



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas



Taynara Batista Lins

**ESTUDOS DE CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO POR ANÁLISE
TÉRMICA E DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS ANALÍTICOS DE
DISSOLUÇÃO DO FORMULADO DE CIPROFLOXACINO**

João Pessoa - Paraíba

2013

Taynara Batista Lins

**Estudos de caracterização no estado sólido por Análise Térmica e
Determinação dos parâmetros analíticos de Dissolução do
formulado de ciprofloxacino**

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Farmácia da Universidade Federal
da Paraíba (UFPB), em cumprimento às
exigências obtenção do Grau Bacharel em
Farmácia (Habilitação: Farmacêutico).

Orientador: Fabio Santos de Souza

João Pessoa - Paraíba

2013

L759e Lins, Taynara Batista.

Estudos de caracterização no estado sólido por análise térmica e determinação dos parâmetros analíticos de dissolução do fármaco e formulado de *ciprofloxacino* / Taynara Batista Lins. -- João Pessoa: [s.n.], 2013 .

81 f.: il. -

Orientador: Fabio Santos de Souza.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. *Ciprofloxacino*. 2. Excipientes. 3. Térmica. 4. Compatibilidade fármaco-

Taynara Batista Lins

**Estudos de caracterização no estado sólido por Análise Térmica e
Determinação dos parâmetros analíticos de Dissolução do
formulado de ciprofloxacino**

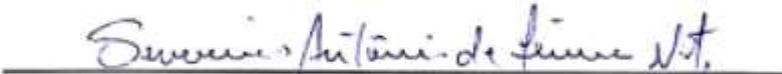
Aprovado em: 28/02/2013

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Fabio Santos de Souza

Orientador



Dr. Severino Antônio de Lima Neto

Examinador



Prof. Dr^a. Horacina Maria de Medeiros Cavalcante

Examinadora

Dedicatória

À Deus, pela sua infinita misericórdia e amor para comigo na realização deste trabalho.

Aos meus pais, José Marcio e Marcia pelo apoio e pelos ensinamentos que me trouxeram até aqui.

Aos meus irmãos, Paulo, Mayara e Irmã Aparecida por acreditarem sempre em mim.

Ao meu orientador, Fabio Santos, por todo conhecimento passado durante esses anos sobre sua orientação.

Aos meus amigos, pelo incentivo nos momentos de desânimos.

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer ao meu Deus, por ter me dado saúde, perseverança, força e sabedoria durante esses anos de curso. E também a Nossa Senhora por está sempre ao meu lado intercedendo e me guiando.

Quero agradecer a todas as pessoas que colaboraram de forma direta ou indiretamente na elaboração desse trabalho, especialmente:

Aos meus pais, José Márcio da Rocha Lins e Marcia Batista Lins, pelos seus exemplos de vida, pelos ensinamentos e pela educação que me trouxeram até aqui.

Aos meus irmãos, Paulo, Mayara e Irmã Aparecida, pelo companheirismo e amizade todos esses anos.

Ao meu namorado, Webner, pelo amor, carinho e incentivo.

À meu orientador, Prof. Dr. Fábio, pela oportunidade, ensinamentos e excelente convívio ao longo dos anos.

Aos meus familiares, em especial Jose Batista, Maria das Dores e Maria Eunilia, por todo amor, incentivo todos esses anos.

Aos meus amigos (Anne, Edgar, Geisa, Madson, Rafaela, Renato, Rossana, Paula, Tatianne, Tatyana, Vivianne; Aleyka, Carla, Kleber Boudoux, Raquel, Paula; Arinaldo e Magge, João e Nídia, Rafael e Syrlândia, Mauricio e Fátima; Família RedVinos em especial Caio, Danielle, Duilio, Gabriela, Jadylene, Kamila, Taciana) pessoas de imensurável valor em minha vida, com as quais tenho vivido momentos de alegrias, descontração e aprendizado pessoal e que sempre se dispuseram a me prestar um apoio incondicional.

A toda a equipe que integra os Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LUDEM) presentes e os que seguiram: Ana Flávia, Ana Paula, Caio, Elisana, Fabrício, Flaviano, Horacina, José Valdilânio, Layse, Leonardo, Lidiane, Márcia, Renata, Rondinelli, Severino, Solange, Tânia, Valmir e Wemerson, que sempre me acompanharam nos mais diversos momentos de aprendizado, apoio e descontração.

Então, só posso dizer obrigada e amo muito vocês!

Resumo

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma metodologia analítica aplicada no controle de qualidade e no desenvolvimento de formulações baseada nos estudos térmicos e de dissolução de medicamentos, visando um desenvolvimento mais racional de novas formulações, promovendo uma redução dos custos envolvidos na produção e controle de qualidade. Assim, a termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), DSC fotovisual e análise térmica diferencial (DTA) foram utilizadas para investigar o comportamento térmico e a estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA) cloridrato de ciprofloxacino (CIPRO), no estado sólido, obtidos por três fabricantes distintos (A, B e C) e as técnicas DTA e TG foram utilizadas para avaliar compatibilidade entre os excipientes amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada e polivinilpirrolidona e o fármaco CIPRO. Além disso, foi realizado o estudo de dissolução com o formulado obtido e formulado de referência foi adquiridos no comércio local. As amostras do IFA estudado mostraram diferenças no comportamento térmico durante o processo de fusão seguido de decomposição onde observaram-se que temperaturas de *onset* e do pico de fusão são deslocadas para temperaturas maiores com o aumento da razão de aquecimento. E, também na demonstrou variação na energia de ativação da decomposição térmica conforme a razão de aquecimento. Por outro lado, todas as amostras apresentaram uma cinética de termodecomposição de ordem zero. As técnicas termoanalíticas demonstraram uma ordem de estabilidade para os IFAs: $B > C > A$. Além disso, os resultados das curvas DTA e TG das misturas binárias fármaco-excipiente demonstram que há evidências na interação entre o ciprofloxacino e os excipientes analisados devido à alterações no pico de fusão do fármaco. Os estudos de dissolução dos formulados, evidenciaram as semelhanças na liberação do fármaco dos diferentes formulados, através da comparação dos parâmetros analíticos. Por fim, as análises térmicas podem ser uma alternativa rápida ou um método complementar para caracterização do IFA, para a realização de estudos de pré-formulação e no desenvolvimento de novos produtos.

PALAVRAS-CHAVES: Ciprofloxacino, Excipientes, Análise Térmica, Caracterização Térmica, Compatibilidade fármaco-excipiente e Dissolução de medicamentos.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura química do ciprofloxacino.....	19
Figura 2. Curvas calorimétricas das amostras do fármaco cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento 2, 5, 10, 20 e 40°C/min....	42
Figura 3. DSC fotovisual das amostras A, B e C de cloridrato de ciprofloxacino, obtida na razão de aquecimento de 10°C/min, em atmosfera de nitrogênio.....	46
Figura 4. Curvas térmicas diferenciais das amostras A, B e C do fármaco cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C/min.....	47
Figura 5. Curvas termogravimétricas dinâmicas das amostras do fármaco cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C/min, em atmosfera de ar sintético com nitrogênio.....	50
Figura 6. Mecanismo proposto da degradação térmica do cloridrato de ciprofloxacino.....	54
Figura 7. Curvas TG isotérmicas da amostra A de cloridrato de ciprofloxacino sob atmosfera de nitrogênio com ar sintético.....	55
Figura 8. Gráfico de Arrhenius: $\ln k$ versus $1/T$ (K^{-1}) para a amostra A do cloridrato de ciprofloxacino.....	59
Figura 9. Curvas de DTA das misturas binárias do cloridrato de ciprofloxacino com os excipientes amido (A), celulose (B), croscarmelose (C), estearato de magnésio (D), lactose (E) e PVP (F).....	60
Figura 10. Curvas de TG das misturas binárias do cloridrato de ciprofloxacino com os excipientes amido (A), celulose (B), croscarmelose (C), estearato de magnésio (D), lactose (E) e PVP (F).....	67
Figura 11. Curva de calibração do cloridrato de ciprofloxacino no meio de dissolução.....	70
Figura 12. Perfil de dissolução dos comprimidos de cloridrato de ciprofloxacino no meio de dissolução.....	73

Lista de Tabela

Tabela 1. Classificação das principais técnicas termoanalíticas.....	23
Tabela 2. Composição das misturas binárias do cloridrato de ciprofloxacino com os excipientes estudados.....	33
Tabela 3. Componentes das formulações de ciprofloxacino.....	34
Tabela 4. Parâmetros experimentais adotados para os estudos de compatibilidade.....	36
Tabela 5. Programa de aquecimento das curvas termogravimétricas isotérmicas.....	38
Tabela 6. Temperaturas de pico dos processos endotérmicos das amostras do cloridrato de ciprofloxacino obtidos por DSC.....	44
Tabela 7. Temperatura do pico dos processos endotérmicos das curvas térmicas diferenciais das amostras do cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C/min.....	49
Tabela 8. Dados das curvas termogravimétricas dinâmicas da amostra A do cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C/min, em atmosfera de ar sintético com nitrogênio.....	52
Tabela 9. Parâmetros cinéticos calculados pelo método de Ozawa pela TG dinâmica das amostras A, B e C do cloridrato de ciprofloxacino.....	56
Tabela 10. Constantes cinéticas (<i>k</i>) em diferentes temperaturas isotérmicas obtidas das decomposições isotérmicas da amostra A do cloridrato de ciprofloxacino (n=3).....	57
Tabela 11. Resultados obtidos das curvas termogravimétrica do fármaco e dos excipientes.....	59
Tabela 12. Temperaturas de fusão e entalpias correspondentes do cloridrato de ciprofloxacino e das misturas binária.....	63
Tabela 13. Resultados das curvas TG do cloridrato de ciprofloxacino e dos excipientes estudados.....	66
Tabela 14. Principal faixa de decomposição térmica do cloridrato de ciprofloxacino e das misturas binárias.....	70
Tabela 15. Percentual de cloridrato de ciprofloxacino liberado em dissolução do comprimido.....	72

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO.....	19
3.1.1 Propriedades físico-químicas.....	19
3.1.2 Propriedades farmacológicas	20
3.1.3 Métodos Analíticos.....	21
3.2 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO	21
3.3 ANÁLISE TÉRMICA.....	22
3.3.1 Considerações Gerais	22
3.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	25
3.3.3 DSC acoplado a um sistema fotovisual	26
3.3.4 Análise Térmica Diferencial (DTA).....	27
3.3.5 Termogravimetria (TG)	28
3.4 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE UM MEDICAMENTO	28
3.4.1 Classificação biofarmacêutica	30
4. METODOLOGIA	32
4.1 MATERIAIS.....	32
4.1.1 Fármacos.....	32
4.1.2 Adjuvantes tecnológicos	32
4.2 MÉTODOS.....	32
4.2.1 Preparação das misturas binárias.....	33

4.2.2. Preparação do formulado	34
4.2.3 Estudos calorimétricos.....	34
4.2.4 Estudos calorimétricos acoplados ao sistema fotovisual	35
4.2.5 Estudos térmicos diferenciais	35
4.2.6 Estudos termogravimétricos	37
4.2.7 Cálculos de parâmetros cinéticos	38
4.2.8 Estudo de dissolução.....	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DAS AMOSTRAS DO CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO	42
5.1.1 Dados Calorimétricos (DSC).....	42
5.1.2 Dados Calorimétricos acoplado ao sistema fotovisual.....	45
5.1.3 Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)	46
5.1.4 Dados Termogravimétricos (TG).....	49
5.1.5 Estudos cinéticos	55
5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO – EXCIPIENTE.....	58
5.2.1 Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)	58
5.2.2 Dados Termogravimétricos (TG).....	64
5.3. ESTUDO DE DISSOLUÇÃO.....	70
5.3.1. Curva de calibração	70
5.3.2. Dissolução dos comprimidos	71
6. CONCLUSÕES	74
7. REFERÊNCIAS.....	76

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Nas formas farmacêuticas, existem vários adjuvantes tecnológicos e o IFA que percorrem uma longa cadeia produtiva até chegar ao mercado. Porém, o que muitos não sabem, é que o início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica está na produção dos insumos farmacêuticos, que no Brasil quase sempre começa fora do país, pois a maioria das indústrias desenvolve apenas a etapa de formulação farmacêutica mantendo a dependência na aquisição das matérias-primas. A qualidade desses insumos para a fabricação de medicamento pode ser a diferença entre um produto eficaz ou não, sendo assim eles constituem um ponto crítico para todo o processo industrial (BERMUDEZ, 1994; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2006).

Assim, a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) importados pelo Brasil é desconhecida no que se refere ao ponto de vista tecnológico, visto que a maioria é originária da Índia e da China, onde é observada uma diversidade tecnológica significativa de fabricantes farmoquímicos. Como consequência das diferentes tecnologias, observam-se diferentes qualidades desses insumos justificando a relevância do desenvolvimento metodológico científico para a avaliação dessa qualidade (MACEDO, 2008).

Aliado a todos esses desvios de qualidade acima citados, os antimicrobianos, ainda, estão entre os medicamentos mais comumente prescritos e também utilizados de modo incorreto. A consequência inevitável do uso disseminado destes foi o aparecimento de patógenos resistentes aos antibióticos, levando a uma necessidade cada vez maior de novos fármacos. Entretanto, o ritmo de desenvolvimento dos antimicrobianos diminuiu drasticamente, com a introdução de apenas um pequeno número de novos fármacos na prática clínica, dos quais poucos são realmente novos (CHAMBERS, 2006).

Entre as classes de antimicrobianos uma de grande importância para a prática clínica cita-se as fluoroquinolonas, que se destacam pela sua ação bactericida. Dentre as fluoroquinolonas sintéticas, o ciprofloxacino é o mais comumente usado, sendo um agente antibacteriano de largo espectro e tem aplicação terapêutica muito mais ampla que norfloxacino. Assim, devido à larga utilização do ciprofloxacino na

terapêutica, como também a delicada classe farmacologia, antimicrobianos, que o mesmo está inserido vê-se a necessidade cada vez maior da produção de medicamento seguro e de qualidade. É válido lembrar que as implicações e complicações terapêuticas advindas do uso de um medicamento antimicrobiano com baixa qualidade poderão acarretar em prejuízo ao usuário, como falhas terapêuticas e progressão de sua patologia, podendo, então, ocasionar invalidez parcial ou total do indivíduo, bem como favorecer o aparecimento de resistência bacteriana, com graves repercussões para o paciente, sua família e a sociedade (BRIGGS *et al.*, 2002; RANG *et al.*, 2007; KOROLKOVAS e FRANÇA, 2008).

Tendo em vista que os fármacos raramente são administrados isoladamente. E além do princípio ativo, muitas substâncias consideradas inertes, conhecida com excipientes ou adjuvantes, e são adicionadas à formulação, tendo a finalidade de diluir, aglutinar partículas e facilitar a desagregação. O uso seletivo desses agentes não medicinais resultará na obtenção de vários tipos de formas farmacêuticas, sendo cada forma única em suas características físicas e farmacêuticas. No entanto, independente de sua função específica, os excipientes adicionados devem ser compatíveis entre si e com IFA na formulação, de modo a não trazer prejuízo à forma farmacêutica final (ALLEN JUNIOR *et al.*, 2007; NAVARRO apud MACEDO, 2008).

Além disso, é relevante mencionar que a seleção de excipientes compatíveis com o cumprimento dos objetivos propostos para a forma farmacêutica é de fundamental importância nos estudos de pré-formulação de um medicamento, uma vez que a seleção inadequada de excipientes pode, além de ter um impacto sobre a estabilidade e propriedades físico-químicas e organolépticas do produto final, diminuir a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo sua eficácia clínica, ou resultar em fenômeno inverso, aumentando a possibilidade de ocorrência de reações indesejáveis (NAVARRO apud MACEDO, 2008).

A análise térmica de fármacos tem sido rotineiramente utilizada como um método de *screening* para avaliar as interações fármaco-excipiente, determinação de pureza, quantificação de compostos voláteis e para a caracterização de IFA (PYRAMIDES *et al.*, 1995). A análise térmica consiste em um grupo de técnicas nas quais as propriedades físicas de uma substância e/ou produtos de reações são medidos em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um

programa controlado de temperatura e sob uma atmosfera específica (GIRON, 1998; SKOOG et al., 2002; IONASHIRO, 2004; SILVA et al., 2007).

No tocante ao estudo das interações fármaco-excipiente, a literatura reporta que as técnicas termoanalíticas mostram-se como ferramentas extremamente úteis em estudos de estabilidade e compatibilidade de formulações farmacêuticas, possibilitando selecionar das formulações mais estáveis com extrema rapidez, fator desejável especialmente para a indústria (VECCHIO et al., 2001; RODANTE et al., 2002; SOUZA et al., 2002; BAZZO e SILVA, 2005; OLIVEIRA et al., 2010).

Devido ao exacerbado crescimento do mercado farmacêutico e a rigorosa exigência de controle da qualidade dos medicamentos, busca-se aprimorar os estudos de pré-formulação para avaliação de incompatibilidades e/ou interações entre fármaco e excipiente (SCHNITZLER, 2002).

Vislumbrando todos os desvios de qualidade relacionados aos IFA que podem chegar a gerar um produto de baixa qualidade e ao fato dos antimicrobianos serem uma classe farmacêutica delicada devido as utilizações incorretas. E aliado a tudo isso, enxergando os grandes benefícios que os medicamentos podem trazer para a humanidade, caso sejam utilizados produtos com qualidade, eficácia e segurança comprovados, optamos por enveredar pela trilha científica dos estudos tecnológicos envolvendo o fármaco ciprofloxacino. Decisão esta, tomada levando-se em consideração que o estudo de formulações é de suma importância para elaboração de produtos farmacêuticos de qualidade.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o IFA por análise térmica visando avaliar a qualidade entre diferentes lotes de matérias-primas de cloridrato de ciprofloxacino e desenvolver uma formulação farmacêutica de comprimidos avaliando seu perfil de dissolução frente a produto referência.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a influência das interações físicas e/ou químicas dos diferentes lotes de fármacos de CIPRO com adjuvantes tecnológicos através da análise de dados térmicos;
- Avaliar a estabilidade térmica dos excipientes e das misturas binárias de pré-formulados de CIPRO através dos dados termogravimétricos;
- Determinar os parâmetros cinéticos de estabilidade térmica através dos dados termogravimétricos dinâmicos dos pré-formulados de CIPRO;
- Determinar os parâmetros analíticos e cinéticos de dissolução dos pré-formulados e formulados de CIPRO frente ao referência.

Revisão da Literatura

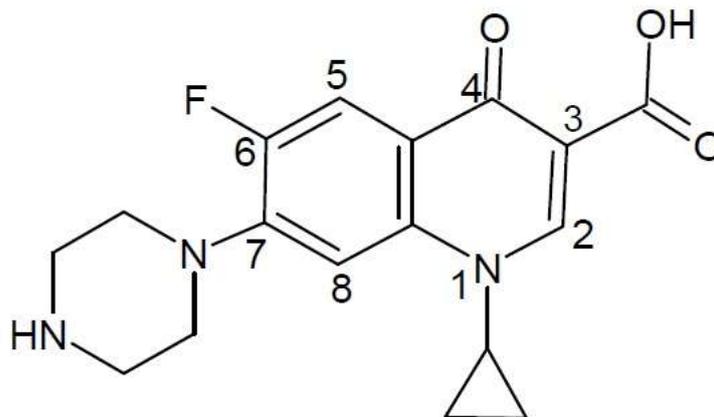
3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

3.1.1 Propriedades físico-químicas

O cloridrato de ciprofloxacino (CIPRO), cujo nome químico é cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino carboxílico, tem sua estrutura química representada na Fig. 1.

Figura1. Estrutura química do ciprofloxacino



O CIPRO é um pó cristalino amarelo pálido, levemente higroscópico, solúvel em água, levemente solúvel em metanol e ácido acético glacial, muito pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em acetona, acetato de etila e cloreto de metileno (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2002; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). O CIPRO tem um carácter levemente básico (MAURER *et al.*, 1998).

Apresenta fórmula química $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$ e peso molecular de 367,8 g/mol. O pH de uma solução aquosa saturada desta substância está compreendido na faixa de 3,5 a 4,5 (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

O ciprofloxacino anidro (o ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino carboxílico) apresenta faixa de fusão às temperaturas entre 255 °C e 257 °C, com decomposição (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2002).

3.1.2 Propriedades farmacológicas

Este fármaco é uma quinolona de quarta geração (fluorquinolonas). Atua como um quimioterápico de amplo espectro contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos e se tornou uma das principais classes de agentes antibacterianos (PITA *et al.*, 2004; CAÇO *et al.*, 2008; SILVA-JÚNIOR, 2008). É amplamente utilizado para tratamento de infecções respiratória, urinária e entérica (MAURER *et al.*, 1998).

O CIPRO têm como alvo a girase do ácido desoxirribonucléico (DNA), ou seja, a DNA girase, e a topoisomerase IV. A DNA girase é uma enzima essencial que está envolvida na replicação, transcrição e reparo do DNA bacteriano. A topoisomerase IV é uma enzima conhecida em desempenhar um papel chave no particionamento do DNA cromossomal durante a divisão celular bacteriana (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMA, 2001; ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA, 2002; PETRI JR, 2006; RANG *et al.*, 2007; DRUG FACTS AND COMPARISONS, 2009; SCHULL, 2009; KOROLKOVAS e FRANÇA, 2010).

As fluoroquinolonas são isósteros das quinolonas, como ácido nalidíxico. Diferem delas por terem o grupo 7-piperazinil e um átomo de flúor na posição 6 do esqueleto 4-oxo-1,4-diidroquinolínico. São consideradas quinolonas de segunda geração (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2008). Se faz necessário citar que o ácido nalidíxico foi a primeira quinolona estudada, obtida como um subproduto da síntese da cloroquina, sendo disponível durante muitos anos para o tratamento das infecções do trato urinário (GOODMAN e GILMAN, 2006).

Nas fluoroquinolonas a presença do grupo piperazínico confere atividade antipseudomonas, ao passo que o átomo de flúor faz aumentar a potência contra microrganismos Gram-negativos em geral e ampliar o seu espectro de ação para incluir os Gram-positivos. Assim, elas são ativas contra ampla variedade de

microorganismos aeróbios. São, pois, antiinfeciosos de amplo espectro. Entretanto, são geralmente inativas contra bactérias anaeróbias (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2008).

3.1.3 Métodos Analíticos

Segundo a USP (2007), a identificação do ciprofloxacino pode ser realizada por absorção no infravermelho. É possível identificá-la também por cromatografia em camada delgada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2002; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

3.2 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

O estudo de pré-formulação é a primeira etapa do desenvolvimento racional de uma forma farmacêutica e se ocupa da investigação do comportamento físico-químico de um princípio ativo isoladamente e combinado às outras substâncias presentes na formulação, tendo como objetivo gerar informações que auxiliem o pré-formulador a desenvolver uma forma farmacêutica estável e com características de biodisponibilidade adequadas. Um estudo de pré-formulação bem elaborado inclui avaliação das propriedades organolépticas, pureza, tamanho, forma e área superficial das partículas, solubilidade, dissociação, parâmetros de absorção, propriedades cristalinas, polimorfismo, análise de estabilidade e interações entre fármaco e excipientes. Tendo como objetivo gerar informações que auxiliem o pré-formulador a desenvolver uma forma farmacêutica estável, eficaz, atrativa, fácil de administrar, segura e com características de biodisponibilidade adequadas (FIESES e HAGEN, 2001; LACHMAN *et al.*, 2001; ALLEN JUNIOR *et al.*, 2007).

O desenvolvimento de uma formulação apropriada necessita que se leve em consideração às características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todos os IFA e matérias-primas utilizadas para a fabricação do produto, bem como a anatomia e fisiologia do local de administração e absorção deste. O fármaco e os

excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si e, também, com a via de administração desejada (ALLEN JUNIOR *et al.*, 2007; MACEDO, 2008).

O IFA não é administrado isoladamente, assim para o desenvolvimento de formas farmacêuticas requer conhecimento sobre as propriedades físico-químicas dos mesmo, além de conhecimento sobre a estabilidade do fármaco isolado e em associação com outros compostos (SOARES-SOBRINHO *et al.*, 2010).

Nos estudos de pré-formulações de formas sólidas (comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós), a preocupação principal é analisar a compatibilidade do fármaco com os excipientes. A incompatibilidade pode conduzir à perda acelerada da atividade do fármaco, formação de complexo, interações ácido/base e formação de misturas eutéticas. As consequências da incompatibilidade podem resultar em produtos com baixa estabilidade ou alteração na dissolução (SOUZA, 2001).

Nos estudos de pré-formulação, é possível avaliar a compatibilidade do componente ativo com adjuvantes farmacêuticos de novos produtos, como na otimização de formulações já existentes e também obter dados sobre a estabilidade química e física dos fármacos e da formulação (MAMEDE *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2002; COSTA, 2005).

Por fim, diante do exposto, pode-se inferir que a seleção de excipientes compatíveis com o cumprimento dos objetivos propostos para a forma farmacêutica é de fundamental importância nos estudos de pré-formulação de um medicamento, uma vez que a seleção inadequada de excipientes pode, além de ter um impacto sobre a estabilidade, propriedades físico-químicas e organolépticas do produto final, diminuir também a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo assim sua eficácia clínica, ou resultar, quiçá, em fenômeno inverso, aumentando, portanto a possibilidade de ocorrência de reações indesejáveis (NAVARRO apud MACEDO, 2008).

3.3 ANÁLISE TÉRMICA

3.3.1 Considerações Gerais

Análise térmica (AT) abrange um grupo de técnicas experimentais que investigam as propriedades físicas de uma substância e/ou produtos de reações em função da temperatura, enquanto a amostra é submetida a um programa de temperatura controlada (tanto modificada ou mantida) sob uma atmosfera específica (HATAKEYAMA & QUINN, 1997; SKOOG *et al.*, 1998; CHENG *et al.*, 2000; ALVES *et al.*, 2010).

Silva e colaboradores (2007), classificam as técnicas termoanalíticas, segundo a propriedade física estudada, conforme o esquema da tabela 1.

Tabela 1. Classificação das principais técnicas termoanalíticas

Propriedade física	Técnica principal	Abreviatura
Massa	Termogravimetria	TG
	Detecção de gás desprendido	EGD
	Análise de gás desprendido	EGA
	Análise térmica por emissão	ETA
Temperatura	Determinação da curva de aquecimento (*)	DTA
	Análise térmica diferencial	
Entalpia	Calorimetria exploratória diferencial (**)	DSC
Dimensões	Termodilatometria	TD
Características mecânicas	Análise termomecânica	TMA
	Análise termomecânica dinâmica	DMA
Características acústicas	Termossomimetria	TS
	Termoacustimetria	
Características ópticas	Termooptometria	TO
Emissão de luz	Termoluminescência	TL
Características elétricas	Termoeletrometria	TE
Características magnéticas	Termomagnetometria	TM

(*) Quando o programa de temperatura estiver no modo resfriamento, a terminologia é determinação da curva de resfriamento.

(**) Ocorre confusão sobre esse termo, sendo conveniente a sua separação em duas modalidades: DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor.

As vantagens da AT em relação a outros métodos de análise são as seguintes: (a) a amostra pode ser estudada através de uma ampla faixa de temperatura usando programas diferentes de temperatura; (b) praticamente qualquer forma física da amostra (sólido, líquido ou gel) pode ser usada; (c) uma pequena quantidade de amostra (0,1-10 mg) é necessário; (d) a atmosfera na vizinhança da amostra pode ser padronizada; e (e) o tempo necessário para realizar o experimento pode ser de vários minutos a várias horas (HATAKEYAMA & QUINN, 1997).

A análise térmica é usada na indústria farmacêutica como uma técnica rápida e confiável para o controle de qualidade e para o desenvolvimento de novos fármacos. Sendo empregada na caracterização térmica de fármacos, na determinação de pureza, em estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas, na identificação de polimorfos, na avaliação de estabilidade e em estudos de decomposição térmica de fármacos e medicamentos (SOUZA, 2001; MACÊDO *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

O uso de técnicas termoanalíticas tem aumentado no campo de desenvolvimento de formas farmacêuticas, incluindo a caracterização de excipientes e o desenvolvimento de formulações a partir de resultados obtidos através da análise térmica. Como afirma Oliveira *et al.* (2011):

“Recentemente, muitos trabalhos em análise térmica têm sido publicados na área aplicada à indústria farmacêutica. Desta forma, as indústrias brasileiras estão, cada vez mais, demonstrando o interesse neste âmbito. Os artigos publicados demonstram que os dados obtidos por análise térmica estão diretamente relacionados com a qualidade final de um produto farmacêutico, seja quanto à eficácia terapêutica do medicamento ou à estabilidade do mesmo ao longo do prazo de validade. Além disso, muitos órgãos regulamentadores de insumos e produtos farmacêuticos já descrevem a importância da análise térmica e dos parâmetros de qualidade dela provenientes.”

As técnicas termoanalíticas apresentam inúmeras vantagens nos estudos de interação entre princípio ativo e excipientes, estudo da cinética de degradação e

estabilidade de formas farmacêuticas, entre outras aplicações. Embora não substituam os estudos convencionais, as técnicas termoanalíticas mostram-se extremamente úteis em estudos de estabilidade, possibilitando a escolha das formulações mais estáveis com extrema rapidez, fator desejável especialmente para a indústria farmacêutica (BAZZO, 2005).

Dentro das AT, as técnicas mais comumente usadas na área farmacêutica são a Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) (ALVES *et al.*, 2010; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A DSC é uma técnica pela qual se mede o fluxo de calor diferencial entre a amostra e um material de referência termicamente inerte em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura e/ou tempo. A amostra e o material de referência são mantidos a aproximadamente a mesma temperatura durante o experimento. Essa técnica possibilita acompanhar e obter dados quantitativos quanto às alterações físicas ou químicas da amostra, tais como: mudança de estado físico, transições de fase ou reações de desidratação e de decomposição (MENDHAN *et al.*, 2002; MATOS *et al.*, 2009; ALVES *et al.*, 2010, FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

De acordo com o método de medição utilizado, há duas modalidades: o DSC com compensação de potência e o DSC com fluxo.

- DSC com compensação de energia (potência) – o aparelho mede diretamente a mudança de entalpia. Nesta, a amostra e a referência tem aquecedores separados mantidos na mesma temperatura por um sistema de controle. A energia é suprida a dois aquecedores para manter as amostras e a referência R na mesma temperatura.
- DSC com fluxo de calor – Nesta configuração, a amostra e o material de referência são colocados em cápsulas idênticas, localizadas sobre o disco termoelétrico e aquecidas por uma única fonte de calor. Assim, neste arranjo, a área do pico é proporcional à mudança de entalpia por um fator

de calibração parcialmente dependente da temperatura. (CLAS et al., 1999; MENDHAM et al., 2002; SILVA et al., 2007; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Durante um processo de aquecimento ou resfriamento, uma amostra pode sofrer alterações de temperatura devido a eventos endotérmicos ou exotérmicos. Nesse caso, registra-se o fluxo de calor diferencial necessário para manter a amostra e o material de referência à mesma temperatura. Essa diferença de temperatura entre a amostra e o material de referência é devida a fenômenos químicos (decomposição, combustão) ou físicos [mudança de estado (fusão, sublimação) e transições cristalinas] e corresponde às transições de primeira ordem, caracterizada pela formação de picos nas curvas DSC, como também nas curvas térmicas diferenciais (DTA). As transições de segunda ordem são caracterizadas pela variação da capacidade calorífica, sem variações de entalpia, portanto, não geram picos. Esse é o caso da transição vítrea, temperatura na qual se inicia o movimento de segmentos de uma cadeia polimérica, que é evidenciada nas curvas DTA/DSC por uma variação na linha base no sentido endotérmico. No caso de transições de primeira ordem, área contida sob o pico é representativa da variação de entalpia, ΔH , sofrida pela amostra (SILVA et al., 2007).

É importante ressaltar que a DSC é considerada uma técnica rápida e confiável na determinação de pureza em sistemas onde a fusão não é acompanhada da decomposição do material (RODRIGUES et al., 2005).

3.3.3 DSC acoplado a um sistema fotovisual

A técnica DSC pode ser acoplada a um sistema fotovisual que consiste de um microscópio acoplado na parte superior do equipamento de DSC e conectado a uma câmera fotográfica. Isso permite a captura de imagens das alterações na superfície da amostra submetida ao aquecimento ou resfriamento, em temperatura e tempo similares ao DSC convencional. Essa técnica apresenta-se como uma ferramenta analítica mais sensível em reconhecer as alterações no comportamento térmico e

mudanças morfológicas durante as transições de fase e os processos de decomposição térmica (MEDEIROS et al., 2007).

Inúmeros estudos já foram publicados abordando o comportamento térmico de fármacos, excipientes, pré-formulados e medicamentos quando submetidos a técnica de DSC-fotovisual. Da Silva e colaboradores (2009), efetuaram a análise de três distintos fabricantes de indinavir, designados de A, B e C, demonstrando haver diferenças no comportamento térmico das amostras. Em especial, os autores destacaram os resultados obtidos para a diferença no ponto de fusão da amostra C, o que poderia ocasionar diferenças na solubilidade do fármaco.

Macêdo e Nascimento (2002), realizando estudo termoanalítico do tiabendazol, demonstraram, por meio de imagens do sistema fotovisual, que este IFA sofre decomposição térmica antes da fusão.

Procópio e colaboradores (2011), utilizando-se dos resultados de DSC e DSC-fotovisual, confirmou haver diferenças no comportamento térmico das três amostras de sinvastatina investigadas no que diz respeito aos processos de fusão e volatilização.

3.3.4 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A DTA é uma técnica pela qual a diferença de temperatura entre a substância e material de referência (termicamente estável) é medida em função da temperatura e/ou tempo quando os mesmos são submetidos a um programa de temperatura e atmosfera controlada (MENDHAN *et al.*, 2002; MATOS *et al.*, 2009; ALVES *et al.*, 2010).

A diferença entre a DSC e a DTA é que a primeira é um método calorimétrico no qual são medidas diferenças em energia. Na DTA, são registradas as diferenças em temperatura (CLAS et al., 1999; SKOOG et al., 2002).

A DTA fornece dados qualitativos de variação de entalpia e permite executar trabalho em faixa de temperatura superior a 1000°C. Já a DSC, pelo seu próprio refinamento, possibilita acompanhar e obter dados quantitativos quanto às alterações da amostra até uma temperatura de 750°C. Assim, essas técnicas são

consideradas semelhantes e possuem as mesmas aplicabilidades (MATOS *et al.*, 2009).

3.3.5 Termogravimetria (TG)

A Farmacopéia Brasileira (2010) define a TG como uma técnica termoanalítica na qual a variação de massa da amostra é determinada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura.

A TG é comumente usada de dois modos: TG isotérmicos, onde a massa da amostra é registrada em função do tempo e a temperatura é mantida constante; e TG dinâmica, em que a temperatura da amostra varia de maneira predeterminada seguindo uma razão de aquecimento linear (MATOS, 2009; ALVES, 2010).

Um gráfico da massa ou do percentual desta em função do tempo é obtido durante a análise termogravimétrica e é chamado curva termogravimétrica (GIRON, 1998; FIESE e HAGEN, 2001; SKOOG *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2007).

Segundo Medeiros (2001) as principais aplicações da termogravimetria são as seguintes: estudo da decomposição e da estabilidade térmica de substâncias orgânicas e inorgânicas, de fármacos, minerais, metais, polímeros, produtos alimentícios entre outros; determinação de pureza e da estabilidade térmica de reagentes analíticos, inclusive padrões primários e secundários; desenvolvimento de processos analíticos gravimétricos; estudo sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos por diferentes gases e em faixas amplas de temperatura; estudos sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos e de sublimação de sólidos; estudo cinético de reações no estado sólido; definição da estequiometria.

3.4 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE UM MEDICAMENTO

Dissolução pode ser definida como um processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. Portanto, a dissolução é uma importante condição para absorção sistêmica do fármaco, podendo afetar a biodisponibilidade do mesmo. (ABDOU, 1995).

Tal como para qualquer teste *in vitro* é importante que os resultados do teste de dissolução possam se correlacionar com os resultados dos testes de biodisponibilidade *in vivo*. O ensaio de dissolução *in vitro* mede a velocidade e a extensão de liberação do ativo no meio avaliado, sendo importante informar que a velocidade de dissolução é função direta dos excipientes utilizados na formulação dos comprimidos, das formas cristalinas ou amorfas, que se diferem não só pelo aspecto, como pelos seus pontos de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade (LACHMAN et al., 2001; ROSA, 2005; LOBATO, 2009).

A dissolução de medicamento baseia-se no princípio de que: à medida que um comprimido se fragmenta em pequenos pedaços, aumenta sua área de superfície, facilitando sua dissolução no meio o que está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no organismo. As propriedades coesivas da formulação representam um importante papel na primeira etapa da dissolução (LACHMAN et al., 2001; BROWN, 2004).

O processo de liberação do fármaco das formas farmacêuticas sólidas se dá pela liberação do soluto da matriz e solubilização das partículas do ativo no meio. Na fase de solubilização das partículas do ativo, as propriedades físico-químicas do soluto como, forma química (sal, ácido livre, base livre) e forma física (amorfo, polimorfo, tamanho de partícula primário) representam um importante papel para a dissolução. Se essa fase é limitante, a velocidade de dissolução é controlada pela dissolução intrínseca do fármaco, como é o caso da maior parte dos ativos pouco solúveis administrados em formulações de liberação imediata (BROWN, 2004).

As características inerentes ao próprio fármaco como tamanho e porosidade da partícula, dispersibilidade e solubilidade no meio de dissolução, bem como a natureza dos excipientes que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregadas na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e,

conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (AUTON, 2005). Desta forma evidencia-se a importância da avaliação do desempenho das formas farmacêuticas sólidas, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar a sua capacidade de liberar o fármaco veiculado em função do tempo (PORTA, YAMAMICHI, STORPIRTIS, 2002; ANSEL, 2007).

3.4.1 Classificação biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) é um esquema baseado na solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal do fármaco, fornecendo uma estimativa da probabilidade de uma correlação IVIV. Quando combinado com a dissolução do medicamento, o SCB considera três fatores que governam a velocidade e extensão de absorção do fármaco: dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal. De acordo com o SCB, os fármacos podem ser divididos em quatro classes:

CLASSE I: Alta solubilidade - Alta permeabilidade.

CLASSE II: Baixa solubilidade - Alta permeabilidade

CLASSE III: Alta solubilidade - Baixa permeabilidade

CLASSE IV: Baixa solubilidade - Baixa permeabilidade

Lindenberg et al. (2004) diz que a solubilidade do ciprofloxacino é baixa e sua permeabilidade pode ser baixa ou alta, classificando-a como uma substância das classes II e IV. Enquanto que Kyriacos et al. (2009) relata que o ciprofloxacino possui propriedades que são intermediárias entre a classe II e III, variando com o pH, sendo muito solúvel em pH abaixo de 6 e pouco solúvel quando em pH acima de 6.

Metodología

4. METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Fármacos

Nestes experimentos foram utilizados três lotes do IFA cloridrato de ciprofloxacino, conforme descritos a seguir:

- Amostra A: Adquirido por meio de doação dos Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LUDEM), fabricada por Xinchang Guobang (China), lote 060608-8;
- Amostra B: Proveniente de doação da indústria farmacêutica Hebron®, fabricado por Aarti Drugs Limited (Índia), lote CPH10020136;
- Amostra C: Obtido por doação do LUDEM, fabricado por Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co. LTDA (China), lote DK10-1008181,

4.1.2 Adjuvantes tecnológicos

Os adjuvantes tecnológicos estudados foram: amido de milho (Pharma Nostra, lote 11030793B), celulose microcristalina MC101 (Blanver Farmacoquímica, lote 250-07), croscarmelose sódica (Blanver Farmacoquímica, lote 60616), estearato de magnésio (Pharma Nostra, lote 20050), lactose (Kerry Bio Science, lote AUTO097569) e polivinilpirrolidona K-30 (M-080606).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Preparação das misturas binárias

O estudo de compatibilidade fármaco-excipiente foi realizado com amostra B do ciprofloxacino. Cada mistura física foi preparada a partir da pesagem da quantidade apropriada dos seus componentes isolados, resultando na obtenção de 1 g da mistura. Em seguida, os itens foram manualmente homogeneizados por um tempo de 15 minutos. Por fim, as amostras foram acondicionadas em frascos âmbar, em temperatura ambiente e umidade controlada.

Com base na faixa da funcionalidade de cada um dos excipientes selecionados, as composições das misturas binárias (fármaco:excipiente) variaram, sendo estas disposta na Tabela 2.

Tabela 2. Composição das misturas binárias do cloridrato de ciprofloxacino com os excipientes estudados.

Misturas binárias	Proporção	
	Fármaco	Excipientes
Ciprofloxacino:Amido de milho	50	50
	70	30
	30	70
Ciprofloxacino:Celulose microcristalina	50	50
	70	30
	30	70
Ciprofloxacino:Croscarmelose	50	50
	70	30
	90	10
Ciprofloxacino:Estearato de magnésio	99	1
	97,5	2,5
	95	5
Ciprofloxacino:Lactose	50	50
	70	30
	30	70
Ciprofloxacino:PVP	97,5	2,5
	95	5
	90	10

4.2.2. Preparação do formulado

O formulado foi feito apenas relativo a amostra C e a composição do formulado é mostrada na Tabela 3.

Tabela 3. Componentes das formulações de ciprofloxacino

Componentes da formulação	Quantidade (mg)	%
Cloridrato de Ciprofloxacino	583,10	88,67
PVP	16,25	2,33
Celulose microcristalina	51,59	7,40
Croscarmelose	39,00	5,60
Estearato de Magnésio	6,69	1,00
Total	696,90	100

Os comprimidos de ciprofloxacino foram preparados usando-se o método de granulação por via úmida, onde foram compactados em uma compressora rotativa com punções de 12 mm. Cada comprimido de 696,9 mg contém 500 mg do fármaco.

O processo de granulação por via úmida consiste em misturar os pós por 15 minutos, com exceção do PVP K30, croscarmelose e estearato de magnésio. Adicionar aos pós sob mistura, uma solução de PVP K30 em álcool etílico, e em seguida tamisar a mistura de pós, depois secar-la em estufa de ar circulante na temperatura de 40°C por 1h e após esse tempo, tamisar novamente obtendo por fim o granulado. Em seguida, o granulado é misturado com a croscarmelose por 15 min e depois adiciona o estearato de magnésio misturando por mais 5 min. O granulado obtido é compactado da maneira como foi descrito anteriormente.

4.2.3 Estudos calorimétricos

As curvas de DSC do fármaco foram obtidas num calorímetro Shimadzu, modelo DSC-50, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 ml/min. e nas razões de aquecimento de 2, 5, 10, 20, 40°C/min., até a temperatura de 450°C, sendo cada experimento desenvolvido em triplicata. Ao final do processo, os fármacos foram

caracterizados através de suas transições de fase características, utilizando o programa TASYs da Shimadzu.

Para os estudos calorimétricos foram utilizadas amostras com massa de 2,0 ($\pm 0,1$) mg, condicionadas cadinhos hermeticamente fechados de alumínio

O equipamento de DSC foi previamente calibrado com o padrão de índio (ponto de fusão = 156,6°C; $\Delta H_{fus} = -28,5$ J/g) e zinco (ponto de fusão: 419,6°C; $\Delta H_{fus} = 108,4$ J/g).

4.2.4 Estudos calorimétricos acoplados ao sistema fotovisual

As imagens DSC-fotovisual do fármaco foram obtidas no calorímetro da Shimadzu, modelo DSC-50, acoplado a um sistema fotovisual da Shimadzu com câmara da Sanyo, modelo VCC-D520, conectado a um microscópio Olympus. As amostras foram acondicionadas em panelinhas abertas de alumínio, aquecidas na razão de aquecimento 10°C/min, sob as mesmas condições de fluxo de nitrogênio adotadas no DSC convencional.

O sistema fotovisual é conectado a um computador pelo programa Assimetrix, pelo qual a imagem da amostra é visualizada imediatamente em tempo real por um sistema. As fotos foram obtidas de acordo com o perfil calorimétrico das curvas DSC observando-se as variações de transição de fase da amostra.

4.2.5 Estudos térmicos diferenciais

As curvas de DTA para o IFA, os excipientes e as misturas binárias foram obtidas, em triplicata, através de um analisador térmico diferencial da Shimadzu, modelo DTA-50, numa atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min, até a temperatura de 900°C

Para os estudos térmicos diferenciais do CIPRO foram utilizadas amostras com massa de 8,0 mg, medidas numa balança Shimadzu analítica semimicro, numa razão de aquecimento de 10, 20 e 40°C/min até 900 °C.

Para os excipientes, utilizamos amostras com 5,0; 8,0; 3,0; 5,0; 8,0; e 5,0 mg, que correspondem, respectivamente, as seguintes substâncias: amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose e PVP. Todos os adjuvantes tecnológicos foram submetidos a uma razão de aquecimento de 10°C/min até 900°C.

Os parâmetros experimentais adotados para a análise das misturas binárias obedeceram aos procedimentos mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros experimentais adotados para os estudos de compatibilidade

Mistura Binária	Massa da Amostra (mg)	Programação de aquecimento
Ciprofloxacino:amido	5	10 °C até 400°C e 20 °C/min até 900 °C
Ciprofloxacino:celulose microcristalina	8	10 °C até 400°C e 20 ou 40 °C/min até 900 °C
Ciprofloxacino:croscarmelose sódica	3	10 °C até 400°C e 20 ou 40 °C/min até 900 °C
Ciprofloxacino:esterato de magnésio	5	10 °C até 400°C e 40 °C/min até 900 °C
Ciprofloxacino:lactose	8	10 °C até 400°C e 40 °C/min até 900 °C
Ciprofloxacino:PVP	5	10 °C até 400°C e 40 °C/min até 900 °C

Quando necessário, o equipamento foi calibrado através do ponto de fusão e entalpia do padrão Índio, 156,6°C ± 0,3 e 28,58 J/g ± 0,3, respectivamente, e do ponto de fusão do padrão Zinco (419,6°C ± 0,3), sob as mesmas condições das amostras.

Nas curvas de DTA foram observados os processos endotérmicos e exotérmicos envolvidos na degradação térmica da amostra, utilizando o programa TASYs da Shimadzu.

4.2.6 Estudos termogravimétricos

Termogravimetria Dinâmica

As curvas termogravimétricas dinâmicas do fármaco, dos adjuvantes tecnológicos e das misturas binárias foram obtidas utilizando-se uma termobalança Shimadzu, modelo TGA-50, numa atmosfera de nitrogênio com ar sintético, com fluxo de 50 e 20 mL/min, respectivamente, cuja vazão de ar é medida por um controlador de fluxo, marca Shimadzu, modelo FC-4, até temperatura de 900° C e com um número de repetições igual a três. As amostras foram colocadas em um cadinho de alumina, na qual a massa foi de aproximadamente 5,0 ($\pm 0,003$) mg. As razões de aquecimento para as curvas do ciprofloxacino foram de 10, 20 e 40°C/min, já dos excipientes e das mistura binária foi, apenas, de 10°C/min.

O equipamento TG foi calibrado usando oxalato de cálcio monoidratado. As curvas foram analisadas pelo programa TASYs da Shimadzu para analisar os estágios de perda de massa.

Termogravimetria Isotérmica

O estudo termogravimétrico isotérmicos foi feito apenas para amostra A do cloridrato de ciprofloxacino. As curvas foram obtidas partindo das curvas TG dinâmicas baseadas nas temperaturas *on set* do fármaco e realizadas nas mesmas condições de atmosfera controlada, massa adotadas e número de repetições para as curvas TG dinâmicas do IFA.

As temperaturas isotérmicas estudadas foram 240, 250, 260, 270 e 280°C por 2 horas. As curvas termogravimétricas geradas foram analisadas no programa TASYs da Shimadzu para caracterizar os estágios de perda de massa.

As curvas TG isotérmicas das amostras seguiram o seguinte programa de aquecimento conforme a Tabela 5 abaixo.

Tabela 5. Programa de aquecimento das curvas termogravimétricas isotérmicas.

Velocidade de decomposição (°C/min)	Temperatura (°C)
40	X*
5	X+10
40	900

*X é a temperatura 10 °C antes da temperatura isotérmica.

Temperaturas isotérmicas = 240, 250, 260, 270 e 280 °C

A partir das curvas TG isotérmicas foram calculados os parâmetros cinéticos: ordem de reação e constantes de velocidade de decomposição.

4.2.7 Cálculos de parâmetros cinéticos

Método de Ozawa

Com as informações geradas a partir das curvas termogravimétricas dinâmicas das matérias-primas foi possível determinar os parâmetros cinéticos de energia de ativação (E_a), ordem da reação (n) e fator pré exponencial de Arrhenius (A) utilizando o modelo de Ozawa.

Modelo de Arrhenius

Para a determinação dos parâmetros cinéticos de ordem de reação (n) e constantes de velocidade de decomposição (k) foi utilizada a equação de Arrhenius.

Para a reação de ordem zero, a massa obtida diretamente dos dados termogravimétricos é plotada em função do tempo de acordo com a equação:

$$m = m_0 - kt \quad (1)$$

onde m representa a massa no tempo t e m_0 expressa a massa inicial.

Para a reação de Primeira Ordem, a relação é do logaritmo da massa em função do tempo:

$$\ln m = \ln m_0 - kt \quad (2)$$

Para a reação de Segunda Ordem, o inverso da massa é plotada *versus* a temperatura de acordo com a expressão:

$$\frac{1}{m} = \frac{1}{m_0} + kt \quad (3)$$

4.2.8 Estudo de dissolução

Preparo do Padrão para a curva de calibração

A curva de calibração foi construída para se verificar a linearidade de leitura no espectrofotômetro de ultravioleta, empregando como meio diluente água destilada. Foram pesados 50 mg de ciprofloxacino que foram transferidos para um balão de 100 mL obtendo-se uma solução de concentração de 0,5 mg/mL (solução estoque). A partir desta foram diluídas alíquotas num total de cinco concentrações: 0,00275, 0,00413, 0,0055, 0,0068, 0,00825 mg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro UV em um comprimento de onda de 272 nm utilizando-se uma cubeta de quartzo com 1,0 cm de diâmetro.

Dissolução dos comprimidos

O perfil de dissolução foi realizado segundo a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2001) e utilizou um dissolutor (Dissolutor Hanson Research, modelo SR II) com aparelhagem de teste de dissolução tipo II da USP. As condições de operação foram de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ e velocidade de pá de 50 rpm com 900 ml de água destilada como meio. Os estudos foram realizados em um tempo limite de 60 minutos, onde foram coletadas alíquotas em 5, 10, 15, 30 e 60 minutos.

Para quantificação do fármaco foi necessário uma diluição previa, onde foram retirados 250 μL das alíquotas coletadas e colocadas em um balão volumétrico de 25 mL cada e completadas com água destilada.

Para determinação da percentagem do fármaco dissolvida, utilizou-se metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2010) a qual emprega a espectrofotometria no UV efetuando a leitura das absorbâncias a 272 nm.

Então, foram traçadas curvas de percentagem dissolvida do fármaco versus tempo, gerando um perfil de dissolução.

Equações de f_1 e f_2

As equações de f_1 e f_2 são recomendadas pelo FDA como um método aceitável para comparação dos perfis de dissolução, no qual f_1 irá definir a diferença entre os perfis e f_2 definirá a semelhança entre os mesmos.

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_T - T_t|]}{[\sum_{t=1}^n R_T]} \right\} \times 100 \quad (4)$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100 \quad (5)$$

Os dados dos perfis da dissolução dos comprimidos dos três diferentes lotes de fármaco foram aplicados nas equações de f_1 e f_2 em relação ao comprimido de referência comprado no mercado local. Os limites de aceitação para que duas amostras sejam pertencentes à mesma população são: f_1 menores que 15% e f_2 maiores que 50% (SHAH *et al.*, 1998, BRASIL, 2010).

Resultados e discussão

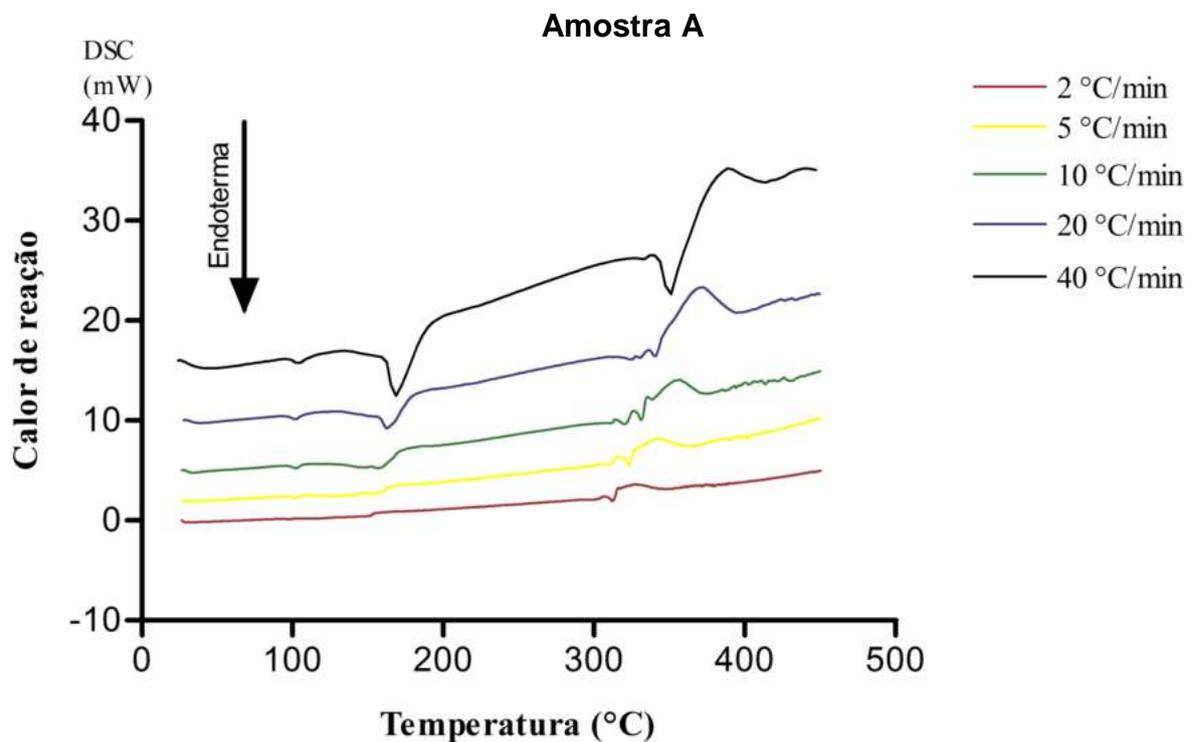
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DAS AMOSTRAS DO CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

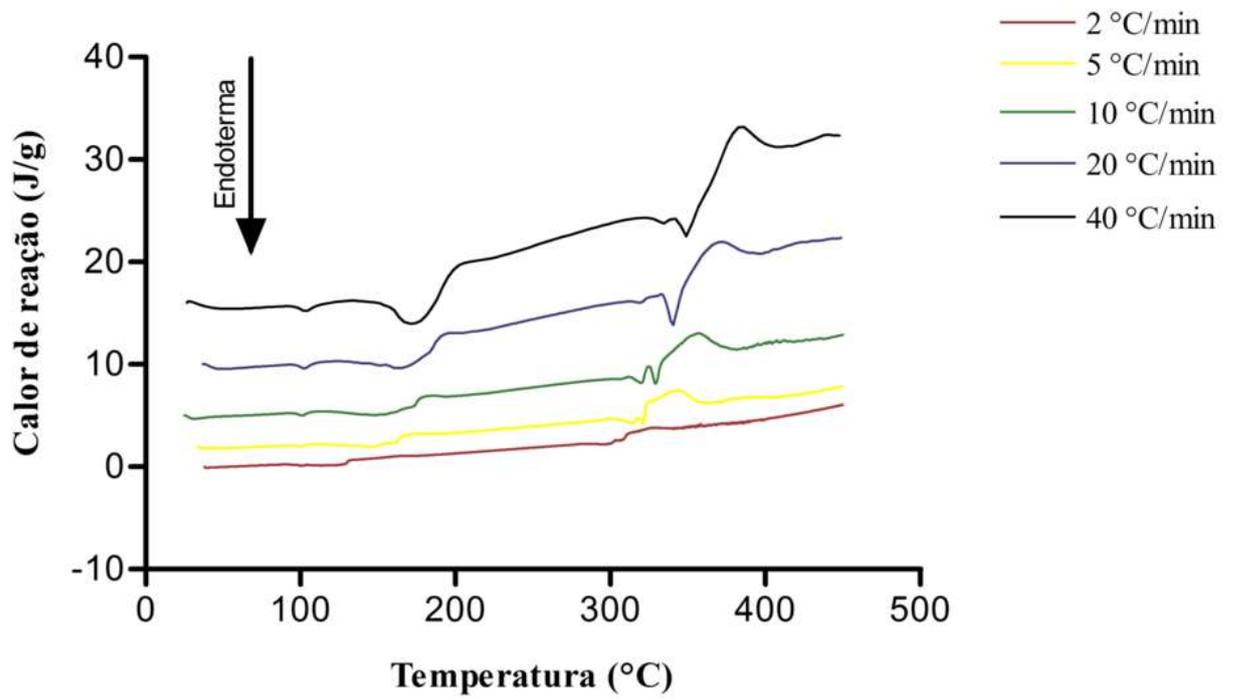
5.1.1 Dados Calorimétricos (DSC)

As curvas de DSC das amostras do ciprofloxacino são mostradas na figura 2 e os resultados visualizados na tabela 6. Estas indicaram variação na quantidade de processos de transição de fases registrados, conforme a razão de aquecimento estudada.

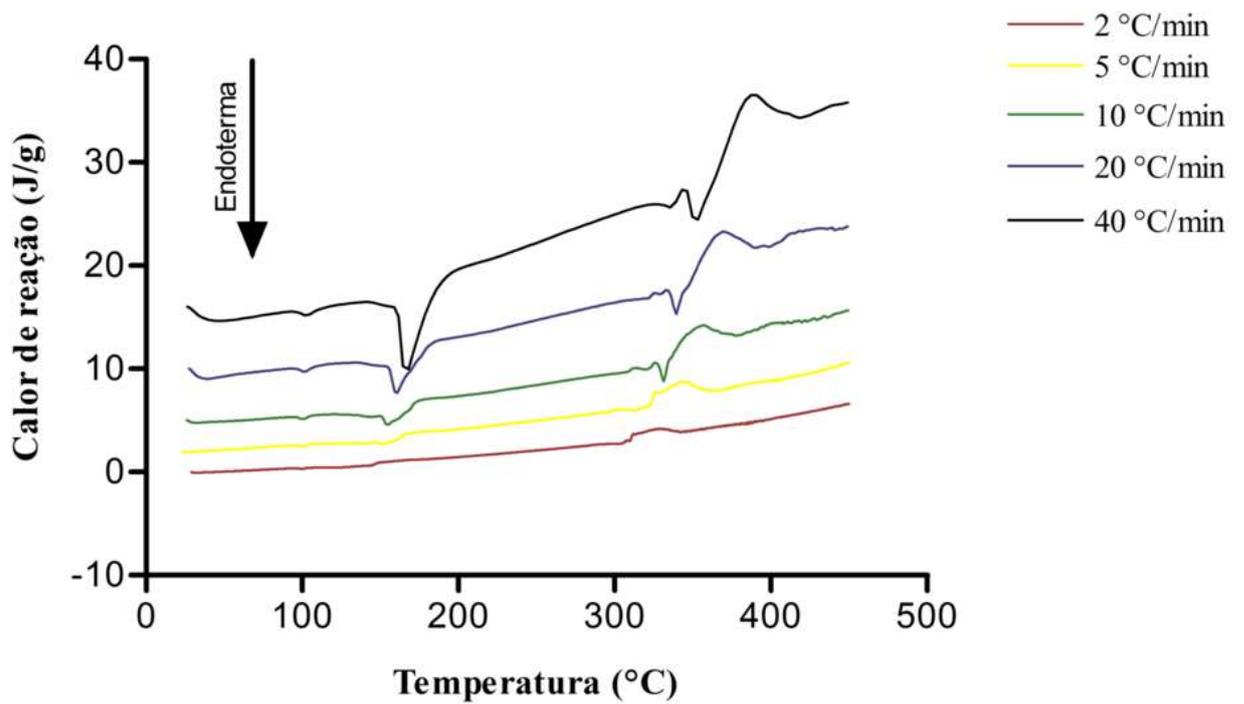
Figura 2. Curvas calorimétricas das amostras do fármaco cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento 2, 5, 10, 20 e 40°C/min.



Amostra B



Amostra C



O primeiro e segundo picos endotérmicos, visualizados em todas as razões estudadas e nas três amostras, são compreendidos na faixa 99,6 –103,8 e 115,1 – 172,4°C, respectivamente, correspondem à perda de água da amostra. As moléculas de água no estado sólido de fármacos podem ser divididas em pelo menos duas classes: água ligada e água não ligada. Com isso, a primeira faixa de temperatura descrita poderia ser atribuída a endoterma da perda de água não ligada, livre ou de superfície, e a última faixa, poderia ser reconhecida como referente à água de ligação.

Tabela 6. Temperaturas de pico dos processos endotérmicos das amostras do cloridrato de ciprofloxacino obtidos por DSC.

Razão de aquecimento	Etapa	Amostra A	Amostra B	Amostra C
		Pico (°C)*		
2	1° pico	100,3 ± 0,9	99,6 ± 1,1	100,1 ± 0,1
	2° pico	144,0 ± 6,1	115,1 ± 2,6	147,8 ± 0,8
	3° pico	298,5 ± 9,2	300,1 ± 1,2	310,3 ± 1,0
	4° pico	311,0 ± 05	-	-
5	1° pico	101,3 ± 0,7	100,1 ± 0,4	100,6 ± 0,1
	2° pico	151,9 ± 0,8	136,7 ± 7,6	151,6 ± 0,03
	3° pico	311,2 ± 2,7	312,1 ± 2,0	313,1 ± 0,6
	4° pico	322,5 ± 0,5	321,1 ± 0,3	321,2 ± 1,1
10	1° pico	102,0 ± 0,6	101,6 ± 0,2	100,8 ± 0,2
	2° pico	153,3 ± 4,9	148,0 ± 1,2	154,2 ± 0,7
	3° pico	310,3 ± 3,1	320,1 ± 2,2	312,6 ± 1,8
	4° pico	320,0 ± 0,8	-	318,2 ± 1,7
	5° pico	330,2 ± 0,9	329,2 ± 0,4	332,4 ± 1,4
20	1° pico	101,8 ± 0,2	102,3 ± 0,2	101,5 ± 0,4
	2° pico	160,8 ± 1,5	163,5 ± 0,8	159,3 ± 0,7
	3° pico	325,2 ± 2,4	318,6 ± 3,9	323,9 ± 1,0
	4° pico	331,6 ± 1,2	331,2 ± 1,7	327,6 ± 2,4
	5° pico	341,1 ± 0,7	338,7 ± 0,9	340,5 ± 2,4
40	1° pico	103,8 ± 0,6	102,7 ± 0,3	96,3 ± 5,1
	2° pico	166,8 ± 1,1	172,4 ± 0,9	166,0 ± 1,1
	3° pico	332,4 ± 1,3	335,2 ± 2,0	338,3 ± 3,6
	4° pico	349,7 ± 0,5	348,3 ± 0,4	351,2 ± 0,8

*Valores representam a média ± desvio padrão (n = 3)

O intervalo de fusão para o fármaco ciprofloxacino citado na literatura está entre 255-257 °C (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001). Contudo, como a substância em estudo se apresenta na forma de um sal (cloridrato de ciprofloxacino),

a faixa de fusão é deslocada para uma temperatura superior ao reportado pela Farmacopéia Brasileira, atingindo um valor de $326 \pm 2^\circ\text{C}$, na razão de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ (LIU et al., 2005), condizente com os resultados obtidos por Turel e Bukovec (1996), semelhante ao valor de 330°C descrito por Dillen e colaboradores (2004).

Nas curvas de DSC, a terceira transição de fase corresponde a um processo endotérmico de fusão. Foi evidenciado que na razão de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, observa-se que a amostra A apresenta temperatura de *onset* de fusão em $308,6 \pm 1,5^\circ\text{C}$, pico em $310,3 \pm 3,1^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -2,3 \pm 1,4 \text{ J/g}$), a amostra B uma temperatura de *onset* em $313,2 \pm 2,4^\circ\text{C}$, pico em $320,1 \pm 2,2^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -20,4 \pm 6,5 \text{ J/g}$), já para a amostra C a temperatura de *onset* ocorre em $304,8 \pm 9,5^\circ\text{C}$, pico em $312,6 \pm 1,8^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -1,4 \pm 0,8 \text{ J/g}$). Apesar de apresentar diferenças no comportamento térmico durante o processo de fusão, as amostras apresentaram-se em consonância com a temperatura de pico de fusão relatada na literatura.

As curvas calorimétricas mostraram um processo endotérmico de fusão, seguida de decomposição, onde as temperaturas de *onset* e do pico de fusão são deslocadas para temperaturas maiores com o aumento da razão de aquecimento.

5.1.2 Dados Calorimétricos acoplado ao sistema fotovisual

As imagens capturadas do DSC-fotovisual possibilitaram a visualização em tempo real das mudanças físicas e química que sofre a IFA.

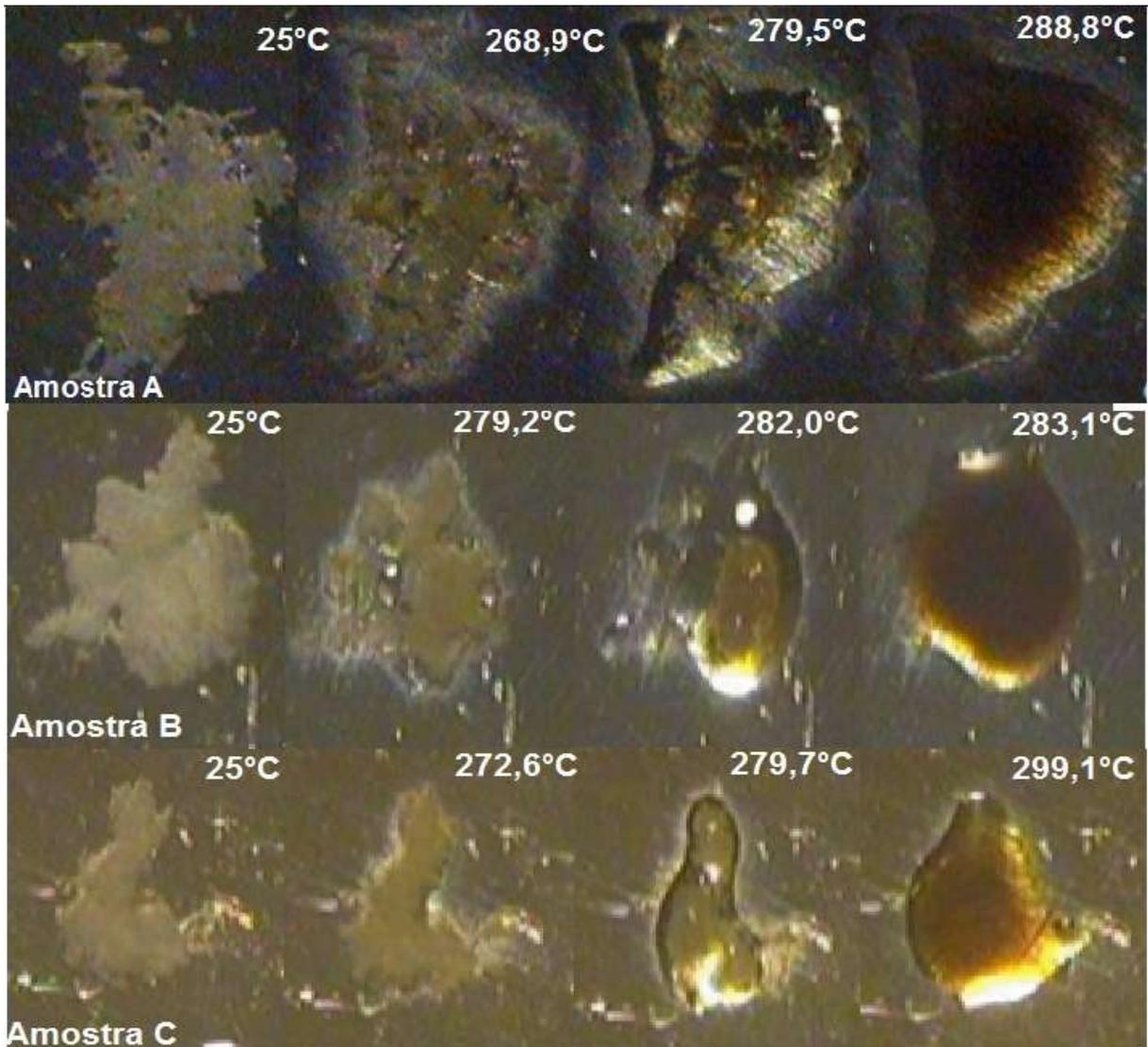
As imagens obtidas no DSC fotovisual (Figura 3), referente às alterações físicas e químicas que ocorrem no ciprofloxacino nas suas três amostras, em tempo real, e confirmam o evento de fusão seguido de decomposição.

Na figura 3, as primeiras imagens têm o fármaco na temperatura ambiente (25°C) sem alterações visíveis. As imagens seguintes correspondem aos processos de transição de fase da amostra.

Uma transição de fase endotérmica na curva calorimétrica atribuída à fusão do composto, que inicia a mudança no estado sólido para líquido na temperatura de $268,9^\circ\text{C}$ para amostra A, de $279,5^\circ\text{C}$ para B e de $272,6^\circ\text{C}$ para C. O processo continuará e pode-se observar a liquefação total do fármaco na temperatura de $279,5^\circ\text{C}$ para amostra A, de $282,0^\circ\text{C}$ para B e de $279,7^\circ\text{C}$ para C. A próxima foto

mostra um escurecimento da amostra, devido ao início da decomposição da mesma, apresentando temperatura de 288,8°C para amostra A, de 283,1°C e de 299,1°C. O escurecimento acentuado da amostra que irá continuar até o fim do experimento.

Figura 3. DSC fotovisual das amostras A, B e C de cloridrato de ciprofloxacino, obtida na razão de aquecimento de 10°C/min, em atmosfera de nitrogênio.



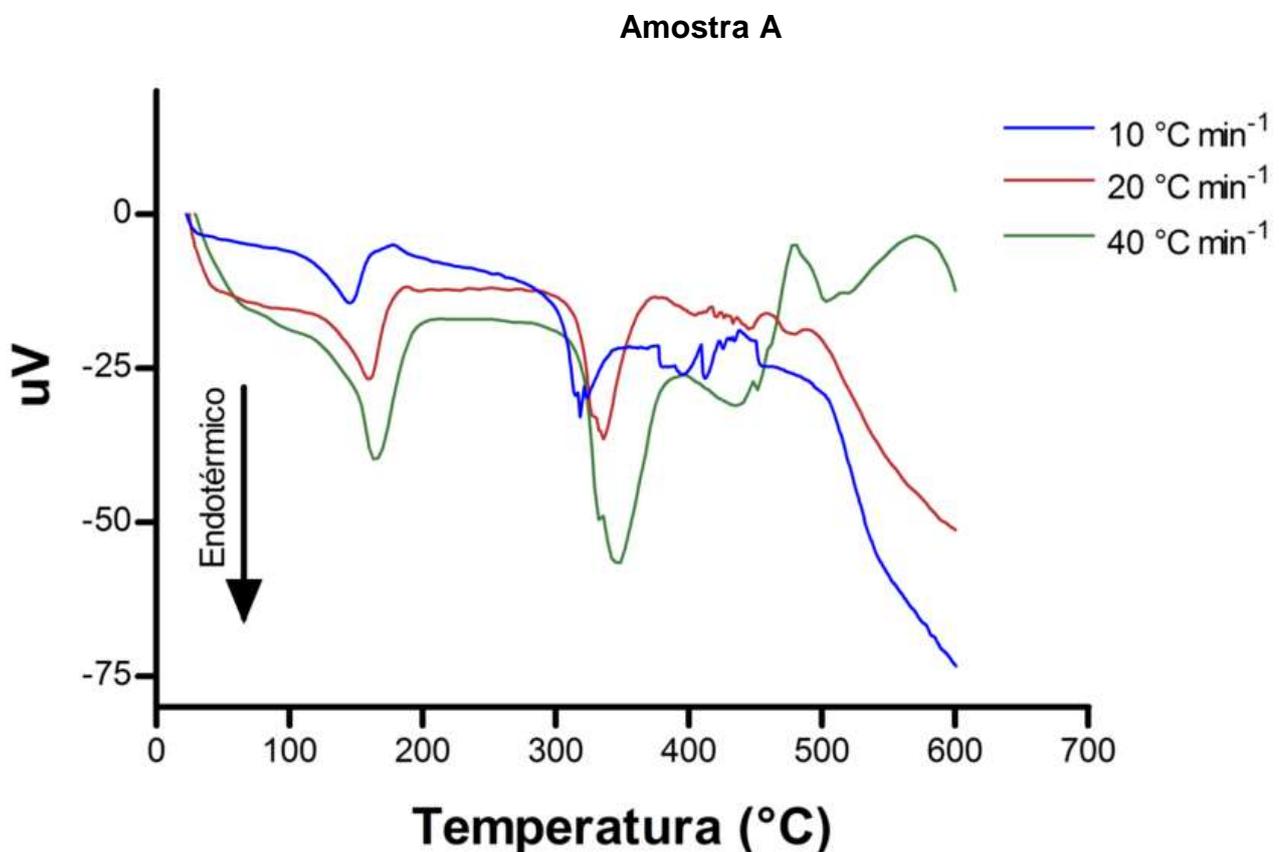
5.1.3 Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)

As curvas térmicas diferenciais das amostras do ciprofloxacino (Figura 4) confirmam que o fármaco passa por um processo de fusão. Nelas, é claramente

visível que a temperatura do pico de fusão é deslocada para temperaturas maiores, à medida que ocorre um aumento da razão de aquecimento, comportamento semelhante ao visto com a temperatura de *onset*. Tais dados são visualizados na Tabela 7.

Em detrimento aos dados das curvas calorimétricas, nas curvas de DTA, nas razões estudadas, nota-se que apenas duas endotermas, com picos bem definidos, estão presentes onde a primeira é relativa à perda de água ligada e a segunda seria equiparada ao pico da fusão com decomposição do fármaco. O DTA mostra as transições de fase exotérmicas deslocadas, com baixa resolução, frente aos valores obtidos através do DSC que se apresentam imediatamente após a fusão.

Figura 4. Curvas térmicas diferenciais das amostras A, B e C do fármaco cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C/min.



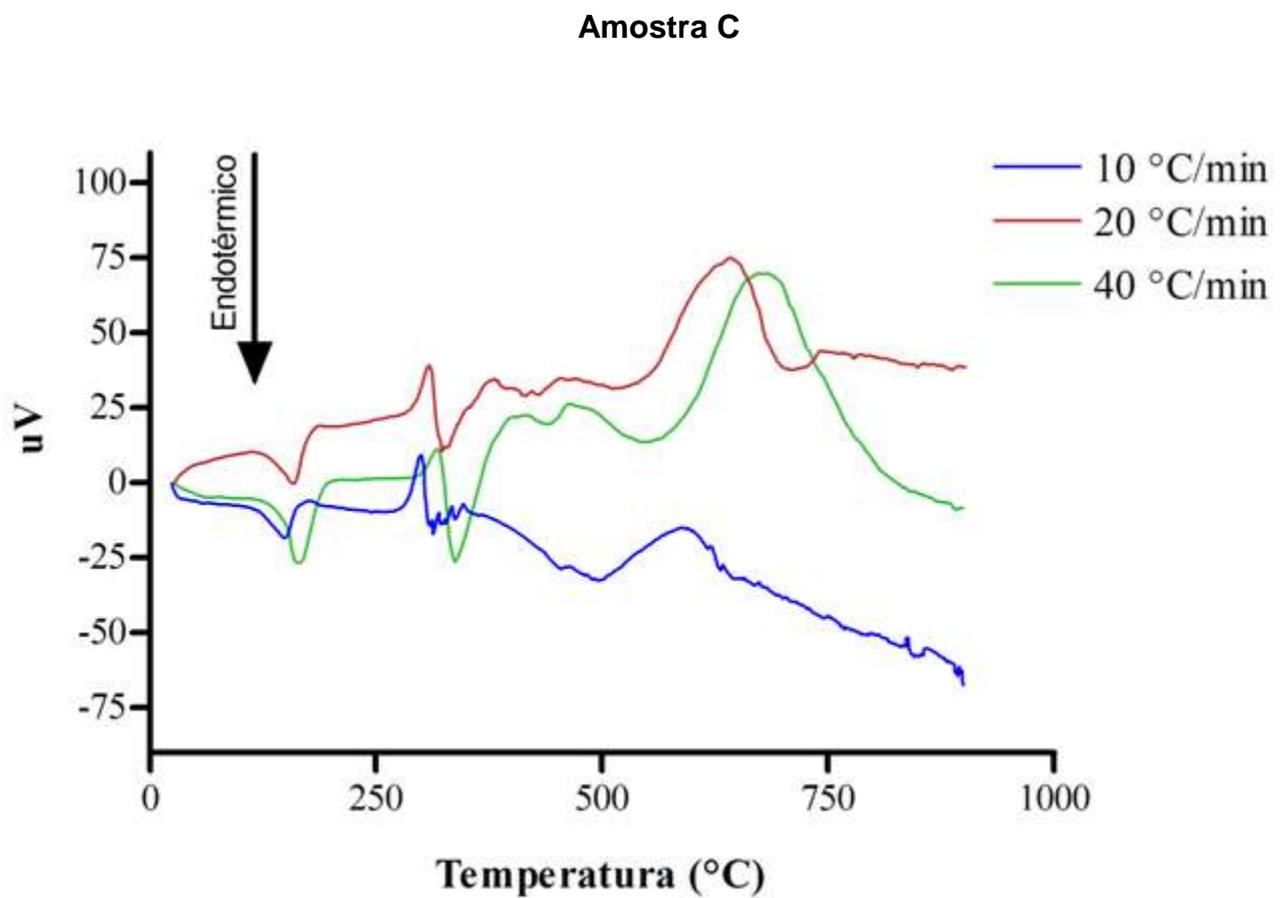
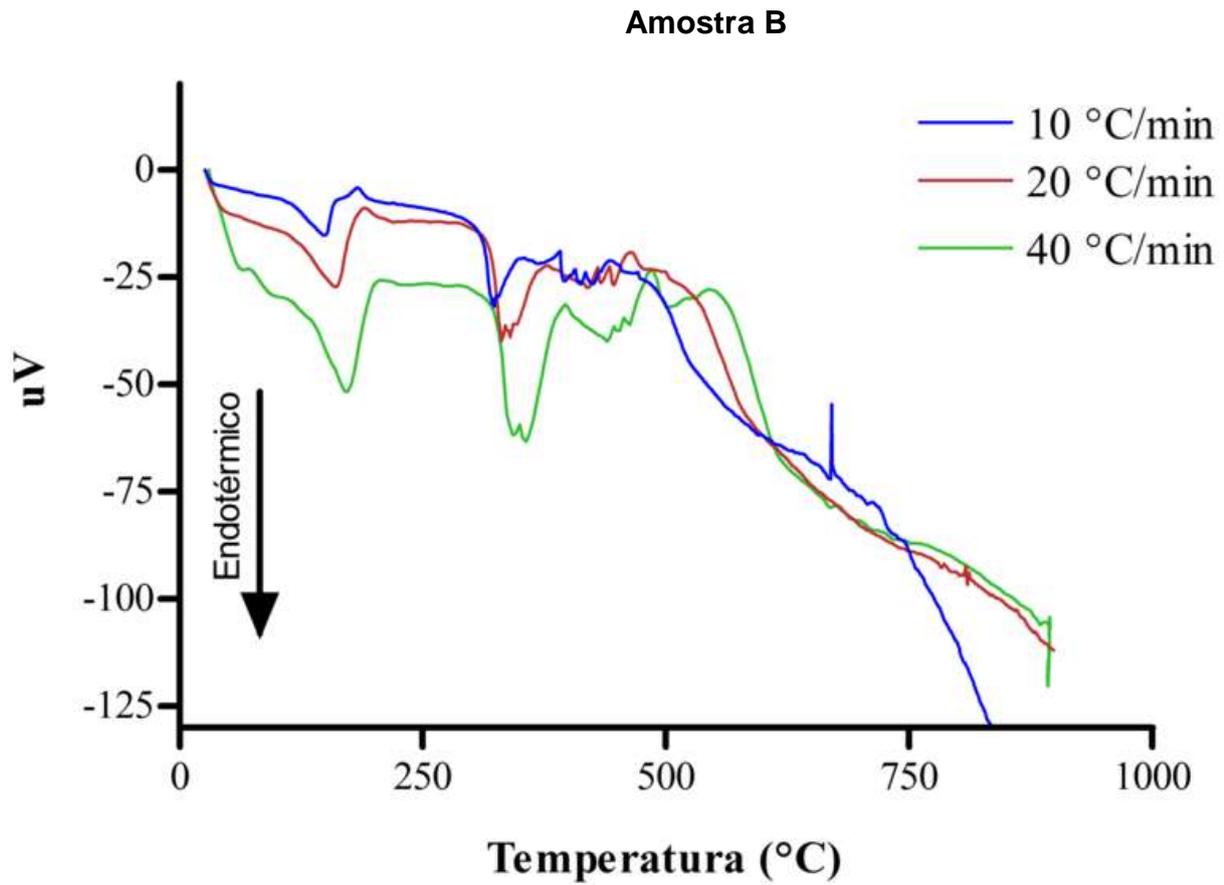


Tabela 7. Temperatura do pico dos processos endotérmicos das curvas térmicas diferenciais das amostras do cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C/min.

Razão de aquecimento	Etapa	Amostra A	Amostra B	Amostra C
		Pico (°C)*		
10	1° pico	145,6 ± 0,6	148,3 ± 1,0	148,3 ± 0,8
	2° pico	178,4 ± 0,2	181,7 ± 1,7	177,9 ± 2,9
	3° pico	318,2 ± 1,2	323,3 ± 2,0	299,1 ± 0,6
20	1° pico	158,8 ± 1,4	160,8 ± 0,8	159,2 ± 0,4
	2° pico	332,1 ± 4,2	190,5 ± 1,1	308,5 ± 0,2
	3° pico	-	330,6 ± 1,0	-
40	1° pico	163,3 ± 1,1	171,3 ± 0,6	162,6 ± 1,3
	2° pico	343,5 ± 1,5	354,8 ± 2,3	317,4 ± 0,1
	3° pico	-	-	337,8 ± 0,5

*Valores representam a média ± desvio padrão (n = 3)

Das curvas térmicas diferenciais, obtidas na razão de 10°C/min, a amostra A apresenta temperatura de *onset* de fusão em 310,6 ± 2,0°C, pico em 318,2 ± 1,2°C ($\Delta H = -187,5 \pm 10,1$ J/g) e para a amostra B uma temperatura de *onset* de fusão em 308,9 ± 5,6°C, pico em 332,5 ± 5,4°C ($\Delta H = -211,8 \pm 9,9$ J/g). Não foi possível determinar a temperatura de *onset* e o calor de reação associados ao processo de fusão para a amostra C na razão em questão, porém, conforme visualizado na Figura 4, não há semelhança no comportamento dessa amostra com as demais. O valor admitido para a temperatura de pico das amostras A e B demonstram uma consonância com os dados da literatura (TUREL e BUKOVEC, 1996; LIU et al., 2005).

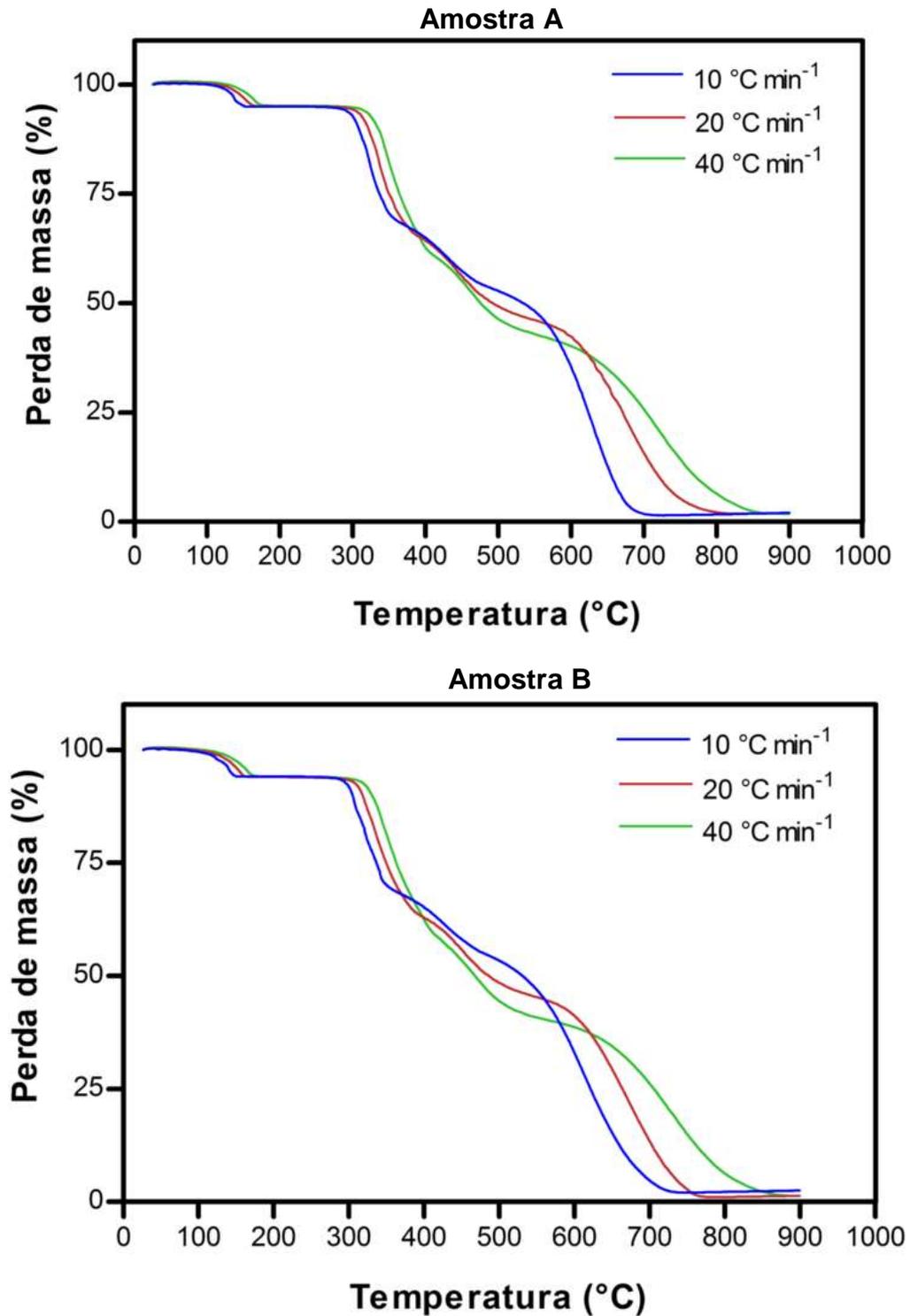
Um evento exotérmico, com pico variando entre 178,4 – 181,7°C conforme as amostras foi visualizado apenas na razão de aquecimento de 10°C/min. Este é característico de alguma desordem cristalina ou amorfização do fármaco, conforme disposto por Silva-Júnior e colaboradores (2008).

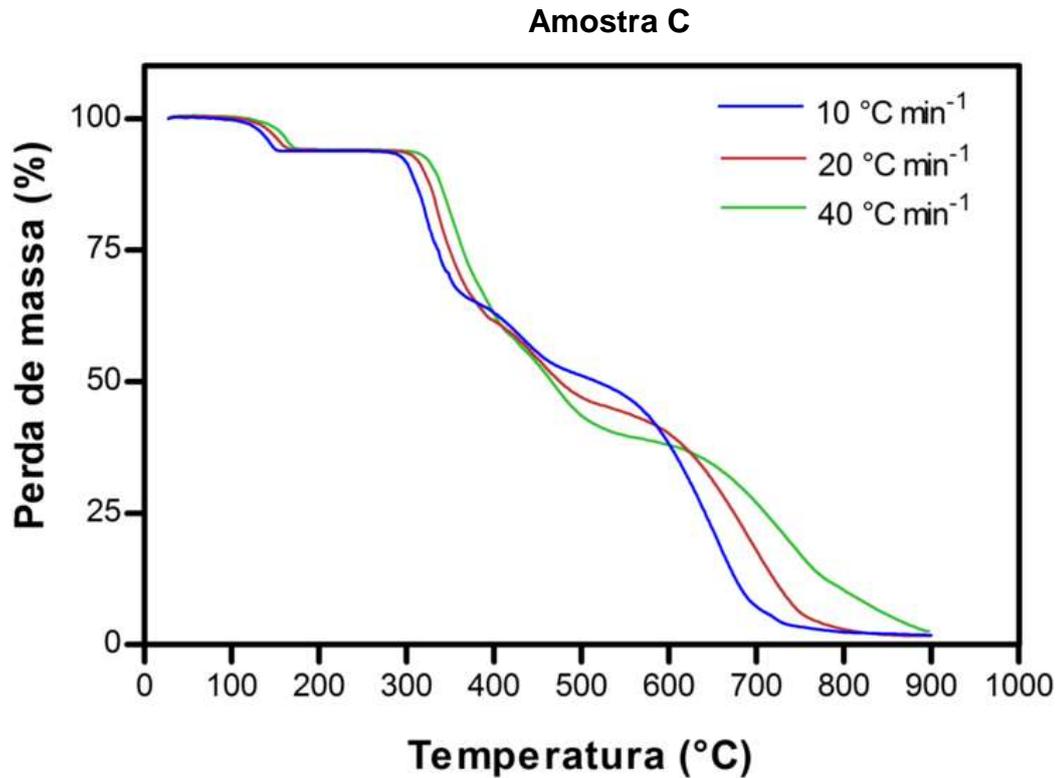
5.1.4 Dados Termogravimétricos (TG)

As curvas termogravimétricas do CIPRO apresentam quatro estágios de decomposição térmica em todas as razões de aquecimento das amostras,

evidenciando perfis de TG similares com pequenas diferenças no terceiro estágio de decomposição em todas elas (Figura 5).

Figura 5. Curvas termogravimétricas dinâmicas das amostras do fármaco cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C/min, em atmosfera de ar sintético com nitrogênio.





As curvas termogravimétricas obtidas reforçam os dados termoanalíticos apresentados pelos métodos térmicos DSC e DTA no que tange a influência da variação da programação da temperatura. Ficando claro que o aumento da razão de aquecimento promove um deslocamento das temperaturas de decomposição térmica para temperaturas mais elevadas e implica num aumento na perda de massa do composto, a partir da segunda etapa de decomposição (Tabela8).

Tabela 8. Dados das curvas termogravimétricas dinâmicas da amostra A do cloridrato de ciprofloxacino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C/min, em atmosfera de ar sintético com nitrogênio.

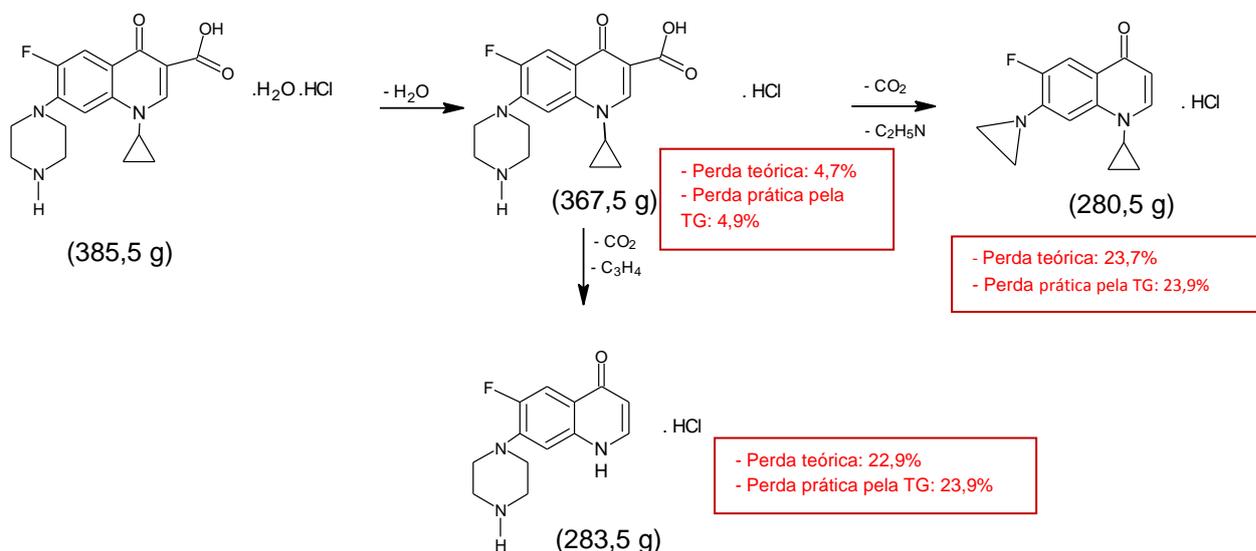
Amostra	Razões de aquecimento	Etapa	Onset (°C)*	Endset (°C)*	Perda de massa (%)*
A	10	1° etapa	128,4 ± 3,1	147,9 ± 0,7	4,9 ± 0,1
		2° etapa	302,9 ± 3,1	336,1 ± 0,7	23,9 ± 0,7
		3° etapa	399,9 ± 3,0	442,6 ± 2,0	11,2 ± 1,0
		4° etapa	572,1 ± 6,7	656,6 ± 8,3	49,3 ± 3,2
	20	1° etapa	137,6 ± 2,1	160,6 ± 0,5	4,7 ± 0,2
		2° etapa	316,1 ± 2,9	354,5 ± 3,0	27,9 ± 1,3
		3° etapa	409,2 ± 5,5	466,8 ± 5,2	14,7 ± 0,8
		4° etapa	616,6 ± 2,1	715,4 ± 13,8	40,6 ± 0,3
	40	1° etapa	147,8 ± 0,4	170,3 ± 0,5	4,9 ± 0,1
		2° etapa	329,6 ± 0,6	364,8 ± 1,4	29,6 ± 1,1
		3° etapa	436,8 ± 3,9	486,0 ± 1,7	15,0 ± 0,7
		4° etapa	658,0 ± 1,7	792,8 ± 4,8	37,8 ± 0,4
B	10	1° etapa	126,4 ± 1,7	146,2 ± 0,3	5,5 ± 0,1
		2° etapa	309,5 ± 1,3	344,2 ± 3,4	25,2 ± 1,5
		3° etapa	402,3 ± 1,1	450,7 ± 4,2	12,2 ± 0,4
		4° etapa	570,7 ± 4,2	676,6 ± 1,5	51,3 ± 2,0
	20	1° etapa	142,4 ± 1,4	159,4 ± 0,5	4,4 ± 0,1
		2° etapa	314,2 ± 1,1	361,2 ± 1,9	29,2 ± 1,0
		3° etapa	414,6 ± 6,2	477,3 ± 4,1	15,0 ± 0,3
		4° etapa	626,5 ± 5,5	735,2 ± 3,1	41,7 ± 1,4
	40	1° etapa	151,6 ± 0,9	170,0 ± 0,7	4,4 ± 0,1
		2° etapa	327,7 ± 1,2	379,3 ± 5,2	34,2 ± 0,6
		3° etapa	444,0 ± 4,6	500,2 ± 1,4	16,0 ± 0,7
		4° etapa	667,6 ± 3,9	793,3 ± 2,9	35,1 ± 1,0
C	10	1° etapa	131,5 ± 1,7	149,6 ± 1,1	5,2 ± 0,1
		2° etapa	308,5 ± 2,8	338,2 ± 4,8	26,0 ± 1,3
		3° etapa	403,7 ± 0,5	448,8 ± 5,0	11,7 ± 0,9
		4° etapa	573,9 ± 11,5	678,9 ± 4,8	46,5 ± 1,4
	20	1° etapa	139,6 ± 0,3	161,7 ± 0,3	5,1 ± 0,3
		2° etapa	319,2 ± 1,3	354,5 ± 1,9	29,1 ± 0,1
		3° etapa	426,1 ± 1,7	473,7 ± 10,4	15,2 ± 0,2
		4° etapa	631,3 ± 4,5	737,6 ± 2,3	37,6 ± 1,5
	40	1° etapa	151,9 ± 0,6	170,2 ± 0,8	4,7 ± 0,1
		2° etapa	330,9 ± 0,4	377,4 ± 4,6	34,0 ± 0,9
		3° etapa	438,7 ± 12,3	493,9 ± 12,0	17,5 ± 1,2
		4° etapa	661,3 ± 0,8	771,6 ± 4,8	26,5 ± 1,4

*Valores representam a média ± desvio padrão (n = 3)

Na razão de 10°C/min, a termogravimetria estabelece que a amostra A é estável até $302,9 \pm 3,1$ °C. A partir daí, se inicia o segundo processo de decomposição que proporciona uma perda de massa de $23,9 \pm 0,7\%$. Para a amostra B, a estabilidade é até $309,5 \pm 1,3$ °C e a segunda etapa de decomposição gera uma perda de massa de $25,2 \pm 1,5\%$. A amostra C, termicamente estável até $308,5 \pm 2,8$ °C, apresenta uma perda de massa acumulada de $26,0 \pm 1,3\%$ referente ao segundo processo de termodecomposição. Logo, a estabilidade das amostras seguem o seguinte padrão: $B > C > A$. Em todas as amostras investigadas houveram perdas de massas equivalentes.

Um provável mecanismo de termodegradação do ciprofloxacino inicialmente conduz a perda de água. Na etapa seguinte, o segundo estágio de decomposição poderia se processar de duas formas, conforme ilustrado na Figura 6. Uma via provavelmente envolveria a subsequente perda de dióxido de carbono (CO₂) do grupo carboxil e de C₂H₅N do grupo piperazinil. A outra possibilidade seria a perda de CO₂ do grupo carboxil e de C₃H₄ do grupo ciclopropil.

Figura 6. Mecanismo proposto da degradação térmica do cloridrato de ciprofloxacino.



Estes dados estão correlacionados com a perda de massa calculados pela TG dinâmica e expostos na Tabela 8. No entanto, para a confirmação dessa proposta de mecanismo de termodegradação se faz necessário a execução de análises em

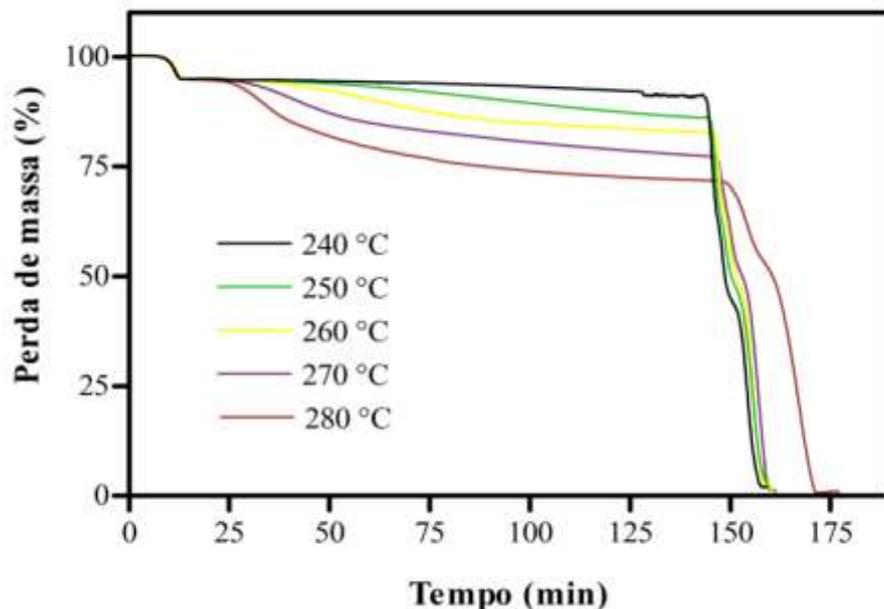
técnicas complementares, tais como espectrometria de massas (ES) e pirólise acoplado a cromatografia gasosa e espectrometria de massas.

Todavia, é relevante afirmar que esse mecanismo de fragmentação foi pela primeira vez proposto por Ballesteros e colaboradores (2003) quando do estudo de ciprofloxacino por cromatografia líquida com ionização por eletronebulização à pressão atmosférica e detecção por espectrometria de massas.

Adicionalmente aos estudos termogravimétricos dinâmicos foram, também, efetuadas corridas em condições isotérmicas apenas com amostra A do fármaco, de maneira a possibilitar a comparação entre os resultados para diferentes temperaturas. Nesses ensaios, foram respeitados os resultados dos parâmetros de estabilidade térmica obtido nas curvas termogravimétricas dinâmicas, ou seja, a temperatura máxima da isoterma não poderia ser superior a aproximadamente 300°C. As cinco temperaturas selecionadas estão compreendidas no intervalo de 240 a 280°C, com diferenças de 10°C entre cada isoterma.

As curvas mostram a dependência da perda de massa de acordo com a temperatura da isoterma, sendo evidente que em temperaturas mais elevadas há uma redução do tempo necessário para que ocorra a mesma perda de massa (Figura 7).

Figura 7. Curvas TG isotérmicas da amostra A de cloridrato de ciprofloxacino sob atmosfera de nitrogênio com ar sintético.



Ainda conforme visualizado nesta figura, numa mesma curva isotérmica há regiões com distintas velocidades de degradação térmica, ou seja, processos cinéticos distintos. Conseqüentemente, se faz necessário estabelecer corretamente a faixa (tempo inicial e final) na qual haverá a determinação dos parâmetros cinéticos, baseados no cálculo da tangente e a determinação da fração decomposta ($\alpha = 0,1-0,9$).

5.1.5 Estudos cinéticos

Investigação da cinética pelo modelo de Ozawa

No estudo da cinética de decomposição térmica por TG dinâmica aplicou-se o método de Ozawa, ferramenta esta disponível no software TA 50-WS. Os parâmetros cinéticos do fármaco foram analisados sob três razões de aquecimento, 10, 20 e 40°C.min⁻¹, considerando a mesma fração de decomposta ($\alpha = 0,1 - 0,9$).

Para a determinação dos parâmetros cinéticos, consideramos o segundo processo de decomposição como sendo o fator determinante para o estudo de decomposição desse insumo farmacêutico, que é caracterizado por uma perda de massa em uma velocidade relativamente rápida. Com isso, os parâmetros cinéticos calculados energia de ativação (Ea), o fator de frequência (A) e a ordem (n) que esse evento se processa que estão dispostos na tabela 9.

Tabela 9. Parâmetros cinéticos calculados pelo método de Ozawa pela TG dinâmica das amostras A, B e C do cloridrato de ciprofloxacino.

Parâmetros cinéticos	Amostra A	Amostra B	Amostra C
Energia de ativação (KJ/mol)	135,89 ± 10,68	148,15 ± 1,39	138,28 ± 5,0
Fator de frequência (min ⁻¹)	1,99 x 10 ¹² (ln A 28,32)	4,39 x 10 ¹² (ln A 29,11)	1,25 x 10 ¹² (ln A 27,85)
Ordem	0,3	0,6	0,4

Sabe-se que a energia de ativação (E_a) é um dos parâmetros de maior interesse para avaliar a estabilidade de compostos farmacêuticos e que se pode estabelecer um perfil comparativo de estabilidade entre vários fármacos através dos valores obtidos de E_a , em que quanto maior a energia de ativação, maior a estabilidade térmica do composto (BAZZO e SILVA, 2005). Assim, a ordem de estabilidade é: $B > C > A$, que está em consonância com a ordem de estabilidade obtida pela análise dos dados das curvas termogravimétricas.

Investigação da cinética pelo modelo de Arrhenius

Na termogravimetria isotérmica, o modelo para determinação dos parâmetros cinéticos é um método gráfico no qual os valores experimentais são obtidos das concentrações em função do tempo. Quando se obtém uma reta ao relacionar as concentrações e tempos, a reação é de ordem zero, se para obter uma reta é necessário relacionar o logaritmo da concentração remanescente e o tempo, a reação é de primeira ordem, finalmente quando se relaciona o inverso das concentrações e o tempo obtendo-se uma relação linear, a reação é de segunda ordem.

A Tabela 10 confirma que o mecanismo de termodecomposição da amostra A do CIPRO é dito como uma reação de ordem zero para todas as temperaturas isotérmicas utilizadas nesse experimento. Dessa forma, os parâmetros cinéticos determinados foram os seguintes: ordem de reação (0), coeficiente de correlação ($R^2 \geq 0,9751$) e constantes de velocidade de decomposição ($1,16 \times 10^{-05}$ a $7,4 \times 10^{-06} \text{ s}^{-1}$), considerando os dados termogravimétricos isotérmicos obtidos da fração decomposta ($\alpha = 0,1-0,9$).

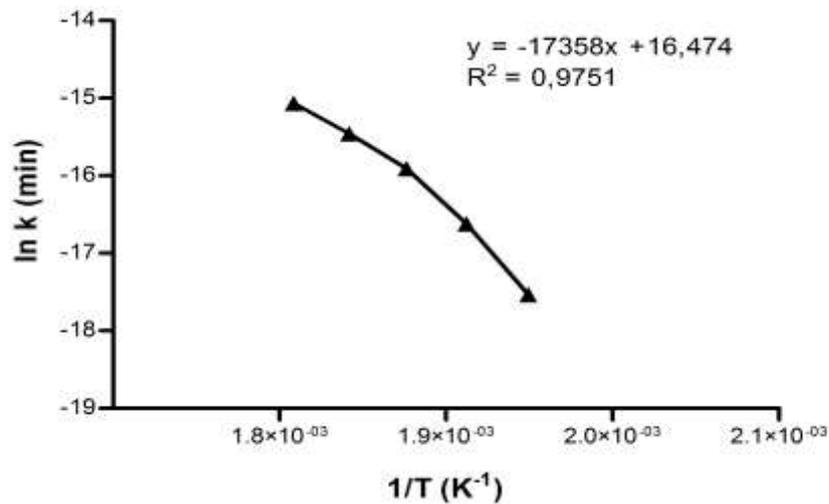
Tabela 10. Constantes cinéticas (k) em diferentes temperaturas isotérmicas obtidas das decomposições isotérmicas da amostra A do cloridrato de ciprofloxacino ($n=3$).

Parâmetro cinético segundo Arrhenius	Temperatura (°C)				
	240	250	260	270	280
$k_0 \text{ s}^{-1} (R^2)$	$1,46 \times 10^{-06}$ (0,9963)	$3,64 \times 10^{-06}$ (0,9996)	$7,40 \times 10^{-06}$ (0,9828)	$1,16 \times 10^{-05}$ (0,9938)	$1,72 \times 10^{-05}$ (0,9990)
$k_1 \text{ s}^{-1} (R^2)$	$1,75 \times 10^{-07}$ (0,9961)	$7,93 \times 10^{-09}$ (0,9997)	$4,83 \times 10^{-06}$ (0,9812)	$7,65 \times 10^{-06}$ (0,9927)	$1,14 \times 10^{-05}$ (0,9990)
$k_2 \text{ s}^{-1} (R^2)$	$1,48 \times 10^{-06}$ (0,9958)	$3,74 \times 10^{-06}$ (0,9998)	$7,63 \times 10^{-06}$ (0,9796)	$1,21 \times 10^{-04}$ (0,9914)	$1,81 \times 10^{-05}$ (0,9987)

R^2 , coeficiente de correlação; k_0 , valor de k para reações de ordem zero; k_1 , valor de k para reações de primeira ordem; k_2 , valor de k para reações de segunda ordem

Para o cálculo da energia de ativação e determinação da ordem da reação pela equação de Arrhenius, as curvas isotérmicas foram utilizadas para obter um gráfico de $\ln k$ versus o recíproco da temperatura $1/T$ (K^{-1}), representado na Figura 8. Esse gráfico deve resultar numa linha reta que corresponde à regressão linear ($y = ax + b$). Assim, a energia de ativação pode ser determinada pela multiplicação do coeficiente angular (a) pela constante dos gases R (8,314 J/mol.K) (RODRIGUES *et al.*, 2005; ALVES *et al.*, 2010) e o fator pré-exponencial representa o local onde se intercepta o $\ln A$ (FELIX *et al.*, 2009). Dessa forma, obtemos um valor de 144,3 KJ/mol para a energia de ativação e $\ln A$ de $26,04 \text{ min}^{-1}$, provando, em nosso caso, que o resultado da cinética isotérmica está de acordo com o valor obtido a partir do método não isotérmico.

Figura 8. Gráfico de Arrhenius: $\ln k$ versus $1/T$ (K^{-1}) para a amostra A do cloridrato de ciprofloxacino.



5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO – EXCIPIENTE

5.2.1 Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)

Sabe-se que a interação fármaco-excipientes é caracterizada por meio das mudanças nos eventos térmicos, tais como eliminação de um pico endo ou exotérmico, aparecimento de um novo pico endo ou exotérmico. Mudanças na forma e na área do pico, na temperatura de *onset* ou na temperatura máxima do pico de fusão, assim como nas alturas relativas dos picos são mudanças que também podem ser consideradas. Entretanto, é necessário ter cautela, já que alguns alargamentos de picos podem levar a uma alteração da área e nas temperaturas de *onset* ou pico que simplesmente são devido à mistura de componentes sem indicar uma interação. As interações ou reações indesejáveis devem ser confirmadas por outras técnicas analíticas (FORD e TIMMINS, 1989; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

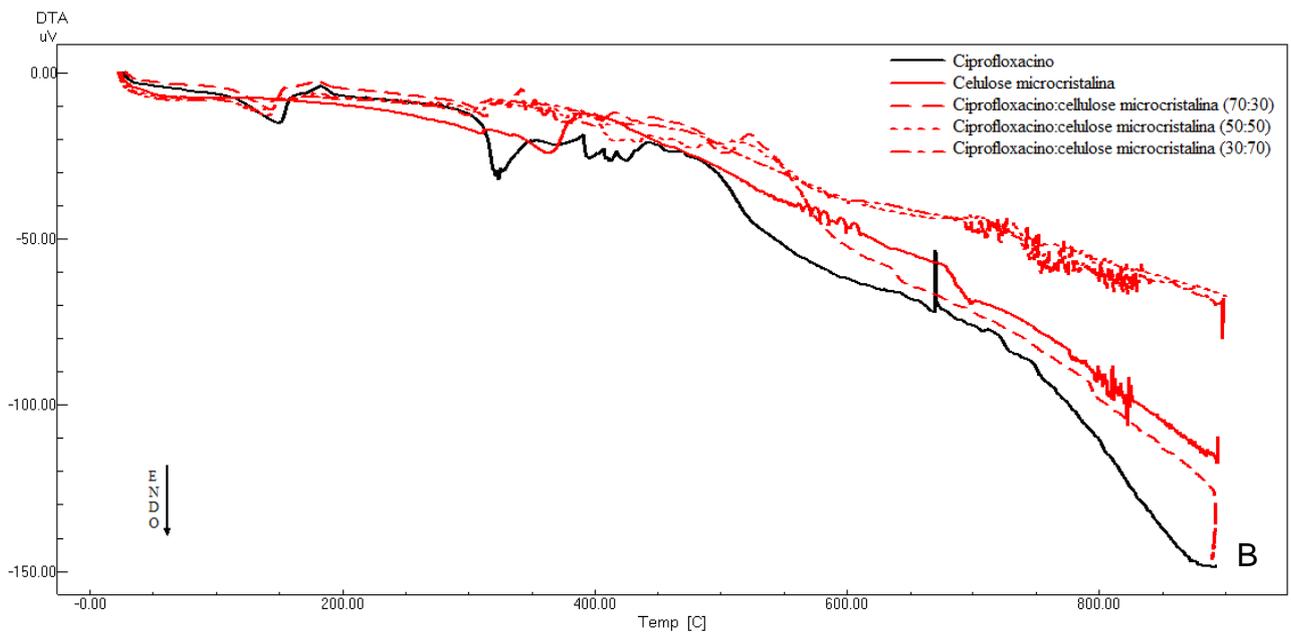
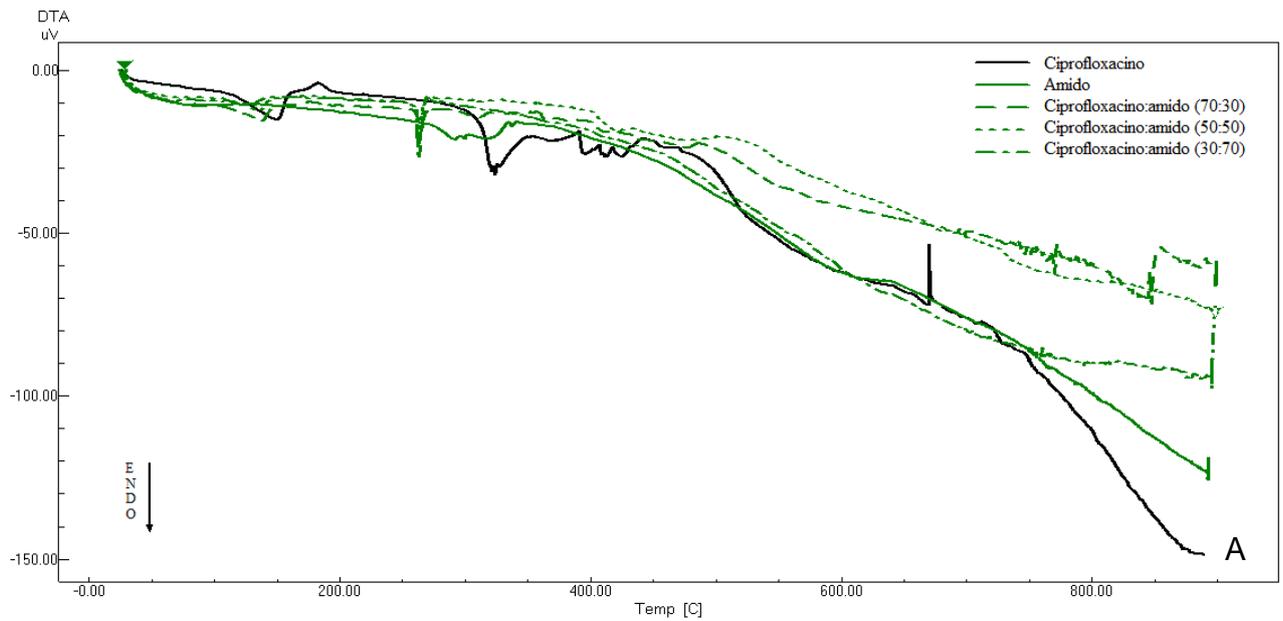
Os resultados das curvas térmica diferenciais dos excipientes estudados está descrito na Tabela 11, sendo possível observar um comportamento térmico distinto do fármaco e dos excipientes analisados.

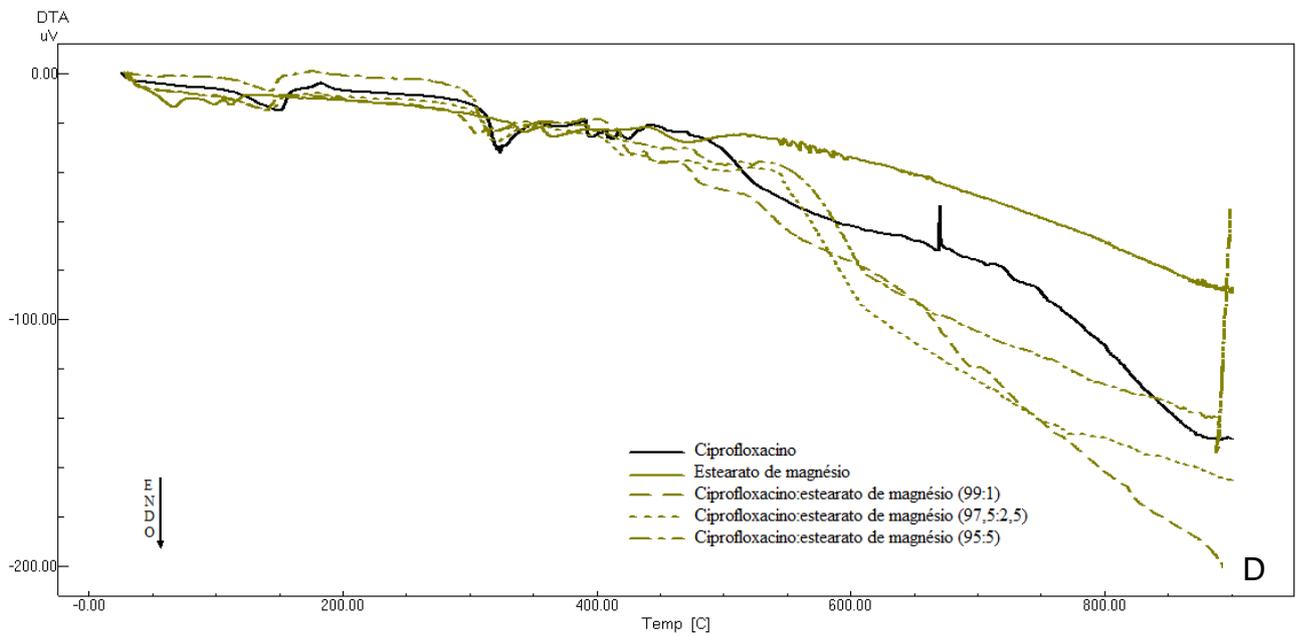
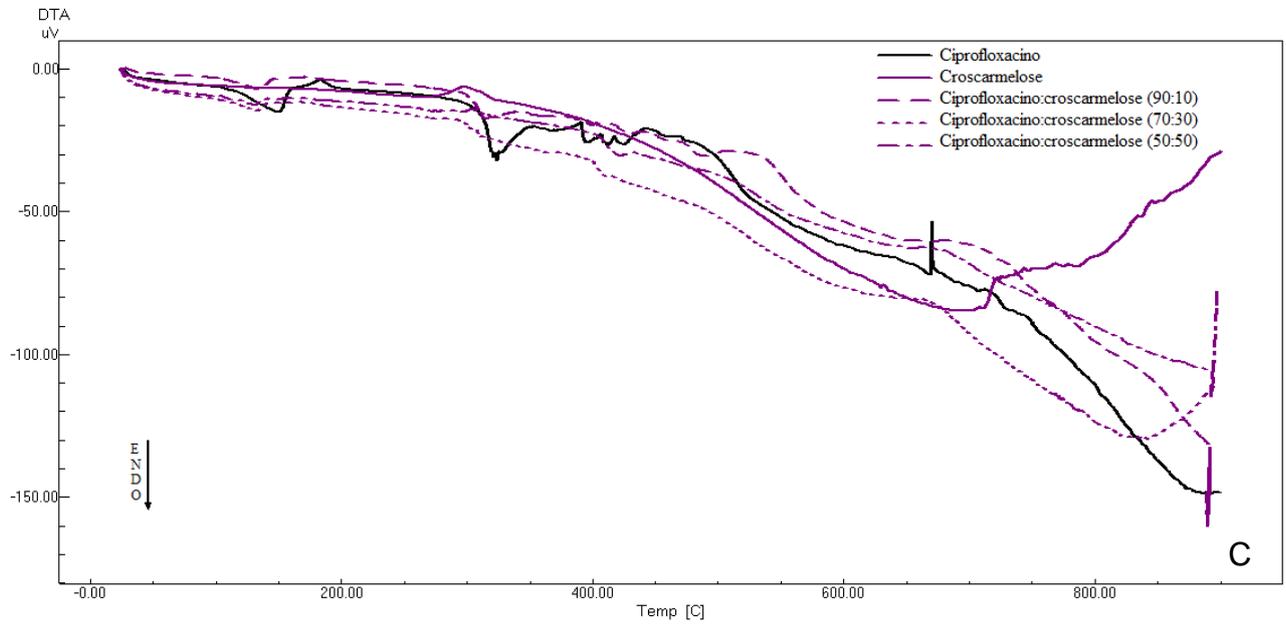
Tabela 11. Resultados obtidos das curvas termogravimétrica do fármaco e dos excipientes.

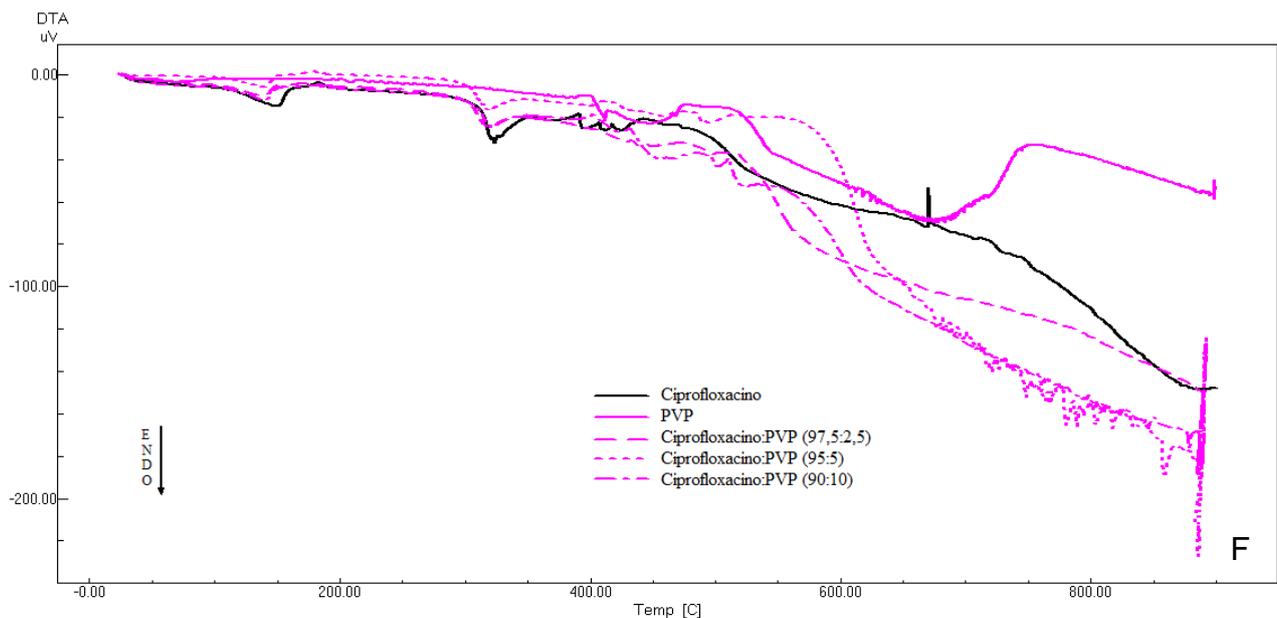
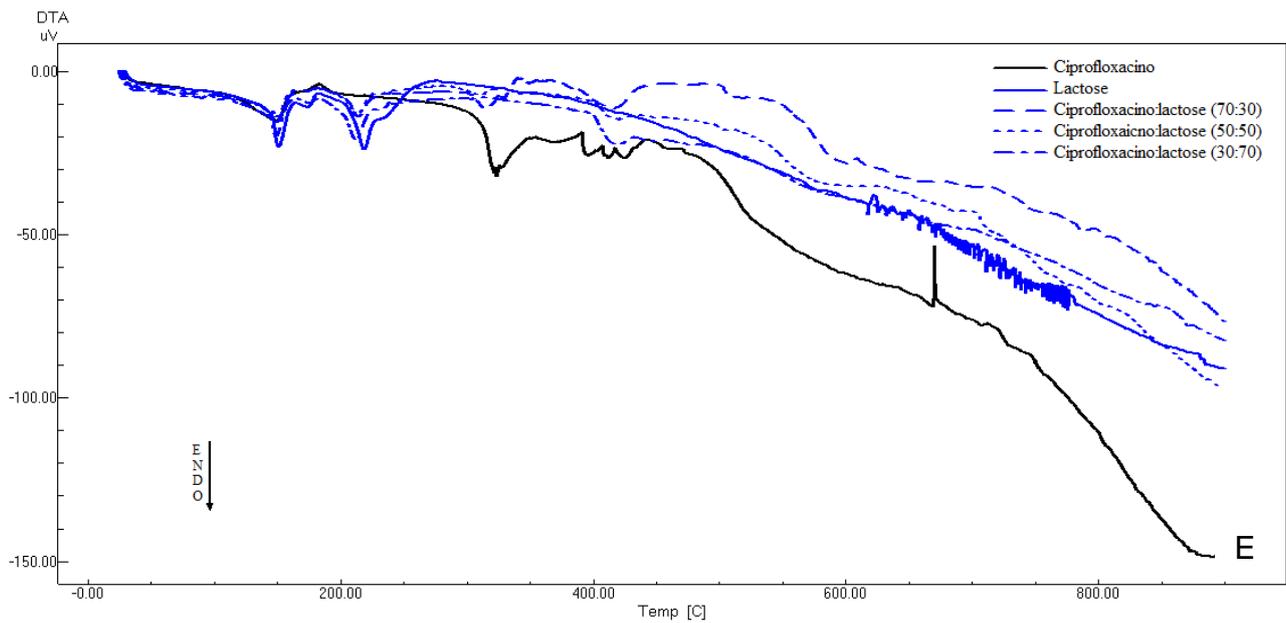
Excipiente	Etapas	Pico (°C)	Calor de reação (J/g)	Onset (°C)	Endset (°C)
Ciprofloxacino	1° pico	145,6 ± 0,6	-165,0 ± 3,9	120,1 ± 0,3	158,5 ± 0,4
	2° pico	178,4 ± 0,2	11,91 ± 1,4	168,8 ± 0,9	188,1 ± 0,7
	3° pico	318,2 ± 1,1	-187,5 ± 10,11	310,6 ± 2,0	323,1 ± 3,1
Amido	1° Pico	299,8 ± 14,3	-239,4 ± 11,5	268,4 ± 3,9	344,6 ± 2,9
Celulose microcristalina	1° pico	363,5 ± 0,3	245,1 ± 5,3	389,1 ± 0,5	389,1 ± 0,5
Croscarmelose sódica	1° pico	298,5 ± 0,7	224,5 ± 3,7	280,5 ± 1,5	319,3 ± 2,2
Estearato de magnésio	1° pico	112,1 ± 1,2	-23,8 ± 4,4	108,1 ± 0,8	120,1 ± 0,9
	2° pico	343,3 ± 2,9	-38,7 ± 3,8	334,5 ± 4,8	351,3 ± 2,3
Lactose	1° pico	150,7 ± 0,1	-109,2 ± 2,5	144,3 ± 0,2	159,1 ± 0,6
	2° pico	182,1 ± 0,3	29,9 ± 7,1	175,4 ± 0,4	193,8 ± 7,1
	3° pico	219,3 ± 0,7	-288,1 ± 4,4	210,8 ± 2,7	230,1 ± 1,4
PVP	1° pico	67,1 ± 3,4	-70,2 ± 16,4	38,4 ± 1,1	93,9 ± 1,5
	2° pico	413,0 ± 1,1	-47,3 ± 13,1	405,7 ± 5,1	415,4 ± 1,7
	3° pico	439,4 ± 5,9	-285,8 ± 75,0	417,9 ± 1,7	477,3 ± 4,2

Assim sendo, por meio da análise das curvas de DTA do IFA e das misturas binárias, foi possível constatar uma variação significativa nos pontos de fusão de todas as misturas binárias (Figura 9).

Figura 9. Curvas de DTA das misturas binárias do ciprofloxacino com os excipientes amido (A), celulose (B), croscarmelose (C), estearato de magnésio (D), lactose (E) e PVP (F).







Os formatos das curvas das misturas binárias mostraram que o processo de fusão ocorre em temperaturas inferiores quando comparado com o processo de fusão do fármaco isoladamente, o que pode indicar a presença de alguma interação física ou química, uma vez que misturados, os dois componentes da mistura binária apresentam um comportamento térmico diferente (Tabela 12).

Tabela 12. Temperaturas de fusão e entalpias correspondentes do cloridrato de ciprofloxacino e das misturas binárias

Componentes	Pico (°C)	ΔH (J.g⁻¹)
CIPRO	323,3 ± 2,0	-211,8 ± 9,9
CIPRO:Amido de milho (50:50)	262,2 ± 0,3	-48,6 ± 4,3
CIPRO:Amido de milho (70:30)	262,2 ± 0,2	-43,9 ± 7,5
CIPRO:Amido de milho (30:70)	262,4 ± 0,2	-61,3 ± 1,7
CIPRO:Celulose microcristalina (50:50)	305,5 ± 0,8	-40,3 ± 0,9
CIPRO:Celulose microcristalina (70:30)	312,8 ± 0,5	-47,9 ± 12,9
CIPRO:Celulose microcristalina (30:70)	300,0 ± 1,1	-27,8 ± 1,6
CIPRO:Croscarmelose sódica (50:50)	-*	-
CIPRO:Croscarmelose sódica (90:10)	315,4 ± 1,0	-166,7 ± 29,2
CIPRO:Croscarmelose sódica (70:30)	317,0 ± 9,1	-41,7 ± 34,0
CIPRO:estearato de magnésio (99:1)	306,1 ± 1,0	-34,3 ± 12,8
CIPRO:estearato de magnésio (97,5:2,5)	323,5 ± 1,5	-201,2 ± 7,8
CIPRO:estearato de magnésio (95:5)	319,6 ± 3,5	-197,8 ± 29,9
CIPRO:Lactose monohidratada (50:50)	308,7 ± 1,7	-16,4 ± 5,8
CIPRO:Lactose monohidratada (70:30)	313,2 ± 0,5	-46,7 ± 4,8
CIPRO:Lactose monohidratada (30:70)	-*	-
CIPRO:PVP (97,5:2,5)	318,6 ± 2,7	-183,7 ± 41,7
CIPRO:PVP (95:5)	319,6 ± 2,7	-196,7 ± 17,2
CIPRO:PVP (90:10)	323,7 ± 4,0	-199,4 ± 11,1

*Nessa misturas binárias ocorreu o desaparecimento do pico de fusão do fármaco.

Vale destacar o caso das misturas binárias com o excipiente amido de milho por apresentar maior variação do processo de fusão. Estas misturas são menos estáveis quando comparados com as demais.

Para quase todas as misturas binárias percebe-se uma redução do calor de reação do processo de fusão do CIPRO, exceto para as misturas binárias do PVP,

as misturas de estearato de magnésio, 97.5:2.5 e 95:5 e as misturas da croscarmelose 90:10 e 70:30.

É possível ainda afirmar que as misturas binárias contendo os excipientes PVP e estearato de magnésio 97.5:2.5 e 95:5 e as misturas da croscarmelose 90:10 apresentam um perfil térmico que se assemelha ao do fármaco, enquanto que com as demais misturas binárias ocorreu uma miscelânea de comportamento térmico entre perfil do fármaco e dos excipientes.

Foi possível observar que os excipientes afetam as propriedades térmicas da mistura binária, evidenciando formas menos estáveis termicamente do que a forma do fármaco de ciprofloxacino, uma vez que há alterações no ponto de fusão (deslocamento ou desaparecimento) mostrando a possibilidade de interação física ou química entre o fármaco e os excipientes estudados.

Deve-se destacar que a confirmação das possíveis interações físicas ou químicas devem ser obtidas por estudos complementares, utilizando-se das técnicas Espectroscopia Raman e/ou Difração de Raios-X.

5.2.2 Dados Termogravimétricos (TG)

Na tabela 11 foram sumarizadas as faixas de decomposição térmicas do IFA e dos excipientes estudados. Sendo encontrado que o amido de milho é termicamente estável até 309,2 °C. A celulose microcristalina 101 é termicamente estável até 336,6 °C, a croscarmelose sódica até a temperatura de 286,9 °C, o estearato de magnésio até 386,6, lactose monohidratada até 239,3 enquanto que, o PVP, 414,6 °C.

As curvas TG mostraram que, em todas as misturas binárias, o primeiro evento de perda de massa, não característico da decomposição do fármaco, estava associado com a perda de água de superfície presente tanto no fármaco como nos excipientes estudados (Figura 10).

Tabela 11. Resultados das curvas TG do cloridrato de ciprofloxacino e dos excipientes estudados.

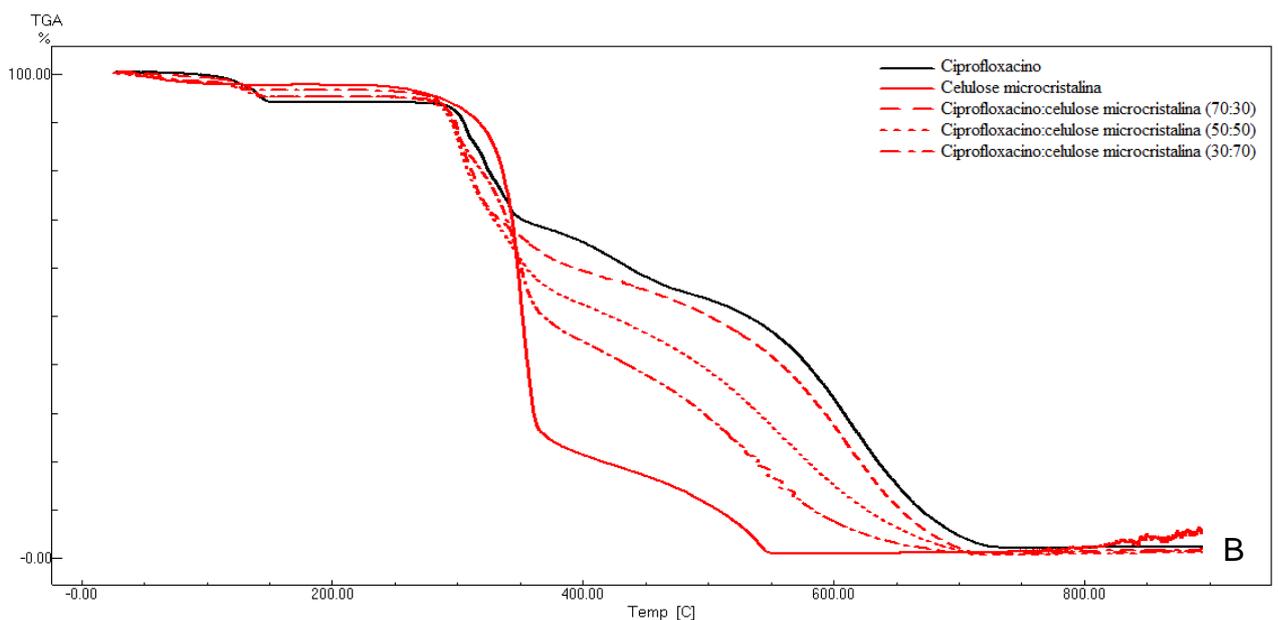
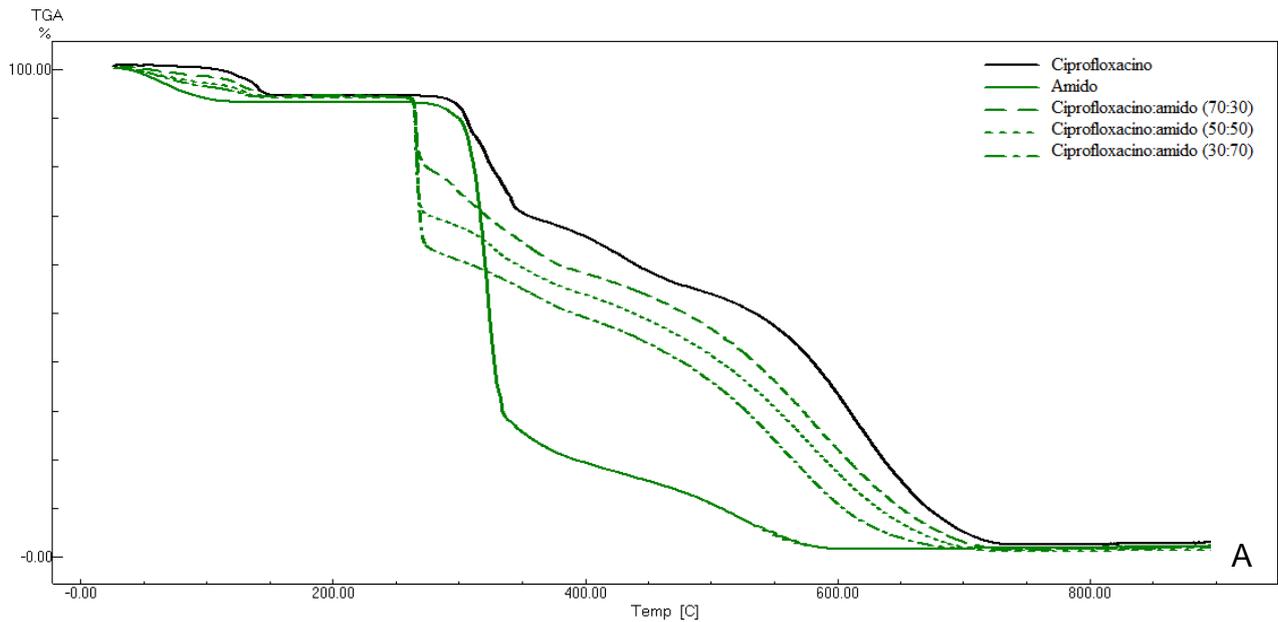
Amostra	Etapa	Onset (°C)	Endset (°C)	Perda de massa (%)
Ciprofloxacino	1° etapa	126,4 ± 1,7	146,2 ± 0,3	5,5 ± 0,1
	2° etapa	309,5 ± 1,3	344,2 ± 3,4	25,2 ± 1,5
	3° etapa	402,3 ± 1,1	450,7 ± 4,2	12,2 ± 0,4
	4° etapa	570,7 ± 4,2	676,6 ± 1,5	51,3 ± 2,0
Amido	1° etapa	47,5 ± 1,3	87,0 ± 4,6	7,7 ± 1,5
	2° etapa	309,2 ± 0,7	330,6 ± 0,8	68,2 ± 1,9
	3° etapa	531,5 ± 2,5	563,9 ± 1,5	18,3 ± 0,4
Celulose microcristalina 101	1° etapa	44,6 ± 3,0	60,5 ± 7,5	2,2 ± 0,5
	2° etapa	336,6 ± 0,6	359,5 ± 1,1	70,5 ± 1,4
	3° etapa	525,8 ± 2,4	543,1 ± 0,9	21,2 ± 0,2
Croscarmelose sódica	1° etapa	49,0 ± 6,9	87,1 ± 8,4	9,0 ± 1,6
	2° etapa	286,9 ± 0,7	311,3 ± 0,4	38,6 ± 0,8
	3° etapa	339,4 ± 8,0	457,9 ± 6,4	9,2 ± 0,1
	4° etapa	784,4 ± 6,2	797,5 ± 4,7	19,8 ± 0,8
Estearato de magnésio	1° etapa	63,1 ± 2,3	81,1 ± 1,5	5,3 ± 0,1
	2° etapa	386,6 ± 1,6	404,8 ± 0,8	83,3 ± 0,9
Lactose	1° etapa	149,4 ± 1,9	159,2 ± 0,7	4,5 ± 0,2
	2° etapa	239,3 ± 0,7	264,8 ± 1,1	15,5 ± 1,3
	3° etapa	299,3 ± 1,1	326,0 ± 1,0	45,0 ± 1,7
	4° etapa	516,1 ± 1,3	580,8 ± 3,6	24,5 ± 0,6
PVP	1° etapa	55,3 ± 5,0	76,5 ± 0,5	5,8 ± 0,8
	2° etapa	414,6 ± 1,1	457,0 ± 0,6	66,6 ± 0,5
	3° etapa	543,3 ± 4,2	645,5 ± 3,5	17,5 ± 0,0

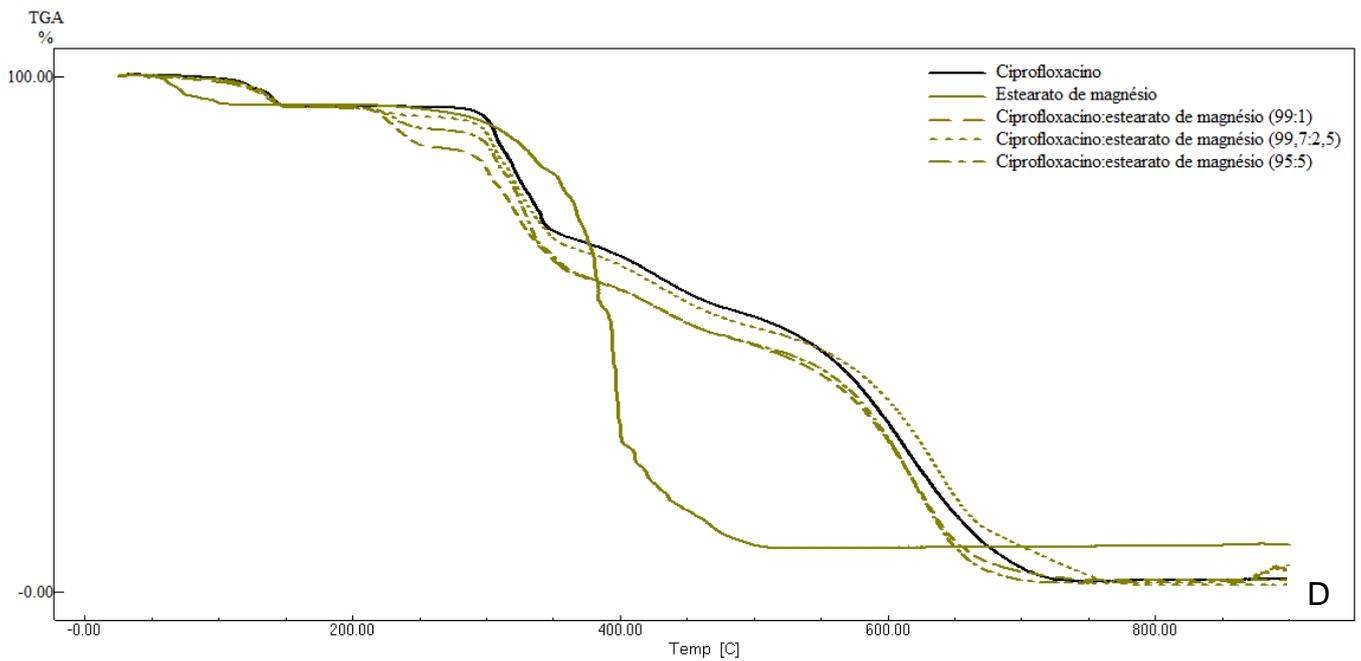
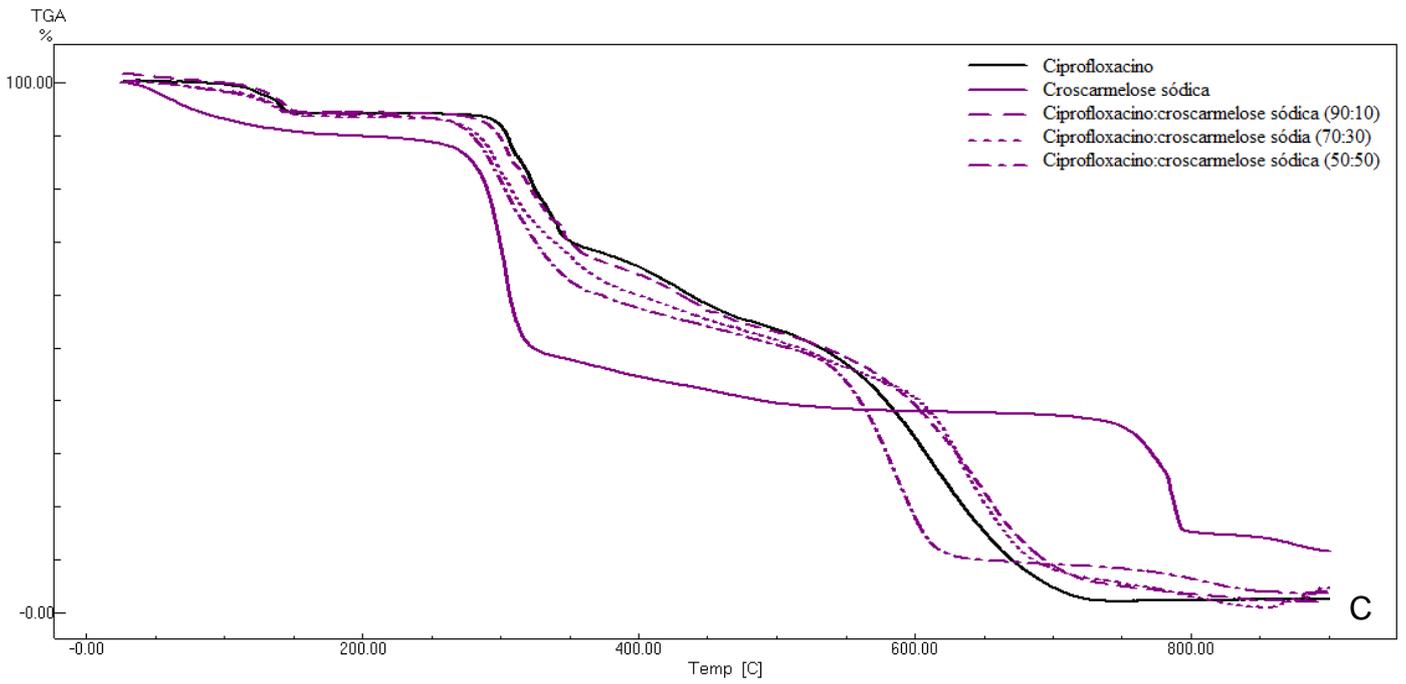
O estágio principal de decomposição térmica estava alterado tanto em nível da faixa de decomposição como em termos de percentual de massa perdida para todas as misturas binárias (Tabela 14). As curvas TG evidenciaram que todas as misturas binárias apresentaram o estágio principal de decomposição em temperaturas inferiores, exceto as misturas com excipiente PVP, e podem ser relacionados com os resultados de DTA.

Os estudos termogravimétricos do CIPRO e das misturas binárias com diferentes excipientes mostraram diferentes comportamentos térmicos em consideração ao número de estágios de perda de massa. Em sua maioria, as curvas

TG das misturas binárias apresentaram 4 estágios de decomposição, com exceção das misturas binárias com croscarmelose sódica nas proporções (1:1) e (7:3) que apresentaram 3 estágios de decomposição (Figura 11).

Figura 10. Curvas de TG das misturas binárias do cloridrato de ciprofloxacino com os excipientes amido (A), celulose (B), croscarmelose (C), estearato de magnésio (D), lactose (E) e PVP (F).





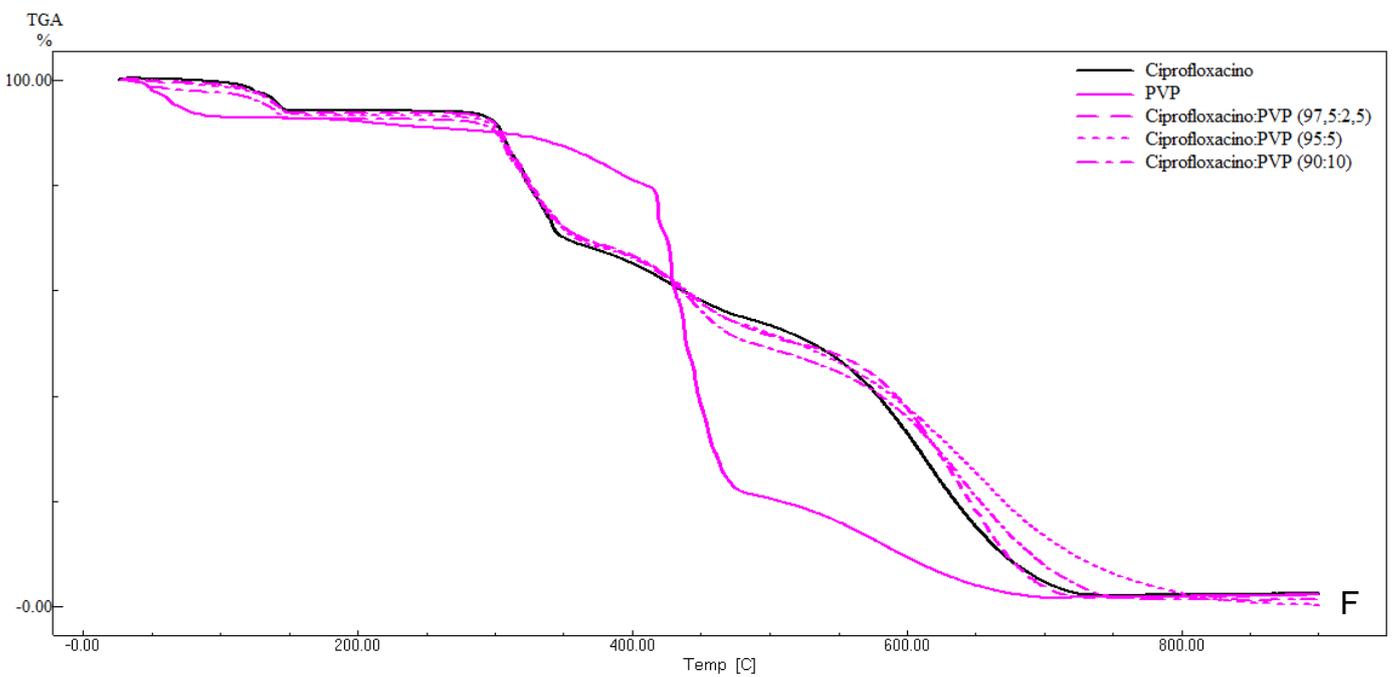
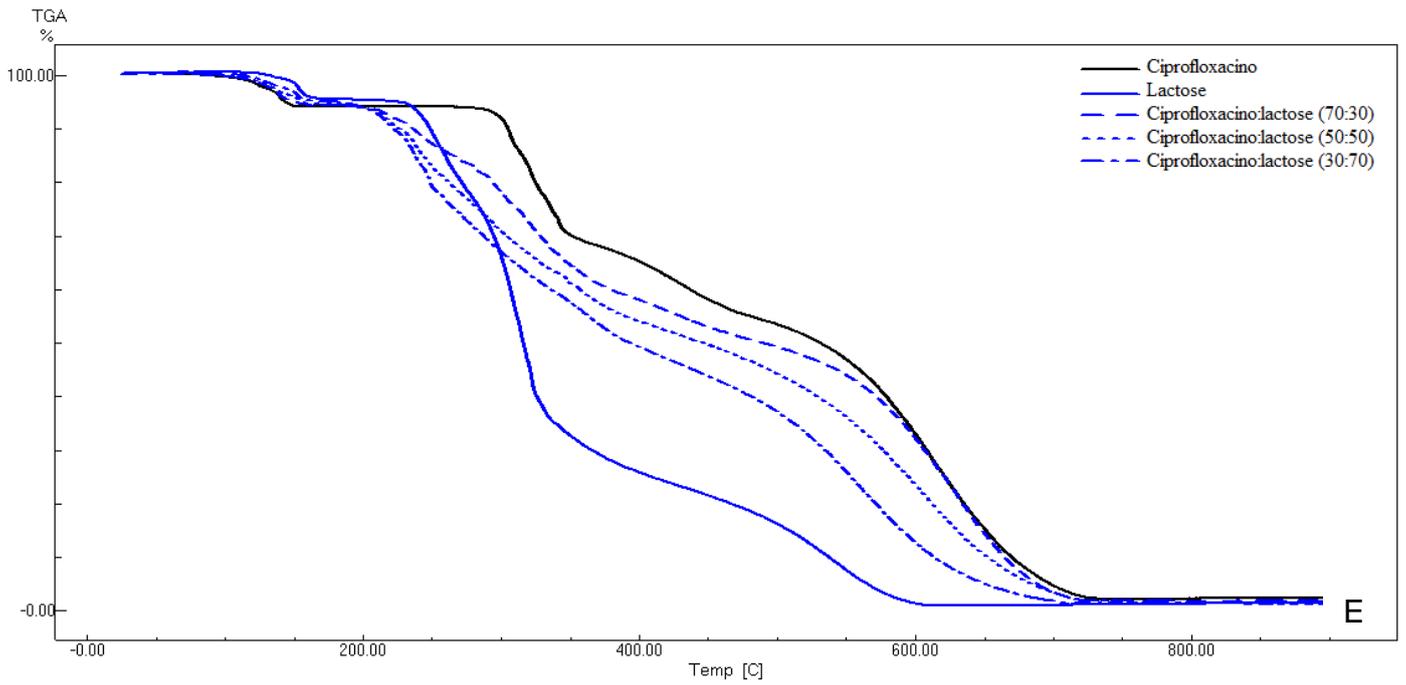


Tabela 14. Principal faixa de decomposição térmica do cloridrato de ciprofloxacino e das misturas binárias.

Componentes	Onset (°C)	Endset (°C)	Perda de massa (%)
Ciprofloxacino	309,5 ± 1,3	344,2 ± 3,4	25,2 ± 1,5
Ciprofloxacino:Amido de milho (50:50)	263,8 ± 0,6	267,4 ± 0,2	22,4 ± 1,1
Ciprofloxacino:Amido de milho (70:30)	263,9 ± 0,5	268,0 ± 0,4	14,8 ± 0,4
Ciprofloxacino:Amido de milho (30:70)	264,4 ± 0,5	268,5 ± 0,4	29,4 ± 2,7
Ciprofloxacino:Celulose microcristalina (50:50)	292,1 ± 1,2	311,9 ± 0,7	21,9 ± 0,9
Ciprofloxacino:Celulose microcristalina (70:30)	294,6 ± 0,5	317,0 ± 0,2	23,9 ± 0,3
Ciprofloxacino:Celulose microcristalina (30:70)	288,7 ± 0,3	302,5 ± 0,4	12,4 ± 0,4
Ciprofloxacino:Croscarmelose sódica (50:50)	283,2 ± 1,7	329,5 ± 2,9	31,4 ± 0,7
Ciprofloxacino:Croscarmelose sódica (90:10)	291,3 ± 4,9	332,8 ± 3,3	25,4 ± 1,1
Ciprofloxacino:Croscarmelose sódica (70:30)	283,7 ± 1,7	333,0 ± 4,7	31,7 ± 0,5
Ciprofloxacino:estearato de magnésio (99:1)	219,0 ± 1,8	245,8 ± 0,3	6,8 ± 0,9
Ciprofloxacino:estearato de magnésio (97,5:2,5)	213,6 ± 2,1	240,7 ± 1,2	1,6 ± 0,0
Ciprofloxacino:estearato de magnésio (95:5)	219,0 ± 3,5	241,3 ± 1,2	3,7 ± 0,1
Ciprofloxacino:Lactose monohidratada (50:50)	221,5 ± 1,0	245,7 ± 0,8	13,5 ± 0,6
Ciprofloxacino:Lactose monohidratada (70:30)	221,3 ± 0,5	246,8 ± 3,9	8,0 ± 1,2
Ciprofloxacino:Lactose monohidratada (30:70)	223,2 ± 1,3	247,8 ± 1,9	17,5 ± 1,1
Ciprofloxacino:PVP (97,5:2,5)	300,7 ± 0,5	331,4 ± 2,3	22,8 ± 1,0
Ciprofloxacino:PVP (95:5)	301,1 ± 0,8	330,2 ± 3,5	21,6 ± 0,7
Ciprofloxacino:PVP (90:10)	300,8 ± 2,0	332,8 ± 3,4	21,0 ± 1,3

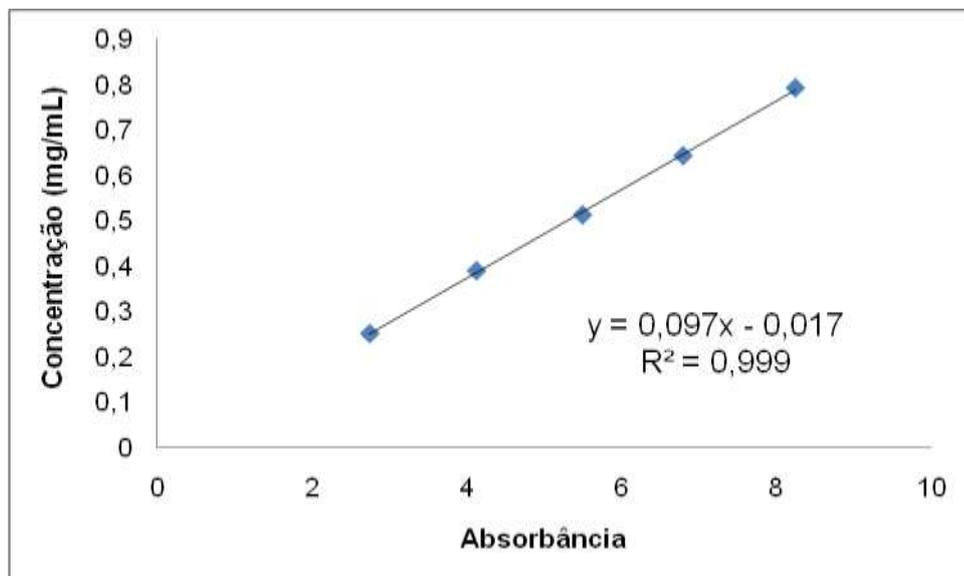
5.3. ESTUDO DE DISSOLUÇÃO

5.3.1. Curva de calibração

Inicialmente efetuou-se a etapa de validação do método por meio da construção de curva de calibração. Esta, segundo a RE N° 899/2003 da ANVISA, representa a relação entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do analito. Deve-se gerar uma curva de calibração para cada fármaco e corrida analítica, a qual será usada para calcular a concentração do fármaco nas amostras, utilizando-se a mesma matriz proposta para o estudo (BRASIL, 2003).

A curva analítica do estudo de dissolução foram construídas a partir de cinco concentrações que variaram de 50 a 150%, gerando gráficos e equações da reta para o meio de dissolução, por meio do estudo de regressão linear dos mínimos quadrados, esquematizado na figura 11.

Figura 11. Curva de calibração do cloridrato de ciprofloxacino no meio de dissolução.



Os dados da regressão linear da curva de calibração mostraram uma boa relação linear, apresentando coeficiente de correlação da curva analítica de 0,9995 para todos os meios. Conforme a RE N° 899/2003 da ANVISA, o coeficiente de

correlação linear deve ser igual ou superior a 0,99 (BRASIL, 2003). Isso nos leva a confirmar a adequada linearidade do método.

5.3.2. Dissolução dos comprimidos

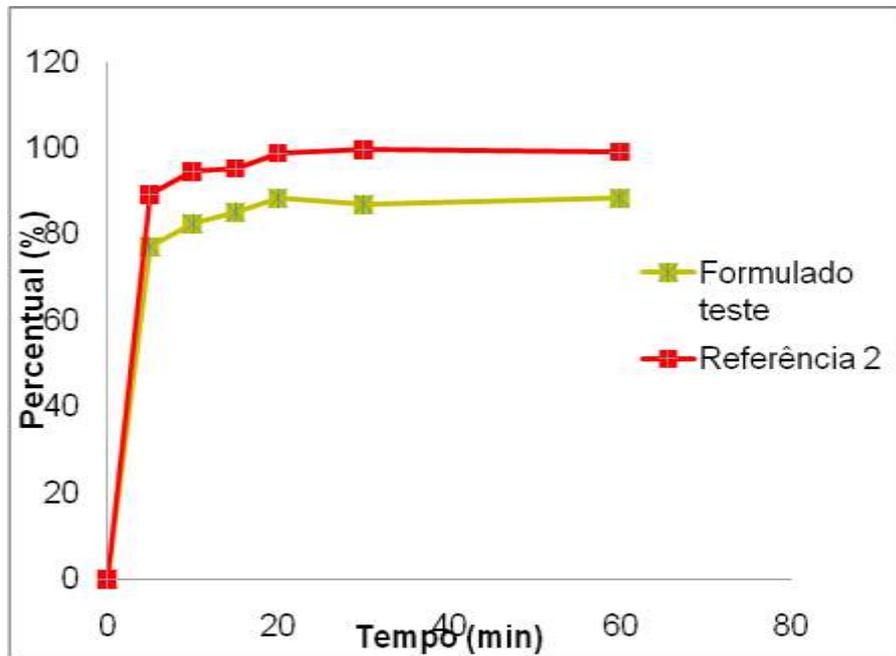
A comparação de perfis de dissolução é útil para avaliar a influência dos adjuvantes tecnológicos na etapa de desenvolvimento de produtos, visando o aumento de liberação, além de avaliar a estabilidade. O perfil de dissolução é obtido determinando-se a quantidade de fármaco dissolvido em amostras seriadas nos meios de dissolução, coletada em intervalos previamente estabelecidos. A partir dos dados obtidos, é construída uma curva de porcentagem de fármaco em função do tempo.

O perfil de dissolução dos comprimidos obtidos com a amostra C de CIPRO e o de referência comprado em mercado local estão dispostos na tabela 15 e na figura 12.

Tabela 15. Percentual de cloridrato de ciprofloxacino liberado em dissolução do comprimido.

	Tempo (min)					
	5	10	15	20	30	45
	% de fármaco liberado					
Referência	89,23 ± 0,09	94,56 ± 0,03	95,22 ± 0,09	98,79 ± 0,06	99,62 ± 0,07	99,06 ± 0,07
Formulado teste	77,03 ± 0,05	82,34 ± 0,08	85,15 ± 0,08	88,25 ± 0,07	86,77 ± 0,04	88,40 ± 0,03

Figura 12. Perfil de dissolução dos comprimidos de cloridrato de ciprofloxacino no meio de dissolução



Os valores de f_1 e f_2 do formulado não foram calculados devido ao que está disposto na RDC 31 de 2010, que postula: “Quando a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F_2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. O coeficiente de variação no ponto de 15 minutos que não pode exceder 10%.”

Então, podemos observar que o formulado atende aos dois requisitos da resolução mostrando uma curva rápida de liberação do fármaco (Figura 13) e um coeficiente de variação no ponto 15 abaixo de 10% (Tabela 11).

Conclusões

6. CONCLUSÕES

A utilização de técnicas termoanalíticas na obtenção de resultados com rapidez e simplicidade reforça a importância cada vez crescente da análise térmica no controle de qualidade de fármacos e nos estudos de pré-formulação.

Os dados calorimétricos obtidos por calorimetria exploratória diferencial evidenciaram que as amostras do fármaco apresentaram características térmicas semelhantes.

As curvas DTA e TG dinâmica do fármaco de ciprofloxacino nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min⁻¹ mostram diferenças das faixas de temperaturas termodecomposição para as 3 amostras do fármaco.

A determinação dos parâmetros cinéticos de Ozawa das três amostras do cloridrato de ciprofloxacino considerando a mesma fração decomposta ($\alpha = 0,1 - 0,9$) apresentou uma cinética de ordem zero com pequena variação na energia de ativação e no fator de frequência.

As constantes cinéticas de termodecomposição da amostra A fármaco de ciprofloxacino que foram determinadas utilizando o modelo Arrhenius e apresentaram variações em relação às diferentes frações decompostas.

Os dados de DTA e TG dinâmica mostraram que as misturas binárias contendo fármaco-PVP, fármaco-estearato de magnésio e fármaco-croscarmelose apresentaram uma maior estabilidade em relação às demais misturas.

Os estudos de dissolução mostraram perfis de dissolução semelhante para o formulado teste frente ao de referência.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. ABDOU, H. M. Dissolution. In: **Remington: the science and practice of pharmacy**. 19. ed. Easton: Mack Publishin Company, 1995. v.1, p. 593-604.
2. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Insumos farmacêuticos. **Rev. Saúde Pública [online]**. 2006, vol.40, n.2, p. 359-360.
3. ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 8 ed, , 2007, p. 111 e 117-119.
4. ALVES, R.; REIS, T.V.daS.; SILVA, L.C. C.da; STORPÍRTIS, S.; MERCURI, L.P.; MATOS, J. do R. Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2010, vol. 46, n. 2, abr./jun.
5. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMA (AHFS). **Pharmacist's Drug Handbook**. Bethesda: AHFS, 2001, p. 292-295.
6. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. & ALLEN, J. L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. São Paulo: Premier, 2007.568p.
7. AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2005.
8. BALLESTEROS, O.; TORO, I.; SANZ-NEBOT, V.; NAVALÓN, A.; VÍLCHEZ, J. L.; BARBOS, J. Determination of fluoroquinolones in human urine by liquid chromatography coupled to pneumatically assisted electrospray ionization mass spectrometry, **Journal of Chromatography B**, 2003, v. 798, p. 137–144.
9. BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**. v. 41, n. 3, jul./set., 2005.
10. BERMUDEZ, J. Generic Drugs: An Alternative for the Brazilian Market. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, 1994, vol. 10, n 3, p. 368-378, Jul/Sep.,.
11. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n.º 899, de 29 de maio de 2003. *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. Brasília: 2003.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC n. 31, de 11 de agosto de 2010. *Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo*. Brasília: 2010
13. BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. **Drugs in pregnancy and lactation**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkin, 2002, 6th ed, p. 267-272.
14. BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. British pharmacopoeia 2009. London: The Stationery Office, 2009. v. 1-2, p. 1381-1385. CD-ROM.
15. BROWN, C. K. et al. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharmaceutical Technology**, 2004, v. 25, p. 56-62.
16. CAÇO, A.I.; VARANDA, F.; MELO, M.J.P.de; DIAS, A.M.A.; DOHRN, R.; MARRUCHO, I.M. Solubility of Antibiotics in Different Solvents. Part II. Non-Hydrochloride Forms of Tetracycline and Ciprofloxacin. **Ind. Eng. Chem. Res.**, 2008, vol. 47, p. 8083–8089
17. CHAMBERS, H. F. Princípios gerais de terapia antimicrobiana. In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 983-997.
18. CHENG, S. Z.D.; LI, C. Y.; CALHOUN, B. H.; ZHU L., ZHOU, W. W.; Thermal analysis: the next two decades, **Thermochim Acta.**, 2000, 355, 59–68.
19. CLAS, S. D.; DALTON, C. R.; HANCOCK, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, 1999, v. 2, n. 8, p. 311-320.
20. COSTA, I.C. **Estudo de Pré-formulação com o composto polifênolico quercetina**. Porto Alegre: UFRGS, 2005.
21. DILLEN, K.; VANDERVOORT, J.; MOOTER, G. V. den; VERHEYDEN, L.; LUDWIGA, A. Factorial design, physicochemical characterisation and activity of ciprofloxacin-PLGA nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 275, 2004, p. 171–187.
22. **DRUG FACTS AND COMPARISONS**: Pocket version 2009 edition. Wolters Kluwer Health. St. Louis: Facts and Comparisons, 2009, p. 962-972.
23. ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA. NÚCLEO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. **Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002**. Rio de Janeiro: ENSP, 2002.

24. FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV. Parte II, fascículo 3. 4ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2001.
25. FARMACOPEIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
26. FELIX, F. S.; SILVA, L. C. C. da; ANGNES, L.; MATOS, J. R. Thermal behavior study and decomposition kinetics of salbutamol under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2009, v. 95, n. 3, p. 877–88.
27. FIESE, E. F.; HAGEN, T. A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 1, p. 295-339.
28. FORD, J. L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical Thermal Analysis: Techniques and Applications**. Ellis Horwood, Chichester, UK, 1989. p. 238-247.
29. GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals – Part 1. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, 1998, v. 1, n. 5, p. 191-199.
30. GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 983 e 1006-1009.
31. HATAKEYAMA, T. & QUINN, F. X. **Thermal Analysis: fundamentals and applications to polymer science**. New York: John Wiley & Sons, 1997.
32. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. de A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, 15 ed, p. 18.33-18.34.
33. KYRIACOS, S. B.; BOUKARIM, C.; SAFI, W.; MROUEH, M.; MAROUN, A. B.; EL-KHOURY, G.; SHEHAYEB, R. In Vitro Testing of Ciprofloxacin Formulations and Preliminary Study on BCS Biowaiver. **Journal of Food and Drug Analysis**, 2009, v. 17, n. 2, p. 78-8.
34. LACHMAN, L.; HANNA, S. A.; LIN, K. Controle e garantia de qualidade. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 2, p. 525-526 e 1357-1439.
35. LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 2, p. 525-526 e 1357-1439.

36. LINDENBERG, M.; KOPP, ; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, 2004, v. 58, p.
37. LIU, Y.; WANG, J. YIN, Q. The crystal habit of ciprofloxacin hydrochloride monohydrate crystal. **Journal of Crystal Growth**, 2005, v. 276, p. 237–242.
38. LOBATO, D. **Controle da qualidade e controle da produção de medicamentos.** Disponível em <http://www.comvisa.bvs.br/tiki-read_article.php?articleId=111> Acesso em: 10 out 2009.
39. MACEDO, A. M. **Estudos de Correlação de Parâmetros Térmicos e de Dissolução do Paracetamol na Caracterização Tecnológica de Desintegrantes.** 2008. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
40. MACÊDO, R. O. NASCIMENTO, T. G. do. Quality control of thiabendazole pre-formulation and tablets by TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochimica Acta**, 2002, v. 392–393, p. 85–92.
41. MAMEDE, L.C.; CAETANO, B.L.; ROCHA, L.A.; FERREIRA, E.M.; CESTARI, A.; KFURI, C.R.; CIUFFI, K.J.1.; CALEFI, P.S.; MELLO, C.; CUNHA, W.R.; NASSAR, E.J. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, 2006, vol. 27, n. 2, p.151-155.
42. MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; ARAUJO, G.L.B. Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamento: análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. (Eds.). **Biofarmacotécnica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.32-65.
43. MAURER, N.; WONG, K. F.; HOPE, M. J.; CULLIS, P. R. Anomalous solubility behavior of the antibiotic ciprofloxacin encapsulated in liposomes: a ¹H-NMR study. **Biochim Biophys Acta. Biochimica et Biophysica Acta**, 1998, 1374, 9–20.
44. MEDEIROS, A. C. D. **Dissertação de mestrado.** Laboratório de Tecnologia Farmacêutica. João Pessoa: UFPB, 2001.
45. MEDEIROS, A. C. D.; CORREIA, L. P.; SIMÕES, M. O. da S.; MACÊDO, R. O. Technological quality determination of pharmaceutical disintegrant by dsc cooling

- and dsc photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2007, v. 88, n. 2, p. 311–315.
46. MEDHAM, J.; DENNEY, R. C.; BARNES, J. D.; THOMAS, M. **Análise Química Quantitativa**. 6 ed, Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora SA, 2002, p. 265–276.
47. OLIVEIRA, M.A.de; YOSHIDA, M.I.; GOMES, E.C.deL.; MUSSEL, W.da N.; VIANNA-SOARES, C.D.; PIANETTI, G.A. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, 2010, vol. 33, nº. 8, 1653-1657.
48. OLIVEIRA, M.A.de; YOSHIDA, M.I.; LIMA GOMES, E.C.de. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Quím. Nova [online]**. 2011, vol.34, n.7, pp. 1224-1230.
49. PETRI JR, W. A. Sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário. In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 1006-1009.
50. PITA, N.O.G.; PRATES, E.deC.; FERRAZ, H.G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2004, vol. 40, n. 3, jul./set.
51. PORTA, V., YAMAMICHI, E., STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica in vitro de cápsulas de fluconazol. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, 2002, v.38, n.3, p.333-343.
52. PROCÓPIO, J. V. V.; SOUZA, V. G. de; COSTA, R. A. da; CORREIA, I. p.; SOUZA, F. s. DE; MACÊDO, R. O. Application of thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS in the qualification of sinvastatin pharmaceutical raw material. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2011, v. 106, p. 665–670.
53. PYRAMIDES, G; ROBINSON, J. W.; ZITO, S. W. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, 1995, v. 13, n. 2, p. 103-110.
54. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, 6 ed, p. 339, 394, 654 e 672-674.
55. RODANTE, F.; VECCHIO, S.; CATALANI, G.; TOMASSETTI, M. Compatibility between active components of a commercial drug. **Fármaco**, 2002, v. 57, p. 833-843.

56. RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. F. M. SILVA, M. A.; MATOS, J. R. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT). **Acta Farmaceutica Bonaerense**. 2005, v. 24, n. 3, p. 383-387.
57. ROSA, T. C. C. da. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos**, 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio de Janeiro - Faculdade de Farmácia.
58. SCHNITZLER, E. Caracterização de fármacos por análise térmica. **Extrac and Soil Sciences, Agrarian Sciences and Engineering**, 2002, ed 8, p. 91-100.
59. SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, JEN-PIE, In Vitro Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f2. **Pharmaceutical Research**, 1998, v.15, n. 6.
60. SILVA, E. C.; PAOLA, M. V. R. V.; MATOS, J. R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, 2007, v. 43, n. 3, p. 347-356.
61. SILVA, R. M. F. da; MEDEIROS, F. P. M. de; NASCIMENTO, T. G.; MACÊDO, R. O.; NETO, P. J. R. Thermal characterization of indinavir sulfate using TG, DSC and DSC-photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2009, v. 95, n. 3, p. 965-968.
62. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J. & NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2002, p. 704-712.
63. SOARES-SOBRINHO, J.L.; SOARES, M.FdeL.R.; LOPES, P.Q.; CORREIA, L.P.; SOUZA, F.S.de; MACÊDO, R.O.; ROLIM-NETO, P.J. A Preformulation Study of a New Medicine for Chagas Disease Treatment: Physicochemical Characterization, Thermal Stability, and Compatibility of Benznidazole. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, 2010, vol. 11, nº. 3, pg 1391-1396.
64. SOUZA, F. S.; MACÊDO, R. O.; VERAS, J. W. E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the Photovisual system. **Thermochimica Acta**, 2002, v. 392, p. 99-106.
65. SOUZA, F.S.de. **Estudos térmicos e de dissolução de medicamentos hipoglicemiantes e cimetidina**. Dissertação (mestrado) – UFPB/CCS/DCF/LTF João Pessoa, 2001.

66. TUREL, I.; BUKOVEC, P. Comparison of the thermal stability of ciprofloxacin and its compounds. **Thermochemica Acta**, 1996, v. 287, p.311-318.
67. VECCHIO, S.; RODANTE, F.; TOMASSETTI, M. Thermal stability of disodium and calcium phosphomycin and the effects of the excipients evaluated by thermal analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 2001, v. 24, p. 1111-1123.