiais normalmente o aumento é da ordem de 10 000 vezes (MARISKA {sd}).

2.9 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

O Fenômeno de difração é de interferência entre ondas. Quando um feixe de raios - X é lançado sobre um monocristal, diversos fenômenos podem ocorrer em função da interação radiação – matéria. Um deles é a difração, que é uma pequena parte do feixe incidente que emerge do cristal com o mesmo comprimento de onda, porém numa direção diferente (RODRIGUES 2005).

O método de pó consiste no estudo da estrutura e composição de uma amostra pulverizada, incidindo um feixe de raios-X sobre ela, que são difratados formando um ângulo θ com a superfície da mesma (BRAGG 1968, p. 58).

Cada cristal possui espaçamentos interplanares característicos que são determinados pelo tamanho e arranjo de seus átomos. Assim o conjunto de ângulos de difração de raios – X, determinado por espaçamentos interplanares de um composto é uma impressão digital que pode ser usado na identificação de uma substância. A estrutura atômica e cristalina e a organização da granulometria de um material são os parâmetros que determinam a intensidade da difração dos raios- X em um material cristalino (SILVA, 2000, p.19).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A aplicação de métodos térmicos de análises em especial o DSC e a TG/DTG tem sido amplamente utilizados no estudo de caracterização, desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos (RODRIGUES, 2005, p.383).

As técnicas termoanalíticas têm sido utilizadas em estudos de produtos farmacêuticos há mais de 30 anos. Em estudos de pré-formulações é possível obter informações sobre potenciais incompatibilidades físicas ou químicas entre um ingrediente ativo e os chamados "inertes" excipientes. Informações adicionais sobre os efeitos do armazenamento em temperaturas elevadas também podem ser obtidas. Estas reações podem ou não levar a inativação do ingrediente ativo na formulação (ARAÚJO, 2003, p. 304).

Desta forma as técnicas termoanalíticas têm mostrado inúmeras vantagens para se estudar algumas interações entre os princípios ativos e os excipientes, realizar estudo da cinética de degradação e estabilidade de formas farmacêuticas, tempo de meia vida entre outras aplicações, por serem rápidas e precisas, sendo um fator indispensável para a indústria farmacêutica. As técnicas modernas de análises térmicas apresentam como vantagem a habilidade em fornecer informações detalhadas sobre as propriedades físicas e químicas de

uma substância. Estas são técnicas usadas extensamente nas ciências farmacêuticas para a caracterização de drogas e de excipientes. A robustez e sensibilidade da instrumentação, a introdução da automatização e de *software* de confiança de acordo com as necessidades das indústrias alargou consideravelmente as áreas de aplicações dessas técnicas nos anos 90. (CLAS; DALTON; HANCOOCK, 1999, GIRON, 2002, ARAUJO et al., 2003).

Um recurso importante para se estudar as interações entre as matérias primas escolhidas é a calorimetria exploratória diferencial que pode detectar interações entre os componentes de uma formulação (BOND et al., 2002, p.76).

Ribeiro et al. (1996) estudaram a decomposição térmica do ácido acetilsalicílico por meio do uso da TG/DTG, DSC, ressonância magnética nuclear (RMN), cromatografia, e espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Eles atribuíram a primeira perda de massa da curva TG/DTG à eliminação de ácido acético evidenciado por um odor característico e evaporação de ácidos acetilsalicílico e salicílico, que foram evidenciados por cromatografia em camada delgada. Eles também observaram que na primeira etapa de decomposição forma-se um resíduo identificado como um éster.

Giron e Goldbronn em (1997) fizeram uso de TG e DSC para identificação e quantificação de aspirina, paracetamol, tagamet, visken δ advil. Eles obtiveram bons resultados de forma rápida sobre os excipientes e substâncias ativas. Também concluíram que para a formulação 1, 2 e 3 em desenvolvimento consideradas de baixa dosagem, a técnica de DSC mostrou-se limitada, uma vez que pode ocorrer comportamento eutético quando o excipiente for utilizado em maior quantidade.

Macêdo, Souza e Macêdo (1997) fizeram uso da Termogravimetria para controle de qualidade do mebendazol e concluíram que a estabilidade do comprimido de mebendazol estudado foi menor que do mebendazol puro, devido à presença do amido e da lactose em sua composição.

Fernandes et al.(1999) estudaram a decomposição térmica de algumas substâncias quimioterápicas, onde obtiveram informações sobre a estabilidade térmica destes compostos e a decomposição térmica sob atmosfera de ar. De acordo com os resultados pode-se concluir que os quimioterápicos estudados apresentam duas ou três etapas de perdas de massa e que a estabilidade térmica baseada nas curvas TG/DTG segue a seguinte ordem: trimetoprima> sulfamendazol> cloridrato de tetracilina> ampicilina > rifampicina.

Macêdo et al.(2001) fizeram um estudo comparativo entre comprimidos de hidroclorotiazida genéricos por meio do uso da TG e DSC acoplado a um sistema foto visual e foi observado através das curvas DSC das misturas binárias que o único excipiente entre os

estudados, que reduziu o ponto de fusão e o calor de fusão do fármaco foi a lactose, revelando interação física ou química entre a lactose e o princípio ativo. Estas interações foram confirmadas por meio de estudos do comportamento térmico das misturas binárias em diferentes proporções e por aplicação do sistema foto visual.

Giordano, F. et al.(2002) fizeram um estudo térmico de misturas binárias de paracetamol e excipientes poliméricos. Eles utilizaram misturas na proporção de 50 a 90% de massa da droga e submeteram a um sistema de aquecimento e resfriamento numa faixa de 35 a 180 °C utilizando DSC. Eles relataram que o DSC é uma das primeiras técnicas analíticas a ser escolhida quando se pretende estudar a compatibilidade entre componentes de formulações farmacêuticas. As medidas de DSC permitiram uma análise rápida do desempenho dos excipientes.

Huang et al. (2001) estudaram o processo de decomposição térmica do captopril no estado sólido através de um sistema TG-DTA simultâneo, foram feitos experimentos isotérmicos e não isotérmicos para determinar a cinética reacional para o captopril. Os resultados mostram que o captopril sozinho decompõe-se em duas e três etapas dependendo das condições experimentais. A partir dos resultados isotérmicos observou-se que o captopril decompõe-se como uma reação de segunda ordem em temperatura abaixo de 180 °C e como uma reação de primeira ordem em temperaturas acima de 260 °C.

Araujo et al.(2003) realizaram um estudo térmico detalhado da zidovudina (AZT) e a compatibilidade com alguns excipientes utilizados em sua formulação onde comprovaram através da comparação dos perfis termoanalíticos das misturas binárias com as substâncias individuais que não ocorreu qualquer evidência de interação, pois cada curva DSC das misturas binárias mostra o pico de fusão característico do AZT com exceção do polietilenoglicol, pois a curva DSC do AZT com o polietilenoglicol não apresenta o pico de fusão característico do ATZ, mas isto não foi atribuído a interação e sim alguma incompatibilidade.

Silva et al.(2004) estudaram a decomposição térmica do ácido acetil salicílico através do uso de TG-DTA e DSC para elucidar o mecanismo de decomposição térmica. Foi verificado que a degradação térmica do ácido acetilsalicílico não só produz ácido salicílico (AS) e ácido acético (AA), como produto, mas também, um polímero do AAS.

De acordo com Macêdo et al.(2006), as análises de DSC podem ser utilizadas rotineiramente no controle de qualidade de medicamentos pois, ele determinou a pureza de alguns medicamentos anti-hipertensivos através dessa técnica e comparou com métodos

farmacêuticos especializados encontrados na farmacopéia BP 93 e USP 23 obtendo resultados semelhantes.

Łaszcz et al. (2007) fez um estudo da compatibilidade entre o mesilato de imatinibe com o estearato de magnésio, polivinilpirrolidona e celulose microcristalina fazendo uso da calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria com apoio da difração de Raios – X e espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Concluíram que maiores alterações no perfil físico- químico do princípio ativo ocorre com a mistura o mesilato de imatinibe e o estearato de magnésio, uma vez que as curva DSC desta mistura na proporção de 1:1 mostra a ausência do pico de fusão característico do princípio ativo. Além disso foi observado que a polivinilpirrolidona com o princípio ativo mostraram-se mais sensíveis a absorção de umidade quando armazenados a 40 °C.

Stulzer et al. (2008a) estudaram a compatibilidade entre captopril e excipientes usados na formulação do comprimido através do uso da TG, DSC, DRX e IV. De acordo com os resultados obtidos por DSC, concluiu-se que ocorre uma possível incompatibilidade entre o captopril e o estearato de magnésio, pois o pico característico da fusão do captopril aparece em todas as curvas das misturas binárias analisadas, com exceção da mistura do captopril com o estearato de magnésio, indicando uma possível interação que não foi detectado por outras técnicas. Os resultados mostraram que o DSC é uma técnica viável para o controle de qualidade de medicamentos.

Stulzer et al (2008b) fizeram um estudo comparativo entre piroxicam com alguns excipientes farmacêuticos comumente utilizados em sua formulação tais como : etilcelulose, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, talco, amido, hidroxipropil metilcelulose, manitol, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona e ácido esteárico utilizando DSC e espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier como técnica complementar. Foi observado interações entre o princípio ativo e o manitol, estearato de magnésio e ácido esteárico devido à diminuição do ponto de fusão do fármaco. Os resultados foram confirmados através da espectroscopia de infravermelho que revelou a ausência ou presença de algumas bandas características.

Freire at al. (2009) investigaram a compatibilidade entre clorpropamida e excipientes em misturas físicas utilizando a DSC. Eles relataram que nas curvas DSC das misturas binárias da clorpropamida com os excipientes (croscarmelose sódica, lauril surfactante de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio e carbonato de cálcio), apenas estearato de magnésio e lauril surfactante de sódio mostraram interação com o fármaco, evidenciado

pelo desaparecimento do pico de fusão característico da clorpropamida e o deslocamento do ponto de fusão, respectivamente.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATÉRIAS - PRIMAS E PRODUTOS

Os medicamentos foram comprados nas farmácias locais e analisados após pesagem, maceração e armazenamento em dessecador. Utilizou-se matéria prima fornecidos pela IQUEGO (Laboratório farmacêutico do estado do Goiás). As misturas binárias foram preparadas na proporção de 1:1. A Tabela 3 mostra os dados dos medicamentos analisados.

Tabela 3 - Dados dos medicamentos analisados

Medicamento	Excipiente	Classe terapêutica	Quantidade teórica do PA (mg)	Massa do comprimido (g)	% PA
Captopril (referência)	Celulose microcristalina, amido, ácido esteárico, lactose monoidratada.	Anti-hipertensivo	25	0,1015	24,6
Captopril (genérico)	Amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e ácido esteárico.	Anti-hipertensivo	25	0,1440	17,3
Captopril Similar	Dióxido de silício, lactose, celulose microcristalina, amido pré-gelatizado e ácido esteárico.	Anti-hipertensivo	25	0,1696	14,7
Hidroclorotiazida (referência)	Lactose, amido e estearato de magnésio.	Diurética-hipertensão arterial	50	0,2323	21,5
Hidroclorotiazida (genérico)	Lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio.	Diurética-hipertensão arterial	25	0,1235	20,2
Hidroclorotiazida (similar)	Dióxido de silício coloidal, Croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose e celulose microcristalina.	Diurética-hipertensão arterial	25	0,1981	12,6
Ampicilina (referência)	Lactose, metilcelulose, ácido esteárico e estearato de magnésio.	Antibiótico (bactericida)	500	0,7300	68,4
Ampicilina (genérico)	Amido, corante, amidoglicolato de sódio.	Antibiótico (bactericida)	500	0,7651	65,3
Ampicilina (similar)	Estearato de magnésio, Croscarmelose sódica e dióxido de silício.	Antibiótico (bactericida)	500	0,6104	81,9
Paracetamol	Amido, celulose	Analgésico	750	0,8131	92,2

(referência)	microcristalina, dioctilsulfosuccinato de sódio, estearato de cálcio e metabissulfito de sódio.				
Paracetamol (genérico)	Xarope de frutose de milho, propilenoglicol, glicerina, sorbitol solução, goma, celulose microcristalina, ácido cítrico, Benzoato de sódio, butilparabenzeno, corante.	Analgésico	750	0, 8582	87,4
Paracetamol (similar)	Sem informação	Analgésico	750	0, 8360	89,7
AAS (referência)	Amido e celulose.	Antitérmico e antiinflamatório	100	0, 137	73,0
AAS (genérico)	Fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina e amido	Antitérmico e antiinflamatório	500	0, 5993	83,4
AAS (similar)	Vanilina, sacarina sódica, lactose monoidratada, dióxido de silício, amido de milho corante amarelo	Antitérmico e antiinflamatório	100	0, 1445	69,7
Mebendazol (referência)	Amido de milho, amidoglicolato de sódio, aroma de morango, celulose microcristalina, estereato de magnésio, lactose, metilcelulose, sacarina sódica, sílica coloidal anidra.	Anti-helmíntico	500	0, 6546	76,4
Mebendazol (genérico)	Amido pré-gelatinizado, amido, talco, Croscarmelose sódica, celulose microcristalina, manitol, estearato de magnésio e essência de laranja.	Anti-helmíntico	100	0, 2445	40,9
Mebendazol (similar)	Polivinilpirrolidona, amido, glicolato amido sódico, estearato de magnésio, e manitol oral.	Anti-helmíntico	100	0, 1607	62,2

4.2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO - IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos princípios ativos e dos medicamentos foram obtidos em equipamentos de marca Nexus FT-IR 470 Thermo Nicolet, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Foram preparadas pastilhas de KBr contendo as amostras.

4.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Esse procedimento foi realizado em um Microscópio Eletrônico de Varredura, modelo Philips XL-30. Para a obtenção das imagens as condições instrumentais foram: voltagem 20,0V, diâmetro do feixe 4,0 (aumento de acordo com a necessidade de cada amostra), o detector utilizado foi retroespalhado e a análise química realizada utilizando o EDS (energia dispersiva de raios-X). As amostras foram fixadas utilizando cola prata e as imagens foram processadas no *software* do equipamento Philips XL-30- ESEM.

4.4 TERMOGRAVIMETRIA/TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA (TG/DTG)

As curvas TG/DTG, e DTA para o estudo do comportamento térmico dos medicamentos foram obtidas mediante uma termobalança DTG 60 e TGA-50 da Shimadzu na faixa de temperatura entre 25 e 900 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min⁻¹), em razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, utilizando cadinho de α - alumina e massa das amostras em torno de 6 mg.

Antes das análises foram obtidas curvas de um branco para avaliar a linha base do sistema e verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado conforme norma da ASTM (E1582-043).

4.5 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-50 da Shimadzu sob atmosférica dinâmica de nitrogênio 50 mL min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C, em cadinho de alumínio e massa de amostra em torno de 1mg.

Antes das análises foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha base do sistema. A célula DSC foi calibrada empregando como padrão o metal índio ($T_{\text{fusão}} = 156,16$ °C; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,7\text{J.g}^{-1}$) com pureza de 99,99%.

4.6 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

Os difratogramas de Raios-X foram obtidos em um equipamento da Shimadzu Modelo XRD-600, tubo de cobre, voltagem de 30 KV e corrente de 30 mA, na faixa de 5 a 80

(2 θ) , usando o método de DRX em pó. As análises foram realizadas para os princípios ativos e medicamentos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de absorção na região do infravermelho de todos os princípios ativos, e medicamentos de referências, genéricos e similares estão apresentados nas Figuras 8 a 13.

5.1.1 Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de captopril

Os espectros referentes ao captopril princípio ativo (PA), referência, genérico e similar estão apresentados nas Figuras 8 a, b, c e d, respectivamente. Foi verificado que os espectros dos medicamentos mostraram características bastante semelhantes. De acordo com estes resultados foi observada a presença de uma banda fraca em 3478, 3532, 3537 e 3524 cm^{-1} nas amostras de princípio ativo, referência, genérico e similar, sendo atribuído ao estiramento do grupo OH livre.

Para todos os medicamentos, observou-se na região de 3500 a 3300 cm^{-1} , o estiramento do grupo OH que foi atribuído à presença de moléculas de águas de hidratação, exceto para o princípio ativo.

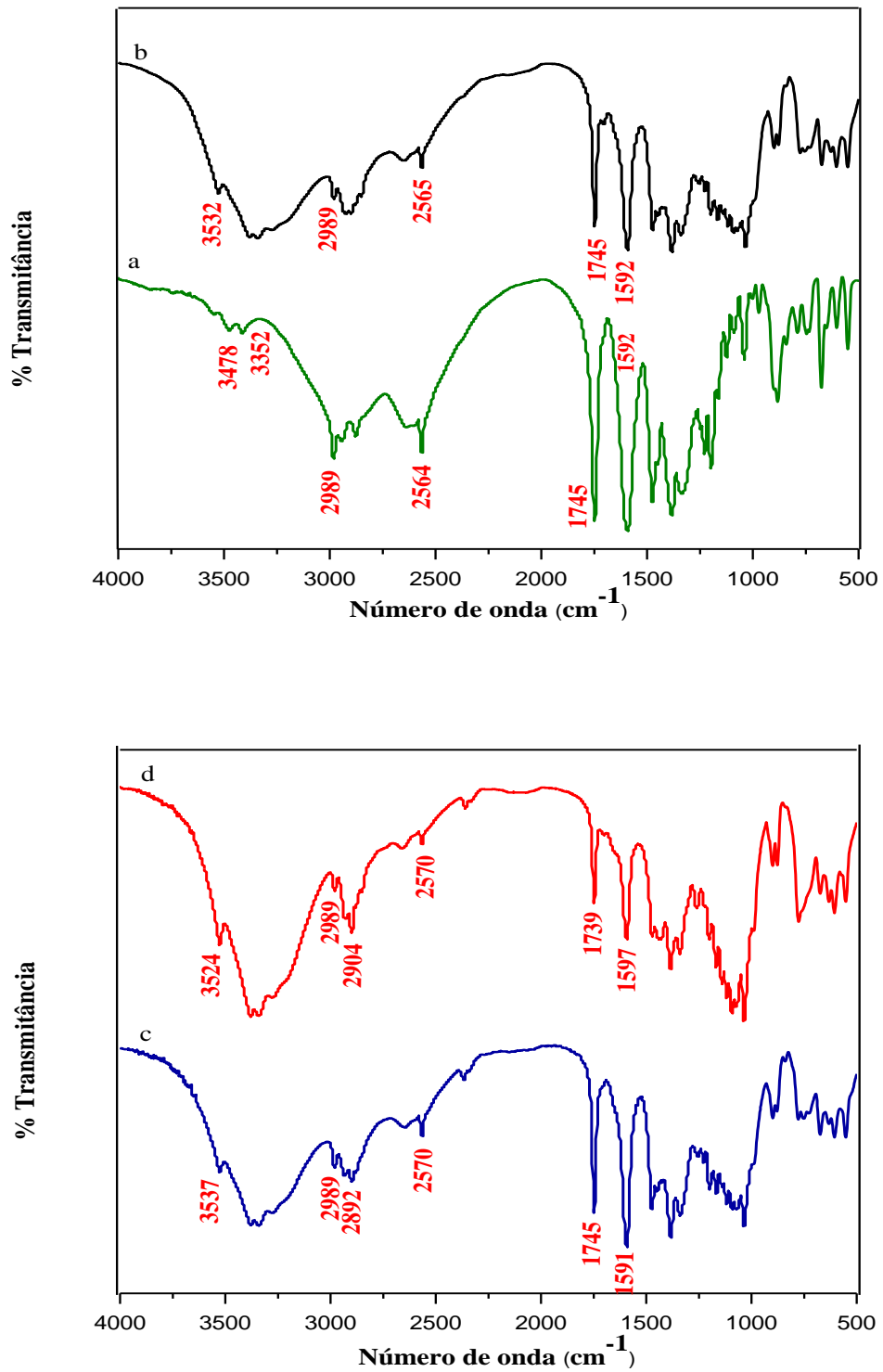
O princípio ativo apresentou absorção de deformação axial de OH (associado à carbonila) na região de 3352 a 2989 cm^{-1} e bandas de deformação axial de CH em 2989 e 2875 cm^{-1} referentes aos estiramentos CH_2 e CH_3 respectivamente. Os medicamentos analisados também apresentaram absorções nas regiões citadas, sendo que a absorção referente ao OH de ácido aparece em um maior intervalo, ou seja, essa banda apresenta-se de forma mais alargada, podendo ser atribuído a presença dos excipientes tais como o ácido esteárico, o amido de milho e a celulose microcristalina que apresentam grupos OH em suas estruturas e estão contidos em todos os medicamentos analisados. Assim, foi obtido o espectro de infravermelho desses excipientes e verificou-se a presença de bandas características do grupo OH em 3368 cm^{-1} .

Uma banda fina e intensidade média referente ao grupo SH no espectro do princípio ativo puro ocorreu em 2564 cm^{-1} . Foi possível observar que nos medicamentos essa banda ocorreu em 2565, 2570 e 2570 cm^{-1} para o referencia, genérico e similar, respectivamente.

Observou-se absorções em 1745, 1745, 1745 e 1739 cm^{-1} referente ao princípio ativo, referência, genérico e similar respectivamente, característico de carbonila do ácido, sendo que nos medicamentos estas possuem menor intensidade atribuída a efeitos elétricos e de massa dos substituintes vizinhos, ligações de hidrogênio (intermoleculares e intramoleculares) proveniente dos excipientes citados acima.

Em 1592 cm^{-1} ocorre uma absorção no princípio ativo referente a C=O de amida sendo possível observar que o medicamento de referência apresentou essa mesma absorção, enquanto que no genérico e similar ocorreu em 1591 e 1597 cm^{-1} , respectivamente. Os espectros obtidos e as atribuições feitas estão de acordo com Stulzer et al. (2008 a, p.327) , Huang et al. (2002, p.58) e Silverstein, Webster, Kiemle (2007).

Figura 8- Espectros de absorção na região do infravermelho captopril, a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.



5.1.2 Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de hidroclorotiazida

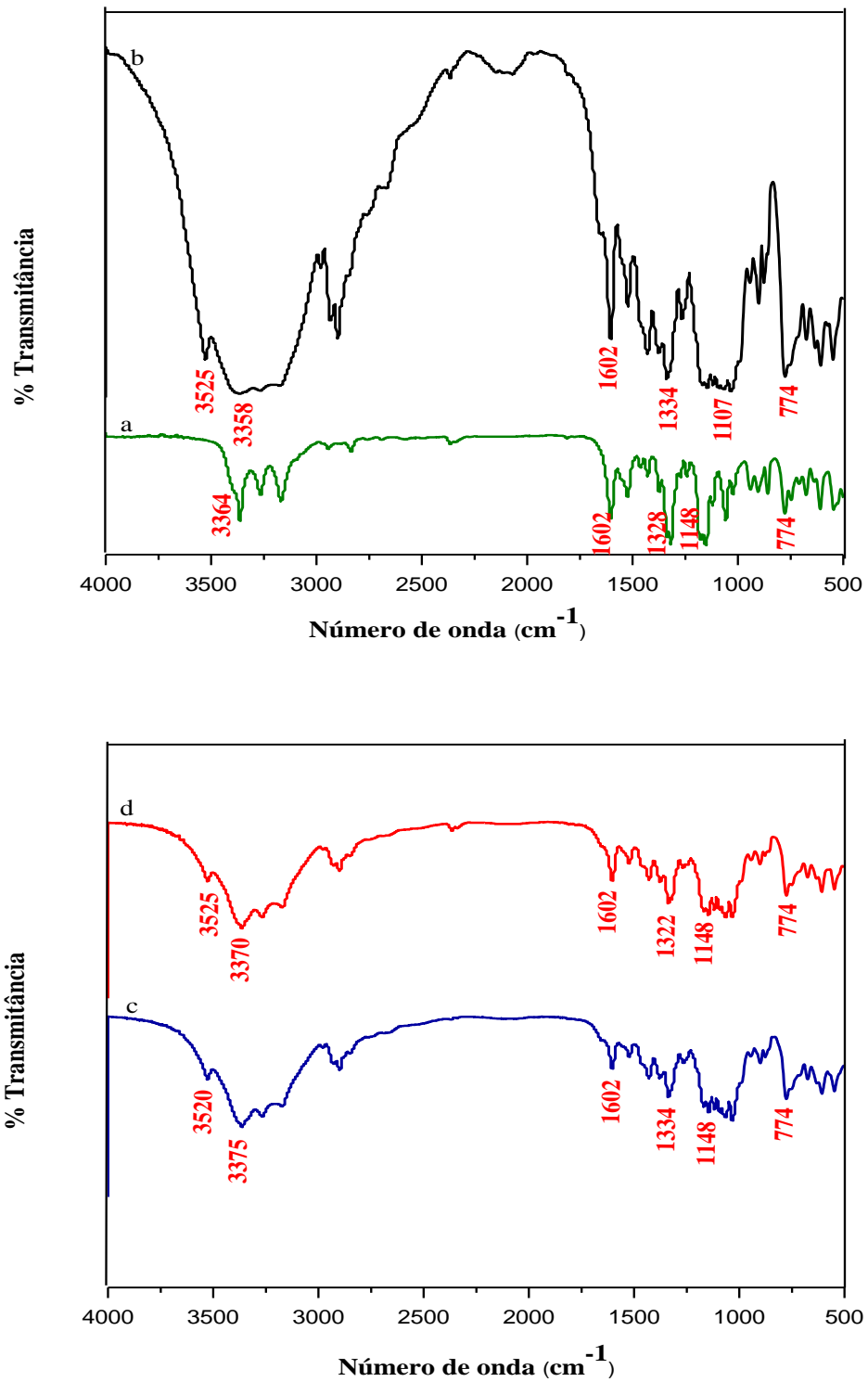
Os espectros referentes à hidroclorotiazida princípio ativo e os medicamentos de referência, genérico e similar estão apresentados nas Figuras 9a - 9d, respectivamente. Essas amostras apresentaram absorções em 3364, 3525, 3525 e 3520 cm^{-1} respectivamente, atribuídas a vibrações de deformação axial de modos simétricos e assimétricos do grupo amina que compõem a molécula, foi verificado nos medicamentos a presença de banda larga em 3358, 3375 e 3370 cm^{-1} devido à presença da celulose microcristalina, amido de milho e lactose, que são excipientes contidos nestes medicamentos e que possuem grupos OH em suas estruturas e também devido à presença de água ($\nu_{\text{sim}} \text{OH}$), uma vez que esses excipientes possuem facilidade em absorver água.

Adicionalmente, absorção na região de 1602 cm^{-1} presente tanto no princípio ativo como nos medicamentos é atribuída à sobreposição de bandas de absorção associadas a deformações dos grupos C=C de anel aromático. As absorções na região de 1328, a 1334, 1334 e 1332 cm^{-1} podem ser atribuídas ao grupo (ν_{SO_2}) da sulfonamida.

Os medicamentos apresentaram banda alargada em 1107 e 1148 cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento C-O ($\nu_{\text{C-O}}$) oriundo da celulose microcristalina e lactose uma vez que esta não ocorre no princípio ativo. Bandas na região de 774 cm^{-1} são indicativas de vibração das ligações C-H do anel aromático.

Os resultados encontrados acima não demonstra diferença significativa entre os medicamentos e estão de acordo com Santos, 2008, p.69 , Aceves-Hernández ,2006, p.5 e Silverstein, Webster, Kiemle, 2007.

Figura 9- Espectros de absorção na região do infravermelho hidroclorotiazida a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.



5.1.3 Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de ampicilina

A Figura 10 apresenta os espectros de absorção no IV da ampicilina. Absorções em 3340 cm^{-1} dos estiramentos $\nu\text{ OH}$ e $\nu\text{ NH}$ foram encontradas tanto no princípio ativo, como em todos os medicamentos analisados.

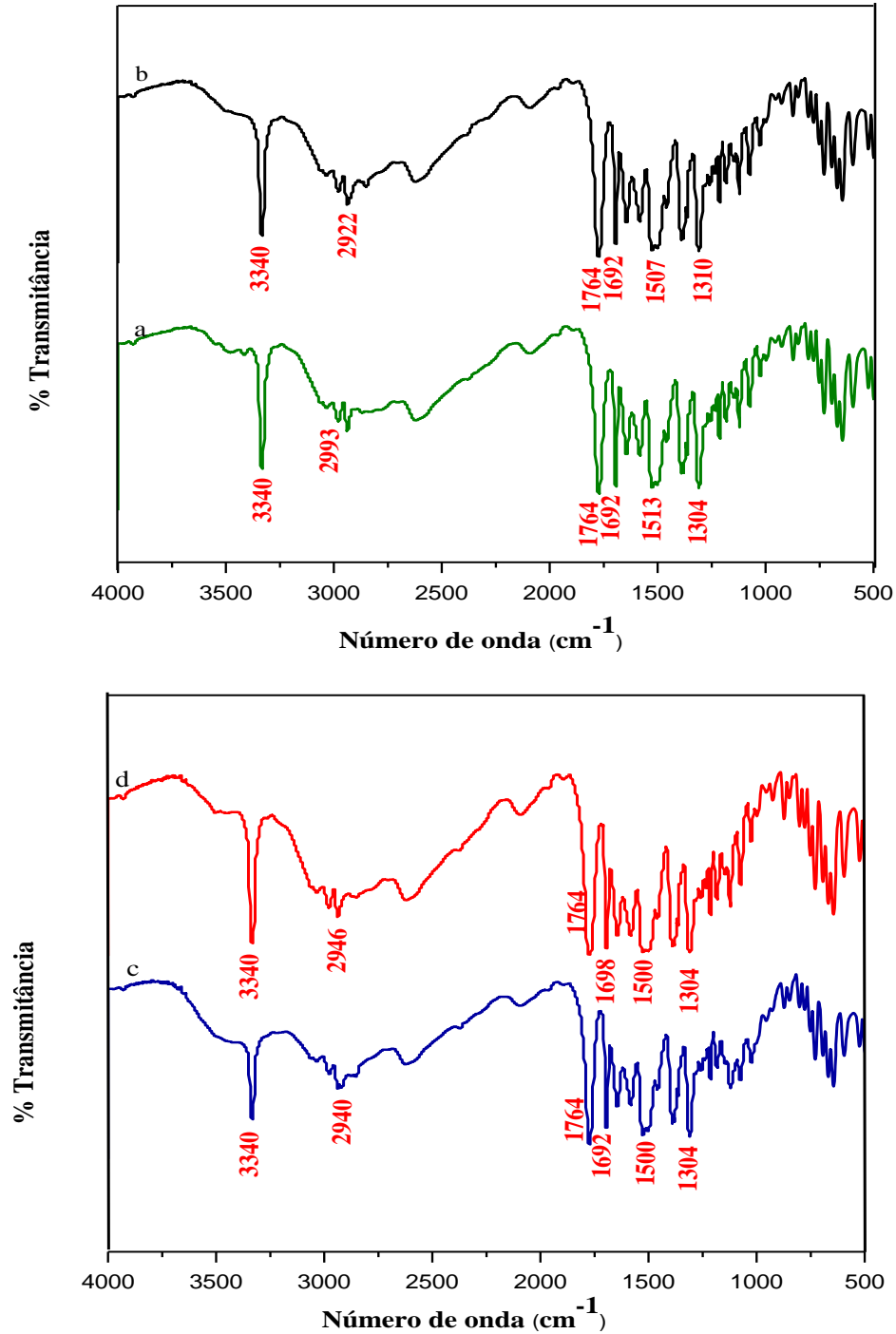
O princípio ativo e medicamentos de referência, genérico e similar apresentaram absorção em 2993 , 2922 , 2940 e 2946 cm^{-1} , respectivamente que são características de deformação axial de CH de alifático.

A presença de banda com comprimentos de onda 1764 cm^{-1} representa vibração de deformação axial de C=O de ácido. Absorções em 1692 cm^{-1} para o princípio ativo e medicamentos de referência, genérico e em 1698 cm^{-1} no similar atribui-se ao estiramento de deformação axial C=O de amidas.

O estiramento em 1513 , 1507 , 1500 cm^{-1} respectivamente para o PA, referência, genérico e similar caracterizam a vibração ($\nu\text{ C=C}$) do núcleo aromático.

As bandas em 1304 cm^{-1} referentes ao PA, genérico e similar e em 1310 cm^{-1} no medicamento de referência foram atribuídas ao estiramento C-O-H da função ácido. Os resultados foram baseados em (CONSIGLIERI, 1996, p.30).

Figura 10- Espectros de absorção na região do infravermelho ampilicina a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.



5.1.4 Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de paracetamol

Na Figura 11 são mostrados os espectros referentes ao paracetamol princípio ativo e os medicamentos de referência, genérico e similar respectivamente, sendo possível observar, que em geral os espectros são muito semelhantes, no entanto, observa-se uma pequena diferença na intensidade das bandas e um pequeno deslocamento das bandas dos medicamentos em relação ao princípio ativo devido à presença dos excipientes.

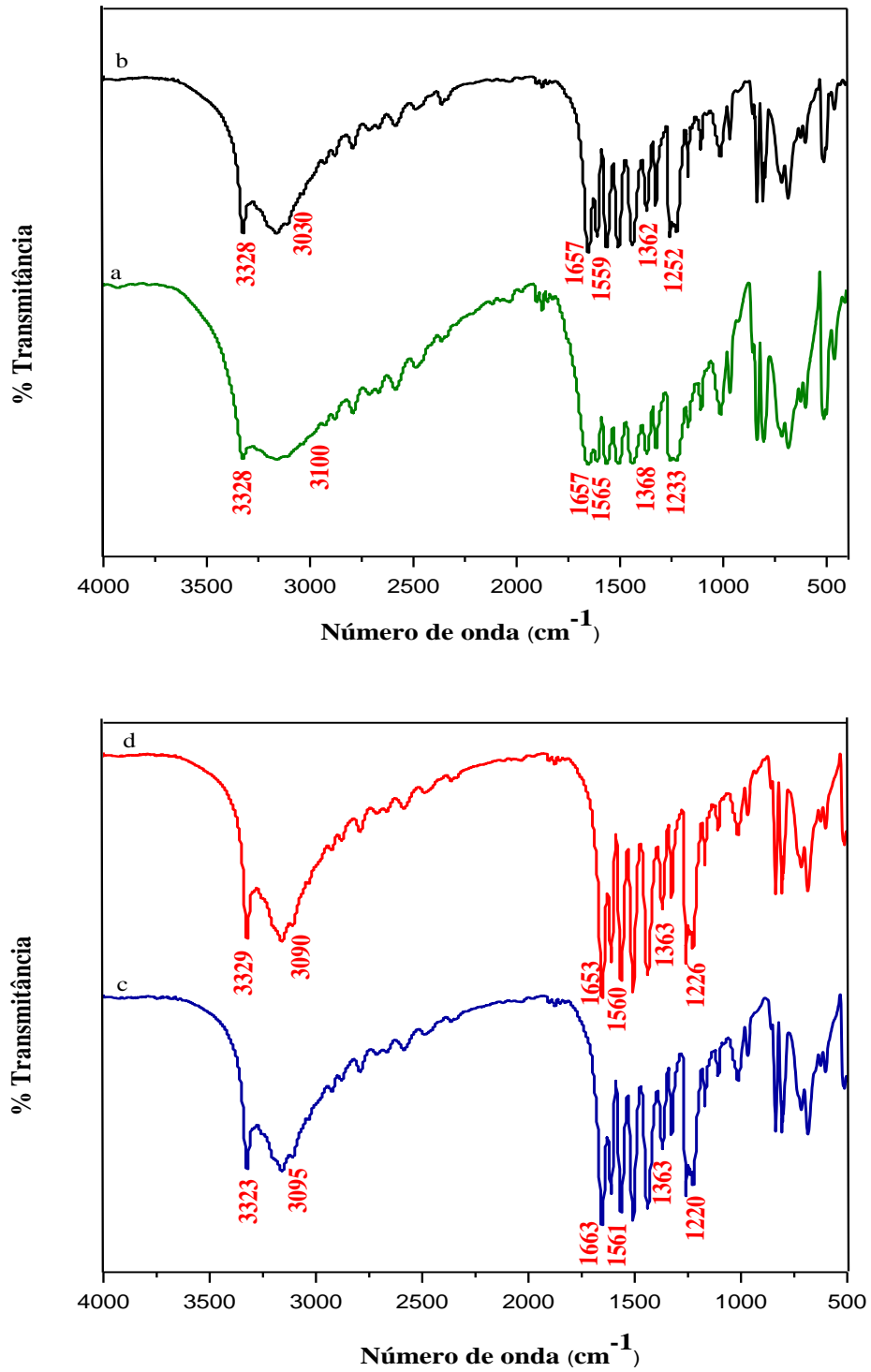
Bandas do princípio ativo e dos medicamentos são observadas em 3328, 3323 e 3329 cm^{-1} referentes aos estiramentos OH e NH. Bandas em 3100, 3030, 3095 e 3090 cm^{-1} atribuídas à deformação axial CH de aromáticos, referentes ao princípio ativo, referência, genérico e similar respectivamente.

A absorção referente ao estiramento C=O do grupo amida ocorre em 1657, 1657, 1663 e 1653, respectivamente para o princípio ativo, referência, genérico e similar. Na região de caracterização de vibração do anel aromático foram encontradas bandas em: 1565 1559, 1561 e 1560 cm^{-1} , respectivamente (ROSSI. et al., 2003, p. 63, SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007).

A absorção referente à deformação angular δCH_3 de amida ocorreu em 1368, 1362 e 1363 respectivamente, para princípio ativo, referência, genérico e similar

A absorção referente à deformação δCNH ocorre em 1233 cm^{-1} para o princípio ativo e para os medicamentos de referência, genérico e similar ocorreu em 1252, 1220 e 1226 cm^{-1} , respectivamente (BURGINA et al., 2004, p. 65-6).

Figura 11- Espectros de absorção na região do infravermelho do paracetamol a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.



5.1.5 Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de ácido Acetilsalicílico (AAS)

Na Figura 12 são mostrados os espectros referentes ao AAS princípio ativo e os medicamentos de referência, genérico e similar, respectivamente. Os espectros em geral são muito semelhantes, apresentando pequenas diferenças, devido aos excipientes e foram observadas nas bandas de absorção dos grupos OH.

Os espectros do princípio ativo e dos medicamentos apresentam bandas de absorção entre 3680 e 2725 cm^{-1} sendo larga e bem definida no princípio ativo, enquanto que nos medicamentos ela se apresenta de forma menos intensa e foram atribuídas aos estiramentos OH.

As principais bandas explicadas na literatura sobre o espectro de absorção na região do infravermelho do AAS são as seguintes. Absorções do grupo C=O de ácido que aparece em 1758 cm^{-1} para o princípio ativo e medicamentos analisados. Na região de 1692 cm^{-1} , corresponde ao estiramento da ligação C=O da função éster e em torno de 1602 referente a C=C do aromático. Como mostra a figura, ocorre uma pequena variação nos medicamentos para maior número de onda em relação ao princípio ativo.

A vibração de estiramento do grupo C-O-H da função ácido ocorreu em 1310, 1310, 1298 e 1310 cm^{-1} respectivamente, para o princípio ativo, referência, genérico e similar. Banda na região de 1200 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-O do grupo acetato também foi observado. Absorções na região de 916 e 922 cm^{-1} são atribuídas à existência de um dímero de ácido carboxílico. Os resultados e atribuições feitas estão de acordo com Ribeiro et al. (1996, P 176) e Silva (2000, p.40).

A Figura 13 apresenta o espectro referente ao resíduo do ácido acetil salicílico PA obtido a 210 °C. Foram encontradas bandas nas regiões 1745 cm^{-1} , 1447-1293 e 739 cm^{-1} atribuídas aos ν C=O de ácido, δ C-O, e CH de aromático, respectivamente. Estas bandas são características do ácido salicílico de acordo com Silva (2000, p.36).

Figura 12 - Espectros de absorção na região do infravermelho ácido acetil salicílico a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.

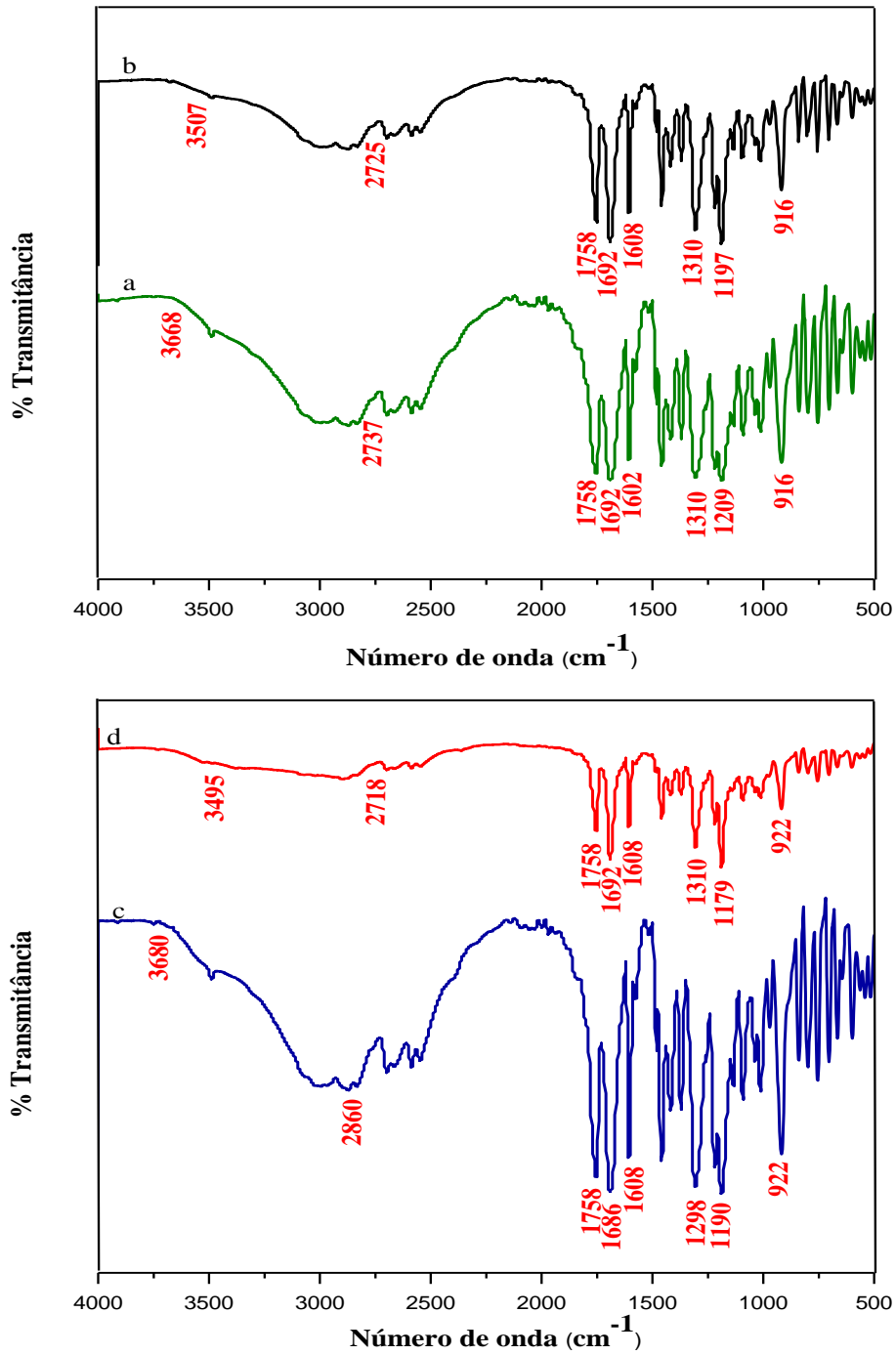
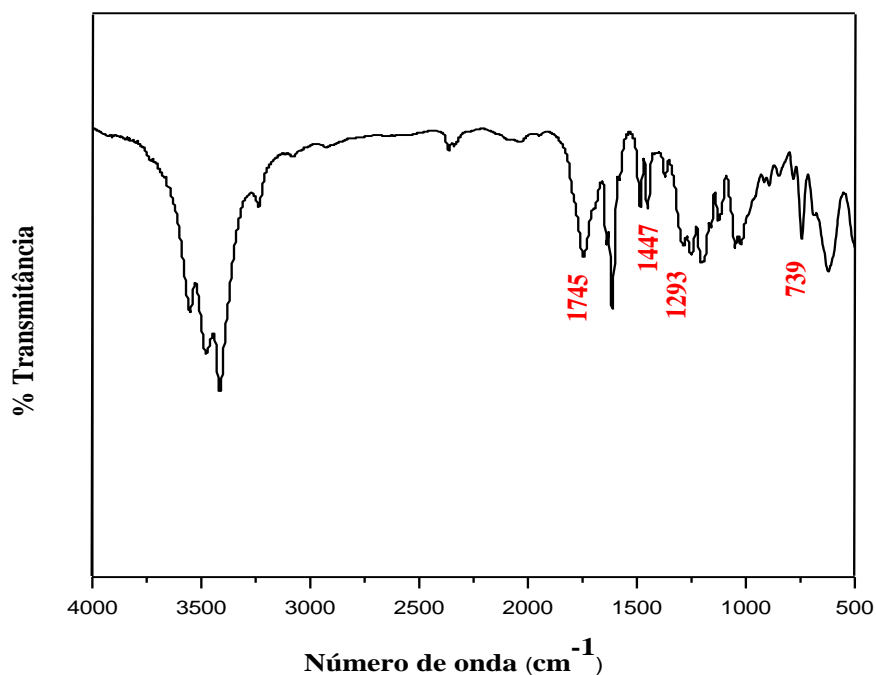


Figura 13 - Espectros de absorção na região do infravermelho de resíduo ácido acetil salicílico PA obtido a 210 °C.



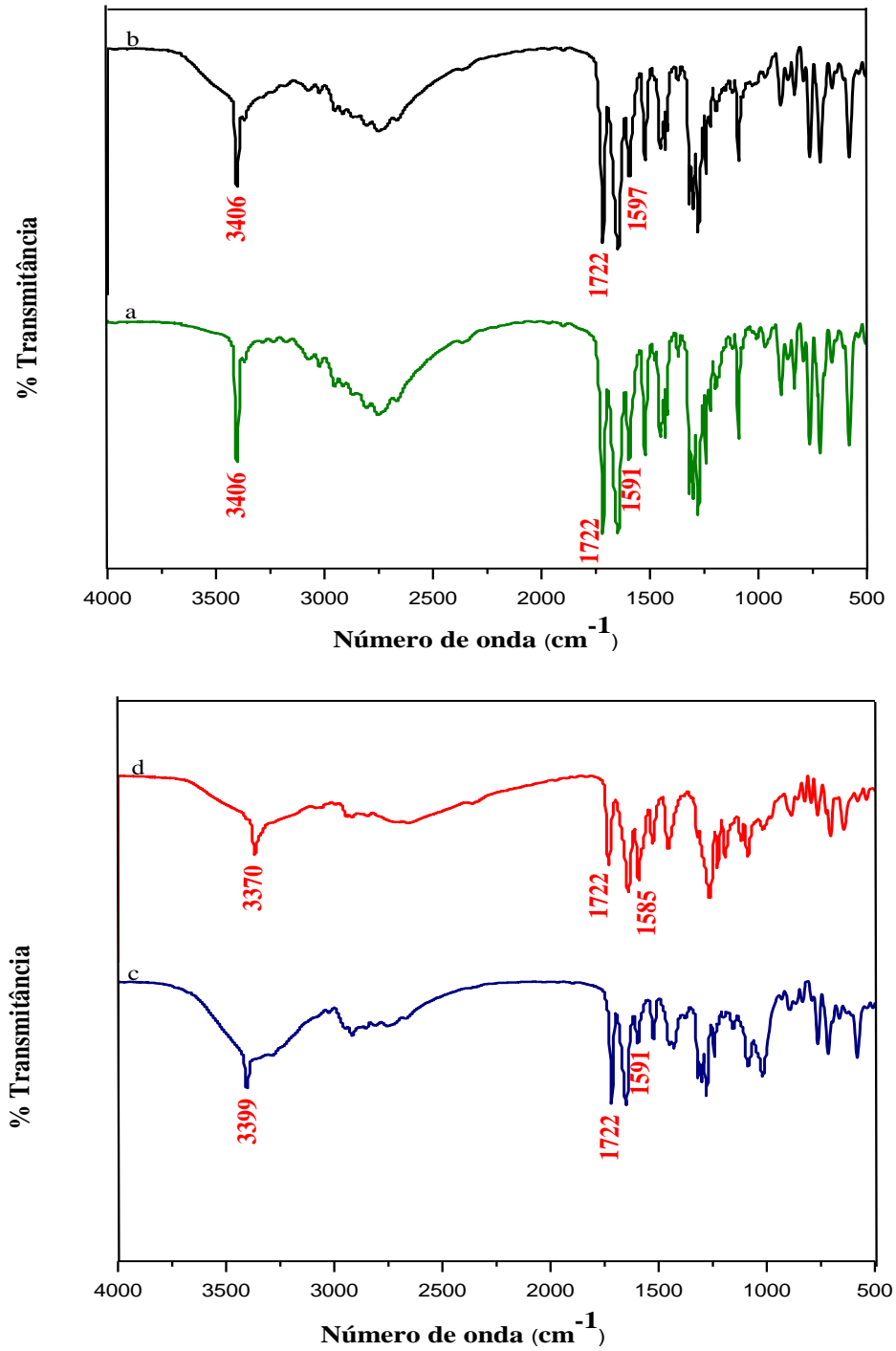
5.1.6 Espectros de infravermelho dos medicamentos a base de mebendazol

Os espectros de absorção na região do infravermelho do mebendazol princípio ativo e dos medicamentos de referência, genérico e similar estão apresentadas nas Figuras 13a -13d, respectivamente, sendo possível observar uma grande similaridade nos espectros dos medicamentos em comparação com o princípio ativo.

No princípio ativo as principais absorções observadas ocorreram em número de onda de 3406 cm⁻¹ atribuído ao grupamento NH e 1722 cm⁻¹ referente ao grupamento C=O. No medicamento de referência as mesmas bandas de absorção aparecem. Já nos medicamentos genérico e similar aparecem em 3399 e 1722 cm⁻¹ e 3370 e 1722 cm⁻¹, respectivamente, estando em acordo com Froehlich; Gasparotto (2005, p.207).

Em 1591, 1597, 1591 e 1585 cm⁻¹ referente ao princípio ativo, referência, genérico e similar respectivamente, são observadas a vibração do grupo C=C de aromático.

Figura 14- Espectros de absorção na região do infravermelho mebendazol a) PA, b) referência, c) genérico, d) similar.



5.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

5.2.1 MEV dos medicamentos a base de captopril

As micrografias do MEV Figura 15 mostram as características morfológicas das partículas do captopril e dos medicamentos, sendo possível observar um agregado de partículas na faixa de 75 a 100 μm , como também menores que 50 μm , tanto para o princípio ativo como para as formas farmacêuticas.

5.2.2 MEV dos medicamentos a base de hidroclorotiazida

As micrografias apresentadas na Figura 16 mostram a morfologia e distribuição das partículas na hidroclorotiazida e nos medicamentos. É possível observar um agregado de partículas maiores do que 100 μm e menores que 50 μm para o princípio ativo. Nos medicamentos observa-se, uma uniformidade no tamanho das partículas com características angulares (menores que 50 μm), principalmente para os medicamentos de referência e similar. Para o genérico o tamanho do agregado é da ordem de 75 μm .

Figura 15 - MEV a) captopril PA, b) referência, c) genérico d) similar.

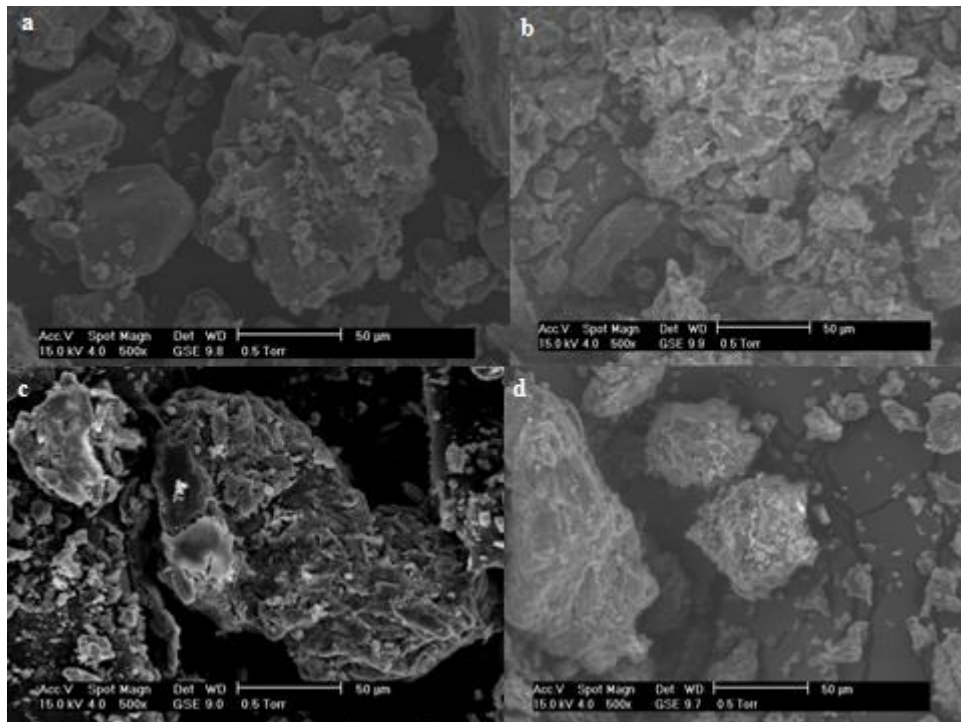
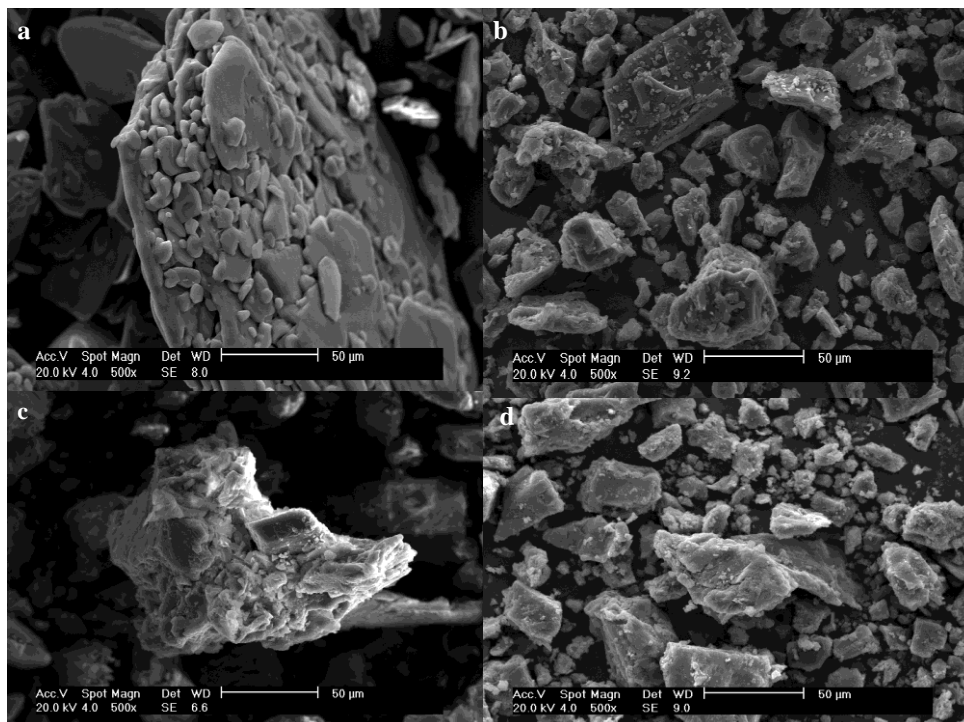


Figura 16- MEV a) hidroclorotiazida PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.2.3 MEV dos medicamentos a base de ampicilina

As micrografias para a amostra de ampicilina e os demais medicamentos estão apresentadas na Figura 17 mostrando tanto para o princípio ativo como para o medicamento similar partículas com características cristalinas. Observa-se homogeneidade na granulometria dos medicamentos genérico e similar, com indicação de partículas menores que 20 μm e agregados de partículas são observados no medicamento de referência com tamanho da ordem de 100 μm .

5.2.4 MEV dos medicamentos a base de paracetamol

Na Figura 18 observam-se as características morfológicas do paracetamol e das demais formas farmacêuticas. As micrografias mostram que o PA apresenta um agregado de partículas da ordem de 150 μm não sendo observado indício de cristalinidade, embora o difratograma do paracetamol tenha apresentado picos indicativos de estrutura cristalina. O medicamento genérico apresenta uma distribuição uniforme no tamanho das partículas ≤ 25 μm . Para os medicamentos de referência e similar observa-se uma distribuição heterogênea nas partículas e nos agregados.

Figura 17- MEV a) ampicilina PA, b) referência, c) genérico d) similar.

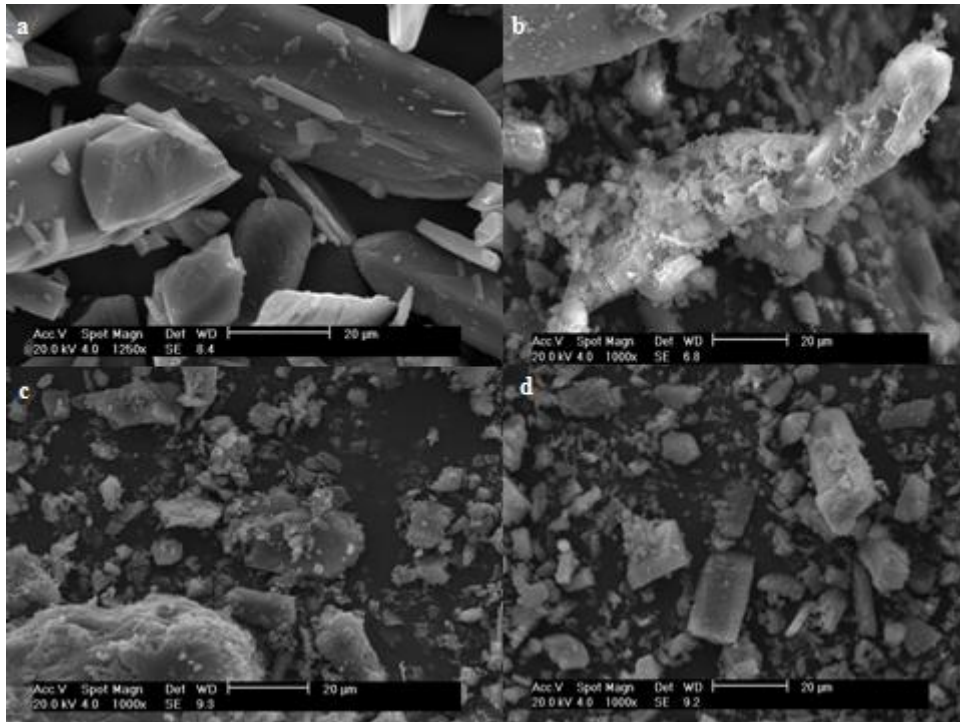
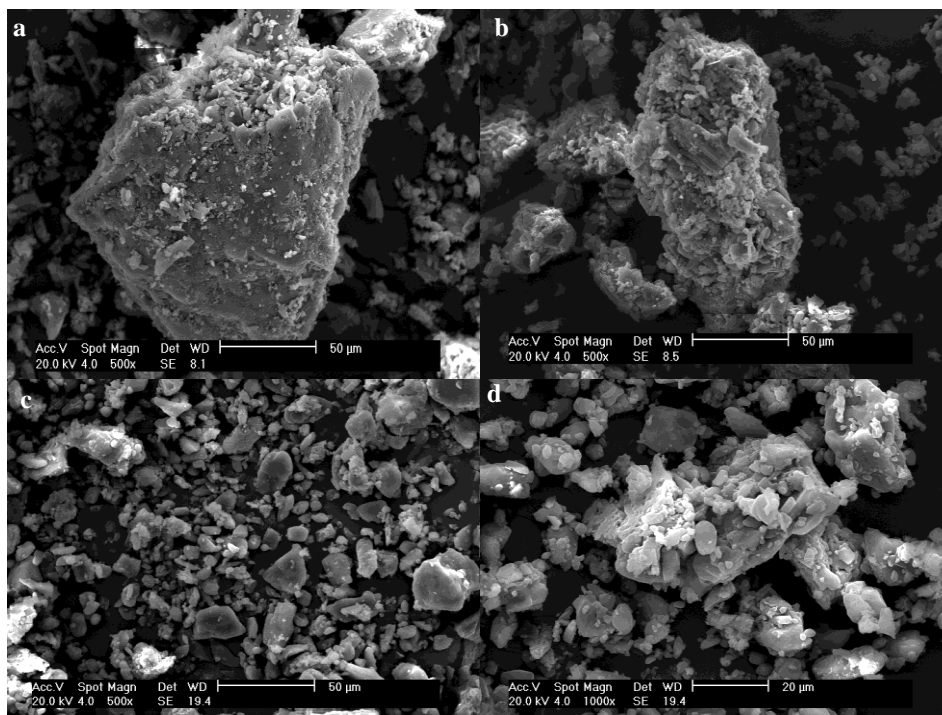


Figura 18 - MEV a) paracetamol PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.2.5 MEV dos medicamentos a base de ácido acetil salicílico

A Figura 19 demonstra as micrografias do AAS e dos medicamentos. Tanto o PA como as formas farmacêuticas apresentam estruturas cristalinas e foi possível observar que a amostra do princípio ativo e do medicamento genérico apresenta um aglomerado homogêneo de partículas da ordem de 100 μm , enquanto que referência apresenta aglomerados menores e o similar praticamente não apresentou aglomerado apenas partículas dispersas.

5.2.6 MEV dos medicamentos a base de mebendazol

As micrografias do mebendazol e dos medicamentos mostradas na Figura 20, em geral não apresentou partículas com características cristalinas. As amostras do princípio ativo, referência e genéricos observa-se heterogeneidade na distribuição do tamanho dos grãos menores que 50 μm . O medicamento similar apresentou um aglomerado de partículas com tamanho de aproximadamente 150 μm .

Figura 19- MEV a) AAS PA, b) referência, c) genérico d) similar.

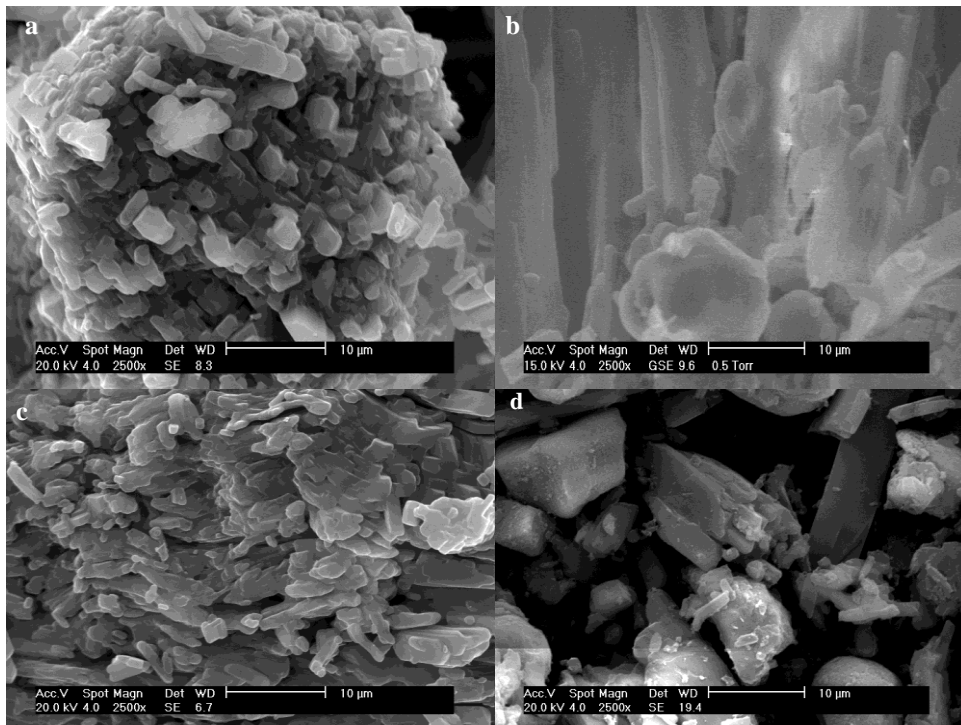
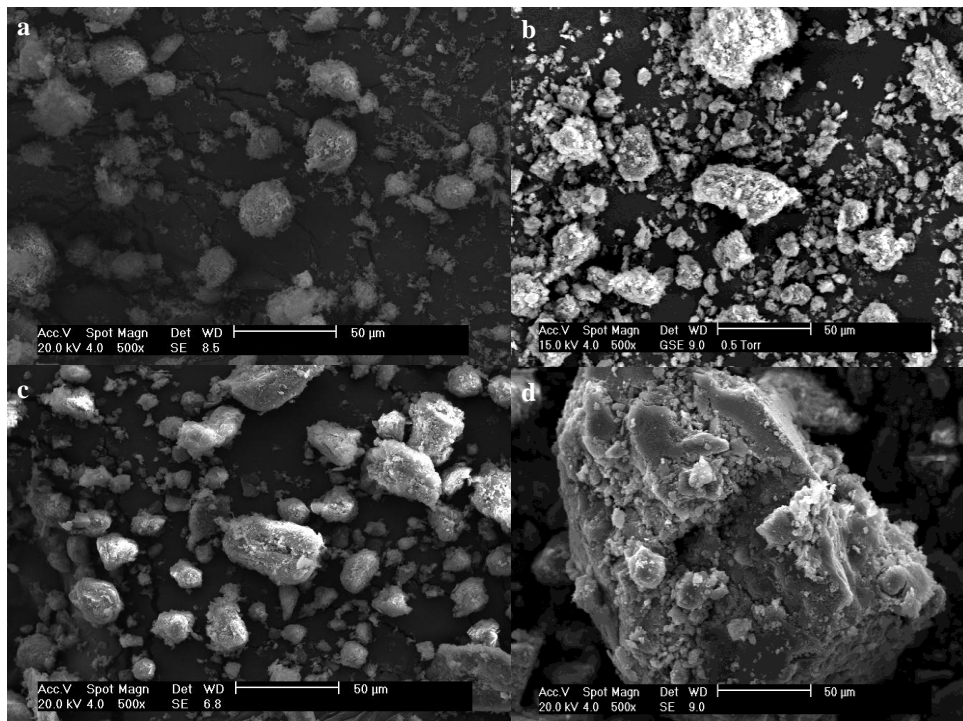


Figura 20 - MEV a) mebendazol PA, b) referência, c) genérico d) similar.



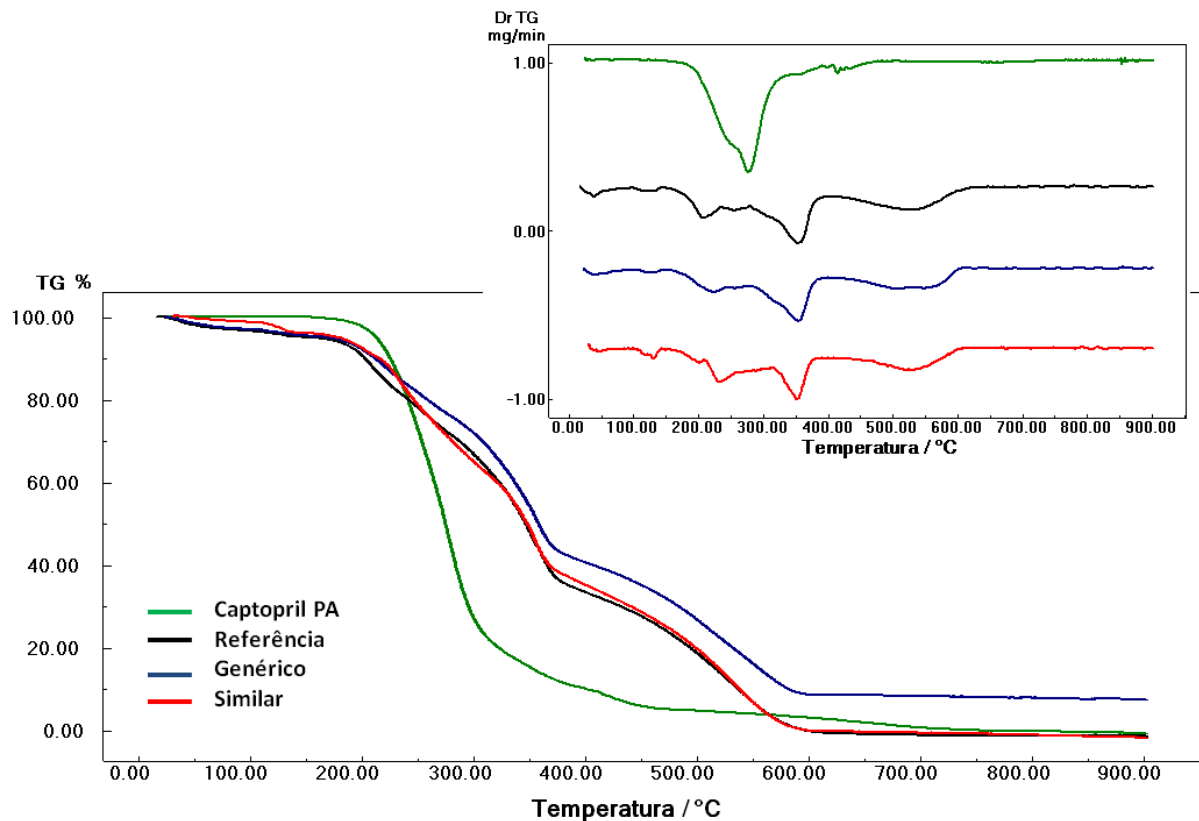
5.3 ANÁLISE TÉRMICA

5.3.1 Termogravimetria (TG), Termogravimetria derivada (DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)

5.3.1.1 Medicamentos a base de captopril

As curvas Termogravimétricas (TG/DTG) do princípio ativo, medicamentos de referência, genérico e similar a base de captopril estão apresentadas na Figura 21 e as informações referentes às perdas de massa estão apresentadas na Tabela 4. Verificou-se que as amostras dos medicamentos apresentaram um comportamento térmico semelhante, diferentemente do observado no princípio ativo, indicando a influência dos excipientes no comportamento térmico das formas farmacêuticas.

Figura 21 - Curvas TG/DTG do captopril PA e medicamentos.



Para o princípio ativo observa-se uma estabilidade térmica até aproximadamente 163,0°C indicando a ausência de água na amostra. Em seguida três etapas de perdas de massa

consecutivas são visualizadas. Na curva DTG observa-se apenas dois picos, uma vez que a terceira etapa ocorre a uma velocidade constante. Não foi observado formação de resíduo final.

As amostras dos medicamentos apresentaram um evento de desidratação relacionado possivelmente à presença de amido de milho que faz parte da formulação farmacêutica. Essa substância apresenta uma grande facilidade de absorver água.

Nos medicamentos de referência e similar não foi observado resíduo final, indicando que todo o comprimido foi decomposto até 622,7 e 608,4 °C, respectivamente. O menor intervalo de decomposição foi observado para a amostra do genérico (600,0 °C). Essa variação pode ser explicada pelos tipos de excipientes utilizados na formulação que podem aumentar ou diminuir a estabilidade.

Para o medicamento genérico o teor de resíduo foi de 7,7%, porém os demais medicamentos analisados não apresentaram resíduo final. Essa diferença pode estar relacionada à presença de croscarmelose sódica no medicamento genérico, um excipiente que se decompõe até 600,0 °C com formação de Na_2CO_3 que é termicamente estável até 850 °C e eliminado por volatilização em temperaturas superiores a 900 °C de acordo com Alves (2007, p. 47). Além disso, esse medicamento possui na sua composição o dióxido de silício que é estável a temperaturas superiores a 900 °C.

Tabela 4 - Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtidas pelas curvas TG para os medicamentos a base de captopril.

Amostra	Ti (°C)	Tf (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo final
Princípio ativo	163,0	361,0	277,3	86,0	0,0
	361,6	463,7	414,7	8,5	
	463,7	737,4	-	5,3	
Referência	33,0	148,5	39,4	4,1	0,0
	148,5	268,5	208,2	21,3	
	268,5	380,5	352,8	38,0	
	380,5	622,7	535,0	36,6	
Genérico	31,6	134,7	-	3,9	7,7
	134,7	266,0	224,7	18,0	
	266,0	387,5	354,7	36,8	
	387,5	600,0	502,6	34,2	
Similar	36,8	149,4	131,0	4,1	0,0
	149,4	259,8	233,1	20,3	
	259,8	366,7	352,3	35,8	
	366,7	608,4	530,7	40,8	

As curvas DTA apresentadas na Figura 22 indicaram que o princípio ativo e todos os medicamentos a base de captopril apresentaram evento de fusão na temperatura esperada, apresentando $T_{\text{pico}} = 109,5; 106,5; 106,2$ e $105,5^{\circ}\text{C}$ referente às amostras do princípio ativo, referência, genérico e similar, respectivamente. O princípio ativo mostrou um segundo evento endotérmico entre $205,3$ a $320,0^{\circ}\text{C}$ atribuído a decomposição e/ou evaporação.

O medicamento de referência apresentou um evento endotérmico com $T_{\text{pico}} = 57,6^{\circ}\text{C}$ característico da fusão do ácido esteárico presente na formulação desse medicamento Stulzer et al.(2008, p. 326). Um pico endotérmico observado em $T_{\text{pico}} = 209,1^{\circ}\text{C}$ correspondente a fusão da lactose. Finalmente um terceiro evento endotérmico em $T_{\text{pico}} = 358,4^{\circ}\text{C}$ bem definido é visualizado e pode estar relacionado à evaporação e/ou decomposição. Na sequência é observado um evento exotérmico na faixa de $461,1$ a $628,9^{\circ}\text{C}$ atribuído a decomposição.

A amostra do genérico também apresentou dois eventos endotérmicos em $T_{\text{pico}} = 209,4^{\circ}\text{C}$ devido à fusão da lactose e em $T_{\text{pico}} = 349,1^{\circ}\text{C}$ devido à evaporação e/ou decomposição, seguido por um evento exotérmico de $447,0$ a $604,0^{\circ}\text{C}$ atribuído a decomposição. Embora essa amostra possua na sua composição o ácido esteárico, não foi observado pela curva DTA o evento de fusão desse excipiente, provavelmente devido à sensibilidade do equipamento.

O medicamento similar também apresentou um evento endotérmico em $T_{\text{pico}} = 212,2^{\circ}\text{C}$ característico da fusão da lactose seguido por um evento endotérmico bem definido ($T_{\text{pico}} = 347,0^{\circ}\text{C}$) atribuído a evaporação e/ou decomposição. Em seguida apresenta um evento exotérmico de $440,0$ a $608,0^{\circ}\text{C}$ referente à decomposição. A análise térmica diferencial não foi sensível para detectar o evento de fusão do ácido esteárico.

Em todas as curvas DTA dos medicamentos são observados picos em aproximadamente $125,0$ a $150,0^{\circ}\text{C}$ relacionados ao evento de desidratação da lactose.

As curvas DSC do princípio ativo e dos medicamentos estão apresentadas na Figura 23 e mostrou um pico endotérmico simétrico, indicativo do processo de fusão do fármaco com máximos em $108,4; 107,0; 106,6$ e $105,7^{\circ}\text{C}$ referentes às amostras do princípio ativo, referência, genérico e similar, respectivamente, como mostra a Tabela 5. Essas temperaturas correspondem à fusão do captopril e estão em acordo com Stulzer et al.(2008, p. 324). Após essa etapa, no princípio ativo, foi observado um pico endotérmico, bastante largo na região de $218,5$ a $291,0^{\circ}\text{C}$ relacionado à evaporação.

Foi observado um pico endotérmico nos medicamentos de referência, genérico e similar antes da fusão do captopril, ocorrendo com $T_{\text{pico}} = 58,1, 47,8$ e $57,6^{\circ}\text{C}$, respectivamente. De acordo com Stulzer et al. (2008, p. 326) esse pico corresponde à fusão do ácido esteárico, excipiente presente nesses medicamentos.

Todos os medicamentos estudados apresentaram picos endotérmicos entre as temperaturas de 122,0 e 145,8 °C, vide Tabela 5, que corresponde à desidratação da lactose, excipiente utilizado como diluente presente em todos os medicamentos. Alves (2007, p. 53) estudou o comportamento térmico da lactose e por meio das curvas DSC observou um evento endotérmico na região de 90,0 a 160,0 °C e atribuído a etapa de desidratação.

As curvas DSC dos medicamentos de referência, genérico e similar apresentam um evento endotérmico em 205,6; 204,5 e 207,2 °C, respectivamente, atribuído à fusão da lactose, seguido de evaporação, conforme discutido por Gombás et al. (2002,p. 507).

Figura 22 - Curvas DTA do captopril (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

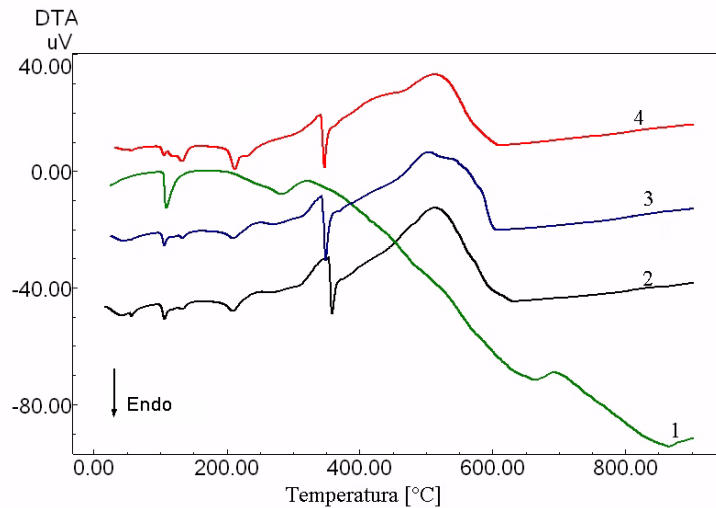


Figura 23- Curvas DSC do captopril (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

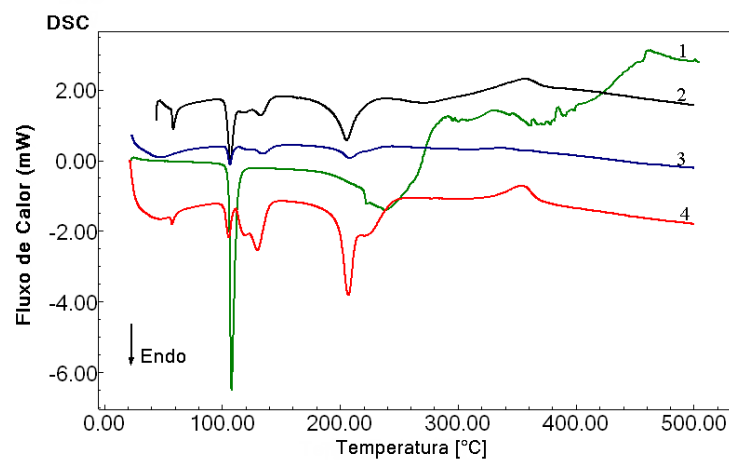


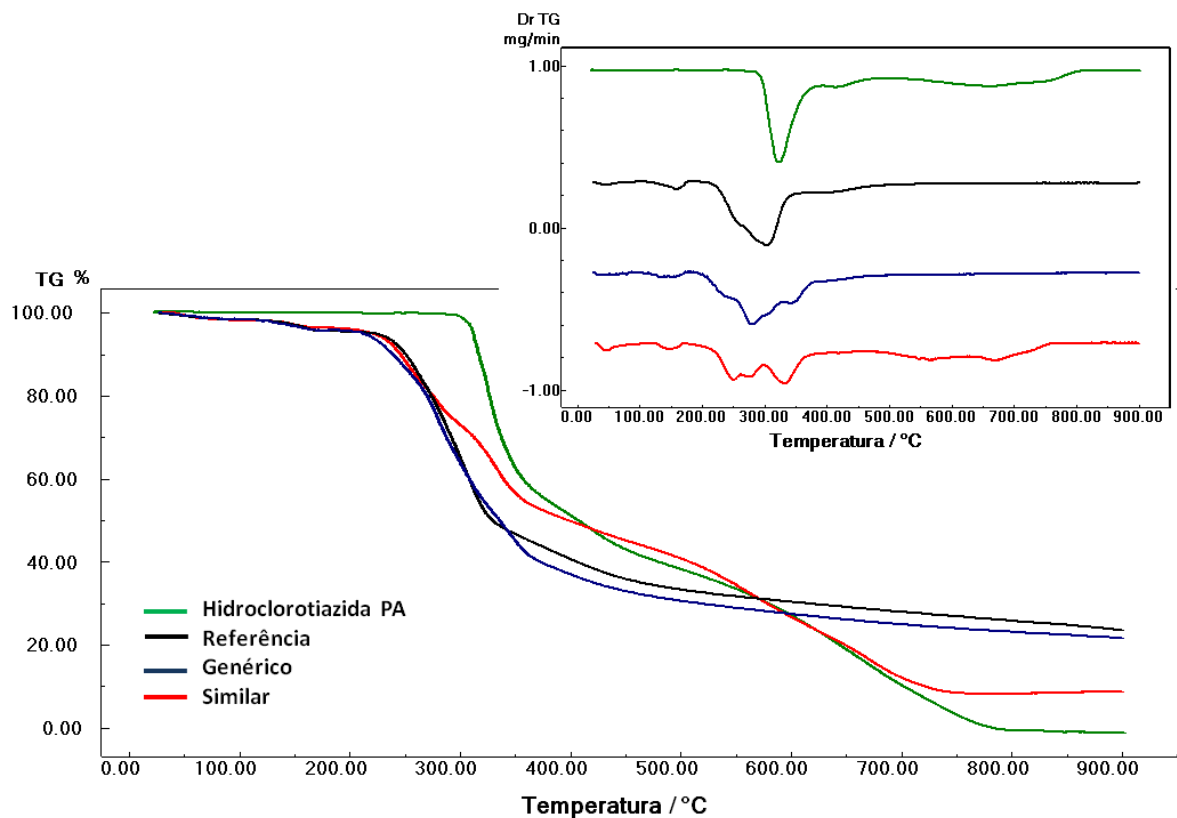
Tabela 5 - Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de captopril.

Amostra	T _I (°C)	T _F (°C)	T _P (°C)	ΔH (J/G)	Tipo de evento
Princípio ativo	98,5	120,0	108,3	117,9	Fusão do captopril
	218,7	291,0	238,0	205,5	Decomposição
Referência	53,8	67,6	58,6	6,54	Fusão do ácido esteárico
	97,0	113,6	107,0	19,8	Fusão do captopril
	122,0	145,8	132,7	6,95	Desidratação da lactose
	173,0	228,6	205,6	55,3	Fusão da lactose
Genérico	41,3	63,3	47,8	7,8	Fusão do ácido esteárico
	98,0	112,1	106,6	18,6	Fusão do captopril
	124,6	144,56	132,4	7,4	Desidratação da lactose
	187,8	231,7	204,6	37,6	Fusão da lactose
Similar	53,8	67,6	57,6	1,9	Fusão do ácido esteárico
	95,8	112,1	105,7	11,3	Fusão do captopril
	112,0	143,5	130,0	19,0	Desidratação da lactose
	183,4	215,1	207,2	44,0	Fusão da lactose

5.3.1.2 Medicamentos a base de hidroclorotiazida

Na Figura 24 são mostradas as curvas TG/DTG da hidroclorotiazida PA e dos medicamentos de referência, genérico e similar. As informações referentes às perdas de massa estão apresentadas na Tabela 6.

Figura 24- Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida PA e medicamentos.



A amostra de hidroclorotiazida PA manteve-se termicamente estável até 292,3 °C indicando que esse composto é anidro e a sua decomposição térmica ocorreu em três etapas com formação de 0,4% de resíduo.

Para as amostras dos medicamentos a primeira etapa de perda de massa é atribuída à presença de água adsorvida, provavelmente do amido utilizado como excipiente na composição da forma farmacêutica. As demais etapas de perdas de massa correspondem à decomposição do princípio ativo e dos excipientes presentes na formulação, mostrando uma menor estabilidade térmica em comparação ao princípio ativo provavelmente devido à influência dos excipientes.

Os resíduos finais apresentaram um percentual de 23,7; 21,8 e 8,6% para as amostras de referência, genérico e similar, respectivamente, caracterizado como material carbonizado oriundo provavelmente dos excipientes utilizados na formulação uma vez que o princípio ativo praticamente não forma resíduo na temperatura de 900 °C. Para as amostras de referência e genérico não foi observado estabilidade térmica em 900 °C indicando que a amostra não se decompõe totalmente nessa temperatura e que pode ser constituído além de material carbonizado, da presença de MgO obtido a partir da decomposição térmica do estearato de magnésio a partir de 447,0 °C.

Considerando os dados da Tabela 6, é verificado que dos medicamentos analisados, o similar apresentou uma maior porcentagem de massa decomposta apresentando o menor teor de resíduo final (8,6%) entre as amostras dos medicamentos, o que pode estar relacionado a uma menor proporção de excipientes de maior estabilidade térmica presentes na formulação.

De uma forma geral as curvas DTG apresentaram picos correspondentes aos eventos de perda de massa. No entanto para as amostras de referência e genérico o último evento não foi observado, embora seja visualizado na curva termogravimétrica, sendo indicativo de uma perda de massa a velocidade constante.

Tabela 6 - Faixa de temperatura e porcentagem de perdas de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de hidroclorotiazida.

Amostra	T _I (°C)	T _F (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo final
Princípio ativo	292,3	349,3	322,8	37,0	0,4
	349,3	479,0	-	23,0	
	479,0	793,6	-	39,6	
Referência	27,5	101,5	-	1,3	23,7
	101,5	165,9	158,0	2,5	
	198,8	331,3	304,8	46,5	
	331,3	486,5	-	15,6	
	486,5	900,0	-	10,4	
Genérico	35,0	112,0	-	1,5	21,8
	112,0	165,3	-	2,3	
	191,4	322,8	280,3	41,5	
	322,8	444,7	342,2	21,2	
	444,7	900,0	-	11,6	
Similar	32,2	103,3	-	2,0	8,6
	134,9	291,1	251,2	22,8	
	291,1	382,0	331,6	23,4	
	382,0	758,0	-	43,2	

Na Figura 25 é mostrada a curva DTA do princípio ativo, na qual observa-se um pico endotérmico entre 258,5 e 281,6 °C com (T_{pico} = 270,2 °C) correspondente à fusão da hidroclorotiazida, seguido por um pico exotérmico (T_{pico} = 315,0 °C) relacionado a sua decomposição.

As curvas DSC das amostras de hidroclorotiazida (princípio ativo) e os medicamentos de referência, genérico e similar estão apresentadas na figura 26. Observa-se que não há completa semelhança no comportamento térmico das curvas do princípio ativo e dos medicamentos.

A fusão do princípio ativo (hidroclorotiazida) ocorreu na região de 252,4 a 275,4 °C com T_{pico} em 264,8°C, em consonância com o descrito por Macêdo, Nascimento & Veras (2001, p.759). Nos medicamentos de referência e similar esse pico ocorreu em menor temperatura, devido provavelmente a interferência da lactose, utilizado como diluente e que está presente na formulação de todos os medicamentos analisados. Macêdo, Nascimento & Veras em (2001) estudaram misturas binárias de vários excipientes com a hidroclorotiazida e concluiu que o único excipiente que diminuiu o ponto de fusão do fármaco foi a lactose, o que foi atribuído a alguma interação física ou química que foi confirmado através da utilização de um sistema fotovisual. O segundo evento observado no princípio ativo foi um pico exotérmico (T_{pico}= 306,7 °C) atribuído a decomposição que também foi observado na curva DTA.

O medicamento de referência apresentou um evento endotérmico na região de 32,0 a 97,0 °C concordante com o primeiro evento da curva TG sendo atribuída a desidratação provavelmente do amido e da lactose que de acordo os autores tais como Alves (2007, p. 40,43,53) e Freire et al. (2009, p 356) esses excipientes apresentam eventos de desidratação. O segundo evento também endotérmico em ($T_{\text{pico}}= 149,7^{\circ}\text{C}$) característico de fusão de algum excipiente provavelmente. Um terceiro evento apresentado de forma exotérmico com ($T_{\text{pico}}= 173,5^{\circ}\text{C}$) foi evidenciado, porém as curvas TG/DTG não mostram perda de massa nessa região, podendo atribuir esse evento exotérmico a transição cristalina da lactose da forma α para β de acordo Alves (2007, p. 53). Entre 193,0 e 250,0 °C foi observado dois picos endotérmicos o primeiro com ($T_{\text{pico}}= 211,0^{\circ}\text{C}$) pode ser atribuído a fusão da lactose de acordo com Gombás et al (2002, p. 507) e o segundo apresentou ($T_{\text{pico}}= 229,2^{\circ}\text{C}$) sendo atribuído a fusão da hidroclorotiazida e logo em seguida observou-se a evaporação do princípio ativo, conforme visualizado na tabela 7.

O medicamento genérico apresentou o evento de desidratação que ocorreu entre 116,0 e 152,3 °C, em seguida observa-se um evento exotérmico com ($T_{\text{pico}}= 167,9^{\circ}\text{C}$), assim como no medicamento de referência não foi observado perda de massa nesta região, podendo atribuir a transição cristalina da lactose da forma α para β . Entre 195,3 e 208,5 °C ocorreu um evento endotérmico com ($T_{\text{pico}}= 203,7^{\circ}\text{C}$) atribuído a fusão da lactose em seguida um último evento exotérmico entre 234,0 e 282,6°C com ($T_{\text{pico}}= 239,2^{\circ}\text{C}$) referente à decomposição. Não foi observado fusão do fármaco, então para ter certeza do que realmente estava ocorrendo foi feito uma medida de fusão no equipamento de ponto de fusão de marca MQRPF301 microquímica e não foi verificado evento de fusão realmente, apenas uma degradação que ocorreu de 205,0°C a 232,0 °C caracterizado pela formação de um aglomerado, apresentando uma alteração na coloração de branco para marrom.

O medicamento similar apresentou um evento endotérmico entre 33,7 e 95,4 °C semelhante a amostra de referência, atribuído a desidratação da lactose de acordo com Alves et al. (2007,p 43 e 53). Um segundo evento endotérmico ocorreu de 116,9 a 153,1 ($T_{\text{pico}}= 137,7^{\circ}\text{C}$) seguido por um outro pico de mesma natureza de 167,0 a 237,7 °C. Finalmente um evento endotérmico foi evidenciado com ($T_{\text{pico}}= 206,5^{\circ}\text{C}$) podendo ser atribuído a fusão do fármaco e da lactose, que pode ter contribuído para a diminuição do ponto de fusão do fármaco e como a lactose funde aproximadamente nesta temperatura pode ter ocorrido alguma interferência. Entre 286,0 e 326,0 °C foi observado um evento exotérmico atribuído a decomposição.

Figura 25- Curva DTA da hidroclorotiazida princípio ativo.

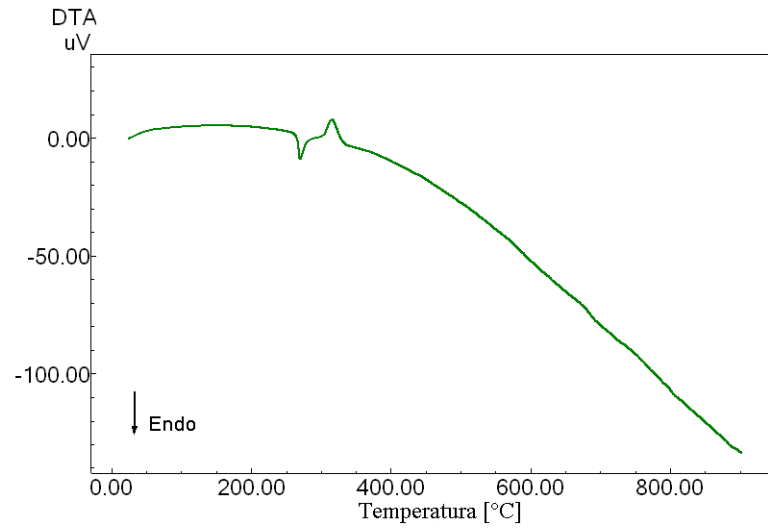


Figura 26- Curvas DSC da hidroclorotiazida (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

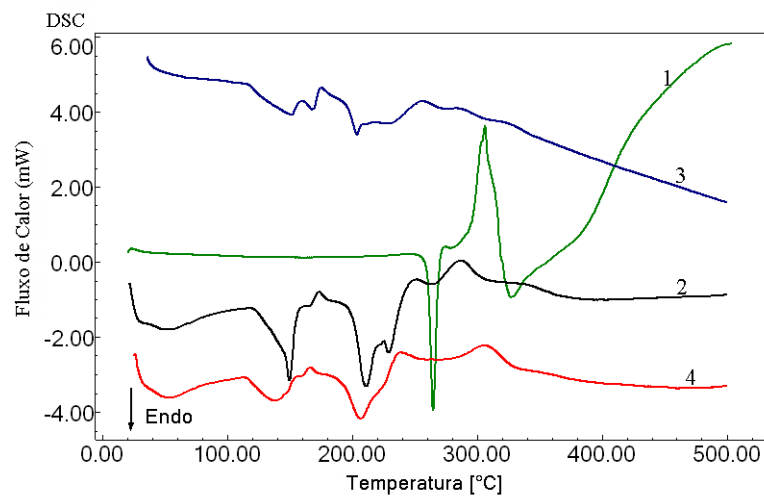


Tabela 7 - Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de hidroclorotiazida.

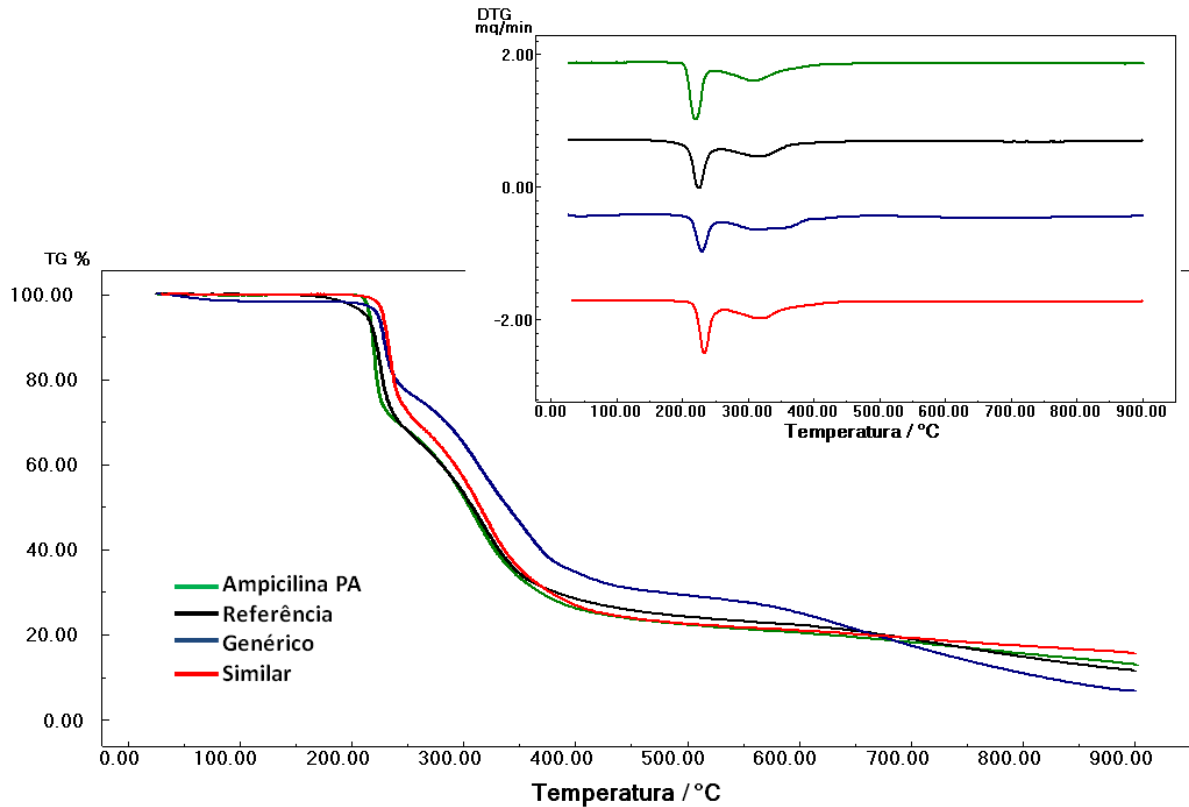
Amostra	T _I (°C)	T _F (°C)	T _P (°C)	ΔH (J/G)	Tipos de eventos
Princípio ativo	252,4	275,4	264,8	117,7	Fusão da hidroclorotiazida Decomposição
	275,5	327,6	306,7	371,0	
Referência	32,0	97,0	53,0	29,0	Desidratação
	119,9	158,8	149,7	85,0	Fusão
	169,0	178,8	173,5	3,64	Transição cristalina
	193,0	224,2	211,0	60,8	Fusão lactose
	224,2	250,2	229,2	6,68	Fusão hidroclorotiazida
Genérico	116,0	152,3	151,1	64,0	Desidratação
	152,3	168,5	167,9	18,5	Transição cristalina
	195,3	208,5	203,7	14,9	Fusão da lactose
	234,0	282,6	239,2	49,3	Decomposição
Similar	33,7	95,4	53,0	35,1	Desidratação
	116,9	153,1	137,7	44,3	Desidratação
	167,0	237,7	206,5	163,8	Fusão
	286,0	326,0	305,8	30,3	Decomposição

5.3.1.3 Medicamentos a base de ampicilina

As curvas TG/DTG da ampicilina princípio ativo e dos medicamentos apresentam comportamentos térmicos semelhantes e estão mostradas na Figura 27 com os intervalos de perdas de massa disponibilizados na Tabela 8. Observa-se que a ampicilina, princípio ativo apresenta-se anidra e se decompõe em três etapas consecutivas no intervalo de temperatura de 206,9 a 900,0 °C. A última etapa apresenta-se de forma lenta à velocidade constante e ocorreu de 383,6 a 900,0 °C com formação de 13,0 % de resíduo final, indicando que outros produtos oriundos da decomposição da ampicilina não se decompõem completamente.

Para o medicamento de referência, a curva TG apresentou inicialmente uma menor estabilidade térmica, mostrando três etapas de perdas de massa consecutivas. A última etapa apresenta-se com cinética lenta ocorrendo de 374,0 a 900,0 °C com $\Delta m = 20,9\%$. O teor de resíduo final foi de 11,6 % oriundo do princípio ativo uma vez que este medicamento apresenta 68,4% de PA e do adjuvante estearato de magnésio que se decompõe em 447,0°C formando o MgO estável até 900,0°C, conforme discutido por Navarro (2001).

Figura 27- Curvas TG/DTG da ampicilina PA e medicamentos.



Para o medicamento genérico inicialmente ocorre um pequeno evento entre 34,0 e 112,6 °C com $\Delta m = 1,6\%$, referente à desidratação, devido provavelmente à umidade do amido que faz parte da sua formulação como excipiente. O resíduo final apresentou um percentual de 6,8% sendo inferior ao obtido no medicamento de referência, provavelmente devido ao menor teor de excipientes contido no medicamento conforme pode ser observado pela massa da amostra informada na Tabela 3.

A amostra do medicamento similar não apresentou evento de desidratação e o teor de resíduo final foi de 15,8% sendo superior ao princípio ativo e aos demais medicamentos, devido provavelmente a presença da croscarmelose sódica, que se decompõe até 600,0 °C com formação de Na_2CO_3 estável até 850 °C de acordo com Alves (2007, p 47), o estearato de magnésio, conforme já mencionado no medicamento de referência, o dióxido de silício estável a temperaturas superiores a 900 °C e ao teor de PA presente na formulação que é superior aos demais medicamentos.

Tabela 8 - Faixa de temperatura e porcentagem de perdas de massa obtidas pelas curvas TG para os medicamentos a base de ampicilina.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo final
Princípio ativo	206,9	233,0	220,8	27,6	13,0
	233,0	383,6	308,5	44,0	
	383,6	900,0	-	14,8	
Referência	160,1	241,2	224,9	29,2	11,6
	241,6	374,0	314,8	39,9	
	374,0	900,0	-	19,2	
Genérico	34,0	112,6	-	1,6	6,8
	202,7	248,8	329,5	20,5	
	248,8	428,8	312,5	45,5	
	428,8	900,0	-	25,2	
Similar	204,8	251,5	233,3	27,5	15,8
	251,5	418,3	316,2	46,5	
	418,3	900,0	-	9,7	

A curva DTA do princípio ativo apresentada na Figura 28 mostra um único evento caracterizado por um pico endotérmico entre 215,3 e 239,5 °C com T_{pico}= 225,3 °C atribuído a fusão da ampicilina.

As curvas DSC do princípio ativo e dos medicamentos apresentadas na Figura 29 mostram o pico indicativo do ponto de fusão da ampicilina entre 207,9 e 229,4 °C, encontrando-se dentro dos valores apresentados por Liu et al, (2004, p. 238) e pela Farmacopéia Brasileira, (1996, p 77). O princípio ativo sofre decomposição em seguida. Outros dois eventos endotérmicos encontrados na amostra de referência apresentaram T_{pico}= 57,5 e 148,0°C, sendo o primeiro atribuído a fusão do ácido esteárico de acordo com Stulzer et al, (2008, a p. 325) e o segundo sendo bem característico de fusão porém foi atribuído a decomposição de algum excipiente. Por esse medicamento apresentar a lactose na sua formulação acredita-se que a fusão desta tenha ocorrido junto com a ampicilina.

O medicamento genérico apresenta um evento endotérmico com T_{pico}= 62,9 °C provavelmente devido à desidratação do amido como mostra a Tabela 9, e sofre decomposição após a fusão.

O medicamento similar além do evento de fusão do fármaco também apresentou outro evento endotérmico em (T_{pico} = 191,6 °C) que de acordo com Silva (2000, p. 52) pode ser relacionado à desidratação da croscarmelose sódica. Por último se observa um evento endotérmico com (T_{pico} = 284,9 °C) e isotermas relacionados à decomposição.

Figura 28- Curva DTA da ampicilina PA.

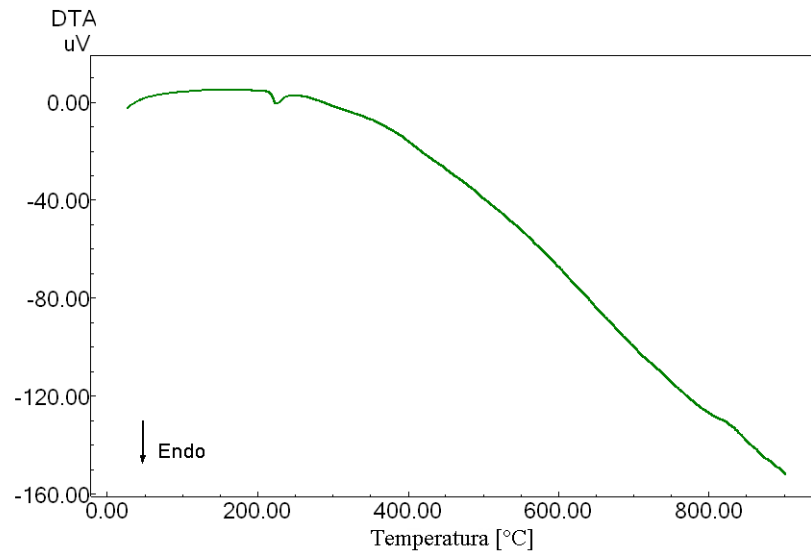


Figura 29- Curvas DSC da ampicilina (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

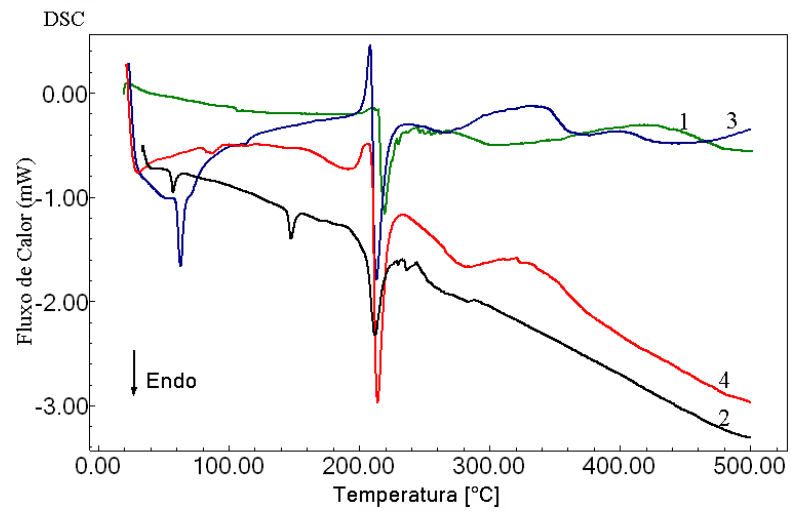


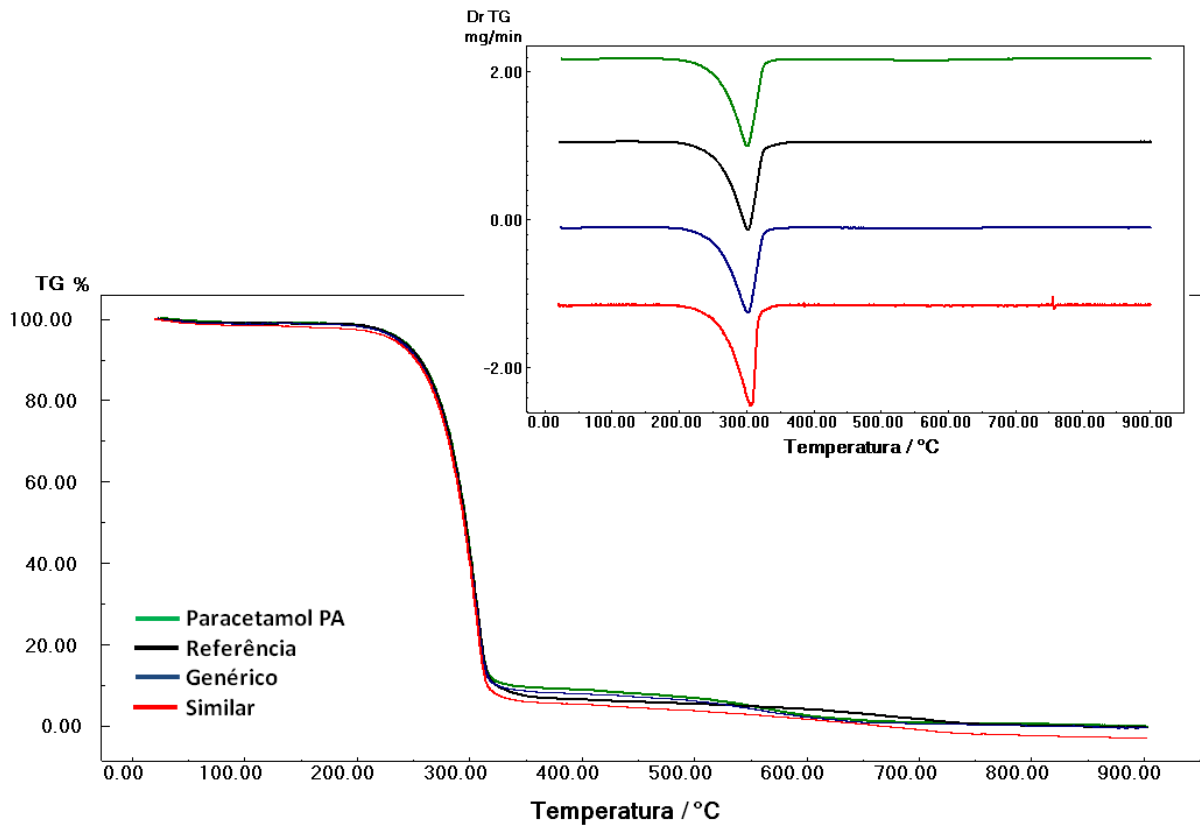
Tabela 9- Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de ampicilina.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	ΔH (J/g)	Tipos de eventos
Princípio ativo	207,9	229,4	219,8	41,7	Fusão da ampicilina
Referência	53,4	62,3	57,5	3,4	Fusão do ácido esteárico
	143,7	155,7	148,0	6,4	Decomposição de excipientes
	191,1	228,9	212,4	49,9	Fusão da ampicilina
Genérico	58,7	69,2	62,9	9,0	Desidratação do amido
	207,4	229,4	213,3	52,0	Fusão da ampicilina
Similar	154,5	204,5	191,6	17,7	Desidratação
	206,7	228,3	214,2	53,6	Fusão da ampicilina
	229,1	321,4	284,9	29,9	Decomposição

5.3.1.4 Medicamentos a base de paracetamol

As curvas TG/DTG do paracetamol e dos medicamentos estão visualizadas na Figura 30 e os intervalos de perdas de massa estão disponibilizados na Tabela 10.

Figura 30 - Curvas TG/DTG do paracetamol PA e medicamentos.



O comportamento térmico das amostras foram semelhantes e se deve provavelmente à maior proporção de princípio ativo presente nas formas farmacêuticas, sendo 92,2; 87,4 e 89,7% para os medicamentos de referência, genérico e similar, respectivamente, minimizando a influência dos excipientes na decomposição térmica.

As amostras não apresentaram perda de massa relacionada à desidratação e não formaram resíduos, indicando que a decomposição térmica foi completa.

O princípio ativo mostrou-se estável até 181,0 °C, em seguida ocorrem duas perdas de massa, sendo a primeira no intervalo de 181,0 a 364,0 °C com $\Delta m = 91,0\%$ e a segunda perda de massa de 364,0 a 813,3°C com $\Delta m = 9,1\%$. A curva DTG confirma estes resultados, mostrando um pico de máximo em 307,0 °C referente à primeira perda de massa. No entanto, a segunda perda de massa não apresenta pico, por ocorrer a uma velocidade constante.

O medicamento de referência manteve-se estável até 179,8 °C, apresentando dois eventos de perdas de massa. O primeiro ocorreu no intervalo de 179,8 a 362,5 °C com $\Delta m = 92,0\%$ e o segundo entre 362,5 a 870,7 °C com $\Delta m = 7,3\%$.

O medicamento genérico manteve-se estável até 177,9°C e em seguida também apresentou duas perdas de massa. A primeira perda de massa ocorreu de 177,9 a 347,9 °C com $\Delta m = 90,0\%$ e o segundo de 347,9 a 839,6 °C com $\Delta m = 9,3\%$.

O medicamento similar apresentou estabilidade térmica até 178,5°C apresentado em seguida sua primeira perda de massa até 352,5 °C com $\Delta m = 91,6\%$ e a segunda perda de massa entre 352,5 e 841,9 °C com $\Delta m = 8,4\%$.

As curvas DTG para todas as amostras apresentam apenas um pico relacionado ao primeiro evento de perda de massa visualizado nas curvas termogravimétricas, conforme mostrado na Tabela 10.

Tabela 10- Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de paracetamol.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo final
Princípio ativo	181,09	364,0	307,0	91,0	0,0
	364,0	813,3	-	9,0	
Referência	179,8	362,5	302,9	92,0	0,0
	362,5	870,7	-	7,3	
Genérico	177,9	347,9	302,9	90,0	0,0
	347,9	839,6	-	9,3	
Similar	178,5	352,5	307,8	91,6	0,0
	352,5	841,9	-	8,4	

As curvas DTA do princípio ativo e dos medicamentos apresentadas na Figura 31 mostram um evento endotérmico na região de 165,0 a 195,0 °C com $T_{\text{pico}} = 173,0$ °C que de acordo com Medeiros et al, (2007,p. 378) corresponde a fusão do paracetamol. O segundo evento observado, também endotérmico entre 233,0 e 340,0 °C com T_{pico} em 309,3, 310,6, 310,1 e 309,9 °C referente ao PA, referência, genérico e similar respectivamente, foi atribuído a decomposição.

As curvas DSC, Figura 32 está em acordo com os resultados encontrados nas curvas TG e DTA, mostrando que não ocorre evento de desidratação. Essas curvas mostraram que o evento de fusão do fármaco ocorreu na região de 157,0 a 181,9 °C com $T_{\text{pico}} = 168,4, 168,1, 167,7$ e $168,2$ °C para o princípio ativo e os medicamentos de referência, genérico e similar respectivamente, concordante com Qi et al, (2008, p.160) e a Farmacopéia Brasileira (1996, p. 157). O segundo evento endotérmico observado nas curvas DSC para todas as amostras foi atribuído a decomposição do princípio ativo.

Para os medicamentos genérico e referência é observado um terceiro evento endotérmico com temperaturas de pico iguais: $T_{\text{pico}}=309,1$ °C e $T_{\text{pico}}=295,0$ °C respectivamente, relacionados à decomposição dos excipientes presentes na formulação dos medicamentos, vide Tabela 11.

Figura 31 - Curvas DTA do paracetamol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

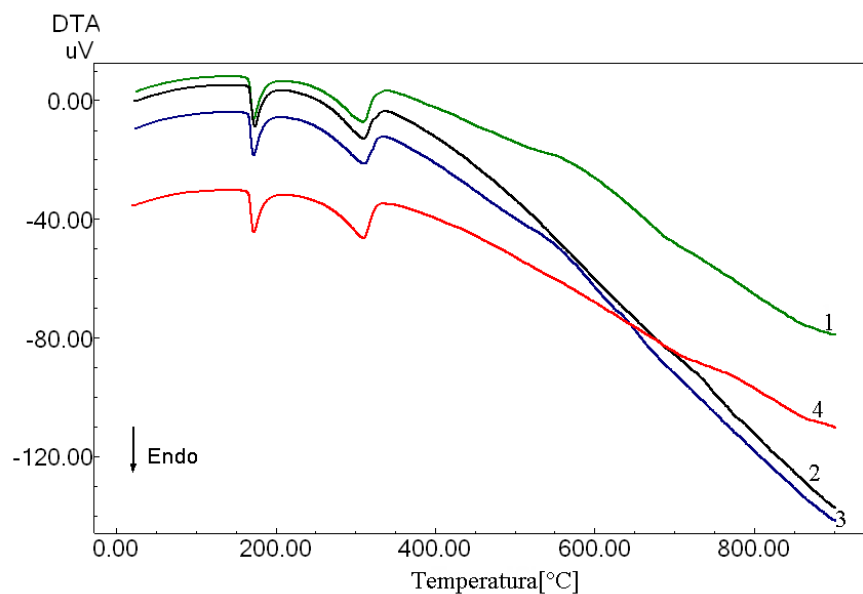


Figura 32 - Curvas DSC do paracetamol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

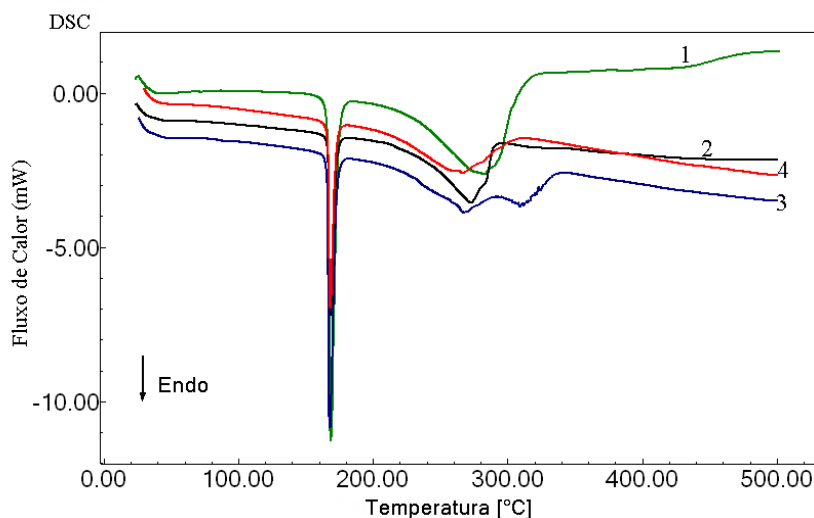


Tabela 11- Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de paracetamol.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	ΔH (J/g)	Tipos de eventos
Princípio ativo	157,0	181,9	168,4	153,5	Fusão do paracetamol
	190,0	324,1	283,0	500,4	Decomposição
Referência	157,0	181,9	168,1	147,1	Fusão do paracetamol
	190	285	272,6	159,7	Decomposição
	186,3	313,7	295,6	61,4	Decomposição
Genérico	157,2	181,8	167,7	154,3	Fusão do paracetamol
	235,0	286,3	267,3	72,0	Decomposição
	293,9	337,5	309,1	47,2	Decomposição
Similar	157,1	181,0	168,2	143,5	Fusão do paracetamol
	190	307	266,4	416,5	Decomposição

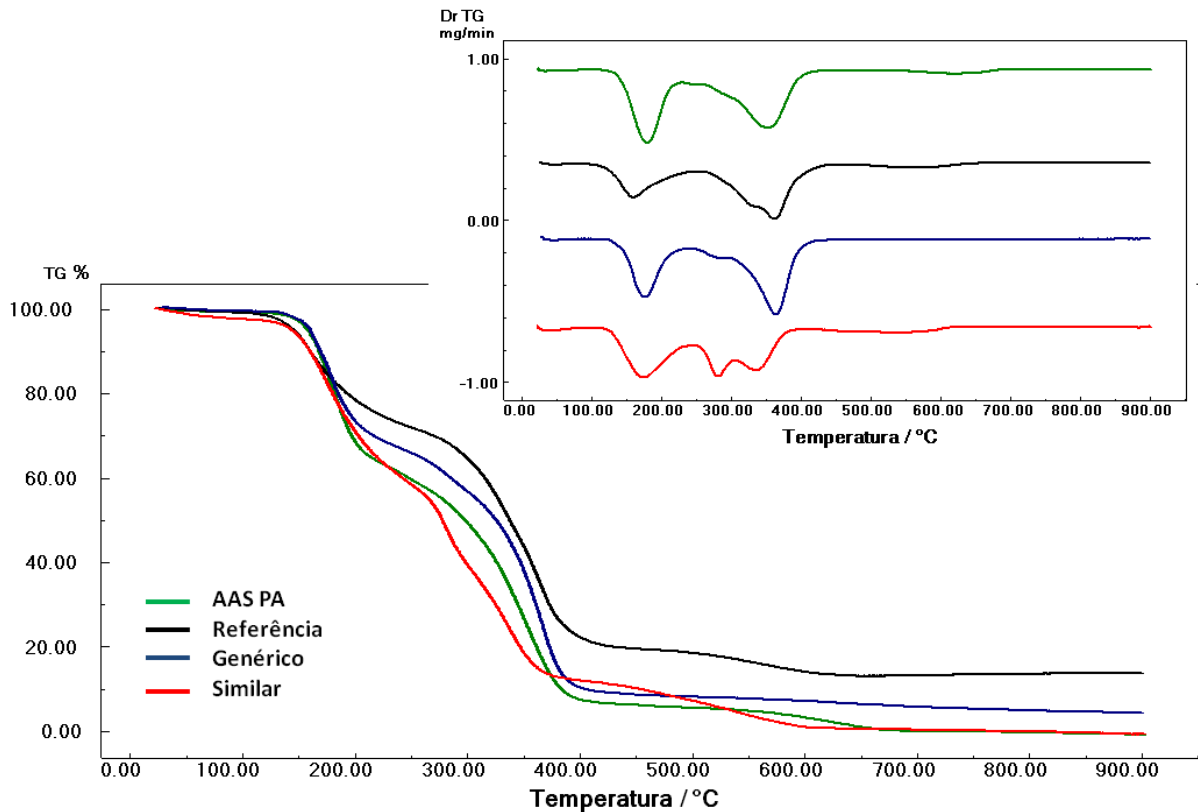
5.3.1.5 Medicamentos a base de ácido acetil salicílico

As curvas TG/DTG do princípio ativo e dos medicamentos estão apresentadas na Figura 33 e os intervalos de perdas de massa estão disponibilizados na Tabela 12.

Observou-se que o princípio ativo apresentou estabilidade térmica até 121,2°C, em seguida três perdas de massa consecutivas foram detectadas no intervalo de 121,2 a 746,8 °C. A primeira ocorre de 121,2 a 210,8 °C com $\Delta m = 33,5\%$ com máximo na curva DTG em 179,9°C. Esta primeira etapa foi atribuída à eliminação de ácido acético, pois durante a análise foi possível observar um odor característico, sendo validado pelos cálculos teóricos (33,3%) obtidos a partir da curva termogravimétrica e por Gupchup et al.,(1992, p.267-268) e Ribeiro et al; (1996, p.178) que atribuíram a primeira etapa de decomposição do AAS a

eliminação do ácido acético, evidenciado por um odor característico e com a formação de produto intermediário sugerido como um dímero.

Figura 33- Curvas TG/DTG do AAS PA e medicamentos.



A segunda e terceira etapas de decomposição ocorrem no intervalo de 210,8 a 450,8 °C e 450,8 a 746,8 com Δm total = 66,4% sendo atribuída à decomposição de ácido salicílico. O resultado não está coerente uma vez que os cálculos teóricos indicaram um $\Delta m = 76,6\%$. Para certificar-se do que realmente estaria sendo eliminado nessa etapa, uma curva termogravimétrica foi obtida até 210°C, que possibilitou a observação da formação de um resíduo branco sólido nas paredes do recipiente que foi analisado por espectroscopia de absorção na região do infravermelho cujo resultado apresenta-se na Figura 13. O espectro apresentou bandas nas regiões de 739, 1447, 1293 e 1745 cm^{-1} , atribuídas a δ C-O, ν C-O e ν C=O, respectivamente. Estas bandas são características do ácido salicílico de acordo com Silva (2000, p. 36). No entanto baseando-se na reação de decomposição do AAS representada pelo fenômeno de hidrólise do AAS, ($\text{AAS} + \text{água} \rightarrow \text{ácido salicílico} + \text{ácido acético}$), acredita-se que a temperatura de 210 °C possa ocorrer outros rearranjos, explicando assim, a não correspondência de massa do ácido salicílico. Também foi realizada uma análise de DSC

com o resíduo obtido a 210°C e os resultados mostraram um pico de fusão em 211,0 °C, valor não correspondente a fusão do ácido salicílico. A terceira etapa no intervalo de 450,8 a 746,8 °C com $\Delta m = 6,9\%$ atribuída a carbonização do anel aromático presente na estrutura do AAS sem formação de resíduo final.

Nas curvas TG/DTG do medicamento de referência observa-se que o mesmo manteve-se estável até 104,3 °C. Em seguida apresentou três etapas de perdas de massa, nas quais, a primeira ocorre no intervalo de temperatura de 104,3 a 238,0 °C $\Delta m = 26,0\%$ e máximo no DTG em 159,9 °C. A segunda etapa é observada no intervalo de 238,0 a 420,0 °C com máximo na curva DTG em 362,7 °C e $\Delta m = 53,0\%$ e a terceira etapa ocorreu de 420,0 a 639,0 °C apresentando $\Delta m = 7,18\%$. Foi observado que este apresentou um resíduo final de 13,8% sendo bem maior do que o verificado nos demais medicamentos, conforme mostra a Tabela 12.

O medicamento genérico apresentou estabilidade química até 110,5 °C e em seguida três perdas de massa foram observadas. A primeira de 110,5 a 205,0°C com máximo de DTG em 177,2 °C e $\Delta m = 27,3\%$, a segunda etapa de perda de massa ocorreu no intervalo de 205,0 a 423,0 °C com máximo de DTG em 364,7 °C e $\Delta m = 64,0\%$ e o terceiro evento de 423,0 a 771,8 °C com $\Delta m = 4,1\%$, este evento não mostrou pico de DTG. O resíduo carbonizado final foi de 4,3 % provavelmente tendo a contribuição da presença de fosfato de cálcio dibásico que está presente na formulação farmacêutica, além dos demais excipientes.

As curvas TG/DTG do medicamento similar mostram que o medicamento apresenta uma menor estabilidade térmica em relação à amostra do genérico. De acordo com os resultados foi observado um evento de desidratação entre 31,5 e 117,4 °C com $\Delta m = 2,6\%$ devido provavelmente a umidade presente no amido de milho utilizado na formulação. Em seguida são observados três eventos de perdas de massa. O primeiro ocorre de 117,4 a 211,7 °C com máximo de DTG em 174,6 °C e $\Delta m = 30,3\%$, O segundo evento ocorre de 211,7 a 393,4°C com máximo de DTG em 281,5 e $\Delta m = 54,8\%$ e o terceiro de 393,4 a 795,0 °C com $\Delta m = 12,3\%$ sem formação de resíduo.

Tabela 12 - Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de ácido acetil salicílico.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo final
Princípio ativo	121,2	210,8	179,9	33,5	0,0
	210,8	450,8	352,7	59,5	
	450,8	746,8	-	6,9	
Referência	104,3	238,0	159,9	26,0	13,8
	238,0	420,0	362,7	53,0	
	420,0	639,0	-	7,2	
Genérico	110,5	205,0	177,2	27,3	4,3
	205,0	423,0	364,7	64,0	
	423,0	771,8	-	4,1	
Similar	31,5	117,4	-	2,6	0,0
	117,4	211,7	174,6	30,3	
	211,7	393,4	281,5	54,8	
	393,4	795,0	-	12,3	

A curva DTA do princípio ativo Figura 34 mostra um evento endotérmico de 131,9 a 158,1°C (T_{pico}= 143,3 °C) atribuído a fusão do ácido acetil salicílico e um segundo pico também endotérmico e consecutivo indicando provavelmente, a decomposição do fármaco com liberação ácido acético. Entre 359,4 e 382,7°C observa-se um evento endotérmico correspondente provavelmente a decomposição do ácido salicílico em consonância com o observado pelas curvas TG/DTG. Em seguida um evento exotérmico com (T_{pico} = 661,0 °C) também foi observado relacionado à decomposição conforme observado na curva TG para a última etapa de perda de massa do princípio ativo.

As curvas DSC do AAS (princípio ativo) e dos medicamentos estão apresentadas na Figura 35. Verificaram-se na curva do princípio ativo três eventos endotérmicos, sendo o primeiro (T_{pico} = 140,9 °C) atribuído a fusão do fármaco de acordo com Farmacopéia Brasileira (1996, p.173); O segundo evento consecutivo com (T_{pico}= 161,7 °C) é atribuído a decomposição do AAS com liberação de ácido acético, conforme já discutido anteriormente e o terceiro (T_{pico} = 176,3 °C) indicativo da decomposição do ácido salicílico, correspondente a segunda etapa nas curvas TG/DTG. Um fenômeno exotérmico entre 229,0 e 268,1 °C foi observado, sendo justificado como sendo um processo provocado pelo excesso de calor que se acumula na porta amostra.

O medicamento de referência apresenta apenas um evento endotérmico bem definido na região de fusão do PA com (T_{pico}= 131,0 °C), indicando um deslocamento para temperaturas inferiores quando comparado a fusão do princípio ativo. Isso se deve

provavelmente a influência dos excipientes presentes na formulação do medicamento. Nessa curva não foi observado com clareza pico relacionado à liberação do ácido acético.

O medicamento genérico apresentou três eventos endotérmicos, nos quais o primeiro com ($T_{\text{pico}}=141,4\text{ }^{\circ}\text{C}$) referente à fusão do AAS, o segundo consecutivo com ($T_{\text{pico}}=170,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) referente à decomposição do princípio ativo, conforme observado na primeira etapa de perda de massa pelas curvas TG/DTG. Em seguida um terceiro evento ($T_{\text{pico}}=179,4\text{ }^{\circ}\text{C}$) e um quarto evento com $T_{\text{pico}}=349,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ atribuídos a decomposição.

O medicamento similar apresenta um evento endotérmico na região de $31,7$ a $73\text{ }^{\circ}\text{C}$, atribuído à eliminação de água, confirmado pela curva termogravimetria. Em seguida dois picos endotérmicos bem definidos foram observados, sendo o primeiro referente à fusão do AAS ($T_{\text{pico}}=135,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) com deslocamento de temperatura em relação ao princípio ativo e o segundo ($T_{\text{pico}}=167,9$) atribuído a decomposição correspondente a primeira etapa nas curvas TG/DTG. Um pequeno evento exotérmico foi observado com ($T_{\text{pico}}=261,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) conforme Tabela 13.

Figura 34- Curva DTA do AAS PA.

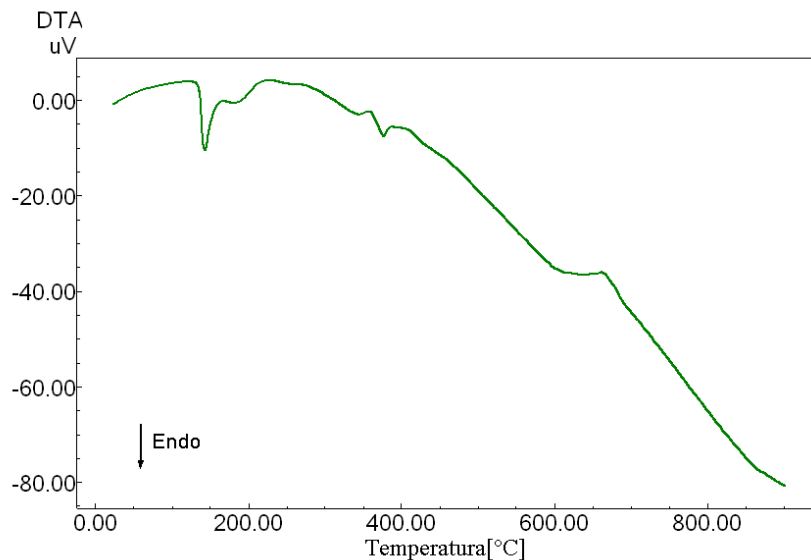


Figura 35 - Curvas DSC do AAS (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

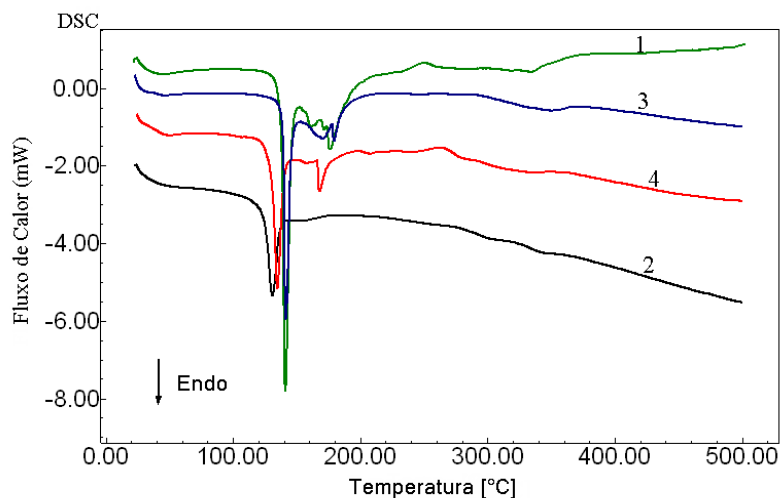


Tabela 13- Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de ácido acetil salicílico.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	ΔH (J/g)	Tipos de eventos
Princípio ativo	126,9	152,6	140,9	326,9	Fusão do AAS
	154,0	169,5	161,0	19,3	Decomposição
	174,2	198,3	176,2	41,8	Decomposição
	229,0	268,1	245,0	30,0	Decomposição
Referência	104,8	142,7	131,0	101,15	Fusão do AAS
	282,0	363,0	362,0	22,3	Decomposição
Genérico	124,8	151,8	141,4	123,3	Fusão do AAS
	152,7	178,3	170,6	24,9	Decomposição
	177,8	210,5	179,4	14,2	Decomposição
Similar	31,7	73,0	49,8	22,0	Desidratação
	112,9	147,8	135,0	119,7	Fusão do AAS
	165,7	193,8	167,9	24,3	Decomposição
	247,4	282,0	261,6	15,9	Decomposição

5.3.1.6 Medicamentos a base de mebendazol

A Figura 36 apresenta as curvas TG/DTG do mebendazol princípio ativo e medicamento de referência, genérico e similar e os intervalos de perdas de massa estão disponibilizados na Tabela 14.

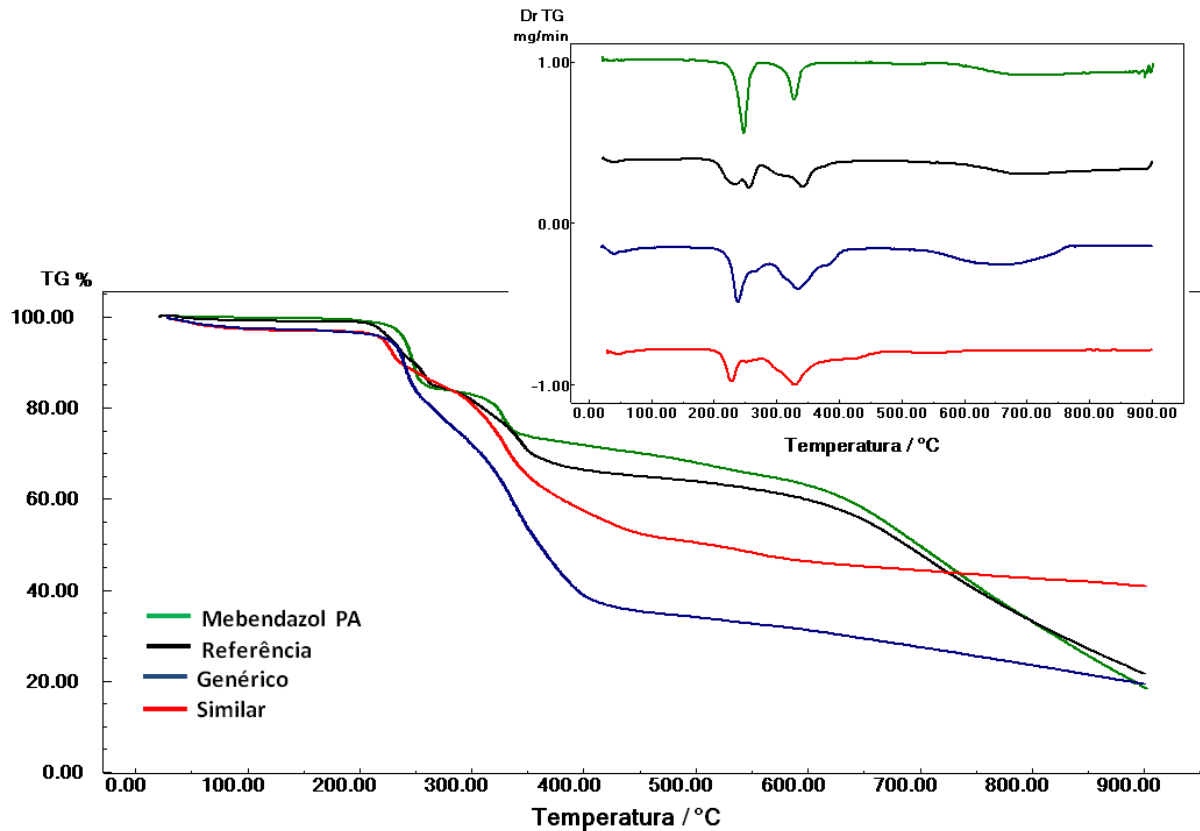
É possível verificar que a decomposição térmica do mebendazol PA ocorreu em três etapas de perdas de massa. Na primeira etapa, a perda de massa ocorreu entre 209,7 a 269,0 °C, seguido por uma segunda etapa no intervalo de 269,0 a 346,1 °C com Δm= 10,1%, a terceira etapa inicia-se com uma perda muito lenta ficando abrupta após 566,0 °C e ocorreu

entre 346,1 e 900,0 °C com $\Delta m = 55,0\%$, com formação de resíduo final de 19,9% caracterizado como material carbonizado e indicativo de que na temperatura de 900 °C, o princípio ativo não se decompõe totalmente podendo ocorrer a formação de outros compostos.

A curva DTG confirma estes resultados, apresentando dois picos, sendo o primeiro entre 216,9 e 263,5 °C e o segundo de 298,2 a 355,7 °C, conforme Tabela 14. A última perda de massa não é observada pela curva DTG.

É sabido que o mebendazol apresenta polimorfismo e os resultados mostram que o fármaco é resistente ao processo de decomposição, confirmado pelas baixas perdas de massa nas duas primeiras etapas de decomposição, na qual, apenas na terceira etapa o polimorfo mostrou-se mais estável. Os resultados estão de acordo com Barrêto et al., (2007, p.921-2) que estudou o mebendazol em diferentes razões de aquecimentos utilizando atmosferas de N₂ e mistura de nitrogênio e ar sintético e observou uma alta resistência à atmosfera inerte e a baixas razões de aquecimento e que apenas na terceira etapa de perda de massa foi observado uma maior porcentagem do fármaco decomposto.

Figura 36- Curvas TG/DTG do mebendazol PA e medicamentos.



Em todos os medicamentos ocorrem uma pequena perda de massa (0,7, 2,7 e 2,3% para as amostras de referência, genérico e similar, respectivamente, indicativo da presença de umidade oriundo do amido utilizando como excipiente na formulação farmacêutica.

O medicamento de referência apresentou a formação de 22,8 % de resíduo final característico do princípio ativo como também de excipientes como amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e sacarina sódica presente na composição da forma farmacêutica e que sofrem decomposição originando óxido de magnésio e carbonato de sódio, estáveis a 900,0 °C.

A amostra do genérico apresentou um resíduo final de 20,5 % e está relacionado à presença do princípio ativo que não se decompõe completamente em 900 °C, ao talco estável até essa temperatura e a croscarmelose sódica que forma o Na_2CO_3 durante a sua decomposição.

O teor de resíduo para o medicamento similar foi de 41,9% bem superior aos demais medicamentos, este fato pode ser relacionado ao princípio ativo e à quantidade e tipos de excipientes utilizados na formulação, provavelmente o estearato de magnésio e glicolato amido sódico que formam o óxido de magnésio e o carbonato de sódio.

As curvas DTG das amostras não apresenta o pico referente ao último evento de decomposição, indicando que esta ocorre a velocidade constante.

Tabela 14- Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa obtida pelas curvas TG para os medicamentos a base de mebendazol.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo final
Princípio ativo	209,7	269,0	247,9	15,0	19,9
	269,6	346,1	328,4	10,1	
	346,1	896,0	-	55,0	
Referência	28,1	73,2	-	0,7	22,8
	206,2	236,8	233,5	6,1	
	236,8	269,7	256,1	7,7	
	269,7	374,7	342,2	17,0	
	374,7	900,0	-	45,7	
Genérico	31,6	112,7	-	2,7	20,5
	202,0	256,0	240,8	14,2	
	256,0	413,7	336,4	44,7	
	413,7	900,0	-	17,9	
Similar	32,8	102,5	-	2,3	41,9
	201,9	241,3	228,0	7,4	
	241,3	368,2	329,4	27,4	
	368,2	900,0	-	21,0	

A curva DTA do princípio ativo mostrada na Figura 37 apresenta dois eventos endotérmicos, o primeiro entre 207,0 e 262,8 °C com ($T_{\text{pico}} = 250,4$ °C) atribuído a fusão do mebendazol e o segundo evento que ocorreu entre 287,6 e 341,6 °C com ($T_{\text{pico}} = 328,7$ °C) foi atribuído a decomposição do fármaco em consonância com a segunda perda de massa indicada na curva TG.

A Figura 38 apresenta as curvas DSC do mebendazol princípio ativo e medicamentos de referência, genérico e similar. A curva DSC do princípio ativo mostra um evento endotérmico ($T_{\text{pico}} = 244,8$ °C) característico de fusão do fármaco, o segundo evento endotérmico encontrado apresentou ($T_{\text{pico}} = 323,0$ °C) referente à decomposição e o último evento também endotérmico apresentou ($T_{\text{pico}} = 380,6$ °C) também referente à decomposição. Os resultados encontrados estão de acordo Gomes et al., (2007, p 920).

O medicamento de referência apresentou um pequeno evento endotérmico com $T_{\text{pico}} = 62,4$ °C estando de acordo com a curva TG que se refere à umidade, dois picos o primeiro exotérmico e o segundo endotérmico entre 184,3 e 224,2 °C foram encontrados, como mostra a Tabela 15 sendo atribuídos provavelmente a transição cristalina da lactose da forma α para a β e a fusão da lactose β , respectivamente. Dados semelhantes foram encontrados por Gombás et al.,(2002, p. 507) ao fazer um estudo quantitativo da lactose por DSC. O segundo evento endotérmico encontrado no referência apresentou ($T_{\text{pico}} = 239,0$ °C) atribuído a fusão do mebendazol quando comparado com o valor encontrado do princípio ativo, observa-se uma diminuição da temperatura de fusão do fármaco, o que está relacionado à presença dos excipientes presentes na formulação. Gomes et al.,(2007, p. 920-21) ao fazer a quantificação e determinação de mebendazol por métodos termogravimétricos também observou essa diminuição em suas formas farmacêuticas estudadas. Por fim, observa-se um terceiro evento endotérmico com ($T_{\text{pico}} = 310,1$ °C) atribuído a decomposição.

A curva DSC do mebendazol genérico mostrou evento endotérmico referente à desidratação ($T_{\text{pico}} = 54,0$ °C) do amido, lactose e estearato de magnésio. O segundo evento encontrado apresenta um pico estreito ($T_{\text{pico}} = 165,1$ °C), que corresponde à fusão do manitol. Este excipiente também está presente no medicamento similar, também apresentando esse evento que não é visualizado no medicamento de referência por não possuir o manitol na sua forma farmacêutica. O último evento observado apresentou ($T_{\text{pico}} = 216,0$ °C) referente à fusão do fármaco. Nesse medicamento a diminuição na temperatura de fusão encontrada pode ser explicada pelo mesmo motivo citado no medicamento de referência.

O similar mostra evento de desidratação ($T_{\text{pico}} = 56,5$ °C) devido aos excipientes tais como amido, polivinilpirrolidona e o estearato de magnésio e o segundo evento endotérmico

encontrado mostrou ($T_{\text{pico}}=154,9$) atribuído a fusão do manitol. O terceiro evento endotérmico encontrado apresentou ($T_{\text{pico}} = 211,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$) atribuído a fusão do mebendazol e o último evento endotérmico com ($T_{\text{pico}} = 302,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$) foi atribuído a decomposição.

Figura 37- Curva DTA do mebendazol.

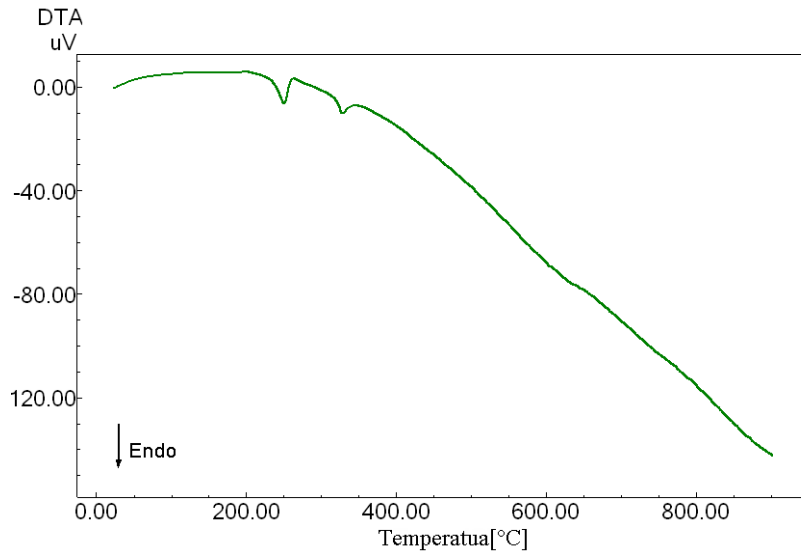


Figura 38- Curvas DSC do mebendazol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

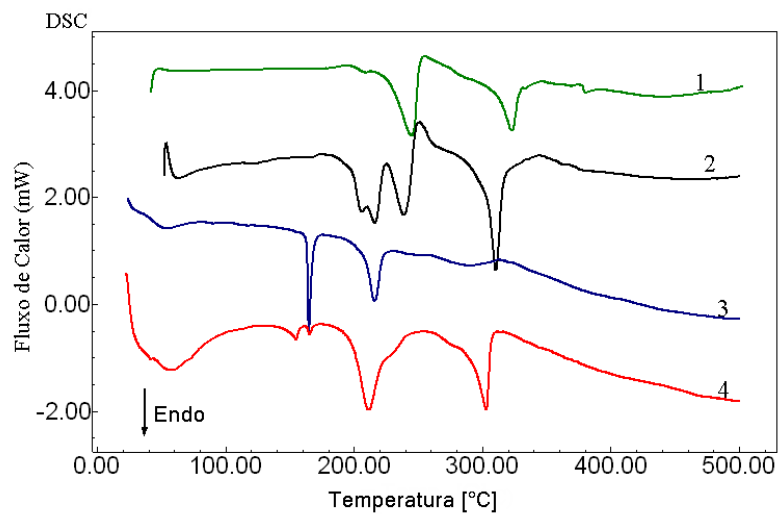


Tabela 15 - Faixa de temperatura e tipos de eventos obtidos pelas curvas DSC dos medicamentos a base de mebendazol.

Amostra	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	ΔH (J/g)	Tipos de eventos
Princípio ativo	192,8	254,1	244,8	246,0	Fusão do mebendazol
	255,6	330,4	323,0	143,7	Decomposição
	376,9	391,5	380,6	6,46	Decomposição
Referência	55,8	110,6	62,4	32,8	Desidratação
	185,9	210,0	206,2	1,74	Transição da lactose
	210,1	224,2	216,0	13,2	Fusão da lactose
	225,8	250,4	239,0	50,6	Fusão do mebendazol
	256,7	332,5	310,1	93,8	Decomposição
Genérico	31,0	78,9	54,0	37,3	Desidratação
	158,9	173,3	165,0	35,3	Fusão do manitol
	190,6	229,5	216,0	65,6	Fusão do mebendazol
Similar	26,5	96,5	56,5	107,6	Desidratação
	143,7	161,0	154,9	4,31	Fusão do manitol
	190,6	229,5	211,5	52,3	Fusão do mebendazol
	263,9	310,8	302,8	60,2	Decomposição

5.4 MISTURAS BINÁRIAS

O presente estudo envolvendo algumas misturas binárias se justifica em observar algumas influências entre o princípio ativo e excipientes presentes na formulação das formas farmacêuticas. Assim, consideraram-se os resultados previamente obtidos pela Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial, como também, informações publicadas na literatura.

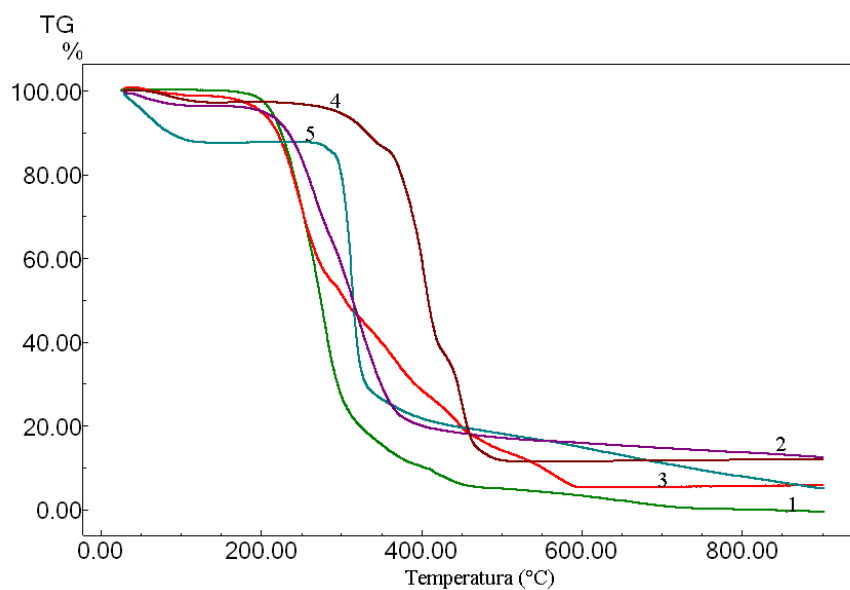
5.4.1 Captopril/ amido de milho e captopril/ estearato de magnésio

Na Figura 39 são mostradas as curvas TG das misturas binárias: captopril/ estearato de magnésio e captopril/amido de milho.

Na curva TG da mistura binária 1:1 do captopril com estearato de magnésio é possível observar um evento de desidratação a partir de 52,3°C até 103,0 °C com $\Delta m = 1,5\%$, em seguida ocorrem três perdas de massa, sendo a primeira no intervalo de 137,0 a 290 °C com $\Delta m = 45,0\%$, a segunda de 290,0 a 461,9 °C com $\Delta m = 36\%$ e a terceira perda de massa de 461,9 a 772,0 °C com $\Delta m = 13,0\%$, apresentando aproximadamente 5% de resíduo final caracterizado por material carbonizado proveniente do excipiente, uma vez que o princípio ativo sofreu decomposição completa.

A curva TG da mistura binária 1:1 do captopril com o amido de milho apresenta um evento de desidratação que ocorreu de 46 a 104,5 °C com $\Delta m = 2,5\%$, em seguida apresentam duas perdas de massa consecutiva, sendo a primeira de 173,8 a 369,9 °C com $\Delta m = 73,0\%$ e a segunda de 369,9 a 880,6 °C $\Delta m = 10,7\%$. A curva TG dessa mistura apresenta um aumento na estabilidade térmica em relação ao PA puro o que pode ser explicado pela maior estabilidade do amido e um teor de resíduo final maior devido à presença do excipiente.

Figura 39- Curvas TG (1) captopril PA (2) captopril / amido de milho, (3) captopril / estearato de magnésio, (4) estearato de magnésio e (5) amido de milho.



A curva DSC da mistura binária do captopril princípio ativo com o estearato de magnésio Figura 40 apresenta dois picos endotérmicos com máximos em 65,3 e 88,0 °C, o primeiro pode ser atribuído a desidratação do estearato de magnésio e o segundo pode ser atribuído a fusão do captopril, pois o pico é agudo e bem definido sendo que ocorre um deslocamento muito grande no pico de fusão do captopril, isto pode ser atribuído a alguma interação entre os dois componentes devido à evidência do abaixamento do ponto de fusão do fármaco, outras drogas com estearato de magnésio são descritas pro Stulzer em 2008 b, Oliveira, Ferraz, Matos em 2005 que sugerem interação, mas não necessariamente incompatibilidade e Araujo em 2003 não sugere incompatibilidade nem interação.

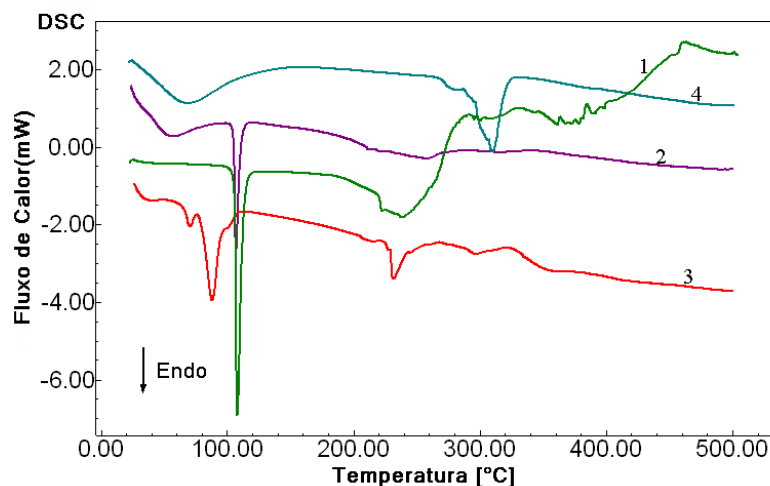
Na literatura, outras interações entre fármacos e estearato de magnésio são mostradas. Stulzer et al; 2008a, mostrou a diferença na curva DSC do captopril com misturas binárias do captopril mais estearato de magnésio, onde observou-se a ocorrência de possível incompatibilidade pelo desaparecimento do pico de fusão característico do captopril. Laszcz

et al, fizeram um estudo comparativo entre o mesilato de imatinibe e varias misturas da droga com o estearato de magnésio em diferentes proporções e concluíram que maiores alterações do princípio ativo ocorre com a mistura o mesilato de imatinib e o estearato de magnésio pois as curvas DSC desta mistura na proporção de 1:1 mostra a ausência do pico de fusão característico do princípio ativo.

Um terceiro evento endotérmico foi observado entre 220,0 e 267,1 °C atribuído a decomposição do captopril e do estearato de magnésio. O último evento observado apresenta característica exotérmica na região de 295,3 a 355,6 °C referente à decomposição, vide Tabela 17.

A curva DSC da mistura do captopril princípio ativo com o amido de milho Figura 40, mostra uma endoterma na região de 35,0 a 89,0°C, sendo atribuído a desidratação do amido provavelmente e um pico endotérmico que apresenta-se de forma aguda e bem definida com ($T_{\text{pico}} = 106,9 \text{ °C}$) é atribuído a fusão do captopril. Os eventos estão descritos na Tabela 17. É possível observar que individualmente os componentes apresentam um evento de decomposição em torno de 222,0°C e 309,5 °C para o PA e amido de milho, respectivamente, porém estes eventos não foram observados na mistura binária, no entanto não foi detectado alteração alguma no comportamento térmico do captopril.

Figura 40- Curvas DSC (1) captopril PA, (2) captopril / amido de milho, (3) captopril / estearato de magnésio e (4) amido de milho.

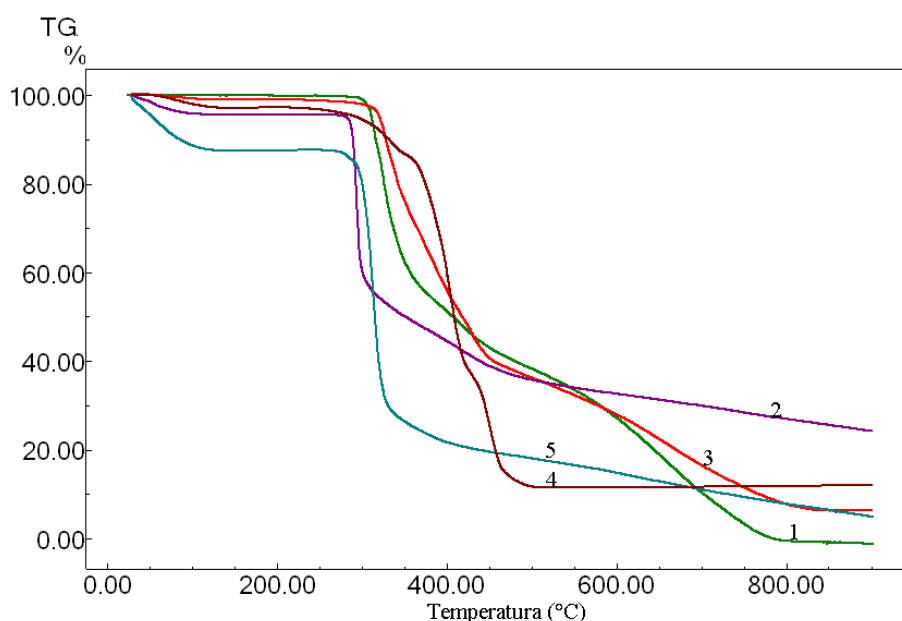


5.4.2 Hidroclorotiazida/ estearato de magnésio e hidroclorotiazida/ amido de milho.

A curva TG da mistura hidroclorotiazida/estearato de magnésio, Figura 41, assemelha-se a curva TG da hidroclorotiazida. No entanto uma maior estabilidade térmica foi observada o que pode estar relacionado à quantidade de estearato utilizada, pois o mesmo é estável até aproximadamente 300,0 °C. Então levando em consideração que a quantidade de excipiente utilizada na mistura é igual à quantidade de PA isso pode ter contribuído para uma maior estabilidade. Duas etapas consecutivas de perdas de massa foram observadas. A primeira entre 305,2 e 458,6 °C correspondendo a 58,1% de massa decomposta. A segunda ocorre entre 458,6 e 823,2 °C com $\Delta m = 32,9\%$. O teor de resíduo final foi de 6,2%, valor próximo ao encontrado na decomposição térmica da amostra do fármaco.

Na curva TG da mistura hidroclorotiazida/amido de milho observa-se um evento referente à perda de umidade vide Tabela 16. Em seguida a mistura mostrou-se termicamente estável até 281,1 °C, ou seja, menos estável que princípio ativo puro e três etapas de perdas de massa no intervalo de temperatura de 281,1 a 882,0 °C. O teor de resíduo encontrado foi de 25,2 %, bem superior ao obtido para o princípio ativo puro indicando provavelmente a contribuição do amido de milho nesse resíduo.

Figura 41 - Curvas TG (1) hidroclorotiazida, (2) hidroclorotiazida /amido de milho, (3) hidroclorotiazida/estearato de magnésio, (4) estearato de magnésio e (5) amido de milho.

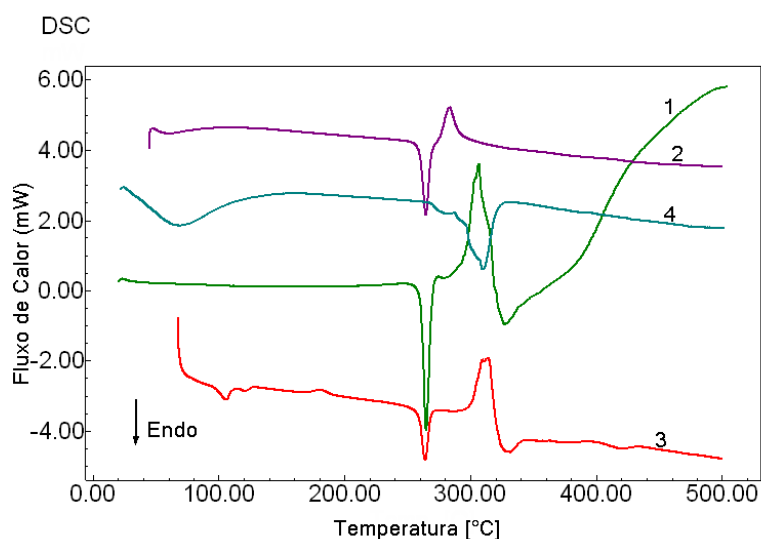


A curva DSC da mistura hidroclorotiazida/ estearato de magnésio, na Figura 42, mostra uma endoterma com $T_{\text{pico}} = 105,5\text{ °C}$ que corresponde à umidade do estearato de

magnésio. O segundo evento endotérmico observado com ($T_{\text{pico}} = 264,0^{\circ}\text{C}$) corresponde à fusão do fármaco. O terceiro evento apresenta um pico exotérmico ($T_{\text{pico}} = 313,7^{\circ}\text{C}$) e também foi observado na curva da hidroclorotiazida individual.

A curva DSC da mistura hidroclorotiazida/amido de milho apresenta um primeiro pico endotérmico ($T_{\text{pico}} = 264,5^{\circ}\text{C}$) correspondente a fusão da hidroclorotiazida. O segundo evento encontrado apresenta um pico exotérmico atribuído à primeira perda de massa do fármaco e do excipiente. Percebe-se um pequeno deslocamento e uma menor intensidade deste pico em comparação com o PA. Nenhuma evidência de interação ou incompatibilidade foi encontrada.

Figura 42 - Curvas DSC (1) hidroclorotiazida PA, (2) hidroclorotiazida / amido de milho, (3) hidroclorotiazida / estearato de magnésio e (4) amido de milho.



5.4.3 Paracetamol / ácido cítrico

Na Figura 43 apresenta-se a curva TG da mistura paracetamol/ácido cítrico. Observa-se uma diminuição da estabilidade térmica em comparação a curva TG do paracetamol puro devido à presença do ácido cítrico que funde em temperatura inferior ao paracetamol, se decompondo a uma menor temperatura. Três etapas de perdas de massa no intervalo de 162,3 a 750,0 °C foram observados enquanto que o PA puro apresentou apenas duas. Não ocorrendo qualquer evidência de interação.

A curva DSC da mistura paracetamol/ácido cítrico Figura 44 mostra três eventos endotérmicos. O primeiro com ($T_{\text{pico}} = 59,7^{\circ}\text{C}$) não foi observado no PA nem no excipiente individualmente podendo ser atribuído a umidade. O segundo com ($T_{\text{pico}} = 128,5^{\circ}\text{C}$) foi atribuído a fusão do excipiente e do fármaco uma vez que eles fundem em temperaturas bem

próximas; como mostra a Figura 56 ocorreu um deslocamento no ponto de fusão do paracetamol para menor temperatura. O terceiro evento observado apresenta ($T_{\text{pico}} = 201,1 \text{ } ^\circ\text{C}$) sendo atribuído a decomposição conforme observado nas curvas TG pode-se perceber uma diminuição no intervalo de temperatura deste evento.

Figura 43- Curvas TG (1) paracetamol PA, (2) paracetamol/ácido cítrico, (3) ácido cítrico.

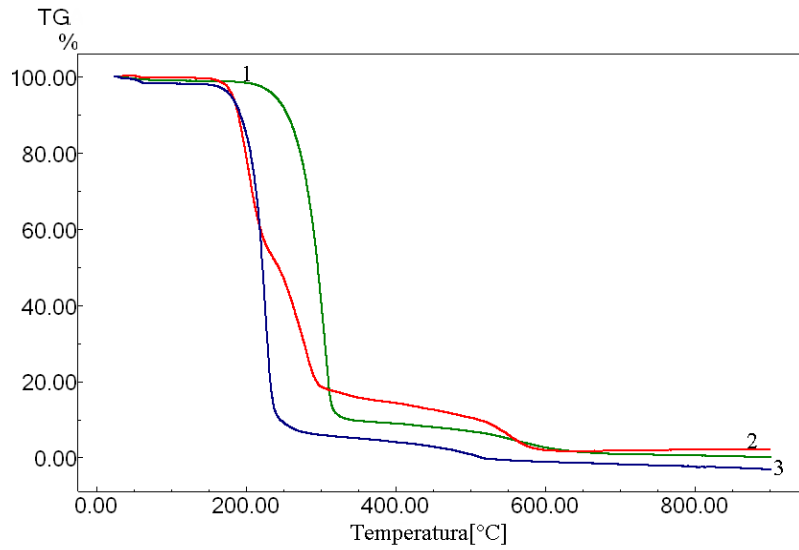
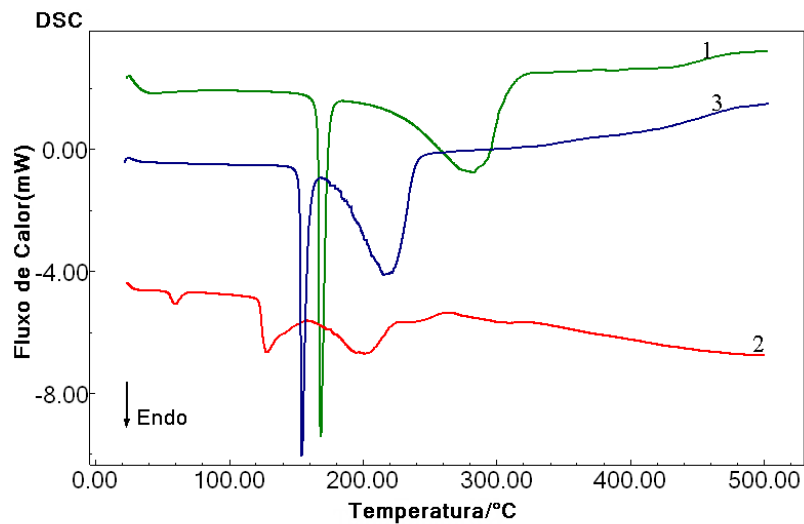


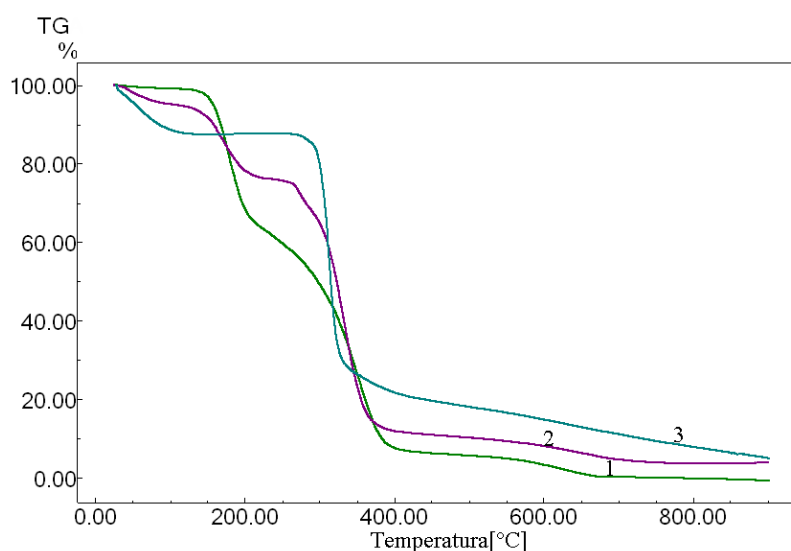
Figura 44 - Curvas DSC (1) paracetamol PA, (2) paracetamol/ ácido cítrico, (3) ácido cítrico.



5.4.4 AAS/ amido de milho

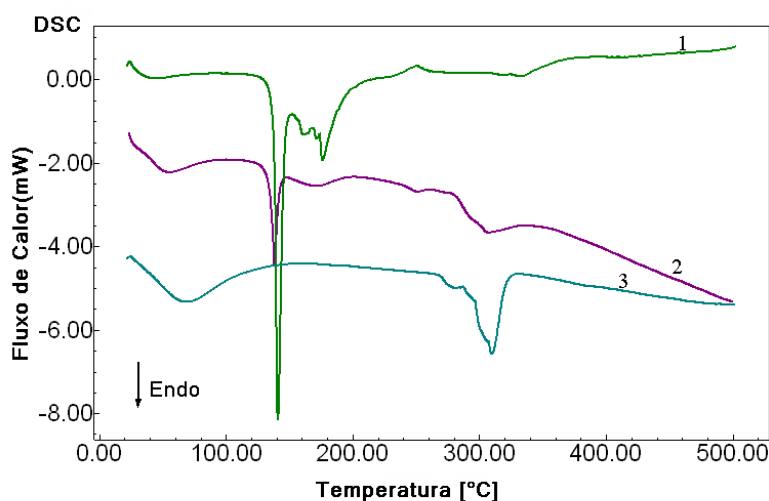
Na curva TG da mistura binária AAS/ amido de milho Figura 45, foi observado um evento atribuído a saída de H₂O oriunda do amido no intervalo de 30,0 a 116,8 °C. Observa-se uma decomposição térmica em etapas consecutivas entre 117,6 e 749°C. Os demais eventos encontrados estão de acordo com a curva TG do AAS puro e relacionados à decomposição do fármaco e do excipiente. O teor de resíduo final foi de 3,7%. Não foi evidenciado qualquer interação.

Figura 45 – Curvas TG (1) AAS PA, (2) AAS/amido de milho e (3) amido de milho.



A curva DSC AAS/amido de milho Figura 46, mostra uma endoterma entre 27,9 e 89,9 °C atribuído a umidade correspondendo ao observado na curva TG. Em seguida apresenta um evento endotérmico com ($T_{\text{pico}} = 138,4$ °C) que se refere à fusão do AAS. Um terceiro evento esperado seria na região de 154,0 a 200,0 °C que se observou no PA puro, porém aqui este desaparece sendo observado apenas um pico pouco definido ($T_{\text{pico}} = 170,9$) o que pode ser atribuído a interferência do amido na decomposição do fármaco, embora esta interferência não tenha sido detectada pela curva TG. O último evento observado é um pico endotérmico com ($T_{\text{pico}} = 307,4$ °C) atribuído a segunda etapa de decomposição da curva TG.

Figura 46 - Curvas DSC (1) AAS PA, (2) AAS/amido de milho e (3) amido de milho.



5.4.5 – Mebendazol/estearato de magnésio e Mebendazol/ amido de milho.

Na Figura 47 são apresentadas as curvas TG do mebendazol princípio ativo, e das misturas mebendazol/ estearato de magnésio e mebendazol/amido de milho.

A curva TG da mistura binária mebendazol/estearato de magnésio pode ser observada na Figura 47 com aspecto semelhante ao da curva TG do mebendazol, exibindo uma decomposição em três etapas consecutivas, conforme a Tabela 16.

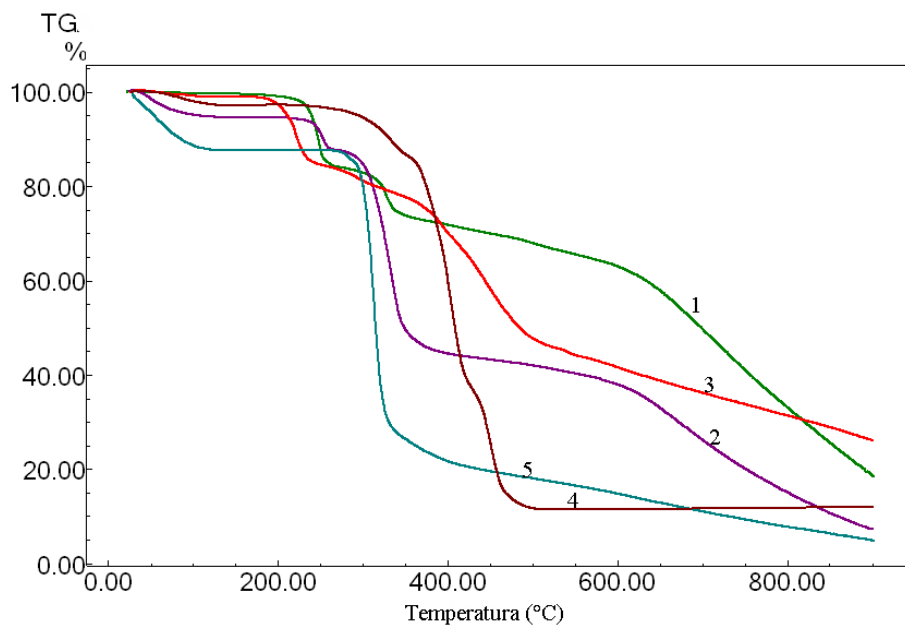
A primeira etapa de perda de massa ocorreu entre as temperaturas de 183,4 e 231,1 °C é atribuída à decomposição do mebendazol e do estearato de magnésio. A segunda etapa de perda de massa ocorreu de 231,1 a 346,1 °C, correspondendo à decomposição do mebendazol e do estearato de magnésio e a terceira etapa até 882,9 °C também atribuído a decomposição. O teor de resíduo final foi de 25,9%, os resultados mostram que a mistura apresenta menor estabilidade devido à presença do estearato de magnésio e que os demais eventos encontrados ocorrem em temperaturas próximas aos do princípio ativo puro conforme Tabela 16.

Na curva TG da mistura binária mebendazol/amido de milho Figura 47, observa-se um evento de desidratação relacionado ao amido com $\Delta m = 5,2\%$ como mostra a Tabela 16. Mantendo estabilidade térmica até 225,6 °C, em seguida três etapas consecutivas de perdas de massa foram observadas entre 225,6 e 896,4 °C. A primeira etapa conforme a tabela 16 ocorreu de 225,6 a 260,6 °C apresentando uma perda de 6,0% estando de acordo com a primeira etapa da curva TG do mebendazol. A segunda perda de massa entre as temperaturas de 260,6 e 386,5 °C, relaciona-se à decomposição do mebendazol como mostra as curvas. A

terceira etapa com variação de 37,6% foi atribuído a decomposição do mebendazol e do amido. O teor de resíduo encontrado foi inferior ao do PA puro que está relacionado à presença do amido de acordo com Macêdo; Souza; Macêdo (1997, p. 939-40), levando em consideração que na mistura binária a quantidade de amido utilizada é proporcional a quantidade do PA, o que não ocorre para os medicamentos. Os resultados mostram que os eventos térmicos encontrados na mistura binária são observados nas temperaturas próximas aquelas em que ocorreram para cada componente individualmente. O comportamento térmico da mistura comparado a cada substância individual, não indica qualquer interação entre os componentes.

Os intervalos de temperaturas das etapas encontradas estão bem próximos aos observadas nos componentes individuais.

Figura 47 - Curvas TG (1) mebendazol PA, (2) mebendazol / amido de milho, (3) mebendazol / estearato de magnésio, (4) estearato de magnésio e (5) amido de milho.



Em relação à curva DSC, Figura 48 da mistura mebendazol/estearato de magnésio observa-se quatro eventos endotérmicos. O primeiro com ($T_{\text{pico}} = 69,6 \text{ } ^\circ\text{C}$) relacionado à presença de umidade, o segundo ente $94,1$ e $116,9 \text{ } ^\circ\text{C}$ característico de fusão do excipiente provavelmente de acordo com Rowe; Sheskey e Owen (2006, p.430). O evento característico de fusão do fármaco ($T_{\text{pico}} = 203,4 \text{ } ^\circ\text{C}$) mostra um grande deslocamento quando comparado ao encontrado no PA puro e na mistura mebendazol/ amido de milho o que pode está relacionado a alguma interação. O último evento observado que ocorreu entre $238,0$ e $334,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ atribuído a

decomposição do fármaco e do excipiente também apresenta comportamento diferente quando comparado ao PA puro.

A curva DSC, da mistura mebendazol/amido de milho, Figura 48, mostra uma endoterma de 29,9 a 102,6 °C vide Tabela 17, atribuído a primeira etapa de perda de massa da curva TG, o segundo evento endotérmico mostrando ($T_{\text{pico}} = 241,9 \text{ °C}$) foi atribuído a fusão do mebendazol. Resultado semelhante discutido anteriormente foi obtido para o princípio ativo puro. O terceiro evento também endotérmico entre 247,5 e 314,4 °C corresponde à decomposição térmica do mebendazol e do excipiente. O único evento que ocorreu no mebendazol puro e não foi observado na mistura foi o que apresentou ($T_{\text{pico}} = 380,6 \text{ °C}$) conforme tabela 12. Esse fato pode ter ocorrido devido à baixa estabilidade do amido, o que contribui para a diminuição da estabilidade do mebendazol. Esta observação é feita por Macêdo et al., (1997, p.3) ao estudar o comportamento térmico de misturas binárias de mebendazol com amido e outros excipientes.

Figura 48 - Curvas DSC (1) mebendazol PA, (2) mebendazol/amido de milho, (3) mebendazol/ estearato de magnésio e (4) amido de milho.

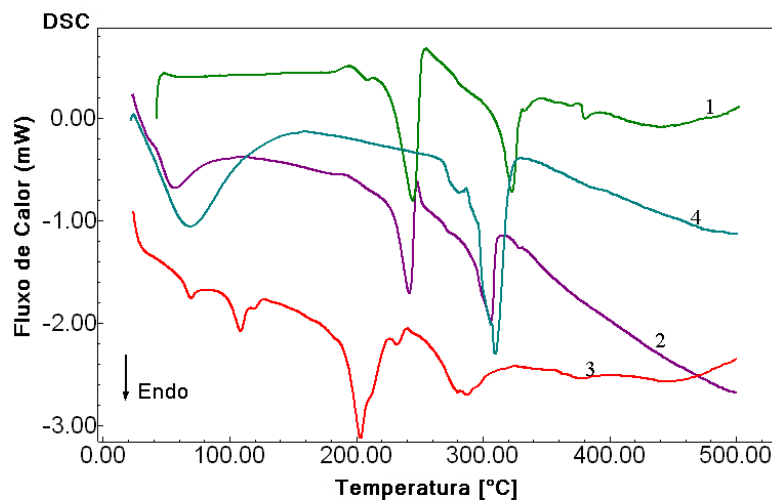


Tabela 16 - Dados das curvas TG/DTG misturas binárias dos princípios ativos/ excipientes.

Princípio ativo/excipiente	T_I (°C)	T_F (°C)	Máximo DTG	Δm %	% resíduo Final
Captopril/ estearato de magnésio	52,3	103,0	-	1,5	4,9
	137,0	290,0	248,6	45,0	
	290,0	461,9	303,2	36,0	
	461,9	772,0		13,0	
Captopril/amido de milho	46,0	104,5	-	2,5	12,7
	173,8	369,9	264,7	73,0	
	369,9	880,6	-	10,7	
Hidroclorotiazida/ estearato de magnésio.	305,2	458,6	328,7	58,1	6,2
	458,6	823,2	429,7	32,9	
Hidroclorotiazida/ amido de milho	36,5	92,0	-	3,3	25,2
	281,1	305,8	293,3	37,8	
	305,8	467,0	-	20,0	
	467,0	882,0	-	12,9	
Paracetamol/ ácido cítrico	162,3	230,0	201,5	44,6	1,8
	230,3	300,3	279,0	35,6	
	303,3	751,0	-	16,7	
AAS/ amido de milho	30,0	116,8	-	5,1	3,7
	117,6	231,5	170,1	17,2	
	231,5	388,9	273,4	63,8	
	388,9	749,0	529,8	8,6	
Mebendazol/estearato de magnésio	183,4	231,1	222,4	11,9	25,9
	231,1	346,1	-	7,1	
	346,1	882,9	-	50,9	
Mebendazol/amido de milho	37,6	132,0	-	5,2	6,9
	225,6	260,6	254,0	6,0	
	260,6	386,7	-	43,1	
	386,7	890,6	-	37,3	

Tabela 17- Dados das curvas DSC misturas binárias dos princípios ativos/ excipientes.

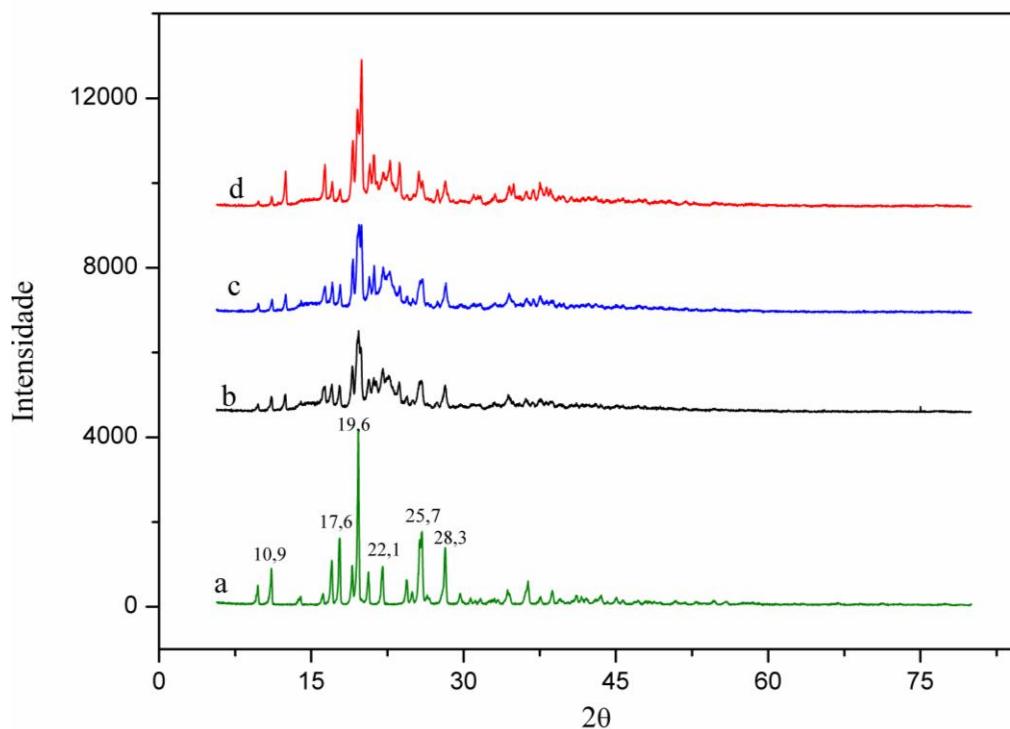
Princípio ativo/excipiente	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	ΔH (J/g)
Captopril/estearato de magnésio	65,3	76,0	70,7	13,7
	76,5	110,6	88,0	152,9
	220,0	267,0	231,7	71,4
	295,3	355,6	321,2	56,7
Captopril/amido de milho	35,0	98,1	57,2	82,8
	98,5	118,6	106,9	59,1
Hidroclorotiazida/estearato de magnésio.	74,0	113,4	105,5	37,8
	247,4	275,0	264,0	54,0
	290,1	331,3	313,7	191,1
Hidroclorotiazida/amido de milho	252,1	284,3	264,5	63,8
	273,3	298,6	283,2	53,2
AAS/ amido de milho	27,9	89,9	54,6	99,5
	113,7	146,2	138,4	60,9
	146,2	194,1	170,9	29,3
	278,3	342,6	307,4	109,2
Mebendazol/estearato de magnésio.	64,5	75,0	69,6	3,2
	94,1	116,9	108,5	12,8
	139,9	224,6	203,4	109,5
	238,0	334,5	287,2	82,4
Mebendazol/amido de milho	29,9	102,6	56,8	119,9
	192,8	247,5	241,9	109,4
	247,5	314,4	306,1	141,8

5.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS – X

5.5.1 Difratoograma de raios-X dos medicamentos a base de captopril

Os difratogramas do princípio ativo e dos medicamentos apresentados na Figura 49 mostram semelhanças entre si e indicam características cristalinas. Os valores de 2θ mais intensos para os picos observados para o captopril (princípio ativo) são $2\theta = 10,9; 17,6; 19,6, 22,1; 25,7$ e $28,3$. É possível verificar que os valores de 2θ na região de $19,6, 25,7$ e $28,3$ caracterizam o captopril presente nos medicamentos e com essa análise não foi possível identificar nenhuma interação entre os medicamentos e excipientes.

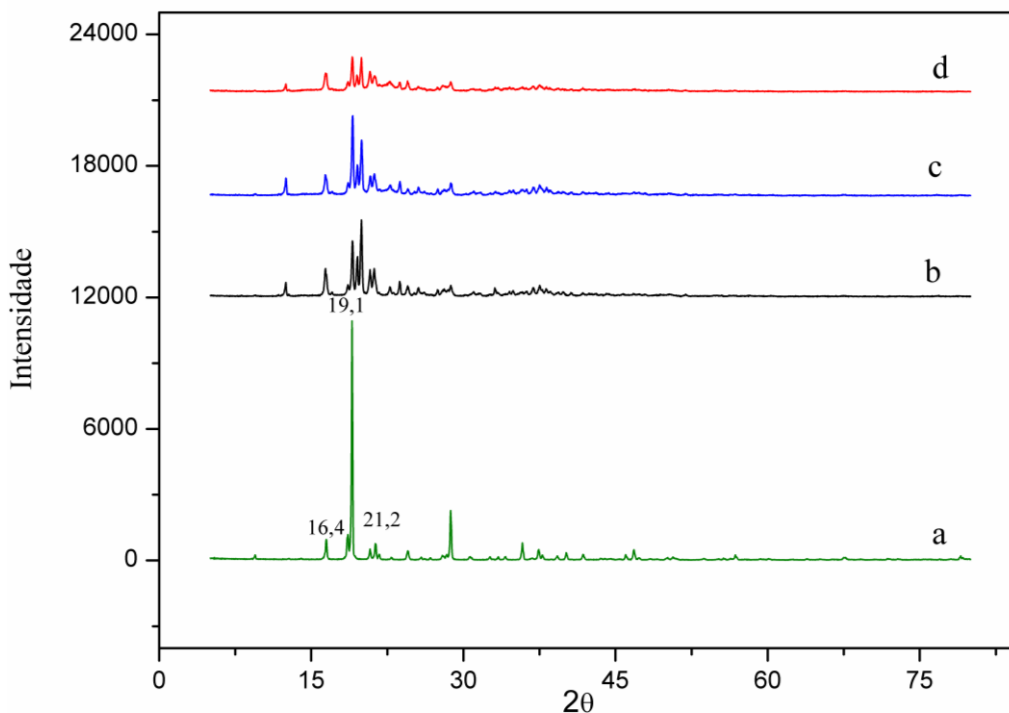
Figura 49 - DRX: a) captopril PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.5.2 Difratoograma de raios-X dos medicamentos a base de hidroclorotiazida

A Figura 50 mostra os difratogramas de raios – X da hidroclorotiazida princípio ativo e os medicamentos de referência, genérico e similar, respectivamente. É possível observar que o princípio ativo e os medicamentos apresentam estrutura cristalina e os valores de 2θ mais intensos para os picos da hidroclorotiazida são: 16,4; 19,1 e 21,2. Estes valores também indicam a presença da hidroclorotiazida nos medicamentos. Observa-se nesses gráficos que a intensidade dos picos diminui para o medicamento similar, provavelmente devido o menor percentual de princípio ativo contido nessa forma farmacêutica em relação aos demais medicamentos.

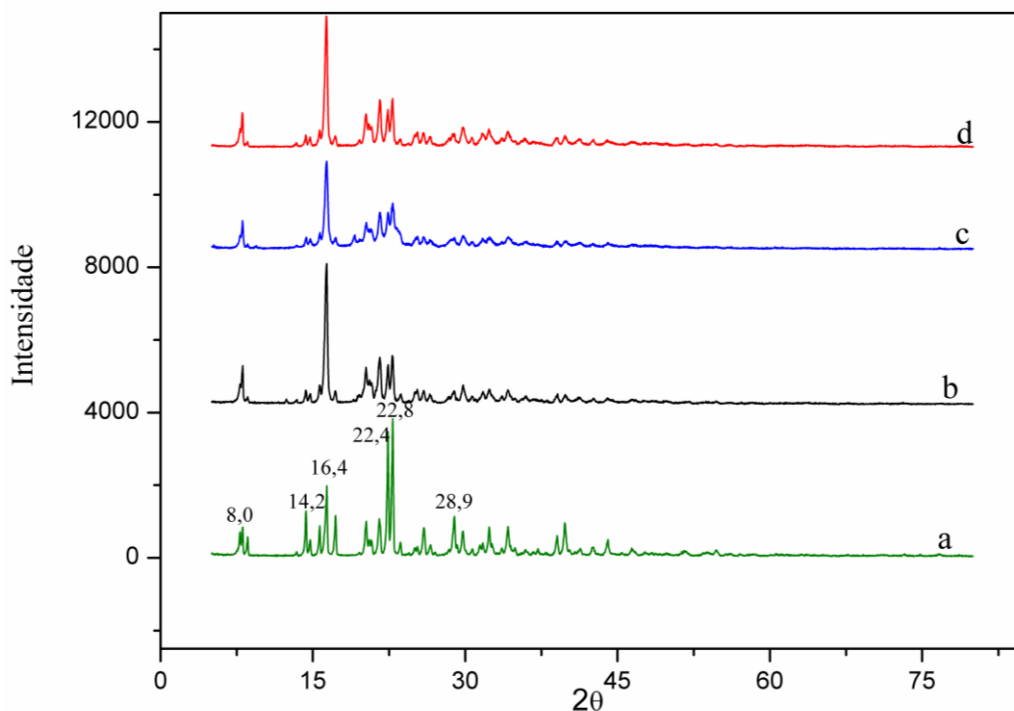
Figura 50 - DRX: a) hidroclorotiazida PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.5.3 Difratograma de raios-X dos medicamentos a base de ampicilina

A Figura 51 mostra os difratogramas de raios – X da ampicilina princípio ativo e medicamentos. É possível observar que todas as amostras apresentam estrutura cristalina, sendo que os valores de 2θ para os picos mais intensos da ampicilina são: 8,0; 14,2; 16,4; 22,4; 22,8 e 28,9. É possível observar que os valores de 2θ na região de 8,0, 22,4 e 22,8 caracterizam a ampicilina nos medicamentos. Observa-se nesses gráficos que a intensidade dos picos do medicamento genérico é menor, provavelmente devido ao menor percentual de princípio ativo na forma farmacêutica, como mostra a Tabela 3. Com essa análise não foi possível identificar qualquer interação entre os medicamentos e excipiente.

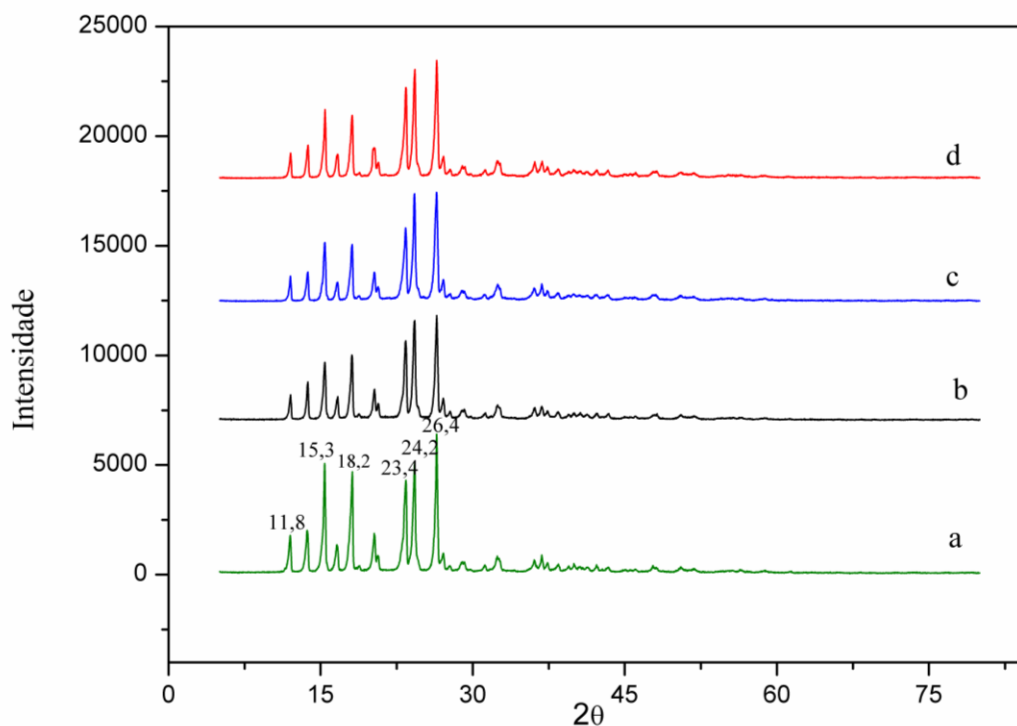
Figura 51 - DRX: a) ampicilina PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.5.4 Difratoformas de raios-X dos medicamentos a base de paracetamol

A Figura 52 mostra os difratogramas de raios – X do paracetamol princípio ativo e demais medicamentos indicando a formação de estrutura cristalina. Os valores de 2θ mais intensos para os picos do paracetamol são: 11,8, 15,3, 18,2, 23,4, 24,2 e 26,4 e caracterizam fortemente a presença do paracetamol em todos os medicamentos avaliados. Considerando o elevado percentual do princípio ativo nas formas farmacêuticas correspondendo a 92,2; 87,4 e 89,7% para as amostras de referência, genérico e similar, respectivamente, observa-se uma elevada semelhança entre os difratogramas, indicando nesse caso, uma menor influência dos excipientes.

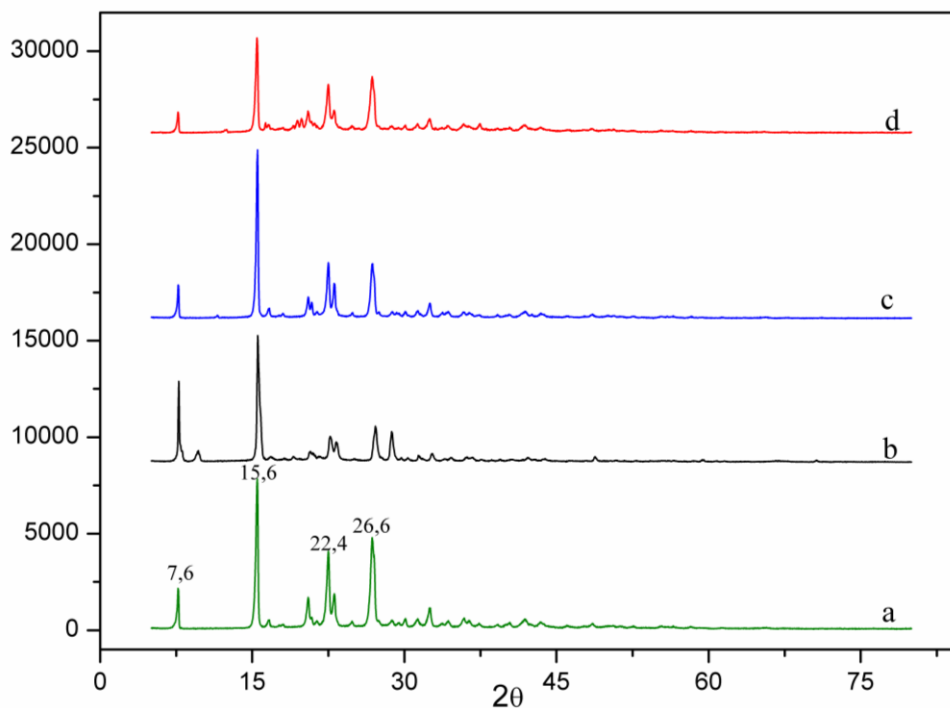
Figura 52- DRX: a) paracetamol PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.5 Difractogramas de raios-X dos medicamentos a base de ácido acetil salicílico

A Figura 53 apresenta os difratogramas de raios-X do ácido acetil salicílico PA e medicamentos indicando que as amostras apresentam estrutura cristalina. Observa-se que a intensidade dos picos diminui no medicamento similar, uma vez que este apresenta um menor percentual de princípio ativo, quando comparado as amostras de referência e genérico, conforme dados mostrados na Tabela 3. Os valores de 2θ na região de 15,6; 22,4 e 26,6 caracterizam o AAS nos medicamentos.

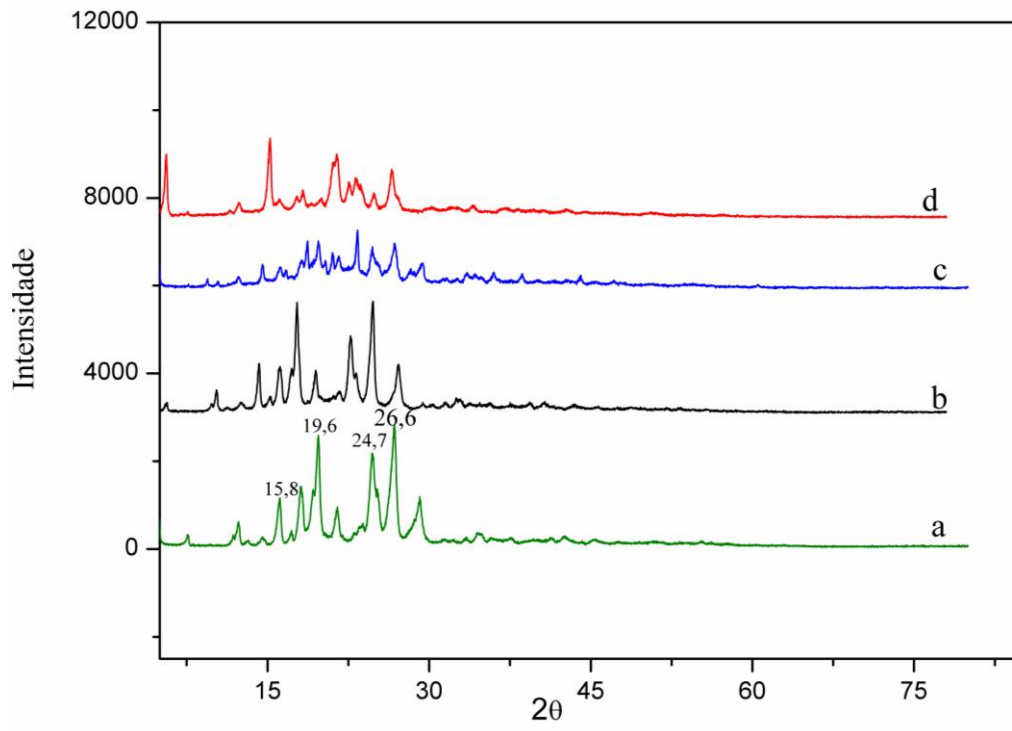
Figura 53- DRX: a) AAS PA, b) referência, c) genérico d) similar.



5.5.6 Difratogramas de raios-X dos medicamentos a base de mebendazol

A Figura 54 apresenta os difratogramas de raios-X do mebendazol PA e medicamentos, indicando que todas as amostras apresentam estrutura cristalina. Observa-se que a intensidade dos picos diminui para os medicamentos, genérico e similar, em função do menor percentual de princípio ativo contido na forma farmacêutica, conforme mostrado na Tabela 3. Os valores de 2θ na região de 24,7 e 26,6 caracterizam o mebendazol nos medicamentos.

Figura 54 - DRX: a) mebendazol PA, b) referência, c) genérico d) similar.



6 CONCLUSÕES

As formulações farmacêuticas dos medicamentos de referência, genérico e similar apresentaram em algumas situações variações em relação aos tipos de excipientes utilizados. Os medicamentos de referência, genérico e similar a base de captopril, ampicilina, paracetamol e AAS apresentaram maior semelhança nos perfis termoanalíticos, sendo assim apresentam uma maior segurança para serem consumidos.

Os espectros de infravermelho dos princípios ativos apresentaram similaridades com o relatado na literatura. Os medicamentos não apresentaram variações, pois as principais bandas características de cada princípio ativo foram observadas, apenas sendo verificados pequenos deslocamentos e diferenças de intensidades devido aos efeitos elétricos e de massa dos substituintes vizinhos oriundo da presença dos excipientes.

As micrografias mostraram uma variação na granulometria das partículas dos princípios ativos e dos medicamentos, mostrando a heterogeneidade causada pela variedade de excipientes, como também a presença de cristais, conforme identificado na difratometria de raios X.

De uma forma geral o comportamento térmico dos medicamentos foram semelhantes, porém quando comparados com os princípios ativos obteve-se variação ocasionada pela presença dos excipientes que podem deslocar os eventos de decomposição para menores ou maiores temperaturas e as curvas DSC dos medicamentos a base de hidroclorotiazida, AAS e mebedazol apresentaram deslocamento no evento de fusão do fármaco devido a presença dos excipientes.

Os medicamentos apresentaram eventos de desidratação devido à presença dos excipientes, principalmente, o amido de milho, a celulose microcristalina e a lactose que apresentam características hidrofílicas.

As curvas TG/DTG das amostras de princípio ativo (paracetamol) e medicamentos de referência, similar e genérico apresentaram características semelhantes no comportamento térmico, com uma excelente reprodutibilidade devido ao maior teor de princípio ativo nos medicamentos uma vez que os teores de paracetamol nesses medicamentos variaram de 87,4 a 92,2%. Os resultados mostraram curvas sobrepostas com intervalos de temperaturas muito próximos em cada evento nas curvas TG/DTG.

As curvas DSC apresentaram de forma reprodutível o evento de fusão do princípio ativo paracetamol indicando uma alta pureza e confirmando que os excipientes influenciam no comportamento térmico do fármaco. Os difratogramas de raios – X também apresentaram

de forma reprodutível os picos indicativos do paracetamol presente nos medicamentos com uma intensidade elevada indicando uma boa pureza e menor influência dos excipientes.

A curva DSC do medicamento genérico da linha hidroclorotiazida não apresentou o evento de fusão do fármaco devido à presença da lactose utilizada como diluente que provoca a degradação do fármaco antes da fusão, sendo confirmado pela formação de um aglomerado de coloração marrom. As amostras de referência e similar a base de hidroclorotiazida apresentaram deslocamento no evento de fusão do fármaco para menor temperatura devido à presença da lactose.

Os resultados de TG e DSC mostram que na segunda etapa de decomposição do ácido acetilsalicílico não ocorre eliminação somente do ácido salicílico, mas que outros rearranjos podem está ocorrendo devido aos cálculos teóricos não concordarem com o resultado da TG e que o resíduo obtido após a primeira etapa de decomposição, ou seja, a 210 °C apresentou temperatura de fusão em 211,0°C, não tendo a sua composição identificada.

Os difratogramas de raios – X das amostras avaliadas mostra cristalinidade e indica que a intensidade dos picos característicos do fármaco no medicamento foi proporcional a quantidade destes nos medicamentos mostrando a pureza e a influência dos excipientes, conforme já observado nas micrografias.

As curvas TG das misturas binárias mostraram que o excipiente pode diminuir ou aumentar a estabilidade do fármaco e alterar o seu comportamento térmico dependendo da quantidade utilizada.

O estudo das misturas binárias permitiu concluir que podem ocorrer possíveis interações entre o captopril e estearato de magnésio que foi evidenciado através do deslocamento do ponto de fusão do captopril observado na curva DSC.

A curva DSC da mistura binária do paracetamol com o ácido cítrico mostra um deslocamento no ponto de fusão do fármaco devido a proximidade no ponto de fusão destas duas substâncias.

Na mistura binária do mebendazol com o estearato de magnésio ocorre evidência de interação pelo deslocamento do ponto de fusão do fármaco para menor temperatura.

7 PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Caracterizar os produtos obtidos em cada etapa de decomposição a partir da utilização de uma termobalança acoplada a um espectrômetro de absorção na região do infravermelho.
- ✓ Realizar os estudos cinéticos para obtenção de parâmetros importantes no estudo de estabilidade e condições de armazenamento de medicamentos tais como: energia de ativação (E_a), ordem de reação(n) e tempo de vida(t) dos medicamentos de referência, genéricos e similares.
- ✓ Determinar a pureza do princípio ativo puro como também nos medicamentos utilizando a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) através da equação de Van't Hoff.

REFERÊNCIAS

ACEVES-HERNÁNDEZ. J.M, et al. Experimental and theoretical study of the conformational analysis of hydrochlorothiazide. **Journal of Molecular Structure**, v. 786, p. 1–8, 2006. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science>. Acesso em: 12 fev. 2011

AGUIAR, M. R. M de P., GEMAL, A. S., GIL, R. A. S.S. Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. **Química Nova**, v.22, n.4, p.553-566, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40421999000400014. Acesso em: 10 maio. 2009

ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco- excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose**. 2007. 89 f. Dissertação (Mestrado em farmácia)- Programa de Pós- Graduação em fármaco e medicamentos, Universidade de São Paulo, SP, 2007.

ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G; ALLEN Jr., L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Ed. Premier, 2000. p.567.

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, n. 2, p. 303-314, 2003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7W-48TMH40-2/2/67a8226df9a0b77a35af5b7b2e653870>. Acesso em: 14 out. 2010

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9787_99.htm Acesso em 06 Abr 2011

_____. _____. **Medicamentos genéricos** 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos> Acesso: 14 de Out 2010

_____. _____. **Medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos> Acesso em: 20 Jan. 2011

_____. Ministério da saúde. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003(*)** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/134_03rdc.htm. Acesso em: 05 abr 2010.

_____. _____. **Genéricos - referência - similares**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33014&janela=1. Acesso em: 05 mar. 2010

_____. _____. **Portaria n. 3916, de 30 de outubro de 1998**. Disponível em: http://www.mp.ro.gov.br/c/document_library/get_file?p_l_id=42535&folderId=41928&name=DLFE-32699.pdf Acesso em 05 abr 2011

BARRÊTO, A. P, et al. Development of thermogravimetric method to Quantitative determination of mebendazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, n. 3, p. 919 – 925, 2007. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/x55501082m415u1h/fulltext.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2011

BELOTTO, K. C. R. **Comparação da bioequivalência de duas formulações da risperidona**. 2010.165 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Programa de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo 2010. Disponível em: <http://www4.usp.br/index.php/home>. Acesso em: 17 fev.2011

BRAGG, L, X- Ray Crystallography, society American, v. 219, 1968. p 58.

BOND, L. et al. Differential scanning calorimetry and scanning thermal microscopy analysis of pharmaceutical materials. **International journal of pharmaceutics**. Amsterdam, V. 243, p. 71- 82, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-46M13WS-5&_user=687335&_coverDate=08%2F28%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1716934432&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=268f405ab65a0f1f781440b775927f1d&searchtype=a. Acesso em: 13 abr . 2011

BROWN, M.E. **Introduction to Thermal Analysis techniques and applications**. New York: Chapman and Hall, 1988. p .9.

BURGINA, E. B., V. P. BALTAKHINOV, et al. IR Spectra of Paracetamol and Phenacetin. 1. Theoretical and Experimental Studies. **Journal of Structural Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 64-73, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1023/B:JORY.0000041502.85584.d5>. Acesso em: doi: 10.1023/B:JORY.0000041502.85584.d5.

CARONI, A. L. P. F. **Estudo de adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana**. 2009. 144. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009.

CARVALHO, M. C. R. D; ACCIOLY Júnior, H; RAFFIN, F.N. Representações sociais do medicamento genérico por usuários. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n. 4, p. 567-574, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n4/a12v42n4.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2011.

CLAS, S-D.; DALTON, C.R.; HANCOOK, B. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science e Technology Today, Cambridge**, V. 2, n. 8, p. 311 – 320, 1999. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VJY-3X5GMNN-5&_user=687335&_coverDate=08%2F01%2F1999&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1715250290&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=47db4b4a5322ce1e37ad1f55d6373efc&searchtype=a. Acesso em: 12 abr 2011

CONSIGLIERI, V. O. **Avaliação da qualidade biofarmacêutica da ampicilina sob as formas de suspensão e cápsulas: ensaios in vitro e in vivo (bioequivalência)**. 1996. 135f. Tese (Doutorado em fármacos e medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1996.

[EUROPA]. **Directive 2004/27/EC of the European parliament and of the council**. Amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. 31 mar 2004.

FARMACOPÊIA Brasileira. 4. ed. São Paulo : Ed.Atheneu Editora São Paulo, 1996. Part. 2, Fasc. 1.

FERNANDES, N. S. et al. Thermal Decomposição of some chemotherapeutic substances. **Rev. J. Braz. Chem. Soc**, v. 10, n.6, p. 459-462, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50531999000600007. Acesso em: 5 jan 2010

FREIRE, F., C. et al. Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 355-357, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-009-0258-2>. Acesso em: doi: 10.1007/s10973-009-0258-2.

FROEHLICH, P.E; GASPAROTTO, F.S. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias- primas e medicamentos (referências e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.26, n-3, p. 205-210,2005. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/424/407 Acesso em: 20 Dez 2010

GIORDANO, F. et al. Thermal Behavior of Paracetamol-Polymeric Excipients Mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 575-590, 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1016004206043>. Acesso em: doi: 10.1023/a:1016004206043.

GIRON, D. et al. Solid State Characterizations of Pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal analysis and calorimetry**, Netherlands. v. 68, n, p. 453 – 465, 2002. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/60k6pygex2u73672/fulltext.pdf>. Acesso em: 28 mar 2010

GIRON, D. and GOLDBRONN.C . Use of DSC and TG for identification and quantification of the dosage form. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 48, n. 3, p. 473-483, 1997. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01979494>. Acesso em: doi: 10.1007/bf01979494.

GOMBÁS. et al. Quantitative determination of crystallinity of α -lactose monohydrate by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 503-510, 2002. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/x95cb4gjedf52g37/fulltext.pdf>. Acesso em: 25 set 2009

GOMES, A., L. CORREIA, et al. Development of thermogravimetric method to quantitative determination of mebendazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, n. 3, p. 919-925, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-006-7741-9>. Acesso em: doi: 10.1007/s10973-006-7741-9.

GOODMAN, A. G., GILMAN, M. D. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hiil, 1997. p. 571,791.

GOTARDO, M. A., PEZZA, L., PEZZA, H.R. Determination of hydrochlorothiazide in pharmaceutical formulations by diffuse reflectance spectroscopy, **eclética Química**, v. 30, n.2,p. 17-24, 2005.Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eq/v30n2/25511.pdf>. Acesso em: 18 maio 2010

GUPCHUP, G., ALEXANDER ,K; DOLLIMORE, D.The use of thermal analysis and mass spectrometry to study the solid state behavior in pharmaceutical tablet mixtures. **Thermochimica Acta**, v. 196, n. 2, p. 267-278, 1992. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6THV-44D4TV1-B1/2/0f7504d6d3862042e72d2c125c6334f3>. Acesso em: 19 mar. 2011

HOLLER, F. J., SKOOG, D.A., CROUCH, S.R. **Princípio de análise instrumental**. 6. ed. São Paulo: Ed. Artmed, 2009. p. 444 -5, 622.

HUANG, Y. et al. the thermal analysis study of drug captopril. **Thermochimica Acta**, v. 43, n. 58, p. 367- 368, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THV-42HFRYY-8&_user=687335&_coverDate=03%2F08%2F2001&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1715887205&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=e49ab22142a8cae8333e2c4c30081b9a&searchtype=a. Acesso em: 22 jun. 2009

SPECTRAL DATABASE FOR ORGANIC COMPOUNDS SDBS. Disponível em: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi. Acesso em 8 fev. 2010

GOOGLE: imagens. <http://www.google.com.br/images>. Acesso em 20 set. 2010

NETDRUGS.INFO.Disponível em: <http://www.netdrugs.info/dci/ampic.shtml>. Acesso em 06 maio 2011

IONASHIRO, M.A.**Fundamentos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial: calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo: Ed .Giz, 2005.

JATENE, A.D.; PINA, F.A.L.; CARAVANTE JUNIOR, F.P.G. et al. **Manual médico: medicamentos genéricos**. São Paulo: Lemos Editorial, 2002. p.141.

KALINKOVA. G.N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. **International Journal of Pharmaceutics** v. 187, 1999, p. 1–15. Disponível em <http://www.lawes.com.br/>. Acesso em: fev 2011

ŁASZCZ, M. et al. study on compatibility of imatinib mesylate with pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 88, n. 2, p. 305-310, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-006-8001-8>. Acesso em: doi: 10.1007/s10973-006-8001-8

LIU,C.L. et al. Analysis of a mixture containing ampicillin anhydrate and ampicillin trihydrate by thermogravimetry, oven heating, differential scanning calorimetry, and X-ray diffraction techniques. **Analytica Chimica Acta**, v.517, p.237-243, 2004. Disponível: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TF4-4CKFKHT-B&_user=687335&_coverDate=07%2F26%2F2004&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1745990303&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=293b7908679141f483e2b4a8d08aac30&searchtype=a . Acesso em: 9 maio. 2011

LOYVD Jr. ,V. ALLEN; POPOVICH, N. G; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. São Paulo: Ed. Permier , 2007.

MACÊDO, R. O., SOUZA, A.G; MACÊDO, A, M, C . Application of thermogravimetry in the quality control of mebendazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 49, n. 2, p. 937-941, 1997. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01996779>. Acesso em: doi: 10.1007/bf01996779.

MACÊDO, R. O. et al. Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 59, p. 657-661, 2006. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/q581083j56576286/fulltext.pdf>. Acesso em: 4 out. 2010

MACÊDO, R.O, NASCIMENTO, T. G, VERAS, W.E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 64, p. 757-763, 2001. Disponível em: http://www.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome&mn=68. Acesso em 12 fev. 2011

MAHAN, B.M, MYERS, J.R. **Química um curso universitário**. 4 ed. São Paulo: Ed. Edgard Blucher Ltda, 1995.

MAMEDE, L.C. et. al. comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v. 27, n.2, p.151-155, 2006. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/376/360. Acesso em 20 jan 2011

MARISKA, A.M. **Microscopia eletrônica de varredura**: UFSC, {sd}. Apostilha usada no Curso de Graduação em Engenharia de Materiais da Disciplina caracterização microestrutural e análise de imagens.

MEDEIROS, A. F. D. et al. Thermal stability of paracetamol and its pre-formulates obtained by spray drying. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 88. n. 2,p. 377–382, 2007. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/t71431231q76l400/fulltext.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2010

MELO, B.E. et al. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 344-50, 2006. Disponível em:

http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/3/LAJOP_25_3_1_4_R39178J80P.pdf. Acesso em: 20 dez 2010

MENDHAM, J. et al. **Vogel análise química quantitativa**. 6 .ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002. p. 266.

NAVARRO, M. A. D. **Avaliação da estabilidade térmica e interações entre a alfa-metildopa e alguns excipientes de uso farmacêutico através da termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial**. 2001. 112 f. Dissertação (Mestrado em Farmacia) - Programa de Pós-Graduação em Farmacia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2001.

OLIVEIRA, G. G. G; FERRAZ ,H, G; MATOS J. S.R. **Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients**. J. Therm. Anal. Cal, v. 79, p. 267-70, 2005.

PAULA. N.K; SENA. M. M. validação de metodologia analítica para o doseamento simultâneo de mebendazol tiabendazol por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química nova**, v.30, n.5, p. 1359-1361, 2007. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422007000500050&script=sci_arttext. Acesso em: 17 nov. 2010

QI, S. et al. Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT® E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 354, n. 1-2, p. 158-167, 2008. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7W-4R8MDPB-2/2/5c92b484e6b2804cdd938ea4c74d891a>. Acesso em: 08 fev. 2011

RANG, H., Dale, M., Ritter, J. **Farmacologia**. 4 .ed. Rio de Janeiro : Ed. Guanabara Koogan, 2001.

RIBEIRO, Y. A. et al., Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin).

Thermochimica Acta, v. 279, n. p. 177-181, 1996. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6THV-49YCSPH-M/2/a494ae4c90f2cd0af846b9d091abbbd7>. Acesso em: 14 mar 2011

RODRIGUES, J. A. **Raio X: difração e espectroscopia**. São Carlos: Edufscar, 2005.

RODRIGUES, P. O. et al. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina(AZT). **Acta Farmaceutica Bonaerens** v. 24, n.3, p. 383-387, 2005. Disponível em:

http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_1_10_5KKROD77DN.pdf. Acesso em 30 fev. 2009

ROSSI. A, et al. Solid-state characterization of paracetamol metastable polymorphs

formed in binary mixtures with hydroxypropylmethylcellulose. **Thermochemica Acta**, v. 406. SN. P. 55–67, 2003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science>. Acesso em: 13 fev 2011.

ROWE, R.C; SHESKEY, S.J; E OWEN, S.C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 5. ed. London Chicago: 2006, p.430.

SANTOS, Antonio Sousa, **Avaliação das Propriedades de estado sólido de dispersões de hidroclorotiazida em polivinilpirrolidona**. 2008. 87 f. Tese (Doutorado Ciências Farmacêutica) - Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicada á Fármacia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SCHWARZ, E.; BURH, J. **Collected Applications Thermal Analysis: Pharmaceuticals**, Mettler-Toledo: Schwarzenbach, 1998, p.4.

SENA, M. M. et al. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. **Química Nova**, v. 30, n.1, p.75-79, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422007000100017&script=sci_arttext. Acesso em: 13 abr. 2011

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos, 2007.

SILVA, E. M. A. et al. An investigation about the solid state thermal degradation of acetylsalicylic acid: polymer formation. **Revista Thermochemica Acta**, v.414, n.14, p. 101-104,2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THV-4BFVNKF-8&_user=687335&_coverDate=05%2F06%2F2004&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1715258671&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=fd1e0fc2ab7fe9d94bb498dde1438bf7&searchtype=a. Acesso em: 24 set 2010

SILVA, E. M. A. **Influência de excipientes na decomposição térmica do Ácido acetilsalicílico**. 2000. f.88. Dissertação (mestrado em Química)- programa de pós-Graduação de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2000.

SILVA, K.E.R. et al. modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v.30, n.2, p. 129-135, 2009. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/868/798 Acesso em: http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/868/798

SOLOMONS, T.W.G. **Química Orgânica II**. 8 ed. Rio de Janeiro: Ed. Livros Técnicos e Científicos. 2006.

STORPIRTIS, S. et al. **Aspectos técnicos relativos ao registro de Medicamentos genéricos no Brasil**. 1999. Disponível em: www.anvisa.gov.br/hotsite/.../registro_med.pdf. Acesso em: 15 ago. 2009.

STULZER, H.K. et al. compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 91, n 1, p. 323-328, 2008 (a). Disponível em:

<http://www.springerlink.com/content/nm13j402139044h5/fulltext.pdf>. Acesso em: 11 maio 2010

STULZER. H. K. et al. Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 42, n. 4, p. 215 -219, 2008(b). Disponível em:

<http://www.springerlink.com/content/p42412un56467621/fulltext.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2011

STULZER, H.K. et. al. Estudo da estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo captopril. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v.25, n.4, p.497-504, 2006. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/4/LAJOP_25_4_1_3_89P5DO2171.pdf. Acesso em: 12 abr. 2011

SUZUKI, T; NAKAGAMI, H. Effect of Crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 225-30, 1999. Disponível em:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-3WN6HTY-4&_user=687335&_coverDate=05%2F01%2F1999&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1717452004&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=36f042abc5dc098fca3f4943dcf846dc&_searchtype=a. Acesso em: 12 jan. 2011

TAVARES, W. Os outros quimioterápicos. In: _____. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antinfeciosos**. Rio de Janeiro: ATHENEU, 1996.

VAN PAESSCHEN, W. et al. The use of generic medication in epilepsy: A review of potential issues and challenges. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 13, n. 2, p. 87-92, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WF2-4TF69HY-1/2/acc3d2d1138b0ba4d8ac725cb74915da> Acesso em: 20 nov .2009

WENDLANDT, W.W. **Thermal Analysis**. 3^{ed}, New York: Ed.Willey. 1986. p. 814.

WIDMANN, G., RIESEN. R. **Thermal Analysis Terms, Methods, applications**. Germany: Ed. Friedrich Oehme. 1987. p. 33.