

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Dexametasona: interação com ácidos carboxílicos aromáticos no estado sólido

Dissertação de Mestrado

Giovana Bergamini

Porto Alegre, 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Dexametasona: interação com ácidos carboxílicos aromáticos no estado sólido

Dissertação apresentada por **Giovana Bergamini** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick

Co-Orientador: Prof. Dr. Hugo Verli

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 30.6.2008, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Cesar Liberato Petzhold

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. George González Ortega

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

B493d	Bergamini, Giovana Dexametasona: interação com ácidos carboxílicos aromáticos no estado sólido / Giovana Bergamini – Porto Alegre : UFRGS, 2008. – xxi, 134 p. : 62 il., 41 tab. Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. 1. Dexametasona. 2. Ácidos carboxílicos aromáticos. 3. Interações físico-químicas. 4. Análise térmica. 5. Modelagem molecular. 6. Estado sólido. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Verli, Hugo. III. Título. CDU: 615.4
-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliotecárias responsáveis:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB 10/480

Heloísa do Canto Canabarro – CRB 10/1036

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), pertencentes à Faculdade de Farmácia, do Laboratório de Difractometria de Raios-X do Instituto de Geologia e do Laboratório de Altas Pressões e Materiais Avançados (LAPMA) do Instituto de Física, todos pertencentes à Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A autora recebeu bolsa de estudos do CNPq por um período de 6 meses.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, meu orientador, pela aceitação, pelo compromisso assumido, dedicação, orientação deste trabalho e pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Hugo Verli, meu co-orientador, pelo estímulo à pesquisa e os inúmeros ensinamentos.

Ao CDTF pela utilização do equipamento de DSC, tornando possível uma parte da realização deste trabalho.

Aos colegas do LDG e do Grupo de Bioinformática Estrutural, pela amizade, auxílio e, dentre eles, aos que contribuíram de alguma forma para a finalização deste trabalho.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação dos outros laboratórios pela amizade, estímulo e agradável convivência em inúmeros momentos acadêmicos e não acadêmicos.

Aos funcionários da Faculdade de Farmácia pela convivência e auxílio quando necessário.

À minha família, em especial aos meus pais, Atilio e Elena, por terem sido o contínuo apoio em todos estes anos, ensinando-me, principalmente, a importância da construção e coerência de meus próprios valores, pelo amor infindável e aos meus irmãos Atilio Junior e Alexandre por me apoiarem nas minhas decisões, nunca deixando de acreditar em mim: muito obrigada por vocês existirem e por depositarem em mim a confiança para todas as horas.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram nas minhas decisões e acreditaram em mim, com gestos de incentivo e manifestações de reconhecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xv
RESUMO.....	xix
ABSTRACT.....	xxi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 OBJETIVO GERAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
3.1 DEXAMETASONA.....	11
3.1.1 Aspectos físico-químicos.....	11
3.1.2 Aspectos farmacológicos.....	14
3.2 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS.....	17
3.3 PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO.....	18
3.3 INTERAÇÃO FÁRMACO-ADJUVANTES.....	19
3.4 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO.....	20
3.5 TÉCNICAS UTILIZADAS PARA A DESCRIÇÃO DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-ADJUVANTES.....	21
3.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	21
3.5.2 Técnicas complementares: espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e difratometria de pós por raios-X.....	22
3.5.3 Modelagem molecular (MM).....	22
3.5.3.1 Relação estrutura-propriedade (REP).....	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1 MATERIAIS.....	27
4.1.1 Matérias-primas.....	27
4.1.2 Equipamentos e acessórios.....	27
4.2 MÉTODOS.....	28
4.2.1 Caracterização das matérias-primas.....	28
4.2.1.1 Determinação da perda por dessecação.....	28
4.2.1.2 Determinação das propriedades de fusão.....	28
4.2.1.3 Espectroscopia no infravermelho.....	28
4.2.1.4 Difração de raios-X.....	29
4.2.2 Avaliação do comportamento térmico das matérias-primas analisadas.....	29

4.2.2.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	29
4.3 PREPARAÇÃO DAS MISTURAS BINÁRIAS	30
4.3.1 Avaliação do comportamento entre a dexametasona e os ácidos carboxílicos aromáticos em misturas físicas binárias	30
4.3.1.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	30
4.3.1.2 Espectroscopia no infravermelho	32
4.3.1.3 Difração de raios-X	32
4.3.1.4 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	32
4.4 MODELAGEM MOLECULAR.....	33
4.5 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA (MONTGOMERY, 2001).....	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS.....	37
5.1.2 Avaliação do comportamento das matérias-primas analisadas	40
5.1.2.1 Dexametasona (DEX)	40
5.1.2.2 Ácido benzóico.....	44
5.1.2.3 Ácido salicílico.....	46
5.1.2.4 Ácido 4-hidróxi-benzóico	49
5.1.2.5 Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	52
5.1.2.6 Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	54
5.1.2.7 Ácido gálico	57
5.1.2.8 Ácido 3-hidróxi-fenilacético	59
5.1.2.9 Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	62
5.1.2.10 Ácido isoftálico	64
5.2 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO ENTRE A DEXAMETASONA E OS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS EM MISTURAS FÍSICAS BINÁRIAS	67
5.2.1 Mistura dexametasona – ácido benzóico.....	67
5.2.2 Mistura dexametasona – ácido salicílico.....	70
5.2.3 Mistura dexametasona – ácido 4-hidróxi-benzóico	73
5.2.4 Mistura dexametasona – ácido 2,4-diidróxi-benzóico	75
5.2.5 Mistura dexametasona – ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	78
5.2.6 Mistura dexametasona – ácido gálico	81
5.2.7 Mistura dexametasona – ácido 3-hidróxi-fenilacético	84
5.2.8 Mistura dexametasona - ácido 3,4-diidróxi-fenilacético.....	86
5.2.9 Mistura dexametasona – ácido isoftálico	89
5.3 EFEITO DA HIDROXILAÇÃO DOS ACA EM RELAÇÃO AO POTENCIAL DE INTERAÇÃO – RELAÇÃO ESTRUTURA-PROPRIEDADE DE INTERAÇÃO (REPI)	92
5.3.1 Relação com a intensidade de variação (IV).....	94

5.3.1.1 Número total de hidroxilas nos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA).....	94
5.3.1.2 Posição e/ou presença das hidroxilas nos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA).....	97
5.4 RELAÇÃO COM A VARIAÇÃO DE TEMPERATURA MÁXIMA (ΔT).....	99
5.4.1 Relação com o pKa dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)	99
5.4.2 Relação com o coeficiente de partição (log P) dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)	101
5.5 ANÁLISE DA SOLUBILIDADE DA DEXAMETASONA.....	104
5.6 MODELAGEM MOLECULAR.....	105
6 CONCLUSÕES	115
7 REFERÊNCIAS	119
8 ANEXO	131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Padrão de difração por raios-X da dexametasona.....	12
Tabela 2. Principais bandas da dexametasona na região do infravermelho	13
Tabela 3. Alteração da hidrossolubilidade da dexametasona a 20 °C	14
Tabela 4. Determinação da perda por dessecação da dexametasona e dos ácidos carboxílicos aromáticos.....	38
Tabela 5. Ponto de fusão da dexametasona e dos ácidos carboxílico aromáticos	39
Tabela 6. Parâmetros térmicos obtidos para a dexametasona.....	40
Tabela 7. Bandas do espectro de infravermelho da dexametasona	41
Tabela 8. Descrições da forma cristalina B teórica da dexametasona descrita por Mesley e da amostra de dexametasona, obtidas por difratometria de raios-X.....	42
Tabela 9. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido benzóico	44
Tabela 10. Atribuições do espectro infravermelho do ácido benzóico.....	45
Tabela 11. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido salicílico.....	46
Tabela 12. Atribuições do espectro infravermelho do ácido salicílico.....	47
Tabela 13. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 4-hidróxi-benzóico.....	49
Tabela 14. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 4-hidróxi-benzóico.....	50
Tabela 15. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 2,4-diidróxi-benzóico	52
Tabela 16. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 2,4-diidróxi-benzóico.....	53
Tabela 17. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	54
Tabela 18. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico.....	55
Tabela 19. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico.....	57
Tabela 20. Atribuições do espectro infravermelho do ácido gálico	58
Tabela 21. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 3-hidróxi-fenilacético	59
Tabela 22. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 3-hidróxi-fenilacético	60
Tabela 23. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	62
Tabela 24. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	63
Tabela 25. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido isoftálico	64

Tabela 26. Atribuições do espectro infravermelho do ácido isoftálico	65
Tabela 27. Alteração dos parâmetros calorimétricos dos eventos térmicos da dexametasona e dos ácidos carboxílicos aromáticos obtidos por DSC das misturas físicas binárias equiponderais, em relação aos dados individuais das substâncias	92
Tabela 28. Intensidade de variação entre as entalpias observada e esperada relativas ao pico de fusão mais próximo ao visualizado para a dexametasona nas misturas equiponderais com os ácidos carboxílicos aromáticos.....	95
Tabela 29. Intensidade de variação entre as entalpias observada e esperada relativas ao pico de fusão mais próximo ao visualizado para os ácidos carboxílicos aromáticos em questão nas misturas equiponderais com a dexametasona	96
Tabela 30. Correlação entre a intensidade de variação dos ácidos carboxílicos aromáticos e da dexametasona através da análise pelo parâmetro π de Hansch.....	98
Tabela 31. Valores de pKa dos ácidos carboxílicos aromáticos estudados e da diferença das temperaturas máximas observadas, considerando o pico de fusão da dexametasona isolada e o pico respectivo na mistura	100
Tabela 32. Valores do log P dos ácidos carboxílicos aromáticos estudados e da diferença das temperaturas máximas observadas para a dexametasona isoladamente e nas misturas binárias.....	102
Tabela 33. Alteração da hidrossolubilidade da dexametasona na presença dos ácidos carboxílicos aromáticos.....	105
Tabela 34. Calor de formação obtido para a dexametasona para os três diferentes métodos semi-empíricos.....	107
Tabela 35. Calor de formação dos ácidos carboxílicos aromáticos obtidos pelos três diferentes métodos utilizados neste trabalho	108
Tabela 36. Calor de formação das misturas da dexametasona com os ácidos carboxílicos aromáticos pelo método semi-empírico AM1, considerando os sítios interagentes eleitos.....	109
Tabela 37. Calor de formação das misturas da dexametasona com os ácidos carboxílicos aromáticos pelo método semi-empírico PM3, considerando os sítios interagentes eleitos.....	110
Tabela 38. Calor de formação das misturas da dexametasona com os ácidos carboxílicos aromáticos pelo método semi-empírico RM1, considerando os sítios interagentes eleitos.....	111
Tabela 39. Energia de interação, das possíveis interações descritas, calculadas pelo método semi-empírico AM1, considerando os sítios interagentes eleitos	112

Tabela 40. Energia de interação, das possíveis interações descritas, calculadas pelo método semi-empírico PM3, considerando os sítios interagentes eleitos	112
Tabela 41. Energia de interação, das possíveis interações descritas, calculadas pelo método semi-empírico RM1, considerando os sítios interagentes eleitos	113

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da dexametasona.....	11
Figura 2. Curva de aquecimento obtida por DSC para a dexametasona	40
Figura 3. Espectro da região do infravermelho da dexametasona.....	41
Figura 4. Difratoograma de raios-X da dexametasona e picos-padrão da biblioteca de dados do difratômetro.....	42
Figura 5. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido benzóico.....	44
Figura 6. Espectro da região do infravermelho do ácido benzóico	45
Figura 7. Difratoograma de raios-X do ácido benzóico e padrão da biblioteca de dados do difratômetro.....	46
Figura 8. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido salicílico.....	47
Figura 9. Espectro da região do infravermelho do ácido salicílico	48
Figura 10. Difratoograma de raios-X do ácido salicílico	49
Figura 11. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 4-hidróxi-benzóico.....	50
Figura 12. Espectro da região do infravermelho do ácido 4-hidróxi-benzóico	51
Figura 13. Difratoograma de raios-X do ácido 4-hidróxi-benzóico e padrão obtido da biblioteca de dados do equipamento	51
Figura 14. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 2,4-diidróxi-benzóico.....	52
Figura 15. Espectro da região do infravermelho do ácido 2,4-diidróxi-benzóico.....	53
Figura 16. Difratoograma de raios-X do ácido 2,4-diidróxi-benzóico e padrão obtido da biblioteca de dados do equipamento	54
Figura 17. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico.....	55
Figura 18. Espectro da região do infravermelho do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico.....	56
Figura 19. Difratoograma de raios-X do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico.....	56
Figura 20. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido gálico	57
Figura 21. Espectro da região do infravermelho do ácido gálico	58
Figura 22. Difratoograma de raios-X do ácido gálico e padrão obtido da biblioteca de dados do equipamento	59
Figura 23. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 3-hidróxi-fenilacético	60

Figura 24. Espectro da região do infravermelho do ácido 3-hidróxi-fenilacético	61
Figura 25. Difratoograma de raios-X do ácido 3-hidróxi-fenilacético e padrão obtido da biblioteca de dados do equipamento	61
Figura 26. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	62
Figura 27. Espectro da região do infravermelho do ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	63
Figura 28. Difratoograma de raios-X do ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	64
Figura 29. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido isoftálico	65
Figura 30. Espectro da região do infravermelho do ácido isoftálico	66
Figura 31. Difratoograma de raios-X do ácido isoftálico e padrão obtido da biblioteca de dados do equipamento	66
Figura 32. Curvas de aquecimento obtidas por DSC da dexametasona, do ácido benzóico e da mistura binária equiponderal	68
Figura 33. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido benzóico.....	69
Figura 34. Difratoograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido benzóico	70
Figura 35. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a dexametasona, ácido salicílico e sua mistura binária equiponderal.....	71
Figura 36. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido salicílico.....	72
Figura 37. Difratoograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido salicílico	72
Figura 38. Curvas de aquecimento obtidas por DSC da dexametasona, do ácido 4-hidróxi-benzóico e da mistura binária em partes iguais.....	73
Figura 39. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 4-hidróxi-benzóico	74
Figura 40. Difratoograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 4-hidróxi-benzóico	75
Figura 41. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona, do ácido 2,4-diidróxi-benzóico e da mistura binária	76
Figura 42. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 2,4-diidróxi-benzóico	77
Figura 43. Difratoograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido 2,4-diidróxi-benzóico	78

Figura 44. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona, do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico e da mistura binária	79
Figura 45. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico.....	80
Figura 46. Difrátograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	80
Figura 47. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona, ácido gálico e da mistura binária	82
Figura 48. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal dexametasona e ácido gálico	83
Figura 49. Difrátograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido gálico	83
Figura 50. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona, ácido 3-hidróxi-fenilacético e da mistura binária.....	84
Figura 51. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 3-hidróxi-fenilacético	85
Figura 52. Difrátograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 3-hidróxi-fenilacético	86
Figura 53. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona, ácido 3,4-diidroxi-fenilacético e da mistura binária	87
Figura 54. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 3,4-diidroxi-fenilacético.....	88
Figura 55. Difrátograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	88
Figura 56. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona, do ácido isoftálico e da mistura binária	90
Figura 57. Espectro na região do infravermelho da dexametasona, do ácido isoftálico e da mistura binária	91
Figura 58. Difrátograma de raios-X da mistura binária em proporções ponderais equivalentes da dexametasona e ácido isoftálico	91
Figura 59. Fórmulas estruturais dos ácidos carboxílicos aromáticos estudados	93
Figura 60. Coeficiente de correlação entre o pKa dos ácidos carboxílicos aromáticos e a diferença da temperatura máxima dos picos de fusão atribuídos à dexametasona nas misturas binárias e isoladamente	101
Figura 61. Coeficiente de correlação entre o log P dos ácidos carboxílicos aromáticos e a diferença das temperaturas máximas observadas para a fusão da dexametasona isoladamente e nas misturas binárias	103
Figura 62. Estrutura da dexametasona e os sítios de interação, utilizados nas misturas, simulados neste trabalho.....	106

RESUMO

A dexametasona (DEX) está entre os glicocorticóides mais comumente descritos para uso sistêmico apresentando uma atividade gliconeogênica, imunossupressora e anti-inflamatória bem difundida. Apresenta, em sua estrutura, sítios com potencial capacidade de interação com outras moléculas. Alguns ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) e seus derivados são utilizados como excipientes em formulações farmacêuticas e também possuem grupos funcionais com propriedades potenciais de interação. Esta associação aparece, portanto, como um bom modelo de estudo para a compreensão de interações em estado sólido. Este trabalho foi desenvolvido para verificar a existência de interações, no estado sólido, da DEX com os ACA: benzóico, salicílico, 4-hidróxi-benzóico, 2,4-diidróxi-benzóico, 2,3,4-triidróxi-benzóico, gálico, 3-hidróxi-fenilacético, 3,4-diidróxi-fenilacético e isoftálico. A fim de elucidar o comportamento destes sólidos em misturas físicas binárias equiponderais foram empregadas técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia no infravermelho e difratometria de raios-X. A caracterização das interações foi avaliada ainda através da utilização de ferramentas de modelagem molecular. Os resultados demonstraram a existência de interação entre os ACA e a DEX. O potencial de interação, porém, não está correlacionado com o número e/ou a posição das hidroxilas no anel aromático dos ACA. Correlações de parâmetros térmicos com os pK_a e os $\log P$ teóricos dos ACA foram utilizadas na tentativa de elucidar o envolvimento das moléculas nas interações. A correlação com o $\log P$ foi satisfatória, sendo o coeficiente de correlação obtido igual a 0,71. As interações proporcionaram um aumento da solubilidade da DEX em água corroborando com os resultados originados pelas análises em estado sólido, que indicaram a ocorrência de ligações entre os interagentes através de ligações de hidrogênio.

Palavras-chave: dexametasona, ácidos carboxílicos aromáticos, interações físico-químicas, estado sólido, análise térmica, modelagem molecular

ABSTRACT

Dexamethasone: interaction with aromatic carboxylic acids in solid-state

Dexamethasone is one of the most prescribed glucocorticoid drugs for systemic use with gluconeogenic, immunosuppressive and anti-inflammatory properties. Its molecule shows some interesting reactive sites, which can undergo physical associations with other substances. Aromatic carboxylic acid or derivatives are employed as excipients in pharmaceutical formulations and due to the presence of functional groups with potential interaction ability they can be considered so much as DEX as suitable models for a better understanding of interaction phenomena in binary mixtures in solid state. Following aromatic carboxylic acids were investigated: benzoic, salicylic, 4-hydroxybenzoic, 2,4-dihydroxybenzoic, 2,3,4-trihydroxybenzoic, gallic, 3-hydroxyphenylacetic, 3,4-dihydroxyphenylacetic and isophthalic. The occurrence of interaction was analyzed by differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopic and X-ray diffractometric techniques in order to elucidate the behavior of equimolar binary physical mixtures. The characterization of the interactions was also performed by using molecular modeling tools. The results showed the interaction between the ACA and the DEX. Interaction potential was related neither to the number nor to the position of the hydroxyl groups in the aromatic ring of the ACA. Correlation analysis of the ACA's theoretic pka and log P with thermal parameters were employed to explain the contribution of the molecules and some elected sites in the referred interactions. The relationship with Log P was satisfactory being its correlation coefficient equal to 0.71. The interactions induced an improvement of DEX hydrosolubility supporting the results originated from the solid state analyses, which suggested the occurrence of hydrogen bonds between dexamethasone and the evaluated ACA.

Keywords: dexamethasone, aromatic carboxylic acids, physical-chemical interactions, solid state, thermal analysis, molecule interaction

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica engloba várias etapas, entre elas, estudos de pré-formulação e formulação propriamente ditos, os quais consistem na caracterização física, química, físico-química e biológica de todas as matérias-primas, incluindo o fármaco, usado na elaboração do produto, assim como das características anatômicas e fisiológicas da via de administração e absorção e, finalmente, a elaboração da forma farmacêutica (ANSEL *et al.*, 2000).

Notadamente, as fases iniciais são as decisórias para a eleição da forma farmacêutica, na qual o componente ativo será incorporado, e servirão como subsídio para a escolha dos adjuvantes de formulação e dos parâmetros a serem controlados nos passos de transformação. Os resultados obtidos durante a fase de pré-formulação podem confirmar a existência ou não de impedimentos significativos ao desenvolvimento do produto (FIESE e HAGEN, 2001).

A avaliação de interações entre fármacos e adjuvantes pode ser realizada através de métodos térmicos e não-térmicos (OCHOA *et al.*, 2001; WELLS, 2002). Entre os primeiros, a calorimetria exploratória diferencial (DSC) permite verificar, rapidamente, a ocorrência de fenômenos físicos e químicos entre entidades químicas (BRUNI *et al.*, 2002; WELLS, 2002). Entre os métodos não-térmicos utilizáveis para avaliar interações em estado sólido destaca-se a difratometria de raios-X que permite observar alterações nas estruturas cristalinas de substâncias puras e de suas misturas (ARMIJO, 2003). A técnica de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é utilizada no estudo para caracterização e determinação da quantidade, relativa ou absoluta, de cada uma das diferentes ligações químicas presentes nas amostras.

A ocorrência de interações em estado sólido pode ser compreendida pela avaliação dos relacionamentos em nível atômico e molecular entre os interagentes, através de modelos computacionais, os quais permitem inferir hipóteses para os fenômenos observados (MONDAL *et al.*, 2004).

Apesar do uso comum destas técnicas para investigar entidades químicas em estado sólido, os mecanismos da interação entre as moléculas em estudo não são

compreendidos completamente no nível atômico. Assim, parece que compreender as interações e a natureza das ligações que ocorrem entre essas moléculas é de muita relevância.

Para a realização deste trabalho, a dexametasona (DEX) foi selecionada como fármaco modelo. A DEX é um glicocorticóide esteróide análogo sintético da hidrocortisona, que apresenta diversos empregos terapêuticos, dentre os quais, como antiinflamatório, antiasmático, antialérgico, imunossupressor, antiemético. A DEX apresenta a maior potência entre os glicocorticóides de via sistêmica (KOROLKOVAS, 2001). Entretanto, esse fármaco apresenta algumas desvantagens terapêuticas, tais como, efeitos sistêmicos indesejáveis e a necessidade de administração freqüente, quando empregada em tratamento crônico (HICKEY *et al.*, 2002).

Devido ao exposto acima, a DEX pode ser vista como um modelo para o estudo de pré-formulação ao avaliar possíveis interações com substâncias potencialmente ativas, do ponto de vista físico-químico, no estado sólido, o que torna este trabalho inovador, além de contribuir para o conhecimento deste comportamento, uma vez que são escassos os estudos de interações entre sólidos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a existência de interações da dexametasona, no estado sólido, com ácidos carboxílicos aromáticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A partir da identificação das interações entre a dexametasona e diferentes ácidos carboxílicos aromáticos, caracterização das mesmas em nível atômico através do uso de ferramentas de modelagem molecular;

Avaliar a existência de possível relação estrutura-propriedade de ácidos carboxílicos aromáticos na interação física e/ou química com a dexametasona.

Desenvolvimento de modelo matemático capaz de explicar e, potencialmente, prever interações entre excipientes no estado sólido como ferramenta favorável na antecipação de problemas tecnológicos e na otimização de interações terapeuticamente úteis.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DEXAMETASONA

3.1.1 Aspectos físico-químicos

A dexametasona (DEX) é 9- α -fluor-11 β -, 17 α , 21-triidróxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, cuja fórmula estrutural está representada na figura 1.

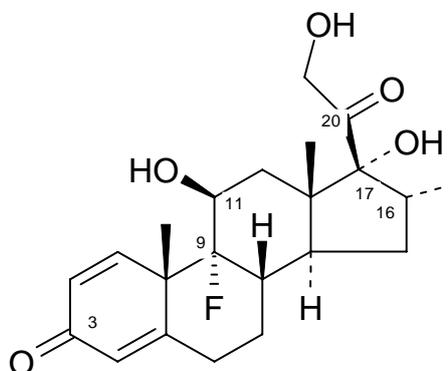


Figura 1. Fórmula estrutural da dexametasona

Com fórmula molecular $C_{22}H_{29}FO_5$ e massa molecular de 392,45, pode ser descrita como um pó cristalino branco ou quase branco e inodoro; praticamente insolúvel em água; facilmente solúvel em etanol, acetona, dioxano e metanol; levemente solúvel em clorofórmio e éter. Este pó deve ser armazenado em recipientes bem fechados e protegidos da luz (MARTINDALE, 1996). A sua solubilidade em água é de 1 mg/mL, com um coeficiente de partição de 1,33, determinado em sistema octanol/tampão fosfato pH 7,4 a 37 °C (EINMAHL *et al.*, 1999).

No Brasil, segundo o DEF 2006/07, a DEX é comercializada na forma de comprimidos, elixir, solução e suspensão injetável, solução nasal ou creme. A DEX encontra-se nestas formulações na sua forma livre, de acetato ou fosfato de sódio, de acordo com as suas características de solubilidade. Segundo o banco de dados da ANVISA (2008) encontram-se registradas quatro entidades químicas da DEX no Brasil. O fármaco em si está contido em 50 especialidades farmacêuticas, das quais 14 são medicamentos genéricos.

Duas formas cristalinas (A e B) da DEX têm sido observadas, elas apresentam a mesma solubilidade em água e a mesma temperatura de decomposição. Os dados da difração em raios-X destas formas podem ser vistos na tabela 1. A forma B é a mais usualmente encontrada (COHEN, 1973).

Tabela 1. Padrão de difração por raios-X da dexametasona

Forma A		Forma B	
2θ^o	d	2θ^o	d
5,70	15,48	5,95	14,80
7,95	11,10	6,92	12,75
9,90	8,92	7,45	11,83
12,45	7,10	8,50	10,38
13,50	6,55	8,80	10,03
14,45	6,12	10,55	8,36
14,95	5,91	12,50	7,07
16,10	5,49	13,60	6,50
17,65	5,02	14,20	6,23
19,25	4,60	15,10	5,90
20,00	4,43	15,60	5,67
20,60	4,30	16,80	5,27
20,90	4,24	17,70	5,00
21,00	4,22	18,10	4,89
25,00	3,56	18,50	4,79
22,30	3,98	19,70	4,50
23,00	3,86	20,40	4,35
23,65	3,76	21,60	4,11
24,00	3,70	22,20	4,00
24,70	3,60	22,80	3,89
25,20	3,53	23,50	3,78
26,30	3,38	25,00	3,56
26,70	3,33	26,10	3,41
27,20	3,27	26,75	3,33
27,30	3,26	27,95	3,19
27,70	3,21	28,50	3,13
28,25	3,15	29,00	3,07
29,10	3,06	30,10	2,96
29,65	3,01	30,15	2,96
31,10	2,87	31,70	2,82
32,25	2,77	33,70	2,65
31,70	2,82	37,40	2,40
32,10	2,78	44,40	2,04

No espectro infravermelho, Mesley atribuiu bandas para o estado sólido de DEX, conforme apresentadas na tabela 2 (COHEN, 1973).

Tabela 2. Principais bandas da dexametasona na região do infravermelho

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
1043	11β-OH
1135, 1117	17α-OH
1090, 1056	21-OH
1408, 1297, 1242, 952, 930, 893, 852, 830, 703	1,4-dieno-3-ona

No espectro de ultravioleta a DEX exibe uma única principal banda de absorvância em 240 nm (COHEN, 1973).

O termograma obtido com calorímetro diferencial exploratório, na taxa de aquecimento de 20 °C/min, com purga de nitrogênio, a DEX apresentou uma pequena exoterma em aproximadamente 254 a 258 °C e uma complexa endoterma em 258 °C (T_{onset}) e 267 °C (T_{max}) (COHEN, 1973).

Quanto à relação estrutura-atividade sabe-se que (figura 1):

- Anel A: a ligação dupla e o grupamento 3-ona são necessários para a atividade adrenocorticosteróide típica.
- Anel C: o oxigênio em C11 é indispensável para a potência antiinflamatória e reguladora dos carboidratos.

Petrovick (1982) em sua tese de doutorado avaliou a formação de complexos, em meio aquoso, de sais sódicos de ácidos fenolcarboxílicos, constatando que os mesmos interagem por hidrotropia. Foram investigadas as interações com 14 diferentes compostos (tabela 3). A intensidade da formação dos complexos não foi linear à concentração dos intermediadores de dissolução. A hidrotropia é um fenômeno de interação física na qual, através de ligações de hidrogênio, é alterada a camada de solvatação (hidratação) em torno do componente de baixa solubilidade pela formação de agregados moleculares do agente hidrotrópico com a dexametasona, com a

participação da região de elétrons móveis, isto é, ligação dupla conjugada com a carbonila (C1-C2-C3-C4-C5) do anel A.

Tabela 3. Alteração da hidrossolubilidade da dexametasona (DEX) a 20 °C

Sal sódico do ácido	Concentração Mol	Solubilidade DEX (%)
--	--	9,85
Benzóico	0,5	16,88
	1,0	36,75
Salicílico	0,5	42,33
	1,0	145,57
	1,5	408,88
3-hidróxi-benzóico	0,5	21,95
	1,0	41,99
4-hidróxi-benzóico	0,5	24,32
	1,0	46,70
Gentísico	0,5	73,83
Ftálico	0,5	7,36
Tereftálico	0,5	14,01
Fenilacético	0,5	15,89
2-hidróxi-fenilacético	0,5	18,19
4-hidróxi-fenilacético	0,5	19,21
4-metóxi-fenilacético	0,5	16,72
Homoverátrico	0,5	36,38
Mandélico	0,5	14,13
Cinâmico	0,5	47,40

Fonte: PETROVICK, 1982

3.1.2 Aspectos farmacológicos

Glicocorticóides são amplamente utilizados como efetivos e potentes fármacos antiinflamatórios. A DEX é um esteróide derivado do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno e está entre os glicocorticóides mais comumente descritos para uso sistêmico (GILMAN *et al.*, 2007).

A DEX apresenta uma atividade antiinflamatória maior quando comparada a outros esteróides como prednisolona, metilprednisolona e triamcinolona e é usada sistemicamente no tratamento de doenças agudas ou crônicas inflamatórias,

imunológicas e alérgicas (HOCHHAUS *et al.*, 2001). Diferentemente de outros análogos, este fármaco apresenta propriedades mineralocorticóides reduzidas. É cerca de vinte e cinco a trinta vezes mais potente que seu análogo natural, o cortisol. Ela também tem demonstrado um tempo de meia-vida maior quando comparado com o da metilprednisolona e da triamcinolona (ROHDEWALD *et al.*, 1987).

Com relação a sua ação antiinflamatória e imunossupressora pode-se destacar seu efeito sobre a concentração, a distribuição e a função dos leucócitos periféricos (BOUMPAS *et al.*, 1993). Seus efeitos são mediados em sua maioria por receptores celulares de glicocorticóides (PARFITT *et al.*, 1999). Atuam, também, na elevação da glicemia, atuando na captação, consumo periférico e produção de glicose (SCHNEITER e TAPPY, 1998). Estimulam a gliconeogênese hepática a partir da liberação de ácidos graxos e glicerol dos adipócitos e de aminoácidos provenientes da inibição na síntese protéica periférica (WANG, 2005). No entanto, o preciso mecanismo de ação dos glicocorticóides ainda não foi totalmente elucidado (CHROUSOS, 1995). E um problema encontrado com o uso de glicocorticóides sistêmicos é a interação dose equivalência dos comprimidos (MAGER *et al.*, 2003).

A dexametasona tem sido prescrita e utilizada no tratamento de inúmeras doenças desencadeando efeitos colaterais tais como: resistência hepática e muscular à insulina, sendo, portanto, um agente potencial na instalação do diabetes tipo 2 (SEVERINO *et al.*, 2002). Ainda assim, constitui indicação absoluta e permanente nos pacientes com insuficiência adrenal, quando utilizam doses de reposição para restabelecer a homeostase do organismo. Na maioria dos casos, os glicocorticóides são usados em crises de asma brônquica, como antiinflamatórios, sendo necessárias doses supra fisiológicas, o que promove aparecimento de muitos efeitos adversos como, por exemplo, resistência à insulina, dislipidemias, hipertensão arterial, supressão do sistema imunológico e funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (VISSER *et al.*, 2004). A utilização em longo prazo provoca as chamadas doenças crônicas degenerativas, entre elas, o diabetes mellitus tipo 2, obesidade visceral, arterosclerose, osteoporose e síndrome de Cushing exógena (WANG, 2005).

Em relação à farmacocinética, a DEX apresenta uma biodisponibilidade oral em torno de 80%, com uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 68%. O tempo de

meia-vida plasmática em humanos situa-se entre 3 e 4 horas, apresentando um volume de distribuição de $0,82 \pm 0,22$ L/kg. A eliminação dos glicocorticóides está baseada principalmente nas reações de conjugação com ácido ou sulfato glicurônico, formando ésteres de sulfato ou glicuronídicos, que são excretados através da urina (GILMAN *et al.*, 2007).

Na literatura, vários estudos podem ser encontrados empregando estratégias para aumentar a eficácia da DEX, focando a redução dos seus efeitos adversos, a obtenção de sistemas de liberação prolongada ou de sistemas de liberação colônica.

Em 1993, Mcleod e colaboradores relataram a síntese de ésteres de dextrana de glicocorticóides (DEX e metilprednisolona), utilizando moléculas espaçadoras, como o ácido succínico e glutárico. Essa abordagem já havia sido estudada para a administração cólon-específica de antiinflamatórios não-esteróides, pelo acoplamento direto de dextrana aos grupamentos ácidos carboxílicos destes fármacos, sem a necessidade de utilização de moléculas espaçadoras, demonstrando, assim, que a estrutura da dextrana protege as ligações éteres das ações de hidrólise de esterasas presentes nas porções do intestino delgado, indicando a potencialidade destes conjugados na liberação cólon-específica de glicocorticóides.

Em 2003, Beck e colaboradores estudaram a incorporação da DEX em nanopartículas de poli(ácido láctico) e poli(ϵ -caprolactona), utilizando-a na sua forma livre ou de éster acetato. Os melhores resultados foram obtidos para as formulações preparadas a partir do fármaco na forma livre. A caracterização *in vivo*, através da utilização da metodologia da inibição do edema em pata de ratos, demonstrou uma melhora na atividade farmacológica da DEX associada às nanoesferas, evidenciada pela redução significativa na formação do edema, em relação ao produto comercial (Decadron[®]).

No entanto, estes trabalhos não focam o estudo de possíveis interações fármaco-adjuvante para uma melhor dose-resposta da DEX e redução de seus efeitos colaterais, bem como, não buscam respostas para prováveis interações físico-químicas das possíveis associações do fármaco com outros compostos, como, por exemplo, com ácidos carboxílicos aromáticos, cujas estruturas estão presentes em diversos adjuvantes farmacêuticos.

3.2 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS

Os ácidos carboxílicos são compostos caracterizados pela presença do grupo carboxila. Este grupo confere polaridade à molécula assim como também possibilita o estabelecimento de ligações de hidrogênio com outras moléculas com iguais propriedades. Quanto à solubilidade, analogamente aos alcoóis, pela capacidade de formar ligações de hidrogênio, os ácidos carboxílicos acíclicos menores são solúveis em água, no entanto, a partir do sexto carbono a solubilidade neste solvente é praticamente nula, dada à grande estabilidade de cargas.

O ácido benzóico é considerado o mais importante ácido carboxílico aromático. Este ácido e alguns de seus derivados têm sido usados como adjuvantes farmacotécnico, conservantes e precursores de catalisador de polímeros, na indústria farmacêutica, além de outras aplicações (SIQUEIRA *et al.*, 2007). O ácido benzóico foi obtido pela primeira vez no começo do século XVII por Scheele, através da sublimação de goma de benzoín (*Styrax benzoin*). A estrutura do ácido benzóico favorece a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares, apesar do grande volume ocupado pelo anel benzênico, o que reflete em suas propriedades físicas, como seu alto ponto de fusão (122 °C) e de ebulição (249,2 °C). Os sais desse ácido foram largamente utilizados como fármacos, agindo como antipirético, antifúngico e anti-séptico e também no tratamento da tuberculose, difteria e reumatismo. Suas atividades como bacteriostática e bactericida e ação balsâmica e antiséptica são bem difundidas.

Um derivado do ácido benzóico largamente usado na indústria farmacêutica é o ácido salicílico (ácido 2-hidróxi-benzóico) que foi originalmente descoberto devido as suas ações antitérmica e analgésica. Desde 400 A.C, sabia-se que a casca do salgueiro (*Salix* sp.) possuía estas propriedades. Em 1827, o seu princípio ativo, a salicina, foi isolado. Dele se extrai o álcool salicílico, que pode ser oxidado para ácido salicílico, o qual foi utilizado na medicina como antiinflamatório e antitérmico e, devido a sua propriedade queratolítica, é ainda empregado em preparados de aplicação tópica.

Os ácidos derivados do ácido benzóico sofrem substituições nas posições *meta* e *para* dando origem, por exemplo, ao ácido gálico, substância fenólica conhecida quimicamente como ácido 3,4,5-triidróxi-benzóico, constituinte básico dos taninos

hidrolisáveis, distribuindo-se amplamente em plantas lignificadas (CARVALHO *et al.*, 2004). Também é encontrado nos extratos dos caules e folhas de *Phyllanthus niruri* L., sendo utilizado como um dos marcadores no desenvolvimento de produtos derivados desta droga vegetal (DE SOUZA, 2004).

As propriedades químicas e físicas de compostos são determinadas por suas estruturas. Por exemplo, o ácido benzóico e seus derivados podem formar ligações de hidrogênio intermoleculares alterando suas propriedades, por isso alguns confômeros são biologicamente ativos e outros não. Tais dímeros podem existir tanto na fase sólida quanto em solução (AWAD e HABEEB, 1996).

Elevado número de adjuvantes farmacêuticos possuem em suas estruturas grupamentos derivados de ácidos carboxílicos, funcionalmente ativos (HOEPFNER *et al.*, 2002).

3.3 PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO

Uma substância no estado sólido espelha o resultado dos efeitos das forças intermoleculares, os quais determinam a repulsão ou a aproximação das moléculas (NETZ e ORTEGA, 2002). As propriedades físicas no estado sólido dos fármacos e adjuvantes farmacêuticos são de grande interesse, pois podem afetar diretamente tanto a estabilidade físico-químico do produto acabado, quanto o seu comportamento biológico (VILA JATO, 2001). Partículas primárias ou pequenos aglomerados podem ordenar-se de forma livre (pós) ou de forma compacta (comprimidos, por exemplo). O comportamento destes estados influencia as interações entre as moléculas e as partículas, propiciando maior ou menor velocidade e/ou intensidade de acontecimentos de fenômenos químicos e/ou físicos.

Um pó pode ser descrito como um caso especial de sistema disperso sólido em gás, onde as partículas sólidas permanecem em contato entre si, devido à gravidade e à interação interparticular. A atração interparticular pode influenciar no fluxo e na compatibilidade de pós. As forças interparticulares que produzem estas atrações são funções da natureza das partículas e das distâncias interparticulares (FÜHRER, 1996).

3.3 INTERAÇÃO FÁRMACO-ADJUVANTES

Interações em formas farmacêuticas podem originar alterações na natureza química, solubilidade, absorção e resposta terapêutica do fármaco. Portanto, durante a formulação de novos fármacos ou a re-formulação de produtos existentes, o estudo de interação entre fármaco e adjuvantes no estado sólido é um estágio importante (MURA *et al.*, 1995). Deve-se considerar que as interações entre fármacos e adjuvantes podem ser desejadas ou não (FLORENCE e ATWOOD, 1998; BRANDÃO e PETROVICK, 2005), ou seja, embora a presença de interação sólido-sólido ocorra, ela não é necessariamente um indicativo de incompatibilidade farmacêutica, ao invés disso, ela pode ser uma vantagem, por exemplo, quando se deseja elevar a solubilidade do fármaco no sistema (MURA *et al.*, 1995).

A vasta gama e variabilidade dos adjuvantes, bem como a reatividade intrínseca de algumas substâncias utilizadas com esta finalidade, aumentam a importância desse tipo de estudo. Sabe-se que os adjuvantes possuem um papel relevante na segurança, na eficácia e na estabilidade das formas farmacêuticas (PIFFERI *et al.*, 1999).

Na seleção dos adjuvantes é utilizada, como abordagem experimental, a avaliação de misturas binárias entre o fármaco e cada um dos adjuvantes passíveis de serem empregados na obtenção de uma determinada forma farmacêutica, que são submetidas a análises térmicas e não-térmicas (COSTA, 2005). A respeito das proporções utilizadas nestas misturas, verifica-se que a maioria dos autores emprega a relação de 1:1 (m/m), para maximização de interações (WELLS, 1988; WADKE *et al.*, 1990; OCHOA *et al.*, 2001; KOPELMAN e AUGSBURGUER, 2002; WELLS, 2002).

Estudos de pré-formulação, adequadamente realizados, representam uma contribuição significativa para antecipar problemas de formulação e identificar um caminho lógico para o desenvolvimento farmacotécnico (WELLS, 1988).

3.4 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Estudos de compatibilidade fármaco-adjuvante representam uma importante fase no estágio da pré-formulação para o desenvolvimento de todas as formas farmacêuticas. Na verdade, o potencial físico e químico das interações entre fármaco e excipientes pode afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco e, conseqüentemente, sua eficácia e segurança terapêutica (MORA *et al.*, 2006).

As técnicas termoanalíticas apresentam inúmeras vantagens nos estudos de interação entre o componente ativo e excipientes, estudo da cinética de degradação e estabilidade de formas farmacêuticas, entre outras aplicações (VECCHIO *et al.*, 2001; RODANTE *et al.*, 2002; SOUZA *et al.*, 2002). Modificações quanto à cristalinidade dos fármacos podem ser caracterizadas por calorimetria diferencial exploratória (DSC) através de alterações significativas nas temperaturas e nos valores de entalpia referentes aos eventos, alterações na área e forma dos picos, bem como pelo aparecimento de novos eventos. Estas observações podem sugerir a ocorrência de alterações na cristalinidade, as quais, porém devem ser comprovadas com o auxílio de técnicas adicionais, a exemplo da difratometria de raios-X ou espectroscopia de absorção na região do infravermelho (LIN *et al.*, 1994; MURA *et al.*, 1998).

Mura e colaboradores (1995) estudaram a compatibilidade do cetoprofeno, AINE derivado do ácido propiônico, um ácido carboxílico aromático, com adjuvantes comumente usados em formas farmacêuticas sólidas através de misturas físicas 1:1 (m/m) por espatulação à temperatura ambiente, por aproximadamente 10 minutos. As amostras individuais e as misturas foram analisadas por DSC. Modificações nos pontos de fusão do cetoprofeno, na área e na forma dos picos foram observadas nas misturas dos componentes. Portanto, os resultados confirmaram a utilidade da DSC como um método rápido e convencional para a prospecção de candidatos a adjuvantes num estudo de pré-formulação, uma vez que demonstrou a ocorrência de compatibilidades e/ou incompatibilidades nas interações fármaco-adjuvante.

A avaliação da compatibilidade do fármaco com os outros elementos da formulação, definida como estudos de compatibilidade, é enquadrada na fase de pré-

formulação com o intuito de detectar em tempo relativamente curto, possíveis interações físicas e químicas (VILA JATO, 2001). A análise térmica tem-se mostrado uma técnica rápida na investigação das possíveis interações, seja química ou física, entre os componentes da formulação (PINHO, 1999; AFOUNA *et al.*, 2001).

Pesquisas realizadas no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS têm se dedicado à análise de interação entre fármacos, marcadores tecnológicos e adjuvantes farmacêuticos (ARMIJO, 2003; COSTA, 2005; LONGHINI, 2006; FRANCO, 2007; MORAES, 2007; SCHWINGEL, 2007).

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" (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).

3.5 TÉCNICAS UTILIZADAS PARA A DESCRIÇÃO DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-ADJUVANTES

3.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

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 pureza química, estudos de reações no estado sólido, análise de formas farmacêuticas sólidas e controle de qualidade (LAMBI *et al.*, 2003; TOMASSETTI *et al.*, 2005). Revisão sobre o a aplicação deste método na área farmacêutica foi publicada por Velasquez Armijo e colaboradores em 2004.

A DSC é uma ferramenta útil em estudos de pré-formulação entre fármaco e adjuvantes, pois ajuda a prever o acontecimento de interações entre os componentes da formulação (GIRON, 2002; WELLS, 2002). Esta técnica baseia-se na determinação do calor envolvido em transições endotérmicas ou exotérmicas. É o método termo analítico mais freqüentemente aplicado, devido às informações detalhadas a respeito das propriedades físicas e energéticas das substâncias, o que nenhuma outra técnica

consegue fornecer, com tanta precisão, facilidade e rapidez (CLAS *et al.*, 1999). Mas seu uso não é recomendado como uma técnica única e isolada, devendo ser associada a métodos não térmicos (GIRON, 2002; WELLS, 2002).

3.5.2 Técnicas complementares: espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e difratometria de pós por raios-X

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma das técnicas mais utilizadas na identificação das funções químicas (SILVERSTEIN *et al.*, 1998). Esta técnica é útil na caracterização de substâncias químicas e fármacos, pois através dos espectros obtidos é que se identifica a presença de grupamentos químicos.

A difração de raios-X é uma técnica não destrutiva para a análise qualitativa e quantitativa dos materiais cristalinos, na formulação do pó ou do sólido.

Por isso, estas duas, são técnicas largamente utilizadas em estudos de pré-formulação, como por exemplo, nos trabalhos de Singhal e colaboradores (1999) para descrever a interação entre ácido benzóico e etolose, após essa ser verificada por DSC. Brown e colaboradores (2002) também se valeram destas técnicas para justificar as interações encontradas por DSC entre o nifedipino e ciclodextrinas no estado sólido, assim como fizeram Joshi e colaboradores (2002) para decidir sobre a existência de possíveis interações indicadas por DSC entre a carbamazepina e adjuvantes. A fim de investigar as possíveis interações entre o captopril e adjuvantes em formulações de comprimidos, Stulzer e colaboradores (2008) se valeram da DSC e da termogravimetria e, como técnicas complementares, utilizaram a difração de raios-X e espectroscopia infravermelha transformada de Fourier.

3.5.3 Modelagem molecular (MM)

Segundo a IUPAC, *a MM é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares utilizando a química computacional e as técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias* (SANT'ANNA, 2002).

A maioria das ferramentas computacionais empregadas na modelagem molecular é destinada ao estudo de interações em estado líquido (soluções) (RCSB,

2006), embora existam raros exemplos que se ocupam, na área farmacêutica, com o inter-relacionamento de substâncias no estado sólido (POSE-VILARNOVO *et al.*, 2001; ESTRADA e GONZALEZ, 2003; MONDAL *et al.*, 2004). Devido às limitações dos métodos experimentais, a MM é frequentemente utilizada para elucidar os resultados encontrados nos diferentes métodos empregados. A MM é uma poderosa ferramenta de informação sobre a geometria e sobre a interação entre compostos (YAN *et al.*, 2006).

3.5.3.1 Relação estrutura-propriedade (REP)

A ação terapêutica de fármacos resulta de interações destes com sistemas biológicos e é dependente de fatores relacionados com sua estrutura química e, conseqüentemente, com suas propriedades físico-químicas. Estes fatores, sejam de caráter eletrônico, hidrofóbico ou estérico, influenciam a interação do fármaco com a biofase e a sua distribuição nos compartimentos que compõem o sistema biológico. Assim, dois fármacos estruturalmente semelhantes, diferenciando-se apenas por um átomo ou posição que este ocupa na molécula, podem apresentar diferenças quanto às suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, quanto à atividade biológica, tanto do ponto de vista quantitativo como qualitativo (TAVARES, 2004).

As propriedades físico-químicas de compostos bioativos, reflexo de sua estrutura química, podem ser descritas quantitativamente se forem expressas por meio de parâmetros físico-químicos ou descritores estruturais adequados (HANSCH e LEO, 1995). Assim, com base neste conceito, foi possível desenvolver nova área do conhecimento, que se preocupa com o estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica (KUBINYI, 1993). Estas relações são expressas por modelos matemáticos, que correlacionam descritores estruturais de séries de compostos análogos com a atividade biológica por eles desempenhada (KUBINYI, 1995).

Relações entre a estrutura e alguma propriedade físico-química (QSPR-*Quantitative Structure Property Relationship*) de compostos ou misturas, possibilitam um estudo de grande importância na bioquímica, química medicinal e ambiental, pois pode fornecer informações sobre as propriedades e características de compostos já existentes, além de subsídios para propor novos compostos com as características de

interesse. Esta área teve seu grande avanço na década de 1960, com o trabalho pioneiro de Hansch (HANSCH e FUJITA, 1964) e, desde então, tem sido intensamente aprimorada e utilizada.

Um dos parâmetros freqüentemente usados em estudos de QSAR é o valor do coeficiente de partição ($\log P$) que representa, diretamente, a medida quantitativa da lipofilicidade de compostos e, indiretamente, as características gerais de polaridade da molécula. O valor do $\log P$ de um composto, pode ser interpretado como sendo a somatória de dois termos: um relacionado com volume (estérico) e o outro com interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações por hidrogênio). A investigação da natureza e grandeza destes termos pode contribuir para a compreensão do comportamento da substância frente a moléculas estranhas.

Embora estudos moleculares sejam freqüentes na avaliação de REP em estado líquido, são extremamente escassos quando se trata do estado sólido.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Matérias-primas

As matérias-primas foram utilizadas como recebidas. Durante os estudos foram empregados a dexametasona (lote 031003, Henrifarma) e os ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzóico (lote 06070964, Merck); ácido 2,4-diidroxi-benzóico (lote 41306055, Fluka); ácido 3,4-diidroxi-fenilacético (lote 07923EE, Fluka); ácido gálico (lote 18362930, Nuclear); ácido 4-hidroxi-benzóico (lote 12106068, Fluka); ácido 3-hidroxi-fenilacético (lote 31006059, Fluka); ácido *iso*-ftálico (lote 03921KS, Aldrich); ácido salicílico (lote 0601122, Merck); ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (lote 18522LD, Aldrich).

Para a execução das técnicas foram empregados como reagentes e solventes: acetonitrila grau HPLC (Merck), água permeada (Milli-Q Plus, Millipore), brometo de potássio p.a. (Merck) e metanol grau HPLC (Merck).

4.1.2 Equipamentos e acessórios

- Balança analítica Mettler Toledo AB204;
- Balança analítica Bell Engineering com sistema de secagem por infravermelho modelo Top Ray;
- Calorímetro diferencial exploratório por fluxo de calor Shimadzu DSC 60, dotado de controlador de fluxo para gás de purga (nitrogênio) e *software* de controle e avaliação TA-60 versão 2.0;
- Coluna cromatográfica Gemini C₁₈ (250 x 4,60 mm i.d., 5 μ) Phenomenex;
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu, composto por injetor automático SIL-10A, duas bombas de alta pressão LC-10AD, módulo para eluição em gradiente FCV-10AL, desgaseificador DGU-2A, detector UV/VIS SPD-20AV, módulo de comunicação CBM-10A equipado com programa gerenciador CLASS LC-10 (Shimadzu);

- Difratorômetro de raios-X Siemens, modelo D5000, dotado de ânodo de cobre e detector com monocromador, com programa computacional (Diffrac Plus 2001 Evaluation, Bruker Advanced X-Ray Solution);
- Espectrofotômetro de infravermelho Bomem (Hartmann e Braun), modelo MB-100, com transformações de Fourier, dotado de feixe laser de He-Ne a 633 nm (0,5 mW);
- Membrana hidrofílica para filtração de amostras – (0,45 μm de poro x 13 mm de diâmetro) (Millipore);
- Membrana hidrofílica para filtração de solvente – (0,45 μm de poro x 47 mm de diâmetro) (Millipore);
- Prensa hidráulica da Enerpac para compactação das amostras destinadas à análise por espectroscopia na região do infravermelho;

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Caracterização das matérias-primas

4.2.1.1 Determinação da perda por dessecação

Foi seguido o protocolo estabelecido por Carvalho (1997), empregando balança com sistema de secagem por infravermelho, com sensibilidade de 120 segundos e temperatura de 105 °C, sendo o resultado obtido expresso em porcentagem de perda de massa, calculado pela média aritmética de três determinações.

4.2.1.2 Determinação das propriedades de fusão

O ponto ou a faixa de fusão da dexametasona (DEX) e dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) foi determinado por calorimetria exploratória diferencial (DSC), conforme descrito no item 4.2.2.1.

4.2.1.3 Espectroscopia no infravermelho

Todos os espectros foram obtidos em espectrofotômetro com transformações de Fourier no modo transmitância, com resolução de 4 cm^{-1} e 40 acumulações, cobrindo a faixa de frequência de 4000 a 400 cm^{-1} . Esta parte do trabalho foi desenvolvida no Instituto de Física da UFRGS.

Para obtenção dos espectros, cerca de 1,5 mg de amostra foram triturados em gral de ágata juntamente com 150 mg de brometo de potássio e submetidas à compressão em prensa hidráulica, aplicando pressão de 3,43 MPa (6,104 kN/cm²), durante, aproximadamente, 3 min.

Os espectros na região do infravermelho da DEX e dos ACA foram comparados com espectros disponíveis na literatura.

4.2.1.4 Difração de raios-X

As análises foram realizadas no Laboratório de Difração de Raios-X do Instituto de Geociências da UFRGS. Os difratogramas foram obtidos utilizando difratômetro de raios-X, provindo de fonte com filamento de cobre e filtro de níquel, voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA (potência de 1200 W), fendas de +1 ° e -1 ° (divergente e convergente) e cristal monocromador de grafite. As amostras foram analisadas com varredura de 2 a 72 ° 2θ a 0,02 °/s e comparadas com difratogramas existentes no banco de dados da biblioteca do equipamento.

4.2.2 Avaliação do comportamento térmico das matérias-primas analisadas

A DEX e os ACA foram submetidos à análise por calorimetria exploratória diferencial, com a finalidade de determinar o ponto ou faixa de fusão, de estabelecer parâmetros de comparação, baseados nos perfis térmicos das substâncias referidas, e para definir a faixa de aquecimento em que as misturas envolvidas seriam submetidas.

4.2.2.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises foram realizadas utilizando calorímetro exploratório diferencial com fluxo de calor, calibrado com índio (156,6 °C, energia de transição – 28,45 J/g) e com zinco (419,58 °C, energia de transição – 100,50 J/g).

Amostras de 1,0 a 2,0 mg foram exatamente pesadas em porta-amostras de alumínio para DSC, C 201-52943, com capacidade de 50 µL, os quais foram hermeticamente fechados com auxílio de seladora Thermal Science 5140. As condições iniciais de análise estabelecidas foram realizadas no primeiro aquecimento, sendo a taxa deste de 10 °C/min e o emprego de atmosfera de análise estática de nitrogênio.

4.3 PREPARAÇÃO DAS MISTURAS BINÁRIAS

Com o objetivo de verificar possíveis interações da DEX com os ACA selecionados, foram preparadas misturas binárias para serem submetidas à calorimetria exploratória diferencial, a espectroscopia no infravermelho e a difratometria de raios-X, utilizando proporção equiponderal, 1:1 (m/m).

Para a obtenção das misturas binárias, foi pesada a massa individual de cada componente, sendo os mesmos transferidos a uma cápsula de porcelana. Devido às massas de ambas as substâncias serem iguais (1:1 m/m), a adição de cada uma ocorreu pelo método de semelhança de massa (LIEBERMAN *et al.*, 1990). Após a adição das substâncias as mesmas foram misturadas por espatulação, durante 10 minutos. O motivo da escolha desta técnica de mistura deve-se ao fato de que um processo de trituração pode exercer influência sobre as características físico-químicas de algumas substâncias, evitando-se assim a introdução de uma variável adicional no processo (GIRON, 2002).

4.3.1 Avaliação do comportamento entre a dexametasona e os ácidos carboxílicos aromáticos em misturas físicas binárias

Neste estudo foi avaliado o comportamento por DSC, por espectroscopia no infravermelho e por difratometria de raios-X, da DEX e dos ACA, mediante a preparação de misturas físicas binárias dos mesmos. Para isto, foram utilizadas as misturas preparadas conforme descrito em 4.3.

4.3.1.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As misturas foram submetidas à análise por DSC, conforme descrito em 4.2.2.1.

A fim de facilitar o entendimento da avaliação dos dados obtidos por DSC foram utilizadas algumas definições, as quais estão descritas abaixo.

Temperatura *onset* (T_{onset}): temperatura onde a transição de entalpia começa a desviar-se da linha de base. O programa computacional disponível para analisar os eventos térmicos fornece a temperatura *onset* extrapolada, que é definida pela interseção da tangente ao ponto de máxima inclinação do pico com a linha de base

extrapolada. A endoterma de fusão pode ser descrita e caracterizada pela T_{onset} (CLAS *et al.*, 1999; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; IONASHIRO e GIOLITO, 2007).

Temperatura máxima (T_{max}): considera-se a distância máxima alcançada pela curva da linha de base, sendo a temperatura medida no ápice do evento térmico (pico), seja ele endotérmico ou exotérmico. Para um mesmo equipamento, esta é dependente da velocidade de aquecimento e do tamanho de partícula (CLAS *et al.*, 1999).

Variação de entalpia (ΔH): a entalpia envolvida no evento térmico é dada pela área da curva, podendo ser expressa em J/g ou J/mol (BROWN, 1988).

Largura do pico: intervalo de tempo ou de temperatura entre seus pontos de saída e de retorno à linha de base (IONASHIRO e GIOLITO, 2007).

Nas curvas de aquecimento obtidas por DSC, neste trabalho, os eventos endotérmicos são mostrados para baixo da linha base.

O programa computacional fornece o valor da entalpia (ΔH) com base na massa informada da amostra, não considerando a composição qualitativa da massa, isto é, se é uma única substância ou mistura de substâncias. Em caso de não existência de interação numa mistura o valor de ΔH de cada transição térmica é diretamente proporcional à sua concentração na amostra, assim, este fator deve ser considerado. Para tanto, neste trabalho foram empregados os seguintes conceitos:

Entalpia observada (ΔH_{obs}): valor fornecido pelo programa computacional para cada evento térmico, independente da composição qualitativa e/ou quantitativa da amostra, seja de substância única (p) ou de mistura de substâncias (m).

Entalpia esperada (ΔH_{esp}): valor calculado para cada evento térmico de uma mistura de substância, considerando a entalpia observada na análise isolada da substância (ΔH_{pi}) e o seu fator de contribuição na composição da mistura (c_i) (equações 1 e 2):

$$\Delta H_{esp} = \Delta H_{pi} / c_i \quad (\text{Equação 1})$$

onde $c_i = Q_i / Q_T$ (Equação 2)

sendo: Q_i as quantidades em gramas dos componentes 1 ou 2 e da mistura total (Q_T).

Entalpia molar (Δ_{mol}): valor calculado para o evento térmico considerando-se o número de mols na amostra (n). Foi calculado o valor de ΔH_{mol} referente à fusão da DEX e dos ACA, tanto isolados (pi) (equação 3), quanto nas misturas equiponderais (equação 4).

A entalpia é uma propriedade extensiva que depende da quantidade de matéria considerada. Por outro lado, a entalpia molar é tida como uma propriedade intensiva, pois não depende da extensão do sistema (da massa ou do volume do sistema) (NETZ e ORTEGA, 2002).

Para a DEX e para os ACA isolados:

$$\Delta H_{\text{molpi}} = \Delta H_{\text{obspi}}/n \quad (\text{Equação 3})$$

onde n = inverso da massa molecular (MM) da substância em análise (DEX ou ACA)

Para a DEX e os ACA nas misturas:

$$\Delta H_{\text{molci}} = \Delta H_{\text{obsoci}}/n_1 + n_2 \quad (\text{Equação 4}),$$

onde: $n_1 = 0,5/MM_{\text{ACA}}$ e $n_2 = 0,5/MM_{\text{DEX}}$.

4.3.1.2 Espectroscopia no infravermelho

As misturas foram submetidas à análise por espectroscopia no infravermelho, conforme descrito em 4.2.1.3.

4.3.1.3 Difração de raios-X

As misturas foram submetidas à análise por difratometria de raios-X, conforme descrito em 4.2.1.4.

4.3.1.4 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Conforme metodologia descrita na 29ª edição da USP (THE UNITED, 2006), a solução-mãe da DEX foi preparada em metanol na concentração de 20 $\mu\text{g/mL}$, sendo obtidas, a partir desta, as demais soluções de análise nas concentrações de 10, 7,5, 5, 2,5, 1 e 0,5 $\mu\text{g/mL}$ para a determinação da curva de calibração. As amostras foram filtradas através de membrana de 0,45 μm antes da injeção. Cada concentração foi

analisada em triplicata. Como fase móvel empregou-se mistura de água:acetona, na proporção 70:30 (v/v). O fluxo foi de 1 mL/min com volume de injeção de 20 µL e detecção em comprimento de onda de 254 nm. A partir dos dados foi construída a curva analítica obtendo-se a equação da reta (equação de regressão linear), o coeficiente de determinação, por meio dos mínimos quadrados. O desvio padrão relativo (DPR) foi obtido para cada ponto da curva. A comparação dos picos obtidos deu-se quanto ao tempo de retenção, área dos picos e resolução.

Para a determinação da solubilidade das misturas dos ACA e da DEX foram utilizadas soluções em água saturadas, deixadas em repouso por 24 horas, filtradas e submetidas às mesmas condições descritas anteriormente para a construção da curva analítica bem como sua avaliação.

Este procedimento analítico foi empregado para avaliar a hidrossolubilidade da DEX isolada e nas misturas com os ACA.

4.4 MODELAGEM MOLECULAR

Modelos tridimensionais foram construídos para a DEX e para os ACA escolhidos com base nos resultados da DSC, utilizando métodos semi-empíricos, conforme metodologia previamente descrita (VERLI *et al.*, 2002; VERLI e GUIMARÃES, 2004). A partir destes modelos, a interação entre estas moléculas foi caracterizada de acordo com metodologia descrita por De Sant'Anna e colaboradores (1998).

O programa MOLDEN foi utilizado para a construção e/ou visualização das estruturas das moléculas. Os métodos semi-empíricos utilizados foram *Austin model 1* (AM1), *Parametric Method 3* (PM3) e *Recife Model Method* (RM1) do programa MOPAC 7.0. As moléculas isoladas e os complexos foram minimizados com as palavras-chaves PRECISE, SCFCRT=1E10-14 ou GNORM=0.0001 para melhorar o critério de otimização da geometria sobre os limites do defeito do MOPAC. A otimização das geometrias, em geral, foi feita para cada composto para obtenção do calor de formação. As normas de gradiente foram sempre menores que 0,1.

O cálculo da energia de interação (ΔE_{int}) dos complexos foi realizado conforme referenciado por Tesařová (1995):

1. Calor de formação da DEX (E_D), obtido da otimização da geometria da molécula.
2. Calor de formação dos ACA (E_A), obtido da otimização das geometrias das moléculas.

A energia de interação dos complexos (DEX : ACA) (ΔE_{int}) foi obtida pela diferença entre o calor de formação dos complexos (E_{D-A}) e a soma dos calores de formação dos ACA (E_A) e dexametasona (E_D) (Equação 5):

$$\Delta E_{\text{int}} = E_{D-A} - (E_D + E_A) \text{ Kcal/mol} \quad (\text{Equação 5})$$

4.5 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA (MONTGOMERY, 2001)

A análise estatística dos resultados, expressos pela média aritmética e pelo respectivo desvio padrão, foi realizada através dos testes de limite de confiança e análise de variância (ANOVA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

A caracterização das substâncias empregadas neste trabalho considerou aquelas propriedades necessárias para o desenvolvimento dos métodos escolhidos e suas possíveis ilações com os fenômenos a serem investigados.

Uma das causas, pelas quais substâncias presentes em misturas no estado sólido, podem conduzir a interações, relaciona-se com a umidade contida na preparação. Toda formulação sólida apresentará alguma umidade residual, advinda do fármaco e/ou do adjuvante. Esta fração residual pode atuar como um vetor para reações químicas e fenômenos físicos entre os componentes. A força de ligação e ou contato de uma substância com a película de água superficialmente adsorvida pode produzir uma dispersão líquida das substâncias, intermediando reações (FLORENCE e ATWOOD, 1998; WELLS, 2002). Com isso, fez-se necessária a determinação da umidade residual, a fim de eliminar, se necessário, esse fator de interferência nas futuras análises.

A umidade residual de cada composto foi analisada através do ensaio da perda por dessecação. Os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) apresentaram valores inferiores a 2 % e a dexametasona (DEX) não superior a 1 % (tabela 4), estando conforme às especificações farmacopéicas (F.Bras. IV).

Tabela 4. Determinação da perda por dessecação da dexametasona e dos ácidos carboxílicos aromáticos

Amostra	Perda por dessecação $\bar{x} \% \pm s$
Dexametasona	0,63 \pm 0,11
Ácido benzóico	1,5 \pm 0,20
Ácido salicílico (2-OH)	1,5 \pm 0,22
Ácido 4-hidróxi-benzóico	0,4 \pm 0,11
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	0,5 \pm 0,14
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	1,2 \pm 0,19
Ácido gálico (3,4,5-OH)	0,6 \pm 0,12
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	0,8 \pm 0,18
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	1,0 \pm 0,19
Ácido isoftálico (1,3- COOH)	0,6 \pm 0,15

O ponto de fusão é uma propriedade física da substância que auxilia na sua identificação, análise de pureza e estabilidade. A determinação desta característica é um dos métodos de identificação mais antigos utilizados para as substâncias orgânicas, sendo dependente da sua pureza, dado essencial para ser utilizado na determinação da qualidade das substâncias (Farmacopéia Portuguesa, 2002). Cabe salientar a falta da informação, nas citações da literatura disponível, dos métodos utilizados para a determinação do ponto de fusão. Podem existir, por exemplo, diferenças causadas pela percepção das temperaturas medidas pela técnica do capilar em banho líquido, pelo aparelho de Kofler, métodos descritos para medição de ponto de fusão em diversos compêndios, cujo modo de detecção é visual, e pela DSC, na qual os valores são dados pelo próprio equipamento. Naturalmente, deve ser considerado, nesta técnica, que alterações de parâmetros, tais como da atmosfera em que os experimentos são realizados e das taxas de aquecimento utilizadas podem conduzir a variações dos resultados, no entanto padronizando-se estes fatores os valores obtidos são altamente reprodutíveis (BROWN, 1988; HATAKEYAMA e QUINN, 1999). Uma vez que a sensibilidade e a reprodutibilidade do segundo procedimento são superiores, optou-se neste estudo a determinação do ponto de fusão através da termoanálise por DSC.

Os parâmetros térmicos obtidos das matérias-primas por DSC encontram-se de acordo com dados da literatura e estão dispostos na tabela 5.

Tabela 5. Ponto de fusão da dexametasona e dos ácidos carboxílico aromáticos

Substâncias	Ponto de fusão esperado (°C)	Ponto de fusão observado (°C)
Dexametasona	250-272	254
Ácido benzóico	122	124
Ácido salicílico (2-OH)	157-160	160
Ácido 4-hidróxi-benzóico	214-216	215
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	213	232
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	205	232
Ácido gálico (3,4,5-OH)	258-265	267
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	129-133	132
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	127- 130	130
Ácido isoftálico (1,3- COOH)	331-343	331

Conforme pode ser observado na tabela 5 os ácidos 2,4-diidróxi-benzóico e 2,3,4-triidróxi-benzóico apresentam ponto de fusão mais elevado do que o descrito na literatura, isto ocorreu, provavelmente, devido às amostras empregadas apresentarem grau de pureza de 97 %. Dois possíveis fenômenos podem estar relacionados com esta variação, um causado pela diferença na forma e no tamanho das partículas e o outro pela diferença na pureza da amostra. A existência de um desses acontecimentos pode ser visualizada nas curvas de aquecimento obtidas na DSC pela presença de ombros em 160 °C e 130 °C (figuras 14 e 17).

5.1.2 Avaliação do comportamento das matérias-primas analisadas

5.1.2.1 Dexametasona (DEX)

Os parâmetros térmicos da DEX estão dispostos na tabela 6.

Tabela 6. Parâmetros térmicos obtidos para a dexametasona

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
dexametasona (1,4)	250,03	253,94	- 28,10

A curva da DEX obtida por DSC apresenta o pico de fusão do fármaco, encontrando-se entre os valores relatados na literatura, os quais variam de 250 °C (USP, 202) a 272 °C (Index Merck, 1996). O termograma obtido (figura 2) mostra, além da endoterma relacionada com a fusão, um evento exotérmico com T_{onset} de 257 °C e T_{max} em 262 °C, atribuído à provável oxidação da DEX, dados semelhantes aos encontrados por Cohen (1973).

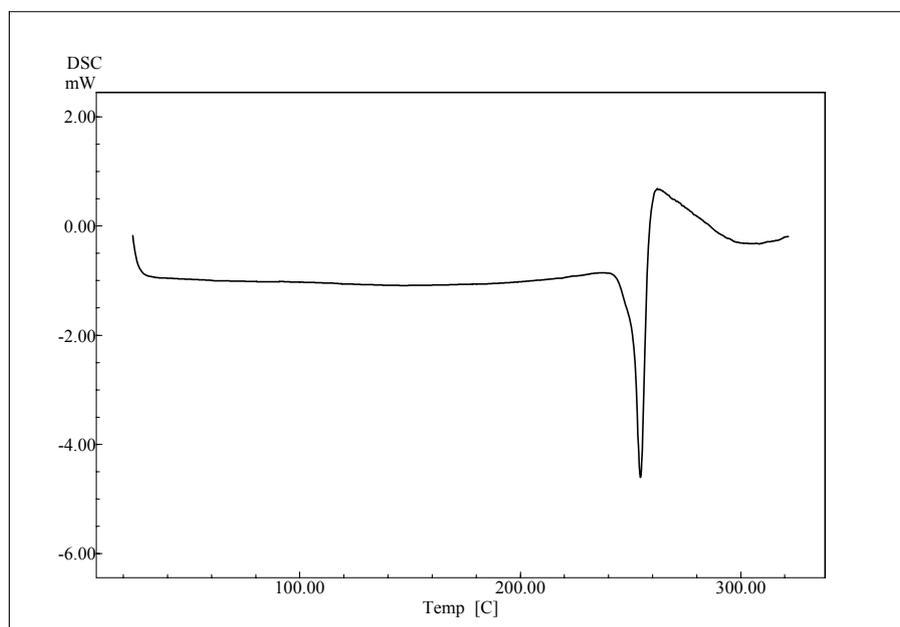


Figura 2. Curva de aquecimento obtida por DSC para a dexametasona

O espectro de infravermelho da dexametasona (figura 3) mostrou-se semelhante ao obtido por Mesley (1973).

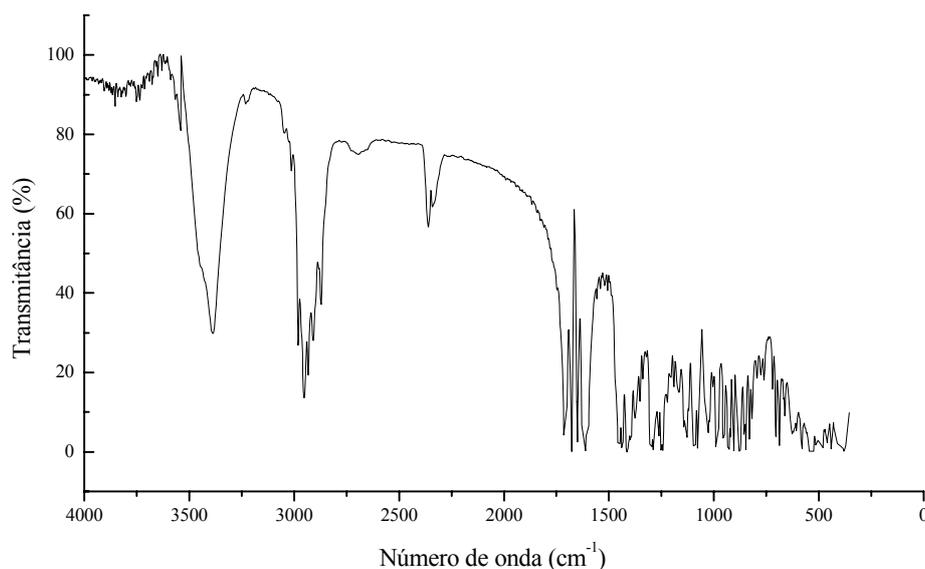


Figura 3. Espectro da região do infravermelho da dexametasona (KBr)

Com a finalidade de avaliações posteriores foram realizadas a atribuição e a identificação das bandas características do espectro de infravermelho, conforme descrito na tabela 7 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 7. Bandas do espectro de infravermelho da dexametasona

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
3400-3675	Deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
3020-3050	Deformação axial da ligação C-H aromáticos
2850-3000	Deformação axial da ligação C-H, alifáticos
1745-1723	Deformações axiais C=O de acetato
1700	Carbonila C ₂₀
1660	Deformação axial da carbonila C ₃
1620-1600	Anel A, Deformação axial C=C
1130-1040	Deformação angular C-OH
890	$\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona

O difratograma de raios-X da amostra da DEX utilizada neste trabalho está representado na figura 4, juntamente com o padrão obtido na biblioteca de dados do difratômetro, cujos resultados estão dispostos na tabela 8. Verifica-se que os picos de difração da fase cristalina são similares aos do padrão utilizado e próximos aos relatados por Mesley (1973) para a forma B, que é descrita como a mais comumente encontrada.

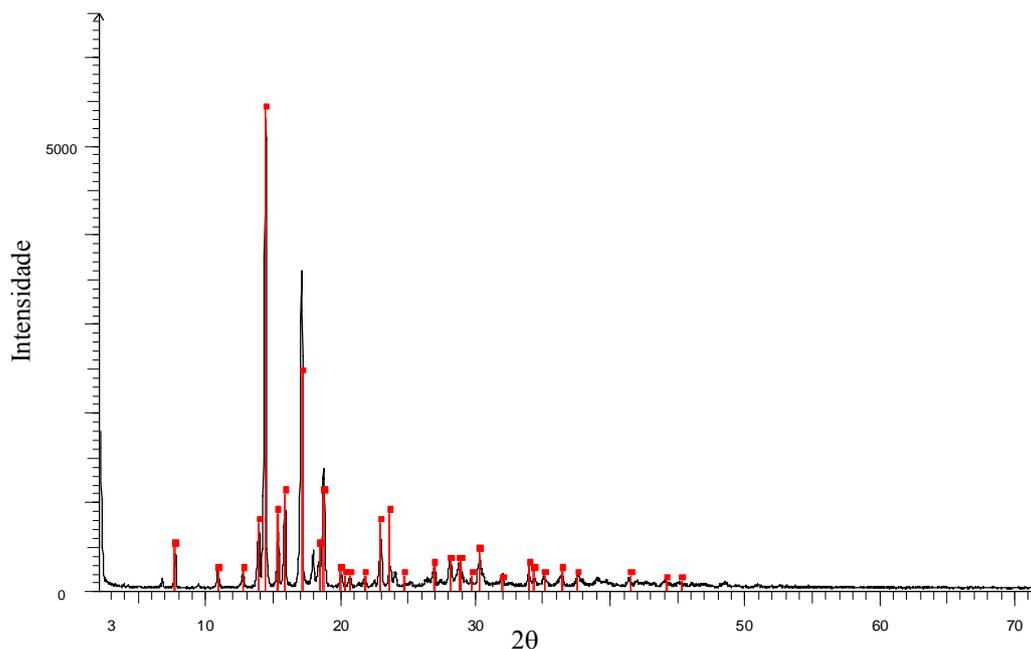


Figura 4. Difratograma de raios-X da dexametasona e picos-padrão (■) da biblioteca de dados do difratômetro

Tabela 8. Descrições da forma cristalina B teórica da dexametasona descrita por Mesley (1973) e a da amostra de dexametasona obtidas por difratometria de raios-X

Forma B teórica		Forma observada	
2θ	d (Å)	2θ	d (Å)
6,92	12,75	6,60	13,39
7,45	11,83	7,58	11,66
8,80	10,03	9,29	9,51
10,55	8,36	10,75	8,22

Cont...

Tabela 8. Continuação

Forma B teórica		Forma observada	
2θ°	D (Å)	2θ°	D (Å)
12,50	7,07	12,58	7,03
13,60	6,50	13,76	6,43
14,20	6,23	14,27	6,20
15,10	5,90	15,20	5,82
15,60	5,67	15,73	5,63
16,80	5,27	16,95	5,23
17,70	5,00	17,82	4,98
18,10	4,89	18,22	4,87
18,50	4,79	18,60	4,77
19,70	4,50	19,90	4,46
20,40	4,35	20,55	4,32
21,60	4,11	21,67	4,10
22,20	4,00	22,39	3,97
22,80	3,89	22,87	3,89
23,50	3,78	23,56	3,77
25,00	3,56	25,10	3,55
26,10	3,41	26,27	3,39
26,75	3,33	26,84	3,32
27,95	3,19	27,29	3,27
28,50	3,13	28,70	3,11
29,00	3,07	29,55	3,02
30,15	2,96	30,20	2,96
31,70	2,82	31,88	2,81
33,70	2,65	33,87	2,64
37,40	2,40	37,53	2,40
44,40	2,04	43,98	2,06

5.1.2.2 Ácido benzóico

Os parâmetros térmicos do ácido benzóico estão dispostos na tabela 9.

Tabela 9. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido benzóico

Amostra (mg)	Evento Endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido benzóico (1,6)	123,46	124,33	- 16,55

A curva do ácido benzóico obtida por DSC (figura 5) apresenta um pico de fusão, o qual, pela sua forma, conforme descrito por Fiese e Hagen (2001), um evento endotérmico de fusão com um pico fino, pode indicar grau de pureza elevado. Em seguida, pode ser vista a ebulição do ácido, demonstrada através de um evento endotérmico que possui T_{max} em 197 °C.

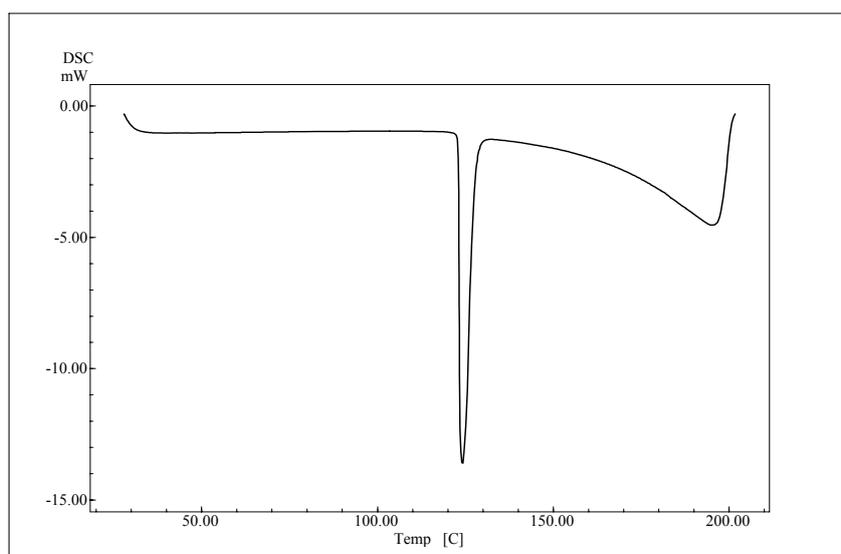


Figura 5. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido benzóico

O espectro no infravermelho (figura 6) apresenta bandas características conforme descrito na tabela 10 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 10. Atribuições do espectro infravermelho do ácido benzóico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

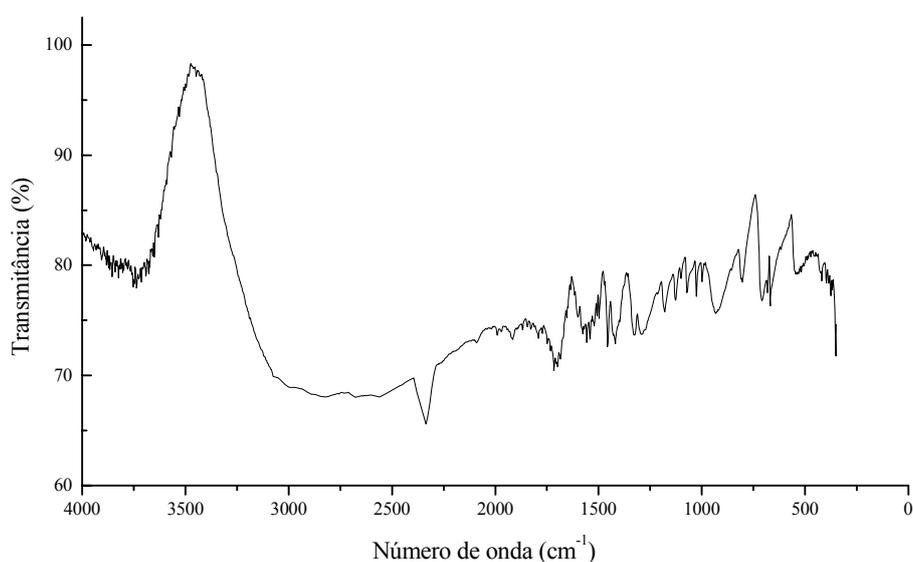


Figura 6. Espectro da região do infravermelho do ácido benzóico (KBr)

No difratograma de raios-X (figura 7) podem ser observados os picos obtidos pela amostra em teste em comparação com os picos do padrão oriundo da biblioteca de dados do programa computacional do equipamento. É possível constatar que os picos são sobreponíveis caracterizando a identidade da amostra.

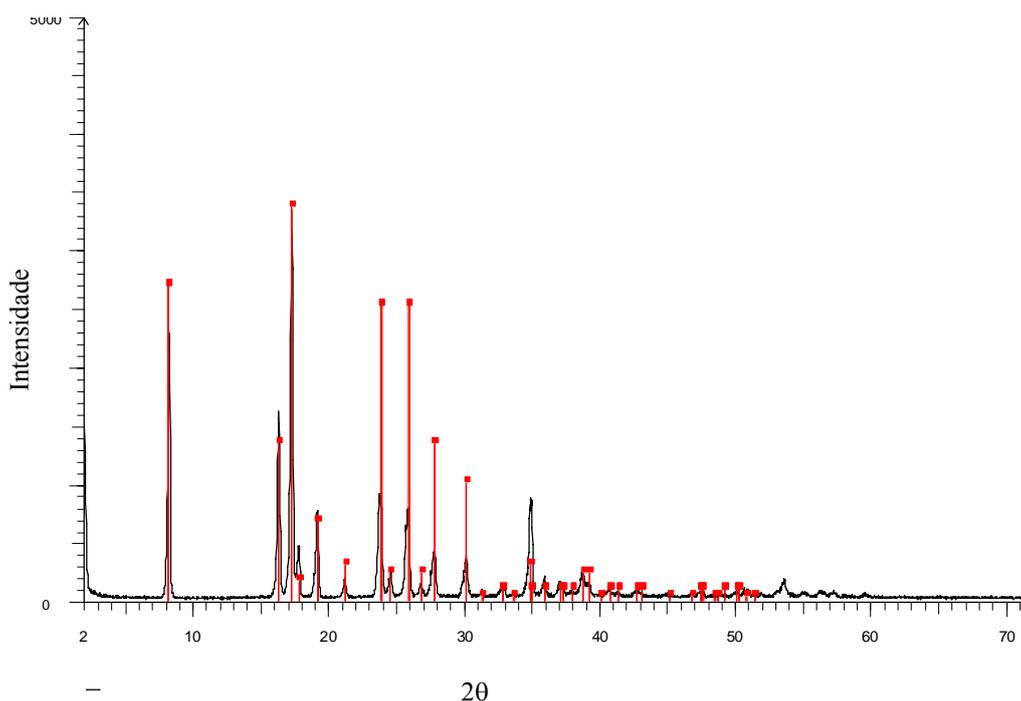


Figura 7. Difratoograma de raios-X do ácido benzóico e padrão (■) da biblioteca de dados do difratômetro

5.1.2.3 Ácido salicílico

Os eventos térmicos do ácido salicílico estão dispostos na tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido salicílico

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido salicílico (1,7)	160,02	160,79	- 20,74

A curva de aquecimento da DSC do ácido salicílico (figura 8) apresenta um pico endotérmico agudo relacionado com a fusão da substância, caracterizando seu elevado grau de pureza.

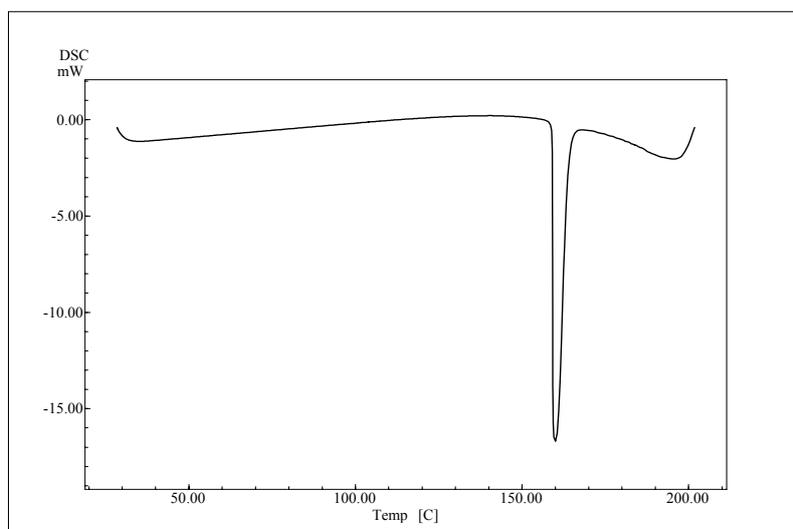


Figura 8. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido salicílico

O espectro de infravermelho (figura 9) ratifica a identificação cedida pela DSC apresentando as bandas características do ácido salicílico, conforme pode ser observado na tabela 12 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 12. Atribuições do espectro infravermelho do ácido salicílico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

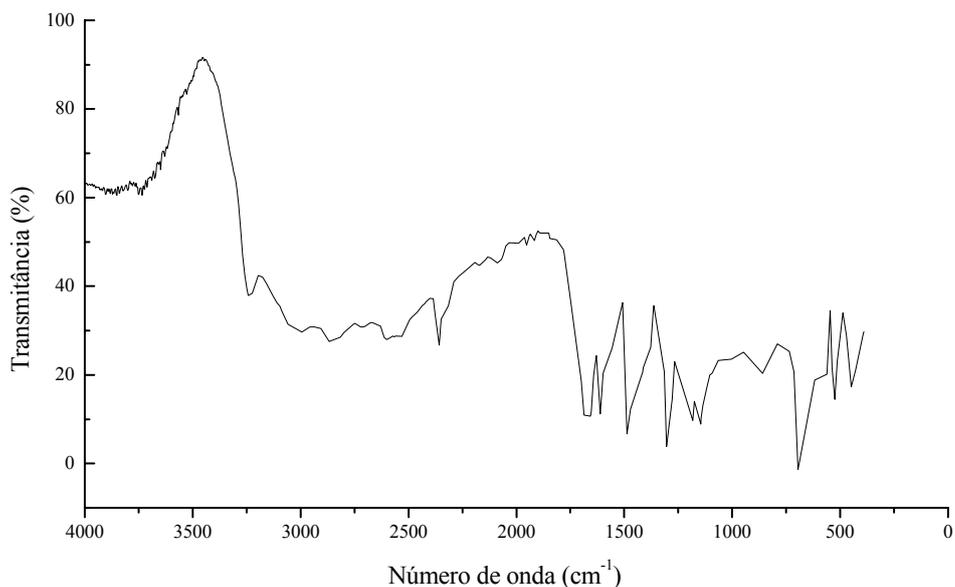


Figura 9. Espectro da região do infravermelho do ácido salicílico (KBr)

O difratograma de raios-X do ácido salicílico apresentado na figura 10 não expõe a comparação com o difratograma padrão do ácido salicílico, uma vez que este não estava inserido na biblioteca de dados do equipamento que efetuou as análises. No entanto, pode-se observar que a intensidade e o formato dos picos caracterizam a pureza da amostra corroborando com dados oriundos da análise por DSC (BELYAKOVA *et al.*, 2007).

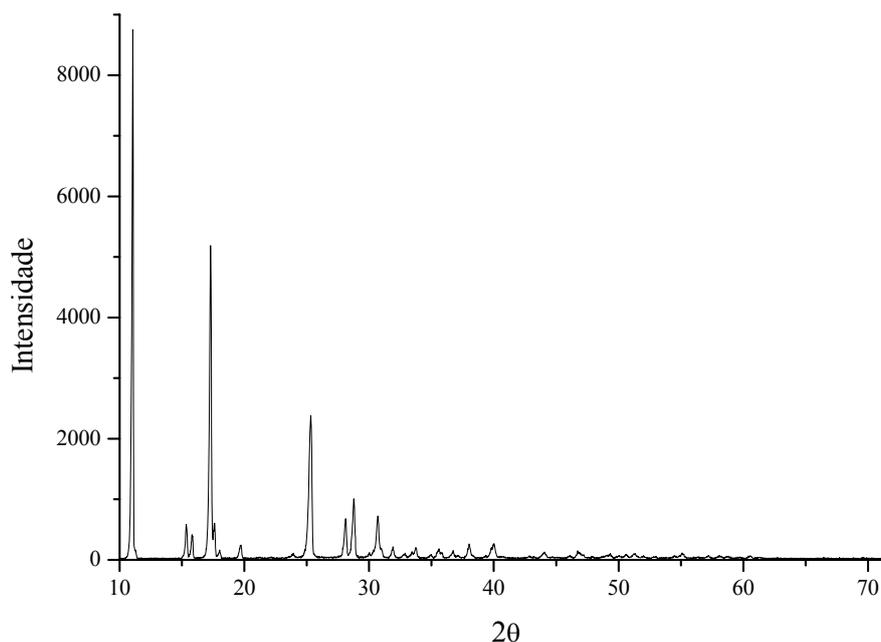


Figura 10. Difratoograma de raios-X do ácido salicílico

5.1.2.4 Ácido 4-hidróxi-benzóico

Os eventos térmicos do ácido 4-hidróxi-benzóico estão dispostos na tabela 13.

Tabela 13. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 4-hidróxi-benzóico

Amostra (mg)	Evento Endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido 4-hidróxi-benzóico (1,7)	213,76	215,76	- 30,74

A curva de DSC mostra um pico fino endotérmico que se refere à fusão do ácido 4-hidróxi-benzóico, confirmando sua pureza e em seguida um pico endotérmico menor que caracteriza a degradação do ácido (figura 11).

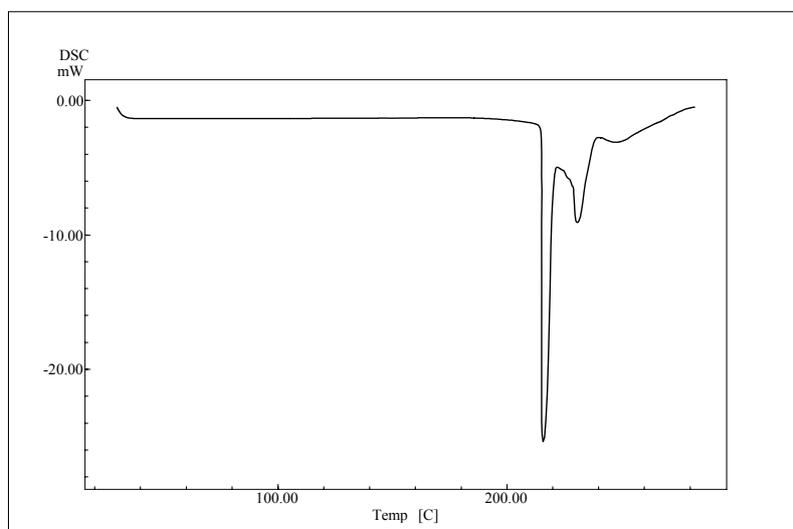


Figura 11. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 4-hidróxi-benzóico

O espectro de infravermelho (figura 12) apresenta as bandas características do ácido 4-hidróxi-benzóico, conforme pode ser observado na tabela 14 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 14. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 4-hidróxi-benzóico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

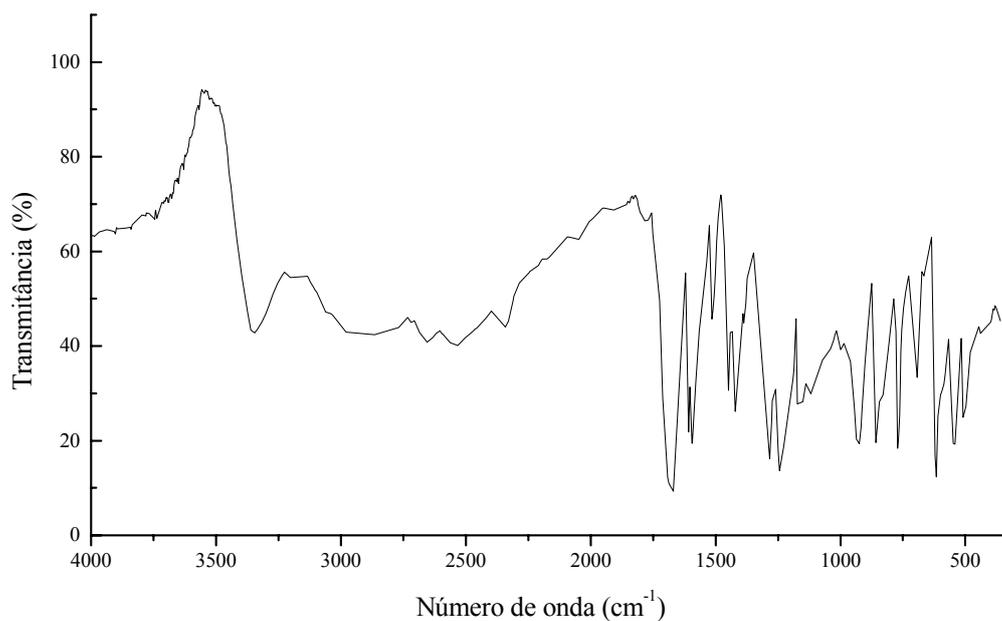


Figura 12. Espectro da região do infravermelho do ácido 4-hidróxi-benzóico (KBr)

O difratograma observado na figura 13 caracteriza o ácido 4-hidróxi-benzóico, uma vez que o difratograma padrão, obtido do equipamento de difração de raios-X, é sobreponível ao da amostra analisada neste trabalho, assinalando a pureza desta.

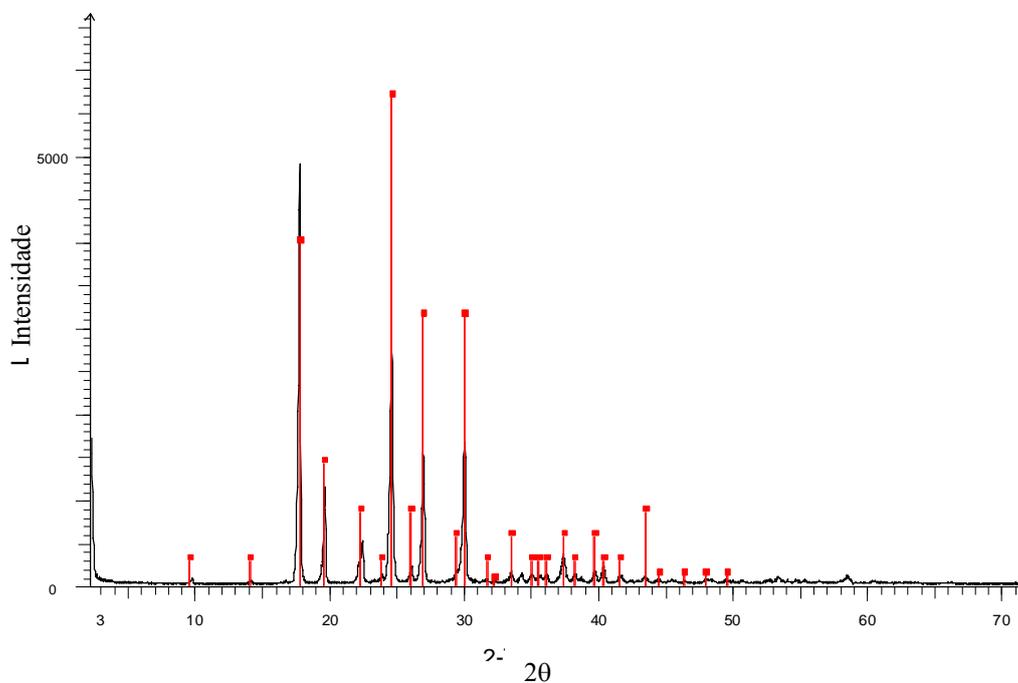


Figura 13. Difratograma de raios-X do ácido 4-hidróxi-benzóico e padrão (■) obtido da biblioteca de dados do equipamento

5.1.2.5 Ácido 2,4-diidróxi-benzóico

Os eventos térmicos do ácido 2,4-diidróxi-benzóico estão dispostos na tabela 15.

Tabela 15. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 2,4-diidróxi-benzóico

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico (1,4)	231,47	232,77	- 76,19

A curva do ácido 2,4-diidróxi-benzóico obtida por DSC (figura 14) apresenta um pico de fusão fino, com a base mais alargada além de um ombro em aproximadamente 160 °C, o que pode explicar o valor de ponto de fusão mostrar-se superior ao relatado na literatura que é de 213 °C. Dois possíveis fenômenos podem estar relacionados com esta variação, conforme já apresentado neste trabalho, um causado pela diferença na forma e no tamanho das partículas e o outro pela diferença na pureza da amostra. Giron (2002) observou uma pequena variação nas T_{onset} , T_{max} , altura e largura dos picos para dois lotes de amostras de pureza conhecida de ácido gálico (99,0 e 99,7%). Borghetti e colaboradores (2006) constataram que amostras de quercetina de diferentes fornecedores apresentaram distintas T_{onset} em DSC, ocasionadas por diversidades na morfologia e no tamanho da partícula.

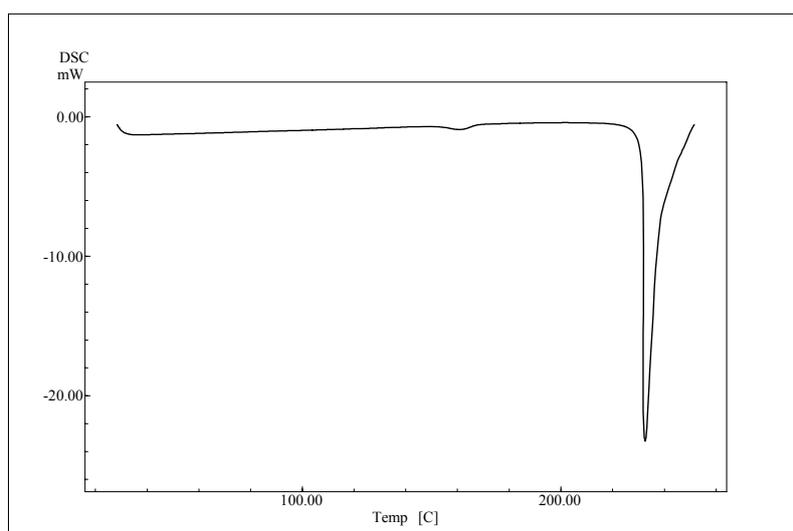


Figura 14. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 2,4-diidróxi-benzóico

O espectro de infravermelho (figura 15) apresenta as bandas características do ácido 2,4-diidróxi-benzóico, conforme pode ser observado na tabela 16 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 16. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 2,4-diidróxi-benzóico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

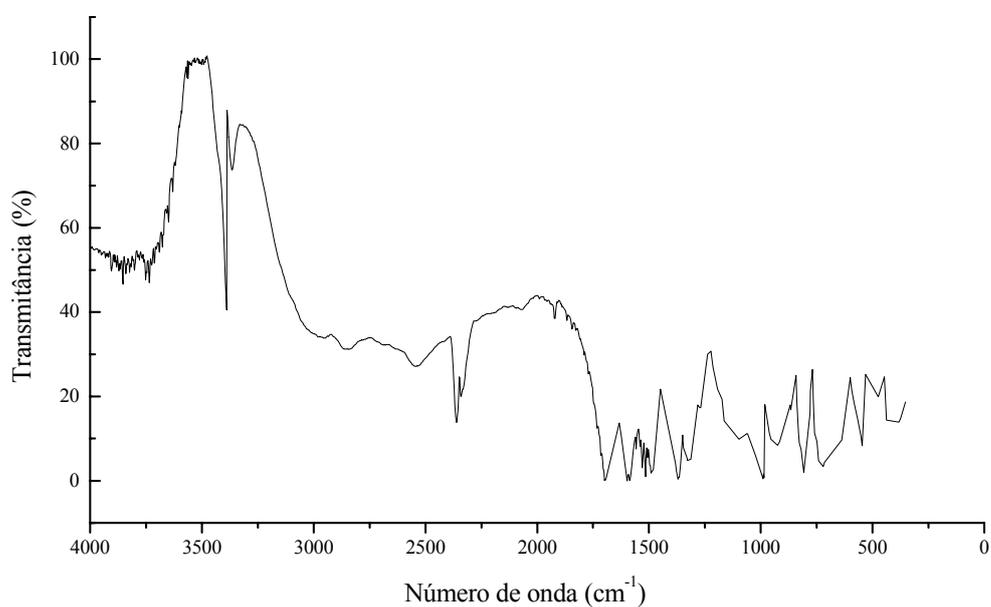


Figura 15. Espectro da região do infravermelho do ácido 2,4-diidróxi-benzóico (KBr)

Como se pode observar na figura 16, o difratograma do ácido 2,4-diidróxi-benzóico apresenta os picos sobrepostos ao do padrão obtido na biblioteca de dados do equipamento, caracterizando a amostra. Concluindo-se que, apesar do ponto de fusão estar superior ao relatado na literatura e a curva de DSC apresentar um ombro caracterizando uma impureza na amostra, a sua cristalinidade é demonstrada pelo difratograma.

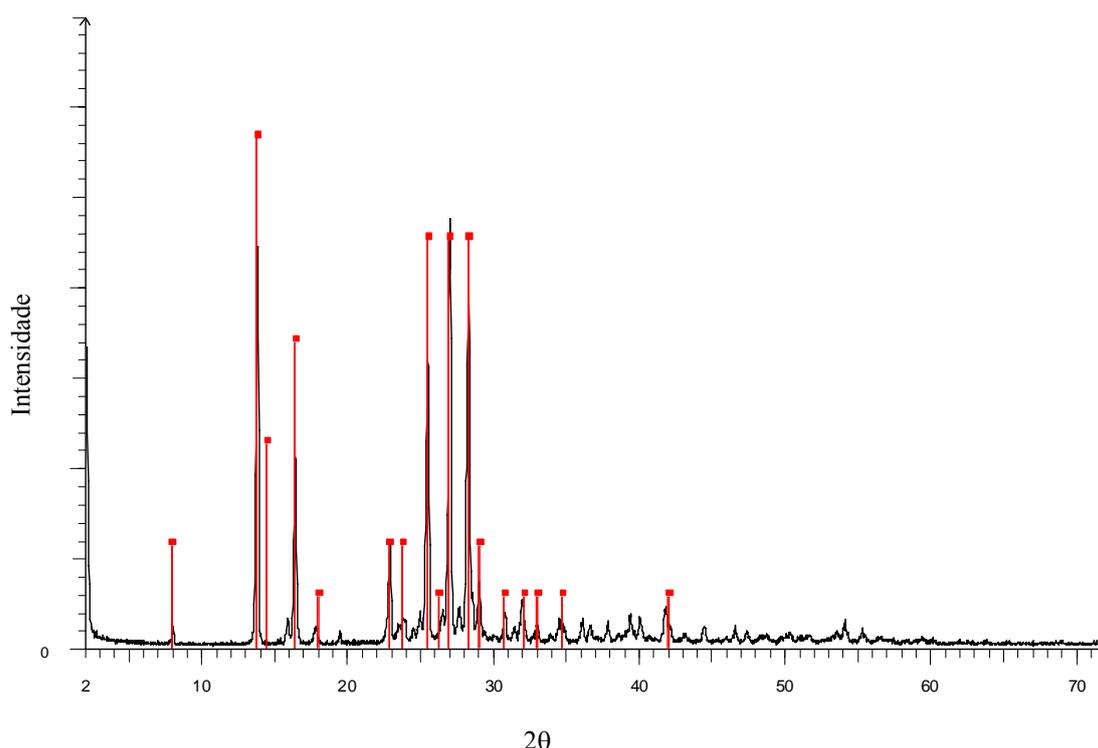


Figura 16. Difratograma de raios-X do ácido 2,4-diidróxi-benzóico e padrão (■) obtido da biblioteca de dados do equipamento

5.1.26 Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico

Os parâmetros térmicos do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico estão dispostos na tabela 17.

Tabela 17. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (1,5)	228,49	231,66	- 71,78

Assim como para a curva de DSC obtida para o ácido 2,4-diidroxi-benzóico (figura 14), a curva do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (figura 17) apresenta um pico de fusão fino, mas com a base mais alargada, além de um ombro em aproximadamente 130 °C, justificando assim seu deslocamento do ponto de fusão e caracterizando, provavelmente, a perda de água de cristalização.

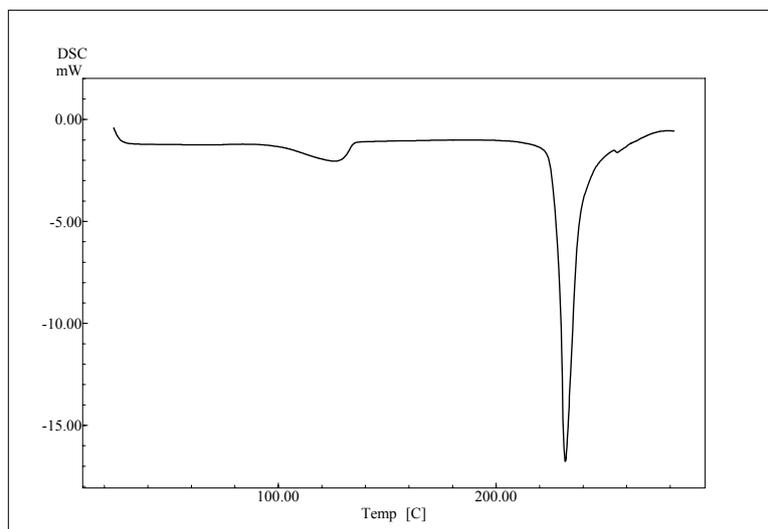


Figura 17. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico

O espectro de infravermelho obtido (figura 18) é bem característico do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico, conforme pode ser observado na tabela 18 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 18. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

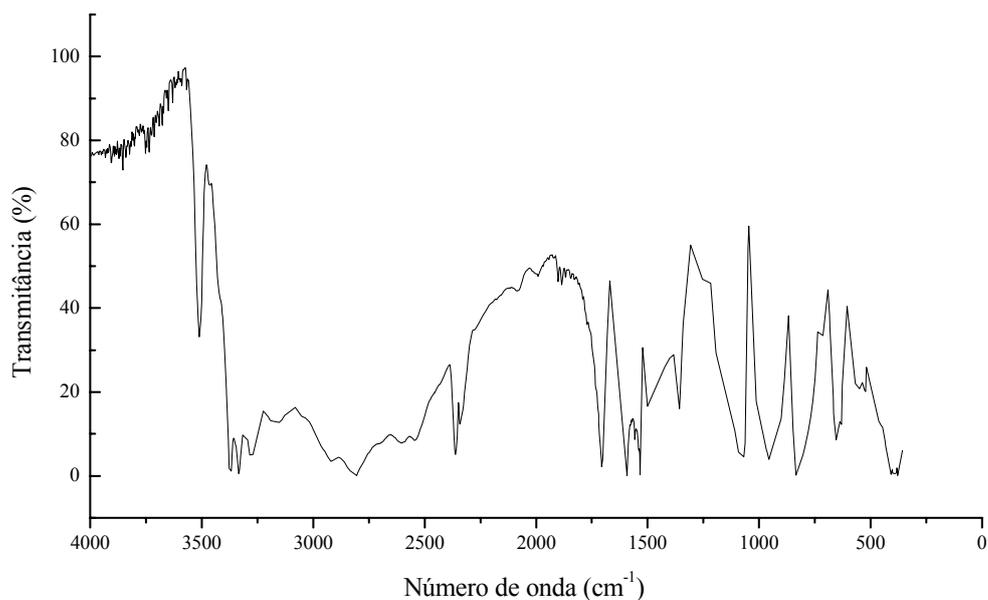


Figura 18. Espectro da região do infravermelho do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (KBr)

O difratograma representado na figura 19 foi obtido do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico. Não foi possível adquirir dados da biblioteca do equipamento. Entretanto, analisando concomitantemente as posições e as intensidades relativas dos picos pode-se concluir pela cristalinidade da amostra analisada.

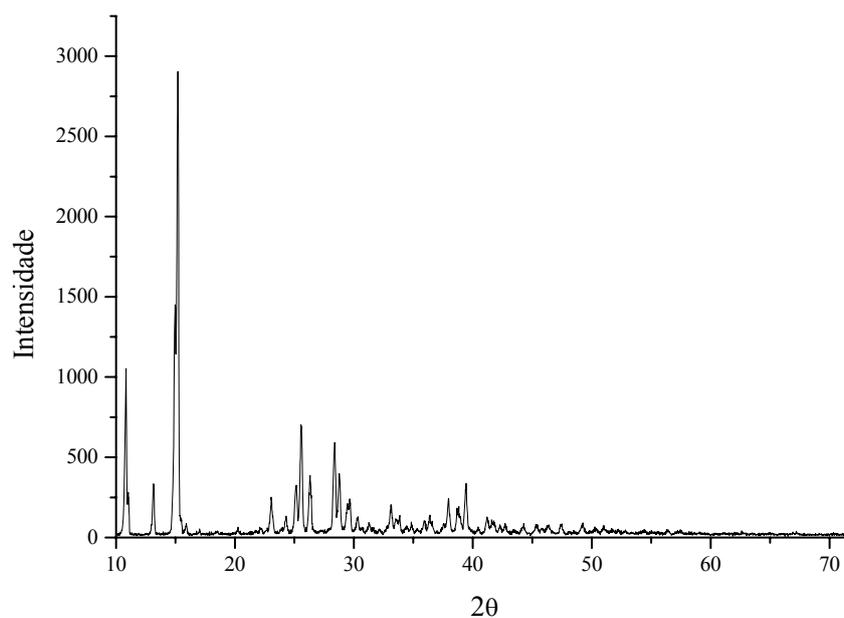


Figura 19. Difratograma de raios-X do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico

5.1.2.7 Ácido gálico

Os parâmetros térmicos do ácido gálico (ácido 3,4,5-triidróxi-benzóico) estão dispostos na tabela 19.

Tabela 19. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico

Amostra (mg)	Eventos endotérmicos		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido gálico (3,4,5-OH) (1,3)	71,88	92,65	- 49,07
	264,44	266,81	- 63,89

A curva do ácido gálico obtida por DSC (figura 20) apresenta um primeiro pico corresponde à perda de água de cristalização e o segundo à sua fusão, que ocorre com decomposição, como relatado na literatura (BUDAVARI, 1996) e demonstrada pelo percurso ascendente da curva.

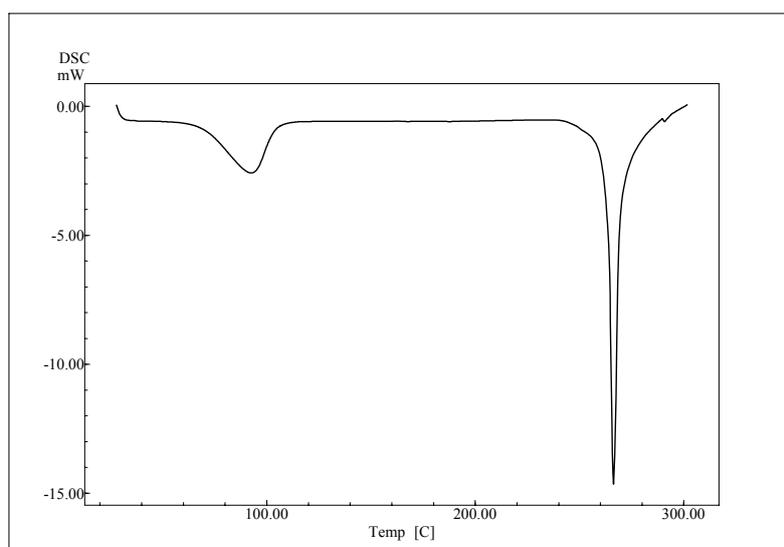


Figura 20. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido gálico

O espectro de infravermelho obtido para o ácido gálico (figura 21) mostrou-se sobreponível com o descrito na literatura (MOHAMMED-ZIEGLER e BILLES, 2002), sendo possível atribuir e interpretar as seguintes bandas características (tabela 20) (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 20. Atribuições do espectro infravermelho do ácido gálico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuição
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540; 1470; 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1290	Deformação axial da ligação C-O de OH fenólicas
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático com tetra-substituição em 1,3,4,5

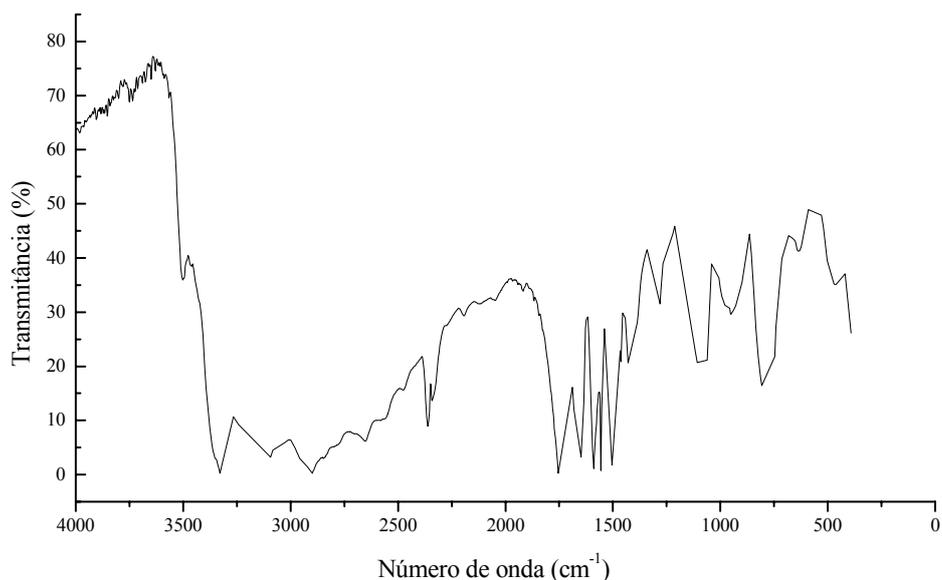


Figura 21. Espectro da região do infravermelho do ácido gálico (KBr)

O difratograma de raios-X (figura 22) também pode ser comparado, quanto à intensidade dos picos e aos seus formatos, ao padrão obtido na biblioteca de dados do equipamento. A sobreposição dos picos caracteriza a identidade química e cristalográfica da amostra.

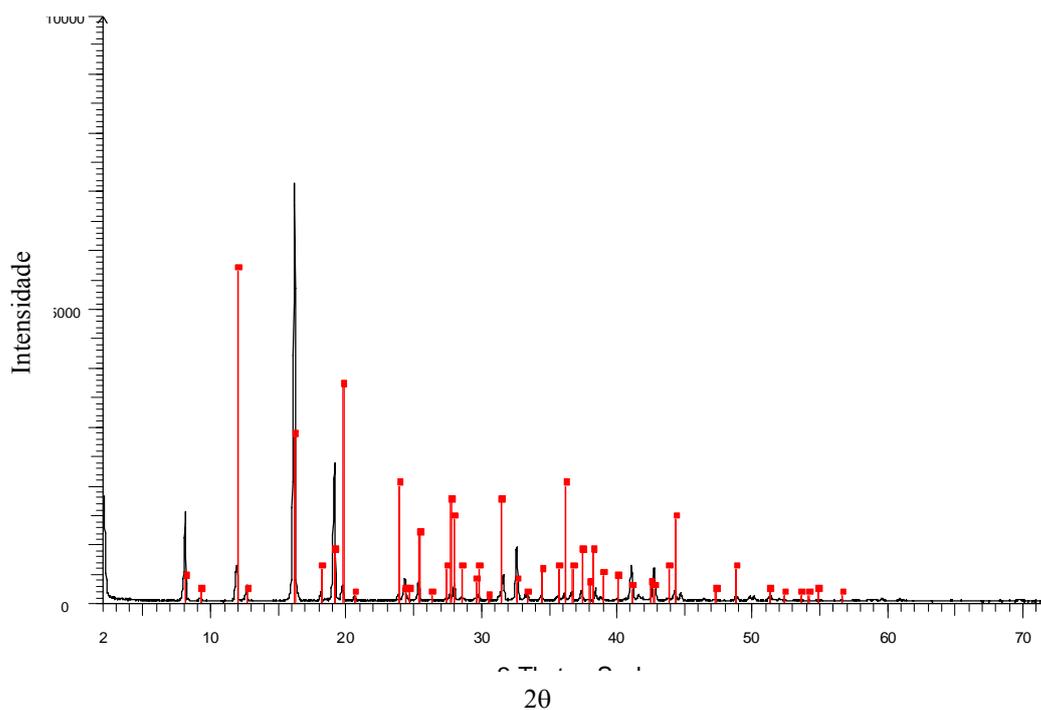


Figura 22. Difratoograma de raios-X do ácido gálico e padrão (■) obtido da biblioteca de dados do equipamento

5.1.2.8 Ácido 3-hidróxi-fenilacético

Os parâmetros térmicos do ácido 3-hidróxi-fenilacético estão dispostos na tabela 21.

Tabela 21. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 3-hidróxi-fenilacético

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido 3-hidróxi-fenilacético (1,7)	132,56	134,17	- 30,01

A curva do ácido 3-hidróxi-fenilacético obtida por DSC (figura 23) apresenta um pico de fusão cuja alta definição indica a pureza da amostra.

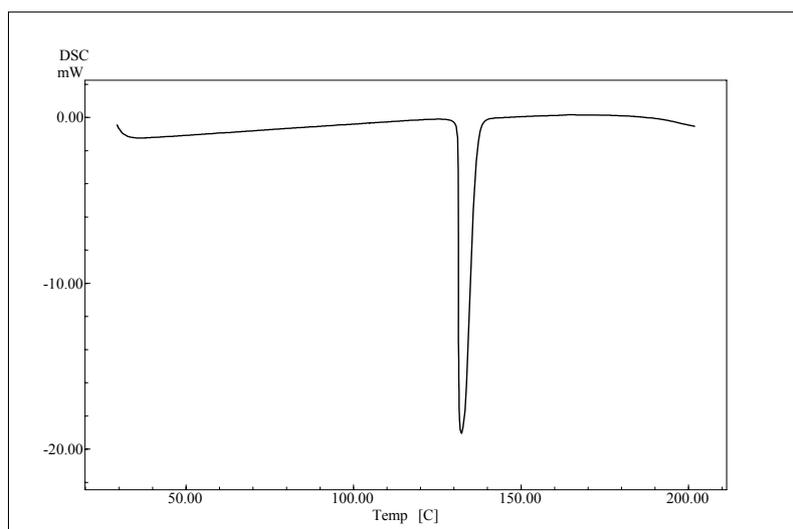


Figura 23. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 3-hidróxi-fenilacético

O espectro de infravermelho obtido (figura 24) é característico do ácido 3-hidróxi-fenilacético, conforme pode ser observado na tabela 22 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 22. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 3-hidróxi-fenilacético

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

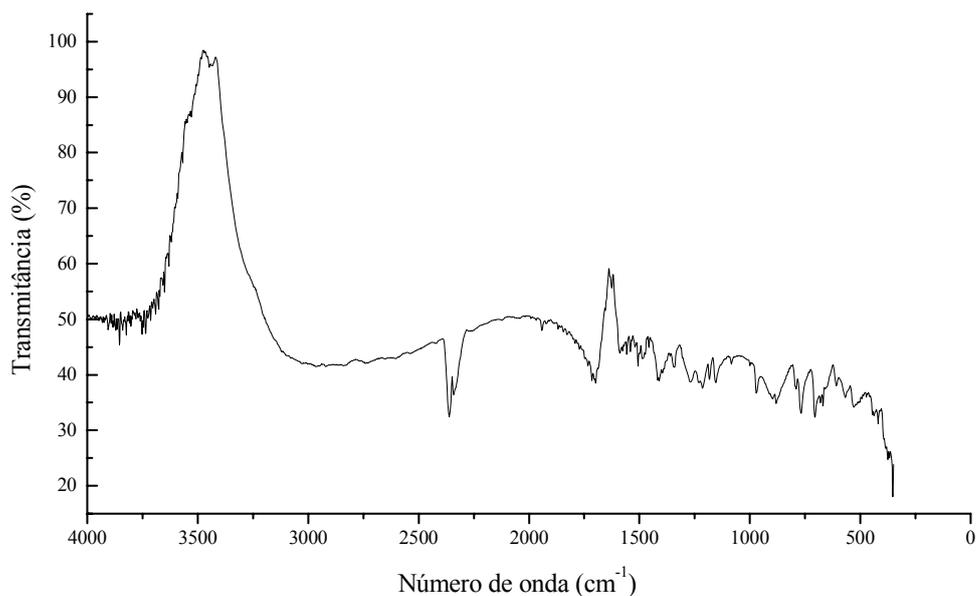


Figura 24. Espectro da região do infravermelho do ácido 3-hidróxi-fenilacético (KBr)

O difratograma de raios-X do ácido 3-hidróxi-fenilacético (figura 25) reafirma o já citado para os demais ácidos mostrando sobreposição ao padrão do equipamento e comportamento de substância pura.

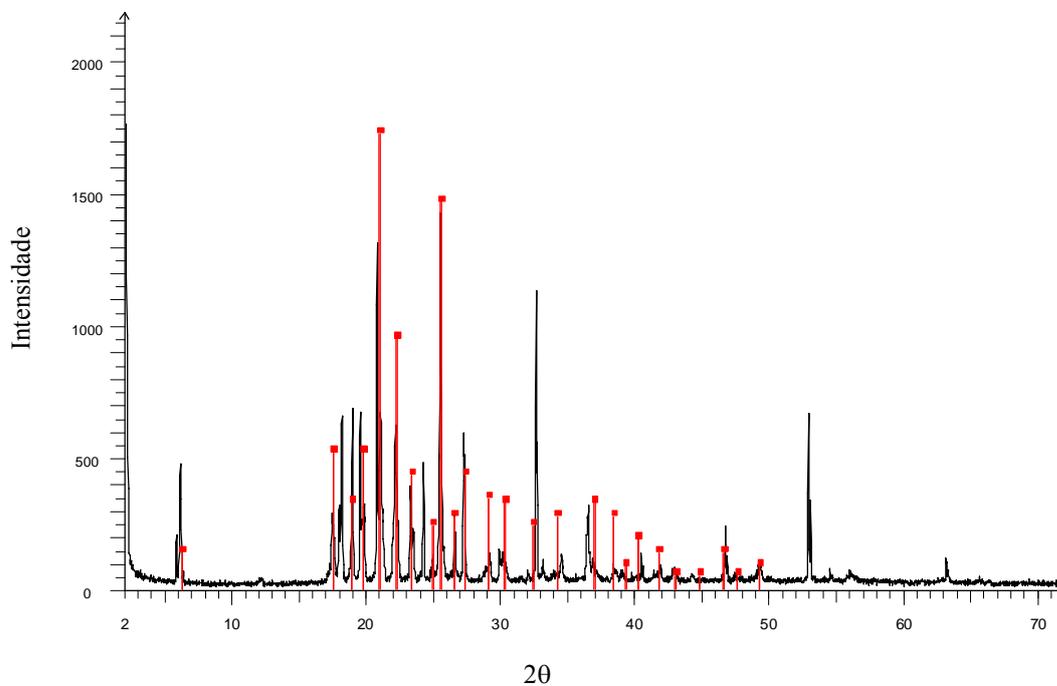


Figura 25. Difratograma de raios-X do ácido 3-hidróxi-fenilacético e padrão (■) obtido da biblioteca de dados do equipamento

5.1.2.9 Ácido 3,4-diidroxi-fenilacético

Os parâmetros térmicos do ácido 3,4-diidroxi-fenilacético estão dispostos na tabela 23.

Tabela 23. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido 3,4-diidroxi-fenilacético

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido 3,4-diidroxi-fenilacético (1,5)	130,18	131,70	- 23,36

A curva do ácido 3,4-diidroxi-fenilacético, obtida por DSC (figura 26), apresenta um pico de fusão bem definido caracterizando a pureza da amostra.

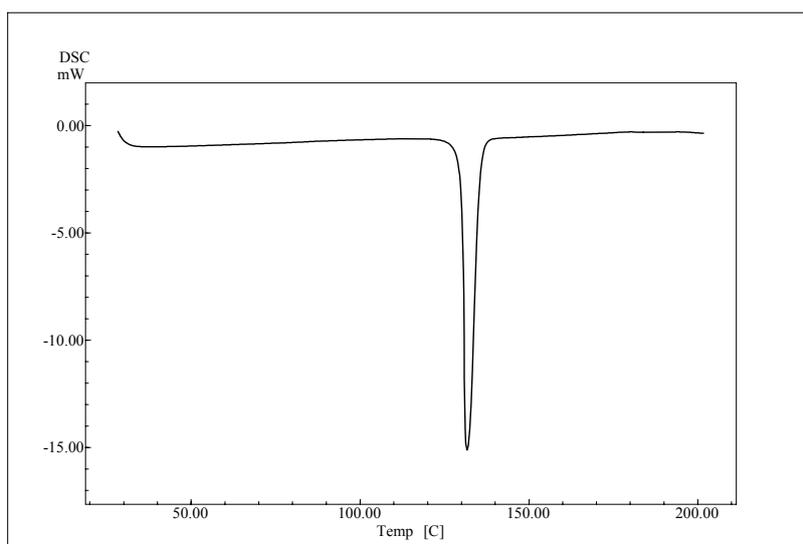


Figura 26. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido 3,4-diidroxi-fenilacético

O espectro de infravermelho apresentado na figura 27 possui as bandas características do ácido 3,4-diidroxi-fenilacético, conforme pode ser observado na tabela 24 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 24. Atribuições do espectro infravermelho do ácido 3,4-diidróxi-fenilacético

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

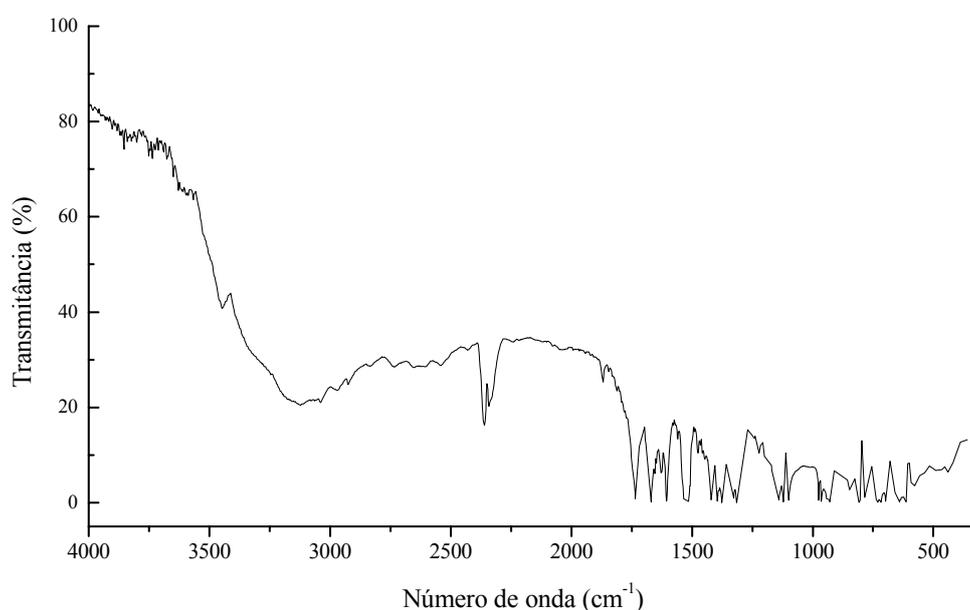


Figura 27. Espectro da região do infravermelho do ácido 3,4-diidróxi-fenilacético (KBr)

A figura 28 representa o difratograma de raios-X obtido do ácido 3,4-diidróxi-fenilacético com picos intensos e bem definidos indicando a cristalinidade do mesmo.

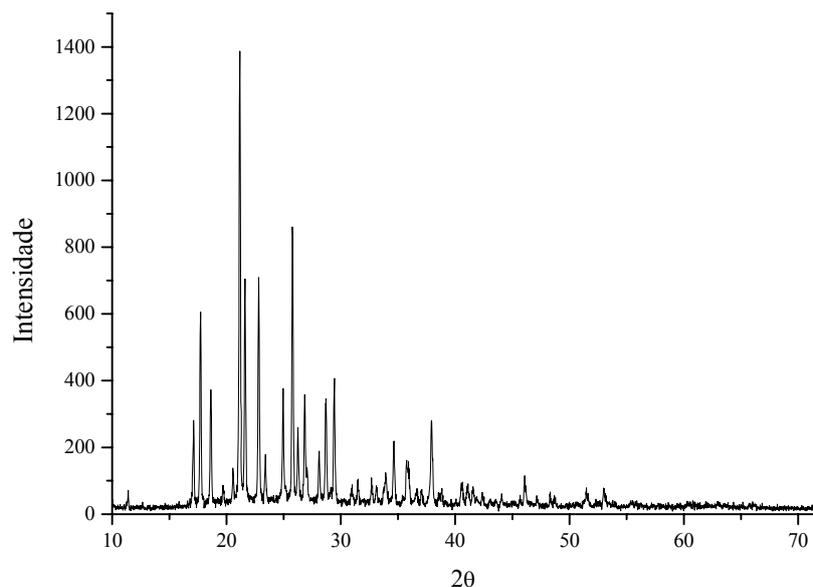


Figura 28. Difratoograma de raios-X do ácido 3,4-diidroxi-fenilacético

5.1.2.10 Ácido isoftálico

Os parâmetros térmicos do ácido isoftálico (ácido benzeno-1,3-dicarboxílico) estão dispostos na tabela 25.

Tabela 25. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido isoftálico

Amostra (mg)	Evento endotérmico		
	T_{onset} (°C)	T_{max} (°C)	ΔH (kJ/mol)
Ácido isoftálico (1,5)	304,52	331,42	- 88,97

A curva de DSC do ácido isoftálico, representada na figura 29, apresenta uma endoterma larga, caracterizando o ponto de fusão da amostra, o qual está em concordância com dados obtidos na literatura. Na seqüência, a curva de aquecimento apresenta uma exoterma de degradação da substância.

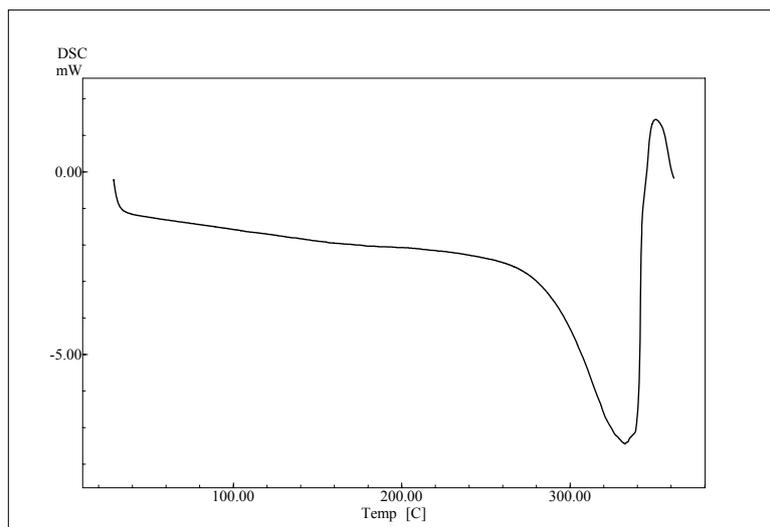


Figura 29. Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido isoftálico

O espectro de infravermelho (figura 30) é bem característico do ácido isoftálico, conforme pode ser observado na tabela 26 (SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

Tabela 26. Atribuições do espectro infravermelho do ácido isoftálico

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr/cm ⁻¹)	Atribuições
~ 3400	Deformação axial de ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540-1470- 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático

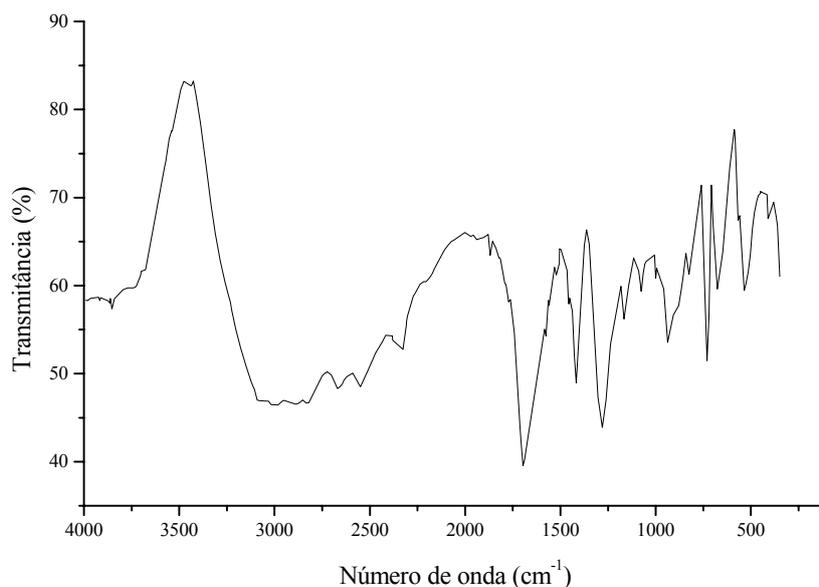


Figura 30. Espectro da região do infravermelho do ácido isoftálico (KBr)

A figura 31 representa o difratograma de raios-X do ácido isoftálico no qual pode-se visualizar a intensidade e disposições dos picos, as quais foram comparadas ao padrão obtido na biblioteca de dados do equipamento, indicando a cristalinidade da amostra em estudo.

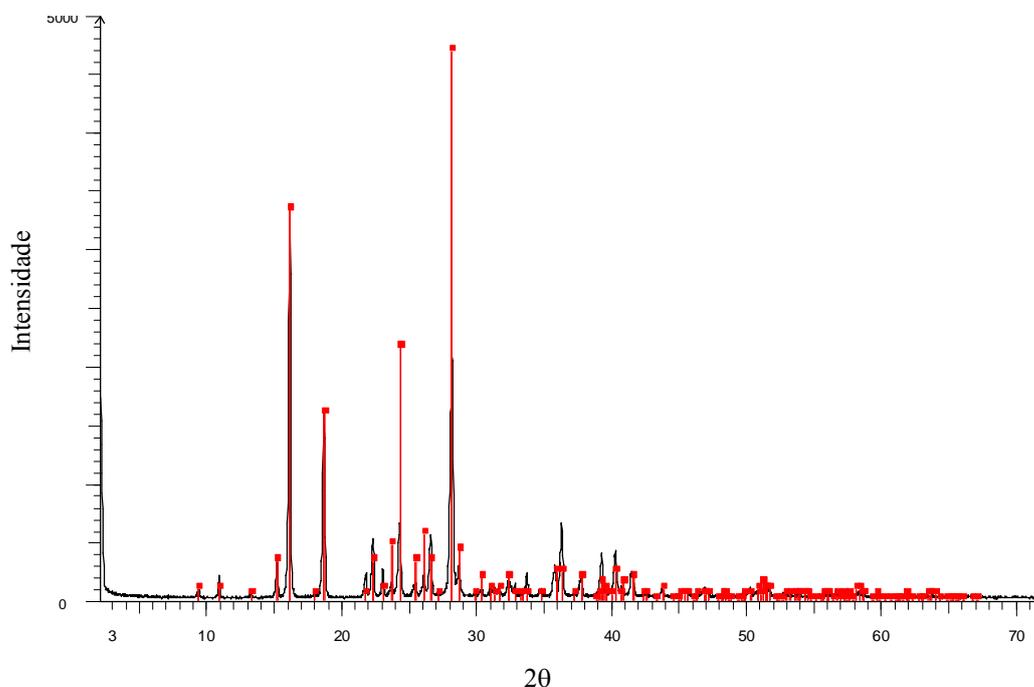


Figura 31. Difratograma de raios-X do ácido isoftálico e padrão (■) obtido da biblioteca de dados do equipamento

5.2 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO ENTRE A DEXAMETASONA E OS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS EM MISTURAS FÍSICAS BINÁRIAS

Neste trabalho, para avaliar possíveis interações entre a dexametasona (DEX) e os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA), foram utilizadas, basicamente, técnicas como DSC e difratometria de raios-X. Adicionalmente, para as misturas suspeitas de apresentar interação, foi utilizada análise na região do infravermelho.

Tendo em vista que o método termo-analítico empregado neste estudo – DSC - apresenta limitações, que podem induzir a constatações inconclusivas da ocorrência de interações entre substâncias, foram empregados e avaliados os seguintes acontecimentos para caracterizar indícios de interação (CLAS *et al.*, 1999; WELLS, 2002; WADKE *et al.*, 1990):

- diminuição da temperatura de um ou mais eventos térmicos (T_{onset} e/ou T_{max});
- ocorrência de alterações no formato do pico decorrente de um evento térmico;
- aparecimento de novos eventos térmicos ou desaparecimento dos esperados;
- redução na entalpia da transformação correspondente;

Os dados dos eventos avaliados por DSC para todas as substâncias e suas misturas encontram-se dispostos na tabela 1A disponibilizada nos anexos.

5.2.1 Mistura dexametasona – ácido benzóico

Na comparação das curvas de aquecimento obtidas por DSC da mistura física binária equiponderal da dexametasona (DEX) e do ácido benzóico pode-se visualizar duas endotermas, uma com T_{onset} de 121 °C e T_{max} em 124 °C e outra com T_{onset} de 222 °C e T_{max} em 234 °C. Quando se compara aos parâmetros obtidos pelo ácido isolado ($T_{onset} = 123$ °C e $T_{max} = 124$ °C), sendo que sua ebulição não foi observada na mistura, e pela DEX ($T_{onset} = 250$ °C e $T_{max} = 254$ °C) observa-se deslocamento para temperatura menor e superior a 10 % para o T_{max} da DEX, enquanto que para o pico de fusão do ácido observou-se apenas a diminuição da intensidade, atribuída a menor quantidade de amostra na mistura quando comparada à análise da curva do ácido isolado, sem variação no T_{max} (figura 32).

Na tabela 27, disposta no final deste capítulo, encontram-se transcritos os parâmetros térmicos das misturas em estudo. Verifica-se que o pico observado para a DEX na mistura sofreu uma redução de intensidade considerável de 92,45 % e um alargamento, cuja variação de entalpia foi de -25,98 kJ/mol. O pico de fusão do ácido apresentou igualmente modificação no tamanho e no formato. O ΔH_{obs} correspondente, de 10,85 kJ/mol, diferiu numa amplitude de -5,70 kJ/mol do valor encontrado para o ácido isolado. A literatura relata que a variação da entalpia é indicativa de interação (WELLS, 2002). Assim, se constata evidências de interação nesta mistura, a qual também é percebida no espectro de infravermelho obtido da mesma (figura 33), bem como dos dados da difração de raios-X (figura 34).

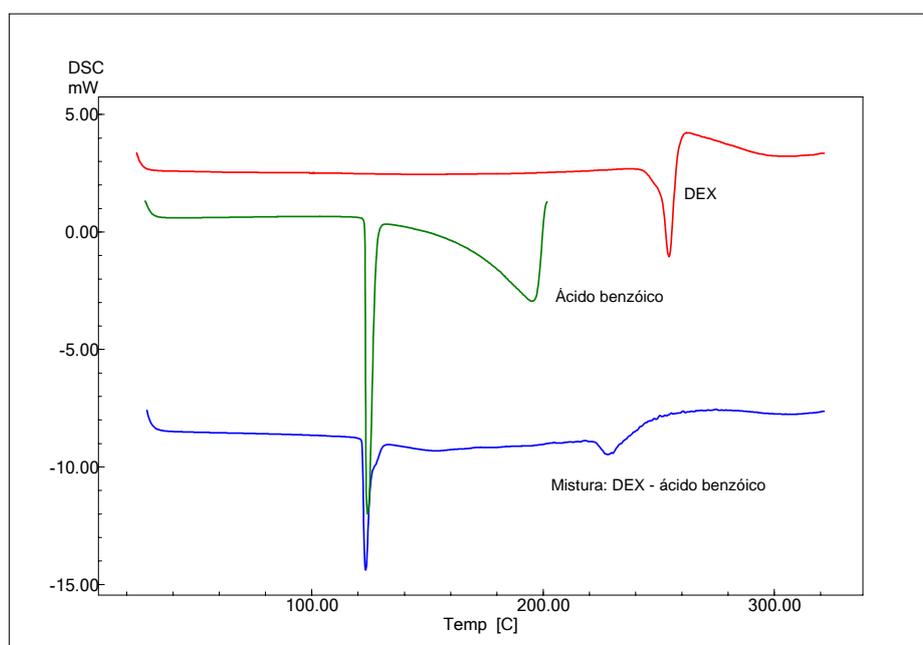


Figura 32. Curvas de aquecimento obtidas por DSC da dexametasona (DEX), do ácido benzóico e da mistura binária equiponderal

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 está demonstrado na figura 33. Observa-se que as bandas descritas para a DEX em aproximadamente $3400\text{-}3675\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares), $3020\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H) e $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos) estão semelhantes ao espectro de infravermelho apresentado pela DEX isoladamente (figura 2). As bandas localizadas em

aproximadamente $1745\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (ν Anel A, Deformação C=C), $1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) sofreram modificações, quanto ao formato e à intensidade. Estes resultados indicam que grupamentos passíveis de formar ligações de hidrogênio (carbonila e hidroxila) sejam responsáveis pela interação entre as substâncias, corroborando com a interpretação dos dados obtidos por DSC.

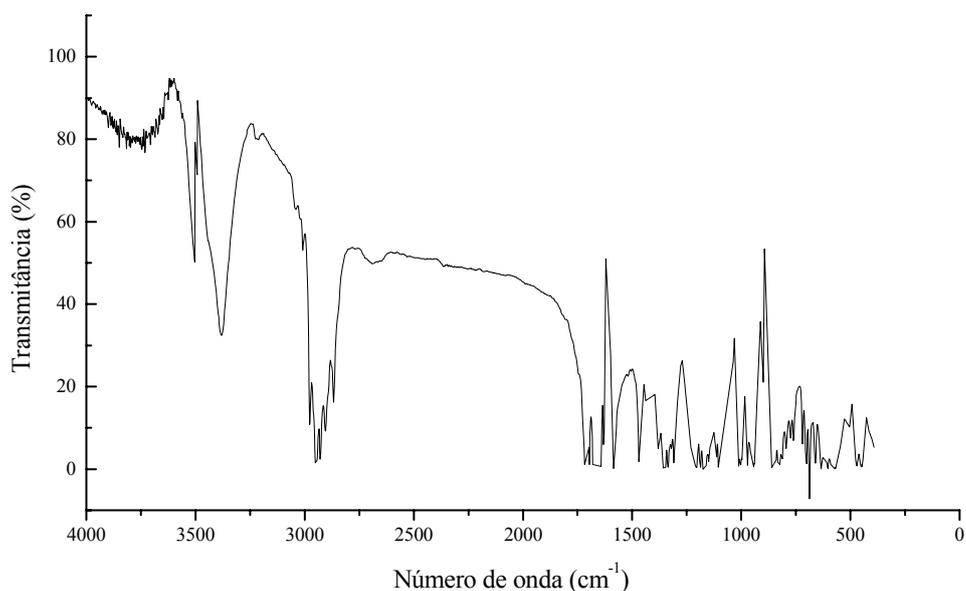


Figura 33. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido benzóico (KBr)

No difratograma de raios-X da mistura física binária da DEX e do ácido benzóico (figura 34) são facilmente percebíveis alterações em comparação com o difratograma obtido para a DEX (figura 4) uma vez que os picos apresentam-se diferentemente distribuídos, mas mantém a característica quanto à forma, o que sugere igualmente a existência de interação física.

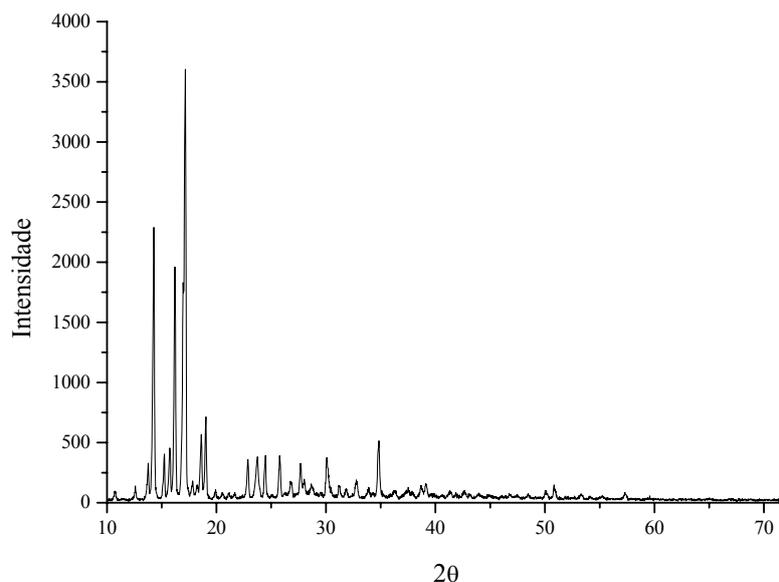


Figura 34. Difratograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido benzóico

5.2.2 Mistura dexametasona – ácido salicílico

Para a mistura binária 1:1 da DEX com o ácido salicílico (figura 35) também foram observadas duas endotermas, uma com T_{onset} em 149 °C e T_{max} em 154 °C e outra com T_{onset} em 163 °C e T_{max} em 169 °C. Quando se comparam estes dados com os obtidos para o ácido (T_{onset} = 160 °C e T_{max} = 161 °C) e para a DEX (T_{onset} = 250 °C e T_{max} = 254 °C) isolados constata-se o deslocamento de ambos os processos endotérmicos para região de menor temperatura. Conforme visualizado na tabela 27, o pico na mistura considerado para a DEX apresentou uma variação de entalpia de 81,28 %, onde o valor de ΔH_{obs} foi de - 5,26 kJ/mol sendo que o obtido para a substância isolada, considerado aqui como ΔH_{esp} , foi de 28,10 kJ/mol, além disso, observa-se a diferença no tamanho do pico. Para o ácido, da mesma maneira, ocorreu variação no formato sendo que a ΔH_{obs} foi de 18,13 kJ/mol para a ΔH_{esp} de 20,74 kJ/mol, sendo esta redução de 12,58 %. Assim, pode-se afirmar que a variação da DEX é maior que a observada para o ácido. Com esses dados e os seqüentes, obtidos pelo espectro de infravermelho e de difratometria de raios-X, pode-se concluir que houve interação para essa mistura.

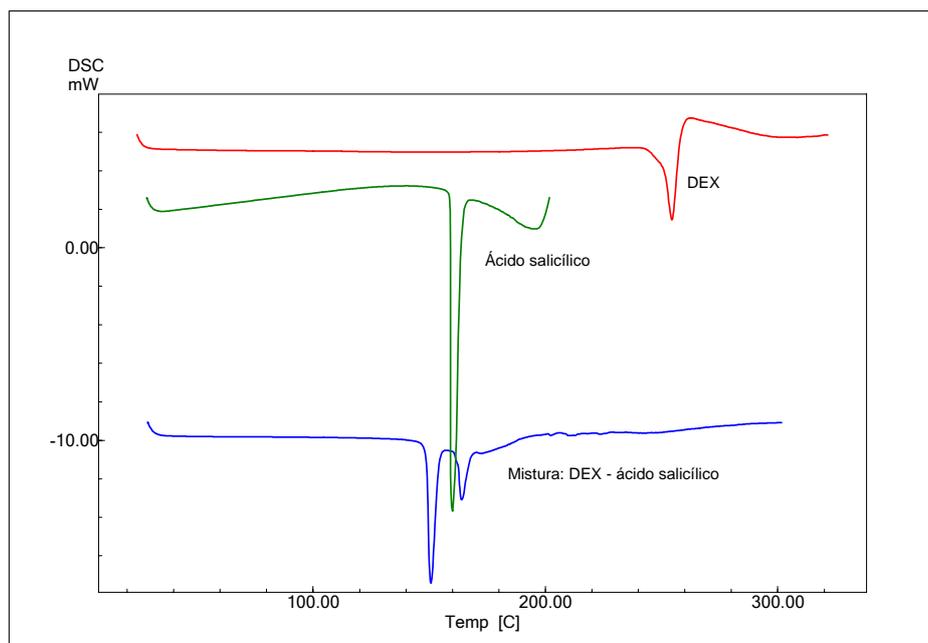


Figura 35. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a dexametasona (DEX), ácido salicílico e sua mistura binária equiponderal

O espectro de infravermelho representado na figura 36 confirma a interpretação dos dados obtidos pela DSC. Observa-se que as bandas da DEX em aproximadamente $3020-3050\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H) e $2850-3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos) estão semelhantes ao espectro de infravermelho da DEX isolada (figura 2), porém com intensidades de transmitância diferentes. As bandas localizadas em aproximadamente $3400-3675\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares), $1745-1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620-1600\text{ cm}^{-1}$ (ν Anel A, Deformação C=C), $1130-1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) sofreram modificações mais acentuadas, quanto ao formato e à intensidade das bandas, caracterizando assim uma interação na qual participam grupamentos químicos passíveis de formar ligações de hidrogênio. Ao mesmo tempo os dados descartam a possibilidade de formação de ligações químicas estáveis entre os dois participantes da mistura.

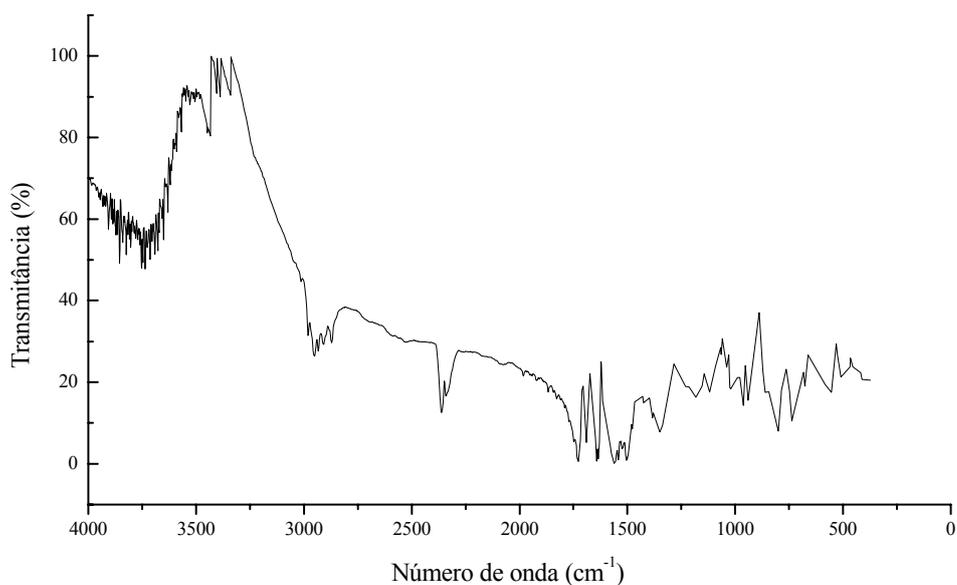


Figura 36. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido salicílico (KBr)

O difratograma (figura 37) reafirma a interpretação feita a partir dos dados obtidos pela DSC e pela espectroscopia, uma vez que são visualizáveis picos na região entre 10 e 20° 2 θ com intensidade distinta aos observados no difratograma da DEX (figura 4) e do ácido salicílico (figura 10) individualmente.

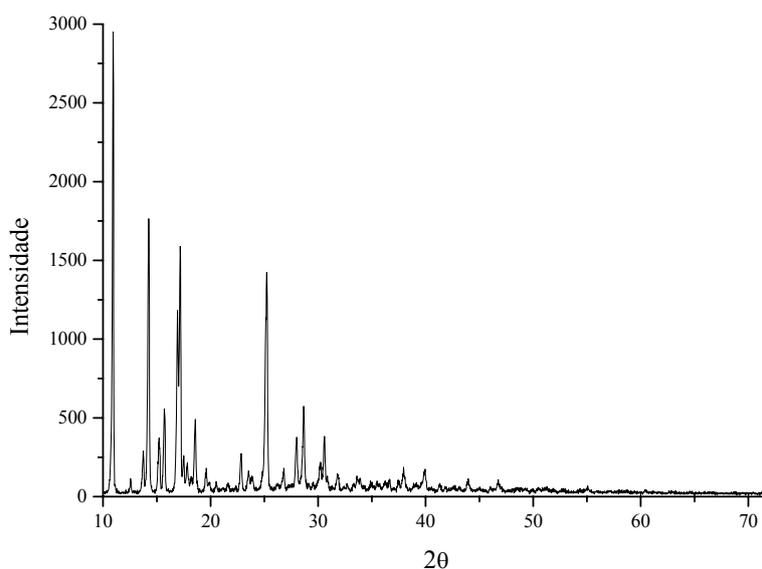


Figura 37. Difratograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido salicílico

5.2.3 Mistura dexametasona – ácido 4-hidróxi-benzóico

O termograma da mistura da DEX com o ácido 4-hidróxi-benzóico, representado na figura 38, permite a visualização de uma única endoterma de fusão com T_{onset} em 186 °C e T_{max} em 192 °C. Quando se comparam com os parâmetros obtidos pelo ácido ($T_{onset} = 214$ °C e $T_{max} = 219$ °C) e pela DEX ($T_{onset} = 250$ °C e $T_{max} = 254$ °C) isoladamente pode-se afirmar a existência de interação entre estas duas substâncias, uma vez que um novo evento térmico é observado no termograma da mistura. Além disto, há o desaparecimento das bandas características das substâncias, em questão, isoladas. Este evento apresenta um ΔH_{obs} de 21,35 kJ/mol e quando comparado ao pico da DEX isolada apresenta uma variação de T_{max} de 24,45 % e de T_{onset} de 34,97 %. Segundo Ford e Timmins (1989) e Botha e Lötter (1990), o surgimento e/ou desaparecimento de picos de alguns componentes da mistura são indicativos de interação, provavelmente, causadas pela formação de ligações de hidrogênio entre os componentes da mistura em questão. O espectro de infravermelho (figura 38) elucida melhor essa afirmação.

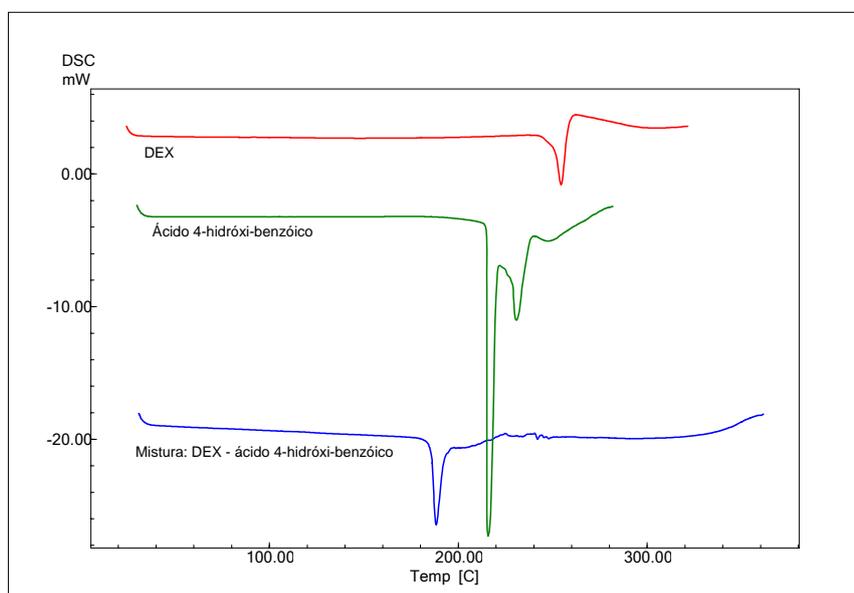


Figura 38. Curvas de aquecimento obtidas por DSC da dexametasona (DEX), do ácido 4-hidróxi-benzóico e da mistura binária em partes ponderais iguais

O espectro de infravermelho da mistura está demonstrado na figura 39. Observa-se que as bandas da DEX em aproximadamente $3400-3675\text{ cm}^{-1}$ (ν de deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares) e $3020-$

3050 cm^{-1} (ν deformação axial da ligação C-H) são semelhantes ao espectro de infravermelho individual da DEX (figura 2). As bandas localizadas em aproximadamente $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (ν anel A, deformação C=C), $1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) sofreram modificações tanto quanto ao formato como à intensidade das bandas. Em aproximadamente $1745\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato) nota-se o desaparecimento dessas bandas. Novamente, as alterações do padrão de absorção nos grupamentos relacionáveis com a formação de ligações de hidrogênio, indicam a existência de interação entre os componentes desta mistura no estado sólido.

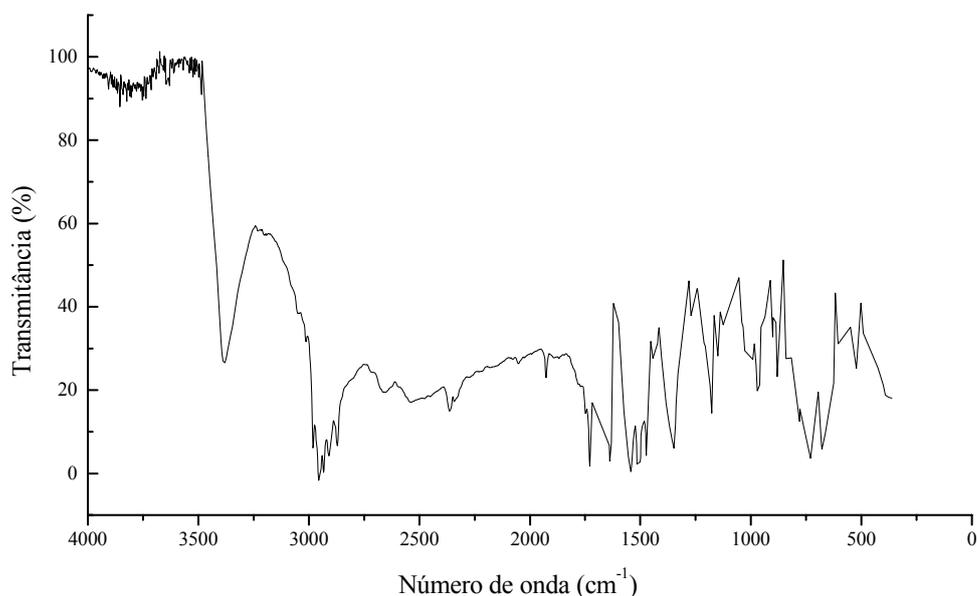


Figura 39. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 4-hidróxi-benzóico (1:1, m/m) (KBr)

A figura 40 representa o difratograma da mistura física 1:1 da DEX com o ácido 4-hidróxi-benzóico onde se visualizam alterações nas intensidades dos picos observados na figura 4 do difratograma da DEX. Comparando essas observações com as obtidas pelo espectro de infravermelho e pela DSC pode-se confirmar a presença de interação na mistura física analisada.

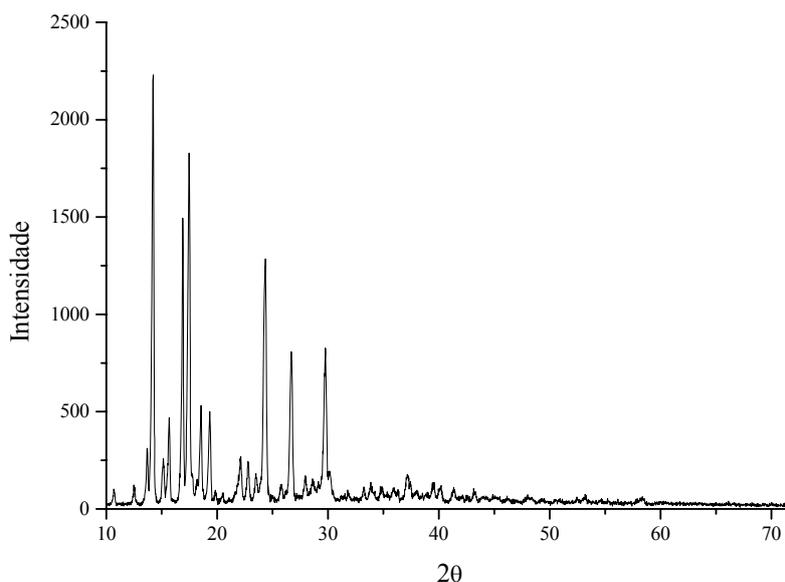


Figura 40. Difratograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 4-hidróxi-benzóico (1:1)

5.2.4 Mistura dexametasona – ácido 2,4-diidróxi-benzóico

As curvas de aquecimento obtidas pelo DSC da mistura física binária 1:1 da DEX e do ácido 2,4-diidróxi-benzóico (figura 41) permitem a visualização de um ombro com T_{onset} de 148°C e T_{max} em 159 °C, o mesmo observado para o ácido isolado, e uma endoterma de fusão com T_{onset} de 192 °C e T_{max} em 201 °C. Quando se compara aos parâmetros obtidos pelo ácido isolado (com T_{onset} de 232 °C e T_{max} em 239 °C) e pela DEX (com T_{onset} de 250 °C e T_{max} em 254 °C) pode-se observar a alteração do formato do pico, mais alargado na mistura, e o seu deslocamento, apresentando um ΔH_{obs} de 64,65 kJ/mol. Conforme descrito na literatura, uma endoterma larga, assimétrica, sugere a presença de impurezas ou a ocorrência de mais do que um processo térmico (FIESE e HAGEN, 2001). Neste caso, sugerimos o evento de mais processos térmicos.

A variação da entalpia em comparação aos parâmetros obtidos para a DEX foi de 130,07 % (tabela 27), para o ácido constatou-se uma variação de 17,85 %, com isso pode-se inferir a ocorrência de interação entre essas substâncias no estado sólido, sendo que a DEX exibe uma modificação maior, considerando os parâmetros térmicos obtidos, do que a encontrada para o ácido. Podemos justificar o ocorrido através da

comparação entre as estruturas da DEX e dos ácidos. Uma vez que a DEX apresenta uma estrutura mais complexa com mais sítios de reação do que os observados para os ácidos em estudo.

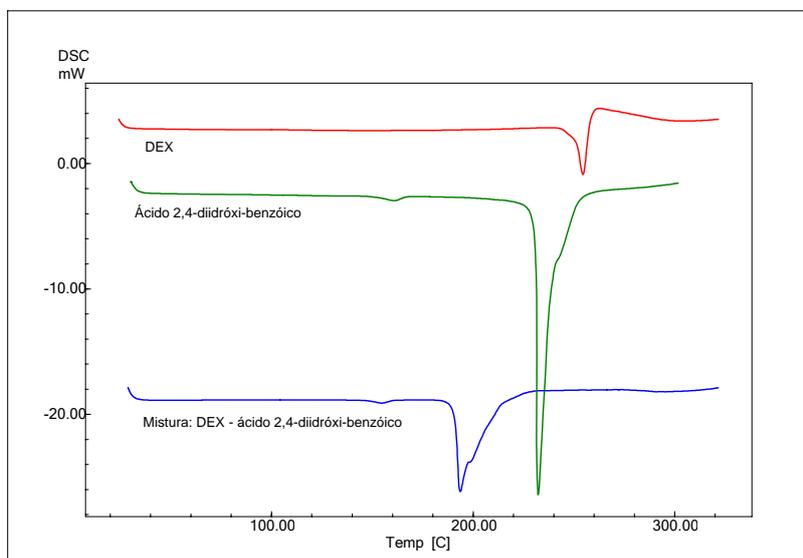


Figura 41. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona (DEX), do ácido 2,4-diidróxi-benzóico e da mistura binária (1:1; m/m)

De acordo com Nakanishi e Solomon (1977) o deslocamento das bandas é influenciado por dois fatores, um fator externo dependente das condições experimentais da produção e da preparação das amostras, que podem afetar a forma da molécula, como a isomeria rotacional, polimorfismo ou o ambiente no qual as moléculas se encontram, podendo encontrar-se como solutos ou solvatadas, e um fator interno sujeita à estrutura molecular. Os grupos polares sofrem as maiores variações. Nesse estudo, sugere-se que um fator interno seja o responsável por essas alterações. Conforme já visto para as misturas anteriores e para a descrita na seqüência.

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 está demonstrado na figura 42. Observa-se que as bandas da DEX em aproximadamente $3400-3675\text{ cm}^{-1}$ (v deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares), $3020-3050\text{ cm}^{-1}$ (v deformação axial da ligação C-H), $2850-3000\text{ cm}^{-1}$ (v deformação axial da ligação C-H, alifáticos), 1700 cm^{-1} (v carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (v deformação da carbonila C_3), $1620-1600\text{ cm}^{-1}$ (v anel A, deformação C=C), $1130-1040\text{ cm}^{-1}$ (v deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) sofreram modificações, quanto ao formato e à intensidade das bandas em comparação ao espectro de infravermelho

individual da DEX (figura 3). Em aproximadamente $1745-1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato) verifica-se o desaparecimento dessas bandas. Como estes grupamentos são os prováveis interagentes na formação de ligações de hidrogênio, é permitido confirmar, mais uma vez, a interação entre os componentes da mistura no estado sólido.

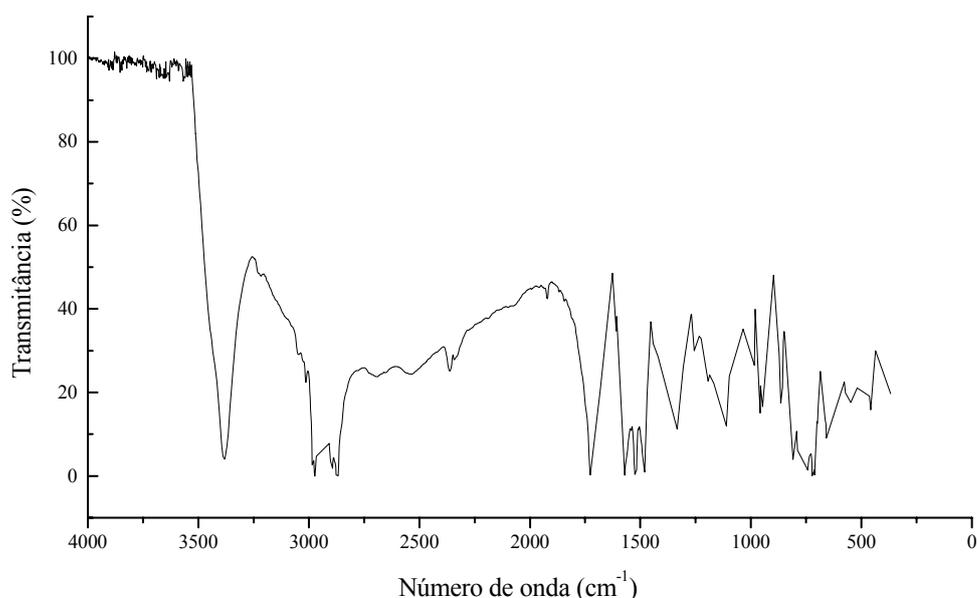


Figura 42. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 2,4-diidróxi-benzóico (1:1; m/m) (KBr)

O difratograma exposto na figura 43, obtido da mistura física 1:1 DEX e ácido 2,4-diidróxi-benzóico, apresenta picos de intensidade diferente aos observados nas substâncias isoladas, caracterizando uma possível alteração destas que pode ser interpretada como uma interação, corroborando com o que já foi descrito acima.

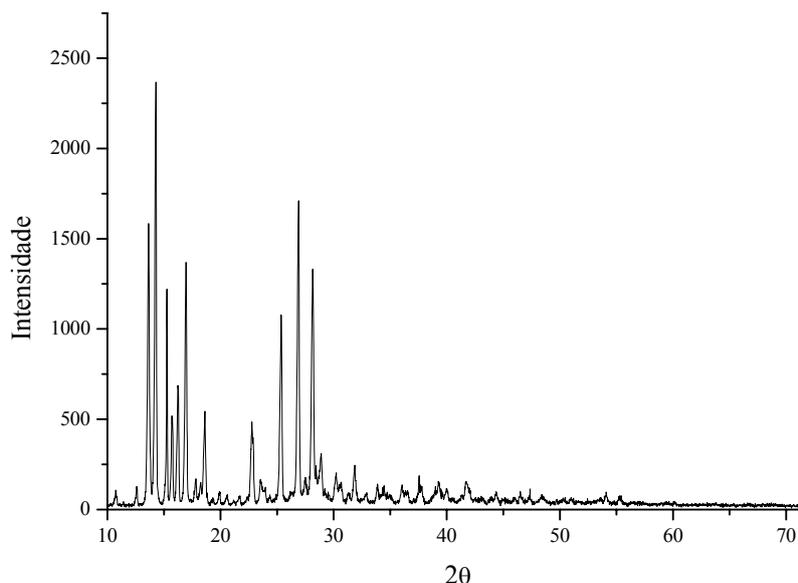


Figura 43. Difratograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido 2,4-diidroxi-benzóico

5.2.5 Mistura dexametasona – ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico

As curvas de aquecimento obtidas pela DSC da mistura física binária 1:1 da DEX e do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (figura 44) permitem a visualização de um ombro com T_{onset} em 103 °C e T_{max} em 128 °C, sendo este também observado para o ácido isolado, e uma única endoterma de fusão com T_{onset} de 205 °C e T_{max} em 215 °C, de formato semelhante ao observado no ácido isolado, constatando-se apenas alteração na base. Mais uma vez o aparecimento de apenas um pico na mistura sugere a interação entre as substâncias analisadas através de ligações de hidrogênio. Este, porém, apresenta T_{onset} de 228 °C, T_{max} em 238 °C e ΔH_{obs} de 62,68 kJ/mol. Adicionalmente, ao comparar os dados da mistura com os obtidos para a DEX isoladamente (T_{onset} em 250 °C, T_{max} em 254 °C e ΔH_{obs} 28,10 kJ/mol) pode-se caracterizar a interação entre as substâncias no estado sólido, uma vez que a T_{onset} teve uma alternância de 18 %. Para esta mistura, a DEX também demonstrou uma variação mais extensa quando comparada ao ácido (variação do T_{onset} 10,09 %), corroborando com o já ilustrado para outras misturas.

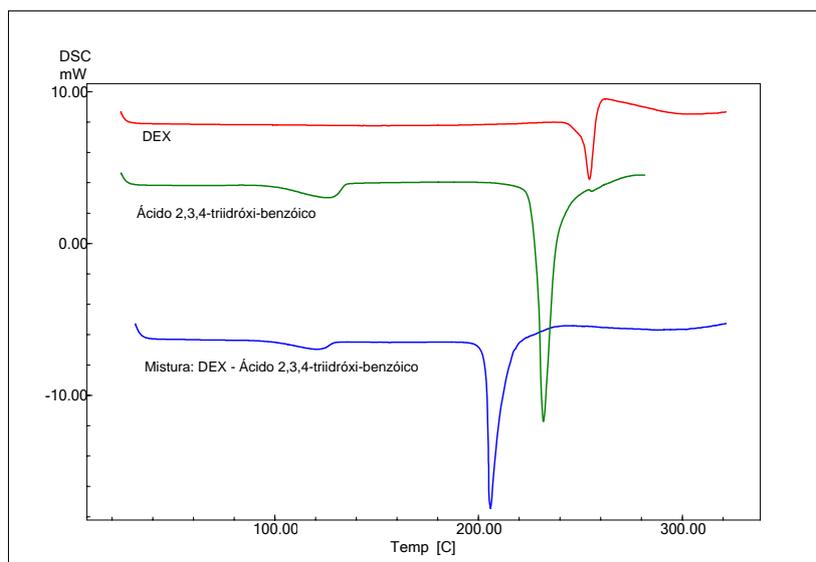


Figura 44. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona (DEX), do ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico e da mistura binária (1:1; m/m)

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 está demonstrado na figura 45. Observa-se que as bandas da mistura em aproximadamente $3400\text{-}3675\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares) sofrem diminuição considerável na intensidade o que re-afirma o já descrito anteriormente e sugere que essa interação ocorra por ligação de hidrogênio. Além dessa alteração, as bandas localizadas em $3020\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H), $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos), $1745\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (ν anel A, deformação C=C), $1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) mostraram leve modificação, quanto ao formato e à intensidade das bandas, quando comparadas ao espectro de infravermelho individual da DEX (figura 3). Esta interpretação concorda com a análise a partir dos dados obtidos por DSC.

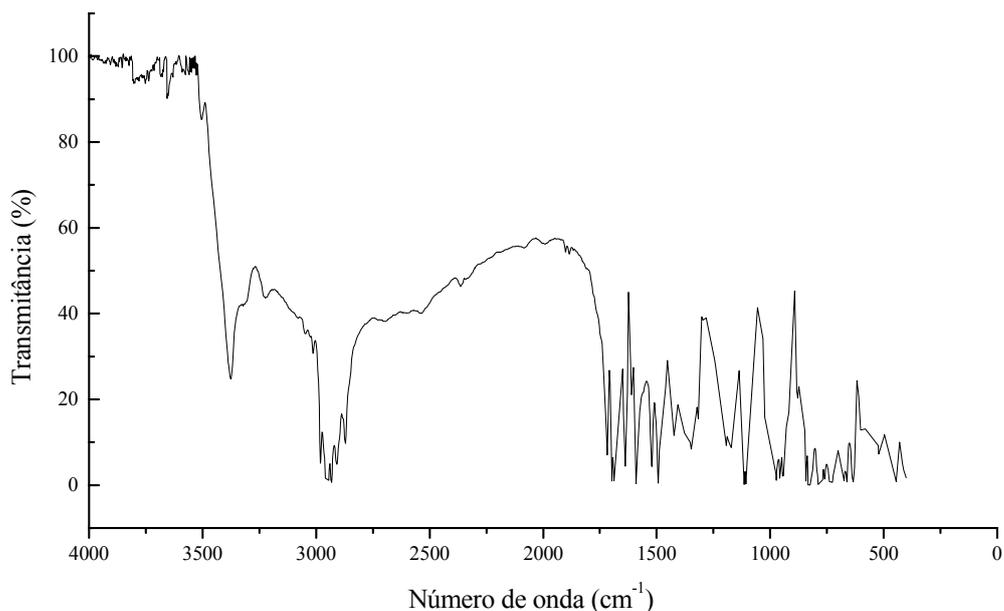


Figura 45. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (KBr)

Para a mistura física da DEX e ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico, o difratograma (figura 46) também apresenta picos de intensidade diferente aos observados para as substâncias isoladas, indicando interação e confirmando os dados obtidos por DSC e espectroscopia no infravermelho.

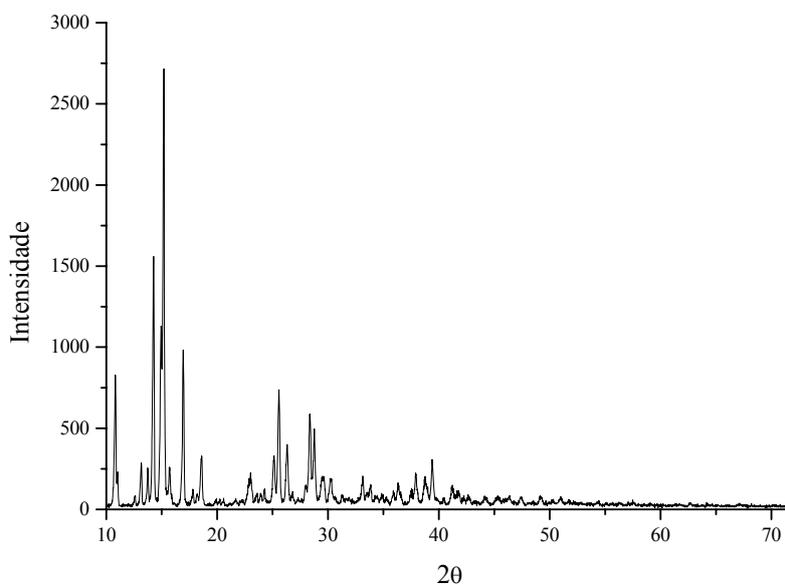


Figura 46. Difratograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico (1:1; m/m)

5.2.6 Mistura dexametasona – ácido gálico

Na curva de aquecimento da mistura 1:1 (Figura 47) é possível observar deslocamento e redução da intensidade do pico de fusão do ácido gálico, sugerindo interação. A análise da curva permite a visualização de um ombro com T_{onset} de 78 °C e T_{max} em 113 °C, sendo este também observado para o ácido isolado, e uma única endoterma de fusão com T_{onset} de 223 °C, T_{max} em 229 °C e ΔH_{obs} 20,84 de kJ/mol, de formato semelhante ao observado para o ácido isolado, o qual, porém, apresenta T_{onset} de 264 °C, T_{max} em 270 °C e ΔH_{obs} de 63,89 kJ/mol. Ao comparar os dados da mistura com os aqueles obtidos para a DEX (com T_{onset} de 250 °C, T_{max} em 254 °C e ΔH_{obs} em 28,10 kJ/mol) pode-se afirmar que o deslocamento da banda deve ter sido proveniente da interação desta com o ACA. E neste caso, a DEX sofre um deslocamento menor (5,30 % no T_{onset}) do observado para o ácido que foi de 15,53 % no T_{onset} . Esta constatação vai contra o sugerido anteriormente com relação a comparação entre as estruturas da DEX e dos ACA estudadas, uma vez que a DEX por apresentar uma estrutura mais elaborada, neste exemplo, não apresentou uma variação térmica maior. Também não podemos justificar o ocorrido através do número de hidroxilas presente no ácido, uma vez que o ácido 2,3,4 triidróxi-benzóico, com três hidroxilas, teve uma menor variação térmica quando comparado a DEX na mistura destes. No entanto, pode-se indicar uma possível ligação de hidrogênio, devido ao surgimento de um único pico de fusão na mistura.

Ainda verifica-se na curva uma pequena endoterma (T_{onset} e T_{max} de 247 °C) que pode ser devida ao fato do ácido gálico poder assumir uma forma instável com ponto de fusão entre 225 a 230 °C (BUDAVARI, 1996). Este fenômeno foi visualizado por Longhini (2006), quando do estudo térmico da mistura desta substância com adjuvantes farmacêuticos. Pode-se, portanto, admitir que seria possível que o ácido gálico, quando misturado a outras substâncias e em presença de temperatura, assumisse essa forma instável, pois, face ao aquecimento, há adição de energia, a qual pode facilitar modificações no sistema, já que a energia introduzida é transferida para ligações e elétrons. Isto significa maior mobilidade eletrônica e possível rearranjo a fim de resultar em estado termodinâmico mais favorecido.

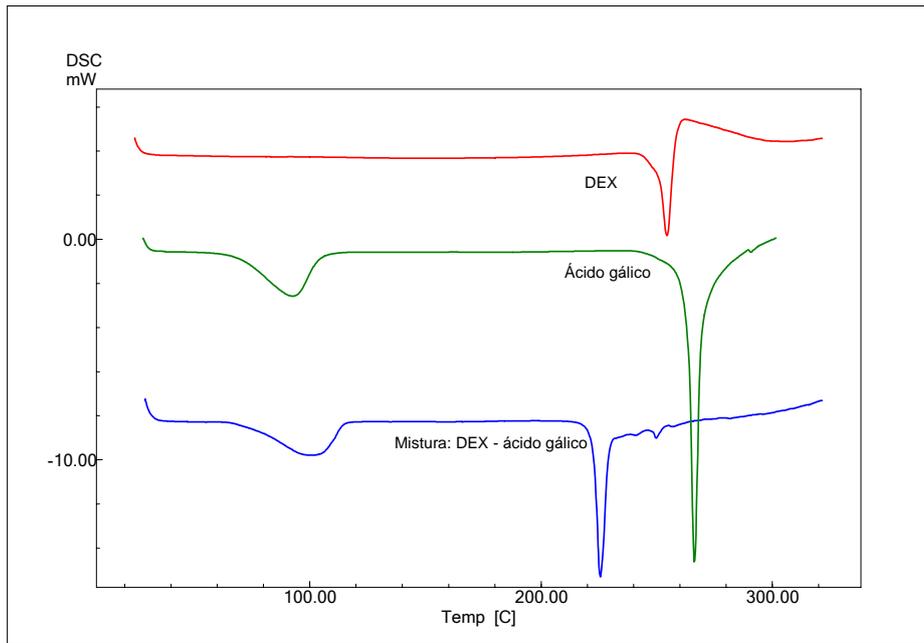


Figura 47. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona (DEX), ácido gálico e da mistura binária (1:1; m/m)

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 está demonstrado na figura 48. Observa-se que as bandas da mistura, em aproximadamente $3400\text{-}3675\text{ cm}^{-1}$ (v deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares), sofrem intensa redução na intensidade e as localizadas em $3020\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ (v deformação axial da ligação C-H), $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (v deformação axial da ligação C-H, alifáticos), $1745\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ (v deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (v carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (v deformação da carbonila C_3), $1620\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (v anel A, deformação C=C), $1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ (v deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) apresentam leve modificação, quanto ao formato e à intensidade das bandas quando comparadas ao espectro de infravermelho da DEX isoladamente (figura 3). Como os dados indicam para modificações de grupamentos, normalmente, participantes da formação de ligações de hidrogênio, estes resultados endossam as hipóteses advindas da análise térmica.

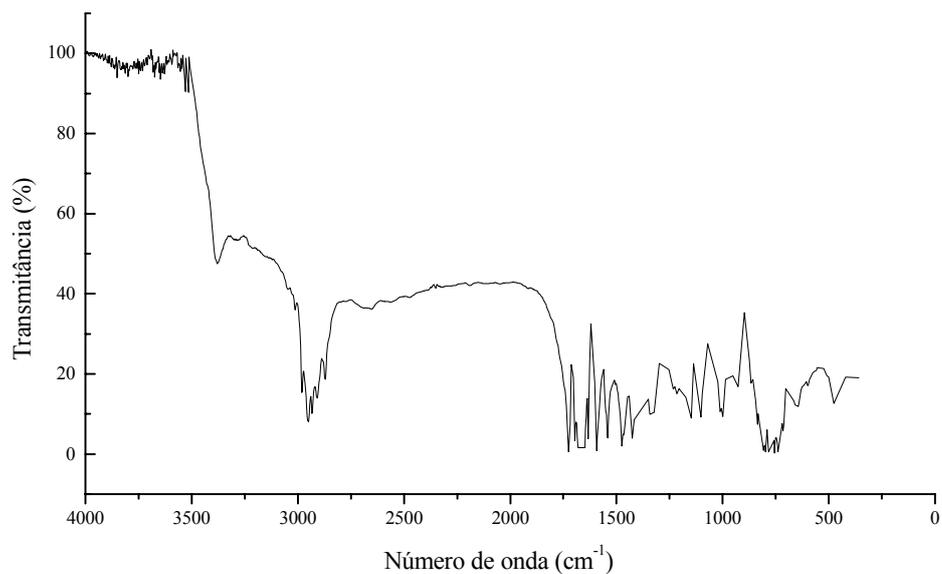


Figura 48. Espectro na região do infravermelho da mistura binária equiponderal dexametasona e ácido gálico (KBr)

O difratograma da figura 49 obtido da mistura física 1:1 entre a DEX e o ácido gálico apresenta picos de intensidades diferentes às observadas para as substâncias isoladas, corroborando com o que já foi descrito acima.

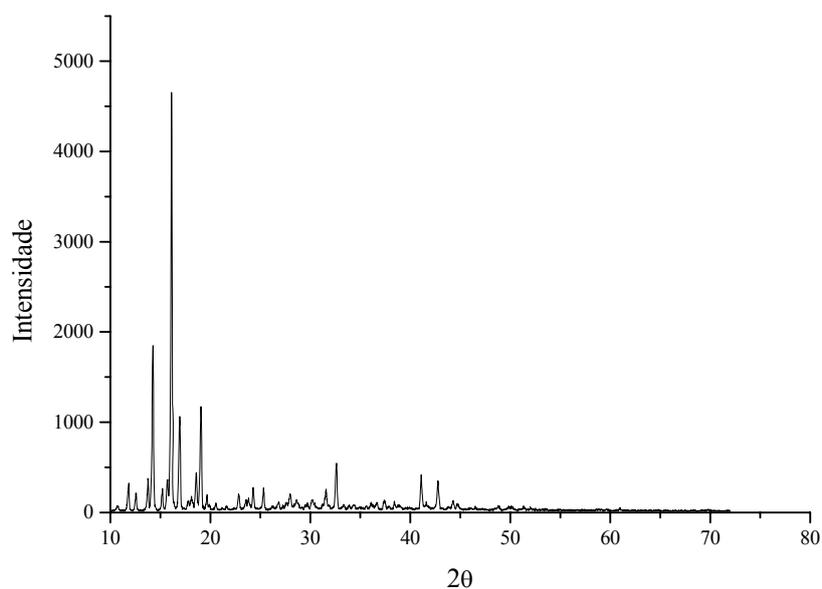


Figura 49. Difratograma de raios-X da mistura binária equiponderal da dexametasona e ácido gálico

5.2.7 Mistura dexametasona – ácido 3-hidróxi-fenilacético

A figura 50 representa a curva de aquecimento da mistura física 1:1 da DEX com o ácido 3-hidróxi-fenilacético, sendo possível observar o deslocamento e a redução da intensidade do pico de fusão da mistura, onde, isoladamente, o ácido apresentou T_{onset} de 134 °C e T_{max} em 135 °C e a DEX T_{onset} de 250 °C e T_{max} em 254 °C, sendo que na mistura o pico de endoterma de fusão apresentou T_{onset} de 124 °C e T_{max} em 131 °C, o formato do pico da mistura foi semelhante ao do ácido isolado. A curva da mistura mostra a ocorrência de um ombro com T_{onset} de 178 °C e T_{max} em 217 °C que não foi observado para as substâncias isoladas, sendo considerado aqui como o pico mais próximo da DEX, com ΔH_{obs} de 18,92 kJ/mol. Para esta mistura também se constata a maior variação térmica para a DEX sendo essa de 28,8 % no T_{onset} . Essa variação aumenta se considerarmos o pico mais próximo ao ácido como sendo o único evento correspondente à fusão na mistura (50,40 % no T_{onset}). O T_{onset} do ácido sofreu um deslocamento de 8,06 %. Em vista disso pode-se afirmar existência de interação entre as substâncias em estudo no estado sólido.

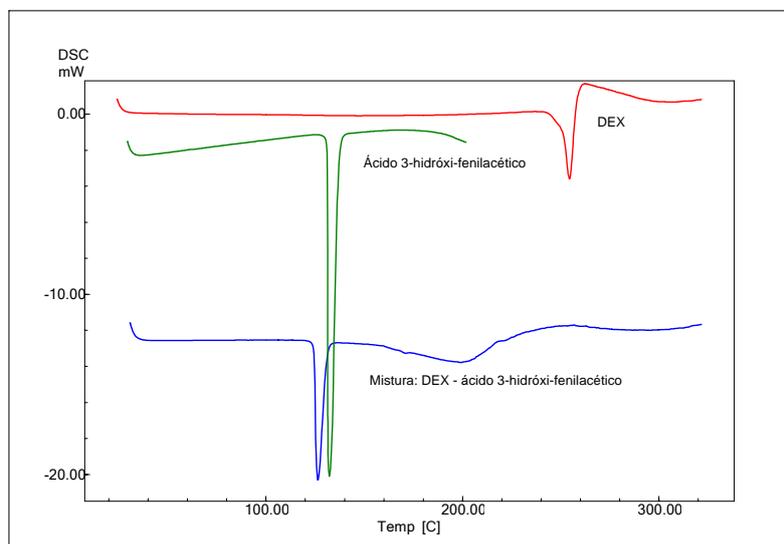


Figura 50. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona (DEX), ácido 3-hidróxi-fenilacético e da mistura binária (1:1; m/m)

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 está representado na figura 51. Observa-se que a banda da DEX em aproximadamente $3400-3675\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares) teve sua intensidade

reduzida significativamente e as bandas em aproximadamente $3020\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H), $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos), $1745\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (ν anel A, deformação C=C), $1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) sofreram leve modificação, quanto ao formato e à intensidade quando comparadas ao espectro de infravermelho da DEX (figura 3). Estes resultados concordam com os obtidos por DSC, pelo já descrito anteriormente para as demais interações, uma vez que as principais alterações visualizadas no espectro estão correlacionadas com possíveis ligações de hidrogênio entre as moléculas.

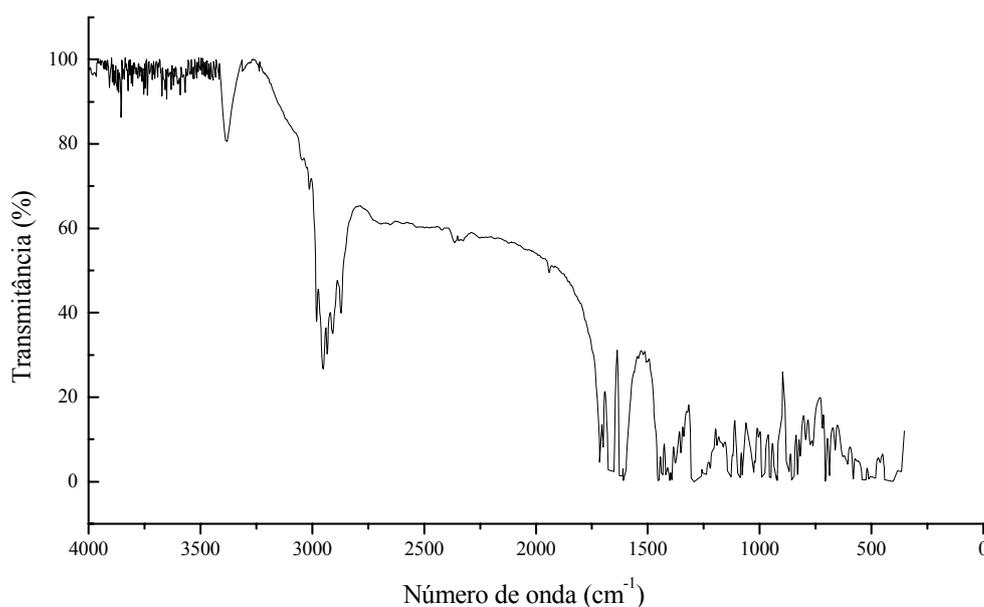


Figura 51. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 3-hidróxi-fenilacético (1:1; m/m) (KBr)

O difratograma da figura 52 apresenta picos díspares quando comparado com os obtidos para a DEX e o ácido isoladamente corroborando com os dados obtidos na DSC e no espectro de infravermelho desta mistura.

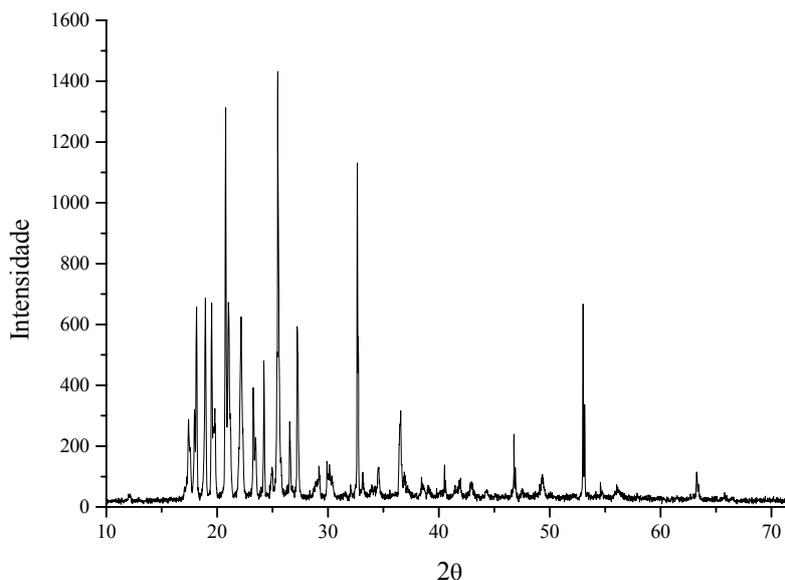


Figura 52. Difratograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 3-hidróxi-fenilacético (1:1)

5.2.8 Mistura dexametasona - ácido 3,4-diidroxi-fenilacético

As curvas de aquecimento representadas na figura 53 consideraram a mistura física da DEX com o ácido 3,4-diidroxi-fenilacético e também as substâncias isoladamente. Na curva da mistura é possível observar a presença de um único pico de fusão que se apresenta deslocado em comparação às duas substâncias aqui descritas e sua intensidade reduzida quando comparado ao ácido, sugerindo mais uma vez a interação por ligação de hidrogênio. O pico de fusão da mistura apresenta T_{onset} de 123 °C, T_{max} de 129 °C e ΔH_{obs} de 19,71 kJ/mol. Sendo que o ácido, isoladamente, apresentou T_{onset} de 130 °C e T_{max} em 135 °C e a DEX T_{onset} de 250 °C e T_{max} em 254 °C. O formato do pico da mistura foi semelhante ao do ácido isolado. No entanto, o ΔH_{esp} era de 23,36 kJ/mol quando comparado com o ácido ou de 28,10 kJ/mol com a DEX. E a variação térmica, mais uma vez, foi maior para a DEX do que para o ácido. O T_{onset} da DEX sofreu um deslocamento de 50,80 % e o do ACA de 5,38 %. Assim, para essa mistura, também, pode-se cogitar a existência de interação.

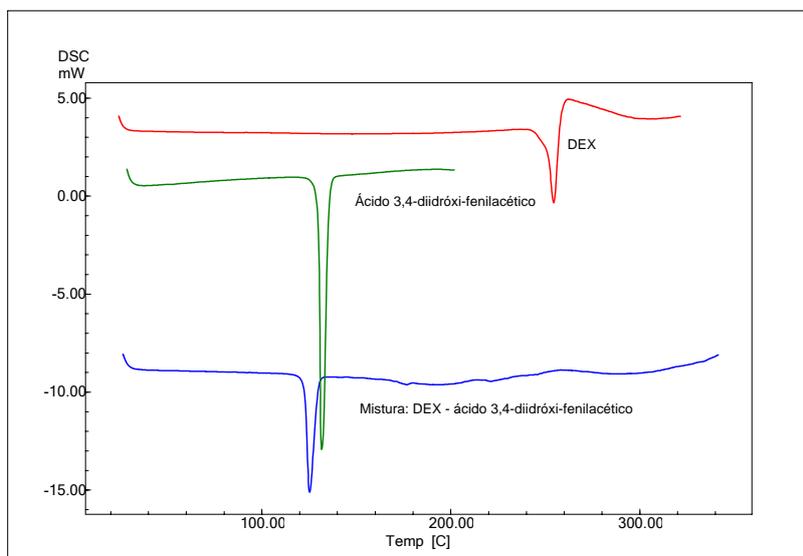


Figura 53. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona (DEX), ácido 3,4-diidroxi-fenilacético e da mistura binária (1:1; m/m)

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 da DEX com o ácido 3,4-diidroxi-fenilacético, apresentado na figura 54, mostra acréscimo de bandas e modificações no formato das mesmas nas regiões entre 3500 e 2000 cm^{-1} , sendo que nessa extensão de número de onda, o espectro de infravermelho da DEX isolada (figura 3) possui as seguintes bandas características: $3400\text{-}3675\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares), $3020\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H) e $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos). Esses dados permitem suspeitar que esta interação ocorra devido às ligações de hidrogênio possíveis entre as moléculas.

As bandas localizadas em aproximadamente $1745\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (ν anel A, deformação C=C), $1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) sofreram leve modificação, quanto ao formato e à intensidade. Estes resultados complementam a indicação de ocorrência de interação proveniente da análise por DSC.

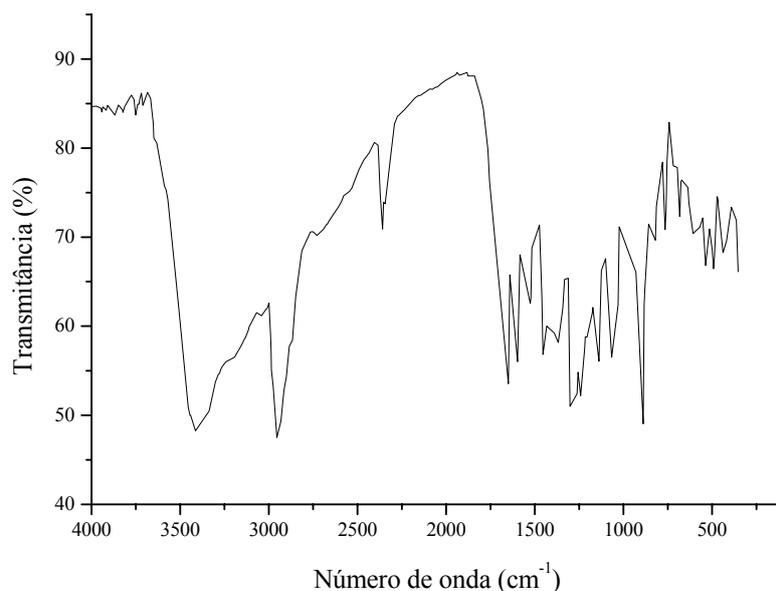


Figura 54. Espectro na região do infravermelho da mistura binária da dexametasona e ácido 3,4-di-hidróxi-fenilacético (1:1; m/m) (KBr)

Os resultados obtidos pelo difratograma dessa mistura (figura 55) também caracterizam uma interação, como o já descrito anteriormente, devido às visíveis variações nas intensidades dos picos, quando comparados com os dados das substâncias isoladas.

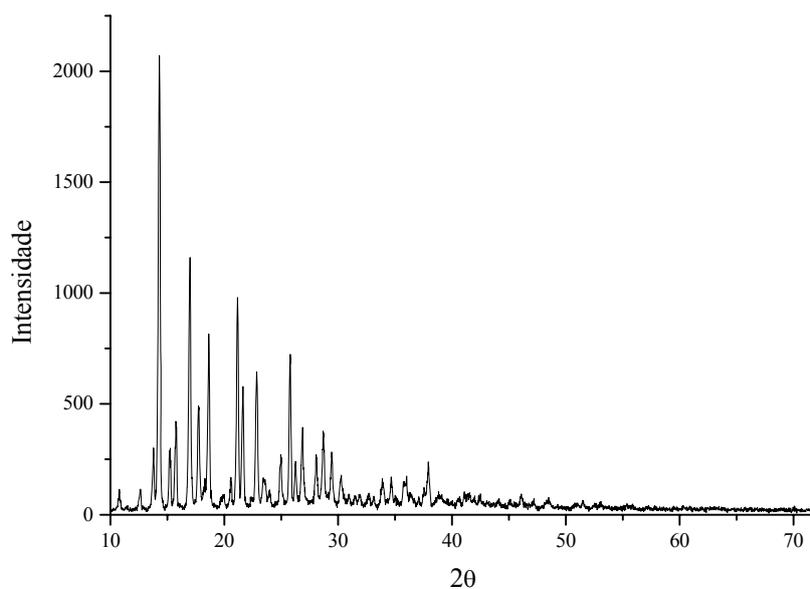


Figura 55. Difratograma de raios-X da mistura binária da dexametasona e ácido 3,4-di-hidróxi-fenilacético (1:1; m/m)

5.2.9 Mistura dexametasona – ácido isoftálico

Na curva DSC correspondente à mistura do fármaco com o ácido (Figura 56) pode-se observar que os eventos térmicos da DEX e do ácido citados possuem características próximas aos das curvas das substâncias quando analisadas individualmente. No entanto, verifica-se pequeno deslocamento da endoterma de fusão correspondente à DEX que, quando isolada, apresentou T_{onset} de 250 °C, T_{max} em 254 °C e ΔH_{obs} 28,10 kJ/mol e na mistura T_{onset} de 242 °C, T_{max} em 249 °C e ΔH_{obs} 7,43 kJ/mol. Para o evento endotérmico do ACA, as variações são menores. Para o ácido isolado encontrou-se T_{onset} de 304 °C, T_{max} em 337 °C e ΔH_{obs} 88,97 kJ/mol, correspondendo, na mistura, aos valores de T_{onset} de 311 °C, T_{max} em 342 °C e ΔH_{obs} 57,61 kJ/mol, conforme descrito em literatura a variação da entalpia pode caracterizar a presença de interação entre as substâncias em estudo. O valor de T_{onset} da DEX variou 3,20 % e o do ácido 2,25 %, assinalando a menor variação observada em todas as misturas descritas neste trabalho. Isto pode ser justificado pela estrutura do ácido isoftálico que não dispõem de hidroxilas ligadas ao anel benzênico e apresenta dois grupamentos carboxílicos, estes possibilitam ligações de hidrogênio fortes. Estes dados reportam deslocamento dos picos, porém, como não houve alteração do formato desses ou o desaparecimento e/ou surgimento de picos, não há evidências palpáveis de interação na análise térmica. No entanto, devido ao pequeno deslocamento descrito optou-se por realizar a análise por espectroscopia de infravermelho a fim de confirmar ou não a interação.

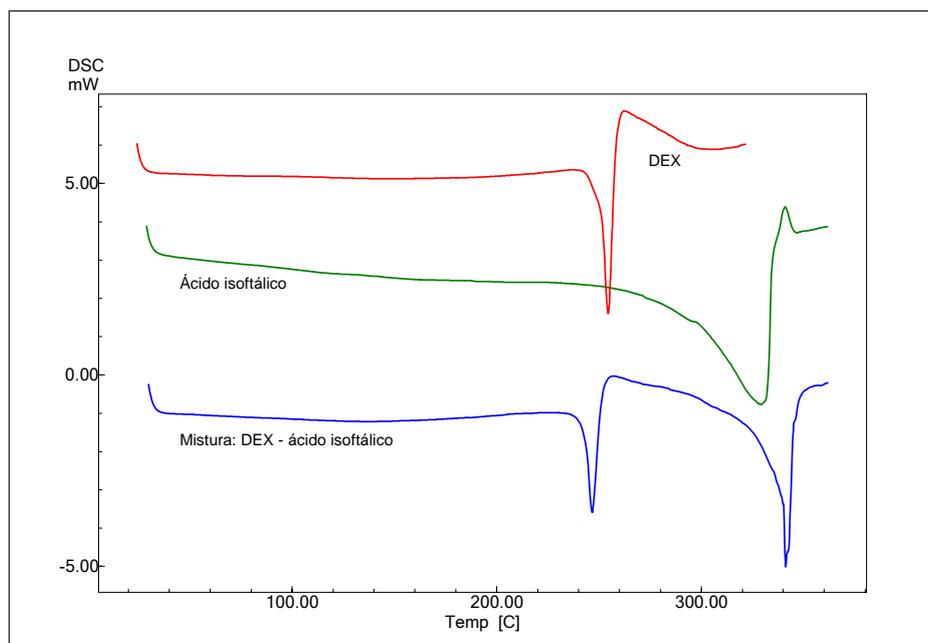


Figura 56. Curva de aquecimento obtida por DSC da dexametasona (DEX), do ácido isoftálico e da mistura binária (1:1; m/m)

O espectro no infravermelho desta mistura 1:1 está demonstrado na figura 57. A análise de seus dados sugere possível interação, uma vez que as bandas visualizadas na mistura sofreram modificações quanto ao formato, à intensidade e ao deslocamento quando comparadas às do espectro da DEX isolada (figura 3). As bandas características da DEX em aproximadamente $3400-3675\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares) e $3020-3050\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H) não sofreram alterações que pudessem afirmar a interação. Mas as bandas em aproximadamente $2850-3000\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação axial da ligação C-H, alifáticos) tiveram seu formato alterado, assim como as bandas em $1745-1723\text{ cm}^{-1}$ (ν deformações axiais C=O de acetato), 1700 cm^{-1} (ν carbonila C_{20}), 1660 cm^{-1} (ν deformação da carbonila C_3), $1620-1600\text{ cm}^{-1}$ (ν anel A, deformação C=C), $1130-1040\text{ cm}^{-1}$ (ν deformação C-OH) e 890 cm^{-1} ($\Delta^{1,4}$ -dieno-3-cetona) que sofreram as maiores variações observadas no espectro, o que sugere uma possível interação entre as substâncias estudadas, podendo essas ocorrer através de ligações de hidrogênio.

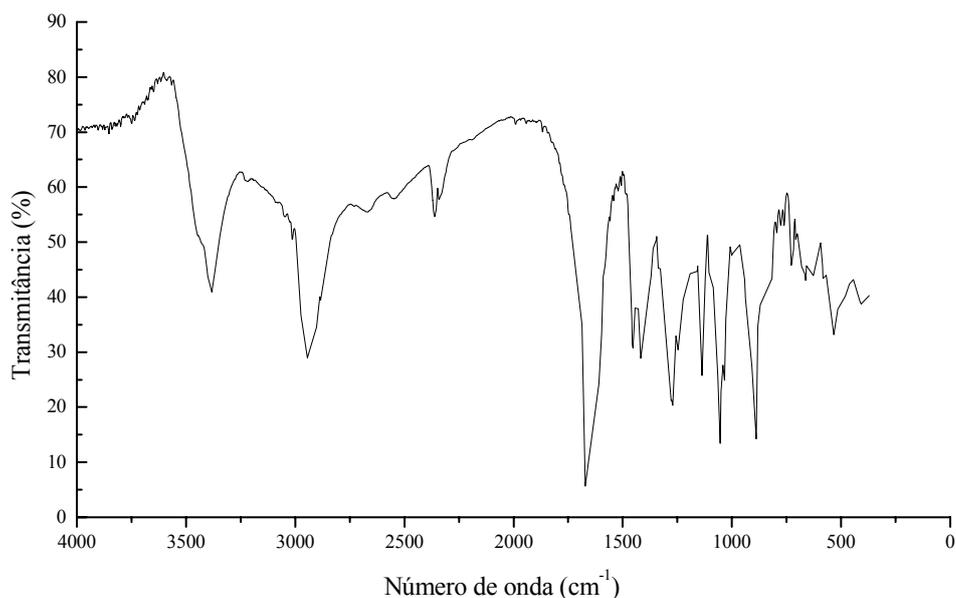


Figura 57. Espectro na região do infravermelho da dexametasona, do ácido isoftálico e da mistura binária (1:1; m/m) (KBr)

Os resultados visualizados no difratograma (figura 58) também corroboram com os indícios já descritos acima para o espectro de infravermelho, demonstrando mudanças na cristalinidade das substâncias analisadas uma vez que os picos sofreram alterações de intensidade quando comparados aos difratogramas da DEX e do ácido em questão.

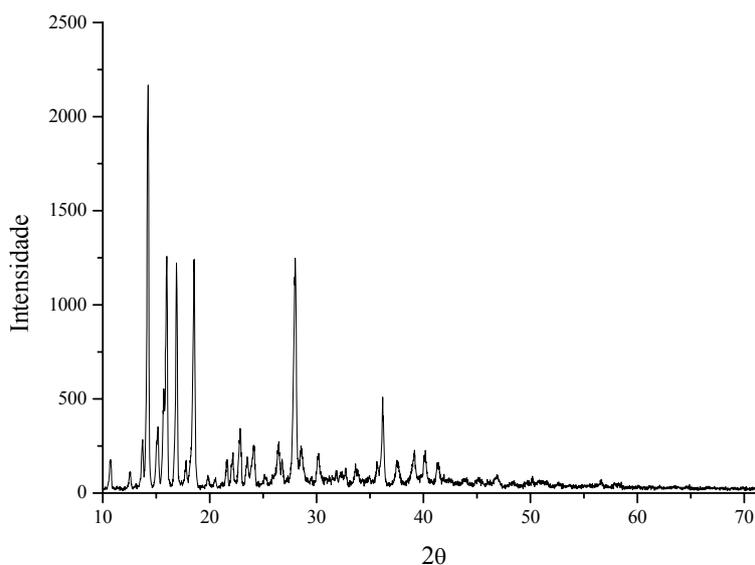


Figura 58. Difratograma de raios-X da mistura binária em proporções ponderais equivalentes da dexametasona e ácido isoftálico (1:1)

Tabela 27. Alteração dos parâmetros calorimétricos dos eventos térmicos da dexametasona (DEX) e dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) obtidos por DSC das misturas físicas binárias equiponderais, em relação aos dados individuais das substâncias

ACA	DEX			ACA		
	ΔT_{onset} (° C)	ΔT_{max} (° C)	$\Delta\Delta H$ (kJ/mol)	ΔT_{onset} (° C)	ΔT_{max} (° C)	$\Delta\Delta H$ (kJ/mol)
Ácido benzóico	27,56	19,83	-25,98	1,90	0,0	-5,70
Ácido salicílico	87,45	85,37	-22,84	11,32	7,25	-2,61
Ácido 4-hidróxi-benzóico	63,86	62,09	-6,75	27,59	23,91	-9,39
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	57,52	52,83	-36,55	38,96	31,66	-11,54
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	44,58	39,20	-34,58	23,04	16,92	-9,10
Ácido gálico	27,06	24,88	-7,26	41,47	37,75	-43,05
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	126,18	123,08	-2,69	10,32	1,70	-4,60
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	127,24	125,22	-8,39	7,39	2,98	-3,65
Ácido isoftálico	7,93	4,78	-20,67	6,19	11,11	-31,36

ΔT_{onset} = Diferença de T_{onset} na mistura em relação às substâncias isoladas; ΔT_{max} = Diferença de T_{max} na mistura em relação às substâncias isoladas; $\Delta\Delta H$ = Diferença de entalpia (ΔH) na mistura em relação às substâncias isoladas

5.3 EFEITO DA HIDROXILAÇÃO DOS ACA EM RELAÇÃO AO POTENCIAL DE INTERAÇÃO – RELAÇÃO ESTRUTURA-PROPRIEDADE DE INTERAÇÃO (REPI)

O possível efeito da hidroxilação dos ACA foi avaliado quanto ao seu potencial de interação, partindo de dados da literatura sobre relação estrutura-atividade (REA) destes compostos e correlacionando o padrão de hidroxilação das estruturas (figura 59) com a intensidade de variação (IV - %) entre a ΔH_{obs} e a ΔH_{esp} , o valor de pKa dos ACA e o valor de log P dos ACA.

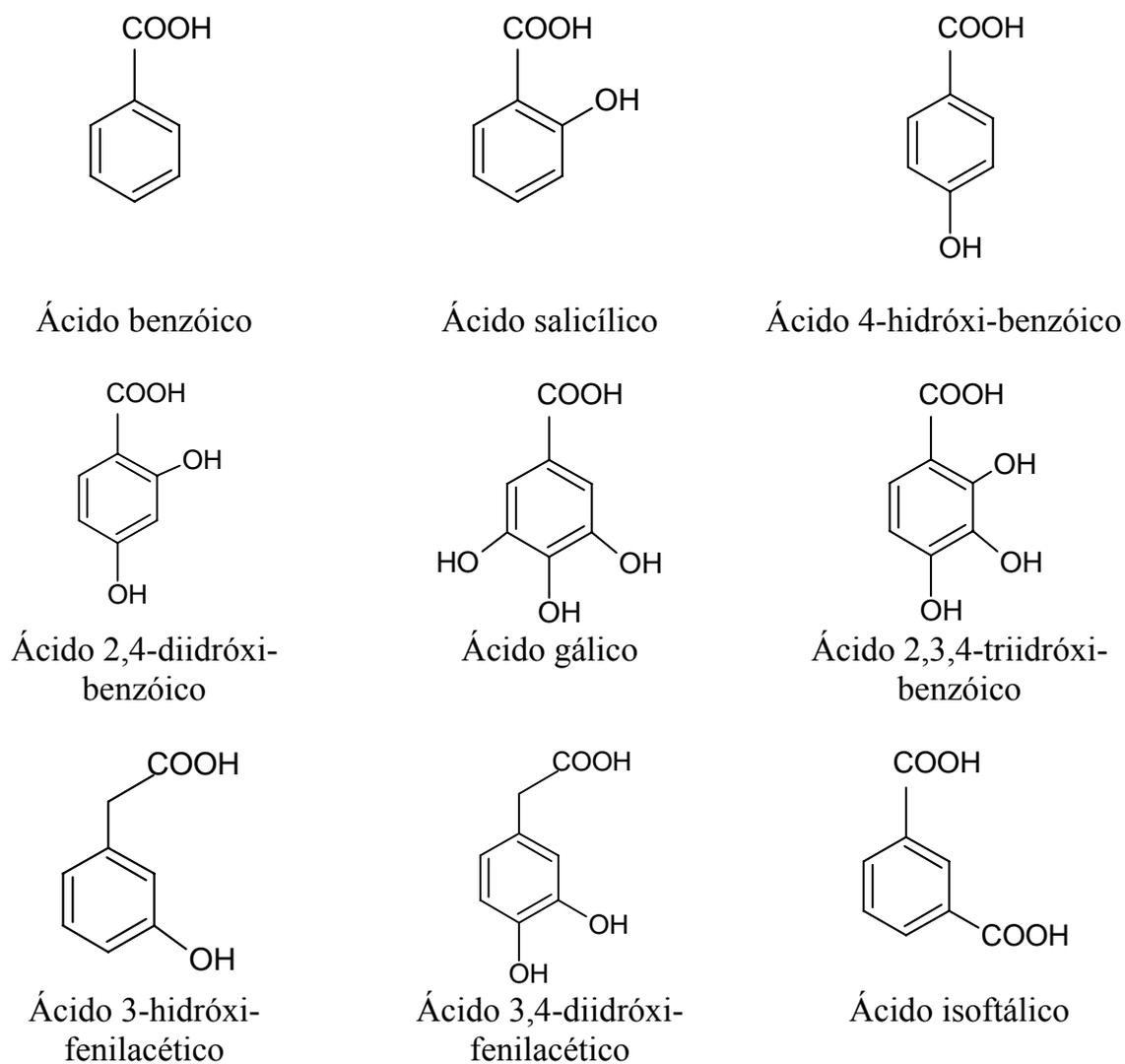


Figura 59. Fórmulas estruturais dos ácidos carboxílicos aromáticos estudados

5.3.1 Relação com a intensidade de variação (IV)

5.3.1.1 Número total de hidroxilas nos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)

Muitos fatores influenciam a existência ou não de interação bem como uma possível alteração na atividade dos compostos em estudo, em especial a posição de substituição e o número de grupos hidroxila (OH), as propriedades de outros grupos substituintes e a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio (CHENG *et al.*, 2002). Embora outras características também contribuam para a atividade antioxidante dos ácidos fenólicos (salicílico e gálico) e seus ésteres, esta é, geralmente, determinada pelo número de hidroxilas presentes na molécula (RAJALAKSMI e NARASIMHAN, 1995).

Com isso, este estudo levanta uma hipótese de correlação entre IV obtida pelas amostras nas misturas, considerando a DEX isolada (tabela 28) e os ACA isolados (tabela 29) e o número de hidroxilas pertencentes aos ACA.

Os resultados expressos nas tabelas 28 e 29 demonstram que nas misturas binárias 1:1, o número de hidroxilas não foi proporcional ao aumento na IV entre a ΔH_{obs} e a ΔH_{esp} . O oposto foi encontrado por Moraes (2007) que descreveu que o número de hidroxilas existentes na estrutura de flavonóides (ordem decrescente encontrada: miricetina > morina > quercetina > fisetina > luteolina > canferol) mostrou-se proporcional ao potencial de interação com a celulose microcristalina, apresentando uma correlação positiva com a atividade antioxidante descrita para os mesmos.

Sabe-se que não são somente as hidroxilas e suas posições que determinam uma atividade molecular. Por exemplo, os ácidos sináptico, ferúlico e *p*-cumárico são antioxidantes mais ativos do que os derivados do ácido benzóico. Isso se deve à dupla ligação exocíclica presente na molécula dos derivados do ácido cinâmico ($-\text{HC}=\text{CHCOOH}$), que participa da estabilização do radical por ressonância de deslocamento do elétron desemparelhado, enquanto que os derivados do ácido benzóico não apresentam essa característica (WANASUNDARA *et al.*, 1994).

Tabela 28. Intensidade de variação (IV) entre as entalpias observada (ΔH_{obs}) e esperada (ΔH_{esp}) relativas ao pico de fusão mais próximo ao visualizado para a dexametasona (DEX) nas misturas equiponderais com os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)

Amostras DEX + ACA	ΔH_{obs} (kJ/mol)	ΔH_{esp} (kJ/mol)	IV (%)	Número de OH	Posição das OH
Ácido benzóico	2,12 $\pm 1,13$	28,10 $\pm 0,60$	92,46 $\pm 0,88$	0	-
Ácido salicílico	5,26 $\pm 3,14$	28,10 $\pm 0,60$	81,28 $\pm 1,04$	1	<i>orto</i>
Ácido 4-hidróxi-benzóico	21,35 $\pm 1,38$	28,10 $\pm 0,60$	24,02 $\pm 0,51$	1	<i>para</i>
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	64,65 \pm 1,16	28,10 \pm 0,60	130,07 \pm 0,96	2	<i>orto/para</i>
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	62,68 \pm 1,29	28,10 \pm 0,60	123,06 \pm 1,08	3	<i>orto/meta/para</i>
Ácido gálico	20,84 \pm 1,43	28,10 \pm 0,60	25,84 \pm 1,10	3	<i>meta/para/meta</i>
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	18,92 \pm 0,67	28,10 \pm 0,60	32,67 \pm 0,74	1	<i>meta</i>
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	19,71 \pm 1,09	28,10 \pm 0,60	29,86 \pm 0,92	2	<i>meta/para</i>
Ácido isoftálico	7,43 \pm 3,44	28,10 \pm 0,60	73,56 \pm 1,23	0	-

Na tabela 28 foi obtido o índice de correlação de 0,56 para a avaliação entre a IV e as ΔH_{obs} e ΔH_{esp} relativas ao pico de fusão mais próximo ao visualizado para a DEX nas misturas. Com isso, pode-se afirmar que não há correlação entre a IV obtida para os picos considerados para a DEX nas misturas com o número de hidroxilas dos ACA estudados.

Na tabela 29 foi obtido o índice de correlação de -0,27 para a avaliação entre a IV e as ΔH_{obs} e ΔH_{esp} relativas ao pico de fusão considerado para os ACA nas misturas. Com isso, pode-se afirmar que não há correlação entre a IV obtida para os picos considerados para os ACA nas misturas com o número de hidroxilas dos ACA estudados.

Tabela 29. Intensidade de variação (IV) entre as entalpias observada (ΔH_{obs}) e esperada (ΔH_{esp}) relativas ao pico de fusão mais próximo ao visualizado para os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) em questão nas misturas equiponderais com a dexametasona (DEX).

Amostras DEX + ACA	ΔH_{obs} (kJ/mol)	ΔH_{esp} (kJ/mol)	IV (%)	Número de OH	Posição das OH
Ácido benzóico	10,85 $\pm 0,44$	16,55 $\pm 0,91$	34,44 $\pm 0,56$	0	-
Ácido salicílico	57,61 $\pm 5,15$	20,74 $\pm 1,16$	35,24 $\pm 2,38$	1	<i>orto</i>
Ácido 4-hidróxi-benzóico	18,13 $\pm 1,38$	30,74 $\pm 1,22$	12,58 $\pm 0,87$	1	<i>para</i>
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	64,65 $\pm 1,16$	76,19 $\pm 0,64$	15,15 $\pm 0,79$	2	<i>orto/para</i>
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	62,68 $\pm 1,29$	71,78 $\pm 2,74$	30,55 $\pm 1,01$	3	<i>orto/meta/para</i>
Ácido gálico	20,84 $\pm 1,43$	63,89 $\pm 8,03$	67,38 $\pm 1,42$	3	<i>meta/para/meta</i>
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	25,41 $\pm 1,63$	30,01 $\pm 0,84$	15,63 $\pm 1,27$	1	<i>meta</i>
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	19,71 $\pm 1,09$	23,36 $\pm 1,43$	12,68 $\pm 0,89$	2	<i>meta/para</i>
Ácido isoftálico	57,61 $\pm 1,36$	88,97 $\pm 12,57$	15,33 $\pm 1,77$	0	-

Esta avaliação da IV ajuda a re-afirmar o descrito no capítulo anterior sobre interações, e ainda permite concluir que a IV não tem correlação com o número de hidroxilas presente nos ácidos. Com tudo, faz-se necessário um prolongamento das comparações para outras variações possíveis, a fim de tentar estabelecer a influência das hidroxilas nas interações descritas, uma vez que estas ocorrem, provavelmente, por ligações de hidrogênio. Nesta linha de pensamento avaliou-se a possibilidade de correlação considerando a posição e/ou presença das hidroxilas nos ACA em estudo.

5.3.1.2 Posição e/ou presença das hidroxilas nos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)

A posição de substituição da hidroxila no anel fenólico, considerada em relação a uma posição fixa, influencia diretamente a atividade antioxidante. Sabe-se que compostos contendo a hidroxila em *para* são mais ativos do que aqueles substituídos em *orto* ou *meta* (PANNALA *et al.* 2001; CHENG *et al.*, 2002).

Conforme se pode observar nas tabelas 27 e 28 a IV foi menor para o ácido 4-hidróxi-benzóico que apresenta uma hidroxila na posição *para*. Já o ácido salicílico que também possui uma hidroxila na posição *orto*, apresentou valores de IV, nos dois casos, próximos ao do ácido benzóico que não possui hidroxilas em sua estrutura. O ácido 2,4-diidróxi-benzóico, que apresenta duas hidroxilas uma em *orto* outra em *para*, quando comparados os picos da DEX apresenta IV de 130,07 % sendo esta a mais alta observada entre todas as misturas. Mas quando se compararam os picos do ácido observou-se uma variação menor do que a encontrada somente para o ácido salicílico. Assim pode-se dizer que a posição *orto* da hidroxila no anel benzóico não tem influência em sua IV. O ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico apresenta três hidroxilas (*orto*, *meta* e *para*) e obteve valor de IV, quando comparada a DEX isolada, de 123,06 % e quando comparado ao ácido de 30,55 %. Já o ácido gálico, que também tem três hidroxilas (*meta*, *para* e *meta*), quando na análise com os picos da DEX apresentou IV de 25,84 % e na do ácido gálico de 67,38 %, sendo a maior variação observada para esta avaliação. Cabe ressaltar que para todas as misturas a IV foi maior quando se comparou com a DEX, com exceção para o ácido gálico. Isto ocorreu, provavelmente, em face da estrutura mais complexa da DEX que aumenta a possibilidade de interações devido à presença de mais sítios que propiciam estas.

A variação das posições das hidroxilas possibilitou a análise pelo parâmetro π de Hansch possibilitando prever a contribuição hidrofóbica de um determinado substituinte, através da equação 6:

$$\pi_x = \log P_X - \log P_H \quad (\text{Equação 6}),$$

onde:

- π_x : parâmetro que reflete a contribuição hidrofóbica do grupo substituinte, OH;

- P_X : coeficiente de partição do composto OH-substituído;

- P_H : coeficiente de partição do composto não substituído, ácido benzóico.

O resultado aqui obtido está expresso na tabela 30. A correlação entre a IV dos ACA e o π_x foi de 0,41 e quando se comparou com a IV da DEX, essa correlação foi menor ainda (0,31), sendo assim, não se pode afirmar com as análises realizadas neste trabalho a influência da posição das hidroxilas sobre a IV. Mas já está descrito na literatura que a posição do grupo substituinte influi significativamente no valor da constante de hidrofobicidade π , sendo possível observar diferentes valores para um mesmo grupo substituinte em função de sua posição na molécula (KUBINYI, 1993).

Tabela 30. Correlação entre a intensidade de variação (IV) dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) e da dexametasona (DEX) através da análise pelo parâmetro π de Hansch.

ACA	IV (%) ACA	IV (%) DEX	π_x	Número de OH	Posição das OH
Ácido benzóico	34,44 $\pm 0,56$	92,46 $\pm 0,88$	0	0	-
Ácido salicílico	35,24 $\pm 2,38$	81,28 $\pm 1,04$	0,19	1	<i>orto</i>
Ácido 4-hidróxi-benzóico	12,58 $\pm 0,87$	24,02 $\pm 0,51$	-0,29	1	<i>para</i>
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	15,15 $\pm 0,79$	130,07 $\pm 0,96$	-0,24	2	<i>orto/para</i>
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	30,55 $\pm 1,01$	123,06 $\pm 1,08$	-0,82	3	<i>orto/meta/para</i>
Ácido gálico	67,38 $\pm 1,42$	25,84 $\pm 1,10$	-0,17	3	<i>meta/para/meta</i>
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	15,63 $\pm 1,27$	32,67 $\pm 0,74$	-1,02	1	<i>meta</i>
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	12,68 $\pm 0,89$	29,86 $\pm 0,92$	-1,70	2	<i>meta/para</i>
Ácido isoftálico	15,33 $\pm 1,77$	73,56 $\pm 1,23$	-0,21	0	-

Desta maneira, pode-se afirmar que isoladamente as posições das hidroxilas no anel aromático não tem influência na IV para ambas as comparações estudadas e nas misturas propostas, mas este estudo pode ser estendido para maior número de ACA, confrontando um conjunto das posições possíveis. No mais, para este estudo, fazem-se necessárias outras comparações para entender melhor as interações visualizadas nas análises práticas realizadas.

5.4 RELAÇÃO COM A VARIAÇÃO DE TEMPERATURA MÁXIMA (ΔT)

5.4.1 Relação com o pKa dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)

Apesar das relações de interação entre a DEX e os ACA, neste estudo, ocorrerem no estado sólido, foi avaliada uma possível correlação entre pKa dos ACA, uma característica ligada a sistemas dispersos (soluções) em solventes apropriados, e sua provável influência sobre o potencial de dissociação do hidrogênio do grupo hidroxila, considerando que este valor representaria adequadamente a maior ou menor disponibilidade do átomo de hidrogênio e seus elétrons para interagirem com sítios favoráveis de outras moléculas. Deste modo, como hipótese de trabalho, questionou-se indiretamente se este valor indicaria a maior ou a menor deslocalização eletrônica de ligações covalentes deste grupamento na molécula do ACA, influenciando, conseqüentemente, a sua disponibilidade para interações. Para realizar esta comparação utilizou-se o ΔT que consiste na diferença entre o T_{\max} obtido para a DEX e o T_{\max} obtido para o pico mais próximo desta na mistura. A tabela 31 apresenta os valores de pKa dos ACA estudados e o de ΔT . Pode-se visualizar que os valores de pKa dos ACA comparado com seus respectivos ΔT não seguem uma variação linear quanto à posição ou ao número de hidroxilas.

Pode-se observar que os dois ACA que apresentam os menores valores de ΔT (ácido benzóico e isoftálico) não apresentam hidroxilas nas suas estruturas, mas apresentam variação no número de carboxilas.

Tabela 31. Valores de pKa dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) estudados e da diferença das temperaturas máximas observadas (ΔT), considerando o pico da dexametasona isoladamente e o pico respectivo na mistura

ACA	pKa	ΔT (°C)	Número de OH	Posição das OH
Ácido benzóico	$4,20 \pm 0,10$	$26,56 \pm 1,50$	0	-
Ácido salicílico	$3,01 \pm 0,10$	$89,60 \pm 0,95$	1	<i>orto</i>
Ácido 4-hidróxi-benzóico	$4,57 \pm 0,10$	$65,30 \pm 1,10$	1	<i>para</i>
Ácido 2,4-diidroxi-benzóico	$4,45 \pm 0,10$	$60,73 \pm 0,77$	2	<i>orto/para</i>
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	$3,30 \pm 0,13$	$48,05 \pm 0,93$	3	<i>orto/meta/para</i>
Ácido gálico	$4,33 \pm 0,10$	$28,74 \pm 1,21$	3	<i>meta/para/meta</i>
Ácido 3-hidroxi-fenilacético	$4,21 \pm 0,10$	$54,31 \pm 2,46$	1	<i>meta</i>
Ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	$4,42 \pm 0,10$	$128,73 \pm 0,98$	2	<i>meta/para</i>
Ácido isoftálico	$3,53 \pm 0,10$	$7,61 \pm 1,08$	0	-

A fim de construir um gráfico de correlação entre o pKa e o ΔT , os ACA foram agrupados de acordo com a maior similitude estrutural porém com números diferentes de hidroxilas, sendo considerados os ácidos benzóico, 4-hidroxi-benzóico, 2,4-diidroxi-benzóico e gálico (figura 60).

O coeficiente de regressão linear (r^2) apresentou um valor de 0,86 e, conforme pode ser visualizado na figura 60, a relação aqui estabelecida é linear e se aplica para um número restrito de ACA. Também se pode afirmar que esta correlação não está relacionada com o número de hidroxilas presentes no anel aromático dos ACA, o que é perceptível ao comparar os ácidos 2,3,4-triidróxi-benzóico e gálico, cada qual com três hidroxilas mas com valores de pKa e ΔT distintos e não proporcionais. Esta mesma investigação pode ser feita para os ácidos salicílico e 4-hidroxi-benzóico (1 hidroxila), obtendo-se a mesma conclusão. Quando se considera a variação da posição das hidroxilas se estabelece uma relação linear com relação a ΔT , mas apenas quando se desconsidera o pKa.

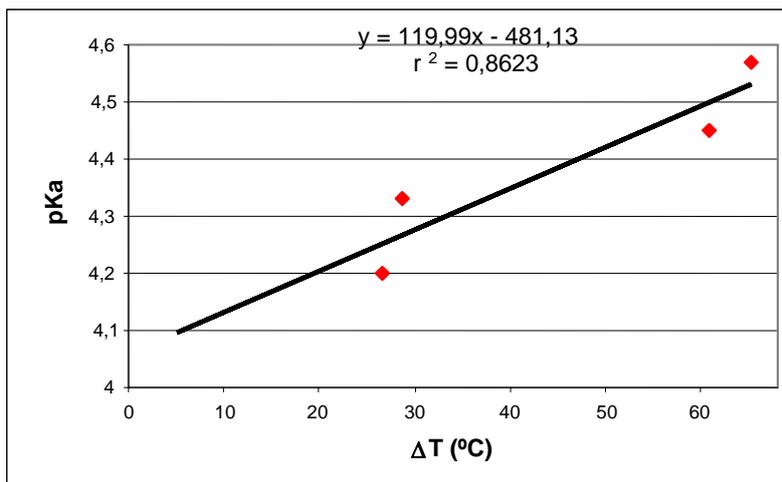


Figura 60. Coeficiente de correlação entre o pKa dos ácidos carboxílicos aromáticos e a diferença da temperatura máxima dos picos de fusão atribuídos à dexametasona nas misturas binárias e isoladamente (ΔT)

Como estes resultados não responderam às hipótese propostas neste trabalho fez-se necessária a continuação da investigação com outra correlação, como, por exemplo, com o coeficiente de partição ($\log P$) dos ACA.

5.4.2 Relação com o coeficiente de partição ($\log P$) dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)

O coeficiente de partição ($\log P$) de uma determinada espécie química é definido como sendo a razão entre as concentrações que se estabelecem nas condições de equilíbrio de uma substância química, quando dissolvida em sistema constituído por uma fase orgânica e uma fase aquosa imiscíveis, e está associado à mudança de energia livre provocada pela substância sobre o equilíbrio termodinâmico do sistema (HANSCH e LEO, 1995).

O $\log P$ constitui um índice utilizado em estudos de REPI, pois fornece um dado global da molécula. Para formular esta hipótese, consideraram-se os valores de $\log P$ dos ACA estudados (HANSCH e LEO, 1995) e o ΔT obtidos no estudo, conforme tabela 32.

Tabela 32. Valores do log P dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) estudados e da diferença das temperaturas máximas (ΔT) observadas para a dexametasona isoladamente e nas misturas binárias

ACA	Log P	ΔT (°C)	Número de OH	Posição das OH
Ácido benzóico	$1,87 \pm 0,21$	$26,56 \pm 1,50$	0	-
Ácido salicílico	$2,06 \pm 0,25$	$89,60 \pm 0,95$	1	<i>orto</i>
Ácido 4-hidróxi-benzóico	$1,58 \pm 0,22$	$65,30 \pm 1,10$	1	<i>para</i>
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	$1,63 \pm 0,24$	$60,73 \pm 0,77$	2	<i>orto/para</i>
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	$1,05 \pm 0,34$	$48,05 \pm 0,93$	3	<i>orto/meta/para</i>
Ácido gálico	$1,70 \pm 0,33$	$28,74 \pm 1,21$	3	<i>meta/para/meta</i>
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	$0,85 \pm 0,22$	$54,31 \pm 2,46$	1	<i>meta</i>
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	$0,17 \pm 0,23$	$128,73 \pm 0,98$	2	<i>meta/para</i>
Ácido isoftálico	$1,66 \pm 0,23$	$7,61 \pm 1,08$	0	-

Para extrapolação e melhor entendimento desses dados construiu-se o gráfico (figura 61), utilizando todos os ACA em estudo com exceção do ácido salicílico, pois este possui uma hidroxila na posição *orto*, próxima a carbonila, o que proporciona uma maior estabilidade molecular, justificando sua discordância com a correlação aqui estabelecida.

O valor do coeficiente de regressão linear (r^2) é 0,71, sugere que existe uma correlação entre o log P dos ACA e a ΔT , mesmo em se tratando de fenômeno observado em fase sólida, e que esta se faz discordante quando se compara o número de hidroxilas nos ACA, conforme o resultado encontrado na correlação entre o π_x e o ΔT que foi de -0,55.

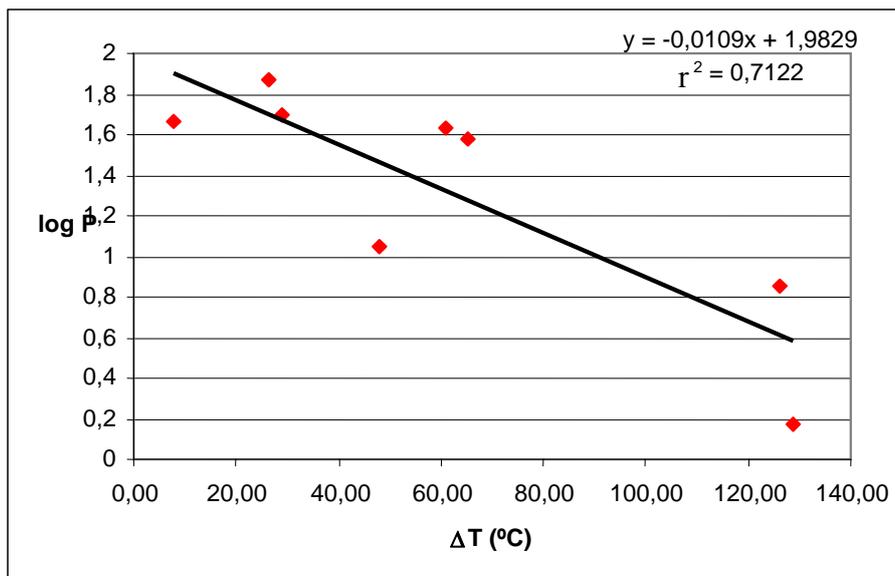


Figura 61. Coeficiente de correlação entre o $\log P$ dos ácidos carboxílicos aromáticos e a diferença das temperaturas máximas (ΔT) observadas para a fusão da dexametasona isoladamente e nas misturas binárias

Às propriedades eletrônicas soma-se a lipofilicidade, que representa a afinidade de uma molécula ou de um fragmento por um ambiente lipofílico (CHENG *et al.*, 2002). O cálculo de propriedade lipofílica é adicional aos processos de cálculos de energia e análise conformacional. Esta propriedade está relacionada ao $\log P$. Quanto maior o $\log P$, maior a afinidade da substância pela fase orgânica e, conseqüentemente, a lipofilicidade do composto.

Quando se expande essa afirmação para sólidos, como no presente estudo, tem-se que o ácido benzóico apresenta o maior $\log P$, em conseqüência a maior lipofilicidade e, conforme constatado, a menor ΔT , mas essa correlação não se aplica aos demais ácidos avaliados uma vez que a variação de $\log P$ não se mostra inversamente proporcional às ΔT encontradas nas misturas sólidas.

No entanto, todas essas correlações permitem afirmar que as interações em fase sólida entre as moléculas em estudo independem da posição e número de hidroxilas ligadas ao anel benzênico dos ACA. E a molécula dos ACA como um todo relacionadas as suas lipofilidades explicam 70 % das interações encontradas com a DEX. Devido ao exposto acima, fez-se necessário um estudo de solubilidade para comprovar o afirmado e extrapolar para a prática as correlações realizadas.

5.5 ANÁLISE DA SOLUBILIDADE DA DEXAMETASONA

A fim de avaliar se a solubilidade da DEX sofreu alteração quando esta foi misturada aos ACA empregou-se metodologia quantitativa por CLAE, cuja curva analítica apresentou coeficiente de correlação de 0,9908. Na tabela 33 estão descritos os resultados obtidos.

Todas as amostras apresentaram uma melhor solubilidade quando comparadas à DEX pura. As amostras que demonstraram uma maior solubilidade foram as misturas binárias da DEX com os ácidos 2,4-diidróxi-benzóico (2 hidroxilas no anel aromático) e 3-hidróxi-fenilacético (1 hidroxila no anel aromático). Assim, mais uma vez, a extrapolação com relação ao número de hidroxilas não obteve correlação. Tal fato também pode ser observado ao comparar as amostras contendo as misturas com os ácidos salicílico e 4-hidróxi-benzóico, que causaram alteração da solubilidade bem distinta da DEX, apesar de ambos possuírem apenas uma hidroxila no anel benzóico.

Em se tratando das posições das hidroxilas também não foi possível a observação de correlação quanto ao aumento ou à diminuição da solubilidade da DEX nas misturas analisadas. O ácido gálico apresentou IV menor quando se compararam os picos de fusão obtidos por este na mistura e o isolado para a DEX, sendo que este sistema apresentou a menor porcentagem de aumento da solubilidade na mistura. O ácido 2,4-diidróxi-benzóico foi o que apresentou valor de IV, quando se comparou o pico de fusão da DEX, maior do que os demais ácidos, e também foi o que apresentou o maior aumento da solubilidade, sugerindo assim, que a elevação da solubilidade nas misturas pode estar relacionada com a interação ocorrida entre a DEX e o ácido. Por isso, correlacionou-se a solubilidade com a IV e o índice de correlação obtido foi de 0,29, afirmando assim que não há correlação entre esses dois eventos correlacionados.

Sabe-se que os eventos observados em solução, como a saturação, orientações favoráveis dos ligantes e o envolvimento da água no processo, não são os mesmos que observamos em fase sólida, assim, a extrapolação dos resultados de uma fase para outra, e a ocorrência de não relação entre os fenômenos é justificável. E por se tratar de um comportamento extremo, como a saturação, não é possível descrever este evento por modelagem molecular.

Tabela 33. Alteração da hidrossolubilidade da dexametasona (DEX) na presença dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA)

Sistemas DEX + ACA	Solubilidade DEX (%)
Ácido benzóico	31,57 ± 0,69
Ácido salicílico	34,08 ± 0,10*
Ácido 4-hidróxi-benzóico	10,49 ± 1,5
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	34,72 ± 2,18* [#]
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	1,55 ± 0,21
Ácido gálico	0,39 ± 0,12
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	35,56 ± 0,18 [#]
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	6,48 ± 0,23
Ácido isoftálico	7,67 ± 0,46

*[#]Não diferem entre si estatisticamente ($p \leq 0,05$).

É fato que a solubilidade sofre alterações nas misturas o que comprova a existência de interação entre as misturas e sugere a ligação dos constituintes através de ligações de hidrogênio, conforme o já discutido nos dados obtidos por DSC, espectroscopia de infravermelho e difratometria de raios-X.

Convém lembrar que os aumentos da solubilidade da DEX com os sais sódicos dos ACA aqui estudados foram consideravelmente mais intensos (PETROVICK, 1982).

5.6 MODELAGEM MOLECULAR

As simulações por dinâmica molecular são úteis para a identificação da movimentação preferida de pequenas moléculas ou ligantes, carboidratos, DNA e proteínas, fornecendo informações sobre o comportamento das mesmas e da interação entre elas (Cohen *et al.*, 1990). Por isso, foram encontradas algumas dificuldades, neste trabalho, associadas a essa abordagem, uma vez que os pós utilizados nas misturas foram pesados numa relação volume/volume sem estabelecer a relação estequiométrica envolvida na mistura, além do que se podem ter múltiplas conformações co-existindo, uma vez que se trata de substâncias no estado sólido. Com relação, as possíveis interações entre as moléculas, também fica difícil afirmar como

estas podem estar ocorrendo e como quantificar os fenômenos, pois existem alguns sítios de interações possíveis visualizados e já descritos na literatura entre as substâncias em estudo. Por fim, cabe ressaltar a dificuldade de modelos atomísticos de gerarem dados quantitativos entre duas moléculas. Com isso, foram realizados os experimentos de modelagem molecular que estão descritos abaixo.

Para a construção da estrutura molecular tridimensional dos ACA isolados, da DEX e das interações prováveis ocorridas nas misturas foi utilizado o programa MOLGEN. Para a construção desses modelos foram escolhidos possíveis sítios de interação (figura 62), uma vez que como descrito anteriormente não se tem como elucidar, ao certo, como ocorre a interação entre as duas moléculas: se apenas um ligante da DEX interage com um ligante do ácido, se a DEX, por apresentar mais sítios possíveis de interação em sua estrutura, liga-se com mais de uma molécula de ácido e até mesmo não se pode através desse modelo afirmar que esta interação em meio sólido está ocorrendo. Petrovick (1982) ao avaliar a possível estequiometria dos complexos formados entre a DEX e os sais sódicos de ACA demonstrou igualmente a complexidade da composição dos mesmos. Apesar destas limitações verificadas, as simulações foram realizadas e os cálculos estão descritos abaixo.

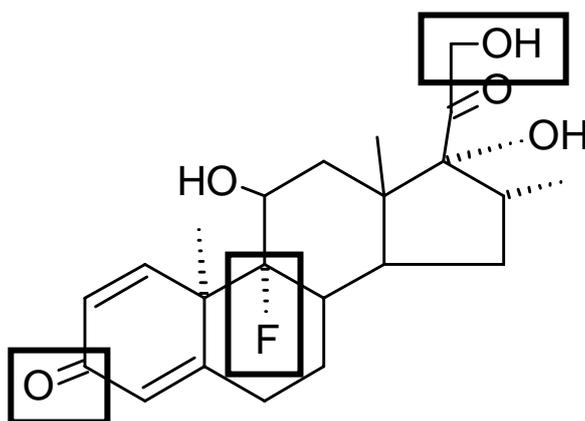


Figura 62. Estrutura da dexametasona e os sítios de interação, utilizados nas misturas, simulados neste trabalho

Após as estruturas tridimensionais estarem concluídas foram realizados os cálculos das energias de interação, das moléculas isoladas e das possíveis interações.

Para esses foi utilizado o programa MOPAC. O calor de formação obtido para a DEX isolada nos três diferentes métodos realizados está descrito na tabela 34. Os calores de formação para os métodos AM1 e PM3 foram muito próximos e para RM1 observa-se um valor menor. Isso ocorre, pois, ao contrário de AM1 e do similar PM3, todos os parâmetros do RM1 foram otimizados. Para as entalpias da formação, os momentos de dipolo, os potenciais de ionização e de distâncias interatômicas os erros médios em RM1 são menores do que aqueles esperados para o AM1, o PM3, e o PM5 (ROCHA *et al.*, 2006).

Tabela 34. Calor de formação obtido para a dexametasona (DEX) para os três diferentes métodos semi-empíricos

Método	Calor de formação da DEX (kcal/mol)
AM1	-239,42
PM3	-238,54
RM1	-264,00

A tabela 35 apresenta os calores de formação obtidos para os ACA. Para os três métodos os valores encontram-se muito próximos. Não é possível realizar a análise comparativa dos métodos uma vez que eles utilizam diferentes características das moléculas para a obtenção do calor final. Mas pode-se fazer uma analogia com a variação de energia proporcional ao acréscimo de hidroxilas ao anel aromático. Para o ácido benzóico que não apresenta hidroxilas tem-se o menor valor para o calor de formação e o maior valor observa-se para o ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico que possui três hidroxilas.

Tabela 35. Calor de formação dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) obtidos pelos três diferentes métodos utilizados neste trabalho

ACA	Calor de formação dos ACA (kcal/mol)		
	AM1	Métodos PM3	RM1
ácido benzóico	-67,96	-66,17	-68,14
ácido salicílico	-114,37	-114,16	-116,36
ácido 4-hidróxi-benzóico	-112,91	-111,94	-115,00
ácido 2,4-diidróxi-benzóico	-156,44	-155,01	-158,94
ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	-203,12	-202,01	-207,47
ácido gálico	-199,66	-198,05	-203,24
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	-124,96	-123,76	-130,75
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	-170,37	-168,72	-177,15
Ácido isoftálico	-156,94	-155,03	-158,58

O método AM1 semi-empírico, usado neste estudo, é ainda uma das ferramentas mais convenientes para computar energias dos grandes sistemas como o simulado nesse estudo. Os valores do calor de formação, para as diferentes misturas, estão expostos na tabela 36. Pode-se observar que entre as diferentes possíveis interações não existe diferença significativa ($p \leq 0,05$), isto considerando o mesmo ácido.

Tabela 36. Calor de formação das misturas da dexametasona (DEX) com os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) pelo método semi-empírico AM1, considerando os sítios interagentes eleitos

Mistura DEX + ACA	-OH (kcal/mol)	=O (kcal/mol)	F (kcal/mol)
Ácido benzóico	-302,89	-303,26	-300,64
Ácido salicílico	-348,17	-350,71	-339,75
Ácido 4-hidróxi-benzóico	-347,82	-348,19	-343,10
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	-390,79	-390,55	-384,13
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	-436,96	-436,82	-431,56
Ácido gálico	-434,41	-434,14	-434,98
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	-354,61	-355,15	-362,51
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	-398,22	-398,92	-407,76
Ácido isoftálico	-391,98	-394,68	-386,69

-OH = hidroxila em C3; =O = ligação dupla do oxigênio em C9; F = flúor em C21

Os valores da formação das misturas calculados pelo método semi-empírico PM3 estão demonstrados na tabela 37. O método PM3 pode atualmente ser aplicado e executado melhor do que AM1 nos sistemas bioquímicos devido a sua descrição melhorada das interações na inclusão de número de átomos, ligação de hidrogênio (LIU e GUO, 2004). Mas nenhum trabalho encontrado na literatura menciona seu uso para descrição de interação físico-química de substâncias no estado sólido. Quando se comparam os diferentes possíveis sítios de interações simulados aqui para o mesmo ácido não foi encontrada variação significativa ($p \leq 0,05$).

Tabela 37. Calor de formação das misturas da dexametasona (DEX) com os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) pelo método semi-empírico PM3, considerando os sítios interagentes eleitos

Mistura DEX + ACA	-OH (kcal/mol)	=O (kcal/mol)	F (kcal/mol)
Ácido benzóico	-301,37	-307,89	-302,77
Ácido salicílico	-350,63	-350,85	-347,24
Ácido 4-hidróxi-benzóico	-346,96	-351,57	-349,68
Ácido 2,4-diidróxi-benzóico	-391,30	-392,10	-388,93
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	-438,22	-433,71	-438,78
Ácido gálico	-434,85	-436,57	-438,02
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	-354,83	-350,64	-354,25
Ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	-392,16	-394,38	-402,33
Ácido isoftálico	-389,81	-391,57	-390,93

-OH = hidroxila em C3; =O = ligação dupla do oxigênio em C9; F = flúor em C21

Como já descrito anteriormente o método RM1 foi melhorado quando em comparação os demais utilizados no trabalho. Mas pode-se observar (tabela 38) mais uma vez que ao relacionar o mesmo ácido nos diferentes possíveis sítios de interação tem-se uma significância estatística ($p \leq 0,05$).

Tabela 38. Calor de formação das misturas da dexametasona (DEX) com os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) pelo método semi-empírico RM1, considerando os sítios interagentes eleitos

Mistura DEX + ACA	-OH (kcal/mol)	=O (kcal/mol)	F (kcal/mol)
ácido benzóico	-308,76	-303,64	-313,74
ácido salicílico	-357,83	-357,42	-363,66
ácido 4-hidróxi-benzóico	-355,60	-358,78	-362,43
ácido 2,4-diidroxi-benzóico	-405,01	-401,96	-407,89
ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	-451,82	-449,18	-446,82
ácido gálico	-446,90	-448,35	-451,31
ácido 3-hidróxi-fenilacético	-380,39	-379,70	-376,82
ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	-422,81	-424,52	-418,03
ácido isoftálico	-400,03	-402,98	-407,55

-OH = hidroxila em C3; =O = ligação dupla do oxigênio em C9; F = flúor em C21

Através desses valores descritos nas tabelas acima, observa-se que os sítios simulados para a interação DEX – ACA não apresentaram diferença entre si quanto ao calor de formação gerado. Assim, não se pode elucidar como esta ligação está ocorrendo. Com isso, foram calculadas as energias de interação encontradas nas misturas, que estão expostas nas tabelas 39, 40 e 41. Mais uma vez, nos diferentes sítios de ligação aqui simulados não foi possível correlacionar com dados obtidos por DSC, espectroscopia de infravermelho e difratometria de raios-X.

Tabela 39. Energia de interação das possíveis interações descritas, calculadas pelo método semi-empírico AM1, considerando os sítios interagentes eleitos

Mistura DEX + ACA	-OH (kcal/mol)	=O (kcal/mol)	F (kcal/mol)
ácido benzóico	-4,48	-4,11	-6,73
ácido salicílico	-5,62	-3,08	-4,03
ácido 4-hidróxi-benzóico	-4,51	-4,14	-9,23
ácido 2,4-diidroxi-benzóico	-5,07	-5,30	-5,72
ácido 2,3,4-triidroxi-benzóico	-5,57	-5,72	-8,97
ácido gálico	-4,67	-4,94	-4,09
ácido 3-hidróxi-fenilacético	-9,76	-9,23	-9,87
ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	-11,57	-10,87	-12,04
ácido isoftálico	-4,38	-1,68	-3,67

-OH = hidroxila em C3; =O = ligação dupla do oxigênio em C9; F = flúor em C21

Tabela 40. Energia de interação, das possíveis interações descritas, calculadas pelo método semi-empírico PM3, considerando os sítios interagentes eleitos

Mistura DEX + ACA	-OH (kcal/mol)	=O (kcal/mol)	F (kcal/mol)
ácido benzóico	-3,35	-3,18	-1,94
ácido salicílico	-2,07	-2,16	-5,45
ácido 4-hidróxi-benzóico	-3,52	-1,09	-0,79
ácido 2,4-diidroxi-benzóico	-2,25	-2,54	-4,62
ácido 2,3,4-triidroxi-benzóico	-2,32	-3,83	-1,76
ácido gálico	-1,74	-1,98	-1,43
ácido 3-hidróxi-fenilacético	-7,47	-9,66	-8,05
ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	-15,1	-12,88	-14,93
ácido isoftálico	-3,76	-2,00	-2,64

-OH = hidroxila em C3; =O = ligação dupla do oxigênio em C9; F = flúor em C21

Tabela 41. Energia de interação, das possíveis interações descritas, calculadas pelo método semi-empírico RM1, considerando os sítios interagentes eleitos

Mistura DEX + ACA	-OH (kcal/mol)	=O (kcal/mol)	F (kcal/mol)
ácido benzóico	-3,20	-3,92	-6,18
ácido salicílico	-2,05	-1,64	-7,88
ácido 4-hidróxi-benzóico	-1,18	-4,36	-4,01
ácido 2,4-diidróxi-benzóico	-5,65	-3,60	-4,53
ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	-4,93	-2,29	-3,07
ácido gálico	-4,24	-5,69	-8,65
ácido 3-hidróxi-fenilacético	-10,22	-9,53	-8,65
ácido 3,4-diidróxi-fenilacético	-6,25	-7,95	-7,46
ácido isoftálico	-2,03	-4,98	-5,55

-OH = hidroxila em C3; =O = ligação dupla do oxigênio em C9; F = flúor em C21

É importante ressaltar que os métodos possuem limitações e que cada um trabalha de forma diferente dos outros. Não existe um método que funcione bem para todas as situações. Sabe-se também que algumas classes de moléculas de interesse não estão corretamente parametrizadas, não sendo possível realizar para todos os elementos químicos existentes e que a MM não foi ainda apropriada para a determinação de propriedades onde efeitos eletrônicos (interações de orbitais, quebra de ligações) são predominantes (DA SILVA, 2006). E considerando que o calor de formação não pode ser utilizado para correlações, como as realizadas no capítulo anterior, estas não foram aplicadas aqui. Por isso, a escolha da MM para este trabalho foi uma inovação que ainda precisa ser explorada.

Os ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) empregados neste estudo, por possuírem hidroxilas em suas estruturas, são capazes de estabelecer ligações de hidrogênio intra e intermoleculares e, desta forma, interagir com a dexametasona (DEX).

Estas interações foram detectadas através da análise de suas misturas equiponderais, em estado sólido, por calorimetria exploratória diferencial e estes resultados complementados por dados de espectroscopia de infravermelho e difratometria de raios-X.

A DEX foi analisada nas misturas quanto à intensidade de variação entre a H_{obs} e a H_{esp} , relativas à fusão da DEX e dos ACA nas misturas binárias, também quanto a variação do ponto de fusão ΔT e os valores obtidos para esses experimentos práticos foram correlacionados com pK_a e $\log P$, teóricos, dos ACA em estudo, além de realizar a avaliação do parâmetro π de Hansch a fim de justificar a interação visualizada por DSC e confirmada pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e difratometria de raios-X. Estas análises não apresentaram correlação quando comparadas ao número de hidroxilas ligadas ao anel benzênico e nem a posição destas nos ACA. Sendo necessário um maior número de variações estruturais para confirmar as hipóteses derivadas deste trabalho.

Os resultados obtidos pela espectroscopia de infravermelho para as misturas binárias confirmaram a existência de ligação por formação de ligações de hidrogênio entre a DEX e os ACA, verificadas através da diminuição da intensidade e da modificação do formato das bandas da DEX referentes às deformações axiais da ligação O-H para ligações de hidrogênio intramoleculares ($\sim 3360\text{ cm}^{-1}$), às deformações axiais da ligação C-H ($\sim 2900\text{ cm}^{-1}$), as deformações axiais das carbonilas (1700 cm^{-1} e 1660 cm^{-1}) e as deformações das ligações C-OH ($1130\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$).

A relação estrutura-propriedade de interação referente ao número de hidroxilas e a posição destas no anel benzênico dos ACA não se mostrou proporcional ao potencial de interação com a DEX.

Na avaliação do pK_a e $\log P$ em relação à variação do ponto de fusão da DEX e dos ACA nas misturas, foi possível estabelecer uma correlação positiva entre estas variáveis, não apresentando uma tendência de aumento ou diminuição dos valores de pK_a e $\log P$ dos ACA em relação ao aumento do potencial de interação da DEX.

Os cálculos de MM realizados neste trabalho para a DEX e os ACA não explicam as interações, uma vez que não tiveram capacidade discriminatória suficiente para os resultados gerados.

Foi desenvolvido um modelo matemático capaz de prever, aproximadamente, 70 % das interações entre a DEX e os ACAs no estado sólido, encontradas neste trabalho, através da correlação com o $\log P$ e a ΔT .

AFOUNA, M. I., IBRAHIM, E.A., KASSEM, A.E., EL-SHATTAWY, H.H. Stability Characterization of Long-acting ace Inhibitor Enalapril Maleate Physical Mixture with wide Variety of Tablet Excipients using Differential Scanning Calorimetry. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 3, n.3, p. 932-942, 2001. Disponível em <<http://www.aapspharmaceutica.com>>. Acesso em: 13.03.2007.

AFOUNA, M.I., FINCHER, T.K., IBRAHIM, E.A., KASSEM, A.E., REDDY, I.K. Effect of the Manufacturing Technique upon the Physicomechanical Properties and the in vitro Release of Enalapril Maleate Tablets. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 4, n. 4, p. 456-465, 2002. Disponível em <<http://www.aapspharmaceutica.com>>. Acesso em: 13.03.2007.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR. L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistema de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Premier, 2000.

ARAÚJO, A.A.S. **Análise térmica e determinação dos parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas e novas especialidades de zidovudina**. 225f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

ARMIJO, C.J.V. **Aplicação de métodos termo-analíticos e espectroscópicos na avaliação do comportamento do fármaco isoniazida frente a adjuvantes**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

AWAD, M.K.; HABEEB, M.M. Infrared Spectra and Molecular Orbital Studies of Hydrogen Bonded Complexes of 2-chloro-4-nitrobenzoic Acid. **Journal of Molecular Structure**, v. 378, n. 2, p. 103-110, 1996.

BECK, R.C.; GUTERRES, S.S.; FREDDO, R.J.; MICHALOWSKI, C.B.; BARCELLOS, I.; FUNCK, J.A. Nanoparticules Containing Dexamethasone: Physicochemical Properties and Anti-Inflammatory Activity. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 22, n. 1, p. 11-15, 2003.

BELYAKOVA, L.A.; VARVARIN, A.M.; LYASHENKO, D. YU.; KHORA, O.V.; ORANSKAYA, E.I. Complexation in a β -Cyclodextrin–Salicylic Acid System. **Colloid Journal**, v. 69, n. 5, p. 546–551, 2007.

BORGHETTI, G.S.; COSTA, I.M.; PETROVICK, P.R.; PEREIRA, V.P.; BASSANI, V.L. Characterization of Different Samples of Quercetin in Solid-state: Indication of Polymorphism Occurrence. **Pharmazie**, v. 61, p. 802-804, 2006.

BOTTOM, R. The Role of Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry in the Characterization Drug Molecule Exhibiting Polymorphic and Glass Forming Tendencies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 192, p. 47-53, 1999.

BOUMPAS, D.T., CHROUSOS, G.P., WILDER, R.L., CUPPS, T.R. e BALOW, J.E. Glucocorticoid Therapy for Immune-mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. **Annals of Internal Medicine**, v. 119, n. 12, p. 1198-1208, 1993.

BRANDÃO, F.O.; PETROVICK, P.R. Interações farmacêuticas e terapêuticas de adjuvantes mais comumente utilizados em farmácias magistrais em formas farmacêuticas de uso oral. **Caderno de farmácia**. v. 21, n. 2, p. 103-111, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Banco de dados sobre medicamentos. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/>>. Acesso em 17.04.2008.

BROWN, M.E. **Introduction to Thermal Analysis**. 1 ed. London: Chapman and Hall, 1988.

BROWN, M.E.; ANTUNES, E.M.; GLASS, B.D.; LEBETE, M. WALKER, R.B. DSC Screening of Potential Prochlorperazine-excipient Interactions in Preformulations Studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1317-1322, 2002.

BRUNI, G.; AMICI, L.; BERDENNI, V.; MARINI, A.; ORLANDI, A. Drug-excipient Compatibility Studies – Search of Interaction Indicators. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 561-573, 2002.

BUDAVARI, S. (Ed.) **The Merck Index**. 12th ed. White House Station: Merck, 1996.

BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations. **Pharmaceutical Review**, v. 12, n. 7, p. 945-954, 1995.

CARVALHO, J.C.T.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E.P. Compostos fenólicos simples e heterosídeos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (Org.) **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre: EDUFRGS; Florianópolis: EDUFSC, 2004. p. 519-535.

CHENG, Z.; REN, J.; LI, Y.; CHANG, W.; CHEN, Z. Study on the Multiple Mechanisms Underlying the Reaction between Hydroxyl Radical and Phenolic Compounds by Qualitative Structure and Activity Relationship. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 12, p. 4067-4073, 2002.

CHROUSOS, G.P. The Hypothalamic–pituitary–adrenal Axis and Immune-mediated Inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 332, p.1351–1362, 1995.

CLAS, S.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential Scanning Calorimetry: Applications in Drug Development. **Pharmaceutical Science & Tecnology Today**. v. 2, n. 8, p. 311-320, 1999.

COHEN, E.M. Dexamethasone. In: FLOREY, A. (Ed.) **Analytical Profiles of Drug Substances**. San Diego: Academic, 1973. v. 2, p. 163-197.

COHEN, N.C.; BLANEY, J.M.; HUMBLET, C.; GUND, P.; BARRY, D.C. Molecular Modeling Software and Methods for Medicinal chemistry. **Journal Medicinal Chemistry**, 1990, 33, 883-894.

COSTA, I.M. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

DEF 2006/07. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas**, 30^a ed. Rio de Janeiro: Científicas, 2006.

DE SANT'ANNA, C.M.R.; DE ALENCASTRO, R.B.; BARREIRO, E. J., Toward a Platelet-activating Pseudoreceptor: Semiempirical Modeling of Cation and Hydrogen Bond Interactions in Agonist Binding. **Journal of Molecular Structure** v. 429, p. 217-227, 1998.

DE SOUZA, T.P. Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspensão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae). Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

EINMAHL, S.; ZIGNANI, M.; VAREGIO, E.; HELLER, J.; VEUTHEY, J. L.; TABATABAY, C.; GURNY, R. Concomitant and Controlled Release of Dexamethasone and 5-Fluorouracil from Poly (Ortho Ester). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 185, n. 2, p. 189-198, 1999.

ESTRADA, E.; GONZALEZ, H. What are the Limits of Applicability for Graph Theoretic Descriptors in QSPR/QSAR? Modeling Dipole Moments of Aromatic Compounds with TOPS-MODE Descriptors. **Journal of Chemical Information and Computer Science**, v. 43, p. 75-84, 2003.

FIGESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.J.; KAMG, J. J. (Ed.) **Teoria e prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1, p. 295-339.

FIFIELD, F.W.; KEALEY, D. **Principles and Practice of Analytical Chemistry**. 4 ed., Glasgow: Chapman & Hall, 1995. cap 11, p. 475-503.

FLORENCE, A.T.; ATWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**. 3 ed. Bristol, London: Macmillan, 1998.

FRANCO, C. **Associação do coumestrol com beta-ciclodextrina: caracterização e avaliação da penetração cutânea**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

FÜHRER, C. Interparticulate Attraction Mechanisms. In: ALDERBORN, G.; NYSTRÖM, C. (Ed.). **Pharmaceutical Powder Compaction Technology**. New York: Marcel Dekker, 1996. p. 1-15.

GILMAN, A.G.; RALL, T.W.; NIES, A.S.; TAYLOR, P. (Ed.). **Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica**. 10^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

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

HANSCH, C.; LEO, A. **Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology**. Washington: ACS, 1995. v. 2, p. 398-402.

HANSCH, C.; FUJITA, T. *p*- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1616-1626, Disponível em <http://pubs3.acs.org/acs/journals/doilookup?in_doi=10.1021/ja01062a035> DOI: 10.1021/ja01062a035. Acesso em 21.01.2008.

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

HICKEY, T.; KREUTZER, D.; BURGESS, D.J.; MOUSSY, F. Dexamethasone/PLGA Microspheres for Continuous Delivery of an Anti-Inflammatory Drug for Implantable Medical Devices. **Biomaterials**, v. 23, n.7, p. 1649-1656, 2002.

HOCHHAUS, G.; BARTH, J.; AL-FAYOUMI, S.; SUAREZ, S.; DERENDORF, H.; HOCHHAUS, R.; MOLLMANN, H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexamethasone Sodium-m-sulfobenzoate (DS) after Intravenous and Intramuscular Administration: a Comparison with Dexamethasone Phosphate (DP). **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, p. 425-434, 2001.

HOEPFNER, E.-M.; RENG, A.; SCHMIDT, P.C. (Ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients**. 5 ed. Aulendorf: Cantor, 2002. v. 2, p. 1737-1742.

IONASHIRO, M. GIOLITO, I. **Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica**. Disponível em <www.abratec.com.br>. Acesso em: 23.10.2007.

JOSHI, B.V.; PATIL, V.B.; POKHARKAR, V.B. Compatibility Studies Between Carbamazepine and Tablet Excipients using Thermal and Non-thermal Methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2002, v. 28, n. 6, p. 687-694.

KOPELMAN, S.H.; AUGSBURGER, L.L. Excipient Compatibility Study of *Hypericum perforatum* Extract (St. John's Wort) using Similarity Metrics to Track Phytochemical Profile Changes. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 237, p. 35-46, 2002.

KOROLKOVAS, A.; DE FRANÇA, F.F.A.C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001-2002.

KUBINYI, H.; QSAR: **Hansch Analysis and Related Approaches**. Weinheim: VCH, 1993. v. 1, p. 6-13.

KUBINYI, H. Strategies and Recent Technologies in Drug Discovery, **Pharmazie**, v. 50, p. 647-662, 1995.

LAMBI, J.N.; NSEHYUKS, A.T.; EGBEWATT, N.; CAFFERATA, L.F.R.; ARVIA, A.J. Synthesis, Spectral Properties and Thermal Behaviour of Zinc(II) Acetylsalicylate. **Thermochimica Acta**, v. 398, p. 145-51, 2003.

LIN, S.H.; CHENG, C.L.; PERNG, R.I. Solid State Interaction Studies of Drugs – Polymers (II): Warfarin – Eudragit E, RL or S Resins. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, p. 313-322, 1994.

LONGHINI, R. **Avaliação de interações do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em formas farmacêuticas sólidas**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

McLEOD, A.D.; FRIEND, D.R.; TOZER, T.N. Synthesis and Chemical Stability of Glucocorticoid-Dextran Esters: Potential Prodrugs for Colon-Specific Delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 92, p. 105-114, 1993.

MAGER, J.; MONTGOMERY, N.D.; DE VILLENA, F.P.; MAGNUSON, T. Genome Imprinting Regulated by the Mouse Polycomb Group Protein Eed. **Nature Genetics**, v. 33, p. 502–507, 2003.

MARTINDALE: **The Extra Pharmacopoeia**. 31. ed., New York: Marcel Dekker, 1996. p. 389.

MOHAMMED-ZIEGLER, I.; BILLES, F. Vibrational Spectroscopic Calculations on Pyrogallol and Gallic Acid. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 618, p. 259-265, 2002.

MONDAL, S.; MUKHERJEE, M.; PAUL, T.; MUKHERJEE, D. Synthesis, Spectroscopic and Crystallographic Studies of (1RS,2SR)-1-(2-carboxy-4-methyl-5-methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-cyclopentane-2-carboxylic Acid: Supramolecular Framework built from O—H \cdots O and C—H \cdots O Hydrogen Bonds. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 219, p. 456-460, 2004.

MONTGOMERY, D.C. **Design and Analysis of Experiments**. 5 ed. New York: John Wiley, 2001.

MORA, P.C.; CIRRI, M.; MURA, P. Differential Scanning Calorimetry as a Screening Technique in Compatibility Studies of DHEA Extended Release Formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 42, p. 3-10, 2006.

MORAES, R.H. de **Avaliação do comportamento de flavonas e flavonóis frente à celulose microcristalina em estado sólido**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

MURA, P.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Utilization of Differential Scanning Calorimetry as a Screening Technique to Determine the Compatibility of Ketoprofen with Excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 119, p. 71-79, 1995.

MURA, P.; FAUCCI, M.T.; MANDERIOLI, A.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal Analysis as a Screening Technique in Preformulation Studies of Picotamide Solid Dosage Forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 8, p. 747-756, 1998.

NETZ, P.A.; ORTEGA, G.G. **Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas**. Artmed: Porto Alegre: 2002;

OCHOA, M.D.V.; ALEGRE, M.E.G.; DURAN, J.T. Preformulación. In: VILA JATO, J.L. (Ed.) **Tecnología farmacêutica**. Madrid: Síntesis, 2001. v. 1, p. 27-73.

PARFITT, K., SWEETMAN, S.C., BLAKE, P. S.; PARSONS, A.V. Corticosteroids. In: K. PARFITT (Ed.) **Martindale - The Complete Drug Reference**. 32 ed., London: Pharmaceutical, 1999. p. 1010-1051.

PETROVICK, P.R. **Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Lösungsvermittler**. 1982. Tese (Doutorado em Ciências Naturais- Farmácia) - Institut für Pharmazeutische Chemie, Westfälische-Wilhelms Universität, Münster-Alemanha. 1982.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and Functionality of Excipients. **II Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.

PINHO, J.J.R.G. **Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica**. 1999. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

POSE-VILARNOVO, B.; PERDOMO-LOPEZ, I.; ECHEZARRETA-LOPEZ, M.; SCHROTH-PARDO, P.; ESTRADA, E.; TORRES-LABANDEIRA, J.J. Improvement of Water Solubility of Sulfamethizole through its Complexation with β - and Hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Characterization of the Interaction in Solution and in Solid State. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 13, p. 325-331, 2001.

RAJALAKSMI, D.; NARASIMHAN, S. Food Antioxidants: Sources and Methods of Evaluation. In: MADHAVI, D.L.; DESHPANDE, S.S.; SALUNKHE, D.K. (Ed.) **Food Antioxidants – Technological, Toxicological and Health Perspectives**. New York: Marcel Dekker, 1995. p. 65-157.

RCSB - Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. An Information Portal to Biological Macromolecular Structures. Disponível em <<http://www.rcsb.org/pdb/smartSubquery.do?smartSearchSubtype=TreeQuery&t=6&n=4883>>. Acesso em 05.07.2006.

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

ROHDEWALD, H.; MÖLLMANN, S.P.; BARTH, R.H.; REHDER, S.; DERENDORF, P. Pharmacokinetics of Dexamethasone and its Phosphate Ester. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, 8(3):205–12, 1987.

SANT'ANNA, C.M.R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, 2002, v. 25, p. 505-512.

SCHNEITER, P.; TAPPY, L. Kinetics of Dexamethasone-induced Alterations of Glucose Metabolism in Health Humans. **American Journal of Physiology**, v. 275, p. E806-E813, 1998.

SCHWINGEL, L.C. **Associação da 3-O-metilquercetina com β -ciclodextrina: avaliação da complexação e penetração cutânea**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

SEVERINO C.; BRIZZI P.; SOLINAS A.; SECCHI G.; MAIOLI M.; TONOLO G. Low-dose Dexamethasone in the Rat: a Model to Study Insulin Resistance. **American Journal of Physiology**, v. 283, p. E367-E373, 2002.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. **Identificação espectroscópica dos compostos orgânicos**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998.

SINGHAL, R.; NAGPAL, A.; MATHUR, G. Study of Ethyl Cellulose-Benzoic Acid Interactions in Matrices for Controlled Drug Release by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 1999, v. 9, p. 1418-29.

SIQUEIRA, A.B.; IONASHIRO, E.Y.; CARVALHO, C.T.; BANNACH, G.; RODRIGUES, E.C.; IONASHIRO, M. Synthesis, Characterization and Thermal Behaviour of Solid-state Compounds of Benzoates with some Bivalent Transition Metal Ions. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 318-322, 2007.

SOUZA, F.S.; MACEDO, R.O.; VERAS, J.W.E. Studies of Cimetidine Pre-formulated and Tablets for TG and DSC Coupled to the Photovisual System. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 99-106, 2002.

STULZER, H.K.; RODRIGUES, P.O.; CARDOSO, T.M.; MATOS, J.S.R.; SILVA, M.A.S. Compatibility Studies between Captopril and Pharmaceutical Excipients used in Tablets Formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2008, v. 91, p. 323-328.

TAVARES, L.C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.

TESAŔOVÁ, E.; GILAR, M.; HOBZA, P.M.; KABELÁÈ, Z.; DEYL, E.; SMOLKOVÁ-KEULEMANSOVÁ, J. *o*-Phthaldialdehyde Derivatization of Histidine: Stoichiometry, Stability and Reaction Mechanism. **Journal of High Resolution Chromatography**, 1995, v. 2, p. 597-612.

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. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, n. 5, p. 949-55, 2005.

USP-NF: United States Pharmacopeia and National Formulary. 29 ed. United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2002.

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

VELASQUEZ ARMIJO, C.V.; COSTA, I.M.; LONGHINI, R.; PETZHOLD, C.L.; PETROVICK, P.R. Métodos termo-analíticos e suas aplicações nas ciências farmacêuticas. **Caderno de Farmácia**, v. 20, n. 1, p. 29-47, 2004.

VERLI, H.; ALBUQUERQUE, M.G.; DE ALENCASTRO, R.B.; BARREIRO, E.J. Local Intersection Volume: a new 3D Descriptor applied to Develop a 3D-QSAR Pharmacophore Model for Benzodiazepine Receptor Ligands. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, p. 219-229, 2002.

VERLI, H.; GUIMARÃES, J.A. Molecular Dynamics Simulation of a Decasaccharide Fragment of Heparin in Aqueous Solution. **Carbohydrate Research**, v. 339, p. 281-290, 2004.

VILA JATO, J.L. **Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas**. Madrid: Síntesis, 2001. v. 1-2.

VISSER, M.J.; VEER, V.D.; POSTMA, D.S.; ARENDS, L.R.; DE VRIES, T.W.; BRAND, P.L.P.; DUIVERMAN, E.J. Side-effects of Fluticasone in Asthmatic

Children: no Effects after Dose Reduction. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 24, p. 420-425, 2004.

WADKE, D.A.; SERAJUDDIN, A.T.M.; JACOBSON, H. Preformulation Testing. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L. SCHWARTZ, J.B. (Ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tables**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v. 1. p. 1-73.

WANASUNDARA, U.; AMAROWICZ, R.; SHAHIDI, F. Isolation and Identification of an Antioxidative Component in Canola. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 42, n. 6, p. 1285-1290, 1994.

WANG, M. The Role of Glucocorticoid Action in the Pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutrition and Metabolism**, v. 2, n. 3, p. 1-14, 2005.

WELLS, J. **Pharmaceutical Preformulation**. Chichester: Ellis Horwood, New York: John Willey, 1988.

WELLS, J.I. Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances. In: AULTON, M.E. (Ed.) **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**. 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002. p. 114-138.

WENDLANDT, W.W. **Thermal Analysis**. 3 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986. p. 814.

WEST, A.R. **Solid State Chemistry and its Applications**. Chichester: John Wiley & Sons, 1984. p. 734.

WILLARD, H.H.; MERRITT Jr., L.L.; DEAN, J.A.; SETTLE Jr., F.A. **Instrumental Methods of Analysis**. Belmont: Wadsworth, 1981. p. 108-781.

YAN, C.; LI, X.; XIU, Z.; HAO, C. A Quantum-mechanical Study on the Complexation of β -cyclodextrin with Quercetin. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 764, p. 95-100, 2006.

Tabela 1A. Parâmetros calorimétricos dos eventos térmicos da fusão da dexametasona (DEX), dos ácidos carboxílicos aromáticos (ACA) e das suas misturas físicas binárias equiponderais obtidos por DSC

ANALITOS	EVENTO TÉRMICO					
	T_{onset} (° C)	T_{max} (° C)	ΔH (kJ/mol)	T_{onset} (° C)	T_{max} (° C)	ΔH (kJ/mol)
SUBSTÂNCIAS ISOLADAS						
Dexametasona	250,03	253,94	28,10			
Ácido benzóico	123,46	124,33	16,55			
Ácido salicílico	160,79	160,02	20,74			
Ácido 4-hidróxi-benzóico	213,76	215,76	30,74			
Ácido 2,4-diidroxi-benzóico	231,47	232,77	76,19			
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	228,49	231,66	71,78			
Ácido gálico	264,44	266,81	63,89			
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	134,17	132,56	30,01			
Ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	130,18	131,70	23,36			
Ácido isoftálico	304,52	331,42	88,97			
MISTURAS BINÁRIAS DEX + ACA						
Ácido benzóico	222,47	234,11	- 2,12	121,56	124,33	- 10,85
Ácido salicílico	162,58	168,57	- 5,26	148,70	153,54	- 18,13
Ácido 4-hidróxi-benzóico	186,17	191,85	- 21,35	186,17	191,85	- 21,35
Ácido 2,4-diidroxi-benzóico	192,51	201,11	-64,65	192,51	201,11	- 64,65
Ácido 2,3,4-triidróxi-benzóico	205,45	214,74	- 62,68	205,45	214,74	- 62,68
Ácido gálico	222,97	229,06	- 20,84	222,97	229,06	- 20,84
Ácido 3-hidróxi-fenilacético	177,71	217,38	- 18,92	123,85	130,86	- 25,41
Ácido 3,4-diidroxi-fenilacético	122,79	128,72	- 19,71	122,79	128,72	- 19,71
Ácido isoftálico	242,10	249,16	- 7,43	310,71	342,53	- 57,61

