

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



Programa de Pós-Graduação
em Química



APLICAÇÃO DA TERMOGRAVIMETRIA NA DETERMINAÇÃO DO TEOR
DE FERRO EM COMPRIMIDOS: um estudo comparativo com a espectrofotometria

Márcia Lima da Silva

Dissertação de Mestrado
Natal/RN, agosto de 2013

Márcia Lima da Silva

**APLICAÇÃO DA TERMOGRAVIMETRIA NA DETERMINAÇÃO DO TEOR
DE FERRO EM COMPRIMIDOS:** um estudo comparativo com a espectrofotometria

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento as exigências para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nedja Suely Fernandes

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto
Martinez-Huitle

Natal / RN
2013

Catálogo da Publicação na Fonte. UFRN / SISBI / Biblioteca Setorial
Centro de Ciências Exatas e da Terra – CCET.

Silva, Márcia Lima da.

Aplicação da termogravimetria na determinação do teor de ferro em comprimidos: um estudo comparativo com a espectrofotometria / Márcia Lima da Silva. - Natal, 2013.

115 f. il.:

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Nedja Suely Fernandes.

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Martínez-Huitle.

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

1. Termogravimetria – Dissertação. 2. Sulfato ferroso – Dissertação. 3. Anemia ferropriva – Dissertação. I. Fernandes, Nedja Suely. II. Martínez-Huitle, Carlos Alberto. III. Título.

RN/UF/BSE-CCET

CDU: 544.344.016.2:543.573

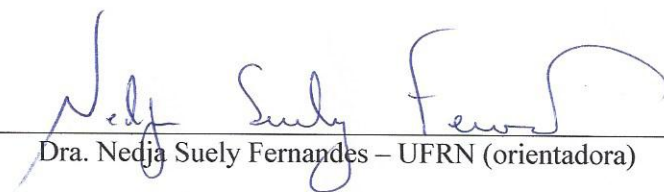
Márcia Lima da Silva

APLICAÇÃO DA TERMOGRAVIMETRIA NA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FERRO
EM COMPRIMIDOS: UM ESTUDO COMPARATIVO COM A
ESPECTROFOTOMETRIA

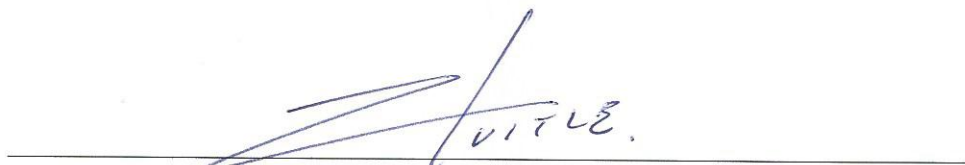
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em: 19 de agosto de 2013.


Comissão Examinadora:



Dra. Nedja Suely Fernandes – UFRN (orientadora)



Dr. Carlos Alberto Martinez Huitle – UFRN (co-orientador)



Dra. Maria de Fátima Vitória de Moura – UFRN



Dr. Luiz Di Souza – UERN

AGRADECIMENTOS

A Deus. Não tenho nem palavra para expressar o meu agradecimento para com Ele que me fez ver nas pequenas oportunidades o quanto podemos aprender e crescer. Durante toda esta caminhada árdua Ele fez-me compreender coisas que antes desconhecia. Obrigada Senhor, pois tudo que tenho e sou pertence a ti.

À minha orientadora, Professora Nedja Suely Fernandes pela amizade, acolhida, orientação, incentivo e confiança depositada para a realização deste trabalho, muito obrigada!!! Aprendi muito durante todos esses anos juntas. E espero continuar aprendendo ainda mais.

Ao meu querido Co-orientador o Professor Carlos Alberto Martinez-Huitle, pelo carinho, orientação, confiança e pelas vezes que nos pedia “ânimo”, realmente tinham horas que precisávamos muito animar essa pesquisa. Você é especial.

A toda minha família, aos meus pais Lilia Marta e Manoel Noberto, aos meus irmãos Márcio (*In memorian*), Jeane, Liliane e em especial ao Marcílio que sempre me apoiou nesta caminhada acadêmica e incentivou as novas formas de conhecimento, essa é para você meu querido irmão.

Ao meu amigo e irmão de comunidade Alan Gomes, pelas vezes que rezamos e partilhamos momentos difíceis desta etapa da minha vida. Obrigada Irmão pela força naqueles dias de tempestades.

Aos grandes amigos que conquistei ao longo desta caminhada, Elisama, Gustavo, James e Maésia, muito obrigada pela amizade e por terem me estendido a mão quando precisei.

A minha querida amiga e irmã de coração Sheila e a minha amiga Eliane por continuarem fazendo parte da minha vida sem nunca terem desistido de mim.

A todos os colegas de mestrado e doutorado que, de uma forma ou de outra, compartilharam informações.

A todos os professores que de alguma forma me ensinaram algo e contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Instituto de Química da UFRN: Ana Alice, Alberto, Josélia, Severino Higino, pelo incentivo e apoio.

Ao Laboratório de Membranas e Colóides na pessoa da Prof^ª. Márcia Rodrigues pelas análises de infravermelho.

Ao Laboratório de Cimentos e Meio Ambiente na pessoa do Prof^º. Ademir Oliveira da Silva pelas análises realizadas, amizade e por está sempre disposto a ajudar.

Ao NUP_ER (Núcleo de Estudos em Petróleo e Energias Renováveis), a Érico pelas análises de DRX e Amanda pelas análises TG/TGA dos comprimidos.

Ao NUPPRAR (Núcleo de Processamento Primário e Reuso de Água produzida e Resíduo), nas pessoas da Prof^ª. Dulce Araújo e Tiago pela análise de TG/DTA do princípio ativo.

Ao Laboratório de Química Analítica e Meio Ambiente (LAQUAM) e Laboratório de Análise Térmica e Eletroanalítica (LATEL) pelo tratamento das amostras e pelas análises termogravimétricas.

À CAPES, pelo financiamento concedido neste período de estudos e a PETROBRAS pelo suporte instrumental.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Muito Obrigada!

RESUMO

O presente trabalho utilizou a termogravimetria (TG) e a espectroscopia de absorção molecular na região UV-visível para determinar o teor de ferro em medicamentos à base de sulfato ferroso usados no tratamento da anemia ferropriva. As amostras foram caracterizadas por IV, UV, TG/DTG, DTA, DSC e DRX. As técnicas termoanalíticas avaliaram a estabilidade térmica e os eventos físico-químicos e mostraram que os excipientes interferem na decomposição do princípio ativo. Os resultados da Termogravimetria indicaram que a temperatura de decomposição do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ($T = 602\text{ }^\circ\text{C}$) é superior em comparação as amostras dos comprimidos (566 a $586\text{ }^\circ\text{C}$). Nas curvas DTA e DSC foram observados eventos endo e exotérmicos para as amostras dos medicamentos e princípio ativo analisado. Os espectros de infravermelho identificaram os principais grupos funcionais existentes em todas as amostras de princípios ativos, excipientes e comprimidos estudados, tais como estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos O-H, C-H, S=O. As análises por difração de raios-X mostraram que todas as amostras apresentaram cristalinidade e que os resíduos finais mostraram picos indicativos da presença de dióxido de silício, dióxido de titânio e talco que são excipientes contidos nas formulações farmacêuticas, além do óxido de ferro. Os resultados obtidos por TG para determinar o teor de ferro dos medicamentos estudados mostraram uma variação quando comparados aos obtidos pelo UV-visível e o teórico, provavelmente devido a formação de uma mistura de Fe_2O_3 e $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$. No comprimido FE 1 foi obtido um teor de 15,7 % pela TG e 20,6 % pelo UV-visível, na amostra FE 2 obteve-se um percentual de 15,4 % pela TG e 21,0 % pelo UV-visível. Nas amostras FE 3 obteve-se um teor de 16,1 % na TG e 25,5 % pelo UV-visível, e em FE 4 o percentual na TG foi de 16,7 % e no UV-visível 14,3 %.

Palavras-chave: Sulfato ferroso. Anemia Ferropriva. Termogravimetria.

ABSTRACT

This study used the Thermogravimetry (TG) and molecular absorption spectroscopy in UV-visible region to determine the iron content in herbal medicinal ferrous sulfate used in the treatment of iron deficiency anemia. The samples were characterized by IR, UV, TG / DTG, DTA, DSC and XRD. The thermoanalytical techniques evaluated the thermal stability and physicochemical events and showed that the excipients interfere in the decomposition of the active ingredients. The results of thermogravimetry showed that the decomposition temperature of the active principle $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ($T = 602\text{ }^\circ\text{C}$) is higher as compared to samples of tablets ($566 - 586\text{ }^\circ\text{C}$). In the DTA and DSC curves were observed exothermic and endo events for samples of medicines and active analysis. The infrared spectra identified key functional groups exist in all samples of active ingredients, excipients and compressed studied, such as symmetric and asymmetric stretching of OH, CH, S=O. The analysis by X-ray diffraction showed that all samples had crystallinity and the final residue showed peaks indicating the presence of silicon dioxide, titanium dioxide and talc that are excipients contained in pharmaceutical formulations in addition to iron oxide. The results obtained by TG to determine the iron content of the studied drugs showed a variance when compared with those obtained by theoretical and UV-visible, probably due to formation of a mixture of Fe_2O_3 and $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$. In one tablet was obtained FE content of 15.7 % and 20.6 % for TG by UV-visible, the sample EF 2 was obtained as a percentage of 15.4 % and 21.0 % for TG by UV-visible . In the third SF samples were obtained a content of 16.1 % and 25.5 % in TG by UV-visible, and SF 4 in the percentage of TG was 16.7 % and 14.3 % UV-visible.

Keywords: Anemia; Iron sulfate; Thermogravimetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representativo de níveis normais e indicativos de anemia ferropriva.....	20
Figura 2 - Estrutura química do grupo heme com ferro no centro do anel porfirínico encontrado na hemoglobina, mioglobina, citocromos, peroxidase e citocromo oxidase.....	23
Figura 3 - Molécula de ácido fítico.....	27
Figura 4 - Estrutura química do amido.....	33
Figura 5 - Estrutura química da celulose microcristalina.....	34
Figura 6 - Estrutura química do estearato de magnésio.....	35
Figura 7 - Estrutura química do manitol.....	35
Figura 8 - Estrutura química do polietilenoglicol.....	36
Figura 9 - Esquema representativo de um analisador térmico.....	39
Figura 10 - Equipamento TGA 50, shimadzu.....	52
Figura 11 - Equipamento DTG 60, shimadzu.....	53
Figura 12 - Equipamento DSC 50 H, shimadzu.....	54
Figura 13 - Equipamento Thermo Nicolet, modelo Nexus 470 FTIR.....	54
Figura 14 - Difratômetro de raios-x, modelo XDR-6000, Shimadzu.....	55
Figura 15 - Espectrofotômetro UV-visível, modelo UV-1800, shimadzu.....	56
Figura 16 - Curvas TG / DTG do FeSO ₄ princípio ativo.....	58
Figura 17 - Curvas TG / DTG da amostra FE 1.....	60
Figura 18 - Curvas TG / DTG da amostra FE 2.....	61
Figura 19 - Curvas TG / DTG da amostra FE 3.....	62
Figura 20 - Curvas TG / DTG da amostra FE 4.....	63
Figura 21 - Curvas TG/DTG do comprimido FE 1 obtidas em atmosferas dinâmicas de Ar e N ₂	64
Figura 22 - Curvas TG /DTG do carbonato de cálcio, da mistura de CaCO ₃ / FeSO ₄ (1:1 m/m) e sulfato ferroso princípio ativo.....	65
Figura 23 - Curvas TG/DTG do sulfato férrico obtidas em atmosferas dinâmicas de Ar e N ₂	66

Figura 24 -	TG/DSC do sulfato ferroso obtidas em atmosfera dinâmica de ar sintético e nitrogênio.....	68
Figura 25 -	Sistema de coleta de gases produzidos pela decomposição térmica do sulfato ferroso.....	71
Figura 26a-	Curva DTA do FeSO ₄ princípio ativo.....	72
Figura 26b-	Curva DTA da amostra FE 1 de comprimidos a base de sulfato ferroso.....	73
Figura 26c-	Curva DTA da amostra FE 2 de comprimidos a base de sulfato ferroso.....	74
Figura 26d-	Curva DTA da amostra FE 3 de comprimidos a base de sulfato ferroso.....	75
Figura 26e-	Curva DTA da amostra FE 4 de comprimidos a base de sulfato ferroso.....	76
Figura 27 -	Curvas DSC dos excipientes celulose microcristalina, amido de milho e dióxido de titânio.....	77
Figura 28 -	Curvas DSC dos excipientes manitol e polietilenoglicol.....	78
Figura 29 -	Curvas DSC do FeSO ₄ e das amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.....	80
Figura 30 -	Espectros de absorção na região do infravermelho dos excipientes: (a) polietilenoglicol, (b) dióxido de titânio, (c) estearato de magnésio e (d) amido de milho.....	81
Figura 31 -	Espectros de absorção na região do infravermelho do sulfato ferroso e das quatro amostras de comprimidos: FE1, FE2, FE 3 e FE 4.....	83
Figura 32 -	Difratogramas de raios-x do FeSO ₄ princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.....	86
Figura 33 -	Difratogramas de raios-x obtidos a 500 °C da análise térmica das quatro amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.....	88
Figura 34 -	Difratogramas de raios-X do FeSO ₄ princípio ativo e das amostras FE 1 e FE 3 calcinados a 500 °C.....	90
Figura 35 -	Difratogramas de raios-x dos resíduos obtidos a 900 °C da análise térmica do FeSO ₄ princípio ativo e das quatro amostras de	

	comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.....	92
Figura 36 -	Imagens das amostras pulverizadas e na forma de comprimidos.....	93
Figura 37 -	Imagens dos comprimidos após processo de calcinação em mufla a 500 °C por uma hora.....	94
Figura 38 -	Espectros do complexo de orto-fenantrolina.....	95
Figura 39 -	Representação gráfica da curva padrão e do coeficiente de correlação do sulfato ferroso hepta-hidratado, método por espectrofotometria na região do UV-visível.....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Recomendação diária de ferro.....	29
Tabela 2-	Necessidade total de ferro segundo gênero e grupo etário.....	29
Tabela 3-	Relação de todos os medicamentos utilizados na pesquisa, incluindo princípio ativo, relação de excipientes e média das massas (mg) e teor médio teórico (%) de ferro.....	51
Tabela 4-	Dados das curvas TG do FeSO_4 princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos.....	70
Tabela 5-	Dados das curvas DSC dos excipientes utilizados na pesquisa.	80
Tabela 6-	Picos de cristalinidade do Sulfato Ferroso princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos FE 1, FE2, FE 3 e FE 4.....	85
Tabela 7-	Picos de cristalinidade das quatro amostras de comprimidos FE 1, FE2, FE 3 e FE 4 obtidos a partir da temperatura de 500 °C.....	87
Tabela 8-	Picos de cristalinidade do sulfato ferroso e das amostras de comprimidos FE 1 e FE3 obtidos a partir da calcinação.....	89
Tabela 9-	Picos de cristalinidade do Sulfato Ferroso princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos FE 1, FE2, FE 3 e FE 4 obtidos a partir do resíduo da TG.....	91
Tabela 10-	Teores de ferro em (%) nos comprimidos a base de FeSO_4 utilizando a TG, UV-visível e cálculos teóricos.....	99
Tabela 11-	Média das massas dos comprimidos a base de FeSO_4 , desvio padrão e coeficiente de variação.....	99

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Å	Angstrom
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
α	Alfa
ATP	Adenosina trifosfato
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
C.V	Coefficiente de Variação
dm	Variação de massa
dt	Variação de tempo
dT	Variação de temperatura
DRX	Difração de Raios-x
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	1ª Derivada da Curva Termogravimétrica
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
FT-IR	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
FE	Amostra
Hz	Hertz
(ICP-OES)	Espectroscopia de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado
IDR	Ingestão Diária Recomendada
IV	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho
JCPDF	Joint Committee for Powder Diffraction Standard
Jg ⁻¹	Joule por grama
LAQUAM	Laboratório de Química Analítica e Meio Ambiente
OMS	Organização Mundial de Saúde

pH	Potencial Hidrogeniônico
PVC	Polivinilpirrolidona
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
S	Desvio padrão
T_f	Temperatura Final
T_i	Temperatura Inicial
TMA	Análise Termomecânica
TL	Termoluminescência
T_p	Temperatura do Pico
TG	Termogravimetria
x_i	Valores Individuais de Amostras
°C	Grau Celsius
ΔH	Varição de Entalpia
Δm	Varição de Massa
ΔT	Varição de Temperatura
X	Média dos valores obtidos das unidades de comprimidos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
3.1	ANEMIA FERROPRIVA.....	20
3.1.2	Ferro e sua importância nutricional.....	23
3.1.3	Absorção do ferro.....	24
3.1.4	Biodisponibilidade de ferro.....	25
3.1.5	Fatores que afetam a biodisponibilidade de ferro.....	26
3.1.6	Determinação da biodisponibilidade de ferro.....	28
3.1.7	Recomendações diárias de ferro.....	28
3.2	MEDICAMENTOS.....	31
3.2.1	Princípio ativo utilizado na pesquisa.....	32
3.2.2	Alguns excipientes constituintes das formas farmacêuticas.....	33
3.2.2.1	Amido de milho.....	33
3.2.2.2	Celulose Microcristalina.....	33
3.2.2.3	Dióxido de Titânio.....	34
3.2.2.4	Estearato de Magnésio.....	35
3.2.2.5	Manitol.....	35
3.2.2.6	Polietilenoglicol.....	36
3.3	ANÁLISE TÉRMICA.....	37
3.3.1	Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG).....	40
3.3.2	Análise Térmica Diferencial (DTA).....	40
3.3.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	41
3.4	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV).....	42
3.5	DIFRACAO DE RAIOS - X (DRX).....	43
3.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR NA REGIÃO UV-VISÍVEL (UV).....	45

4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	46
5	METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	51
5.1	SELEÇÕES DOS MEDICAMENTOS.....	51
5.2	PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	52
5.3	TERMOGRAVIMETRIA/TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA - (TG/DTG).....	52
5.4	ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA).....	53
5.5	CALORIMETRIA EXPLORATORIA DIFERENCIAL (DSC).....	53
5.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV).....	54
5.7	DIFRACAO DE RAIOS-X (DRX).....	55
5.8	ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR NA REGIÃO DO VISIVEL (UV-Visível).....	55
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
6.1	TERMOGRAVIMETRIA/TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA - (TG/DTG) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA).....	57
6.1.1	Medicamentos a base de sulfato ferroso.....	57
6.2	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL - (DSC).....	76
6.2.1	Curvas DSC de alguns excipientes isolados.....	76
6.2.2	Medicamentos a base de sulfato ferroso.....	79
6.3	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO - (IV).....	80
6.3.1	Alguns excipientes.....	80
6.3.2	Medicamentos a base de sulfato ferroso.....	82
6.4	DIFRAÇÃO DE RAIOS - X (DRX).....	85
6.4.1	Medicamentos a base de sulfato ferroso.....	85
6.5	ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR NA REGIÃO DO VISÍVEL (UV).....	95
6.6	QUANTIFICAÇÃO DO TEOR DE FERRO.....	96
6.6.1	Medicamentos a base de sulfato ferroso.....	97
7	CONCLUSÕES.....	100
8	PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS.....	102

REFERÊNCIAS.....	103
-------------------------	------------

1 INTRODUÇÃO

A *Anemia* é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for à causa dessa deficiência (OMS, 2005). São várias as causas de anemia, sendo a anemia por deficiência de ferro a mais prevalente em todo o mundo. Considerada um sério problema de Saúde Pública, a anemia pode prejudicar o desenvolvimento mental e psicomotor, causar aumento da morbimortalidade materna e infantil, além da queda no desempenho do indivíduo no trabalho e redução da resistência às infecções (WHO, 2001; UNICEF, 1998).

Estimando-se que essa deficiência atinja 2 bilhões de pessoas no mundo inteiro e que no Brasil, a anemia ocorre em cerca de 40 a 50% das crianças menores de cinco anos, não havendo diferenças entre as macrorregiões. Seu comportamento endêmico permite que crianças e mães sejam afetadas, independentemente das condições socioeconômicas. Segundo estudos representativos no município de São Paulo (MONTEIRO et. al., 2004), este distúrbio nutricional encontra-se em expansão em menores de cinco anos, tendo se elevado de 22% (1974) para 35% (1984) e, finalmente, para 46% (2000). Na América Latina, estima-se que a anemia acometa 30% das crianças na idade pré-escolar. Estudos realizados na última década evidenciam associação entre a deficiência de ferro, com ou sem anemia, e o comprometimento do desempenho intelectual (AGGETT, 2002).

A melhor arma para a prevenção da anemia ferropriva é, sem dúvida, uma alimentação bem variada e rica em alimentos que possuem em sua composição ferro ou enriquecidos com esse nutriente. Essa fortificação da dieta com ferro é considerada, por muitos pesquisadores e pela OMS, como uma das melhores opções, pois alcança todos os segmentos populacionais. (ASSUNÇÃO; SANTOS, 2007; HUMA et al., 2007; ZANCUL, 2004; TUMA et al., 2003).

No Brasil, desde junho de 2004, tornou-se obrigatória a fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. A Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002, estabelece as quantidades mínimas desses nutrientes que devem ser

adicionadas às farinhas: 4,2 mg de ferro por 100 g de farinha e 150 µg de ácido fólico por 100 g de farinha. No que diz respeito ao ferro, a legislação permite a utilização de sulfato ferroso desidratado, fumarato ferroso, ferro reduzido, etileno diamino tetracétato de sódio e ferro (NaFeEDTA), bisglicinato de ferro e outros compostos de biodisponibilidade não inferior a dos compostos permitidos (BRASIL, 2002).

O sulfato ferroso, uma das formas mais utilizadas, é um composto solúvel em água e tem a maior biodisponibilidade relativa, sendo que apenas 10-20% deste ferro é absorvido. É relativamente instável, podendo diminuir a qualidade do alimento-veículo (HUMA et al., 2007; GARCÍA-CASAL et al., 2003). Pode provocar oxidação de lipídios, rancidez em farinhas de cereais estocadas por longos períodos, alterações indesejáveis em produtos a base de cacau e, freqüentemente, causa sabor metálico em produtos líquidos (HURRELL et al., 2000). Pode ser encontrado comercialmente com água de cristalização ou não, apresentando as seguintes fórmulas monohidratada ($\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), bi ou dihidratada ($\text{FeSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), heptahidratada ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) todos na forma de pó (MENDONÇA, 2006).

As melhores fontes naturais de ferro são os alimentos de origem animal como carnes, principalmente os fígados, por possuírem um tipo de ferro melhor aproveitado pelo nosso organismo. Entre os alimentos de origem vegetal, destacam-se as leguminosas, os grãos integrais e enriquecidos, nozes, castanhas, rapadura, açúcar mascavo e as hortaliças (couve, agrião, taioba, salsa).

Uma vez diagnosticada, o tratamento para a anemia ferropriva se faz por meio do uso de ferro medicamentoso e, em caso de perda crônica de sangue, deve-se identificar e tratar a causa. O objetivo do tratamento da anemia ferropriva é normalizar os níveis de hemoglobina, os outros indicadores hematimétricos e repor os estoques dos tecidos.

A dose de ferro elementar empregada no tratamento é de 3 a 5 mg/kg de peso/dia administrados diariamente, em dose única ou fracionada em duas vezes, antes das refeições principais. A duração deve ser de três a seis meses para que, após a correção dos valores de hemoglobina, seja assegurada a reposição de estoques de ferro. A absorção do sulfato ferroso, que contém 20% de ferro elementar, pode ser facilitada pela administração conjunta de fonte de vitamina C, como por exemplo, o suco de laranja.

Após a absorção, o íon ferroso é oxidado em íon férrico e transportado pela proteína plasmática transferrina, que possui dois locais de ligação para o ferro férrico. Cerca de 1mg de ferro é excretado diariamente, metade do qual pelo trato gastrointestinal, produzindo fezes de cor escura, que pode ser considerada normal na ausência de outras causas patológicas associadas. O tempo de meia vida do ferro radioativo injetado intravenosamente, é de cerca de 90 minutos (CARDOSO, 2006; SILVA, P., 1994)

Os medicamentos vêm sendo cada vez mais objetos de preocupação e de inúmeras pesquisas realizadas mundialmente. Estas dizem respeito à prática médica, reações adversas, aumento e disseminação de resistência bacteriana a antibióticos, padrão e influência da propaganda na prescrição de medicamentos (CASTILHO, 1999).

A determinação dos princípios ativos, através dos procedimentos convencionais, em alguns casos, torna-se difícil, havendo a necessidade de isolar o componente ativo. Dessa forma há a necessidade da utilização de novas técnicas que forneçam informações mais rápidas e eficientes possibilitando uma nova rotina no procedimento analítico dos fármacos.

Sendo assim, as técnicas termoanalíticas (TG, DSC e DTA) vem se caracterizando como uma metodologia bastante eficiente e capaz de produzir resultados rápidos e reprodutíveis. A análise térmica é utilizada na indústria Farmacêutica tanto em controle de qualidade, como no desenvolvimento de produtos e processos (ARAÚJO; MOTHE, 2008).

Desta forma, o presente trabalho se propôs a realizar um estudo termoanalítico nos medicamentos utilizados para combater a anemia ferropriva a partir do uso da Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e comparar os resultados de teor de ferro obtidos nos medicamentos com a Termogravimetria e com a Espectrofotometria de Absorção Molecular na região do visível.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o teor de ferro em medicamentos utilizados no combate a anemia ferropriva, comercializados na forma de comprimidos, utilizando a Termogravimetria (TG) e a Espectroscopia de Absorção Molecular na região UV-visível.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter os perfis termoanalíticos das amostras utilizando a Termogravimetria/Termogravimetria Derivada – TG/DTG, Análise Térmica Diferencial (DTA) e a Calorimetria Exploratória Diferencial - DSC;
- Caracterizar os princípios ativos, excipientes e formas farmacêuticas utilizando as técnicas de análises térmicas.
- Caracterizar os princípios ativos, excipientes e formas farmacêuticas utilizando a Espectroscopia de absorção na região do infravermelho;
- Caracterizar o resíduo final e os intermediários por meio da Difração de Raios X;
- Calcular teoricamente a concentração de ferro;
- Determinar a concentração de ferro utilizando a Termogravimetria (TG);
- Determinar a concentração de ferro utilizando a Espectroscopia de Absorção Molecular na região UV-visível;
- Comparar o teor de ferro teórico com relação ao obtido por TG e UV-visível.

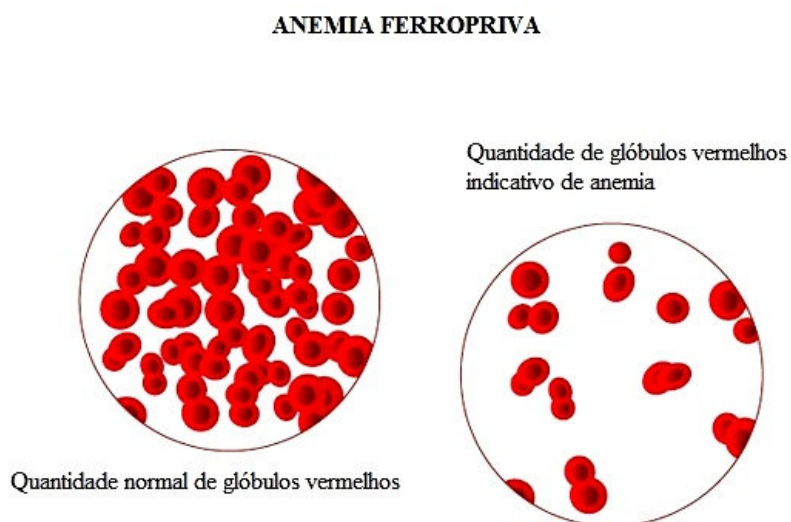
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ANEMIA FERROPRIVA

A anemia é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a diminuição na quantidade de glóbulos vermelhos (hemoglobina) no sangue (OMS, 2005). A função dos glóbulos vermelhos é justamente transportar o oxigênio dos pulmões para os demais órgãos e tecidos.

Assim, a anemia afeta diretamente a qualidade de vida do indivíduo, contribuindo, inclusive para a perda de massa e desnutrição. A figura 1 mostra um esquema representativo da quantidade de glóbulos vermelhos em níveis normais e em indicativos de anemia.

Figura 1- Esquema representativo de níveis normais e indicativos de anemia ferropriva



Fonte: Adaptada de <http://www.obagastronomia.com.br>

As anemias nutricionais resultam da carência simples ou combinada de nutrientes como o ferro, o ácido fólico e a vitamina B₁₂. Outros tipos mais raros podem ser causados pela deficiência de piridoxina, riboflavina e proteína. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o número de pessoas anêmicas em todo o mundo aproxime-se de dois bilhões e que a maioria dos casos de anemia seja causada por deficiência de ferro (ASSUNÇÃO; SANTOS, 2007).

Essa deficiência é um estado insuficiente de ferro para manter as funções fisiológicas normais dos tecidos, ou seja, nem toda anemia é por deficiência de ferro e pode-se estar deficiente em ferro sem apresentar anemia (WHO, 2001). Os sinais e sintomas da carência de ferro são inespecíficos, necessitando-se de exames de sangue laboratoriais para que seja confirmado o diagnóstico de anemia ferropriva.

A anemia ferropriva é, isoladamente, a mais comum das deficiências nutricionais do mundo e ocorre como resultado de perda sanguínea crônica, perdas urinárias, ingestão e/ou absorção deficiente e aumento do volume sanguíneo. Na anemia ferropriva ocorre diminuição dos níveis plasmáticos de ferro. Consequentemente, a concentração plasmática de ferro diminui a níveis que limitam a formação de eritrócitos (LEE,1998).

A deficiência de ferro no corpo humano desenvolve-se em três estágios. No primeiro estágio, o estoque de ferro começa a ser reduzido, o que resulta no decréscimo de ferritina sérica abaixo de 12 $\mu\text{g/L}$. Com a progressão da deficiência, desenvolve-se o segundo estágio, onde a produção de eritrócitos é diminuída, ou seja, ocorre redução da síntese das células vermelhas do sangue. Porém, a concentração de hemoglobina permanece acima do ponto de corte estabelecido. A última e mais severa e avançada forma de deficiência de ferro é a anemia por deficiência de ferro (ferropriva), resultando no decréscimo da concentração de hemoglobina abaixo do ponto de corte estabelecido: 11 g/dL para mulheres grávidas e crianças, 12 g/dL para mulheres não grávidas e 13 g/dL para homens. Em adição ao sexo, idade e fase de gravidez, outros fatores influenciam o valor do ponto de corte da concentração de hemoglobina, como altitude, raça e tabagismo (HUMA *et al.*, 2007).

Essa deficiência pode resultar em comprometimento dos sistemas de defesa imunológica, facultando a ocorrência e/ou o agravamento de doenças infecciosas, prejuízos no desenvolvimento mental e psicomotor das crianças, aumento da morbimortalidade materna e infantil, redução da capacidade de aprendizado, queda no desempenho do indivíduo no trabalho e redução da resistência às infecções (TUMA *et al.*, 2003; BATISTA-FILHO; FERREIRA, 1996).

A formação e a destruição de glóbulos vermelhos são responsáveis pela maior parte do ciclo de ferro no organismo. Cerca de 95% das necessidades de ferro do adulto origina-se da hemoglobina reciclada, enquanto que nas crianças 70% provém da

reciclagem e o restante, da dieta. O principal processo exógeno responsável pela modulação da homeostase do ferro em mamíferos é a absorção intestinal (MONTEIRO, 2000).

Aproximadamente 90% do conteúdo de ferro são recuperados e reutilizados diariamente, somente 10% é excretado, isso acontece, principalmente, pela excreção biliar. A transferrina é responsável pelo transporte do ferro, correspondendo a cerca de 1% do ferro corporal. A ingestão dietética de ferro deve suprir essa perda diária de 10%. Em crianças, especialmente as menores de dois anos, a necessidade de ferro é elevada devido ao intenso crescimento e desenvolvimento, e a ingestão de alimentos fonte de ferro com boa biodisponibilidade tende a ser insuficiente, o que aumenta a chance de carências e relaciona-se aos elevados índices de anemia ferropriva observados nessa faixa etária (MONTEIRO, 2000).

No Brasil, de acordo com estimativa do Ministério da Saúde, aproximadamente 45% das crianças de até 5 anos (10 milhões de pessoas) têm anemia (NABESHIMA et al., 2005). Em adolescentes do sexo feminino, associado ao intenso crescimento que ocorre nesta fase da vida, há maior perda do mineral a partir da idade fértil, o que torna esse grupo mais suscetível à deficiência de ferro (FUJIMORI et al., 1996).

Além disso, o número de mulheres praticantes de algum tipo de modalidade esportiva vem crescendo bastante nos últimos anos. O aumento do esforço físico, decorrente do exercício, e a inadequação dietética expõem-nas a distúrbios orgânicos de todas as ordens. Entre as, principais, disfunções que acometem atletas femininas destacam-se: amenorréia, anemia, osteoporose e distúrbios alimentares (RIBEIRO; SOARES, 2002).

A prevalência da inadequação no balanço de ferro nos atletas tem sido observada em até 10% podendo atingir 20% em atletas do sexo feminino (BALABAN et al., 1989). Baixas concentrações de eritrócitos e de hemoglobina têm sido observadas não apenas em fundistas, mas também em triatletas e nadadores (SELBY; EICHNER, 1986). A síntese de hemoglobina, quando diminuída, influencia negativamente o exercício por limitar o suporte de oxigênio para a contração muscular (VIETRI; TORUM, 1974).

A anemia, independente do tipo, além dos problemas citados anteriormente, pode diminuir o consumo máximo de oxigênio, reduzir a capacidade de trabalho físico,

diminuir a resistência e aumentar o risco de fadiga muscular, prejudicando de maneira considerável o desempenho do atleta (RIBEIRO; SOARES, 2002).

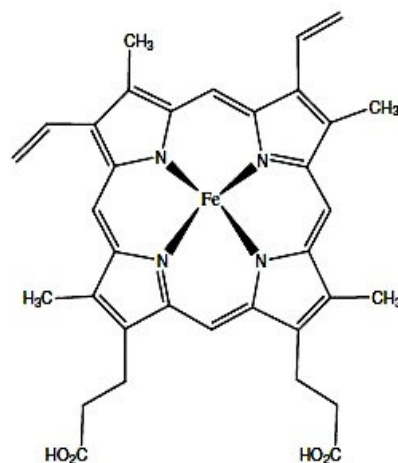
O ferro existe em dois estados de oxidação diferentes, em que ambos são absorvidos por mecanismos distintos: ferroso (Fe^{2+}) e férrico (Fe^{3+}). A regulação da absorção de ferro depende de vários mecanismos: depleção de depósitos, regulação eritropoiética e quantidade de ferro ingerido (ANDREWS, 1999).

3.1.2 Ferro e sua importância nutricional

O ferro é um nutriente essencial à vida e atua, principalmente, na síntese das células vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para as células do corpo. Tem papel importante na produção de energia e é componente essencial de várias proteínas como a hemoglobina e a mioglobina (BONTEMPO, 1997). As funções deste mineral são decorrentes de suas propriedades físicas e químicas, principalmente devido à facilidade de participar de reações químicas de oxi-redução (DEVINCENZI et al., 2000).

Há dois tipos de ferro na dieta: cerca de 90% do ferro dos alimentos estão na forma de sais, denominados ferros não-hemes, derivados, principalmente, dos produtos vegetais; os outros 10% estão na forma de ferro heme provenientes, principalmente, da hemoglobina e da mioglobina (CARDOSO, 2006). A Figura 2 apresenta a estrutura química do grupo heme com o ferro no centro do anel porfirínico.

Figura 2- Estrutura química do grupo heme com o ferro no centro do anel porfirínico encontrado na hemoglobina, mioglobina, citocromos, peroxidase e citocromo oxidase.



Fonte: Adaptada de <http://www.brasilecola.com>

Já no organismo, o ferro está presente em maior quantidade na forma heme, na hemoglobina das hemácias, onde realiza importante papel na respiração, no transporte do oxigênio, dióxido de carbono e enzimas envolvidas no processo de respiração celular. Nos músculos, a forma heme presente na mioglobina, atua como reserva de oxigênio das células e das enzimas responsáveis pela produção oxidativa de ATP. É essencial ao funcionamento do sistema imunológico e na síntese dos neurotransmissores. O ferro não funcional está armazenado no fígado, no baço e na medula óssea (DEVINCENZI et al., 2000).

3.1.3 Absorção do ferro

A absorção de uma substância quando administrado por via oral, ocorre apenas após ser dissolvido no meio em que se encontra e tem relação direta com a concentração, estado de oxidação, a presença de outros compostos, o pH e a polaridade. Além disso, depende também, do tempo que permanece em contato com os líquidos do meio e das características físicas como: tamanho das partículas, estado amorfo ou cristalino, etc (HALLBERG; HULTHEN, 2000).

A absorção de ferro pelo organismo é controlada, a fim de evitar o seu excesso, pois tanto um suprimento inadequado deste mineral nos tecidos, quanto um acúmulo excessivo no organismo conduz à morbidade (SILVA, 1994). Desta forma, o grau de absorção de ferro pode variar consideravelmente, dependendo da abundância das reservas corporais desse mineral, de sua forma e quantidade nos alimentos e da combinação dos alimentos da dieta (CARDOSO, 2006). Os componentes da dieta e o estado nutricional do indivíduo têm significativa influência sobre a absorção de ferro da dieta (MARTÍNEZ et al., 1999).

Em condições normais, um ótimo padrão alimentar contém 10 a 20 mg de ferro, dos quais o indivíduo absorve cerca de 5 a 10%. Essa absorção compensa perdas de ferro através da descamação de células da pele, vias digestivas, urinárias e respiratórias (SILVA, 1994). No entanto, segundo Monsen et al. (1978), quando os estoques de ferro corporal estão depletados, são esperados valores de absorção entre 10 e 20% em refeições com média e elevada biodisponibilidade de ferro, respectivamente.

Em seres humanos, o ferro é absorvido através das células da mucosa intestinal, principalmente, no duodeno e jejuno proximal, é transportado na corrente sanguínea e fluido extracelular ligado a uma proteína plasmática denominada transferrina, sendo em seguida estocado intracelularmente na forma de ferritina (CARDOSO, 2006; SILVA, P., 1994).

Os dois tipos de ferro que compõem a dieta (heme e não-heme) apresentam diferenças no mecanismo da absorção. O ferro heme é absorvido na faixa de 10 a 30% diretamente pela mucosa intestinal, não sofrendo interferência de fatores da dieta. Já o ferro não-heme apresenta biodisponibilidade variável e, para sua absorção, necessita de uma proteína transportadora, ficando sujeito à influência de fatores químicos ou alimentares (MENDONÇA, 2006).

O ferro não-heme, quando no estado elementar (iônico), existe em dois estados reversíveis: íon ferroso (Fe^{+2}) e íon férrico (Fe^{+3}). A absorção de íon ferroso ocorre, preferencialmente, em relação ao íon férrico. Isto porque, o ambiente intra-hepático favorece a disponibilidade do íon ferroso, uma vez que, em pH acima de dois, o íon férrico provoca hidrólise, ocasionando sua precipitação e insolubilidade (CARDOSO, 2006). Nessas circunstâncias, somente o ferro complexado, ou seja, solúvel, como na molécula do heme ou ligando como um quelato de baixo peso molecular pode ser absorvido.

3.1.4 Biodisponibilidade de ferro

Biodisponibilidade de um nutriente representa a proporção do nutriente que é digerido, absorvido e metabolizado, sendo capaz de estar disponível para uso ou armazenamento (COZZOLINO, 1997).

Assim, a quantidade total de ferro de um alimento ou dieta não indica a quantidade que está biodisponível, porque existem vários fatores que influenciam a absorção e utilização desse mineral. Portanto, para garantir suporte adequado de ferro, é necessário conhecer e diferenciar a quantidade total, da quantidade biodisponível (MARTINI, 2002).

Segundo Cozzolino (2007), a biodisponibilidade do ferro na dieta brasileira média é baixa, girando em torno de 1 a 7%. Em geral, as dietas de baixa

biodisponibilidade são compostas à base de cereais com pouco teor de vitamina C; nas dietas de biodisponibilidade intermediária predominam alimentos vegetais com alguma quantidade de proteína de origem animal e vitamina C; e as dietas de alta biodisponibilidade se caracterizam por predomínio de proteínas de origem animal e alto consumo de frutas frescas (fontes de vitamina C) (CARDOSO, 2006).

3.1.5 Fatores que afetam a biodisponibilidade de ferro

A absorção do ferro não-heme é determinada por fatores estimuladores que mantêm o mineral sob o estado reduzido (Fe^{+2}), portanto solúvel, e por inibidores que se ligam ao ferro, tornando-o insolúvel e impedindo sua absorção (BONI et al., 1993).

Entre os estimuladores estão carnes e ácidos orgânicos como o cítrico e, principalmente, o ascórbico. O efeito da carne como estimulador relaciona-se especificamente à liberação de cisteína e de peptídeos com cisteína durante o processo de digestão, formando quelatos peptídeo-Fe de fácil absorção. O ácido ascórbico converte o ferro férrico em ferroso, tornando-o solúvel no meio alcalino do intestino delgado. Além disso, no pH ácido do estômago, o ácido ascórbico forma um quelato com cloreto férrico que permanece estável em pH alcalino (CARDOSO, 2006).

Um dos fatores que interferem na biodisponibilidade de ferro diz respeito às interações que ocorrem entre este e alguns minerais presentes na dieta como cálcio, zinco, cobre, cobalto e manganês (LOBO; TRAMONTE, 2004; BONI et al., 1993). De acordo com Couzi et al. (1993), as interações entre minerais podem ocorrer de forma direta ou indireta. As interações diretas são geralmente fenômenos competitivos que ocorrem durante a absorção intestinal (como por exemplo: cálcio, manganês e zinco) ou utilização tecidual, enquanto que as indiretas ocorrem quando um mineral está envolvido no metabolismo do outro, de modo que a deficiência de um acarreta num prejuízo da função do outro.

Segundo Cook, Dassenko e Whittaker (1991), o cálcio atua como inibidor da absorção de ferro não-heme quando ingerido em quantidades maiores do que 500 mg. Já o manganês pode inibir a absorção desse mineral quando presente em proporção 300 vezes maior que o ferro e o zinco, quando seu conteúdo é cinco vezes maior que o de ferro (ROSSANDER-HULTEN et al., 1991).

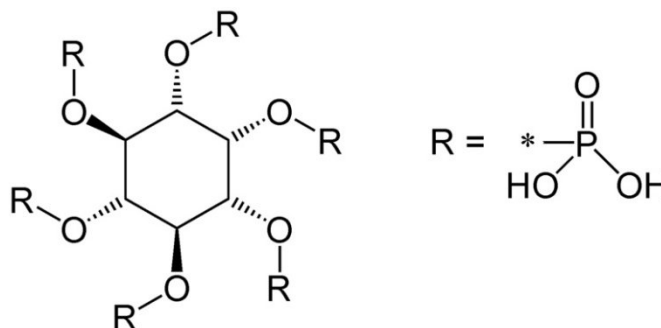
Gupta, Lakshmi e Prakash (2006) ao avaliarem a biodisponibilidade de cálcio e ferro em vegetais folhosos, pelo método *in vitro* de diálise, concluíram que os componentes presentes na estrutura química desses alimentos, como oxalatos, fibras, taninos e ácido fítico, são os principais interferentes da biodisponibilidade de ferro.

O maior inibidor da absorção de ferro é o ácido fítico, que está presente extensamente em grãos de cereais e em leguminosas, os quais apresentam proporções deste composto variando de 1 a 5%. O ácido fítico se liga fortemente ao ferro no trato gastrointestinal, reduzindo sua absorção a níveis muito baixos (DE CARLI et al., 2006; HURRELL, 2002).

Ácido fítico encontrado em cereais, leguminosas e na maioria dos alimentos ricos em fibras, polifenóis encontrados em alta concentração em bebidas como o chá preto e mate, café e alguns refrigerantes e no chocolate e certas proteínas do leite e da soja podem reduzir consideravelmente a absorção de ferro, em alimentos que apresentem naturalmente ou que sejam adicionados desse mineral, devido à formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal (CARDOSO, 2006; HURRELL, 2002; BONI et al., 1993).

O ácido fítico (Figura 3) é uma molécula carregada negativamente em ampla faixa de pH e possui 12 prótons substituíveis. Diante desse contexto, tem grande potencial para a formação de complexos em presença de íons metálicos. O ácido fítico coordena-se através dos grupos doadores, os fosfatos, e a estrutura resultante forma um quelato. Em pH elevado, o ácido fítico forma complexos insolúveis com cátions polivalentes, diminuindo a biodisponibilidade nutricional de muitos minerais traço (DE CARLI et al., 2006).

Figura 3 – Molécula de ácido fítico



Fonte: Adaptada de <http://www.pt.wikipedia.org>

Dentre os polifenóis, os taninos são os mais importantes, pois agem através da formação de complexos entre os grupos hidroxila dos componentes fenólicos e a molécula de ferro, tornando-o indisponível para absorção (LYNCH, 1997).

Existem três estratégias para conter a ação dos inibidores da absorção de ferro: adição de ácido ascórbico ou o sal sódio do EDTA, junto com o composto de ferro; adição de um dos fortificantes que protegem o mineral dos agentes inibidores da absorção, como NaFeEDTA, bisclcinato de ferro e ferro heme; ou a degradação ou remoção do ácido fítico (HURRELL, 2002).

3.1.6 Determinação da biodisponibilidade de ferro

A biodisponibilidade de minerais presentes em alimentos e dietas tem sido determinada por métodos *in vitro* e *in vivo* e, segundo Bueno (2008), para o ferro, existe correlação significativa entre os métodos.

Os métodos *in vitro* reproduzem as condições do sistema digestório humano e são capazes de prever os mecanismos de absorção de nutrientes (BUENO, 2008). Já a biodisponibilidade *in vivo* é a razão entre a concentração do nutriente disponível endogenamente, determinada por ensaios biológicos, sobre a concentração total do nutriente no alimento (MOURÃO et al., 2005).

3.1.7 Recomendações diárias de ferro

Ingestão Diária Recomendada (IDR) é a quantidade de proteína, vitaminas e minerais que deve ser consumida diariamente para atender às necessidades nutricionais da maior parte dos indivíduos e grupos de pessoas de uma população sadia (BRASIL, 2005).

O ferro, ao contrário de outros minerais, é mantido ou regulado em indivíduos adultos pela quantidade absorvida, aproximadamente, igual à perda (HALLBERG; HULTHEN, 2000). Para a manutenção do equilíbrio, a IDR para indivíduos não deficientes varia de acordo com a idade e o sexo de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 - Recomendação diária de ferro

Recomendação diária (mg)	
Lactentes	
0 – 6 meses	0,27
7 – 11 meses	9,0
Crianças	
1 – 3 anos	6,0
4 – 6 anos	6,0
7 – 10 anos	9,0
Adulto	
Mulheres gestantes	27,0
Mulheres lactantes	15,0

Fonte: ANVISA (2005)

A Tabela 2 descreve as necessidades totais de ferro em função da faixa etária (WHO, 2001).

Tabela 2 - Necessidade total de ferro segundo gênero e grupo etário

Grupos	Idade (anos)	Necessidade total de ferro (mediana em mg/dia)¹
Crianças	0,5 – 1	0,27
	1 – 3	11,0
	4 – 6	7,0
	7 – 10	10,0
Homens	11 – 14	8,0
	15 – 17	11,0
	Acima de 18	8,0
Mulheres	11 – 14*	15,0
	11 – 14	18,0
	15 – 17	18,0
	Acima de 18	8,0
Mulheres pós-menopausa		27,0
Nutrizes		15,0

Fonte: WHO (2010)

NOTA: *meninas de 11 a 14 anos antes da menarca; ¹necessidades totais para crescimento, perdas basais e, em mulheres, perdas menstruais.

O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria recomenda doses mais elevadas no primeiro ano de vida para recém-nascidos com baixo peso extremo: < 1000 g, 4 mg de ferro elementar/kg/dia; 1000–1500 g, 3 mg de ferro elementar/kg/dia. Na literatura podem-se encontrar ainda outras propostas de profilaxia, como a administração de 20 mg de ferro elementar em cada litro de água existente nas talhas utilizadas pelas instituições, por exemplo creches (ALMEIDA, 2000).

A prevenção da anemia carencial ferropriva é extremamente importante, visto que representa a carência nutricional mais prevalente em nosso meio e que a instalação da doença determina a ocorrência de efeitos deletérios a curto e longo prazo (SPB, 2007).

3.2 MEDICAMENTOS

Define-se medicamento como agente destinado a diagnóstico, tratamento, cura ou prevenção de doenças em seres humanos ou animais (ANSEL, 2007). Os medicamentos são compostos por substâncias ativas e excipientes.

A substância ativa é conhecida como fármaco, palavra erudita de origem grega (pharmakon) e que significa veneno ou remédio. É ele o responsável pela ação terapêutica, e também, pelas reações adversas dos medicamentos (BALBANI, 2006).

Os excipientes são compostos que não possuem efeito terapêutico, são usados para garantir a estabilidade e as características físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos. Eles preservam os medicamentos de microrganismos e os tornam adequados ao consumo por um período maior de tempo, além de torná-los palatáveis, favorecendo a adesão ao tratamento (BALBANI, 2006).

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente; ao contrário, fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais com funções variadas e específicas. Com o uso seletivo desses agentes não medicinais, denominados excipientes farmacêuticos, resultam formas farmacêuticas de vários tipos (ANSEL, 2000). De acordo com Balbani (2006) os excipientes solubilizam, suspendem, espessam, diluem, emulsificam, estabilizam, conservam, colorem, flavorizam e possibilitam a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes.

A escolha criteriosa dos excipientes a empregar depende, principalmente, das propriedades físicas dos fármacos, não se devendo esquecer as eventuais incompatibilidades químicas e farmacológicas que podem originar.

Na preparação dos comprimidos, normalmente são acrescentados diluentes para aumentar o volume da formulação, aglutinantes para promover aderência das partículas, pós antiaderentes, deslizantes e lubrificantes para facilitar o fluxo e evitar à adesão as ferramentas de compressão, agentes desintegrantes para promover sua desagregação depois da administração e revestimentos para melhorar a estabilidade, o controle da desintegração e a aparência (MOURA, 2001).

Os medicamentos devem apresentar três características principais:

- **EFICÁCIA:** O efeito terapêutico esperado;

- **SEGURANÇA:** isenção de efeitos adversos inesperados, determinada por ensaios farmacológicos e toxicológicos;
- **BIODISPONIBILIDADE:** a capacidade de atingir a circulação geral ou ser absorvido em quantidade e com a rapidez adequada.

As especialidades farmacêuticas podem ser comercializadas sob as mais diferentes formas farmacêuticas. Entre as mais comuns, tem-se: pós, comprimidos, drágeas, emulsões e suspensões (KOROLKOVAS, 1988).

De acordo com Melo (2006), no início do século XIX boa parte dos medicamentos eram remédios de origem natural, de estrutura química e natureza que ainda não eram conhecidas. A partir de 1940, deu-se início a introdução de novos fármacos, que possibilitaram à população a cura para enfermidades que até então eram fatais, sobretudo no campo das doenças infecciosas.

Todos os medicamentos são capazes de produzir efeitos adversos e benéficos, sendo que mesmo os efeitos adversos estão relacionados com a ação farmacológica principal do fármaco.

Os efeitos adversos podem ocorrer de maneira previsível quando o fármaco é ingerido em dosagens excessivas, como por exemplo, hepatotoxicidade, zumbido no ouvido ou ototoxicidade. Além disso, podem ocorrer efeitos adversos imprevisíveis, não relacionados com a ação farmacológica principal do fármaco, como por exemplo, na anemia aplástica, na anafilaxia e na síndrome óculo mucocutânea, as reações alérgicas também são formas muito comuns de reações adversas aos medicamentos (RANG, 2008).

3.2.1 Princípio ativo utilizado na pesquisa

O princípio ativo avaliado foi o sal Sulfato Ferroso hidratado, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que possui 20% de ferro elementar. Administrado por via oral é a preparação de ferro de menor custo, constituindo o tratamento de escolha da deficiência do ferro. Os sais ferrosos são absorvidos cerca de três vezes mais do que os sais férricos, e a diferença torna-se ainda maior com doses elevadas. (QUEIROZ; TORRES 2000).

Menos de 5% do íon férrico é absorvido e sabe-se que a presença de alguns alimentos reduz sua biodisponibilidade. Após a absorção, o íon ferroso é oxidado á íon

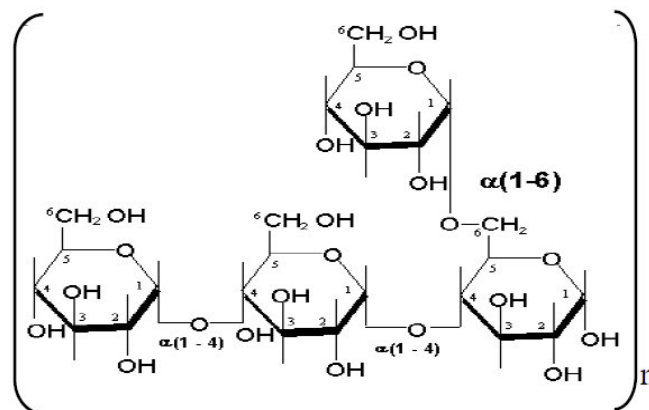
férrico e transportado pela proteína plasmática transferrina, que possui dois locais de ligação para o íon férrico (QUEIROZ; TORRES 2000).

3.2.2 Alguns excipientes constituintes das formas farmacêuticas

3.2.2.1 Amido de milho

O amido de milho (Figura 4) é obtido a partir do endosperma dos grãos de milho. É utilizado como agente espessante em alimentos a base de líquidos. Na indústria farmacêutica o amido é usado como um excipiente, principalmente, em formulações sólidas de via oral onde é utilizado como aglutinante. Em formulações de comprimidos, uma pasta de amido é preparada e usada numa concentração de 5-20% m/m. Como desintegrante em comprimido é utilizado em concentrações que variam de 3-15% m/m (RAYMOND, 2006).

Figura 4 – Estrutura Química do amido.



Fonte: rocities.com

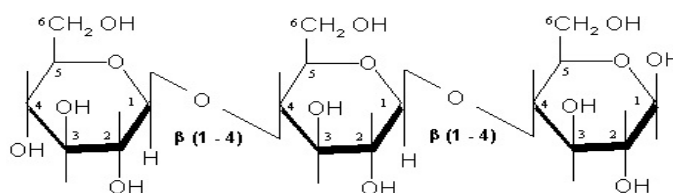
3.2.2.2 Celulose Microcristalina

A celulose microcristalina (Figura 5) é o polissacarídeo mais encontrado na natureza e de larga aplicação industrial. Mesmo cuidadosamente purificada, a celulose

apresenta um pequeno número de grupos carboxílicos que podem ser formados pela oxidação dos grupos aldeído na extremidade terminal de cada cadeia (FIESER, 1956).

A celulose microcristalina é amplamente utilizada em produtos farmacêuticos como diluente e aglutinante de comprimidos e cápsulas e também como ligante em granulação por via úmida para compressão direta, na proporção de 5 a 20 %. Além disso, é utilizado como desintegrante em comprimidos em proporções que vão de 5 a 15 % (RAYMOND, 2006).

Figura 5 – Estrutura Química da celulose microcristalina



Fonte: Spectral Database for Organic Compounds.

Mesmo sendo um composto estável, a celulose microcristalina é higroscópica, incompatível com agentes oxidantes fortes, insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos (FERREIRA, 2000).

3.2.2.3 Dióxido de Titânio

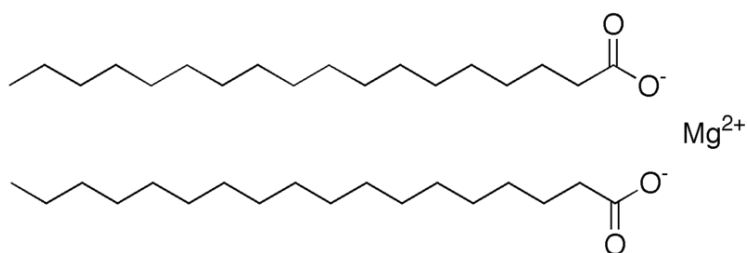
O dióxido de titânio (TiO_2) é uma substância com uma vasta aplicação e pode ser utilizado na indústria de alimentos, cosméticos, plásticos e na indústria farmacêutica. Funde aproximadamente a 1855°C e em formulações farmacêuticas é utilizado como pigmento branco com a função de agente de revestimento em cápsulas e comprimidos (CUYA, 2004).

O dióxido de titânio pode ocorrer de três formas cristalinas: rutilo e anatásio. Dessas o rutilo é a forma mais estável termodinamicamente e a mais comercializada. O fator que causa a estabilidade térmica é a forte interação entre o íon titânio e os íons de oxigênio, porém em contato com energia radiante os íons titânio podem perder oxigênio, por isto deve ser armazenado em local fresco, seco e protegido da luz (RAYMOND, 2006).

3.2.2.4 Estearato de Magnésio

O estearato de magnésio (Figura 6), cuja fórmula empírica é $C_{36}H_{70}O_4Mg$ e massa molecular $591,3 \text{ g mol}^{-1}$ é um produto muito utilizado em cosméticos, alimentos e em formulações farmacêuticas, sendo o lubrificante mais utilizado nos processos de compressão direta (LACHMAN, 2001). A concentração usual é de 0,25 a 5,0% e para o uso em cápsulas recomenda-se uma concentração menor na faixa de 0,25% a 1,0% (FERREIRA, 2008).

Figura 6 – Estrutura Química do estearato de magnésio

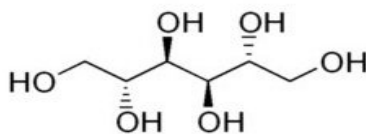


Fonte: Spectral Database for Organic Compounds.

3.2.2.5 Manitol

O manitol (Figura 7) é bastante utilizado em formulações farmacêuticas com a função de diluente numa proporção de (10-90 % m/m) e tem especial importância uma vez que não é higroscópico e assim pode ser utilizado junto com princípios ativos sensíveis a água (RAYMOND, 2006).

Figura 7 – Estrutura Química do Manitol.

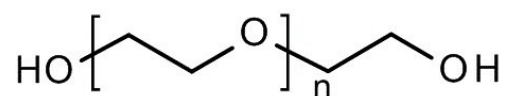


Fonte: Spectral Database for Organic Compounds

3.2.2.6 Polietilenoglicol

Os polietilenoglicóis (Figura 8) possuem fórmula química $H(OCH_2CH_2)_nOH$. São utilizados como aglutinantes na formulação de comprimidos de ação prolongada. São muito utilizados também para aumentar a solubilidade aquosa ou dissolução de fármacos pouco solúveis (RAYMOND, 2006).

Figura 8 – Estrutura Química do polietilenoglicol.



Fonte: Spectral Database for Organic Compounds.

3.3 ANÁLISE TÉRMICA

Define-se Análise Térmica como um “conjunto de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto essa substância é submetida a um programa de temperatura controlado e sob uma atmosfera específica” (WENDLANDT, 1986).

Para uma técnica ser considerada termoanalítica é preciso que envolva a medida de uma propriedade física em função do tempo ou da temperatura, executada sob um programa de temperatura controlado (WENDLANDT, 1986).

O uso das técnicas termoanalíticas no estudo de fármacos teve início em 1963, quando Wendlant e Hoiberg (BUCCI, 2000; MACÊDO, 2000) estudaram alguns ácidos orgânicos através da Análise Térmica Diferencial (DTA). Nesse mesmo ano, Montagut e colaboradores (WENDLAND,1963) estudaram a dipirona e mencionaram a possibilidade da aplicação de TG e DTA no estudo quantitativo.

Estudos sobre a aplicação das técnicas de Análise Térmica, principalmente a Termogravimetria (TG), a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Análise Térmica Diferencial (DTA) no controle de qualidade de medicamentos, sejam eles princípios ativos ou excipientes, têm despertado o interesse de muitos pesquisadores (MOARGOMENOU-LEONIDOPOULOU, 1970; WENDLANDT et al, 1974; BARK e GREENHOW, 1992; BURNHAM, 2002).

A partir do início da década de 90, foi verificado um crescente interesse no estudo de fármacos através das técnicas termoanalíticas, tais como TG e DSC. Nesse sentido, vários trabalhos envolvendo medicamentos estão sendo desenvolvidos por pesquisadores de todo o mundo, principalmente pela facilidade na determinação de parâmetros cinéticos, os quais irão contribuir para as informações sobre a estabilidade térmica e procedimento de armazenamento desses fármacos (VYAZOVKIN e GORIYACHKO, 1992; FINI et al, 1999; BURNHAM et al, 2000; DARMIAN et al, 2001; TOSCANO et al, 2004, MARTINS e ARAUJO, 2003).

As vantagens da Análise Térmica são muitas, podendo ser destacadas: necessidade de uma pequena quantidade de amostra para a realização dos ensaios, fácil preparação da amostra e sua aplicabilidade em diversas áreas (alimentícia, catálise, cerâmica, engenharia civil, farmacêutica, inorgânica, orgânica, petroquímica, polímeros,

vidros e outros). No entanto, há algumas desvantagens como o custo relativamente alto dos equipamentos.

Atualmente as técnicas termoanalíticas mais utilizadas são:

- Termogravimetria (TG);
- Análise Térmica Diferencial (DTA);
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC);
- Análise Termomecânica (TMA);
- Termoluminescência (TL).

Algumas dessas técnicas, quando acopladas a outros sistemas, propiciam um melhoramento na caracterização dos produtos gasosos liberados (DOLLIMORE et al., 1984; FLYNN, 1992; FERNÁNDEZ e SÁNCHEZ, 2003; FARIAS et al., 2002). Podemos citar entre eles: Termogravimetria - Espectrometria de Massa (TG-MS); Termogravimetria-Cromatografia à Gás e Espectrometria de Massa (TG-CG-MS), etc.

Wendlant (1986) destaca três critérios que devem ser seguidos para uma técnica ser aceita como termoanalítica:

- Uma propriedade física deve ser medida;
- A medida deve ser expressa, direta ou indiretamente em função da temperatura ou do tempo;
- A medida deve ser feita utilizando um programa de temperatura controlada.

Além disso, a termogravimetria pode ser utilizada como uma técnica para síntese de novas substâncias, uma vez que durante a decomposição térmica da amostra ocorre à formação de produtos intermediários.

Existem vários fatores que podem influenciar nos resultados das análises, assim como em qualquer outra técnica instrumental; neste caso os fatores que afetam a natureza, precisão e exatidão dos resultados, podem ser devidos a: fatores instrumentais (razão de aquecimento, atmosfera do forno, composição do porta-amostra (platina, alumina, alumínio, etc) e geometria do porta-amostra) e características da amostra (natureza e quantidade da amostra, empacotamento, condutividade térmica, granulometria etc) (WENDLAND, 1986).

Segundo Giolito, Ionoshiro (1988) e Silva (2004), algumas das muitas aplicações da análise termogravimétrica são:

- Verificação da estabilidade térmica da substância;
- Definição da estequiometria;
- Determinação da composição e estabilidade térmica dos compostos intermediários;
- Determinação dos parâmetros cinéticos de reação e cristalização;
- Umidade da amostra.
- Diagrama de fases;
- Transições vítrea e fusão.

Com todas essas aplicações, Vogel (1992) ainda destaca três aplicações da termogravimetria que tem importância particular para o químico analista:

- Determinação da pureza e da estabilidade térmica de padrões primários e padrões secundários;
- Investigação das temperaturas corretas de secagem e forma de pesagem para análise gravimétrica;
- Determinação da composição de misturas complexas.

A Figura 9 mostra um esquema representativo de um analisador térmico (MATOS; MACHADO, 2009).

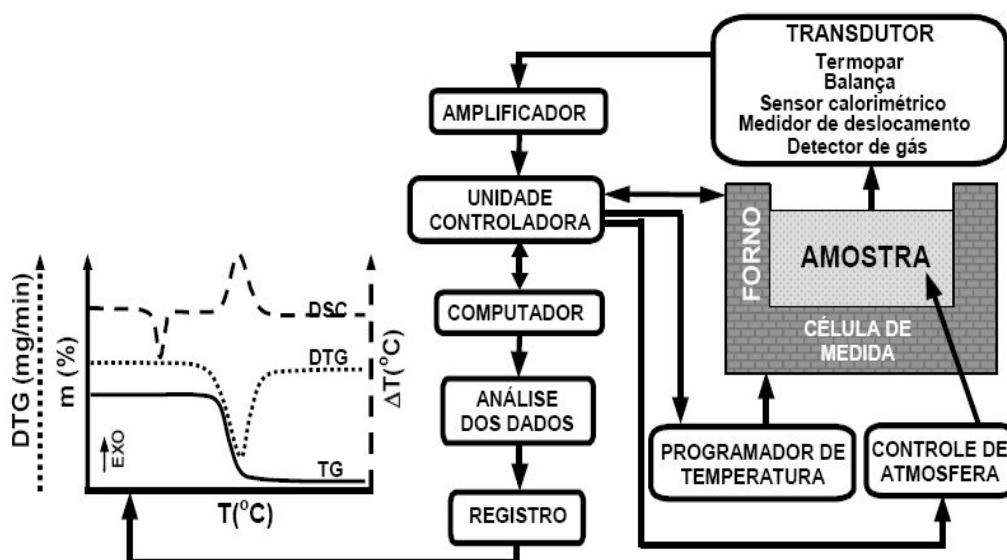


Figura 9 - Esquema Representativo de um Analisador Térmico.

Fonte: J.R.MATOS, 2009.

A Análise Térmica tem sido utilizada em várias áreas, dentre as quais pode-se destacar: polímeros, produtos farmacêuticos, gêneros alimentícios, cerâmicos, produtos biológicos, além de materiais orgânicos e inorgânicos (OZAWA, 2000).

3.3.1 Termogravimetria e Termogravimetria Derivada (TG/DTG)

Na termogravimetria a variação de massa da amostra (perda ou ganho de massa) é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura (GIOLITO, 1988).

As mudanças de massa da amostra são monitoradas através de uma termobalança que permite a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, a proporção que a mesma está sendo aquecida ou resfriada (WENDLANT, 1986). Os resultados podem ser apresentados em formas de curvas termogravimétricas, nas quais se observa a modificação de massa em função da temperatura ou do tempo (VOGEL, 1992).

A curva termogravimétrica derivada (DTG) é a primeira derivada da curva TG. Na DTG a variação da massa em relação ao tempo, dm/dt , é medida como uma função do tempo, ou ainda a variação de massa com a temperatura, dm/dT , é registrada como uma função da temperatura (MOURA, 2001).

Na curva DTG são obtidos picos cujas áreas são proporcionais à variação de massa total da amostra. A curva DTG traz as mesmas informações que a TG, porém é possível separar reações sobrepostas. Pode-se então obter as temperaturas correspondentes ao início e ao final da reação com maior exatidão e também calcular a variação de massa no caso de sobreposição de reações, já que na curva TG torna-se difícil localizar o início e o final da reação (VOGEL, 1992).

3.3.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial (DTA) visa a medida contínua das temperaturas da amostra e de um material de referencia inerte termicamente. Essas medidas são diferenciais, por registrar a diferença entre a temperatura da referencia e a da amostra, em função da temperatura ou do tempo (IONASHIRO, 2004).

Na Análise Térmica Diferencial, a amostra a analisar e um material inerte de referência são aquecidos ou resfriados linearmente em relação ao tempo. Se houver reação, observa-se uma diferença de temperatura, ΔT , entre a amostra e a referência. Assim, por exemplo, quando ocorre uma mudança endotérmica como fusão ou desidratação, a amostra fica em uma temperatura mais baixa do que a do material de referência (MENDHAM, 2002).

Os equipamentos utilizados na DTA são basicamente formados de forno, termopares, cadinhos e um sistema de fluxo de gás. O cadinho utilizado na DTA geralmente é composto de alumina e encaixado em uma haste bifurcada, fazendo-se assim a separação entre o cadinho que contém a referência e o cadinho da amostra.

A DTA é considerada uma técnica qualitativa. Embora seja capaz de medir as temperaturas nas quais ocorrem várias alterações, essa técnica não mede a energia associada com cada evento (SKOOG, 2009). Pode ser aplicada em reações de catálise, análise de copolímeros e blendas, para determinação de condutividade térmica de amostras. Na área farmacêutica pode ser utilizada para controle de qualidade de medicamentos, análise de estabilidade térmica, ou seja, há uma gama de aplicações nas quais se pode utilizar a Análise Térmica Diferencial (RODRIGUES; MARCHETTO, 2006). A Análise Térmica Diferencial é considerada menos sensível que a DSC, por não se tratar de um calorímetro.

3.3.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica de análise na qual se mede a diferença de energia liberada ou fornecida entre a amostra e um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a amostra e a referência são submetidas a uma programação de temperatura (MATHKAR, 2009).

É um método rápido para obter informações confiáveis sobre a compatibilidade entre os componentes da formulação química por meio das variações nos picos de temperaturas endotérmicos e/ou exotérmicos ou valores relevantes nos valores de entalpia, onde o fármaco e os sistemas binários (fármaco-excipiente) são aquecidos e os seus eventos térmicos são monitorados em função do tempo ou a temperatura, enquanto a temperatura é programada em uma atmosfera especificada. Conseqüentemente, a

temperatura e a energia associada com os eventos, como a fusão, oxidação e reações de redução, transição vítrea, ebulição, sublimação, decomposição, cristalização podem ser avaliados (WENDLANDT, 1985; GIRON, 1990).

Ela tem como vantagens o uso de quantidades reduzidas de amostra, rapidez e permite a obtenção das informações necessárias para a determinação dos parâmetros cinéticos de uma reação (SILVA et al, 2008).

Apesar das inúmeras vantagens, o DSC apresenta limitações. Resultados obtidos em altas temperaturas, não reproduzem a real situação do fármaco na formulação. Assim, a interpretação dos dados obtidos por DSC deve ser criteriosa e técnicas complementares, tais como espectroscopia no infravermelho ou difração de raios X podem ser úteis para evitar conclusões enganosas (SOUZA, 2008).

3.4 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

A espectrometria de absorção na região do infravermelho tem sido amplamente utilizada na identificação de substâncias. O espectro de infravermelho é característico da molécula como um todo, no entanto, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem com mais ou menos a mesma frequência, o que possibilita ao profissional elucidar a estrutura da molécula (SILVERSTEIN, 2006).

A região espectral que corresponde ao infravermelho compreende a radiação com números de onda no intervalo de aproximadamente 15000 a 10 cm^{-1} .

Do ponto de vista da aplicação comum dos instrumentos empregados, o espectro infravermelho é dividido em infravermelho próximo (NIR) com número de onda entre 15000 a 4000 cm^{-1} , médio (MID) entre 4000 a 400 cm^{-1} , e distante (FAR) entre 400 a 10 cm^{-1} (SKOOG, 2002).

Para as regiões do infravermelho, em geral, é possível realizar medidas de amostras em todos os estados e formas, como, gases, líquidos, sólidos, sistemas binários e terciários (COATES, 1999).

As principais aplicações do infravermelho encontram-se na análise quantitativa de materiais industriais e agrícolas e no controle de processos, destacando as aplicações farmacêuticas, além de constituir uma ferramenta valiosa para a identificação de grupos funcionais. O infravermelho médio é a região do espectro onde se encontra o maior

número de aplicações para a análise qualitativa de compostos orgânicos. Vários grupos funcionais absorvem na região do infravermelho próximo (NIR), entretanto apresentam absorções menos intensas quando comparadas as absorções no MID. Já a região do infravermelho distante (FAR) tem uso limitado devido às limitações instrumentais, pois são poucas as fontes para este tipo de radiação (BURNS; CIURCZAK,2001).

A espectroscopia na região do infravermelho é utilizada para pesquisa na área farmacêutica para a identificação de fármacos, análise de pureza de amostras, investigação estrutural, cristalinidade, interações entre fármacos e excipientes, entre outras aplicações (KALINKOVA, 1999). Wargo e Drenner (1996) sugerem o emprego da espectroscopia na resolução de problemas de cristalinidade, identidade, qualidade de matérias primas, detecção da degradação de fármacos, determinação de homogeneidade, validação de misturas de pós, análise de produtos parenterais, polimorfismos e interação fármaco-excipiente.

O baixo custo dos equipamentos, a simplicidade e rapidez para aquisição dos espectros tornam esta técnica de importância incontestável (KALINKOVA, 1999).

A combinação da espectroscopia na região do infravermelho e a difração de raios X são utilizadas com grande êxito para comprovar as interações entre fármacos, excipientes e sistemas binários fármaco-excipientes (GUYOT et al.,1995, VANDELI et al., 1995, BUYUKTINKIN; BUYUKTINKIN;RYTTING, 1996). Normalmente a espectroscopia na região do infravermelho antecede a técnica de difração de raios X. As alterações observadas nos espectros de infravermelho como o surgimento de novas bandas, ampliação ou alterações na intensidade ou posição das bandas, observadas em relação ao espectro original devem ser associadas com as alterações nos difratogramas obtidos em condições semelhantes (KALINKOVA, 1999).

3.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS - X (DRX)

Os raios X são radiações eletromagnéticas de mesma natureza que a luz visível, porém, situados entre os raios gama e raios ultravioleta no espectro eletromagnético, abrangendo a faixa de comprimento de onda entre $0,1\text{\AA}$ a cerca de 700\AA . (CASTRO, 2007). Quando emitidos por tubos de raios X ou por uma fonte radioativa, os raios X excitam os elementos constituintes, os quais, por sua vez, emitem linhas espectrais com

energias características do elemento e cujas intensidades estão relacionadas com a concentração do elemento na amostra (BOUMANS; KLOCKENKÄMPER, 1989).

A técnica de difratometria do pó foi, primeiramente, citada por Hull em 1919, entretanto, apenas em 1938 tornou-se rotineira para a identificação dos materiais policristalinos (CASTRO, 2007).

A principal aplicação da difração de raios X refere-se à identificação de compostos cristalinos. Os planos de difração e suas respectivas distâncias interplanares, bem como as densidades de átomos (elétrons) ao longo de cada plano cristalino, são características específicas e únicas de cada substância cristalina, da mesma forma que o padrão difratométrico por ela gerado (equivalente a uma impressão digital).

Os ângulos de difração característicos e as intensidades dos picos são os resultados diretos das diferentes estruturas cristalinas. Os padrões de difração que apresentam posição e intensidades de picos bem definidos são importantes não somente para a sua identificação, mas também, para determinação da estrutura cristalina da amostra (CASTRO, 2007).

Para a identificação das fases cristalinas o espectro de difração de raio X - o difratograma - é comparado com o padrão de difração do respectivo material em relação à presença de três linhas de difração de maior intensidade, permitindo uma melhor identificação da composição e estrutura cristalina apresentadas por este material (CASTRO, 2007).

Um banco de dados contendo informações cristalográficas e algumas propriedades de compostos cristalinos é mantido e continuamente atualizado pelo ICDD (International Center for Diffraction Data), com sede nos EUA. Atualmente são disponíveis informações referentes a mais de 70000 compostos cristalinos (PHADNIS, 1997).

O método de difração de pó consiste em um método simples e direto que permite a identificação do fármaco, sem tratamento prévio, além disso, fornece informações de polimorfos, estado de solvatação e grau de cristalinidade (PHADNIS, 1997).

As vantagens da difratometria de raios X na caracterização de sólidos policristalinos são a capacidade de caracterização de substâncias e indicar o estado de combinação química dos elementos presentes no material, aliado as propriedades não-destrutivas, rápida e de baixo custo (ARMELIN et al., 1992; CASTRO, 2007).

3.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR NA REGIÃO UV-VISÍVEL (UV)

A espectrofotometria na região do visível é um dos métodos analíticos mais usados nas determinações analíticas em diversas áreas. É aplicada para determinações de compostos orgânicos e inorgânicos, como, por exemplo, na identificação do princípio ativo de fármacos. Este fato pode ser explicado pelo baixo custo e pela praticidade da técnica quando comparada a outras. Quando um composto é analisado por espectrofotometria ele absorve luz, essa absorção é o que irá determinar sua concentração, pois a absorbância medida é diretamente proporcional a concentração. Assim, de acordo com a lei de Beer, que é a base matemática para medidas de radiação (HARRIS, 2005).

$$A = \varepsilon b c$$

Onde: ε é absorvidade da amostra;

b é o caminho óptico percorrido;

c é a concentração da amostra.

A absorção molecular pode ser realizada na região do visível, infravermelho e ultravioleta. As análises na região do visível são chamadas colorimétricas, isto porque quando a luz é transmitida através do composto a porção que é absorvida é característica de sua cor. Quando o composto não possui cor suficiente para ser distinguível de outras substâncias é necessária a ocorrência de uma reação química com um reagente seletivo, para formação de um complexo intensamente colorido (HARRIS,2005).

A leitura é realizada por equipamentos conhecidos como espectrômetros. A característica mais importante dos espectrofotômetros é a seleção de radiações monocromáticas, o que possibilita inúmeras determinações quantitativas regidas pela Lei de Beer. Quando a região espectral usada é a ultravioleta/visível, são necessários componentes óticos de quartzo e detectores altamente sensíveis capazes de detectar radiações nessa extensa faixa espectral em que atua o instrumento. Os espectrofotômetros, em geral, contêm cinco componentes principais: fontes de radiação, monocromador, recipientes para conter as soluções, detectores e indicadores de sinal (HARRIS,2005).

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na literatura encontram-se diferentes técnicas envolvendo determinação de ferro em medicamentos e alimentos. A seguir são destacadas algumas

Khuhawar e Lanjwani (1994), com o objetivo de verificar a alta performance da técnica detectaram ferro (II) por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando uma coluna Microsorb[®]_{C18}, uma fase móvel de metanol:água:acetonitrila (60:39:1) ao qual foi verificado em comprimento de onda de 270 nm. Através deste procedimento, além do ferro (II) quantificaram cobalto (II), cobalto (III) em preparações farmacêuticas.

Zareba e Hopkala (1995), determinaram ferro em polivitamínicos por espectrofotometria na região do visível variando o comprimento de onda entre 490 à 600 nm. Desta forma quantificou-se o ferro através das reações que o mesmo sofreu com derivados do Pirocatecol.

Khuhawar e Lanjwani (1998a), também determinaram o ferro (II) por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando uma coluna C₁₈, uma fase móvel de metanol:água:acetonitrila (80:18:2) e comprimento de onda de 270 nm. Foi quantificado ferro, cobalto, cobre e platina em preparações farmacêuticas utilizando reagente complexante salicilaldeído tetrametiletilenodiamina (BIS).

Staden e Matoetoe (1998b), determinaram vestígios simultâneos de ferro em seus diferentes estados de oxidação (Fe^{+2} e Fe^{+3}) em amostras de vinhos e água da torneira por voltametria de pulso diferencial com redissolução anódica em um fluxo contínuo utilizando um eletrodo de carbono vítreo. A diferenciação entre Fe^{+2} e Fe^{+3} foi possível a partir da escolha adequada do eletrólito suporte (pirofosfato de sódio), sendo possível à formação de complexos de pirofosfato, verificaram-se os potenciais de pico de -0,8 e 0,5 V para o Fe^{+2} e Fe^{+3} , respectivamente. Os resultados foram comparados com os obtidos por métodos espectrofotométricos e desta forma validaram a técnica.

Karpinska e Kulikowska (2002), quantificaram zinco (II), manganês (II) e ferro (II) em preparações farmacêuticas também por espectrofotometria na região do visível utilizando os respectivos comprimentos de onda 499, 539 e 537 nm. A detecção do ferro (II) foi feita a partir da intensa coloração apresentada na solução devido à reação do ferro (II) com reagente cromogênico 4-(2-piridilazo) e resocinol (PAR).

Tesfaldet et al. (2004), assim como já citado por outros autores, também quantificou ferro (II) e ferro total em produtos farmacêuticos utilizando espectrofotometria na região do visível em um comprimento de onda de 512 nm. A detecção se deu a partir da formação de complexo de cor característica devido à reação do ferro (II) com 1,10-fenantrolina.

Mytides et al. (2006), quantificaram ferro (II) e ferro (III) em preparações farmacêuticas através da cromatografia líquida, utilizando uma coluna Novapack RP-C₈, fase móvel acetonitrila e solução tampão (35:65) + 1% Trietilamina. O comprimento de onda usado foi de 318 nm e 552 nm, respectivamente. A quantificação se deu através do complexo de inclusão entre Terpy e ciclodextrinas.

Ceni (2009) determinou bisglicinato de ferro em preparações farmacêuticas comercializados na forma de cápsulas e líquida, com o objetivo de validar métodos analíticos para o controle qualitativo e quantitativo, esta identificação e caracterização foi realizada através da determinação das características físicas, solubilidade, espectrofotometria na região do infravermelho (IV), reações específicas e espectroscopia de Mössbauer. Na determinação quantitativa utilizou os métodos de espectrofotometria na região do visível (UV) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLEA), a fim de validar o método. Através dos resultados estatísticos foi verificado que as técnicas mostraram-se satisfatórias.

Como nova alternativa, muitos trabalhos têm sido desenvolvidos envolvendo as técnicas termoanalíticas tanto na área de fármacos, como também em outras áreas, mostrando que a análise térmica é útil para o controle de qualidade, na quantificação de substâncias ativas e em estudos de estabilidade e compatibilidade.

Porém, não foram encontrados artigos que fizeram uso da termogravimetria para determinação de ferro em formas farmacêuticas. Entretanto, a literatura apresenta alguns trabalhos relativos à determinação de ferro em minerais utilizando-se desta técnica. Abaixo estão listados alguns trabalhos envolvendo as técnicas termoanalíticas.

Wheeler et al. (1955), estudaram o processo de desidratação do sulfato ferroso hepta-hidratado. Utilizando um analisador térmico acoplado a um espectrômetro de massa, sob vácuo a 40 °C, os resultados mostraram a desidratação de forma contínua e uma suave perda de massa, obtendo-se um produto final mono-hidratado.

Pannetier et al. (1964) e Safiullin et al. (1968), determinaram por termogravimetria (TG) a temperatura de decomposição do $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, que inicia-se entre 285 e 288 °C, ocorrendo por desidratação do $\text{FeSO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ sob atmosfera inerte. E através da Difração de Raios X (DRX) observaram a formação de um intermediário $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ numa faixa de temperatura entre 618 e 687 °C, respectivamente. Além desta formação, foi observado que o $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ se decompõe em Fe_2O_3 em uma faixa de temperatura de 768 e 755 °C, ao qual esta formação foi confirmada pelos cálculos termodinâmicos.

Gallagher et al. (1970), mostrou através de um Analisador Térmico acoplado a um Espectrômetro de Massas que a desidratação do $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ocorreu por volta 250 °C. Também foi observado a formação de um intermediário sob atmosfera de nitrogênio, $\text{Fe}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ formado na faixa de temperatura entre 475 e 575 °C.

Huuska (1976) verificou por Termogravimetria (TG/DTA) e DRX, a desidratação do sulfato ferroso hexa-hidratado que ocorre em 220 °C tanto sob atmosfera inerte como de CO, onde observou assim como os autores anteriores a formação do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ como produto intermediário.

Pelovski et al (1996), estudaram a decomposição térmica do sulfato ferroso mono-hidratado em atmosfera oxidante. Com base nos resultados termogravimétricos, análise de raio-X e espectroscopia de Mossbauer, observou-se duas fases para a oxidação de ferro e sugeriu-se a formação de produtos intermediários, como o FeOHSO_4 e $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_2$. Além de novos mecanismos para decomposição do sulfato ferroso em atmosfera oxidante, considerando o efeito da pressão parcial desses componentes gasosos.

Kanari et al. (1999), estudaram cuidadosamente a cinética de desidratação do $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ pelas isotermas e não isotermas, além de experimentos por DTA e TG sob atmosfera neutra e oxidante. Foram propostas a sequências de desidratação para o sulfato ferroso hepta-hidratado em cristais com 2, 3 e 1 moles de água, removidos a temperatura de 70, 95 e 245 °C, respectivamente. O produto final da decomposição térmica de sulfato de ferro foram bem identificados como magnetita Fe_2O_3 com a sua cor avermelhada típica.

Thomas et al. (2003), estudaram a decomposição da pirita FeS_2 , íons ferro (Fe^{+2} e Fe^{+3}) no sulfato hepta-hidratado, utilizando um Espectrômetro de Massas acoplado

a um Analisador Térmico. Por Espectroscopias de massa, eles confirmaram o mecanismo de decomposição de duas etapas do FeSO_4 com a formação de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ como produto intermediário.

Masset et al. (2006), estudaram a decomposição térmica do $\text{FeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ verificando as impurezas nas amostras de minerais utilizando, também, um Espectrofotômetro de Massas acoplado a uma termobalança sob atmosfera inerte, verificando cinco etapas de decomposição térmica e identificando apenas um composto intermediário $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ e o produto final como Fe_2O_3 .

Sárka et. al. (2009a) determinaram carbonato de cálcio em açúcar por termogravimetria. Para a análise foi utilizada uma amostra de açúcar Mezirici Checa. Para a determinação do CaCO_3 foi utilizada a última perda de massa da curva TG entre 670-920 °C referente a decomposição do carbonato de cálcio em CaO e CO_2 .

Pereira et. al. (2009b) através da termogravimetria determinou o teor de cálcio em cascas de ovos de galinha e codorna. Os resíduos obtidos a partir da termogravimetria foram caracterizados pela espectroscopia na região do infravermelho e comprovou que eram basicamente constituídos por óxido de cálcio. Para comparação dos resultados foram realizadas análises por Fotometria de Chama e titulação complexométrica mostrando resultados satisfatórios e comprovando a eficácia da Termogravimetria na quantificação de cálcio.

Jänchen e Brettschneider (2011a) estudaram por Termogravimetria (TG/DTA), a decomposição térmica do sulfato ferroso hepta-hidratado próximo as condições dos solos marcianos. Eles observaram que ocorreram três etapas de desidratação, com uma saída de 3, 3 e 1 molécula de água, respectivamente. Este estudo foi considerado importante para futuras missões neste planeta.

Souza et. al. (2011b), quantificaram cálcio em amostras de comprimidos para o tratamento da osteoporose utilizando as técnicas termogravimétricas (TG, DTG, DSC e DTA), além da caracterização por infravermelho com transformada de Fourier e de raios-X padrões de difração de pó. As curvas TG foram usadas para quantificar a percentagem de cálcio. Os resultados termogravimétricos foram consistentes com os dados obtidos por Espectrometria de Emissão Óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), indicando a possibilidade de que estas técnicas podem ser usadas para determinar o cálcio em medicamentos que contêm carbonato de cálcio.

Souza et. al. (2012), determinaram cálcio em comprimidos a base de lactato de cálcio utilizados no tratamento da osteoporose utilizando a termogravimetria (TG) e a espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP / OES) para quantificar o teor de cálcio nesses comprimidos. Os resultados indicaram diferentes temperaturas de decomposição para o carbonato de cálcio e das amostras devido à presença dos excipientes. Os resultados mostraram o teor de cálcio obtido por TG para os comprimidos semelhantes ao descrito por ICP-OES, indicando que a técnica pode ser utilizada para controle de qualidade de medicamentos contendo este fármaco.

5 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

5.1 SELEÇÕES DOS MEDICAMENTOS

Os comprimidos usados como amostras foram adquiridos do comércio local (Tabela 3) e avaliados utilizando a Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG), a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), a Análise Térmica Diferencial (DTA), a Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV), a Difração de Raios-X (DRX) e a Espectroscopia de Absorção Molecular na região UV-visível.

Tabela 3 - Relação das amostras utilizadas na pesquisa, incluindo princípio ativo (mg) e excipientes.

Amostra	Princípio Ativo <i>Sulfato Ferroso</i> <i>mg</i>	Excipientes
FE 1	60	Estereato de magnésio, dióxido de titânio, talco, manitol oral, maltodextrina, polivinilpirrolidona, álcool etílico, dióxido de silício coloidal, goma laca, sacarose, goma arábica, gelatina, polietilenoglicol, corante eritrosina, carbonato de cálcio, clorofórmio, ceras.
FE 2	40	Celulose microcristalina, lactose, povidona, crospovidona, água de osmose reversa, estereato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio, corante amarelo 6 alumínio laca, talco, álcool etílico, acetona, hipromelose/macrogol.
FE 3	50	Celulose microcristalina, lactose, glicolato amido de sódio, água purificada, estereato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, corante azul brilhante laca de alumínio, corante eritrosina laca de alumínio, polietilenoglicol.
FE 4	40	Amido, celulose microcristalina, lactose, povidona, crospovidona, água purificada, estereato de magnésio, polímero do ácido metacrílico, macrogol, dióxido de titânio, corante vermelho laca de alumínio nº 40, corante marron laca de alumínio nº 75, talco, álcool etílico 96°.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Inicialmente pesou-se em uma balança analítica três amostras de cada comprimidos, em seguida separadamente foram pulverizados em gral de ágata, acondicionados em frascos de vidro âmbar e armazenados em dessecador. Posteriormente foram submetidos às análises.

5.3 TERMOGRAVIMETRIA/TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA - (TG/DTG)

As análises foram realizadas no Laboratório de Análise térmica e Eletroquímica (LATEL) do NUPPRAR- UFRN, utilizando-se uma termobalança da SHIMADZU, modelo TGA – 50 (Figura 10), capaz de operar da temperatura ambiente a 1000 °C.

Antes das realizações das análises fez-se o branco no equipamento. As condições para as análises foram às seguintes: Faixa de temperatura de 25 a 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de α -alumina e massas de aproximadamente 7 mg de amostra.

Foram realizadas análises do princípio ativo e da amostra FE1 nas atmosferas de ar sintético e nitrogênio, seguindo os mesmos parâmetros.

Obtiveram-se também curvas termogravimétricas até a temperatura de 500 °C, aos quais os resíduos foram submetidos à técnica de difração de raios-X com o objetivo de identificar os compostos intermediários formados a partir da decomposição térmica das amostras do princípio ativo e comprimidos.

Figura 10 – Equipamento TGA 50, Shimadzu



Fonte: SINC – Instrumentacao Cientifica LTDA.

5.4 ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA)

As análises das amostras dos comprimidos foram realizadas no Núcleo de Petróleo e Energias Renováveis–NUPER da UFRN utilizando um sistema acoplado (TG/DTA) da SHIMADZU modelo DTG 60 (Figura 11), capaz de operar da temperatura ambiente a 1500 °C, nas seguintes condições: Faixa de temperatura de 25 a 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de α -alumina e massas de aproximadamente 7 mg de amostra.

A análise da amostra de sulfato ferroso (princípio ativo) foi realizada no Núcleo de Processamento Primário e Reuso de Água produzida e Resíduo-NUPPRAR utilizando também um sistema acoplado (TG/DTA) da SHIMADZU modelo DTG 60 (Figura 12). Esta análise foi realizada seguindo as mesmas condições, exceto pela utilização da atmosfera de nitrogênio.

Figura 11 – Equipamento DTG 60, Shimadzu



Fonte: SINC – Instrumentação Científica LTDA.

5.5 CALORIMETRIA EXPLORATORIA DIFERENCIAL (DSC)

As análises foram realizadas no Laboratório de Cimentos do Instituto de Química da UFRN utilizando um sistema SHIMADZU modelo DSC 50H (Figura 12), capaz de operar da temperatura ambiente a 725 °C, controlado por um microprocessador e nas seguintes condições: Faixa de temperatura de 25 a 500 °C, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹, cadinho de alumínio lacrado e massa de aproximadamente 2 mg de amostra. A célula calorimétrica

foi calibrada utilizando-se o metal índio de pureza 99,99 % com ponto de fusão 156,4 °C e $\Delta H_{\text{fus.}}$ 6,6 cal g⁻¹.

Figura 12 - Equipamento DSC 50H, Shimadzu.



Fonte: Shimadzu, solutions for science.

5.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

As análises foram realizadas no Laboratório de Membranas e Coloides (LAMECO) do Instituto de Química da UFRN. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de Infravermelho Thermo Nicolet, Modelo Nexus 470 FTIR (Figura 13), utilizando-se pastilhas de KBr. As análises para a detecção dos grupos funcionais foram realizadas na região de 4000 a 400 cm⁻¹.

Figura 13– Equipamento Thermo Nicolet, modelo Nexus 470 FTIR.



Fonte: www.artisan-scientific.com

5.7 DIFRACAO DE RAIOS-X (DRX)

A cristalinidade das amostras dos comprimidos e princípio ativo, como também dos compostos intermediários obtidos a partir da decomposição térmica das amostras a 550 °C e dos resíduos obtidos a 900 °C por termogravimetria foram avaliadas utilizando um Difratorômetro de Raios-X, modelo XDR-6000 da Shimadzu (Figura 14), com uma fonte de radiação de $\text{CuK}\alpha$ e velocidade de varredura de $2\theta \text{ min}^{-1}$. Os difratogramas foram obtidos pelo método do pó no Núcleo de Petróleo e Energias Renováveis–NUP_ER da UFRN.

Figura 14 – Difratorômetro de raios-x, modelo XDR-6000, Shimadzu.



Fonte: www.nepgn.ufrn.br

5.8 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR NA REGIÃO DO VISÍVEL (UV-Visível)

Para análise de Ferro por espectrofotometria de absorção molecular na região do visível preparou-se uma solução de ferro com concentração de 0,004 mol/L. Utilizando uma balança analítica modelo Tecnal pesou-se exatamente 0,05640 g de sulfato ferroso padrão primário $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e transferiu-se quantitativamente para um balão volumétrico de 50 mL. Completou-se o volume com água deionizada. As soluções de hidroquinona ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2$) 0,1 mol.L⁻¹, citrato de sódio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) 0,1 mol.L⁻¹ e o-fenantrolina ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2$) 0,01 mol.L⁻¹ foram preparadas previamente.

A solução de hidroquinona foi preparada dissolvendo-se 5,0023 g de $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ em 500 mL de água deionizada. Para preparar a solução de citrato de sódio pesou-se

12,5401 g de citrato de sódio anidro, transferindo-o para um balão volumétrico de 500 mL e completando-se o volume com água deionizada. A solução de o-fenantrolina foi preparada pesando-se 1,2503 g de o-fenantrolina adicionando-se cerca de 200 mL de água deionizada e 50 mL de etanol, transferindo-a para um balão volumétrico de 500 mL. Essa solução foi agitada e, então, o volume foi completado com água deionizada.

A partir da solução de ferro construiu-se uma curva analítica. Para a obtenção da curva foram pipetados 10,0 mL desta solução em um béquer e mediu-se o pH utilizando um pHmetro Hanna Instruments-HI 221. Conhecido este valor, foram adicionadas gotas da solução de citrato de sódio até atingir o $\text{pH} \approx 3,5$. Em seguida numerou-se 4 balões volumétricos de 50 mL. Nos balões 1, 2, 3 e 4, foram adicionados os seguintes volumes da solução de ferro: 1,0 mL, 2,0 mL, 5,0 mL e 10,0 mL respectivamente, correspondentes as concentrações em ppm.

A cada balão foram colocadas gotas de citrato de sódio até $\text{pH} \approx 3,5$. Atingindo este pH, adicionou-se 2 mL de solução de hidroquinona e 3 mL de solução de o-fenantrolina. Completou-se os volumes dos 4 balões com água deionizada, homogeneizou-se e as deixou em repouso por 10 minutos antes de fazer as leituras. O branco foi preparado adicionando todos os reagentes com exceção da solução de ferro. Para preparação das soluções seguiu-se a metodologia sugerida pelo Harris. (HARRIS, 2005).

Fez-se uma varredura para obtenção do espectro e verificar o comprimento de onda máximo de absorção do complexo $[\text{Fe}(\text{o-fenantrolina})_3]^{+2}$, que de acordo com a literatura é de 510 nm (VOGEL, 2005). Mediram-se as absorbâncias de todas as soluções. Traçou-se uma curva (Absorbância x Concentração.).

As análises para a determinação do teor do ferro foram realizadas no Laboratório de Química Analítica e Meio Ambiente do Instituto de Química da UFRN utilizando-se um Espectrofotômetro modelo UV-1800 Shimadzu, (Figura 15).

Figura 15- Espectrofotômetro UV-Visível, modelo UV-1800 Shimadzu



Fonte: www.shimadzu.com.br

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 TERMOGRAVIMETRIA/TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA - (TG/DTG) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA)

Neste item são apresentados os resultados das curvas termogravimétricas. Mais adiante serão mostrados em uma tabela os dados referentes aos intervalos de temperaturas relativos às perdas de massas e as porcentagens de resíduos ao final obtidos por meio da termogravimetria para o princípio ativo e para os comprimidos.

6.1.1 Medicamentos a base de sulfato ferroso

As Figuras 16, 17, 18, 19 e 20 mostram as curvas TG/DTG para o $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (princípio ativo) e para as quatro amostras de comprimidos (FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4) respectivamente. Todos os dados relacionados às temperaturas e aos eventos de perdas de massa, eliminação de SO_2 e formação dos resíduos oriundos da decomposição térmica do FeSO_4 (princípio ativo) e das quatro amostras de comprimidos são apresentados na Tabela 4.

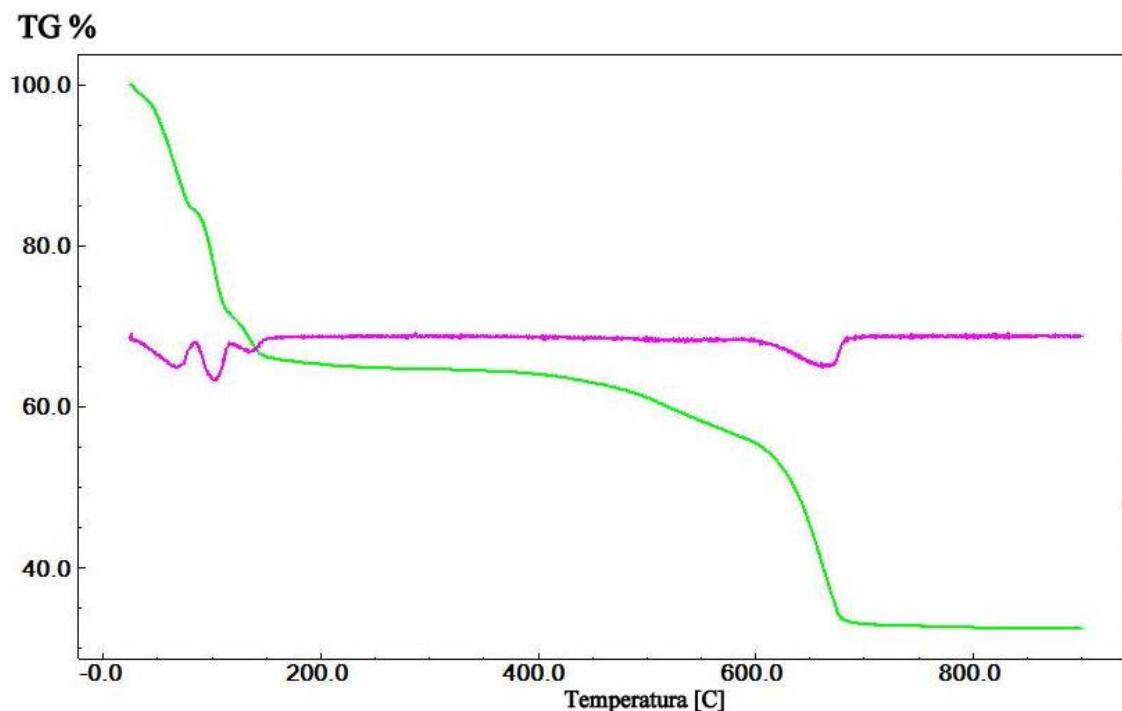
Através das curvas TG/DTG pode-se observar uma semelhança na decomposição do sulfato ferroso e das formas farmacêuticas, porém com diferenças nas etapas de perdas de massa dos comprimidos em função da presença dos excipientes. Esses resultados podem ser melhor visualizados ao observar as curvas DTG que apontam deslocamentos em relação à decomposição térmica do sulfato ferroso, assim como picos relacionados às perdas de massa dos excipientes nas amostras dos comprimidos mostrando com isso a influência dos excipientes nos perfis das curvas termogravimétricas dos medicamentos.

A Figura 16 mostra a curva TG/DTG do sulfato ferroso. Observam-se quatro etapas de perdas de massa, sendo a primeira entre 60 e 76°C ($T_p = 68,2$ °C) atribuída à desidratação com liberação de 1,5 mols de água, correspondendo a uma perda de massa de 13,60%. Esses resultados estão em acordo com os obtidos por Jänchen e Brettschneider (2012), ao investigarem a decomposição térmica do sulfato ferroso em amostras semelhantes ao solo marciano. Uma segunda etapa de desidratação ocorre no

intervalo entre 100 a 109 °C ($T_p = 104$ °C) com um percentual de 12 % de perda de massa decorrente da liberação de mais 1,5 mols de água; uma terceira etapa refere-se a última desidratação do sulfato ferroso que ocorre no intervalo entre 132 a 150 °C ($T_p = 135$ °C) com um percentual de 5 % de perda de massa referente a 1 mol de água. A partir deste intervalo de temperatura provavelmente ocorre a formação de um intermediário $Fe_2(SO_4)_3$, em função da facilidade de oxidação do Fe^{2+} a Fe^{3+} . A quarta etapa de decomposição ocorre entre 602 e 675 °C ($T_p = 662$ °C) com um percentual de 21 % de perda de massa, correspondente à decomposição do sulfato férrico e formação do óxido de ferro num percentual de 32% de resíduo. A partir da curva TG os cálculos indicaram uma pureza próximo de 96 % do sulfato ferroso e de 21 % de ferro elementar para essa amostra.

Através dos cálculos foi possível verificar que a informação que consta no frasco do sulfato ferroso hepta-hidratado não condiz com o encontrado, já que não foram observados sete mols de água e sim apenas quatro.

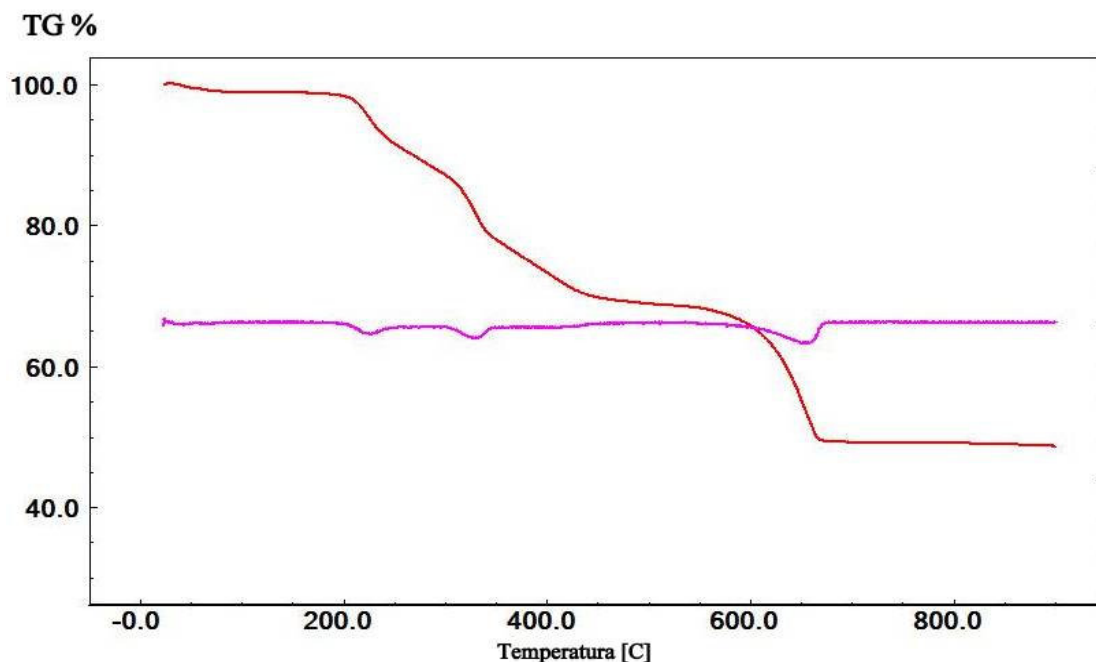
Figura 16 – Curvas TG/DTG do $FeSO_4$



Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 17 representa as curvas TG/DTG da amostra FE 1, sendo inicialmente observado uma perda de massa abaixo de 95,58 °C característica da presença de água adsorvida e em seguida um patamar de estabilidade térmica até 176,02 °C. Na sequência observam-se três etapas de perdas de massa consecutivas, sendo a primeira entre 176,02 a 278,60 °C ($T_p = 225,01$ °C) com uma perda de massa de 8,14 % que pode estar relacionada à decomposição térmica do estearato de magnésio que é utilizado nessa amostra de comprimido. De acordo com os resultados observados por Araújo e colaboradores (2003) a decomposição deste excipiente ocorre nessa faixa de temperatura. Uma segunda decomposição acontece em um intervalo de temperatura de 278,60 a 367,58 °C ($T_p = 335,90$ °C) com uma perda de massa de 12,5 %, esta decomposição pode estar relacionada à decomposição térmica do manitol presente na composição desta forma farmacêutica e que se decompõe nessa faixa de temperatura. A terceira perda de massa entre 367,58 e 482,85 °C com 8,34 % também está relacionado à decomposição de excipientes e última perda de massa é relacionada à decomposição do $Fe_2(SO_4)_3$ formado como intermediário, liberando SO_2 , sendo observado entre 533,02 a 705,92 °C ($T_p = 641$ °C) com uma perda de massa de 19,13 %. Na sequência ocorre a formação de um resíduo com 48,1 % de massa correspondente a formação de Fe_2O_3 originário da decomposição do $Fe_2(SO_4)_3$ e excipientes, tais como dióxido de titânio, dióxido de silício, talco e carbonato de cálcio estáveis termicamente até 900 °C, além do MgO oriundo da decomposição térmica do estearato de magnésio.

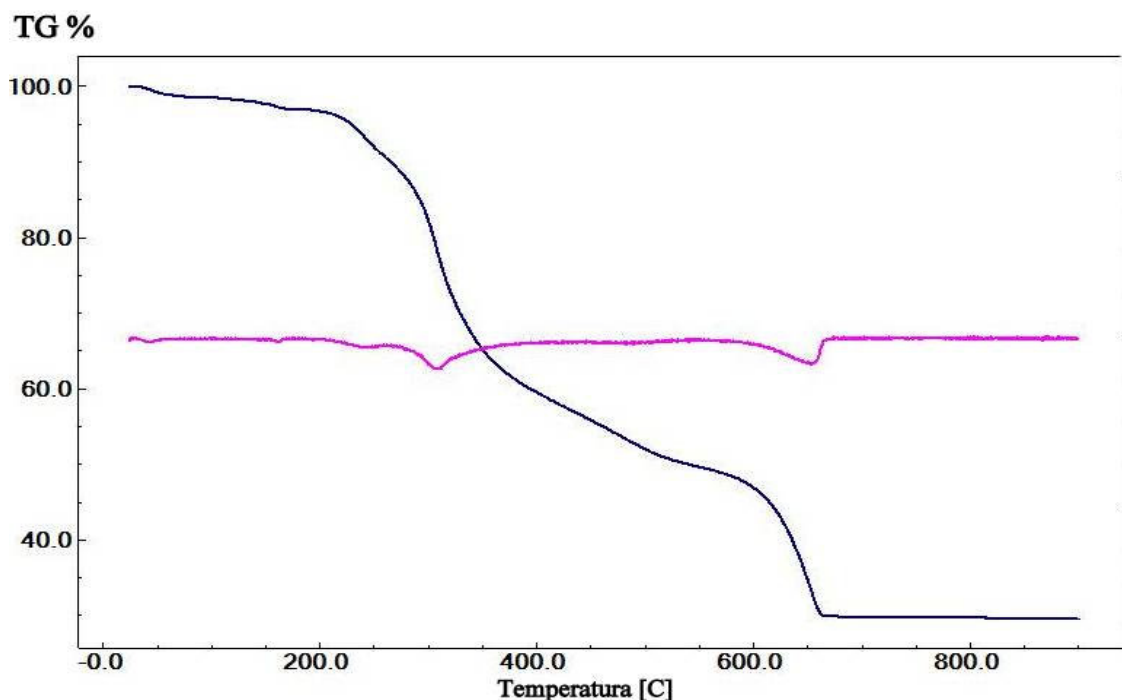
Figura 17 – Curvas TG/DTG da amostra FE1.



Fonte: Elaborada pelo autor.

As curvas TG/DTG da amostra FE 2 estão representadas na Figura 18 e apresentou inicialmente um evento lento de perda de massa abaixo de 70,46 °C indicativo da presença de água purificada, álcool etílico ou até mesmo acetona que estão presentes na formulação. Na sequência quatro etapas consecutivas de perdas de massa são visualizadas entre 149,10 e 559,39 °C provavelmente devido à decomposição térmica de excipientes contidos no comprimido, tais como: povidona, crospovidona, lactose, celulose microcristalina. Segundo Tita (2010), a decomposição da povidona ocorre numa faixa de temperatura de 384 a 485 °C com uma perda de massa de 86 %. A última perda de massa relativa à liberação de SO₂ do Fe₂(SO₄)₃ é observada no intervalo de temperatura entre 559,39 e 679,34 °C (T_p = 627 °C) com uma perda de massa de 18,1 %. A partir dessa informação observa-se a formação de um resíduo com 31,3 % de massa constituída de óxido de ferro originário da decomposição do sulfato férrico e excipientes, tais como dióxido de titânio, talco farmacêutico e óxido de magnésio produto da decomposição do estearato de magnésio que estão presentes no comprimido e são estáveis termicamente em 900 °C.

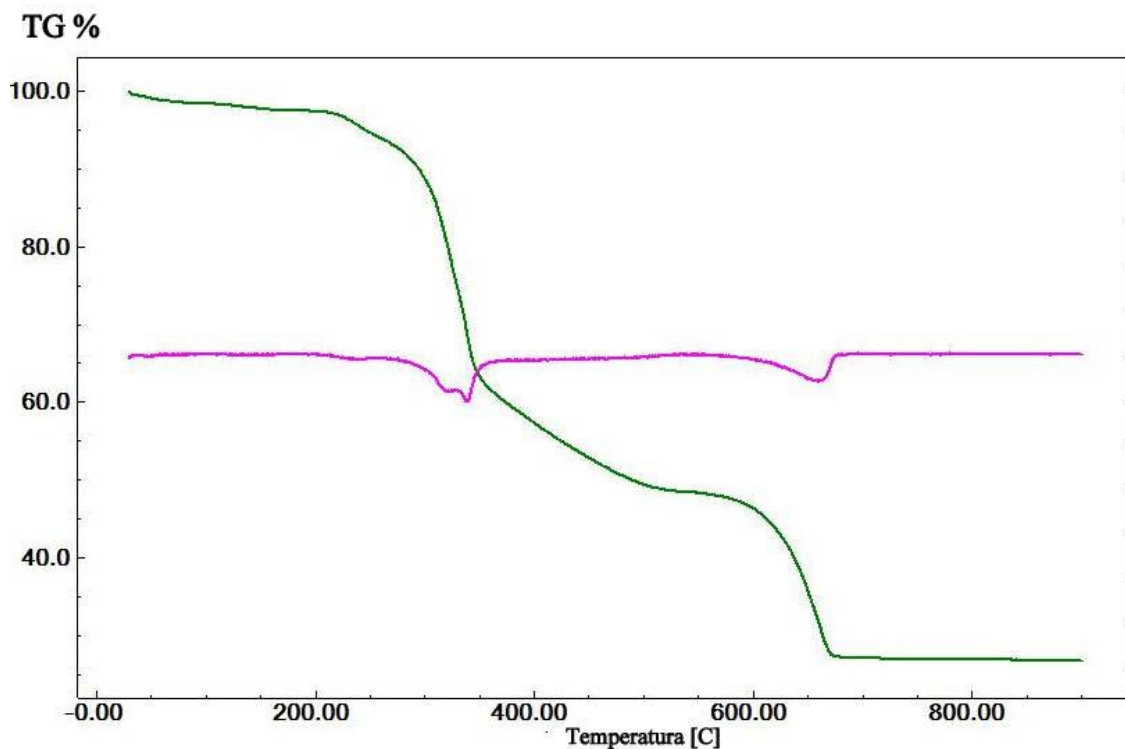
Figura 18 – Curvas TG/DTG da amostra FE2.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 19 representa as curvas TG/DTG da amostra FE 3 sendo observado uma perda de massa lenta abaixo de 157,50 °C característica da presença de água adsorvida. Na sequência pode-se observar perdas de massa consecutivas de 209,73 a 538,34 °C equivalente a 42,7 % que pode ter relação com a decomposição térmica do polietilenoglicol, hipromelose e da lactose, que são excipientes contidos no comprimido. A última perda de massa relativa à liberação de SO₂ do Fe₂(SO₄)₃ é observada no intervalo de temperatura entre 538,34 a 683,93 °C (T_p = 646 °C) com uma perda de massa de 20,2 %. A partir dessa informação observa-se a formação de um resíduo com 26,9 % de massa com formação do Fe₂O₃ oriundo da decomposição do Fe₂(SO₄)₃ e do dióxido de titânio que também é utilizado como excipiente e não sofre decomposição térmica até os 900 °C.

Figura 19 – Curvas TG/DTG da amostra FE3.

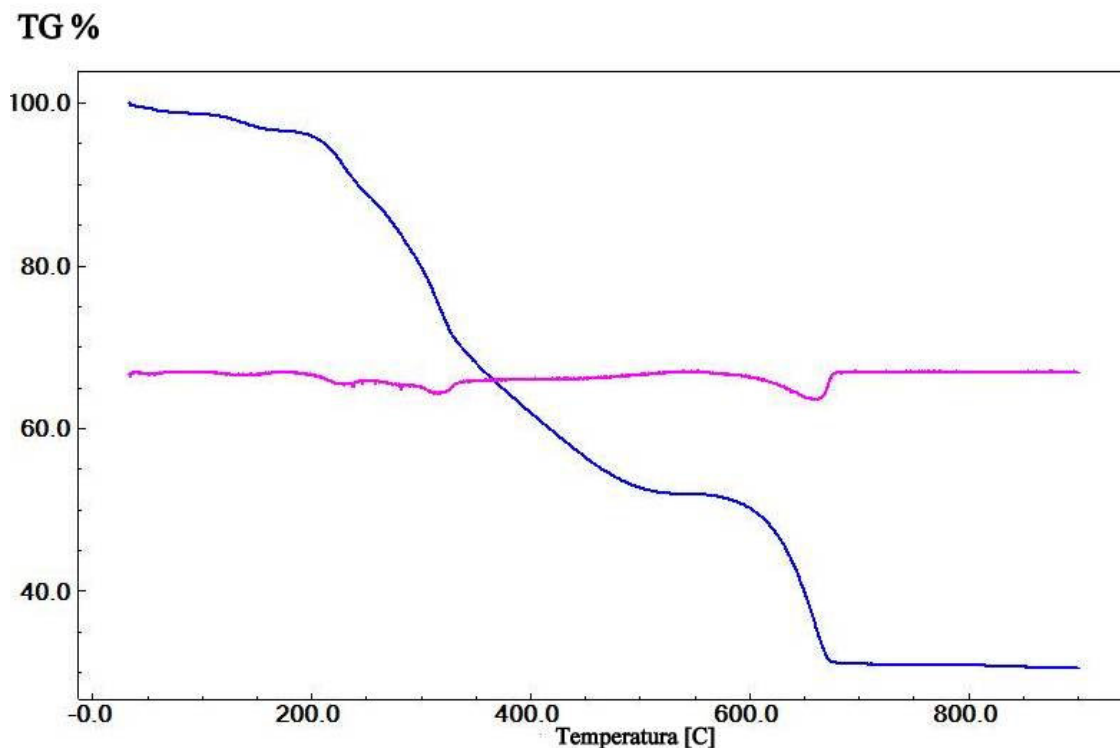


Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 20 encontra-se as curvas TG/DTG da amostra FE 4, que apresentou até aproximadamente 170,97 °C uma perda de massa lenta, indicativo da presença de umidade proveniente provavelmente do amido ou até mesmo da volatilização de álcool etílico utilizado na formulação farmacêutica. Posteriormente são observadas três etapas de perdas de massa consecutivas e/ou simultâneas entre 170,97 e 552,66 °C referente a uma perda de massa de 32,9 % relacionada à decomposição térmica de excipientes contidos no comprimido, como por exemplo, macrogol, lactose e celulose microcristalina. De acordo o estudo realizado por Filho (2009) a celulose microcristalina sofre decomposição na faixa de 285 a 350 °C com uma perda de massa de 76,1 %. A última perda de massa relativa à liberação de SO₂ do sulfato ferroso é observada no intervalo de temperatura entre 583,20 a 687,40 °C (T_p = 643 °C) com uma perda de massa de 19,21 %. A partir dessa informação observa-se a formação de um resíduo com 30,82 % de massa correspondente a formação do óxido de ferro originário da decomposição do Fe₂(SO₄)₃ e óxido de magnésio oriundo da decomposição do estearato de magnésio, além dos resíduos provenientes da decomposição térmica dos

excipientes que não sofrem decomposição nesta faixa de temperatura, como o dióxido de titânio e talco.

Figura 20 – Curvas TG/DTG da amostra FE4.



Fonte: Elaborada pelo autor.

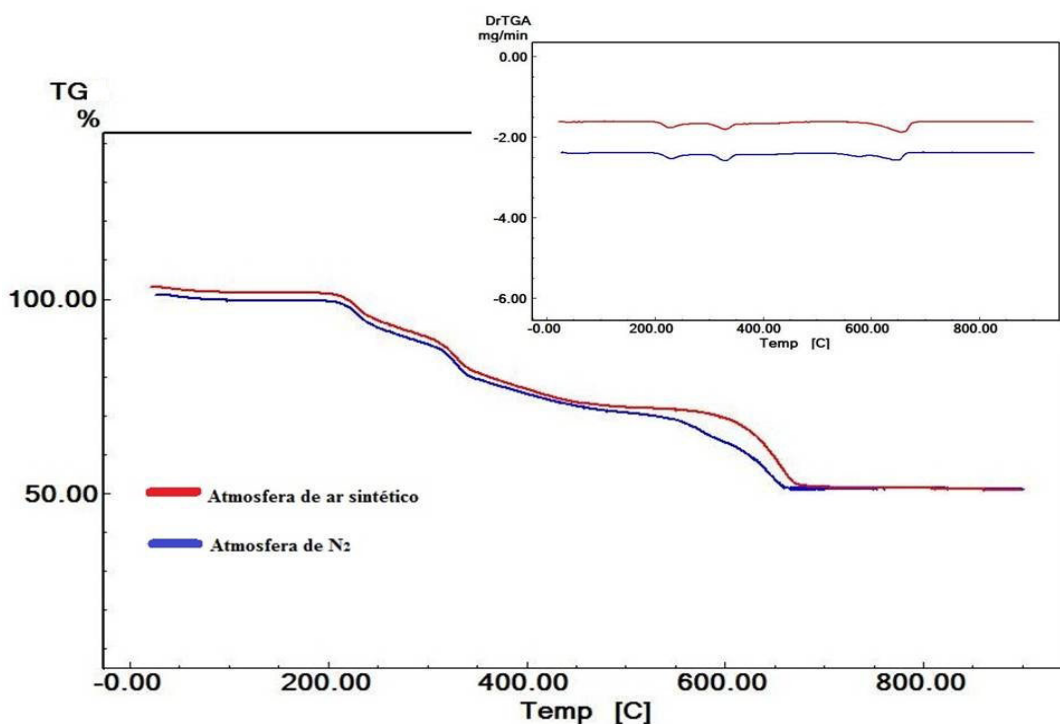
Nesta etapa do trabalho foi obtida uma curva termogravimétrica da amostra FE 1, como representativo dos medicamentos a base de sulfato ferroso a fim de se avaliar a estabilidade térmica em atmosfera de nitrogênio, com o objetivo de comparar com as informações obtidas em atmosfera de ar sintético.

A Figura 21 mostra as curvas TG/DTG do comprimido FE 1, obtidas em atmosfera dinâmica de ar sintético (curva vermelha) e atmosfera dinâmica de N₂ (curva azul).

Através dessas curvas pode-se verificar que a influência dos gases não provocou alterações em relação à primeira e segunda etapas de perda de massa. Porém em relação à terceira etapa referente à decomposição do Fe₂(SO₄)₃ observou-se que em atmosfera de ar o composto apresentou maior estabilidade térmica, iniciando a decomposição em temperatura superior quando comparado em nitrogênio. Esperava-se um comportamento diferente em atmosfera de nitrogênio, por se tratar de um gás inerte. No entanto é importante ressaltar que foi utilizado gás nitrogênio comercial, e

provavelmente esse fato influenciou na decomposição do composto formado. Na curva TG/DTG da amostra FE 1, obtido em atmosfera de nitrogênio, observa-se uma perda de massa abaixo de 87,13 °C relativo a presença de água. Na sequência são observadas três perdas de massa consecutivas entre 188,90 a 539,38 °C devido aos excipientes contidos na forma farmacêutica. Finalmente, última perda de massa relativa à liberação de SO₂ do Fe₂(SO₄)₃ é observada entre 539,38 a 688,90 °C (T_p = 618 °C) com uma perda de massa de 17,2 %. Na sequência ocorre a formação de um resíduo com 47,8 % de massa correspondente a formação de Fe₂O₃ originário da decomposição do sulfato ferroso e excipientes, tais como dióxido de titânio, óxido de magnésio oriundo da decomposição do estearato de magnésio, óxido de cálcio produto decorrente da decomposição do carbonato de cálcio.

Figura 21 - Curvas TG/DTG do comprimido FE 1 obtidas em atmosferas dinâmicas de Ar e N₂.

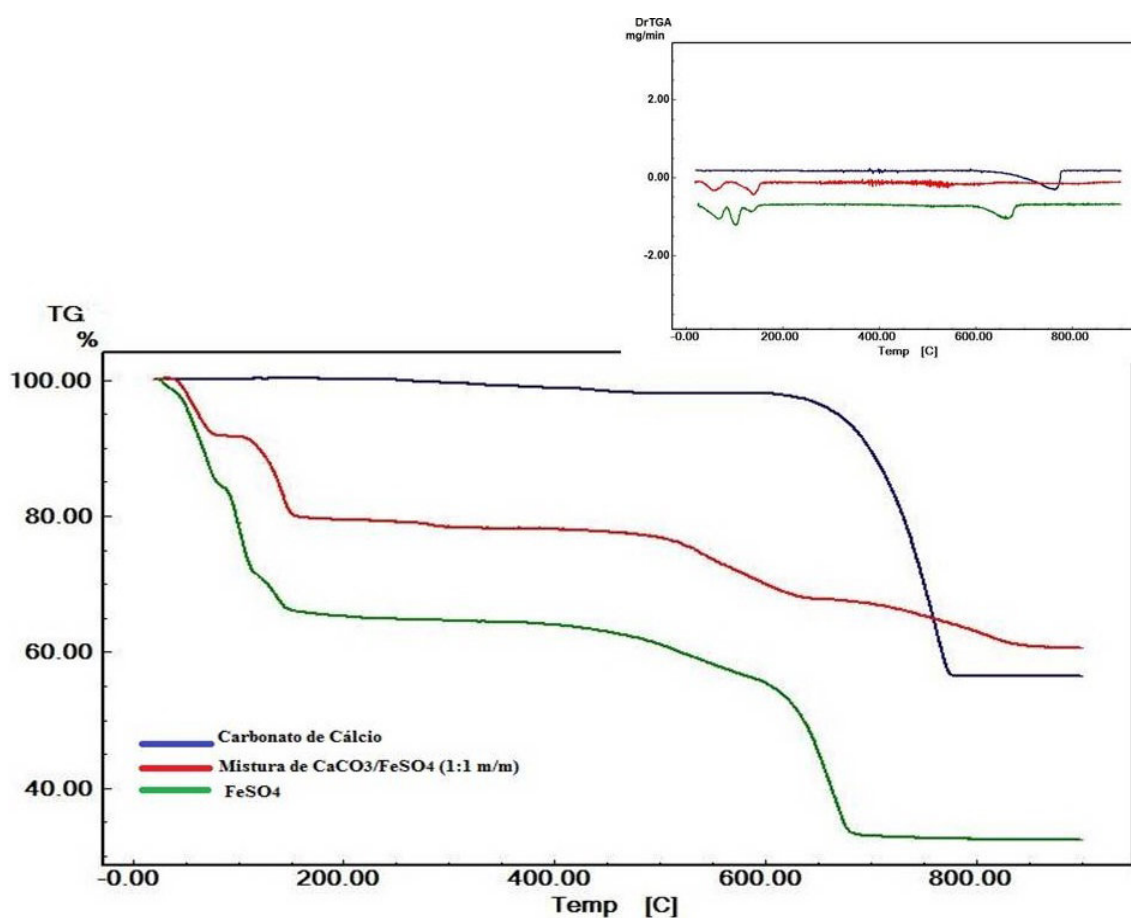


Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 22 mostra as curva TG/DTG do sulfato ferroso princípio ativo, carbonato de cálcio e de uma mistura de CaCO₃/FeSO₄ (1:1 m/m), para verificar a influência desse excipiente nas amostras comercializadas. Os parâmetros utilizados foram os mesmos das análises dos comprimidos na forma comercial.

Através dessas curvas pode se observar que o carbonato de cálcio não influencia no processo de decomposição do sulfato ferroso. Sabe-se que os excipientes são usados em pequenas quantidades nas formulações farmacêuticas, no entanto não existem informações sobre a porcentagem do excipiente, uma vez que isso constitui-se numa informação sigilosa das indústrias farmacêuticas.

Figura 22 - Curva TG/DTG do carbonato de cálcio, da mistura de $\text{CaCO}_3/\text{FeSO}_4$ (1:1 m/m) e sulfato ferroso princípio ativo.



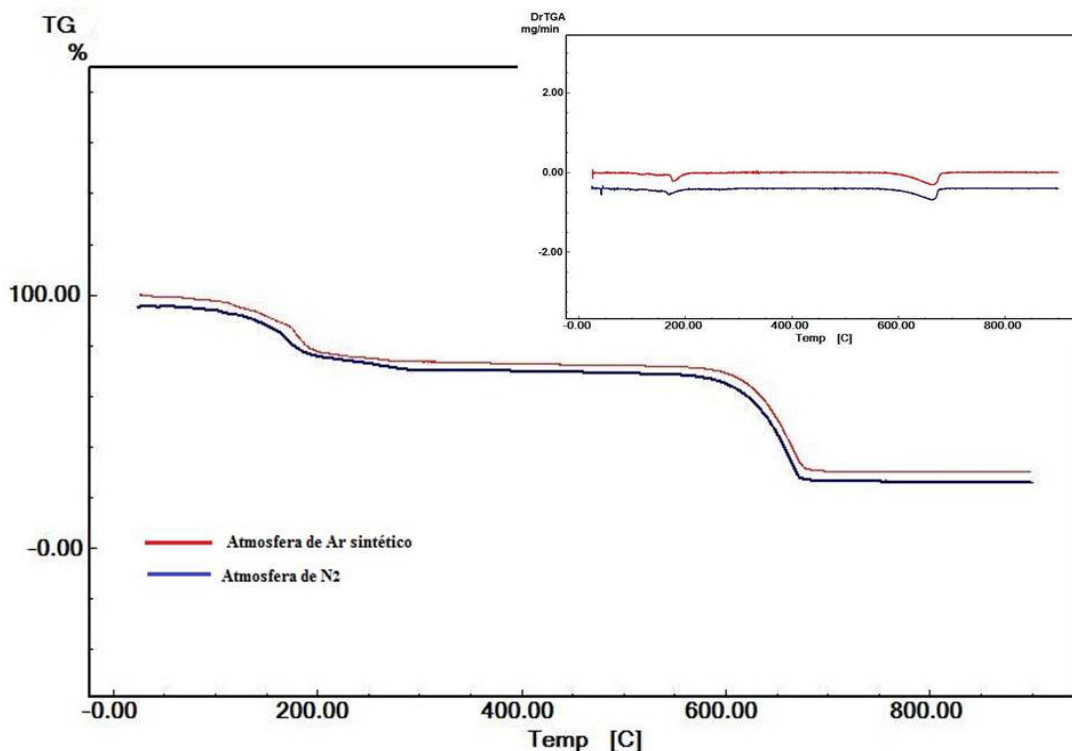
Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 23 mostra as curvas TG/DTG do sulfato férrico a fim de verificar a estabilidade térmica deste composto utilizando atmosfera de ar sintético e nitrogênio.

Observa-se que as atmosferas não influenciam na decomposição do sulfato férrico. Pode-se observar que a primeira etapa em ambas as atmosferas foi em torno de 30 a 205 °C ($T_p = 74$ °C) com uma perda de massa de 22,5 % relacionados a desidratação da amostra. Uma estabilidade é observada no intervalo de 205 a 577 °C. A

segunda e última perda de massa relativa à liberação do SO_2 do sulfato férrico que ocorre entre 580 a 682 °C ($T_p = 578$ °C) com uma perda de massa de 39,7 % apresenta-se na mesma faixa de temperatura quando comparado com a amostra do sulfato ferroso. Na sequência ocorre a formação de um resíduo com 30,6 % de massa correspondente ao óxido de ferro formado.

Figura 23 - Curvas TG/DTG do sulfato férrico obtidas em atmosferas dinâmicas de Ar e N_2 .



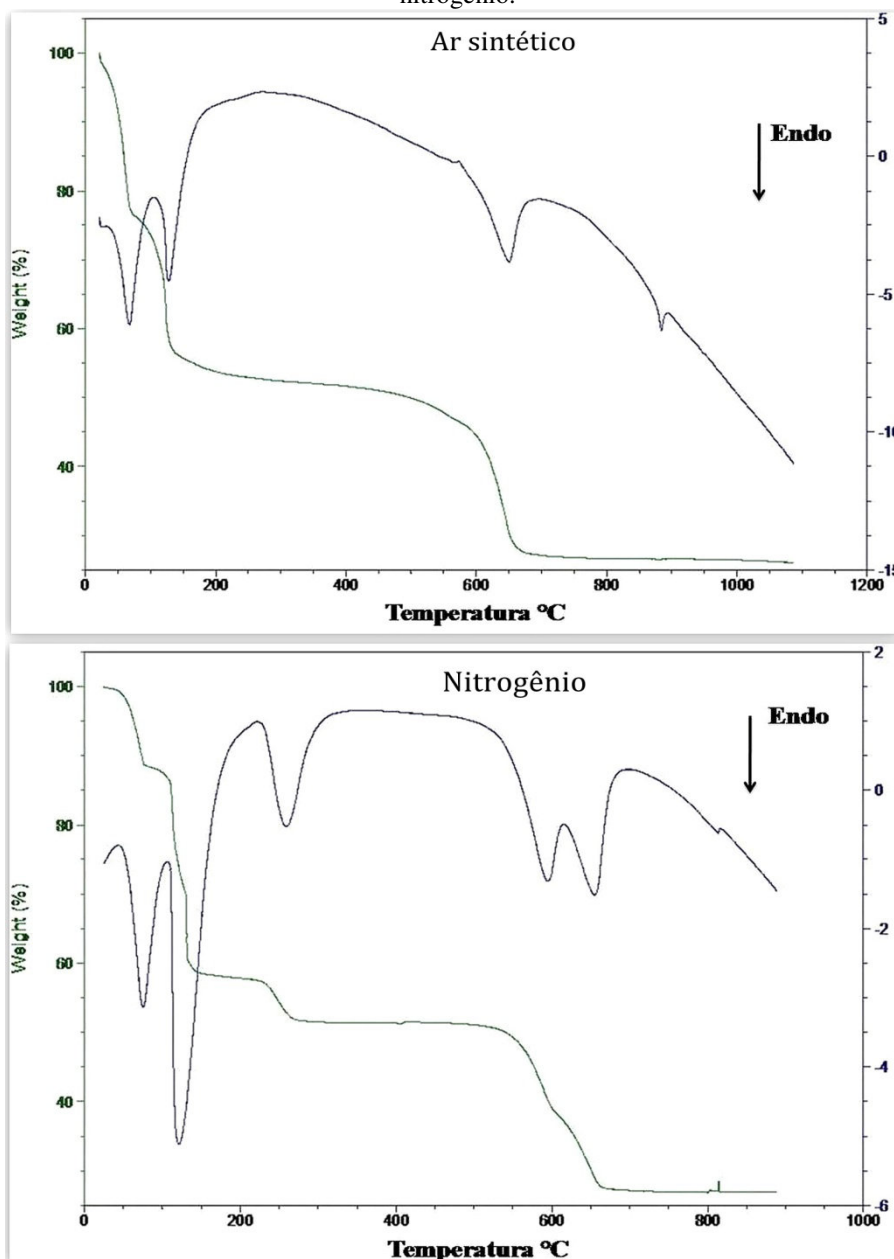
Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi realizada uma análise do sulfato ferroso no equipamento da Ta Instruments SDT Q 600 (TG/DSC) para verificar a influência do gás no processo de decomposição e a sensibilidade do equipamento. Utilizando uma massa de 7,8130 mg do FeSO_4 , em atmosfera de nitrogênio, e uma massa de 4,1490 mg para atmosfera de ar sintético, com razão de aquecimento de 20 °C/min, fluxo de 100 mL/min e cadinho de α -alumina em ambas atmosferas. A Figura 24 mostra as curvas TG/DSC do sulfato ferroso obtidas nas atmosferas de ar sintético e nitrogênio no equipamento da TA. Na curva TG em atmosfera de ar sintético pode-se observar inicialmente duas perdas de massa relativas às etapas de desidratação do composto numa faixa de temperatura de 22,87 a 141,15 °C caracterizando um total de 42,79% de perda de massa, seguida de uma relativa

estabilidade térmica até 530,09 °C. A partir dessa temperatura até 675,66 °C observa-se uma perda de massa de 21,36% relativa à decomposição térmica provavelmente do sulfato férrico com formação do óxido de ferro.

Já a curva DSC em atmosfera de ar sintético, observa-se, assim como na curva TG inicialmente dois picos endotérmicos entre 22,87 e 193,84 °C relacionados à desidratação do composto. Um terceiro evento endotérmico é observado numa faixa de temperatura de 571,55 a 687,77 °C relacionado à decomposição provavelmente do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ para formação do Fe_2O_3 . Pode-se verificar ainda a existência de um último evento endotérmico que tem início em 871,78 °C ao qual se atribui provavelmente uma transformação alotrópica do $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, conforme discutido por Gadalla em 1989.

Figura 24 - Curvas TG/DSC do sulfato ferroso obtidas em atmosfera dinâmica de Ar sintético e nitrogênio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Para a curva TG do sulfato ferroso obtida em atmosfera de nitrogênio, tem-se inicialmente três perdas de massas referentes à desidratação do composto e ocorrem numa faixa de temperatura de 31,39 a 272,50 °C perfazendo um total de 47,99%. Na faixa de temperatura que variou entre 528,75 e 664,95 °C observam-se duas perdas de massa (23,77%) consecutivas relacionadas à liberação de SO_2 e formação de Fe_2O_3 .

Para a curva DSC em atmosfera de nitrogênio, observa-se também, como na curva TG, inicialmente três eventos endotérmicos entre 41,48 e 317,90 °C, relacionados à desidratação da amostra, com a saída das moléculas de água. Mais dois eventos endotérmicos são observados numa faixa de temperatura de 499,50 a 694,20 °C devido à decomposição do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ para formação do Fe_2O_3 . Pode-se verificar, assim como na atmosfera de ar sintético, a existência de um último evento endotérmico com início em 802,15 °C atribuído provavelmente a uma transformação alotrópica do $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, conforme discutido por Gadalla em 1986.

Pode-se verificar que neste equipamento o tipo de atmosfera influenciou a análise mostrando uma maior sensibilidade para as etapas ocorridas, sendo observado que em atmosfera de nitrogênio verificou-se três eventos referentes ao processo de desidratação e dois eventos relacionados à etapa de decomposição, provavelmente do sulfato férrico.

A Tabela 4 apresenta os dados para os resultados das análises por TG relativos aos intervalos de temperaturas, perdas de massas e as porcentagens de resíduos finais do princípio ativo e amostras de comprimidos.

Tabela 4 - Dados das curvas TG do FeSO₄ princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos.

Composto	1ª perda de massa		2ª perda de massa		3ª perda de massa		Saída de SO ₂		Perda de massa Total
	T (°C)	m (%)	T (°C)	m (%)	T (°C)	m (%)	T (°C)	m (%)	m (%)
FeSO ₄	60,20 – 76,80	13,60	100,90-109,70	12,50	132,10–150,60	5,80	602,90- 675,9	21,22	67,4
FE 1	176,02 – 278,60	9,10	278,60 – 367,58	12,5	-	-	533,02- 705,9	19,13	51,9
FE 1 em N ₂	207-270	8,4	303– 364	9,9	-	-	530-670	16,2	52,1
FE 2	149,1-216,0	4,2	226- 272	6,2	-	-	559,3- 679,3	18,1	68,6
FE 3	209,7-345,9	42,7	-	-	-	-	538,3- 683,9	20,2	73,1
FE 4	165– 261	13,2	263 - 341	17,7	-	-	583– 678	19,21	69,1

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para verificar a possível formação dos intermediários FeOHSO_4 ou $\text{Fe}_2\text{O}(\text{SO}_4)_2$ fez-se uma análise de coleta de gás na termobalança acoplando ao equipamento uma mangueira conectada a um tubo de vidro contendo uma solução de cloreto de bário, com o intuito de observar se estes compostos estavam realmente sendo formados. A ligação de entrada mangueira/tubo foi lacrada com filme para evitar a saída dos gases no processo de decomposição do sulfato ferroso. A Figura 25 mostra o sistema montado para realização da coleta. Durante o processo de coleta não foi observado nenhuma formação de precipitado ou mudança na coloração da amostra, pois caso o SO_3 gasoso estivesse sendo liberado, haveria a formação do sulfato de bário (precipitado branco) ou até mesmo de uma turvação, não sendo assim, visualizado. Este procedimento foi repetido diversas vezes, não sendo observada nenhuma mudança na solução, mostrando que estes intermediários não foram formados. A ausência destes compostos foi confirmada nos resultados do DRX.

Figura 25 - Sistema de coleta dos gases produzidos pela decomposição do sulfato ferroso.

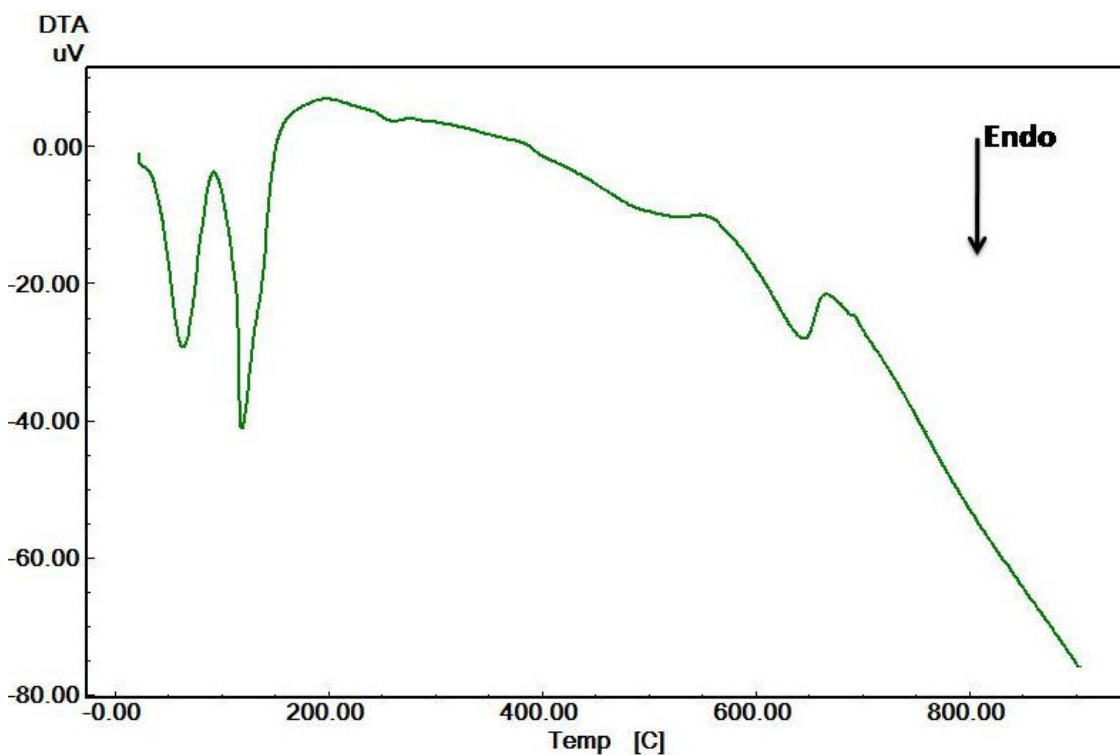


Fonte: Elaborada pelo autor.

As Figuras 26a, 26b, 26c, 26d e 26e, mostram as curvas DTA do sulfato ferroso princípio ativo e das quatro amostras de comprimido FE1, FE2, FE3 e FE4, respectivamente.

A curva DTA do sulfato ferroso mostra inicialmente dois eventos endotérmicos bem característicos em torno de 30 a 165 °C, relativos à saída das moléculas de água do sulfato ferroso, princípio ativo, conforme já observado na Curva TG. No entanto, a terceira etapa de desidratação não foi visualizada. A partir de 564 a 663 °C verificou-se um pico endotérmico relativo à decomposição do sulfato férrico e formação do óxido de ferro.

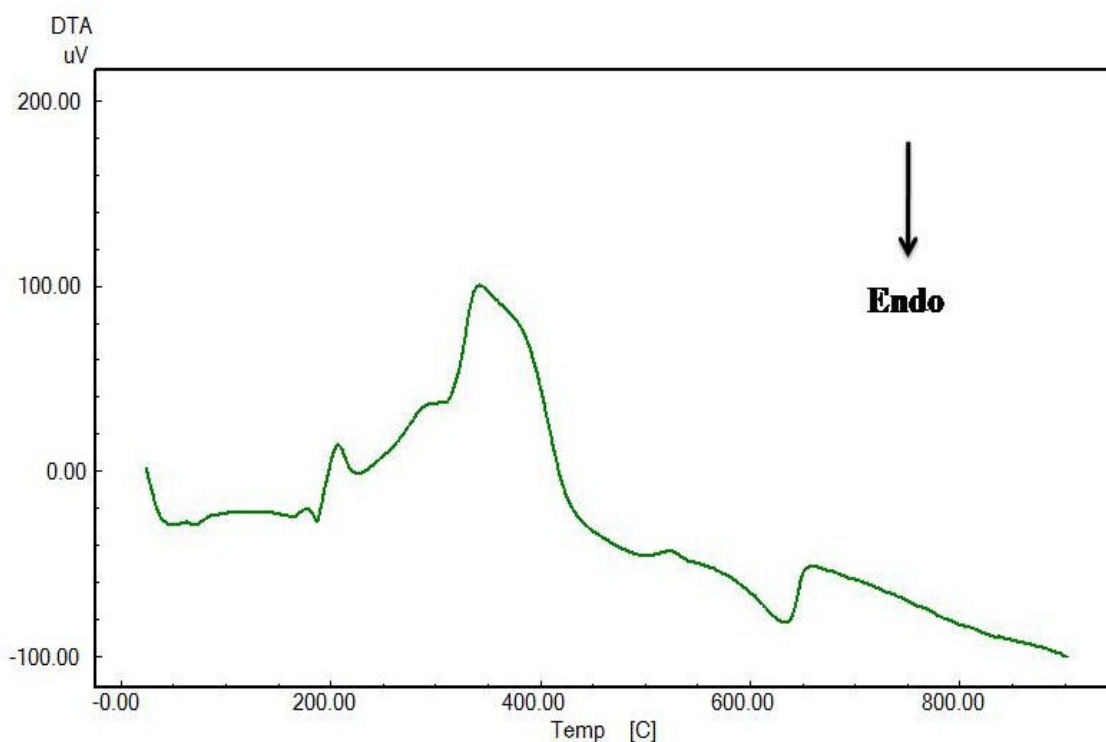
Figura 26a- Curva DTA do FeSO_4 princípio ativo.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na curva DTA da amostra FE 1 (Figura 26b) observa-se uma endoterma no intervalo de 62,90 a 82,37 °C que pode ser atribuída a fusão do polietileno glicol. Duas endotermas também são observadas entre 129 e 201 °C provavelmente devido a fusão do estearato de magnésio e da sacarose que estão presentes como excipientes neste comprimido. Nessa amostra são visualizados eventos exotérmicos consecutivos entre 226,69 e 502,61 °C referentes à decomposição oxidativa de alguns excipientes, com exceção do dióxido de titânio, dióxido de silício e talco que não sofrem nenhuma decomposição até 900 °C. Por último visualiza-se uma endoterma no intervalo de 543,78 a 656,27 °C relacionada à decomposição térmica do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, conforme já observado pela curva TG.

Figura 26b- Curva DTA da amostra de comprimido FE 1 a base de sulfato ferroso.

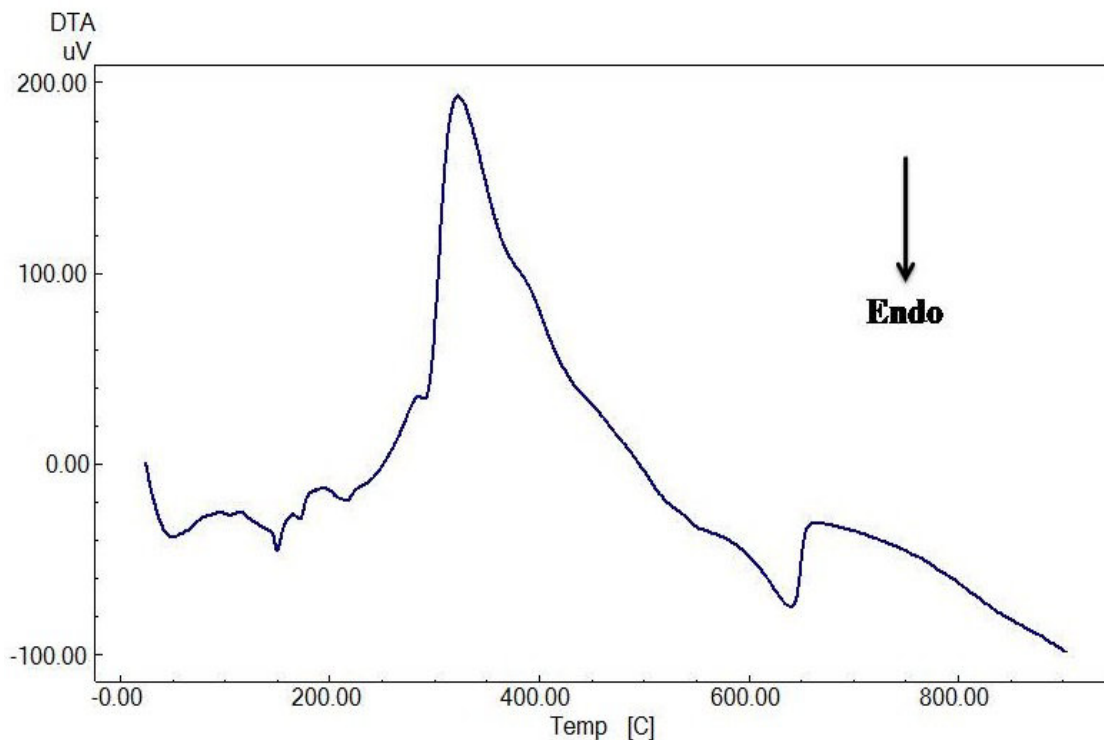


Fonte: Elaborada pelo autor.

Na curva DTA da amostra FE 2 é visualizado uma endoterma no intervalo de 27,61 a 78,99 °C indicativo da presença de umidade. Em seguida quatro endotermas consecutivas nos seguintes intervalos de temperaturas: 97,67 a 231,39 °C referentes provavelmente a fusão da povidona, estearato de magnésio e lactose. É observada duas exotermas no intervalo de 231,39 e 562,53 °C onde atribui-se à decomposição oxidativa de alguns excipientes contidos neste medicamento com exceção do dióxido de titânio e

talco que não sofre nenhuma decomposição até 900 °C. Por último uma endoterma é observada na faixa de 590 a 653 °C indicativa da decomposição térmica do sulfato férrico o que se confirma pela curva TG do medicamento.

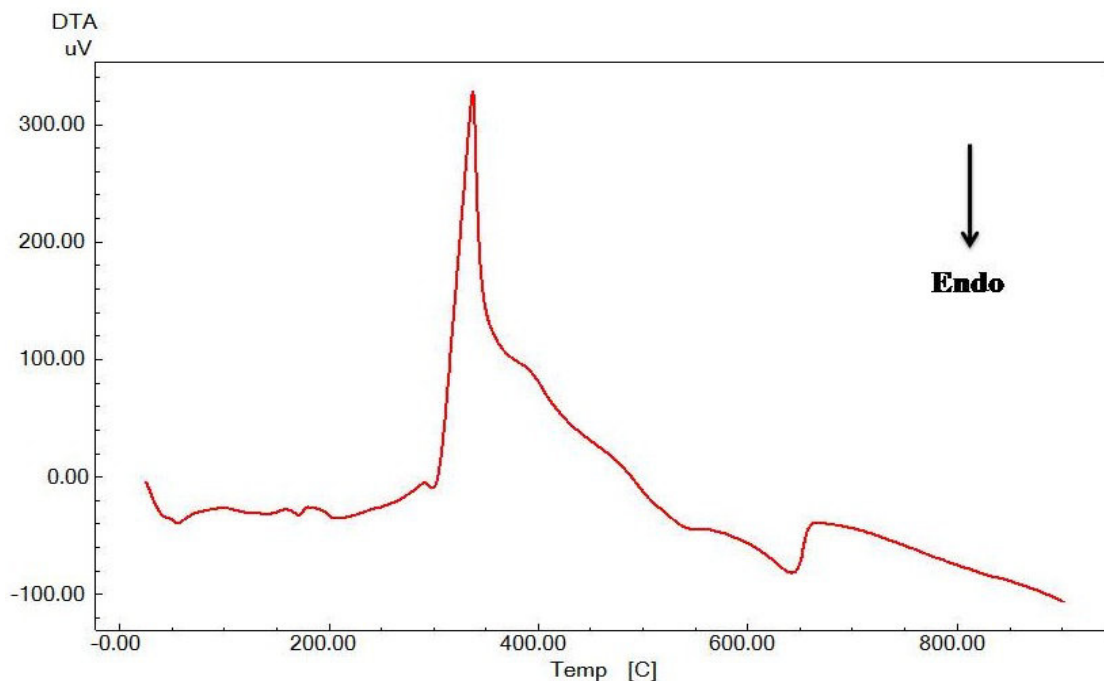
Figura 26c- Curva DTA da amostra de comprimido FE 2 a base de sulfato ferroso.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na curva DTA do comprimido FE 3 (Figura 26d), assim como nas amostras anteriores observa-se inicialmente uma endoterma no intervalo de 29,82 a 78,84 °C referente a desidratação, em seguida duas endotermas consecutivas nos seguintes intervalos de temperaturas: 160,0 a 210,80 °C indicativos da fusão do estearato de magnésio e da lactose. Observam-se também duas exotermas entre 250,20 e 534,24 °C relativa à decomposição oxidativa dos constituintes presentes na amostra de comprimido, conforme observado pela curva termogravimétrica. Finalmente é observada uma última endoterma entre 534,24 a 661,45 °C relativa à decomposição do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ para formação do Fe_2O_3 .

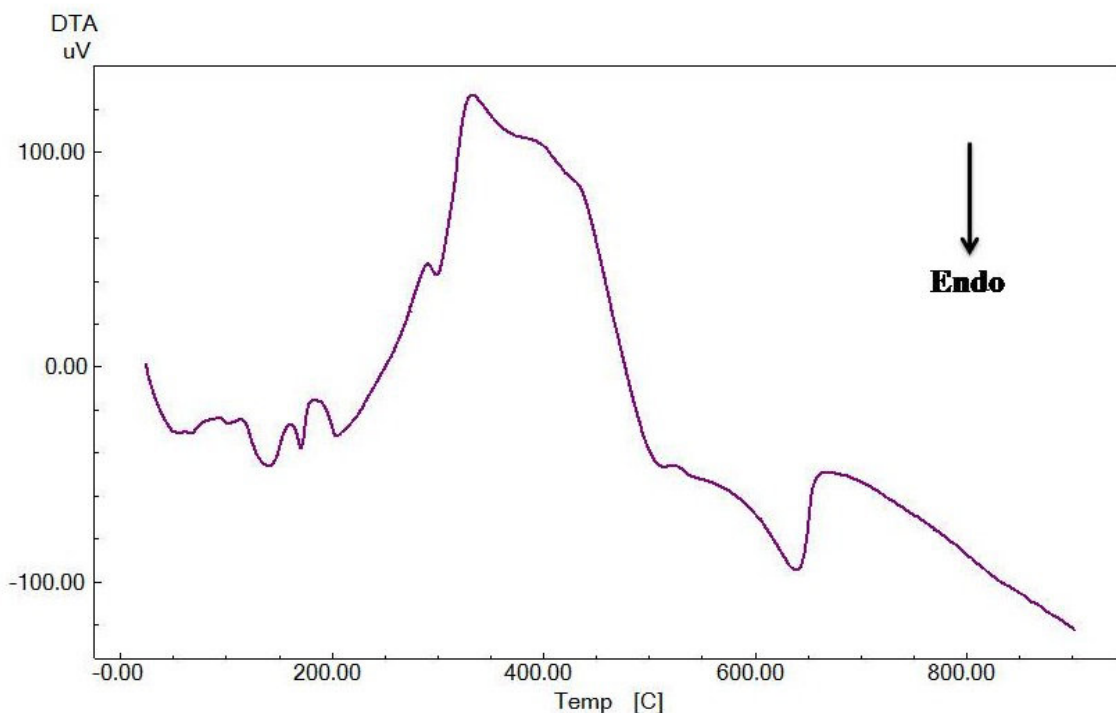
Figura 26d - Curva DTA da amostra de comprimido FE 3 a base de sulfato ferroso.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na curva DTA do comprimido FE 4 observa-se uma endoterma no intervalo de 28,93 a 84,78 °C que pode ser atribuída ao processo de desidratação, seguido de três endotermas entre 90,52 e 185,41 °C que pode ser atribuída ao processo de fusão do estearato de magnésio e da lactose que estão presentes como excipientes nesse comprimido. É possível visualizar duas exotermas entre 200,70 e 500,20 °C relativas à decomposição oxidativa dos excipientes contidos no comprimido e uma endoterma entre 559,06 a 660,96 °C relativa à decomposição do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$.

Figura 26e - Curva DTA da amostra de comprimido FE 4 a base de sulfato ferroso.



Fonte: Elaborada pelo autor.

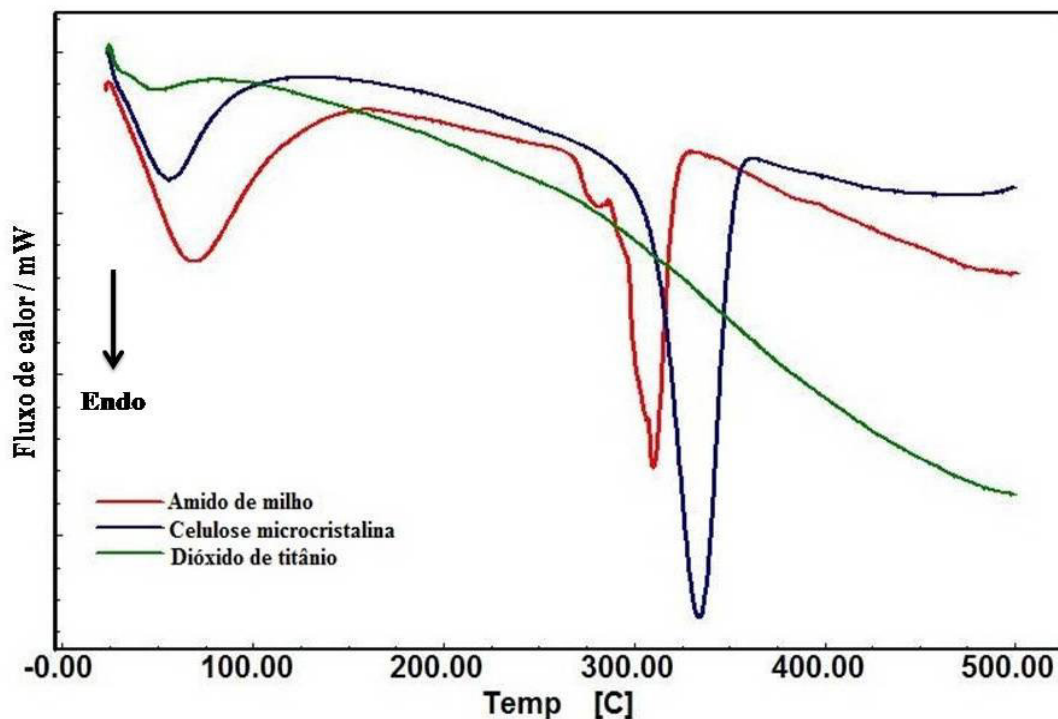
6.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL - (DSC)

Os dados referentes à temperatura inicial (T_i), à temperatura final (T_f) e à temperatura do pico (T_p), bem como a variação de calor para os excipientes e o princípio ativo puro e as amostras dos comprimidos encontram-se, respectivamente, nas Tabelas 5 e 6.

6.2.1 Curvas DSC de alguns excipientes isolados

A Figura 27 apresenta as curvas DSC dos seguintes excipientes: celulose microcristalina, amido e dióxido de titânio. Por sua vez a Tabela 5 apresenta os intervalos de temperatura com suas respectivas atribuições.

Figura 27 – Curvas DSC dos excipientes celulose microcristalina, amido e dióxido de titânio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

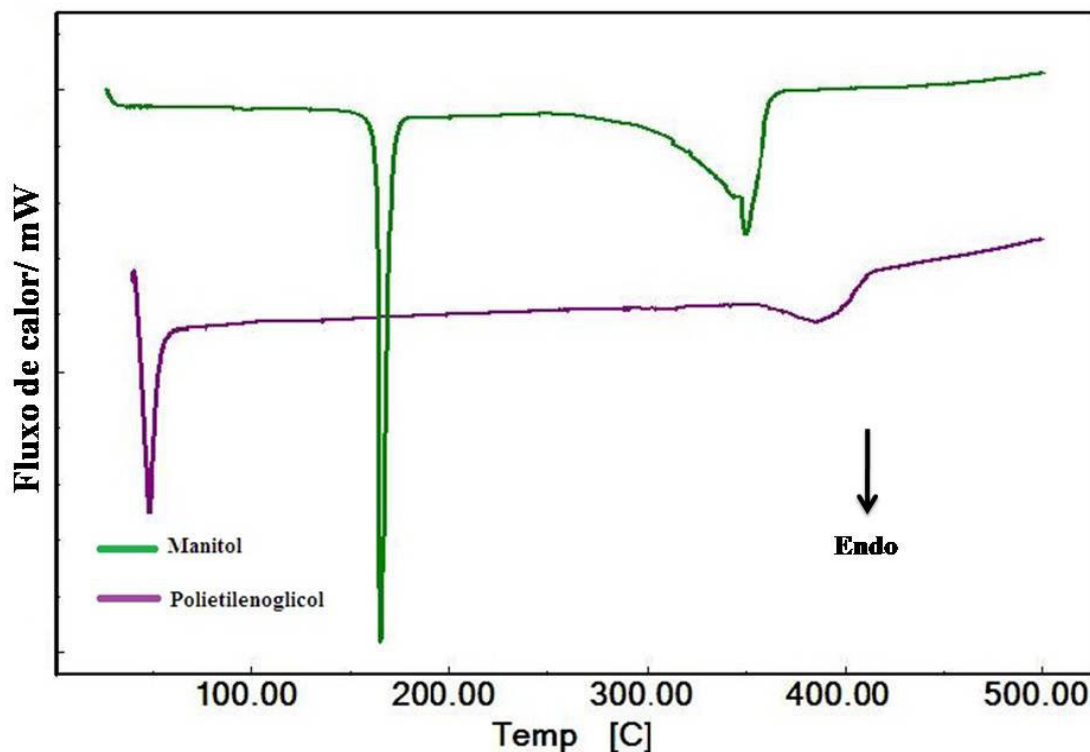
A curva DSC do amido de milho evidencia uma primeira endoterma no intervalo de temperatura de 24,70 a 158,60 °C relacionada à etapa de desidratação. Entre 259 a 328 °C observa-se eventos endotérmicos indicando a decomposição térmica do excipiente.

A curva DSC da celulose microcristalina apresentou um pico endotérmico largo no intervalo de temperatura de 24,60 a 124,10 °C, de acordo com os dados da Tabela 5, correspondendo à desidratação da celulose. Em seguida, apresentou um pico endotérmico entre 300,60 e 363,30 °C que pode ser atribuído à decomposição da celulose com despolimerização do composto formado (dehidrocelulose). Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Sonaglio et al (1995) que descrevem para a celulose microcristalina um primeiro pico endotérmico correspondente a evaporação de água e um segundo pico endotérmico referente a reação de despolimerização do polissacarídeo, seguida por sua degradação.

Em relação à curva do dióxido de titânio, no intervalo de temperatura estudado, não foi observada nenhum evento na curva DSC, o que mostra a estabilidade térmica dessa substância no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C.

A Figura 28 apresenta as curvas DSC dos seguintes excipientes: manitol e polietilenoglicol.

Figura 28 – Curvas DSC dos excipientes manitol e polietilenoglicol.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na curva DSC do manitol visualiza-se dois eventos térmicos, onde o primeiro é caracterizado como endotérmico na faixa de temperatura de 163 a 169 °C ($T_p = 165$ °C) com um $\Delta H = -271,9 \text{ Jg}^{-1}$ está relacionado à fusão. O segundo ocorre entre 345 a 361 °C ($T_p = 349$ °C) onde o valor de $\Delta H = -422,9 \text{ Jg}^{-1}$ que pode estar ligado à evaporação da substância.

A curva DSC do polietilenoglicol mostrou uma endoterma referente a fusão ($T_p = 48$ °C) e $\Delta H = -202,1 \text{ J g}^{-1}$. A curva DSC ainda evidencia uma endoterma entre 361 a 412 °C ($T_p = 385,1$ °C) que pode estar relacionada à decomposição térmica e/ou evaporação da substância.

Tabela 5 - Dados das curvas DSC dos excipientes utilizados na pesquisa.

Excipientes	T _i (°C)	T _f (°C)	T _p (°C)	ΔH (Jg ⁻¹)	Tipos de Eventos
Amido de Milho	24,70	158,60	68,60	-87,91	Desidratação Decomposição térmica
	259,60	328,50	309,80	-250,70	
Celulose Microcristalina	24,60	124,10	55,80	-182,50	Desidratação Decomposição térmica
	310,60	363,30	333,70	-478,00	
Dióxido de Titânio	-	-	-	-	-
Manitol	163,70	169,80	165,10	-271,90	Fusão Evaporação
	345,50	361,00	349,60	-422,90	
Polietilenoglicol	41,90	52,90	48,30	-202,10	Fusão Decomposição Térmica e/ou evaporação.
	361,20	412,40	385,10	-137,90	

Fonte: Elaborada pelo autor.

6.2.2 Medicamentos a base de sulfato ferroso

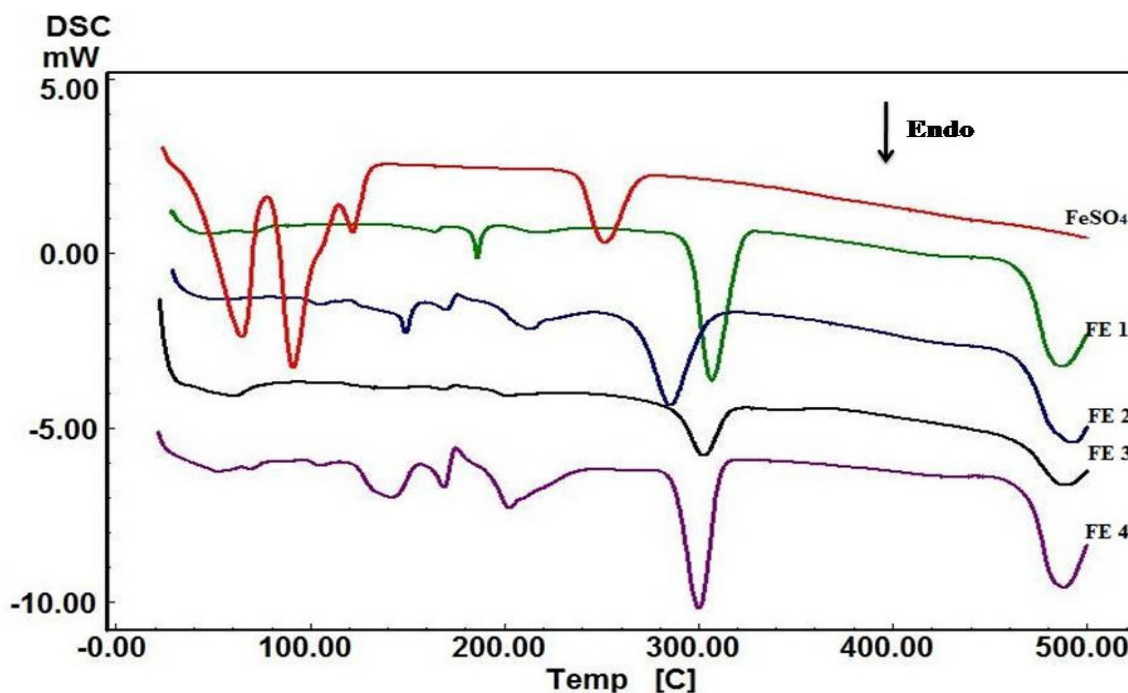
A Figura 29 apresenta as curvas DSC do sulfato ferroso principio ativo e das quatro amostras de comprimidos.

Na curva DSC do sulfato ferroso observa-se três endotermas que ocorre entre a faixa de temperatura de 32 a 130 °C referente a desidratação do composto, conforme observado na curva termogravimétrica. Finalmente uma endoterma é registrada no intervalo de temperatura de 227,43 a 276,11 °C cujo $\Delta H = -148,8 \text{ Jg}^{-1}$ que pode estar relacionada à decomposição térmica do sulfato ferroso. É importante salientar que essa análise foi realizada em atmosfera de nitrogênio.

Em todas as amostras observam-se uma endoterma aproximadamente entre 25,00 e 70,00 °C indicativo da presença de água, conforme já observado nas curvas termogravimétricas. Além disso, visualiza-se entre 175,84 e 246,39 °C endoterma atribuída a decomposição dos excipientes, sendo visualizada na forma de exoterma nas curvas DTA, uma vez que para essa análise foi utilizada atmosfera de ar sintético. Os demais picos endotérmicos visualizados referem-se a excipientes que fundem, como por exemplo, polietileno glicol, lactose, sacarose, manitol e estearato de magnésio, estando em acordo com os constituintes presentes nas formulações mostradas na Tabela 3.

Para as amostras FE1, FE2, FE3 e FE4 endotermas relacionadas à decomposição do sulfato ferroso são observadas entre 460 a 499 °C ($T_p = 487 \text{ °C}$), 455 a 499 °C ($T_p = 492 \text{ °C}$), 465 a 498 °C ($T_p = 488 \text{ °C}$) e 463 a 498 °C ($T_p = 488 \text{ °C}$), respectivamente.

Figura 29 – Curvas DSC do FeSO_4 e das amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.



Fonte: Elaborada pelo autor.

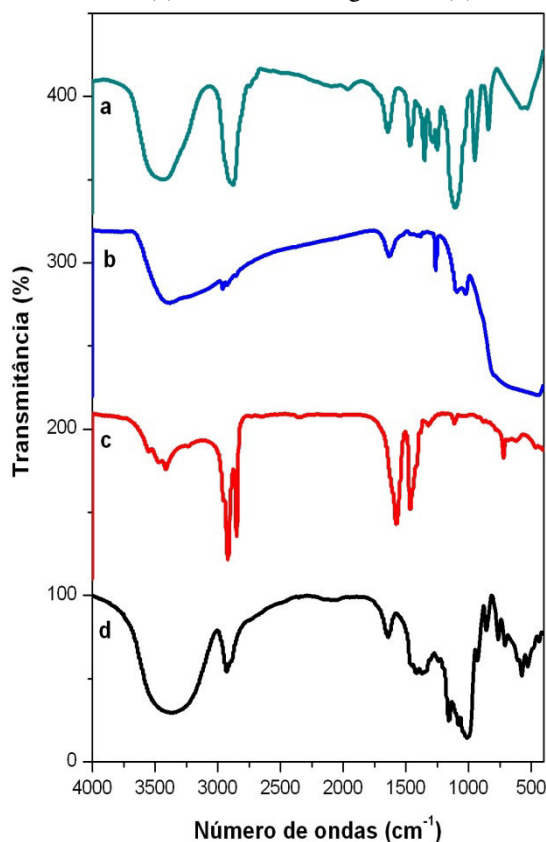
6.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO - (IV)

6.3.1 Alguns excipientes

Os espectros de absorção na região do infravermelho de alguns excipientes estão apresentados em conjunto, na Figura 30.

O espectro de absorção na região do infravermelho do polietilenoglicol encontra-se na Figura 30 a. Observa-se uma banda larga na região de 3443 cm^{-1} que pode estar relacionada ao estiramento da ligação O-H que está presente na substância, visto que o polietilenoglicol é um polímero formado a partir do álcool etileno glicol. Uma banda na região de 2884 cm^{-1} indicativo do estiramento C-H é observada no espectro. Observa-se ainda bandas na região de 1287 e 1252 cm^{-1} que estão relacionadas a estiramentos vibracionais da ligação C-O.

Figura 30 - Espectros de absorção na região do infravermelho de alguns excipientes: (a) polietilenoglicol; (b) dióxido de titânio; (c) estearato de magnésio e (d) amido de milho;



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 30 b, encontra-se o espectro de absorção na região do infravermelho do dióxido de titânio e mostra uma banda larga na região de 3406 cm^{-1} que sugere a presença de água na substância. Bandas na região de 1089 e 1032 cm^{-1} podem estar relacionadas a vibrações de estiramento e deformação da ligação Ti-O-Ti.

Na Figura 30 c, verifica-se o espectro de absorção na região do infravermelho do estearato de magnésio, como se pode observar na região de 3500 cm^{-1} uma banda de fraca intensidade que pode estar relacionada à presença de água de hidratação. Em 2931 e 2855 cm^{-1} verifica-se bandas de média intensidade relacionadas ao estiramento simétrico e assimétrico, respectivamente da ligação C-H. Ainda pode-se registrar uma banda na região de 1573 cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento assimétrico da ligação COO^- . Resultados semelhantes também foram encontrados por Ertel e Carstensen (1988) ao examinarem as propriedades físicas do estearato de magnésio puro.

Na Figura 30 d, pode-se observar o espectro de absorção na região do infravermelho do amido de milho. Verifica-se uma banda larga na região de 3380 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo O-H que pode ser atribuído à presença de moléculas de água de hidratação. A banda na região de 2926 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento simétrico da ligação C-H. De acordo com Silverstein (2007) as bandas que são vistas no espectro na região de 1151 e 1012 cm^{-1} podem ser referentes ao estiramento assimétrico e simétrico respectivamente da ligação C-O-C.

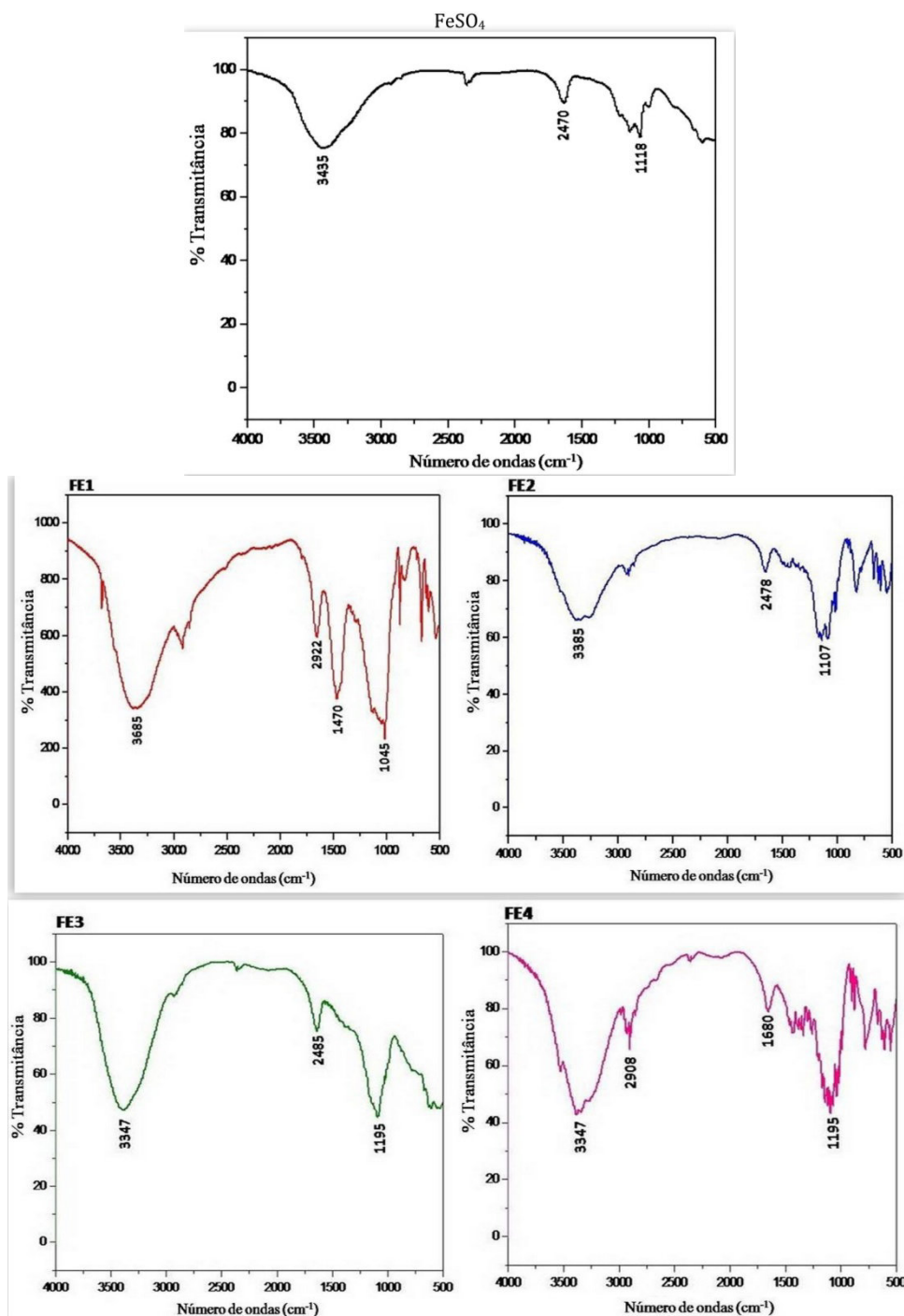
6.3.2 Medicamentos a base de sulfato ferroso

Os espectros de absorção na região do infravermelho do FeSO_4 (princípio ativo) e das quatro amostras de comprimidos estão mostrados na Figura 31. Todas exibem semelhanças indicando que a composição predominante nos comprimidos é FeSO_4 , este resultado é consistente com o obtido pela difração de raios-X.

Em todos os compostos é observada uma banda larga na região de 3347 a 3685 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo OH que pode ser atribuído à presença de moléculas de água de hidratação. Estes resultados para todas as amostras estão de acordo com os valores das primeiras perdas de massas observadas nas curvas termogravimétricas.

A banda de absorção relativa ao estiramento anti-simétrico das sulfonas do íon sulfóxidos (S=O) foi observada nos espectros de absorção de todas as amostras e variou de 1045 a 1195 cm^{-1} . Não foi observada a banda de absorção relativa ao estiramento simétrico em nenhuma das amostras analisadas.

Figura 31 - Espectros de IV do sulfato ferroso e das quatro amostras de comprimidos: FeSO₄; FE 1; FE 2; FE 3 e FE 4.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na amostra FE 1 pode-se observar duas bandas de absorção que ocorrem na região de 2922 e 1470 cm⁻¹ estas bandas podem estar relacionadas ao manitol que é um excipiente utilizado como diluente em comprimidos e cápsulas e está contido nesta amostra de comprimido. Dados semelhantes também foram encontrados por Stulzer e

Tagliari (2006) quando avaliaram a compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral.

Observa-se em todas as amostras uma banda que varia de 750 a 900 cm^{-1} que está relacionada à deformação angular fora do plano do grupo SO_2 . Verifica-se que a intensidade dessa banda é maior nas amostras FE 1, FE 3 e FE 4, do que na amostra relacionada ao comprimido FE 2 e no próprio princípio ativo, isso pode ser explicado pois nestes comprimidos há existência de diversos excipientes o que não consta na amostra do FeSO_4 que é o princípio ativo puro. Resultado semelhante foi encontrado por Zboril et al (2003) quando estudaram o polimorfismo do sulfato ferroso e distinguiram através de espectros de infravermelho a hematita, eles observaram à deformação angular fora do plano do grupo SO_2 na região de 876 cm^{-1} .

6.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS - X (DRX)

6.4.1 Medicamentos a base de sulfato ferroso

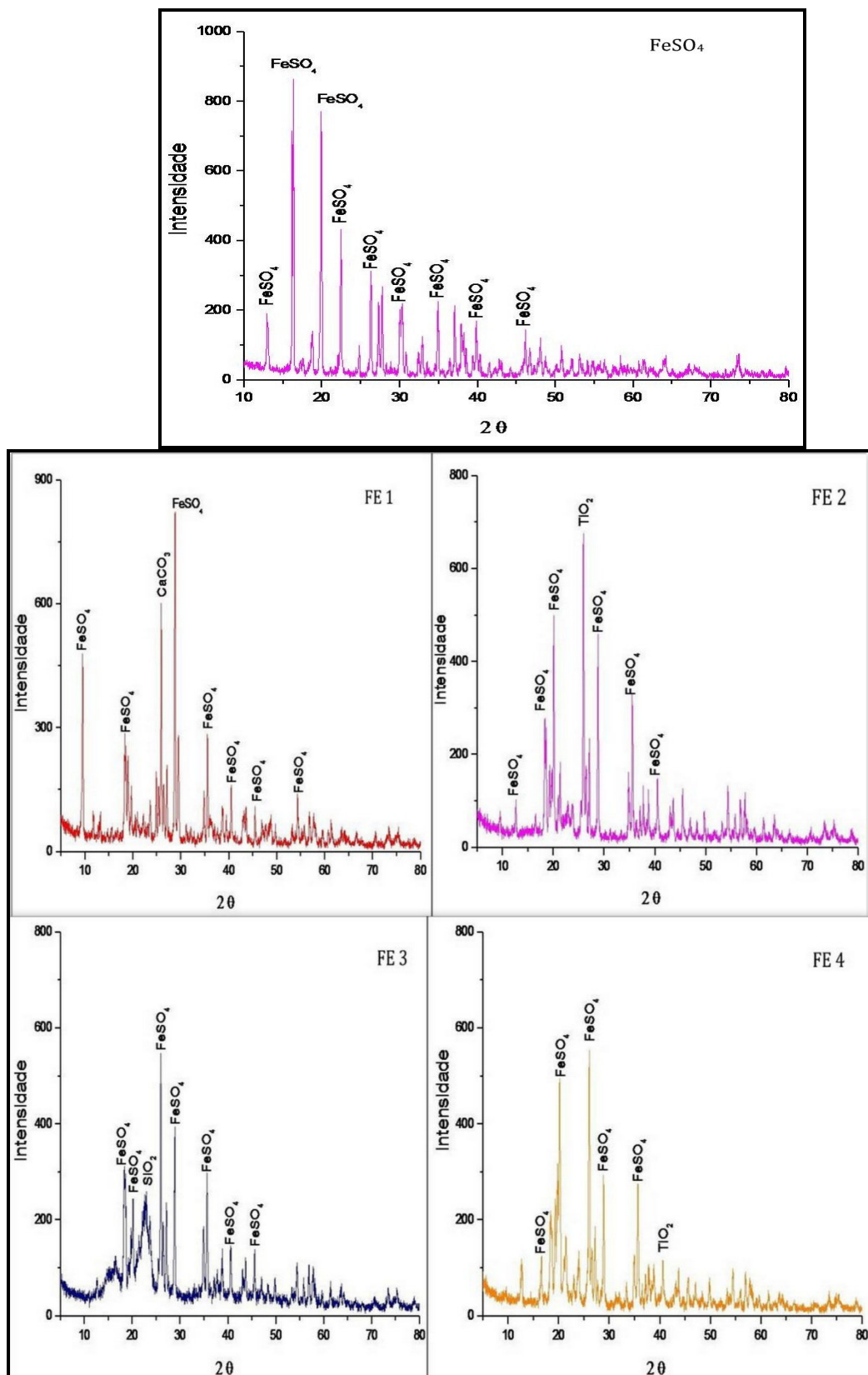
A Tabela 6 mostra os valores dos picos de cristalinidade referentes ao sulfato ferroso e excipientes que se encontram nos medicamentos e os difratogramas de raios-X do FeSO_4 princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos (FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4). Os difratogramas são mostrados na Figura 33, e além do sulfato ferroso, as amostras apresentaram picos relacionados ao dióxido de titânio (FE2 e FE3), carbonato de cálcio (FE1) e dióxido de silício (FE3). Embora a difração de Raios X das amostras FE1 e FE4 não tenha apresentado picos indicativos da presença de TiO_2 , o informativo do medicamento indica a presença desse composto. Por outro lado, as amostras FE2 e FE4 apresentam em sua constituição o talco, conforme informação da bula, no entanto não foram observados picos indicativos da presença desse composto.

Tabela 6 – Picos de cristalinidade do sulfato ferroso (princípio ativo) e das quatro amostras de comprimidos FE 1, FE2, FE 3 e FE 4.

2 θ		JCPDF		Composto			
FeSO ₄	18,409	12-0226	FeSO ₄				
	20,009	12-0226	FeSO ₄				
	24,951	76-0912	SiO ₂				
	28,909	12-0226	FeSO ₄				
	35,712	12-0226	FeSO ₄				
	38,522	12-0226	FeSO ₄				
	40,592	12-0226	FeSO ₄				
	45,032	12-0226	FeSO ₄				
2 θ	JCPDF	Composto	2 θ	JCPDF	Composto		
FE 1	9,864	01-0612	FeSO ₄	FE 3	18,409	12-0226	FeSO ₄
	18,233	74-1332	FeSO ₄		20,009	12-0226	FeSO ₄
	25,826	45-1365	FeSO ₄		24,951	76-0912	SiO ₂
	28,719	72-1650	CaCO ₃		28,909	12-0226	FeSO ₄
	35,589	45-1365	FeSO ₄		35,712	12-0226	FeSO ₄
	42,732	21-0925	FeSO ₄		38,522	12-0226	FeSO ₄
	46,721	21-0925	FeSO ₄		40,592	12-0226	FeSO ₄
	54,733	21-0925	FeSO ₄		45,032	12-0226	FeSO ₄
FE 2	12,782	74-1332	FeSO ₄	FE 4	18,261	01-0612	FeSO ₄
	18,385	01-0612	FeSO ₄		20,332	01-0612	FeSO ₄
	20,802	83-0078	FeSO ₄		26,247	01-0612	FeSO ₄
	27,141	76-0326	TiO ₂		28,909	01-0612	FeSO ₄
	29,688	83-0078	FeSO ₄		35,860	01-0612	FeSO ₄
	35,320	74-1332	FeSO ₄		43,845	72-0020	TiO ₂
	40,732	74-1332	FeSO ₄				

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 32 - Difratomogramas de raios-X do FeSO_4 (princípio) ativo e das quatro amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.



Fonte: Elaborada pelo autor.

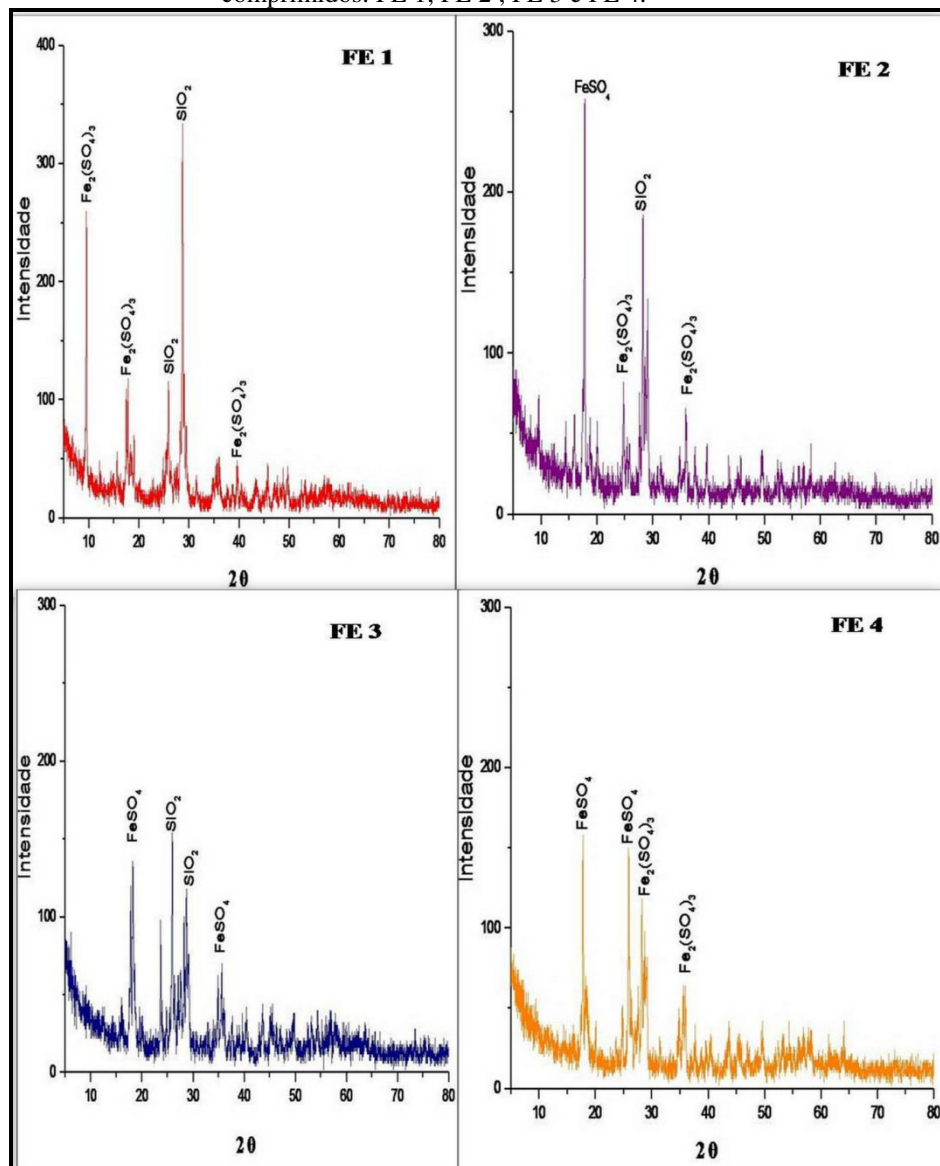
A Tabela 7 apresenta todas as informações das cartas e compostos identificados no difratograma de raios-X. Na Figura 33 encontram-se os difratogramas de raios-X que foram obtidos a partir dos intermediários da termogravimetria na temperatura de 500 °C das quatro amostras dos comprimidos a base de sulfato ferroso. É observado na amostra FE 1 a presença de picos relativos ao SiO₂, pois este excipiente constitui a composição do comprimido. Ainda verificou-se a presença de Fe₂(SO₄)₃ · H₂O (JCPDF: 18-0515), pois o óxido de ferro tende a absorver instantaneamente umidade do ar formando óxido sulfato de ferro hidratado (PETERSON, 2008). Porém por meio destes resultados pode-se observar que na temperatura analisada o óxido de ferro já está presente, esses dados confirmam que o início da decomposição térmica do Fe₂(SO₄)₃ nos medicamentos variou de 566,00 a 678,10 °C como já era esperado.

Tabela 7– Picos de cristalinidade das quatro amostras de comprimidos FE 1, FE2, FE 3 e FE 4 obtidos a partir da temperatura de 500 °C.

	2θ	JCPDF	Composto		2θ	JCPDF	Composto
FE 1	9,682	18-0515	Fe ₂ (SO ₄) ₃	FE 3	18,261	21-0925	FeSO ₄
	17,522	18-0515	Fe ₂ (SO ₄) ₃		25,951	72-1601	SiO ₂
	25,951	72-1601	SiO ₂		28,909	72-1601	SiO ₂
	28,909	72-1601	SiO ₂		35,712	21-0925	FeSO ₄
	39,705	18-0515	Fe ₂ (SO ₄) ₃				
FE 2	17,818	71-2397	FeSO ₄	FE 4	14,564	33-0679	Fe ₂ (SO ₄) ₃
	24,768	71-2397	FeSO ₄		20,343	86-0550	Fe ₂ O ₃
	25,804	72-1601	SiO ₂		24,779	42-0229	Fe ₂ (SO ₄) ₃
	28,909	18-0653	Fe ₂ (SO ₄) ₃		29,752	42-0229	Fe ₂ O ₃
					32,709	33-0679	Fe ₂ O ₃

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 33 - Difratomogramas de raios-x obtidos a 500°C da análise térmica das quatro amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 34 encontra-se os difratogramas de raios-X do sulfato ferroso e das amostras dos comprimidos FE 1 e FE 3 que foram obtidos a partir da calcinação à uma temperatura de 500 °C na mulfla por uma hora e a Tabela 9 apresenta todas as informações das cartas e compostos identificados nos difratogramas de raios-X.

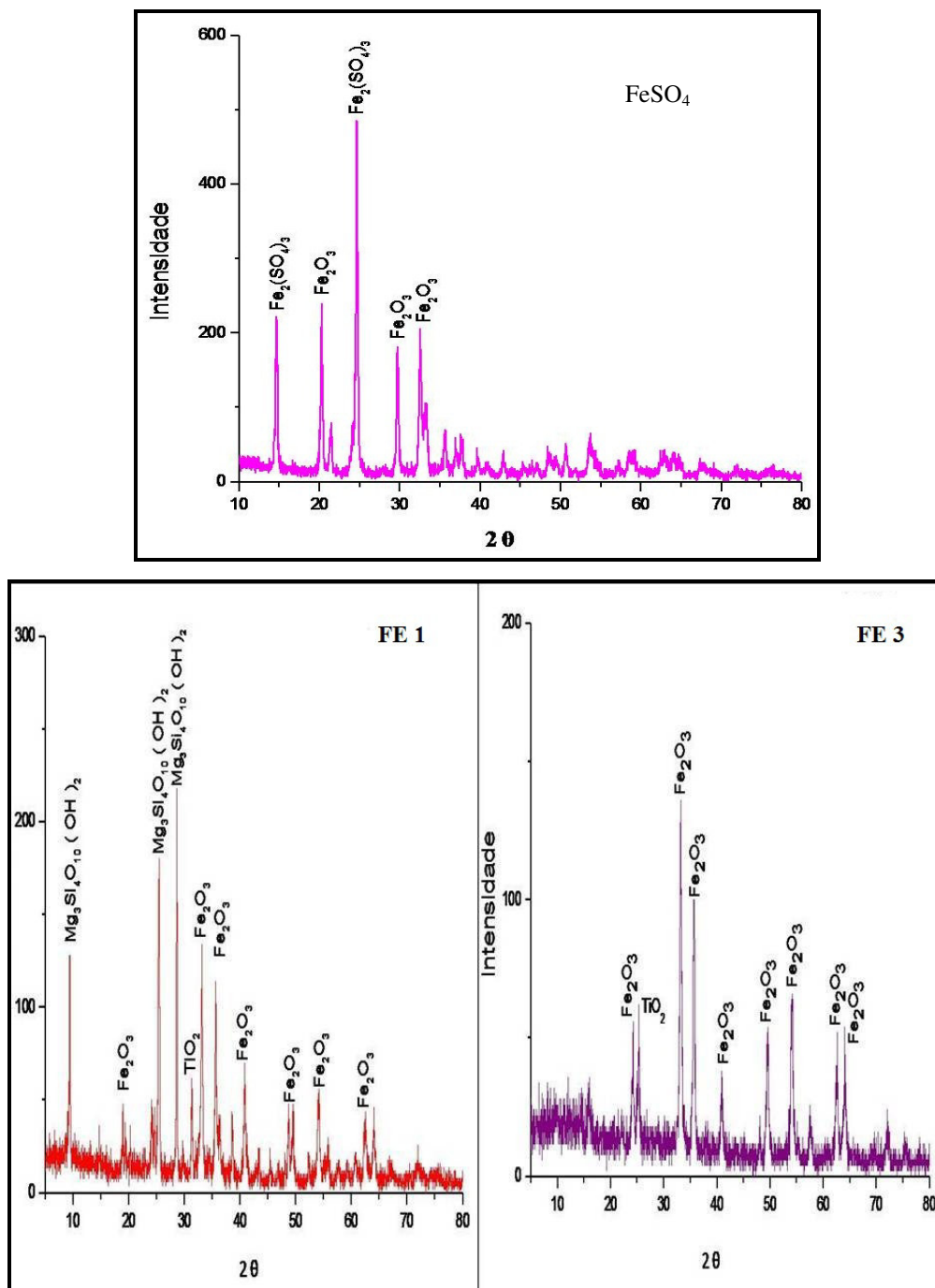
Nestes difratogramas são identificadas fases compatíveis com a temperatura e a presença, basicamente de óxido de ferro nas amostras de comprimido, indicando que nessa temperatura, praticamente todo sulfato férrico já sofreu decomposição com formação do respectivo óxido. Na amostra de sulfato ferroso, observa-se a presença de pico relativo ao sulfato férrico. A amostra FE1 apresenta dados relacionado a presença de talco – $\text{MgSi}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$. No entanto a presença de carbonato de cálcio, dióxido de silício e dióxido de titânio não foram visualizados. Para a amostra FE3, a presença de dióxido de titânio foi observada, conforme indicação da bula.

Tabela 8– Picos de cristalinidade do sulfato ferroso e das amostras de comprimidos FE 1 e FE3 obtidos a partir da calcinação .

	2θ	JCPDF	Composto
FeSO₄	14,546	33-0679	Fe ₂ (SO ₄) ₃
	20,343	86-0550	Fe ₂ O ₃
	24,779	42-0229	Fe ₂ (SO ₄) ₃
	29,752	33-0679	Fe ₂ O ₃
	32,709	42-0229	Fe ₂ O ₃
FE 1	9,712	86-0550	Fe ₂ O ₃
	19,332	85-1108	Mg ₂ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂
	25,382	85-1108	Mg ₂ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂
	28,833	86-0550	Fe ₂ O ₃
	33,865	86-0550	Fe ₂ O ₃
	35,331	86-0550	Fe ₂ O ₃
	42,080	86-0550	Fe ₂ O ₃
FE 3	23,032	86-0550	Fe ₂ O ₃
	25,831	76-0326	TiO ₂
	33,732	86-0550	Fe ₂ O ₃
	36,312	86-0550	Fe ₂ O ₃
	41,032	86-0550	Fe ₂ O ₃
	49,872	86-0550	Fe ₂ O ₃

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 34 - Difratogramas de raios-X do FeSO_4 princípio ativo e das amostras FE 1 e FE 3 calcinados a 500°C .



Fonte: Elaborada pelo autor.

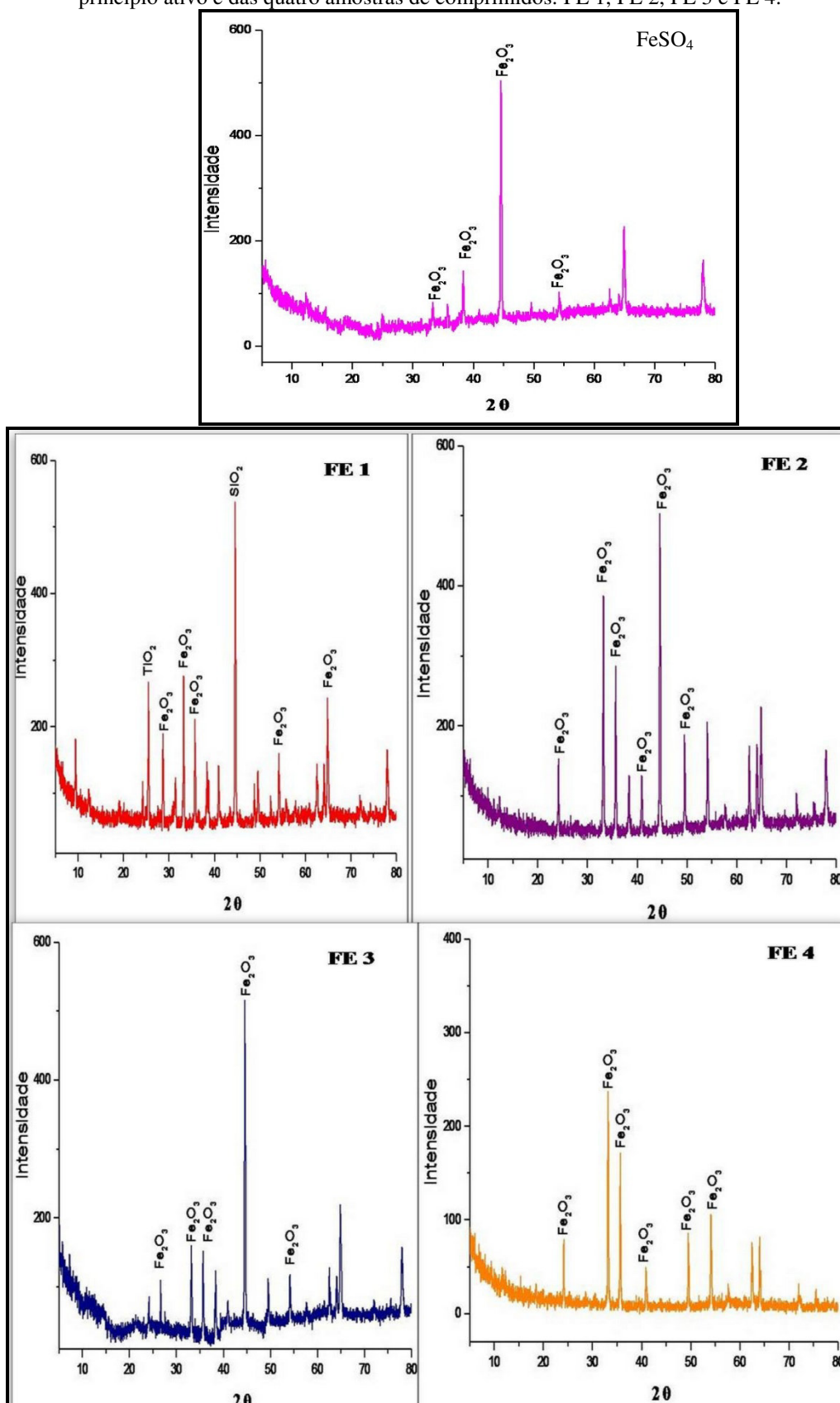
A Tabela 9 apresenta todas as informações das cartas e compostos identificados nos difratogramas de raios-X e na Figura 35 encontram-se os difratogramas de raios-X que foram obtidos a partir do resíduo da termogravimetria na temperatura de 900 °C do sulfato ferroso princípio ativo e das quatro amostras dos comprimidos. É bem conhecido que a decomposição dos sulfatos dos metais alcalinos ocorre por meio da liberação de SO₂ gerando os respectivos óxidos, em temperaturas que aumentam de acordo com a massa molar de cada metal. O sulfato férrico se decompõe num intervalo de temperatura de 602 a 675 °C e dependendo das condições pode haver um deslocamento nesse intervalo de temperatura liberando SO₂ e formando Fe₂O₃ (PETERSON, 2008). O óxido de titânio foi observado apenas na amostra FE1, embora em todas as amostras exista a presença desse composto. Os compostos carbonato de cálcio, dióxido de silício e talco não foram visualizados nas análises.

Tabela 9– Picos de cristalinidade do Sulfato Ferroso princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos FE 1, FE2, FE 3 e FE 4 obtidos a partir do resíduo da TG.

2θ		JCPDF		Composto			
FeSO ₄	33,178	84-0307	Fe ₂ O ₃				
	35,771	84-0307	Fe ₂ O ₃				
	54,208	84-0307	Fe ₂ O ₃				
	44,557	84-0307	Fe ₂ O ₃				
2θ	JCPDF	Composto	2θ	JCPDF	Composto		
FE 1	28,330	79-0007	Fe ₂ O ₃	FE 3	26,125	79-1742	Fe ₂ O ₃
	25,771	79-0007	TiO ₂		33,341	84-0307	Fe ₂ O ₃
	33,261	73-0603	Fe ₂ O ₃		35,933	84-0307	Fe ₂ O ₃
	35,854	19-1370	Fe ₂ O ₃		44,614	84-0307	Fe ₂ O ₃
	44,641	47-1300	Fe ₂ O ₃		54,222	84-0307	Fe ₂ O ₃
	54,147	79-0307	Fe ₂ O ₃				
FE 2	24,220	73-2234	Fe ₂ O ₃	FE 4	24,191	86-2368	Fe ₂ O ₃
	33,294	02-0918	Fe ₂ O ₃		33,358	73-2234	Fe ₂ O ₃
	35,743	03-0812	Fe ₂ O ₃		35,723	86-2368	Fe ₂ O ₃
	40,929	02-0919	Fe ₂ O ₃		49,769	86-2368	Fe ₂ O ₃
	49,427	03-0812	Fe ₂ O ₃		54,204	86-2368	Fe ₂ O ₃
	45,974	03-0812	Fe ₂ O ₃				

Fonte: Elaborada pelo autor.

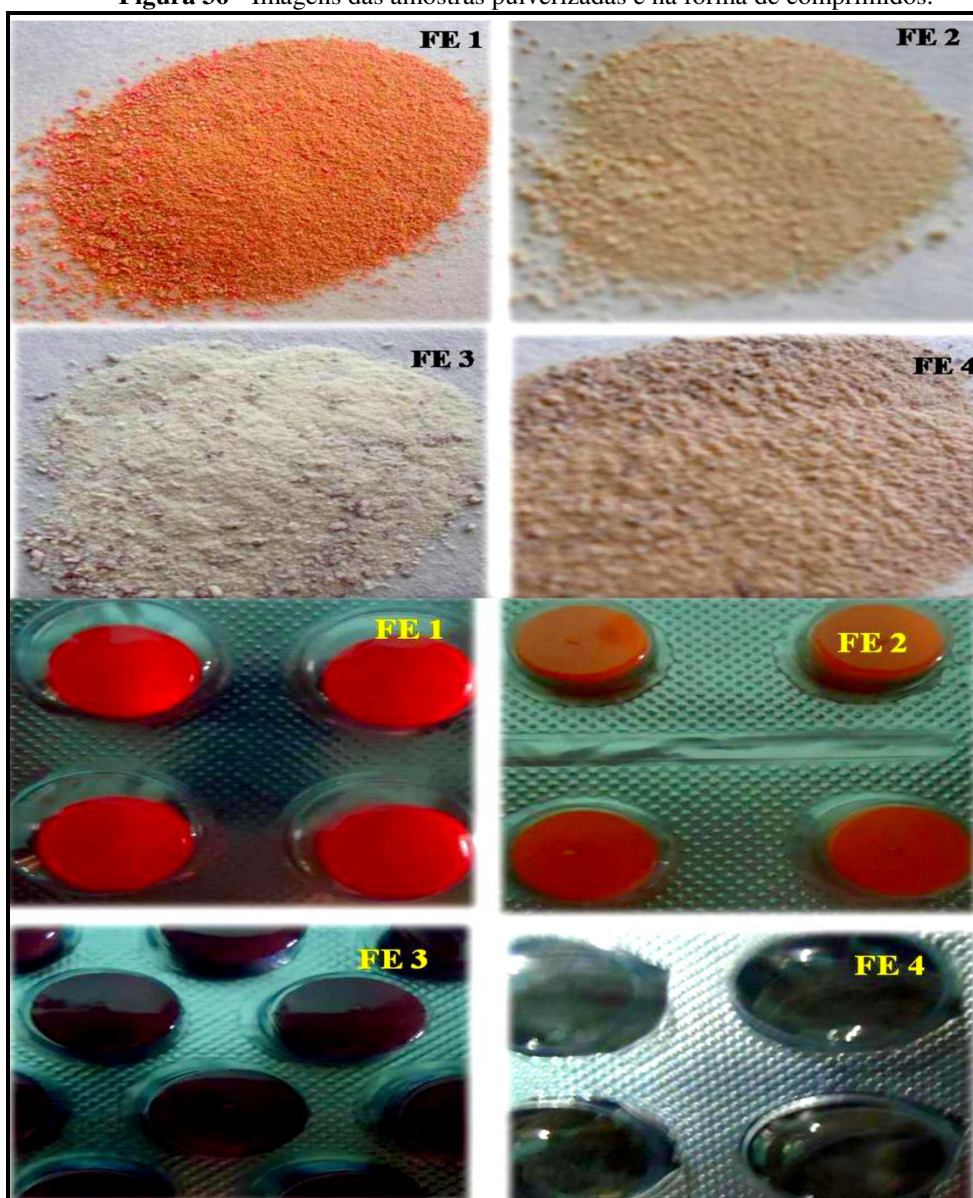
Figura 35 -Difratogramas de raios-x dos resíduos obtidos a 900 °C da análise térmica do FeSO_4 princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos: FE 1, FE 2, FE 3 e FE 4.



Fonte: Elaborada pelo autor.

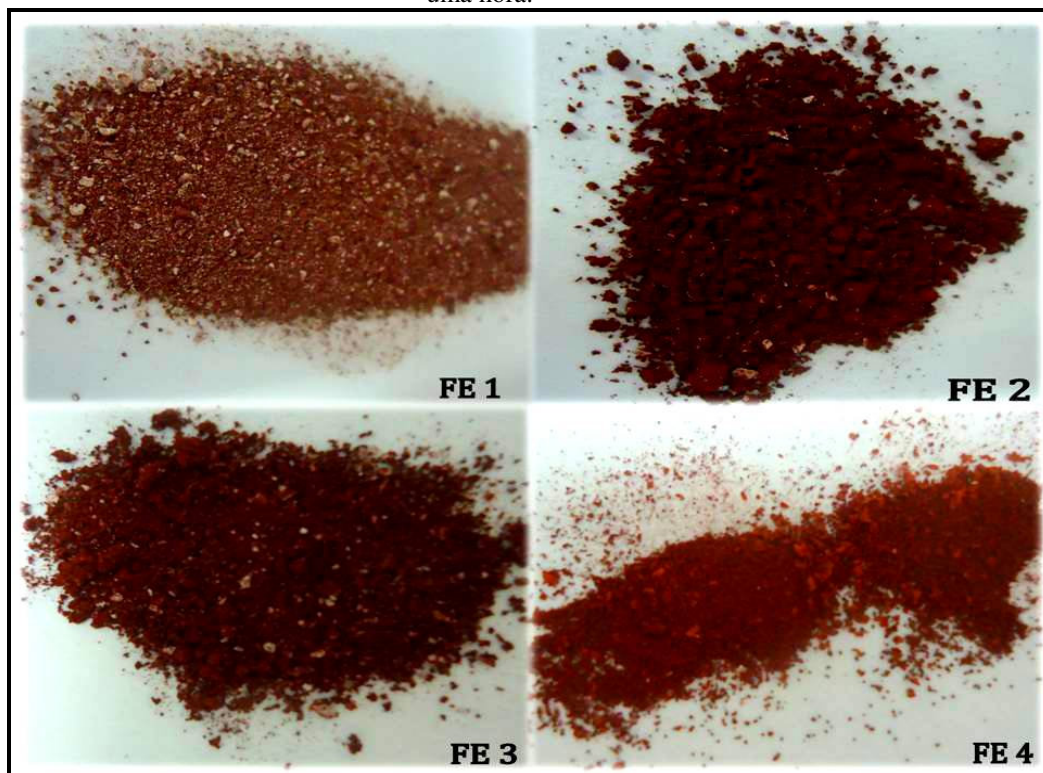
A Figura 36 mostra as amostras das formas farmacêuticas na forma pulverizada e em comprimidos. É observada uma coloração variada devido à presença dos corantes contidos nas suas formulações, conforme informado na Tabela 3. Na Figura 37 encontram-se os as amostras de comprimidos após sofrerem o processo de calcinação. É possível observar que pela coloração está ocorrendo à formação de óxido de ferro, além dos excipientes que não sofrem decomposição nesta temperatura, como o dióxido de titânio, dióxido de silício e talco. A presença destes compostos foi confirmada pelo DRX em algumas amostras analisadas nesta faixa de temperatura, conforme já discutido anteriormente.

Figura 36 - Imagens das amostras pulverizadas e na forma de comprimidos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 37- Imagens do pó dos comprimidos após processo de calcinação em mufla a 500 °C por uma hora.



Fonte: Elaborada pelo autor.

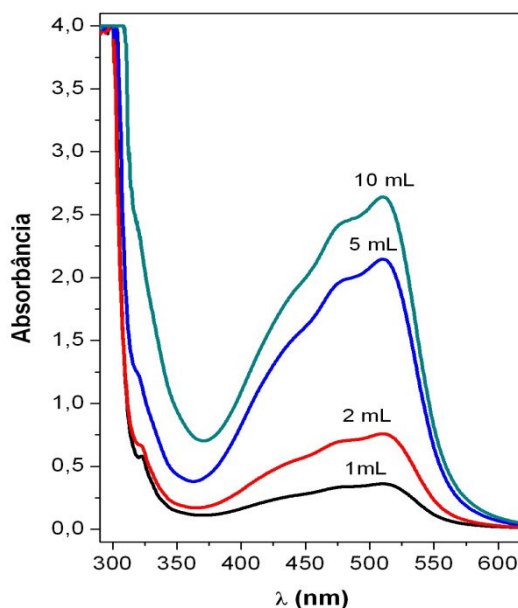
6.5 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR NA REGIÃO DO VISÍVEL (UV)

A espectrofotometria na região do UV-vísivel é um método muito utilizado no controle de qualidade de produtos farmacêuticos pelo potencial da grande maioria dos fármacos de observar energias nessas regiões. O método apresenta uma série de aplicações na quantificação de princípios ativos em produtos farmacêuticos onde existe a interferência dos excipientes e identificação dos fármacos através do comprimento de absorção máxima em determinados solventes. Apresenta uma série de vantagens, pois é de baixo custo. Porém, como desvantagem a moderada seletividade, além de não ser diretamente aplicável à análise de misturas.

A o-fenantrolina é um composto orgânico de fórmula molecular $C_{12}H_8N_2$, solúvel em água, álcool etílico e solventes orgânicos. Em contato com o Fe^{+2} forma um complexo de coloração vermelho-alaranjada, $[Fe(C_{12}H_8N_2)_3]^{+2}$ (UENO,1982).

Para confirmar o comprimento de onda máxima de absorção deste complexo fez-se uma varredura e os espectros confirmaram o valor sugerido pela literatura (VOGUEL, 2005) sendo o ponto máximo em 510 nm. A Figura 38 mostra os espectros do complexo nos diferentes volumes 1mL, 2mL, 5mL e 10 mL $[Fe(C_{12}H_8N_2)_3]^{+2}$.

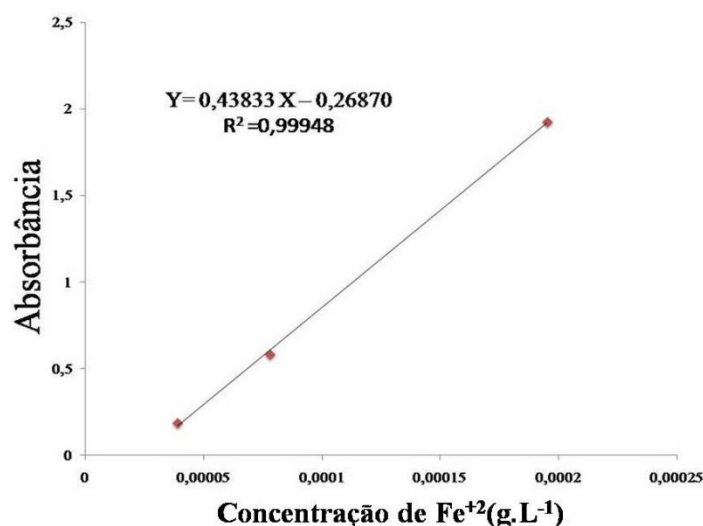
Figura 38 - Espectros do complexo de orto-fenantrolina.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A curva padrão para o método foi construída a partir de três das quatro soluções com concentrações conhecidas. A Figura 39 representa a curva padrão e equação da reta, obtida por regressão linear pelo método dos mínimos quadrados.

Figura 39 - Representação gráfica da curva padrão e do coeficiente de correlação do sulfato ferroso hepta-hidratado, método por espectrofotometria na região do UV-visível.

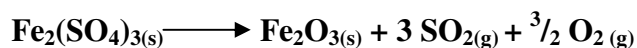


Fonte: Elaborada pelo autor.

O coeficiente de correlação (r) de 0,99948 está de acordo com as especificações e indica adequada correlação, entre concentração e a absorbância.

6.6 QUANTIFICAÇÃO DO TEOR DE FERRO

O teor de ferro obtido por meio das curvas termogravimétricas pode ser determinado pela perda de SO_2 observada no último evento térmico, que consiste na decomposição térmica do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_{3(s)}$ para formar Fe_2O_3 de acordo com estudos realizados por Masset et al (2006), a reação seria a seguinte:



Para efeito de comparação dos resultados do teor de ferro obtido pelas curvas termogravimétricas foram realizadas análises de todos os medicamentos utilizando também a Espectrofotometria de Absorção Molecular na Região do Visível (UV). Esses dados também foram comparados com os valores teóricos de ferro contidos nas bulas dos medicamentos. Os resultados obtidos através dos dois métodos e os valores

teóricos, assim como desvio-padrão e coeficiente de variação encontram-se listados na Tabela 10. Todas as análises foram realizadas em triplicatas.

Os valores do desvio padrão e do coeficiente de variação foram calculados pelas equações 01 e 02:

$$S = \sqrt{\sum \frac{(xi - x)^2}{n - 1}} \quad \text{EQUAÇÃO (1)}$$

Em que:

S = desvio padrão da amostra,

xi = valores individuais dos comprimidos analisados;

X = média dos valores obtidos das unidades de comprimidos;

N = número de comprimidos analisados menos um.

$$CV = \frac{S}{X} \quad \text{EQUAÇÃO (2)}$$

Onde:

S = desvio padrão da amostra;

X = média dos valores obtidos das unidades de comprimidos.

6.6.1 Medicamentos a base de sulfato ferroso

Os medicamentos a base de sulfato ferroso são os mais utilizados pela medicina por fornecer um maior teor de ferro elementar por comprimido (20 %), sendo necessário ser administrado em dose única ou fracionado em duas vezes/dia, antes das refeições principais. Porém, é necessário que seja ingerido com alimentos/suplementos que contenham em sua composição, ácido cítrico para que haja maior dissolução no organismo, por isso é indicado ser ingerido antes das refeições. Conforme já discutido

anteriormente é bastante utilizado para tratamento e prevenção de doenças relacionadas ao sangue, tais como anemia e leucemia, entre outras.

A Tabela 11 mostra os teores de ferro nos medicamentos à base de sulfato ferroso, tanto os valores teóricos, quanto os obtidos através da termogravimetria e da técnica de UV-visível.

Por meio dos resultados obtidos foram observadas algumas semelhanças dos valores relacionados ao teor de ferro por ambas as técnicas utilizadas em relação aos dados teóricos.

Em relação ao medicamento FE 1 em sua bula consta um valor de 60 mg de ferro elementar. Cálculos teóricos forneceram um teor de ferro de 20,0 %. Com relação ao teor de ferro obtido através das técnicas de UV-visível e TG foram obtidos valores de 20,6 % e 15,7 %, respectivamente.

Nota-se que os medicamentos FE 2 e FE 4 segundo dados do fabricante (bula) fornecem por comprimido um valor de 40 mg de ferro elementar. Os dados teóricos indicaram para o FE 2 um teor de ferro de 16,3 % e para o FE 4 um valor de 16,2 %. Esses valores estão próximos com os obtidos por meio das técnicas de UV-visível (FE 2 – 21,0 % e FE 4 – 14,4 %) e TG (FE 2 – 15,4 % e FE 4 – 16,7 %).

Dos medicamentos a base de sulfato ferroso analisados no FE 3 consta um valor de ferro elementar indicado na bula (50 mg). O cálculo teórico forneceu um teor de ferro de 29,7 %. Os resultados obtidos pela técnica de UV-visível e TG forneceram um valor de 25,5 % e 16,1 % respectivamente.

A variação observada nos valores obtidos pelas duas técnicas e comparados aos teóricos nos permite confirmar a presença de uma mistura sendo formada na decomposição térmica dos comprimidos.

Vale salientar que segundo a farmacopeia brasileira, a porcentagem de FeSO_4 nos comprimidos varia de 95 a 110 %, indicando dessa forma, que os resultados obtidos por espectroscopia de absorção na região UV-vis estão de acordo com os valores teóricos considerando a margem percentual utilizada na fabricação, exceto para a amostra FE3.

Considerando os resultados do teor de ferro obtidos por termogravimetria para as amostras de comprimido, observam-se que para as amostras FE1 e FE3, os valores estão abaixo da faixa teórica, corroborando com a formação de uma mistura de compostos de

ferro como intermediário, não sendo possível quantificar corretamente o percentual desse elemento. No entanto, para as amostras FE2 e FE4 o resultado torna-se coerente com o esperado, provavelmente, indicando que nesse caso a maior parte do intermediário é constituído por sulfato férrico.

Tabela 10- Teores de ferro em (%) nos comprimidos a base de FeSO_4 utilizando a TG, UV-visível e cálculos teóricos.

% de Ferro – Comprimidos a base de FeSO_4									
Amostra	Termogravimetria			Teórico			UV-visível		
	% Ferro	Desvio Padrão	Coef. de variação	% Ferro	Desvio Padrão	Coef. de variação	% Ferro	Desvio Padrão	Coef. de variação
FE 1	15,7	4,05	0,01	20,0	0,31	1,0	20,6	2,12	0,5
FE 2	15,4	2,50	0,6	16,3	0,24	3,1	21,0	1,46	0,3
FE 3	16,1	4,36	1,05	29,7	1,01	1,3	25,5	3,54	0,3
FE 4	16,7	1,05	0,3	16,2	0,87	2,1	14,4	1,03	0,4

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Tabela 11 apresenta a média das massas, desvio padrão e coeficiente de variação dos medicamentos a base de sulfato ferroso. Através desses dados é possível verificar que as massas dos comprimidos variaram de 246,9 a 354,7 mg. Essas variações no caso do FE 2 e FE 4 foi de 40 mg de ferro elementar, no FE 1 foi 60 mg de ferro elementar e no FE 3 foi de 50 mg de ferro elementar, podendo ser atribuídas aos mais diversos excipientes contidos em cada comprimido. Verifica-se também um coeficiente de variação baixo em relação a massa de cada comprimido.

Tabela 11 - Média das massas dos comprimidos a base de FeSO_4 , desvio padrão e coeficiente de variação.

Comprimidos a base de FeSO_4			
Amostra	Média das massas dos comprimidos (mg)	Desvio Padrão	Coef. de variação
FE 1	354,7	8,8	0,1
FE 2	246,9	2,5	0,2
FE 3	307,4	7,6	0,1
FE 4	248,9	3,9	0,1

Fonte: Elaborada pelo autor

7 CONCLUSÕES

A termogravimetria mostrou que a temperatura inicial de decomposição do sulfato férrico, formado a partir do Fe_2SO_4 ($602\text{ }^\circ\text{C}$) é superior em comparação com as amostras dos comprimidos que variou de 566 a $586\text{ }^\circ\text{C}$ provavelmente devido a influência dos excipientes nas formas farmacêuticas.

A decomposição térmica da amostra FE1 em atmosfera de N_2 inicia-se em $530\text{ }^\circ\text{C}$, praticamente não se observando diferença entre as curvas, uma vez que o nitrogênio utilizado não é de pureza elevada.

Um evento endotérmico visualizado aproximadamente entre 584 e $661\text{ }^\circ\text{C}$ nas curvas DTA de todas as amostras, refere-se à decomposição provavelmente do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ (intermediário). Além disso, eventos endotérmicos característicos de desidratação, decomposição e fusão, como também picos exotérmicos referente a oxidação foram observados e estão relacionados aos excipientes contidos nos medicamentos. Vale salientar que de 83 a 88% de excipientes estão contidos nas formas farmacêuticas, influenciando possivelmente o processo de oxidação do sulfato ferroso com formação de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$.

A curva DSC do FeSO_4 princípio ativo exibiu inicialmente eventos referentes a desidratação nos intervalos de temperatura analisados, no entanto nas amostras dos comprimidos FE 1 foi observado um pico relativo a fusão do manitol presente como excipiente. Nas curvas DSC de todos os comprimidos foram visualizados eventos endotérmicos relacionados à etapa de desidratação e decomposição térmica dos excipientes presentes nas amostras.

A variação dos resultados do percentual de ferro obtido por termogravimetria, em relação a espectroscopia de absorção na região do ultravioleta se deve provavelmente a formação de uma mistura do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ e o Fe_2O_3 . Além disso, a farmacopéia brasileira mostra que os comprimidos de sulfato ferroso contém, no mínimo 95% e, no máximo 110% da quantidade especificada de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho permitiu identificar os principais grupos funcionais existentes em todas as amostras: princípio ativo, excipientes e comprimidos estudados. Foi observado também semelhanças entre os espectros de todas as amostras dos comprimidos com o do princípio ativo e as

diferenças existentes se relacionaram à presença dos mais diversos excipientes contidos em cada forma farmacêutica.

Os difratogramas de raios-X do FeSO_4 princípio ativo e das quatro amostras de comprimidos mostraram picos de cristalinidade referente ao sulfato ferroso. No caso da amostra FE 1 os resultados do DRX indicaram picos referentes ao óxido sulfato de ferro hidratado. Para as amostras FE 1, FE 2 e FE 4 não foram identificados picos relacionados a presença de talco ($\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$) apesar deste excipiente existir nestes fármacos .

Os difratogramas de raios-X obtidos a partir da termogravimetria a $500\text{ }^\circ\text{C}$ para todas as amostras exibiram linhas características de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, como também de Fe_2O_3 . Para a amostra FE1 também foram encontrados picos característicos de dióxido de silício e carbonato de cálcio.

Para as amostras dos resíduos obtidos por termogravimetria a $900\text{ }^\circ\text{C}$, os difratogramas de raios-X exibiram linhas características do óxido de ferro (Fe_2O_3) e de alguns excipientes contidos na amostra e estáveis até essa temperatura, como por exemplo, carbonato de cálcio, dióxido de silício, dióxido de titânio e talco.

No processo de digestão das amostras foi observada a formação de resíduos em todos os comprimidos provenientes de alguns excipientes que não sofrem dissolução em ácido clorídrico, como por exemplo, dióxido de titânio e dióxido de silício. Portanto, a concentração de ferro teórico foi determinada mediante informações da massa do comprimido e do teor de ferro contido na bula. No entanto, não se tem nenhum certificado de análise para garantir a concentração teórica real destes valores nas formas farmacêuticas.

Os resultados obtidos na determinação do teor de ferro pela termogravimetria para os medicamentos estudados mostraram variações quando comparados aos obtidos por espectrofotometria UV-visível e o percentual teórico. Esse fato se justifica pela presença de uma mistura de intermediário, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + \text{Fe}_2\text{O}_3$, não sendo possível quantificar corretamente, embora a Termogravimetria ofereça rapidez, economia no uso das amostras e procedimentos, eliminação do uso de reagentes ácidos no processo de abertura de amostra e eficiência nos resultados.

8 PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Determinar o teor de ferro nos medicamentos utilizando métodos eletroanalíticos.

- ✓ Quantificar ferro nos medicamentos utilizando cromatografia.

REFERÊNCIAS

- AGGETT, P. J. **Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?**: a commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 337-42
- ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose.** 2007. 90f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/ Acesso em: 15 set. 2011
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6. ed. Premier. São Paulo: 2000.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** Poto Alegre: Artmed, 2007.
- ARAÚJO, C. R. de; Mothé, C. G. Síntese e Caracterização Térmica do Ácido Acetilsalisílico; Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria. CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 5., 2008, Poços de Caldas/MG. **Anais...** Poços de Caldas – MG: ABRATEC, 2008.
- ARMELIN, M. J. A.; V. A. MAIHARA, M. B. A.; VASCONCELLOS, D. I. T.; FAVARO, V. F.; NASCIMENTO FILHO. Application of neutron activation analysis to estimate the distribution of inorganic elements among five varieties of Brazilian corn. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, Budapest, v.164, p.265-274, 1992.
- ASSUNÇÃO, M. C. F.; SANTOS, I. S. Efeito da fortificação de alimentos com ferro sobre a anemia em crianças: um estudo de revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 269-281, fev. 2007.
- BALABAN, E.P.; COX, J.V.; SNELL, P. et al. The frequency of anemia and iron in the runner. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 21, p. 643-648, dec. 1989.
- BALBANI, A. P. S. STELZER, L. B.; MONTOVANI, Jair Cortez. Excipientes de Medicamentos e a Informação da Bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 3, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034729920060003000182009/pdf Acesso em: 23 jun. 2011
- BARK L. S. and GREENHOW E. J., **Solution Thermochemical Assay of Lanthanides - The Thermometric Titration of Binary-Mixtures of Some Lanthanide Salts InNonaqueous Media**, *J. Therm. Anal.*, 38,.1729,1992.

BATISTA-FILHO, M.; FERREIRA, L. O. C. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 411-415, jul./set. 1996.

BONI, R. E.; HUCKBONI, R. A.; GALBRAITH, R. A.; DRUMMOND, G. S.; KAPPAS, A. Tin-mesoporphyrin inhibits heme oxygenase activity and heme-iron absorption in the intestine. **International Journal of Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 47, n. 5, p. 318-329, 1993.

BONTEMPO, M. **Suplementos nutricionais e produtos naturais**. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1997.

BUCCI R., MAGRI A. D. and MAGRI A. L. **DSC in the Chemical Analysis of Drugs - Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations**, J. Therm. Anal., 61 p.369, 2000.

BUENO, L. Efeito antagônico do ferro e do zinco em uma formulação de nutrição enteral utilizando planejamento de misturas da metodologia de superfície de resposta. **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 585-590, 2008.

BURNHAM L., DOLIMORE D., ALEXANDER K. S. A rising temperature kinetic model to describe complex reaction kinetics of a drug: procainamide hydrochloride, **Thermochim. Acta**, 15, 357 - 358 , 2000.

BOUMANS, P. R.; KLOCKENKÄMPER, E. Total reflection X-ray fluorescence spectrometry. Proc. of the Second Workshop on TXRF. **Spectrochimica Acta**, p.433, 1989.

BURNHAM L., DOLIMORE D., ALEXANDER K. S. A rising temperature kinetic model to describe complex reaction kinetics of a drug:procainamide hydrochloride ,**Thermochim. Acta**, 15, 357 - 358 ,2000.

BURNS, D. A.; CIURCZAK, E. W. **Handbook of near-infrared analysis**. New york: Marcel Dekker, 2001.

BUYUKTIMKIN, S.; BUYUKTIMKIN, N.; RYTTING, J.H. Interaction of indomethacin with a new penetration enhacer dodecyl 2-(nn-dimethylanino) propionate ddaip:its effect on transdermal delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.127, p.245-253, 1996. Disponível em:https://www.google.com.br/psyab.2,or.r_gc.r_pw.r_qf.&fp=f0bb2aa1f0246d38&bi=1024&bih=643arttext&pid=S0034-729920060003000182009/pdf. Acesso em 22 jun. 2012

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18828&word=>2009/pdf>
Acesso em: 10 de maio de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct./pdf/230-231.PDF>
Acesso em: 10 de maio de 2012.

CARDOSO, M. A. **Nutrição humana: nutrição e metabolismo**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 374 p.

CASTILHO, L. S.; PAIXÃO, H. H.; PERINI, E. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais. **Revista Saúde Pública**, v. 33, n.3, p. 287-294, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101999000300010
Acesso em: 01 ago. 2011

CASTRO, A. C. **Determinação quantitativa de fases em $ZrO_2 - MgO - Y_2O_3$ utilizando o método de riefveld**. 81f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia nuclear de materiais) – Setor de Ciências Energéticas e Nuclear, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

CENI, D.C. **Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para determinação de ferro (II) em preparações farmacêuticas de ferro bisglicinado**. [Dissertação]. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

CHAUVET, A. and MASSE, J.; Study of Binary-Mixtures - Khellin-Sulfacetamine, Khellin-Sulfanilamide By Thermomicroscopy, and Differential Thermal And Calorimetric Analysis. **Trav. Soc. Pharm. Montpellier**, p.623, 1976.

COATES, J. A. Review of current new technology: Used in instrumentation for industrial vibration spectroscopy. **Spectroscopy**, v.14, p.21-34, 1999.

COOK, J. D.; DASSENKO, S. A.; WHITTAKER, P. Calciumsupplementation: effect on iron absorption. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, p. 106-111, 1991.

COUZI, F.; et al.Nutritional implications of the interactions between minerals. **Progress in Food and Nutrition Science**, v. 17, p. 65-87, 1993.

COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de Minerais. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 10, n. 2, p. 87-98, jul./dez. 1997.

COZZOLINO, S. M. F. Deficiências de minerais. **Estudos Avançados**, v. 21, n. 60, p. 119-126, 2007.

- CUYA, J. et al. Thermogravimetric study of the sulfurization of TiO₂ nanoparticles using CS₂ and the decomposition of their sulfurized product. **Thermochimica Acta**.v. 410, 2004. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science3cc3745e1e2854e51a336ff878c9f3b7&ie=/sdartic le.pdf> Acesso em: 30 abr. 2011
- DARMIAN F., BLATON N., AUGUSTIJNS P., NAESENS L., BALZARINI J., KINGER R., VAN DEN G. M. Thermal characterization of the antiviral drug UC-781 and stability of its glass. **Thermochim. Acta**, 366 p.61,2001.
- DE CARLI, L.; ROSSO, N. D.; SCHNITZLER, E.; CARNEIRO, P. I. B. Estudo da estabilidade do complexo ácido fítico e o íon Ni(II). **Revista de Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 26, n. 1, p. 19-26, jan./mar. 2006.
- DEVINCENZI, et al. Anemia ferropriva na primeira infância. **Compacta Nutrição**, v. 1, n. 1, p. 5-17, 2000.
- DOLLIMORE, D.; GAMLEM, G.A.; TAYLOR, T.J. Mass spectrometric evolved gas analysis – an overview. **Thermochim. Acta**, v. 75, n. 1-2, p.59-69,1984.
- DOLLIMORE, D.; HEAL, G. R.; KRUPAY, B. W. Use of Rising Temperature Technique to Establish Kinetic-Parameters For Solid-State Decompositions Using a Vacuum Microbalance. **Thermochimica Acta**, 24: 293, 1978.
- ERTEL, K. D.; CARSTENSEN, J. T. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 42; 1988. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science9e626a160e1fbceae144d48362d433f&pdf>; Acesso em: 30 abr. 2011
- FARIAS, R.F.; AIROLDI, C.; SCATENA JR., H. **Empirical correlations involving calorimetric, thermogravimetric and infrared data for zinc halides adducts**. Polyhedron, 00 p. 1-5, 2002.
- FERNÁNDEZ, J.F.; SÁNCHEZ, C.R. Simultaneous TDS–DSC measurements in magnesium hydride. **Journal of Alloys and Compounds**, 356-357 p.348-352, 2003.
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. Juiz de Fora/MG, 2000.
- FERROW, E.A.; MANESTRAND, M.; SJÖBERG, B. Reaction Kinetics and Oxidation mechanisms of the Conversion of Pyrite to Ferrous Sulphate: A Mössbauer Spectroscopy Study. **Hyperfine Interactions**, v. 163, p. 109-119, 2005.
- FERNÁNDEZ, J.F.; SÁNCHEZ, C.R. Simultaneous TDS–DSC measurements in magnesium hydride. **Journal of Alloys and Compounds**, 356-357 p.348-352, 2003.
- FIESER, L. F.; FIESER, M. **Organic Chemistry**. 3. ed. New York: John Wiley, 1956.

FILHO, R. O. C. et al. Stability studies on nifedipine tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 97, p. 343-347, 2009. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/y48310p46pvkk48w/fulltext.pdf> Acesso em: 25 jul. 2011

FINI A., FAZIO G., ALVAREZ-FUENTES J., FRENANDES-HERVAS M. J., HOLGADO M. A. Dehydration and rehydration of a hydrate diclofenac salt at room temperature. **Inter. J. Pharm.**, 181 p. 11, 1999

FLYNN, J.H. Thermal analysis kinetics – past, present and future. **Thermochimica Acta**, 203 p. 519-526, 1992.

FUJIMORI, E.; SZARFARC, S. C.; OLIVEIRA, I. M. V. Prevalência de anemia e deficiência de ferro em adolescentes do sexo feminino - Taboão da Serra, SP, Brasil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 4, n. 3, p. 49-63, 1996.

GALLAGHER, P. K. Investigation on The Thermal Properties of $\text{Fe}_2\text{O}(\text{SO}_4)_2$. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 53, p.666-670, 1970.

GARCÍA-CASAL, M. N.; LAYRISSE, M.; PEÑA-ROSAS, J. P.; RAMÍREZ, J.; LEETS, I., MATUS, P. Iron Absorption from elemental iron-fortified corn flakes in humans. Role of vitamins A and C. **Nutrition Research**, v. 23, p. 451-463, 2003.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. **A nomenclatura em análise térmica – Parte II**. Cerâmica. v. 34, 1988.

GUPTA, S.; LAKSHMI, A.; PRAKASH, B. In vitro bioavailability of calcium and iron from selected green leafy vegetables. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 86, n. 13, p. 2147-2152, 2006.

GUYOT, M.; FARMAZ, F.; BILDET, J.; BONINI, F.; LAQUENY, M. Physicochemical Characterization and dissolution of norfloxacin cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 123, p.53-63, 1995.

HARRIS, D. **Análise Química Quantitativa**. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC, p. 876, 2005.

HUUSKA, M. et al. Thermal decomposition of iron sulphates. II. Mechanism of isothermal decomposition of $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in carbon monoxide. **Thermochimica Acta**, v.23, p.729-734, 1976.

GADALLA, A.; LIVINGSTON, T. W. Thermal behavior of oxides and hydroxides of iron and nickel. **Thermochimica Acta**, v. 145, p. 1 – 9, 1989.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. **A nomenclatura em análise térmica – Parte II**. Cerâmica. v. 34, 1988.

- GIRON, D. Thermal analysis in pharmaceutical analysis. **Acta Pharmaceutica** Jugoslava, Zagreb, v.40, p. 95-157, 1990.
- GUYOT, M.; FARMAZ, F.; BILDET, J.; BONINI, F.; LAQUENY, M. Physicochemical Characterization and dissolution of norfloxacin cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 123, p.53-63, 1995.
- HAYWOOD, A. et.al. Extemporaneous isoniazid mixture: implications. **Journal Pharmacy Practice and Research**. v. 35, n.3, p.181-182, 2005. Disponível em: http://www98.griffith.edu.au/dspace/bitstream/10072/4835/1/29551_1.pdf. Acesso em: 25 nov. 2011.
- HALLBERG, L.; HULTHEN, L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculation absorption and bioavailability of dietary iron. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 5, p. 1147-1160, mai. 2000.
- HUMA, N.; SALIM-UR-REHMAN; ANJUM, F. M.; MURTAZA, M. A.; SHEIKH, M. A. Food fortification strategy – preventing iron deficiency anemia: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 47, p. 259-265, 2007.
- HURRELL, R. F.; REDDY, M. B.; BURRI, J.; COOK, J. D. An evaluation of EDTA compounds for iron fortification of cereal-based foods. **British Journal of Nutrition**, v. 84, p. 903-910, 2000.
- HURRELL, R. F. Fortification: Overcoming Technical and Practical Barriers. In: Forging Effective Strategies to Combat Iron Deficiency. **Journal of Nutrition**, v. 132, p. 806S-812S, 2002.
- IONASHIRO, M. **Giolito**: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial/ Calorimetria Exploratória Diferencial. Araraquara/SP: Giz Editorial, 2004.
- JÄNCHEN J.; BRETTSCHEIDER T. **Hydration and dehydration properties of MgSO₄, FeSO₄ and Fe₂(SO₄)₃ close to martian surface conditions**. v. 13. Pag. 1369 2011. Disponível em: adsabs.harvard.edu/abs/2011LPI...42.1369J_fulltext.pdf Acesso em: 18 ago.2012.
- KALINKOVA, G. N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v.187, p.1-15, 1999. Disponível em: https://www.google.com.br/Studies+of+beneficial+interactionsbetween+active+medicaments+and+excipients+in29551_1.pdf. Acesso em: 22 jun. 2012
- KARPINSKA, J.; KULIKOWSKA, M. Simultaneous determination of zinc (II), manganese (II) and iron (II) in pharmaceutical preparations. **Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis**, v.29, p. 153-158, 2002.

KHUHAWAR, M.Y.; LANJWANI, S.N. High-Performace liquid chromatographic separation and determination of cobalt (II), cobalt (III) and iron (II) using bis(salicylaldehyde)tetramethylethylenediimine. **Journal of Chromatography A**, v.695, p.132-135, 1994.

KHUHAWAR, M.Y.; LANJWANI, S.N. High-Performace liquid chromatographic separation and UV determination of cobalt, copper, iron and platinum in pharmaceutical preparations using BIS(isovalerylacetone)ethylenediimine as complexing reagent. **Mikrochimica Acta**, v.129, p.65-70, 1998.

KOROLK,OVAS, A. **Análise farmacêutica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1988.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001.

LEE, G.R.; **Fatores nutricionais na produção e função dos eritrócitos**. In: G.H. Lee, T.C. Bithell, J. Foerster, J.W. Athens, J.N Lukens, editores. Wintrobe Hematologia Clínica. 1. ed. São Paulo: Manole; 1998.

LOBO, A. S.; TRAMONTE, V. L. C. Efeitos da suplementação e da fortificação de alimentos sobre a biodisponibilidade de minerais. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 1, p. 107-113, jan./mar. 2004.

LYNCH, S. R. Interaction of iron with other nutrients. **Nutrition Reviews**, v. 55, n. 4. p. 102-110, 1997.

MACÊDO R. O., NASCIMENTO T. G., ARAGÃO C. F. S.;GOMES,A. P. B., **Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs**, J.Therm. Anal., v.39 p.657; 2000.

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

MARTÍNEZ, C. et al.; Biodisponibilidade del hierro de los alimentos. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Caracas, v. 49, n. 2, p. 106-113, 1999.

MARTINI, F. C. C. **Comparação entre a disponibilidade de ferro na presença de vitamina A e beta-caroteno em alimentos e medicamentos**. 2002. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2002.

MARTINS T.S., ARAUJO A.A.S. -Synthesis, characterization, spectroscopic study and thermal analysis of rare-earth picrate complexes with L-arginine. **Journal of solid state chemistry**, v.171, pgs: 212-216 ,2003.

MASSET .P. et al., TG/DTA/MS Study of the thermal decomposition of FeSO₄.6H₂O. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 83 (2006) 2, 457–462

MATHKAR, S. et al. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/sdarticle.pdf> Acesso em: 25 jan. 2012

MELO, D. O. de; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 4, out./dez., 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322006000400002&script=sci_arttext_fulltext.pdf Acesso em: 23 fev. 2012

MENDHAM, J. et al. **Análise Química Quantitativa**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos, 2002.

MENDONÇA, J. E. **Estudo da viabilidade sensorial do enriquecimento com ferro, de vários produtos derivados de soja e a quantificação de seus teores em isoflavonas**. 84 f. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) – Programa de Pós-graduação em Ciência dos Alimentos, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

MOARGOMENOU-LEONIDOPOULOU, T. and MACRIS C. G., Arch. **Pharm. Athens**, v.30, 1970.

MONSEN, E.R. et al. Estimation of available dietary iron. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 31, p. 134-141, 1978.

MONTEIRO, F. **Diferentes proporções de fibra insolúvel e solúvel de grãos de aveia sobre a resposta biológica de ratos**. 54 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.

MONTEIRO. C.A., Szarfarc. S.C., Mondini L.; **Tendência secular da anemia**. Rev Saúde Pública 2000; 34 (6 supl): 62-72) (Batista Filho M. O controle das anemias no Brasil. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2004; 4:121-3.

MOURA, A. M. A. de. **Estudo de pré-formulação de forma sólida oral contendo aminofilina**. [Dissertação]. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2001.

MOURÃO, D. M. et al. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. Campinas: **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 18, n. 4, p. 529-539, jul./ago. 2005.

MYTIDES, P et al. Terpyridine [hydroxypropyl]-cyclodextrin] 1:3 complex used as chelating agent for the determination of iron with a sensitive, selective and fast liquid chromatographic method. **Analytica Chimica Acta**, v. 566, p.122-129, 2006.

NABESHIMA, E. H et al. Propriedades tecnológicas e sensoriais de pães fortificados com ferro. **Ciência Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 25, n. 3, p. 506-511, 2005.

OZAWA, T. Thermal analysis - review and prospect. **Thermochimica Acta**. v. 355, p. 35-42, 2000. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/sdarticle.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2012.

PANNETIER, G. et al. The thermal decomposition of ferrous sulphate heptahydrate. II Decomposition to ferric oxide. **Journal of Applied Chemistry and Biotechnology**. Paris, v. 22, n. 5, p.599–602,1964.

PELOVSKI, et al. Study of the mechanism of the thermochemical decomposition of ferrous sulphate monohydrate. **Thermochimica Acta**. v. 274, p. 273- 280, 1996. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0040603195024085>. Acesso em:24 de jun. 2013.

PEREIRA, J. G et. al. Termogravimetria: um novo enfoque para a clássica determinação de cálcio em cascas de ovos. **Química Nova**,v 32. n. 6, 2009.Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100404220090006000522009/pdf/230-231.PDF Acesso em: 18 mai. 2012

PERTESON, M. **Produção de sulfato ferroso a partir da pirita: Desenvolvimento sustentável** [Tese]. Engenharia Química. Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2008.

PHADNIS, N.V.; CAVATUR, R.K.; SURYANARAYANAN, R. Indetification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder difratometry. **Journal of Pharmacuetical and Biomedical Analysis**, v.15, p.929-943, 1997. Disponível em: <http://journals.ohiolink.edu/ejc/sharmaceutical%20and%20Biomedical%20200/pdf/230-231.PDF> Acesso em: 22 jun.2012

QUEIROZ, S.S.; TORRES, M.. Anemia ferropriva na infância. *Jornal de Pediatria*. São Paulo, v. 76, n. 3, pp. 298-304, 2000.

RADECKI, A. and WESOLOWSKI, W., **J.Therm. Anal.**, v.17, p. 73, 1979.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 6. ed. Espanha: Elsevier, 2008.

RAYMOND, C. R.; SHESKEY, P. J; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceuticals Excipients**. 5. ed. Chicago: PHP – Parmaceutical Press. 2006.

RODRIGUES, G.V.; MARCHETTO, O. **Análises Térmicas**. Universidade Federal de Santa Catarina. [2] Acchar, Wilson. Materiais cerâmicos: caracterização e aplicações / Wilson Acchar. Natal, RN : EDUFRN Editora da UFRN, 2006.

ROSSANDER-HULTEN, L.; BRUNE, M.; SANDSTROM, B.; LONNERDAL, B.; HALLBERG, L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, p. 152-156, 1991.

RIBEIRO, B. G.; SOARES, E. A. Avaliação do estado nutricional de atletas de ginástica olímpica do Rio de Janeiro e São Paulo. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 15, n. 2, p. 181-191, mai./ago. 2002.

SAFIULLIN, N. S. et al. The mechanism of oxidation of ferrous sulfide (FeS) powders in the range of 648 to 923 K. **Journal of chemical**, v.14. p. 845-850, 1968.

SÁRKA E.; EDEROVÁ J.; BUBNÍK, Z. Termigravimetrická metoda stanovení obsahu uhličitanu vápenatého v cukrovarnických látkách. *Listy Cukrovarnické a Repaské*, v.125, p. 7-8, 2009. Disponível em:
http://www.cukr-listy.cz/on_line/2009/pdf/230-231.PDF Acesso em: 12 abr. 2012

SELBY, G. B.; EICHNER, E. R. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia and iron depletion: new perspective on athletes anemia. **American Journal of Medicine**, v. 81, p. 791-794, 1986.

SILVA, P. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara. p. 1450, 1994.

SILVA, G. et. al. Determinação quantitativa de TNT e HNS por TG e FT-IR. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1431-1436, 2008. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422008000600029&script=sci_arttext03639049509048121_fulltext.pdf Acesso em: 14 abr. 2011

SILVA, M. C. D.; CONCEIÇÃO, M. M.; TRINDADE, M. F. S.; SOUZA, A. G.; PINHEIRO, C. D.; ATAIDE FILHO, P. F.; Kinetic and thermodynamic parameters of the thermal decomposition of zinc(II) dialkyldithiocarbamate complexes, **J. Therm. Anal. Cal.** 75: 583, 2004.

SILVERSTEIN, R. M. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2006. 490p

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.

SKOOG, D. A. **Princípios de análise instrumental**. 5. ed. São Paulo: Bookman, 341p. 2002.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

SONAGLIO, D. et al. Physical Characterization of two Types of Microcrystalline Cellulose and Feasibility of Microspheres by Extrusion/Spheronization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 21; N° 5, 1995. Disponível em: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/036390495090481203639049509048121fulltext.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2012

SOUZA, S. P. M. C. et al. Determination of calcium content in tablets for treatment of osteoporosis using thermogravimetry (TG). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 10, p.1-6. 2011. Disponível em: <http://www.akademai.com/content/t1767h6644824750/03639049509048121fulltext.pdf> Acesso em: 01 jan 2012.

SOUZA, S. P. M. C. et al. Determinação do teor de cálcio em comprimido à base de lactato de cálcio utilizado no tratamento da osteoporose. **Química Nova** v.35 n°.7 São Paulo 2012. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000700013...sci03639049509048121fulltext.pdf. Acesso em: 14 ago. 2012

SOUZA, M.A.F. **Avaliação Termoanalítica e Cinética de Medicamentos Antiretrovirais (Estavudina, Lamivudina, Zidovudina) e síntese de novos produtos derivados dos antiretrovirais**. [Tese]. Centro de Ciências Exatas e da Natureza. Universidade Federal da Paraíba, Paraíba. 2008.

STADEN, J.F., MATOETOE, M.C. Simultaneous determination of traces of iron (II) and iron (III) using differential pulse anodic stripping voltammetry in a flow-through configuration on a glassy carbon electrode. **Analytica Chimica Acta**, v.376, p. 325-330, 1998.

STULZER, H. K. et. al. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 91, p. 323–328, 2008. Disponível em: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/03639049509048121_fulltext.pdf Acesso em: 12 fev. 2012

TITA, B. et. al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2010. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/773888r03q52w177/fulltext.pdf> Acesso em: 22 jan. 2012

THOMAS P. S. et al. The effect of sampling conditions on the thermal decomposition of electrolytic manganese dioxide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v, 72, p.115-122, 2003. Disponível em : http://link.springer.com/article/10.1023%2FB%3AJTAN.0000027810.56753.0d_fulltext.pdf . Acesso em: 12 fev. 2012

TOSCANO, R. A., MELO, D. M. A., MOURAM. F. V. de and FARIAS, R. F. de– TG and DSC investigation of gallstone samples collected from patients submitted to cholecystectomy **Thermochim. Acta**, v. 410, p. 125-131, 2004.

TUMA, R. B.; YUYAMA, L. K. O.; AGUIAR, J. P. L.; MARQUES, H. O. Impacto da farinha de mandioca fortificada com ferro aminoácido quelato no nível de hemoglobina de pré-escolares. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 16, n. 1, p. 29-39, jan./mar. 2003.

UNICEF/Fundação Dalmo Giacometti/Embrapa. Encontro de trabalho sobre estratégias e planos de ação para a fortificação de alimentos no Brasil (vitamina A, ferro e iodo): relatório final. Brasília: **Unicef**, 1997.

VANDELI, M. A.; SALVIOLI, G.; MUCI, A.; PANINI, R.; MALMUSSI, L.; FORNI, F. 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation with ursodeoxycholic acid. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 118, p.77-83, 1995. Disponível em: https://www.google.com.br/on.2.or.r_gc.r_pw.r_qf.&fp=f0bb2aa1f0246d38&biw=1024&bih=643_fulltext.pdf Acesso em 22 jun.2012

VIETRI, F.; TORUM, B. Anemia and physical work capacity. **Clinical Haematology**, v. 3, p. 609-626, 1974

VOGEL, A.I. **Análise química quantitativa**. Quinta edição. Rio de Janeiro, RJ. Editora Guanabara Koogan, 2005.

VYAZOVKIN, S. and GORIYACHKO, V., Potentialities of Software for Kinetic Processing of Thermoanalytical data by the Isoconversion Method, *Thermochim. Acta*, 194 p.221, 1992.

ZANCUL, M. S. Fortificação de alimentos com ferro e vitamina A. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 45-50, jan./jun. 2004.

ZAREBA, S.; HOPKALA, H. Spectrophotometric determination of Fe(II) in pharmaceutical multivitamin preparations by azo dye derivatives of pyrocatecol. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.14, p.1351-1354, 1995.

ZBORIL, R. et al. Thermal decomposition of $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$: Demonstration of Fe_2O_3 polymorphism. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 255, p.413-417, 2003.

WARGO, D.J.; DRENNEN, J.K. Near-Infrared Spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.14, p.1415-1423, 1996. Disponível em: <https://www.google.com.br/Journal+of+Pharmaceutical+and+Biomedical+Analysis/09989-9fsbabv./pdf>. Acesso em 22 jun.2012

WENDLANDT, W. W. **Thermal Analysis**. 3. ed. New York: Wiley, 1986.

WENDLANDT W. W. and COLLINS L. W. **Identification of Non-Prescription Internal Analgesics by Thermal - Analysis**, *Anal. Chim. Acta*, 71, p.411, 1974.

WHEELER R. C. ; FROST G. B. **Thermal Decomposition of ionic solids**. 33 ed. Amsterdam: Elsevier,1955.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.; **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control.** A guide for programme managers. Geneva, 2001. 114 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Combating nutritional anemia, particularly against iron deficiency: Report ADI/OIEA/OMS.** Technical Report Series, 580. Geneva: OMS; 2005.