



# Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos

Mamede, L.C.<sup>1</sup>; Caetano, B.L.<sup>1</sup>; Rocha, L.A.<sup>1</sup>; Ferreira, E.M.<sup>1</sup>; Cestari, A.<sup>1</sup>; Kfuri C.R.<sup>2</sup>; Ciuffi, K.J.<sup>1,3</sup>; Calefi, P.S.<sup>1,3</sup>; Mello, C.<sup>1,3</sup>; Cunha, W.R.<sup>1,3</sup>; Nassar, E.J.<sup>1,3</sup>\*

<sup>1</sup>Curso de Química Industrial, Universidade de Franca, UNIFRAN, Franca, SP, Brasil

<sup>2</sup>Curso de Farmácia, Universidade de Franca, UNIFRAN, Franca, SP, Brasil

<sup>3</sup>Curso de Engenharia Química, Universidade de Franca, UNIFRAN, Franca, SP, Brasil

Recebido 03/04/06 / Aceito 07/02/07

## RESUMO

**A técnica de análise térmica apresenta aplicações em diversos ramos da ciência, entre eles a indústria farmacêutica, a qual pode utilizá-la para caracterização e estudo das matérias primas e produtos finais. Os compostos farmacêuticos apresentam diferentes formas morfológicas ou estruturais, que afetam diretamente na sua estabilidade, ação e liberação. O desenvolvimento e fabricação de medicamentos requerem intenso cuidado devido a pureza, qualidade e estabilidade dos componentes. Um dos itens para se obter uma formulação estável e efetiva depende dos cuidados na escolha dos excipientes utilizados, onde uma de suas propriedades é a de interferir na biodisponibilidade e proteção do fármaco frente a degradação. Neste trabalho foram utilizadas técnicas de análise térmica (TG/DTG/DSC/DTA) e a espectroscopia Raman para estudar possíveis interações entre o fármaco e seus excipientes. Foram selecionados para o estudo os medicamentos Aspirina® e AAS®, comparados com o seu princípio ativo ácido acetil salicílico. As amostras não sofreram pré tratamento e foram analisadas como adquiridas no mercado. Os resultados obtidos através das técnicas de análise térmica evidenciaram uma possível interação entre os diferentes excipientes utilizados e o princípio ativo. Os espectros Raman corroboram com os resultados obtidos das análises térmicas dos medicamentos. Através dos resultados obtidos concluímos que as diferentes composições existentes na formulação dos medicamentos podem promover mudanças em suas propriedades físicas e conseqüentemente na sua atividade biológica.**

*Palavras-chave:* análise térmica; ácido acetil salicílico; Raman.

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos apresentam três finalidades distintas, como tratamento, profilaxia e diagnóstico de doenças, aplicados interna ou externamente ao corpo. As

preparações farmacêuticas são dotadas de máxima atividade, dosadas com precisão e apresentadas sob uma forma que facilite sua conservação e administração. Dentre as formas disponíveis no mercado, os comprimidos são os mais utilizados, os quais são obtidos por compactação de sistemas particulados (pós ou granulados). Os medicamentos na forma de comprimidos apresentam em sua constituição basicamente dois tipos de substâncias químicas, são elas: os fármacos e os excipientes. O termo fármaco é designado para todas as substâncias dotadas de ação farmacológica ou que apresente interesse na medicina. Os excipientes funcionam como um veículo para as substâncias ativas ou suas associações, possibilitando a preparação e estabilidade, modificação das propriedades organolépticas ou determinação de propriedades físico-químicas de medicamentos, alterando também a sua biodisponibilidade (Balestrieri et al., 1996; Prista et al., 2003).

Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável e biodisponível é necessário conhecer as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes isoladamente e quando combinados. Este estudo para cada formulação é portanto denominado de estudo de pré-formulação (Lieberman et al., 1989).

O objetivo destes estudos é fornecer o conhecimento básico necessário para o desenvolvimento racional de formulações e para produzir uma forma farmacêutica estável e efetiva (Lieberman et al., 1989; Ansel et al., 2000).

Portanto, nos estudos de pré-formulação, é possível obter informações sobre a compatibilidade ou não entre um princípio ativo e os então chamados excipientes "inertes" (Venkataram et al., 1995; Lotter et al., 1997; Mura et al., 1998; Gomes-Pinho et al., 1998), assim como obter dados sobre a estabilidade química e física dos fármacos e da formulação (Souza et al., 2002).

A análise térmica tem sido utilizada na área farmacêutica como ferramenta útil para avaliar rapidamente uma possível interação entre os componentes ativos e os excipientes em estudos de compatibilidade na pré-formulação (Rodante et al., 2002), além de avaliar a existência de polimorfismo, compostos de inclusão e dispersões sólidas, determinação de

\*Autor correspondente: Eduardo José Nassar - Universidade de Franca - UNIFRAN - Av. Dr. Armando Salles Oliveira, 201 - Pq. Universitário - CEP: 14404-600 - Franca - SP, Brasil - Fone: (16) 3711-8871 - Fax: (16) 3711-8878 - E-mail: ejnassar@unifran.br

pureza química, estudos de reações no estado sólido, análise de formas farmacêuticas sólidas e controle de qualidade (Canotilho et al., 1992; Gupchup et al., 1992; Cordella et al., 2002; Lambi et al., 2003; Tomassetti et al., 2005).

Em estudos de pré-formulação alguns trabalhos têm explorado as técnicas termoanalíticas como a termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) para avaliar a interação fármaco-excipiente e sua efetividade frente a outras técnicas analíticas.

Neste trabalho foram avaliadas as possíveis interações entre a substância ativa e o excipiente de dois medicamentos bastante utilizados pela população brasileira, a Aspirina® e o AAS® em comparação com o princípio ativo. As interações foram estudadas através de técnicas de Análise Térmica (TG/DTG/DSC/) e espectroscopia de espalhamento Raman.

## MATERIAL E MÉTODOS

O princípio ativo ácido acetil salicílico (Vetec) com 99% de pureza foi cedido pelo Curso de Farmácia da Universidade de Franca. Os medicamentos comerciais Aspi-

rina® e AAS® foram adquiridos em farmácias na cidade de Franca.

Para os estudos de análise térmica foram utilizados o ácido acetil salicílico e os medicamentos comerciais. As curvas TG/DTG e DSC foram realizadas no aparelho TA Instruments modelo Q 600 SDT com registro simultâneo em cadinho de cerâmica de 90 µL, a massa utilizada ficou entre 12 e 15 mg. O intervalo de temperatura explorado foi de 25 até 600°C, com uma razão de aquecimento,  $B = 10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , em atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL/min.

Os espectros de espalhamento Raman foram obtidos a temperatura ambiente no equipamento Raman Systems R-2001™ Ocean Optics, intervalo de 800 a 2000  $\text{cm}^{-1}$ , os espectros foram realizado nas amostras sem nenhum pré-tratamento, como foram adquiridas.

## RESULTADOS

As Figuras 1a e b apresentam as curvas termogravimétricas e as suas primeiras derivadas, respectivamente, obtidas para as amostras de ácido acetil salicílico e dos medicamentos Aspirina® e AAS®.

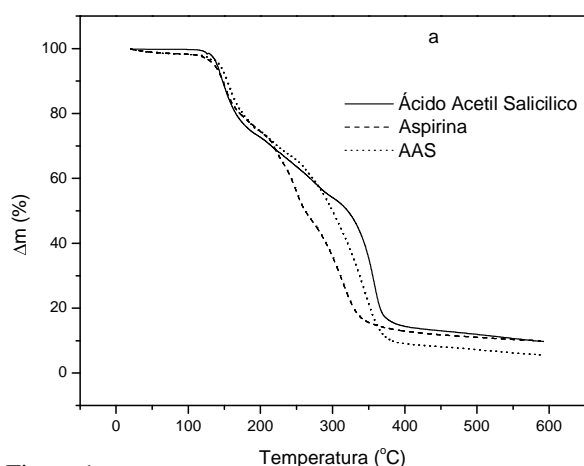


Figura 1a

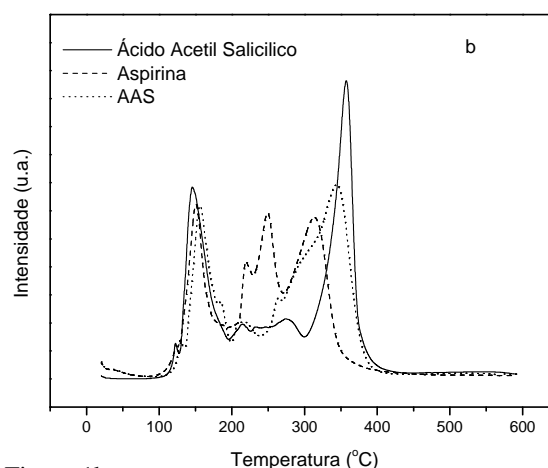


Figura 1b

Figura 1 - a) Curvas Termogravimétricas (TG) e b) Derivadas das Curvas termogravimétrica (DTG) para o ácido acetil salicílico puro e os medicamento Aspirina® e AAS®.

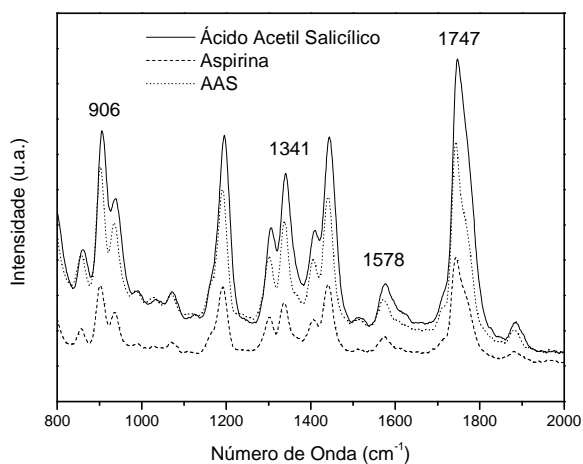


Figura 2. Espectros Raman do princípio ativo ácido acetil salicílico puro e nos medicamentos, Aspirina® e AAS®.

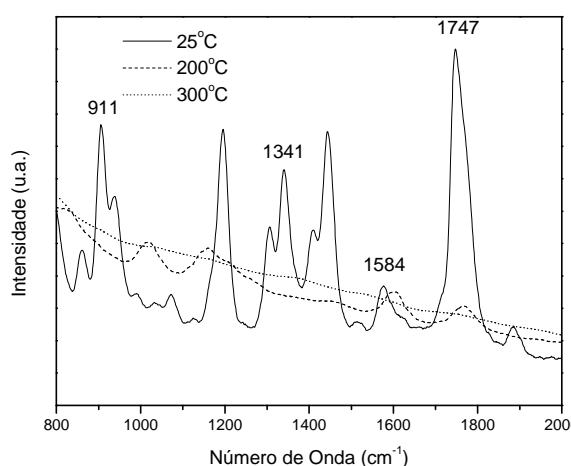


Figura 3. Espectros Raman da amostra de ácido acetil salicílico tratado em diferentes temperaturas.

A Figura 2 apresenta os espectros Raman obtidos para o ácido acetil salicílico puro e para os medicamentos Aspirina® e AAS®.

As bandas características das vibrações do ácido acetil salicílico estão reunidas na Tabela 1.

A Figura 3 apresenta os espectros Raman do ácido acetil salicílico puro obtido a temperatura ambiente (25°C) e após sofrer tratamento térmico a 200 e 300°C.

Na figura 5 são mostradas as curvas de DSC para o ácido acetil salicílico puro e os medicamentos Aspirina® e AAS®.

## DISCUSSÃO

As curvas TG/DTG para as amostras apresentaram um intervalo de temperatura de decomposição entre 102 e 430°C. A Figura 1a mostra as duas principais etapas de decomposições do ácido acetil salicílico. A primeira etapa ocorreu no intervalo de temperatura de 102 e 195°C, com um máximo na curva DTG em 145°C, a segunda etapa entre 300 e 430°C, com máximo na curva DTG em 357°C. Intervalo de temperatura semelhante também é observado para a Aspirina® e AAS®. A primeira etapa de decomposição é atribuída a eliminação do ácido acético, onde experimentalmente obteve a perda de 28% de massa, valor próximo aos cálculos teóricos de 30%. Na segunda etapa de decomposição obteve-se 68% de perda de massa, valor próximo do valor

teórico de 70%. Este valor calculado corresponde à eliminação do ácido salicílico. A Tabela 2 apresenta as temperaturas de máximo para os dois principais picos de decomposição, obtidos a partir das curvas DTG.

Nota-se que os medicamentos comerciais apresentam máximos de temperatura diferentes do princípio ativo, sendo que esta diferença pode ser atribuída a interação do excipiente com o princípio ativo. Para os dois medicamentos estudados os excipientes possivelmente são diferentes, pois apresentam diferentes curvas de decomposição e esta diferença ocorre entre a primeira e a segunda etapa de decomposição. Nota-se também, que na segunda etapa os máximos são menores que o observado para o princípio ativo, indicando influência dos excipientes na decomposição do ácido acetil salicílico presente nos medicamentos.

Pode-se observar que todas as amostras apresentam as bandas características do ácido acetil salicílico. Podemos notar um deslocamento dessas bandas nos medicamentos indicando interação entre os componentes destes, corroborando com os resultados obtidos utilizando as técnicas TG/DTG.

O espectro Raman para o ácido acetil salicílico apresentou bandas na região de 1747, 1584, 911 e 1341  $\text{cm}^{-1}$  correspondente as vibrações  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}_{\text{(anel)}}$ ,  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  e deformação  $\text{CH}_3$ , respectivamente. Essas bandas demonstram que o ácido acetil salicílico mantém sua integridade à temperatura ambiente. A Figura 4 mostra a fórmula estrutural do ácido acetil salicílico.

Na Figura 3 as amostras de ácido acetil salicílico

Tabela 1 - Atribuições das bandas obtidas através dos espectros Raman.

Amostras	Atribuições ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}=\text{C}$	$\text{CH}_3$	$\text{C}-\text{O}-\text{C}$
Ácido acetil salicílico	1747	1578	1341	906
Aspirina®	1745	1574	1338	902
AAS®	1745	1574	1338	902

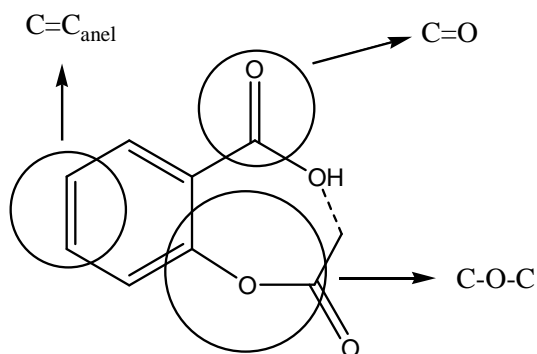


Figura 4. Fórmula estrutural do ácido acetil salicílico.

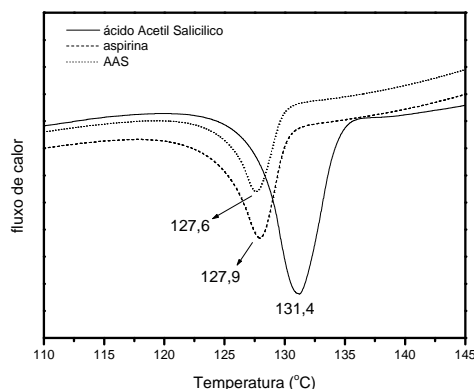


Figura 5. Curva de DSC para o ácido acetil salicílico e dos medicamentos Aspirina® e AAS®, razão de aquecimento 10C/min

Tabela 2 - Máximos de decomposição para as amostras de ácido acetil salicílico puro e dos medicamentos Aspirina® e AAS®.

Amostra	Temperatura máxima de decomposição (°C)	
Ácido acetil salicílico	145,8	357,6
Aspirina®	156,0	319,8
AAS®	156,6	343,4

tratados nas temperaturas de 200 e 300°C confirmam as etapas de decomposição do ácido. Na primeira decomposição ocorre a perda do ácido acético, evidenciado pelas bandas em 911 e 1341  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída aos grupamentos C-O-C e  $\text{CH}_3$ , respectivamente, desaparecendo na amostra tratada a 200°C. As bandas correspondentes ao anel aromático e C=O permanecem. Na temperatura de 300°C inicia-se um colapso total da molécula restante do ácido acetil salicílico.

Novamente pode-se notar uma diferença no ponto de fusão do princípio ativo puro e dos medicamentos. A literatura relata temperaturas de fusão para o ácido acetil salicílico de 135°C (Gabr et al., 1992) e 140°C (Ribeiro et al., 1996), com uma razão de aquecimento de 5 e 10°C/min, respectivamente.

#### AGRADECIMENTOS

À FAPESP, CAPES e CNPq.

#### ABSTRACT

*Thermal studies of some pharmaceutical drugs*

**Thermal analysis technique can be used to characterize raw materials and products developed from them in the pharmaceutical and biotechnological industries. Pharmaceutical compounds have a propensity to exist in more than one structural or morphological forms and this gives rise to concerns over processing, long-term stability, action and biodelivery. The development and manufacture of drugs requires close attention to purity, quality, stability and safety, in order to ensure that the drug performs as intended. The successful formulation of a stable and effective solid dosage form depends on careful selection of the excipients used, as these can make administration easier or more suitable, improve patient compliance, promote release and bioavailability of the drug and protect it from degradation. In this study we used thermal analysis to study possible interactions between drugs and excipients. Commercial formulations of acetylsalicylic acid were analyzed by thermal analysis and the results compared with those for the pure drug.**

**The different compositions of medicine and different excipients can promote changes in the physical properties and hence biological activity of formulations. Evidence was obtained for possible interactions between the different excipients and the drug, and these results were correlated by Raman spectroscopy.**

*Keywords:* thermal analysis; acetylsalicylic acid; Raman spectroscopy

#### REFERÊNCIAS

- Ansel HC, Popovich NG, Allen JR LV. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier; 2000. p. 201-46.
- Balestrieri F, Magri AD, Magri AL, Marini D, Sacchini A. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. *Thermochim Acta* 1996; 285:337-45.
- Canotilho J, Souza ATB, Pinto, JAMC. Análise térmica: interesse em tecnologia farmacêutica. *Rev Port Farm* 1992; 42(4):5-12.
- Cordella C, Antinelli JF, Aurieres C, Faucon JP, Cabrol-Bass D, Sbirrazzuoli N. Use of differential scanning calorimetry (DSC) as a new technique for detection of adulteration in honeys. 1. Study of adulteration effect on honey thermal behavior. *J Agric Food Chem* 2002; 203:208-50.
- Gabr RM, Girgis MM, El-Awad AM. Role of metal vanadate additives on the decomposition reaction kinetics of nickel tetrahydroxy carbonate as a precursor during the thermal genesis of nickel(II) oxide catalyst. *Thermochim Acta* 1992; 196:279-90.
- Gomes-Pinho JJR, Matos JR, Mercuri LP, Miyano MH, Storpirtis S. Application of the thermal analytical methods in pré-formulation study of metformin hydrochloride tablets. *Anais Assoc Bras Quim* 1998; 47:305-7.
- Gupchup G, Alexander K, Dollimore D. The use of thermal analysis and mass spectrometry to study the solid state behavior in pharmaceutical tablet mixtures. *Thermochim Acta* 1992; 196(2):267-78.

- Lambi JN, Nsehyuks AT, Egbewatt N, Cafferata LFR, Arvia AJ. Synthesis, spectral properties and thermal behaviour of zinc(II) acetylsalicylate. *Thermochim Acta* 2003; 398(1-2):145-51.
- Lieberman, HA, Lachman L, Schartz, JB. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 2.ed. New York: Marcel Dekker; 1989. v.1, p.1-69
- Lotter AP, Malan CEP, Villiers M. Evaluation of compatibility of tablets excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23:533-7.
- Mura P, Faucci MT, Manderioli A, Bramanti G, Ceccarelli L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 18:151-63.
- Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. *Tecnologia farmacêutica*. 6.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. v.1.
- Ribeiro YA, Caíres ACF, Boralle N, Ionashiro M. Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin). *Thermochim Acta* 1996; 279:177-81.
- Rodante F, Vecchio S, Catalani G, Tomassetti M. Compatibility between active components of a commercial drug. *Farmaco* 2002; 57:833-43.
- Souza FS, Macedo R7O, Veras JWE. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochim Acta* 2002; 392-393:99-106.
- Tomassetti M, Catalani A, Rossi V, Vecchio S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37(5):949-55.
- Venkataram S, Khoholkwane M, Walls SH. Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21(7):847-55.