

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

**Avaliação de interações do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em  
formas farmacêuticas sólidas**

**Dissertação de mestrado**

Renata Longhini

Porto Alegre, 2006





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

**Avaliação de interações do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em formas farmacêuticas sólidas**

Dissertação apresentada por **Renata Longhini** 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, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 14 de julho de 2006, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Airton Monza da Silveira  
Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde

Prof. Dr. Edgardo Alfonso Gómez Pineda  
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. George González Ortega  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CATÁLOGO NA PUBLICAÇÃO

L854a Longhini, Renata

Avaliação de interações do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em formas farmacêuticas sólidas – Porto Alegre: UFRGS, 2006. – xxiv, 173 p.: il., gráf., tab.

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

1. Ácido Gálico. 2. Adjuvantes. 3. Calorimetria Exploratória Diferencial. 4. Interação Fármaco-Adjuvante. 5. Compactação I. Petrovick, Pedro Ros. II. Título.

CDU: 615.4

Bibliotecária Responsável:  
Margarida Maria C. F. Ferreira, CRB 10/480

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica, do Laboratório de Química Farmacêutica e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), da Faculdade de Farmácia, do Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do Curso de Engenharia de Materiais da UFRGS e do Laboratório de Termoanálise do Curso de Química da UEM/PR. Agradecimentos ao CNPq, órgão que financiou a bolsa de estudos para o desenvolvimento deste trabalho.



*Completo-se uma jornada.*

*Chegar e cair na inércia de um ponto final.*

*Na euforia da chegada, há um convite irrecusável para uma nova partida.*

Helena Kolody





## **Agradecimentos**

*Águas profundas são as palavras da boca do homem, e a fonte de sabedoria ribeiros transbordantes* (Pv. 18:4). Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, pela orientação profissional, ética, apoio, responsabilidade, dedicação e constante incentivo dispensado na realização deste trabalho e na formação de meu caráter profissional.

Aos professores George Ortega, Paulo Mayorga, Valquiria Bassani e Helder Teixeira, pela atenção e prontidão em ajudar quando necessário se fez. Aos demais mestres que sempre abriram as portas quando em dificuldades eram procurados, dando direção, orientação e apoio.

Ao Prof. César Petzhold por toda atenção e disponibilidade.

Ao CDTF, por disponibilizar o equipamento de DSC e tornar este trabalho possível.

Ao Prof. Carlos Pérez Bergmann e ao Prof. Edgardo Pineda por disponibilizarem seus laboratórios e equipamentos para o desenvolvimento deste trabalho. Ao mestrando Rubens Camaratta e ao técnico Antônio Frimmel pelo auxílio na realização dos experimentos.

Aos meus colegas do Laboratório de Desenvolvimento Galênico, minha família científica: Ana Paula, Angélica, Bárbara, Cabral, Camila, Cleverson, Daniel, Elias, Francilene, Giovana, Gizele, Greice, Gustavo Petrovick, Gustavo Borré, Iguatinã, Janine, Juliana, Liege, Lísias, Luana, Maria, Maria Paula, Mariana Meurer, Mariana Petry, Maribete, Olívia, Rafael, Roberta, Samanta, Samuel, Simone, Thiago, Tiago e Vinícius, pela recepção, pelas discussões e esclarecimentos durante todo o curso, pelos momentos de descontração e risadas, várias risadas, nunca faltando o incentivo naqueles momentos não muito felizes e, sobretudo, pelo compartilhar de vidas durante estes dois anos e como sempre “Foi assim...”, “Foi assim...”.

Á todos os colegas do curso de Pós-Graduação, pelo convívio, auxílio e companheirismo no compartilhar científico e pessoal.

Agradeço aos meus professores e amigos da Universidade Estadual de Maringá, pelo constante incentivo em explorar novos caminhos. À profa Dra. Selma Franco, pelo carinho em todo nosso convívio científico e pessoal. Aos professores João Carlos, Mara Lane, Luiz Carlos, Arildo, Mirian e Osvaldo, por manterem as portas abertas para mim.

Lembro ainda os amigos que aqui não mencionei, aqueles fora do ambiente acadêmico, os que fiz aqui e os de longe, que não pouparam esforços, dedicação, palavras de incentivo, de ânimo, orações e a companhia mesmo longe. A eles, meu muito obrigado, que Deus possa recompensar a cada minuto todo o amor dispensado.

Agradeço aos meus familiares, avós, tios e primos, aqui representados pela família Trevisani, que em todo tempo me ouviram, compartilharam e estimularam a continuar e ir além.

Gratidão também aos meus pais, Airton e Ivone, que com sabedoria e amor me ensinam: *Filho meu, guarda ao mandamento de teu pai e não abandones a instrução da tua mãe, ata-os perpetuamente em teu coração e pendura-os no teu pescoço. Quando caminhares isso te guiará; quando te deitares, te guardará; quando acordares, falará contigo. Porque o mandamento é uma lâmpada e a instrução uma luz e as repreensões da disciplina são o caminho da vida* (Pv. 6:20-23). Sustentaram minha vida com amor e orações, sempre transformavam as chorosas despedidas na rodoviária em mágicos incentivos para a vida. Aos meus irmãos Alexandre, Marcelo e Maria Elisa, bem como cunhadas, Márcia e Vanessa, e sobrinhos, Letícia, Alexandre Júnior e João Victor, pessoas formidáveis, a existência de vocês são motivo de alegria para mim.

*Graças, porém, a Deus que em Cristo sempre nos conduz em triunfo, e, por meio de nós, manifesta em todo lugar a fragrância do seu conhecimento* (2 Cor 2:14).

## SUMÁRIO

Lista de Tabelas .....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Anexos .....	xvii
Resumo .....	xxi
Abstract .....	xxiii
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	5
2.1 Objetivo geral .....	7
2.2 Objetivos específicos.....	7
3 REVISÃO DO TEMA .....	9
3.1 Ácido gálico .....	11
3.2 Adjuvantes.....	17
3.3 Métodos termoanalíticos.....	21
3.4 Interações fármaco-adjuvantes .....	26
3.5 Grau de ordenação no estado sólido.....	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 Materiais .....	37
4.1.1 Matérias-primas.....	37
4.1.2 Reagentes e soluções .....	37
4.1.3 Equipamentos e utensílios.....	38
4.2 Métodos.....	40
4.2.1 Caracterização do ácido gálico.....	40
4.2.1.1 Ensaios de pureza .....	40
4.2.1.2 Determinação da perda por dessecação .....	41
4.2.1.3 Determinação do pH.....	41
4.2.1.4 Preparação das amostras liofilizadas .....	41
4.2.2 Caracterização dos adjuvantes tecnológicos.....	42
4.2.2.1 Identificação dos adjuvantes tecnológicos.....	42
4.2.2.2 Determinação da perda por dessecação .....	43
4.2.2.3 Determinação do pH.....	43

4.2.3 Avaliação do comportamento térmico das matérias-primas analisadas .....	44
4.2.3.1 Calorimetria exploratória diferencial .....	44
4.2.3.2 Termogravimetria.....	45
4.2.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier..	45
4.2.5 Avaliação do comportamento do ácido gálico em misturas binárias com adjuvantes .....	46
4.2.6 Avaliação do processo de compactação no comportamento entre o ácido gálico e adjuvantes em misturas com proporções de massa equivalente...	46
4.2.7 Considerações gerais para interpretação dos parâmetros obtidos pelos métodos termoanalíticos .....	48
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	51
5.1 Caracterização do ácido gálico.....	53
5.2 Caracterização dos adjuvantes .....	69
5.3 Ácido gálico e amidoglicolato de sódio .....	70
5.4 Ácido gálico e celulose microcristalina .....	78
5.5 Ácido gálico e croscarmelose sódica.....	86
5.6 Ácido gálico e crospovidona .....	93
5.7 Ácido gálico e dióxido de silício coloidal .....	102
5.8 Ácido gálico e estearato de magnésio.....	108
5.9 Ácido gálico e polimetacrilato .....	117
5.10 Considerações gerais.....	125
5.11 Avaliação do processo de compactação sobre o comportamento das misturas binárias entre o ácido gálico e os adjuvantes .....	127
6 CONCLUSÕES .....	137
7 REFERÊNCIAS .....	141
8 ANEXOS.....	151
9 BIOGRAFIA .....	171

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alguns exemplos de estudos de interação entre fármaco e adjuvantes .....	29
Tabela 2. Concentrações das soluções/dispersões dos adjuvantes para a determinação do valor do pH, de acordo com o especificado nas monografias oficiais .....	44
Tabela 3. Proporções ponderais dos adjuvantes, em relação ao ácido gálico nas misturas binárias.....	46
Tabela 4. Força média de compactação aplicada para cada mistura entre o ácido gálico e os adjuvantes na proporção ponderal 1:1.....	48
Tabela 5. Dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência para o ácido gálico substância comparativa e ácido gálico amostra .....	58
Tabela 6. Análise estatística (ANOVA) dos dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência .....	58
Tabela 7. Resultados da análise de regressão linear da curva analítica do ácido gálico substância comparativa por cromatografia líquida de alta eficiência .....	59
Tabela 8. Resultados da análise de regressão linear da curva analítica do ácido gálico amostra por cromatografia líquida de alta eficiência.....	60
Tabela 9. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico substância comparativa e amostra.....	61
Tabela 10. Intervalo de confiança e intensidade de variação para o ácido gálico amostra.....	63
Tabela 11. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra em diferentes massas .....	65
Tabela 12. Comparação dos parâmetros térmicos do pico de fusão do ácido gálico em diferentes massas.....	66
Tabela 13. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra e liofilizado após tratamento em diferentes valores de pH .....	67
Tabela 14. Ensaio de identificação dos adjuvantes.....	69
Tabela 15. Valores de referência e resultados obtidos da determinação de pH e da perda por dessecação para os adjuvantes .....	70
Tabela 16. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e amidoglicolato de sódio, isolados e suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55 .....	74

Tabela 17. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e celulose microcristalina, isolados e suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 1:25 .....	81
Tabela 18. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e croscarmelose sódica, isolados e suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55 .....	90
Tabela 19. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e crospovidona, isolados e suas misturas nas proporções ponderais de 1:1 e 1:2,55.	96
Tabela 20. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal isolados e suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 1:1,7 .....	107
Tabela 21. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e estearato de magnésio, isolados e suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 1:0,85 .....	114
Tabela 22. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico e Eudragit® E100, isolados e suas misturas nas proporções ponderais 1:1 e 1:4,27 .....	122
Tabela 23. Comparação entre os parâmetros térmicos obtidos para as misturas físicas.....	126
Tabela 24. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra e os seus compactos, conforme força de compactação aplicada.....	128
Tabela 25. Parâmetros térmicos obtidos para as misturas físicas e para as misturas físicas submetidas à compactação .....	130

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do ácido gálico.....	11
Figura 2. Estrutura química do amidoglicolato de sódio .....	18
Figura 3. Estrutura química da celulose microcristalina .....	19
Figura 4. Representação esquemática da estrutura química da croscarmelose sódica .....	19
Figura 5. Estrutura química da crospovidona .....	20
Figura 6. Estrutura química do estearato de magnésio .....	20
Figura 7. Estrutura química do Eudragit® E100 .....	21
Figura 8. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico substância comparativa .....	54
Figura 9. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra .....	54
Figura 10. Fotomicrografias do ácido gálico amostra e do ácido gálico substância comparativa.....	56
Figura 11. Cromatografia líquida de alta e eficiência do ácido gálico substância comparativa .....	57
Figura 12. Cromatografia líquida de alta e eficiência do ácido gálico amostra.....	57
Figura 13. Curva analítica do ácido gálico substância comparativa .....	59
Figura 14. Curva analítica do ácido gálico amostra.....	59
Figura 15. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico substância comparativa e ácido gálico amostra.....	61
Figura 16. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para o ácido gálico amostra .....	63
Figura 17. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico amostra com diferentes massas .....	65
Figura 18. Curvas de aquecimentos obtidas por DSC para o ácido gálico amostra e para os produtos de ácido gálico liofilizados após expostos a diferentes valores de pH .....	67
Figura 19. Espectro na região do infravermelho do amidoglicolato de sódio .....	71
Figura 20. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para o amidoglicolato de sódio .....	72
Figura 21. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o amidoglicolato de sódio e ácido gálico, assim como para suas misturas físicas em relações ponderais 1:1 e 1:2,55.....	73



Figura 22. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica por TGA para a mistura física equiponderal entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio.....	75
Figura 23. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, amidoglicolato de sódio e sua mistura física 1:1 .....	76
Figura 24. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e amidoglicolato de sódio na proporção ponderal de 1:1.....	77
Figura 25. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e amidoglicolato de sódio na proporção ponderal de 1:2,55.....	78
Figura 26. Espectro na região do infravermelho de celulose microcristalina.....	79
Figura 27. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a celulose microcristalina.....	80
Figura 28. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a celulose microcristalina e ácido gálico, assim como para suas mistura física em relações ponderais 1:1 e 1:25.....	82
Figura 29. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a mistura física 1:1 entre o ácido gálico e a celulose microcristalina .....	84
Figura 30. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e celulose microcristalina na proporção ponderal de 1:1 .....	85
Figura 31. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e celulose microcristalina na proporção ponderal de 1:25 .....	86
Figura 32. Espectro na região do infravermelho da croscarmelose sódica .....	87
Figura 33. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para croscarmelose sódica .....	87
Figura 34. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a croscarmelose sódica e ácido gálico, assim como para suas misturas físicas nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55.....	89
Figura 35. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a mistura física equiponderal entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica .....	91
Figura 36. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e croscarmelose sódica na proporção ponderal de 1:1 .....	91
Figura 37. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e croscarmelose sódica na proporção ponderal de 1:2,55 .....	93
Figura 38. Espectro na região do infravermelho da crosprovidona.....	94
Figura 39. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a crosprovidona .....	95

Figura 40. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a crospovidona e ácido gálico, assim como para suas misturas físicas nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55 .....	96
Figura 41. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a mistura física 1:1 entre o ácido gálico e a crospovidona.....	98
Figura 42. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e crospovidona na proporção ponderal de 1:1 .....	100
Figura 43. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e crospovidona na proporção ponderal de 1:2,55.....	101
Figura 44. Espectro na região do infravermelho de dióxido de silício coloidal .....	102
Figura 45. Curva de aquecimento obtida por DSC para o dióxido de silício coloidal.....	103
Figura 46. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o dióxido de silício coloidal e ácido gálico, assim como para suas misturas físicas em relações ponderais de 1:1 e 1:1,7 .....	104
Figura 47. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a mistura física 1:1 entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal.....	105
Figura 48. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e dióxido de silício coloidal na proporção ponderal de 1:1.....	106
Figura 49. Espectro na região de infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e dióxido de silício coloidal na proporção ponderal de 1:1,7.....	107
Figura 50. Espectro na região do infravermelho de estearato de magnésio .....	108
Figura 51. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para o estearato de magnésio .....	109
Figura 52. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o estearato de magnésio e ácido gálico, assim como para suas misturas físicas em relações ponderais de 1:1 e 1:0,85 .....	111
Figura 53. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a mistura física na proporção ponderal de 1:1 entre o ácido gálico e o estearato de magnésio .....	112
Figura 54. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e estearato de magnésio na proporção ponderal de 1:1.....	115
Figura 55. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e estearato de magnésio na proporção ponderal de 1:0,85.....	116
Figura 56. Espectro na região do infravermelho do Eudragit® E100 .....	118
Figura 57. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para o Eudragit® E100 .....	119

Figura 58. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o Eudragit® E100 e ácido gálico, assim como para suas mistura física em relações ponderais de 1:1 e 1:4,27 .....	120
Figura 59. Curva de aquecimento obtida por DSC e curva termogravimétrica para a mistura física 1:1 entre o ácido gálico e o Eudragit® E100 ....	121
Figura 60. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e Eudragit® E100 na proporção ponderal de 1:1.....	123
Figura 61. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e o Eudragit® E100 na proporção ponderal de 1:4,27.....	124
Figura 62. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico amostra e para os seus compactos obtidos sob diferentes forças de compactação .....	127
Figura 63. Fotomicrografias do ácido gálico amostra e misturas físicas com celulose microcristalina, croscarmelose sódica e crospovidona e seus compactos .....	129
Figura 64. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física entre o ácido gálico e a celulose microcristalina e o seu compacto .....	132
Figura 65. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica e o seu compacto.....	134
Figura 66. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física entre o ácido gálico e a crospovidona e o seu compacto .....	135

## LISTA DE ANEXOS

Tabela A1. Certificado de análise do controle de qualidade, informados pelo fornecedor do ácido gálico substância comparativa.....	153
Figura A1. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetida a 150 °C.....	153
Tabela A2. Comparação das áreas obtidas por cromatografia líquida de alta eficiência para o ácido gálico substância comparativa e ácido gálico amostra.....	153
Tabela A3. Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para o ácido gálico amostra .....	154
Tabela A4. Avaliação da repetibilidade dos parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico .....	154
Figura A2. Relação entre a massa de ácido gálico e a altura do pico de fusão obtido por DSC .....	155
Tabela A5. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o amidoglicolato de sódio .....	155
Tabela A6. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e amidoglicolato de sódio na proporção ponderal 1:1 .....	155
Tabela A7. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a celulose microcristalina .....	155
Tabela A8. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e celulose microcristalina na proporção ponderal 1:1 .....	156
Figura A3. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, celulose microcristalina e sua mistura em proporção ponderal 1:1 .....	156
Tabela A9. Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a croscarmelose sódica .....	156
Tabela A10. Parâmetros obtidos através de análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e croscarmelose sódica na proporção ponderal 1:1 .....	157
Figura A4. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, croscarmelose sódica e sua mistura em proporção ponderal 1:1 .....	157
Tabela A11. Parâmetros obtidos por análise e termogravimétrica para a crospovidona .....	157
Tabela A12. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e crospovidona na proporção ponderal 1:1 .....	158

Figura A5. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, crospovidona e sua mistura em proporção ponderal 1:1 .....	158
Tabela A13 Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e dióxido de silício coloidal na proporção ponderal 1:1 .....	158
Figura A6. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, dióxido de silício coloidal e sua mistura em proporção ponderal 1:1 .....	159
Tabela A14. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o estearato de magnésio.....	159
Tabela A15. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e estearato de magnésio na proporção ponderal 1:1 .....	159
Figura A7. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, estearato de magnésio e sua mistura em proporção ponderal 1:1 .....	160
Figura A8. Curva obtida por DSC para o segundo aquecimento do Eudragit® E100.....	160
Tabela A16. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o Eudragit® E100 .....	161
Tabela A17. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e Eudragit® E100 na proporção ponderal 1:1 .....	161
Figura A9. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico, Eudragit® E100 e sua mistura em proporção ponderal 1:1 .....	161
Tabela A18. Comparação entre a entalpia observada e a entalpia molar obtida para as misturas físicas.....	162
Figura A10. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 0,49 kN .....	163
Figura A11. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 1,50 kN .....	163
Figura A12. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 2,49 kN .....	164
Figura A13. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 4,01 kN .....	164
Figura A14. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 4,99 kN .....	165

Figura A15. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio e o seu compacto .....	165
Figura A16. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o estearato de magnésio e o seu compacto .....	166
Figura A17. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o Eudragit® E100 e o seu compacto .....	166
Figura A18. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal e o seu compacto .....	167
Figura A19. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio.....	167
Figura A20. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal .....	168
Figura A21. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o estearato de magnésio.....	168
Figura A22. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o Eudragit® E100.....	169
Figura A23. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o celulose microcristalina .....	169
Figura A24. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica.....	170
Figura A25. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o crospovidona .....	170



## Resumo

Neste trabalho foram avaliados o comportamento do ácido gálico e de adjuvantes tecnológicos frequentemente empregados em formas farmacêuticas sólida, e das suas misturas físicas, através de métodos termoanalíticos e por espectroscopia de infravermelho. Foi investigada também a influência da compactação sobre as misturas físicas equiponderais. Os adjuvantes avaliados foram amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, crospovidona, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e polimetacrilato. O ácido gálico apresentou um comportamento térmico diferenciado nas misturas, assumindo, provavelmente, uma forma instável com menor ponto de fusão. Os resultados obtidos por DSC demonstraram interação de natureza física com mudança de entalpia para misturas do ácido gálico com celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio e polimetacrilato. A interação não pode ser confirmada por espectroscopia de infravermelho para a crospovidona e polimetacrilato, devido à sobreposição das bandas com o ácido gálico. Os demais adjuvantes também apresentaram interação física, porém, sem alteração da entalpia, confirmada por espectroscopia de infravermelho, relacionada ao estabelecimento de ligações de hidrogênio entre os componentes da mistura. A compactação demonstrou particular influência sobre a interação com celulose microcristalina, croscarmelose sódica e crospovidona.

**Palavras-chave:** ácido gálico, adjuvantes, calorimetria exploratória diferencial, estudos de interação fármaco-adjuvante, compactação.





## **Abstract**

### **EVALUATION OF THE INTERACTION OF GALLIC ACID AND PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS EMPLOYED IN SOLID DOSAGE FORMS.**

In this work were evaluated the behavior of the gallic acid and technological excipients used in solid dosage forms and their physical powder mixtures, by Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetry (TGA) and infrared spectroscopy (IR). The influence of the compression force on the 1:1 (w/w) physical mixtures was also investigated. The excipients evaluated were sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate and polymethacrylate. Gallic acid presented a different thermal behavior in the mixtures, assuming, probably, an unstable form with a lower melting point. The results obtained by (DSC) demonstrated the occurrence of physical interactions with enthalpy changes for the mixtures of gallic acid with microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate and polymethacrylate. The interaction could not be confirmed by infrared spectroscopy for crospovidone and polymethacrylate, due to overlapping of the gallic acid IR bands. The other excipients also presented physical interaction, however, without alteration of the enthalpy, confirmed by IR, which could be correlated to the establishment of hydrogen bonds between the components of the mixture. The compression of the powder mixtures demonstrated a particular influence of the interaction of gallic acid with microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and crospovidone.

**Keywords:** gallic acid, excipients, differential scanning calorimetry, drug/excipients interaction, compactation.







Para que um medicamento exista e seja adequado ao uso ele passa por diversas fases de desenvolvimento seja sob a ótica farmacológica ou farmacotécnica. Nesta última, a etapa de pré-formulação busca informações sobre fármaco, através do conhecimento das propriedades físico-químicas passíveis de afetar o desempenho adequado na forma farmacêutica. As investigações feitas durante a fase de pré-formulação podem confirmar que não existem impedimentos significativos ao desenvolvimento do produto (WELLS, 1988; FIESE e HAGEN, 2001).

As informações sobre o comportamento no estado sólido são relativamente limitadas na literatura farmacêutica, devido à grande complexidade dos sistemas formulados e à dificuldade em obter dados quantitativos. Com estas informações, é possível planejar, avaliar e identificar, por exemplo, os adjuvantes mais adequados à determinada formulação, às condições de manipulação para o fármaco e de armazenagem (FIESE e HAGEN, 2001; WELLS, 2002).

O sucesso de uma formulação depende da cuidadosa seleção de adjuvantes que serão adicionados para facilitar a administração, adequar às condições da via de administração, viabilizar a produção de forma farmacêutica, promover biodisponibilidade adequada, proteger o fármaco de degradação, manter suas características químicas, físicas e estado microbiológico (WELLS, 2002; PETROVICK, 2005).

A existência de interações físicas e químicas entre os componentes de uma formulação nem sempre se traduz em incompatibilidades farmacêuticas. Alterações na solubilidade de um fármaco, provocadas por interações de natureza física com adjuvantes, poderão ser empregadas de forma benéficas ou serem vistas como um fenômeno indesejado ao medicamento (WELLS, 1988; WADKE *et al.*, 1990).

Métodos termoanalíticos são ferramentas úteis para avaliar o comportamento entre um fármaco e adjuvantes farmacêuticos, devido a sua capacidade de fornecer resultados de uma forma relativamente rápida; predizer interações físicas ou químicas entre componentes da formulação; determinar a pureza; prever condições de armazenagem; controle de processo; estabilidade e outros. Entre as técnicas existentes, a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a análise térmica diferencial

(DTA) e a termogravimetria (TGA) são as que encontram maior aplicação nestes estudos e em outras áreas das Ciências Farmacêuticas (WELLS, 1988; WADKE *et al.*, 1990; MURA *et al.*, 1998; GIRON, 2002; WELLS, 2002; VELASQUEZ-ARMIJO *et al.*, 2004).

Análises térmicas, como a calorimetria exploratória diferencial, associadas às técnicas espectroscópicas e por difração de raios-X, destacam-se pelo grande número de informações que são capazes de fornecer, sendo complementares para confirmar interpretações sugeridas (BROWN, 1988; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; WELLS, 2002).

O ácido gálico, substância fenólica, conhecida quimicamente como ácido 3,4,5-triidróxi-benzóico, é constituinte básico dos taninos hidrolisáveis, encontrando-se amplamente em plantas lignificadas (CARVALHO *et al.*, 2004). Possui atividades antioxidante e adstringente (WELLS, 1988; HOPFNER *et al.*, 2002), antiinflamatória (KROES *et al.*, 1992) e apresenta citotoxicidade seletiva por células tumorais (INOUE *et al.*, 1994), entre outras.

O ácido gálico é encontrado nos extratos dos caules e folhas de *Phyllanthus niruri* L., sendo utilizado como um dos marcadores no desenvolvimento de produtos derivados desta droga vegetal (DE SOUZA, 2004; COUTO, 2005). A proposta de monografia para esta planta medicinal, a ser incluída na 4ª edição da Farmacopéia Brasileira, contempla o ácido gálico como um marcador quantificável (COMISSÃO, 2003), pois os taninos têm sido amplamente empregados como substâncias marcadoras para a avaliação e qualidade de diversas matérias-primas vegetais (MELLO e SANTOS, 2004).

**2 OBJETIVOS**

---





## **2.1 Objetivo geral**

Verificar o comportamento do ácido gálico frente a adjuvantes tecnológicos primários usualmente empregados em formas farmacêuticas sólidas.

## **2.2 Objetivos específicos**

Caracterizar o ácido gálico e adjuvantes utilizados no estudo por meio de métodos analíticos térmicos e espectroscópicos.

Caracterizar as misturas binárias entre o ácido gálico e os adjuvantes utilizando métodos termoanalíticos e espectroscópico.

Verificar a existência de possíveis interações entre o ácido gálico e os adjuvantes empregados, utilizando misturas binárias em diferentes proporções.

Verificar a influência da compactação das misturas físicas binárias sobre o comportamento térmico e espectroscópico.







### 3.1 Ácido gálico

#### *Considerações químicas e farmacológicas*

O ácido gálico (Figura 1), ácido 3,4,5-triidróxi-benzóico, CAS 149-91-7; é uma substância fenólica, originado pela rota biossintética via ácido chiquímico, sendo um derivado do ácido benzóico. É freqüentemente encontrado na natureza na forma de seu dímero de condensação, o ácido elágico. Tanto o ácido gálico como o ácido elágico são constituintes de taninos hidrolisáveis, dos quais são liberados por hidrólise ácida (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO e SANTOS, 2004).

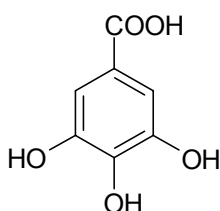


Figura 1. Estrutura química do ácido gálico.

Compostos fenólicos são quimicamente muito reativos e esta reatividade também pode ser inferida ao ácido gálico. Possuem, em geral, características ácidas (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO e SANTOS, 2004). As constantes de dissociação (pka) do grupamento carboxílico do ácido gálico variam de 4,2 a 4,5 e das hidroxilas de 8,69 a 11,42 (HILL *et al.*, 1992; LABOR, 2005).

Os compostos fenólicos são facilmente oxidáveis, tanto através de enzimas vegetais específicas quanto por influência de metais (como ferro e manganês), da luz e do calor, ou, em meio alcalino, ocasionando o escurecimento de suas soluções ou no estado sólido. Podem formar ligações de hidrogênio, pois dispõe de hidroxilas polarizáveis dos grupamentos fenólicos e carboxílicos, tanto intramoleculares como intermoleculares. As pontes intermoleculares são importantes nas ligações com proteínas. Outra característica relacionada é a capacidade de complexação com metais, sendo que muitos destes quelatos metálicos são relevantes em diversos sistemas biológicos (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO e SANTOS, 2004).

Os efeitos do pH e do tempo na oxidação do ácido gálico em meio líquido, foram determinados por Gomes e colaboradores (2001). A oxidação em pH 5,0 e 6,0 foi lenta e praticamente constante com o tempo, sem mudança na coloração da solução. Em pH 7,0, a substância oxidou-se rapidamente e a solução adquiriu uma coloração esverdeada. A mesma coloração foi observada para o pH 8,0.

A concentração do ácido gálico em solução aquosa decai com o tempo de reação em experimentos de fotodecomposição por irradiação UV. As mais altas velocidades de decomposição foram observadas nos maiores valores de pH. Isto foi atribuído à forma dissociada, por apresentar maior reatividade que o oxidante, como peróxido de hidrogênio e irradiação UV, enquanto a espécie não-dissociada tem menor reatividade (BENITEZ *et al.*, 2005).

Apresenta-se na forma monoidratada, com massa molecular 188,12. Em sua forma estável funde, com decomposição, em uma faixa de 258 a 265 °C. O ácido gálico pode assumir uma forma instável com faixa de fusão de 225 a 230 °C (BUDAVARI, 1996; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 25).

Diferencia-se dos taninos uma vez que, em solução saturada, não produz uma coloração escura nem precipita em presença de sais de ferro ou de gelatina (BUDAVARI, 1996; USP 25). Kazmi e colaboradores (1987) demonstraram que o ácido gálico é capaz de se ligar ao ferro ( $\text{Fe}^{+3}$ ) formando um complexo molecular de 3:1 (ácido gálico:ferro), propondo que este complexo assumira uma forma cíclica, devida à esterificação dos resíduos de ácido gálico. Os autores ainda apontam o ácido gálico como o responsável pela baixa absorção de ferro, decorrente da alta ingestão de chá, onde a substância encontra-se em grande quantidade. Hynes e Coinceanainn (2001) também observaram a formação de complexo com  $\text{Fe}^{+3}$ , concluindo que o complexo apresenta-se na proporção 1:1 e que, em valores de pH maiores, o complexo passa à proporção 1:2 (ligante:metal). No entanto, nos estudos de Yen e colaboradores (2002) foi constatado que o efeito quelante do ácido gálico com  $\text{Fe}^{+2}$  não foi significativo.

Há dois tipos de grupos estruturais que permitem ligações coordenadas entre o ligante e o metal. Um dos tipos é através de grupos ácidos primários onde o hidrogênio terminal é substituído pelo íon metálico, o outro tipo é um grupo neutro o

qual contém um átomo com par de elétrons livre, permitindo que uma estrutura cíclica seja formada com o metal, como consequência da quelação (WELLS, 1988). Assim, justifica-se, estruturalmente, a capacidade do ácido gálico em quelar metais.

Considerando-se sua natureza polifenólica, o produto deve ser mantido ao abrigo da luz (BUDAVARI, 1996; USP 25).

A solubilidade em água é baixa, mas é muito solúvel em água fervente, álcool, éter e acetona. Praticamente insolúvel em benzeno, clorofórmio e éter de petróleo (HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 25).

É utilizado como antioxidante e adstringente. Como antioxidante age como inibidor de radicais livres, sendo que a concentração tipicamente usada como adjuvante farmacêutico é de 0,1 % (WELLS, 1988; HOEPFNER *et al.*, 2002). Verza (2006) verificou a interação do ácido gálico com caseína e pó-de-pele, sugerindo um mecanismo de ação diferente daquelas dos taninos.

Masaki e colaboradores (1994) verificaram a sua atividade antioxidante como *scavenging* de ânions superóxidos, de oxigênio simpleto, de radical orgânico, pelo modelo DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila) e peroxidação de lipídios biliares por AAPH (2,2'-azobis-(2-amidinopropano) diidrocloro), conferindo proteção dos fibroblastos contra o dano celular.

Resultados semelhantes foram obtidos por Yen e colaboradores (2002), pelo estudo do efeito *scavenging* em radicais DPPH e em peróxido de hidrogênio. Verificaram ainda que em baixas concentrações o ácido gálico exerce atividade pró-oxidante, devido ao fraco efeito quelante de metal e forte habilidade redutora (doador de elétrons), bem como por estimular o efeito oxidativo. Nos estudos de Yoshino e colaboradores (2002) foi observado que o efeito pró-oxidante causa dano no DNA através da redução de cobre.

O ácido gálico apresentou atividade antiinflamatória *in vivo*, através do modelo edema de pata de rato, induzido por zimosam, representando um modelo de resposta inflamatória aguda. Esta atividade exibiu uma relação dose-dependente e foi atribuída ao *scavenging* de ânions superóxidos ( $O_2^-$ ). Os autores também avaliaram, em estudos de relação estrutura-atividade de ácidos carboxílicos



aromáticos fenólicos, que o grupo *o*-diidróxi do composto é importante para a atividade e que a ausência ou metilação de um dos grupos resulta em significativa redução da atividade, enquanto que o grupo carboxila não interfere (KROES *et al.*, 1992).

Em 2000, Krogh e colaboradores avaliaram a relação estrutura-atividade para a atividade analgésica do ácido gálico e seus derivados e constaram que possuem potência analgésica comparável ou superior à de substâncias usadas clinicamente, como o ácido acetilsalicílico e o paracetamol. Porém, seu mecanismo de ação ainda é desconhecido.

Koide e colaboradores (1998) verificaram que o ácido gálico apresentou atividade tripanocida *in vitro* contra *Trypanosoma brucei brucei* (GUTat 3.1), tanto para a forma presente na corrente sangüínea, como para a forma procíclica. Suramina sódica, um dos fármacos usualmente utilizados na África para o tratamento deste protozoário flagelado, é efetivo apenas contra a forma presente na corrente sangüínea.

O ácido gálico apresentou citotoxicidade seletiva para células tumorais do tipo HL-60RG (células de leucemia humana promielocítica), P388-D1 (neoplasmas linfóide de ratos), HeLa (carcinoma epitelial humano), dRLh-84 (hepatoma de ratos), PLC/PRF/5 (hepatoma humano) e KB (carcinoma epidermóide humano). Análises de estrutura-atividade sugeriram que a apoptose das células HL-60RG depende das características das estruturas, mas não da atividade antioxidante. Os pesquisadores sugeriram que a atividade citotóxica seja dependente da presença das hidroxilas fenólicas livres e do grupo carboxílico (INOUE *et al.*, 1994).

A indução da morte celular de células HL-60RG e células de linfoma B de ratos (Wehi 213) é por apoptose, e por inibição da atividade da proteína tirosina-quinase (INOUE *et al.*, 1994; SERRANO *et al.*, 1998). O pré-tratamento das células K562 (células eritroleucêmicas humana) com ácido gálico aumentou sua susceptibilidade à necrose mediada por células *natural killer*, demonstrando assim atividade anticarcinogênica (DEDOUSSIS *et al.*, 2005).

Nenhum efeito tóxico em linfócitos humanos foi encontrado por Yen e colaboradores (2002), considerando, no entanto, que o tempo de análise foi de apenas 30 min.

Estudos farmacocinéticos e de biodisponibilidade em humanos foram realizados por Shahrzad e colaboradores (2001), que compararam comprimidos contendo ácido gálico (10 % de ácido gálico e 90 % glicose), com infusos de chá preto, contendo aproximadamente 93 % de ácido gálico na forma livre, ambos correspondendo à administração de 50 mg de ácido gálico. Amostras de plasma e urina foram analisadas antes e após a administração. O ácido gálico, tanto dos comprimidos como do infuso, teve rápida absorção e eliminação, com tempo de meia-vida em torno de 1 h. A concentração máxima em plasma foi de  $1,83 \pm 0,16$   $\mu\text{mol/l}$  para os comprimidos e  $2,09 \pm 0,22$   $\mu\text{mol/l}$  para o infuso. Após a administração oral, o ácido gálico foi excretado na urina, correspondendo a uma média de 38 % da dose inicial. A biodisponibilidade do ácido gálico presente no chá comparado com a dos comprimidos foi de  $1,06 \pm 0,26$ , mostrando que o ácido gálico é disponível tanto quando ingerido na forma de chá como de comprimido. Os autores sugerem que investigações adicionais são necessárias a fim de verificar se as baixas concentrações constatadas no plasma podem ter atividade farmacológica no organismo.

A  $DL_{50}$  em ratos por via subcutânea e oral foi relatada sendo de 4,0 g/kg e de 5,0 g/kg, respectivamente. A mesma  $DL_{50}$  oral foi observada por Koide e colaboradores (1998) em coelhos. Considerado um irritante leve, pode causar problemas neurológicos. O pó pode irritar a mucosa nasal e o trato respiratório, assim como desencadear irritação nos olhos (BUDAVARI, 1996; HOEPFNER *et al.*, 2002).

Além das atividades acima citadas do composto isolado, o ácido gálico também exerce um importante papel quando contido em plantas medicinais, como extratos e frações, atuando conjuntamente a outros constituintes químicos.

No trabalho de Couto e colaboradores (2004)<sup>2</sup> foi observado pela administração oral em ratos com produtos secos por aspersão de *Phyllanthus niruri* L., efeitos antialodínico e antiinflamatório. As diferentes composições dos produtos secos por aspersão influenciaram significativamente a ação farmacológica *in vivo*, indicando uma relação direta entre o efeito farmacológico e a concentração de ácido gálico no produto. O produto seco por aspersão que apresentou o maior teor em ácido gálico causou a máxima inibição do efeito alodínico no teste de carragenina.

Já no trabalho de Pellegrina e colaboradores (2005), uma fração purificada de *Oenothera biennis* L., contendo 55 % de ácido gálico, promoveu apoptose seletiva de células derivadas da medula. Em células de tumor não-leucêmicas, como células CaCo2 de carcinoma de cólon humano e células fibrossarcoma WEHI64 de rato, esta fração não induziu à morte celular nem interrompeu o ciclo celular. Injeções da fração fenólica podem retardar o crescimento de mieloma estabilizados em animais singênicos. Os autores verificaram que o ácido gálico isoladamente não é suficiente para desenvolver a atividade biológica, mesmo estando presente em maior proporção na fração. Esta fração foi apontada como uma possível fonte de um fármaco seletivo para leucemia e um reagente útil para investigar a biologia destes tumores.

Com relação a aspectos analíticos, o ácido gálico, face à sua estrutura química, exibe intensa absorção na região do ultravioleta. Pode ser avaliado através de cromatografia em camada delgada, cromatografia líquida de alta eficiência e cromatografia em papel (COMISSÃO, 2003; DE SOUZA, 2004; MELLO e SANTOS, 2004).

Mämmelä e colaboradores (2000) extraíram taninos de duas espécies de carvalho e analisaram por cromatografia líquida-espectroscopia de massas por ionização *eletrospray* no modo negativo. Dentre os polifenóis identificados, estava o ácido gálico, que demonstrou fragmentação  $m/z$  169 (M-H)<sup>-</sup> e 125 (170-H-CO<sub>2</sub>)<sup>-</sup>. O mesmo padrão de fragmentação foi encontrado por Soong e Barlow (2005)

---

<sup>2</sup> COUTO, A.G.; KASSUTA, C.A.L.; CALIXTO, J.B.; PETROVICK, P.R. Quantitative analysis and pharmacological evaluation of spray dried powders of leaves, stems, roots and their mixtures from *Phyllanthus niruri* L. **Journal of Ethnopharmacology**. Submetido em 24 de agosto de 2004.

analisando substâncias polifenólicas extraídas das sementes de *Dimocarpus longan* Lour.

López e colaboradores (2001) desenvolveram um método por gradiente para cromatografia líquida de alta eficiência que permite a injeção direta do vinho, sem tratamento prévio, para detectar componentes polifenólicos, dentre eles o ácido gálico. De Souza e colaboradores (2002) também desenvolveram um método gradiente por CLAE para avaliar os constituintes presentes no *Phyllanthus niruri*, o ácido gálico foi um dos marcadores.

Embora o ácido gálico seja reativo em meio líquido (GOMES *et al.*, 2001; BENITEZ *et al.*, 2005) apresentou certa estabilidade em extrato aquoso de *Phyllanthus niruri*, no qual o ácido gálico foi apontado como uma das substâncias marcadoras. No trabalho de De Souza e colaboradores (2002), os autores verificaram que o perfil cromatográfico dos marcadores não sofreu alterações e que nenhum produto de degradação foi detectado, durante as 12 h de análise. Isto sugere que certa proteção foi conferida a estas substâncias, devido à presença dos demais constituintes fitoquímicos.

Em 2004, De Souza avaliou a estabilidade de extrato aquoso de *Phyllanthus niruri* frente à temperatura de 70 °C, procedendo as análises por CLAE durante 24 h. A autora observou que, durante o experimento, não foi visualizada a presença de picos adicionais ou o desaparecimento dos existentes. No entanto, constatou um considerável aumento na concentração dos picos majoritários, dentre eles o referente ao ácido gálico. A autora sugeriu que este fenômeno poderia ser atribuído à despolimerização de taninos hidrolisáveis, liberando, assim, ácido gálico.

### 3.2 Adjuvantes

A qualidade de uma formulação farmacêutica não depende apenas da substância ativa e do processo de produção, mas também dos adjuvantes (PIFFERI *et al.*, 1999). Assim, o sucesso de uma formulação depende da adequada seleção destas substâncias que serão adicionadas para facilitar a administração, adequar às condições da via de administração, viabilizar a produção de forma farmacêutica, promover biodisponibilidade adequada, proteger o fármaco de degradação, manter

suas características químicas, físicas e o estado microbiológico (WELLS, 1988; PIFFERI *et al.*, 1999; PETROVICK, 2005).

O conceito antigo de adjuvantes considerava sua inércia química e sua inatividade toxicológica e farmacológica (PIFFERI *et al.*, 1999). Atualmente, a inércia química é vista com reservas, pois os adjuvantes possuem uma energia termodinâmica própria, atribuindo certa reatividade, provocando variações nas propriedades físico-químicas do componente ativo e sendo gatilho de algumas reações (PIFFERI *et al.*, 1999; RODANTE *et al.*, 2001). Os adjuvantes adicionados à formulação devem favorecer a estabilidade, não prejudicando a forma farmacêutica final (ANSEL, 2000). Brandão e Petrovick (2005) revisaram possíveis interações farmacêuticas e terapêuticas de alguns adjuvantes.

Na preparação de formas farmacêuticas sólidas os adjuvantes normalmente acrescentados são materiais de carga e enchimento, aglutinantes, antiaderentes, deslizantes e lubrificantes, desintegrantes e agentes de revestimentos (ANSEL, 2000).

O amidoglicolato de sódio é um sal sódico do amido de batata, onde alguns grupos hidroxilas são convertidos em éter carbóxi-metílico. É usado como desintegrante em formas farmacêuticas, como comprimidos e cápsulas (KIBBE, 2000; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 29). Sua estrutura química está representada na Figura 2.

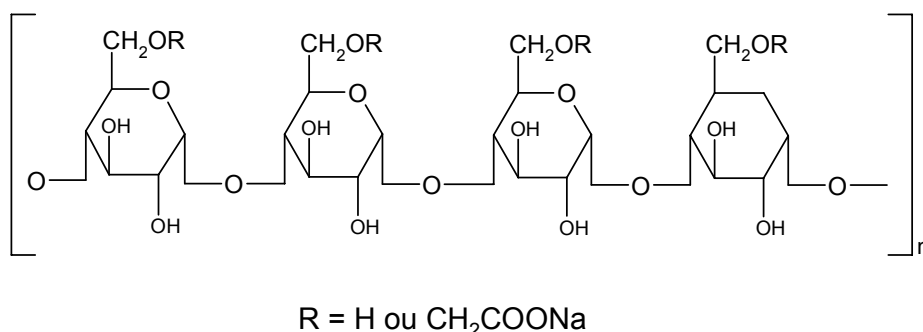


Figura 2. Estrutura química do amidoglicolato de sódio.

A celulose microcristalina (Figura 3) é obtida por hidrólise da  $\alpha$ -celulose, constituindo uma celulose parcialmente despolimerizada. É utilizada como desintegrante em comprimidos, diluente em cápsulas e comprimidos, aglutinante seco, material de enchimento e carga (REYNOLD, 1994; KIBBE, 2000; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 29).

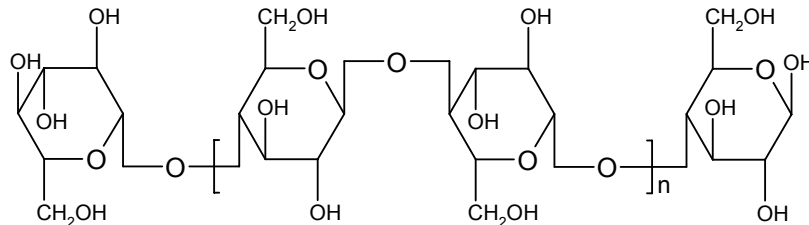


Figura 3. Estrutura química da celulose microcristalina.

A croscarmelose sódica (Figura 4) é um polímero da carbóxi-metilcelulose (carmelos) sódica de ligações cruzadas, usada como desintegrante em comprimidos e cápsulas (REYNOLD, 1994; KIBBE, 2000; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 29).

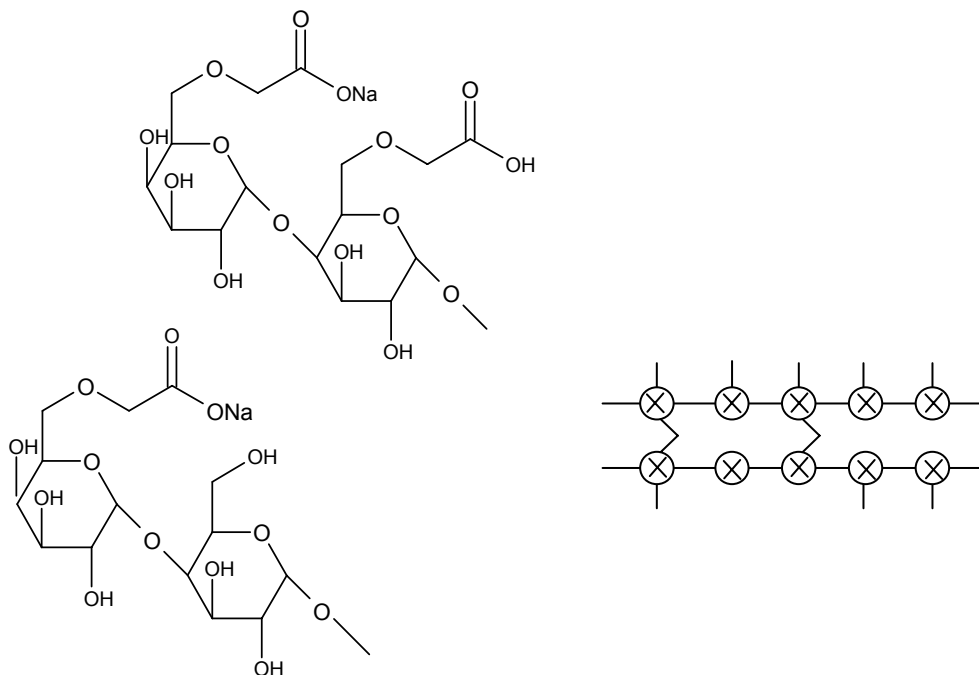


Figura 4. Representação esquemática da estrutura química da croscarmelose sódica.

A crospovidona (Figura 5) é um homopolímero sintético de N-vinil-2-pirrolidona de ligação cruzada, onde o monômero é polimerizado, em solução,

através de um catalisador, obtendo uma polivinilpirrolidona insolúvel. É usada como desintegrantes em comprimidos, granulados e cápsulas (REYNOLD, 1994; KIBBE, 2000; BASF, 2001; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 29).

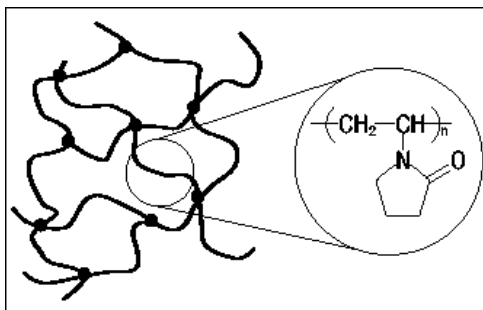


Figura 5. Estrutura química da crospovidona.

O dióxido de silício coloidal, também conhecida por sílica altamente dispersa possui tamanho de partícula de, aproximadamente, 15 nm. Seu pequeno tamanho de partícula e grande área de superfície específica agregam uma desejável característica de fluxo, a qual é explorada para melhorar a fluxibilidade de pós em vários processos. É utilizado como adsorvente e lubrificante em comprimidos e cápsulas (REYNOLD, 1994; KIBBE, 2000; HOEPFNER, 2002; USP 29).

O estearato de magnésio (Figura 6) de uso farmacêutico constitui-se de uma mistura de ácidos orgânicos sólidos e possui, principalmente, proporções variáveis de estearato e palmitato de magnésio. É utilizado na produção farmacêutica como lubrificante e antiaderente em comprimidos e cápsulas (REYNOLD, 1994; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 29).

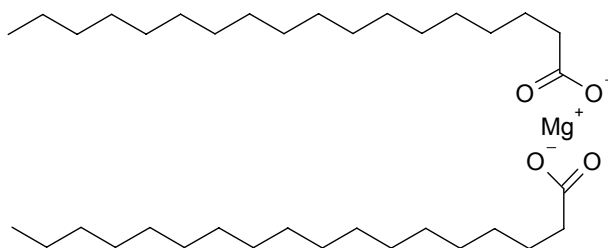


Figura 6. Estrutura química do estearato de magnésio.

O Eudragit® E100 (Figura 7) é um polímero catiônico à base de dimetil-aminoetilmetacrilato e outros ésteres neutros do ácido metacrílico. É utilizado como

formador de filme em revestimento de comprimidos (KIBBE, 2000; HOEPFNER *et al.*, 2002; USP 29). De Souza (2004) utilizou o Eudragit® E100 como matriz de comprimidos.

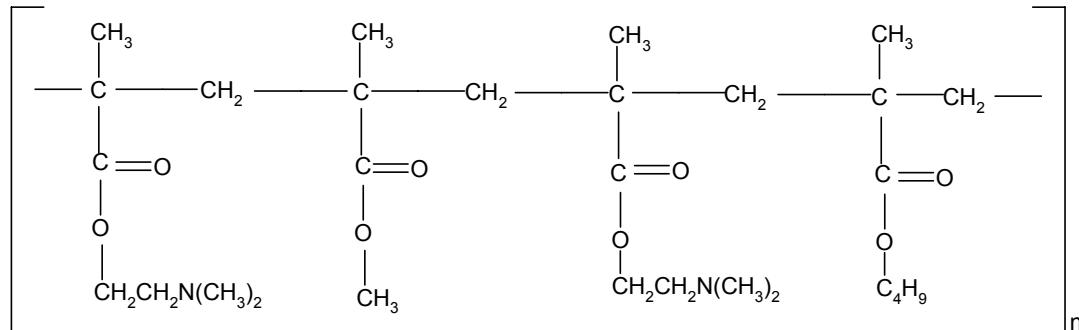


Figura 7. Estrutura química do Eudragit® E100.

### 3.3 Métodos Termoanalíticos

O termo análise térmica abrange um grupo de técnicas na qual uma propriedade física da substância é medida em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de aquecimento ou de resfriamento (BROWN, 1988, HATAKEYAMA e QUINN, 1999; GIOLITO e IONASHIRO, 2005).

A análise térmica diferencial (DTA) é a técnica de análise térmica mais usada e a mais simples. A diferença de temperatura entre a amostra e o material referência é medida em função da temperatura ou do tempo, enquanto ambos são submetidos a um mesmo programa de temperatura controlada. Se a amostra passa por uma mudança de fase, energia é absorvida ou emitida e a diferença de temperatura ( $\Delta T$ ) entre ambos é detectada (BROWN, 1988; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; FIESE e HAGEN, 2001; WELLS, 2002; IONASHIRO e GIOLITO, 2005).

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise térmica na qual se mede a diferença de energia fornecida à amostra e a um material referência, em função da temperatura, enquanto a substância e o material são submetidos a uma programação controlada de temperatura. Basicamente, existem dois tipos de DSC: compensação de potência e fluxo de calor. Suas diferenças estão



baseadas em distintas conformações das suas células de aquecimento e na forma como é detectada a variação de calor entre a amostra e a referência (BROWN, 1988; WELLS, 1988; IONASHIRO e GIOLITO, 2005).

A DSC é uma ferramenta útil em estudos de pré-formulação entre fármaco e adjuvantes, pois ajuda a prever o acontecimento de interações entre os componentes da formulação. Mas seu uso não é recomendado como uma técnica única e isolada, devendo ser associada a métodos não-térmicos (BROWN, 1988; WELLS, 1988; WADKE *et al.*, 1990; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; GIRON, 2002; WELLS, 2002).

Na ausência de qualquer interação, a curva de aquecimento das misturas mostra parâmetros correspondentes a de seus componentes individuais. Em misturas onde ocorre interação na curva de aquecimento há aparecimento ou desaparecimento de um ou mais picos (WADKE *et al.*, 1990).

Os eventos térmicos observados podem possuir características endotérmicas e exotérmicas. Exemplos de processos endotérmicos, ou seja, que absorvem calor, abrangem fusão, ebulição, sublimação, vaporização, dessolvatação e transições sólido-sólido. A cristalização e a degradação química são, normalmente, processos exotérmicos. As medições quantitativas destes processos têm aplicações em estudos de pré-formulação, incluindo a determinação do grau de pureza, polimorfismo, solvatação, degradação de substâncias isoladas e compatibilidade em misturas (FIESE e HAGEN, 2001).

A análise termogravimétrica (TGA) mede as alterações da massa da amostra em função do tempo (isotérmica) ou da temperatura, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (HATAKEYAMA e QUINN, 1999; FIESE e HAGEN, 2001; IONASHIRO e GIOLITO, 2005). Nem todos os eventos térmicos acontecem com perda de massa, como por exemplo, fusão, cristalização e transição vítrea, mas há outros eventos importantes, como a desorção, absorção, sublimação, vaporização, oxidação, redução e decomposição, que podem ser detectados por este método. A TGA tem sido usada para caracterizar a decomposição e a estabilidade térmica de materiais sob uma variedade de

condições e para examinar a cinética de processos físico-químicos (HATAKEYAMA e QUINN, 1999; FIESE e HAGEN, 2001).

Estas técnicas são fundamentais para medidas de temperatura, de entalpia, da capacidade calorífica, da umidade, do grau de solvatação, para determinação da pureza, da cristalinidade, da transição vítrea, do rearranjo molecular, de polimorfismo, de diagrama de fase, das transições térmicas de líquido-vapor, sólido-vapor e gel-sol (BROWN, 1988; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; FIESE e HAGEN, 2001). As técnicas de análise térmica são úteis para a caracterização física e química de substâncias puras bem como de misturas (MILLER e YORK, 1985; BROWN, 1988; HATAKEYAMA e QUINN, 1999, COSTA *et al.*, 2002, PRALHAD e RAJENDRAKUMAR, 2004; COSTA, 2005), medidas de entalpia de relaxação (SHAMBLIN e ZOGRAFI, 1998), caracterização de complexo de inclusão (PRALHAD e RAJENDRAKUMAR, 2004), interação sólido-sólido fármaco-adjuvante (LIN e PERNG, 1993; MURA *et al.*, 1998; MACÊDO *et al.*, 2001; MATOS *et al.*, 2001; MACÊDO *et al.*, 2002) ou fármaco-fármaco (ŽALAC *et al.*, 1999), estudo de cinética (RODANTE *et al.*, 2001), estabilidade (FALLAVENA e SCHAPOVAL, 1999), entre outras aplicações. As amostras podem ser estudadas numa ampla variação de temperatura. Qualquer forma física da amostra (sólida, líquida ou gel) pode ser analisada usando uma variedade de recipientes, sendo requerida uma pequena quantidade de amostra (0,1 µg a 10 mg). A atmosfera em contato com a amostra pode ser dinâmica ou estática, utilizando um gás inerte como, por exemplo, o nitrogênio. O tempo necessário para completar um experimento varia de minutos a horas (HATAKEYAMA e QUINN, 1999).

Muitos eventos térmicos acontecem somente em elevadas temperaturas. Esta condição altamente estressante pode forçar uma reação a ocorrer, que, no entanto, não se desenvolveria em baixas temperaturas. Se uma interação é indicada, isto não se traduz, necessariamente, em incompatibilidade (WADKE *et al.*, 1990).

Além da temperatura *onset* ( $T_{onset}$ ) e aparecimento ou desaparecimento de eventos térmicos, a variação da entalpia também é utilizada como parâmetro de verificação de interação. A literatura relata que a variação da entalpia é indicativa de interação (BROWN, 1988; BOTHA e LÖTTER, 1990; WELLS, 2002), porém, não é clara nas especificações. Os autores, de uma forma geral, em seus artigos não

discutem em função da entalpia, apenas da  $T_{onset}$  ou temperatura máxima ( $T_{max}$ ). Não há critérios de avaliação da variação na entalpia, assim, cada autor usa do bom senso na escolha de seus parâmetros fixados de aceitação.

Os dados podem ser influenciados por parâmetros experimentais, como dimensão e massa da amostra, empacotamento, velocidade de aquecimento e de resfriamento, natureza e composição da atmosfera, história térmica e mecânica da amostra, entre outros (BROWN, 1988; HAINES, 1995; CLAS, 1999; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; FIESE e HAGEN, 2001).

Para a investigação de interação entre fármaco e adjuvantes, misturas físicas binárias na proporção 1:1 (m/m) dos componentes podem ser empregadas, a fim de maximizar a probabilidade de uma interação. Estas misturas podem ser examinadas sob nitrogênio para eliminar efeito oxidativo e pirolítico (WELLS, 2002).

Por DSC, um evento endotérmico de fusão com um pico fino pode indicar uma pureza elevada, enquanto que, uma endoterma larga, assimétrica, sugere a presença de impurezas ou a ocorrência de mais do que um processo térmico (FIESE e HAGEN, 2001). A presença de traços de impurezas alarga a variação de fusão devido aos micro-eutéticos formados (WELLS, 1988).

Assim, quando duas substâncias são misturadas, a pureza de cada uma é reduzida e, geralmente, ocorre um abaixamento do ponto de fusão e exibem picos menos definidos na curva de aquecimento. Se a interação sólido-sólido é extremamente fraca ou não existente, a redução do ponto de fusão não é usualmente considerada. Por outro lado, qualquer alargamento no pico de fusão significa ocorrência de uma forte interação sólido-sólido. Interações químicas são denotadas pelo aparecimento de novos picos ou onde há um grosseiro alargamento ou alongamento do pico correspondente a uma mudança exotérmica ou endotérmica (BOTHA e LÖTTER, 1990a; WADKE *et al.*, 1990; WELLS, 2002).

Quando uma substância isolada é aquecida em uma atmosfera inerte, resulta no aumento no movimento molecular, atômico ou iônico, que pode conduzir a mudanças na estrutura do cristal, sinterização, fusão ou sublimação. Se as forças intramoleculares são mais fracas que as forças intermoleculares a substância pode decompor, formando novos fragmentos moleculares, voláteis ou não. Mas quando

uma mistura de substâncias sólidas é aquecida há maior possibilidade de interação e uma nova fase, como solução sólida ou mistura eutética, ou formação de novos compostos pode ser observada. Estas mudanças são sempre acompanhadas por mudanças na entalpia e, às vezes, também por mudanças de massa (BROWN, 1988).

Uma das vantagens da análise térmica no estudo de estabilidade térmica é a obtenção mais rápida de dados (RODANTE *et al.*, 2001). Embora esta técnica não substitua completamente os estudos de estabilidade clássicos, os quais exigem longo tempo de observação, pode fornecer um alerta dos problemas de compatibilidade e indicar a direção mais favorável para o sucesso da formulação (RODANTE *et al.*, 2001).

#### *Equipamentos de termoanálise*

A diversidade de técnicas provém da variedade de propriedades físicas, como por exemplo, das temperaturas, entalpia, propriedades mecânicas, magnéticas, entre outras, que podem ser medidas e a gama de transdutores que podem ser usados para converter estas propriedades em sinal elétrico (BROWN, 1988). Assim, os métodos termoanalíticos são muito mais amplos do que as três técnicas citadas anteriormente (DTA, DSC e TGA), porém, são os mais usados em estudos de pré-formulação.

Os tipos de medidas que podem ser feitos nestes métodos envolvem ou os valores absolutos da propriedade da amostra que possam ser registrados, ou a diferença nas suas propriedades, quando se compara a amostra e o material de referência (BROWN, 1988).

A sensibilidade dos instrumentos é diferente e, portanto, a velocidade de aquecimento e a massa da amostra são fatores que devem ser considerados quando se comparam resultados de diferentes origens (BROWN, 1988).

A calibração destes equipamentos geralmente é feita através da fusão de um metal puro, como o índio. O ponto de fusão do padrão é usado, ao mesmo tempo, para checar a temperatura de calibração do instrumento (BROWN, 1988).

Limitações destas técnicas podem ser contornadas com técnicas adicionais, como difração de raios-X e muitos tipos de métodos espectroscópicos, os quais têm sido usados para confirmar interpretações sugeridas das características registradas pela análise térmica (BROWN, 1988; WELLS, 2002).

Considerações importantes sobre análise térmica, ressaltando nomenclatura, desenvolvimento, influência de fatores nos resultados e aplicações em diferentes áreas do conhecimento estão descritos, com mais detalhes, em artigo de revisão (VELÁSQUEZ ARMIJO *et al.*, 2004).

### **3.4 Interações fármaco-adjuvantes**

As interações entre fármacos e adjuvantes podem ser desejadas ou não (FLORENCE e ATWOOD, 1998; BRANDÃO e PETROVICK, 2005). Por exemplo, a interação de alcalóides com resinas de troca iônica pode ser considerada desejada quando se almeja uma liberação modificada, mas negativa quando se objetiva uma cedência imediata.

Uma interação no estado sólido pode resultar da formação de solução sólida com miscibilidade parcial ou total, da formação de complexo ou de reações químicas (GIRON, 2002).

Uma incompatibilidade é caracterizada pela formação de produto instável, responsável por modificações negativas no efeito da atividade do fármaco, pelo aumento na toxicidade ou por mudanças na estabilidade do fármaco (FLORENCE e ATWOOD, 1998; GIRON, 2002).

Um dos caminhos pelos quais os adjuvantes, em forma sólida, podem afetar a degradação de fármacos é pelo aumento da umidade contida na preparação. Toda formulação sólida possui alguma umidade residual advinda do adjuvante e/ou do fármaco. Esta ação residual pode, no entanto, atuar como um vetor para reações químicas entre o fármaco e o adjuvante. A força de ligação e o contato do fármaco com a película de água absorvida têm, portanto, um efeito sobre a estabilidade (WELLS, 1988; FLORENCE e ATWOOD, 1998).

Em condições atmosféricas normais, a superfície de materiais polares pode adsorver água, podendo adquirir uma camada multimolecular. A espessura da camada de sorção depende da polaridade da superfície e da umidade da atmosfera, podendo causar uma troca relativamente freqüente de moléculas de água da superfície da partícula com as da atmosfera. As moléculas de água são ligadas à superfície e entre si por ligações de hidrogênio. Mas a camada da superfície não tem as propriedades de um líquido. O grupo polar nesta face tem alta flexibilidade, que aumenta com a espessura da camada de sorção. Partículas secas, sem camada de água sorvida, permitem somente poucas interações interparticulares moleculares. Para formar uma interação molecular, uma curta distância interatômica e certo arranjo estérico entre o respectivo grupo funcional são requeridos (FÜHRER, 1996).

Normalmente, as reações no estado sólido são mais lentas e mais difíceis de interpretar do que as reações no estado líquido devido ao reduzido número de pontos de contato entre as moléculas e à ocorrência de reações em várias fases (FIESE e HAGEN, 2001).

Muitas técnicas são usadas para o estudo de interações, mas os métodos termoanalíticos têm sido os de escolha, devido à avaliação rápida de possíveis interações entre compostos da formulação, visualizadas pelo aparecimento, mudança ou desaparecimento de transições térmicas e/ou variação na entalpia correspondente. Estas observações podem prever a existência de interações físicas e/ou químicas entre componentes da formulação e, portanto, se aplicam à seleção de adjuvantes com adequada compatibilidade (BOTHA e LÖTTER, 1990a; WELLS, 2002).

Estudos de pré-formulação, adequadamente realizados, representam uma contribuição significativa para identificar que não existem impedimentos significativos ao desenvolvimento da formulação, direcionando a um caminho lógico para o desenvolvimento farmacotécnico (WELLS, 1988).

Há muitos estudos que avaliaram a interação entre fármacos de origem sintética e adjuvantes utilizando métodos termoanalíticos (BOTHA e LÖTTER, 1990a; BOTHA e LÖTTER, 1990b; MURA *et al.*, 1995; PYRAMIDES *et al.*, 1995; BALESTRIERI *et al.*, 1996; LOVRECICH *et al.*, 1996; MURA *et al.*, 1998; ŽALAC *et*

*al.*, 1999; BROWN *et al.*, 1999; MATOS *et al.*, 2001; BRUNI *et al.*, 2002; MACÊDO *et al.*, 2002; SOUZA *et al.*, 2002; VELÁSQUEZ ARMIJO, 2003).

Não é possível pré-determinar interações pois estas dependem muito das características da substância e não somente da sua estrutura química. Por exemplo, o estearato de magnésio demonstrou interação por DSC com o naproxeno (BOTHÁ e LÖTTER, 1990a) e com proclorperazina (BROWN *et al.*, 1999), destes apenas o naproxeno apresenta grupamento carboxílico. Então esta interação poderia ser atribuída ao cloro presente na estrutura da proclorperazina, mas a hidroclorotiazida (MACÊDO *et al.*, 2001) também contém cloro em sua estrutura, porém não demonstrou interação com aquele adjuvante. No entanto, há interações estabelecidas na literatura, como a complexação da crospovidona com compostos aromáticos hidroxilados, como fenóis, e com grupos carboxílicos (BASF, 2001), isto provavelmente justifique a interação demonstrada por DSC para o naproxeno (BOTHÁ e LÖTTER, 1990a) e para o cetoprofeno (MURA *et al.*, 1995) com a crospovidona, já que ambos os fármacos apresentam ácido carboxílico e grupamentos aromáticos em sua estrutura química.

Na Tabela 1 encontram-se alguns exemplos dos estudos de interação fármaco-adjuvantes utilizando métodos termoanalíticos, principalmente DSC. O sinal positivo (+) descrito na tabela engloba as interações onde houve deslocamentos do pico de fusão do fármaco para menores temperaturas, diminuição, alargamento, aparecimento ou desaparecimento de eventos térmicos nas curvas de DSC. E o sinal negativo (-) corresponde aos ensaios onde não se observou interação.

Tabela 1. Alguns exemplos de estudos de interação entre fármaco e adjuvantes.

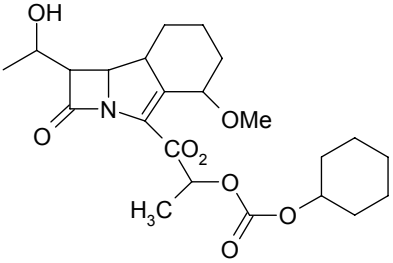
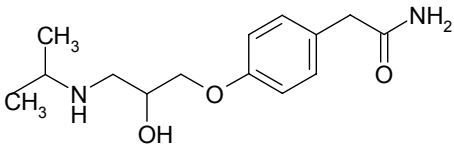
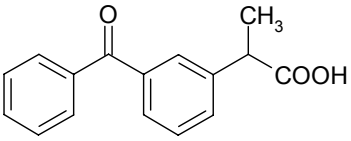
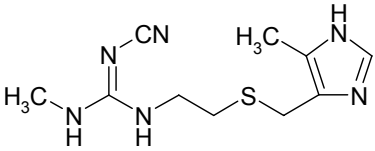
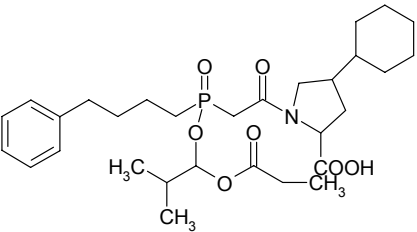
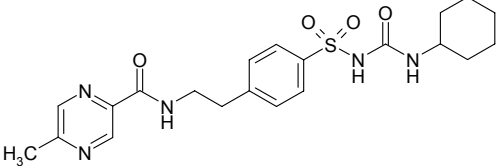
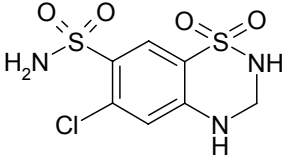
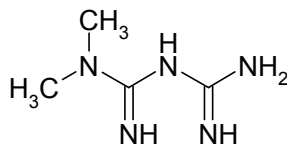
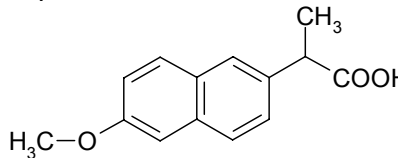
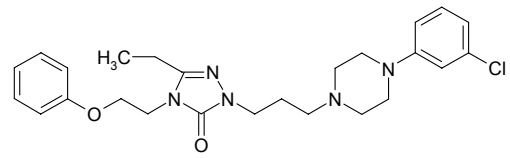
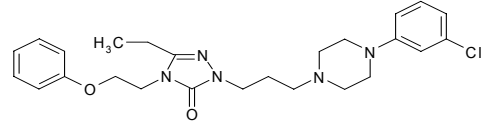
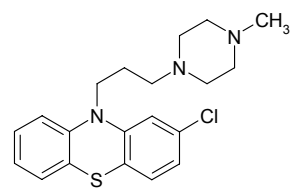
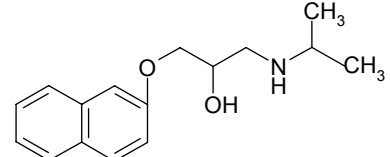
Fármaco	Interação	Referência
antibiótico $\beta$ -lactâmico tricíclico GV 118819x 	(-): PVP, ESTMg, $\alpha$ -lactose	BRUNI <i>et al.</i> (2002)
atenolol 	(-): CMC, AGS, ESTMg, PVP	PYRAMIDES <i>et al.</i> (1995)
cetoprofeno 	(-): amido de milho, goma arábica, Avicel®, Natrosol®, Metocel®, Veegum®, DioSC, glucose, lactose, manitol, sorbitol (+): CROS, PVP, PEG 6000, ác. palmítico, ác. esteárico, álcool estearílico, ESTMg	MURA <i>et al.</i> (1995)
cimetidina 	(-): PVP k30, Explocel®, ESTMg, DioSC, CMC	SOUZA <i>et al.</i> (2002)
fosinopril 	(+): ESTMg, lactose	BALESTRIERI <i>et al.</i> (1996)
glipizida 	(-): CMC, NaCl, DioSC, talco, acetato de celulose, HPMC, (+): lactose, manitol, ESTMg, PVP, meglumina, tampão tris, PEG 4000	VERMA e GARG (2005)
hidroclorotiazida 	(-): Explocel®, amido, PVP, ESTMg, talco, CMC (+): lactose	MACÊDO <i>et al.</i> (2001)



Tabela 1. continuação.

Fármaco	Interação	Referência
metformina 	(-): PEG 4000, PVP (+): manitol, amido	MATOS <i>et al.</i> (2001)
naproxeno 	(-): amido de milho, amido diretamente compressível, CCS, AGS, CMC, celulose microfina, óleo hidrogenado de semente de algodão (+): ác. esteárico, estearato de gliceril palmitato, CROS, PVP, ESTMg, Emcompress®	BOTHA e LÖTTER (1999a)
nefazodona 	(-): ESTMg (+): lactose	BALESTRIERI <i>et al.</i> (1996)
picotamida 	(-): ESTMg, manitol, glucose, lactose (+): ác. palmítico, sorbitol, ác. esteárico, álcool estearílico, PEG 20000	MURA <i>et al.</i> (1998)
proclorperazina 	(-): Lubritab®, Emcocol®, Avicel® PH 101 e 102, metilcelulose A15LV, -E4M, 0ES, -ESLV, -K4M, -K4MCR (+): Emdex®, amido 1500, metilcelulose ESOLV, -ESM, -E10M, CR, -K15MCR, -K100LVCR, -K100MCR, Ac-disol®, ESTMg, Encompress®, Explotab®, Primojel®, lactose, Ludipress®, larilsulfato de sódio, ác. esteárico	BROWN <i>et al.</i> (1999)
propranolol 	(-): lactose	MACÊDO <i>et al.</i> (2002)

(+) = deslocamentos do pico de fusão do fármaco para menores temperaturas, diminuição, alargamento, aparecimento ou desaparecimento de eventos térmicos nas curvas de DSC. (-) = não se observou alteração nas curvas de aquecimento

AGS = amidoglicolato de sódio, CCS = croscarmelose sódica, CMC = celulose microcristalina, CROS = crosprovidona, DioSC = dióxido de silício coloidal, ESTMg = estearato de magnésio

Também na área de produtos derivados ou isolados de plantas medicinais encontram-se relatos de estudos de interação fármaco-adjuvantes.

Medeiros e colaboradores (2002) efetuaram estudos termoanalíticos de extratos secos de *Albizia inopinata* com  $\beta$ -ciclodextrina e dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) como estabilizantes na preparação de extratos secos por liofilização. Constataram que a ciclodextrina conferiu maior estabilidade química ao produto.

O extrato de *Hypericum perforatum* foi estudado por Kopelman e Augsburger (2002) através de misturas binárias com adjuvantes comumente utilizados em formas farmacêuticas sólidas, submetidos a diferentes condições de temperatura e umidade. A compatibilidade do extrato com os adjuvantes foi verificada através de doseamento por CLAE, quantificando nove marcadores fitoquímicos da espécie. A lactose anidra, o fosfato de sódio dibásico, o óleo vegetal hidrogenado, a croscarmelose sódica, o ácido maleico e o ácido ascórbico:ácido cítrico (10:1) não foram adequados para formulação, por apresentarem interação representada através da diminuição dos constituintes fitoquímicos.

### 3.5 Grau de ordenação do estado sólido

Partículas primárias ou pequenos aglomerados podem ordenar-se de forma livre (pós) ou de forma compactada (comprimidos, por exemplo). O comportamento destes estados influencia as interações entre as moléculas e as partículas, propiciando maior ou menor velocidade e/ou intensidade de acontecimentos de fenômenos químicos e ou físicos.

Um pó pode ser descrito como um caso especial de sistema disperso sólido em gás, onde as partículas sólidas permanecem em contato entre si, devido à gravidade e à interação interparticular (FÜHRER, 1996). Estas partículas podem possuir cargas elétricas de intensidade e qualidade dependentes de sua composição química e das particularidades existentes na interface sólido-gás, que são independentes da sua composição química.

A atração interparticular pode influenciar no fluxo e na compatibilidade de pós. As forças interparticulares que produzem estas atrações são funções da natureza das partículas e das distâncias interparticulares (FÜHRER, 1996).

A aplicação de uma força externa sobre as partículas de um pó ou de outro sistema particulado sólido resulta na transferência de forças através dos pontos de contato interparticulares, promovendo uma deformação no material (SOARES e PETROVICK, 1999).

Como conseqüência da compressão de pós, superfícies de partículas são aproximadas, intensificando as atrações interparticulares e conduzindo à formação de ligações (NYSTRÖM e KAREHILL, 1996).

Forças eletrostáticas crescem durante a movimentação das partículas, como na mistura e na compactação devido a mudanças triboeletrostáticas, que é a transferência de cargas entre as partículas, dadas pela colisão entre elas. Estas forças são neutralizadas com o tempo pelo descarregamento eletrostático (NYSTRÖM e KAREHILL, 1996).

A redução de volume é um processo endotérmico e normalmente aumenta a área de superfície da partícula que é capaz de estabelecer atrações interparticulares. Contudo, a formação de ligações é um processo exotérmico, liberando energia (NYSTRÖM e KAREHILL, 1996).

Roux e colaboradores (2002) estudaram o efeito da pressão de compactação sobre a forma polimórfica B da famotidina, a pressão mínima utilizada no estudo foi de 200 MPa e a máxima de 1000 MPa. Amostras submetidas à menor pressão apresentaram um aumento em sua temperatura de fusão, quando analisadas por DSC. A maior pressão causa algumas diferenças em comparação com as mais baixas, como o aparecimento de uma endoterma. Os autores demonstraram que a forma polimórfica B pode ser completamente convertida em outra forma, que não foi identificada, com diferentes temperaturas de transição. A mesma transformação da forma B foi encontrada por Német e colaboradores (2005). Contudo, os resultados de DSC indicaram que a forma B transforma-se na forma A, por indução térmica.

Velásquez-Armijo (2003) em estudo empregando métodos térmicos e não-térmicos, para avaliação do comportamento da isoniazida com adjuvantes, aplicou pressão de 127 MPa (corresponde à força de 10 kN) para a obtenção de compactos. De uma forma geral, os resultados destas avaliações não mostraram qualquer alteração no comportamento observado anteriormente para as misturas físicas no estado livre de ordenação.

Kuny e Leuenberger (2003) avaliaram o comportamento da enzima  $\beta$ -galactosidase, na forma de pó, submetida a diferentes pressões de compactação, que variaram de 40 a 1194 MPa (forças variam de 2 a 60 kN). A atividade enzimática foi perdida conforme a pressão de compactação foi aumentada, porém, de forma não-linear.

No Programa de Pós-Graduação a DSC tem sido empregada em várias pesquisas.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, empregando produtos derivados de plantas medicinais que contenham o ácido gálico como marcador tecnológico, foi executado por pesquisadores do Laboratório de Desenvolvimento Galênico, desta Instituição. Couto (2000) e De Souza (2004) avaliaram quais os adjuvantes mais adequados para a produção de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* e formas farmacêuticas sólidas derivadas. Soares (2002) ocupou-se com o desenvolvimento de produtos advindos de extratos de *Maytenus ilicifolia*, que contêm grandes quantidades de taninos. Estudos da influência da força de compactação sobre as propriedades de granulados e comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão foram desenvolvidos por Soares (2002) e De Souza (2004), nos quais as forças de compressão variaram de 1,2 a 22 kN, correspondendo às pressões de aproximadamente 20 a 280 MPa.



## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

---



## 4.1 Materiais

### 4.1.1 Matérias-primas

Como amostra para os experimentos foi utilizado ácido gálico pró-análise (Nuclear, lote 03091657) e, como substância de comparação, ácido gálico (R. Ph. Eur., Merck, lote K18362930).

#### *Adjuvantes Tecnológicos*

Os adjuvantes possuíam grau farmacopéico.

- amidoglicolato de sódio (Explosol® , Blanver, lote 19201/97)\*;
- celulose microcristalina (Microcel® MC 101, Blanver, lote 11249)\*;
- crospovidona (Kollidon® CL-M, Basf, lote 63-9129)\*;
- croscarmelose sódica (Explocel® , Blanver, lote 18010/97)\*;
- dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200, Degussa, lote C22 111 II);
- estearato de magnésio (doado pela Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde / Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul – FEPPS/SS/RS, lote 703/02);
- polimetacrilato (Eudragit® E 100, Rohm Pharma, lote 8300901129)\*.

### 4.1.2 Reagentes e soluções

Todos os reagentes apresentaram qualidade pró-análise, exceto quando especificado diferentemente.

- acetona;
- acetronitrila (grau CLAE);
- ácido clorídrico;

---

\*Gentilmente oferecidas pelos fabricantes.



- ácido fosfórico (grau CLAE);
- água permeada (Milli – Q Plus, Millipore);
- álcool isopropílico;
- brometo de potássio (Uvasol® Merck);
- cloreto de zinco;
- fosfato de sódio SR (F. Bras. IV);
- hidróxido de amônio R (F. Bras. IV);
- índio;
- iodeto de potássio;
- iodo;
- iodo 0,1 M (USP 29);
- iodo 0,005 M (B.P., 1988);
- solução azul de metileno (USP 29);
- solução de amido SI (USP 29);
- solução tampão acetato pH 4,0 (F. Bras. IV);
- solução tampão fosfato pH 7,0 (F. Bras. IV);
- zinco.

#### **4.1.3 Equipamentos e utensílios**

- Aparelho de determinação de ponto de fusão Reichert, do tipo Kofler, dotado de microscópio e sistema de bloco de aquecimento;
- Balança analítica Mettler Toledo AB204;

- Calorímetro exploratório diferencial por fluxo de calor Shimadzu DSC 60, dotado de controlador de fluxo para gás de purga (nitrogênio) e software de controle e avaliação TA-60 versão 2.0;
- Coluna RP-18 (250 x 4 mm d. i., diâmetro de partícula 5 µm (Merck));
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu (LC – 10 AD) equipado com controlador de gradiente (FCV – 10 AL), injetor automático (SIL – 10 A) e detector de UV/VIS (SPD – 10 A) controlado por programa computacional (CLASS LC – 10);
- Espectrofotômetro de infravermelho Shimadzu DR-8001, com transformações de Fourier, Infrared FTIR-8101, dotado de feixe laser de He-Ne a 633 nm (0,5 mW) e prensa hidráulica Perkin Elmer (número de série 264);
- Gral de porcelana, gral e pistilo de ágata;
- Liofilizador Modulyo® 4k (Edwards);
- Máquina universal de ensaios (ATS, modelo 1105), provida de célula de deformação em “S” e dotada de sistema transdutor de sinal (ATS, modelo 1105C);
- Membrana hidrofílica HVLPO4700 (0,45 µm de poro x 47 mm de diâmetro, Millipore); membrana hidrofílica HVLPO1300 (0,45 µm de poro x 13 mm de diâmetro, Millipore);
- Microscópio eletrônico de varredura Jeol modelo JSM 6060;
- Moinho de bolas Marconi MA 500\*;
- Papel indicador de pH na faixa 0-14 pH (Merck) fitas de pH (Macherey-Nagel);
- Peagômetro Labor pH Meter Serie 500;
- Porta-amostra de alumínio para DSC, C 201-52943, com capacidade de 50 µl;
- Pré-coluna Shimadzu, 10 x 4 mm de diâmetro interno, empacotada com Bondapak C18 125 Å (Waters);
- Seladora Shimadzu SSC-30, para fechamento de porta-amostra de DSC;

---

\* Disponibilizado pela Profa Dr. Angélica Garcia Couto (UNIVALI – SC).

- Sistema de tratamento de água (Milli-Q Plus Millipore);
- Termobalança Shimadzu TGA-50, com porta-amostra de platina e programa de controle e avaliação TA-50 (disponibilizado pelo Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá – PR).

## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Caracterização do ácido gálico

4.2.1.1 *Ensaio de pureza* - através da cromatografia líquida de alta eficiência avaliou-se o grau de pureza do ácido gálico amostra (AGA), procedendo-se a comparação com ácido gálico substância química comparativa (AGC), para o qual foi construída uma curva de calibração.

O método desenvolvido baseou-se no protocolo estabelecido por De Souza e colaboradores (2002). Como fase móvel A empregou-se ácido fosfórico 1 % (m/m) e como fase móvel B, mistura de acetonitrila:ácido fosfórico 1 % (m/m), na proporção de 50:50 (v/v). O sistema gradiente linear foi de 2 - 24 % de B em 7 min, 24 - 40 % de B em 5 min. O fluxo foi de 0,6 ml/min com volume de injeção de 20 µl e detecção em comprimento de onda de 275 nm. A comparação dos picos obtidos foi feita quanto ao tempo de retenção, área dos picos, número de pratos teóricos e à presença de outros picos que caracterizassem impurezas.

#### *Curva de calibração do ácido gálico (AGC e AGA) (DE SOUZA, 2004)*

Quantidades de 10,0 mg de ácido gálico substância comparativa e amostra, exatamente pesadas, foram dissolvidas em 100,0 ml de água destilada. Alíquotas de 10,0 ml destas soluções foram transferidas para balão volumétrico de 100 ml e os volumes completados com água (Milli-Q). Alíquotas de 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 e 10,0 ml destas diluições foram transferidas para balões volumétricos de 25 ml e seus volumes foram completados com acetonitrila:água (20:80 v/v) de modo a resultarem em concentrações finais de 0,2; 0,8; 1,6; 2,4; 3,2 e 4,0 µg/ml de ácido gálico. As amostras foram filtradas por membrana de 0,45 µm antes da injeção. Cada concentração foi analisada em triplicata. Os resultados da avaliação da curva foram

comparados com os apresentados por De Souza (2004). Análises estatísticas para a comparação entre os cromatogramas foram realizadas, através da análise da curva e cálculo da equação da reta.

#### *4.2.1.2 Determinação da perda por dessecação (F.Bras. IV)*

Foram pesados cerca de 500 mg de ácido gálico amostra e colocados, de forma homogênea, em pesa-filtro previamente dessecado, durante 30 min, à temperatura de 105 °C, em estufa. Após 2 h de secagem, a amostra contida no pesa-filtro foi resfriada à temperatura ambiente em dessecador e seu peso foi determinado. A amostra foi novamente levada à estufa e aquecida durante 1 h. Novamente resfriou-se à temperatura ambiente e pesou-se. Este procedimento foi repetido até obtenção de peso constante.

O resultado obtido foi expresso em porcentagem de perda de massa, calculado pela média aritmética de três determinações.

#### *4.2.1.3 Determinação do pH*

Preparou-se uma solução de ácido gálico em água (15 g/l) e fez-se a determinação do pH, conforme Polewski e colaboradores (2002), devendo apresentar valores de pH igual a 2. Efetuou-se calibração prévia do peagômetro com soluções de pH 4,0 e 7,0 e após procedeu-se a leitura do pH das amostras, com compensação da temperatura.

#### *4.2.1.4 Preparação das amostras liofilizadas*

A solução obtida no item 4.2.1.3 foi dividida em três partes. Duas delas foram levadas a pH 5 e 9, com hidróxido de sódio 0,1 N. Em seguida todas as amostras foram congeladas, liofilizadas e nominadas conforme a leitura do pH.

Os frascos liofilizados ficaram ao abrigo da luz durante todo o processo de secagem.

## 4.2.2 Caracterização dos adjuvantes tecnológicos

### 4.2.2.1 Identificação dos adjuvantes tecnológicos

#### *Amidoglicolato de sódio*

Foram pesados exatamente cerca de 10 mg de amidoglicolato de sódio e dispersos em 7 ml de água destilada, adicionou-se 0,2 ml de iodo 0,005 M. Uma solução de coloração azul deve ser produzida (BP, 1988).

#### *Celulose microcristalina*

Foram pesados exatamente cerca de 20 g de cloreto de zinco e 6,5 g de iodeto de potássio e dissolvidos em 10,5 ml de água. Foram adicionados 0,5 g de iodo à solução, a qual foi mantida sob agitação por 15 min. A cerca de 10 mg de celulose microcristalina, colocados em vidro de relógio, foram adicionados 2 ml da solução de cloreto de zinco iodado. A fase líquida deve apresentar coloração azul-violeta (USP 29).

#### *Croscarmelose sódica*

Cerca de 1 g da amostra, exatamente pesado, foi dissolvido em 100 ml de solução aquosa de azul de metileno e deixado sedimentar. A croscarmelose sódica deve absorver o azul de metileno resultando num sobrenadante incolor com a formação de um sedimento fibroso de cor azul (USP 29).

#### *Crospovidona*

Suspendeu-se exatamente cerca de 1 g da amostra em 10 ml de água. À suspensão foi adicionada 0,1 ml de iodo 0,1 M, agitando-se por 30 s. Após a adição de 1 ml de solução de amido SI e agitação, a fase líquida não deve desenvolver coloração azul (USP 29).

#### *Estearato de magnésio*

Cerca de 4 g de amostra foram adicionadas de 25 ml de água e 5 ml de ácido clorídrico até ocorrência da separação do ácido esteárico na superfície. A mistura foi

aquecida até fervura e, após resfriamento à temperatura ambiente, realizaram-se as seguintes provas de identificação:

Prova A: alíquotas de 5 ml do líquido aquoso foram alcalinizadas com hidróxido de amônio R. A verificação da alcalinidade foi realizada com fita de pH. Em seguida, foram adicionados 2 ml de fosfato de sódio SR. A formação de precipitado branco é avaliada como resposta positiva ao teste.

Prova B: o ácido esteárico sobrenadante foi separado por decantação e lavado com água e deixado dessecar por 20 min. Após a secagem, o ponto de fusão do ácido esteárico foi determinado, devendo corresponder a 54 °C (F. Bras. IV).

#### *Polimetacrilato*

Em erlenmeyer com tampa foram pesados exatamente, cerca de, 12,5 g de Eudragit® E100, 52,5 g de álcool isopropílico e 35 g de acetona. A mistura foi mantida sob agitação com barra magnética até completa dissolução do polímero. Pipetaram-se 3 ml desta solução para vidro relógio e deixando-se evaporar o solvente. Deve se formar um filme transparente (USP 29).

#### *4.2.2.2 Determinação da perda por dessecação (F. Bras. IV)*

Procedeu-se como descrito em 4.2.1.2 (p. 41), empregando-se 500 mg, exatamente pesados, de cada amostra de adjuvante.

#### *4.2.2.3 Determinação do pH*

A determinação do pH seguiu a monografia específica de cada um dos adjuvantes (Tabela 2) e da matéria-prima. Efetuou-se calibração prévia do peagômetro com soluções de pH 4,0 e 7,0 e após procedeu-se a leitura do pH das amostras, com compensação da temperatura.

Tabela 2. Concentrações das soluções/dispersões dos adjuvantes para a determinação do valor do pH, de acordo com o especificado nas monografias oficiais.

Adjuvante	Concentração (% (m/v))	Referência
amidoglicolato de sódio	3,33	USP 29
celulose microcristalina	12,5	USP 29
croscarmelose sódica	1	USP 29
crospovidona	1	USP 29
dióxido de silício coloidal	4	USP 29
estearato de magnésio	1	F. Bras. IV

#### 4.2.3 Avaliação do comportamento térmico das matérias-primas analisadas

As matérias-primas abaixo listadas foram submetidas à análise por calorimetria exploratória diferencial, com a finalidade de estabelecer parâmetros de comparação, baseados nos perfis térmicos:

- ácido gálico amostra;
- ácido gálico substância química comparativa;
- amidoglicolato de sódio (Explosol®);
- celulose microcristalina (Microcel® MC 101);
- crospovidona (Kollidon® CL-M);
- croscarmelose sódica (Explocel®);
- dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200);
- estearato de magnésio;
- polimetacrilato (Eudragit® E 100).

##### 4.2.3.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises foram realizadas na Central Analítica da Faculdade de Farmácia da UFRGS, utilizando calorímetro exploratório diferencial com fluxo de calor, calibrado com índio (ponto de fusão de 156,63 °C, entalpia – 28,45 J/g) e com zinco (ponto de fusão 419,58 °C, entalpia – 100,50 J/g).

Amostras de 1 a 2 mg foram exatamente pesadas e acondicionadas em porta-amostras de alumínio, com volume nominal de 50 µl. O porta-amostra foi

selado. As condições iniciais de análise foram: velocidade de aquecimento de 10 °C/min e atmosfera de análise com fluxo de constante de 50 ml/min de nitrogênio.

#### 4.2.3.2 Termogravimetria (TGA)

As análises termogravimétricas foram realizadas no Laboratório de Termoanálise do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá – PR.

As amostras de 6 mg foram pesadas em porta-amostra de platina e procedeu-se a análise com velocidade de aquecimento de 10 °C/min, com fluxo de gás de purga nitrogênio de 50 ml/min e faixa de aquecimento da temperatura ambiente até 800 °C.

#### 4.2.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

As análises do ácido gálico substância comparativa e amostra e dos adjuvantes tecnológicos foram realizadas no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia, UFRGS.

Todos os espectros foram obtidos em espectrofotômetro com transformadas de Fourier no modo transmitância, com 4 cm<sup>-1</sup> de resolução e 40 acumulações, cobrindo a faixa de frequência de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>.

Para obtenção dos espectros, prepararam-se pastilhas com cerca de 1,5 mg de amostra triturados em gral de ágata juntamente com 150 mg de brometo de potássio. As pastilhas foram submetidas à compressão em prensa hidráulica, utilizando pressão de 7,5 t (525 kg/cm<sup>2</sup>), durante 3 min. Como compensação utilizou-se uma pastilha de brometo de potássio.



#### 4.2.5 Avaliação do comportamento do ácido gálico em misturas binárias com adjuvantes

Neste estudo foi avaliado o comportamento em DSC, TGA e FT-IR, entre o ácido gálico e adjuvantes tecnológicos empregados em formas farmacêuticas sólidas, mediante a preparação de misturas físicas binárias dos mesmos. Para isto, foram preparadas misturas entre o ácido gálico e os adjuvantes, utilizando duas proporções ponderais distintas: equiponderal e outra, baseada nas concentrações empregadas nas formulações desenvolvidas por Couto (2000) e De Souza (2004), representadas na Tabela 3.

Tabela 3. Proporções ponderais dos adjuvantes, em relação ao ácido gálico nas misturas binárias.

Adjuvante	Proporção (m/m)
amidoglicolato de sódio	1:2,55
celulose microcristalina	1:25
croscarmelose sódica	1:2,55
crospovidona	1:2,55
dióxido de silício coloidal	1:1,7
estearato de magnésio	1:0,85
polimetacrilato	1:4,27

##### *Preparação das misturas físicas binárias*

As misturas físicas binárias dos pós para a execução deste estudo foram preparadas usando gral de porcelana, misturadas por espatulação durante 5 min, a fim de evitar alterações nas dimensões das partículas.

#### 4.2.6 Avaliação da influência do processo de compactação no comportamento entre o ácido gálico e adjuvantes em misturas com proporções de massa equivalente

Esta parte do trabalho teve a finalidade de verificar o efeito do processo de compactação no comportamento entre o ácido gálico e adjuvantes, verificando a

possibilidade de possíveis interações entre os componentes da mistura. Para isto, as amostras foram analisadas por DSC e FT-IR, da mesma forma como descrito no item 4.2.3.1 e 4.2.4 (p. 44 e p. 45), respectivamente. Os compactos foram cominuídos e reduzidos a pó em gral de porcelana e pistilo.

#### *Obtenção dos compactos*

Os compactos foram obtidos no Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do curso de Engenharia de Materiais, UFRGS. Para isto se utilizou máquina universal de ensaios. As peças que simularam a matriz e os punções superior e inferior foram confeccionadas em aço inoxidável, com diâmetro de 5 mm.

O valor do esforço aplicado foi obtido a partir do sinal elétrico gerado pela deformação da célula em “S” durante a compactação. Os sinais elétricos gerados pela célula são convertidos em valores absolutos de leitura pelo transdutor de sinal do equipamento, os quais, por sua vez, foram transformados em valores de força aplicada pela equação de calibração:

$$Y = -0,000003 * (X^2) + (0,214677) * (X) + (0,065053)$$

Onde: Y = valor indicado pelo transdutor e X = força aplicada (kgf).

Os valores de força aplicada, obtidos em kgf, foram convertidos em kN e calculados os valores de pressão (MPa) correspondentes.

Para obtenção dos compactos, padronizou-se a quantidade da amostra pelo volume da câmara de compactação, que é de aproximadamente, 0,2 ml.

Foi aplicado o nível máximo de força a fim de maximizar uma possível interação. A Tabela 4 contém as forças médias de compactação aplicadas a cada uma das misturas.

Tabela 4. Força média de compactação aplicada para cada mistura entre o ácido gálico e os adjuvantes na proporção ponderal 1:1 (m/m).

Mistura físicas	Força média aplicada (kN) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	Pressão média aplicada (MPa)
Ácido gálico – amidoglicolato de sódio	4,99 ± 0,014 (0,284)	254,14
Ácido gálico – celulose microcristalina	5,02 ± 0,005 (0,107)	255,67
Ácido gálico – croscarmelose sódica	5,33 ± 0,022 (0,413)	271,45
Ácido gálico – crospovidona	5,00 ± 0,011 (0,217)	254,64
Ácido gálico – dióxido de silício coloidal	5,03 ± 0,019 (0,376)	256,17
Ácido gálico – estearato de magnésio	4,99 ± 0,015 (0,302)	254,14
Ácido gálico – polimetacrilato	5,22 ± 0,022 (0,417)	265,85

#### 4.2.7 Considerações gerais para interpretação dos parâmetros obtidos pelos métodos termoanalíticos

A fim de facilitar o entendimento dos dados obtidos por DSC e TGA algumas definições estão apresentadas abaixo, tais como:

Temperatura *onset* ( $T_{onset}$ ): temperatura onde a transição começa a desviar-se da linha de base. O programa computacional disponível para analisar os eventos térmicos fornece a  $T_{onset}$  extrapolada, que é definida pela interseção da tangente ao ponto de máxima inclinação do pico com a linha de base extrapolada. A endoterma de fusão pode ser descrita e caracterizada pela  $T_{onset}$  (BROWN, 1988; CLAS *et al.*, 1999; HATAKEYAMA e QUINN, 1999; IONASHIRO e GIOLITO, 2005).

$T_{onset}$  em TGA: temperatura na qual as variações acumuladas de massa totalizam o valor que a balança é capaz de detectar (IONASHIRO e GIOLITO, 2005). Indica o momento da inflexão da linha de base, reconhecida como início da perda de massa.

Temperatura máxima ( $T_{max}$ ): distância máxima da linha de base, é a temperatura medida no ápice do evento térmico (pico), seja ele endotérmico ou exotérmico. É dependente da velocidade de aquecimento, tamanho de partícula e posição do termopar (BROWN, 1988; CLAS *et al.*, 1999).

Varição de entalpia ( $\Delta H$ ): a entalpia envolvida no evento térmico, é dada pela área do pico na curva de aquecimento considerando a massa da amostra (BROWN, 1988).

Largura do pico: intervalo de tempo ou de temperatura entre seus pontos de saída e de retorno à linha de base (IONASHIRO e GIOLITO, 2005).

Altura do pico: distância, perpendicular em relação ao eixo dos tempos ou das temperaturas, entre a linha de base interpolada e o ponto máximo do pico (IONASHIRO e GIOLITO, 2005).

Ponto médio em TGA: temperatura em que a perda de massa envolvida se encontra com velocidade máxima.

Nas curvas de aquecimento obtidas por DSC o sentido do evento endotérmico está apontado para baixo.

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

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

Entalpia corrigida ( $\Delta H_{cor}$ ): valor calculado para cada evento térmico de uma mistura de substâncias, considerando a  $\Delta H_{obs}$  de um determinado pico na mistura ( $\Delta H_{obs}^m$ ) e o seu fator de contribuição na composição da mistura ( $c_i$ ).

$$\Delta H_{cor} = \Delta H_{obs} \times c_i$$

$$c_i = \frac{100}{\text{concentração percentual do componente i na mistura}}$$

Entalpia esperada ( $\Delta H_{esp}$ ): valor calculado para cada evento térmico de uma mistura de substância, considerando a entalpia observada na substância única ( $\Delta H_{pi}$ ) e o seu fator de contribuição na composição da mistura (ci):

$$\Delta H_{esp} = \frac{\Delta H_{pi}}{ci}$$

Entalpia molar ( $\Delta H_{mol}$ ): valor calculado para o evento térmico considerando-se o número de mols na amostra (n). Foi calculado o valor de  $\Delta H_{mol}$  referente à fusão do ácido gálico (AGA), tanto isolado (pi) como nas misturas (ci). A contribuição dos adjuvantes foi avaliada através da massa molecular média, dada na literatura (KIBBE, 2000).

A entalpia é uma propriedade extensiva, pois depende da extensão do sistema, ou seja, da quantidade de matéria considerada. Já as propriedades intensivas não dependem da extensão do sistema, ou seja, da massa ou volume do sistema ou substância a ser analisada. As propriedades molares representam uma classe das propriedades intensivas, sendo obtidas pela divisão das propriedades extensivas correspondentes pelo número de mols, no caso da entalpia, ficaria entalpia molar (NETZ e ORTEGA, 2000).

Para o ácido gálico isolado:

$$\Delta H_{mol\ pi} = \frac{\Delta H_{obs\ pi}}{n} \quad n = \frac{1}{MM_{AGA}},$$

para o ácido gálico nas misturas (ci):

$$\Delta H_{mol\ ci} = \frac{\Delta H_{obs\ ci}}{n_1 + n_2} \quad n_1 = \frac{0,5}{MM_{AGA}} \quad n_2 = \frac{0,5}{MM_{adj}}$$

onde MM = massa molecular ou massa molecular média para os adjuvantes (adj).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

---



## 5.1 Caracterização do ácido gálico

A fim de verificar a identidade e o grau de pureza do ácido gálico amostra (AGA), foi feito um estudo de comparação com o ácido gálico substância comparativa (AGC).

O espectro de infravermelho obtido para o AGC (Figura 8) mostrou-se sobreponível com o descrito na literatura (POUCHERT, 1991; MOHAMMED-ZIEGLER e BILLES, 2002). O espectro de infravermelho obtido para o AGA está representado na Figura 9.

É possível observar as seguintes bandas características (NAKANISHI e SOLOMON, 1997; SILVERSTEIN *et al.*, 1998),

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

~ 3390	Deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
~ 3290	Deformação axial da ligação O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre hidroxilas fenólicas
~ 1715	Deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico
~ 1540; 1470; 1450	Deformação axial da ligação C=C de fenila
~ 1290	Deformação axial da ligação C-O de OH fenólicas
~ 1025	Deformação angular da ligação C-H aromática no plano
~ 870	Deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático com tetra-substituição em 1, 3, 4, 5



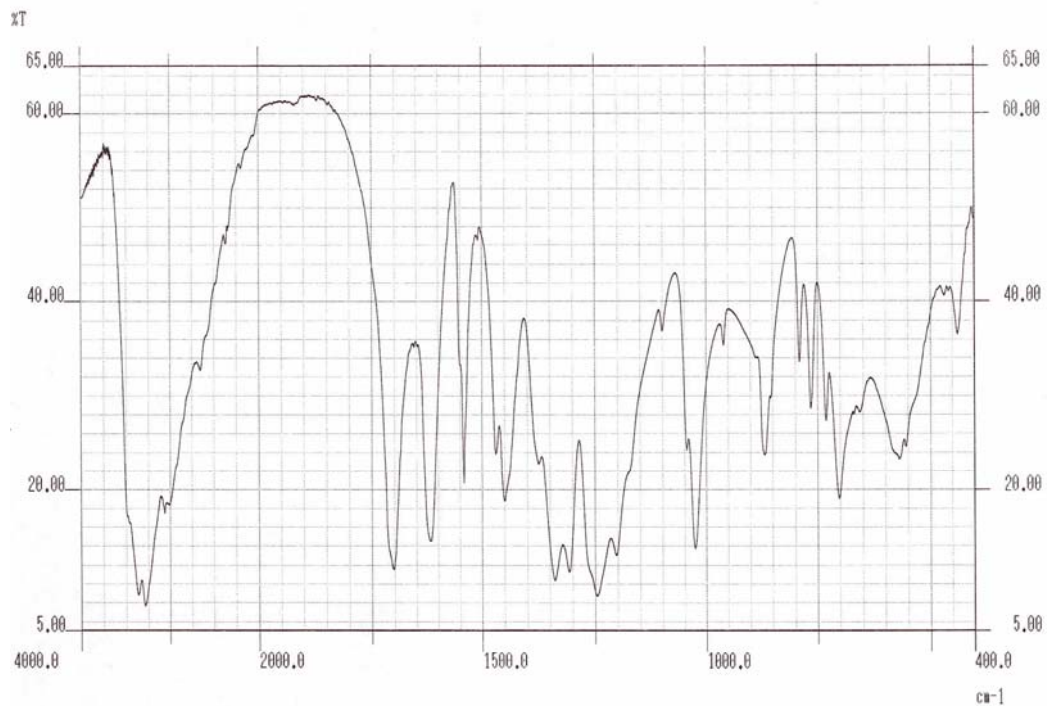


Figura 8. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico substância comparativa (AGC).

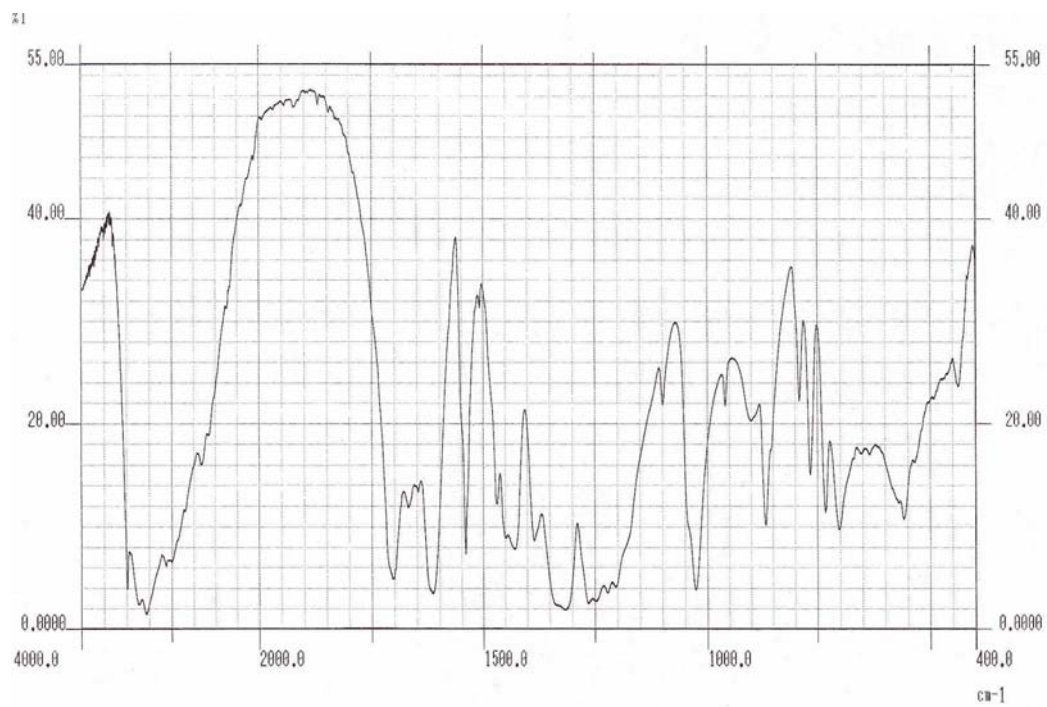


Figura 9. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra (AGA).

Ao comparar os espectros obtidos para o ácido gálico substância comparativa e amostra foi possível observar uma pequena diferença na forma de alguns picos, nas regiões que vão de, aproximadamente, 1100 a 1350  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O de hidroxilas fenólicas em  $\sim 1290 \text{ cm}^{-1}$ ), 1450 e 1470  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C de fenila) e em 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O). Não há desaparecimento das bandas de grupamentos característicos, como pode ser observado nos espectros de ambas as substâncias. Isto pode ser atribuído a diferenças experimentais, à pureza da amostra ou à diferença de organização estrutural devido às moléculas de água de cristalização, estabelecendo ligações de hidrogênio entre as ligações C-O de hidroxila fenólica e C=O do ácido carboxílico.

Esta última hipótese apóia-se nas mudanças observadas nas formas e intensidades das bandas de uma amostra de AGA submetida a aquecimento por DSC até 150 °C, a fim de eliminar a água de cristalização, e posteriormente lida por espectroscopia de infravermelho (Anexos, Figura A1). As bandas que sofreram modificações correspondem às acima citadas. Estas bandas descrevem a aptidão da molécula em estabelecer ligações de hidrogênio com a água. Segundo Nakanishi e Solomon (1977) a banda atribuída à ligação C=O (1715  $\text{cm}^{-1}$ ) é muito sensível a diferenças na estrutura. Isto justifica seu deslocamento para 1670  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente, após secagem. Além do mais, a frequência, ou comprimento de onda de uma absorção, depende das massas relativas dos átomos, das constantes de força das ligações e da geometria dos átomos (SILVERSTEIN *et al.*, 1998). Como as estruturas em questão apresentam a mesma fórmula estrutural, logo não depende das massas relativas dos átomos, atribuindo as variações então às constantes de forças de ligação.

De acordo com Nakanishi e Solomon (1977) o deslocamento das bandas é influenciado por dois fatores, um fator externo influenciado pelas condições experimentais da produção e da preparação das amostras, que podem afetar a forma da molécula, como a isomeria rotacional, polimorfismo ou o ambiente no qual as moléculas se encontram, podendo encontrar-se como solutos ou solvatadas, e um fator interno que depende da estrutura molecular. Os grupos polares sofrem as maiores variações.

A Figura 10 demonstra as diferenças entre a forma e o tamanho do ácido gálico amostra e substância comparativa, observadas em microscopia eletrônica de

varredura (MEV). É possível perceber que os cristais do AGA apresentam diferentes hábitos cristalinos que variam no tamanho e forma, constituindo uma amostra heterogênea, já o AGC apresenta os cristais mais uniformes, não variam muito em sua forma e tamanho, constituindo uma amostra mais homogênea. Esta variação na forma e tamanho dos cristais ajudam a interpretar os resultados obtidos por infravermelho. O hábito cristalino depende das condições de cristalização, tais como solvente utilizado, temperatura, concentração e presença de impurezas (FLORENCE e ATWOOD, 1998).

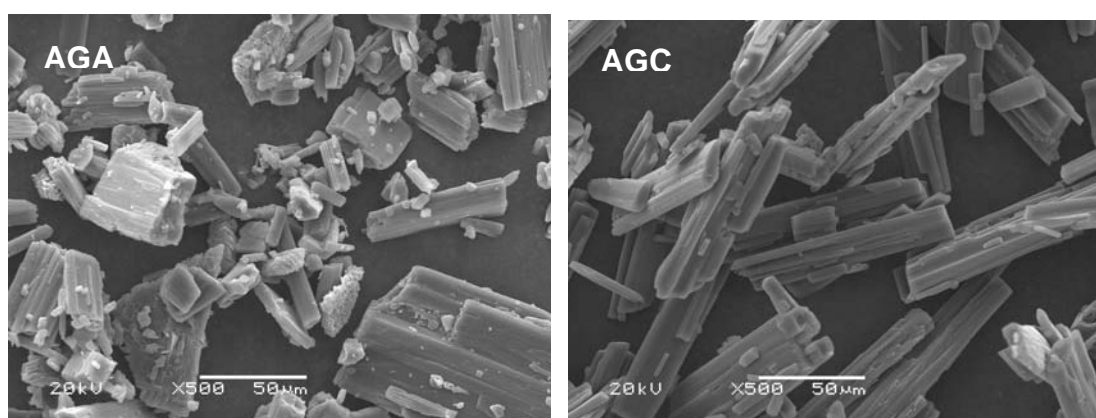


Figura 10. Fotomicrografias do ácido gálico amostra (AGA) e do ácido gálico substância comparativa (AGC).

Os cromatogramas por CLAE do AGC e AGA estão demonstrados nas Figuras 11 e 12, respectivamente. A comparação dos dados cromatográficos, como tempo de retenção e área, e parâmetros de eficiência de separação, número de pratos teóricos e fator de capacidade, para ambas as amostras está descrita na Tabela 5.

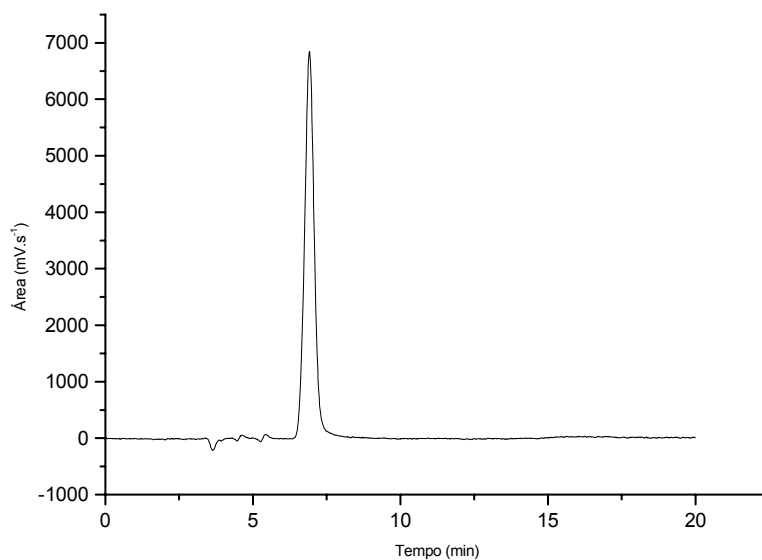


Figura 11. Cromatografia líquida de alta eficiência do ácido gálico substância comparativa.

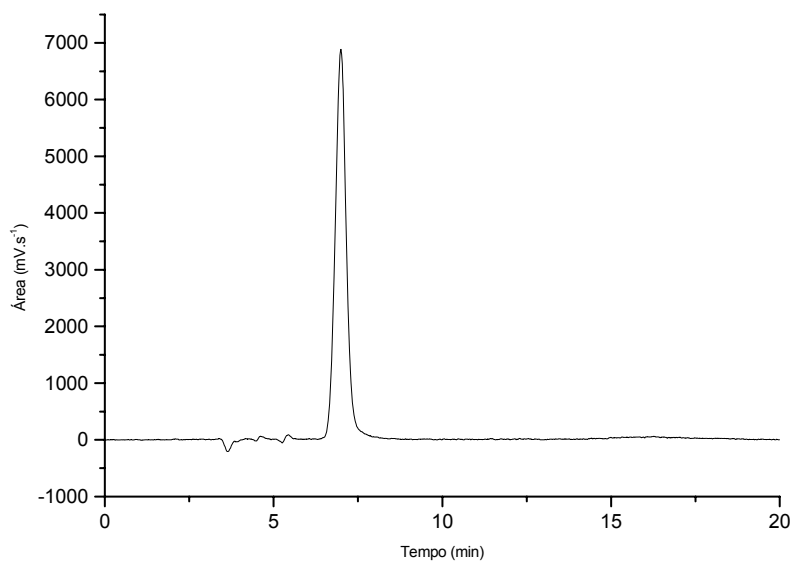


Figura 12. Cromatografia líquida de alta eficiência do ácido gálico amostra.

Tabela 5. Dados e parâmetros de cromatografia líquida de alta eficiência para o ácido gálico substância comparativa (AGC) e ácido gálico amostra (AGA).

Dados/Parâmetros	AGC	AGA
tr (min) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	6,90 $\pm$ 0,0311 (0,45)	6,94 $\pm$ 0,0514 (0,75)
A (mV.s <sup>-1</sup> ) $\bar{x} \pm s$ (CV %)	72621,67 $\pm$ 456,28 (0,63)	73608 $\pm$ 1055,95 (1,43)
N $\bar{x} \pm s$ (CV %)	2027,33 $\pm$ 32,501 (1,60)	2113 $\pm$ 82,123 (3,89)
k' $\bar{x} \pm s$ (CV %)	0,42 $\pm$ 0,121 (28,87)	0,80 $\pm$ 0,305 (37,97)

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

A análise dos dados e parâmetros obtidos demonstrou não haver diferença significativa no comportamento cromatográfico do ácido gálico amostra e substância comparativa, indicando igual identidade química (Tabela 6).

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

Dado/Parâmetro	F <sub>calculado</sub>	F <sub>crítico</sub>
Área	0,0045	4,1959
Tempo de retenção	3,8713	4,1959
Número de pratos teóricos	2,8170	7,7086
Fator capacidade	4,0918	7,7086

$\alpha = 0,05$

Resultados obtidos por De Souza e colaboradores (2002) e Couto (2005), utilizando o mesmo protocolo analítico, apresentaram, para a mesma concentração, áreas do pico similares as encontradas neste trabalho, sugerindo a adequação do método.

As Figuras 13 e 14 mostram as curvas analíticas obtidas, respectivamente, para AGC e AGA.

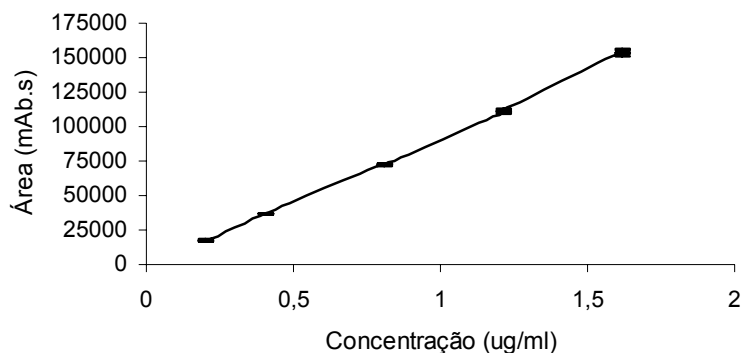


Figura 13. Curva analítica do ácido gálico substância comparativa.

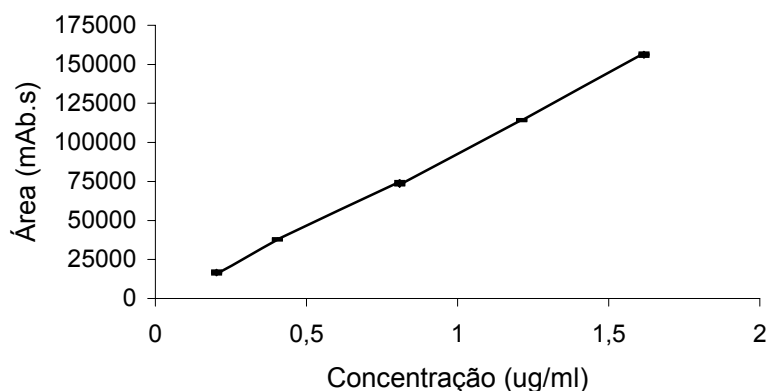


Figura 14. Curva analítica do ácido gálico amostra.

Os resultados da análise de regressão linear das curvas analíticas do AGC e AGA estão sumarizados nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

Tabela 7. Resultados da análise de regressão linear da curva analítica do ácido gálico substância comparativa por cromatografia líquida de alta eficiência.

Parâmetros	Coefficiente	Erro padrão	LC <sub>inferior</sub>	LC <sub>superior</sub>	valor-p
Interseção (a)	-2803,203	901,179	-4750,081	-856,325	0,0083
Inclinação (b)	95772,438	906,884	93831,234	97731,642	$1,846 \times 10^{-20}$

$r^2 = 0,9988$ ; equação:  $y = -2803,203 + 95772,438x$  LC: limite de confiança;  $F_{\text{tabelado}} = 4,67$ ;  $F_{\text{calculado}} = 11157,631$

Tabela 8. Resultados da análise de regressão linear da curva analítica do ácido gálico amostra por cromatografia líquida de alta eficiência.

Parâmetros	Coefficiente	Erro padrão	LC <sub>inferior</sub>	LC <sub>superior</sub>	valor-p
Interseção (a)	-3218,274	833,928	-5019,866	-1416,683	0,020
Inclinação (b)	97761,521	839,208	95948,523	99574,519	5,16x10 <sup>-21</sup>

$r^2 = 0,9990$ ; equação:  $y = -3218,274 + 97761,521x$  LC: limite de confiança;  $F_{\text{tabelado}} = 4,67$ ;  $F_{\text{calculado}} = 13570,53$

A partir da análise de coeficiente de regressão linear ( $r^2$ ) constata-se que, nas condições cromatográficas empregadas, as curvas analíticas do ácido gálico amostra e substância comparativa apresentam linearidade satisfatória, sem desvios na faixa de concentração empregada.

As curvas analíticas das substâncias foram comparadas entre si, através dos parâmetros das inclinações e das elevações das retas, segundo metodologia descrita por Zar (1999). A avaliação dos resultados (inclinações:  $t_{\text{calculado}} = 1,6098$ ,  $t_{\text{tabelado}} = 2,7787$ ; elevações:  $t_{\text{calculado}} = 1,9343$ ,  $t_{\text{tabelado}} = 2,7707$ ) demonstrou que não há diferença significativa entre elas, com 99 % de confiança, confirmando a identidade de comportamento quantitativo por CLAE do ácido gálico amostra e ácido gálico substância comparativa.

A caracterização termoanalítica por DSC para AGC e AGA está representada na Figura 15. Os parâmetros térmicos estão dispostos na Tabela 9.

A comparação entre as curvas de aquecimento obtidas por DSC demonstra semelhança. As curvas por DSC contêm dois eventos endotérmicos, o primeiro corresponde à perda da água de cristalização e o segundo à fusão do ácido gálico, que ocorre com decomposição, como relatado na literatura (BUDAVARI, 1996).

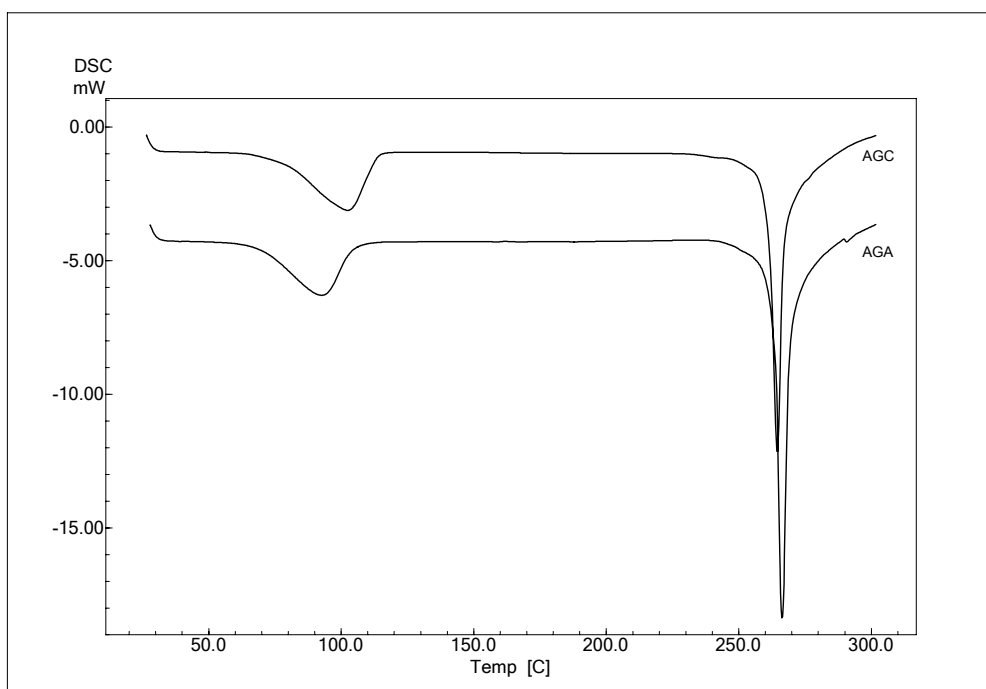


Figura 15. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico substância comparativa (AGC) e ácido gálico amostra (AGA).

As amostras de ácido gálico (AGC e AGA) apresentaram faixa de fusão dentro da faixa estabelecida pela literatura, que é de 258 a 265 °C (BUDAVARI, 1996).

Tabela 9. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico substância comparativa (AGC) e amostra (AGA).

Amostra (mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	$T_{onset}$ (°C)	$T_{max}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{max}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
AGC (1,0)	79,31	102,39	308,28	260,92	264,39	413,41
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82

A  $T_{onset}$  da perda de água de cristalização da amostra é menor, cerca de 10 °C, em relação à AGC. A entalpia relacionada à água de cristalização é maior no AGC. Estas diferenças, tanto na  $T_{onset}$  como na entalpia, podem estar relacionadas ao modo de ligação da água ao cristal, característica dada pelo método de produção



das substâncias, necessitando de maior energia para liberar esta água de cristalização da AGC, ou por diferenças no tamanho do cristal. Esta hipótese é reforçada pelos resultados discutidos na análise por FT-IR e MEV.

Borghetti e colaboradores (2006) observaram que amostras de quercetina de diferentes fornecedores apresentaram distintas temperaturas *onset* em DSC, ocasionadas por diversidades na morfologia e no tamanho da partícula.

A  $T_{onset}$  da fusão do ácido gálico é, praticamente, a mesma, sendo, aproximadamente, 3 °C menor na substância comparativa. Dois eventos possíveis podem estar relacionados com esta pequena variação, um é pela diferença na forma e tamanho das partículas, a outra por diferenças na pureza das amostras. Giron (2002) observou uma pequena variação na  $T_{onset}$ ,  $T_{max}$ , altura e largura dos picos para dois lotes de amostra de pureza conhecida (99,0 e 99,7 %).

A entalpia de fusão destas substâncias também demonstrou uma pequena diferença nos valores, provavelmente relacionada à decomposição das substâncias, justamente por serem reações heterogêneas (BROWN, 1988).

A curva termogravimétrica para o ácido gálico amostra, representada na Figura 16 em comparação com a curva de aquecimento por DSC, apresenta três perdas de massa. A primeira possui ponto médio 69,01 °C e 9,01 % de perda de massa, correspondendo à água de cristalização. O valor obtido para a perda por dessecação em estufa foi de  $7,73 \pm 0,0102$  (1,317 %).

A segunda perda, com ponto médio 225,51 °C, inicia-se antes da fusão, indicando a decomposição da estrutura cristalina do ácido gálico, representando 42,43 % do total de massa perdida. A terceira, totalizando 19,83 % e com ponto médio 284,30 °C, progride para a decomposição da substância. A curva de TGA assemelha-se com a obtida por Garro Galvez e colaboradores (1996). Os autores atribuem a segunda e a terceira perdas à liberação de dióxido de carbono e à perda das hidroxilas, respectivamente. A queda da linha na curva de TGA, a partir de 300 °C, é atribuída à decomposição residual do ácido gálico.

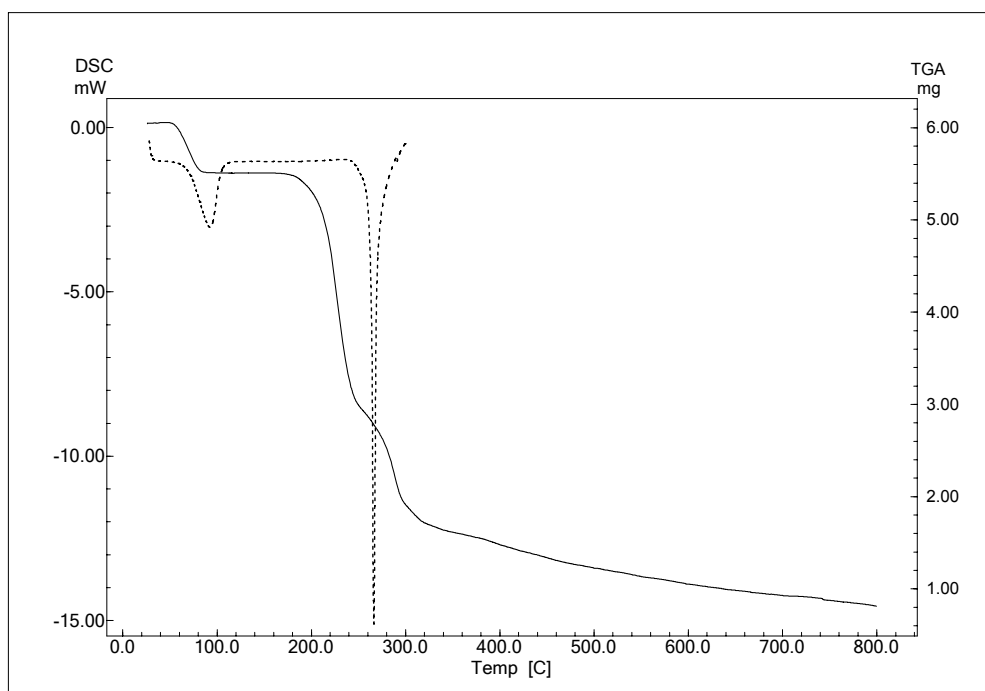


Figura 16. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para o ácido gálico amostra.

A fim de estabelecer parâmetros de comparação e limites de aceitação para o ácido gálico amostra nas misturas, foram calculados e determinados intervalos de confiança (IC) e intensidade de variação (IV) para a  $T_{onset}$  e entalpia de fusão. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Intervalo de confiança e intensidade de variação para o ácido gálico amostra.

Parâmetro		IC	IV (%)
Água de cristalização	$T_{onset}$ (°C)	69,06 a 70,47	1,99
	$\Delta H$ (J/g)	273,64 a 313,53	12,72
Fusão	$T_{onset}$ (°C)	263,32 a 265,38	0,78
	$\Delta H$ (J/g)	415,68 a 473,09	12,14

IC = intervalo de confiança; IV = intensidade de variação;  $\alpha = 0,01$

$$IV(\%) = \frac{|\Delta H_{obs} - \Delta H_{esp}|}{\Delta H_{esp}} \cdot 100$$

O estabelecimento do intervalo de confiança foi resultante da análise de três dias consecutivos com  $n = 3$ , calculado conforme metodologia descrita por Zar (1999), os resultados estão tabelados em anexo (Tabela A4).

A amplitude do intervalo de confiança estabelecido se justifica pela baixa reprodutibilidade dos valores de  $\Delta H$  para substâncias que fundem com decomposição, como o ácido gálico. Deve-se considerar também que as reações de decomposição no estado sólido são, via de regra, heterogêneas. 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; WELLS, 1988; FLORENCE e ATWOOD, 1998), o que pode ocasionar variações no seu comportamento térmico. Além disto, contribui a dificuldade de determinação do ponto de desvio da linha de base, a qual, no programa computacional do equipamento, desencadeia o cálculo da entalpia (HATAKEYAMA e QUINN, 1999).

Considerando as diferentes proporções em massa que o AGA seria empregado neste trabalho, avaliou-se a influência da quantidade de massa de amostra sobre os parâmetros térmicos, os quais se encontram listados na Tabela 11.

Para isto, foram analisadas por DSC três massas diferentes, nas mesmas condições descritas no item 4.2.3.1 (p. 44). A comparação entre as curvas está registrada na Figura 17 e os parâmetros térmicos estão inclusos na Tabela 11 e Tabela 12.

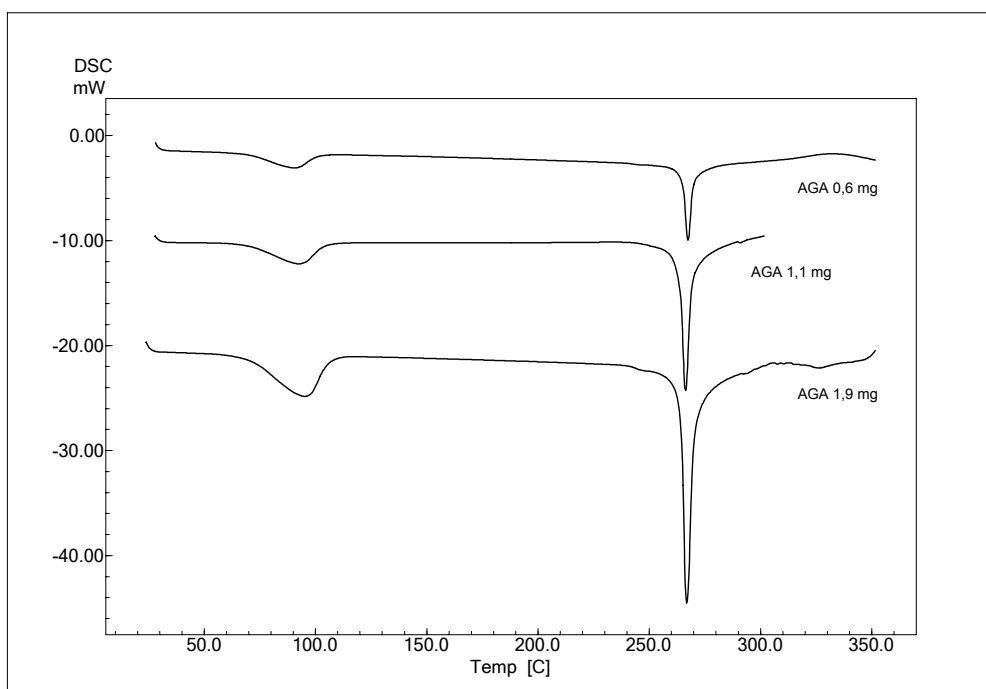


Figura 17. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico amostra (AGA) com diferentes massas.

Pelos dados obtidos percebe-se que a quantidade de massa não interferiu na temperatura *onset* e nem na entalpia calculada pelo equipamento (Tabela 12), ambos os parâmetros estão dentro do intervalo de confiança determinado. Embora a literatura cite que a massa da amostra possa influenciar os resultados, conforme revisão feita por Velásquez-Armijo e colaboradores (2004).

Tabela 11. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra em diferentes massas.

Amostra (mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	$T_{onset}$ (°C)	$T_{max}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{onset}$ (°C)	$T_{max}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
AGA (0,6)	69,16	90,59	282,40	264,74	267,42	435,22
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82
AGA (1,9)	69,85	95,18	294,76	264,17	266,80	428,26

A altura do pico foi proporcional à quantidade de massa pesada. A largura do pico não sofreu uma influência significativa. Isto significa que a distribuição do calor nos diferentes leitos sólidos não causou influência nos resultados.

Tabela 12. Comparação dos parâmetros térmicos do pico de fusão do ácido gálico (AGA) em diferentes massas.

Amostra	Altura do pico (mW)	Largura do pico (°C)	$\Delta H$ observado (J/g)
AGA 0,6 mg	7,35	41,95	435,22
AGA 1,1 mg	14,15	48,77	453,82
AGA 1,9 mg	22,13	49,16	428,26

Os resultados relacionados à altura do pico demonstraram linearidade (Figura A2 – anexo), com  $r^2 = 0,9926$ . Assim, este parâmetro não estaria ligado a discrepâncias de dados causadas pelo método. Logo, caso sejam observadas diferenças nos resultados das análises das amostras contendo, além de ácido gálico, outras substâncias, estas podem ser devidas às diferenças entre os comportamentos destas.

Com a finalidade de verificar alterações do comportamento térmico causado por alterações de ionização foram analisadas amostras do ácido gálico liofilizadas após tratamento em diferentes pH (2, 5 e 9).

A comparação das curvas de aquecimento obtidas por DSC para estas amostras liofilizadas e o ácido gálico amostra está representada na Figura 18 e seus parâmetros térmicos contidos na Tabela 13, considerando apenas os eventos relacionados à água de cristalização e à fusão.

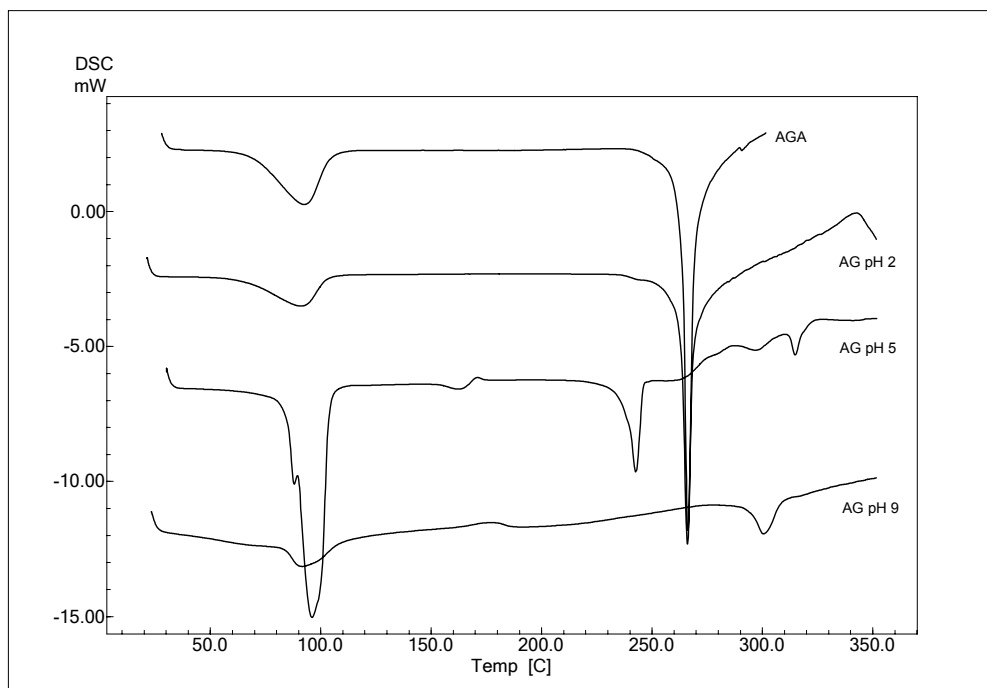


Figura 18. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico amostra (AGA) e para os produtos de ácido gálico liofilizados após expostos a diferentes valores de pH (AG).

Tabela 13. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra (AGA) e liofilizado (AG) após tratamento em diferentes valores de pH.

Amostra (mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{max}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{max}}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82
AG pH 2 (1,0)	66,43	91,05	168,76	262,93	266,17	393,78
AG pH 5 (1,0)	87,75	96,08	642,74	238,66	242,69	137,80
AG pH 9 (1,2)	83,83	91,65	79,90	294,92	300,57	58,54

Analisando as curvas de aquecimento obtidas por DSC, nota-se que o comportamento térmico do AG pH 2 foi semelhante ao do AGA. Em pH ácido o ácido gálico mantém sua estrutura não dissociada, o que não causou alterações significativas no seu relacionamento inter e intramolecular e com moléculas de água.

A  $T_{\text{onset}}$  do AG pH 2 foi próxima ao do AGA, porém, a variação de entalpia foi menor, provavelmente atribuído ao método de liofilização. A variação da entalpia de fusão também foi menor.

A amostra AG pH 5 apresentou uma maior endoterma referente à água de cristalização. Sugerindo que este pH pode ter propiciado maior incorporação de água na estrutura do cristal durante a secagem. É possível conjecturar que um sal tenha se formado, devido à presença da base (NaOH), utilizada para alcalinizar a solução ácida e este produto pode ter propiciado e facilitado a incorporação de água. Conseqüentemente, a entalpia observada foi bem maior que a do AGA. As moléculas de ácido gálico, em solução, podem estar em dissociação, dependendo do pKa, por exemplo, para o grupamento COOH variam de 4,2 a 4,5 e para as hidroxilas variam de 8,69 a 11,45 (HILL *et al.*, 1992; LABOR, 2005). A  $T_{\text{onset}}$  do pico de fusão deslocou, aproximadamente, - 25 °C, estando próximo à faixa de fusão relatada na literatura para a forma instável do ácido gálico, 225 a 230 °C (BUDAVARI, 1996). Garro Galvez e colaboradores (1996) relataram que, sob condições ácidas ou alcalinas, o ácido gálico pode sofrer rearranjo em sua estrutura, assumindo uma forma enólica. Tewari e colaboradores (1996) demonstraram que, na faixa de pH entre 5 e 6,18, o ácido gálico existe em duas formas, como íon galato ( $C_7H_5O_5^-$ ) e como ácido gálico não-ionizado ( $C_7H_6O_5$ ), isto pode justificar a menor entalpia observada.

O ácido gálico liofilizado após exposição a meio fortemente alcalino, AG pH 9, mostrou, em relação às demais amostras, valores inferiores tanto para a endoterma quanto para a entalpia do evento de perda de água. O pico de fusão está deslocado em aproximadamente 32 °C acima da  $T_{\text{onset}}$  do AGA. Este pico pode ser atribuído à formação de um composto resultante da degradação que o ácido gálico sofre em altos valores de pH ou representar a própria degradação da substância. Em pH básico, todos os grupamentos devem estar dissociados logo ao secar devem possuir todos os grupos altamente solvatados.

## 5.2 Caracterização dos adjuvantes

A fim de garantir a qualidade dos adjuvantes utilizados neste estudo fez-se necessário realizar alguns ensaios, como identificação (Tabela 14), determinação de pH e de perda por dessecação (Tabela 15).

Tabela 14. Ensaios de identificação dos adjuvantes.

Adjuvante	Especificações	Resultados
Amidoglicolato de sódio	Desenvolver coloração azul (BP, 1988)	Conforme especificação
Celulose microcristalina	Coloração azul-violeta (USP 29)	Conforme especificação
Croscarmelose sódica	Sedimentação de uma massa fibrosa (USP 29)	Conforme especificação
Crospovidona	Não desenvolver coloração azul (USP 29)	Conforme especificação
Estearato de magnésio	Teste "A": formação de precipitado branco (F. Bras. IV) Teste "B": determinação do ponto de fusão do resíduo orgânico (F. Brás. IV)	Conforme especificações
Polimetacrilato	Formação de um filme transparente (USP 29)	Conforme especificação

Dos ensaios realizados apenas a crospovidona e o estearato de magnésio não atenderam às especificações no que diz respeito à perda por dessecação e determinação de pH, respectivamente. O alto valor de pH do estearato de magnésio pode estar relacionado com um excesso de íons magnésio ou de cátions. O dióxido de silício coloidal também apresentou uma pequena diferença na perda por dessecação, o que pode ser atribuída a erros experimentais.

Os demais testes de caracterização, espectro de infravermelho e curva de aquecimento por calorimetria exploratória diferencial, que serão apresentados posteriormente, estão de acordo com a literatura.



Tabela 15. Valores de referência (VR) e resultados obtidos da determinação de pH e da perda por dessecação (PD) para os adjuvantes.

Adjuvante	VR para pH	Resultados $\bar{x} \pm s$ (CV %)	VR para PD	Resultados $\bar{x} \pm s$ (CV %)
Amidoglicolato de sódio	3,0 – 5,0 ou 5,5 – 7,5 (USP 29)	5,99 ± 0,035 (0,586)	≤ 10 % (USP 29)	6,86 ± 0,100 (1,462)
Celulose microcristalina	5,0 – 7,5 (USP 29)	6,31 ± 0,085 (1,348)	≤ 7 % (USP 29)	5,53 ± 0,068 (1,235)
Croscarmelose sódica	5,0 – 7,0 (USP 29)	5,82 ± 0,153 (2,626)	≤ 10 % (USP 29)	9,80 ± 0,050 (0,512)
Crospovidona	5,0 – 8,0 (USP 29)	5,47 ± 0,195 (3,559)	≤ 5 % (USP 29)	12,56 ± 0,072 (0,570)
Dióxido de silício coloidal	3,5 – 5,5 (USP 29)	4,74 ± 0,051 (1,082)	≤ 2,5 % (USP 29)	2,683 ± 0,181 (6,748)
Estearato de magnésio	6,5 – 7,5 (F. Bras. IV)	11,69 ± 0,021 (0,178)	≤ 6 % (USP 29)	3,09 ± 0,061 (1,965)
Polimetacrilato	-	-	≤ 5 % (USP 29)	1,17 ± 0,036 (3,081)

### 5.3 Ácido gálico e amidoglicolato de sódio

O espectro de infravermelho do amidoglicolato de sódio (Figura 19) mostrou-se semelhante ao obtido por Velásquez-Armijo (2003). As bandas características do espectro de infravermelho observadas para o amidoglicolato de sódio estão descritas abaixo (NAKANISHI e SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

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

- ~ 3400      Deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
- ~ 2850      Deformação axial da ligação C-H
- ~ 1610      Deformação axial assimétrica da ligação C=O do íon carboxilato
- ~ 1425      Deformação angular da ligação O-H
- ~ 1140      Deformação axial da ligação C-O-C
- ~1100 a 900      Região de deformação axial assimétrica da ligação C-O-C
- ~ 844      Vibração de C-H na posição equatorial da ligação  $\alpha$ -1:4

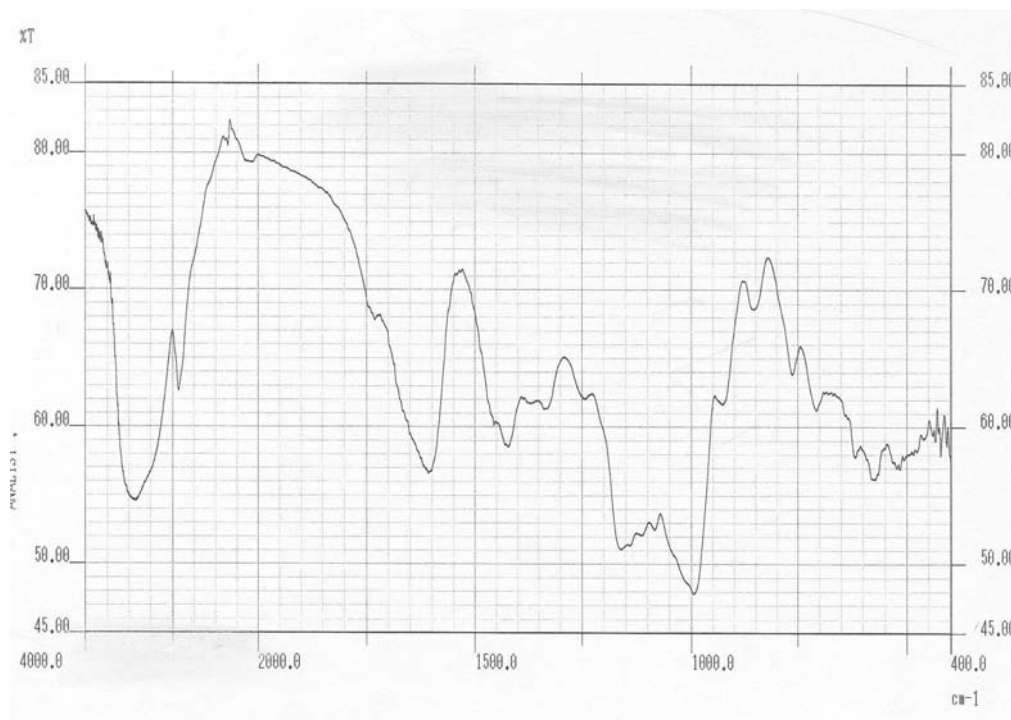


Figura 19. Espectro na região do infravermelho do amidoglicolato de sódio.

As curvas de aquecimento para o amidoglicolato de sódio, obtidas por DSC e por TGA, estão representadas na Figura 20 e os parâmetros térmicos estão dispostos na Tabela 16.

A curva de aquecimento obtida por DSC para o amidoglicolato de sódio apresenta inicialmente um pico endotérmico atribuído à água de adsorção e um segundo evento, pequeno pico endotérmico. Kibbe (2000) relata que o amidoglicolato de sódio não tem ponto de fusão, mas carboniza em aproximadamente 200 °C. Este pequeno pico endotérmico pode estar relacionado a este fenômeno. Em, aproximadamente, 260 °C a curva de aquecimento progride no sentido exotérmico, indicando uma degradação do adjuvante.

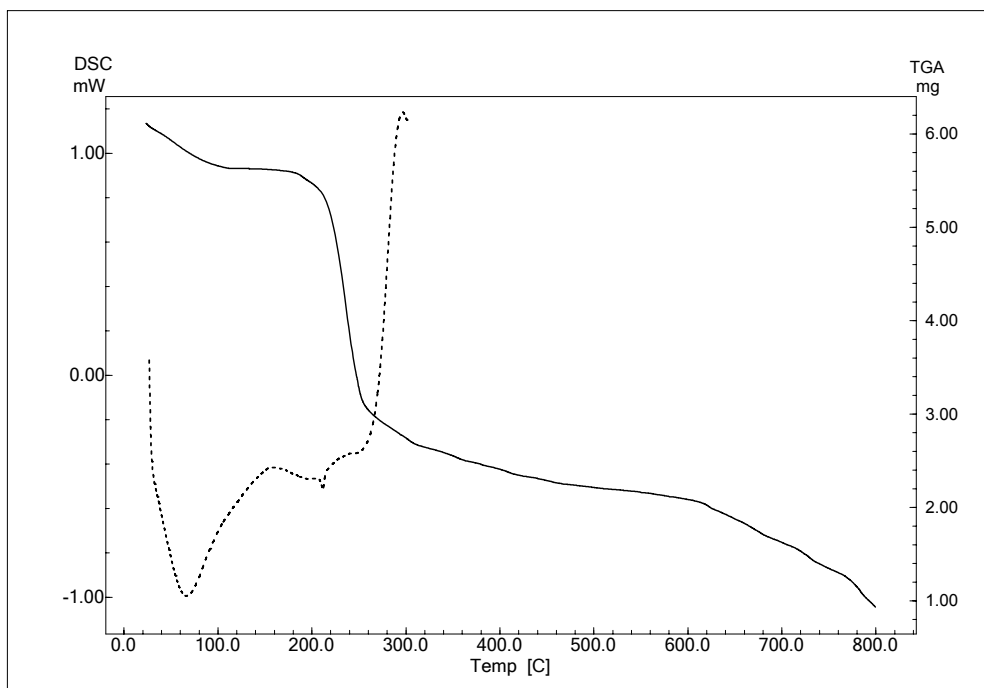


Figura 20. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para o amidoglicolato de sódio.

Os resultados de TGA (Figura 20) demonstraram duas perdas de massa, a primeira, de 7,43% e com ponto médio em 59,97 °C, corresponde à perda de água de adsorção, resultado próximo ao valor encontrado para a perda por dessecação em estufa, com média de  $6,86 \pm 0,100$  %. A segunda perda de massa (47,52 %) com ponto médio 234,89 °C, corresponde à carbonização e consequente degradação do adjuvante. Pyramides e colaboradores (1995) obtiveram curvas de DSC e TGA semelhantes.

Para o estudo de interação entre o amidoglicolato de sódio e o ácido gálico foram preparadas duas misturas físicas binárias, nas proporções 1:1 e 1:2,55 (m/m). As curvas de aquecimento resultantes da análise por DSC estão representadas na Figura 21. A Tabela 16 contém os parâmetros térmicos obtidos para as misturas e substâncias isoladas.

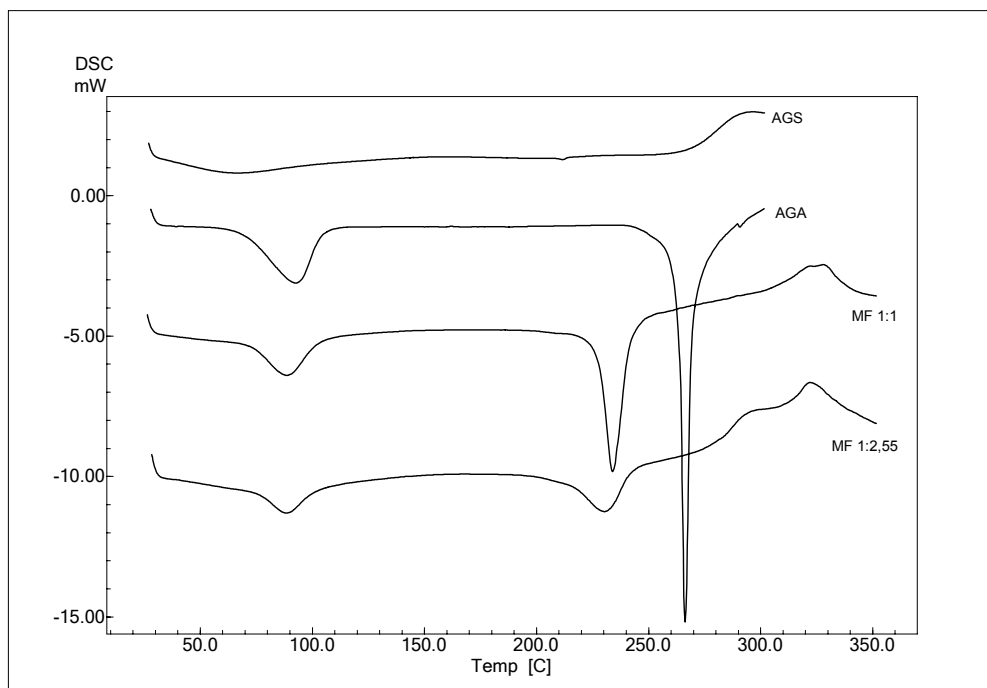


Figura 21. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o amidoglicolato de sódio (AGS) e ácido gálico (AGA), assim como para suas misturas físicas (MF) em relações ponderais 1:1 e 1:2,55.

Na curva da mistura física 1:1 entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio (MF 1:1) há dois eventos endotérmicos e um exotérmico (Figura 21). O primeiro pico endotérmico corresponde à perda da água de cristalização do ácido gálico. Há uma leve sobreposição com o pico endotérmico da água de adsorção do adjuvante, a qual não foi possível determinar isoladamente. Mas, considerando os dois eventos juntos, é possível calcular a quantidade total de água desorvida. A entalpia observada para esta mistura é de 206,28 J/g e a esperada de 196,18 J/g. Esta pequena diferença pode ser atribuída a erros inerentes à técnica. Assim, a quantidade de calor foi preservada neste evento relacionado à perda de água, seja ela a de adsorção ou de cristalização.

O segundo pico da mistura corresponde à fusão do ácido gálico. A  $T_{\text{onset}}$  deslocou-se aproximadamente em  $-36\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Na curva de aquecimento da mistura 1:1 (Figura 21) é possível observar deslocamento, alargamento e redução da intensidade do pico de fusão do ácido gálico, sugerindo interação de natureza física. O ácido gálico pode assumir uma forma instável com ponto de fusão entre 225 a 230

°C (BUDAVARI, 1996). Assim, seria possível que o ácido gálico, quando misturado com outras substâncias e em presença de temperatura, assumisse esta forma instável. Pois, quando há aquecimento, há adição de energia, que pode facilitar as interações, já que a energia introduzida é transferida para ligações e elétrons. Isto significa maior mobilidade eletrônica e maior probabilidade de rearranjo da distribuição eletrônica.

O terceiro evento observado, exotérmico, é devido à degradação de ambas as substâncias.

Tabela 16. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e amidoglicolato de sódio (AGS), isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55.

Amostra (mg)	Eventos											
	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)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46				263,55	266,23	453,82			
AGS (1,3)	31,42	66,01	143,90	208,69	211,60	1,33						
MF 1:1 (1,3)	73,34	88,59	142,25				227,56	233,89	245,87	307,61	327,96	118,91
MF 1:2,55 (1,6)	76,87	88,28	96,29				214,94	230,18	122,34	313,47	322,24	169,27

A curva de aquecimento obtida por TGA para a mistura 1:1 (Figura 22) apresenta três estágios de perda de massa. A primeira perda de massa (7,19 %) tem ponto médio de 69,75 °C refere-se às perdas de água do adjuvante e do ácido gálico, sendo próxima ao esperado. A segunda perda de massa foi de 42,59 %, com ponto médio de 190,40 °C, relacionado à fusão do ácido gálico, compreendendo também o início da degradação do amidoglicolato de sódio. O terceiro estágio tem ponto médio de 241,33 °C e perda de massa 19,66 %, correspondendo à degradação de ambos componentes da mistura.

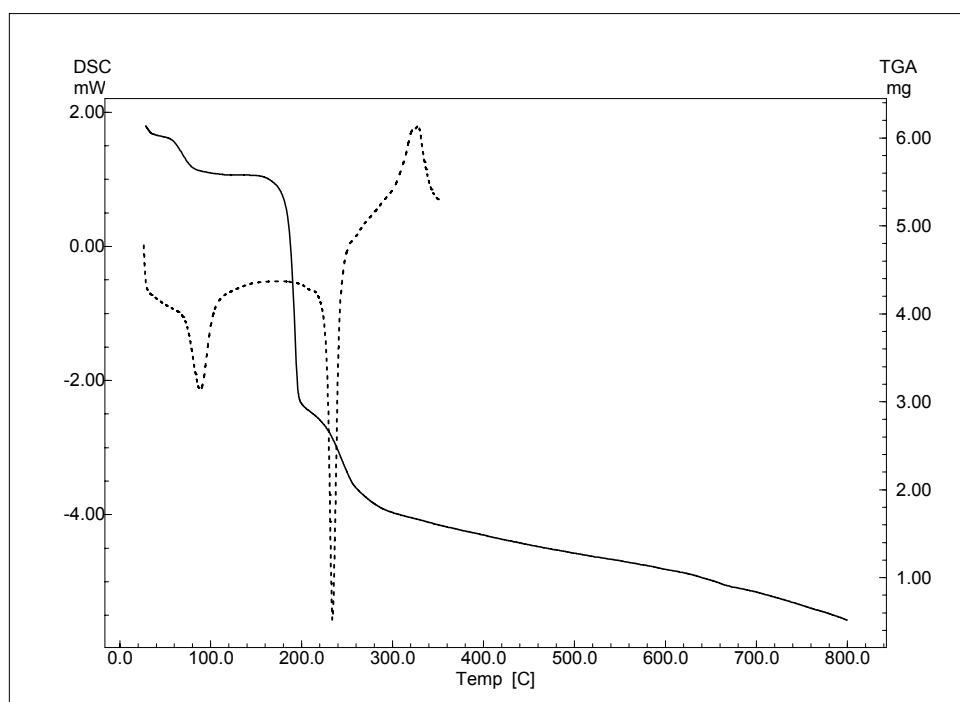


Figura 22. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica por TGA (—) para a mistura física equiponderal entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio.

Os dados de comparação entre as curvas de TGA (Figura 23) parecem confirmar a hipótese da presença da forma instável do ácido gálico, pois o perfil das curvas do ácido gálico isolado e da MF 1:1 é semelhante.

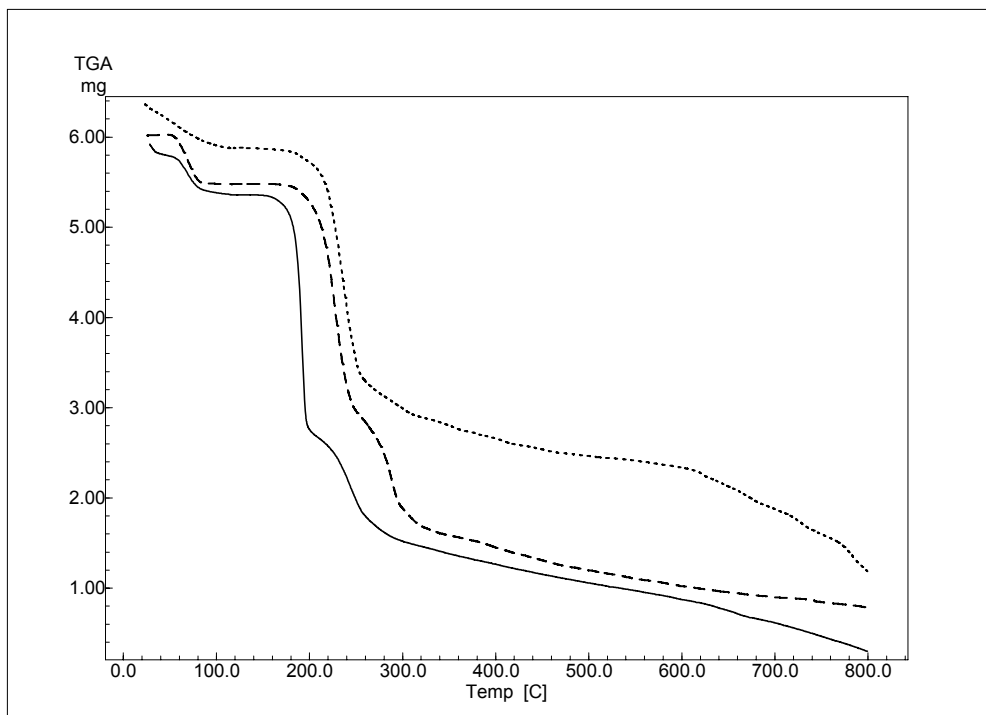


Figura 23. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), amidoglicolato de sódio (.....) e sua mistura física 1:1 (—).

A altura e a largura do pico de fusão do ácido gálico na mistura podem estar relacionadas com o efeito da diluição da substância, constituindo uma alteração da pureza, que faz com que o pico do evento endotérmico de uma substância se alargue e sofra um pequeno deslocamento na presença de outras substâncias (FORD e TIMMINS, 1989; HAINES, 1995). Quando se analisa a contribuição nas entalpias ( $\Delta H$ ), relacionadas à fusão do ácido gálico isolado e na mistura 1:1, constata-se que o calor observado (245,87 J/g) ficou próximo ao esperado (226,91 J/g), esta diferença demonstrou intensidade de variação de 8,35 %, dentro do limite estabelecido para o ácido gálico (12,14 %), portanto, as diferenças nas entalpias podem ser atribuídas às variações inerentes à técnica. De acordo com a literatura, o comportamento térmico de uma mistura deve resultar em valor aditivo ou próximo a este, ou seja, deve representar a soma dos comportamentos térmicos das substâncias individuais considerando suas concentrações (WELLS, 1988; HAINES, 1999).

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 (Figura 24) demonstra que a forma das bandas em  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em  $3290\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) sofreu leve modificação. Provavelmente a presença do adjuvante interfere nas ligações de hidrogênio intramoleculares do ácido gálico, estabelecendo novas ligações de hidrogênio entre o ácido gálico e o adjuvante. A forma da banda em  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O) também está um pouco modificada, mas a intensidade permanece praticamente a mesma. A mudança na forma pode ser devida à atração por ligações de hidrogênio com as hidroxilas do amidoglicolato de sódio. A banda em  $1250\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O de hidroxilas fenólicas) praticamente não se alterou. Estes resultados não apontam para mudanças significativas, sugerindo indícios de interação de natureza física, corroborando com os resultados obtidos por DSC através do calor de fusão. Assim sendo, não se traduzem como incompatibilidades farmacêuticas entre estas duas substâncias.

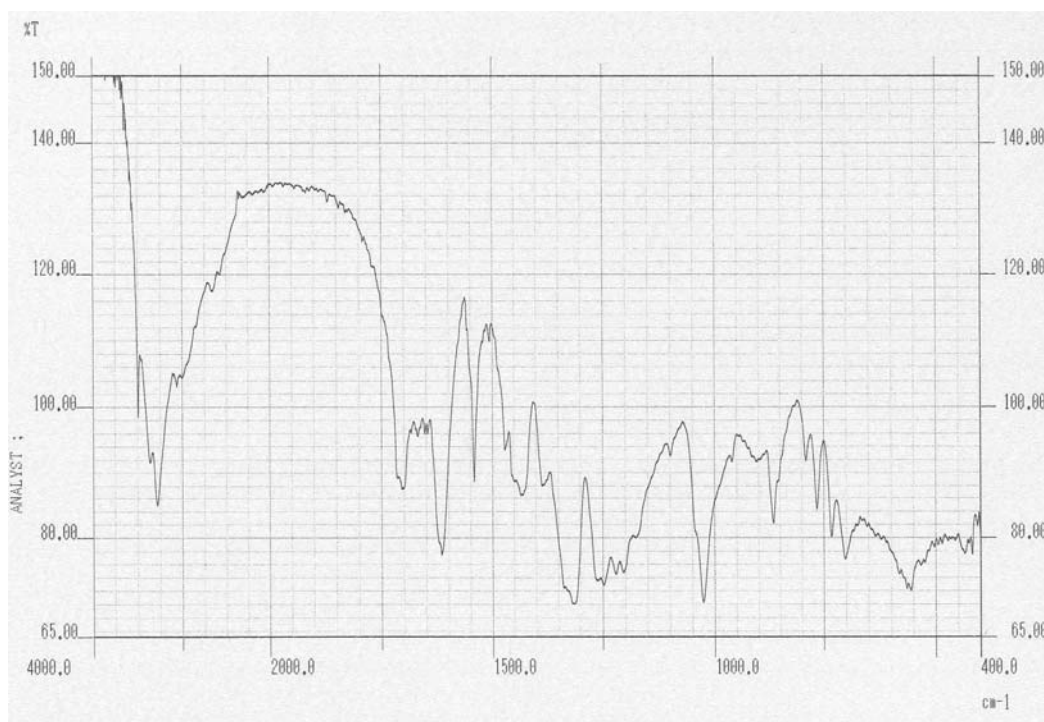


Figura 24. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e amidoglicolato de sódio na proporção ponderal de 1:1.



Na curva de aquecimento para a mistura física na proporção usual de 1:2,55 (Figura 21), é possível observar dois picos endotérmicos e um exotérmico, como na MF 1:1, onde há correspondência dos eventos e suas temperaturas máximas são bem próximas. O deslocamento do pico de fusão permanece praticamente o mesmo, mas a intensidade está ainda menor, provavelmente devida à proporção das substâncias nesta mistura binária, onde o adjuvante encontra-se em maior proporção, acentuando o efeito de diluição da mistura. O calor observado foi próximo ao esperado.

O espectro de infravermelho da mistura física na proporção 1:2,55 (Figura 25) assemelha-se ao da MF 1:1. Portanto, os resultados não constituem mudanças significativas.

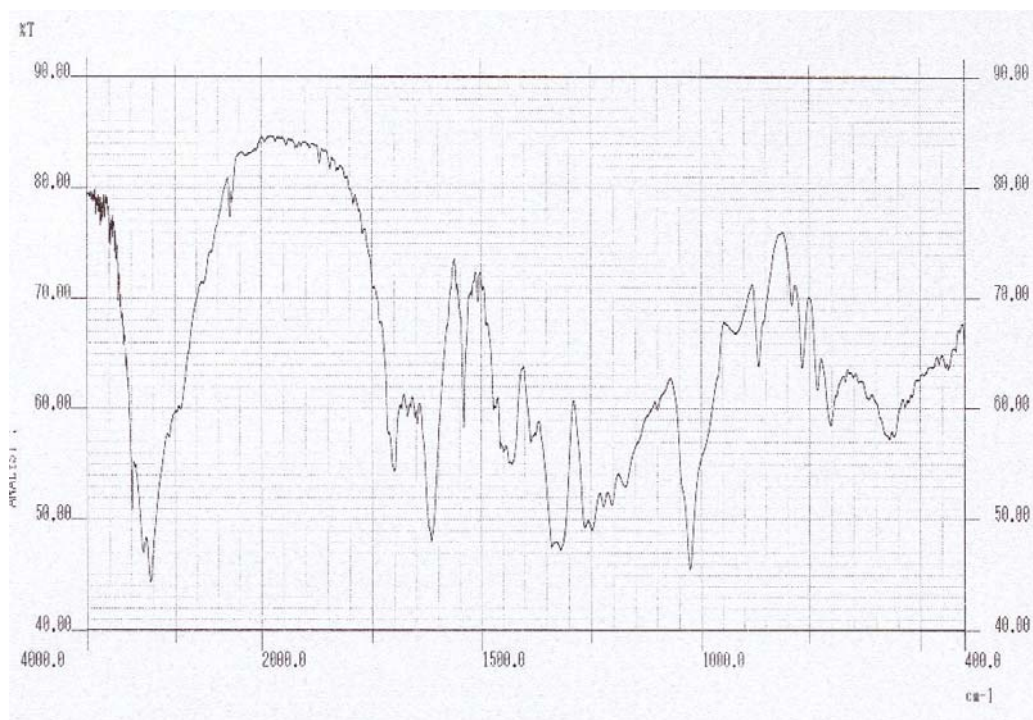


Figura 25. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e amidoglicolato de sódio na proporção ponderal de 1:2,55.

#### 5.4 Ácido gálico e celulose microcristalina

As bandas características no espectro na região de infravermelho observadas para a celulose microcristalina (Figura 26) estão descritas abaixo (NAKANISHI e

SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998), encontrando-se de acordo com a literatura (UESU *et al.*, 2000; VELÁSQUEZ-ARMIJO, 2003; COSTA, 2005),

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

- ~ 3360 Deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares
- ~ 2900 Deformação axial da ligação C-H
- ~ 1430 – 1370 Deformação angular da ligação O-H de álcoois primários e secundários
- ~ 1150 a 1000 Deformação axial da ligação C-O de álcool primário, éter alifático e cíclico
- ~ 890 Deformação angular de C-H, sugere estar na configuração de  $\beta$ -açúcar

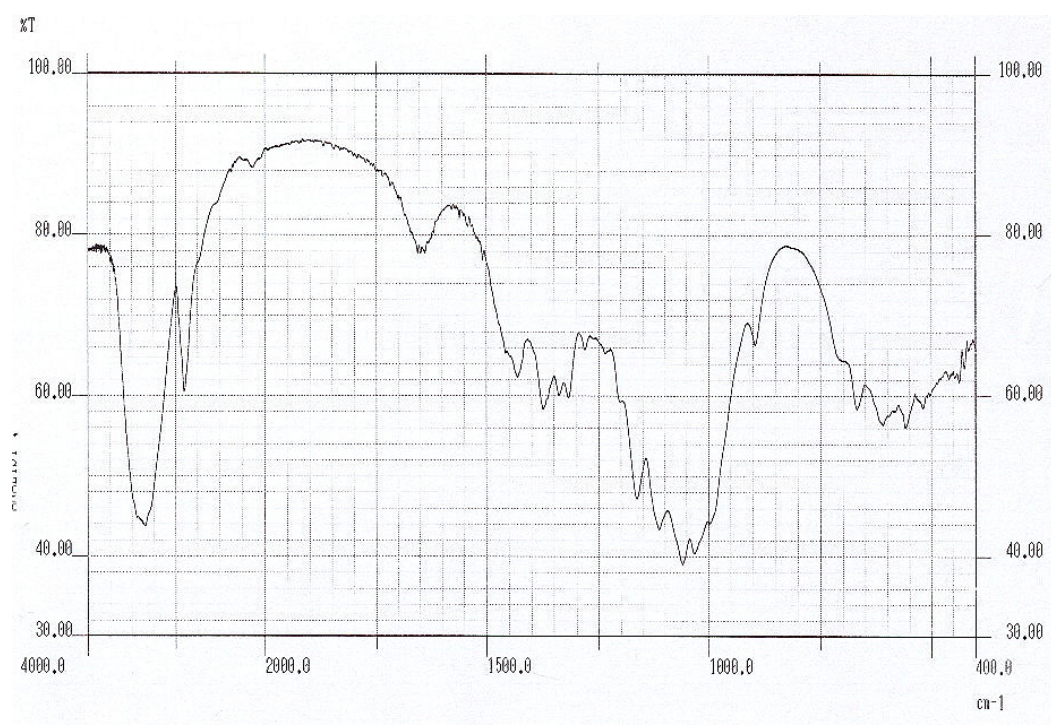


Figura 26. Espectro na região do infravermelho de celulose microcristalina.

As ligações de hidrogênio, detectadas na região de maior frequência no infravermelho, podem ocorrer intra ou intermolecularmente. Estas ligações são de especial importância para as propriedades da celulose microcristalina (NYSTRÖM e

KAREHILL, 1996). Poder-se-ia considerar, hipoteticamente, sua disponibilidade para interagir com grupamentos polares de outras moléculas, provocando interações físicas.

As curvas de aquecimento obtidas por DSC e TGA para a celulose microcristalina estão representadas na Figura 27. Os parâmetros térmicos encontram-se na Tabela 17.

Na curva de aquecimento por DSC (Figura 27) observa-se um pico endotérmico largo que corresponde à perda da água de adsorção do adjuvante. Os resultados são semelhantes aos obtidos por Uesu e colaboradores (2000), Costa (2005) e Verma e Garg (2005). A partir de 300 °C, a linha de base progride no sentido exotérmico, indicando a despolimerização e a decomposição desta substância, como demonstrado na literatura (KIBBE, 2000; UESU *et al.*, 2000; COSTA, 2005).

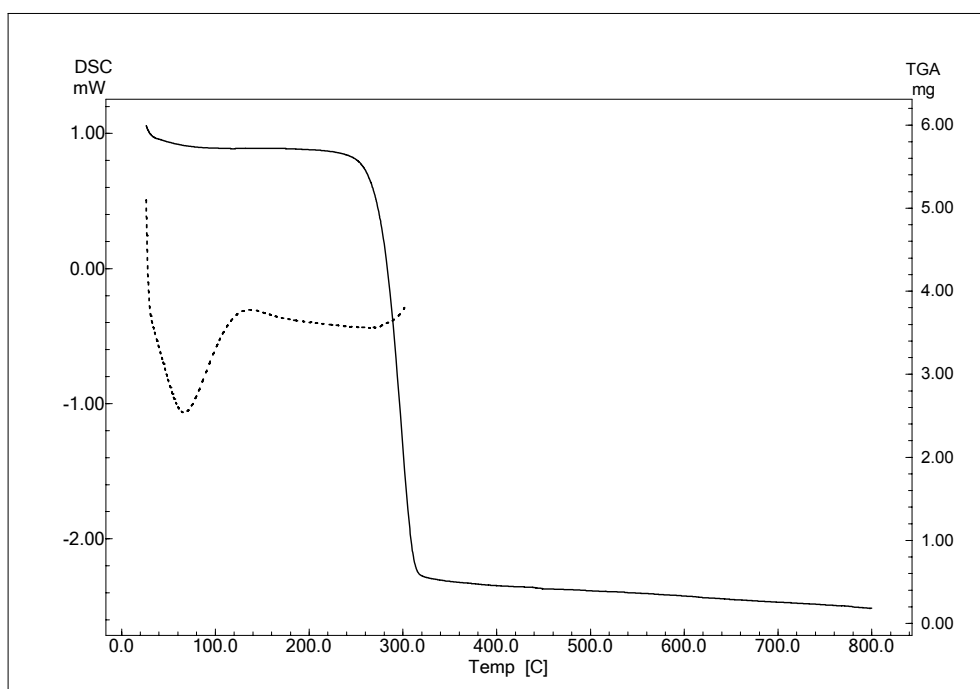


Figura 27. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a celulose microcristalina.

Os resultados de termogravimetria (Figura 27) demonstram duas perdas de massa. A primeira perda de massa (3,22 % e ponto médio 41,37 °C) no início da curva apresenta-se como uma leve inflexão, corresponde à água de adsorção. Os

resultados de perda por dessecação em estufa foram de  $5,53 \pm 0,068$  %. Os resultados estão dentro do especificado pela Farmacopéia Americana que é de, no máximo, 7 % (USP 29). A segunda perda de massa, 86,1 % e ponto médio 293,17 °C, corresponde à despolimerização com decomposição do adjuvante. Estes resultados concordam com os da literatura (FORD e TIMMINS, 1989; KIBBE, 2000; UESU *et al.*, 2000; COSTA, 2005).

Com o objetivo de avaliar a existência de interações entre o ácido gálico e a celulose microcristalina foram avaliadas suas misturas binárias, nas proporções ponderais de 1:1 e 1:25 (m/m).

As curvas de aquecimento obtidas por DSC para as misturas entre ácido gálico e celulose microcristalina nas proporções estudadas e as substâncias isoladas encontram-se na Figura 28. A Tabela 17 mostra a comparação entre os parâmetros térmicos obtidos para as quatro amostras.

Tabela 17. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e celulose microcristalina (CMC), isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:25.

Amostra (mg)	Eventos								
	Endotérmico			Endotérmico			Exotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82			
CMC (1,2)	30,47	67,10	186,51						
MF 1:1 (1,1)	76,14	88,90	94,55	251,04	259,56	177,01	322,35	341,39	302,06
MF 1:25 (1,3)	31,18	91,07	77,01						

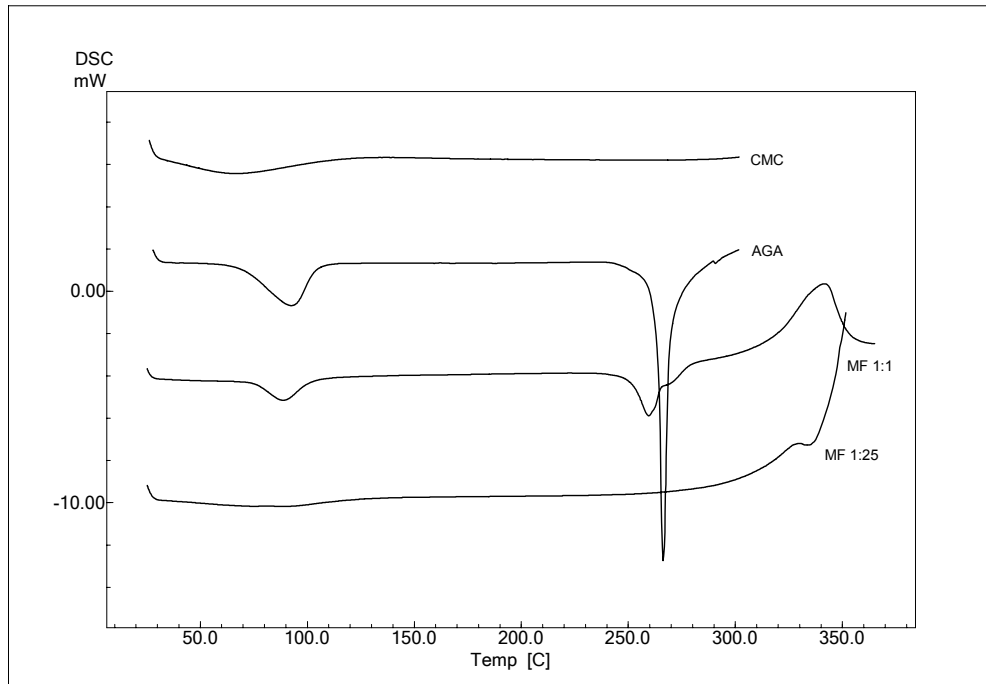


Figura 28. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a celulose microcristalina (CMC) e ácido gálico (AGA), assim como para suas mistura física (MF) em relações ponderais 1:1 e 1:25.

A curva de aquecimento obtida por DSC, referente à mistura 1:1 (Figura 28), possui três eventos térmicos. O primeiro evento é endotérmico, correspondendo à perda da água de cristalização do ácido gálico. A entalpia esperada para este evento era de 124,23 J/g. No entanto, este evento é influenciado pela água de adsorção do adjuvante. Considerando a proporção das substâncias nesta mistura e as entalpias das perdas de água do ácido gálico e do adjuvante a entalpia esperada seria de 217,48 J/g, porém a  $\Delta H_{\text{obs}}$  abrangendo estas duas perdas foi de 135,15 J/g, podendo sinalizar que o conteúdo de água presente na mistura seja base de reações entre estas duas substâncias.

O segundo evento, também endotérmico, refere-se à fusão do ácido gálico. A entalpia esperada seria 226,91 J/g, valor 21,99 % acima do observado, superando a intensidade de variação determinada para o ácido gálico (12,14 %). Este pico possui forma e intensidade modificada. Um pequeno deslocamento da  $T_{\text{onset}}$  de fusão (- 12 °C) foi verificado. Neste caso, o ácido gálico parece não assumir sua forma instável, como observado para a mistura com o adjuvante anterior (AGS). Este deslocamento pode ser atribuído ao efeito de diluição da substância. Porém, a soma das

características observadas, tais como o deslocamento da  $T_{onset}$ , as mudanças na forma e na intensidade do pico e a diferença de entalpia entre o esperado e o observado, sugerem indícios de interação de natureza física, provavelmente causadas pela formação de ligações de hidrogênio.

Ceschel e colaboradores (2003), em estudo de interação entre o ácido acetilsalicílico, molécula com semelhança estrutural ao ácido gálico, e adjuvantes através de DSC, também observaram uma diminuição no pico de fusão em 10 °C. Eles confirmaram que esta mudança é reduzida conforme se diminui a proporção de adjuvante, relatando também, através de estudo de estabilidade acelerada, que não houve interação.

O terceiro evento é exotérmico, correspondendo à despolimerização e à decomposição das substâncias.

Na curva de aquecimento por DSC da mistura física 1:1 é possível observar um ombro no pico de fusão do ácido gálico. Este comportamento pode ser conseqüência de um excesso de componente ou traços de impureza. Resultados semelhantes foram observados e assim avaliados por Bruni e colaboradores (2002).

Os dados de termogravimetria para a MF 1:1 estão representados na Figura 29. Observam-se três perdas de massa, semelhante às da curva de TGA do ácido gálico (Figura A3 – anexo). A primeira perda de massa, ponto médio 72,22 °C e 5,41 %, corresponde ao conjunto de perda de água das substâncias. A segunda perda de massa coincide com o pico de fusão do ácido gálico, que funde com decomposição, representando 43,73 % de perda de massa (ponto médio 223,70 °C), parte da perda de massa corresponde ao adjuvante. A terceira perda de massa, ponto médio 283,23 °C e perda de massa 28,13 %, corresponde à decomposição das substâncias.

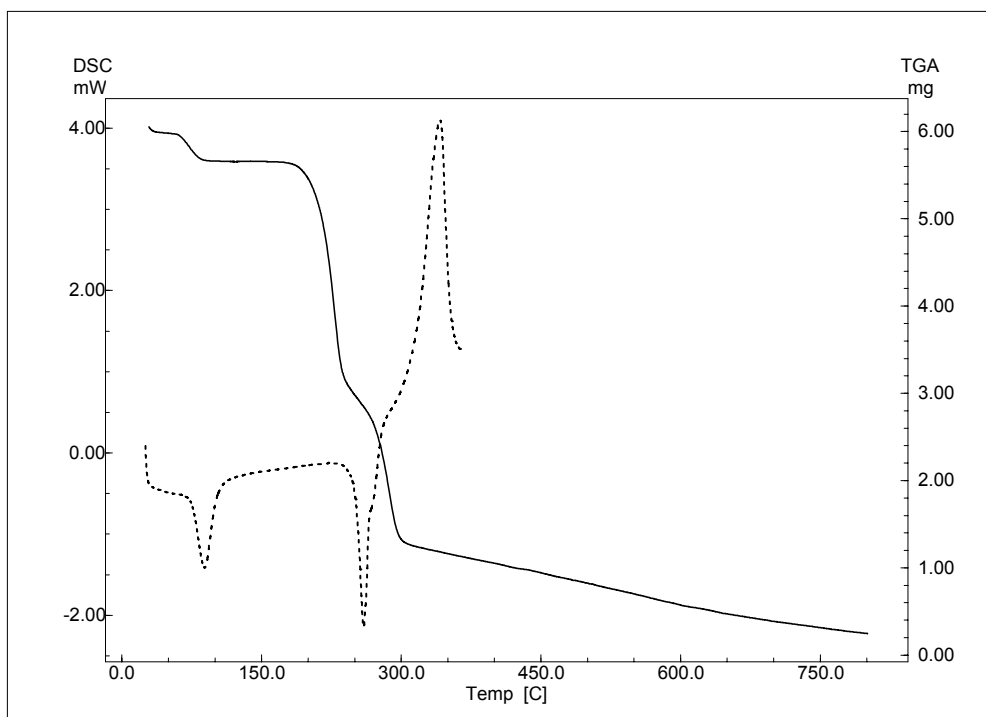


Figura 29. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a mistura física 1:1 entre o ácido gálico e a celulose microcristalina.

Costa (2005) estudou a celulose microcristalina em misturas equimoleculares com a quercetina por DSC. O perfil da curva de aquecimento foi semelhante ao observado na Figura 29. O pesquisador propôs que unidades da celulose parcialmente despolimerizada poderiam estabelecer ligações de hidrogênio com a quercetina, e que a quercetina perderia algumas ligações de hidrogênio intermoleculares, ocasionando uma diminuição da temperatura do ponto de fusão. O mesmo pode estar acontecendo com o ácido gálico, já que em sua estrutura há grupamentos capazes de estabelecer ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Isto pode explicar a diminuição da entalpia de fusão do ácido gálico, de quase 50 J/g. Outros estudos, como estabilidade acelerada, devem ser executados a fim de verificar se esta interação se traduz em incompatibilidade entre estas substâncias.

O mecanismo proposto anteriormente parece confirmar-se pelo espectro na região de infravermelho, pois a forma e a intensidade das bandas em  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$

O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em  $3290\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) do ácido gálico estão modificadas na MF 1:1 (Figura 30), sobrepondo a banda em  $3360\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) da celulose microcristalina. A banda em  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O) também demonstra menor intensidade. Já a banda em  $1250\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O de OH fenólicas) está um pouco modificada em sua forma e intensidade.

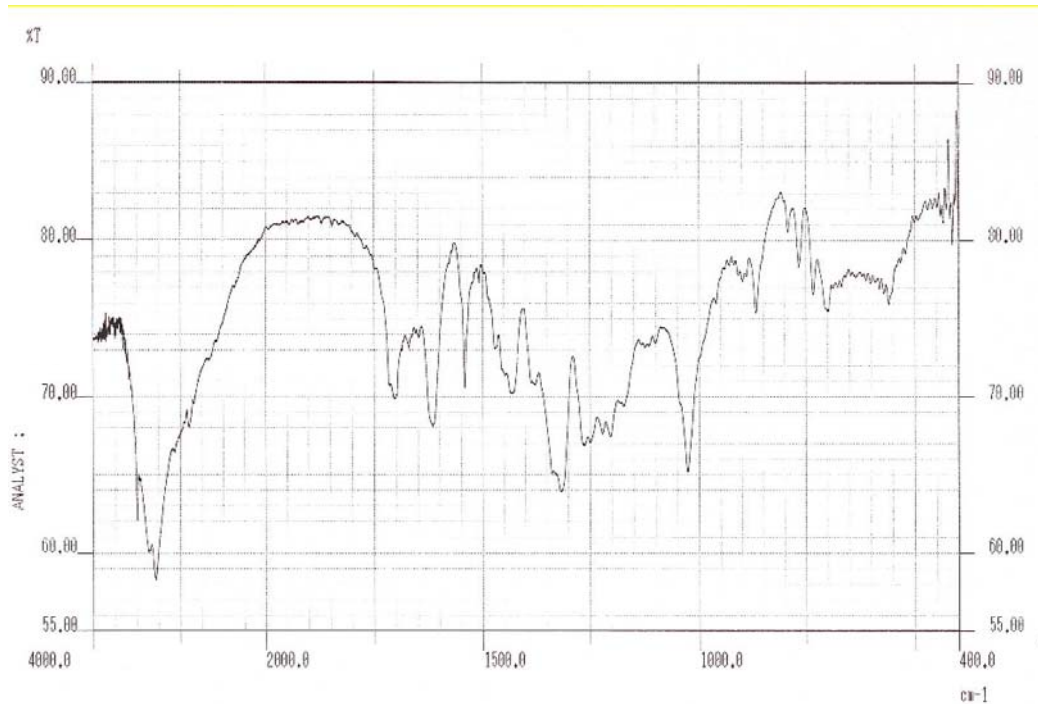


Figura 30. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e celulose microcristalina na proporção ponderal de 1:1.

Na mistura física 1:25, a curva obtida por DSC (Figura 28) corresponde, praticamente, ao adjuvante isolado, devido à grande proporção em massa na qual está presente na mistura. A curva demonstra uma endoterma larga, correlacionada à perda da água de adsorção da celulose microcristalina.

A mesma preponderância de comportamento foi observado no espectro na região de infravermelho para a proporção 1:25 (m/m) (Figura 31), onde sobressaem as bandas da celulose microcristalina, devido a maior proporção em massa do adjuvante.



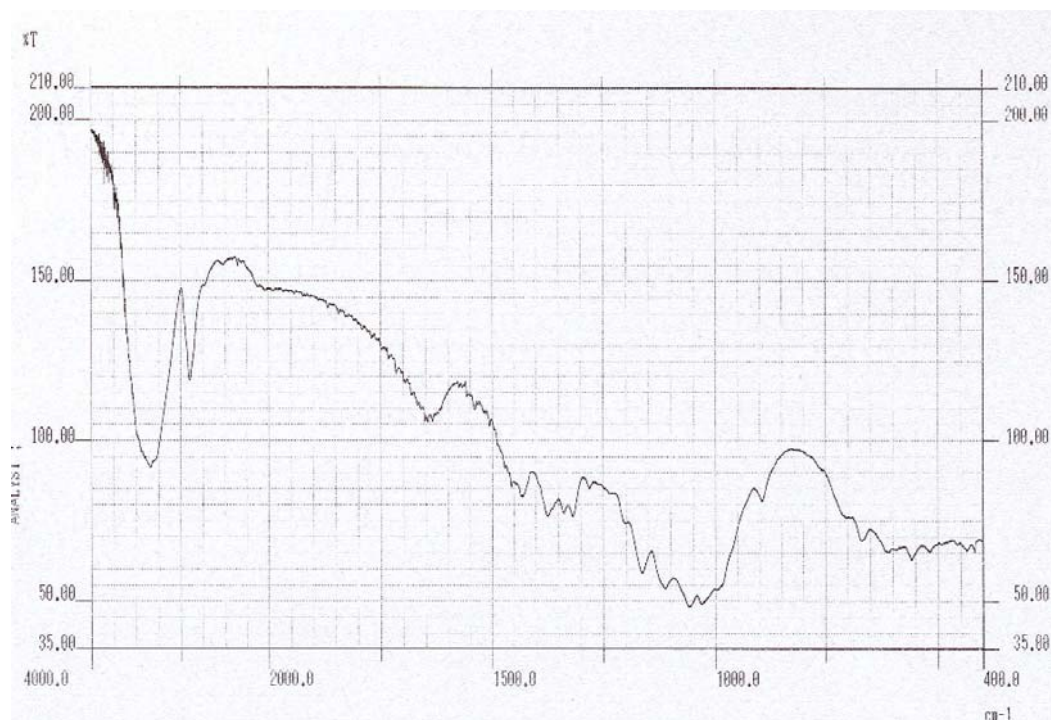


Figura 31. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e celulose microcristalina na proporção ponderal de 1:25 (m/m).

### 5.5 Ácido gálico e croscarmelose sódica

As bandas características do espectro na região de infravermelho observadas para a croscarmelose sódica (Figura 32) encontram descritas abaixo (NAKANISHI e SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998), estando de acordo com o citado na literatura (VELÁSQUEZ-ARMIJO, 2003; COSTA, 2005),

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

- |               |   |
|---------------|---|
| ~ 3450        | Deformação axial da ligação O-H, ligações de hidrogênio intramoleculares      |
| ~ 2900        | Deformação axial da ligação C-H   |
| ~ 1600 e 1425 | Deformação axial assimétrica e simétrica do íon carboxilato, respectivamente. |
| ~ 1380 a 1320 | Deformação angular da ligação O-H de álcoois primários e secundários          |
| ~ 1160 a 990  | Deformação axial da ligação C-O de álcool primário, éter alifático e cíclico  |

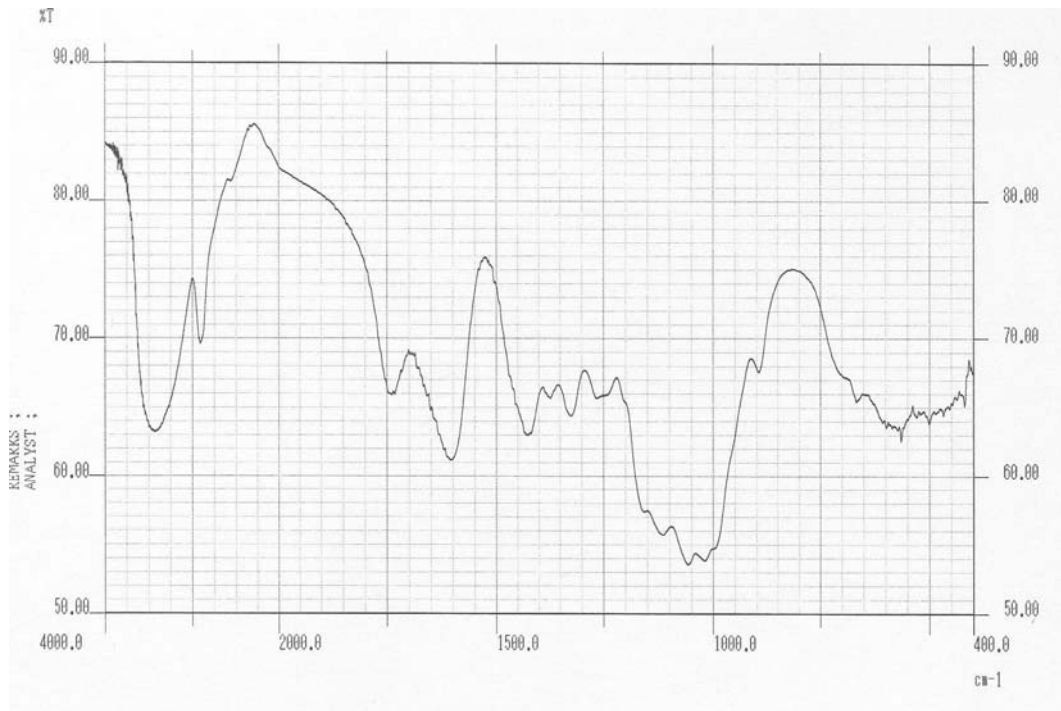


Figura 32. Espectro na região do infravermelho da croscarmelose sódica.

As curvas de aquecimento obtidas por DSC e por TGA para a croscarmelose sódica estão representadas na Figura 33. Os parâmetros térmicos estão dispostos na Tabela 18. A curva de aquecimento obtida apresenta-se semelhante à curva obtida por Costa (2005).

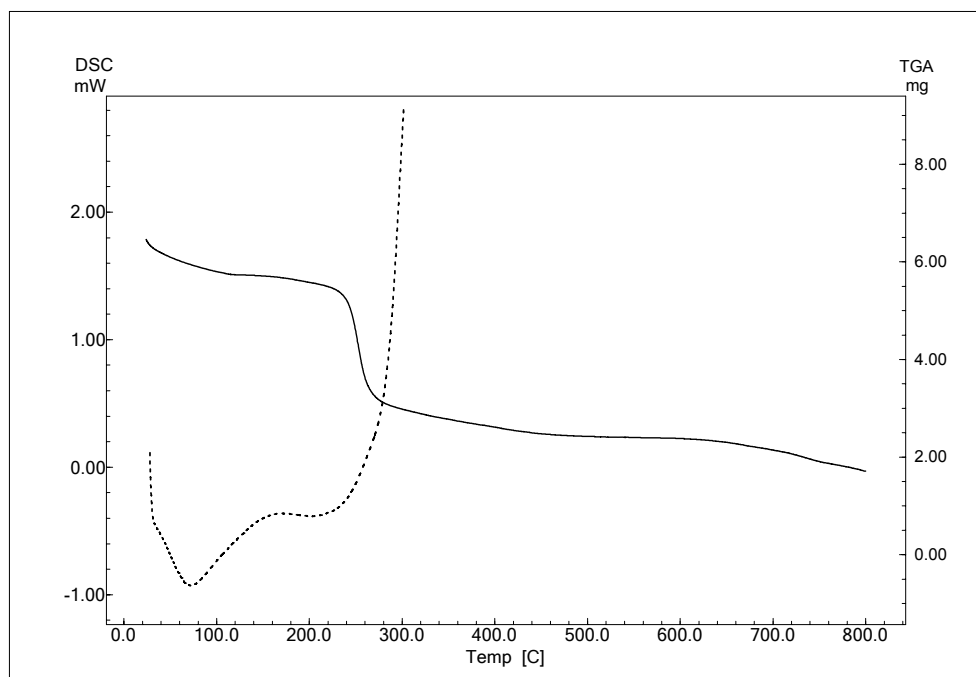


Figura 33. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para croscarmelose sódica.

A curva de aquecimento por DSC para a croscarmelose sódica demonstra um primeiro evento endotérmico largo, corresponde à água de adsorção. A partir de, aproximadamente, 230 °C a linha de base progride no sentido exotérmico, indicando a despolimerização com decomposição da croscarmelose sódica, conforme demonstrado por Costa (2005).

A croscarmelose sódica mostra duas perdas de massa por termogravimetria. A primeira tem ponto médio em 54,22 °C, representando 10,01 % de perda de massa, correspondendo à perda da água de adsorção. Os resultados de perda por dessecação em estufa foram de  $9,80 \pm 0,050$  %. Ambos os valores estão de acordo com o preconizado pela USP 29, que é de, no máximo, 10 %. A segunda perda de massa, 40,75 %, possui ponto médio em 252,20 °C, corresponde ao início da despolimerização e da decomposição do adjuvante.

A fim de avaliar possíveis interações do ácido gálico com a croscarmelose sódica foram analisadas suas misturas físicas ponderais, nas proporções 1:1 e 1:2,55 (m/m).

Na Figura 34 estão representadas as curvas de aquecimento obtidas para as misturas físicas entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica, bem como das substâncias isoladas. A comparação dos parâmetros térmicos encontra-se ilustrada na Tabela 18.

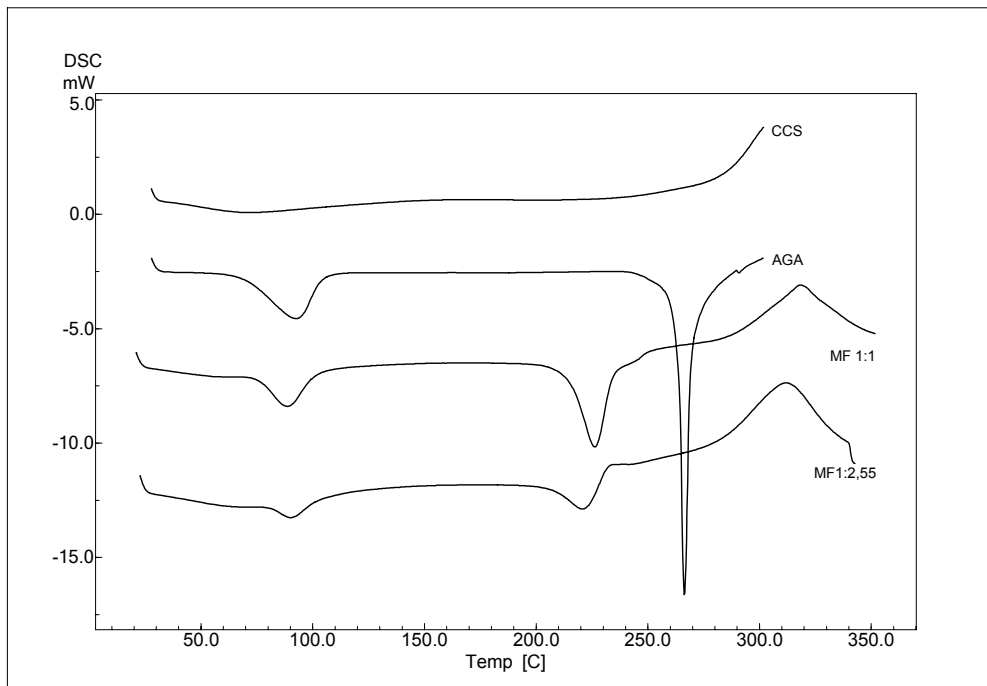


Figura 34. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a croscarmelose sódica (CCS) e ácido gálico (AGA), assim como para suas misturas físicas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55.

Os resultados da DSC para a MF 1:1 (Figura 34) demonstram três eventos térmicos. O primeiro evento é endotérmico correspondendo à água de cristalização do ácido gálico. Este evento sofre uma influência da água de adsorção da croscarmelose sódica, a qual não é possível determinar isoladamente, mas, considerando a quantidade total de água, obtém-se uma entalpia de 192,45 J/g. A entalpia esperada nesta mistura, considerando a quantidade correspondente a cada uma das substâncias isoladas, seria de 200,58 J/g, praticamente a mesma.

O segundo evento endotérmico refere-se à fusão do ácido gálico. A entalpia esperada para este evento é 226,91 J/g. A diferença deste valor com a entalpia observada, de aproximadamente 26 J/g, representando intensidade de variação de 11,36 %, dentro do limite estabelecido (12,14 %), pode estar relacionada a limitações práticas. A altura do pico e a largura sugerem interações de natureza física, mas também podem estar relacionadas com o efeito de diluição do adjuvante. A redução da  $T_{\text{onset}}$  do pico de fusão do ácido gálico, aproximadamente 49 °C, vai além da faixa de fusão da forma instável (225 a 230 °C). O pico exotérmico, terceiro

evento, provavelmente, representa a despolimerização do adjuvante e a decomposição de ambos componentes da mistura.

Como na celulose microcristalina, na curva de aquecimento por DSC da mistura física 1:1 observa-se um ombro no pico de fusão do ácido gálico. Este comportamento pode ser consequência de um excesso de componente ou traços de impureza.

Tabela 18. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e croscarmelose sódica (CCS), isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55.

Amostras (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)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82			
CCS (1,1)	39,88	72,08	152,70						
MF 1:1 (1,4)	77,22	88,56	130,74	214,49	226,20	201,14	292,11	318,29	213,96
MF 1:2,55 (1,3)	81,06	90,02	56,16	207,20	220,68	129,79	286,81	311,93	353,96

Os dados de TGA para a mistura 1:1 (Figura 35) também demonstram três perdas de massa. O perfil da curva é semelhante à do ácido gálico, a comparação das curvas de TGA encontra-se em anexo (Figura A4). A primeira perda de massa tem ponto médio de 71,91 °C, correspondendo a 7,59 %, refere-se à perda da água da croscarmelose sódica e do ácido gálico. A segunda perda (ponto médio 187,75 °C e perda de massa 39,28 %) corresponde ao evento de fusão com decomposição do ácido gálico. A terceira perda (ponto médio 256,03 °C) abrange a decomposição do ácido gálico e do adjuvante, representando 19,77 % da perda de massa total.

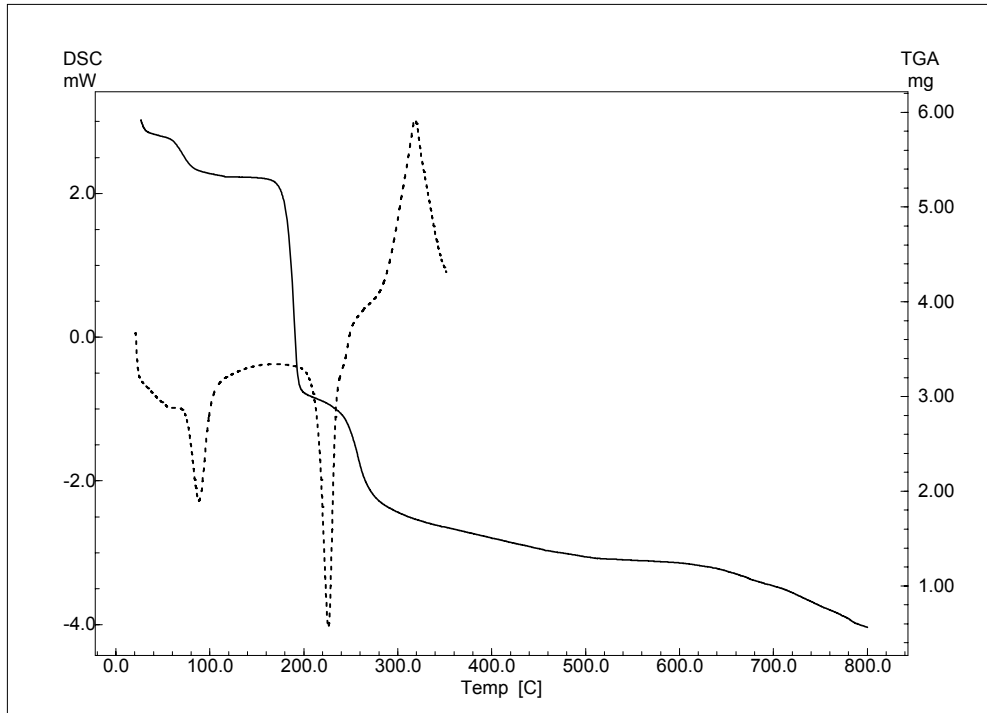


Figura 35. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a mistura física equiponderal entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica.

O espectro de infravermelho da mistura 1:1 está demonstrado na Figura 36.

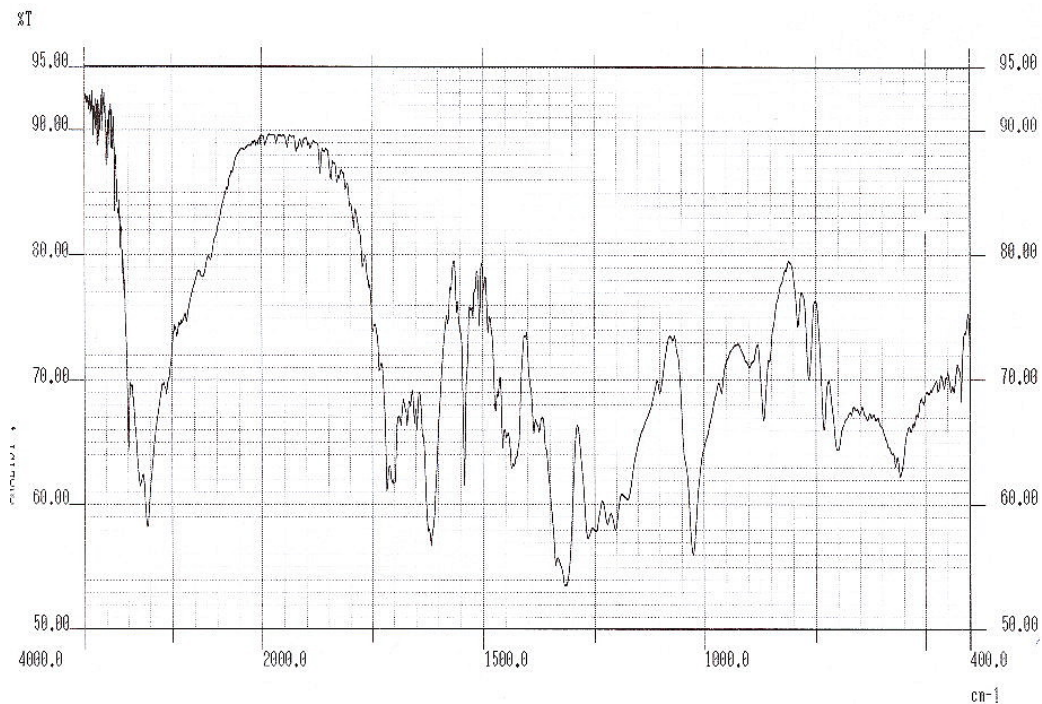


Figura 36. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e croscarmelose sódica na proporção ponderal de 1:1.

Como observado para os adjuvantes anteriores, a croscamelose sódica pode estar interferindo nas ligações de hidrogênio intramoleculares do ácido gálico. Por isto as bandas em  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em  $3290\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) tiveram modificação na forma. A banda em  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O) também tem sua forma um pouco modificada e a intensidade está menor. A mudança na forma e na intensidade pode ser devida às ligações de hidrogênio entre o grupamento carbonila do ácido gálico e as hidroxilas da croscarmelose sódica. Em, aproximadamente,  $1250\text{ cm}^{-1}$ , há uma leve modificação no formato das bandas do ácido gálico ( $\nu$  C-O de hidroxilas fenólicas), as quais são passíveis de interação por ligações de hidrogênio com as hidroxilas, carbonilas e oxigênio dos ésteres presentes na croscarmelose sódica.

A curva de aquecimento para a mistura 1:2,55 está representada na Figura 34, sendo semelhante à da MF 1:1, porém, com intensidades dos picos bem menores. Na curva da MF 1:2,55 há três eventos térmicos. O primeiro evento é endotérmico, corresponde à água de cristalização do ácido gálico. Observa-se a influência da água de adsorção liberada pela croscarmelose sódica. Considerando a perda de água do adjuvante e do ácido gálico, a entalpia esperada ( $\Delta H_{\text{esp}}$  179,67 J/g) e a observada ( $\Delta H_{\text{obs}}$  181,20 J/g) são muito próximas.

O segundo evento corresponde à fusão do ácido gálico. Avaliando os resultados observa-se que os valores de entalpia esperada (127,84 J/g) e observado são praticamente os mesmos (IV de 1,53 %). A forma do pico e a intensidade estão modificadas, evidenciando um indício de interação, que não se comprova pela variação da entalpia e pode ser atribuída a maior proporção em massa do adjuvante na mistura, novamente, o efeito de diluição.

As mesmas modificações observadas no espectro na região de infravermelho para a MF 1:1 foram encontradas para a MF 1:2,55 (Figura 37).



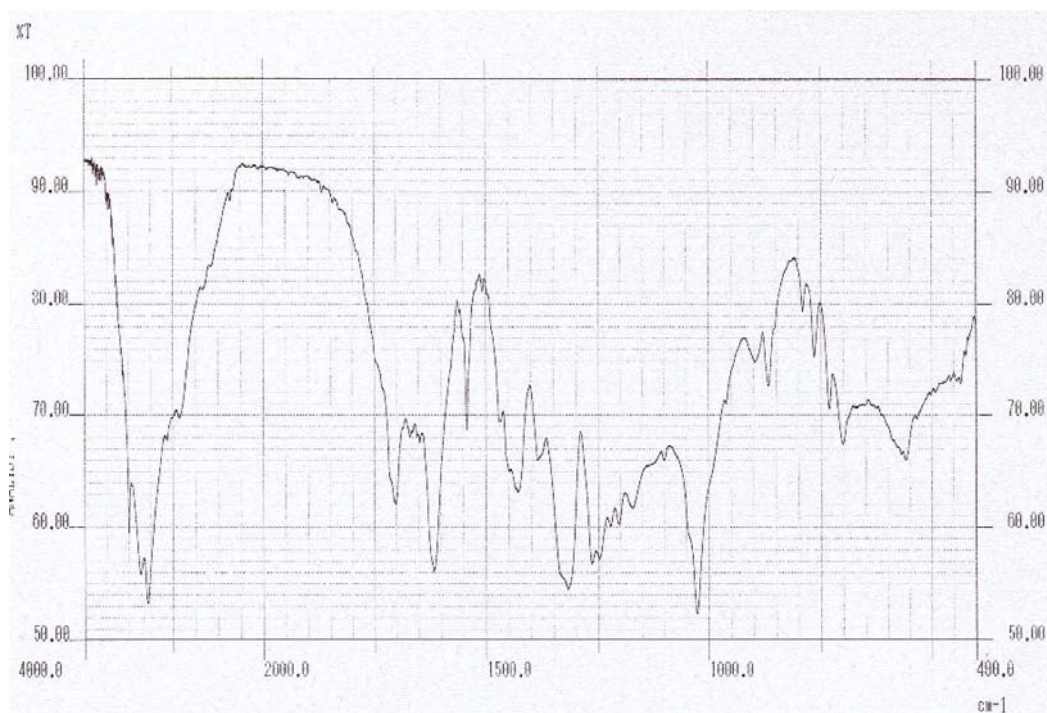


Figura 37. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e croscarmelose sódica na proporção ponderal de 1:2,55 (m/m).

### 5.6 Ácido gálico e crospovidona

As seguintes bandas características foram observadas pela espectroscopia de infravermelho para a crospovidona (NAKANISHI e SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998), sendo o espectro obtido (Figura 38) semelhante ao apresentado por Shin e colaboradores (1998), BASF (2001) e Velásquez-Armijo (2003).

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

- |               |   |
|---------------|---|
| ~ 3500        | Deformação axial da ligação N-H                                     |
| ~ 2950        | Deformação axial da ligação C-H                                     |
| ~ 1680 – 1500 | Deformação angular da amida cíclica e deformação axial da carbonila |
| ~ 1425        | Deformação angular da ligação C-H                                   |



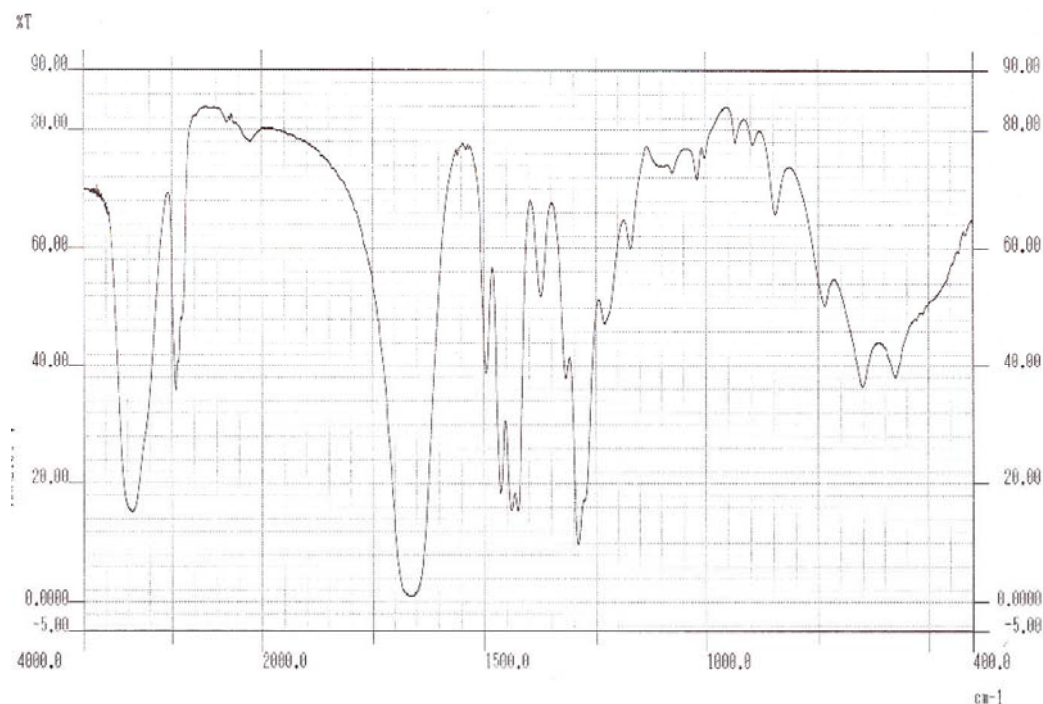


Figura 38. Espectro na região do infravermelho da crospovidona.

A curva de aquecimento por DSC da crospovidona (Figura 39) assemelha-se com a obtida por Perissutti e colaboradores (2003) e demonstra dois eventos térmicos. O primeiro, um pico endotérmico, corresponde à perda da água de adsorção. O segundo evento observado é a transição vítrea deste polímero. A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) é caracterizada por aumento na capacidade de calor da amostra durante o aquecimento devido a um acentuado movimento molecular do polímero. A  $T_g$  é observada por DSC como uma mudança na linha de base (HAINES, 1995; CLAS *et al.*, 1999; HATAKEYAMA e QUINN, 1999).

Os valores de  $T_g$  podem variar de 54 a 185 °C, dependendo do peso molecular e da influência da umidade sorvida pela crospovidona (FORD e TIMMINS, 1989; BASF, 2001). Fatores instrumentais, incluindo velocidade de aquecimento ou de resfriamento e tamanho de amostra, também influenciam na temperatura de transição (FORD e TIMMINS, 1989). Isto pode justificar por que o valor da  $T_g$  obtido para o polímero isolado diferiu do citado na literatura.

Os resultados de TGA (Figura 39) demonstram duas perdas de massa. A primeira, 8,89 %, possui ponto médio de 46,44 °C, que corresponde à perda de água

de adsorção. O resultado de perda por dessecação por estufa obteve média de  $12,55 \pm 0,072$  %, ambos diferem do limite máximo preconizado pelas monografias deste adjuvante, de 5 % (Eur. Ph., 2001; USP 29). Estes diferentes valores de teor de água, em comparação ao preconizado, podem ser atribuídos à pronunciada capacidade de hidratação da crosprovidona (KIBBE, 2000), sendo os valores obtidos por estufa mais influenciados pela umidade atmosférica. Bettinetti e colaboradores (1994) sugeriram que a interação entre a água e a crosprovidona é um fenômeno de superfície, que ocorre, principalmente, com os poros aglomerados das partículas do polímero, em nível de superfície interparticular.

A segunda perda de massa (79,26 %) tem ponto médio  $373,60$  °C e corresponde à degradação do adjuvante. Shin e colaboradores (1998) obtiveram curva termogravimétrica semelhante.

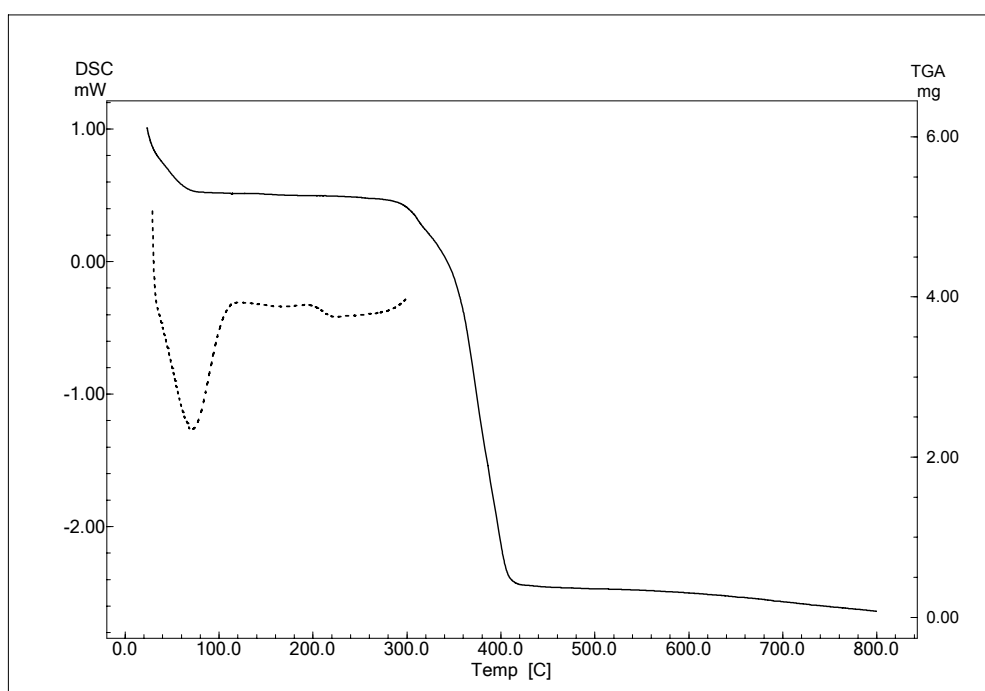


Figura 39. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a crosprovidona.

Dois misturas físicas foram preparadas para avaliar a interação entre o ácido gálico e a crosprovidona nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55 (m/m).

As curvas de aquecimento para as substâncias isoladas e suas misturas resultantes da análise por DSC estão representadas na Figura 40 e a Tabela 19 apresenta os parâmetros térmicos obtidos.

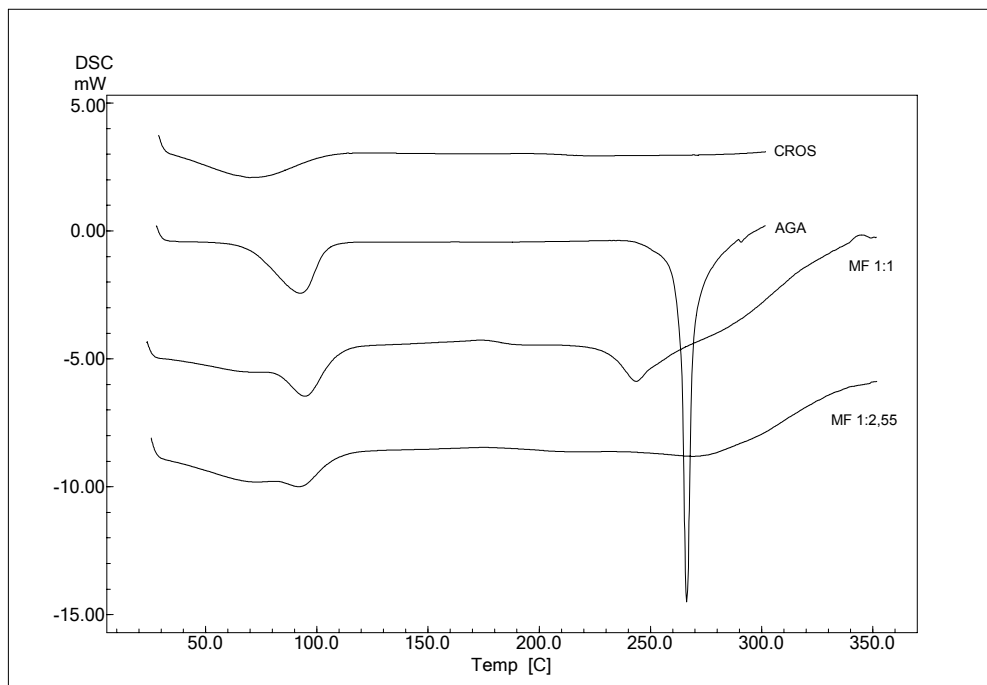


Figura 40. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a crospovidona (CROS) e ácido gálico (AGA), assim como para suas misturas físicas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:2,55.

Tabela 19. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e crospovidona (CROS), isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais de 1:1 e 1:2,55.

Amostras (mg)	Eventos							
	Endotérmico			Endotérmico			Tg	
	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>médio</sub> (°C)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82		
CROS (1,1)	33,33	69,91	227,18				208,60	211,38
MF1:1 (1,5)	82,47	94,65	97,99	230,98	243,67	124,04	176,44	182,86
MF1:2,55 (1,3)	84,50	91,88	48,36	244,82	269,20	54,95	189,57	195,35

Na Figura 41 está representada a curva de aquecimento obtida por DSC em comparação com a curva de TGA para a MF 1:1. Na curva de DSC é possível identificar três eventos térmicos. O primeiro evento endotérmico corresponde à perda de água de cristalização do ácido gálico, com  $\Delta H_{\text{esp}}$  de 124,23 J/g. Na curva observa-se um ombro à esquerda do pico referente à água de cristalização desta substância, indicando sobreposição com a perda da água de adsorção da crospovidona. Considerando a quantidade de água total da mistura obtêm-se uma entalpia de 231,76 J/g, a qual coincide com o valor o esperado (237,82 J/g).

O segundo evento que se observa é a transição vítrea do polímero. Houve um deslocamento de aproximadamente  $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$  na  $T_{\text{onset}}$  da transição vítrea ( $T_g$ ) do polímero. Tal fato, em princípio, pode sugerir uma interferência do ácido gálico sobre o relaxamento das estruturas da crospovidona e, por isto, menor valor de  $T_g$ . O movimento da cadeia principal do polímero é restrito devido às interações intermoleculares entre os grupamentos hidrofílicos do polímero, que afetam as características da transição vítrea (HATAKEYAMA e QUINN, 1999). A presença do ácido gálico na mistura pode ter proporcionado o afrouxamento destas ligações intermoleculares.

O terceiro evento corresponde à fusão do ácido gálico. A  $T_{\text{onset}}$  de fusão do ácido gálico nesta mistura está deslocada para menor temperatura em, aproximadamente,  $33\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A entalpia esperada para este evento seria 226,91 J/g. A redução observada, de cerca de 103 J/g, corresponde à intensidade de variação de 45,33 %, sugere um indício de interação de natureza física entre a crospovidona e o ácido gálico. A partir de  $270\text{ }^{\circ}\text{C}$  a linha de base progride no sentido exotérmico, indicando a decomposição das substâncias.

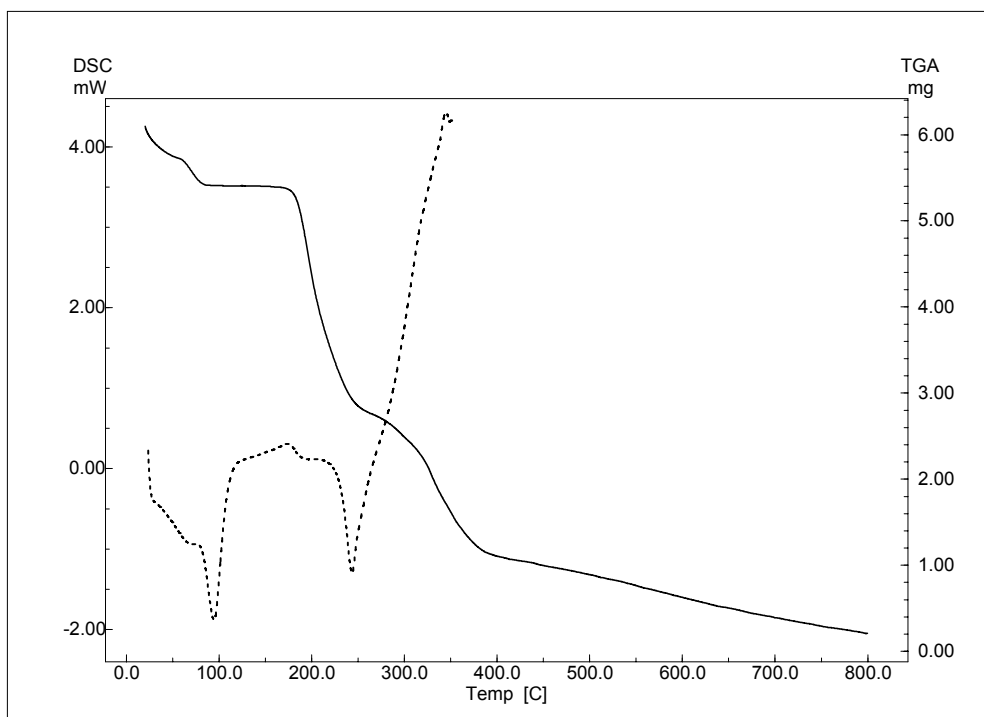


Figura 41. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a mistura física 1:1 entre o ácido gálico e a crospovidona.

A crospovidona forma complexos químicos ou associações com grande número de fármacos e outras substâncias, dependendo da estrutura química das substâncias associadas a este adjuvante. Compostos aromáticos hidroxilados, como fenóis, e com grupos carboxílicos têm uma forte influência na complexação. Para o ácido gálico, foi relatado que a constante de complexação ( $K_s$ ) com o Kollindon CL está em torno de 1000 l/mol (BASF, 2001). Como a crospovidona é um polímero macromolecular, pode-se postular que o ácido gálico se interponha entre as cadeias do adjuvante, estabelecendo ligações intermoleculares entre seus grupos funcionais, através de ligações de hidrogênio. A diferença entre a entalpia observada e a esperada na curva de aquecimento pode estar relacionada com a formação destes complexos, diminuindo a rigidez dos cristais do ácido gálico, mantida pelas ligações intra e intermoleculares e, conseqüentemente, reduzindo o aporte energético, necessário à sua fusão, que se traduz na redução da entalpia do evento.

A crospovidona tem pronunciada capacidade de hidratação e, quando exposta a altos níveis de água, pode formar adutos com alguns materiais (KIBBE,

2000). Uma mera exposição à umidade atmosférica pode facilitar a ligação da crospovidona com algumas substâncias (BASF, 2001). Provavelmente esta água adsorvida, somada à água de cristalização, constitui um ambiente adequado à formação do complexo. Como o teor de água da amostra analisada da crospovidona está elevado, poder-se-ia dizer que esta condição tenha favorecido a interação com ácido gálico.

O resultado de TGA para a MF 1:1 (Figura 41) possui quatro estágios de perda de massa. A primeira perda de massa, 3,74 % com ponto médio 33,19 °C, corresponde à água de adsorção da crospovidona. A segunda, 5,36 % e ponto médio 70,64 °C, relaciona-se à água de cristalização do ácido gálico e parte da água de adsorção do adjuvante. A quantidade total de perda de água, 9,1 %, corresponde à quantidade esperada para esta mistura. A terceira perda de massa, 42,68 %, refere-se à fusão do ácido gálico, com ponto médio 203,89 °C. A quarta (27,23 % e ponto médio 332,28 °C) é devida à degradação de ambas as substâncias. A curva de TGA para MF 1:1 é semelhante à curva obtida para o ácido gálico isolado, a comparação entre elas está em anexo (Figura A5).

O espectro de infravermelho para a mistura 1:1 (Figura 42) demonstra que a forma das bandas em 3390  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em 3290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) sofreu leve modificação na forma. Isto sugere interação por formação de ligações de hidrogênio entre as hidroxilas do ácido gálico e as carbonilas da crospovidona, indicando a formação do complexo. A banda da deformação axial da ligação C=O do ácido carboxílico no ácido gálico, em aproximadamente 1700  $\text{cm}^{-1}$ , está coincidindo com a deformação angular da amida cíclica e a deformação axial da carbonila (~1680 – 1500  $\text{cm}^{-1}$ ), não permitindo visualizar qualquer indício de interação. A banda em 1250  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O de OH fenólicas) está sobreposta às bandas advindas da molécula do adjuvante, o que impede a visualização da banda do ácido gálico em 1250  $\text{cm}^{-1}$ . Esta modificação reforça a hipótese de que a interação entre as hidroxilas do ácido gálico e a carbonila da crospovidona, provavelmente seja responsável pela formação do complexo.

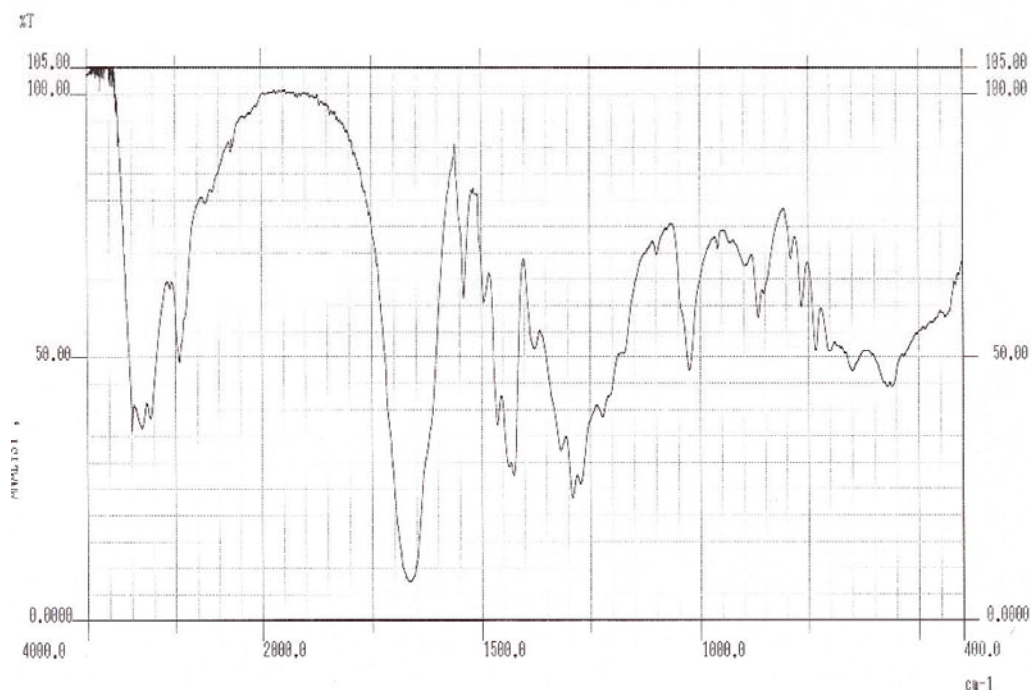


Figura 42. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e crospovidona na proporção ponderal de 1:1.

Na curva de aquecimento da mistura física 1:2,55 (Figura 40) também são observados três eventos. O primeiro pico endotérmico refere-se à perda de água de cristalização. A entalpia observada está abaixo da entalpia esperada para esta mistura (69,98 J/g). Como na MF 1:1, há sobreposição do pico endotérmico das perdas da água adsorvida da crospovidona e da água de cristalização do ácido gálico. A quantidade total de entalpia esperada para este evento (233,42 J/g) foi abaixo da observada (289,42 J/g), indicando que a água pode favorecer a formação do complexo. O segundo evento observado corresponde à transição vítrea da crospovidona, sua  $T_{onset}$  foi um pouco maior do que a observada na MF 1:1, este fato, provavelmente, deve-se à maior proporção em massa da crospovidona, mas ainda percebe-se a influência do ácido gálico, como observado na mistura equimolar. O terceiro evento endotérmico relaciona-se à fusão do ácido gálico. O valor de entalpia de fusão do ácido gálico está bem menor do que o esperado ( $\Delta H_{esp} = 127,84$  J/g), com intensidade de variação de 57,02 %. Esta diferença, de aproximadamente 73 J/g, pode ser atribuída à formação de complexo do ácido gálico com a crospovidona, como relatado na literatura. A maior quantidade em

massa do adjuvante também pode estar influenciando na formação do complexo e na diminuição do pico de fusão do ácido gálico.

O espectro na região de infravermelho da mistura física 1:2,55 (Figura 43) foi semelhante ao da mistura 1:1, as sobreposições das bandas impedem a confirmação da interação.

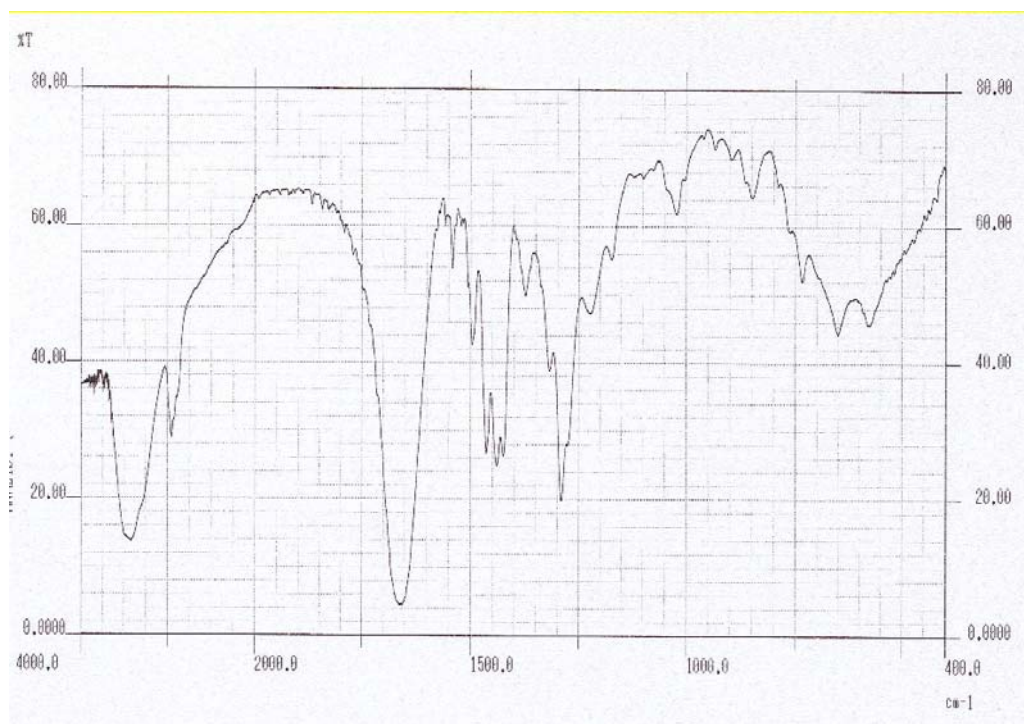


Figura 43. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e crospovidona na proporção ponderal de 1:2,55.

Shin e colaboradores (1998) sugeriram uma interação no estado sólido entre a furosemida e a crospovidona. Botha e Lötter (1989, 1990a, 1990b) realizaram vários estudos de interação de adjuvantes com cloridrato de oxprenolol, naproxeno e atenolol. Destes estudos, observaram interações da crospovidona somente com o naproxeno, que contém o grupo ácido carboxílico em sua estrutura, onde o pico endotérmico de fusão do naproxeno foi muito menor em relação à substância isolada. O oxprenolol e o atenolol contêm hidroxilas em suas estruturas, porém não apresentaram interação. Assim sendo, a formação do complexo pode estar relacionado à presença do grupamento carboxílico, o que reforçaria a hipótese da origem desta interação para ácido gálico.



### 5.7 Ácido gálico e dióxido de silício coloidal

O espectro de infravermelho do dióxido de silício coloidal (Figura 44) foi semelhante ao obtido por Costa (2005). A deformação axial da ligação entre O-H do grupamento Si-O-H é percebida na banda em  $\sim 3680\text{ cm}^{-1}$ , a qual é confirmada pela presença da banda em  $\sim 820\text{ cm}^{-1}$ . A banda em  $\sim 3600\text{ cm}^{-1}$  refere-se à deformação axial da ligação O-H livre. A banda em torno de  $1110\text{ cm}^{-1}$  está relacionada à deformação axial da ligação Si-O (NAKANISHI e SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998).

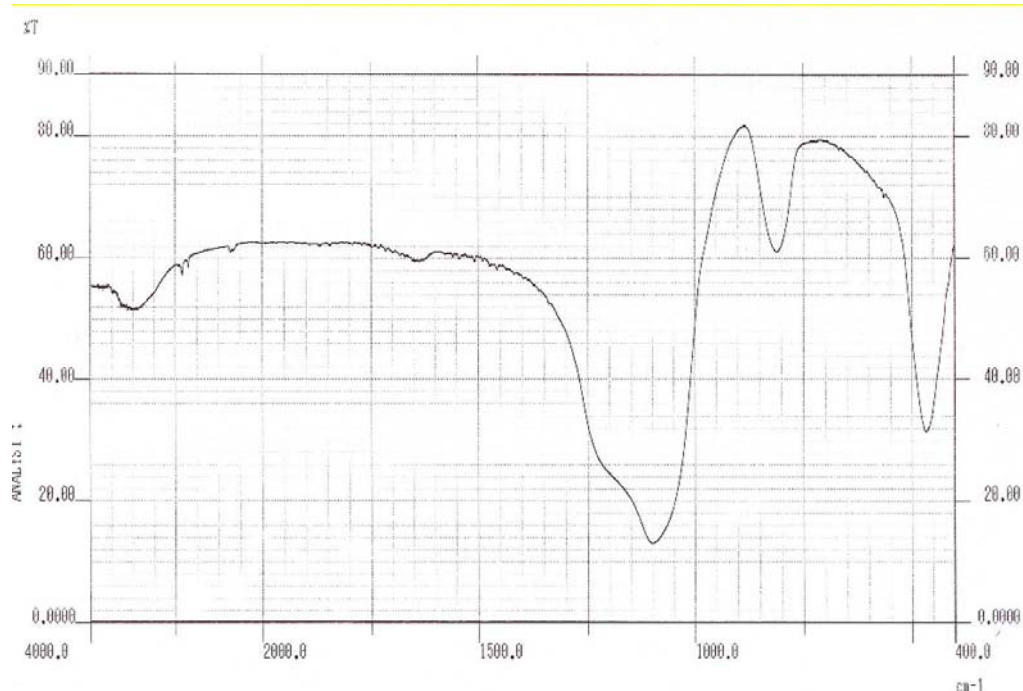


Figura 44. Espectro na região do infravermelho de dióxido de silício coloidal.

A curva de aquecimento obtida por DSC para o dióxido de silício coloidal está representada na Figura 45. Nenhum evento térmico é observado em sua curva de aquecimento, devido à natureza inorgânica e à resistência a altas temperaturas (KIBBE, 2000; USP 29). A curva de aquecimento obtida por TGA (Figura A6 – anexo) também não registra nenhuma perda de massa. No entanto, os resultados de perda por dessecação em estufa registraram valores de  $2,683 \pm 0,181\%$ , provavelmente relacionada com o desenvolvimento da técnica, contribuindo para que o adjuvante absorva umidade atmosférica, já que o dióxido de silício coloidal apresenta propriedade altamente sortiva (KIBBE, 2000).

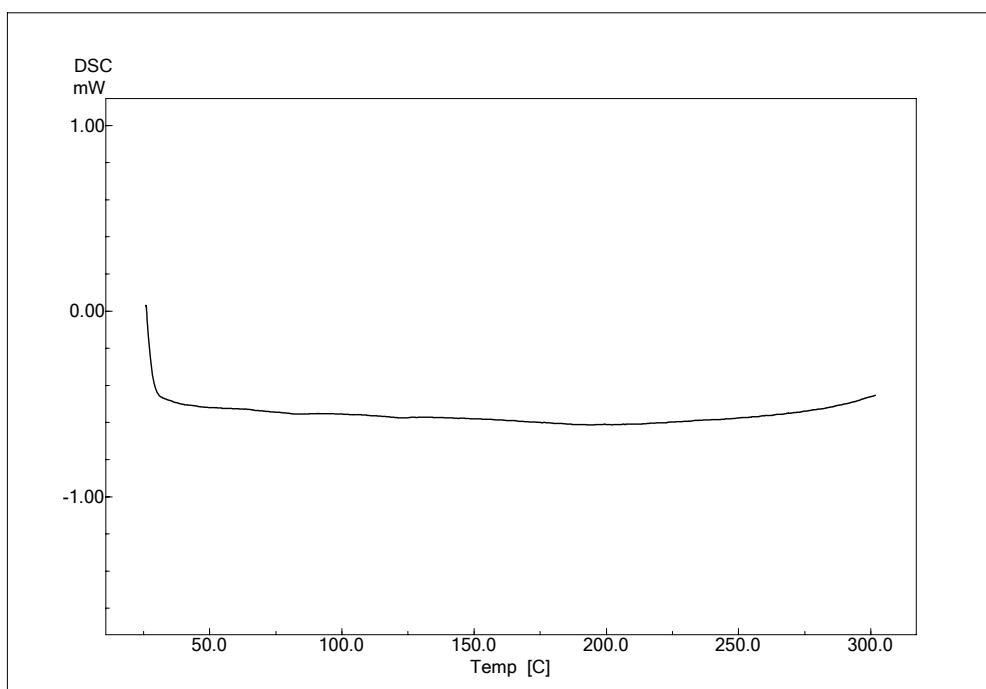


Figura 45. Curva de aquecimento obtida por DSC para o dióxido de silício coloidal.

Para o estudo de interação entre o dióxido de silício coloidal e o ácido gálico foram preparadas duas misturas físicas binárias, nas proporções 1:1 e 1:1,7 (m/m). É possível prever hipoteticamente uma interação entre os componentes da mistura devido às características do adjuvante. Por possuir grande área superficial e alta polaridade dos grupos silanóis presentes em sua superfície, há o favorecimento de adsorção de água e formação de ligações de hidrogênio (GORE e BANKER, 1979), facilitada pela capacidade higroscópica do mesmo (KIBBE, 2000).

As curvas de aquecimento resultantes da análise por DSC estão representadas na Figura 46 e a Tabela 20 apresenta os parâmetros térmicos obtidos para as misturas e para as substâncias isoladas.

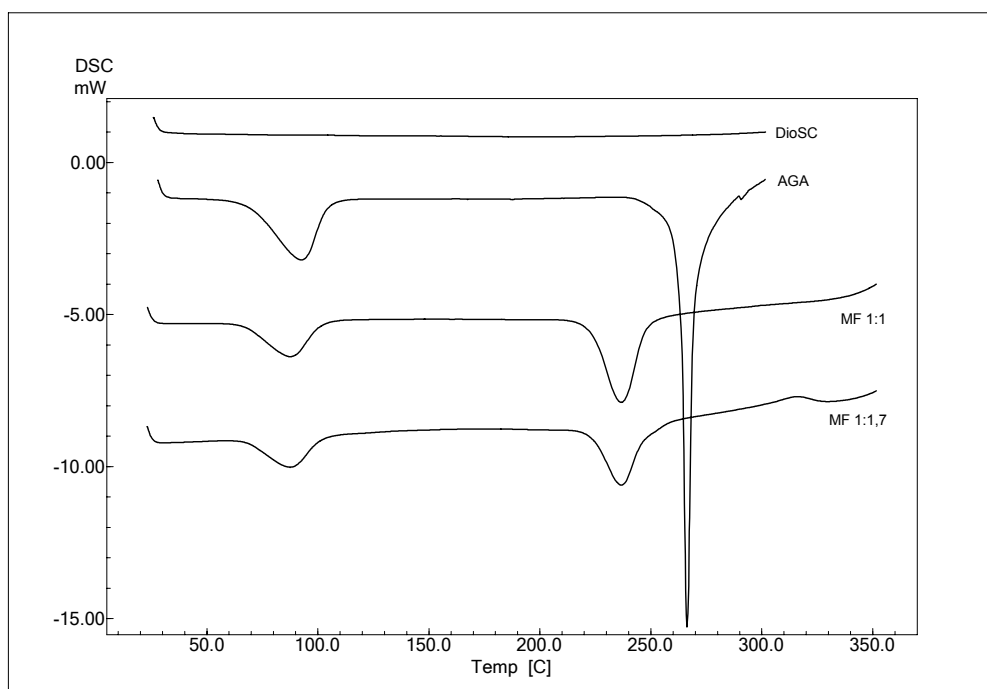


Figura 46. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o dióxido de silício coloidal (DioSC) e ácido gálico (AGA), assim como para suas misturas físicas (MF) em relações ponderais de 1:1 e 1:1,7.

Na mistura física 1:1 é possível observar dois eventos endotérmicos. O primeiro refere-se à água de cristalização do ácido gálico. Ambos os parâmetros do evento,  $T_{onset}$  e entalpia, demonstraram valores próximos aos do ácido gálico isolado. O segundo evento corresponde à fusão do ácido gálico. A  $T_{onset}$  está deslocada cerca de  $-40\text{ °C}$ . Provavelmente o ácido gálico tenha assumido sua forma instável, como ocorre com os outros adjuvantes e como foi explicado para sua mistura com o amidoglicolato de sódio. O valor de entalpia neste processo de fusão foi próximo ao esperado ( $226,91\text{ J/g}$ ), a intensidade de variação foi de  $1,16\%$ . Estes dados sugerem interação de natureza física.

Os dados de TGA da MF 1:1 (Figura 47) demonstraram três perdas de massa, como para o ácido gálico isolado, mas o perfil das perdas na curva foi diferente (Figura A6 – em anexo). A primeira perda ( $4,59\%$ ) possui ponto médio  $73,87\text{ °C}$  refere-se à perda de água de cristalização do ácido gálico. A segunda ( $6,29\%$  e ponto médio  $198,28\text{ °C}$ ) e a terceira ( $9,40\%$  e ponto médio  $323,16\text{ °C}$ ) referem-se à fusão e degradação do ácido gálico, que como na substância isolada também ocorre em duas etapas, porém, a porcentagem das perdas foi bem menor na MF

1:1. Assim, pode-se pressupor que o dióxido de silício coloidal, de certa forma, protegeu o ácido gálico da ação do calor, influenciando o processo de degradação, conferindo porcentagens menores de perda de massa para a fusão. Isto pode ser observado na Figura 47. No momento em que há a fusão do ácido gálico (curva de DSC), a curva termogravimétrica permanece relativamente inalterada, ou seja, não há indicação de perdas significativas, ao contrário do observado para o ácido gálico isolado (Figura 16, p. 63). Este fato poderia explicar a ação termoprotetora do DioSC em operações de secagem por aspersão observada em outros trabalhos (CARVALHO, 1996; MOURA, 1996; TEIXEIRA, 1996).

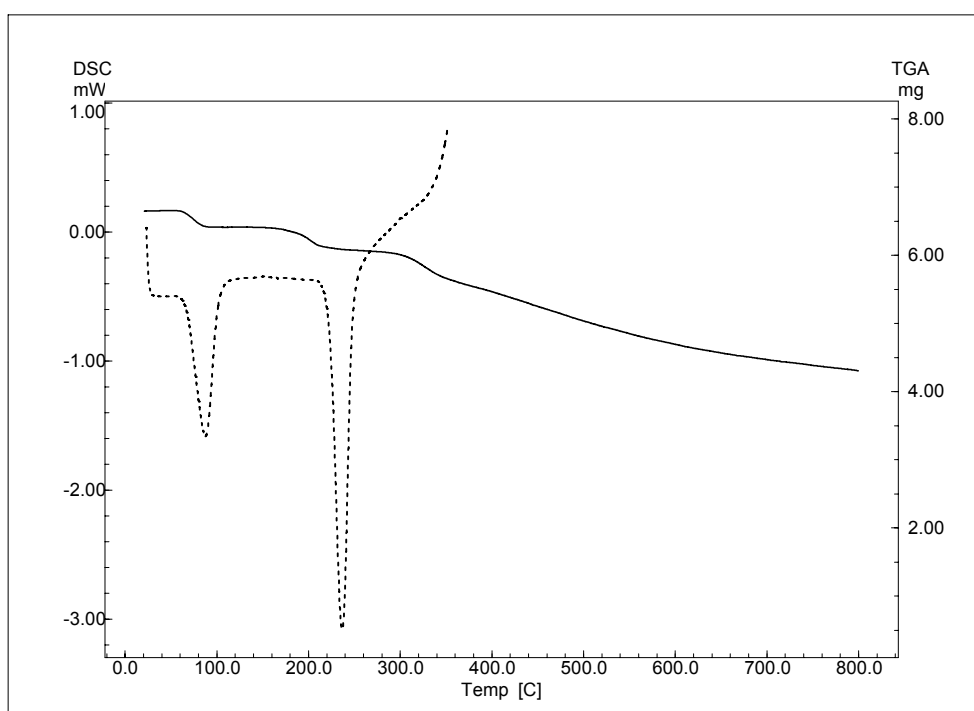


Figura 47. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a mistura física 1:1 (m/m) entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal.

O espectro de infravermelho para a MF 1:1 (Figura 48) demonstra que a intensidade das bandas em  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em  $3290\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) está menor, mas a forma se mantém. Provavelmente, significaria que o adjuvante estabeleça algumas ligações de hidrogênio com o ácido

gálico. A intensidade da banda em  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{ C=O}$ ) também está menor, indicando que as carboxilas do ácido gálico estão interagindo com o dióxido de silício coloidal. Na região compreendida entre  $1300$  e  $1000\text{ cm}^{-1}$  há uma sobreposição das bandas do ácido gálico, referentes à deformação axial de C=C da fenila, deformação axial de C-O de hidroxilas fenólicas e deformação angular de C-H de aromático no plano, e do dióxido de silício coloidal, referentes à deformação axial da ligação Si-O. Estes resultados indicam uma interação de natureza física, devida à formação de ligações de hidrogênio, confirmando os resultados obtidos por DSC através do deslocamento do pico.

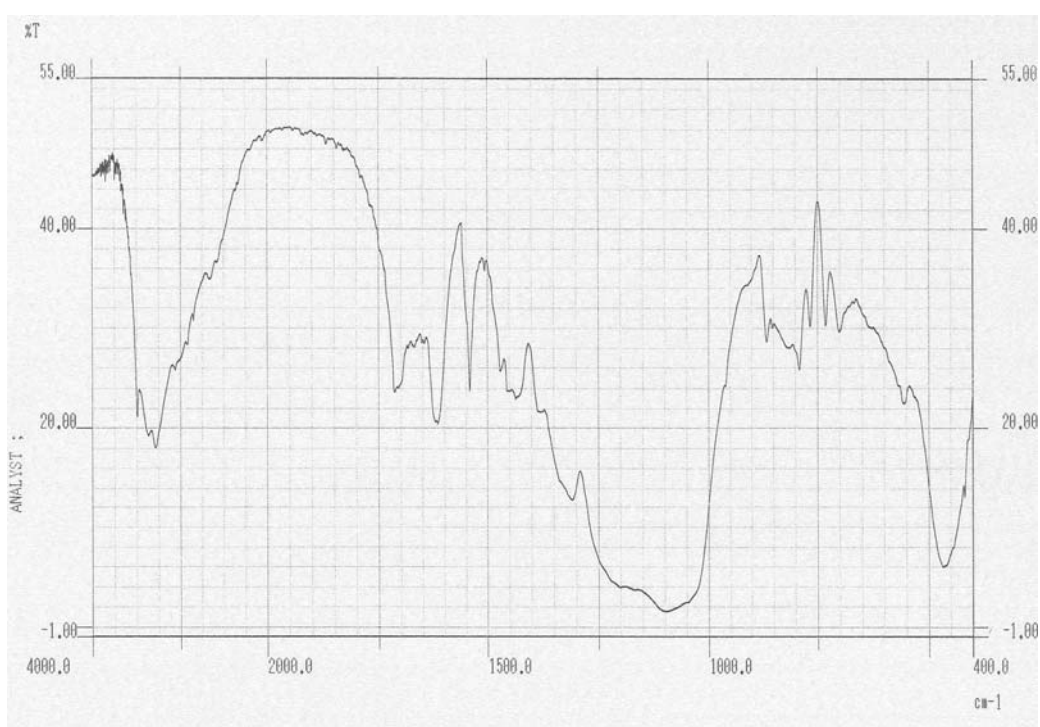


Figura 48. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e dióxido de silício coloidal na proporção ponderal de 1:1.

Na curva de aquecimento da MF 1:1,7 (m/m) (Figura 46) também há dois eventos endotérmicos, como na MF 1:1. O primeiro refere-se à água de cristalização do ácido gálico. A  $T_{onset}$  deste pico é próxima ao do ácido gálico isolado, a entalpia também é próxima à esperada,  $92,03\text{ J/g}$ . A pequena diferença de valores, cerca de  $17\text{ J/g}$ , pode estar ligada à limitações do método. O segundo evento corresponde à fusão do ácido gálico. A entalpia esperada para a substância nesta proporção é  $168,08\text{ J/g}$ , também foi próxima a observada (IV de 1,23 %), sugerindo, portanto, interação de natureza física, porém sem variação de entalpia.

Tabela 20. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e dióxido de silício coloidal (DioSC) isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:1,7.

Amostra (mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82
DioSC (1,0)	-	-	-	-	-	-
MF 1:1 (1,2)	66,78	87,58	128,47	222,93	236,74	229,54
MF 1:1,7 (1,2)	67,36	87,54	109,37	223,32	236,68	170,15

A mesma sobreposição encontrada no espectro de infravermelho para a proporção 1:1 é percebida na mistura 1:1,7 (Figura 49), com uma característica mais pronunciada das bandas do dióxido de silício coloidal. As bandas características do ácido gálico estão presentes, embora em menor intensidade, provavelmente devido a menor proporção em massa de ácido gálico em relação ao dióxido de silício coloidal.

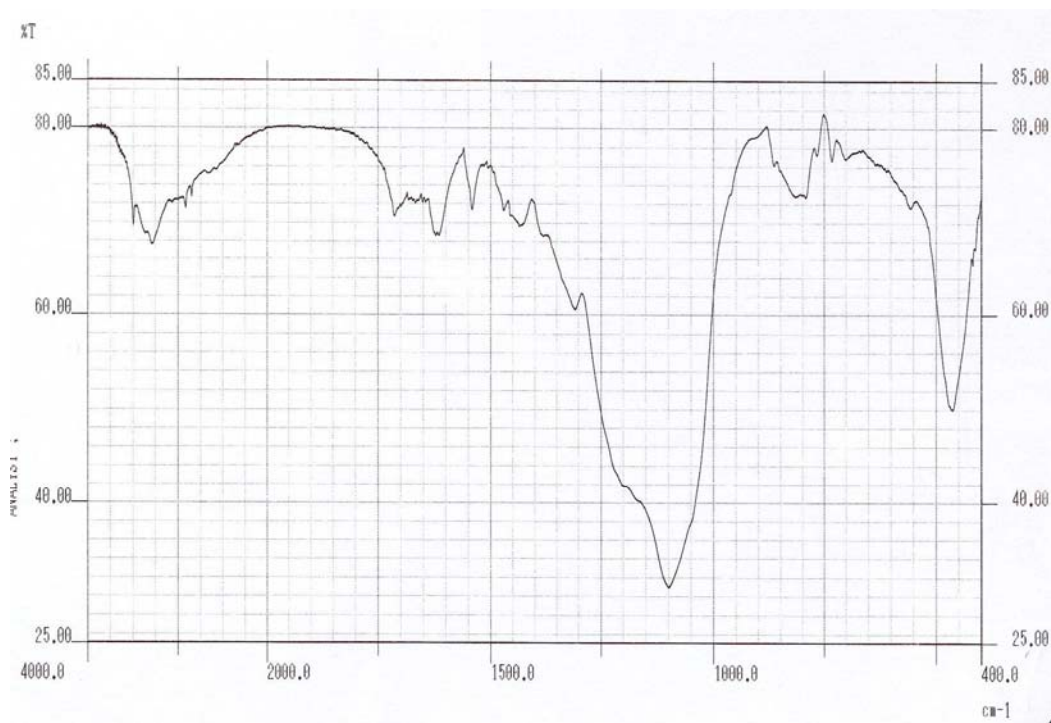


Figura 49. Espectro na região de infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e dióxido de silício coloidal na proporção ponderal de 1:1,7.

### 5.8 Ácido gálico e estearato de magnésio

As bandas características no espectro de infravermelho observadas para o estearato de magnésio (Figura 50) estão descritas abaixo (NAKANISHI e SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998), estando de acordo com o citado na literatura (WADA e MATSUBARA, 1992; VELÁSQUEZ-ARMIJO, 2003; COSTA, 2005),

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

- ~ 2900 a 2850      Deformação axial da ligação O-H e C-H
- ~ 1575              Região de sobreposição da deformação axial assimétrica do íon carboxilato, de estearato e do palmitato
- ~ 1460              Deformação angular da ligação C-H
- ~ 1115              Deformação axial da ligação C-O de éster
- ~ 723                Deformação angular assimétrica de CH<sub>2</sub>

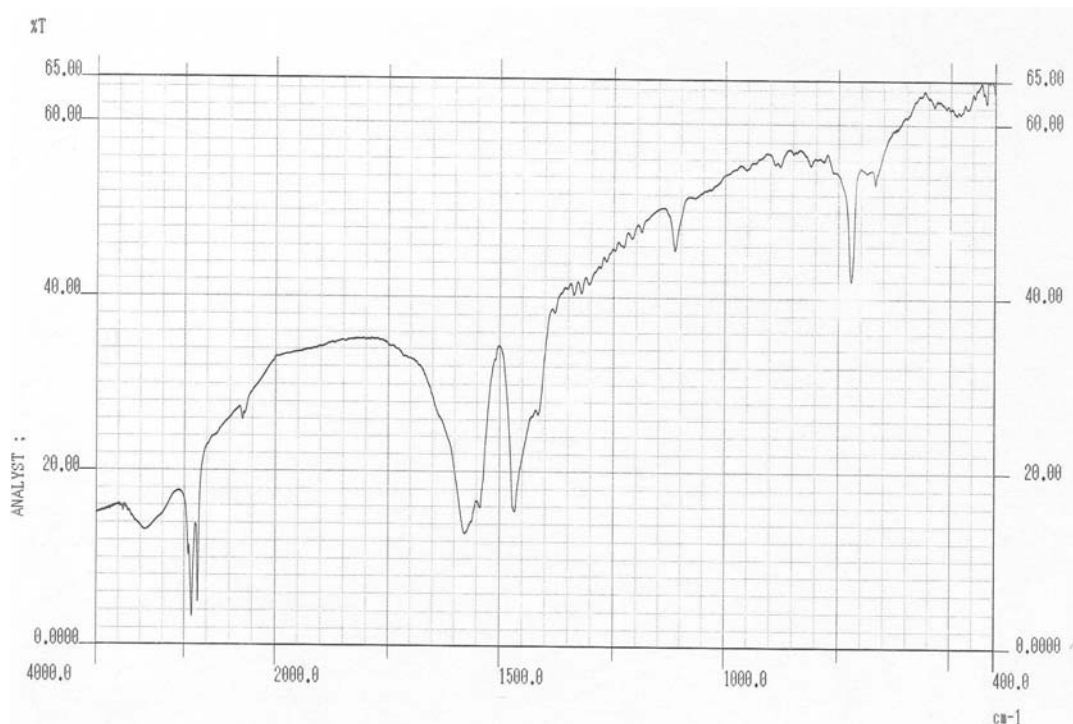


Figura 50. Espectro na região do infravermelho de estearato de magnésio.

A curva de aquecimento obtida por DSC para o estearato de magnésio está representada na Figura 51 e os parâmetros térmicos estão dispostos na Tabela 21. Há dois eventos endotérmicos, o primeiro corresponde à perda de água de adsorção e o segundo, à fusão deste adjuvante. Estes resultados são comprovados pela análise termogravimétrica (Figura 51), que mostra três perdas de massas. A primeira, com ponto médio 69,90 °C e 3,33 % de perda de massa, relacionada à água de adsorção. Estes resultados concordam com a perda por dessecação em estufa que apresentou  $3,09 \pm 0,061$  % de perda. Para o segundo evento endotérmico na curva de DSC (fusão do adjuvante) não há correspondência de perda de massa na curva de TGA, significando que o adjuvante funde sem decomposição. A segunda (65,80 %, ponto médio 308,49 °C) e a terceira perda (14,79 %, ponto médio 415,65 °C) na curva termogravimétrica estão relacionadas com a ebulição e a decomposição da substância. Os dados obtidos estão de acordo com resultados de trabalhos realizados anteriormente (BROWN *et al.*, 1999; VELÁSQUEZ-ARMIJO, 2003; COSTA, 2005).

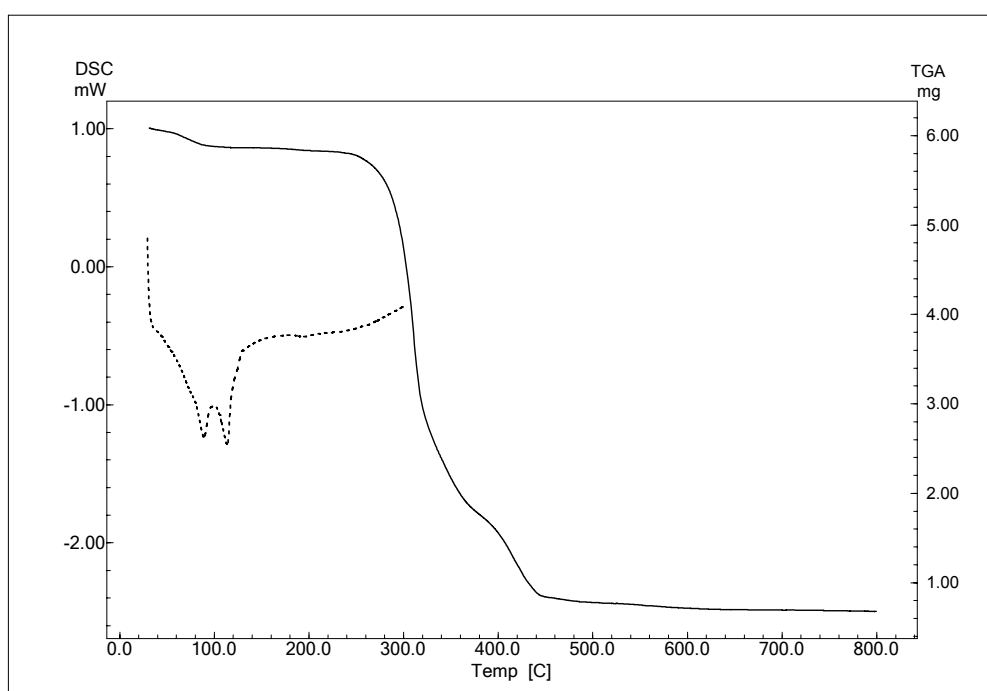


Figura 51. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para o estearato de magnésio.



A literatura relata diferentes pontos de fusão para o estearato de magnésio, como 88,5 °C para a substância pura, podendo variar, para amostras comerciais de 117 a 150 °C, considerando diferentes formas de hidratação cristalinas (triidratado, diidratado e anidro) e polimórficas. As características no estado sólido do estearato de magnésio, como forma do cristal e quantidade de água associada com o cristal, são influenciadas pelas variáveis do processo de produção, como o pH do meio, velocidade de agitação, concentração de precipitação e velocidade de resfriamento (MILLER e YORK, 1985; ERTEL e CARSTENSEN, 1988; WADA e MATSUBARA, 1992; KIBBE, 2000; HOEPFNER *et al.*, 2002).

Miller e York (1985), através de precipitação de dispersão aquosa, método utilizado para produção de amostras comerciais, obtiveram produtos de estearato de magnésio e caracterizaram estes produtos por DSC. Um dos produtos assemelha-se com a curva demonstrada (Figura 51), para o qual relataram temperaturas de 96 e 123 °C, porém, as condições de análise foram diferentes das adotadas neste trabalho, o que, provavelmente explica as diferenças observadas. Os pesquisadores concluíram que o número de picos presentes na curva de aquecimento por DSC e suas respectivas temperaturas estão relacionados aos diferentes tipos de interação entre as moléculas de água e as moléculas do adjuvante.

A mesma semelhança da curva de aquecimento do estearato de magnésio foi encontrada no trabalho de Wada e Matsubara (1992). As temperaturas também foram diferentes, 104 e 127 °C, atribuídas às diferenças nos parâmetros das análises. Estes autores pesquisaram 23 lotes de diferentes produtores de estearato de magnésio e puderam agrupá-los em seis polimorfos observando que, de acordo com o tratamento dado às amostras, pode haver interconversão das formas.

A fim de avaliar as possíveis interações entre o estearato de magnésio e o ácido gálico, foram utilizadas duas misturas físicas binárias, na proporção 1:1 e 1:0,85 (m/m). As curvas de aquecimento obtidas por DSC estão representadas na Figura 52 e a Tabela 21 contém os parâmetros térmicos obtidos para as misturas e para as substâncias isoladas.

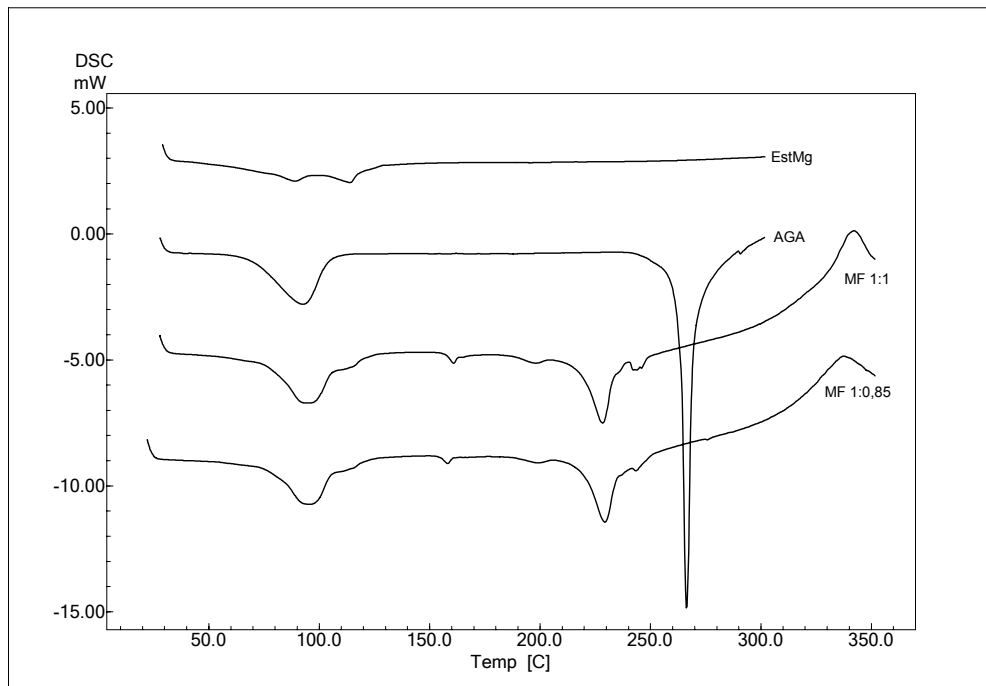


Figura 52. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o estearato de magnésio (EstMg) e ácido gálico (AGA), assim como para suas misturas físicas (MF) em relações ponderais de 1:1 e 1:0,85.

Na curva de aquecimento obtida por DSC para MF 1:1 (Figura 53) há o aparecimento de novos picos, sugerindo uma interação entre o estearato de magnésio e o ácido gálico. O primeiro evento endotérmico observado é uma sobreposição das perdas de água de adsorção do adjuvante e de cristalização do ácido gálico juntamente com a entalpia de fusão do adjuvante, sendo que o calor total observado neste evento difere da entalpia esperada (154,93 J/g). Os dados de TGA (Figura 53), correspondentes a este evento, demonstram perda de massa de 6,46 % (ponto médio 73,74 °C), e é devida às perdas de água do adjuvante e do ácido gálico. Neste primeiro evento, na curva de DSC, observa-se um ombro que coincide com o pico de fusão do estearato de magnésio. Na TGA, durante o aquecimento, não há perda de massa correspondente a este ombro, conforme observado para a fusão do estearato de magnésio isolado.

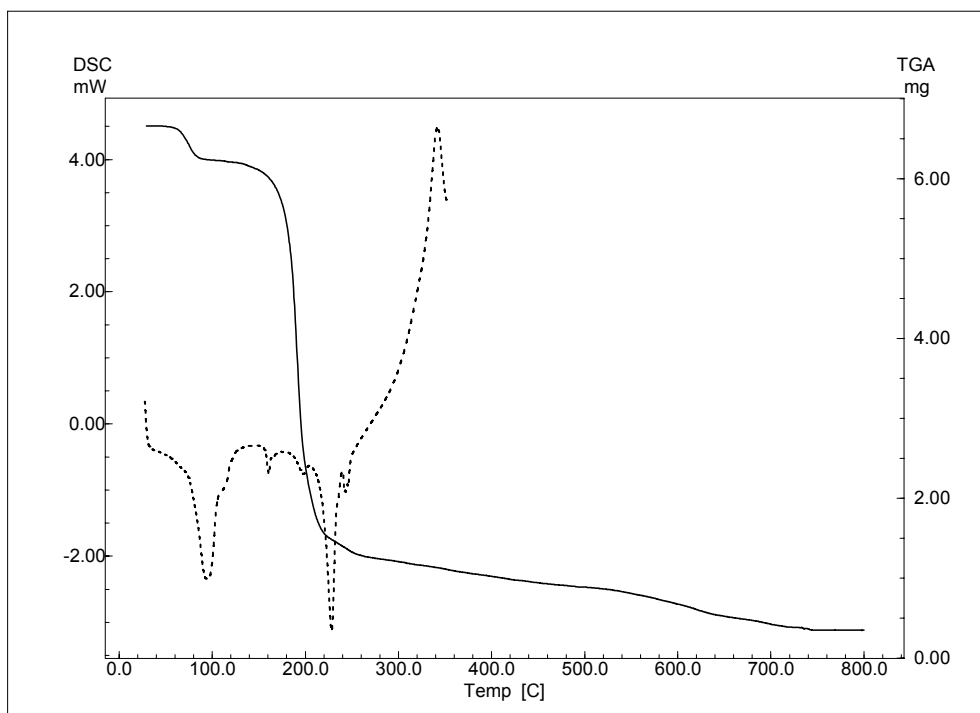


Figura 53. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a mistura física na proporção ponderal de 1:1 entre o ácido gálico e o estearato de magnésio.

O segundo evento observado é um pequeno pico endotérmico com  $T_{\text{onset}}$  em cerca de 157 °C. Este pico não tem correspondência com os eventos das substâncias isoladas. Na curva termogravimétrica (Figura 53) este pequeno pico está englobado na grande perda de massa, que representa 74,93 % do total, com ponto médio em 191,08 °C. O mesmo vale para o terceiro evento endotérmico observado, o qual não encontra correspondência com as substâncias isoladas, constituindo, portanto, um novo pico, originado pela mistura entre o ácido gálico e o estearato de magnésio, englobado na grande perda de massa pelos dados de TGA.

O quarto evento endotérmico observado corresponde à fusão do ácido gálico, encontra-se deslocado para menores temperaturas, aproximadamente 46 °C. Este pico apresenta-se com menor intensidade e entalpia bem menor que a esperada (226,91 J/g), a intensidade de variação foi de 54,58 %. Poder-se-ia pressupor que, durante o aquecimento, parte do ácido gálico tenha se dispersado no estearato de magnésio fundido, pois os pontos de fusão de ambas as substâncias são

relativamente distantes, o que alteraria seu calor de fusão. Esta suposição encontra respaldo nos trabalhos de Ford e Timmins (1989) e de Clas e colaboradores (1999), os quais afirmam que a redução na entalpia de fusão pode ser atribuída à dissolução do fármaco no adjuvante fundido.

A fim de verificar esta hipótese, uma amostra da mistura MF 1:1 foi analisada em microscópio tipo Kofler. Em aproximadamente 130 °C o estearato de magnésio estava fundido e as partículas do ácido gálico se dispersaram nesta massa fundida. Conforme o aquecimento progredia, a amostra adquiria uma coloração escura, indicando a degradação do estearato de magnésio. As partículas de ácido gálico começaram a fundir em 210 °C. Ao final do aquecimento (240 °C) a amostra estava totalmente escurecida, sugerindo a degradação de ambos componentes da mistura.

Na análise por DSC em cerca de 240 °C, logo após a fusão do ácido gálico há um pequeno pico endotérmico e, a seguir, a linha de base se direciona no sentido exotérmico, indicando a degradação das substâncias, como é observado pelo TGA, progredindo para a degradação da estrutura.

A curva termogravimétrica da MF 1:1 é o somatório das curvas das substâncias isoladas, a comparação entre elas está disposta na Figura A7 (em anexo).

Assim, a interação observada entre o ácido gálico e o estearato de magnésio pode ter sido desencadeada pelo aquecimento da mistura e não pela formação de novas ligações entre os grupamentos químicos de ambas as substâncias.

Tabela 21. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e estearato de magnésio (ESTMg), isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:0,85.

Eventos		Amostras (mg)			
		AGA (1,1)	EstMg (1,0)	MF 1:1 (1,5)	MF 1:0,85 (1,4)
Endotérmico	T <sub>onset</sub> (°C)	69,39	76,73	74,56	81,50
	T <sub>max</sub> (°C)	92,65	89,02	91,82	95,75
	ΔH (J/g)	248,46	31,46	180,14	168,94
Endotérmico	T <sub>onset</sub> (°C)		103,75		
	T <sub>max</sub> (°C)		113,89		
	ΔH (J/g)		29,95		
Endotérmico	T <sub>onset</sub> (°C)			157,26	154,57
	T <sub>max</sub> (°C)			161,77	158,12
	ΔH (J/g)			5,27	4,81
Endotérmico	T <sub>onset</sub> (°C)			193,36	193,46
	T <sub>max</sub> (°C)			200,79	199,03
	ΔH (J/g)			6,11	5,00
Endotérmico	T <sub>onset</sub> (°C)	263,55		217,44	219,85
	T <sub>max</sub> (°C)	266,23		227,86	229,34
	ΔH (J/g)	453,82		103,07	101,81
Endotérmico	T <sub>onset</sub> (°C)			242,22	242,47
	T <sub>max</sub> (°C)			245,33	243,47
	ΔH (J/g)			6,57	3,39

Porém, no espectro de infravermelho da MF 1:1 (Figura 54) há um predomínio das bandas do estearato de magnésio. As bandas em  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em  $3290\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) do ácido gálico demonstram intensidades bem menores. A banda em  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O) do ácido gálico apresenta-se com intensidade e forma bem modificadas. Estas modificações podem ser interpretadas como indícios de interações entre o ácido gálico e o estearato de magnésio, através de ligações de hidrogênio.

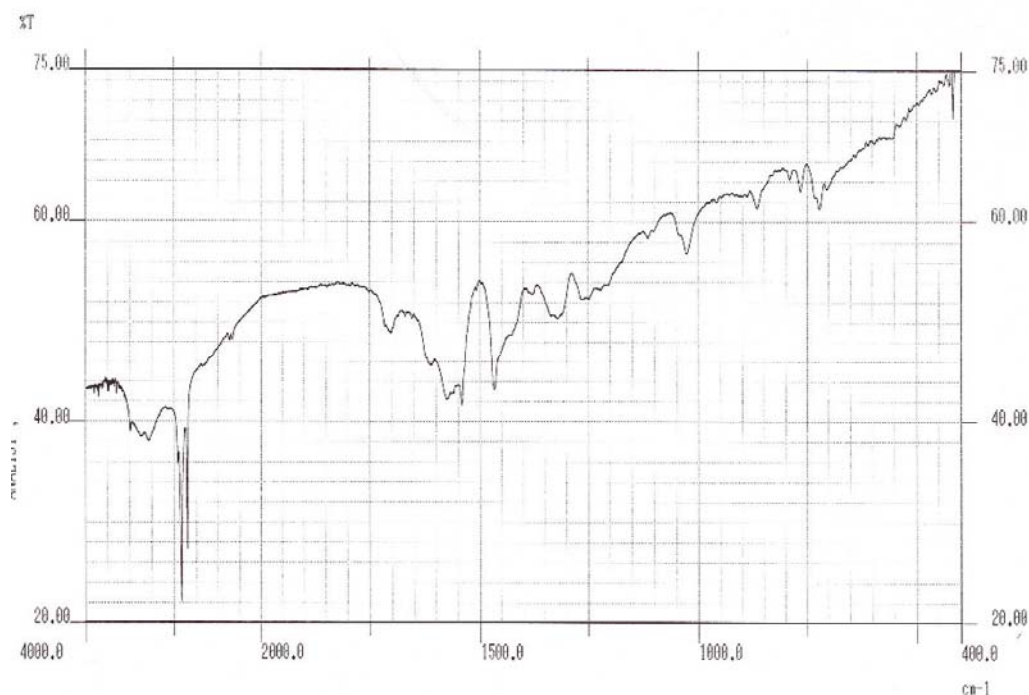


Figura 54. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e estearato de magnésio na proporção ponderal de 1:1.

O estearato de magnésio mostra-se incompatível com várias substâncias, dentre elas ácidos fortes, oxidantes fortes e ácido acetilsalicílico, entre outros (KIBBE, 2000; HOEPFNER, 2002). O ácido gálico é um ácido fraco, com pKa em torno de 3,5 (POLEWSKI *et al.*, 2002), porém, sua proximidade estrutural com o ácido acetilsalicílico leva a considerar interações com estearato de magnésio. Ceschel e colaboradores (2003) demonstraram por DSC a interação entre o ácido acetilsalicílico e este adjuvante. Os dados foram confirmados por estudo de estabilidade acelerada e posterior análise em cromatografia líquida de alta eficiência, traduzida em degradação do fármaco e mudança nas suas características organolépticas.

O estearato de magnésio demonstrou interação com o naproxeno (BOTHÁ e LÖTTER, 1990a), cetoprofeno (MURA *et al.*, 1995) e fosinopril (BALESTRIERI *et al.*, 1996), todos contêm grupamento COOH, potencialmente reativo, o qual foi apontado ser responsável pela formação de ligações de hidrogênio. Nos resultados com o cetoprofeno, o estearato de magnésio demonstrou formação de eutético (MURA *et al.*, 1995). Com o fosinopril houve indícios de interação por DSC, porém, os dados

obtidos por CLAE, ultravioleta e infravermelho não confirmaram os resultados da análise calorimétrica (BALESTRIERI *et al.*, 1996). Os autores concluíram que a interação pode ser decorrente do aumento da temperatura.

A curva de aquecimento obtida por DSC para a MF 1:0,85 (Figura 52) demonstrou o mesmo perfil que para a MF 1:1, provavelmente devido à proximidade das proporções. Em face disto, as mesmas modificações identificadas por espectroscopia de infravermelho para a MF 1:1 foram observadas para a proporção 1:0,85 (Figura 55).

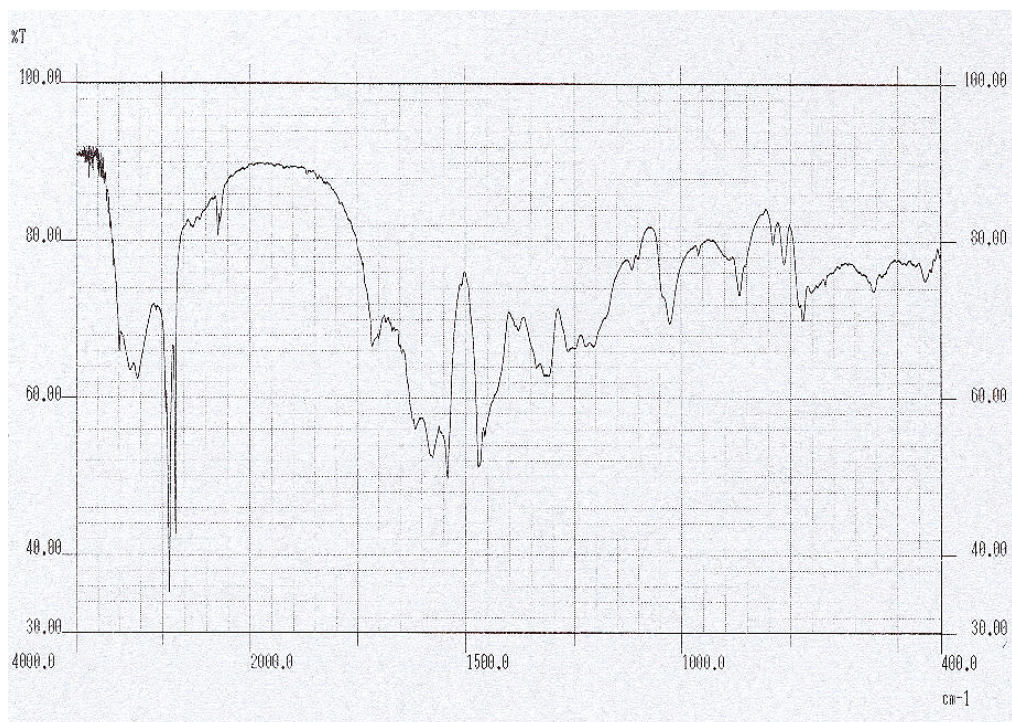


Figura 55. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e estearato de magnésio na proporção ponderal de 1:0,85.

Na ausência de qualquer interação, a curva de aquecimento das misturas mostra parâmetros correspondentes a de seus componentes individuais. Em misturas onde ocorre interação na curva de aquecimento há aparecimento ou desaparecimento de um ou mais picos (WADKE *et al.*, 1990).

No presente trabalho, as curvas de aquecimento das misturas físicas com o estearato de magnésio apresentaram novos eventos térmicos. Uma interpretação

direta dos resultados indicaria uma forte interação, impossibilitando o uso deste adjuvante, porém, deve ser considerada a temperatura de fusão do adjuvante e sua ebulição antes da fusão do ácido gálico, o que ocasionaria o aparecimento dos novos eventos.

### 5.9 Ácido gálico e polimetacrilato

O Eudragit® E100 é comercializado na forma de grânulos, esta forma iria dificultar a realização deste trabalho, não propiciando uma área de contato adequada entre as partículas do ácido gálico e do polímero, por isto, optou-se pela sua transformação através de três diferentes tratamentos, nos quais os grânulos foram: triturados em gral com acetona até evaporação do solvente; dissolvidos em solução de álcool isopropílico e acetona, 60:40 (m/m) e moídos em moinho de bolas.

Os espectros de infravermelho e as curvas de aquecimento por DSC mostraram similaridade entre si. Por isto, optou-se pelo emprego do Eudragit® E100 moído em moinho de bolas, que também proporcionou melhor facilidade de manipulação.

O espectro de infravermelho do Eudragit® E100 (Figura 56) é semelhante ao da literatura (LIN e PERNG, 1993; LIN *et al.*, 1999; MOUSTAFINE *et al.*, 2005). As bandas características do espectro de infravermelho observadas estão descritas abaixo (NAKANISHI e SOLOMON, 1977; SILVERSTEIN *et al.*, 1998),



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

- ~ 2970, 2890 Deformação axial assimétrica e simétrica das ligações C-H de grupamento CH<sub>3</sub>
- ~ 2850, 2790 Deformação axial simétrica da ligação C-N do grupamento R-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- ~ 1735 Deformação axial da ligação C=O do éster
- ~ 1380 Deformação angular simétrica do grupamento CH<sub>3</sub>
- ~ 1270, 1240 Deformação axial da ligação C-O
- ~ 1150 Deformação axial da ligação C-N, com influência da deformação axial da ligação C-O-C do éster
- ~ 1060 Deformação axial da ligação C-N

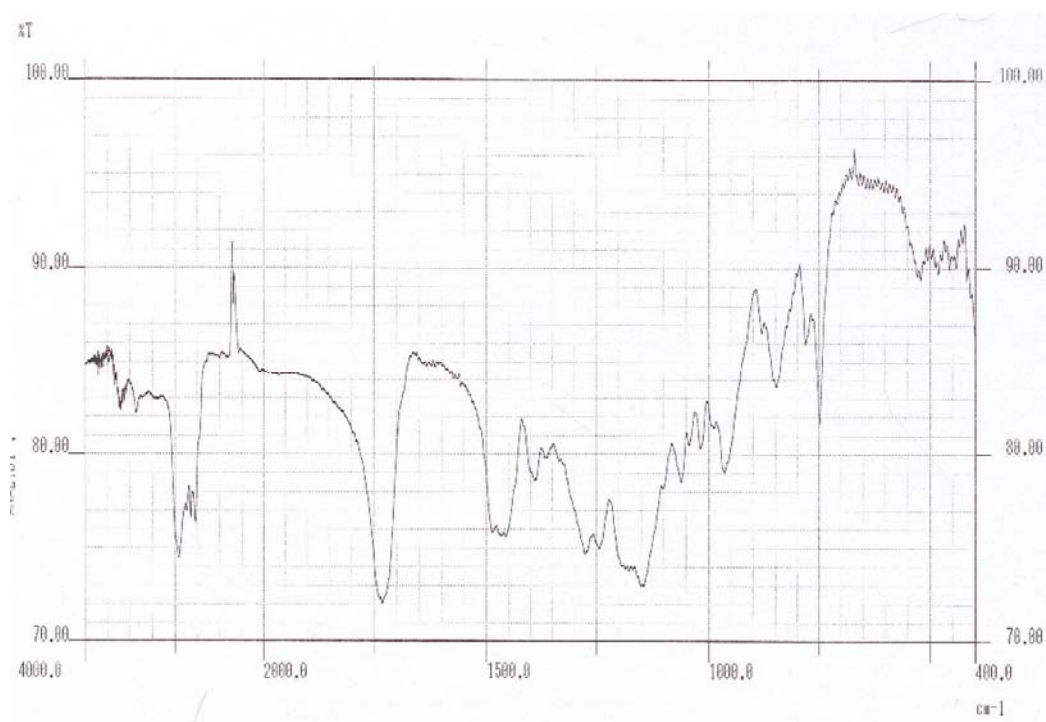


Figura 56. Espectro na região do infravermelho do Eudragit® E100.

A curva de aquecimento por DSC do Eudragit® E100 (Figura 57) mostra três eventos. O primeiro evento é devido à transição vítrea ( $T_g$ ) do polímero, com ponto médio 50,79 °C. A  $T_g$  assume vários valores em diferentes estudos, variando de 28,5 °C a 50 °C (LOVRECICH *et al.*, 1996; LIN *et al.*, 1999; BAUER *et al.*, 2000; EERIKÄINEM e KAUPPINEM, 2003), dependendo do tratamento dado ao polímero e

das condições experimentais, como tipo de porta-amostra, velocidade de aquecimento e fluxo de nitrogênio, entre outros.

O segundo evento, logo após a  $T_g$ , é um pequeno pico endotérmico, sua entalpia é reduzida (1,32 J/g), provavelmente refere-se à incorporação de umidade durante o processo de moagem ou impurezas, pois no segundo ciclo de aquecimento (Figura A8 – anexo) não é mais observado. Na curva termogravimétrica não há correspondência com este pequeno pico, pois a entalpia envolvida é muito pequena, e a perda de massa pode não ter sido significativa. O terceiro evento observado é um pico endotérmico, correspondendo à decomposição da substância. A curva de aquecimento obtida por DSC demonstrou ser semelhante à obtida por Lin e Perng (1993) e por Lin e colaboradores (1999).

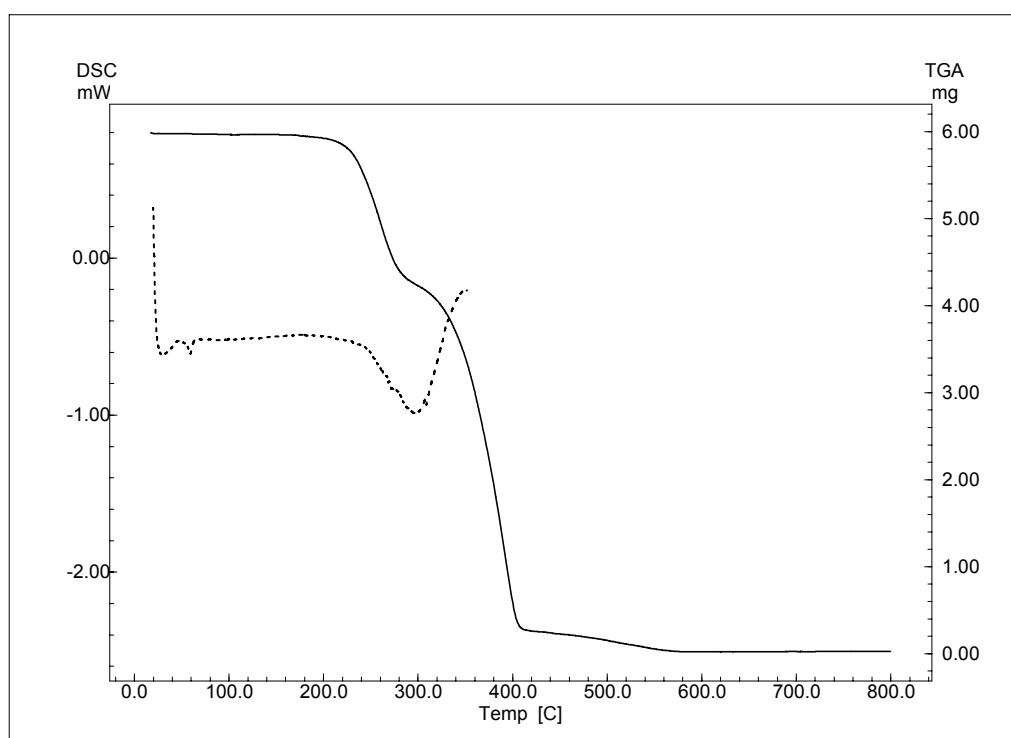


Figura 57. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para o Eudragit® E100.

Os dados de TGA para Eudragit® E100 (Figura 57) demonstraram duas perdas de massa. A primeira, com ponto médio 253,85 °C e perda de massa 28,63 %, coincide com o pico endotérmico do DSC. A segunda perda de 66,44 % tem

ponto médio 374,77 °C. Ambas as perdas correspondem à degradação e ao colapso da substância. Lin e colaboradores (1999) também obtiveram curva termogravimétrica semelhante.

O estudo de interação entre o ácido gálico e o Eudragit® E100 foi avaliado a partir da análise das misturas nas proporções 1:1 e 1:4,27 (m/m). As curvas de aquecimento obtidas por DSC para as misturas, bem como para as substâncias isoladas, estão representadas na Figura 58. A comparação entre os parâmetros térmicos obtidos encontra-se na Tabela 22.

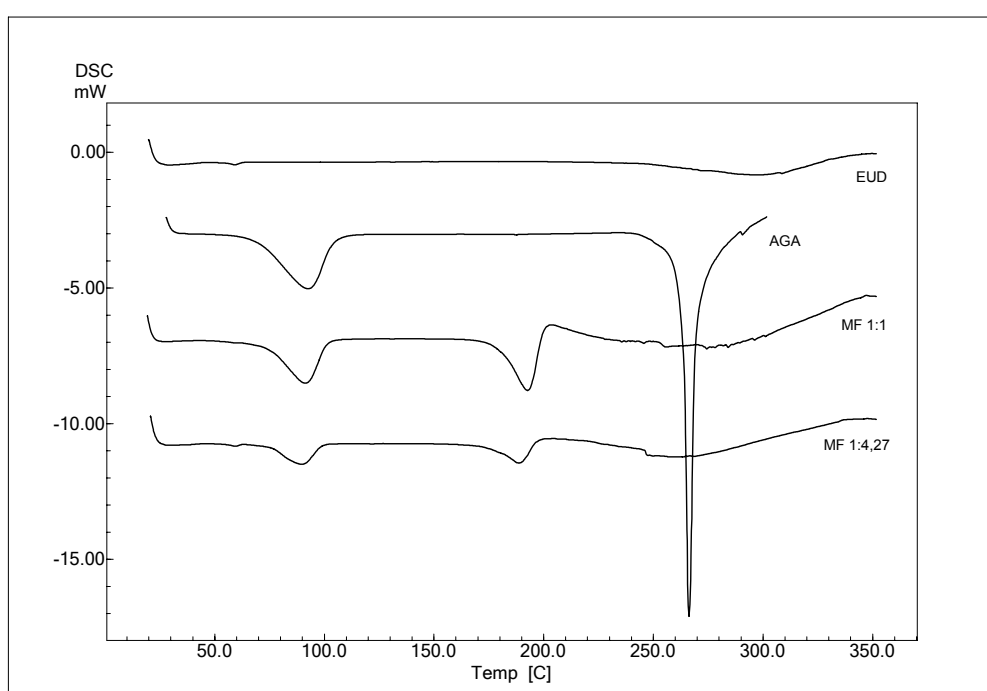


Figura 58. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o Eudragit® E100 (EUD) e ácido gálico (AGA), assim como para suas mistura física (MF) em relações ponderais de 1:1 e 1:4,27.

A curva de aquecimento obtida por DSC para a MF 1:1 apresenta quatro eventos (Figura 59). O primeiro evento é relativo à transição vítrea do polímero, que não sofreu influência significativa do ácido gálico, variando 2,6 °C, aproximadamente, quando comparada ao polímero isolado. O segundo evento endotérmico corresponde à perda da água de cristalização do ácido gálico. Os dados de TGA (Figura 59) demonstraram perda de massa de 4,74 % com ponto médio 76,76 °C. O terceiro evento ordena-se à fusão do ácido gálico, mostrando um deslocamento da  $T_{\text{onset}}$  de, aproximadamente, - 84 °C, em relação à substância

isolada e temperatura bem além da forma instável, a intensidade de variação observada foi de 40,01 %. A perda de massa neste evento foi 35,20 % (ponto médio 173,06 °C). Estes dados sugerem que parte do Eudragit® também tenha se degradado juntamente com a fusão do ácido gálico. O quarto evento, porém, sugere uma cadeia de fenômenos, que não permitiu calcular a entalpia, porém, nos dados de TGA, corresponde à perda de massa de 18,02 % (ponto médio 213,16 °C). Na curva termogravimétrica há uma quarta perda de massa de 33,62 % e ponto médio 361,14 °C. Tanto a terceira quanto a quarta perdas de massa corresponderiam à degradação das substâncias da mistura. Na Figura A9, em anexo, é possível observar a comparação das curvas termogravimétricas do ácido gálico, Eudragit® E100 e MF 1:1, verificando que as perdas de massa na MF 1:1 é um somatório das curvas isoladas.

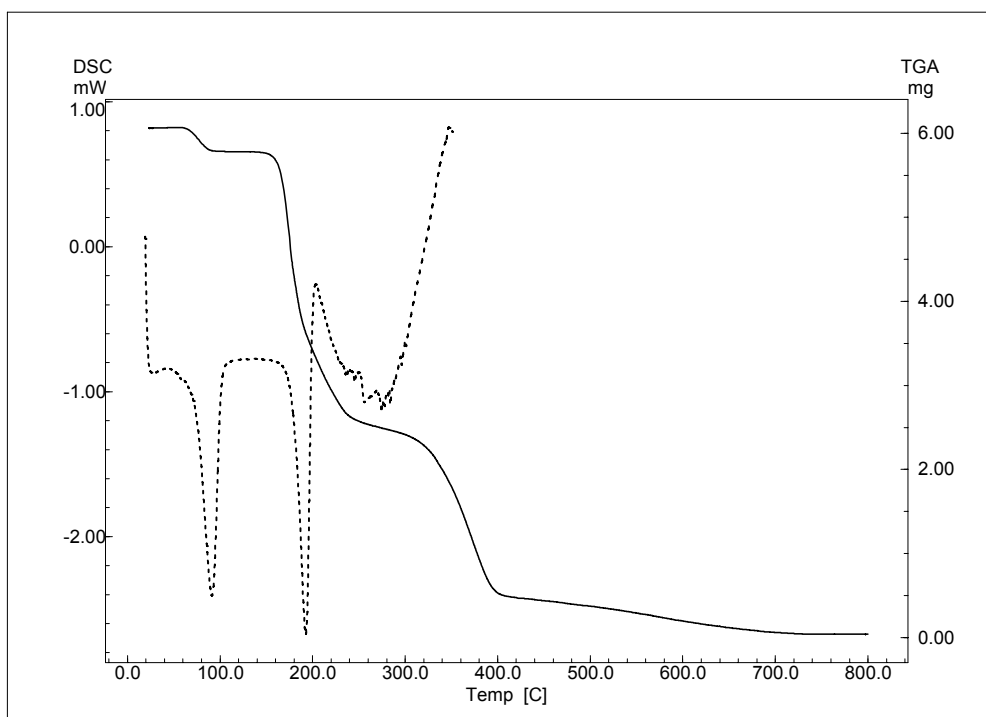


Figura 59. Curva de aquecimento obtida por DSC (.....) e curva termogravimétrica (—) para a mistura física 1:1(m/m) entre o ácido gálico e o Eudragit® E100.

O deslocamento do pico de fusão na MF 1:1 era de certa forma esperado, com base no comportamento que o ácido gálico vem assumindo nas misturas

anteriores, porém, nesta mistura, o deslocamento foi muito maior. Além disto, a entalpia observada foi bem menor que a esperada (226,91 J/g), sugerindo indício de interação.

Tabela 22. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico (AGA) e Eudragit® E100 (EUD), isolados e suas misturas (MF) nas proporções ponderais 1:1 e 1:4,27.

Amostra (mg)	Eventos										
	Endotérmico			Endotérmico			Endotérmico			Tg	
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>média</sub> (°C)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,55	266,23	453,82					
EUD (1,1)							263,35	296,41	95,02	49,49	50,79
MF 1:1 (1,5)	74,14	91,17	120,51	179,65	192,71	136,13	NA	NA	NA	52,05	55,34
MF 1:4,27 (1,6)	75,61	89,60	49,02	176,66	188,67	47,80	NA	NA	NA	52,03	53,23

NA = não analisada

O espectro na região de infravermelho para MF 1:1 (Figura 60) demonstra algumas modificações. As intensidades das bandas em  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e  $3290\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas) estão menores, indicando possíveis interações por formação de ligações de hidrogênio entre os componentes da mistura. As bandas em aproximadamente  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O do ácido carboxílico) e em  $1250\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O de hidroxilas fenólicas) estão sobrepostas pelas bandas do Eudragit® E100, notando-se de um modo geral, o predomínio das bandas correspondentes ao ácido gálico.

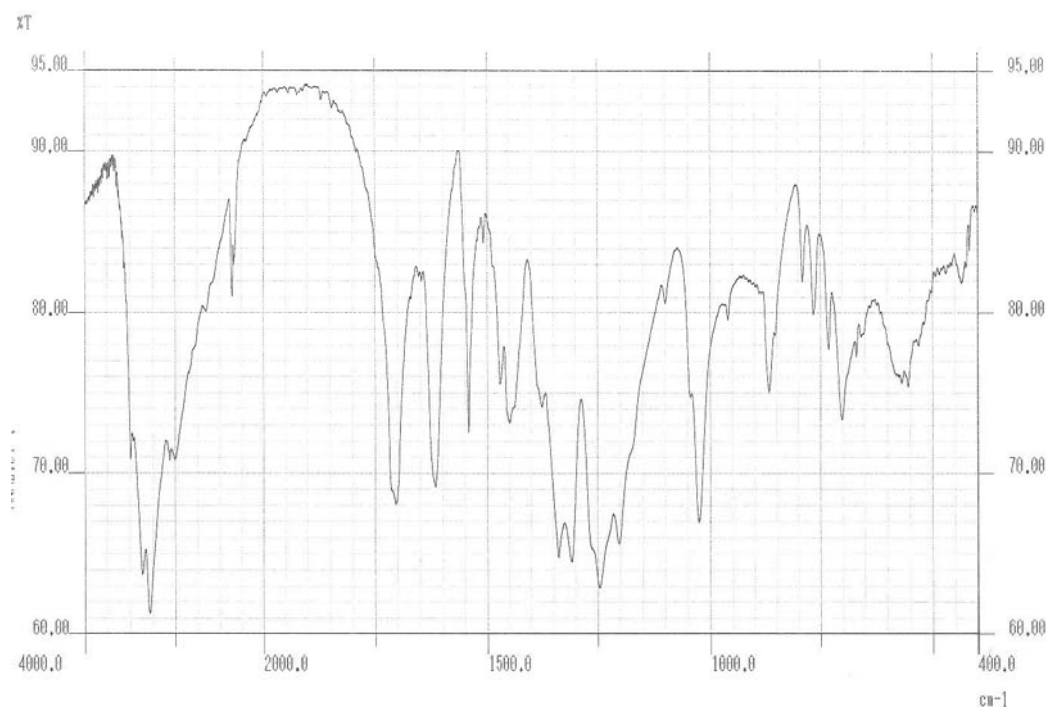


Figura 60. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e Eudragit® E100 na proporção ponderal de 1:1.

A curva de aquecimento obtida por DSC para a mistura física 1:4,27 (Figura 58) é semelhante à da MF 1:1. A temperatura da transição vítrea do polímero, como na mistura 1:1, não sofreu grandes variações, aproximadamente 2,6 °C para maiores temperaturas. A  $T_{onset}$  da fusão do ácido gálico também está deslocada em - 87 °C, aproximadamente, e a entalpia observada é quase a metade da esperada para este evento (86,11 J/g), representando 44,49 % de intensidade de variação, confirmando os indícios de interação, assim como observadas na mistura equiponderal.

O espectro na região de infravermelho para a MF 1:4,27 (Figura 61) é semelhante ao da MF 1:1, porém a intensidade das bandas em 3390  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares) e em 3290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H de ácido carboxílico e ligações de hidrogênio entre OH fenólicas), correspondentes ao ácido gálico, está bem menor. Provavelmente, algumas ligações de hidrogênio entre as moléculas do ácido gálico foram desfeitas e outras ligações foram estabelecidas com os grupamentos do polímero. As demais bandas assemelham-se às observadas na MF 1:1, em forma e intensidade. Nota-se também, sobreposição de bandas do ácido gálico e do polímero, especialmente nas regiões de ~1290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  da ligação C-O de OH fenólicas) do ácido gálico e de ~1270 e 1240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  da ligação C-O) e ~1150

$\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  da ligação C-N, com influência da deformação axial da ligação C-O-C do éster) do adjuvante.

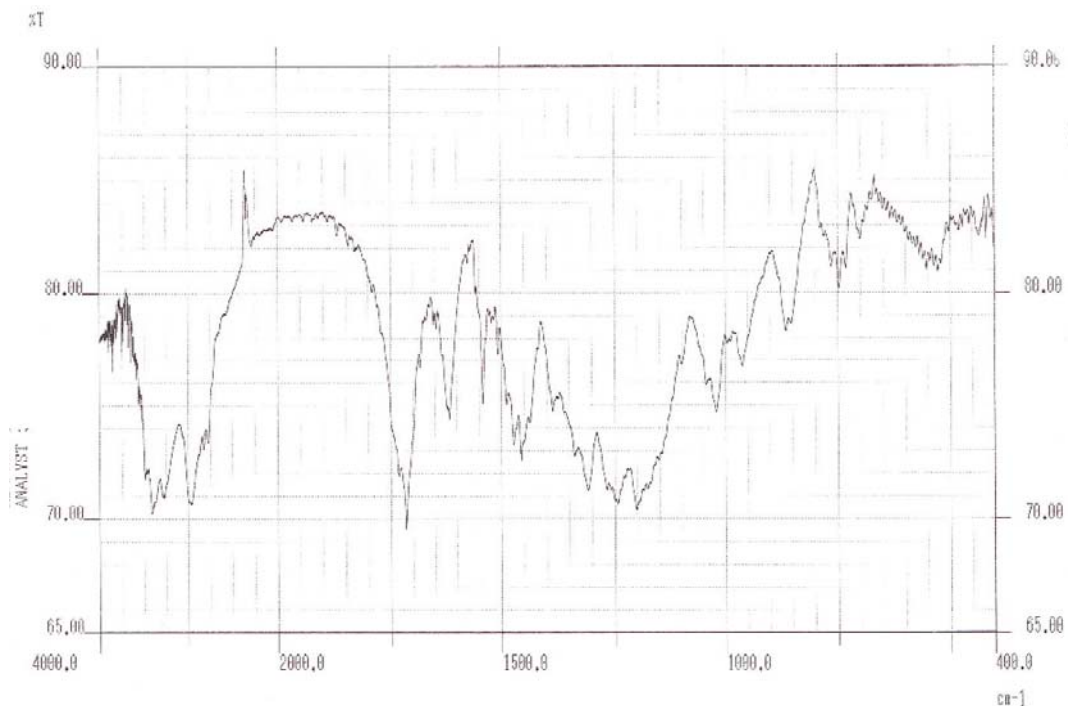


Figura 61. Espectro na região do infravermelho da mistura física entre o ácido gálico e o Eudragit® E100 na proporção ponderal de 1:4,27.

Lin e Perng (1993) estudaram associações da indometacina com Eudragit® E, RL e S, preparando misturas físicas, trituradas em moinho de bolas e sob a forma de filme, em diferentes proporções. Os autores verificaram que a indometacina pode reagir com o Eudragit® E através do desaparecimento e aparecimento de novos picos por DSC. Os dados de infravermelho não foram muito significativos. Apenas para o filme foi notado o desaparecimento de um pico. Em semelhança com o ácido gálico, a indometacina tem um grupamento carboxílico que foi apontado como responsável em estabelecer ligações de hidrogênio com o Eudragit® E. Posteriormente, Lovrecich e colaboradores (1996) ao estudarem a associação da indometacina com Eudragit® E, postularam que o grupamento amina do polímero e a função ácida do fármaco seriam os responsáveis pela interação.

Com ibuprofeno, Kislalioglu e colaboradores (1991) prepararam coprecipitados com Eudragit® catiônico, aniônico e zwitteriônicos, bem como misturas de dois tipos destes polímeros. Observaram que no espectro de

infravermelho do fármaco com a mistura de dois polímeros, contendo o polímero catiônico Eudragit® E100, o pico correspondente ao grupo carboxílico estava ausente. Sugeriram a quebra de ligações de hidrogênio intermoleculares do ibuprofeno e o estabelecimento de forças mais fracas entre os componentes do coprecipitado. Tal fato não foi observado com as demais amostras preparadas, tanto para aqueles coprecipitados contendo um ou uma mistura de polímeros. Isto foi atribuído à presença do Eudragit® E100. Adicionalmente, os dados de difração de raio-X e de DSC demonstraram uma significativa interação entre o fármaco e a mistura de polímeros, através da redução e da ausência de picos, do deslocamento da  $T_{onset}$  e do alargamento do pico, respectivamente.

### 5.10 Considerações gerais

A Tabela 23 sumariza e compara as entalpias observadas em cada mistura física com as entalpias esperada e corrigida, propostas neste trabalho, bem como a intensidade de variação observada em cada uma delas.

A entalpia de fusão do ácido gálico mostrou-se abaixo da esperada para as misturas físicas com a celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio e Eudragit® E100, considerando a intensidade de variação aceitável de 12,14 % para o ácido gálico (Tabela 10, p. 63). As demais amostras não apresentaram mudanças significativas de  $\Delta H$ , estando dentro dos limites pré-determinados. Estes resultados podem não representar incompatibilidades, porém, análises de estabilidade acelerada devem ser efetuadas com estes adjuvantes e é necessário atenção ao empregá-los na formulação.



Tabela 23. Comparação entre os parâmetros térmicos obtidos para as misturas físicas.

Amostra (mg)	$\Delta H_{obs}$ (J/g)	$\Delta H_{esp}$ (J/g)	$\Delta H_{cor}$ (J/g)	IV (%)
AGA (1,1)	453,82	-	-	
AGA-AGS 1:1 (1,3)	245,87	226,91	491,74	8,35
AGA-AGS 1:2,55 (1,6)	122,34	127,84	434,29	4,30
AGA-CMC 1:1 (1,1)	177,01	226,91	354,02	21,99
AGA-CMC 1:25 (1,3)	-	17,47	-	
AGA-CCS 1:1 (1,4)	201,14	226,91	402,28	11,36
AGA-CCS 1:2,55 (1,3)	129,79	127,84	460,73	1,53
AGA-CROS 1:1 (1,5)	124,04	226,91	248,08	45,33
AGA-CROS 1:2,55 (1,3)	54,95	127,84	195,07	57,02
AGA-DioSC 1:1 (1,2)	229,54	226,91	459,08	1,16
AGA-DioSC 1:1,7 (1,2)	170,15	168,08	459,36	1,23
AGA-EstMg 1:1 (1,5)	103,07	226,91	206,14	54,58
AGA-EstMg 1:0,85 (1,4)	101,81	245,30	187,33	58,49
AGA-EUD 1:1 (1,5)	136,13	226,91	272,26	40,01
AGA-EUD 1:4,27 (1,6)	47,80	86,11	251,97	44,49

$\Delta H_{obs}$  = entalpia observada,  $\Delta H_{esp}$  = entalpia esperada,  $\Delta H_{cor}$  = entalpia corrigida;

$$IV = \text{intensidade de variação} = IV(\%) = \frac{[\Delta H_{obs} - \Delta H_{esp}]}{\Delta H_{esp}} \cdot 100$$

Com a finalidade de tornar as respostas independentes a extensão do sistema, isto é à quantidade de massa empregada, utilizou-se a entalpia molar.

Os valores das entalpias molares calculadas encontram-se dispostos na Tabela A18 (anexo), sendo também avaliada sua intensidade de variação. Observa-se, comparando com os resultados obtidos para a entalpia/grama, que o comportamento foi idêntico. Uma limitação observada neste cálculo foi em determinar a massa molecular dos adjuvantes, considerou-se a massa molecular média, constituindo, portanto, um valor aproximado do observado.

### 5.11 Avaliação da influência do processo de compactação sobre o comportamento das misturas binárias entre o ácido gálico e os adjuvantes

O ácido gálico amostra foi submetido a diferentes forças de compactação, de 0,49 a 4,99 kN, correspondendo a pressões de 24,96 a 254,14 MPa, com a finalidade de verificar se esta substância, isoladamente, sofre influência do processo de compactação. As curvas de aquecimento estão demonstradas na Figura 62 e os parâmetros térmicos constam na Tabela 24.

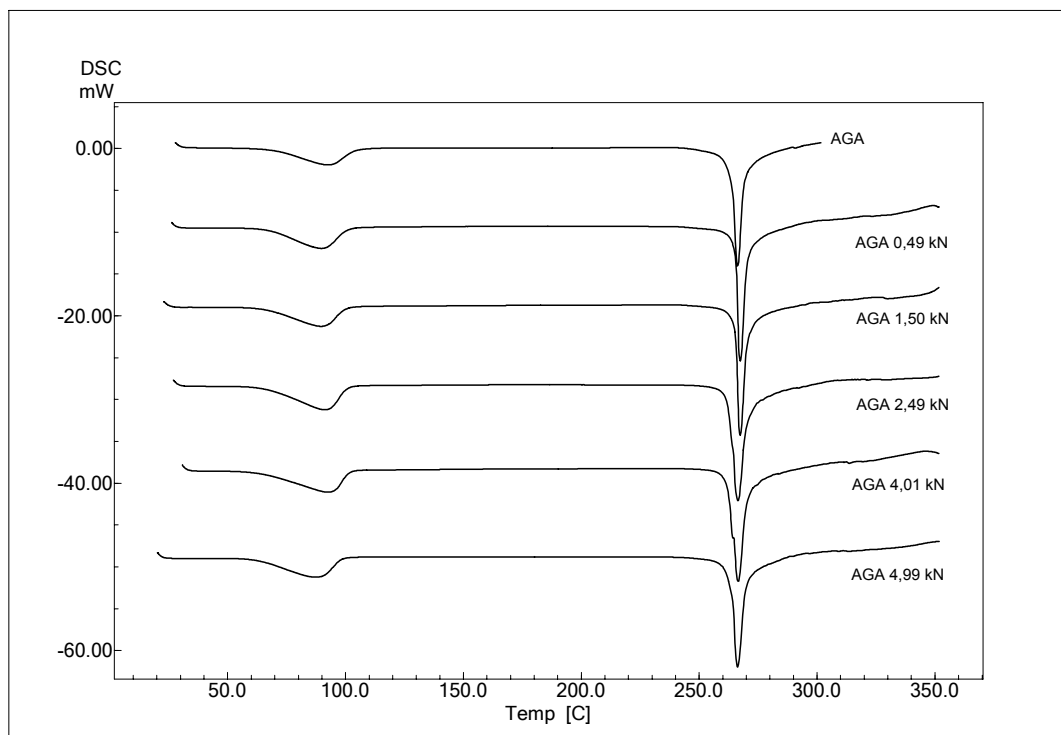


Figura 62. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para o ácido gálico amostra (AGA) e para os seus compactos obtidos sob diferentes forças de compactação.

Os resultados demonstram que não há mudanças significativas nas curvas de aquecimento e os parâmetros térmicos confirmam que os dados encontram-se dentro dos limites aceitáveis de variação de entalpia. Portanto, pelo observado na DSC, o ácido gálico não demonstrou sofrer alterações quando lhe são aplicadas diferentes forças de compactação.

Tabela 24. Parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra (AGA) e os seus compactos, conforme força de compactação aplicada.

Amostra (mg)	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)
AGA (1,1)	69,39	92,65	248,46	263,30	266,23	453,82
AGA 0,49 kN (1,2)	67,21	89,80	267,12	265,55	267,36	420,08
AGA 1,50 kN (1,2)	65,46	89,52	256,21	265,30	267,36	404,11
AGA 2,49 kN (1,3)	66,79	91,20	286,50	263,28	266,46	456,65
AGA 4,01 kN (1,4)	65,36	92,57	259,88	262,77	266,53	402,29
AGA 4,99 kN (1,3)	62,57	87,30	247,77	263,70	266,30	430,01

Estes resultados também foram comprovados pela espectroscopia de infravermelho. Os espectros para as amostras do ácido gálico submetidas a diferentes forças de compactação não demonstraram mudanças significativas na forma e na frequência das bandas com relação ao material original (Figura 9, p. 54). Os espectros estão relacionados nos anexos (Figuras A10 a A14).

Na Figura 63 é possível visualizar a forma de fragmentação do ácido gálico submetido à força de compactação de 4,99 kN, em comparação à amostra não compactada.

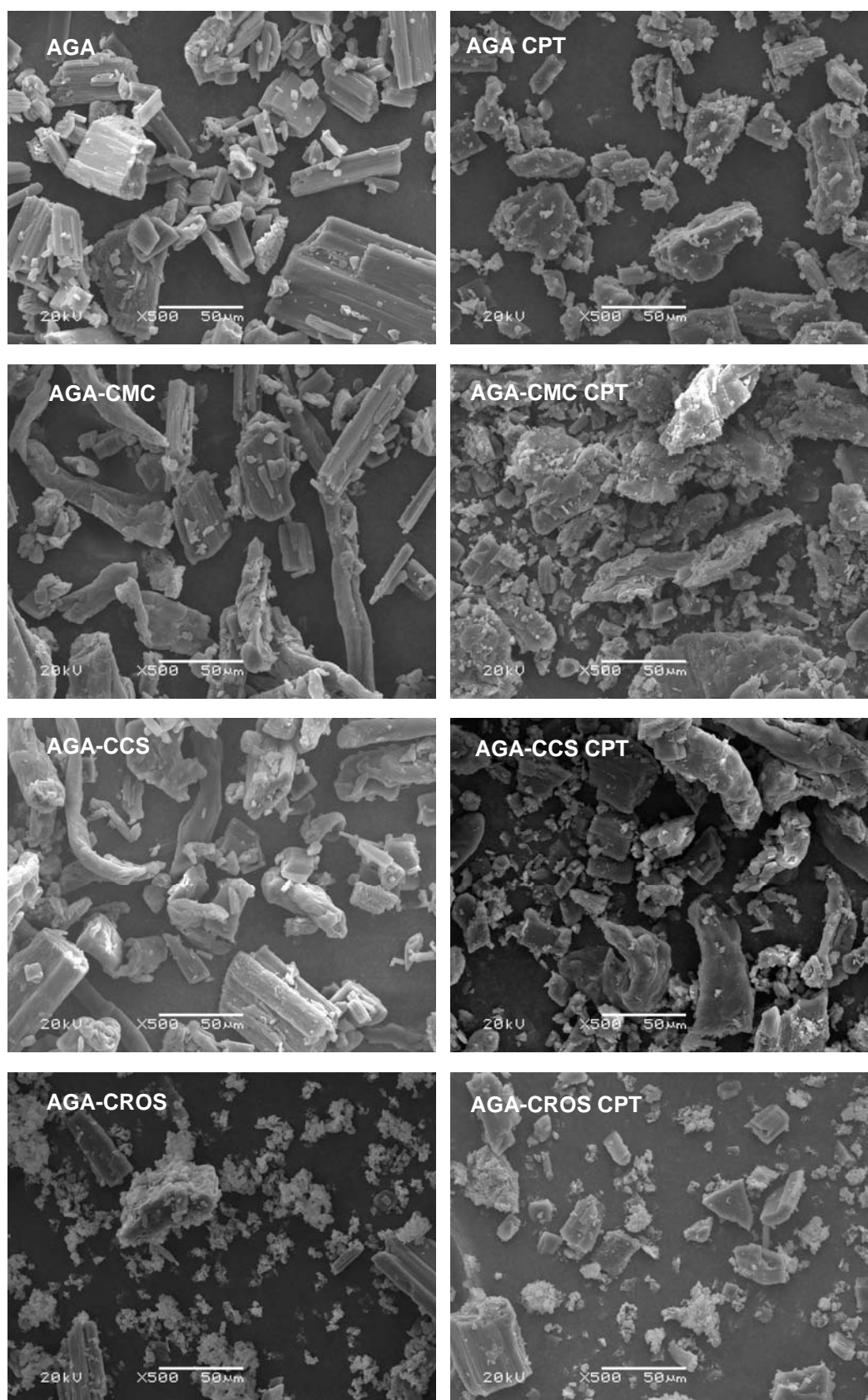


Figura 63. Fotomicrografias do ácido gálico amostra (AGA) e mistura física com celulose microcristalina, croscarmelose sódica, croscrovidona e seus compactos (CPT).

A influência dos adjuvantes sobre o comportamento do ácido gálico no processo de compactação foi avaliada, considerando as misturas físicas binárias equiponderais. Para tanto, a maior força de compactação permitida pelo equipamento, aproximadamente 5 kN, que corresponde à pressão de aproximadamente 254,65 MPa, foi aplicada, conforme Tabela 4 (p.48). A Tabela 25 apresenta a comparação entre os parâmetros térmicos obtidos para as misturas físicas antes e após serem submetidas à compactação.

Tabela 25. Parâmetros térmicos obtidos para as misturas físicas e para as misturas físicas submetidas à compactação.

Amostra	Eventos					
	Endotérmico			Endotérmico		
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)
AGA – AGS	73,34	88,59	142,25	227,56	233,89	245,87
AGA – AGS CPT	73,30	86,06	133,69	225,84	232,47	226,02
AGA – CMC	76,14	88,90	94,55	251,04	259,56	177,01
AGA – CMC CPT	67,79	83,08	105,97	251,65	258,05	242,57
AGA – CCS	77,22	88,56	130,74	214,49	226,20	201,14
AGA – CCS CPT	69,90	82,09	110,10	227,62	233,60	181,45
AGA – CROS	82,47	94,65	97,99	230,98	243,67	124,04
AGA – CROS CPT	77,11	93,14	81,04	225,74	240,45	108,03
AGA – DioSC	66,78	87,58	128,47	222,98	236,74	229,54
AGA – DioSC CPT	63,17	83,70	132,39	221,91	234,62	190,22
AGA – ESTMg	73,68	91,82	225,26	217,44	227,86	103,07
AGA – ESTMg CPT	72,40	90,50	230,88	217,34	227,89	93,18
AGA – EUD	74,14	91,17	120,51	179,65	192,71	136,13
AGA – EUD CPT	63,17	81,08	127,15	179,21	192,39	132,43

CPT = compacto

As curvas de aquecimento obtidas dos compactos entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio (AGA-AGS CPT), estearato de magnésio (AGA-EST CPT) e Eudragit® E100 (AGA-EUD CPT) não demonstraram mudanças na forma da curva e nas entalpias em relação às misturas físicas que lhes deram origem (Figura 21, p. 73; Figura 52, p. 111; Figura 58, p. 120, respectivamente). Estas curvas encontram-se representadas nas Figuras A15 a A17, em anexo.

A curva de aquecimento obtida do compacto entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal (AGA-DioSC CPT) (Figura A18 – em anexo) demonstrou menor intensidade e entalpia em relação à mistura binária (Tabela 25), a intensidade de variação foi de 16,17 %. No espectro na região de infravermelho para a mistura AGA-DioSC após compactação (Figura A20 – em anexo) há uma diminuição na intensidade da banda que compreende a deformação axial da ligação O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares ( $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ ) e maior intensidade da banda referente à deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico ( $\sim 1715\text{ cm}^{-1}$ ), em relação a mistura física originária (Figura 48, p. 106). É possível que o contato entre as partículas do AGA e do DioSC tenha aumentado, permitindo a formação de novas ligações de hidrogênio. As demais bandas características do ácido gálico estão sobrepostas com as bandas do adjuvante, não permitindo inferir modificações significativas.

No espectro na região de infravermelho para o compacto AGA-AGS (Figura A19) há uma diminuição na intensidade da banda, relativa à deformação axial da ligação O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares ( $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ ), porém, a intensidade da banda referente à deformação axial da ligação C=O de ácido carboxílico ( $\sim 1715\text{ cm}^{-1}$ ) está maior no compacto, indicando que a compactação interferiu nas ligações de hidrogênio intramoleculares do ácido gálico, disponibilizando as hidroxilas fenólicas para estabelecer novas ligações de hidrogênio com o adjuvante, deixando, de certa forma, a carbonila do ácido gálico livre, por isto demonstrou maior intensidade. As demais bandas características não se alteraram significativamente, isto em relação ao espectro de infravermelho da mistura física (Figura 24, p. 77).

Os espectros na região de infravermelho para os compactos AGA-EST (Figura A21) e AGA-EUD (Figura A22) não demonstraram mudanças significativas

em relação às misturas físicas (Figura 54, p.115 e Figura 60, p. 123, respectivamente).

As curvas de aquecimento para os compactos obtidos entre o ácido gálico e celulose microcristalina (AGA-CMC CPT), croscarmelose sódica (AGA-CCS CPT) e crospovidona (AGA-CROS CPT) demonstraram mudanças em relação às curvas das misturas físicas que lhes serviram de ponto de partida.

Na Figura 64 estão representadas as curvas de aquecimento obtidas pela DCS para a mistura física entre o ácido gálico e a celulose microcristalina antes e após compactação. O pico de fusão do ácido gálico no compacto possui uma intensidade maior em relação ao da mistura física, com acréscimo da variação da entalpia de aproximadamente 65 J/g (Tabela 25), aproximando-se da entalpia esperada (226,91 J/g) para a fusão do ácido gálico. A forma das bandas características relativas ao ácido gálico no espectro na região de infravermelho não demonstraram mudanças significativas, porém, a intensidade das mesmas é maior no compacto (Figura A23 – em anexo).

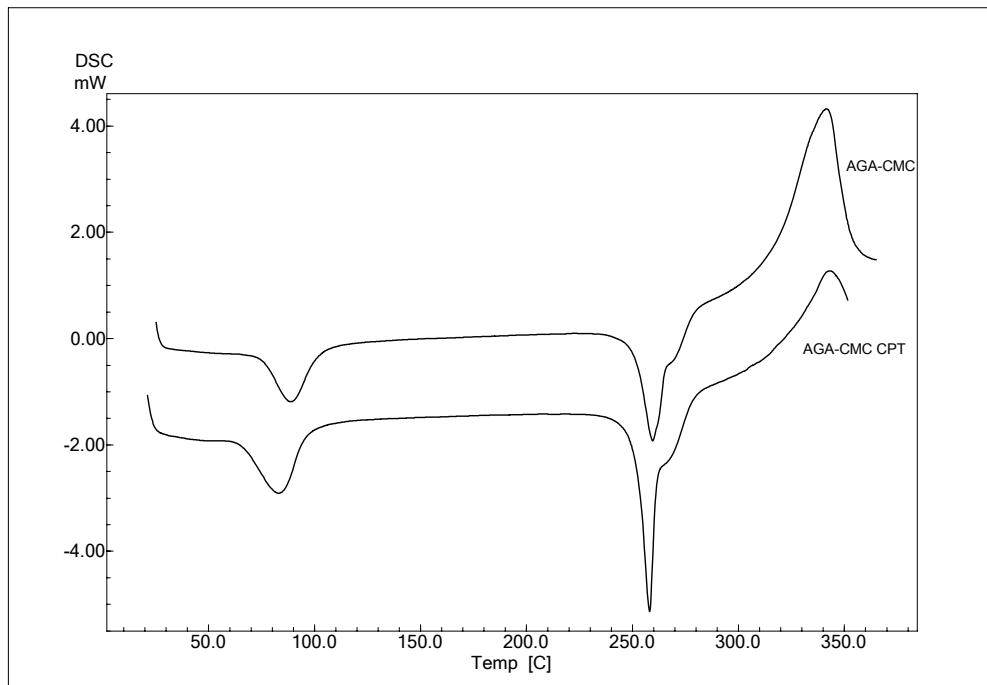


Figura 64. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física entre o ácido gálico e a celulose microcristalina (AGA-CMC) e o seu compacto (AGA-CMC CPT).

A celulose microcristalina é um pó com aspecto cristalino, composto de partículas filamentosas porosas (BOLHUIS e CHOWHAN, 1996; KIBBE, 2000), o que facilita a formação de ligações de hidrogênio entre as cadeias (FMC Corporation).

Através da microscopia eletrônica de varredura foi possível visualizar a forma e aspectos relacionados às substâncias. Na mistura física (Figura 63) nota-se os cristais do AGA e da CMC dispersos homogeneamente, fibras bem formadas e alongadas. No compacto (Figura 63) observa-se que as fibras do adjuvante estão deformadas, dobradas pela pressão. Embora a CMC seja plástica, não protegeu a estrutura física dos cristais do ácido gálico. Durante a compactação as partículas do adjuvante se deformam plasticamente e as ligações de hidrogênio da grande área de superfície ficam em íntimo contato (BOLHUIS e CHOWHAN, 1996; NYSTRÖM e KAREHILL, 1996). É possível que com o dobramento da celulose microcristalina, parte das ligações de hidrogênio formada ao longo das fibras não esteja mais disponível. Considerando que a diminuição do tamanho das partículas do ácido gálico não facilitou as ligações de hidrogênio, devido a menor disponibilidade destas ligações no adjuvante, assim a substância ficaria mais “livre” para fundir.

Estas mudanças na estrutura interna do adjuvante, que conforme compactação, pode haver um rearranjo na estrutura, foram observadas e estudadas por Picker-Freyer e Schmidt (2004), verificaram que o aumento da temperatura durante o processo de compactação em função da pressão exercida (50 a 210 MPa) pode contribuir para mudanças na estrutura do material, onde celulose I muda para celulose II, o que foi constatado pela espectroscopia de infravermelho de Raman.

Para o compacto com a croscarmelose sódica não foram verificadas grandes variações entre as entalpias comparativamente às da mistura física (Tabela 24), aproximadamente 20 J/g, porém, o pico de fusão do ácido gálico no compacto está deslocado, aproximadamente 13 °C ( $T_{\text{onset}}$ ), para maior temperatura (Figura 65), em relação à mistura física. No espectro de infravermelho para o compacto (Figura A24 – em anexo), a intensidade da banda da deformação axial da ligação O-H e das ligações de hidrogênio intramoleculares ( $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ ) está bem menor, as demais bandas características do ácido gálico não diferem significativamente em relação a mistura física (Figura 36, p. 91) e à substância isolada (Figura 9, p. 54).



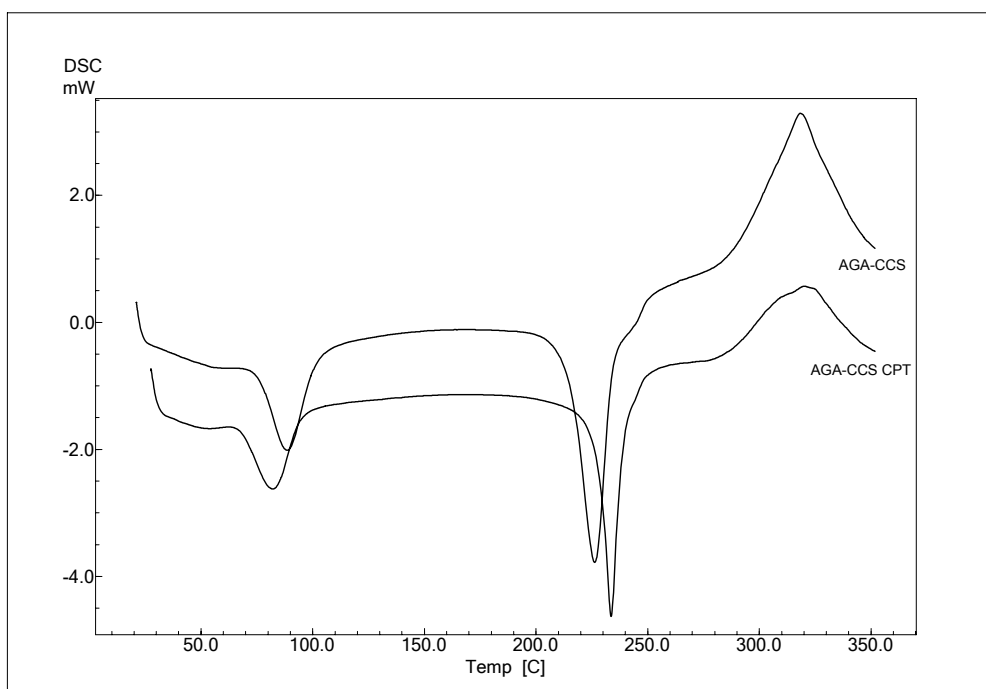


Figura 65. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica (AGA-CCS) e o seu compacto (AGA-CCS CPT).

O mesmo fenômeno proposto para a celulose microcristalina para a mistura física após compactação pode ser inferido à croscarmelose sódica, pois ambas demonstram semelhança estrutural. Nos resultados da microscopia eletrônica (Figura 63) também se observa a diminuição das partículas do ácido gálico.

A compactação demonstrou particular influência sobre o ácido gálico quando em presença da crospovidona. O pico de fusão do ácido gálico sofreu alteração intensa de sua forma (Figura 66). Mura e colaboradores (1995) também observaram mudanças no perfil da curva obtida por DSC para mistura física entre o cetoprofeno e a crospovidona, dependendo do tratamento dado à amostra, indicando uma forte interação sólido-sólido.

Para o cálculo da entalpia foi considerado o mesmo intervalo de temperatura usada para a mistura física 1:1, onde se observa o pico de fusão. A entalpia neste intervalo foi muito próxima da obtida na mistura física (Tabela 24). A forma das bandas no espectro de infravermelho do compacto (Figura A25 – em anexo) não difere da forma das bandas da mistura, no entanto, as intensidades são menores.

Como visto na mistura física (p. 98), o ácido gálico e a crospovidona podem interagir em estado sólido formando complexos, já relatado na literatura (BASF, 2001). Com o processo de compactação há maior proximidade entre os componentes da mistura, além de aporte energético, causado pela temperatura da força exercida. Isto intensificou a interação, fazendo com que o pico de fusão do ácido gálico por DSC perdesse sua definição.

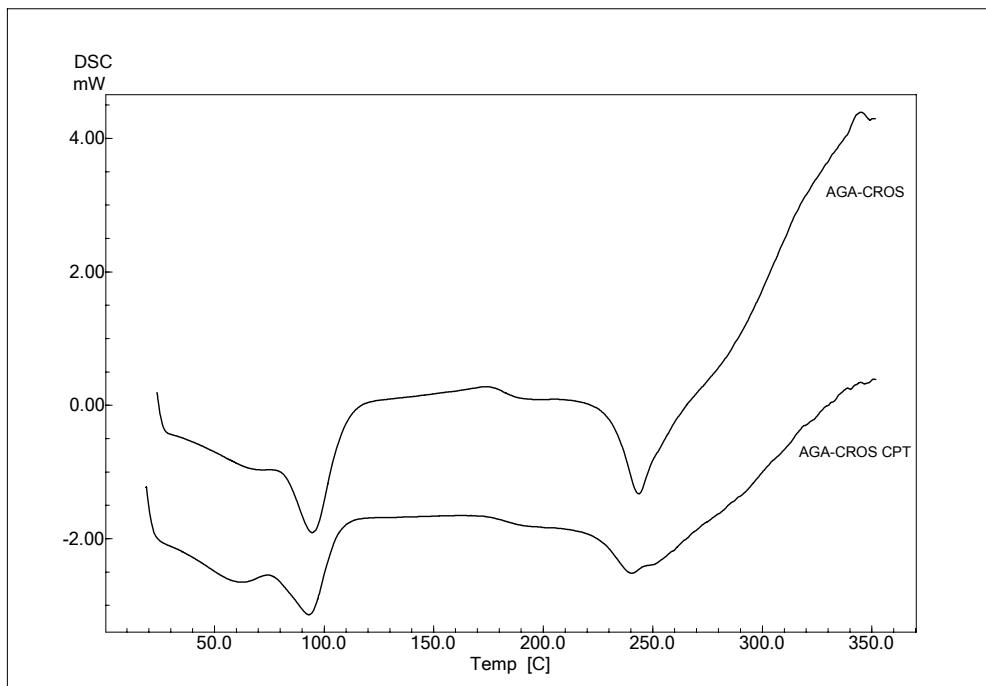


Figura 66. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física entre o ácido gálico e a crospovidona (AGA-CROS) e o seu compacto (AGA-CROS CPT).

Nos resultados da microscopia eletrônica (Figura 63) é possível visualizar que a crospovidona se aglomera ao redor dos cristais de ácido gálico, tanto na mistura física quanto no compacto.

Para saber qual a influência que estas modificações observadas nas amostras compactadas têm sobre a formulação seriam necessários outros testes tecnológicos, como, por exemplo, dissolução, dureza, fluxo, entre outros, assim como a avaliação da estabilidade dos constituintes e da amostra.

O ácido gálico demonstrou ser capaz de formar complexos com cátions, principalmente com os trivalentes, como demonstrado nos trabalhos de Kazmi e colaboradores (1987) e Hynes e Coinceanainn (2001), com o ferro ( $\text{Fe}^{+3}$ ). Já nos estudos de Yen e colaboradores (2002) foi constatado que o efeito quelante do ácido gálico com  $\text{Fe}^{+2}$  não foi significativo.

Considerando a característica de formar complexos com cátions, é possível postular que, com o aumento da temperatura, há também maior mobilidade eletrônica, aumentando a possibilidade de interação entre o ácido gálico e substâncias que contenham cátions em sua estrutura. A maioria dos adjuvantes avaliados neste trabalho apresenta cátions em suas estruturas, mas monovalentes, como o amidoglicolato de sódio e a croscarmelose sódica. Como exemplos de cátions bivalentes têm-se o estearato de magnésio e o Eudragit® E100, capazes então de formar complexos e não somente interações por ligações de hidrogênio, mas, para isto, investigações mais aprofundadas seriam necessárias.





O ácido gálico, em face de sua estrutura, é uma substância capaz de interagir com adjuvantes e farmacêuticos que possuam grupamentos disponíveis para a formação de ligações de hidrogênio.

Estas interações foram detectadas pela análise de suas misturas em estado sólido pela calorimetria exploratória diferencial, complementados por dados de análise termogravimétrica.

Entre os adjuvantes analisados a intensidade das interações, classificada pelas alterações da entalpia de fusão do ácido gálico nas misturas, indicou a seguinte ordem crescente: dióxido de silício coloidal, amidoglicolato de sódio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, polimetacrilato, crospovidona e estearato de magnésio.

Os resultados obtidos pela espectroscopia de infravermelho para as misturas binárias confirmam a existência de interação, pelo menos, por formação de ligações de hidrogênio entre o ácido gálico e os adjuvantes, detectadas através da diminuição da intensidade da banda referente à deformação axial da ligação O-H e ligações de hidrogênio intramoleculares ( $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ ).

O ácido gálico não demonstrou diferenças em seu comportamento térmico e espectroscópico quando submetido a diferentes forças de compactação.

As curvas de aquecimento para os compactos obtidos das misturas do ácido gálico com celulose microcristalina, croscarmelose sódica e crospovidona demonstraram mudanças em suas curvas. O aumento da intensidade do pico de fusão e deslocamento da  $T_{onset}$  para maiores temperaturas do ácido gálico nos compactos contendo celulose microcristalina e croscarmelose sódica, respectivamente, indicam interações de origem físico-mecânicas. No compacto com a crospovidona, a perda da forma do pico de fusão do ácido gálico pode ser atribuída à formação de complexo com o adjuvante, intensificadas pelo processo de compactação.

As demais misturas físicas não demonstraram mudanças significativas pela calorimetria exploratória diferencial e pela espectroscopia de infravermelho, após compactação.

Os métodos, se empregados isoladamente, apresentam limitações na sua capacidade de determinar interações, necessitando de complementação.

A principal limitação da calorimetria exploratória diferencial resultou da inexistência de critérios de aceitação da extensão da variação da entalpia ou da temperatura *onset*, permitindo assim, que cada pesquisador defina seus próprios parâmetros na escolha destes valores. A determinação da entalpia ainda esbarra em dificuldades experimentais ligadas ao estabelecimento dos valores de entrada no programa computacional de avaliação das respostas.

A espectroscopia na região do infravermelho também apresenta limitação, pois não foi possível analisar as amostras com incremento da temperatura, além de apresentar sobreposição de bandas em certas regiões, dificultando a visualização de possíveis interações.

As interações observadas neste trabalho, provavelmente, são induzidas e influenciadas pelo calor. Estes resultados podem não representar incompatibilidades, porém, análises de estabilidade acelerada devem ser efetuadas com estes adjuvantes e é necessária atenção ao empregá-los na formulação.

**5 REFERÊNCIAS**

---





- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.
- 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.
- BASF. **Kollidon: Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry**. 6<sup>th</sup>. ed. Ludwigshafen: Basf, 2001.
- BAUER, K.H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H.P.; ROTHGANG, G. **Coated Pharmaceutical Dosage Forms**. Boca Raton: CRC, 2000.
- BENITEZ, F.J.; REAL, F.J.; ACERO, J.L.; LEAL, A.I.; GARCIA, C. Gallic acid degradation in aqueous solutions by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment, Fenton's reagent and photo-Fenton system. **Journal of Hazardous Materials**, p. 31-39, 2005.
- BETTINETTI, G.; BRUNI, G.; GIORDANO, F.; MURA, P. Thermal analysis of the dehydration process of cross-linked polyvinylpyrrolidone and its mixtures with naproxen. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, n. 14, p. 2215-2225, 1994.
- BOLHUIS, G.K.; CHOWHAN, Z.T. Materials for direct compaction. In: ALDERBORN, G.; NYSTRÖM, C. (Ed.). **Pharmaceutical Powder Compaction Technology**. New York: Marcel Dekker, 1996, p. 419-500.
- BORGHETTI, G.S.; COSTA, I.M.; PETROVICK, P.R.; PEREIRA, V.P.; BASSANI, V.L. Characterization of different samples of quercetin in solid-state: indication of polymorphism occurrence. **Pharmazie**, v. 61, n. 9, p. 802-804, 2006.
- BOTHA, S.A.; LÖTTER, A.P. Compatibility study between oxprenolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 15, n. 11, p. 1834-1853, 1989.
- BOTHA, S.A.; LÖTTER, A.P. Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 4, p. 673-683, 1990a.
- BOTHA, S.A.; LÖTTER, A.P. Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 12, p. 1945-1954, 1990b.
- BRANDÃO, F.O.; PETROVICK, P.R. Interações farmacêuticas e terapêuticas de adjuvantes mais comumente utilizados em farmácias magistrais em formas farmacêuticas de uso oral. **Caderno de Farmácia**, v.21, n. 2, p. 103-111, 2005.
- BRITISH pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office. 1988.
- BROWN, M.E. (Ed.). **Introduction to Thermal Analysis**. 1<sup>st</sup>. ed. London: Chapman and Hall, 1988.
- BROWN, M.E.; ANTUNES, E.M.; GLASS, B.D.; LEBETE, M.; WALKER, R.B. DSC screening of potential prochlorperazine-excipient interactions in preformulations studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, p. 1317-1322, 1999.
- BRUNI, G.; AMICI, L.; BERDENNI, V.; MARINI, A.; ORLANDI, A. Drug-excipient compatibility studies – Search of interaction indicators. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 561-573, 2002.

- BUDAVARI, S. (Ed.) **The Merck Index**. 12<sup>th</sup> ed. White House Station: Merck, 1996.
- CARVALHO, E.L.S.; SOUZA, K.C.B.; BASSANI, V.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R. Development of spray-dried extracts from medicinal plants. In: CONFERENCIA PANAMERICANA DE EDUCACIÓN EM FARMACIA, 3, CONGRESO PANAMERICANO DE EDUCACION Y PERSPECTIVA FARMACEUTICA, 1, 1996, Buenos Aires. **Libro de resúmenes de trabajos científicos**, 1996. p.141.
- CARVALHO, J.C.T.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E.P. Compostos fenólicos simples e heterosídeos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (Org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 5<sup>a</sup>. ed. 1<sup>a</sup> reimpr. Porto Alegre / Florianópolis: EDUFRGS/UFRGS/EDUFSC, 2004. p. 519-535.
- 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.
- CLAS, S.D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 2, n. 8, p. 311-319, 1999.
- COMISSÃO Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira. **Quebra-pedra**. 2003. Disponível em: <[http://coralx.ufsm.br/farmacopeia/downloads/pdf/5ed/quebra\\_pedra\\_niruri\\_246.pdf](http://coralx.ufsm.br/farmacopeia/downloads/pdf/5ed/quebra_pedra_niruri_246.pdf)>. Acesso em: 5 Abr. 2004.
- COSTA, E.M.; BARBOSA FILHO, J.M.; GOMES do NASCIMENTO, T.; MACÊDO, R.O. Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 79-84, 2002.
- COSTA, I.M. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2005. Dissertação de Mestrado.
- COUTO, A.G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. – Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2000. Dissertação de Mestrado.
- COUTO, A. G. **Desenvolvimento tecnológico de comprimidos a partir do granulado do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* e controle de qualidade da matéria-prima vegetal a partir de seu cultivo**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2005. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.
- DEDOUSSIS, G.V.Z.; KALIORA, A.C.; ANDRIKOPOULOS, N.K. Effect of phenol on natural killer (NK) cell-mediated death in the K562 human leukemic cell line. **Cell Biology International**, v. 29, p. 884-889, 2005.
- DE SOUZA, T.P.; HOLZSCHUH, M.H.; LIONÇO, M.I.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Validation of a LC Method for the analysis of Phenolic Compounds from Aqueous Extract of *Phyllanthus niruri* Aerial Parts. **Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis**, v. 30, p. 351-356, 2002.
- DE SOUZA, T.P. **Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae)**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação

em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2004. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.

EERIKÄINEN, H.; KAUPPINEN, E.I. Preparation of polymeric nanoparticles containing corticosteroid by a novel aerosol flow reactor method. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 263, p. 69-83, 2003.

ERTEL, K.D.; CARSTENSEN, J.T. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 42, p. 171-180, 1988.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 4th. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2001. p. 1354.

FALLAVENA; P.R.B.; SCHAPOVAL, E.E. Thermal analysis of nimesulide. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 80, n. 3/4, p.49-50, 1999.

FARMACOPÉIA brasileira, 4ª ed. Atheneu: São Paulo, 1988.

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

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

FMC Corporation. **Microcrystalline cellulose**. Disponível em <<http://www.fmcbiopolymer.com/popularproducts/FMCMicrocrystallineCellulose/manufacturing/tabid/806/Default.aspx>>. Acesso em 10.4.2006.

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

FÜHRER, C. Interparticulate attraction mechanisms. In: ALDERBORN, G.; NYSTRÖM, C. (Ed.). **Pharmaceutical power compaction technology**. New York: Marcel Dekker, 1996. p.1-15.

GARRO GALVEZ, J.M.; FECHTAL, M.; RIEDL, B. Gallic acid as a model of tannins in condensation with formaldehyde. **Thermochimica Acta**, v. 274, p. 149-163, 1996.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. **A nomenclatura em análise térmica – Parte II**. Disponível em: <[www.abratec.com.br](http://www.abratec.com.br)>. Acesso em: 23 out 2005.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.

GOMES, M.R.A.; OLIVEIRA, M.G.A.; CARNEIRO, G.E.S.; BARROS, E.G.; MOREIRA, M.A. Propriedades físico-químicas de polifenoloxidase de feijão (*Phaseolus vulgaris* L.). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 21, n. 1, p. 69-72, 2001.

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.

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

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

- HILL, J.O.; KORCE, S.; LIM, S.; SCOLLARY, G.R. A thermometric enthalpy titration (TET) study of some Australian wines. **Thermochimica Acta**, v. 209, p. 301-311, 1992.
- HOEPFNER, E.M.; RENG, A.; SCHMIDT, P.C. (Ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceutical, Cosmetics and Related Area**. 5<sup>th</sup> ed. Aulendorf: Cantor, 2002. 2 v.
- HYNES, M.J.; COINCEANAINN, M.Ó. The kinetics and mechanisms of the reaction of iron (III) with gallic acid, gallic acid methyl ester and catechin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 85, p. 131-142, 2001.
- INOUE, M.; SUZUKI, R.; KOIDE, T.; SAKAGUCHI, N.; OGIHARA, Y.; YABU, Y. Antioxidant, gallic acid, induces apoptosis in HL-60RG cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 204, n. 2, p. 898-904, 1994.
- IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. **Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica**. Disponível em: <[www.abratec.com.br](http://www.abratec.com.br)>. Acesso em: 23 out 2005.
- KAZMI, S.A.; QURESHI, M.S.; MAQSOOD, Z. Reactivity of an iron (III) complex of gallic acid. **Inorganica Chimica Acta**, v. 137, p. 151-154, 1987.
- KIBBE, A.H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical, 2000.
- KISLALIOGLU, M.S.; KHAN, M.A.; BLOUNT, C.; GOETTSCHE, R.W.; BOLTON, S. Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen: Eudragit coprecipitates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 80, n. 8, p. 799-804, 1991.
- KOIDE, T.; NOSE, M.; INOUE, M.; OGIHARA, Y.; YABU, Y.; OTHA, N. Trypanocidal effects of gallic acid and related compounds. **Planta Medica**, v. 64, n. 1, p. 27-30, 1998.
- KOPELMEN, 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.
- KROES, B.H.; VAN DEN BERG, A.J.J.; QUARLES VAN UFFORD, H.C.; VAN DIJK, H.; LABADIE, R.P. Anti-inflammatory activity of gallic acid. **Planta Medica**, n. 58, p. 499-504, 1992.
- KROGH, R.; TUNES, R.A.; ANDRICOPULO, A.D.; Structure-activity relationships for the analgesic activity of gallic acid derivatives. **II Farmaco**, n. 55, p. 730-735, 2000.
- KUNY, T.; LEUENBERGER, H. Compression behaviour of the enzyme  $\beta$ -galactosidase and its mixture with microcrystalline cellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, p. 137-147, 2003.
- LABOR. **Gallic acid**. Disponível em <[http://www.encyclopedia.laborlawtalk.com/gallic\\_acid](http://www.encyclopedia.laborlawtalk.com/gallic_acid)>. Acesso em 5.9.2005.
- LIN, S.Y.; PERNG, R.I. Solid-state interaction studies of drugs/polymers I. Indomethacin/Eudragit E, RL or S resins. **S.T.P. Pharma Sciences**, v. 3, n. 6, p. 465-471, 1993.
- LIN, S.Y.; YU, H.L.; LI, M.J. Formation of six-membered cyclic anhydrides by thermally induced intramolecular ester condensation in Eudragit E film. **Polymer**, n. 40, p. 3589-3593, 1999.

- LÓPEZ, M.; MARTINEZ, F.; DEL VALLE, C.; ORTE, C.; MIRÓ, M. Analysis of phenolic constituents of biological interest in red wines by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 922, p. 359-363, 2001.
- LOVRECICH, M.; NOBILE, F.; RUBESSA, F.; ZINGONE, G. Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with eudragits. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 131, p. 247-255, 1996.
- MACÊDO, R.O.; NASCIMENTO, T.G.; VERAS, W.E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 757-763, 2001.
- MACÊDO, R.O.; GOMES do NASCIMENTO, T.; VERAS, J.W.E. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 67, p. 483-489, 2002.
- MÄMMELÄ, P.; SAVOLAINEN, H.; LINDROOS, L.; KANGAS, J.; VARTIAINEN, T. Analysis of oak tannins by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 891, p. 75-83, 2000.
- MASAKI, H.; ATSUMI, T.; SAKURAI, H. Hamamelitannin as a new potent active oxygen scavenger. **Phytochemistry**, v. 37, n. 2, p. 337-343, 1994.
- MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; STORPIRTIS, S.; PINHO, J.J.R.G. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 51, n. 1, p. 33-41, 2001.
- MEDEIROS, A.C.D.; MEDEIROS, I.A.; MACÊDO, 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.
- MELLO, J.C.P.; SANTOS, S.C. Taninos. 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<sup>a</sup> ed. 1<sup>a</sup> reimpr. Porto Alegre/Florianópolis: EDUFRGS/UFRGS/EDUFSC, 2004. p.615-656.
- 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.
- MOHAMMED-ZIEGLER, I.; BILLES, F. Vibrational spectroscopic calculations on pyrogallol and gallic acid. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 618, p. 259-265, 2002.
- MOURA, T.F.; GAUDY, D.; JACOB, M.; TEROL, A.; PAUVERT, B.; CHAUVET, A. Vitamin C spray drying: study of the thermal constraint. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 5, p. 393-400, 1996.
- MOUSTAFINE, R.I.; KEMENOVA, V.A.; VAN DEN MOOTER, G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 294, p. 113-120, 2005.
- 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**, n. 119, p. 71-79, 1995.
- MURA, P.; FAUCCI, M.T.; MANDEROLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential electron microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.18, p. 151-163, 1998.
- NAKANISHI, K.; SOLOMON, P. M. **Infrared Absorption Spectroscopy**. 2<sup>nd</sup>. ed. San Francisco: Holden Day, 1977.
- NÉMET, Z.; HEGEDÜS, B.; SZÁNTAY, C.; SZTATISZ, J.; POKOL, G. Pressurization effects on the polymorphic forms of famotidine. **Thermochimica Acta**, v. 430, p. 35-41, 2005.
- NETZ, P. A.; ORTEGA, G. G. **Fundamentos de Físico-química: uma abordagem conceitual para as Ciências Farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2002. p 39-79.
- NYSTROM, C.; KAREHILL, P.G. The importance of intermolecular bonding forces and the concept of bonding surface area. In: ALDERBORN, G.; NYSTRÖM, C. (Ed.). **Pharmaceutical Power Compaction Technology**. New York: Marcel Dekker, 1996, p.17-53.
- PELLEGRINA, C.D.; PADOVANI, G.; MEINENTE, F.; ZOCCATELLI, G.; BISSOLI, G.; MOSCONI, S.; VENERRI, G.; PERUFFO, A.; ANDRIGHETTO, G.; RIZZI, C.; CHIGNOLA, R. Anti-tumour potential of a gallic acid-containing phenolic fraction from *Oenothera biennis*. **Cancer Letters**, v. 226, p. 17-25, 2005.
- PERISSUTTI, B.; RUBESSA, F.; MONEGHINI, M.; VOINOVICH, D. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 256, p. 17-25, 2003.
- PETROVICK, P.R. **Tecnologia farmacêutica I – polígrafo de acompanhamento**. 2005-2. Porto Alegre: UFRGS, 2005.
- PICKER-FREYER, K.M.; SCHMIDT, A.G. Does temperature increase induced by tableting contribute to tablet quality? **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 531-539, 2004.
- PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.
- POLEWSKI, K.; KNIAT, S.; SLAWIŃSKA, D. Gallic acid, a natural antioxidant, in aqueous and micellar environment: spectroscopic studies. **Current Topics in Biophysics**, v. 26, n. 2, p. 217-227, 2002.
- POUCHERT, C. J. (Ed.) **The Aldrich Library of Infrared Spectra**. 3<sup>rd</sup>.ed. Wisconsin: Aldrich Chemical, 1991.
- 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, n. 2, p. 333-339, 2004.
- PYRAMIDES, G.; ROBINSON, J.W.; ZITTO, S. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 13, n. 2, p. 130-110, 1995.
- REYNOLD, J.E.F. (Ed) **Martindale – The Extra Pharmacopeia**. 29<sup>th</sup> ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1994.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; GALATANI, G.; TOMASSETTI, M. Application of TA and kinetic study to compatibility and stability problems in some commercial drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 66, p. 155-178, 2001.

ROUX, M.V.; DÁVALOS, J.Z.; JIMÉNEZ, P. Effect of pressure on the polymorphic forms of famotidine. **Thermochemica Acta**, v. 394, p. 19-24, 2002.

SERRANO, A.; PALACIOS, C.; ROY, G.; CESPÓN C.; VILLAR, M.; NOCITO, M.; GONZÁLEZ-PORQUÉ, P. Derivatives of gallic acid induce apoptosis in tumoral cell lines and inhibit lymphocyte proliferation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 350, n. 1, p. 49-54, 1998.

SHAHRZAD, S.; AOYAGI, K.; WINTER, A.; KOYAMA, A.; BITSCH, I. Pharmacokinetics of gallic acid and its relative bioavailability from tea in healthy humans. **The Journal of Nutrition**, v. 131, p. 1207-1210, 2001.

SHAMBLIN; S.L.; ZOGRAFI, G. Enthalpy relaxation in binary amorphous mixtures containing sucrose. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 12, 1998.

SHIN, S.C.; OH, I.J.; LEE, Y.B.; CHOI, H.K.; CHOI, J.S. Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 175, p. 17-24, 1998.

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

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SOARES, L.A.L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek – Celastraceae. Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2002. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.

SOONG, Y.Y.; BARLOW, P.J. Isolation and structure elucidation of phenolic compounds from longan (*Dimocarpus longan* Lour.) seed by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1085, p. 270-277, 2005.

SOUZA, F.S.; MACEDO, R.O.; VERAS, J.W.E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochemica Acta**, v. 392-393, p. 99-106, 2002.

TEIXEIRA, H.F. **Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureoides* (LAM.) DC. Compositae-marcela**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 1996. Dissertação de Mestrado.

TEWARI, Y.B.; SCHANTZ, M.M.; REKHARSKY, M.V.; GOLDBERG, R.N. Thermodynamics of the hydrolysis of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid propyl ester (*n*-propylgallate) to 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (gallic acid) and propan-1-ol in aqueous media and in toluene. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 28, p. 171-185, 1996.



- THE UNITED States Pharmacopeia. 25<sup>th</sup> ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002.
- THE UNITED States Pharmacopeia. 29<sup>th</sup> ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.
- UESU, N.Y.; PINEDA, E.A.G.; HECHENLEITNER, A.A.W. Microcrystalline cellulose from soybean husk: effects of solvents treatments on its properties as acetylsalicylic acid carrier. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 206, p. 85-96, 2000.
- VELÁSQUEZ-ARMIJO, C.J. **Aplicação de métodos termo-analíticos e espectroscópicos na avaliação do comportamento do fármaco isoniazida frente a adjuvantes**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2003. Dissertação de Mestrado.
- VELASQUEZ-ARMIJO, C.J.; COSTA, I.M.; LONGHINI, R.; PETZHOLD, C.L.; PETROVICK, P.R. Métodos termo-analíticos e suas aplicações nas Ciências Farmacêuticas. **Caderno de Farmácia**, v. 20, n. 1, p. 29-47, 2004.
- VERMA, R.K.; GARG, S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, p. 633-644, 2005.
- VERZA, S.G. **Avaliação das variáveis analíticas dos métodos de determinação do teor de taninos totais baseados na formação de complexos com misturas protéicas e derivados da polivinilpirrolidona**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, 2006. Dissertação de Mestrado.
- 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.
- WELLS, J.I. **Pharmaceutical Preformulation**. Chichester: Ellis Horwood, New York: John Wiley, 1988.
- WELLS, J. 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.
- YEN, G.C.; DUH, P.D.; TSAI, H.L. Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid. **Food Chemistry**, v. 79, p. 307-313, 2002.
- YOSHINO, M.; HANEDA, M.; NARUSE, M.; HTAY, H.H.; IWATA, S.; TSUBOUCHI, R.; MURAKAMI, K. Prooxidant action of gallic acid compounds: copper-dependent strand breaks and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA. **Toxicology in Vitro**, v. 16, p. 705-709, 2002.
- ŽALAC, S.; KHAN, M.Z.I.; GABELICA, V.; TUDJA, M.; MEŠTROVIĆ, E.; ROMIH, M. Paracetamol-propyphenazone interaction and formulation difficulties associated with eutectic formation in combination solid dosage forms. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, n. 3, p. 302-307, 1999.
- ZAR, J.H. **Biostatistical Analysis**. 4<sup>th</sup> ed. New Jersey: Prentice Hall, 1999.





Tabela A1. Dados contidos no certificado de análise do controle de qualidade, informados pelo fornecedor do ácido gálico substância comparativa.

Ensaio	Especificação	Resultado
Identificação	infravermelho	de acordo
Ponto de fusão	255 a 265 °C com decomposição	256 °C
Teste CCD	-	Conforme

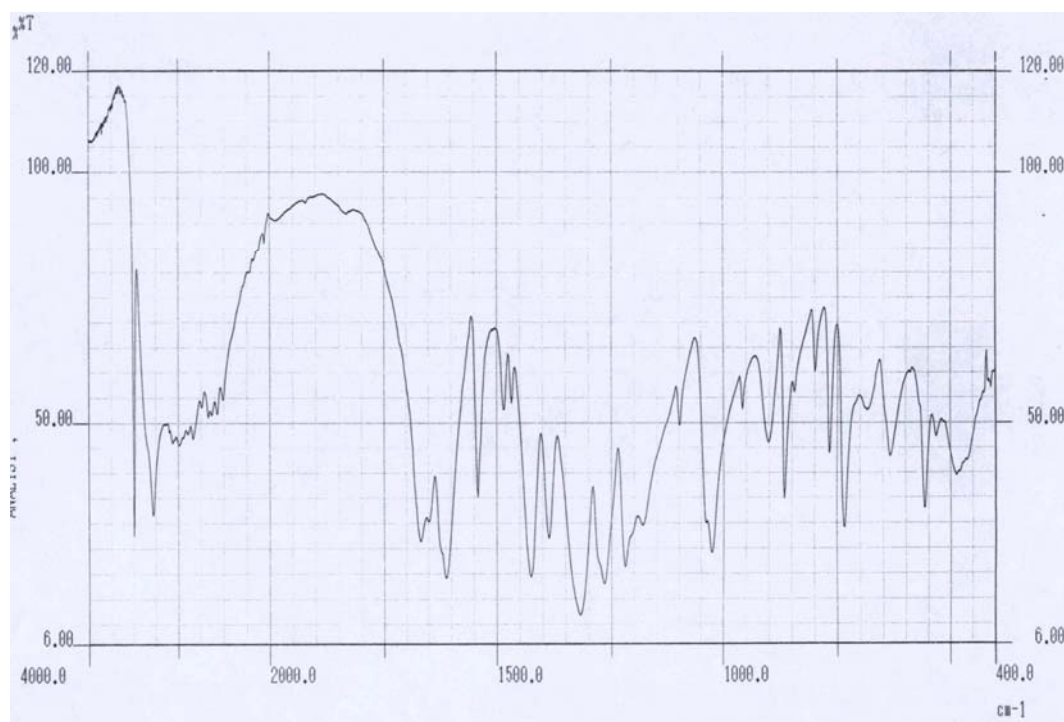


Figura A1. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetida ao aquecimento de 150 °C.

Tabela A2. Comparação das áreas obtidas por cromatografia líquida de alta eficiência para o ácido gálico substância comparativa (AGC) e ácido gálico amostra (AGA).

Concentração (µg/ml)	AGC	AGA
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
0,202	17419,33 ± 481,743 (2,765)	16712,67 ± 794,456 (4,753)
0,404	36757,33 ± 362,500 (0,986)	37862 ± 191,635 (0,506)
0,808	72621,67 ± 456,278 (0,628)	73608 ± 1055,946 (1,434)
1,212	111518,3 ± 901,053 (0,807)	114204 ± 135,502 (0,118)
1,616	153934 ± 1267,081 (0,823)	156226,3 ± 908,060 (0,581)

Tabela A3. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o ácido gálico amostra (6,012 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	57,39	69,01	9,015
2	211,26	225,51	42,432
3	275,69	284,30	19,827

Tabela A4. Avaliação da repetibilidade dos parâmetros térmicos obtidos para o ácido gálico amostra em três dias consecutivos (n = 3).

Amostra (mg)		Eventos					
		Endotérmico			Endotérmico		
		T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>max</sub> (°C)	ΔH (J/g)
Dia 1	AGA1 (1,1)	69,42	93,25	270,97	265,16	267,31	410,52
	AGA2 (1,0)	68,99	91,97	320,08	265,12	267,31	476,52
	AGA3 (1,1)	68,80	92,31	307,75	264,52	266,79	460,13
Dia 2	AGA4 (1,1)	69,96	91,77	273,21	264,05	266,92	400,20
	AGA5 (1,1)	69,73	92,64	279,77	264,51	267,22	454,90
	AGA6 (1,1)	70,13	93,89	315,75	265,07	267,47	475,55
Dia 3	AGA7 (1,1)	70,00	94,56	290,50	264,33	266,62	435,51
	AGA8 (1,1)	70,87	93,77	295,20	264,51	267,23	437,02
	AGA9 (1,2)	69,98	92,37	289,03	261,89	265,87	449,10

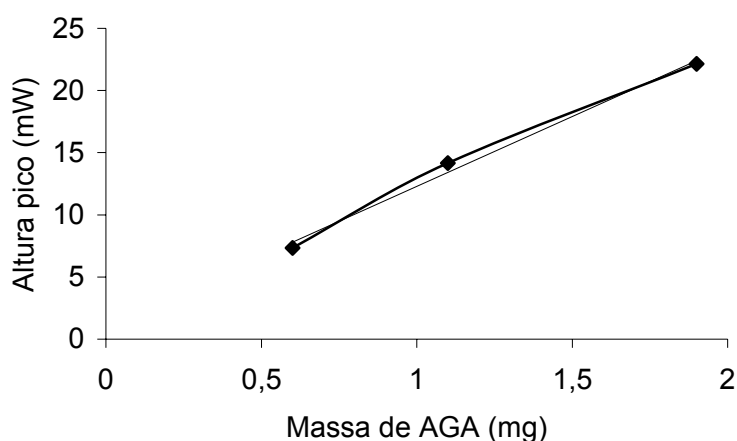


Figura A2. Relação entre a massa de ácido gálico (AGA) e a altura do pico de fusão obtido por DSC.

Tabela A5. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o amidoglicolato de sódio (6,111 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	47,98	59,97	7,429
2	216,94	234,89	47,521

Tabela A6. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e amidoglicolato de sódio na proporção ponderal 1:1 (6,145 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	58,02	69,75	7,193
2	185,13	190,40	42,587
3	226,71	241,33	19,658

Tabela A7. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a celulose microcristalina (5,999 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	43,84	41,37	3,217
2	276,63	293,17	86,098

Tabela A8. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e celulose microcristalina na proporção ponderal 1:1 (6,065 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	61,87	72,22	5,408
2	212,33	223,70	43,726
3	272,71	283,23	28,129

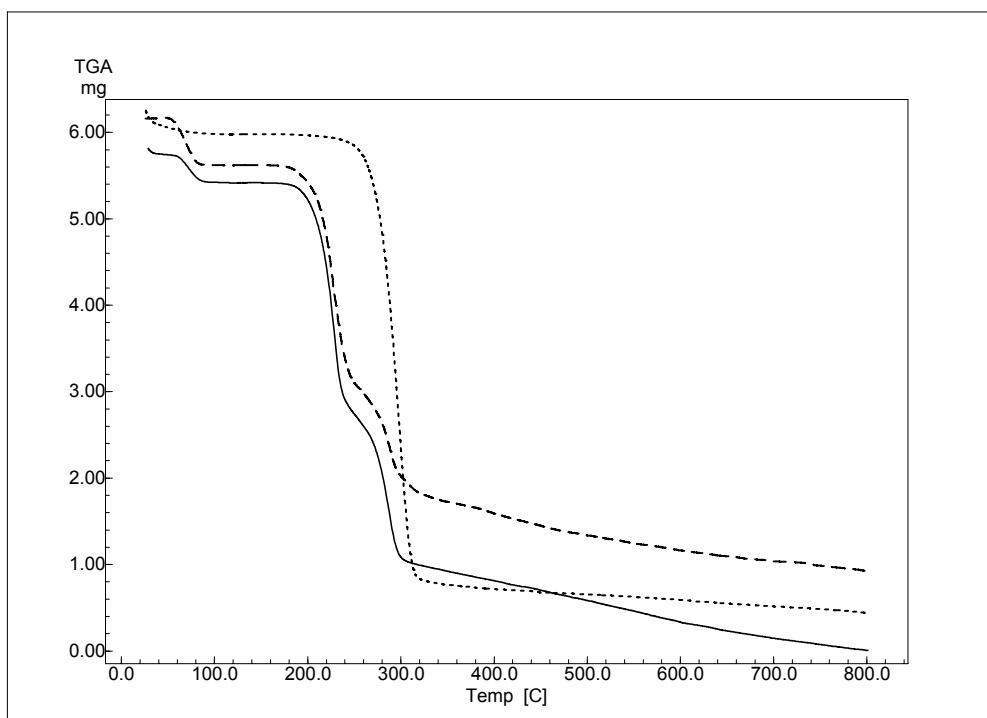


Figura A3. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), celulose microcristalina (.....) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—).

Tabela A9. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a croscarmelose sódica (6,365 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	44,17	54,22	10,008
2	242,92	252,20	40,754

Tabela A10. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e croscarmelose sódica na proporção ponderal 1:1(5,929 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	59,98	71,91	7,590
2	181,97	187,75	39,281
3	241,92	256,03	19,767

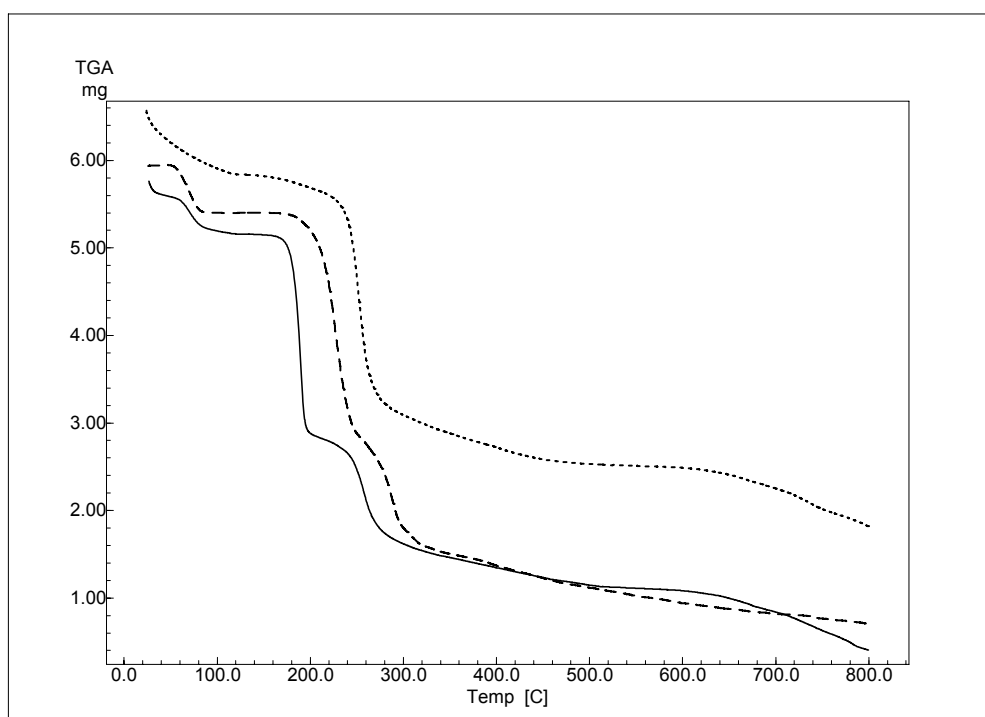


Figura A4. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), croscarmelose sódica (.....) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—).

Tabela A11. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a crospovidona (6,122 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	41,97	46,44	8,886
2	342,70	373,60	79,255



Tabela A12. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e crospovidona na proporção ponderal 1:1(6,099 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	32,65	33,19	3,738
2	62,19	70,64	5,362
3	183,73	203,89	42,679
4	300,46	332,28	27,234

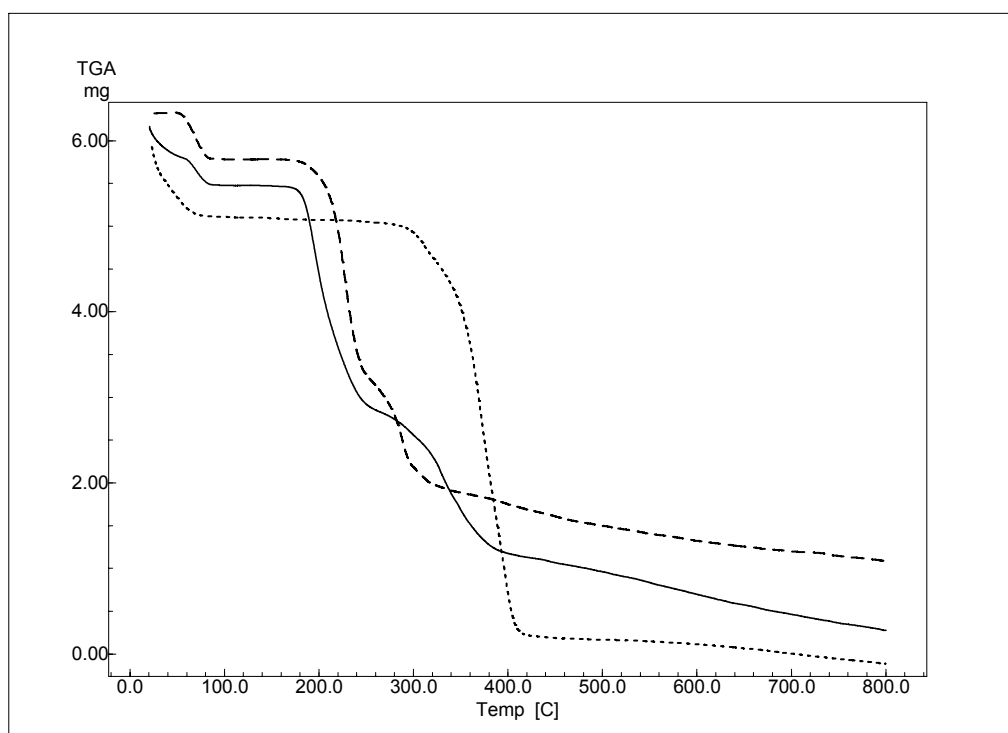


Figura A5. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), crospovidona (.....) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—).

Tabela A13. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e dióxido de silício coloidal na proporção ponderal 1:1 (5,341 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	63,06	73,87	4,59
2	184,49	198,28	6,29
3	307,36	323,16	9,40

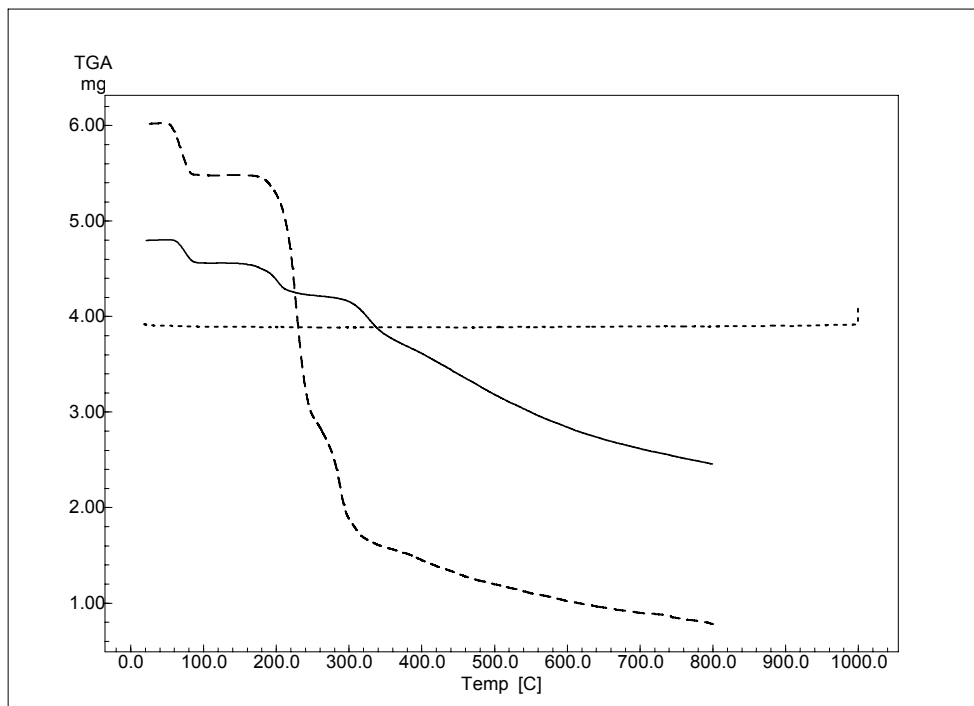


Figura A6. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), dióxido de silício coloidal (.....) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—).

Tabela A14. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o estearato de magnésio (6,091 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	50,76	69,60	3,333
2	291,48	308,49	65,802
3	397,62	415,65	14,792

Tabela A15. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e estearato de magnésio na proporção ponderal 1:1 (6,653 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	66,12	73,74	6,463
2	180,17	191,08	74,929

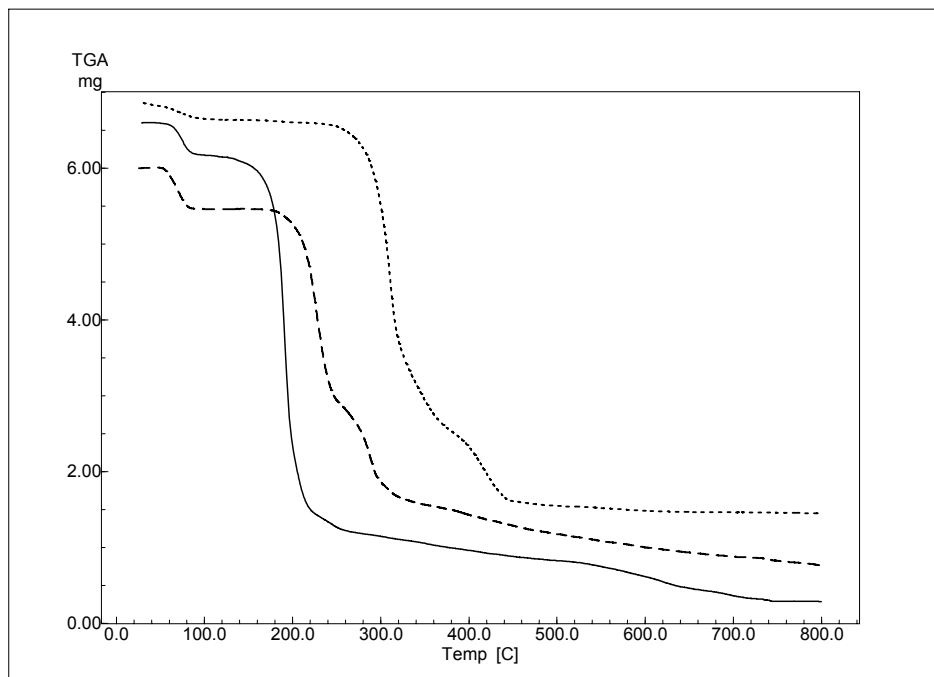


Figura A7. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), estearato de magnésio (.....) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—).

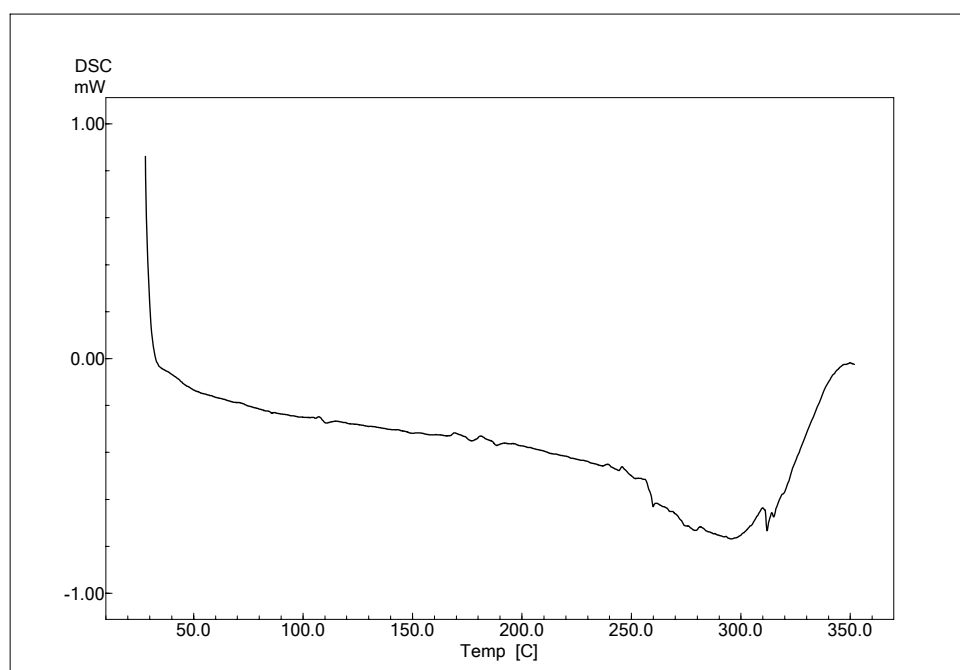


Figura A8. Curva obtida por DSC para o segundo aquecimento do Eudragit® E100.

Tabela A16. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para o Eudragit® E100 (5,984 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	232,64	253,85	28,63
2	354,91	374,77	66,44

Tabela A17. Parâmetros obtidos por análise termogravimétrica para a mistura de ácido gálico e Eudragit® E100 na proporção ponderal 1:1 (6,059 mg).

Evento	T <sub>onset</sub> (°C)	Ponto médio (°C)	Perda de massa (%)
1	66,03	76,76	4,74
2	165,06	173,06	35,30
3	204,18	213,16	18,02
4	337,97	361,14	33,62

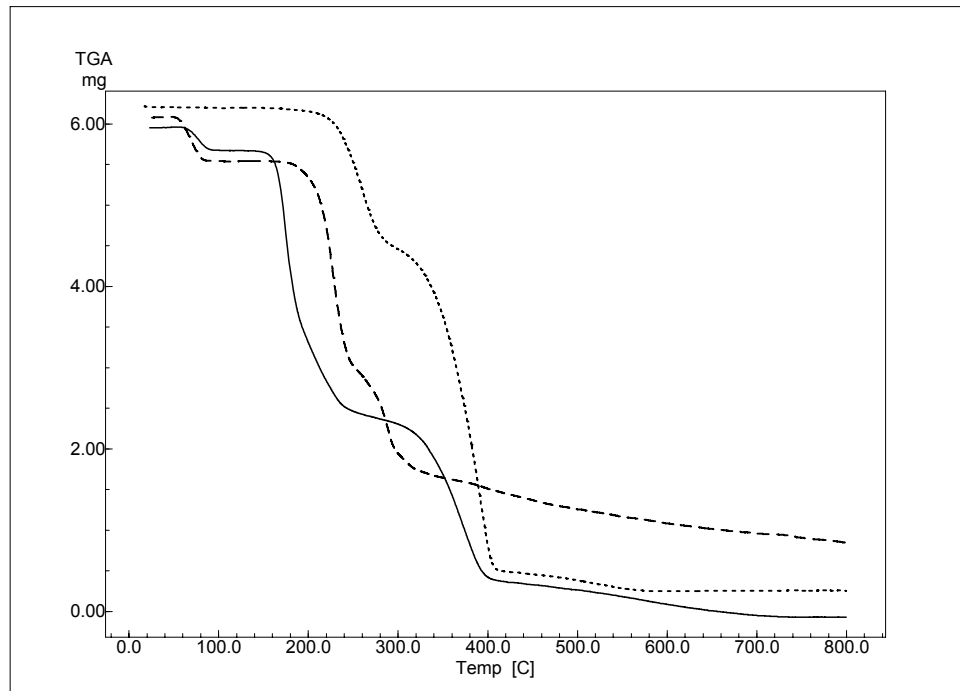


Figura A9. Comparação entre as curvas termogravimétricas obtidas para o ácido gálico (---), Eudragit® E100 (.....) e sua mistura em proporção ponderal 1:1 (—).

Tabela A18. Comparação entre a entalpia observada e entalpia molar obtida para as misturas físicas.

Amostra (mg)	$\Delta H_{\text{obs}}$ (J/g)	$\Delta H_{\text{esp}}$ (J/g)	$IV_{\text{obs}}$ (%)	$\Delta H_{\text{mol}}$ (kJ/mol)	$IV_{\text{mol}}$ (%)
AGA (1,1)	453,82	-		85,373	
AGA-AGS 1:1 (1,3)	245,87	226,91	8,35	92,483	8,33
AGA-AGS 1:2,55 (1,6)	122,34	127,84	4,30	81,647	4,36
AGA-CMC 1:1 (1,1)	177,01	226,91	21,99	66,252	22,40
AGA-CMC 1:25 (1,3)	-	17,47	-	-	-
AGA-CCS 1:1 (1,4)	201,14	226,91	11,36	75,641	11,40
AGA-CCS 1:2,55 (1,3)	129,79	127,84	1,53	86,569	1,40
AGA-CROS 1:1 (1,5)	124,04	226,91	45,33	46,660	45,34
AGA-CROS 1:2,55 (1,3)	54,95	127,84	57,02	36,678	57,04
AGA-DioSC 1:1 (1,2)	229,54	226,91	1,16	83,737	1,92
AGA-DioSC 1:1,7 (1,2)	170,15	168,08	1,23	83,789	1,85
AGA-EstMg 1:1 (1,5)	103,07	226,91	54,58	29,420	65,54
AGA-EstMg 1:0,85 (1,4)	101,81	245,30	58,49	27,892	67,32
AGA-EUD 1:1 (1,5)	136,13	226,91	40,01	51,121	40,12
AGA-EUD 1:4,27 (1,6)	47,80	86,11	44,49	47,288	44,61

$\Delta H_{\text{obs}}$  = entalpia observada,  $\Delta H_{\text{esp}}$  = entalpia esperada,  $\Delta H_{\text{mol}}$  = entalpia molar;  $IV_{\text{obs}}$  = intervalo de variação da entalpia observada;  $IV_{\text{mol}}$  = intervalo de variação da entalpia molar

$$IV_{\text{mol}}(\%) = \frac{|\Delta H_{\text{molAG}} - \Delta H_{\text{molpi}}|}{\Delta H_{\text{molAG}}} \cdot 100$$

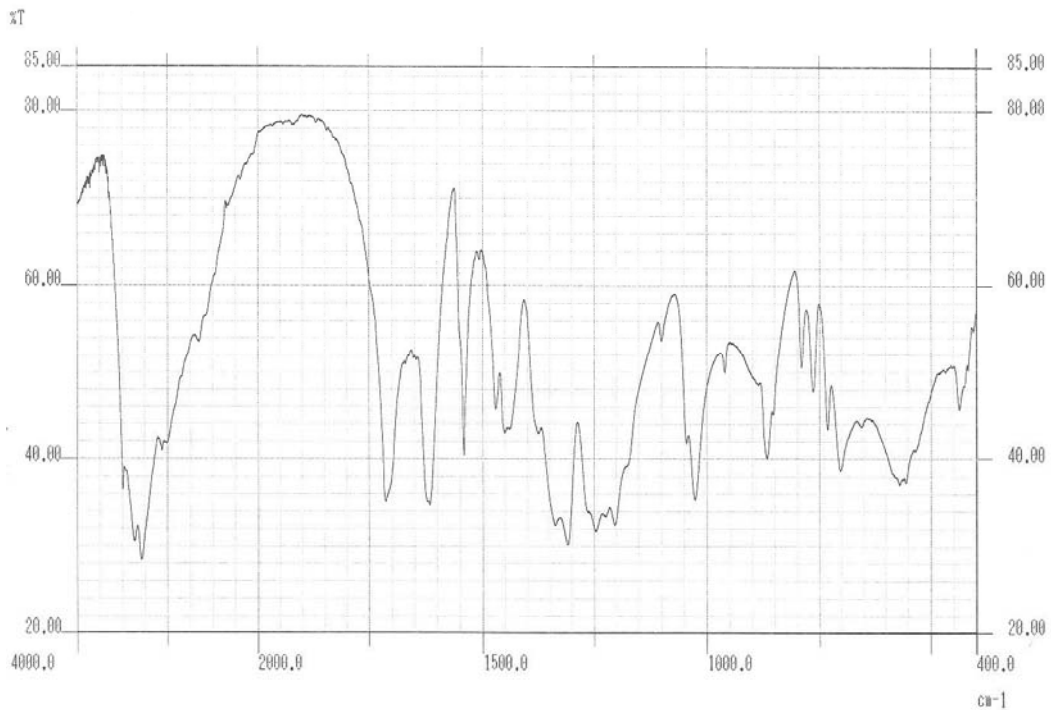


Figura A10. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 0,49 kN.

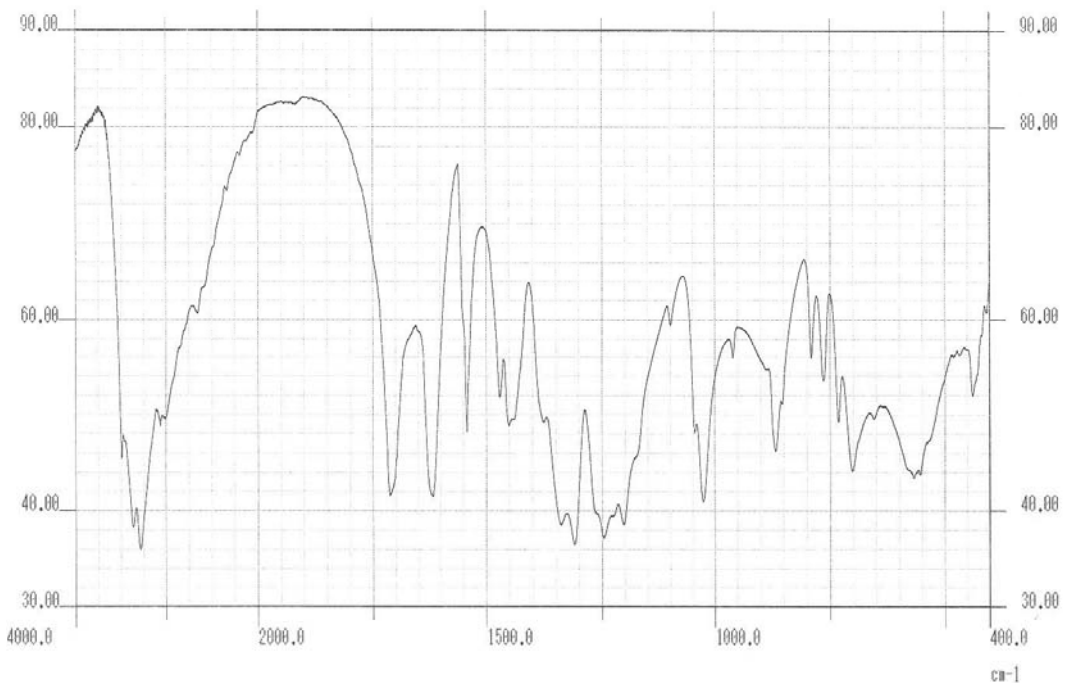


Figura A11. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 1,50 kN.

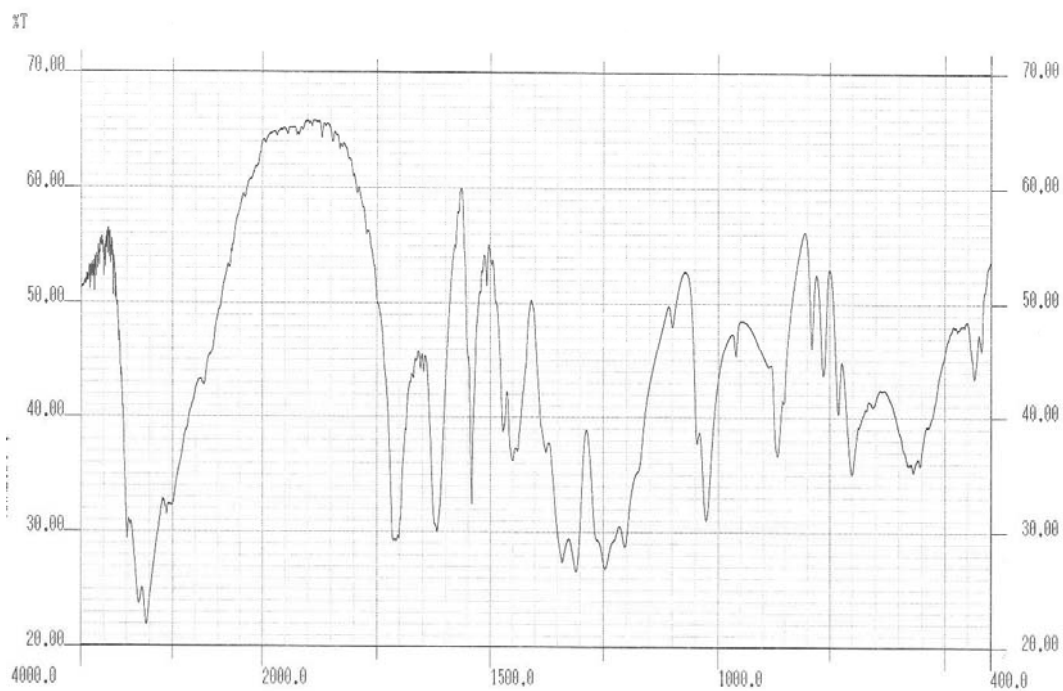


Figura A12. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 2,49 kN.

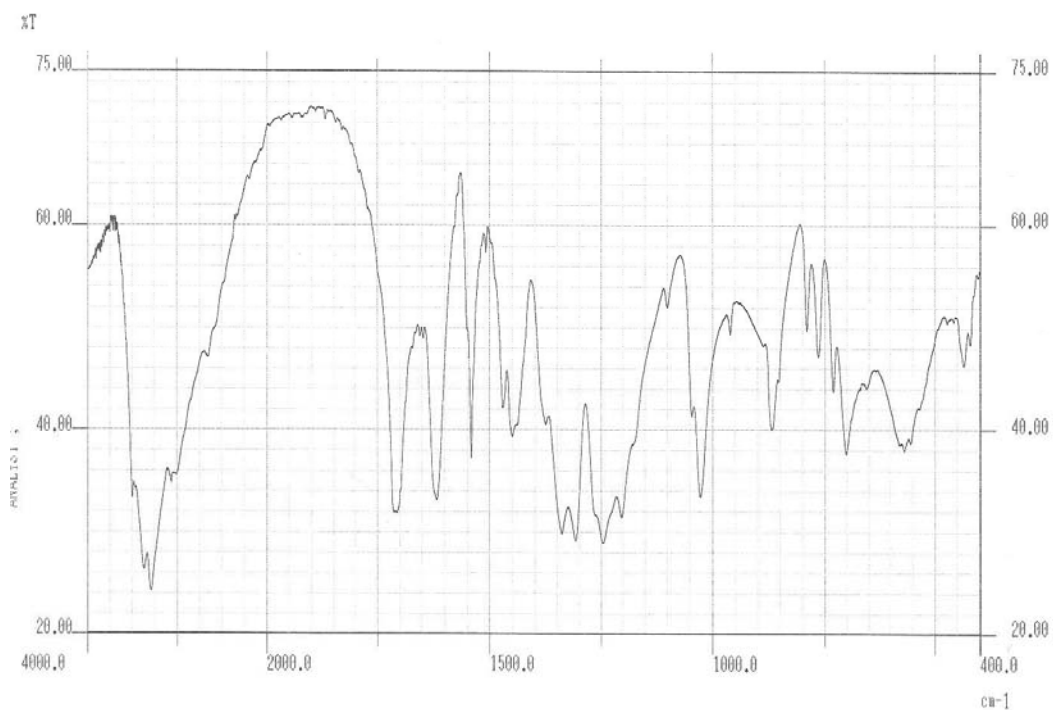


Figura A13. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 4,01 kN.

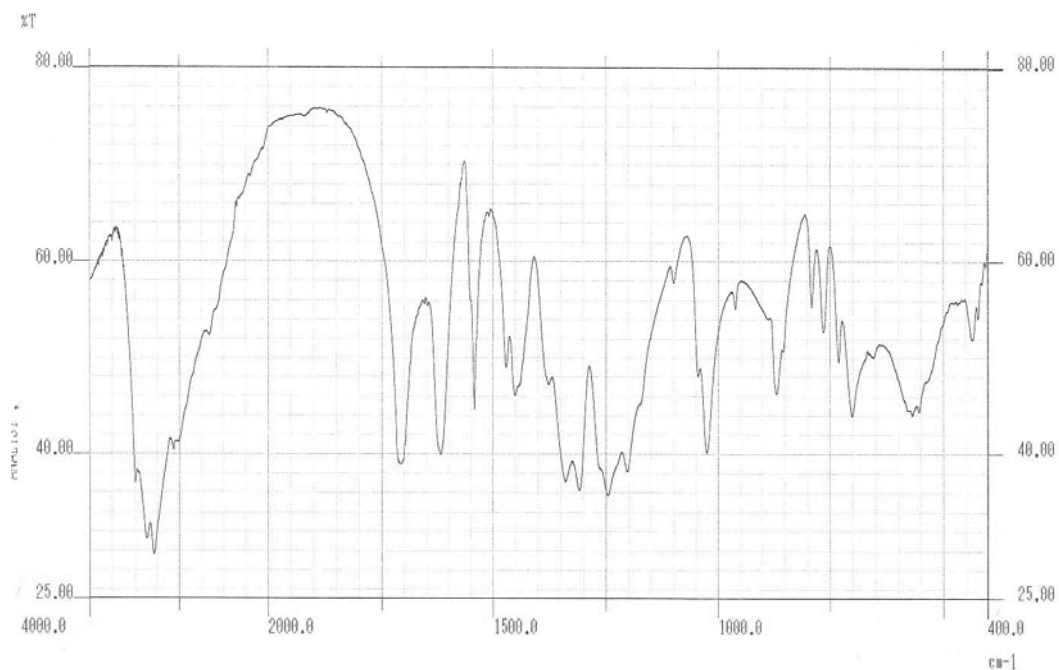


Figura A14. Espectro na região do infravermelho do ácido gálico amostra submetido à força de compactação 4,99 kN.

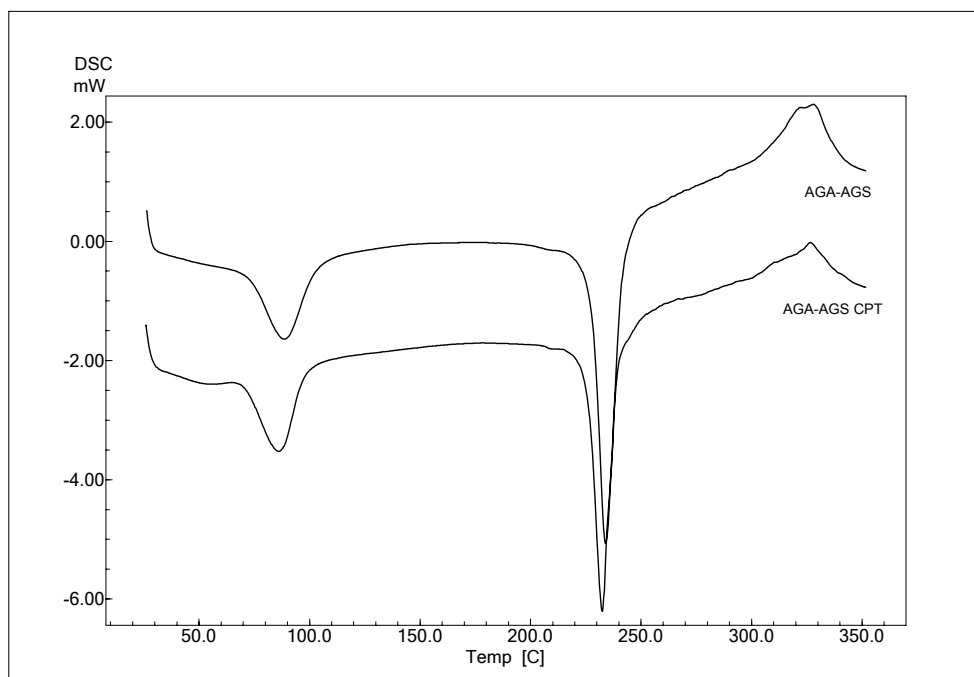


Figura A15. Curva de aquecimento obtida por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio (AGA-AGS) e o seu compacto (AGA-AGS CPT).



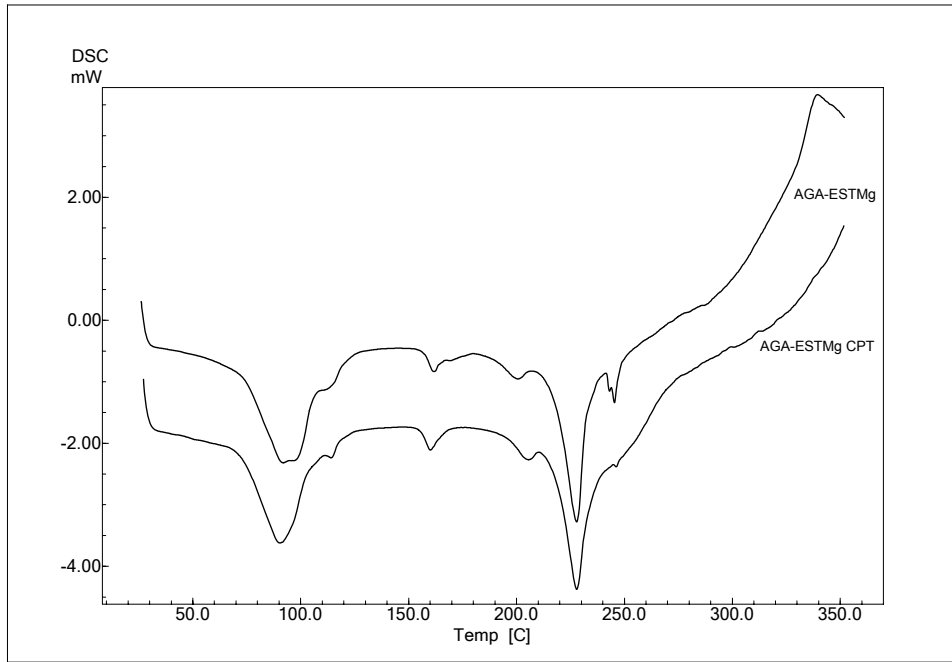


Figura A16. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o estearato de magnésio (AGA-ESTMg) e o seu compacto (AGA-ESTMg CPT).

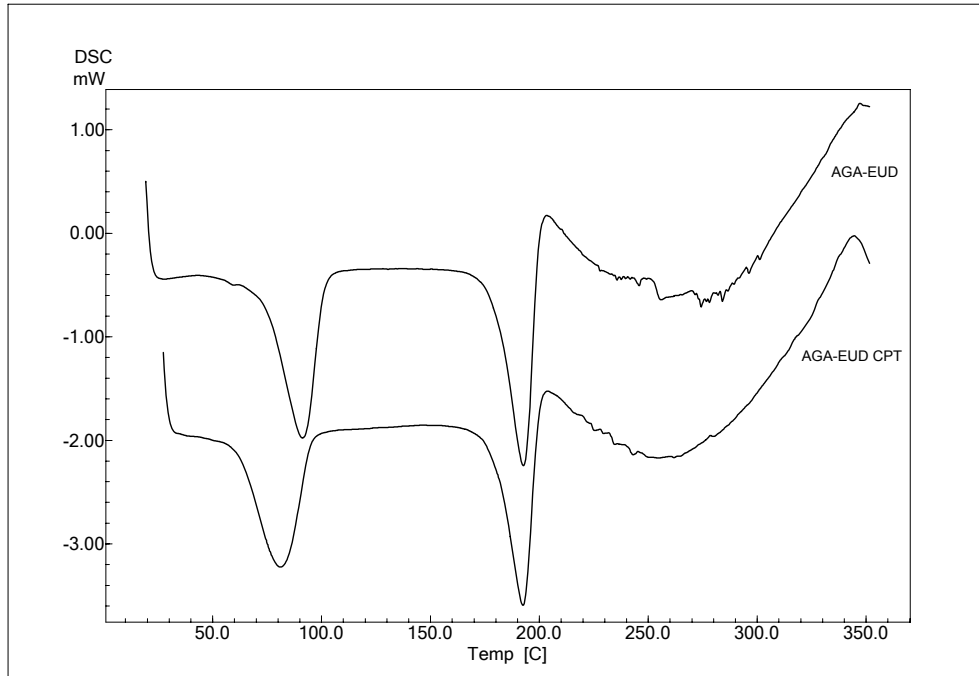


Figura A17. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o Eudragit® E100 (AGA-EUD) e o seu compacto (AGA-EUD CPT).

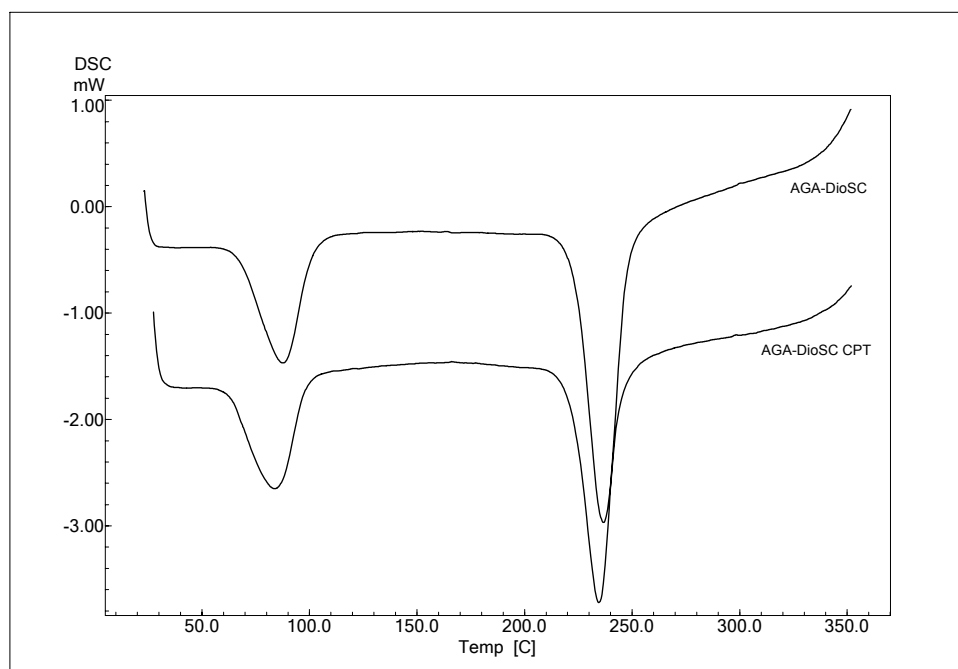


Figura A18. Curvas de aquecimento obtidas por DSC para a mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal (AGA-DioSC) e o seu compacto (AGA-DioSC CPT).

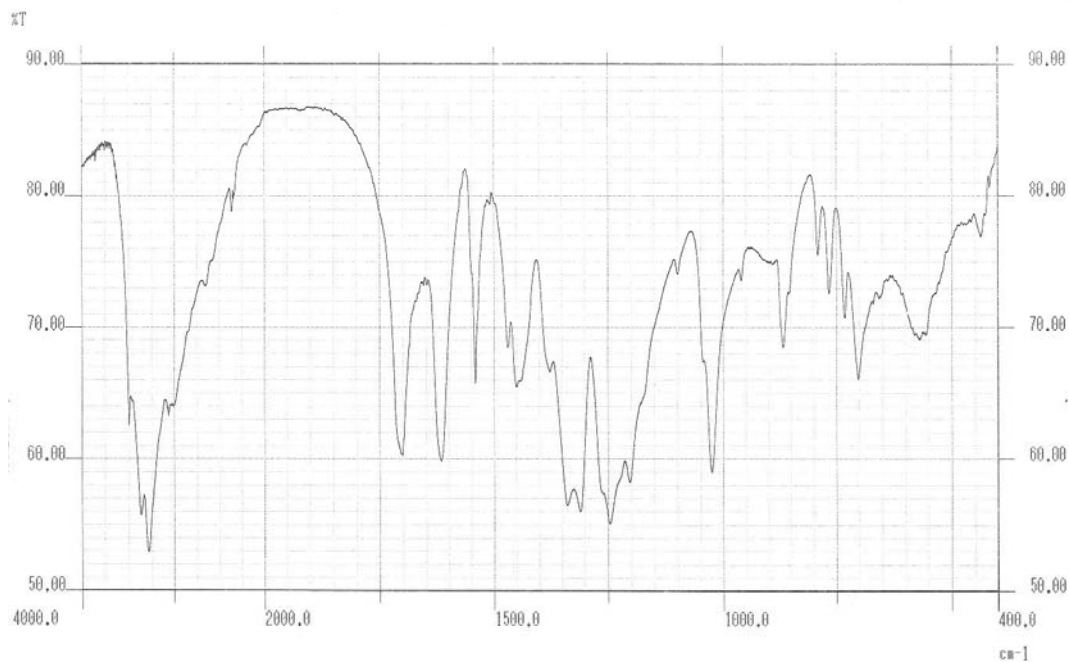


Figura A19. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o amidoglicolato de sódio.

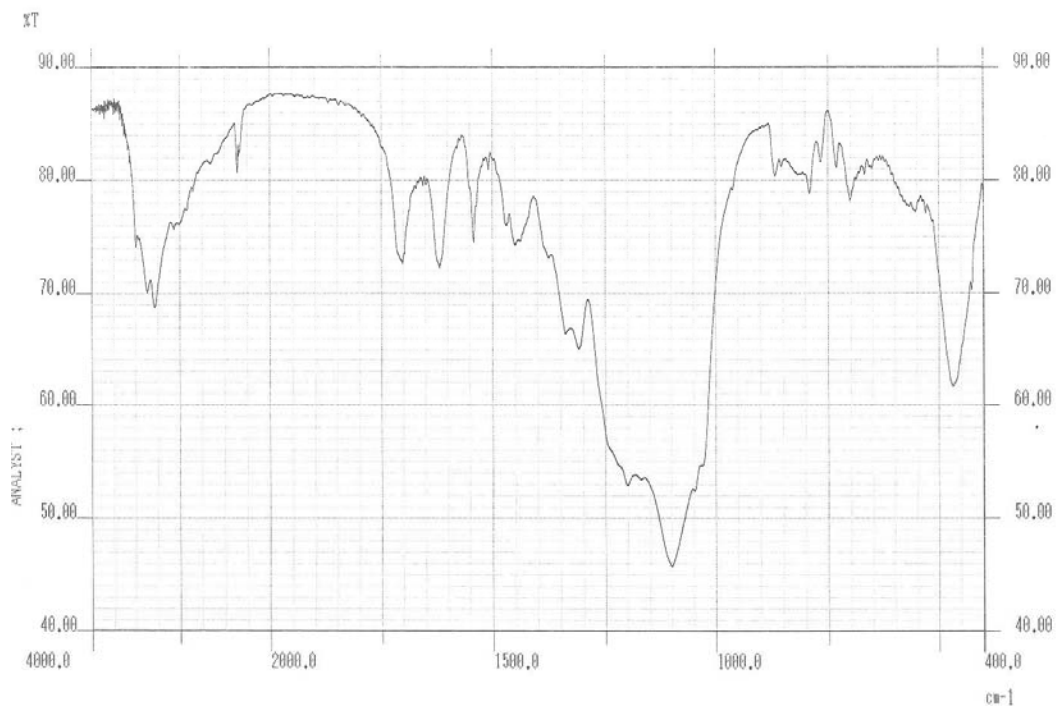


Figura A20. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o dióxido de silício coloidal.

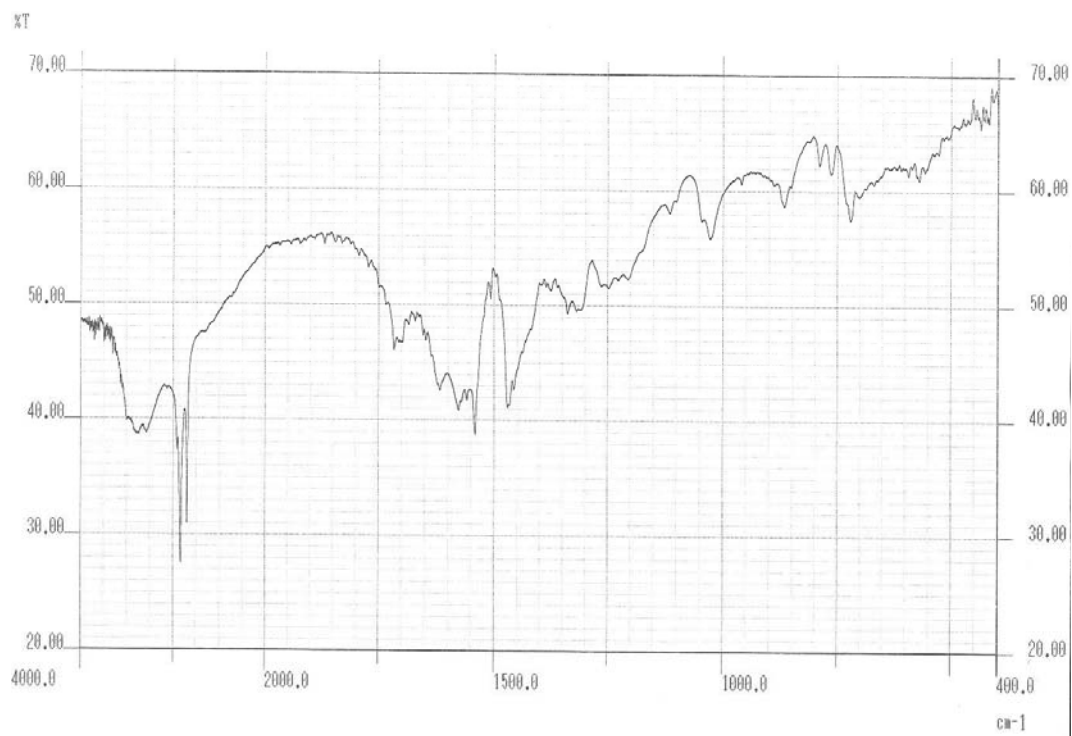


Figura A21. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o estearato de magnésio.

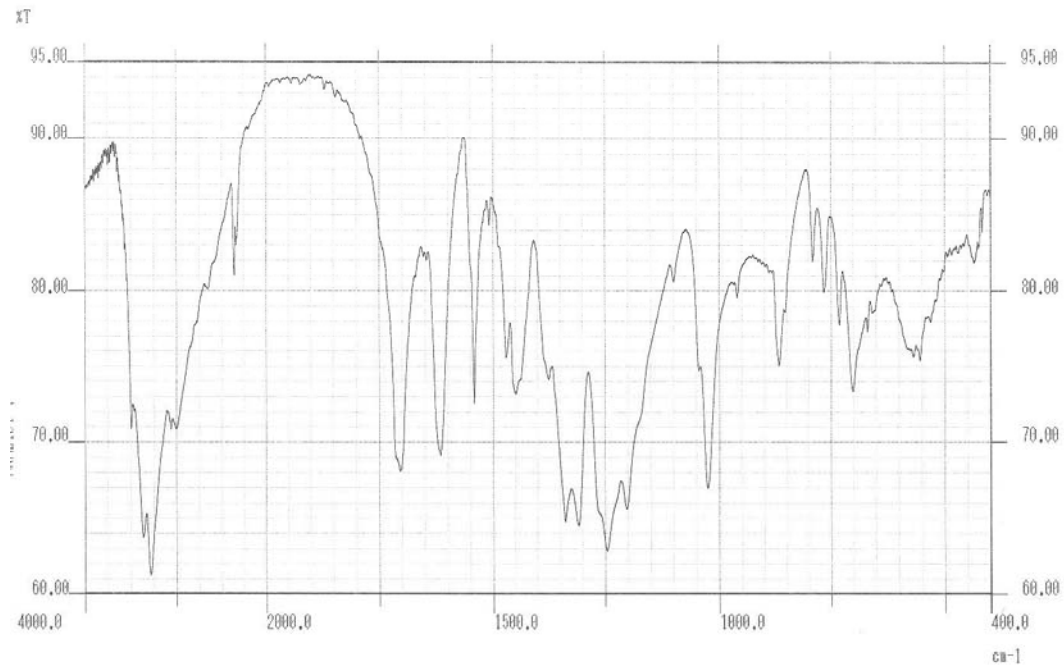


Figura A22. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o Eudragit® E100.

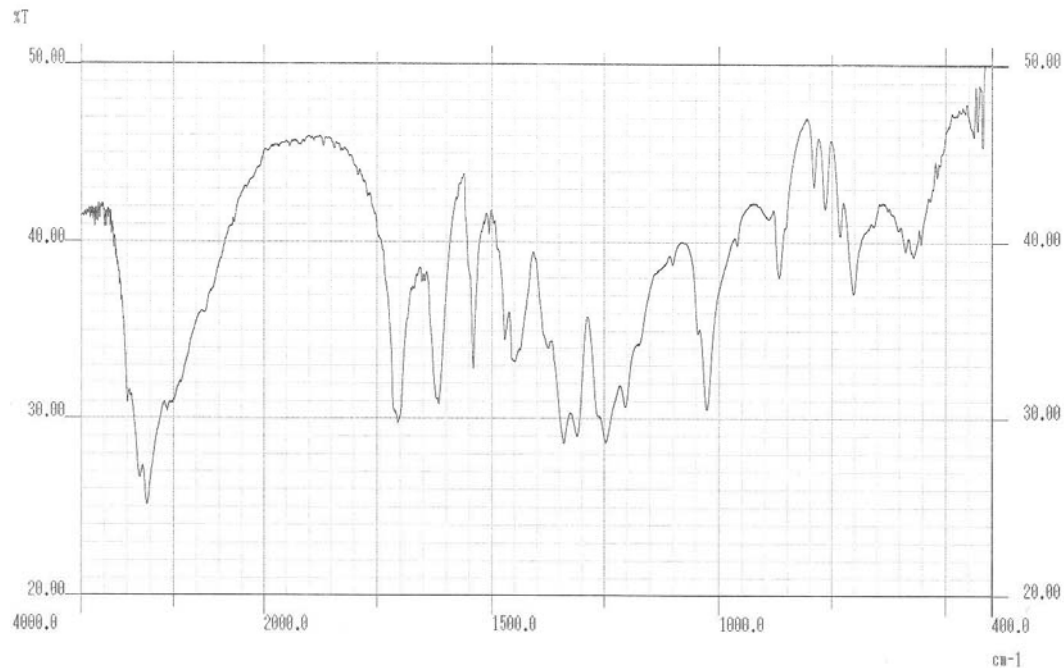


Figura A23. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o celulose microcristalina.

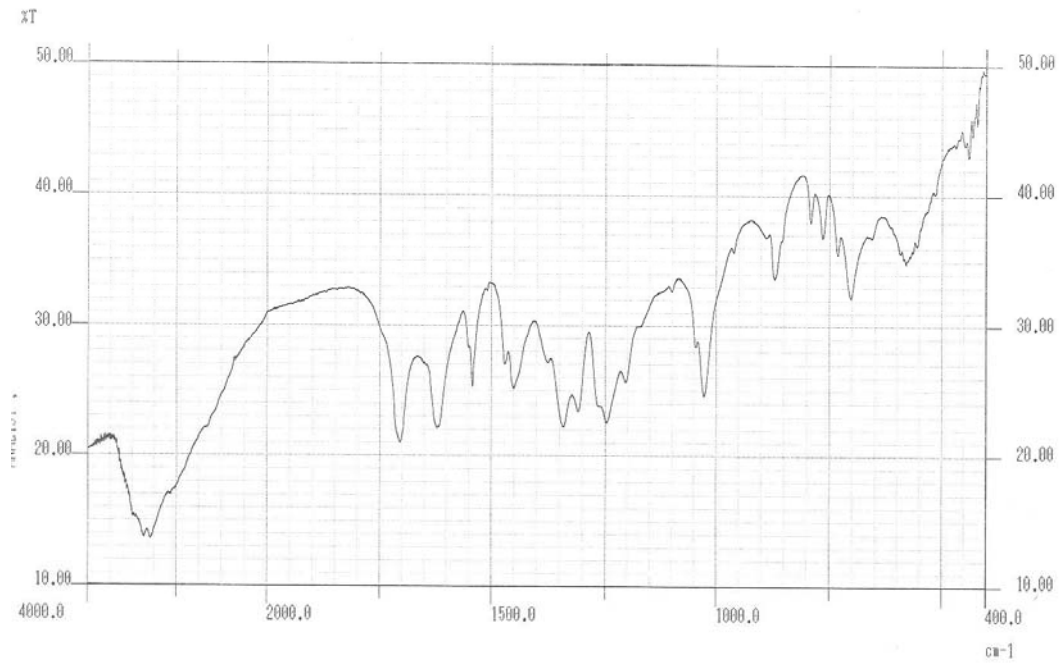


Figura A24. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e a croscarmelose sódica.

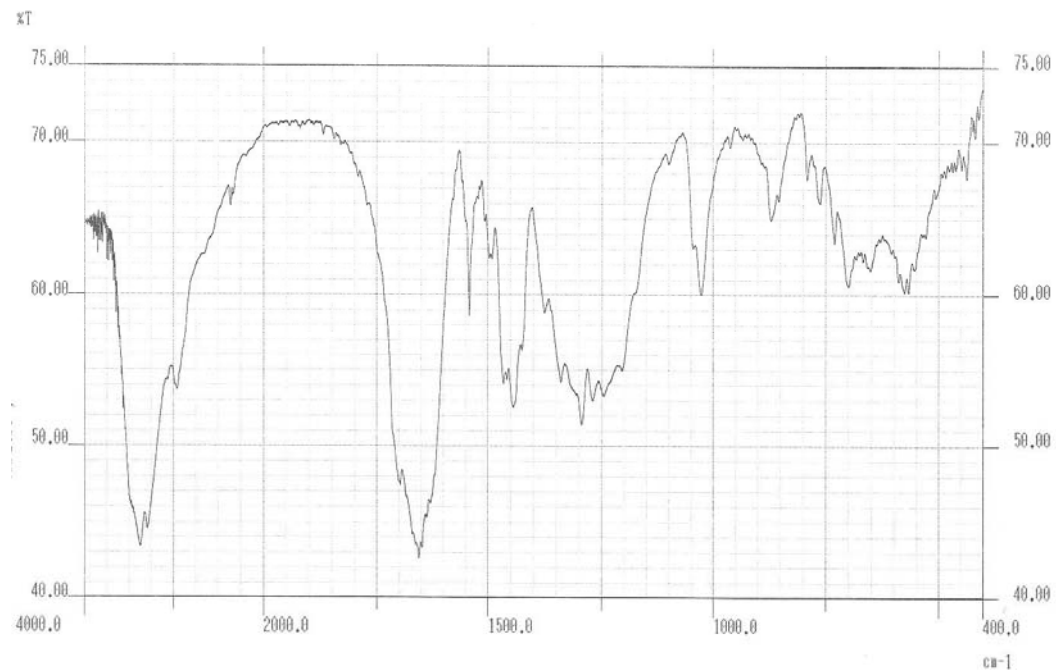


Figura A25. Espectro na região do infravermelho para o compacto da mistura física na proporção ponderal 1:1 entre o ácido gálico e o crospovidona.





Nome	Renata Longhini
Nascimento	20 de julho de 1979 Maringá/PR - Brasil
1999-2004	Graduação em Farmácia com habilitação em Farmácia Industrial na Universidade Estadual de Maringá - PR
2001-2003	Iniciação Científica no Laboratório de Farmacotécnica (UEM – PR) sob a orientação da Profa. Dr. Selma Lucy Franco
2002-2003	Monitora da disciplina de Química Farmacêutica (Departamento de Farmácia e Farmacologia – UEM) sob a coordenação do Profa. Izabel Cristina Piloto Ferreira
2004-2006	Mestrado em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFRGS – Sob a orientação do Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Produção científica relacionada a esta dissertação:

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

LONGHINI, R.; VOLPATO, M.R.; PETROVICK, P.R. Can infrared spectroscopy adequately evaluate interactions between gallic acid and technological excipients? In: INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Ribeirão Preto - SP. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2005. v.41.