

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

**Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**

**Dissertação de mestrado**

Iguatinã de Melo Costa

Porto alegre, 2005

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

**Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**

Dissertação apresentada por **Iguatinã  
de Melo Costa** para obtenção do GRAU  
DE MESTRE em Ciências  
Farmacêuticas

Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 18 de março de 2005, perante Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Helder FerreiraTeixeira  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CATÁLOGO NA PUBLICAÇÃO

C837e

Costa, Iguatinã de Melo

Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina / Iguatinã de Melo Costa – Porto Alegre: UFRGS, 2005. – 192 p.: il., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Quercetina. 2. Adjuvantes. 3. Calorimetria Diferencial de Varredura. 4. Análise Termogravimétrica. 5. Análise Térmica. 6. Interação Fármaco-Adjuvante. 7. Secagem por Aspersão. 8. Tecnologia Farmacêutica. i. Petrovick, Pedro Ros. II. Título.

CDU: 615.453/.454

Bibliotecárias Responsáveis:

Heloísa do Canto Canabarro, CRB 10/1036

Margarida Maria C. F. Ferreira, CRB 10/480

“I did the right thing, didn't I? It all worked out in the end.’

‘In the end? Nothing ends, Adrian. Nothing ever ends.’”

Alan Moore, *Watchmen*.

Esta Dissertação foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica, do Laboratório de Química Farmacêutica e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), com recursos financeiros advindos do Laboratório de Desenvolvimento Galênico (Projeto FAURGS/FAR/Laboratório Galênico, 1357-9) e da FAPERGS (Projeto “Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Formas Farmacêuticas Sólidas, 98/1664.2).

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, pelo voto de confiança, encorajamento, ensinamentos e pelo exemplo do que é ser um autêntico farmacêutico.

Aos professores, George Ortega, por me estimular a perder o medo da matemática, Valquiria Bassani, Helder Teixeira e Paulo Mayorga, pelos conselhos sempre oportunos e pelo incentivo constante.

Aos meus colegas do Laboratório de Desenvolvimento Galênico, que me auxiliaram no início, meio e fim desta Jornada: Ana Paula, Angélica, Bárbara, Cabral, Claudia Webber, Clarissa, Cristián, Daniel, Elias, Francilene, Gizele, Greice, Gustavo Petrovick, Gustavo Borré, Lisias, Luana, Maria, Mariana Meurer, Mariana Petry, Maribete, Paula, Rafael, Renata, Samanta, Simone, Tatiane, Thiago e Vinícius. É um privilégio conhecer pessoas tão brilhantes.

Às minhas colegas e amigas Scheila, a grande incentivadora para eu regressar ao meio acadêmico, Marjo, Neusa e Roseli, cujo apoio e compreensão nunca faltaram.

À minha mãe, Maria Elisabete, meu irmão Iguatemi e minha irmã Ângela, pelo apoio incondicional e exemplo de vontade e determinação, não importando a dificuldade encontrada.

À minha esposa Roberta e meu filho Arthur, meus grandes amores, a simples existência de vocês é o meu maior estímulo.

Aos colegas e professores do Curso de Pós-Graduação, pelo auxílio, convívio e a troca de experiências.

Aos meus tios Manoel e Luísa, e minha prima Karina, pela acolhida e grande apoio em Porto Alegre, sem os quais, certamente eu não teria chegado aonde cheguei.

Aos Srs. Alan Moore e Carl Barks, pelo auxílio onde todo o aprendizado começa: na leitura.

## SUMÁRIO

Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Figuras.....	xxi
Lista de Anexos.....	xxix
Resumo.....	xxxii
Abstract.....	xxxiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Relevância do tema.....	3
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 Objetivo Geral.....	7
2.2 Objetivos específicos.....	7
3 REVISÃO NA LITERATURA.....	9
3.1 Quercetina.....	11
3.2 Estudos de pré-formulação e utilização de métodos termoanalíticos.....	19
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1 Materiais.....	29
4.1.1 Matérias-primas.....	29
4.1.1.1 Quercetina.....	29
4.1.1.2 Adjuvantes tecnológicos.....	29
4.1.2 Reagentes, soluções e substâncias-referência.....	29
4.1.2.1 Reagentes e soluções.....	29
4.1.3 Equipamentos.....	31
4.2 Métodos.....	32
4.2.1 Caracterização da quercetina referência e da quercetina amostra.....	32

4.2.1.1 Métodos de identificação.....	32
4.2.1.1.1 Espectroscopia no ultravioleta.....	32
4.2.1.1.2 Espectroscopia no infravermelho.....	33
4.2.1.1.3 Cromatografia líquida de alta eficiência.....	33
4.2.1.2 Determinação da pureza.....	34
4.2.1.2.1 Determinação de perda por dessecação.....	34
4.2.1.2.2 Cromatografia líquida de alta eficiência.....	34
4.2.1.3. Métodos quantitativos.....	34
4.2.1.3.1 Espectroscopia no ultravioleta.....	34
4.2.2 Caracterização dos adjuvantes.....	35
4.2.2.1 Ácido esteárico.....	35
4.2.2.1.1 Índice de acidez.....	35
4.2.2.1.2 Parafina e outras substâncias não saponificáveis.....	35
4.2.2.1.3 Índice de saponificação.....	35
4.2.2.2 Álcool estearílico.....	36
4.2.2.2.1 Ácidos graxos livres.....	36
4.2.2.3 Celulose microcristalina.....	36
4.2.2.3.1 Determinação do pH.....	36
4.2.2.3.2 Perda por dessecação.....	37
4.2.2.3.3 Identificação.....	37
4.2.2.4 Croscarmelose sódica.....	37
4.2.2.4.1 Determinação do pH.....	37
4.2.2.4.2 Identificação.....	37
4.2.2.4.3. Perda por dessecação.....	37



4.2.2.5 Dióxido de silício coloidal.....	38
4.2.2.5.1 Determinação do pH.....	38
4.2.2.5.2 Perda por dessecação.....	38
4.2.2.6 Estearato de magnésio.....	38
4.2.2.6.1 Perda por dessecação.....	38
4.2.2.6.2 Determinação do pH.....	38
4.2.2.6.3 Acidez ou alcalinidade.....	38
4.2.2.7 Lactose.....	38
4.2.2.7.1 Perda por dessecação.....	38
4.2.2.7.2 Determinação do pH.....	39
4.2.2.7.3 Acidez e alcalinidade.....	39
4.2.2.7.4 Identificação.....	39
4.2.2.8 Manitol.....	39
4.2.2.8.1 Perda por dessecação.....	39
4.2.2.8.2 Determinação da acidez.....	39
4.2.2.8.3 Açúcares redutores.....	39
4.2.2.9 Monoestearato de glicerila.....	40
4.2.2.9.1 Índice de saponificação.....	40
4.2.2.10 Polissorbato 80.....	40
4.2.2.10.1 Identificação.....	40
4.2.2.11 Povidona.....	40
4.2.2.11.1 Identificação.....	40
4.2.2.11.2 Determinação do pH.....	40
4.2.2.11.3 Perda por dessecação.....	41

4.2.2.12 Propilenoglicol.....	41
4.2.2.12.1 Identificação.....	41
4.2.2.12.2 Acidez.....	41
4.2.2.13 Talco.....	41
4.2.2.13.1 Determinação do pH.....	41
4.2.2.13.2 Perda por dessecação.....	41
4.2.2.13.3 Ferro solúvel.....	41
4.2.2.14 Vaselina sólida.....	42
4.2.2.14.1 Alcalinidade.....	42
4.2.2.14.2 Acidez.....	42
4.2.2.14.3 Resíduo de ignição.....	42
4.3 Preparação das misturas binárias.....	42
4.4 Obtenção de produtos secos por aspersão com dispersões de quercetina.....	44
4.5 Espectroscopia no infravermelho.....	45
4.5.1 Quercetina.....	45
4.5.2 Adjuvantes tecnológicos.....	45
4.5.3 Misturas binárias.....	45
4.6 Calorimetria exploratória diferencial.....	46
4.7 Termogravimetria.....	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
5.1 Caracterização da quercetina referência e da quercetina amostra.....	49
5.2 Caracterização dos adjuvantes.....	60
5.2.1 Ácido Esteárico.....	60

5.2.2 Álcool estearílico.....	62
5.2.3 Celulose Microcristalina.....	63
5.2.4 Croscarmelose sódica.....	65
5.2.5 Dióxido de silício coloidal.....	67
5.2.6 Estearato de magnésio.....	69
5.2.7 Lactose.....	70
5.2.8 Manitol.....	72
5.2.9 Monoestearato de glicerila.....	74
5.2.10 Polissorbato 80.....	75
5.2.11 Povidona.....	77
5.2.12 Propilenoglicol.....	78
5.2.13 Talco.....	79
5.2.14 Vaselina sólida.....	81
5.3 Avaliação do comportamento térmico das substâncias estudadas.....	82
5.3.1 Quercetina.....	83
5.3.2 Adjuvantes tecnológicos.....	89
5.3.2.1 Ácido esteárico.....	90
5.3.2.2 Álcool estearílico.....	92
5.3.2.3 Celulose microcristalina.....	94
5.3.2.4 Croscarmelose sódica.....	97
5.3.2.5 Dióxido de silício coloidal.....	98
5.2.3.6 Estearato de magnésio.....	99
5.2.3.7 Lactose.....	101
5.3.2.8 Manitol.....	104

5.2.3.9 Monoestearato de glicerila.....	108
5.3.2.10 Povidona.....	109
5.3.2.11 Talco.....	111
5.4 Avaliação de interações em misturas binárias de quercetina e adjuvantes tecnológicos.....	112
5.4.1 Ácido esteárico.....	112
5.4.2 Álcool estearílico.....	115
5.4.3 Celulose microcristalina.....	118
5.4.4 Croscarmelose sódica.....	121
5.4.5 Dióxido de silício coloidal.....	124
5.4.6 Estearato de magnésio.....	127
5.4.7 Lactose.....	131
5.4.8 Manitol.....	135
5.4.9 Monoestearato de glicerila.....	138
5.4.10 Povidona.....	141
5.4.11 Talco.....	144
5.4.12 Demais adjuvantes.....	146
5.5 Avaliação dos produtos secos por aspensão com suspensões de quercetina.....	150
6 CONCLUSÕES.....	161
7 REFERÊNCIAS.....	165
8 ANEXOS.....	183
9 BIOGRAFIA.....	189

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Proporções ponderais das misturas binárias utilizadas para o estudo de interações entre a quercetina e adjuvantes tecnológicos.....	43
Tabela 2: Composição das dispersões contendo quercetina para obtenção dos produtos secos por aspersão.....	44
Tabela 3: Comparação dos desvios dos comprimentos de onda máximos das substâncias analisadas dissolvidas em metanol, após adição de $AlCl_3$ e hidrólise com HCl , e comparação do desvio das substâncias dissolvidas em metanol e após hidrólise com HCl.....	51
Tabela 4: Desvios das absorções nos comprimentos de onda máximos das substâncias analisadas dissolvidas me metanol, após a adição de $AlCl_3$ e hidrólise com HCl, e comparação do desvio das absorções da substâncias dissolvidas em metanol e após a hidrólise com HCl .....	51
Tabela 5: Comparação dos dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência para a quercetina referência e quercetina amostra.....	55
Tabela 6: Análise estatística (ANOVA) dos dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência.....	55
Tabela 7: Resultados obtidos através do ensaio de perda por dessecação para a quercetina referência e quercetina amostra.....	57
Tabela 8: Comparação entre as curvas analíticas obtidas com quercetina referência e quercetina amostra.....	59
Tabela 9: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do ácido esteárico.....	61
Tabela 10: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da celulose microcristalina.....	64

Tabela 11: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da croscarmelose sódica.....	66
Tabela 12: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do dióxido de silício coloidal.....	68
Tabela 13: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do estearato de magnésio.....	69
Tabela 14: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da lactose.....	71
Tabela 15: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do manitol.....	73
Tabela 16: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da povidona.....	77
Tabela 17: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do talco.....	80
Tabela 18: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da vaselina sólida.....	81
Tabela 19: Parâmetros térmicos observados para a quercetina referência e quercetina amostra obtidos por DSC.....	84
Tabela 20: Parâmetros térmicos observados em dois aquecimentos para a quercetina amostra obtidos por DSC.....	87
Tabela 21: Parâmetros térmicos observados para o ácido esteárico obtidos por DSC.....	91
Tabela 22: Parâmetros térmicos observados para o álcool estearílico obtidos por DSC.....	93

Tabela 23: Parâmetros térmicos observados para a celulose microcristalina obtidos por DSC.....	95
Tabela 24: Parâmetros térmicos observados para a croscarmelose sódica obtidos por DSC.....	97
Tabela 25: Parâmetros térmicos observados para o estearato de magnésio obtidos por DSC.....	100
Tabela 26: Parâmetros térmicos observados para a lactose obtidos por DSC.....	102
Tabela 27: Parâmetros térmicos observados para o manitol obtidos por DSC.....	105
Tabela 28: Parâmetros térmicos observados para a transição polimórfica do manitol, da forma $\delta$ para a forma $\beta$ , obtidos por DSC.....	107
Tabela 29: Parâmetros térmicos observados para o monoestearato de glicerila obtidos por DSC.....	108
Tabela 30: Parâmetros térmicos observados para a povidona obtidos por DSC.....	110
Tabela 31: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e ácido esteárico e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	113
Tabela 32: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e álcool estearílico e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	116
Tabela 33: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e celulose microcristalina e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	119

Tabela 34: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e croscarmelose sódica e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	122
Tabela 35: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e dióxido de silício coloidal e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	125
Tabela 36: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e estearato de magnésio e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	128
Tabela 37: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e lactose e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	132
Tabela 38: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e manitol e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	136
Tabela 39: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e monoestearato de glicerila e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	140
Tabela 40: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e povidona e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual.....	142
Tabela 41: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra e talco e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais e usual .....	145
Tabela 42: Comparação entre os parâmetros térmicos obtidos por DSC para quercetina referência, quercetina amostra, produto seco por aspersão contendo quercetina e produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal.....	153



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da quercetina.....	11
Figura 2: Espectro na região do ultravioleta e do visível da quercetina referênciã: solução metanólica, complexada com AlCl <sub>3</sub> e após hidrólise com HCl.....	50
Figura 3: Espectro na região do ultravioleta e do visível da quercetina amostra: solução metanólica, complexada com AlCl <sub>3</sub> , e após hidrólise com HCl.....	50
Figura 4: Espectro na região do infravermelho da quercetina referênciã.....	53
Figura 5: Espectro na região do infravermelho da quercetina amostra.....	53
Figura 6: Cromatograma da quercetina referênciã.....	54
Figura 7: Cromatograma da quercetina amostra.....	54
Figura 8: Curva analítica da quercetina referênciã em metanol em 255 nm....	58
Figura 9: Curva analítica da quercetina amostra em metanol em 255 nm....	59
Figura 10: Espectro na região do infravermelho do ácido esteárico.....	62
Figura 11: Espectro na região do infravermelho do álcool estearílico.....	63
Figura 12: Espectro na região do infravermelho da celulose microcristalina...	65
Figura 13: Espectro na região do infravermelho da croscarmelose sódica.....	67
Figura 14: Espectro na região do infravermelho do dióxido de silício coloidal.	68
Figura 15: Espectro na região do infravermelho do estearato de magnésio....	70
Figura 16: Espectro na região do infravermelho da lactose.....	72
Figura 17: Espectro na região do infravermelho do manitol.....	74
Figura 18: Espectro na região do infravermelho do monoestearato de glicerila.....	75
Figura 19: Espectro na região do infravermelho do polissorbato 80.....	76

Figura 20: Espectro na região do infravermelho da povidona.....	78
Figura 21: Espectro na região do infravermelho do propilenoglicol.....	79
Figura 22: Espectro na região do infravermelho do talco.....	80
Figura 23: Espectro na região do infravermelho da vaselina sólida.....	82
Figura 24: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para quercetina referência e quercetina amostra.....	84
Figura 25: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para quercetina amostra: primeiro e segundo aquecimentos.....	87
Figura 26: Curva termogravimétrica da quercetina amostra, em comparação com a curva obtida por DSC.....	88
Figura 27: Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido esteárico.....	91
Figura 28: Curva de aquecimento obtida por DSC para o álcool estearílico....	93
Figura 29: Curva de aquecimento obtida por DSC para celulose microcristalina.....	94
Figura 30: Curva termogravimétrica da celulose microcristalina, em comparação com a curva obtida por DSC.....	96
Figura 31: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a croscarmelose sódica: primeiro e segundo aquecimentos.....	97
Figura 32: Curva de aquecimento obtida por DSC para o dióxido de silício coloidal.....	98
Figura 33: Curva de aquecimento obtida por DSC para o Estearato de magnésio.....	99
Figura 34: Curva termogravimétrica do estearato de magnésio, em comparação com a curva obtida por DSC.....	101
Figura 35: Curva de aquecimento obtida por DSC para a lactose.....	102
Figura 36: Curva termogravimétrica da lactose, em comparação com a curva obtida por DSC.....	103
Figura 37: Curva de aquecimento obtida por DSC para o manitol.....	104
Figura 38: Curva termogravimétrica do manitol em comparação com a curva obtida por DSC.....	106

Figura 39: Detalhe da curva de aquecimento do manitol, mostrando a endoterma de transição polimórfica do manitol, da forma $\delta$ para a forma $\beta$ .....	107
Figura 40: Curva de aquecimento obtida por DSC para o monoestearato de glicerila.....	108
Figura 41: Curvas de aquecimento até 250 °C obtidas por DSC para a povidona: primeiro e segundo aquecimentos.....	109
Figura 42: Curva de aquecimento até 350 °C obtida por DSC para a povidona.....	110
Figura 43: Curva de aquecimento obtida por DSC para o talco.....	111
Figura 44: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e o ácido esteárico, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 97:3.....	113
Figura 45: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, ácido esteárico e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 97:3.....	115
Figura 46: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e o álcool estearílico, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 85:15.....	116
Figura 47: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, álcool estearílico e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 85:15.....	117
Figura 48: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e a celulose microcristalina, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 70:30.....	118
Figura 49: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, celulose microcristalina e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 70:30.....	121

Figura 50: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e a croscarmelose sódica, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 98:2.....	122
Figura 51: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, croscarmelose sódica e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 98:2.....	124
Figura 52: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e o dióxido de silício coloidal, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 97:3.....	125
Figura 53: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, dióxido de silício coloidal e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 97:3.....	127
Figura 54: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e o estearato de magnésio, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 95:5.....	128
Figura 55: Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para a quercetina, estearato de magnésio e sua mistura em proporção ponderal 1:1.....	129
Figura 56: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, estearato de magnésio e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 95:5.....	131
Figura 57: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina e a lactose, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 60:40.....	132
Figura 58: Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para a quercetina , lactose e sua mistura em proporção ponderal 1:1.....	133
Figura 59: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, lactose e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 60:40.....	134

Figura 60: Curva de aquecimento obtida por DSC para a quercetina e o manitol, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 60:40.....	135
Figura 61: Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para a quercetina, manitol e sua mistura em proporção ponderal 1:1.....	137
Figura 62: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, manitol e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 60:40.....	138
Figura 63 Curva de aquecimento obtida por DSC para a quercetina e o monoestearato de glicerila, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 93:7.....	139
Figura 64: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, monoestearato de glicerila e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 93:7.....	141
Figura 65: Curva de aquecimento obtida por DSC para a quercetina e a povidona, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 95:5.....	142
Figura 66: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, povidona e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 95:5.....	144
Figura 67: Curva de aquecimento obtida por DSC para a quercetina e o talco, assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 90:10.....	145
Figura 68: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, talco e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 90:10.....	146
Figura 69: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, polissorbato 80 e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 99:1.....	147

Figura 70: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, propilenoglicol e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 80:20.....	148
Figura 71: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, vaselina sólida e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 85:15.....	149
Figura 72: Espectro na região do ultravioleta e do visível do produto seco por aspersão contendo quercetina, em comparação com o da quercetina amostra.....	151
Figura 73: Espectro na região do ultravioleta e do visível do produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal, em comparação com o da quercetina amostra.....	151
Figura 74: Comparação entre as curvas de aquecimento obtidas por DSC para quercetina referência, quercetina amostra, produto seco por aspersão contendo quercetina e produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal.....	153
Figura 75: Curva termogravimétrica do produto seco por aspersão contendo quercetina, em comparação com a curva obtida por DSC.....	155
Figura 76: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina e o produto seco por aspersão contendo quercetina.....	156
Figura 77: Curva termogravimétrica do produto seco por aspersão contendo quercetina e aerosil, em comparação com a curva obtida por DSC	157
Figura 78: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, dióxido de silício coloidal e produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal.....	159

## LISTA DE ANEXOS

Tabela TA1: Dados contidos no certificado de análise do controle de qualidade, informados pelo fornecedor da quercetina amostra.....	185
Tabela TA2: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a quercetina amostra.....	186
Tabela TA3: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a celulose microcristalina.....	186
Tabela TA4: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para o estearato de magnésio.....	186
Tabela TA5: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a lactose.....	186
Tabela TA6: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para o manitol.....	186
Tabela TA7: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de quercetina e estearato de magnésio na proporção ponderal 1:1.....	187
Tabela TA8: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de quercetina e lactose na proporção ponderal 1:1.....	187
Tabela TA9: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de quercetina e manitol na proporção ponderal 1:1.....	187
Tabela TA10: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a o produto seco por aspersão contendo quercetina.....	188
Tabela TA11: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a o produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal.....	188

## Resumo

As ferramentas termo-analíticas, tais como a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a análise termogravimétrica (TGA), são os métodos usualmente utilizados para a verificação preliminar acerca da existência de interações entre fármacos e adjuvantes. Neste trabalho, foram verificados a equivalência entre a quercetina, empregada como matéria-prima, e a quercetina referência, seus comportamentos térmicos e a possível existência de interações entre esta substância e adjuvantes tecnológicos usualmente empregados no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas. A evidência de interações foi investigada por análise de misturas físicas binárias sólidas da quercetina e o adjuvante. Os adjuvantes utilizados foram o ácido esteárico, álcool estearílico, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lactose, manitol, monoestearato de glicerila, polissorbato 80, povidona, propilenoglicol, talco e vaselina sólida. A influência do processo de secagem por aspersão sobre as características da quercetina isolada e em presença do adjuvante de secagem dióxido de silício coloidal também foi avaliada. Os perfis espectroscópicos e cromatográficos das duas amostras de quercetina foram sobreponíveis, enquanto que o comportamento térmico da quercetina matéria-prima, obtido por DSC, não se mostrou equivalente ao da referência, pressupondo diferentes forma de cristalização ou solvatação. Para as misturas físicas, apenas aquelas contendo estearato de magnésio e lactose apresentaram indícios de interação verificados por DSC e confirmados por TGA, mas não ratificados por espectroscopia no infravermelho. O processo de secagem por aspersão modificou o perfil térmico da quercetina, enquanto o produto seco por aspersão contendo adjuvante de secagem apresentou resultados semelhantes aos obtidos para a mistura física com as mesmas substâncias.

**Palavras-chave:** calorimetria exploratória diferencial, análise termogravimétrica, análise térmica, estudo de interações fármaco/adjuvante, quercetina, adjuvantes tecnológicos, secagem por aspersão.



## **Abstract**

### **Preformulation study with the polyphenolic compound quercetin**

Thermoanalytical methods such as differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA) are helpful tools used in the achievement of preliminary data about interactions between drugs and excipients, especially in the preformulation phase of the technological development of pharmaceutical dosage forms. In this work the thermal and spectroscopic behavior of quercetin, a flavonoid, and pharmaceutical excipients were verified. Initially the equivalence between bulk and reference quercetin was verified. Thermal and spectroscopic analysis of binary solid mixtures of quercetin and some selected technological adjuvants, as colloidal silicon dioxide, glyceryl monostearate, lactose, magnesium stearate, mannitol microcrystalline cellulose, petrolatum, povidone, polysorbate 80, propyleneglycol, sodium croscarmellose, stearic acid, stearyl alcohol and talc were performed. The influence of spray drying process and add of a drying excipient – colloidal silicon dioxide- on the thermal response of quercetin were also evaluated. Both bulk and reference quercetin showed quite similar behavior. The observed differences could be related to crystallization pattern or solvate form. DSC evidenced interactions between the flavonoid and the excipients lactose and magnesium stearate, confirmed by TGA, but not supported by infrared spectroscopy. The spray drying process modified the thermal answer of quercetin, while the spray dried product containing drying excipient showed similar results to the physical mixture of both substances

**Keywords:** Differential Scanning Calorimetry, Thermogravimetric Analysis, thermal analysis, drug/excipient interaction, quercetin, technological adjuvants, spray drying.

## **1 INTRODUÇÃO**

---

### **1.1 Relevância do tema:**

O desenvolvimento de um medicamento é o resultado de esforços realizados em várias áreas do conhecimento. A fase farmacêutica ocupa-se com o conhecimento das propriedades da matéria-prima, responsável pelo efeito farmacológico, envolvidas na sua transformação em uma forma farmacêutica viável e factível. Esta fase compõe-se de três etapas que englobam o domínio das características do componente ativo e do relacionamento deste frente aos adjuvantes farmacêuticos, denominada de pré-formulação, dos passos de elaboração da forma farmacêutica, chamada de fase de formulação, e, finalmente, dos efeitos decorrentes do aumento da dimensão do lote sobre o desempenho do medicamento. Esta é cognominada de fase de escalonamento ou de passagem de escala (ANDO; RADEBAUGH, 2000; ARIAS, 1999; FIESE; HAGEN, 2001 OCHOA e col., 2001, MORRIS e col., 1994 WADKE e col., 1990; WELLS, 1988, 2003).

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. Assim sendo, o perfeito conhecimento das características químicas, físicas e físico-químicas do agente terapêutico é condição primordial no planejamento tecnológico de um medicamento.

A avaliação de interações entre fármacos e adjuvantes pode ser realizada através de métodos térmicos e não-térmicos (OCHOA e col., 2001; WADKE e col. 1990; WELLS, 1988; 2003). Entre os primeiros, a calorimetria diferencial exploratória (DSC) permite verificar, rapidamente, a ocorrência de fenômenos físicos e químicos entre entidades químicas (BOTHÁ; LÖTHER, 1990; BRUNI e col., 2002; COTTON e col., 1987 FORD; TIMMINS, 1989; WELLS, 1988; 2003).

A importância na realização de estudos que verifiquem possíveis interações baseia-se no fato de que os adjuvantes podem ocasionar alterações em várias características do fármaco, incluindo sua estabilidade, disponibilização biológica, absorção e efeito terapêutico (PIFFERI e col., 1999; WADKE e col., 1990; WELLS, 1988).

A quercetina é um flavonóide ao qual são creditadas diversas ações farmacológicas (SIMÕES e col., 1988a). Pode ser vista tanto como um fitofármaco como um marcador farmacológico e/ou tecnológico no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, especialmente, de medicamentos fitoterápicos, conforme a legislação sanitária brasileira (BRASIL, 2004).

Embora empregada freqüentemente sob esta segunda acepção (HENRIQUES; LINCK, 1995), o conhecimento sobre seu comportamento, quer na forma isolada (COSTA et al., 2002), quer na presença de adjuvantes de formulação, ainda não é adequado.

Trabalhos, desenvolvidos nos últimos 20 anos no Laboratório de Desenvolvimento Galênico desta Instituição, têm utilizado, como ponto de partida, produtos derivados das sumidades floridas de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. – Compositae (HENRIQUES; LINCK, 1995; SIMÕES, 1984), planta medicinal de amplo uso popular, nos quais a quercetina, como um dos componentes majoritários (SIMÕES e col., 1988b), tem sido empregada como marcador. Porém, estudos de compatibilidade entre esta substância e os adjuvantes de formulação empregados não foram ainda realizados. Estes dados, além de representar um acréscimo no conhecimento sobre este flavonóide, permitiriam ainda a otimização dos procedimentos de formulação e o entendimento dos fenômenos envolvidos nos produtos que contenham este marcador. Além disto, estes resultados poderão auxiliar a prever o comportamento de uma série de substâncias de natureza química semelhante e o posterior monitoramento.

**2 OBJETIVOS**

---

---

## **2.1 Objetivo Geral**

Verificar a existência de interações entre a quercetina e alguns adjuvantes tecnológicos, empregados em formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas, através de métodos espectroscópicos e térmicos.

## **2.2 Objetivos Específicos**

Caracterizar a matéria-prima quercetina, utilizada para o estudo, em comparação à quercetina usada como referência.

Avaliar o comportamento térmico e espectroscópico da quercetina e dos adjuvantes utilizados neste estudo.

Verificar a existência de possíveis interações entre a quercetina e os adjuvantes empregados, em misturas físicas binárias sólidas.

Verificar a influência do processo de secagem por aspersão nas características da quercetina isolada e em presença de dióxido de silício coloidal.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

---

### 3.1 Quercetina

#### *Aspectos fitoquímicos*

A quercetina (3,3',4',5,7 – pentaidróxi-flavona) (figura 1) é um flavonol, pertencente à classe dos flavonóides, que possui uma extensa distribuição no reino vegetal. Os flavonóides são freqüentemente utilizados como marcadores taxonômicos, em razão de sua já citada abundância, sua grande especificidade em algumas espécies, sua relativa facilidade de identificação, relativa estabilidade e por seu acúmulo em determinados órgãos vegetais, que sofre menor influência do meio ambiente (ZUANAZZI; MONTANHA, 2003).

A quercetina é um dos componentes majoritário das inflorescências da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. - Compositae, conhecida tradicionalmente como marcela ou macela (SIMÕES e col., 1998). Este flavonol está envolvido em uma série de ações farmacológicas e, por isto, tem sido objeto de estudos químicos e físico-químicos (BUCKINGAN, 1983; BUDAVARI, 1996).

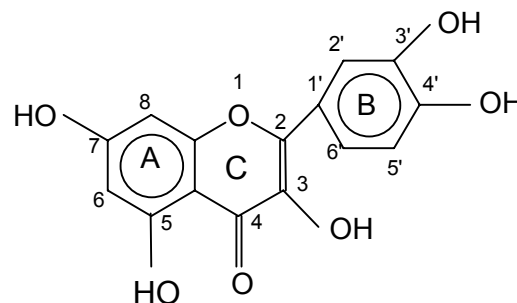


Figura 1: Estrutura da quercetina

#### *Aspectos físico-químicos*

A substância apresenta-se como um pó amarelo-alaranjado, com fórmula molecular  $C_{15}H_{10}O_7$  e massa molecular equivalente a 302,24 na forma anidra e 338,24 em sua forma diidratada, forma em que se encontra cristalizada. É praticamente insolúvel em água (cerca de 0,72  $\mu\text{g/mL}$ ), sendo mais solúvel em etanol a frio (3,45  $\text{mg/mL}$ ), etanol à quente (43,48  $\text{mg/mL}$ ), ácido acético glacial e em soluções alcalinas, às quais atribui uma coloração amarelada (BUDAVARI, 1996).



A quercetina, semelhantemente aos outros flavonóides, apresenta sensibilidade à luz (HARBORNE; WILLIAMS, 2000) e sua estabilidade em solução torna-se comprometida em valores de pH acima de 7, condição na qual as reações de oxidação e hidrólise tornam-se favorecidas (GOMATHI e col., 2003).

Existem vários estudos acerca das constantes de dissociação da quercetina, que variam bastante de acordo com o método empregado. Escandar e Sala (1994), ao estudarem o comportamento de complexação da quercetina e da rutina, encontraram cinco pontos de  $pK$ , ao utilizarem detecção espectroscópica (11,0; 9,9; 8,0; 7,1; 5,7; para os valores de  $k_1$  a  $k_5$ ), e quatro pontos quando realizada detecção potenciométrica (9,77; 8,21; 6,95; 5,54 para os valores de  $k_2$  a  $k_5$ ).

Sauerwald e colaboradores (1997) encontraram duas constantes de dissociação, com os valores de 7,03 para o  $pK_1$  e 9,15 para o  $pK_2$ , ao utilizarem detecção espectroscópica na região do ultravioleta e do visível. Os autores propuseram que os valores de  $pK_1$  devem-se às oxidrilas das posições 3' ou 4', enquanto o  $pK_2$  refere-se à oxidrila da posição 7.

Kuntić e colaboradores (2003) encontraram dois valores de  $pK$  para a quercetina, realizando titulações potenciométricas com NaOH em soluções etanólicas a 50 %. Foram encontrados dois valores de  $pK$ , no entanto estes variaram de acordo com a temperatura do experimento e a força iônica da solução, de 2,89 a 3,52 para  $pK_1$  e 8,61 a 9,36 para  $pK_2$ .

A quercetina torna-se anidra na faixa de temperatura de 93 a 97 °C e decompõe-se a 314 °C (BUDAVARI, 1996). A curva de aquecimento obtido através de calorimetria exploratória diferencial (DSC) da substância apresenta três picos de transição. O primeiro, com temperatura máxima a 116 °C e *onset* em 73 °C, representa a perda de água de cristalização. O pico referente à fusão da quercetina apresentou uma temperatura de *onset* de 323 °C, com um início de perda de massa confirmada por termogravimetria, o que indica o início da decomposição (COSTA e col., 2002).

O uso de sistemas computacionais tem auxiliado no esclarecimento de aspectos moleculares da quercetina e seus isômeros, tais como suas propriedades estruturais e eletrônicas. Foram propostas otimizações quanto à geometria dos

---

sistemas, e as propriedades eletrônicas foram calculadas e comparadas com resultados experimentais (ERKOÇ e col, 2003).

Utilizando igualmente um sistema computacional, Mendonza-Wilson e Glossman Mitnik (2004) determinaram a estrutura molecular da quercetina e, através de cálculos, realizaram a predição de seu espectro na região do ultravioleta e do infravermelho. Os resultados obtidos obtiveram concordância com dados experimentais.

#### *Métodos de análise*

Os métodos de análise da quercetina seguem o padrão dos métodos clássicos na investigação de flavonóides (MABRY e col., 1970).

Freqüentemente é utilizada a espectroscopia no ultravioleta, para fins de dosagem da quercetina, podendo-se citar o método desenvolvido e validado por Knorst (1993).

Pejić e colaboradores (2004) desenvolveram um método espectrofotométrico para determinação da quercetina na forma isolada e em formas farmacêuticas, utilizando solução etanólica a 50 % em 370 nm. O método foi aplicado na determinação de cápsulas contendo quercetina e vitamina C, comercializadas com o nome de fantasia *Quercetin+C Twinlab*<sup>®</sup>.

Métodos cromatográficos, tais como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia em papel e camada delgada, também são bastante utilizados (PETERSON; DWYER, 1998).

Recentemente, foi desenvolvido método de cromatografia líquida com o intuito de separar as três principais substâncias constituintes da *A. satureioides*, quercetina, 3-O-metilquercetina e luteolina, em especial as duas últimas e de padronizar de forma eficiente preparações fitofarmacêuticas (DE SOUZA e col., 2002). A otimização deste método, com ênfase na quercetina possibilitou o desenvolvimento e a validação da técnica cromatográfica, proposta por Webber (2003), que apresenta um tempo de análise consideravelmente menor do que o método original.

Alterações das condições de separação quanto à fase móvel, como na técnica cromatográfica desenvolvida por Liu e colaboradores (1995) para análise de quercetina em plasma humano, permitiram separar os metabólitos da substância.

A utilização de detecção através de espectrometria de massas *tandem* também se mostrou útil na determinação da quercetina e de seus metabólitos em fluidos biológicos (WITTIG e col., 2000).

#### *Aspectos Farmacológicos*

Sob o ponto de vista farmacológico, é atribuída uma série de ações biológicas à quercetina, tais como antiinflamatória (GUARDIA e col., 2001, HARBORNE; WILLIAMS, 2000; MORIKAWA e col., 2003; ROTELLI e col., 2003; SIMÕES, 1984), espasmolítica (SILVA, 1993; SIMÕES, 1984), antimicrobiana para alguns tipos de bactérias gram positivas e gram negativas (LIMA e col., 1990), antiviral (OHNISHI; BANNAI, 1993; SIMÕES, 1992), antioxidante (AQUINO e col., 2002), entre outras. As ações em questão são produzidas tanto pela substância isolada quanto quando contida em extrativos vegetais. Neste caso, dependendo dos parâmetros de transformação ou do produto obtido, há variação da intensidade do efeito (DE SOUZA, 2002; TEIXEIRA, 1996).

Recentemente foi realizado estudo no qual a quercetina, por sua ação antioxidante, revelou-se efetiva na atenuação dos sintomas da discinesia orofacial induzida pelo uso contínuo de neurolépticos, em especial o haloperidol. O tratamento contínuo com o haloperidol induz a peroxidação dos lipídios e o decréscimo da concentração de glutathione (GSH), em cérebros de ratos. As enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase também sofrem um decréscimo em sua concentração. O estresse oxidativo e os produtos da peroxidação dos lipídios estão implicados na fisiopatologia de várias desordens neurológicas, entre elas a discinesia orofacial. A administração de quercetina reduziu a peroxidação lipídica e restaurou os níveis de glutathione nos animais testados. Também reverteu o quadro de decréscimo na concentração da superóxido dismutase e da catalase, demonstrando que a ação antioxidante da quercetina desempenha um papel importante na reversão do quadro de discinesia orofacial induzida pelo uso contínuo de haloperidol (NAIDU e col., 2003).

Foi verificada ações antistamínica e antioxidativa da quercetina frente a lesões gástricas induzidas por etanol. O efeito sobre o tecido gástrico foi determinado histomorfometricamente. No grupo tratado com a quercetina, notou-se a diminuição significativa do número de mastócitos e da área das lesões gástricas. O resultado sugere que o efeito da quercetina, neste modelo experimental, deve-se ao efeito antiperoxidativo, antioxidativo e antistamínico da quercetina (KAHRAMAN e col., 2003).

A quercetina exibiu um efeito antiangiogênico em potencial em estudo realizado utilizando-se células endoteliais das veias de cordões umbilicais humanos. Após a exposição à quercetina, há um decréscimo na expressão e na atividade da enzima matriz-metaloproteinase – 2, a qual está envolvida no processo angiogênico de migração, invasão e formação de tubo (TAN e col., 2003).

Estudos recentes sugerem que os flavonóis exercem um efeito preventivo na perda óssea em mulheres na pós-menopausa. A quercetina mostrou ação inibitória com relação à reabsorção óssea, sendo o efeito dose-dependente e influenciado pelo tempo. Utilizando-se de osteoclastos altamente purificados de coelhos, foi demonstrado que a substância em questão induz a apoptose dos osteoclastos maduros, na mesma faixa de dosagem efetiva para inibir a reabsorção óssea *in vitro* (WATTEL e col., 2003).

A quercetina e alguns de seus derivados acilados mostraram-se significativamente ativos contra algumas espécies de bactérias gram-positivas e de leveduras, bem como inibiram o vírus HIV, na ordem de 8 %, sendo que esta última ação parece estar condicionada à liberação da hidroxila na posição C-3 (GATTO e col., 2002).

O efeito antioxidativo da quercetina pode ser útil, prevenindo ou reduzindo efeitos fotobiológicos causados por radiações ultravioleta, como demonstrou estudo no qual grupos de ratos foram expostos à radiação UV por determinados períodos de tempo com ou sem a administração de quercetina. O grupo que recebeu quercetina exibiu uma maior resistência ao estresse oxidativo causado pela radiação ultravioleta (INAL; KAHRAMAN, 2000).

Ao estudarem o efeito da quercetina sobre a catarata induzida por peróxidos, utilizando cristalinos de ratos, Cornish e colaboradores (2002), verificaram que a quercetina foi convertida, via ação enzimática da catecol-O-metil-transferase (COMT), em 3-O-metilquercetina, enquanto a primeira decrescia em concentração durante a incubação, a segunda aumentava proporcionalmente. Ambas as substâncias demonstraram ação na diminuição da opacificação do tecido, sendo que a aplicação da quercetina, concomitantemente com um inibidor enzimático, não causou diminuição no efeito causado, ou seja, o efeito da quercetina não se mostrou dependente de sua conversão a 3-O-metilquercetina.

A ação citotóxica seletiva da quercetina foi pesquisada paralelamente com a crocetina, utilizando-se células de rhabdomiosarcoma humano e células de fígado de macaco-verde africano. O crescimento das células alteradas foi inibido por um efeito dose-dependente para ambas as substâncias e os efeitos citotóxicos foram observados apenas nas células malignas (JAGADEESWARAN e col., 2000).

O efeito antidiabético da quercetina em animais com diabetes induzida por estreptozocina foi investigado por Vessal e colaboradores (2003), demonstrando que a quercetina faz com que ocorra a diminuição da concentração de glicose no plasma com o diabetes induzido, de forma dose-dependente. Tal efeito não foi observado nos ratos normais. Os autores propõem que a quercetina possui efeito regenerativo nas ilhotas pancreáticas aumentando a liberação de insulina por parte dos ratos diabéticos.

Trabalhos realizados neste Programa de Pós-graduação permitem acompanhar, em seus levantamentos referenciais, os conhecimentos disponíveis sobre este aspecto (DE SOUZA, 2002; SIMÕES, 1984; TEIXEIRA, 1995; VINADÉ, 1992; WEBER, 2004)

#### *Aspectos biofarmacêuticos*

Estudos biofarmacêuticos da quercetina revelaram problemas de biodisponibilidade da mesma, quando administrada por via oral (MANACH e col., 1999; MUROTA e col, 2000, MUROTA e col., 2003; WITTIG e col., 2001).

A ciclosporina, um imunossupressor com janela terapêutica estreita, tem a sua absorção inibida se administrada concomitantemente com a quercetina. Estudo conduzido utilizando-se porcos e ratos, aos quais foi administrada, oralmente, ciclosporina, paralelamente à quercetina, demonstraram que a concentração plasmática de ciclosporina sofre um decréscimo considerável, em nível de 56 % de diminuição na área sob a curva de zero até 3 horas, e de 43 % na área sob a curva total. Tal efeito deve-se a algum tipo de interação entre a quercetina e as glicoproteínas intestinais ou o citocromo CYP3A4 (HSIU e col., 2002).

O efeito modulador da quercetina frente às glicoproteínas intestinais foi novamente demonstrado num estudo envolvendo suínos que receberam, oralmente, doses de digoxina, concomitantemente com quercetina. Foi observada a morte de dois em cada três animais utilizados no estudo em aproximadamente 30 min após a administração do fármaco em estudo, sendo que os animais sobreviventes apresentaram sintomas de intoxicação por digoxina. Os testes sangüíneos mostraram um aumento no valor de concentração máxima na ordem de 413 % e no valor da área sobre a curva na ordem de 170 % (WANG e col., 2004).

As rotas metabólicas utilizadas pela quercetina são motivos de controvérsia e geram vários estudos. Hou e colaboradores (2003) realizaram avaliação das diferenças farmacocinéticas entre a quercetina e a morina em ratos. Os autores encontraram no plasma metabólitos glicuronados e sulfatados para a quercetina, o que indica uma biodisponibilidade baixa para esta substância. Foi demonstrado também que a quercetina possui uma farmacocinética linear. O estudo propõe que a diferença entre os comportamentos farmacocinéticos entre os dois flavonóides deve-se ao padrão de hidroxilação no anel B.

Com relação às rotas metabólicas da quercetina, uma revisão bastante completa foi realizada por Bhattaram e colaboradores (2002), que traz também revisões relativas a vários extratos vegetais. Outro estudo bastante aprofundado foi efetuado por Erlund (2002)

#### *Aspectos toxicológicos*

O potencial toxicológico da quercetina parece estar relacionado principalmente à sua atividade pró-oxidante, embora o seu mecanismo não esteja

ainda totalmente esclarecido, mas os dados indicam haver o envolvimento de sua ativação metabólica através de uma reação de óxido-redução, o que leva à formação de produtos tóxicos tais como a *o*-semiquinona e seu produto molecular a *o*-quinona, que possuem a capacidade de se ligarem irreversivelmente com constituintes celulares (METODIEWA e col., 1999).

Da Silva e colaboradores (2002), avaliaram o potencial genotóxico da quercetina e da rutina em ratos e constataram danos ao DNA em doses bem mais altas do que as normalmente expostas a humanos por meio da dieta ou ingestão de suplementação na forma de cápsulas. Porém, salientaram que a flora intestinal, que parece exercer um grande papel na extensão da absorção da quercetina, possui diferenças na espécie humana, e recomendam cautela na interpretação dos resultados.

#### *Aspectos tecnológicos*

Os estudos tecnológicos para a quercetina visam principalmente a melhoria de sua solubilidade, característica que se mostra um fator limitante para sua adoção como fármaco.

Algumas pesquisas apontam para a inclusão da quercetina em complexos com  $\beta$ -ciclodextrinas ou em micelas de tensoativos como estratégias para a melhoria das características de solubilidade da substância. A determinação das características de passagem da substância por filmes poliméricos também foi verificada (VINADÉ, 1995, VINADÉ e col., 1995; VINADÉ; PETROVICK, 1995, 1998).

Pralhad e Rajendrakumar (2004) estudaram a complexação da quercetina com ciclodextrinas. Os autores relatam um aumento substancial da solubilidade da quercetina em soluções aquosas, após liofilização dos complexos, na ordem de 10 vezes.

Calabrò e colaboradores (2004) avaliaram o efeito da complexação com  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrinas nas propriedades físico-químicas e na atividade antioxidante da 3-hidróxi-flavona morina e quercetina. Os autores tiveram melhores resultados com a

$\beta$ -ciclodextrina e houve um incremento na solubilidade e na atividade antioxidante manifestada pelas substâncias em estudo.

Outro aspecto pesquisado diz respeito à penetração cutânea da quercetina. Apesar de sua lipossolubilidade, a quercetina não apresenta uma boa penetração cutânea, devida, provavelmente, a interações da mesma com as estruturas cutâneas, degradação ou efeito de depósito sobre o estrato córneo. A utilização de promotores de absorção demonstrou capacidade de incrementar o fluxo cutâneo da substância (WEBBER, 2003; WEBBER; MAYORGA, 2003).

O desenvolvimento de comprimidos para uso oral de liberação rápida e lenta para a quercetina e rutina, com o intuito de melhorar as características de biodisponibilidade de ambas as substâncias, foi realizado por Lauro e colaboradores (2002). Foram utilizados os adjuvantes croscarmelose sódica, carbóxi-metilamido sódico, e crospovidona, como mediadores de dissolução. Os comprimidos de liberação lenta foram confeccionados com hipromelose. Os comprimidos desenvolvidos demonstraram serem capazes de modular a velocidade de dissolução de ambas as substâncias.

### **3.2 Estudos de pré-formulação e utilização de métodos termoanalíticos**

O estudo de pré-formulação é a fase do desenvolvimento farmacêutico no qual se buscam informações sobre as características físico-químicas do fármaco, tais como solubilidade e estabilidade, o estudo da existência ou não de formas polimórficas, e tecnológicas, como do comportamento destas frente a prováveis adjuvantes farmacêuticos. (WADKE e col, 1990; WELLS, 1988, 2003; ANDO; RADEBAUGH, 2000; FIESE; HAGEN, 2001 OCHOA e col., 2002, MORRIS e col., 1994)

A fase de pré-formulação, ao avaliar a compatibilidade do componente ativo com adjuvantes farmacêuticos fornece conhecimentos tanto quando no desenvolvimento de novos produtos, como na otimização de formulações já existentes (MURA e col., 1998a).

A grande variedade e variabilidade dos adjuvantes, bem como a reatividade intrínseca em algumas substâncias utilizadas com esta finalidade, aumentam a



importância desse tipo de estudo. Sabe-se que os adjuvantes possuem um papel de suma importância na segurança, eficácia e estabilidade das formas farmacêuticas (PIFFERI e col., 1999)

Na seleção dos adjuvantes é utilizada, como abordagem experimental, a avaliação de misturas binárias entre o fármaco e os adjuvantes passíveis de serem empregados na obtenção de uma determinada forma farmacêutica, que são submetidas a análises térmicas, tais como calorimetria exploratória diferencial (DSC) ou termogravimetria (TGA), ou não-térmicas, como vários métodos cromatográficos e espectrofotométricos.

Como estratégias analíticas preferem-se as misturas binárias. 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 (WADKE e col., 1990; WELLS, 1988, 2003; ANDO; RADEBAUGH, 2000; OCHOA e col., 2001; KOPELMAN; AUGSBURGER, 2002), embora existam outras opções, tais como a variação das concentrações de forma a contemplar diferentes proporções (BERGESI e col., 2003; TANTISHAIYAKUL e col., 1996, 1999), a utilização de concentrações usuais (VECCHIO e col., 2001) ou proporções molares, estas últimas de difícil realização quando do emprego de adjuvantes poliméricos.

A utilização de sistemas ternários é bastante rara, devido ao aumento da complexidade das respostas obtidas através dos métodos analíticos utilizados (VEIGA e col., 1993).

Os métodos termoanalíticos apresentam vantagens em relação aos métodos tradicionais na avaliação de interações entre substâncias, por sua praticidade, por não necessitarem pré-tratamento e utilizar pequena quantidade de amostra e rapidez com que fornecem resultados. Uma outra vantagem diz respeito ao fato de que a amostra não precisa ser armazenada por um longo tempo para serem visualizadas as interações (BOTHAS; LÖTHER, 1990; BRUNI e col., 2002; COTTON e col., 1987; FORD; TIMMINS, 1989; WELLS, 1988; 2003).

Além disso, os métodos termoanalíticos apresentam grande sensibilidade na detecção de produtos de degradação. Ceschel e colaboradores (2003) compararam a sensibilidade da DSC e da CLAE na detecção de produtos de degradação em

misturas de ácido acetilsalicílico e adjuvantes comumente utilizados em formas farmacêuticas sólidas. Os autores comprovaram uma boa correlação entre os métodos, bem como com os resultados obtidos pelo teste de estabilidade acelerada, demonstrando que ambas as técnicas são bastante eficientes para um estudo preliminar de *screening* para interações fármaco-adjuvante.

As interações constatadas em qualquer estudo deste tipo devem ser estudadas com profundidade, uma vez que, nesta etapa, se desconhece a influência que este tipo de fenômeno irá ter no produto acabado. Existem vários casos de interações que favorecem o desempenho dos fármacos, principalmente quanto ao perfil biofarmacêutico dos mesmos (BROWN, 1999; GIRON, 1998, KALINKOVA, 1999). Podem ser citados, como exemplos para este caso, a complexação de fármacos com ciclodextrinas ou a inclusão dos mesmos em sistemas poliméricos (BERGESE e col., 2004; CALABRÒ e col.; 2004; MURA e col., 1998b; NAJIB e col. 1988; TANTISHAIYAKUL e col., 1996,1999).

Outro aspecto, que deve ser levado em conta quando da utilização de métodos termoanalíticos, diz respeito à elevada sensibilidade que os mesmos possuem à variação das condições analíticas utilizadas. Roy e colaboradores utilizaram um desenho fatorial para determinar as condições ótimas para realização de experimentos por DSC. O estudo otimizou, matematicamente, valores de velocidade de aquecimento, massa da amostra, condições da atmosfera de análise, entre outros. Porém, os autores reconheceram que os resultados tratam apenas do desenvolvimento de um protocolo geral para experimentos de DSC e que as condições de análise, num determinado experimento, devem ser modificadas de acordo com a substância a ser estudada, desde que estas se mantenham homogêneas.

Uma revisão sobre as condições analíticas e fontes de erros em experimentos de DSC e TGA foi realizada por Velásquez Armijo e colaboradores (2004).

Alguns estudos de interação fármaco-adjuvante são acompanhados de análise cinética para verificação da estabilidade dos complexos formados, o que auxilia a interpretação dos resultados no sentido da seleção mais racional dos

adjuvantes. Tal estratégia também serve para avaliação de compatibilidade entre fármacos, em associações.

Vecchio e colaboradores (2001) realizaram o estudo da compatibilidade entre a fosfomicina cálcica e os adjuvantes ácido succínico, poligol e dioctilsuccinato de sódio. Os autores verificaram que a adição de adjuvantes, neste caso, modificou o perfil de estabilidade do fármaco em estudo.

Em outra pesquisa, Rodante e colaboradores (2002) avaliaram os processos de decomposição de uma combinação entre a ampicilina e a dicloxacilina, disponível em preparações comerciais, com o perfil obtido para os fármacos separadamente. Através dos resultados, pôde-se determinar que a adição da dicloxacilina causa diminuição da estabilidade da ampicilina. A adição de estearato de magnésio ao complexo não causou diferenças nos resultados.

Armijo (2003) verificou a existência de interações entre a isoniazida e adjuvantes farmacêuticos, utilizando métodos termoanalíticos, como DSC e TGA, e espectroscópicos, como a espectroscopia no infravermelho. O estudo demonstrou a existência de interações físicas entre a isoniazida e ácido esteárico e glicolato de amido sódico, e de interações químicas entre a isoniazida e a lactose. Os resultados obtidos através dos métodos térmicos foram comprovados através de espectroscopia na região do infravermelho. O autor também verificou a formação de uma mistura eutética entre a isoniazida e o manitol, através da calorimetria exploratória diferencial, resultado confirmado através de difratometria por raios-x.

Araújo e colaboradores (2003) realizaram a caracterização térmica do anti-retroviral zidovudina (AZT), em misturas binárias 1:1 com adjuvantes farmacêuticos usados em formas sólidas. Os autores também identificaram os principais produtos de degradação do fármaco, através da TGA acoplada à espectrometria de massas. Não foram encontrados indícios de interações entre as substâncias estudadas, através de análise por DSC e TGA.

*Utilização dos métodos termoanalíticos na análise de substâncias naturais*

Os métodos termoanalíticos também são utilizados na caracterização de substâncias de origem natural.

Costa e colaboradores (2002) realizaram a caracterização térmica dos flavonóides rutina e quercetina, por meio de TGA e DSC acoplada a um sistema fotovisual.

Os terpenóides acetilsitosterol, lupeol, acetildiosgenina e sigmasterol foram caracterizados por meio de DSC e TGA. O método foi utilizado para determinação do ponto de fusão, pureza dos compostos e estabilidade (MACEDO e col, 1999).

A avaliação de adjuvantes de secagem para melhorar a estabilidade do produto seco final foi realizada através de DSC e, principalmente, de TGA para o extrato de *Albizia inopinata*, utilizando Aerosil e  $\beta$ -ciclodextrina como adjuvantes. O estudo conclui que a utilização de  $\beta$ -ciclodextrina produz um extrato de maior estabilidade (DE MEDEIROS e col., 2002).

Verloop e colaboradores (2004) estudaram a interação entre os senosídeos A e B e adjuvantes farmacêuticos. Nos produtos previamente dessecados não foram encontrados indícios de interação entre os senosídeos, o propilparabeno e o ácido cítrico, por DSC. Tal resultado não foi confirmado pela análise por CLAE. Nas misturas expostas à alta umidade, os resultados para DSC e CLAE coincidiram ao detectarem interações entre os senosídeos, propilparabeno, carbonato de sódio, ácido esteárico, ácido cítrico, poligol, lactose, sorbitol e glicose. Os autores não recomendam o uso destes adjuvantes em formas farmacêuticas que contenham senosídeos.

Aragão e colaboradores (2002) propuseram um método termogravimétrico para o controle de qualidade de *Cissampelos sympodialis*, submetendo a termogravimetria os extratos hidroalcoólicos e comparando com padrões de alcalóides bisbenziloquinolínicos (metilvarifiteína e varifiteína), substâncias majoritárias nesta espécie vegetal. Os autores encontraram boa correlação entre as velocidades de reação ( $k$ ) das partes vegetais utilizadas e os padrões, e sugerem

que se pode atestar a autenticidade do extrato bruto da planta através do conhecimento do comportamento térmico de suas substâncias majoritárias.

*Outros usos dos métodos termoanalíticos nas ciências farmacêuticas*

Os métodos termoanalíticos apresentam outros usos, tais como a caracterização de sólidos, determinação de pureza, estudo de dispersões sólidas, estudo de sistemas de liberação poliméricos (FORD; TIMMINS, 1989, HAINES, 1995; BROWN, 1988; CANOTILHO e col., 1992; VELASQUEZ ARMIJO e col., 2004).

Existem também vários trabalhos na área de cinética de reações no estado sólido, na qual a análise termogravimétrica é intensamente utilizada, porém o assunto ainda permanece um pouco controverso e necessita de melhor sistematização (GALWEY, 2004; KOGA; TANAKA, 2002)

Khankari e colaboradores (1992) desenvolveram um método de determinação do conteúdo de água em hidratos farmacêuticos, baseado na teoria de que, a entalpia de ligação de  $n$  moléculas de água no hidrato (entalpia de desidratação  $\Delta H_d$ ) é a mesma observada para a vaporização de  $n$  moles de moléculas de água líquida livre ( $n\Delta H_v$ ). O método mostrou-se simples e bastante preciso, quando comparado a outras técnicas de determinação de água, tais como titulometria de Karl Fischer e termogravimetria.

A calorimetria exploratória diferencial, que faz medidas de diferença de calor de todos os eventos que ocorrem sob aquecimento ou resfriamento, é a técnica mais apropriada para a detecção do polimorfismo, visto que o método permite determinar os pontos de fusão com as respectivas entalpias, bem como os pontos de transição e suas respectivas energias. Outras técnicas utilizadas são a difratometria de raios-x e a espectroscopia de Raman (AUER e col., 2003; GIRON, 1995, 2004; YU e col., 1998).

Desta forma, puderam ser feitos estudos sobre transições polimórficas do manitol, que possui forte influência das condições de umidade do ambiente. As formas polimórficas do manitol demonstraram possuírem diferentes capacidades de sorção de água, e, através da obtenção da forma polimórfica adequada, pode-se

aumentar a capacidade de compactabilidade de certos fármacos, através da adição de granulados deste adjuvante (YOHINARI, 2002, 2003).

Através dos métodos termoanalíticos, tais como DSC, TGA e análise térmica diferencial, pôde-se também observar as formas polimórficas e pseudopolimórficas do estearato de magnésio, bem como correlacioná-las principalmente ao método de fabricação utilizado e à umidade do ambiente de armazenamento (BRACCONI e col., 2004; ERTEL; CARTENSEN, 1987; WADA; MATSUBARA, 1991; RAJALA; LAINE, 1995).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

---

## 4.1 Materiais

### 4.1.1 Matérias-primas

#### 4.1.1.1 Quercetina

Quercetina diidratada (DEG, lote 79116/1), denominada neste trabalho como quercetina amostra (QA), quercetina diidratada (Sigma, lote 39H0598), citada como quercetina referência (QR).

#### 4.1.1.2 Adjuvantes tecnológicos

Ácido esteárico (Synth, lote 17379), álcool estearílico (Synth) celulose microcristalina (Microcel<sup>®</sup> MC 101, Blanver, lote 409/97), croscarmelose sódica (Explocel<sup>®</sup> Blanver, lote 18010197), dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200, fornecido por Henrifarma, lote C22111 II), estearato de magnésio (fornecido por Delaware, lote 703/02), lactose anidra (doada pela FEPPS/SES –RS), manitol (Vetec, lote 900605), monoestearato de glicerila (fornecida por Delaware, lote 230498), polissorbato 80 (Synth, lote 52852), povidona (Kollidon<sup>®</sup> 25 BASF, lote 74-9548) propilenoglicol (fornecido por Delaware, lote 120400), talco (Doado pela FEPPS/SES-RS), vaselina sólida (Synth, lote 54854).

### 4.1.2 Reagentes, soluções e substâncias-referência

#### 4.1.2.1 Reagentes e soluções

Todos os reagentes citados apresentam qualidade pró-análise, exceto quando especificado diferentemente:

ácido clorídrico 0,05 M SV (USP 26);

ácido clorídrico 0,1 M (USP 26);

alaranjado de metila TS (USP 26);

azul de bromotimol TS (USP 26 / F. Bras. IV);

azul de metileno TS (USP 26);



brometo de potássio para análise espectrométrica no infravermelho;

carbonato de sódio;

carbonato de cálcio;

citrato cúprico alcalino SR (F. Bras. IV);

cloreto de alumínio hexaidratado;

cloreto de sódio;

cloreto de zinco;

dicromato de potássio SR (USP 26);

etanol absoluto;

éter etílico;

fenolftaleína TS (USP 26 / F. Bras. IV);

ferrocianeto de potássio TS (USP 26);

hidróxido de sódio 0,1 M SV (USP 26 / F. Bras. IV);

hidróxido de sódio 0,020 M SV (USP 26);

hidróxido de sódio SR (F. Bras. IV);

hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV (USP 26 / F. Bras IV);

iodeto de potássio;

iodo;

índio e zinco metálicos, com grau de pureza 99,999 % e 99,998%, respectivamente, para calibração do aparelho de DSC (fornecidos com o aparelho);

metanol;

papel tornasol, e

soluções para calibração do potenciômetro: Solução de cloreto de potássio 3 M/L KCl-50 (WTW), tampão técnico STP 7-pH 7,0 (WTW), tampão técnico STP 4-pH 4,01 (WTW) (disponibilizadas em conjunto com o aparelho).

#### **4.1.3 Equipamentos**

Agitador magnético Velp Científica ARE2, dotado de sistema de aquecimento;

balança analítica Mettler Toledo AB204;

calorímetro diferencial exploratório por fluxo de calor, Shimadzu DSC-60, dotado de controlador de fluxo para gás de purga (N<sub>2</sub>) FC-60A, integrador TA-60WS e software de controle e avaliação TA-60 versão 2.0;

cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu LC 10A, provido de bomba Shimadzu LC-10AD, controlador automático de fluxo Shimadzu SCL-10A, detector espectrofotométrico Shimadzu SPD-10A, injetor automático e integrador LC10, dotado de coluna cromatográfica Shimadzu CLC-ODS (M) RP-18, 5 µm, (250 x 4 mm d.i.);

espectrômetro de infravermelho Shimadzu DR-8001, com transformações de Fourier, Infrared FTIR-8101 dotado de feixe laser de He-Ne em 633 nm (0,5 mW) e prensa hidráulica SSP-10A (disponibilizado pelo Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRGS);

espectrofotômetro de varredura UV-VIS, feixe duplo, Hewlett–Packard 8452A, dotado de sistema de multicélulas, com programa computacional (HP UV-Visible Chemstation<sup>®</sup>, versão A 02.05), utilizado com cubetas de quartzo com 1 cm de percurso ótico;

estufa Biomatic 1305;

potenciômetro digital WTW pH 330 i/SET;

porta amostras de alumínio, dotado de tampa, ref. C 201-52943 Shimadzu;

prensa hidráulica Perkin-Elmer;

seladora para porta amostras, modelo SSC-30, Shimadzu;

termobalança Shimadzu TGA-50, com porta-amostra de platina e programa de controle e avaliação TA-50 (disponibilizado pelo Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da USP), e

torre de secagem por aspersão Büchi MSD 190, com bocal aspensor pneumático de 0,5 mm de abertura.

## **4.2 Métodos**

### **4.2.1 Caracterização da quercetina referência (QR) e da quercetina amostra (QA)**

#### **4.2.1.1 Métodos de identificação**

##### **4.2.1.1.1 Espectroscopia no ultravioleta**

Foi realizada a varredura do espectro de absorção no ultravioleta da quercetina referência (QR) em solução metanólica contendo 16 µg/mL, utilizando o metanol como compensação. Paralelamente foi preparada uma solução com a mesma concentração de quercetina amostra (QA). Os flavonóides possuem dois picos de absorção localizados entre 240 a 285 nm e 300 a 400 nm (GOTTLIEB, 1975; MABRY e col., 1970; MARKHAN; MABRY, 1975). Para a quercetina, os picos máximos de absorção são de aproximadamente 258 e 375 nm (BUDAVARI, 1996). Os espectros obtidos foram comparados quanto aos máximos de absorção.

Como método de identificação alternativo, freqüentemente é utilizada a espectroscopia no ultravioleta com a adição de  $\text{AlCl}_3$ , que modifica o espectro de absorção da banda I, ocasionada pela formação de complexos com o alumínio (GOTTLIEB, 1975; MABRY e col., 1970; MARKHAN; MABRY, 1975). Novamente, foram preparadas soluções com concentração de 16 µg/mL, com as quercetinas referência e amostra (QR e QA), e adicionaram-se 6 gotas de solução metanólica 6 % (m/v) de  $\text{AlCl}_3$  na própria cubeta. Aguardou-se um 1 min, com as cubetas protegidas da luz, para então realizar a leitura. Os espectros obtidos foram

comparados, principalmente, quanto aos máximos de absorção, a fim de verificar a similaridade dos mesmos.

Para verificar-se a posição das oxidrilas na molécula, realizou-se uma reação de hidrólise ácida utilizando HCl a 50 %. Às cubetas utilizadas para a obtenção do espectro na presença de cloreto de alumínio, adicionou-se 3 gotas de HCl a 50 % e realizou-se uma nova varredura de espectro para as soluções de QA e QR, mantendo-se o tempo após a adição constante (GOTTLIEB, 1975; MABRY e col., 1970; MARKHAN; MABRY, 1975).

#### 4.2.1.1.2 Espectroscopia no infravermelho

O espectro na região do infravermelho da quercetina foi obtido em pastilha de KBr, tanto para QR como para a QA. Os espectros obtidos foram comparados entre si e com o espectro disponível na literatura (POUCHERT, 1991).

#### 4.2.1.1.3 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Para este procedimento foi utilizado o método desenvolvido por Webber (2003). Prepararam-se soluções com concentrações conhecidas de quercetina, QR e QA (10 µg/mL), e realizou-se a avaliação por CLAE, partindo-se das seguintes condições: fase móvel constituída de mistura de metanol e ácido fosfórico 0,16 M (70:30 v/v), fluxo de 0,8 mL·min<sup>-1</sup>, detecção ajustada para 362 nm.

A comparação dos picos obtidos deu-se quanto à forma dos mesmos, ao tempo de retenção bruto, e à presença de outros picos que caracterizem impurezas, número de pratos teóricos (N) e fator capacidade (k') (SNEYDER e col., 1988). Para a comparação dos teores de QA e QR, procedeu-se a determinação do teor cromatográfico relativo (QA%<sub>CLAE</sub>), pela seguinte equação:

$$QA\%_{CLAE} = \frac{AQA}{AQR} \cdot 100$$

Onde:

AQA = área média do pico obtida com QA e

AQR = área média do pico obtida com QR, considerando-se a mesma como 100 %.

Posteriormente foram feitas as análises estatísticas para comparação entre os cromatogramas de QR e QA (FARRANT, 1997).

#### **4.2.1.2 Determinação da pureza**

##### **4.2.1.2.1 Determinação de perda por dessecação (F. Bras. IV, 1988)**

Pesou-se amostra de 1,00 g de quercetina referência (QR) em pesa-filtro de vidro com tampa, previamente tarado, e colocou-se na estufa a 105 °C durante 2 h. Após a retirada da amostra da estufa e resfriamento no interior de um dessecador, tornou-se a pesar e recolocou-se na estufa por mais 30 min. O procedimento foi repetido até peso constante. A amostra de quercetina (QA) sofreu o mesmo tratamento. As determinações foram feitas em triplicata e os resultados não devem demonstrar diferenças estatisticamente significativas (FARRANT, 1997).

##### **4.2.1.2.2 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)**

Realizada de acordo com o procedimento descrito em 4.2.1.1.3. As curvas serão comparadas principalmente de acordo com a presença de outros picos que caracterizem substâncias contaminantes e/ou interferentes.

#### **4.2.1.3. Métodos quantitativos**

##### **4.2.1.3.1 Espectroscopia no ultravioleta**

Foi construída curva analítica, utilizando-se quercetina referência (QR), segundo a metodologia utilizada por KNORST (1991).

Preparou-se uma solução padrão pesando-se exatamente 10 mg de QR, transferindo-a para um balão volumétrico de 100 mL e completando-se o volume com metanol. Desta solução foram retiradas, com auxílio de bureta, alíquotas de 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 e 2,4 mL, coletando-se as mesmas em balões volumétricos de 20 mL, completando-se os volumes dos mesmos com metanol, resultando em soluções com concentrações de 1,5; 3,0; 6,0; 9,0 e 12,0 µg/mL respectivamente.

A leitura das absorvâncias de cada uma das soluções foi feita em 255 nm e o resultado foi expresso através da média de três observações. Utilizaram-se os dados advindos da curva analítica construída para realizar-se o doseamento de QA.

Posteriormente, foi realizada a comparação estatística entre as curvas obtidas (FARRANT, 1997).

## **4.2.2 Caracterização dos adjuvantes**

### **4.2.2.1 Ácido esteárico**

#### **4.2.2.1.1 Índice de acidez (F. Bras. IV, 1988)**

Foram pesados, exatamente, cerca de 10 g de amostra e dissolvidos em 50 mL de solução 1:1 de etanol e éter, previamente neutralizada com NaOH 0,1 M SV em presença de fenolftaleína SI. Nos casos em que não ocorreu dissolução, foi acoplado ao frasco um condensador de refluxo vertical e o sistema aquecido lentamente sob agitação até completa dissolução. Após, realizou-se titulação com NaOH 0,1 M, utilizando 1 mL de fenolftaleína SI como indicador. Foi realizada também titulação em branco para correção do volume consumido. O resultado foi expresso em mL de NaOH 0,1 M necessários para neutralização de 10 g de amostra. Os limites estão entre 200 a 212 mL.

#### **4.2.2.1.2 Parafina e outras substâncias não saponificáveis (F. Bras. IV, 1996)**

A solução resultante do aquecimento a fervera, em balão, de cerca de 1 g da amostra com 30 mL de água e 0,5 g de CaCO<sub>3</sub>, enquanto quente, deve ser límpida ou, no máximo, levemente opalescente.

#### **4.2.2.1.3 Índice de saponificação (F. Bras. IV, 1996)**

Foram transferidos de 1,5 a 2,0 g, exatamente pesados, de amostra para um erlenmeyer de 250 mL e juntados 250 mL de KOH alcoólico 0,5 M SV. Após isso, um condensador de refluxo vertical foi acoplado ao frasco e o mesmo mantido em banho de água fervente durante 30 min, sob agitação freqüente. Ao término deste período, acrescentou-se 1 mL de fenolftaleína SI e o excesso de KOH foi titulado imediatamente com HCl 0,5 M SV. Paralelamente realizou-se a determinação

paralela do branco, de modo a corrigir o volume de titulante consumido para a amostra. O índice de saponificação (IS) é fornecido pela fórmula:

$$IS = \frac{V \cdot f \cdot 28,05}{m}$$

onde:

V = Volume corrigido de HCl 0,5 M SV consumido (mL);

f = Fator de correção, se houver, do HCl 0,5 M SV, e

m = Massa da tomada de ensaio (g).

Os valores limites de IS devem situar-se entre 200 a 220.

#### **4.2.2.2 Álcool estearílico**

##### **4.2.2.2.1 Ácidos graxos livres (USP 26)**

Foram pesados, exatamente, cerca de 10 g de amostra e dissolvidos em 50 mL de solução 1:1 de etanol e éter, previamente neutralizada com NaOH 0,1 M SV em presença de fenolftaleína TS. Quando não houve dissolução, foi acoplado ao frasco um condensador de refluxo vertical e o sistema aquecido lentamente sob agitação até ocorrer completa dissolução. Após, realizou-se titulação com NaOH 0,1 M, utilizando 1 mL de fenolftaleína TS como indicador. Foi realizada também titulação em branco para correção do volume consumido. O resultado foi expresso em mL de NaOH 0,1 M necessários para neutralização de 10 g de amostra. Não podem ser gastos mais do que 2 mL.

#### **4.2.2.3 Celulose microcristalina**

##### **4.2.2.3.1 Determinação do pH (USP 26)**

Foi preparada suspensão utilizando-se 5 g de celulose microcristalina em 40 mL de água destilada. Após agitação, esperou-se a suspensão decantar e o pH do sobrenadante foi medido, utilizando-se potenciômetro previamente calibrado. O pH da suspensão deve se situar entre 5,0 e 7,0.

**4.2.2.3.2 Perda por dessecação (USP 25)**

Procedeu-se a dessecação da tomada de amostra (1 g) durante 3 h a 105 °C. Não pode haver perda ponderal maior do que 7,0 %.

**4.2.2.3.3 Identificação (USP 26)**

Utilizou-se o método A: preparou-se solução de ZnCl<sub>2</sub> iodetada, dissolvendo-se 20 g de ZnCl<sub>2</sub> e 6,5 g de KI em 10,5 mL de água. Acrescentou-se 0,5 g de I<sub>2</sub> e após a mistura foi agitada por 15 min. Em seqüência, 10 mg de celulose microcristalina foram acondicionados em um vidro de relógio e dispersados em 2 mL da solução previamente preparada. A celulose microcristalina deve adquirir uma coloração azul-violácea.

**4.2.2.4 Croscarmelose sódica****4.2.2.4.1 Determinação do pH (USP 26)**

Misturou-se 1 g de croscarmelose sódica em 99 mL de água por 1 h, e realizou-se a leitura do pH com potenciômetro previamente calibrado. Os valores aceitáveis situam-se entre 5,0 e 7,0.

**4.2.2.4.2 Identificação (USP 26)**

Foi realizado de acordo com o método A: Misturou-se 1 g da amostra em 100 mL de solução de azul de metileno (1:250000 m/m). A mistura, após agitação, foi deixada em repouso para assentar. Espera-se que a croscarmelose sódica absorva o azul de metileno e precipite com um aspecto de massa azul fibrosa.

**4.2.2.4.3. Perda por dessecação (USP 26)**

Dessecou-se a tomada de amostra por 2 h a 105 °C, repetindo-se o processo até peso constante. Não pode haver perda maior do que 10 % em peso.



#### **4.2.2.5 Dióxido de silício coloidal**

##### **4.2.2.5.1 Determinação do pH (USP 26)**

Mediu-se o pH da suspensão aquosa 1:25 (m/m), com potenciômetro previamente calibrado. Os limites de aceitação devem situar-se entre 3,5 e 5,5.

##### **4.2.2.5.2 Perda por dessecação (USP 26)**

Dessecou-se a tomada de amostra por 2 h a 105 °C. Espera-se uma perda de peso menor que 2,5 %.

#### **4.2.2.6 Estearato de magnésio**

##### **4.2.2.6.1 Perda por dessecação (F. Bras. IV, 1996)**

Utilizando-se a técnica descrita em 1.2.2.3.3, não deve haver mais do que 6 % de perda de peso.

##### **4.2.2.6.2 Determinação do pH (F. Bras. IV, 1996)**

Preparou-se suspensão a 1 % em água, a qual foi fervida durante 1 min e resfriada. Após o resfriamento, foi feita a medição do pH com um potenciômetro previamente calibrado. Os valores usuais são 6,5 a 7,5.

##### **4.2.2.6.3 Acidez ou alcalinidade (USP 26)**

Em béquer de 100 mL foi colocado 1 g, acrescido de 20 mL de água livre de CO<sub>2</sub>. A suspensão foi fervida em banho de vapor por 1 min com agitação contínua, e, após isso, resfriada e filtrada. A 10 mL do filtrado foram adicionados 0,05 mL de azul de bromotimol TS e, a seguir, gotejou-se, com auxílio de bureta, solução de ácido ou base. Não mais do que 0,05 mL de HCl 0,1 M ou NaOH 0,1 M deve ser necessário para a mudança de cor do indicador.

#### **4.2.2.7 Lactose**

##### **4.2.2.7.1 Perda por dessecação (USP 26)**

Secou-se a tomada de amostra, cerca de 1 g, exatamente pesado, a 80 °C por 2 h, não pode haver perda de peso maior do que 0,5 %.

**4.2.2.7.2 Determinação do pH (F. Bras. IV, 1996)**

Preparou-se solução a 10 % (m/V). O teste foi realizado com potenciômetro previamente calibrado. Os valores limites são 4,0 a 6,5.

**4.2.2.7.3 Acidez e alcalinidade (USP 26)**

Foram dissolvidos 6 g de amostra sob aquecimento em 25 mL de água livre de CO<sub>2</sub>. Após o resfriamento, foram adicionados 0,3 mL de fenolftaleína TS e, com auxílio de bureta, NaOH 0,1 M. A solução deve ser incolor e não deve ser utilizado mais do que 0,4 mL de NaOH 0,1 M para produzir coloração avermelhada.

**4.2.2.7.4 Identificação (F. Bras. IV, 1996)**

Foi utilizado o método C: Preparou-se uma solução 1 % (m/V), adicionou-se à mesma 2 mL de NaOH SR e 3 gotas de CuSO<sub>3</sub> SR. A solução deve se tornar azul e límpida. Ao aquecer à fervura deve formar-se precipitado vermelho abundante.

**4.2.2.8 Manitol****4.2.2.8.1 Perda por dessecação (USP 26)**

Procedeu-se a dessecação da amostra (cerca de 1 g) exatamente pesada, por 4 h a 105 °C. Não deve haver mais do que 0,3 % de perda de peso.

**4.2.2.8.2 Determinação da acidez (F. Bras. IV, 1996)**

Foram dissolvidos 5,0 g da amostra em 50 mL de água livre de CO<sub>2</sub>, adicionadas 3 gotas de fenolftaleína TS, procedendo-se a titulação com NaOH 0,020 M até o ponto final (rosa persistente). Não pode haver gasto maior do que 0,30 mL de NaOH 0,020 M para a neutralização.

**4.2.2.8.3 Açúcares redutores (F. Bras. IV, 1996)**

Transferiu-se 0,2 g para tubo de ensaio adicionando 5 mL de citrato cúprico alcalino SR. O tubo foi aquecido em banho-maria durante 5 min. Deve se formar apenas discreto precipitado vermelho.

#### **4.2.2.9 Monoestearato de glicerila**

##### **4.2.2.9.1 Índice de saponificação (USP 26)**

Cerca de 1,5 a 2,0 g da substância, pesados exatamente, foram acondicionados em um erlenmeyer de 250 mL. Após isso, acrescentaram-se 25 mL de KOH alcoólico 0,5 M. O frasco foi aquecido em banho de vapor, com um condensador acoplado, e mantido sob refluxo por 30 min, girando-se o conteúdo freqüentemente. Ao término deste período, acrescentou-se 1 mL de fenolftaleína TSI e o excesso de KOH foi titulado com HCl 0,5 M. O mesmo processo foi realizado com um branco.

Os valores limite encontram-se entre 155-165.

#### **4.2.2.10 Polissorbato 80**

##### **4.2.2.10.1 Identificação (F. Bras. IV, 1996)**

A solução obtida dispersando-se 0,5 g em 10 mL de água, a aproximadamente 50 °C, deve produzir espuma abundante após agitação. A adição de 0,5 g de NaCl à solução, submetida ao aquecimento até a fervura, deve produzir uma turvação que desaparece com o resfriamento a 50 °C.

#### **4.2.2.11 Povidona**

##### **4.2.2.11.1 Identificação (USP 26)**

Método A: Preparou-se uma solução aquosa a 0,5 % (m/v) de povidona. A 10 mL desta solução, adicionaram-se 20 mL de HCl 1 N e adicionou-se 5 mL de K<sub>2</sub>CrO<sub>7</sub> TS. Deve haver a formação de um precipitado amarelo-alaranjado.

##### **4.2.2.11.2 Determinação do pH (USP 26)**

O valor de pH, medido com potenciômetro previamente calibrado, de uma solução 0,2 % de povidona deve situar-se entre 3,0 e 7,0.

#### **4.2.2.11.3 Perda por dessecação (CARVALHO, 1997)**

Dessecando-se a tomada de amostra durante 2 h a 105 °C não pode haver mais do que 5 % de perda de peso.

#### **4.2.2.12 Propilenoglicol**

##### **4.2.2.12.1 Identificação**

O espectro de absorção no infravermelho em filme fino deverá apresentar valores máximos nos números de onda dos padrões, de acordo com as características descritas na literatura (POUCHERT, 1991).

##### **4.2.2.12.2 Acidez (F. Bras. IV, 1996)**

Foram misturados 10 mL da substância em 40 mL de água e adicionou-se 0,1 mL de azul de bromotimol (SI). A solução deve torna-se amarelo-esverdeada, e não mais do que 0,05 mL de solução de NaOH 0,1 M SV deve ser necessário para virar a cor da solução para azul.

#### **4.2.2.13 Talco**

##### **1.2.2.13.1 Determinação do pH (KIBBE, 2000)**

Preparou-se dispersão a 20 % (m/V) e realizou-se a leitura de pH, com potenciômetro previamente calibrado com soluções pH 4,0 e 7,0. Os valores usuais situam-se entre 6,5 e 10,0.

##### **4.2.2.13.2 Perda por dessecação**

Foi realizado de acordo com o item 4.2.1.1.1. Não deve haver perda ponderal maior do que 0,2 % (HARTKE *et al.*, 2000).

##### **4.2.2.13.3 Ferro solúvel (USP 26)**

O resíduo obtido em 1.2.2.13.2 foi levemente acidificado com HCl e, após, adicionou-se uma gota de  $K_4[Fe(CN)_6]$  TS, não devendo haver desenvolvimento de coloração azul.

#### **4.2.2.14 Vaselina sólida**

##### **4.2.2.14.1 Alcalinidade (USP 26)**

Foram colocados 3,5 g da amostra em béquer, acrescidos de 100 mL de água fervente, O frasco foi coberto com um vidro de relógio e colocado sobre placa de aquecimento com agitador, mantendo-se a água em ebulição. Depois de 5 min, deixou-se que as fases se separassem. A água foi reservada em outro recipiente. A vaselina restante foi lavada com duas porções de 50 mL de água fervente e acrescentadas à água reservada no outro recipiente. Ao resíduo aquoso total (resíduo da extração e água de lavagem) acrescentou-se uma gota de fenolftaleína TS; não podendo haver produção de cor rosa.

##### **4.2.2.14.2 Acidez (USP 26)**

Caso não ocorra produção de cor no teste de alcalinidade, ao acrescentar-se 0,1 mL de alaranjado de metila TS ao resíduo aquoso obtido em 1.2.2.14.1 não deve haver produção de cor vermelha ou rosa.

##### **4.2.2.14.3 Resíduo de ignição (USP 26)**

Foram colocados 2 g de amostra em uma cápsula de porcelana. A substância, quando aquecida com chama de um bico de Bunsen, deve volatilizar-se sem odor acre e o resíduo não deve ser superior a 0,1 %.

#### **4.3 Preparação das misturas binárias**

Com o objetivo de verificar possíveis interações da quercetina com os adjuvantes selecionados, foram preparadas as seguintes misturas binárias para serem submetidas à espectroscopia no infravermelho e à calorimetria exploratória diferencial, utilizando-se a quercetina amostra e os adjuvantes nas proporções ponderais de 1:1 e de suas concentrações usuais de utilização (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000), conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1: Proporções ponderais das misturas binárias utilizadas para o estudo de interação quercetina (QA) e adjuvantes tecnológicos (A)

<b>Adjuvante</b>	<b>Proporção QA:A (m/m)</b>	
ácido esteárico	1:1	97:3
álcool estearílico	1:1	85:15
celulose microcristalina	1:1	70:30
croscarmelose sódica	1:1	98:2
dióxido de silício coloidal	1:1	97:3
estearato de magnésio	1:1	95:5
lactose	1:1	60:40
manitol	1:1	60:40
monoestearato de glicerila	1:1	93:7
polissorbato 80	1:1	99:1
povidona	1:1	95:5
propilenoglicol	1:1	80:20
talco	1:1	90:10
vaselina sólida	1:1	85:15

Os adjuvantes farmacêuticos que se apresentam em grânulos ou escamas (ácido esteárico, álcool estearílico e monoestearato de glicerila) sofreram processo de trituração e tamisação para redução de partícula. Tal fato foi levado em consideração nas análises subseqüentes.

Para a confecção das misturas binárias, foi pesada a massa individual de cada componente, sendo as mesmas transferidas a uma cápsula de porcelana. Respeitaram-se as condições nas quais, se a massa de ambas as substâncias fosse igual (1:1 m/m), a adição de cada uma dar-se-ia pelo método de semelhança de massa, e se as massas fossem distintas, a adição dar-se-ia pelo método geométrico (LANTZ; SCHWARTZ, 1990). Após a adição das substâncias as mesmas foram misturadas por espatulação. O motivo da escolha deste método de mistura deve-se ao fato de que o processo de trituração exerce influência nas características físico-químicas de algumas substâncias (GIRON e col., 2004; LUNER e col., 2001; MURA e col., 1998a, 2002; SALEKI-GERHARDT e col., 1994). Para não se correr o risco de

ter-se mais uma variável interferente no processo, optou-se pelo método primeiramente citado.

#### **4.4 Obtenção de produtos secos por aspersão com dispersões de quercetina**

Foram obtidos dois produtos secos por aspersão (PSA) com a quercetina amostra (QA), um para avaliar a influência do processo de secagem por aspersão sobre a substância, e o outro para avaliar o mesmo parâmetro na presença de Aerosil. A tabela 2 mostra as composições das dispersões preparadas, adaptadas de De Souza (2002), para a obtenção de cada uma delas.

Tabela 2: Composição das dispersões contendo quercetina para obtenção dos produtos secos por aspersão

Produto	Quercetina	Aerosil 200	Água
PSA I	3 g	-	250 mL
PSA II	3 g	2 g	250 mL

Adicionaram-se os adjuvantes à água e manteve-se sob agitação com agitador magnético durante 30 min. Após, acrescentou-se a quercetina e manteve-se por agitação por mais 30 min. Manteve-se a agitação constante durante todo o processo de aspersão.

As condições de secagem por aspersão foram as seguintes:

- Fluxo: 3 mL·min<sup>-1</sup>;
- Velocidade de aspersão: 12;
- Temperatura de entrada: 160±3 °C;
- Temperatura de saída: 115±3 °C, e
- Pressão de ar de aspersão: 2 bar.

Os produtos obtidos foram acondicionados em frascos de vidro âmbar para serem submetidos aos testes de espectroscopia no infravermelho, espectroscopia no ultravioleta e calorimetria exploratória diferencial.

## **4.5 Espectroscopia no infravermelho**

### *4.5.1 Quercetina*

Foram obtidos os espectros da quercetina referência (QR) e da quercetina amostra (QA) em pastilhas de KBr. Os espectros foram obtidos no modo transmitância, utilizando os seguintes parâmetros:

- resolução:  $4\text{ cm}^{-1}$ ;
- acumulações : 40, e
- faixa de leitura :  $4000\text{ a }600\text{ cm}^{-1}$ .

Para a obtenção dos espectros, pesaram-se exatamente cerca de 1,5 mg de amostra, a qual foi triturada juntamente com 150 mg de KBr previamente dessecado. Para a obtenção das pastilhas, a mistura foi submetida a compressão em prensa hidráulica, utilizando uma pressão de  $6 \cdot 10^4\text{ N/cm}^2$ , durante 3 min.

### *4.5.2 Adjuvantes tecnológicos*

Os adjuvantes tecnológicos sólidos sofreram o mesmo procedimento descrito em 4.1, para a obtenção dos espectros no infravermelho. Para amostras semi-sólidas e líquidas, o espectro foi obtido colocando-se uma pequena porção de amostra entre duas pastilhas de KBr previamente preparadas, de forma a obter uma camada a mais delgada possível (cerca de 1,5 mg de amostra). Utilizaram-se duas pastilhas sem conter a amostra como compensação.

### *4.5.3 Misturas binárias*

As análises das misturas binárias sólidas foram realizadas de acordo com o procedimento descrito em 4.1, enquanto que para as misturas semi-sólidas, o procedimento foi o mesmo descrito em 4.2.



#### **4.6 Calorimetria exploratória diferencial**

As amostras de quercetina, adjuvantes, misturas e produtos secos por aspersão foram submetidos à calorimetria exploratória diferencial. Uma massa entre 1 e 2 mg foi pesada em porta-amostra de alumínio, posteriormente tampado e selado com selador apropriado. O equipamento foi previamente calibrado com índio (99,999%) e zinco (99,998%), em termos de temperatura e valores de entalpia. Os parâmetros utilizados para os experimentos foram:

- velocidade de aquecimento:  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ;
- faixa de aquecimento: entre  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura ambiente) e  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e
- composição e fluxo do gás de purga: nitrogênio (pureza 99,999%) sob fluxo de  $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Para eventos que iniciassem em torno da temperatura de  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ , prolongou-se o aquecimento até  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a fim de completar o pico referente aos mesmos e efetuar os cálculos de temperatura e entalpia.

Os adjuvantes líquidos e semi-sólidos e suas respectivas misturas não foram submetidos a esta análise, por possuírem pontos de fusão muito baixos, ou se apresentarem no estado líquido à temperatura ambiente, necessitando de temperaturas abaixo de zero para se observar as transições térmicas necessárias à sua caracterização.

#### **4.7 Termogravimetria**

Em alguns casos, para a elucidação de eventos ocorridos nas análises por calorimetria exploratória diferencial, tornou-se necessária a utilização da termogravimetria. Para tanto, pesou-se uma massa de amostra entre 4 e 5 mg, em cadinho de platina, e procedeu-se o aquecimento com os seguintes parâmetros:

- velocidade de aquecimento:  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ;
- faixa de aquecimento: entre  $25$  (temperatura ambiente) e  $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e
- composição e fluxo do gás de purga: nitrogênio com vazão de  $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ .

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

### 5.1 Caracterização da quercetina referência (QR) e da quercetina amostra (QA)

O estudo de comparação entre a quercetina referência e quercetina amostra foi realizado com o intuito de assegurar a equivalência da substância utilizada no trabalho através de sua correspondência quanto à identidade e ao grau de pureza.

Os máximos de absorção dos espectros na região do ultravioleta e visível obtidos de QR e QA em solução metanólica, complexadas com  $\text{AlCl}_3$  e após hidrólise com HCl estão ilustrados nas figuras 2 e 3. Os dados derivados dos desvios encontram-se sumarizados nas tabelas 3 e 4.

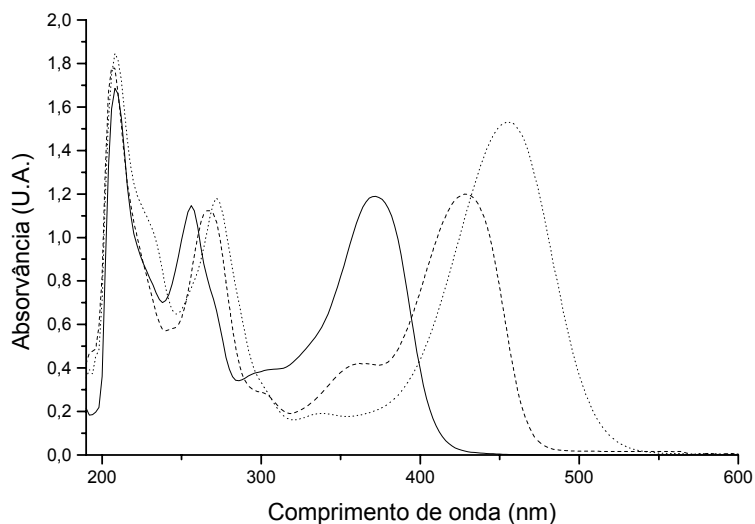


Figura 2: Espectro na região do ultravioleta e do visível da quercetina referência: solução metanólica (—), complexada com  $\text{AlCl}_3$  (---) e após hidrólise com HCl (---)

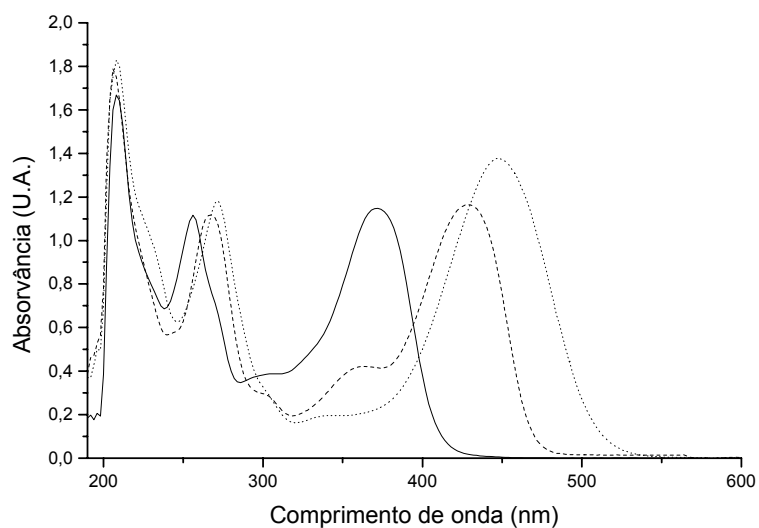


Figura 3: Espectro na região do ultravioleta e do visível da quercetina amostra: solução metanólica (—), complexada com  $\text{AlCl}_3$  (.....), e após hidrólise com HCl (---)

Tabela 3: Comparação dos desvios dos comprimentos de onda máximos ( $\Delta\lambda_{\text{máx}}$ ) das substâncias analisadas dissolvidas em metanol, após adição de  $\text{AlCl}_3$  (1) e hidrólise com HCl (2), e comparação do desvio das substâncias dissolvidas em metanol e após hidrólise com HCl (3)

$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\Delta\lambda_{\text{máx}}$ (nm)					
	Quercetina referência			Quercetina amostra		
	1	2	3	1	2	3
256 (banda II)	+16	-4	+12	+16	-6	+10
372 (banda I)	+86	-30	+56	+84	-28	+56

Tabela 4: Desvios das absorções ( $\Delta A$ ) nos comprimentos de onda máximos ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) das substâncias analisadas dissolvidas em metanol, após a adição de  $\text{AlCl}_3$  (1) e hidrólise com  $\text{HCl}$  (2), e comparação do desvio das absorções das substâncias dissolvidas em metanol e após a hidrólise com  $\text{HCl}$  (3)

$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\Delta A$ (U.A.)					
	Quercetina referência			Quercetina amostra		
	1	2	3	1	2	3
256 (banda II)	0,065	-0,064	0,001	0,008	-0,057	-0,065
372 (banda I)	0,228	-0,211	0,017	0,384	-0,327	0,057

Os resultados obtidos demonstram a sobreposição entre os espectros e dos dados derivados das suas substâncias. A identidade das mesmas pode ser assegurada através da análise destas observações, como sendo a quercetina. Inicialmente pelos máximos de absorção da banda I (entre 300 e 380 nm), e da banda II (entre 240 e 280 nm), característico de flavonóis, além da relação entre os valores de absorção. Outra confirmação estrutural é dada pela estabilidade da banda II correspondente ao anel A, denotando a presença do grupo funcional 5-hidróxi-cetálico ou bloqueio ou ausência de grupamentos hidroxílicos livres, neste caso, para a quercetina são citados valores de  $\Delta\lambda$  de 255 a 272 nm. Já o comportamento da banda I, relativa ao anel B demonstra a existência de estruturas sensíveis a complexação com o sal de alumínio, podendo ser devidas aos grupos 5-hidróxi-4-ceto, 3-hidróxi-4-ceto e *o*-diidroxílicos livres, o que é compatível com a quercetina. A complexação com  $\text{AlCl}_3$  é indicada por um deslocamento batocrômico da banda I, de 370 para 458 nm, seguida, após a adição do ácido mineral de um desvio hipsocrômico com amplitude de 458 a 428 nm (ESCANDAR; SALA, 1994; MABRY e col., 1970; MARKHAN; MABRY, 1975).

Os espectros obtidos tanto para QA (figura 4) como para QR (figura 5) mostraram-se totalmente sobreponíveis entre si, e ambos mostraram-se sobreponíveis com o descrito na literatura (POUCHERT, 1991), apresentando as

seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; PRALHAD; RAJENDRAKUMAR, 2004; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998;):

$\nu_{\text{máx}}$  (KBr/cm<sup>-1</sup>):

3408,6	Deformação axial da ligação O-H, pontes de hidrogênio intramoleculares
900 e 675	Deformação angular fora do plano de C-H aromático
1260 e 1000	Deformações axiais de C-O
1150-1085	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1666,7	Carbonila deslocada por formação de ponte de hidrogênio intramolecular

Neste caso, as bandas de absorção características da quercetina também são características de alguns produtos de degradação (resorcinol, catecol, 3-metil catecol), o que dificulta a sua detecção.

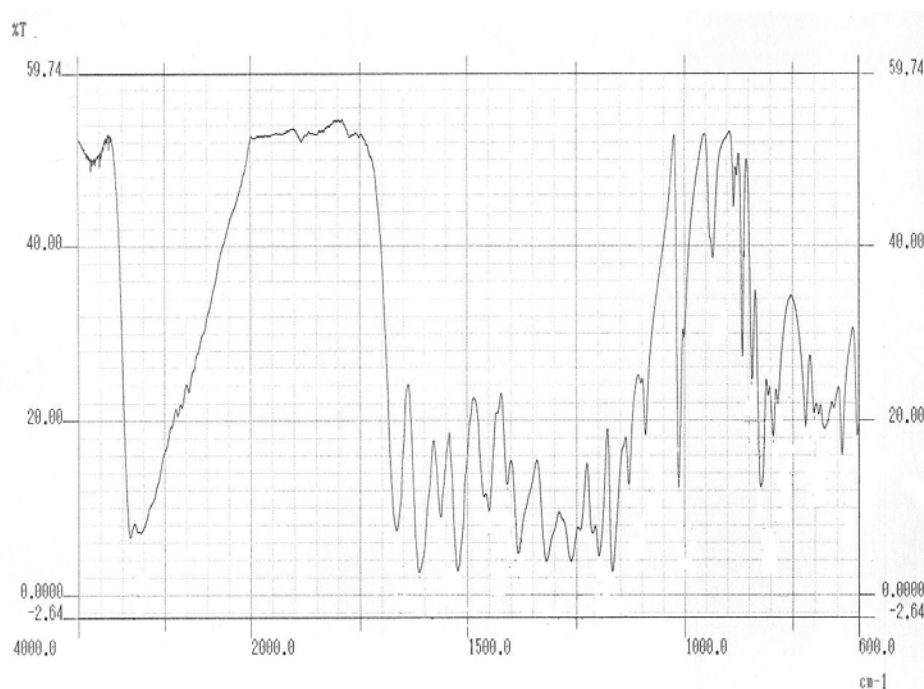


Figura 4: Espectro na região do infravermelho da quercetina referência

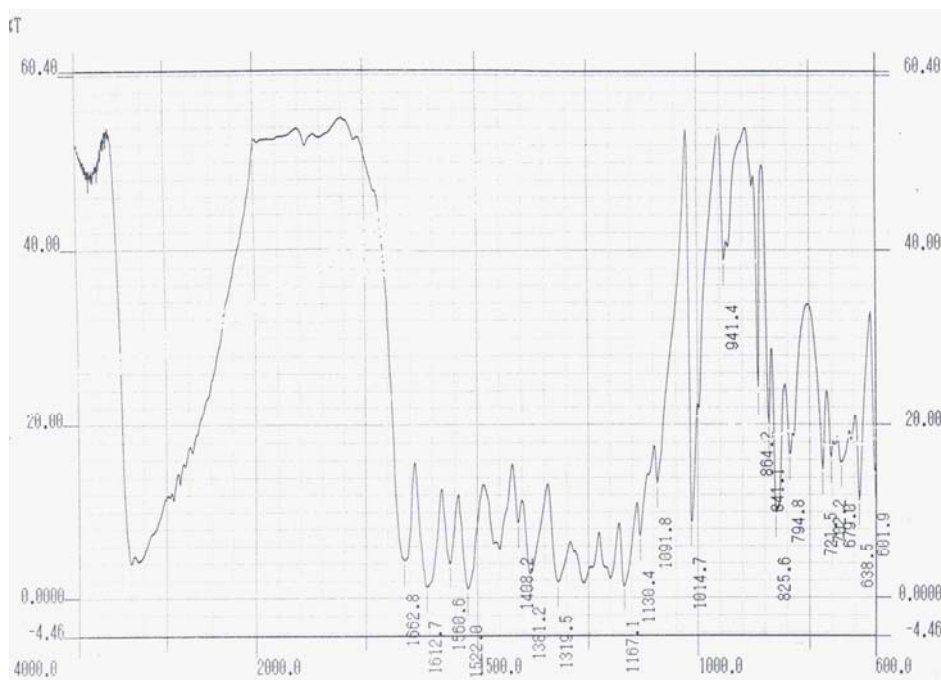


Figura 5: Espectro na região do infravermelho da quercetina amostra

As figuras 6 e 7 ilustram os cromatogramas obtidos para QR e QA. Nas tabelas 5 e 6 encontram-se os comparativos entre os dados cromatográficos.

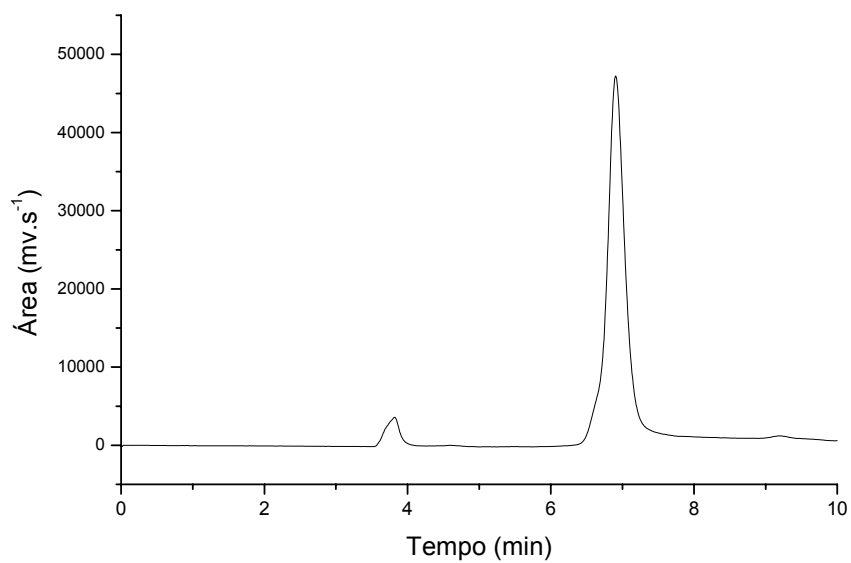


Figura 6: Cromatograma da quercetina referência

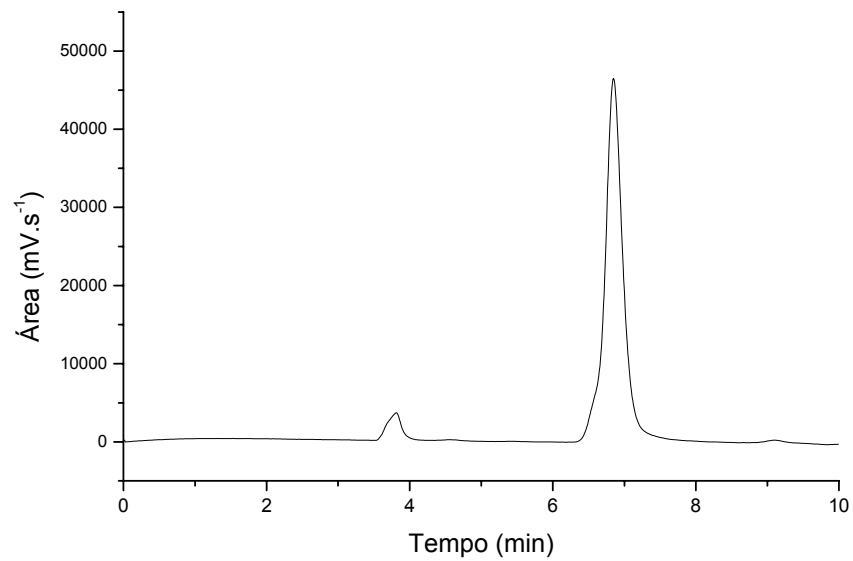


Figura 7: Cromatograma da quercetina amostra

Tabela 5: Comparação dos dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência para a quercetina referência (QR) e quercetina amostra (QA)

Dado/Parâmetro	QR	QA
Trb (min) $\bar{x}\pm s$ (CV%)	6,87 $\pm$ 0,0414 (0,60)	6,86 $\pm$ 0,029 (0,42)
A (mV.s <sup>-1</sup> ) $\bar{x}\pm s$ (CV%)	928546 $\pm$ 6234,5 (0,67)	843629,5 $\pm$ 8698,22 (1,03)
N $\bar{x}\pm s$ (CV%)	4018,67 $\pm$ 2,8867 (0,07)	4023,33 $\pm$ 28,8675 (0,72)
k' $\bar{x}\pm s$ (CV%)	0,80	0,81

Trb=tempo de retenção bruto; A=área do pico; N=número de pratos teóricos; k'=fator de capacidade



Tabela 6: Análise estatística (ANOVA) dos dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência

Dado/parâmetro	$\alpha$	$F_{\text{calculado}}$	Valor-P	$F_{\text{crítico}}$
Trb	0,05	0,1641	0,6995	5,9874
A	0,05	251,92*	$3,97 \cdot 10^{-6}$	5,9873
N	0,05	1,7541	0,3129	9,5520
$k'$	0,05	$4,44 \cdot 10^{-12}$	1	9,5521

\*diferença significativa para  $\alpha=0,05$

O primeiro pico em ambos os cromatogramas corresponde à fase móvel, como constatado também por Webber (2003).

A análise dos dados e parâmetros obtidos demonstra similitude no comportamento cromatográfico das duas substâncias, o que indica igual identidade química. Apesar de o número de pratos teóricos estar abaixo do número aceitável (cerca de 10000) (SNYDER e col., 1988), este dado não é crucial para este estudo, por tratar-se apenas da comparação entre QA e QR. O fator de capacidade, que é um parâmetro de quanto a coluna retém o soluto apresentou-se abaixo dos valores considerados limite pela literatura, que são entre 1,5 e 4,0 (SCHRAM, 1980). No entanto, por levar-se em conta que temos apenas uma substância em análise, o valor obtido fica aceitável.

O cálculo de teor cromatográfico relativo ( $QA\%_{\text{CLAE}}$ ) teve como resultado o valor de 90,85 %, sendo este abaixo do teor declarado no laudo de análise apresentado pelo fornecedor de QA (96,07 %).

Segundo os dados de ANOVA obtido para as áreas dos cromatogramas de QR e QA, constata-se que os dois possuem diferenças estatisticamente significativas, em um nível de significância de 95 %. Tal fato poderia ser causado

pela presença de substâncias estranhas tais como água (umidade), uma vez que tanto QR como QA não foram submetidas á dessecação antes das avaliações, ou outros produtos advindos de processos de obtenção ou de degradação.

O ensaio de perda por dessecação, realizado para QR e QA tem seus resultados sumarizados na tabela 7. Os resultados estão expressos como a média de três determinações.

Tabela 7: Resultados obtidos através do ensaio de perda por dessecação para a quercetina referência e quercetina amostra

Amostra	Perda por dessecação (%) $\pm$ s	CV (%)	t <sub>calculado</sub>
Quercetina referência	8,48 $\pm$ 0,0152	0,180	-23,4025
Quercetina amostra	8,92 $\pm$ 0,0288	0,323	

Estatística t: t<sub>crítico</sub> = 2,7764; valor-P = 1,98·10<sup>-5</sup>, \*diferença significativa para  $\alpha$ =0,05

Segundo BUDAVARI (1996), a molécula de quercetina, que se apresenta comumente cristalizada na forma diidratada, perde esta água de cristalização quando aquecida a temperaturas entre 93 e 97 °C, portanto a maior parte da massa perdida por ambas as amostras pode ser considerada como devida à água de cristalização, o que corresponde a aproximadamente 10 % da massa da substância. Os dados obtidos por Costa e colaboradores (2002), que determinaram o comportamento térmico da quercetina através de calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria mostraram que a quercetina perde em seu primeiro estágio de decomposição uma massa de 7,9 % em atmosfera de nitrogênio num intervalo de temperatura entre 29 e 136 °C. Em atmosfera de ar sintético, a perda de massa foi de 10,0 %, porém o intervalo de perda de massa citado é de 103 a 342 °C. Nesta faixa de temperatura, de acordo com a literatura, a molécula já teria perdido suas moléculas de hidratação, e iniciado o processo de decomposição, portanto não se pode correlacionar este resultado com a perda de massa obtida neste teste, que não ultrapassou 105 °C.

O ensaio de perda por dessecação é isotérmico, ou seja, se processa com temperatura constante, e sem uma atmosfera dinâmica como ocorre em análises

termogravimétricas. Os resultados indicam que a renovação da atmosfera seria um parâmetro importante para que toda a massa de água de cristalização possa ser retirada da molécula, o que poderia explicar a perda de água inferior à esperada.

De acordo com os resultados obtidos, QR e QA não apresentaram diferenças significativas quanto a seus teores de umidade. Logo, se as diferenças observadas forem causadas por algum interferente, este não é detectável através da espectroscopia na região do infravermelho e CLAE, nas condições experimentais utilizadas.

Com a finalidade de determinações quantitativas das substâncias referência e amostra, foi realizada técnica por espectroscopia no ultravioleta, já validada e utilizada anteriormente (KNORST, 1991; VINADÉ, 1995; VINADÉ e col., 1995; VINADÉ; PETROVICK, 1995)

A figura 8 mostra a curva analítica obtida com QR. A curva analítica construída com QA encontra-se na figura 9. A comparação entre as duas curvas está sumarizada na tabela 8.

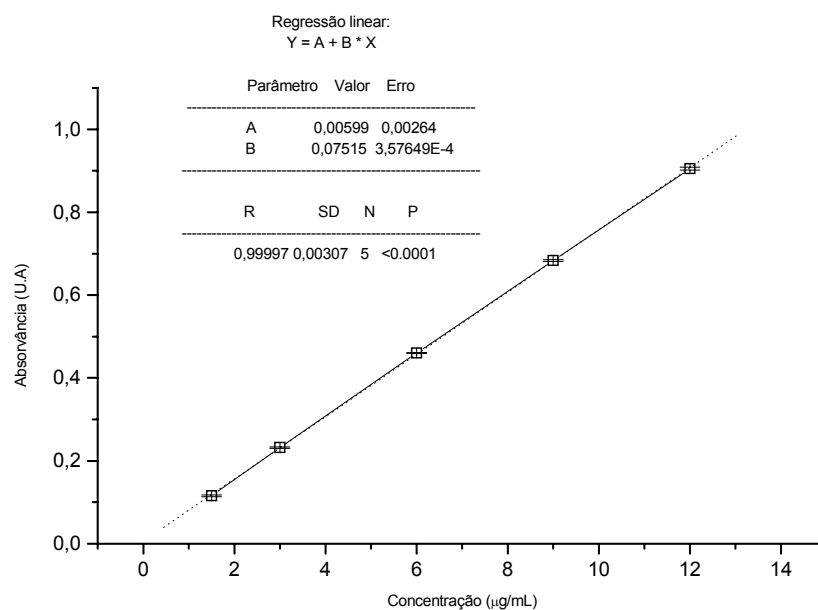


Figura 8: Curva analítica da quercetina referência em metanol em 255 nm

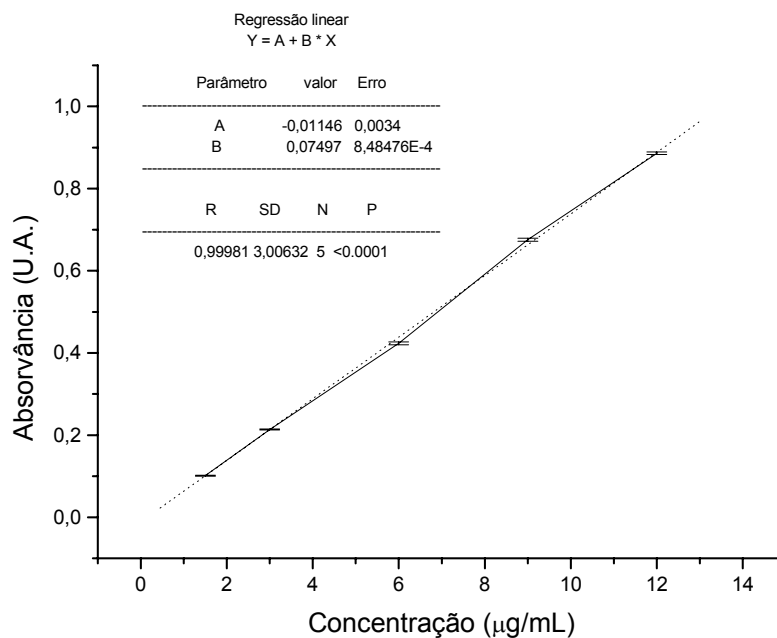


Figura 9: Curva analítica da quercetina amostra em metanol em 255 nm

Tabela 8: Comparação entre as curvas analíticas obtidas com QR e QA

Parâmetro	QR	QA
Intercepto	0,00599	-0,01425
Intervalo de confiança	-0,00241 a 0,014392	-0,5016 a 1,0542
inclinação	0,07515	0,07497
R <sup>2</sup>	0,99997	0,9965

\*significativo para  $\alpha=0,05$ ;  $F_{\text{crítico}}=8,81 \cdot 10^{-5}$

Os valores de inclinação obtidos para ambas as curvas apresentam similaridade, o que indica que as mesmas são paralelas.

Ambas as curvas apresentaram um valor de R<sup>2</sup> satisfatório, e análise dos intervalos de confiança mostra que ambos incluem o zero, confirmando a não existência de erros sistemáticos.

O resultado do doseamento da quercetina amostra foi de 95,3 %, com um desvio padrão de 3,68 e um coeficiente de variação de 3,81 %.

Os dados de ANOVA obtidos pela comparação entre as curvas analíticas de QR e QA mostraram-se estatisticamente diferentes, a um nível de significância de 95 % ( $F_{\text{calculado}}=340,5906$ ,  $F_{\text{crítico}}=5,1922$ ), o que reforça o resultado que aponta o menor teor obtido para QA.

## 5.2 Caracterização dos adjuvantes

Os testes a que foram submetidos os adjuvantes escolhidos visaram abranger a maior número de características importantes para a manutenção da qualidade de cada um, contando também com a disponibilidade de reagentes e de equipamentos, considerando também o período de tempo decorrido da última análise destes.

### 5.2.1 Ácido Esteárico

A tabela 9 demonstra os resultados obtidos na determinação dos critérios de qualidade do ácido esteárico.

Tabela 9: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do ácido esteárico

Teste	Especificação	Resultado $x \pm s$ (CV%)
Parafina e outras substâncias não-saponificáveis (F. Bras.IV)	Negativo	Conforme especificação
Índice de acidez (F. Bras.V)	Entre 200 e 212 mL NaOH 0,1 M	207,89 $\pm$ 2,040(0,981)
Índice de saponificação (F.Bras. IV)	Entre 200 e 220 ml HCl 0,5 M	204,3 $\pm$ 0,6245(0,3056)

A figura 10 mostra o espectro de absorção na região do infravermelho do ácido esteárico, que se comprovou sobreponível ao da literatura (POUCHERT, 1991), e que apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

2918,7 – 2849,2	Deformações axiais das ligações O-H e C-H;
~1700	Deformação axial da ligação C=O;
1464,1	Deformação angular da ligação C-H;
~727	Deformação angular assimétrica da ligação C-H

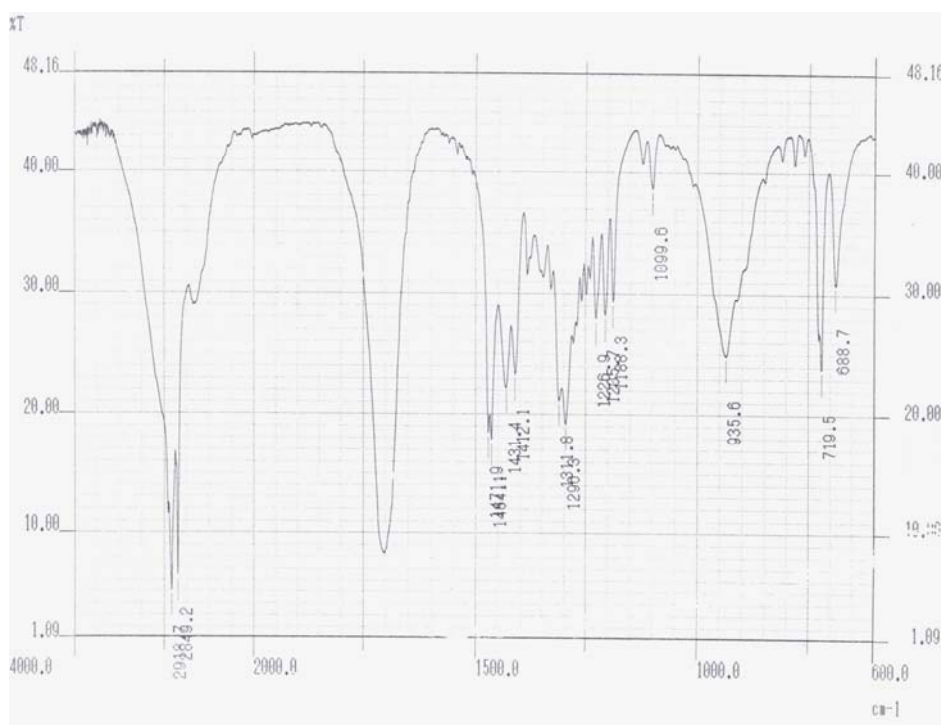


Figura 10: Espectro na região do infravermelho do ácido esteárico

### 5.2.2 Álcool estearílico

No teste da verificação da presença de ácidos graxos livres (um indicativo de degradação ou de contaminação do álcool estearílico), não poderia haver gasto maior do que 2 mL de NaOH 0,1 M na neutralização da tomada de ensaio. O valor encontrado foi de 0,18 ml, com um desvio padrão de  $\pm 0,0057$ , e um coeficiente de variação de 3,27 %.

O espectro do álcool estearílico (figura 11), obtido na região do infravermelho, é sobreponível ao descrito na literatura (POUCHERT, 1991), apresentando as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

2918,7 – 2851,1      Deformações axiais das ligações O-H e C-H

3331,5                Deformação axial da ligação O-H, pontes de hidrogênio intermoleculares

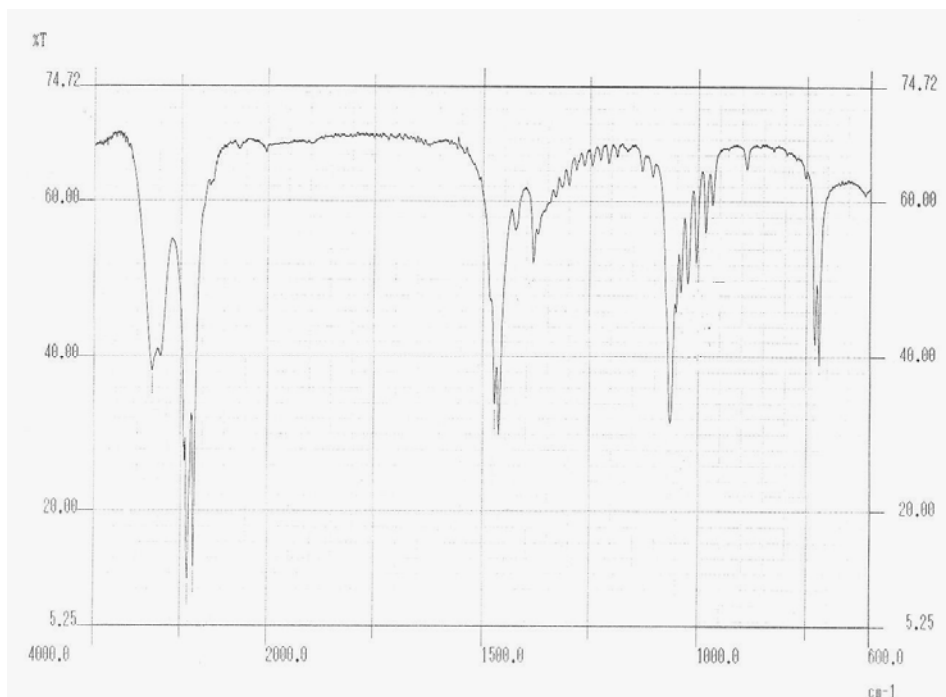


Figura 11: Espectro na região do infravermelho do álcool estearílico

### 5.2.3 Celulose Microcristalina

A tabela 10 mostra os resultados obtidos na determinação de características da qualidade selecionadas para a celulose microcristalina.



Tabela 10: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da celulose microcristalina

Testes	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s$ (CV%)
Determinação do pH (USP 26)	entre 5,0 e 7,0	6,31 $\pm$ 0,046(0,74)
Perda por dessecação (USP 26)	$\leq 7\%$	6,02 $\pm$ 0,0043(0,071)
Identificação (USP 26)	Coloração azul-violácea	Conforme especificação

O espectro na região do infravermelho (figura 12), obtido para a celulose microcristalina, mostrou-se sobreponível a trabalhos anteriores (ARMIJO, 2003), apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

~3367	Deformações axiais da ligação O-H para pontes de hidrogênio intermoleculares;
2900	Deformação axial da ligação C-H;
~1647	Carbonila / pontes de hidrogênio de aldoses
~1433 – 1373	Deformações angulares das ligações O-H de álcoois primários e secundários.
~1150 – 1073	Deformações axiais de C-O de álcoois primários, de éter alifático e cíclico

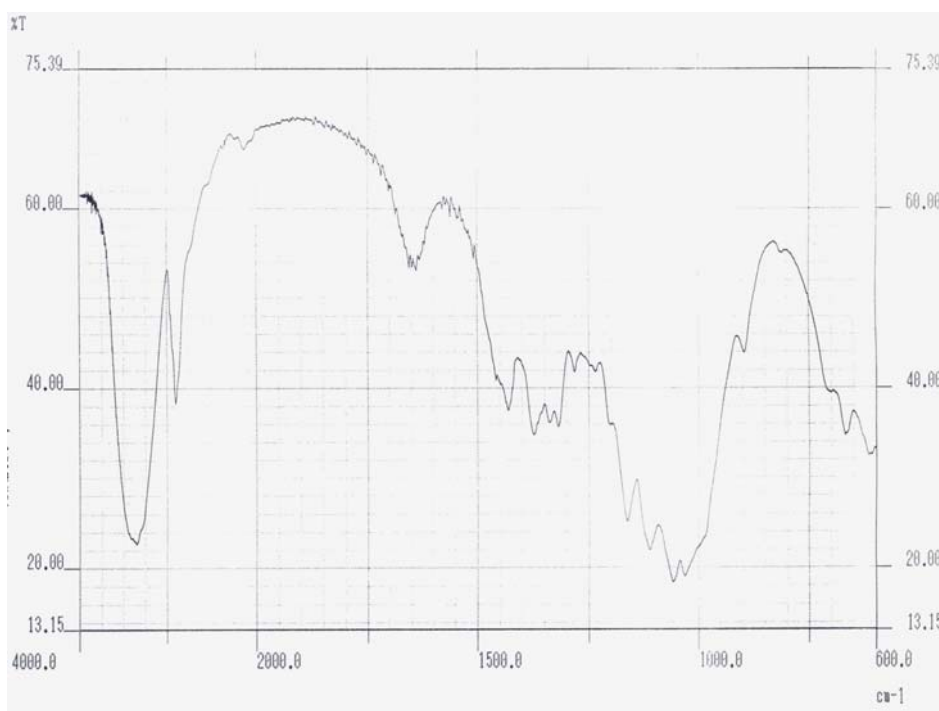


Figura 12: Espectro na região do infravermelho da celulose microcristalina

#### 5.2.4 Croscarmelose sódica

Os resultados dos testes selecionados com o objetivo de avaliar a qualidade da croscarmelose sódica estão apresentados na tabela 11.

Tabela 11: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da croscarmelose sódica

Testes	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s$ (CV%)
Determinação do pH (USP 25)	entre 5,0 e 7,0	6,115 $\pm$ 0,073(1,19)
Identificação (USP 25)	método "A": formação de precipitado azul fibroso	Conforme especificação
Perda por dessecação (USP 25) $\leq 10$ %		5,47 $\pm$ 0,208(3,81)

O espectro de absorção na região do infravermelho para a croscarmelose sódica, mostrada na figura F13, mostrou-se compatível com trabalhos anteriores (ARMIJO, 2003), e apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

~3450	Deformações axiais da ligação O-H, pontes de hidrogênio intermoleculares
~2918,7	Deformação axial da ligação C-H
1608,8	Deformação axial assimétrica do íon carboxilato
1425,6	Deformação axial simétrica do íon carboxilato
1380 – 1320	Deformações angulares de ligações O-H de álcoois primários e secundários
1156 – 990	Deformações axiais de C-O de álcool primário, éter alifático e cíclico

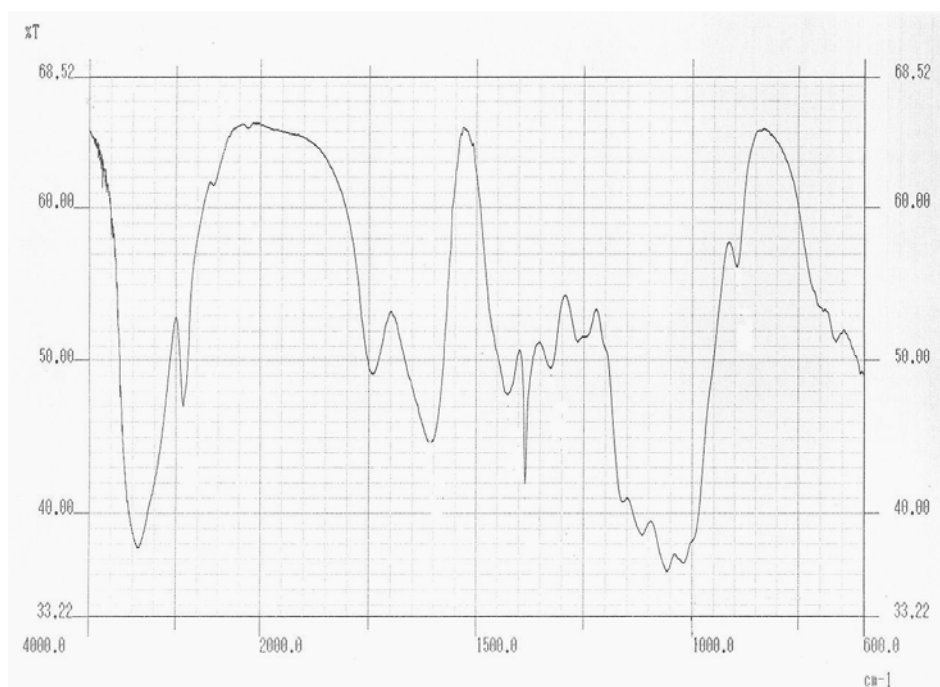


Figura 13: Espectro na região do infravermelho da croscarmelose sódica

### 5.2.5 Dióxido de silício coloidal

A tabela 12 Contém os resultados obtidos na determinação das características da qualidade do dióxido de silício coloidal.

Tabela 12: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do dióxido de silício coloidal

Teste	Especificação	Resultado $x \pm s$ (CV%)
Determinação do pH (USP 25)	entre 3,5 e 5,5	4,274 $\pm$ 0,019(0,44)
Perda por dessecação (USP 25)	$\leq 2,5$ %	1,85 $\pm$ 0,037(2,01)

O espectro no infravermelho obtido para o dióxido de silício coloidal (figura 14) apresentou apenas uma banda intensa na região próxima a 1000  $\text{cm}^{-1}$ , decorrente da ligação Si-O (ARMIJO, 2003; NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998).

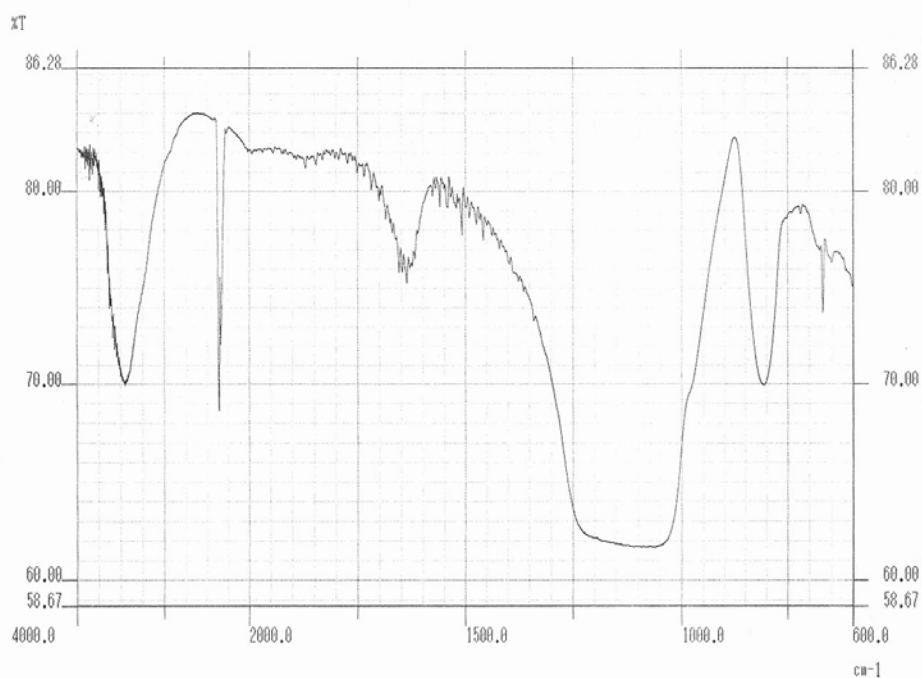


Figura 14: Espectro na região do infravermelho do dióxido de silício coloidal

### 5.2.6 Estearato de magnésio

Os resultados dos testes com o intuito de verificar características da qualidade do estearato de magnésio encontram-se descritos na tabela 13.

Tabela 13: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do estearato de magnésio

Teste	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s / CV\%$
Determinação do pH (F. Bras. IV)	entre 6,5 e 7,5	7,116 $\pm$ 0,010(0,15)
Perda por dessecação (USP 25)	$\leq 6 \%$	5,06 $\pm$ 0,222(4,40)
Acidez ou alcalinidade (USP 25)	$\leq 0,05$ mL de HCl ou NaOH 0,1 M	0,043 $\pm$ 0,057(13,32)

O espectro na região do infravermelho obtido para o estearato de magnésio (figura 15), mostrou-se sobreponível aos obtidos em trabalhos anteriores (ARMIJO, 2003) apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

2918-2851	Deformações axiais das ligações O-H e C-H
~1541	Região de sobreposição das deformações axiais assimétricas do íon carboxilato, do estearato e de palmitato
~1475	Deformação angular da ligação C-H
723,4	Deformação angular assimétrica da ligação C-H

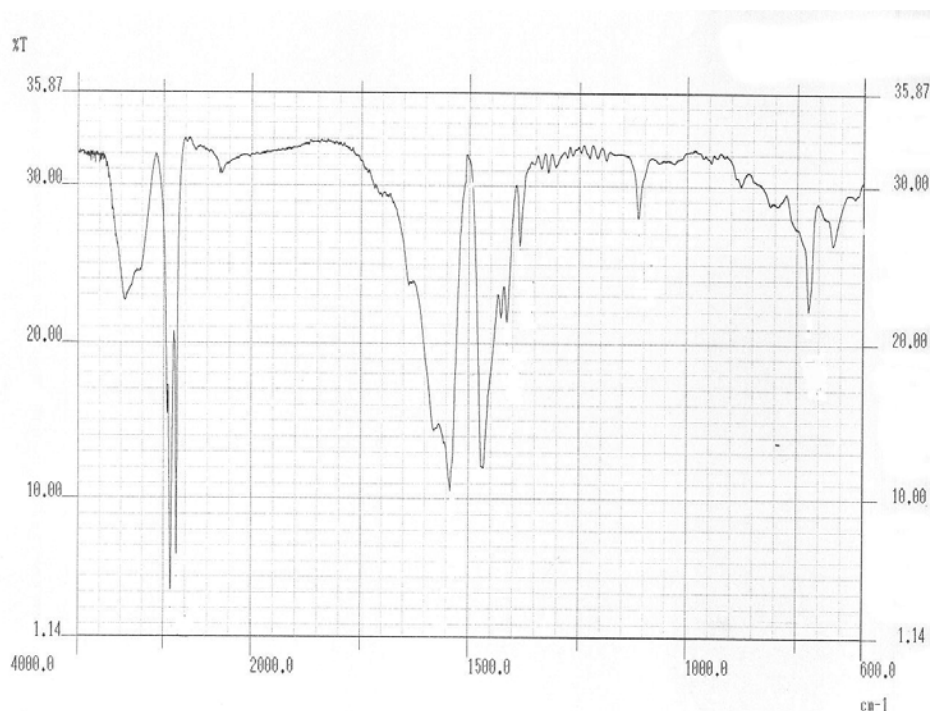


Figura 15: Espectro na região do infravermelho do estearato de magnésio

### 5.2.7 Lactose

Os resultados testes selecionados, realizados na avaliação da qualidade da lactose encontram-se resumidos na tabela 14.

Tabela 14: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da lactose

Teste	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s$ (CV%)
Identificação (F. Bras IV)	Precipitado vermelho abundante	Conforme especificação
Determinação do pH (F. Bras. IV)	4,0 a 6,5	$6,267 \pm 0,123$ (1,96)
Perda por dessecação (USP 25)	$\leq 0,5 \%$	$0,36 \pm 0,014$ (3,98)
Acidez e alcalinidade (USP 25)	$\leq 0,4$ mL de NaOH 0,1 M	$0,306 \pm 0,011$ (3,76)

O espectro obtido para a lactose (figura 16) mostrou-se sobreponível com o disponível na literatura (POUCHERT, 1991) e apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  Kbr/cm<sup>-1</sup>:

~3500	Deformações axiais das ligações O-H e C-H
~1660	Carbonila, pontes de hidrogênio de aldoses
~1440	Deformação angular da ligação O-H
1385,1	Deformação angular da ligação O-H de álcool primário
1110 – 990	Região de deformações assimétricas de ligação C-O-C

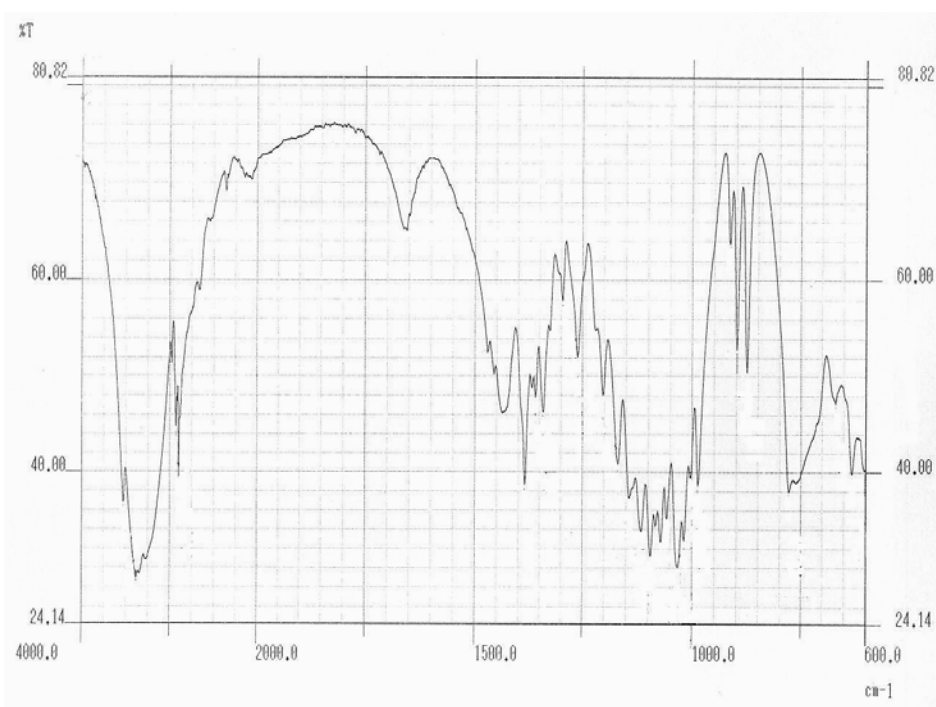


Figura 16: Espectro na região do infravermelho da lactose

### 5.2.8 Manitol

Para o manitol, foram realizados os testes de perda por dessecação, da determinação da acidez e do ensaio de açúcares redutores. Os resultados estão resumidos na tabela 15.

Tabela 15: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do manitol

Teste	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s$ (CV%)
Perda por dessecação (USP 25)	$\leq 0,3 \%$	$0,26 \pm 0,0076$ (2,91)
Determinação da acidez (USP 25)	$\leq 0,30$ mL de NaOH 0,020 M	$0,227 \pm 0,0057$ (2,55)
Açúcares redutores (F.Bras IV)	Precipitado vermelho discreto	Conforme especificação

O espectro de absorção na região do infravermelho obtido para o manitol (figura 17) mostrou-se sobreponível com o mostrado na literatura (POUCHERT, 1991), apresentando as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

3402,8	Deformação axial de ligações O-H, pontes de hidrogênio intermoleculares
2925 – 2850	Deformações axiais das ligações C-H
1260 – 1000	Deformação axial de C- O
1420 – 1330	Deformação angular de O-H no plano



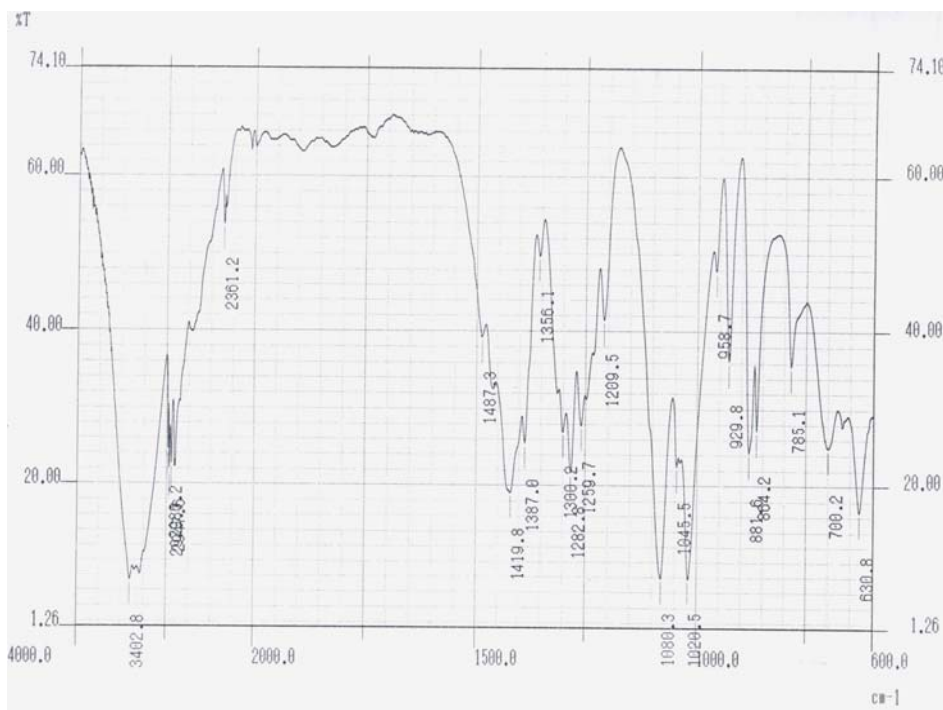


Figura 17: Espectro na região do infravermelho do manitol

### 5.2.9 Monoestearato de glicerila

O valor encontrado para o índice de saponificação para a amostra de monoestearato de glicerila foi de 160,27, com um desvio padrão de  $\pm 0,2516$  e um coeficiente de variação de 0,1570 %, encontrando-se dentro dos limites descritos na literatura (USP 26), que são de 155 a 165.

O espectro na região do infravermelho obtido para o monoestearato de glicerila (figura 18) apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

- ~2925-2850 Deformações axiais de ligação C-H
- ~1735 Ligação tipo éster (C-O-C)
- ~1190 Ligação tipo éster (R-C-O-R)
- ~1100 Deformação axial da ligação C-O de álcoois secundários
- ~1064-1031 Deformação axial da ligação C-O de álcoois primários

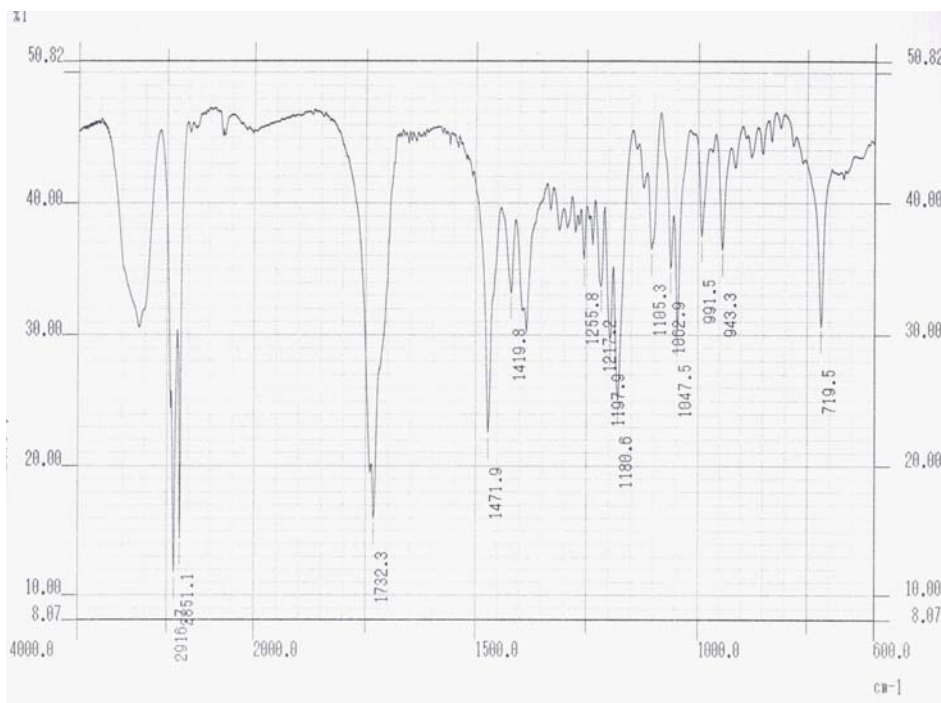


Figura 18: Espectro na região do infravermelho do monoestearato de glicerila

### 5.2.10 Polissorbato 80

Realizou-se o teste de identificação da amostra de polissorbato 80, sendo que para a primeira amostra obteve-se resultado negativo. Com a obtenção de nova amostra, realizou-se novamente o teste, que se mostrou conforme o especificado na Farmacopéia brasileira IV (1996).

Esta observação endossa a necessidade de qualificação das matérias-primas a fim de evitar resultados inesperados quando do seu emprego.

O espectro no infravermelho obtido para o polissorbato 80 (figura 19) apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

~2925 – 2850      Deformações axiais de ligação C-H;

1735                Ligação tipo éster (C-O-C)

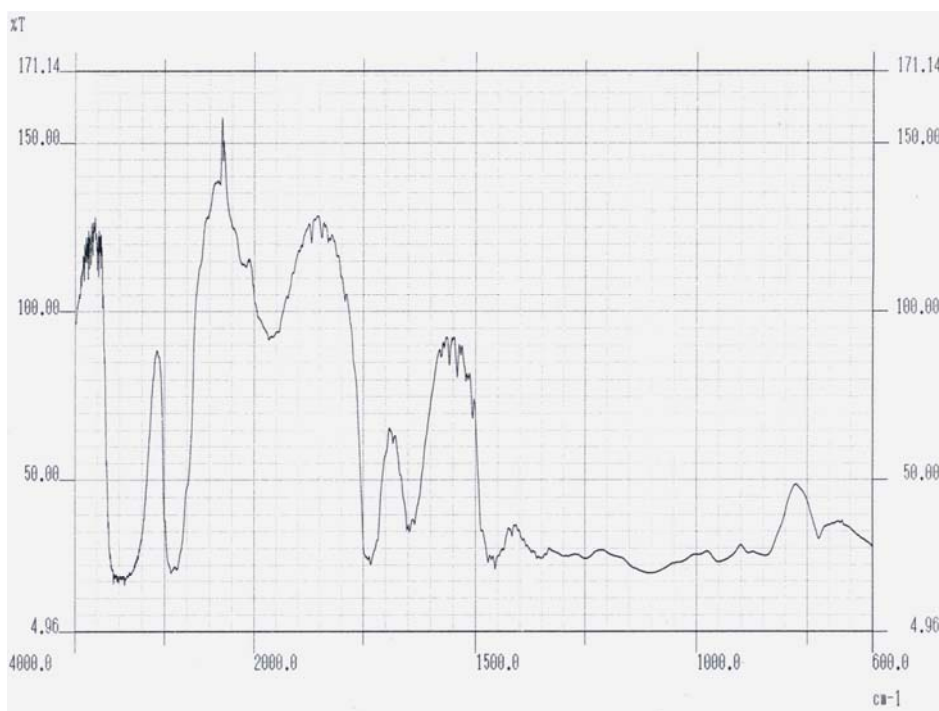


Figura 19: Espectro na região do infravermelho do polissorbato 80

### 5.2.11 Povidona

A tabela 16 mostra os resultados obtidos na avaliação de alguns critérios de qualidade da povidona.

Tabela 16: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da povidona

Teste	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s$ (CV%)
Identificação (USP 26)	Precipitado amarelo-alaranjado	Conforme especificação
Determinação do pH (USP 26)	Entre 3,0 e 7,0	4,397 $\pm$ 0,0230(0,525)
Perda por dessecação (CARVALHO, 1997)	$\leq 5,0\%$	4,60 $\pm$ 0,2183(4,74)

O espectro obtido no infravermelho para a povidona (figura 20) foi sobreponível ao da literatura (KOLLIDON, 2001), e apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

~ 2900	Deformação axial da ligação C-N
1680/1500	Deformação angular da amida cíclica e axial da carbonila
~1421	Deformação angular da ligação C-H

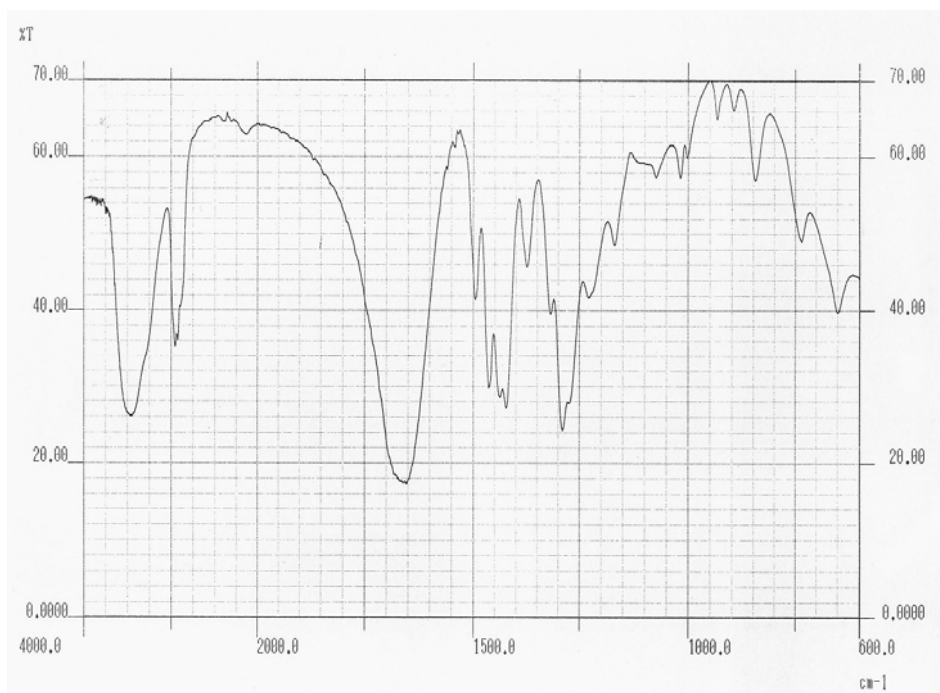


Figura 20: Espectro na região do infravermelho da povidona

### 5.2.12 Propilenoglicol

Nos testes de acidez, conforme a F. Bras. IV, para este adjuvante, obteve-se como resultado da média de três determinações o valor de 0,04 mL, com desvio padrão de 0,05 e um coeficiente de variação de 13,32%. O valor limite descrito é de no máximo 0,05 mL.

O espectro obtido no infravermelho para o propilenoglicol, (figura 21) mostrou-se sobreponível ao da literatura (POUCHERT, 1991), apresentando as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

3650/1050	Deformação axial de O-H
~ 2900	Deformações axiais da ligação C-H
1100	Deformação axial da ligação C-O de álcool secundário
1050	Deformação axial da ligação C-O de álcool primário

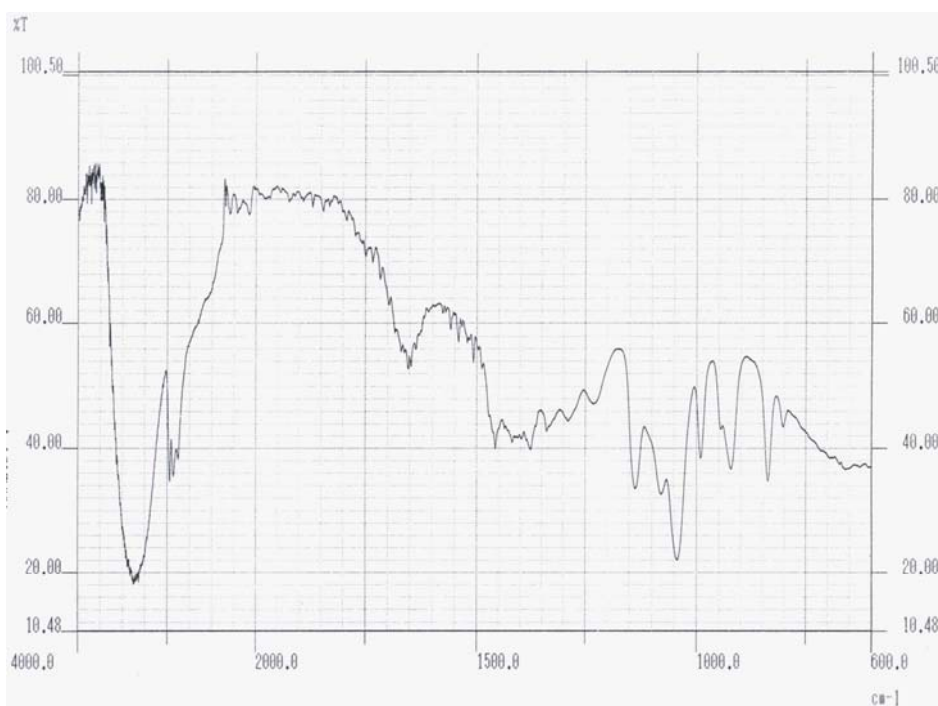


Figura 21: Espectro na região do infravermelho do propilenoglicol

### 5.2.13 Talco

Os resultados obtidos na determinação da qualidade do talco empregado neste estudo encontram-se na tabela 17.

Tabela 17: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade do talco

Teste	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s / CV\%$
Determinação do pH (KIBBE, 2000)	Entre 4,0 e 7,0	5,529 $\pm$ 0,037/0,68
Perda por dessecação (HARTKE e col., 2000)	$\leq 0,2 \%$	0,16 $\pm$ 0,010/6,60
Ferro solúvel (USP 26)	Coloração azul	Conforme especificação

No espectro na região do infravermelho obtido para o talco (figura 22) apenas foi possível observar a vibração correspondente às ligações Si-O ( $\sim 1000$ ) (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998).

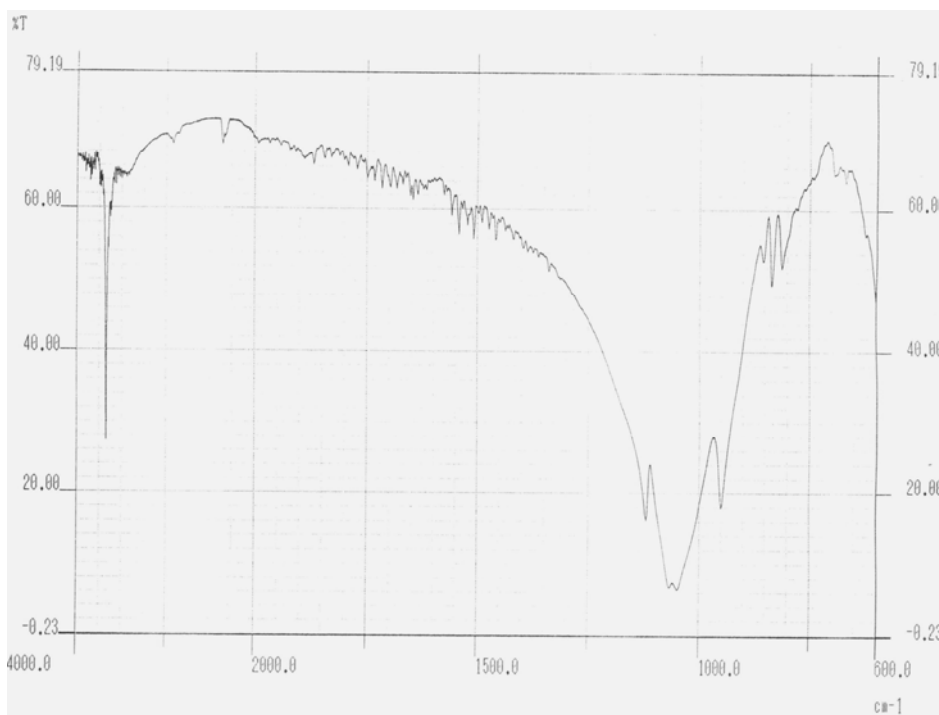


Figura 22: Espectro na região do infravermelho do talco

### 5.2.14 Vaselina sólida

Os resultados dos critérios estudados para a vaselina sólida encontram-se resumidos na tabela 18.

Tabela 18: Resultados obtidos na determinação de características da qualidade da vaselina sólida

Teste	Especificação	Resultado $\bar{x} \pm s / CV\%$
Alcalinidade (USP 26)	Não desenvolvimento de coloração rosa	Conforme especificação
Acidez (USP 26)	Não desenvolvimento de coloração rosa	Conforme especificação
Resíduo de ignição (USP 26)	$\leq 0,1\%$	$0,9829 \pm 0,0038$ (0,3910)

O espectro na região do infravermelho obtido para a vaselina sólida (figura 23) apresentou as seguintes bandas características (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col., 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  KBr/cm<sup>-1</sup>:

- ~2925 – 2850 Deformações axiais de ligação C-H;
- ~1460 Deformação angular simétrica de C-H (metila)
- ~1380 Deformação angular assimétrica de C-H (metila)



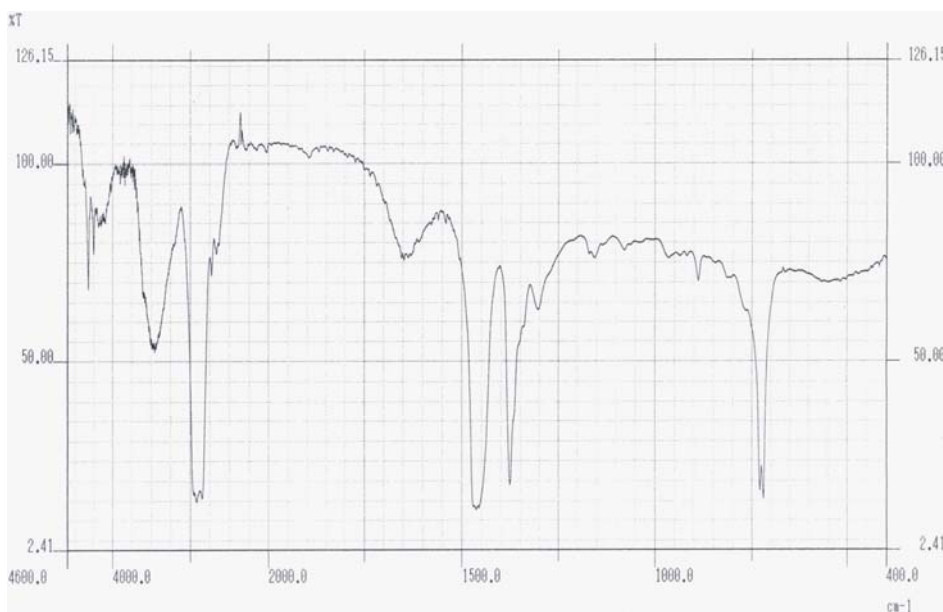


Figura 23: Espectro na região do infravermelho da vaselina sólida

De acordo com os dados obtidos nos testes selecionados para a avaliação dos critérios de qualidade dos adjuvantes selecionados, pode-se concluir que todos estão dentro das especificações, podendo, portanto, serem utilizados para o estudo de interação com a quercetina, na forma de misturas binárias.

### 5.3 Avaliação do comportamento térmico das substâncias estudadas

#### *Considerações sobre os parâmetros obtidos por DSC*

Para melhor entendimento dos dados obtidos por DSC e TGA cabe uma explicação sobre cada um deles.

A temperatura de *onset* ( $T_{\text{onset}}$ ) corresponde à temperatura de extrapolação da linha de base, ou a temperatura na qual a transição começa a acontecer e ocorre a primeira variação da linha de base. Alguns autores consideram esta temperatura uma medida mais confiável do que as outras, por sofrer menor influência dos parâmetros operacionais tais como velocidade de aquecimento, tanto que para

efeitos de calibração, esta temperatura é a utilizada (DODD; TONGE, 1987; HAINES, 1995).

A temperatura máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) ou temperatura do pico corresponde à temperatura medida no ápice do evento endotérmico ou exotérmico.

O  $\Delta H$  corresponde à entalpia envolvida no evento térmico, e é proporcional à área do pico obtido.

Nas análises através de termogravimetria, o ponto médio relaciona-se à temperatura em que a perda de massa envolvida se encontra com velocidade máxima.

Neste trabalho, buscou-se fazer uma análise dos três parâmetros em conjunto, para se ter um resultado mais representativo. Os eventos descendentes são endotérmicos, enquanto os ascendentes são exotérmicos

Para determinar os parâmetros de análise pelos métodos térmicos utilizados neste trabalho (DSC ou TGA) no estudo de interações entre a quercetina e os adjuvantes selecionados, considerou-se, inicialmente, o comportamento da substância objeto de estudo.

### **5.3.1 Quercetina**

Como se trata da substância utilizada para o estudo, primeiramente tratou-se de observar-se o comportamento térmico da quercetina para se determinar a faixa de análise em que se pretendia trabalhar. A análise térmica também serviu como mais uma forma de comparar a quercetina referência (QR) e a quercetina amostra (QA).

A figura 24 mostra a comparação das curvas de DSC obtidas para QR e QA. Os parâmetros térmicos observados estão resumidos na tabela 19.

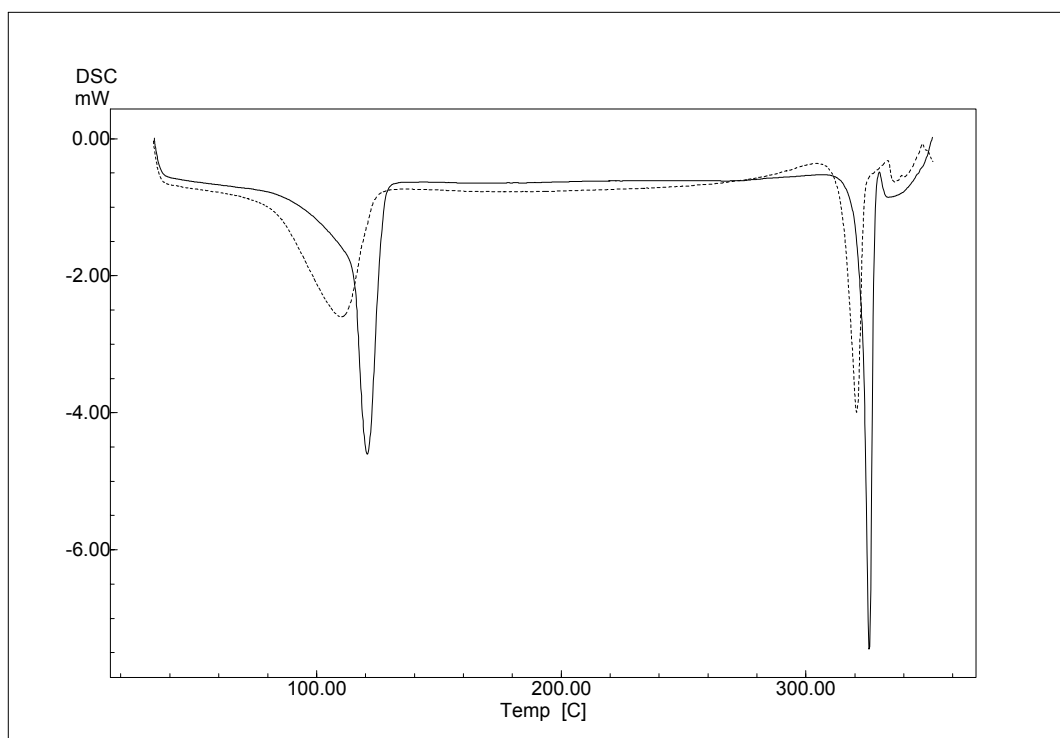


Figura 24: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para quercetina Referência (QR) (—) e quercetina Amostra (QA) (-----)

Tabela 19: Parâmetros térmicos observados para a quercetina referência (QR) e quercetina amostra (QA) obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
QR (1,1)	114,20	120,75	271,98	322,57	325,74	150,31
QA (1,2)	83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93

Há uma boa correlação entre o formato dos picos obtidos para QA e os observados na caracterização térmica desta substância realizada por Costa e colaboradores (2002). O formato obtido para QA assemelha-se bastante com o obtido no estudo realizado por Pralhad e Rajendrakumar (2004) no qual foram

utilizadas diversas ferramentas analíticas para avaliação de complexos entre a quercetina e a  $\beta$ -ciclodextrina. Os resultados de ambos os testes foram obtidos nas mesmas condições do presente estudo, porém o primeiro não cita se os porta-amostras utilizados foram tampados ou utilizados abertos. De qualquer forma, a diferença de formato no porta-amostra já causa alguma influência no resultado (BROWN, 1988; DODD; TONGE, 1987; FORD; TIMMINS, 1989; HAINES, 1995; VELASQUEZ ARMIJO e col., 2004)

O primeiro pico endotérmico está relacionado com a perda da água de cristalização, apesar do valor de  $T_{onset}$  de QR mostrar-se um pouco acima do relatado na literatura, enquanto a  $T_{onset}$  de QA mostra-se um pouco abaixo deste valor, que é de 94 a 97 °C (BUCKINGHAN, 1983; BUDAVARI, 1996). Tanto os valores de  $T_{onset}$  quanto de  $T_{máx}$  para QR e QA não se relacionaram com nenhum dos dois estudos de caracterização citados,  $T_{onset}$  de 73 °C e  $T_{máx}$  de 116 °C por Costa e colaboradores (2002) e  $T_{máx}$  de 101 °C observados para Pralhad e Rajendrakumar (2004).

O segundo evento endotérmico relaciona-se com a fusão da quercetina, porém a temperatura de *onset* de QR encontra-se com um valor um pouco acima do citado na literatura, enquanto que para QA, o valor encontra-se de acordo com o citado na literatura, de 314 a 317 °C (BUCKINGHAN, 1983; BUDAVARI, 1996). Já o valor obtido para QR relaciona-se com os obtidos nos estudos de caracterização (COSTA e col., 2002; PRALHAD; RAJENDRAKUMAR, 2004). Cabe salientar a falta de detalhamento por parte da literatura disponível dos métodos utilizados para a determinação do ponto de fusão. Podem existir algumas diferenças entre as temperaturas medidas pelo aparelho de Kofler, por exemplo, um dos métodos descritos para medição de ponto de fusão em diversos compêndios, cujo meio de detecção é visual e aquelas determinadas através DSC, uma vez que a sensibilidade do segundo é superior, além de haver diferenças de parâmetros tais como da atmosfera em que os experimentos são realizados e nas velocidades de aquecimento utilizadas (BROWN, 1988; DODD ;TONGE, 1987; FORD; TIMMINS; 1989; HAINES, 1995; HATAKEYAMA; QUINN, 1999).

Outro parâmetro importante para comparação de resultados obtidos por DSC diz respeito ao tipo de porta-amostras utilizado, bem como a forma de fechamento e o material utilizado, o que não é citado corretamente em alguns estudos (BROWN, 1988; DODD; TONGE, 1987; FIESE; HAGEN, 2001; FORD; TIMMINS; 1989; HAINES, 1995; HATAKEYAMA & QUINN, 1999, VELÁSQUEZ ARMIJO e col., 2004).

Uma das dificuldades em se obter picos reproduzíveis para substâncias que se fundem com decomposição, como é o caso da quercetina, reside no fato de que as reações de decomposição no estado sólido são, via de regra, heterogêneas, portanto os produtos de degradação formam-se em concentrações muitas vezes diferenciadas, em virtude de vários fatores, tais como forma e imperfeições, escape de produtos gasosos do cristal, velocidade de aquecimento, empacotamento da amostra, entre outros (BROWN, 1988; FLORENCE; ATWOOD, 2003; MARTIN e col., 1993; WELLS, 1988). Tais impurezas têm efeito direto sobre a entalpia obtida para o processo e a largura do pico. (BROWN, 1988; FORD; TIMMINS, 1989; HATAKEYAMA; QUINN, 1999).

Outra diferença que se pode notar entre os perfis de QR e QA é referente à presença de um sinal exotérmico largo observado na curva obtida para QA, com um início em torno de 240 °C.

Picos exotérmicos estão relacionados com uma série de eventos, principalmente com transições sólidas e alguns tipos de decomposições. A diferença entre esses dois fenômenos pode ser confirmada através da reversibilidade do evento ou então da perda de massa (BROWN, 1988; DODD; TONGE, 1987; FORD; TIMMINS, 1989; HAINES, 1995; HATAKEYAMA; QUINN, 1999).

Com o objetivo de elucidar-se o fenômeno, procedeu-se o aquecimento de QA até a temperatura de 300 °C, seguida de resfriamento e de um posterior aquecimento, nas mesmas condições utilizadas no experimento anterior. Os resultados podem ser vistos na figura 25, enquanto os parâmetros térmicos podem ser observados na tabela 20.

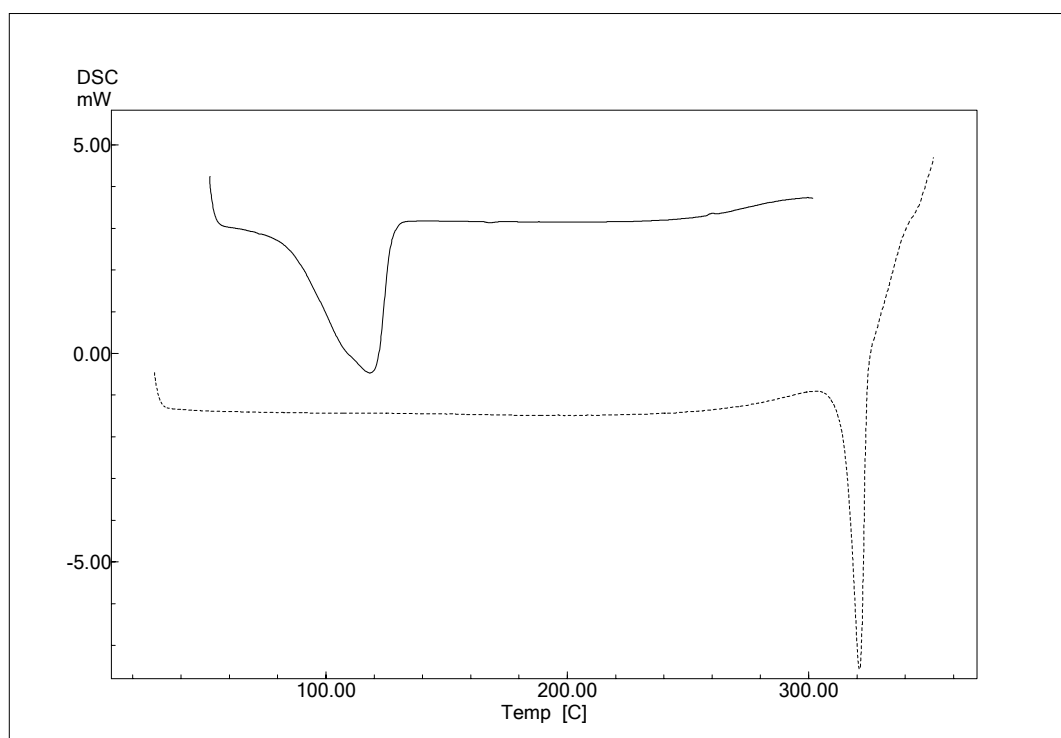


Figura 25: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para Quercetina Amostra (QA): primeiro aquecimento (—) e segundo aquecimento (-----)

Tabela 20: Parâmetros térmicos observados em dois aquecimentos para a quercetina amostra (QA) obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
QA (2,3)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	85,67	118,22	270,90			
Segundo aquecimento				314,82	321,00	136,40

Nota-se no primeiro aquecimento, após a endoterma característica de perda de água de cristalização, a elevação da linha de base observada nos experimentos envolvendo QA anteriormente. No segundo aquecimento, conforme o esperado, a

endoterma de perda de água está ausente, no entanto, constata-se novamente a elevação da linha de base denotada no primeiro aquecimento.

De modo a verificar se existe ou não a perda de massa para este evento, realizou-se análise termogravimétrica com QA, conforme mostrado na figura 26. Os parâmetros obtidos encontram-se nos anexos (Tabela TA2).

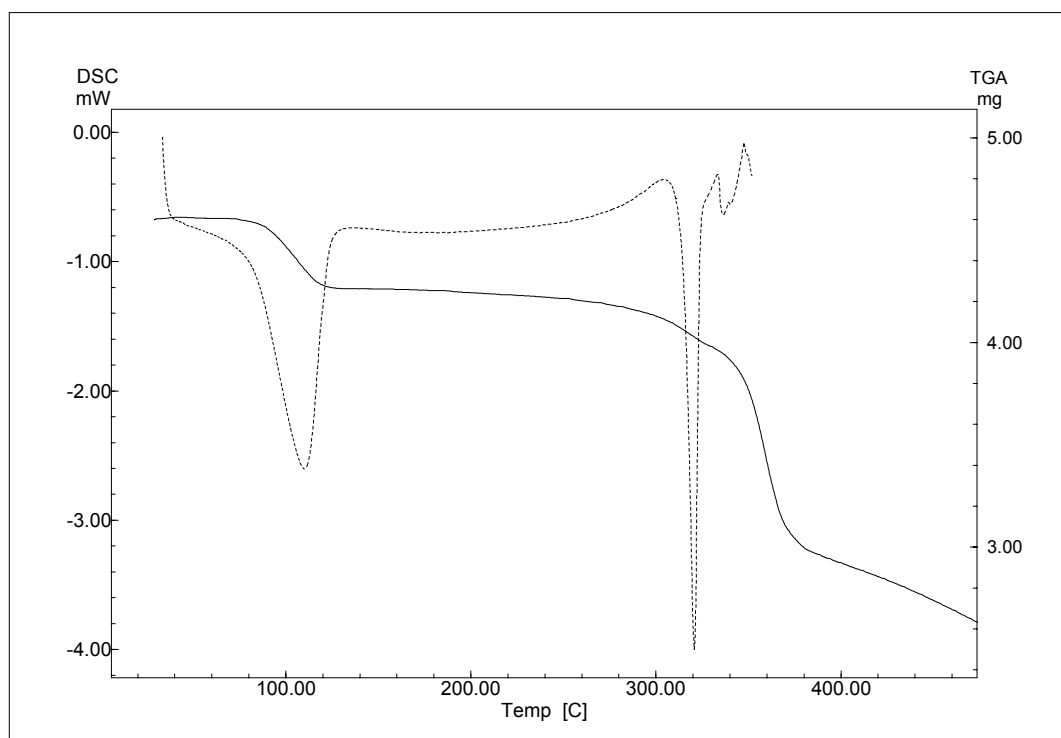


Figura 26: Curva termogravimétrica da Quercetina Amostra (4,6 mg) (—), em comparação com a curva obtida por DSC (.....)

De acordo com a figura, verificam-se duas perdas de massa agudas, correspondentes à perda de água de cristalização (ponto médio de 106,48 °C, perda de massa de 7,262 %), e à decomposição da quercetina (ponto médio de 359,15 °C, perda de massa de 23,244%).

Observam-se também duas leves inclinações uma com ponto médio de 277,74 °C, correspondente a uma perda de massa de 2,609 %, e a segunda com um ponto médio de 329,11°C, correspondente a uma perda de massa equivalente a 6,284 %.

O segundo evento é facilmente explicado, uma vez que se sabe que a quercetina funde-se com decomposição, ou seja, a partir da temperatura em que se inicia a fusão, inicia-se a decomposição da substância (BUCKINGAN, 1983; BUDAVARI, 1996).

Como anteriormente discutido, a quercetina apresenta duas moléculas de água na sua constituição cristalina, o que perfaz cerca de 10 % de sua massa. Como a primeira perda de massa corresponde à cerca de 7 %, o restante da massa deverá se perder no intervalo de temperatura até o ponto de fusão, comportamento confirmado observando-se a curva termogravimétrica. As perdas de água de cristalização geralmente são acompanhadas de uma reacomodação da estrutura cristalina, o que pode explicar o evento exotérmico observado para QA (BROWN, 1988; DODD; TONGE, 1987; FORD; TIMMINS, 1989; HAINES, 1995; HATAKEYAMA; QUINN, 1999). Costa e colaboradores (2002) encontraram perdas de massa semelhantes. As moléculas de água de cristalização de QA e QR podem ter uma localização ou força de ligação sutilmente diferente, uma vez que não são observadas diferenças em seus espectros de infravermelho, mas existe diferença na forma de seus picos de dessolvatação. Uma vez que existe decomposição da quercetina quando da fusão, não é possível fazer a avaliação das diferenças entre QR e QA após o aquecimento.

### **5.3.2 Adjuvantes tecnológicos**

Três dos adjuvantes utilizados não foram analisados através das ferramentas termoanalíticas: polissorbato 80, propilenoglicol e vaselina sólida. Isso se justifica primeiramente pelo fato de os dois primeiros adjuvantes estarem na forma líquida em temperatura ambiente. Para correta análise, seria necessário haver um evento térmico característico das substâncias para ser realizada uma caracterização eficiente, como, por exemplo, o ponto de fusão, o que só seria possível através de exposição a temperaturas abaixo de 0 °C. Aliado a isso, o polissorbato 80 apresenta um ponto de fulgor em torno de 149 °C (KIBBE, 2000). Considerando-se que as análises ocorreram em uma faixa de temperatura entre 25 e 350, às vezes até 400 °C, a representatividade da análise térmica para este adjuvante em misturas com a



quercetina ficaria extremamente prejudicada. O mesmo vale para o propilenoglicol, que apresenta um ponto de ebulição de 188,2 °C à pressão de 760 mmHg (BUDAVARI, 1996; KIBBE, 2000).

No caso da vaselina, seu ponto de fusão ocorre em temperaturas um pouco acima da temperatura ambiente. No entanto, por se tratar de uma mistura de vários componentes, com uma faixa de fusão relativamente ampla (BERGOLD, 1974; KIBBE, 2000), o início de sua faixa de fusão situa-se em aproximadamente 38 °C. No caso de análises por DSC, no início do aquecimento sempre há uma variação do sinal, com direção endo ou exotérmica, devido às diferenças entre amostra e referência, como tamanho da amostra, capacidade calorífica e condutividade térmica (FORD; TIMMINS, 1989). Recomenda-se, portanto, que a diferença da temperatura inicial de análise e a temperatura do primeiro evento térmico observado seja de pelo menos 20 °C (SHIMADZU, 1998), o que impossibilitou a análise deste adjuvante por meio de métodos térmicos.

### 5.3.2.1 Ácido esteárico

A curva de aquecimento do ácido esteárico encontra-se ilustrada na figura 27, enquanto seus parâmetros térmicos estão sumarizados na tabela 21.

Tabela 21: Parâmetros térmicos observados para o ácido esteárico, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Evento		
Ácido esteárico (1,1)	Endotérmico		
	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	51,72	54,87	171,68

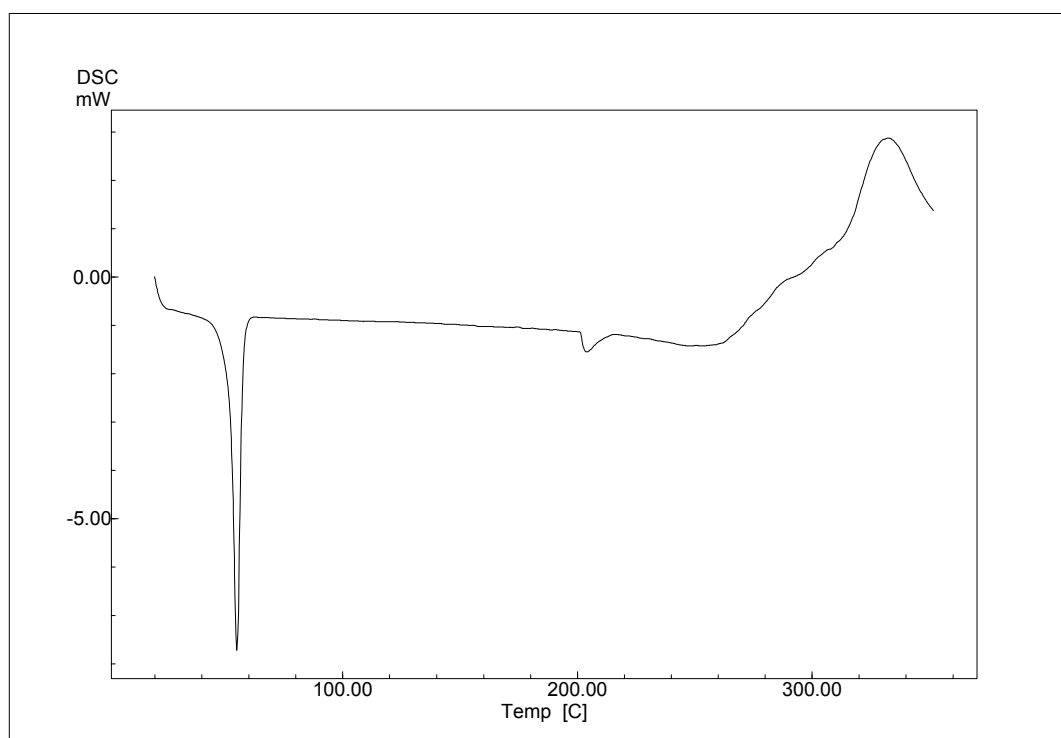


Figura 27: Curva de aquecimento obtida por DSC para o ácido esteárico

Considerando-se  $T_{m\acute{a}x}$ , a temperatura de fusão do ácido esteárico constata-se que este dado encontra-se dentro da faixa especificada na literatura, a qual é bastante ampla, por contemplar os vários graus de pureza deste adjuvante (F. Bras. IV, 1996; KIBBE, 2000). Gandolfo e colaboradores (2003), num estudo de caracterização de misturas eutéticas entre o ácido esteárico e o álcool estearílico, citam uma temperatura de fusão de 65,2 °C e relatam a existência de formas polimórficas, que apresentam temperaturas de fusão bastante distintas (GARTI e col., 1980; SATO e col., 1990 apud GANDOLFO e col., 2003\*) . O processo de trituração da amostra para diminuição na partícula pode ter causado uma sensível diminuição do ponto de fusão da substância, por ocasião de modificações em sua estrutura, conforme relatado em alguns estudos realizados com outras substâncias (LUNER e col., 2001;.MURA, 1998c, 2002; SALEKI-GERHARDT e col., 1994)

\*SATO, K.; YOSHIMOTO, N.; SUZUKI, M. ; KOBAYASHI, M.; KANEKO, F. **J. Phys. Chem.** n.94, p. 3180, 1990 apud GANDOLFO, F. G.; BOT, A.; FLÖTER, E. Phase diagram of mixtures of stearic acid and stearyl alcohol. **Thermochemica Acta**, v. 404, p. 9-17, 2003.

A perturbação na linha de base acima de 200 °C pode estar relacionada com a vaporização da substância, fenômeno que não apresenta uma temperatura definida pela literatura, sendo que o início do mesmo encontra valores que variam de 90 a 360 °C (DOLLIMORE, 1996; F. Bras. IV, 1996; HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000).

### 5.3.2.2 Álcool estearílico

A curva de aquecimento para o álcool estearílico encontra-se demonstrada na figura 28, e os parâmetros térmicos obtidos encontram-se na tabela 22.

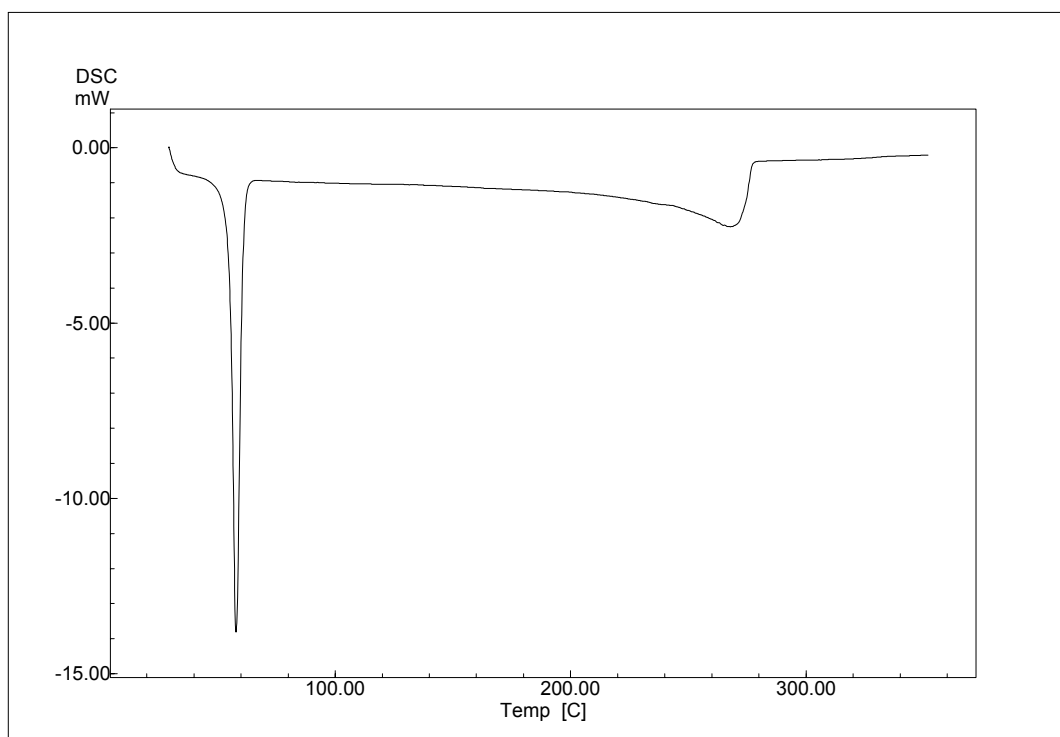


Figura 28: Curva de aquecimento obtida por DSC para o álcool estearílico

Tabela 22: Parâmetros térmicos observados para o álcool estearílico, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Evento		
	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Álcool estearílico (1,00)	Endotérmico		
Primeiro aquecimento	55,09	57,92	321,20

A temperatura obtida no pico do primeiro evento endotérmico observado para o álcool estearílico corresponde ao seu ponto de fusão (GANDOLFO e col., 2003; USP 26), que é citado, no entanto, como entre 59,4 °C e 59,8 °C para o produto puro (KIBBE,2000). O segundo evento, um largo pico endotérmico, cujos parâmetros térmicos não foram avaliados pela impossibilidade de se determinar precisamente o seu início pode estar relacionado ao ponto de ebulição do adjuvante, que se inicia em cerca de 210 °C (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000).

Também existem relatos de polimorfismo para o álcool estearílico, sendo que a forma  $\alpha$  possui ponto de fusão 58 °C, e a forma  $\gamma$  de 57,4 °C (VAN MILTENBURG e col., 2001 apud GANDOLFO e col., 2003\*).

Como o álcool estearílico também sofreu o processo de trituração para redução de partícula, podem ter ocorrido modificações em suas características físico-químicas em relação à sua condição anterior ao processo.

### 5.3.2.3 Celulose microcristalina

A curva de aquecimento obtida por DSC da celulose microcristalina encontra-se demonstrada na figura 29 e seus parâmetros térmicos arrolados na tabela 23.

\* VAN MILTENBURG, J.C.; OONK, H.A.J.; VENTOLA, L.J. **Chem. Eng. Data**, v. 46, p. 90- , 2001 apud GANDOLFO e col., 2003.

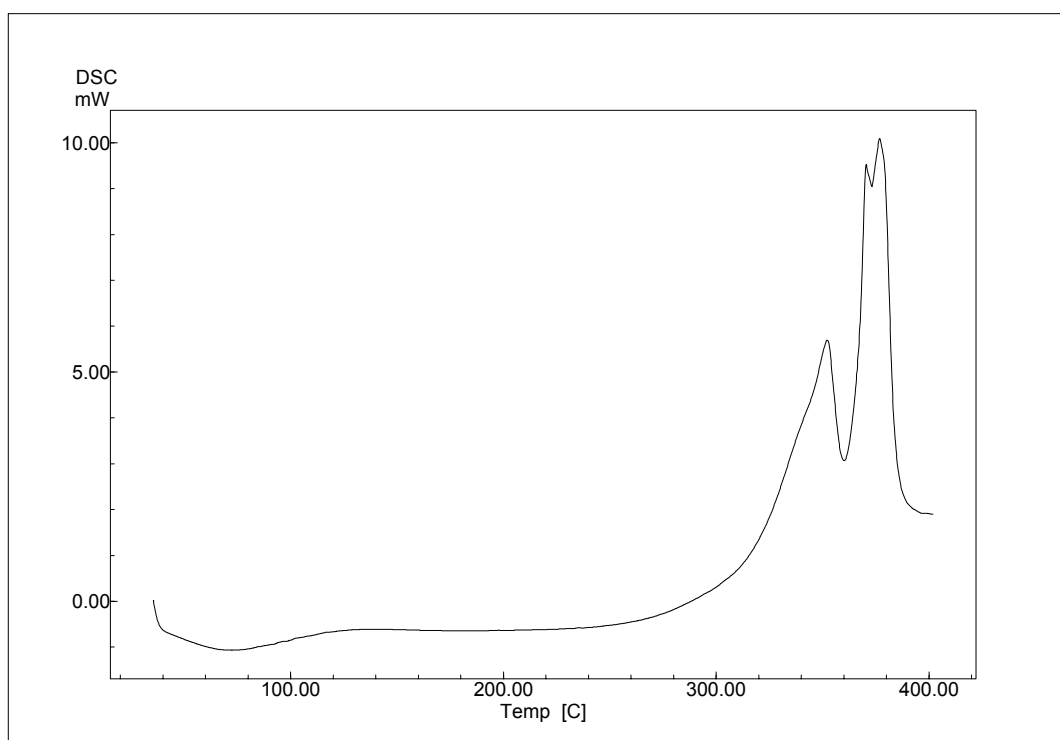


Figura 29: Curva de aquecimento obtida por DSC para celulose microcristalina

Tabela 23: Parâmetros térmicos observados para a celulose microcristalina obtidos por DSC

Amostra (massa;mg)	Eventos								
	Endotérmico			Exotérmico			Exotérmico		
Celulose	$T_{onset}$	$T_{máx}$	$\Delta H$	$T_{onset}$	$T_{máx}$	$\Delta H$	$T_{onset}$	$T_{máx}$	$\Delta H$
(1,4)	(°C)	(°C)	(J/g)	(°C)	(°C)	(J/g)	(°C)	(°C)	(J/g)
1° aquec.	42,40	72,37	75,53	323,70	352,20	24,48	365,49	376,71	454,11

A larga endoterma com máximo em 72,37 °C está relacionada à água de adsorção do adjuvante, relatada em trabalhos anteriores (ARMIJO, 2003; COTTON e col., 1987; MURA e col., 1995, PORKKHARKAR e col.; 2002). Os picos exotérmicos posteriores conotam despolimerização da celulose, com decomposição (KIBBE,

2000). Para confirmação de tal evento, realizou-se a análise termogravimétrica da celulose microcristalina. O resultado está ilustrado na figura 30, e os parâmetros obtidos encontram-se nos anexos (Tabela TA3).

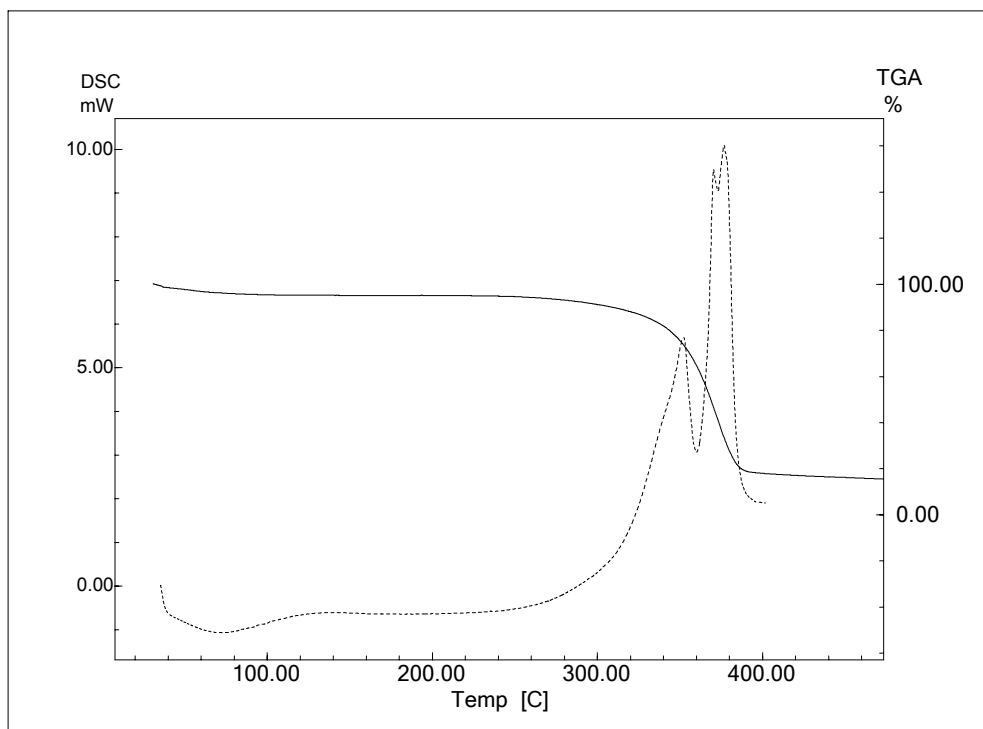


Figura 30: Curva termogravimétrica da celulose microcristalina (4,16 mg) (—), em comparação com a curva obtida por DSC (.....)

A leve inflexão da curva a partir do início do aquecimento representa uma perda de massa em torno de 4,203%, referente à dessorção de água o que difere um pouco do resultado obtido para a perda de dessecação deste adjuvante (aproximadamente 6,02, tabela 10), levando-se em conta a maior precisão da termogravimetria.

Observa-se também, um início acentuado de perda de massa em torno dos 350 °C, com um ponto médio de 365,42 °C, correspondente a uma perda de massa de 75,366 %. A partir deste ponto, a massa torna-se constante, devido à composição da atmosfera. O restante do material necessitaria de atmosfera oxidativa para concluir sua decomposição (BERNAL e col., 2002; BROWN, 1988; DODD; TONGE,

1987; FORD; TIMMINS; 1989; HAINES, 1995; HATAKEYAMA; QUINN, 1999, VELÁSQUEZ ARMIJO e col., 2004).

#### 5.3.2.4 Croscarmelose sódica

A curva obtida por DSC da croscarmelose sódica está ilustrada na figura 31. Os parâmetros térmicos observados estão dispostos na tabela 24.

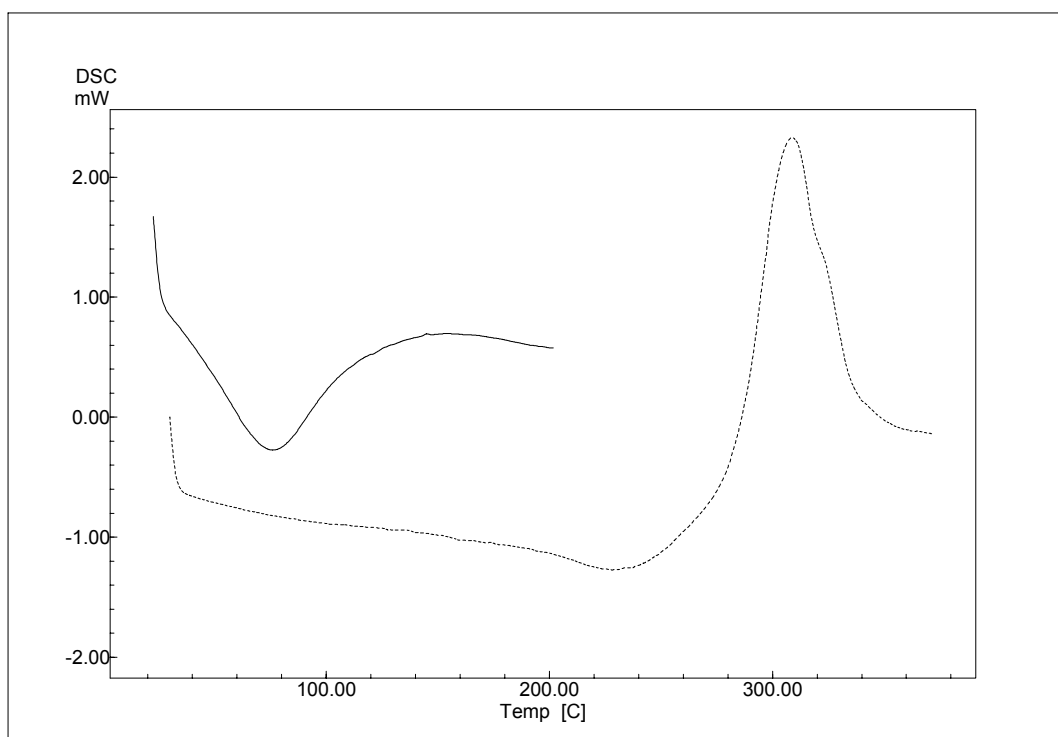


Figura 31: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a croscarmelose sódica: primeiro aquecimento (—) e segundo aquecimento (.....)

Tabela 24: Parâmetros térmicos observados para a croscarmelose sódica obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Eventos					
	Endotérmico			Exotérmico		
Croscarmelose sódica (1,1)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	26,67	75,94	307,66			
Segundo aquecimento				284,91	308,73	582,41

Por se tratar de um derivado da celulose, diferenciando-se da mesma por seu grau de substituição e pela presença de ligações cruzadas (KIBBE, 2000), o comportamento térmico da croscarmelose é bastante semelhante ao caso anterior, sendo a primeira endoterma associada à perda da água adsorvida, conforme trabalhos anteriores (ARMIJO, 2003; KALOUSTIAN e col., 1997), enquanto a exoterma indica a despolimerização com decomposição da substância.

### 5.3.2.5 Dióxido de silício coloidal

A figura 32 mostra a curva de aquecimento obtida para o dióxido de silício coloidal por meio de DSC.



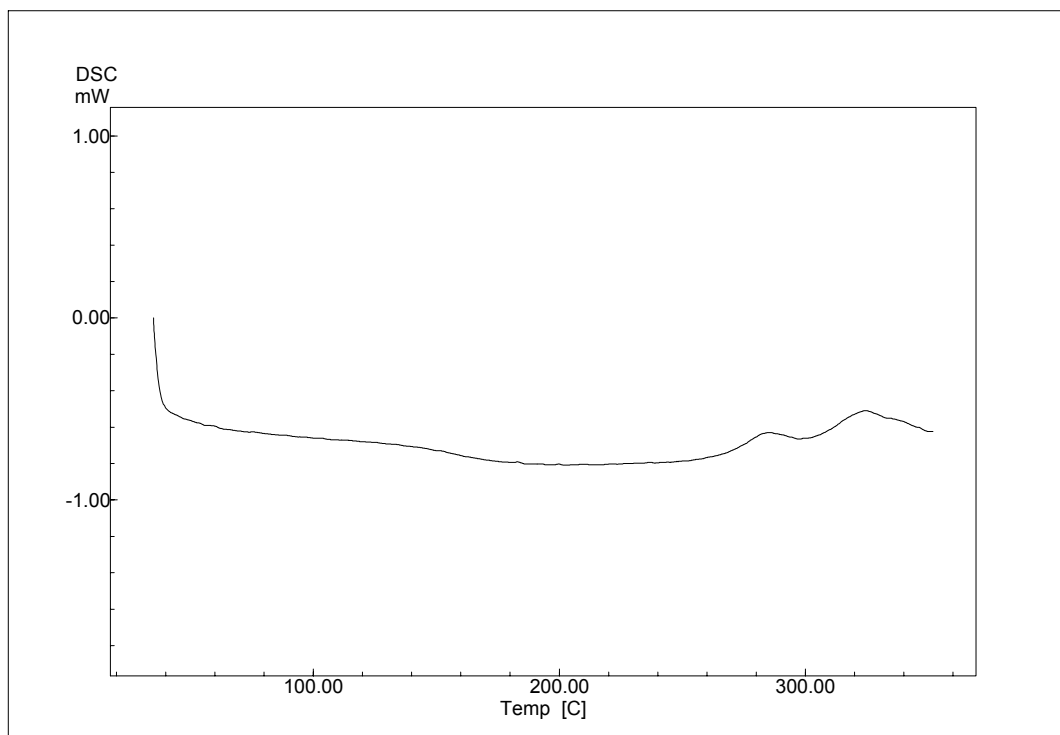


Figura 32: Curva de aquecimento obtida por DSC para o dióxido de silício coloidal

Conforme esperado, o dióxido de silício coloidal não apresentou quaisquer eventos térmicos dentro da faixa de aquecimento, devido à sua natureza inorgânica e resistência a altas temperaturas (KIBBE, 2000; USP 26). Como a amostra em estudo apresentou um baixo teor de umidade (cerca de 1,85 %, Tabela 12), não foi possível observar nenhum fenômeno referente à dessorção de água.

#### 5.2.3.6 Estearato de magnésio

A curva de aquecimento do DSC obtida para o estearato de magnésio encontra-se ilustrada na figura 33. Os parâmetros térmicos estão listados na tabela 25.

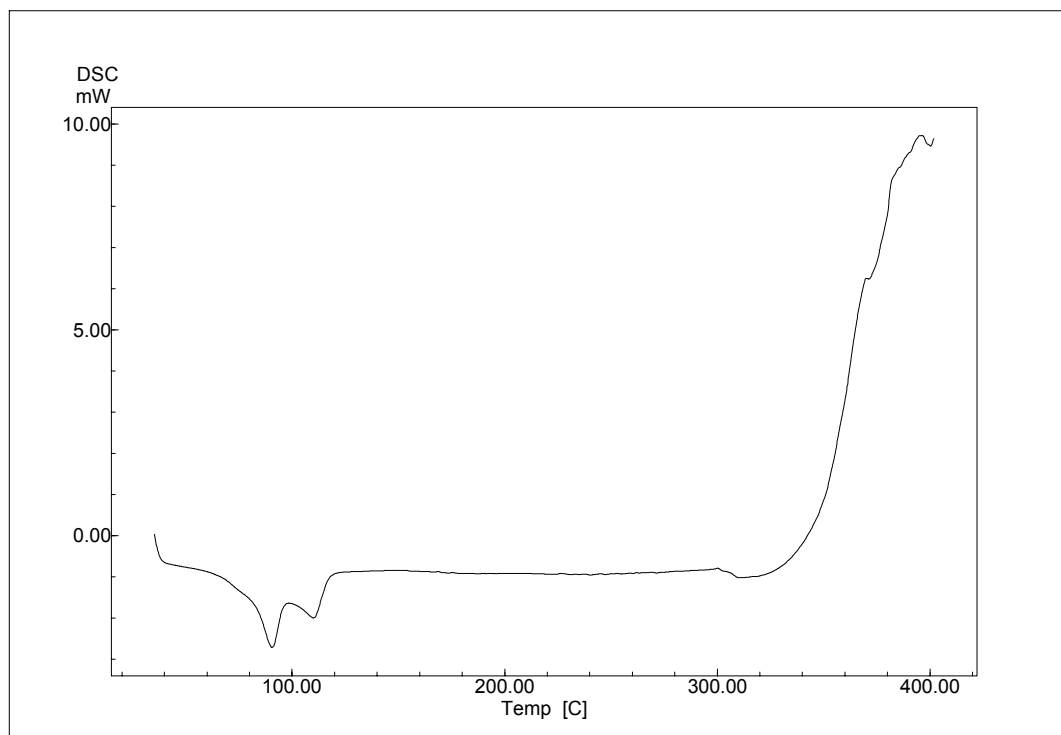


Figura 33: Curva de aquecimento obtida por DSC para o Estearato de magnésio

Tabela 25: Parâmetros térmicos observados para o estearato de magnésio, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
Estearato de magnésio (1,1)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	81,31	90,55	250,53	99,72	110,12	39,70

A sobreposição dos picos endotérmicos observados na curva de aquecimento do estearato de magnésio deve-se provavelmente fusão do adjuvante e à água adsorvida. O aspecto da curva relaciona-se com a demonstrada por Miller e York (1985), que detectaram dois picos com temperaturas de 96 e 123 °C para uma amostra de estearato de magnésio sintetizada pelos mesmos, utilizando o meio de preparação geral para estearato de magnésio grau farmacêutico. As temperaturas obtidas e o número de picos estão relacionados aos diferentes tipos de interação entre moléculas de água e as moléculas do adjuvante.

Existe uma extensa faixa de fusão aceita para este adjuvante, que abrange de 80,5 °C, no caso do adjuvante extra puro, até 150 °C para determinados produtos comerciais (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000; ROTH e col., 1977).

Excetuando-se a pureza, uma outra causa para a diferença dos comportamentos térmicos observados poderia ser relacionada à presença de polimorfismo para a molécula de estearato de magnésio, conforme informações da literatura (BRACCONI e col., 2003; ERTEL; CARTENSEN, 1987; GIRON, 1995; WADA; MATSUBARA, 1991).

O pico exotérmico que se inicia acima dos 300 °C indica a decomposição do adjuvante. Para comprovar tal fenômeno, procedeu-se à análise termogravimétrica do estearato de magnésio, cujo resultado está expresso na figura 34, e os parâmetros arrolados nos anexos (Tabela TA4).

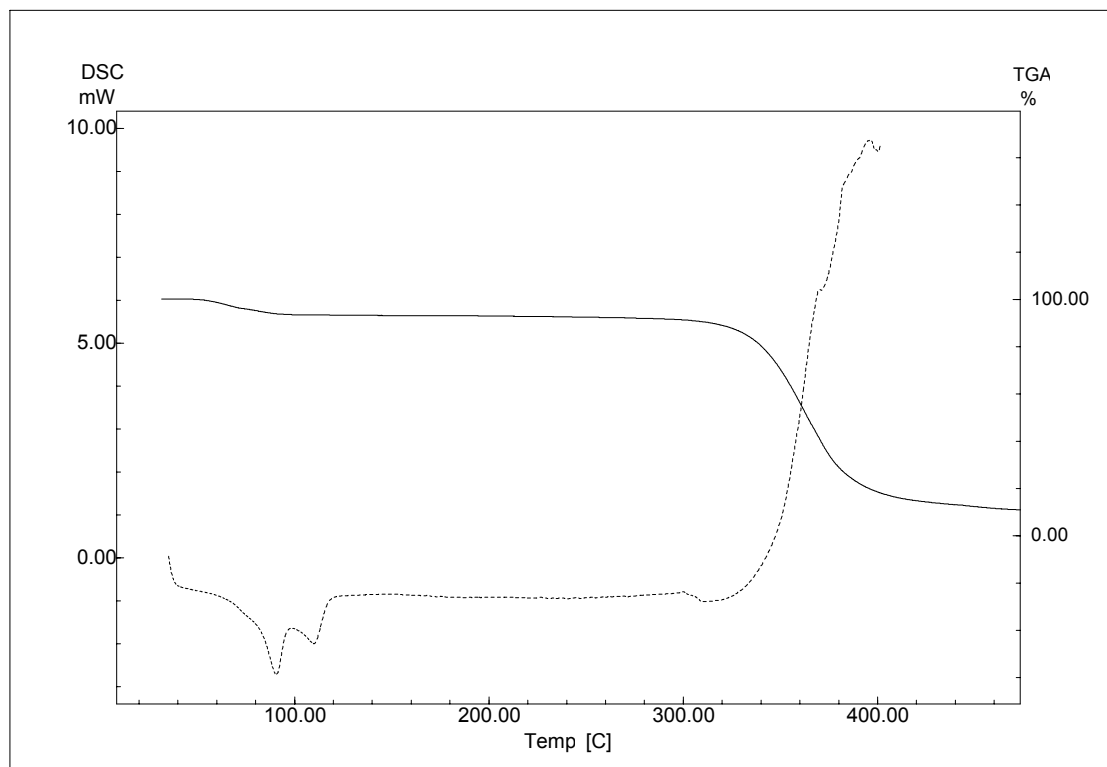


Figura 34: Curva termogravimétrica do estearato de magnésio (3,7 3mg) (—), em comparação com a curva obtida por DSC (-----)

Notam-se dois eventos principais, o primeiro, com um ponto médio em 69,17 °C, representa uma perda de massa de 6,735 %, e relaciona-se com a perda de água adsorvida, podendo-se observar uma boa correlação com o resultado do ensaio de perda por dessecação realizado para este adjuvante (tabela 13). O segundo apresenta um ponto médio em 360,46 °C, com uma perda de massa de 81,621 %. Os dados obtidos estão de acordo com trabalhos realizados anteriormente (ARAÚJO e col., 2003; ARMIJO, 2003; DOLLIMORE e col. 1996)

#### 5.2.3.7 Lactose

A curva de aquecimento obtida por DSC para a lactose encontra-se na figura 35 e seus parâmetros térmicos estão dispostos na tabela 26.

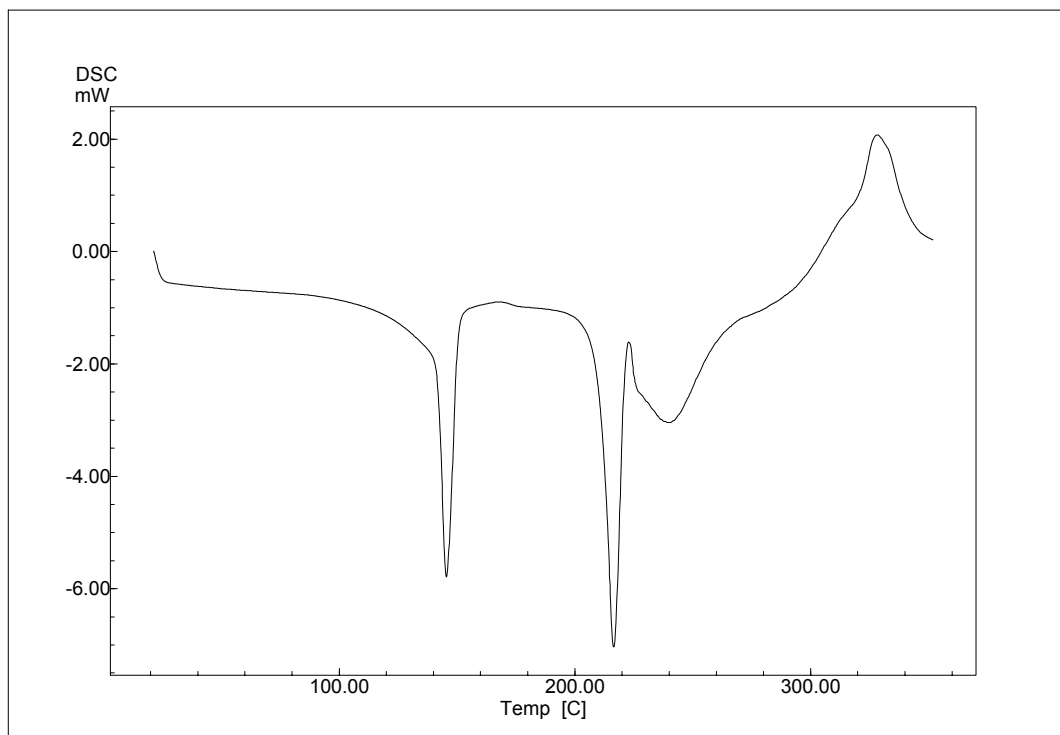


Figura 35: Curva de aquecimento obtida por DSC para a lactose

Tabela 26: Parâmetros térmicos observados para a lactose obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
Lactose (1,2)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	141,35	145,51	215,80	210,53	216,50	183,81

De acordo com a literatura, pode-se relacionar o primeiro pico endotérmico com a perda de água de cristalização da molécula de lactose monoidratada. Já o segundo pico, de acordo com a sua temperatura máxima, aproxima-se mais ao ponto de fusão da  $\beta$ -lactose. No entanto, a  $\beta$ -lactose encontra-se principalmente na

forma anidra, enquanto que a  $\alpha$ -lactose encontra-se mais comumente na forma monohidratada. O esclarecimento da identidade da amostra pode residir no fato de que, após o pico de perda de água de cristalização, nota-se um pequeno pico exotérmico, ou seja, é possível que haja uma conversão da  $\alpha$ -lactose para a  $\beta$ -lactose, o que explicaria a semelhança do ponto de fusão encontrado no estudo com o descrito na literatura para esta forma cristalina da lactose (ANGBERG e col., 1995; BUCKTON e col., 1998; FORD; TIMMINS, 1989; GOMBÁS e col., 2002; HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000; LAHRHRIB e col., 1999)

O pico exotérmico que ocorre após a perturbação da linha de base observada após a endoterma de fusão, relaciona-se ao processo de decomposição da lactose, o que se confirmou com a realização da análise termogravimétrica, conforme a figura 36. Os resultados da análise encontram-se dispostos nos anexos (Tabela TA5).

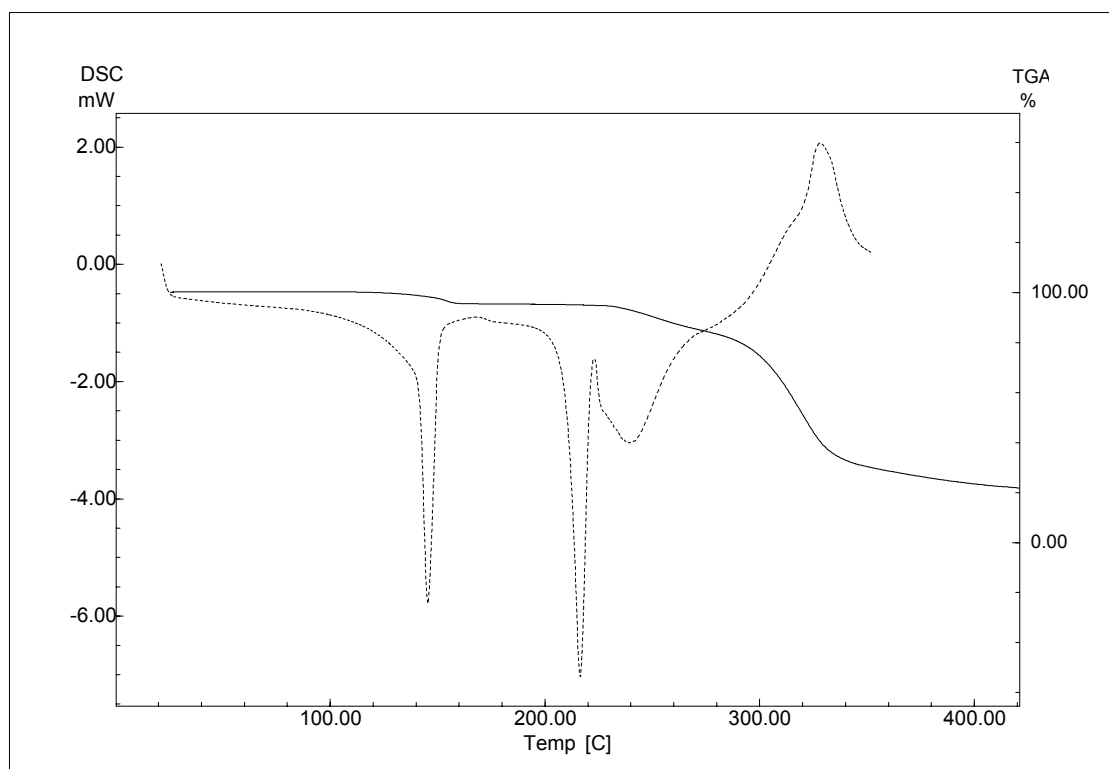


Figura 36: Curva termogravimétrica da lactose (4,2 mg), em comparação com a curva obtida por DSC (.....)

Observam-se basicamente três perdas de massa, uma com ponto médio em 148,57 °C, totalizando 4,718% de perda, correspondente à água de hidratação a segunda, com ponto médio em 247,24 °C e perda de 11,508 % de perda, e o terceiro com um ponto médio de 316,33 °C e 63,069% de perda. Os dois últimos eventos relacionam-se à decomposição da lactose.

### 5.3.2.8 Manitol

A curva de aquecimento obtida por DSC para o manitol encontra-se demonstrada na figura 37, e seus parâmetros térmicos estão indicados na tabela 27.

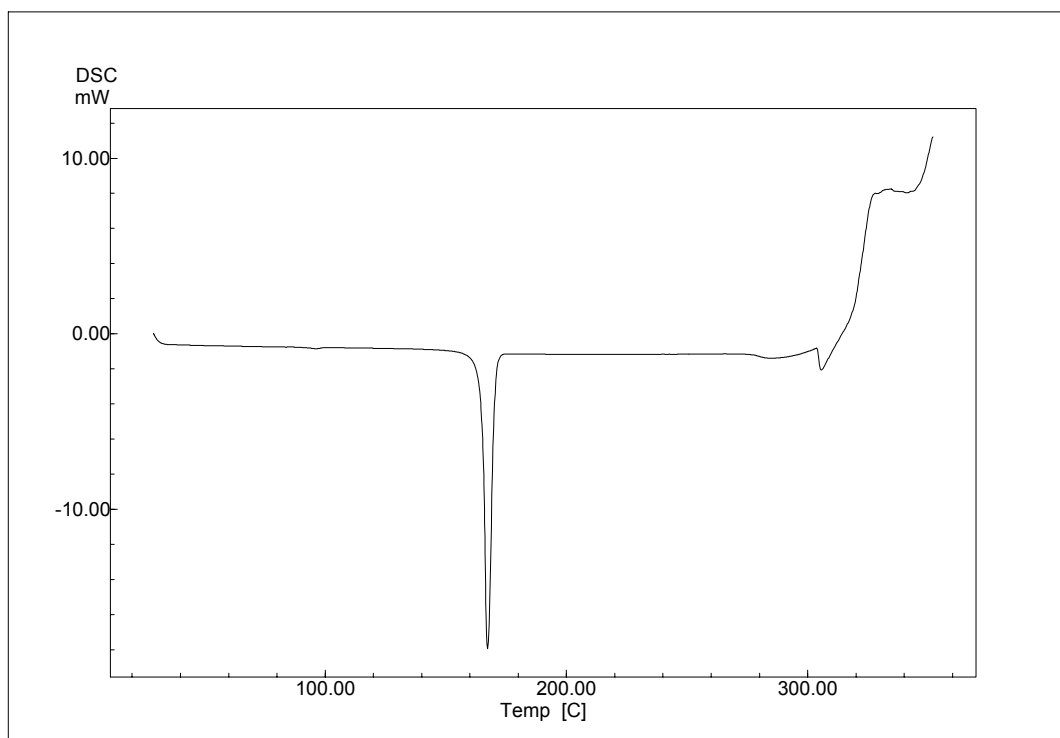


Figura 37: Curva de aquecimento obtida por DSC para o manitol

Tabela 27: Parâmetros térmicos observados para o manitol, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Evento		
Manitol (1,5)	Endotérmico		
	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	165,17	167,27	242,52

O pico endotérmico com temperatura de *onset* em 165, 17 °C (máximo em 167,27 °C) corresponde ao ponto de fusão do manitol (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000,).

A perturbação na linha de base, observada em uma temperatura próxima aos 300 °C, indica, segundo a literatura, a ebulição do adjuvante, que ocorre em temperaturas entre 290 e 295 °C (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000). Estes resultados se confirmam na curva termogravimétrica realizada para o manitol, conforme a figura 38. Os parâmetros obtidos estão dispostos nos anexos (Tabela TA6).



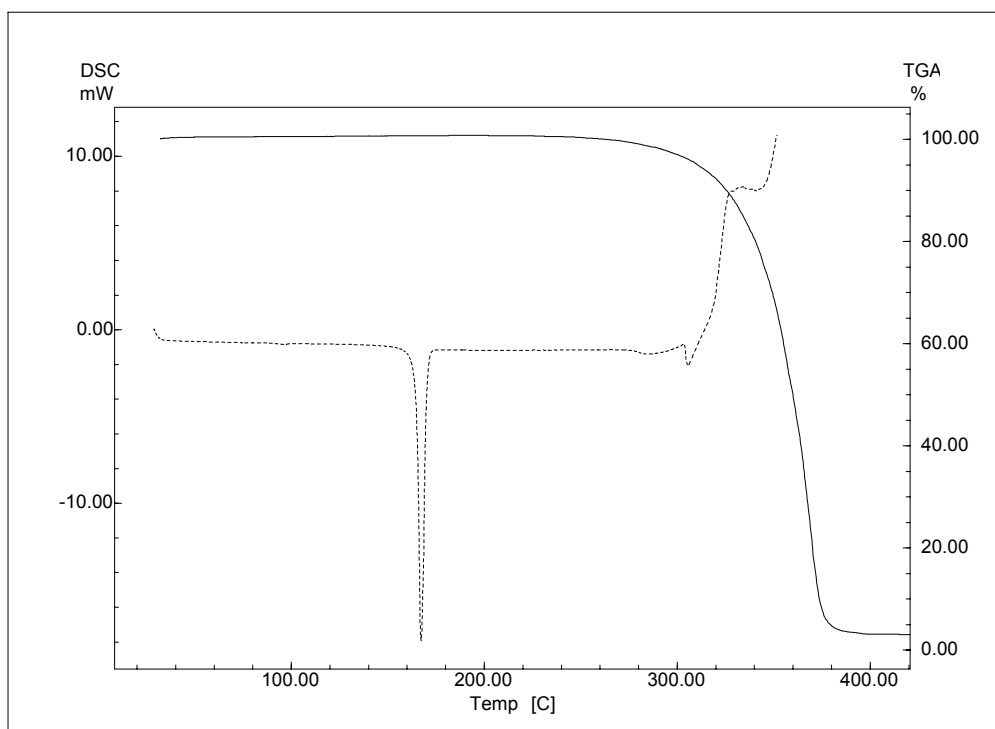


Figura 38: Curva termogravimétrica do manitol (13,93 mg) (—) em comparação com a curva obtida por DSC (-----)

Nota-se que existe apenas um estágio de perda de massa, que representa 97,014 % até o fim do aquecimento, e a 31,269 % até a temperatura de 350 °C. O ponto médio para este evento é 359,10 °C. Sendo assim, os resultados obtidos nesta análise confirmam os dados da literatura.

Existem relatos de polimorfismo para o manitol, sendo identificadas três formas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ), sendo a forma  $\beta$  listada como a forma mais estável. A temperatura citada para a conversão da forma  $\delta$  para a forma  $\beta$  situa-se entre 140 a 155 °C. (YOSHINARI e col., 2002). A transição também pode ser causada por outros fatores como a umidade (YOSHINARI e col., 2003).

O pico de transição cristalina encontra-se demonstrado em detalhe na figura 39, e seus parâmetros térmicos encontram-se listados na tabela 28.

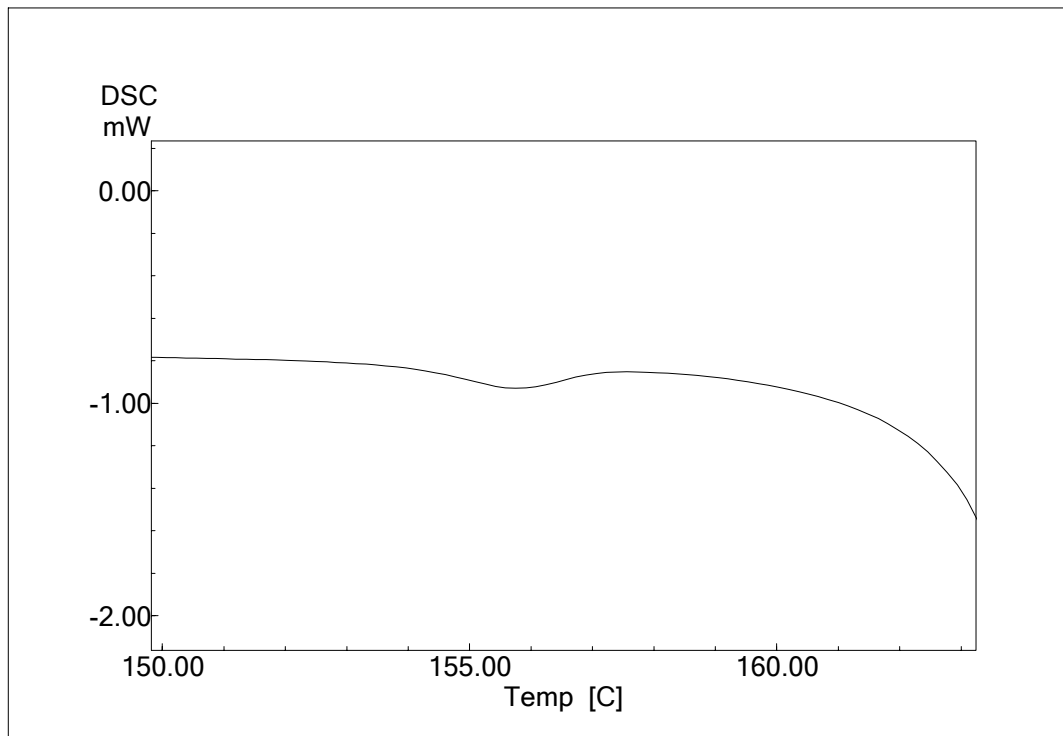


Figura 39: Detalhe da curva de aquecimento do manitol, mostrando a endoterma de transição polimórfica do manitol, da forma  $\delta$  para a forma  $\beta$

Tabela 28: Parâmetros térmicos observados para a transição polimórfica do manitol, da forma  $\delta$  para a forma  $\beta$ , obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Evento		
	Endotérmico		
Manitol (1,5)	$T_{\text{onset}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$T_{\text{máx}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	153,5	155,75	0,99

O posterior aquecimento e resfriamento da amostra, quando aquecida a uma temperatura inferior ao seu ponto de ebulição, conduziram a parâmetros semelhantes aos observados acima.

Observando-se os valores de temperatura da amostra, confirma-se a transição de fases descrita na literatura (YOSHINARI e col., 2002).

### 5.2.3.9 Monoestearato de glicerila

A curva de aquecimento obtida para o monoestearato de glicerila encontra-se na figura 40, e seus parâmetros térmicos listados na tabela 29.

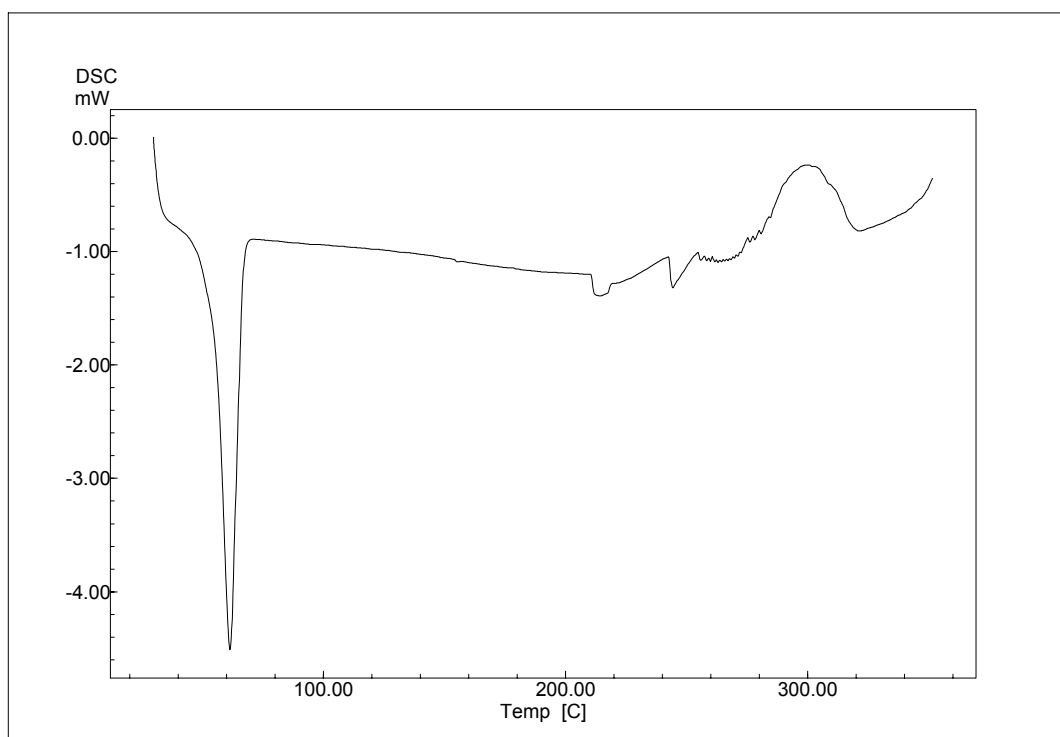


Figura 40: Curva de aquecimento obtida por DSC para o monoestearato de glicerila

Tabela 29: Parâmetros térmicos observados para o monoestearato de glicerila obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Evento		
	Endotérmico		
Monoestearato de glicerila (1,2)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
Primeiro aquecimento	55,29	61,50	148,75

O pico endotérmico observado com temperatura de *onset* de 55,29 °C (máximo de 61,50 °C) corresponde ao ponto de fusão relatado na literatura, enquanto que a perturbação da linha de base presente a uma temperatura acima de 200 °C relata-se como a decomposição da substância (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000).

### 5.3.2.10 Povidona

A curva de aquecimento até 250 °C, para retirada da água adsorvida e acomodação da amostra, obtidas por DSC para a povidona está demonstrada na figura 41, e seus parâmetros térmicos estão listados na tabela 30. O aquecimento até 350 °C está mostrado na figura 42.

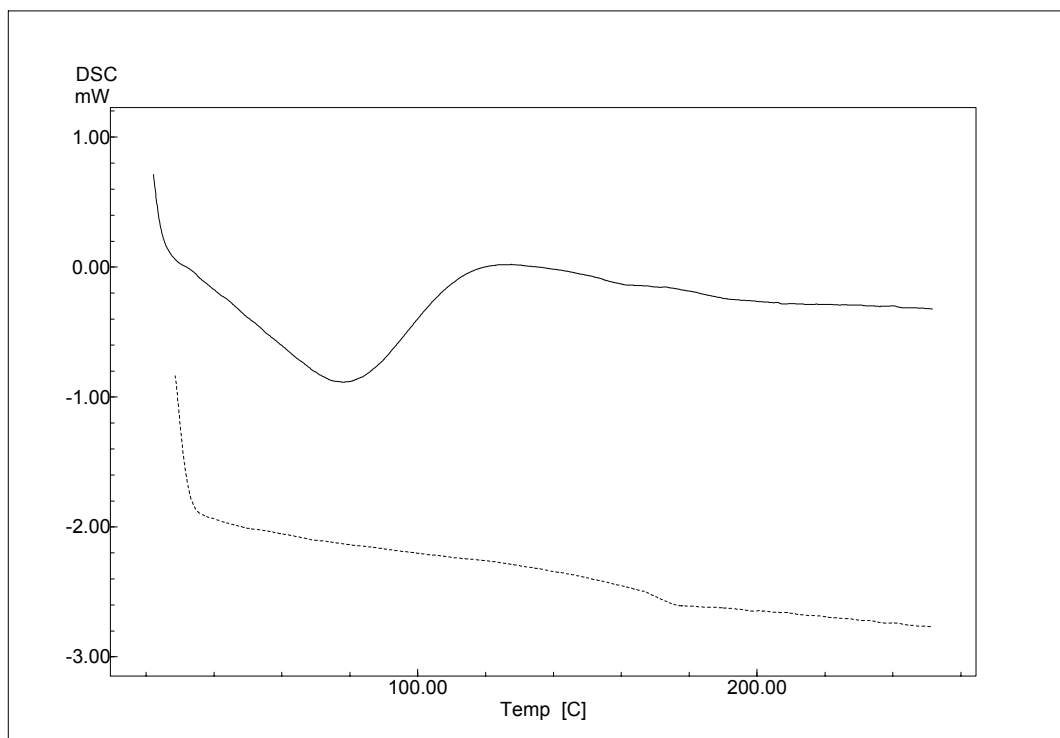


Figura 41: Curvas de aquecimento até 250 °C obtidas por DSC para a povidona: primeiro aquecimento (—) e segundo aquecimento (.....)

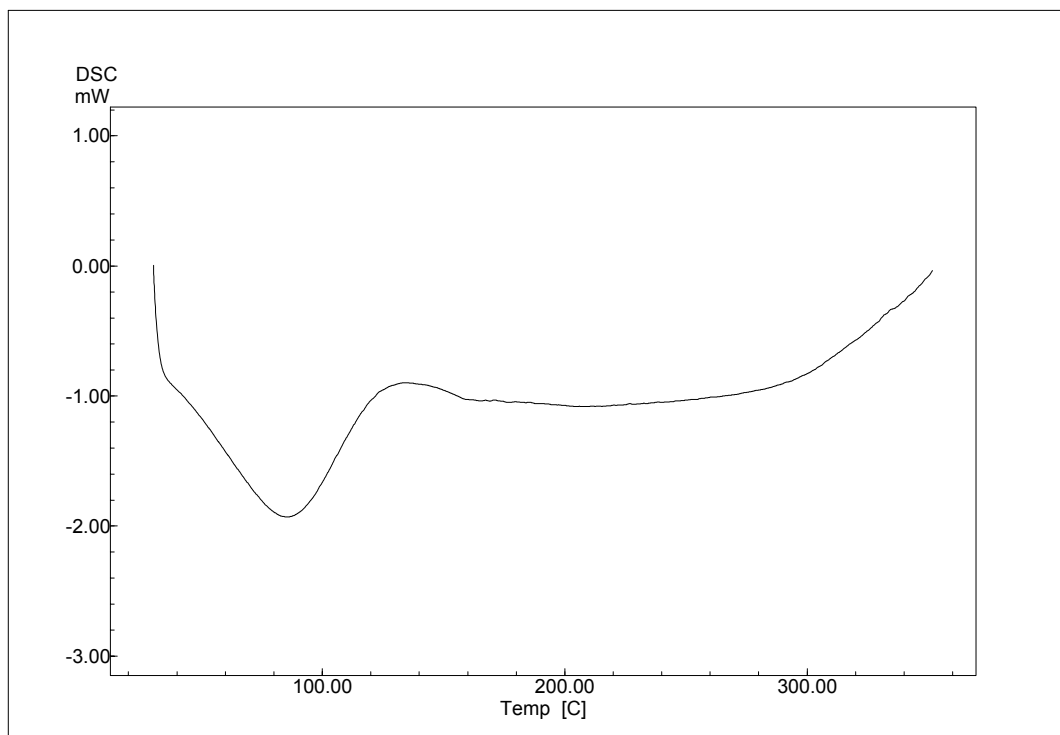


Figura 42: Curva de aquecimento até 350 °C obtida por DSC para a povidona

Tabela 30: Parâmetros térmicos observados para a povidona obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	Eventos					
	Endotérmico			Transição vítrea		
Povidona (1,1)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>med</sub> (°C)	Trans. (W/mg)
Primeiro aquecimento	35,86	78,10	263,99	-	-	-
Segundo aquecimento				166,55	171,40	0,18

A temperatura de transição vítrea observada encontra-se dentro do intervalo de temperatura citado na literatura, entre 155 e 168 °C (KOLLIDON, 2001).

A primeira endoterma relaciona-se à perda de água de adsorção, visto que não está presente no segundo aquecimento. Tal fato já foi observado por outros autores (BOTHÁ; LÖTHER, 1990; BRUNI e col., 2002; NAJIB e col., 1988; TANTISHAIYAKUL e col., 1996; 1999)

### 5.3.2.11 Talco

A figura 43 mostra a curva de aquecimento obtida por DSC para o talco.

Semelhantemente ao dióxido de silício coloidal, não são detectáveis quaisquer eventos térmicos na faixa de aquecimento realizada, devido à natureza inorgânica deste adjuvante. O mesmo possui também uma baixa higroscopicidade em ambientes com baixa umidade relativa do ar (o resultado obtido para o ensaio de perda por dessecação foi de cerca de 0,15 %, tabela 17), não sendo possível, portanto, a visualização de nenhum evento térmico relacionado à desorção de água (HARTKE e col., 2000; KIBBE, 2000).

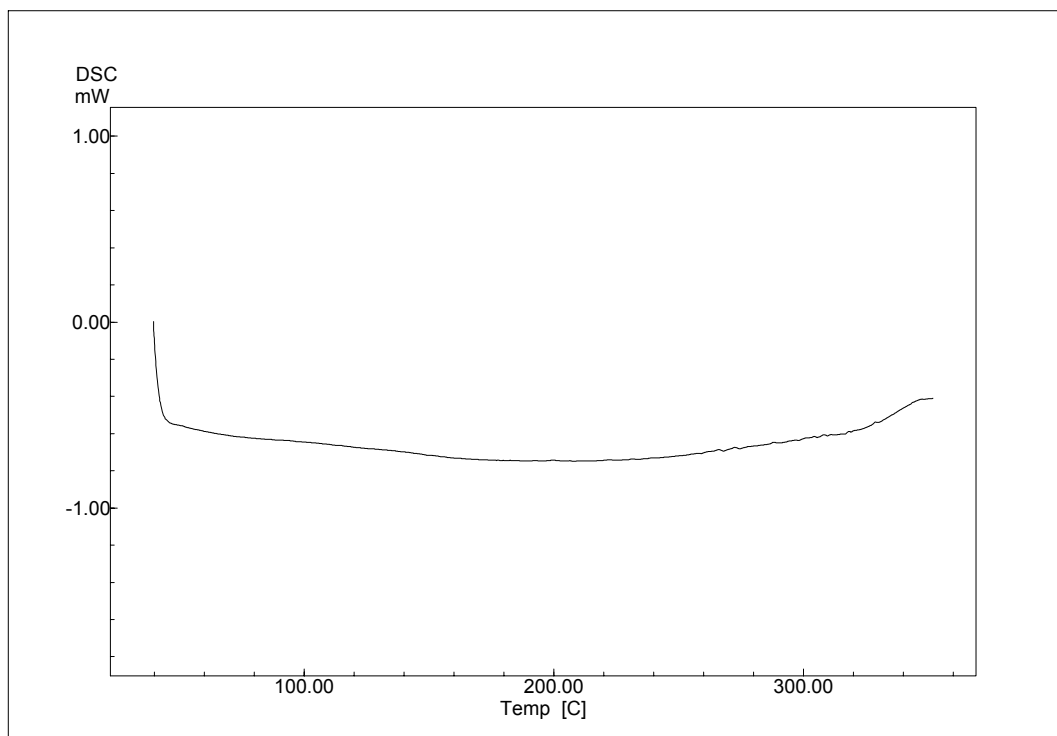


Figura 43: Curva de aquecimento obtida por DSC para o talco

#### 5.4 Avaliação de interações em misturas binárias de quercetina e adjuvantes tecnológicos

De modo genérico, são considerados indícios de interação modificações substanciais nas temperaturas dos eventos térmicos, modificações na forma e na largura dos picos, o aparecimento de novos eventos térmicos e a alteração da entalpia das transformações observadas, visto que a curva de aquecimento resultante de uma mistura de duas substâncias, que não apresentam interações, deve ser o somatório das mesmas isoladas. Os resultados, no entanto, devem ser interpretados com bastante cautela, para evitar avaliações equivocadas (FORD; TIMMINS, 1989; HAINES, 1995; WADKE e col., 1990; WELLS, 1999, 2002).

Nas análises por infravermelho, as interações manifestam-se pelo surgimento ou desaparecimento de bandas, deslocamento das bandas originais e redução ou aumento na intensidade das bandas.

### 5.4.1 Ácido esteárico (AES)

As curvas de aquecimento obtidas por DSC para as mistura QA:AES nas proporções 1:1 e nas concentrações usuais, em comparação com as substâncias isoladas, encontram-se demonstradas na figura 44. A comparação entre os parâmetros térmicos obtidos encontra-se disposta na tabela 31.

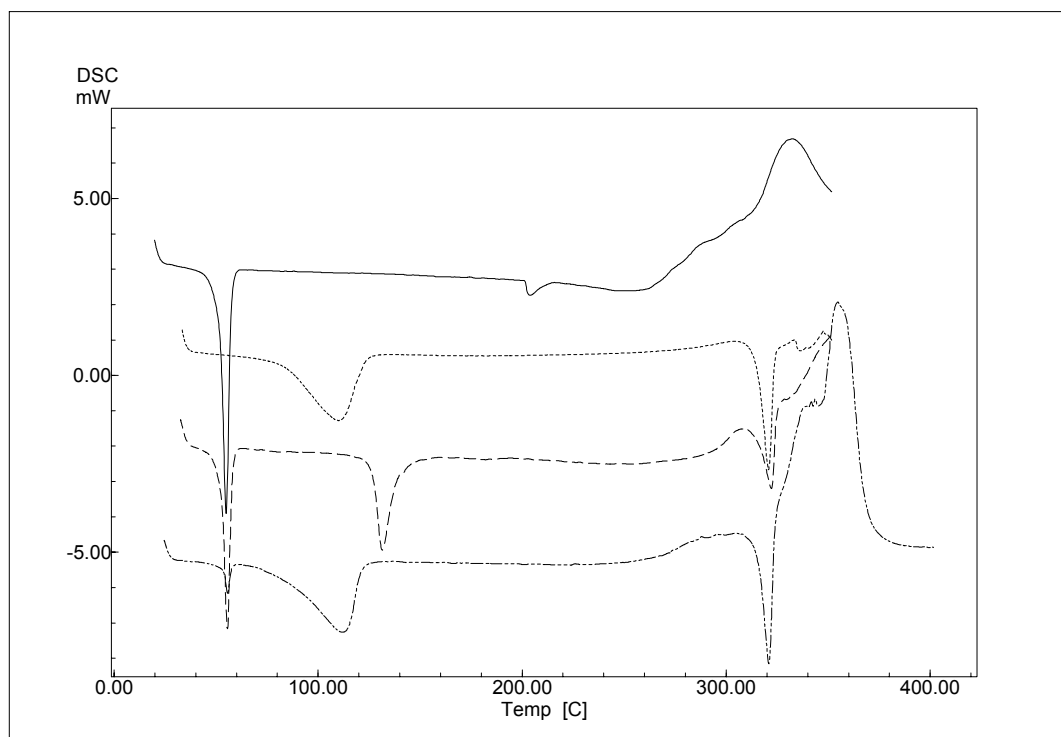


Figura 44: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e o ácido esteárico (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 97:3 (-.-.-)



Tabela 31: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e ácido esteárico (AES) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (97:3)

Amostra	Eventos											
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (kJ/g)
AES (1,1)	51,72	54,87	171,68									
QA (1,2)				83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,4)	52,62	55,61	91,87	127,08	131,49	101,93	315,62	322,04	60,59			
97:3 (1,0)	53,84	55,75	15,77	83,85	112,07	305,36	315,25	320,92	154,22	322,75	354,61	1,04

Analisando-se as curvas de aquecimento, não se nota nenhuma alteração importante que indique indícios de interação. A alteração na linha de base anterior ao pico de fusão da quercetina deve-se à ebulição do ácido esteárico, como discutido anteriormente. O pico exotérmico após a fusão da quercetina pode ser atribuído à decomposição do sistema. (DOLLIMORE e col, 1996; HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2002).

A única mudança apreciável dá-se no aumento de temperatura no pico relacionado à água de cristalização referente à quercetina, na mistura 1:1. Isto pode ser explicado pelo fato de que o ácido esteárico, ao fundir-se em uma temperatura mais baixa do que a do evento em questão modifica a resistividade do sistema: onde havia anteriormente gás entre as partículas, após a fusão é ocupado pelo adjuvante líquido, o que faz com que o evento seja detectado com atraso pelo aparelho. Esta interpretação é reforçada pela comparação das curvas das duas misturas binárias, que sugerem que o deslocamento é dependente da proporção do ácido esteárico na amostra. Uma vez atingido o equilíbrio, as temperaturas são detectadas sem atraso, o que se confirma pela temperatura de fusão da quercetina não sofrer alteração nenhuma (BROWN, 1988; FORD; TIMMINS, 1989, HAINES, 1995).

A figura 45 mostra a comparação entre os espectros das substâncias isoladas e de suas misturas em diferentes proporções ponderais

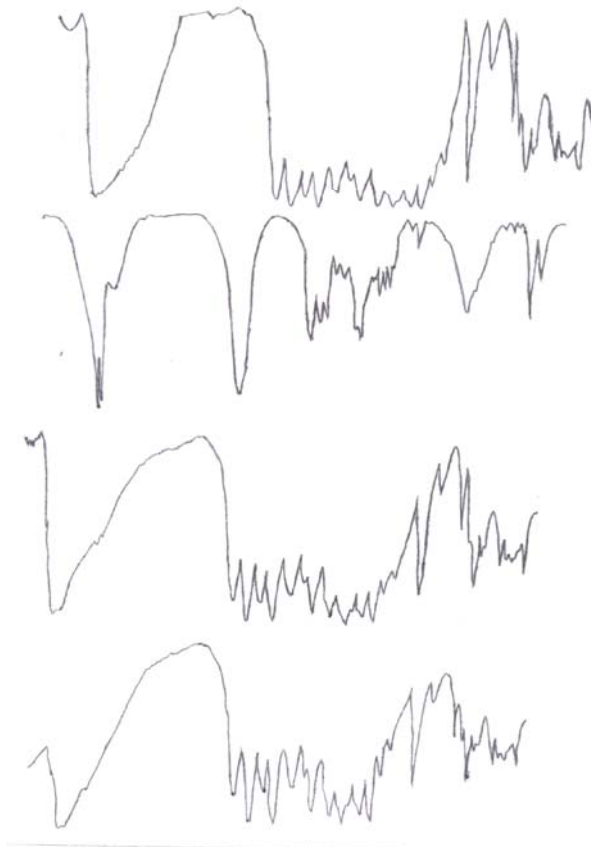


Figura 45: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, ácido esteárico e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 97:3, respectivamente

O espectro obtido para as misturas apresenta-se como a superposição dos obtidos para as duas substâncias isoladas, o que reforça a idéia de que não existem interações observáveis entre QA e AES.

### 5.4.2 Álcool estearílico (ALC)

As curvas de aquecimento obtidas por DSC para as misturas nas duas proporções entre QA e ALC, em comparação com as obtidas para as substâncias isoladas encontram-se na figura 46. A tabela 32 mostra a comparação entre os parâmetros térmicos obtidos.

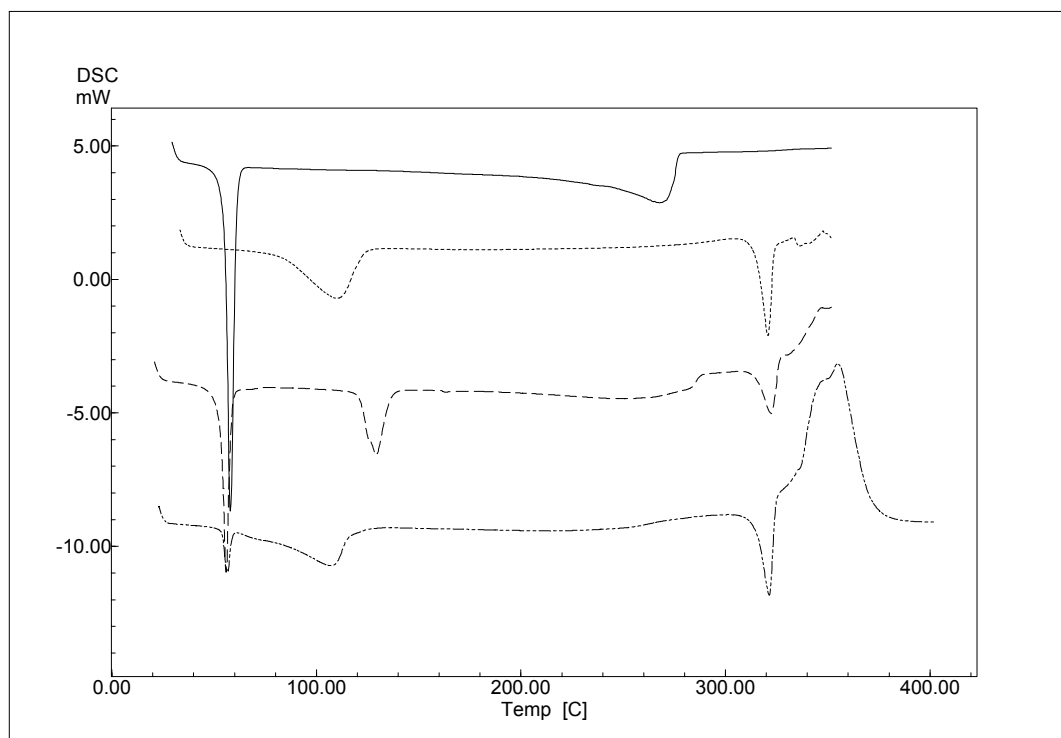


Figura 46: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e o álcool estearílico (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 85:15 (-.-.-)

Tabela 32: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e álcool estearílico (ALC) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (85:15)

Amostra	Eventos											
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (kJ/g)
ALC (1,0)	55,09	57,92	321,20									
QA (1,2)				83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,0)	53,40	55,92	171,49	121,63	129,31	142,12	315,01	322,43	97,56			
85:15 (1,2)	53,69	56,91	23,77	114,60	107,15	174,32	314,48	321,41	124,95	345,45	354,82	648,20

Novamente, de acordo com os parâmetros observados, a endoterma referente à perda da água de cristalização da quercetina deslocou-se para uma temperatura mais alta, pelos mesmos motivos demonstrados para o ácido esteárico. Observa-se novamente um pico exotérmico, referente à decomposição do sistema.

A endoterma de fusão do ALC deslocou-se levemente para uma temperatura inferior ( $\Delta T \sim 1,5$  °C), o que não chega a ser um indício de interação.

A hipótese de ausência de interações entre QA e ALC pode ser reforçada pela análise dos espectros na região do infravermelho para as misturas, demonstradas na figura 47.

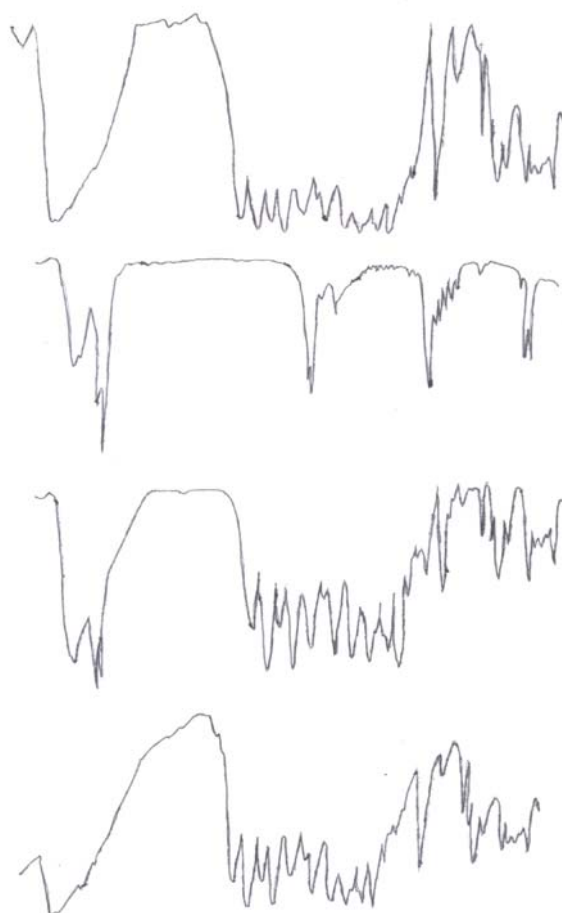


Figura 47: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, álcool estearílico e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 85:15, respectivamente

A banda correspondente à deformação axial da ligação O-H com pontes de hidrogênio intermoleculares de ALC ( $3331,5 \text{ cm}^{-1}$ ) encontra-se parcialmente encoberta pela banda da deformação axial de ligação O-H com pontes de hidrogênio de QA ( $3408,6 \text{ cm}^{-1}$ ), o que impede inferir um indício de interação. O restante das bandas corresponde à superposição dos espectros das substâncias isoladas, guardadas as proporções.

### 5.4.3 Celulose microcristalina (CMCr)

As curvas de aquecimento obtidas para as misturas em diferentes proporções entre QA e CMCr, bem como das substâncias isoladas encontram-se ilustradas na figura 48. A comparação dos parâmetros térmicos encontra-se na tabela 33.

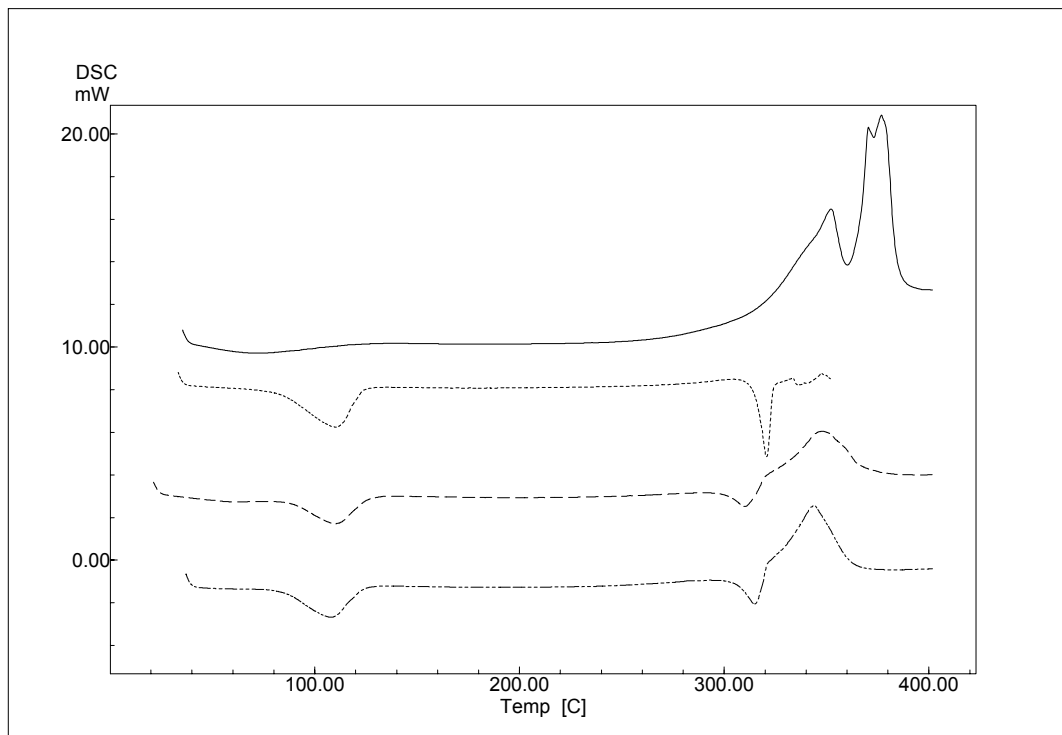


Figura 48: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e a celulose microcristalina (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 70:30 (-.-.-)

Tabela 33: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e celulose microcristalina (CMCr) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (70:30)

Amostra	Evento														
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)
CMCr (1,4)	42,40	72,37	75,53							324,79	352,20	69,90	365,49	376,71	454,11
QA (1,2)				83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93						
1:1 (1,2)				89,30	110,02	133,03	300,37	310,02	90,92	375,3	348,10	281,77			
70:30 (1,1)				86,17	107,95	184,54	305,09	314,77	91,71	321,08	344,04	373,2			

A endoterma de dessorção de água da celulose microcristalina, que se encontra na forma de uma leve perturbação na linha de base antes da endoterma da perda de água de cristalização da quercetina, na mistura 1:1, não é evidente na mistura 70:30, devido à baixa concentração deste adjuvante no sistema. Pode-se notar uma diminuição da temperatura de *onset* no ponto de fusão da quercetina ( $\Delta T \sim 9,7-14,4$  °C), de maneira mais observável na mistura 1:1, o que pode ser indício de algum tipo de interação. Apesar disso, o valor de entalpia obtido para o processo está de acordo com o esperado.

A celulose microcristalina é um adjuvante ao qual é atribuído pouca ou nenhuma reatividade, possuindo poucas incompatibilidades relatadas (KIBBE, 2000).

O início do processo da despolimerização com decomposição da celulose microcristalina se aproxima bastante do ponto de fusão da quercetina. O evento pode ser explicado, portanto, pela formação de ligações de hidrogênio entre unidades da celulose parcialmente despolimerizadas e a quercetina. A perda de certas pontes de hidrogênio intermoleculares da quercetina ocasionaria uma diminuição da temperatura do ponto de fusão, modificando pouco a sua temperatura de decomposição, pois a estabilidade da estrutura da quercetina é governada por

ligações de hidrogênio intramoleculares (ERKOÇ e col., 2003; HEIM e col., 2002; MENDONZA-WILSON; GLOSSMAN-MITNIK, 2004; WANG; JOSEPH, 1999). A celulose, na forma polimerizada, possui a capacidade de formar pontes de hidrogênio em temperatura ambiente, no processo de compressão (DOELKER e col., 1987) este fenômeno talvez seja exacerbado em altas temperaturas. Tal fato é reforçado ao observar-se os espectros na região do infravermelho das misturas QA:CMCr (figura 49), em que podemos identificar as bandas características de ambas as substâncias. A única modificação vista trata-se do encobrimento da banda correspondente às deformações axiais da ligação C-O de álcool primário, éter alifático e cíclico da celulose microcristalina ( $\sim 1150-1373\text{ cm}^{-1}$ ), pela banda correspondente à deformação axial assimétrica da ligação C-O-C da quercetina ( $1085-1150\text{ cm}^{-1}$ ).

No entanto, convém frisar que, como ambas as substâncias possuem ligações de hidrogênio na constituição de seus cristais, a identificação de ligações deste tipo entre as duas substâncias tornar-se-ia difícil (SILVERSTEIN e col., 1998).



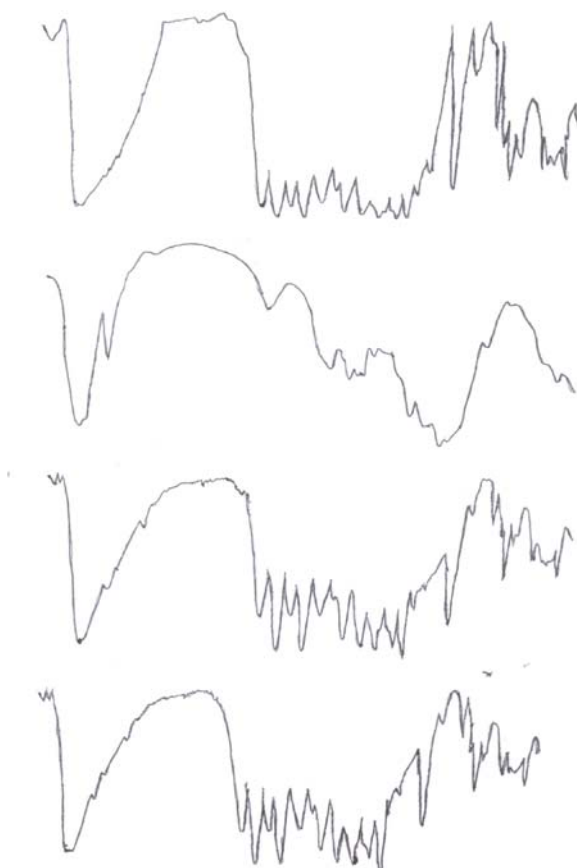


Figura 49: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, celulose microcristalina e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 70:30, respectivamente

#### 5.4.4 Croscarmelose sódica (CCS)

As curvas de aquecimento por DSC para as misturas em ambas as proporções em comparação com as substâncias isoladas encontra-se na figura 50. A comparação dos parâmetros térmicos encontra-se na tabela 34.

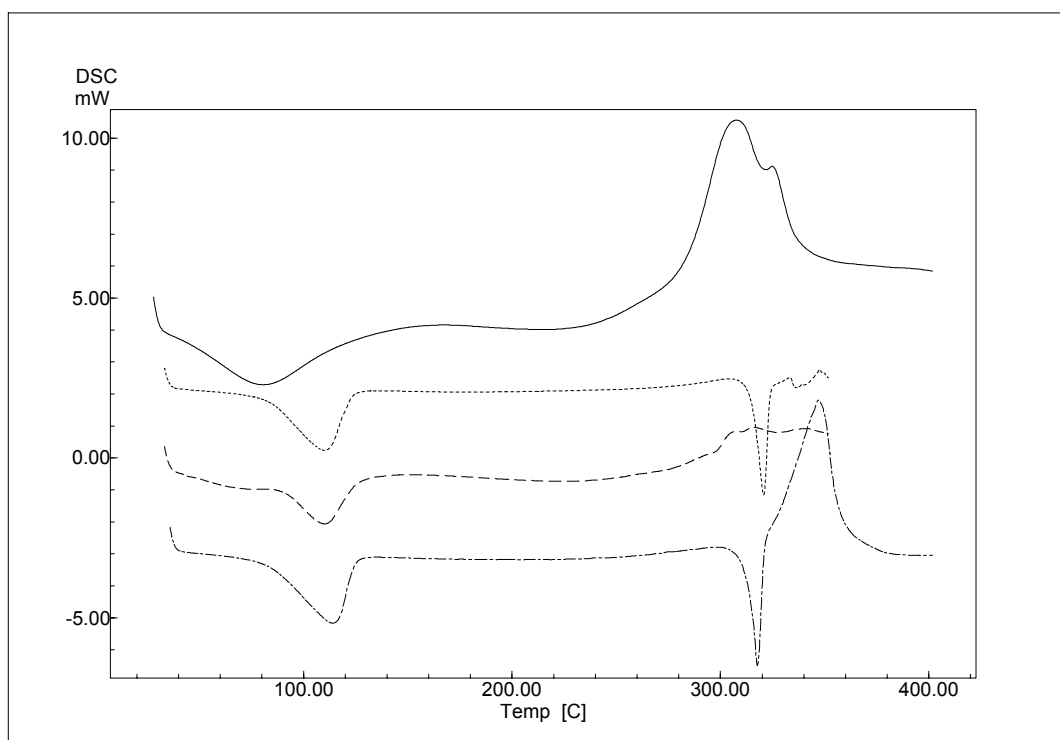


Figura 50: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e a croscarmelose sódica (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 98:2 (-.-.-)

Tabela 34: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e croscarmelose sódica (CCS) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (98:2)

Amostra	Eventos											
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
(massa; mg)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (kJ/g)
CCS (1,1)	32,50	80,93	271,64									
QA (1,2)				83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,4)				90,84	110,09	121,68						
98:2 (1,3)				84,89	113,96	248,23	312,27	317,74	123,85	347,11	290,91	412,58

A endoterma de dessorção de água da croscarmelose, caracterizada como um pico bastante largo na substância isolada, encontra-se parcialmente encoberta pela endoterma característica de perda de água de cristalização da quercetina para as mistura em ambas as proporções, portanto os seus parâmetros térmicos não foram medidos.

Como no caso anterior, a mistura na proporção 1:1 entre QA e CCS demonstrou indícios de interação, porém, neste caso houve o desaparecimento da endoterma de fusão da quercetina. Ao analisar-se a curva de aquecimento da mistura 1:1, nota-se uma pequena alteração na linha de base no sentido endotérmico na região onde deveria haver o pico da quercetina. A croscarmelose sódica tem o início de sua despolimerização em uma temperatura um pouco mais baixa do que a da celulose microcristalina, o que faz com que o pico exotérmico associado a este evento fique mais largo, o que pode ter levado ao encobrimento do pico referente à fusão da quercetina. Comparando as curvas das misturas com a da quercetina, tem-se a nítida certeza de que as modificações observadas na mistura 1:1 são decorrentes da relação das concentrações dos componentes. Este fato reforça os cuidados na avaliação de resultados de experimentos envolvendo métodos térmicos. Deve sempre ser levada em consideração, no caso de misturas, a proporção entre os componentes, sob o risco de avaliar erroneamente o fenômeno observado.

O espectro na região do infravermelho das misturas, mostrados na figura 51 apresentam-se sobreponíveis, aos espectros das substâncias isoladas. As bandas de deformações axiais da ligação O-H deslocadas por pontes de hidrogênio intermoleculares ( $\sim 3450\text{ cm}^{-1}$ ) e das deformações axiais de C-O de álcool primário, éter alifático e cíclico (1156-990) da CCS, encontram-se encobertas pelas bandas da quercetina que absorvem no mesmo número de onda. A mesma precaução quanto à detecção de novas ligações de hidrogênio formadas pela mistura observada para CMCr deve ser observada para CCS.

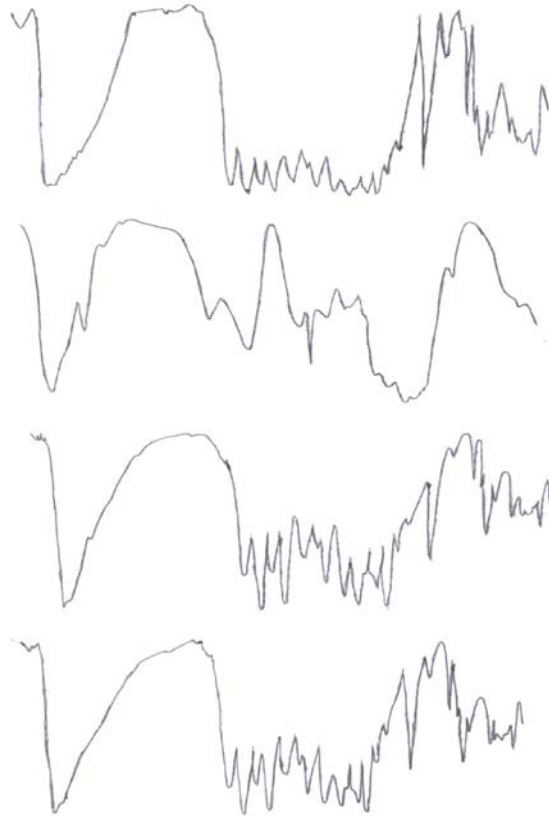


Figura 51: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, croscarmelose sódica e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 98:2, respectivamente

#### 5.4.5 Dióxido de silício coloidal (CSD)

As curvas de aquecimento das misturas em diferentes proporções entre CSD e QA, em comparação com a das substâncias isoladas estão ilustradas na figura 52. A comparação dos parâmetros térmicos encontra-se na tabela 35.

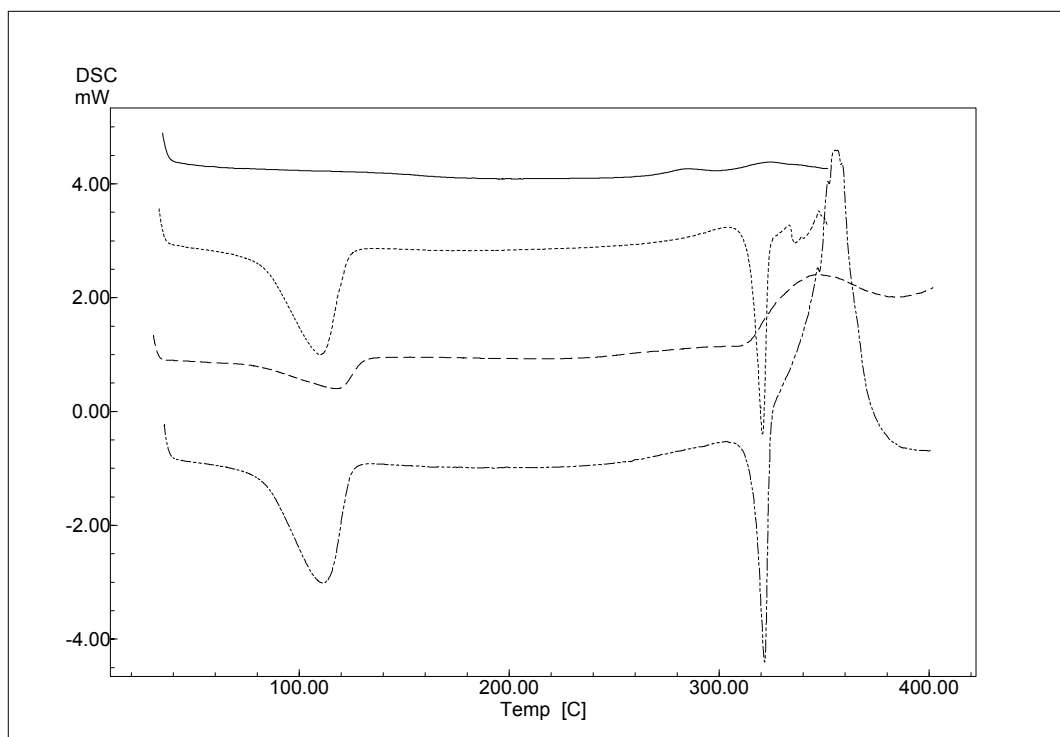


Figura 52: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a queretina (.....) e o dióxido de silício coloidal (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 97:3 (-.-.-)

Tabela 35: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a queretina amostra (QA) e dióxido de silício coloidal (CSD) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (97:3)

Amostra	Eventos								
	Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)
CSD (1,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
QA (1,2)	83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,0)	81,98	117,63	96,65				315,46	346,37	207,30
97:3 (1,3)	84,32	111,47	251,73	316,48	321,66	122,51	351,71	356,44	474,50

Uma possível explicação para as modificações ocorridas na curva de aquecimento obtida por DSC reside no fato de que o dióxido de silício coloidal possui uma característica adsorvente pronunciada (KIBBE, 2000), devido aos grupamentos silanol na superfície de sua partícula possuírem capacidade de realizar ligações de hidrogênio com a água. Com o aquecimento, ocorre a liberação de água, e em temperaturas acima de 600 °C ocorre a desidratação dos grupamentos silanol em siloxano na superfície (GORE; BANKER, 1979).

É possível que, com o aumento da temperatura, e com maior quantidade de grupamentos silanol livres na superfície, ocorra a formação de ligações de hidrogênio entre estes grupamentos e os grupamentos que compõem as ligações intermoleculares da quercetina, o que causaria o abaixamento do ponto de fusão, ou dependendo da quantidade ou intensidade das ligações formadas, causar o desaparecimento da endoterma de fusão da quercetina.

O mecanismo de adsorção do aerosil, e o efeito da temperatura sobre o mesmo, podem explicar o porquê da interação não poder ser observada a baixas temperaturas, através dos métodos utilizados.

A mistura 97:3 apresenta um leve desvio com relação à temperatura de fusão da quercetina ( $\Delta T \sim 0,9$  °C), o que não chega a ser indicativo de interações. O espectro na região do infravermelho das misturas, mostram a sobreposição dos espectros das substâncias isoladas.

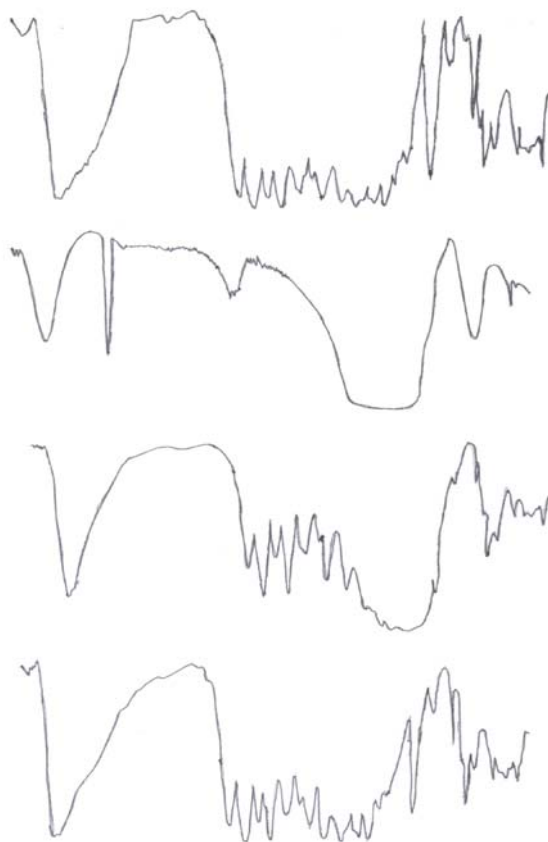


Figura 53: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, dióxido de silício coloidal e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 97:3, respectivamente

#### 5.4.6 Estearato de magnésio (ESM)

A comparação entre as curvas de aquecimento entre QA e ESM nas diferentes proporções está mostrada na figura 54, e seus parâmetros térmicos colocados na tabela 36.

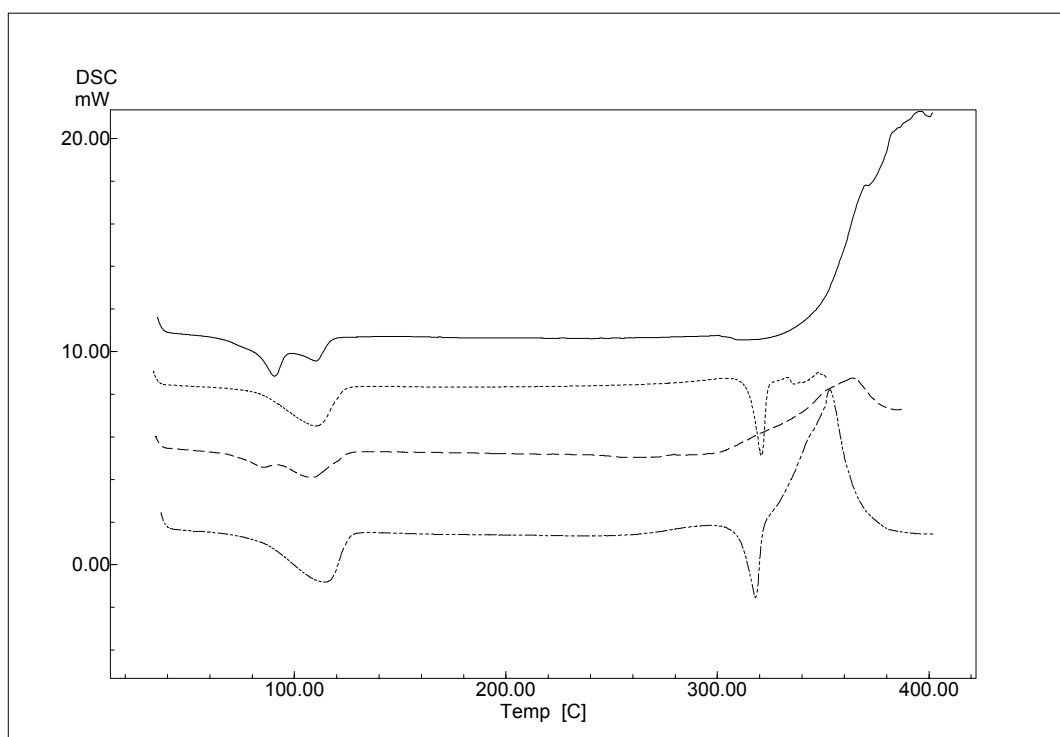


Figura 54: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e o estearato de magnésio (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 95:5 (-.-.-)

Tabela 36: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e estearato de magnésio (ESM) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (95:5)

Amostra	Evento														
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
(massa; mg)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)
ESM (1,4)	81,99	90,55	74,23	102,48	110,12	36,40									
QA (1,2)							83,79	110,1	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,2),	72,79	85,76	119,22				94,60	108,2	93,58				326,38	364,04	434,40
95:5 (1:1)							85,45	114,3	279,11	311,19	317,96	118,40	363,04	353,08	629,15



Novamente, houve o desaparecimento do pico de fusão da quercetina na mistura 1:1, e uma leve redução na temperatura de *onset* para o mesmo evento na mistura 95:5 ( $\Delta T \sim 3,6 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Tal fato pode sugerir uma interação ou a dissolução da QA no adjuvante fundido (FORD; TIMMINS, 1989; MURA e col., 1998).

Para tentar-se confirmar a existência ou não de interações entre a quercetina e o estearato de magnésio, realizou-se a análise termogravimétrica da mistura QA:ESM 1:1. O resultado encontra-se na figura 55, e os dados encontram-se tabelados nos anexos (tabela TA7)

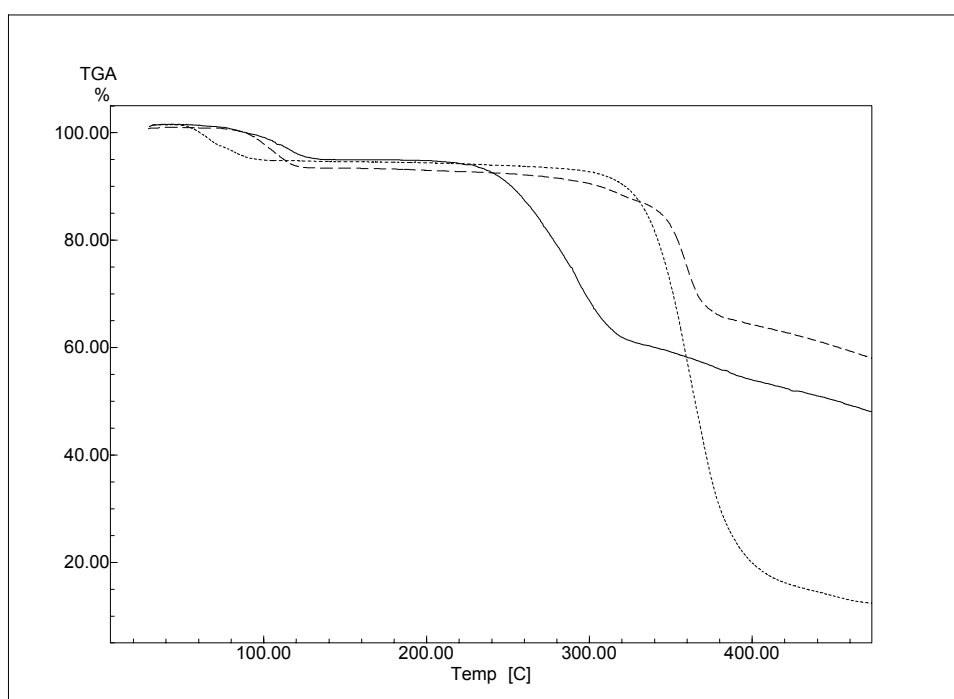


Figura 55: Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para a quercetina (---) (4,599 mg), estearato de magnésio (.....) (3,727 mg) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—) (10,425 mg)

A comparação visual da curva obtida com as das substâncias isoladas já mostra algumas diferenças de comportamento. Notam-se duas perdas de massa principais, a primeira, com ponto médio em  $107 \text{ }^\circ\text{C}$  e com 6,399 % de perda, corresponde à água de cristalização de QA, sobreposta à perda de água dessorvida

de ESM. O segundo evento, com ponto médio em 278,94°C e com uma perda de massa de 44,894 %, não encontra correspondência em nenhum evento observado para as substâncias isoladas. Por se tratar do último evento a acontecer na faixa de aquecimento, pode-se concluir que se trata da decomposição do sistema, porém em uma temperatura bastante inferior à observada para qualquer uma das duas substâncias isoladamente (357,32 °C para QA e 360,46 °C para ESM). Esta menor estabilidade do complexo, aliada aos resultados obtidos por DSC, pode ser traduzida como uma interação entre o estearato de magnésio e a quercetina.

O estearato de magnésio apresenta interações com uma série de fármacos (WELLS, 2002), no entanto, ao analisar a curva de DSC obtida para a mistura 95:5, nota-se que o evento observado não se repete da mesma forma. De fato, a concentração de ESM utilizada em formulações é baixa, portanto, o resultado obtido não chega a ter um significado de importância (HOEPFNER e col., 2002; KIBBE, 2000. WELLS, 2002). Tal fato pode ser reforçado pela observação do espectro na região do infravermelho obtido para as misturas (figura 56), que se apresentam como o resultado da sobreposição dos obtidos para as substâncias isoladas.

Sugere-se, pois, que as interações estejam relacionadas com energia térmica fornecida ao sistema, ou seja, as interações entre QA e ESM lentas em temperatura ambiente, apresentariam cinética de reação aumentada com a elevação da temperatura, conforme fundamentado na literatura (BALESTRIERI e col., 1996; CASTELAN, 1986; MARTIN e col, 1992; NETZ; ORTEGA, 2002; WIGENT, 2000).

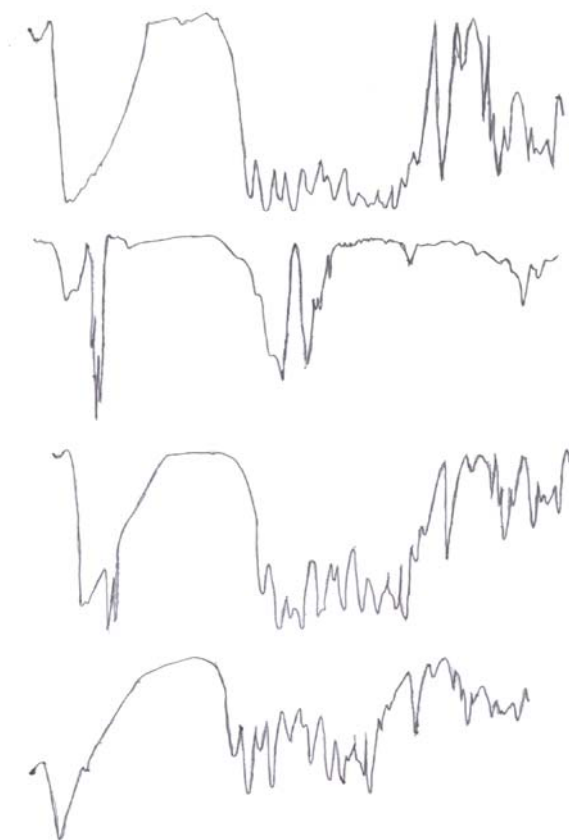


Figura 56: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, estearato de magnésio e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 95:5, respectivamente

#### 5.4.7 Lactose (LAC)

As curvas obtidas por DSC para as misturas, em comparação com as obtidas para as substâncias isoladas, encontram-se na figura 57. Os parâmetros térmicos encontram-se na tabela 37.

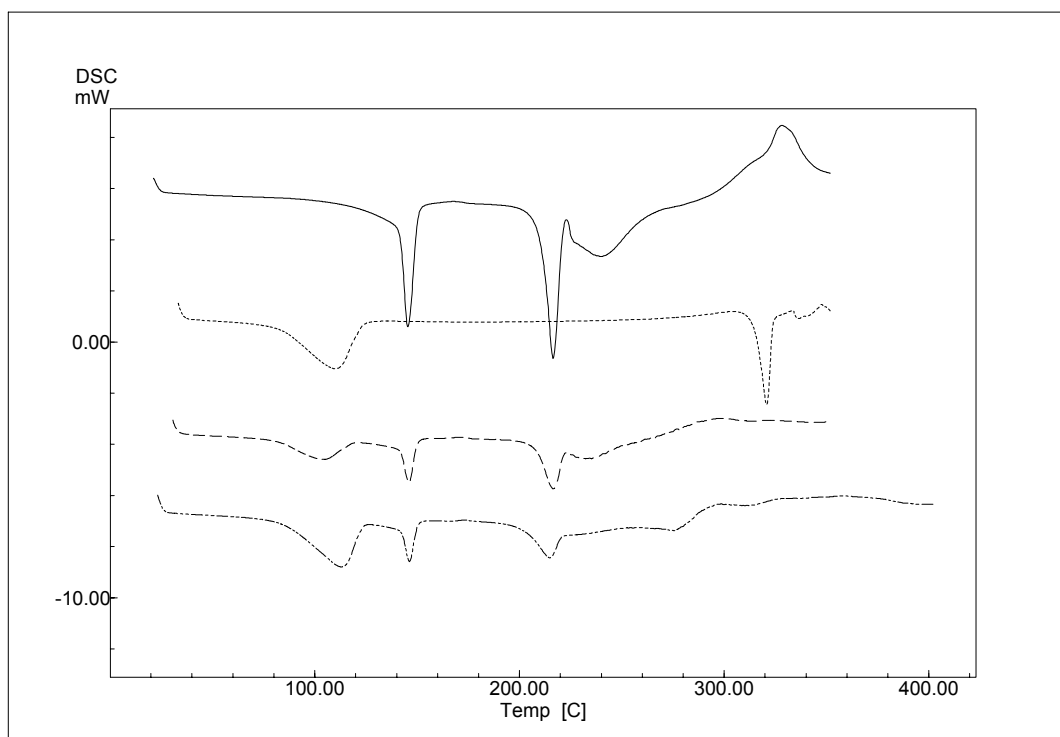


Figura 57: Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e a lactose (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 60:40 (-.-.-)

Tabela 37: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e lactose (LAC) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (60:40)

Amostra	Eventos											
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico		
(massa; mg)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (kJ/g)
LAC (1,2)				141,35	145,51	215,80	210,53	216,50	183,81			
QA (1,2)	83,79	110,13	255,32							314,71	320,78	107,93
1:1 (1,1),	82,93	104,11	87,79	141,90	146,03	61,73	208,57	216,62	66,24			
60:40 (1,2)	86,14	112,97	197,81	142,23	146,28	50,38	202,26	214,83	114,67			

O evento endotérmico associado à fusão da quercetina está ausente para ambas as misturas, nas quais as concentrações são bastante próximas (60 % de quercetina e 40 % de lactose). Notam-se também discrepâncias entre os valores de entalpia para as substâncias isoladas e para as misturas. O ponto médio da decomposição de LAC, obtido de sua curva termogravimétrica (310,14 °C) é bastante próximo ao pico de fusão da quercetina, ou seja, o evento de decomposição de LAC pode estar ocultando o pico de fusão da quercetina, ou pode haver interação entre as duas substâncias. Para tentar elucidar o evento, realizou-se a análise termogravimétrica, cujo resultado encontra-se mostrado na figura 58 e na tabela TA8.

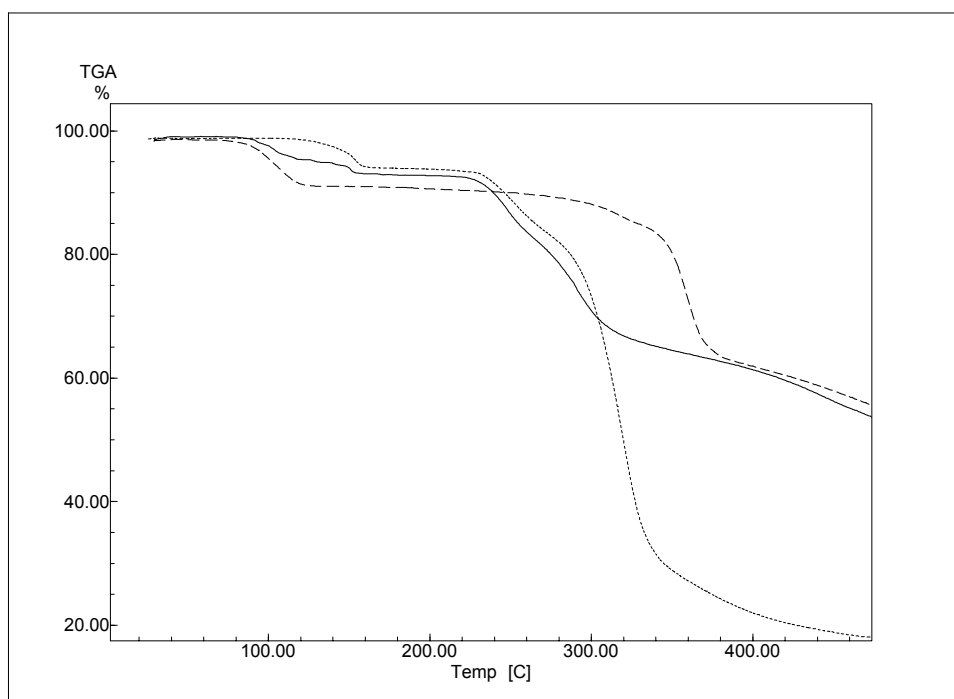


Figura 58: Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para a quercetina (---) (4,599 mg), lactose (.....) (4,197 mg) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—) (4,299 mg)

Observam-se basicamente duas pequenas perdas de massa, o primeiro com ponto médio em 102,24 °C e 3,568 % de perda, o segundo com ponto médio em 147,36 °C e 2,495 % de perda, associadas aos eventos de perda de água de

cristalização. No entanto, como no caso anterior, o ponto médio das perdas de massa seguintes para a faixa de aquecimento realizada (ponto médio de 243,55 °C, perda de 10,681 % e ponto médio de 281,53 °C, perda de 24,907 %) encontram-se em uma temperatura menor do que a das substâncias isoladas, indicando menor estabilidade do complexo.

Semelhantemente ao caso anterior, os espectros na região do infravermelho para as misturas mostraram-se como a superposição dos espectros obtidos para as substâncias isoladas, havendo apenas a superposição das bandas referentes às carbonilas ( $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ ) e na região das deformações axiais assimétricas de ligações C-O-C para ambas as substâncias.

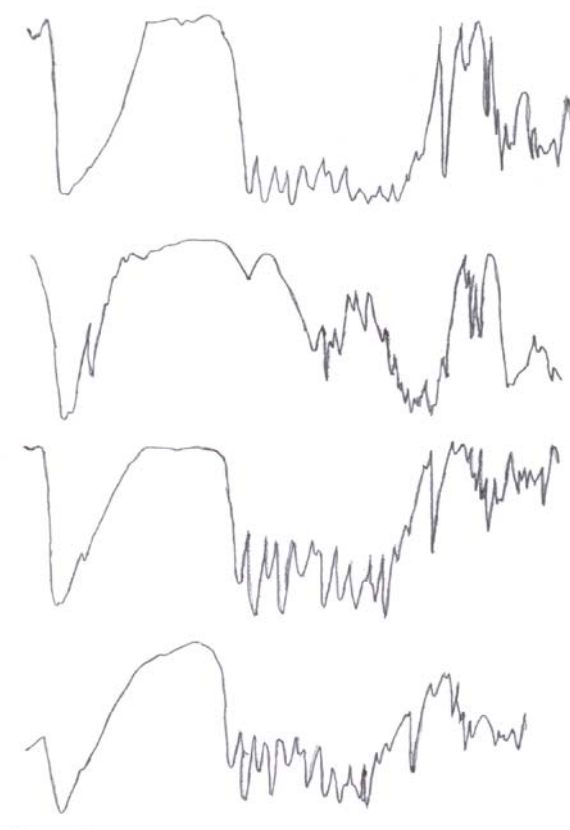


Figura 59: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, lactose e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 60:40, respectivamente

### 5.4.8 Manitol (MAN)

A comparação entre as curvas de aquecimento obtidas para as misturas em diferentes proporções entre QA e MAN, juntamente com as das substâncias isoladas podem ser vistas na figura 60. os parâmetros térmicos estão listados na tabela 38.

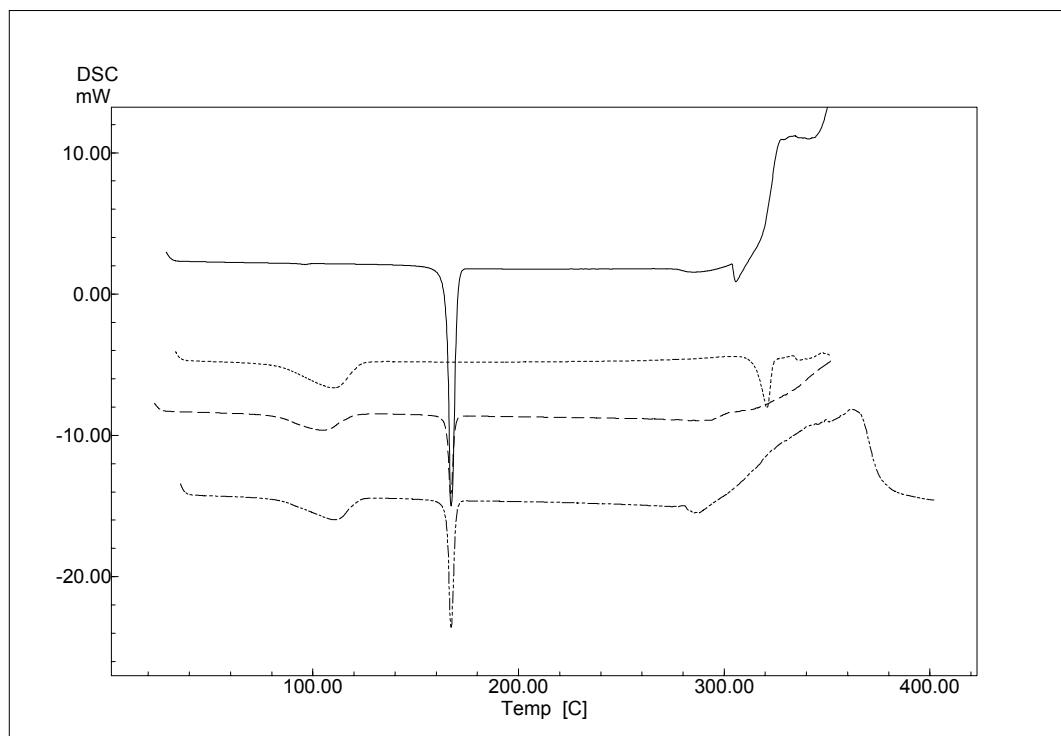


Figura 60: Curva de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e o manitol (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 60:40 (-.-.-)

Tabela 38: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e manitol (MAN) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (60:40)

Amostra	Eventos											
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	$\Delta H$ (kJ/g)
MAN (1,5)				165,17	167,27	242,52						
QA (1,2)	83,79	110,13	255,32				314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,1),	83,03	104,81	150,45	165,10	167,18	91,33						
60:40 (1,3)	85,78	110,69	159,36	165,22	167,30	128,11	280,72	285,48	19,14	333,56	362,39	1,43

O pico de fusão do manitol encontra-se bem definido nas duas proporções de mistura. O pico de fusão da quercetina não é aparente em nenhuma das duas misturas, visto que ambas possuem concentração semelhante. A endoterma relacionada à perda de água de cristalização da quercetina pode ser detectada nos dois casos.

Como não foi possível detectar o evento relacionado à fusão da quercetina já que seria esperado na faixa de ebulição do manitol, realizou-se a análise termogravimétrica da mistura 1:1 com o intuito de esclarecer se o caso trata-se de interação ou outro tipo de fenômeno. A comparação das curvas termogravimétricas se encontra na figura 61 e seus resultados na tabela TA9.



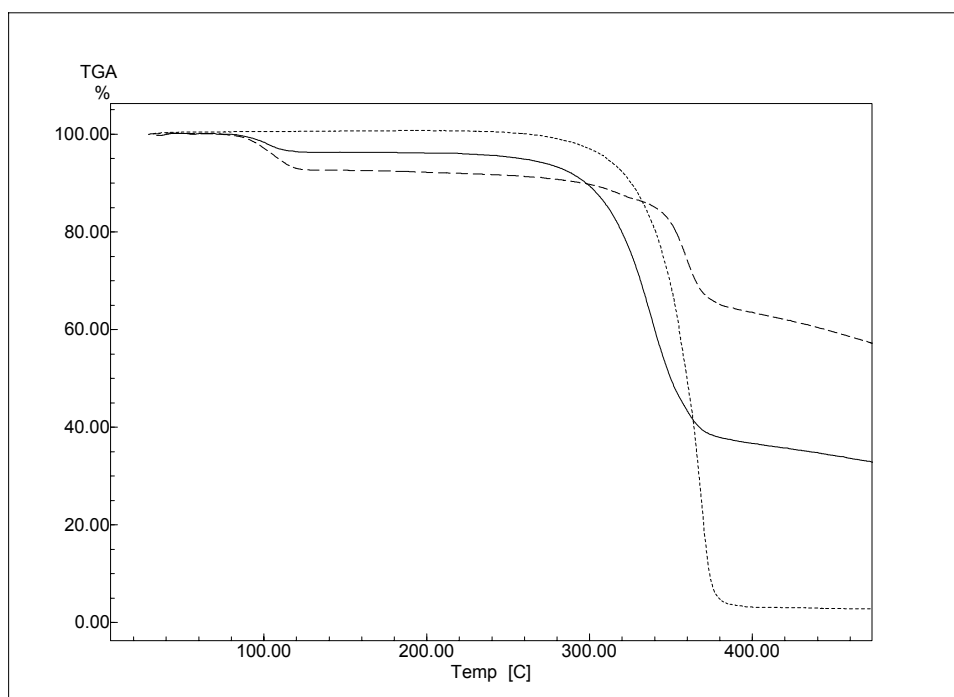


Figura 61: Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para a quercetina (---) (4,599 mg), manitol (.....) (13,934 mg) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—) (4,366 mg)

Pode-se notar a existência de dois estágios de perda de massa: o primeiro relacionado à perda de água de cristalização da quercetina, com ponto médio de 100,80 °C e 3,665 % de perda, e um segundo que corresponde à sobreposição perda de massa por ebulição do manitol (ponto médio de 359,10 °C) e à decomposição da quercetina (ponto médio 339,98 °C), com ponto médio em 333,40 °C, representando 61,521% de perda. Com base nestes resultados, é bem pouco provável que haja interação entre a quercetina e o manitol

Uma suposição razoável para o desaparecimento do pico referente à fusão da quercetina na análise por DSC seria a dissolução da mesma no adjuvante fundido, o

que poderia ser maximizado pela ebulição do mesmo (BROWN, 1988, FORD; TIMMINS, 1989; HAINES, 1995).

A ausência de interações ente as duas substâncias pode ser confirmada pelos espectros obtidos na região do infravermelho para as misturas (figura 62). Os espectros das misturas, considerando as concentrações de cada componente, apresentaram-se como o somatório dos espectros de cada uma das substâncias isoladas sobrepondo-se apenas nas bandas referentes à deformação axial de C-O ( $1260-1000\text{ cm}^{-1}$ ).

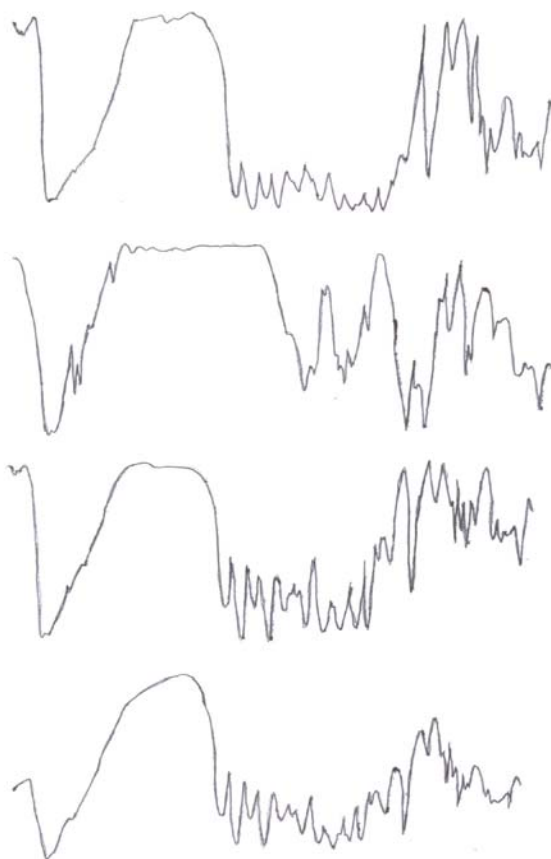


Figura 62: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, manitol e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 60:40, respectivamente

#### 5.4.9 Monoestearato de glicerila (MEG)

A figura 63 e a tabela 39 mostram, respectivamente, a comparação das curvas de aquecimento obtidas por DSC para as misturas 1:1 e 93:7 de QA e MEG e com as substâncias isoladas, e a comparação dos parâmetros térmicos derivados das mesmas.

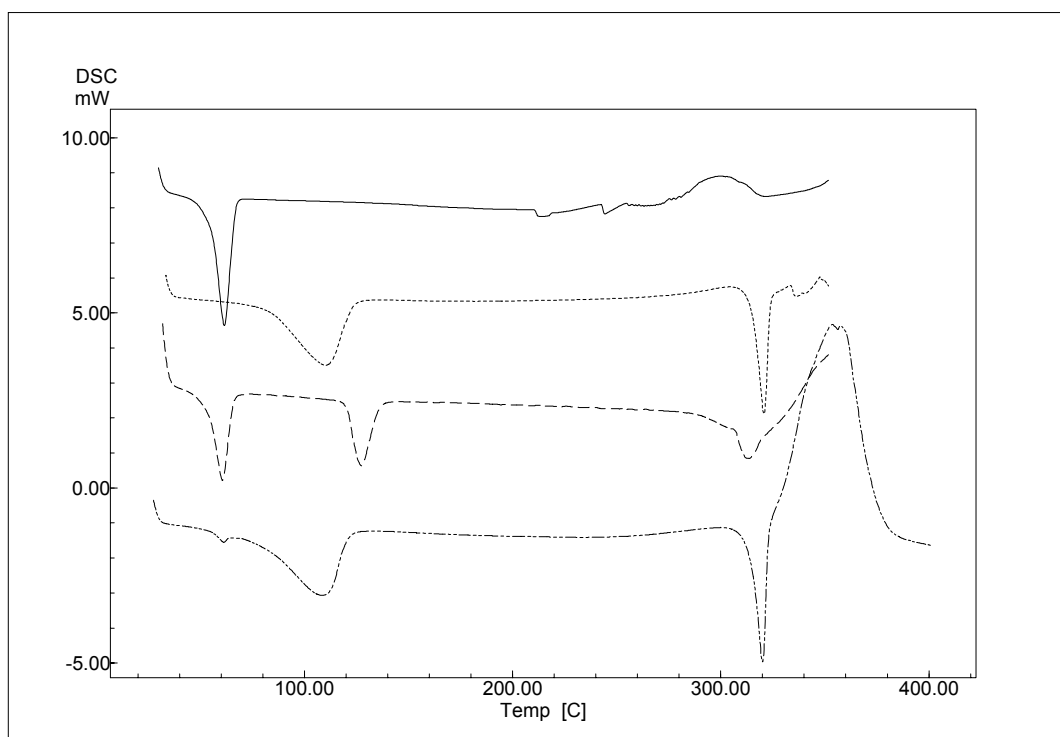


Figura 63: Curva de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e o monoestearato de glicerila (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 93:7 (-.-.-)

Tabela 39: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e monoestearato glicerila (MEG) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (93:7)

Amostra	Eventos											
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (kJ/g)
MEG (1,2)	55,29	61,50	148,75									
QA (1,2)				83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,0),	54,01	60,64	133,96	120,84	127,26	108,85	306,80	313,61	123,22			
93:7 (1,2)	56,43	61,17	5,71	83,88	108,34	227,89	313,95	320,07	122,16	343,94	353,63	896,17

O pico endotérmico relativo à fusão de MEG (~61 °C) encontra-se visível em ambas as concentrações, na mistura 93:7 encontra-se reduzido, devido à baixa concentração. Na mistura 1:1 a endoterma de dessolvatação da quercetina encontra-se deslocada para uma temperatura maior, como ocorreu nas misturas com ácido esteárico (tabela 31) e quercetina, pelo modificação da resistividade do sistema devido à fusão do adjuvante.

O pico de fusão da quercetina encontra-se com uma temperatura de *onset* inferior à observada para a substância isolada. Este evento, porém, dificilmente pode ser considerado como resultante de uma interação com o monoestearato de glicerila, pois como foi observado na sua caracterização, o MEG se decompõe em uma temperatura bastante inferior a do ponto de fusão de QA (em temperaturas acima de 200 °C, figura 40). Esta, portanto, poderia estar reagindo com os produtos de degradação de MEG, ou então pode-se tratar de uma interferência na leitura do evento por parte do aparelho, causada pela turbulência do processo de decomposição.

A inexistência de interações pode ser confirmada pelos espectros na região do infravermelho obtidos com as misturas QA:MEG 1:1 e 93:7 (Figura 64), onde ocorre o encobrimento da banda referente à deformação axial da ligação C-O de álcoois secundários e primários ( $\sim 1100-1031\text{ cm}^{-1}$ ), de MEG pela banda referente à deformação axial assimétrica de C-O-C de QA ( $1150-1085\text{ cm}^{-1}$ ).

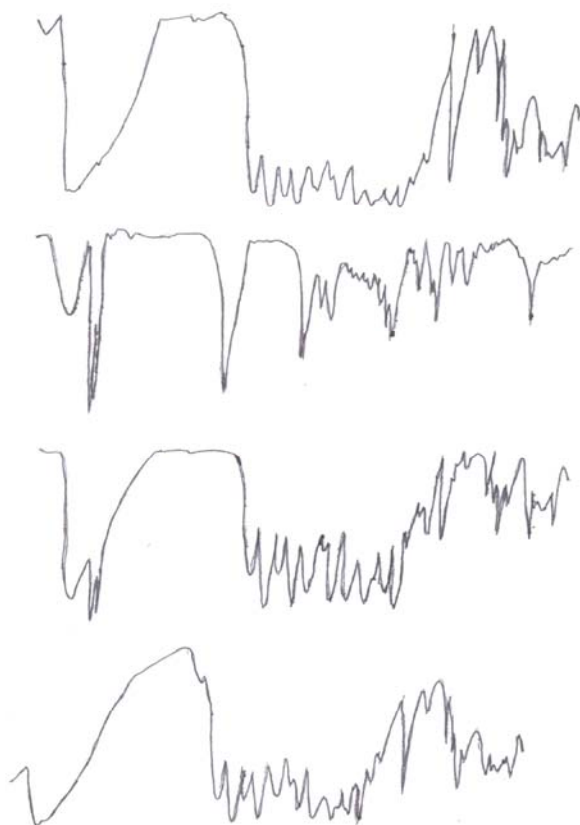


Figura 64: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, monoestearato de glicerila e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 93:7, respectivamente

#### 5.4.10 Povidona (PVP)

A comparação das curvas obtidas por DSC para as misturas em comparação com as substâncias isoladas e a dos dados térmicos derivados das mesmas se encontram na figura 65 e na tabela 40, respectivamente.

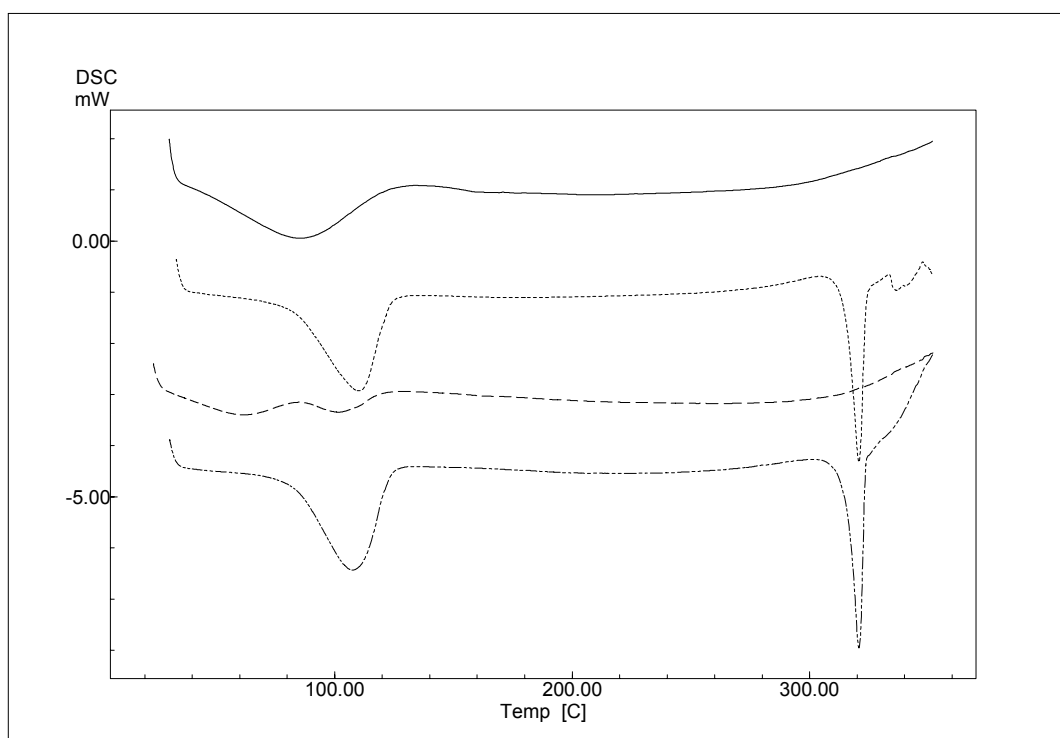


Figura 65: Curva de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e a povidona (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 95:5 (-.-.-)

Tabela 40: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e povidona (PVP) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (95:5)

Amostra	Eventos								
	Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
PVP (1,1)	52,03	85,82	273,00						
QA (1,2)				83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93
1:1 (1,0)	46,02	61,57	33,09	87,65	101,73	33,59			
95:5 (1,1).				83,14	107,54	295,68	315,34	320,82	117,95

Em nenhuma das misturas foi possível observar-se a temperatura de transição vítrea de PVP (entre 155 e 168 °C), devido à pequena massa de amostra submetida à análise. As endotermas de dessolvatação de QA estão presentes em ambas as misturas, enquanto a endoterma de dessorção de água de PVP não pôde ser detectada na mistura 95:5, pela baixa concentração deste adjuvante na mesma.

Na mistura 1:1, o pico endotérmico referente à fusão de QA encontra-se ausente. Mesmo sendo um forte indício de interação, o evento é explicável pela natureza polimérica do adjuvante em questão. Sabe-se que várias substâncias são solubilizadas por polímeros, mesmo que em pequena quantidade. O desaparecimento de um pico de fusão de fármaco quando em misturas com polímeros pode indicar a formação de uma dispersão molecular ou uma solução sólida (FORD; TIMMINS, 1989). Este fenômeno pode ser observado em uma série de polímeros (ARAÚJO e col., 2003; BOTHA; LÖTTER, 1990; GUYOT e col.; 1995; LIN; PERNG, 1993; TANTISHAIYAKUL e col., 1996, 1999).

Neste caso, a ausência de interação foi confirmada pelo espectro na região do infravermelho para ambas as misturas (figura 66). Apenas banda referente à deformação angular da amida cíclica de PVP ( $\sim 1680 \text{ cm}^{-1}$ ) encontra-se encoberta pela banda correspondente à carbonila deslocada por formação de ponte de hidrogênio intramolecular ( $1666,7 \text{ cm}^{-1}$ ) de QA, o que mostra a sobreposição dos espectros obtidos para as substâncias isoladas.

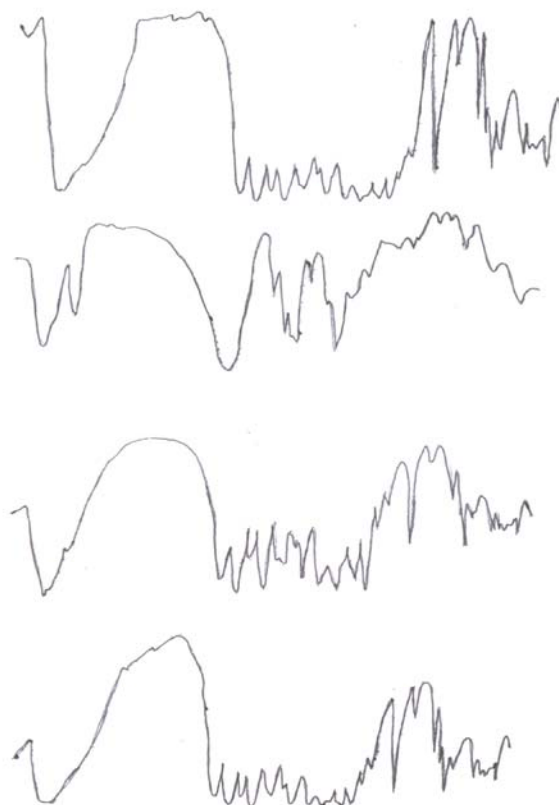


Figura 66: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, povidona e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 95:5, respectivamente

#### 5.4.11 Talco (TAL)

As curvas de aquecimento obtidas por DSC para as misturas 1:1 e 90:10 em comparação com as substâncias isoladas, encontram-se na figura 67, e a comparação entre os parâmetros térmicos obtidos está listada na tabela 41.



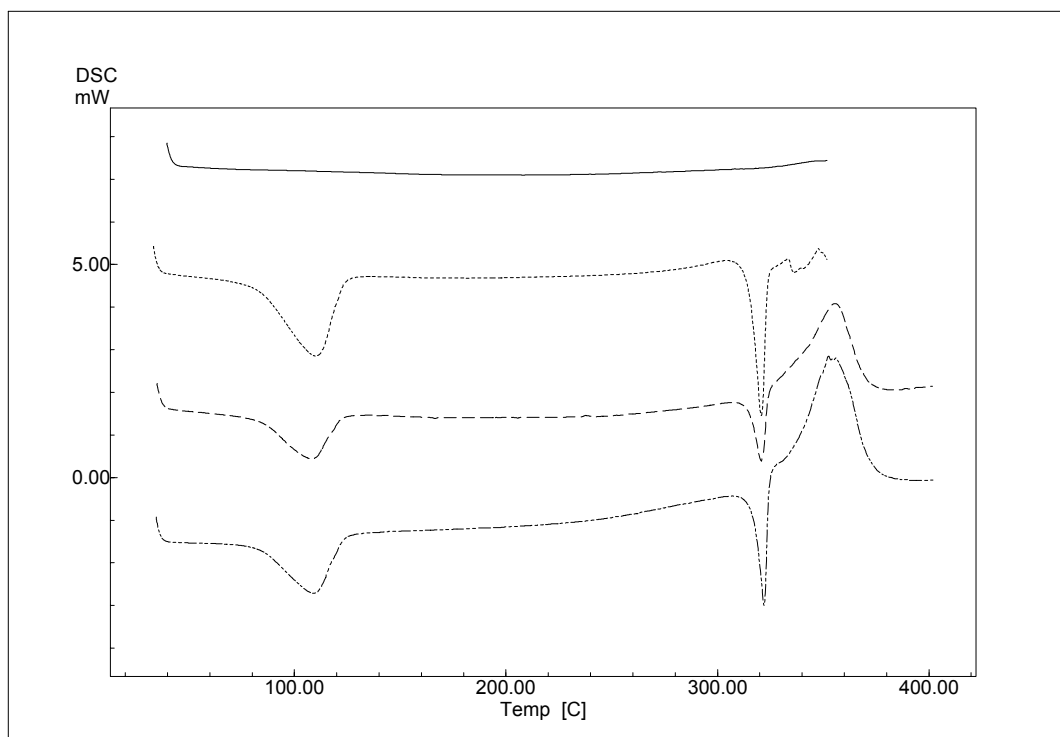


Figura 67: Curva de aquecimento obtidas por DSC para a quercetina (.....) e o talco (—), assim como para suas misturas nas proporções ponderais 1:1 (---) e 90:10 (-.-.-)

Tabela 41: Comparação entre os parâmetros térmicos observados para a quercetina amostra (QA) e talco (TAL) e suas misturas nas proporções ponderais em partes iguais (1:1) e usual (90:10)

Amostra	Eventos								
	Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)
TAL (1,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
QA (1,2)	83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93			
1:1 (1,2)	85,77	108,10	118,52	315,24	320,71	50,16	324,10	355,43	229,01
90:10(1,1).	85,70	109,03	164,05	316,42	322,06	118,75	338,42	352,39	321,01

A avaliação das curvas e dos parâmetros das misturas de TAL e QA, não demonstram alterações significativas nos eventos térmicos de ambas as substâncias. Aliado a isso, o espectro na região do infravermelho para ambas as misturas (figura 68) mostrou-se sobreponível com os espectros das substâncias isoladas, descartando, assim, a possibilidade de interação entre estas substâncias.

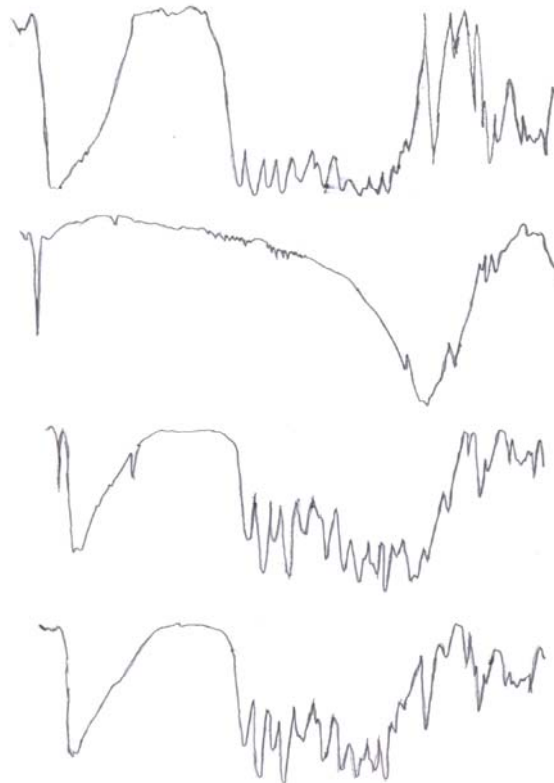


Figura 68: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, talco e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 90:10, respectivamente

#### **5.4.13 Demais adjuvantes**

Como exposto anteriormente, não foi possível avaliar, através dos métodos térmicos, os adjuvantes polissorbato 80 (P80), propilenoglicol (PPG) e vaselina sólida (VAS) e suas misturas com a quercetina. Os espectros na região do

infravermelho obtidos para as misturas estão mostradas nas figuras 69, 70 e 71, respectivamente.

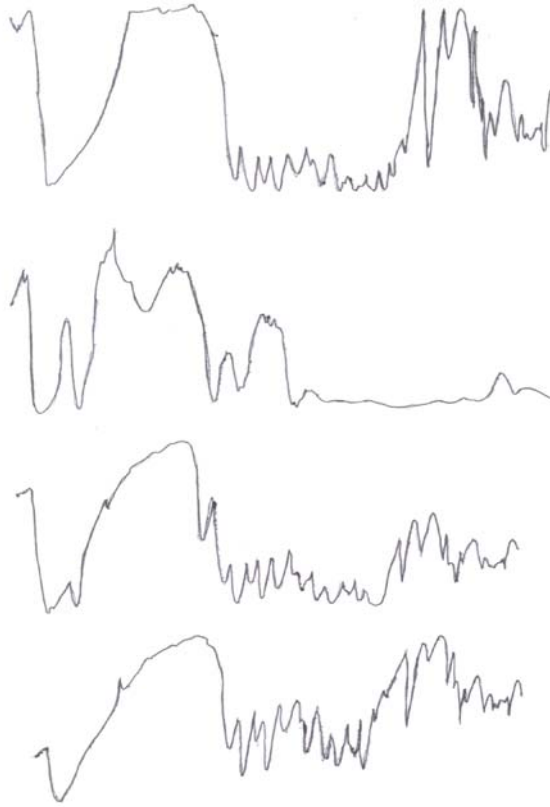


Figura 69: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, polissorbato 80 e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 99:1, respectivamente

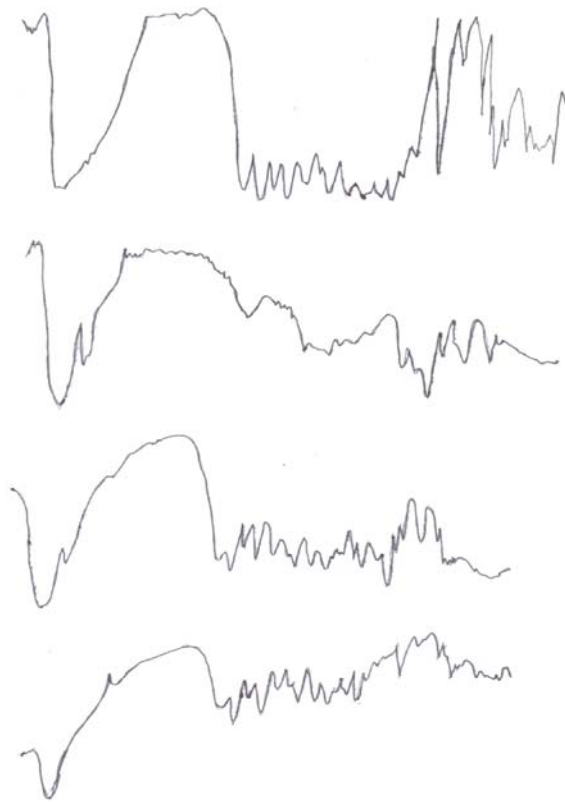


Figura 70: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, polissorbato 80 e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 99:1, respectivamente

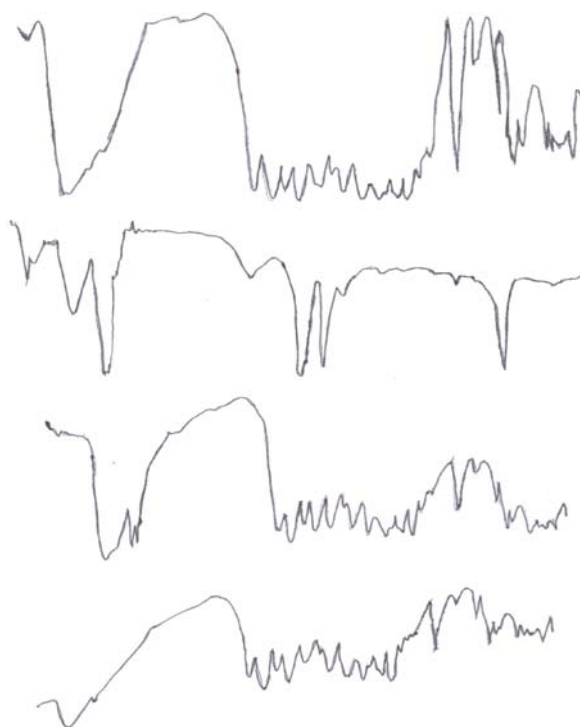


Figura 71: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, vaselina sólida e suas misturas em proporções ponderais 1:1 e 85:15, respectivamente

Os espectros mostraram-se sobreponíveis aos das substâncias isoladas, sendo que o mesmo se constatou para as misturas nas concentrações usuais, o que indica a ausência de interações entre estas substâncias. No entanto, cabe salientar que esta é uma avaliação apenas preliminar, limitada às condições laboratoriais existentes e que não se pode chegar a uma conclusão utilizando-se apenas um método analítico.

### **5.5 Avaliação dos produtos secos por aspersão com suspensões de quercetina**

Foram obtidos dois produtos secos por aspersão: PSA I, contendo apenas quercetina, e PSA II, contendo 60 % de quercetina e 40 % de dióxido de silício coloidal.

Após a secagem, PSA I apresentou-se com aproximadamente as mesmas características da quercetina, ou seja, um pó amarelo, com dificuldade de movimentação e aspecto de pó fino. A operação apresentou um rendimento baixo (44,66 %), devido à grande aderência apresentada pelo mesmo na torre de secagem.

O produto PSA II apresentou-se também como um pó amarelo, porém, com maior facilidade de movimentação, uma característica comum em produtos secos por aspersão que utilizam o dióxido de silício coloidal como adjuvante de secagem (DE PAULA, 1996; DE SOUZA, 2002; SILVA, 2003; TEIXEIRA, 1996). A secagem PSA II apresentou um rendimento superior ao PSA I (64,80 %), devido também à presença de dióxido de silício coloidal, o que diminuiu sensivelmente a aderência do produto na torre de secagem. Outro motivo pode dever-se à maior concentração de sólidos contidos na dispersão utilizada para preparar PSAII

Ambos os produtos foram submetidos à espectroscopia no ultravioleta, comparando-se ao produto de origem, para verificar-se se não houve alguma alteração nas substâncias durante o processo. Os resultados estão ilustrados nas figuras 72 e 73.

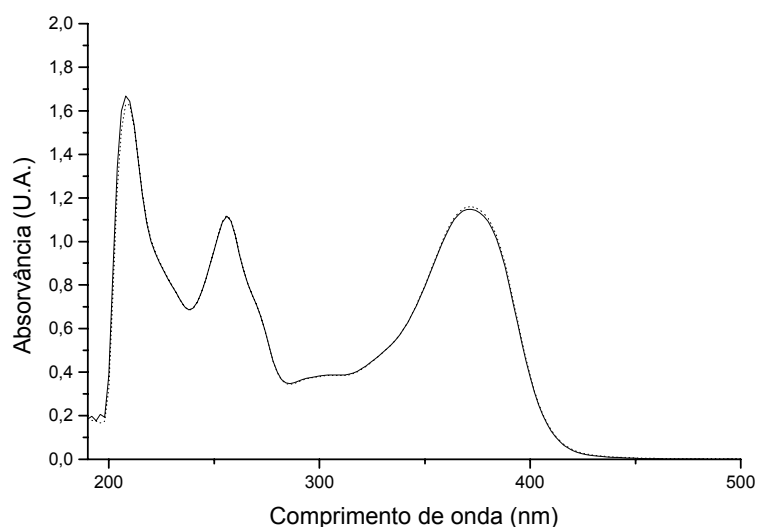


Figura 72: Espectro na região do ultravioleta e do visível do produto seco por aspersão contendo quercetina (PSA I) (—), em comparação com o da quercetina amostra (QA) (.....)

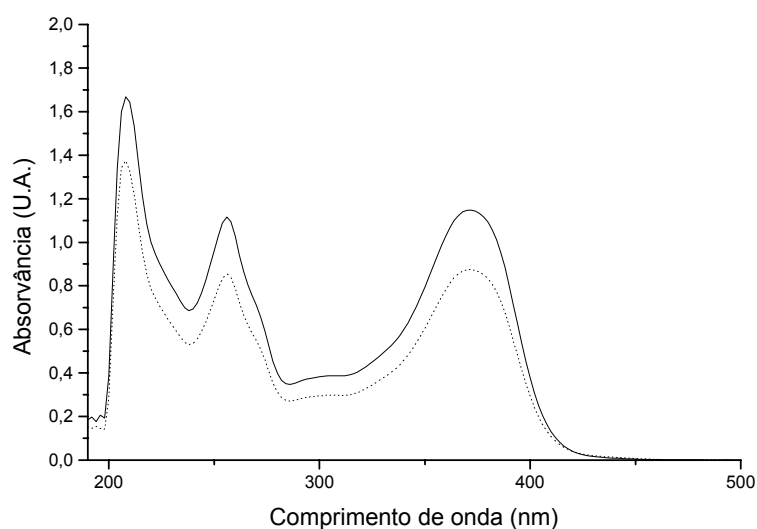


Figura 73: Espectro na região do ultravioleta e do visível do produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal (PSA II) (—), em comparação com o da quercetina amostra (.....)

Ambos os produtos mostraram os mesmos máximos de absorção exibidos pela substância original (256 nm e 372 nm, respectivamente), ou seja, existe uma sobreposição total entre os espectros obtidos para os dois produtos secos por aspersão ao espectro apresentado pelo produto que lhes deu origem, a quercetina amostra (QA) (figura 3).

No entanto, em PSA II observa-se uma menor absorvância obtida (0,856 UA e 0,874 UA) em comparação com PSA I (1,121 UA e 1,160 UA), o que representou uma diminuição de 23,64 % na concentração de quercetina no PSAII. A proporção entre as absorções manteve-se constante, reforçando a suspeita de redução do teor de quercetina no PSA II por simples retirada de solução, o que poderia ser resultado de uma possível extremamente forte sorção da quercetina ao dióxido de silício coloidal, o qual ficou retido no filtro utilizado para filtrar a suspensão antes da análise.

Para confirmação da integridade estrutural das substâncias, submeteu-se ambos os PSA à análise térmica (DSC e TGA) e espectroscopia na região do infravermelho.

A curva de aquecimento obtida por DSC para PSA I e PSA II, em comparação com as obtidas para QA e QR está mostrada na figura 74 e a comparação entre os parâmetros térmicos obtidos está na tabela 42.

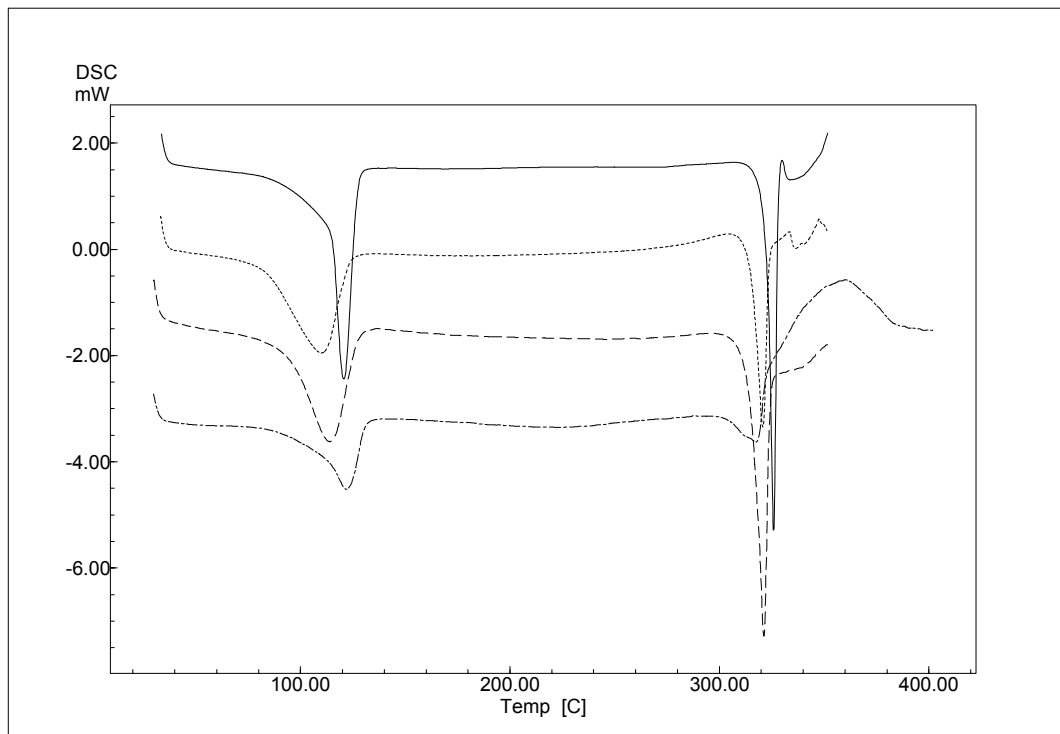


Figura 74: Comparação entre as curvas de aquecimento obtidas por DSC para quercetina referência (QR) (—), quercetina amostra (QA) (.....) e produto seco por aspersão contendo quercetina (PSA I) (---) e produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal (PSAII) (-·-·-)



Tabela 42: Comparação entre os parâmetros térmicos obtidos por DSC para quercetina referência (QR), quercetina amostra (QA) e produto seco por aspersão contendo quercetina (PSA I) e do produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal (PSA II)

Amostra (massa; mg)	Eventos								
	Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>máx</sub> (°C)	ΔH (J/g)
QR (1,1 mg)	114,20	120,75	271,98	322,57	325,74	150,31	-	-	-
QA (1,2 mg)	83,79	110,13	255,32	314,71	320,78	107,93	-	-	-
PSA I (1,3 mg)	94,23	113,99	227,47	315,22	321,17	124,00	-	-	-
PSA II (1,3 mg)	108,70	122,02	124,68	303,51	317,47	61,53	322,34	360,19	273,13

Houve uma alteração nos parâmetros térmicos obtidos para PSA I, refletidos em um aumento visível na temperatura de *onset* para a endoterma referente à perda da água de cristalização, acompanhado de um leve aumento na temperatura de *onset* para a endoterma referente à fusão da quercetina. Enquanto o aumento desta temperatura foi bastante sutil, o aumento na entalpia de fusão foi um pouco maior, aproximando-se mais dos valores de QR.

Convém lembrar que ambos os produtos secos por aspersão foram obtidos utilizando-se QA, portanto os resultados obtidos nos métodos analíticos utilizados devem ser comparados com a mesma.

Um outro aspecto que se pode notar nas curvas obtidas por DSC é que o sinal exotérmico que se inicia em torno de 240 °C para QA, encontra-se quase que imperceptível na curva obtida para PSA I, o que se assemelha à avaliação feita anteriormente sobre a existência de uma pequena diferença no posicionamento das moléculas de água de cristalização de QR e QA, a qual se reflete nas curvas de

aquecimento. Com isto, permite-se, inclusive, sugerir que o processo de secagem por aspersão pode ter modificado parcialmente a organização dos cristais de QA, fazendo com que ela tenda aos resultados obtidos para QR, fato este já observado para outros fármacos e excipientes (CORRIGAN, 1995).

Afora o quase total desaparecimento do sinal exotérmico observado para QA, a curva termogravimétrica obtida para PSA I (figura 75) é bastante semelhante à com QA (figura 26). Os parâmetros térmicos obtidos encontram-se na tabela TA10

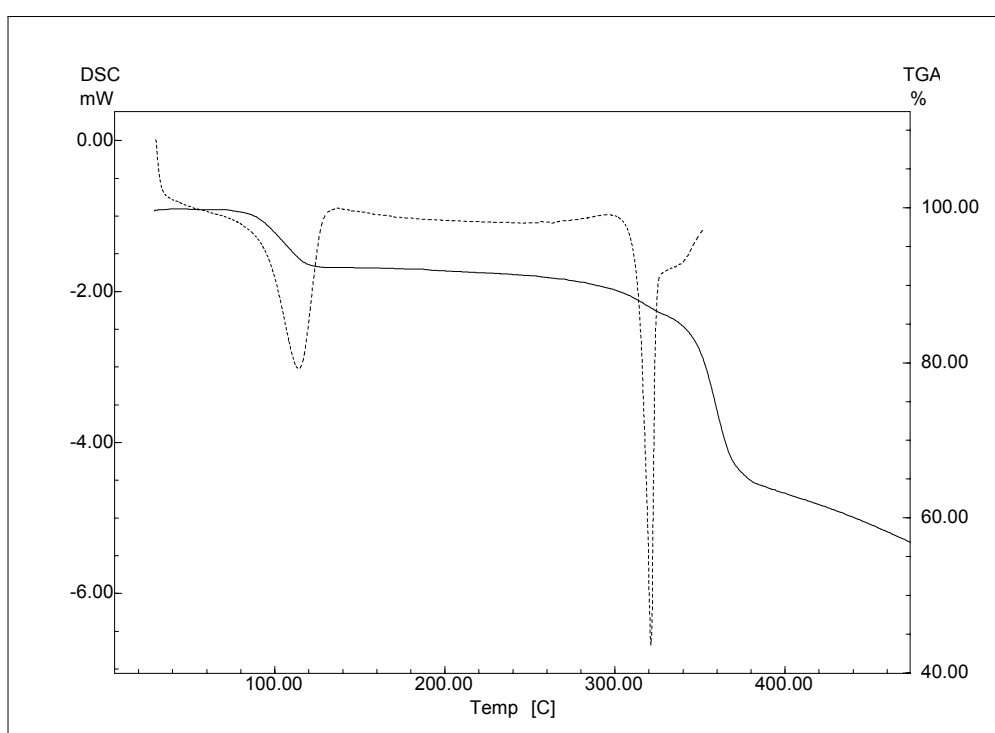


Figura 75: Curva termogravimétrica do produto seco por aspersão contendo quercetina (PSA) I (4,60 mg), em comparação com a curva obtida por DSC (.....)

Observam-se, como verificado para QA, duas perdas de massa principais, a primeira, decorrente da água de cristalização, possui um ponto médio em 103,48 °C e representa uma perda de 7,284 %, e a segunda, referente à decomposição da quercetina, com um ponto médio 359,38 °C, indica uma perda de 22,657 %.

Os dois outros eventos, com perdas de massa menos acentuadas estão também presentes. O primeiro, com ponto médio em 278 °C, e uma perda de massa de 2,935 %, e o segundo com ponto médio em 336,38 °C, representando uma perda de massa de 7,328 %.

Conforme discutido anteriormente, o primeiro evento relaciona-se com a perda do restante da água de cristalização, e o segundo com o início da decomposição da substância, que se inicia concomitantemente com a fusão.

O espectro na região do infravermelho de PSA I , em comparação com o de QA encontra-se ilustrado na figura 76.

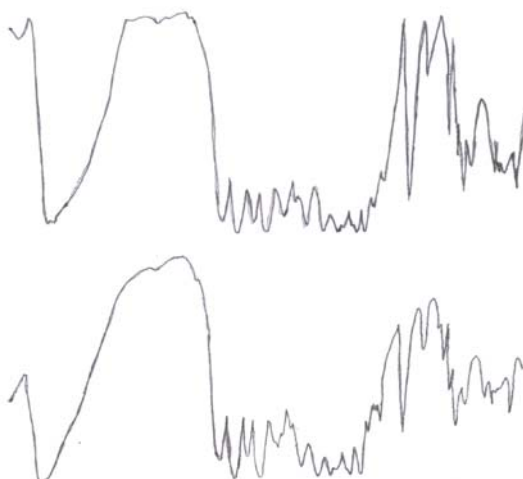


Figura 76: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina e o produto seco por aspersão contendo quercetina (PSA I)

Nota-se, para PSA I, a presença as bandas características da quercetina, quais sejam (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; PRALHAD; RAJENDRAKUMAR, 2004; RÜCKER e col., 1998; SILVERSTEIN e col. 1998):

$\nu_{\text{máx}}$  (KBr/cm<sup>-1</sup>):

3408,6	Deformação axial da ligação O-H, pontes de hidrogênio intramoleculares
900 e 675	Deformação angular fora do plano de C-H aromático
1260 e 1000	Deformações axiais de C-O
1150-1085	Deformação axial assimétrica de C-O-C
1666,7	Carbonila deslocada por formação de ponte de hidrogênio intramolecular

Novamente, não se pôde notar nenhuma diferença significativa entre QA e PSA I, ou seja, as alterações mostradas através dos métodos térmicos não puderam ser evidenciadas pelos outros métodos utilizados.

Com relação ao PSAII, notam-se certas alterações nos parâmetros obtidos quando comparado às substâncias isoladas, principalmente com relação à endoterma de fusão da quercetina, que apresentou uma diminuição visíveis nos valores de  $T_{\text{onset}}$  e  $T_{\text{máx}}$  (11,71 °C e 3,7 °C se comparado a PSAI, e 11,2 °C e 3,31 °C se comparado a QA), o que pode ser indício de algum tipo de interação. Na tentativa de elucidar o fenômeno observado, realizou-se a análise termogravimétrica de PSA II. O resultado está mostrado na figura 77. Os parâmetros obtidos estão arrolados na tabela TA11.

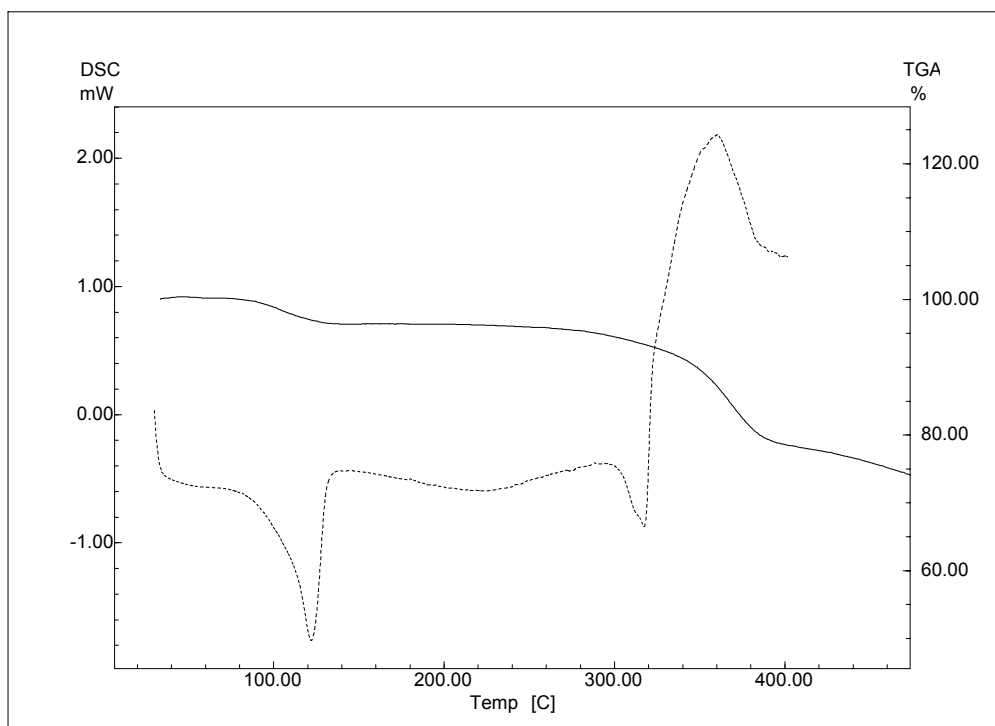


Figura 77: Curva termogravimétrica do produto seco por aspersão contendo quercetina e aerosil (PSA II) (4,025 mg), em comparação com a curva obtida por DSC (.....)

De acordo com a figura, observam-se duas perdas de massa principais. A primeira, com ponto médio em 106,01 °C e 3,562 % de perda, corresponde à água de cristalização. O segundo, com ponto médio em 367,14 °C e 13,689 % de perda corresponde à decomposição da quercetina. Os outros dois eventos com perda de massa são menos pronunciados, o primeiro com ponto médio de 295,71 °C e 1,963 % de perda e o segundo com ponto médio de 367,14 °C e 4,845 % de perda, e correspondem, respectivamente, ao restante da água de cristalização e à fusão com decomposição da quercetina.

O dióxido de silício coloidal, por manter-se estável durante a faixa de temperatura utilizada na análise, não contribuiu com nenhuma perda de massa.

Os resultados obtidos através da análise termogravimétrica relacionam-se diretamente com os obtidos para a quercetina isolada e para o PSA I, guardada a proporção em que a substância se encontra na composição do PSA II (60% de quercetina e 40% de dióxido de silício coloidal). Estes resultados também podem ser

relacionados para a mistura física binária entre quercetina e dióxido de silício coloidal (item 5.4.5).

Nota-se que os grupamentos silanol parecem não ter capacidade de formar ligações com as ligações de hidrogênio intramoleculares da quercetina, responsáveis por sua integridade molecular (HEIM e col., 2002; ERKOÇ e col., 2003; GLOSSMAN-MITNIK, MENDONZA-WILSON, 2004; WANG; JOSEPH, 1999). Tal fato explicaria o fato de o ponto de fusão ocorrer a uma temperatura mais baixa do que o esperado, enquanto que a decomposição ocorre em uma temperatura dentro da esperada.

Os resultados da espectroscopia na região do infravermelho para PSA II, em comparação com o de seus produtos de origem encontram-se na figura 78.

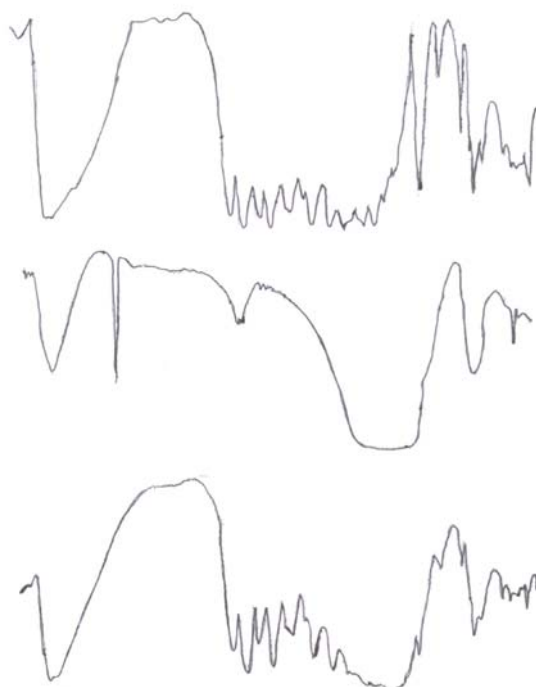


Figura 78: Comparação entre os espectros na região do infravermelho da quercetina, dióxido de silício coloidal e produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal (PSA II)

---

No caso do PSA II, as bandas de deformação axiais assimétricas das ligações C-O-C (1150-1085) estão parcialmente encobertas pela banda referente à ligação Si-O do dióxido de silício coloidal, em aproximadamente  $1000\text{ cm}^{-1}$ . As outras bandas estão presentes nos números de onda e intensidade corretos.

Com base nestes resultados obtidos por TGA e FT-IR, não há indícios de modificações estruturais na substância, nem de interações adicionais entre a quercetina e o dióxido de silício coloidal, durante o processo de secagem por aspersão.

## **6 CONCLUSÕES**

---



A quercetina amostra, utilizada para a preparação das misturas binárias com os adjuvantes selecionados, apresentou o mesmo comportamento espectroscópico e cromatográfico que a quercetina empregada como referência, mas, a análise térmica, através da calorimetria exploratória diferencial, mostrou algumas diferenças que podem ser relacionadas com o estado cristalino ou de solvatação.

Os resultados da caracterização dos adjuvantes através dos métodos termoanalíticos e espectroscópicos mostraram-se correspondentes aos citados nas obras de referência.

Na avaliação das misturas entre a quercetina e os adjuvantes, as misturas contendo polissorbato 80, propilenoglicol e vaselina sólida não puderam ser avaliadas por calorimetria diferencial exploratória, devido às características das substâncias e às especificações do aparelho disponível.

Não foram encontrados indícios observáveis de interações entre a quercetina e o talco.

Para as misturas nas duas proporções investigadas entre os adjuvantes ácido esteárico e álcool estearílico e a quercetina houve um deslocamento do pico endotérmico referente à perda de água da cristalização da substância em estudo para temperaturas maiores do que o esperado. Tal fenômeno foi explicado como sendo devido a uma modificação da condutividade térmica do sistema devido à fusão dos adjuvantes a temperaturas mais baixas do que o evento em questão.

Para as misturas entre a quercetina e os adjuvantes celulose microcristalina, croscarmelose sódica, manitol e monoestearato de glicerila foram encontradas evidências de interações.

A espectroscopia na região do infravermelho não demonstrou indícios de interação para nenhuma mistura. É possível que isso se deva, em alguns casos, à influência do aumento de temperatura para que ocorram algumas das interações observadas pelos métodos térmicos.

Nas misturas entre a quercetina e os adjuvantes dióxido de silício coloidal e a povidona ocorreu o desaparecimento do pico endotérmico relativo à fusão da quercetina, fenômeno explicado como sendo devido à formação de ligações de

hidrogênio entre os grupamentos silanol à custa das ligações intermoleculares da quercetina, e o segundo como sendo da formação de uma dispersão molecular ou solução sólida entre a mesma e a povidona, devido à natureza polimérica do adjuvante. Os indícios de interação encontrados para os dois adjuvantes não foram confirmados pela espectroscopia na região do infravermelho.

Os adjuvantes lactose e estearato de magnésio apresentaram indícios de interações com a quercetina, por calorimetria exploratória diferencial, sendo demonstrada a menor estabilidade das misturas por termogravimetria. As interações devem estar relacionadas ao aumento da temperatura, pois a análise através de espectroscopia na região do infravermelho não confirmou os resultados obtidos.

O processo de secagem por aspersão modificou sensivelmente o perfil obtido por DSC da quercetina, quando comparada com o a matéria-prima de origem. O produto seco por aspersão da quercetina em presença de dióxido de silício coloidal apresentou um perfil semelhante ao obtido para a mistura binária física dos dois constituintes, guardadas as proporções. O perfil obtido através de espectroscopia no ultravioleta mostrou similaridade para os máximos de absorção para ambos os produtos, porém verificou-se uma perda na concentração de quercetina quando em presença de dióxido de silício coloidal, provavelmente por adsorção da quercetina às partículas do adjuvante.

## **7 REFERÊNCIAS**

---

ANDO, H. Y.; RADEBAUGH, G. W. Preformulation. In: GENNARO, A. R. (Ed.) **Remington: The Science and Practice of of Pharmacy**. 20<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: University of the Science, 2000. p. 700-720.

ANDBERG, M. Lactose and thermal analysis with special emphasis on microcalorimetry. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 161-176, 1995.

AQUINO, R.; MORELLI, S.; TOMAINO, A.; PELLEGRINO, M.; SAIJA, H.; GRUMETTO, L.; PUGLIA, C.; VENTURA, D.; BONINA, F. Antioxidant and photoprotective activity of a crude extract of *Culcitium reflexum* H.B.K. leaves and their major flavonoids. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, n. 2, p. 183-191, 2002.

ARAGÃO, C. F. S.; SOUZA, F. S.; BARROS, A. C. S.; VERAS, J. W. E.; BARBOSA FILHO, J. M.; MACEDO R. O. Aplicação da termogravimetria (TG) no controle de qualidade da milona (*Cissampelos sympodialis* Eichl.) Menispermaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, supl., p. 60-61, 2002.

ARAÚJO, A. A. S.; SORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, R. J. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, p. 303-314, 2003.

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.

AUER, M. E.; GRIESSER, U. J.; SAWATSKI, J. Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, v. 661-662, p. 307–317, 2003.

BALESTRIERI, F.; MAGRI, A. D. MAGRI, A. L.; MARINI, D.; SACCHINI, A. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. **Thermochimica Acta**, n. 285, p. 337-345, 1996.

BHATTARAM, V. A.; GRAEFE, U.; KOHLERT, C.; VEIT, M.; DERENDORF, H. Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. **Phytomedicine**, n. 9, p. 1-33, 2002.

BERGESE, P.; BOMTEMPI, E.; COLOMBO, I.; GERVASONI, D.; DEPERO, L. E. Microstructural investigation of nimesulide–crospovidone composites by X-ray diffraction and thermal analysis. **Composites Science and Technology**, n. 63, p. 1197-1201, 2003.

BERGOLD, A.M. **Controle de qualidade de vaselinas**: contribuição ao controle de qualidade de vaselinas para uso farmacêutico. 1974; Dissertação (Mestrado em Análise, Síntese e Controle de Medicamentos) – Curso de Pós-Graduação em

Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1974.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.

BOTHA, S. A.; LÖTTER, A. P. Compatibility study between naproxen and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 4, n. 16, p. 673-683, 1990

BRACONNI, P.; ANDRÈS, C.; NDIAYE, A. Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 262, p. 109-124, 2003.

BRACONNI, P.; ANDRÈS, C.; N'DIAYE, A.; PORCELOUT, Y. Thermal analyses of commercial magnesium stearate pseudopolymorphs. **Thermochemica Acta**, n. 429, p. 43-51, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 48, de 16.mar.2004. **Diário Oficial da União**, 18.mar.2004.

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

BROWN, M. E.; ANTUNES, E. M.; GLASS, B. D.; LEBETE, M.; WALKER, R. B. Screening of potential prochlorperazine-excipte interaction in preformulation studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1317-1322, 1999.

BRUNI, G.; AMICI, L.; BERVENNI, V.; MARINI, A.; ORLANDI, A. Drug-excipte compatibility studies – search of interaction indicators. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 561-573, 2002.

BUCKINGHAN, J. (Ed.) **Dictionary of Organic Compounds**. 5<sup>th</sup>. ed. London: Chapman and Hall, 1983. 1<sup>st</sup>. Supplement, v 1.

BUCKTON, G.; YONEMOCHI, E.; HAMMOND, J.; MOFFAT, A. The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 168, p. 231-241, 1998.

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

CALABRÒ, M. L.; TOMASSINI, S.; DONATO, P.; RANERI R., STANCANELLI, R., FICARRA, P.; FICARRA, R.; COSTA, C.; CATANIA, S.; RUSTICHELLI, C.; GAMBERINI, G. Effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin complexation on the physico-chemical properties and antioxidant activity of some 3-hydroxyflavones. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 35, p. 365-377, 2004.

CANOTILHO, J.; SOUZA, A. T. B.; CUNHA PINTO, J. .A. M. Análise térmica. Interesse em tecnologia farmacêutica. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 42, n. 4, p. 5-12, 1992.

CARVALHO, E. L.S. **Desenvolvimento de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. – Celastraceae (espinheira-santa)**. 1997. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.

CASTELAN, G. **Fundamentos de físico-química**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1986.

CESCHEL, G. C.; BADIELLO, R.; RONCHI, C.; MAFFEI, P. Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC and DSC methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 32, p. 1067-1072, 2003.

CORNISH, K. M.; WILLIAMSON, G.; SANDERSON, J. Quercetin metabolism in the lens: role in inhibition of hydrogen peroxide induced cataract. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 33, n. 1, p. 63–70, 2002

CORRIGAN, O. I. Thermal analysis of spray dried products. **Thermochimica Acta**, n. 248, p. 245-258, 1995.

COSTA, E. M.; BARBOSA FILHO, J. M.; NASCIMENTO, T. G.; MACEDO, R. O. Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 79-84, 2002.

COTTON, M. L.; WU, D. W.; VADAS, E. B. Drug-excipient interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 40, p. 129-142, 1987.

DA SILVA, J.; HERRMANN, S. M.; HEUSER, V.; PERES, W.; POSSA MARRONI, N.; GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; ERDTMANN, B. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. **Food and Chemical Toxicology**, n. 40, p. 941–947, 2002.

DE MEDEIROS, A.C.D.; DE MEDEIROS, I.; MACEDO, R. O. Thermal studies of *Albizia inopinata* crude extract in the presence of cyclodextrin and Aerosil® by TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 93-98, 2002.

DE PAULA. I.C. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC - *Compositae* (Macela)**. 1996. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996.

- DE SOUZA, K. C. B. **Avaliação biológica de preparações obtidas a partir das inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (Marcela)**. 2002. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.
- DE SOUZA, K. C. B.; SCHAPOVAL, E. E. S.; BASSANI, V. L. LC determination of flavonoids: separation of quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin in *Achyrocline satureioides* preparations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 28, p. 771-777, 2002.
- DODD, J. W.; TONGE, K. H. **Thermal Methods**. Chichester: John Wiley & Sons, 1987.
- DOELKER, E.; MORDIER, D.; ITEN, H.; HUMBERTO-DROZ, P. Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 13, n. 9-11, p. 1847-1875, 1987.
- DOLLIMORE, D.; LERDKANCHANAPORN, S.; ALEXANDER, K. S. A thermogravimetric study of ascorbic acid and its excipients in pharmaceutical formulations. **Thermochimica Acta**, v. 284, p. 115-126, 1996.
- ERKOÇ, Ş.; ERKOÇ, F.; KESKIN, N. Theoretical investigation of quercetin and its radical isomers. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 631, p. 141-146, 2003.
- ERLUND, I. **Chemical analysis and pharmacokinetics of the flavonoids quercetin, hesperetin and naringenin in humans**. 2002. Tese (Doutorado) - Department of Applied Chemistry and Microbiology, University of Helsinki, Helsinki, 2002.
- ERTEL, K. D.; CARTENSEN, J. T. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 42, p. 171-180, 1988.
- ESCANDAR, G. M.; SALA, L. F. Complexing behavior of rutin and quercetin. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 69, p. 1994-2001, 1994.
- FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. Atheneu: São Paulo, 1988. Pt. 1.
- FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. Atheneu: São Paulo, 1996. Pt. 2.
- FARRANT, T. **Practical Statistics for the Analytical Scientist – a Bench Guide**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1997.
- FIGEIRA, E. F.; HAGEN, T. A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, A. L.; KANG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Calouste Gulbekian, 2001. v.1. p. 295-339.

FLORENCE, A. T.; ATWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**. 3<sup>rd</sup>. ed. London: MacMillan, 1988.

FORD, J. L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical Thermal Analysis**. Techniques and Applications. Chichester: Ellis Horwood, 1989.

GALWEY, A. K. Is the science of thermal analysis kinetics based on solid foundations? A literature appraisal. **Thermochimica Acta**, n. 413, p. 139-183, 2004.

GANDOLFO, F. G.; BOT, A.; FLÖTER, E. Phase diagram of mixtures of stearic acid and stearyl alcohol. **Thermochimica Acta**, v. 404, p. 9-17, 2003.

GARTI, N.; SARIG, S.; WELLNER, E. Determination of the composition of mixtures of fatty acid polymorphs by DTA. **Thermochimica Acta**, v. 37, n. 2, p. 131-136, 1980.

GATTO, M.T.; FALCOCCHIO, S.; GRIPPA, E.; MAZZANTI, G.; BATINELLI, L.; GIOVANNI, N.; LAMBUSTA, D.; SASO, L. Antimicrobial and anti-lipase activity of quercetin and its C2-C16 3-O-Acyl Esters. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. v. 10, n. 2, p. 269-272, 2002.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, n. 248, p. 1-59, 1995.

GIRON, D. Contribution of Thermal Methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. Part 2. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 6, p. 262-268, 1998.

GIRON, D., MUTZ, M., GARNIER, S. Solid-state of pharmaceutical compounds – Impact of the ICH Q6 guideline on industrial development. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 709-747, 2004.

GOMBÁS, Á.; SZABÓ-RÉVÉSZ, P.; KATA, M.; REGDON Jr., G.; ERÖS, I. Quantitative determination of crystallinity of  $\alpha$ -lactose monohydrate by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 503-510, 2002.

GOMATHI, K.; GOPINATH, D.; AHMED, M. R.; JAYAKUMAR, R. Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat. **Biomaterials**, v. 24, p. 2767-2772, 2003.

GORE, A. Y.; BANKER, G. S. Surface chemistry of colloidal silica and a possible application to stabilize aspirin in solid matrixes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 68, n. 2, p. 197-202, 1979.

GOTTLIEB, O. R. Flavonols. In: HARBORNE, J. B.; MABRY, T. J.; MABRY, H. (Ed.) **The Flavonoids**. New York: Academic, 1975. v. 1, p. 296-375.

GUARDIA, T.; ROTELLI, A. E.; JUAREZ, A.O.; PELZER, L.E. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rats. **Il Farmaco**, v. 56, n. 9, p. 683-687, 2001.



GUYOT, M.; FAWAZ, F.; BILDET, J.; BONINI, F.; LAGUENY, A.-M. Physicochemical characterization and dissolution of norfloxacin / cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 123, p. 53-63, 1995.

HAINES, P. J. **Thermal Methods of Analysis**. Principles, Applications and Problems. London: Chapman & Hall, 1995.

HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, p. 481-504, 2000.

HARTKE, K.; HARTKE, H.; MUTSCHLER, E.; RÜCKER, G.; WITCHEL, M. **Kommentar zum europäischen Arzneibuch**. Stuttgart: Wissenschaftliche, 2000. v.II/4.

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

HEIM, K. E.; TAGLIAFERRO, A. R.; BOBILYA, D. J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 13, p. 572-584, 2002.

HENRIQUES, A. T.; LINCK, V. O. (Org.) **A produção científica da Faculdade de Farmácia: Universidade Federal do Rio Grande do Sul – 1895 - 1995**. Porto Alegre: Palotti, 1995.

HOEPFNER, E. M.; RENG, A.; SCHMIDT, P. C. (Ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients**. 5<sup>th</sup>. ed. Aulendorf: Cantor, 2002. 2 v.

HOU, Y. C.; CHAO, P. D. L.; HO, H.J.; WEN, C. C.; HSIU, S. L. Profound difference in pharmacokinetics between morin and its isomer quercetin in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, n. 55, p. 199-203, 2003.

HSIU, S.; HOU, Y.; WANG, Y.; TSAO, C.; SU, S.; CHAO, P. L. Quercetin significantly decreases cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. **Life Sciences**, v. 62, n. 3, p. 227-235, 2002.

INAL, M. E.; KAHRAMAN, A. The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet A induced oxidative stress in rats. **Toxicology**, v. 54, n. 1-3, p. 21-29, 2000.

JAGADEESWARAN, R.; THIRUNAVUKKARASU, C.; GUNASEKARAN, P.; RAMAMURTY, N.; SAKTHISEKARAN, D. In vitro studies on selective cytotoxic effect of crocetin and quercetin. **Fitoterapia**, v. 71, n. 4, p. 395-399, 2000.

KAHRAMAN, A.; ERKASAP, N.; KÖKEN, T.; SERTESER, M.; AKTEPE, F.; RAMAMURTY, N. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, p. 133-142, 2003.

KALINKOVA, G. N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 187, p. 1–15, 1999.

KALOUSTIAN, J.; PAULI, A. M.; YASTOR, J. Thermal analysis of cellulose and some etherified and esterified derivatives. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 48, p. 791-804, 1997.

KIBBE, A. H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. London: Pharmaceutical, 2000.

KHANKARI, R. K.; LAW, D.; GRANT, D. J. W. Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 82, p. 117-127, 1992.

KNORST, M. T. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. *Compositae* (Marcela)**. 1991. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1991.

KOGA, N.; TANAKA, H. A physico-geometric approach to the kinetics of solid-state reactions as exemplified by the thermal dehydration and decomposition of inorganic solids. **Thermochimica Acta**, n. 388, p. 41-61, 2002.

KOLLIDON Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry. 6<sup>th</sup>. ed. Ludwigshafen: Basf, 2001.

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 Pharmaceutics**, v. 237, p. 35-46, 2002.

KUNTIĆ, V.; PEJIĆ, N.; MIĆIĆ, S.; MALEŠEV, D.; VUJIĆ, Z. Determination of dissociation constants of quercetin. **Pharmazie**, n. 58, p. 439-440, 2003.

LARHRIB, H.; ZENG, X. M.; MARTIN, G. P.; MARRIOT, C.; PRITCHARD, J. The use of different grades of lactose as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 191, p. 1-14, 1999.

LANTZ, R. J.; SCHWARTZ, J. B. Mixing. In: LIEBERMANN, H. A.; LACHMANN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v. 2, p1-71.

LAURO, M. R.; TORRE, M. L.; MAGGI, L.; DE SIMONE, F.; CONTE, U.; AQUINO, R. P. Fast- and slow-release tablets for oral administration of flavonoids: rutin and quercetin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, n. 4, p. 371-379, 2002.

LIMA, C. S. A.; BIEBER, L. W.; MELLO, J. F. Constituintes antimicrobianos de *Achyrocline satureioides*, DC., in: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO

BRASIL, 11, 1990, João Pessoa. **Resumos**, João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 1990, p. 205.

LIN, S. Y.; PERNG, R. I. Solid state interaction studies of drugs / polymers I – indomethacin / Eudragit E, R or S resins. **S. T. P. Pharma Sciences**, v. 3, n. 6, p. 465-471, 1993.

LIU, B.; ANDERSON, D.; FERRY, D. R.; SEYMOUR, L. W.; DE TAKATS, P. G.; KERR, D. J. Determination of quercetin in human plasma using reversed-phase high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 666, p. 149-155, 1995.

LUNER, P. E.; KIRSCH, L. E.; MAJURU, S.; OH, E.; JOSHI, A. B.; WURSTER, D.E.; REDMON, M. P. Preformulation studies on the S-isomer of oxybutynin hydrochloride, an Improved Chemical Entity (ICE™). **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 321-329, 2001.

MABRY, T. J.; MARKHAN, K. R.; THOMAS, M. B. **The Sistematic Identification of Flavonoids**. New York: Springer, 1970.

MACEDO, R. O.; BARBOSA-FILHO, J. M.; COSTA, E. M.; SOUZA, A. G. Thermal behavior of some terpenoids. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1353-1357, 1999.

MANACH, C.; TEXIER, O.; MORANDI, C.; CRESPIY, V.; RÉGÉRAT, F.; DEMIGNÉ, C.; RÉMÉSY, C. Comparison of the bioavailability of quercetin and catechin in rats. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 27, p. 1259-1266, 1999.

MARKHAN, K. R.; MABRY, T. J. Ultraviolet-visible and proton magnetic resonance spectroscopy of flavonoids. In: HARBORNE, J. B.; MABRY, T. J.; MABRY, H. (Ed.) **The Flavonoids**. New York: Academic, 1975. v.1, p. 45-77.

MARTIN, A. N.; BUSTAMANTE, P.; CHUN, A. H. C. **Physical Pharmacy**. 5<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

MENDONZA-WILSON, A. M.; GLOSSMAN-MITNIK, D. CHIH-DFT determination of the molecular structure, infrared and ultraviolet spectra of the flavonoid quercetin. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, n. 681, p. 71-76, 2004.

METODIEWA, D.; JAISWAL, A. K.; CENAS, N.; DICKANCAITÉ, E.; SEGURA-AGUILAR, J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, p. 107-116, 1999.

MILLER, T. A.; YORK, P. Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 23, p. 55-67, 1985.

MORIKAWA, K.; NONAKA, M.; NARAHARA, M.; TORI, I.; KAWAGUCHI, K.; YOSHIKAWA, T.; MORIKAWA, Y.; KUMAZAWA, S. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. **Life Sciences**, n. 74, p. 709–721, 2003.

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.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using Differential Scanning Calorimetry, Hot-stage Microscopy and Scanning Electron Microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 151-163, 1998a

MURA, P.; BETINETTI G. P.; MANDERIOLI, A.; FAUCCI, M. T.; BRAMANTI, A.; SORRENTI, M. Interactions of ketoprofen and ibuprofen with  $\beta$ -cyclodextrins in solution and in the solid state. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 166, p. 189-203, 1998b.

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, 1998c.

MURA, P.; CIRRI, M.; FAUCCI, M. T.; GINÈS-DORADO, J. M.; BETTINETTI, G.P. Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, p. 227-237, 2002.

MUROTA, K.; SHIMIZU, S.; CHUJO, H.; MOON, J.; TERAQ, J. Efficiency of Absorption and Metabolic Conversion of Quercetin and its Glycosides in Human Intestinal Cell Line Caco-2. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 384, n. 2, p. 391-397, 2000.

MUROTA, K.; TERAQ, J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, n. 417, p. 12-17, 2003.

NAIDU, P.S.; SINGH, A.; KULKARNI, S.K. Quercetin, a bioflavonoid, attenuates haloperidol-induced orofacial dyskinesia. **Neuropharmacology**, v. 44, p. 1100-1106, 2003.

NAJIB, N. M.; EL-HINNAWI, M. A.; SULEIMAN, M. S. Physicochemical characterization of ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 45, p. 139-144, 1988.

NETZ, P. A.; ORTEGA, G. G. **Fundamentos de físico-química**. São Paulo: Artmed, 2002.

- NAKANISHI, K.; SOLOMON, P. M. **Infrared Absorption Spectroscopy**. 2<sup>nd</sup>. ed. San Francisco: Holden Day, 1977.
- OHNISHI, F.; BANNAI, H. Quercetin potentiates TNF-induced antiviral activity. **Antiviral Research**, v. 22, n. 4, p. 327-331, 1993.
- 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.
- PEJIĆ, N.; KUNTIĆ, V.; VUJIĆ, Z.; MIĆIĆ, S. Direct spectrophotometric determination of quercetin in the presence of ascorbic acid. **II FÁRMACO**, n. 59, p. 21-24, 2004.
- PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research**, v. 18, n. 12, p. 1995-2018, 1998.
- PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and Functionality of Excipients. **II Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.
- PRALHAD, T.; RAJENDRAKUMAR, K. Study of freeze-dried quercetin-cyclodextrin binary systems by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 34, p. 333-339, 2004.
- PORKHARKAR, V. B.; JOSHI, B. V.; PATIL, V. B. Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and non-thermal methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 6, n. 28, p. 687-694, 2002.
- POUCHERT, C. J. (Ed.) **The Aldrich Library of Infrared Spectra**. 3<sup>rd</sup>. ed. Wisconsin: Aldrich Chemical Company, 1991.
- RAJALA, R.; LAINE, E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, n. 248, p. 177-188, 1995.
- RODANTE, F.; VECCHIO, S.; CATALANI, G.; TOMASSETTI, M. Compatibility between active components of a commercial drug. **II Farmaco**, v. 57, p. 833-843, 2002.
- ROTELLI, A. E.; GUARDIA, T.; JUÁREZ, A. O.; DE LA ROCHA, N. E.; PELZER, L. E. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. **Pharmacological Research**, n. 48, p. 601-606, 2003.
- ROTH, H. J.; SCHMIDT, W.; LIST, P.; HÖRHAMMER, L. (Hrsg.) **Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis**. 4 vollst. Neuausg. Berlin: Springer, 1977. Band. 7, Teil B.
- ROY, S.; RIGA, A. T.; ALEXANDER, K. S. Experimental design aids the development of a differential scanning calorimetry standard test procedure of pharmaceuticals. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 399-404, 2002.
- RÜCKER, G.; NEUGEBAUER, M.; WILLEMS, G. G. **Instrumentelle pharmazeutische Analytik**. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1998.

SALEKI-GERHARDT, A.; AHLNECK, C.; ZOGRAFI, G. Assesment of disorder in cristalline solids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 101, p. 237-247, 1994.

SAUERWALD, N.; SCHWENK, M.; POLSTER, J.; BENGSCHE, E. Spectrometric determination of daphnetin, chlorogenic acid and quercetin. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 53b, p. 315-321, 1997

SCHRAM, S. B. **The LDC Basic Book on Liquid Chromatography**. Saint Petesburg: Milton Roy, 1980.

SHIMADZU DSC-60 Differential Scanning Calorimeter Instruction Manual. Kyoto: Shimadzu Corporation, 1998.

SILVA, D.M. **Desenvolvimento de forma farmacêutica plástica contendo extrato padronizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Asteraceae**. 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.

SILVA, L. F. **Estudo da potência antiespasmódica de extratos hidroalcoólicos 80 % de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. e *Achyrocline vautheriana* DC. Asteraceae (marcela)**. 1993. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1993.

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

SIMÕES, C. M. O. **Investigação químico-farmacológica de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae**. 1984. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1984.

SIMÕES, C. M. O. **Étude de l'activité antivirale et des relations structure-activité de substances d'origine naturelle: plantes utilisées en médecine traditionnelle au sud du Brésil, sapogénines et saponosides triterpeniques**. 1992. Tese (Doutorado em Farmácia) - Unité de Formation et Recherche de Pharmacie, Université de Rennes I, Rennes, 1992.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; BAUER, L.; LANGELOH, A. Pharmacological investigation of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 22, p. 281-293, 1988a.

SIMÕES, C. M. O.; BAUER, L.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. Analysis de flavonóides de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., Compositae. **Revista Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica**, v. 28, n. 77, p. 2626-2630, 1988b.

SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHLMANN, J. R. **Plantas da medicina popular do Rio Grande do Sul**. 5.ed. Porto Alegre: UFRGS, 1998.

SNEYDER, R. L.; GLAJCH, J. L.; KIRKLAND, J. J. **Practical HPLC Method Development**. New York: John Wiley & Sons, 1988.

TAN, W.; LIN, L.; LI, M.; ZHANG, Y.; TONG, Y.; XIAO, D.; DING, J. Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential. **European Journal of Pharmacology**, v. 459, n. 2-3, p. 255-262, 2003.

TANTISHAIYAKUL, V.; KAEWNOPPARAT, N.; INGKATAWORNWONG, S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 143, p. 59-66, 1996.

TANTISHAIYAKUL, V.; KAEWNOPPARAT, N.; INGKATAWORNWONG, S. Properties of solid dispersions of pyroxicam in polyvinylpyrrolidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 181, p. 143-151, 1999.

TEIXEIRA, H.F. **Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae (marcela)**. 1996. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 26<sup>th</sup>. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.

VECCHIO, S.; RODANTE, F.; TOMASSETTI, R. Thermal stability of disodium and calcium phosphomycin and the effects of the excipients evaluated by thermal analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 24, p. 1111–1123, 2001.

VEIGA, M. D.; BERNAD, M. J.; ESCOBAR, C. Thermal behaviour of drugs from binary and ternary systems. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 89, p. 119-124, 1993.

VELASQUEZ ARMIJO, C. J. ; COSTA, I. M. ; LONGHINI, R. ; PETZOLD, 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.

VERLOOP, Q.; MARAIS, A. F.; DE VILLIERS, M. M.; LIEBENBERG, W. Compatibility of sennoside A and B with pharmaceutical excipients. **Pharmazie**, n. 59, p. 728-730, 2004.

VESSAL, M.; HEMMATI, M.; VASEI, M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C**, n. 135, p. 357–364, 2003.

- VINADÉ, E. R. C. **Caracterização de solubilidade e de passagem de quercetina através de membranas poliméricas**. 1995. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1995.
- VINADÉ, E. R. C.; BASSANI, V. L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Passagem de quercetina através de filmes de poliácridatos. In: CONGRESO FEDERACION FARMACEUTICA SUDAMERICANA, 2, 1995 Santiago/Chile, **Libro de Resumen**, Santiago/Chile: Federacion Farmaceutica Sudamericana, 1995. p. 11.
- VINADÉ, E. R. C.; PETROVICK, P. R. Quercetin permeability characteristics through polymeric membranes. In: INTERNATIONAL CONTROLLED RELEASE CONGRESS, 1995, Santiago de Compostela. **Proceedings**, Santiago de Compostela, 1995. p. 1.19.
- VINADÉ, E. R. C.; PETROVICK, P. R. Influência da adição de polissorbato 80 e beta-ciclodextrina sobre a solubilidade de quercetina. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 48, n. 4, p. 149-151, 1998.
- WADA, Y.; MATSUBARA, T. Pseudo-polymorphism and crystalline transition of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, v. 196, p. 63-84, 1992.
- WADKE, D. A.; SERAJUDDIN, A. T. M; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v. 1, p. 1-73.
- WANG, H.; JOSEPH, J. A. Structure activity relationships of quercetin in antagonizing hydrogen peroxide induced calcium deregulation in PC12 cell. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 27, n. 5-6, p. 683-694, 1999.
- WANG, Y. H.; CHAO, P. D. L.; HSIU, S. L.; WEN, K. C.; HOU, Y. C. Lethal quercetin-digoxin interaction in pigs. **Life Sciences**, n. 74, p. 1191-1197, 2004.
- WATTEL, A.; KAMEL, S.; MENTAVERRI, R.; LORGET, F.; PROULLIER, C.; PETIT, J.; FARDELONNE, P.; BRAZIER, M. Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on *in vitro* osteoclastic bone resorption. **Biochemical Pharmacology**, v. 65, n. 1, p. 35-42, 2003.
- WEBBER, C. **Avaliação do perfil de penetração cutânea da quercetina**. 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.
- WEBER, C.; MAYORGA, P. The effect of some penetration enhancers on in vitro skin permeation of quercetin. In: PHARMATECH, 7, 2003, João Pessoa. **Abstracts**, João Pessoa: UFPB, 2003. 1 CD-ROM, Res. Pt018.
- WELLS, J. I. **Pharmaceutical Preformulation**. Chichester: Ellis Horwood, 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<sup>nd</sup>. ed. London: Churchill Livingstone, 2002. p. 114-138.

WIGENT, R. J. Chemical Kinetics. In: GENNARO, A. R. (Ed.) **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. 20<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: University of the Science, 2000. p. 263-274.

WITTIG, J.; HERDERICH, M.; GRAEFE, E. U.; VEIT, M. Identification of quercetin glucuronides in human plasma by high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, n. 753, p. 237–243, 2001.

YOSHINARI, T.; FORBES, R. T.; YORK, P.; KAWASHIMA, Y. Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 247, p. 69-77, 2002.

YOSHINARI, T.; FORBES, R. T.; YORK, P.; KAWASHIMA, Y. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 258, p. 121-131, 2003.

YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Technology and Science Today**, v. 1, n. 3, p. 118-127, 1998.

ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A. Flavonóides. 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. rev. ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. Cap. 23, p. 577-614.



Tabela TA1: Dados contidos no certificado de análise do controle de qualidade, informados pelo fornecedor da quercetina amostra (QA)

Ensaio	Especificação	Resultado
Identificação	Reação característica	De acordo
Umidade	Máximo 15,0 %	6,80 %
Doseamento	96,0 – 102,0 %	96,07 %
Ponto de fusão	Torna-se anidro quando seco a 95 – 97 °C e decompõe-se a 314 °C	313,3 – 316 °C

Tabela TA2: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a quercetina amostra (QA)

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	92,81	106,48	7,262
2	262,39	277,74	2,609
3	335,15	329,11	6,284
4	352,73	359,15	23,244

Tabela TA3: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a celulose microcristalina

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	35,62	54,29	4,203
2	346,68	365,42	75,366

Tabela TA4: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para o estearato de magnésio

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	59,91	69,17	6,735
2	336,86	360,46	81,621

Tabela TA5: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a lactose

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	147,70	149,08	4,813
2	235,21	247,24	11,508
3	300,79	316,33	63,069

Tabela TA6: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para o manitol

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	346,50	359,10	97,014

Tabela TA7: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de quercetina e estearato de magnésio na proporção ponderal 1:1

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	76,09	107,0	6,399
2	266,84	281,38	44,894

Tabela TA8: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de quercetina e lactose na proporção ponderal 1:1

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	93,46	102,24	3,568
2	147,65	147,36	2,495
3	236,18	243,55	10,681
4	282,40	281,53	24,907

Tabela TA9: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de quercetina e manitol na proporção ponderal 1:1

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	75,33	100,80	3,665
2	310,85	333,40	61,521

Tabela TA10: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a o produto seco por aspersão contendo quercetina (PSA I)

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	91,66	103,48	7,284
2	263,47	278	2,935
3	344,85	336,38	7,328
4	348,21	359,38	22,657

Tabela TA11: Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a o produto seco por aspersão contendo quercetina e dióxido de silício coloidal (PSA II)

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	91,33	106,01	3,562
2	286,18	295,71	1,963
3	334,40	330,17	4,845
4	357,48	367,14	13,689