



ESTADUAL DA PARAÍBA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA

ESTUDO TERMOANALÍTICO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE
ESTABILIDADE ENTRE ÁCIDO LIPÓICO E ADJUVANTES TECNOLÓGICOS

CAMPINA GRANDE
2014

PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA

ESTUDO TERMOANALÍTICO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE ENTRE ÁCIDO LIPÓICO E ADJUVANTES TECNOLÓGICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas PPGCF/CCBS/UEPB da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões

CAMPINA GRANDE
2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S586e Silva, Paulo César Dantas da.
Estudo termoanalítico de compatibilidade fármaco-excipiente e de estabilidade entre ácido lipóico e adjuvantes tecnológicos [manuscrito] / Paulo César Dantas Da Silva. - 2014.
137 p. : il. color.

Digitado.
Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.
"Orientação: Profa. Ma. Mônica Oliveira da Silva Simões, Departamento de Farmácia".

1. Ácido Lipóico. 2. Estudo de compatibilidade 3. Forma farmacêutica sólida. 4. Caracterização no estado sólido. I.
Título. 21. ed. CDD 615.1

PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA

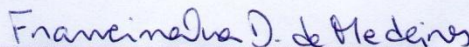
ESTUDO TERMOANALÍTICO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE ENTRE ÁCIDO LIPÓICO E ADJUVANTES TECNOLÓGICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas PPgCF/CCBS/UEPB da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

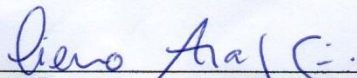
Aprovada em: 10/03/2014.



Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões / UEPB/DF
Orientadora



Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros / UEPB
Examinadora Interna



Prof. Dr. Cícero Flavio Soares Aragão / UFRN/DF
Examinador Externo

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais,
Jose e Eliete,
Pelo esforço empenhado para conceder a
educação dos filhos.
À minha vó,
Tedu
Meu exemplo de Vida,
E às minhas irmãs,
Kelly, Luana e Elenice
Pela dedicação, companheirismo e amizade.
DEDICO.*

AGRADECIMENTOS

- Agradeço em Especial, a Deus por ter me dado sabedoria e coragem para enfrentar todos os projetos da minha vida, entendendo que para Ele e por meio Dele são todas as coisas, pois Ele é o princípio, o meio e o fim.
- À minha família, suporte maior em momentos tumultuosos. Em especial à minha mãe, pelo seu amor, paciência e dedicação, pois sempre soube exatamente o que ofertar e quando era preciso.
- Quem não vive sem loucura não é tão sábio quanto pensa... Essa é para vocês: Kelly, Elenice e Luana
- À Universidade Estadual da Paraíba pela oferta de um mestrado em Ciências Farmacêuticas
- À Chefe do Departamento de Farmácia/UEPB, Profa. Alessandra Teixeira, À Coordenadora dos Laboratórios CertBio, Profa. Rose e a Supervisora do Laboratório de Ensaio Cromatográficos Profa. Sayonara, pela paciência, apoio e incentivo.
- À minha colega, parceira de trabalho, Lidiane Correia, pelos ensinamentos na vã filosofia da Análise Térmica
- Aos mestrandos e IC's que fazem uso do Laboratório de Cromatografia...
- À minha orientadora, Profa. Mônica Simões (Ela adora nomes compostos), por sua orientação, amizade e dedicação na elaboração deste trabalho.
- À Profa Ana Cláudia pelo apoio, sugestões e esclarecimentos dispensados para a realização deste trabalho.
- À Professora, DOUTORA, Alyne Portela, pela amizade, orientações e parceria de longas datas...
- Aos parceiros do LABDEM: Felipe (Ex-LABDEM), Thiago & Elaine (Ex-LABDEM), Cleildo, Monik, Deyse & Fernando (Ex's-LABDEM). À galera do LQAQ, pela paciência e companheirismo, mostrando-se sempre solícitos e disponíveis.
- Existem aqueles mestres que seus ensinamentos são eternizados, À Profa, DOUTORA, Ana Flávia Oliveira Santos, pela amizade, pelas reflexões críticas, pelos papos filosóficos.
- Aos meus amigos. Os de FACEBOOK e WHATSAPPS, mas principalmente aos da Vida Real, pelo apoio e momentos de alegria, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.
- Aos mestres que transmitiram conhecimentos que me ajudam a crescer profissionalmente.

*Continue a NADAR... Continue a NADAR...
(Doris, Procurando NEMO)*

“Construí amigos, enfrentei derrotas,
venci obstáculos, batí na porta da vida
e disse-lhe: Não tenho medo de vivê-la!”
(Augusto Cury)

RESUMO

O ácido lipóico (AL) é um antioxidante de ocorrência endógena e exógena que atua como um cofator essencial em complexos multienzimáticos como: α -cetoglutarato desidrogenase, piruvato desidrogenase, complexo α -cetoácido desidrogenase e o complexo glicina descarboxilase. Quatro propriedades terapêuticas desta molécula já foram bastante estudadas: capacidade de quelar íons metálicos como: Cd^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} , reter espécies reativas ao oxigênio (ERO), regenerar antioxidantes endógenos, como a glutatona, além da participação no reparo de outros sistemas antioxidantes. A literatura relata que o AL apresentou resultados promissores, tanto em ensaios pré-clínicos como clínicos para o tratamento de patologias como arteriosclerose, intoxicação por metais pesados, diabetes, doenças neurodegenerativas dentre outras. Assim, com base no potencial terapêutico, o nosso objetivo foi realizar uma caracterização físico-química e desenvolver um estudo de compatibilidade fármaco-excipientes, visando ao desenvolvimento racional de um produto farmacêutico. Foi avaliado o comportamento térmico do ácido lipóico, através de métodos térmicos e não-térmicos. Inicialmente, foi realizado um estudo de caracterização das propriedades físico-química de lotes comerciais da matéria-prima, através de diversas técnicas analíticas como análise térmica, microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-x (DRX). Um estudo de pré-formulação foi realizado para avaliar a compatibilidade do ácido lipóico com excipientes farmacêuticos e, posteriormente, o fármaco foi utilizado em uma formulação protótipo para uma forma farmacêutica sólida. Com base nos resultados obtidos, foi possível caracterizar o AL como um sólido de cristais de tamanhos e formas desiguais, de baixo ponto de fusão. Já o estudo de compatibilidade mostrou que o AL foi incompatível com os seguintes excipientes: lactose, estearato de magnésio e polivinilpirrolidona (PVP-K30). No entanto, com lactose, amido, celulose, dióxido de silício coloidal e talco foi elaborada uma formulação e em seguida avaliada a sua estabilidade e comparada a do fármaco por métodos cinéticos isotérmicos. Os resultados do estudo de estabilidade foram bastante promissores, de forma que a formulação desenvolvida preservou as características físico-químicas e aumentou a estabilidade do AL. Considerando os resultados obtidos, pode-se concluir que o conhecimento das propriedades físico-químicas de fármacos em diferentes lotes comerciais nos permite a utilização racional do ativo durante o desenvolvimento de novos produtos, de modo a garantir uma nova formulação com os parâmetros de controle de qualidade e estabilidade bem definidos e assim, complementar terapias medicamentosas para as diversas patologias.

PALAVRAS-CHAVE: Caracterização no Estado Sólido. Estudo de Compatibilidade. Forma Farmacêutica Sólida. Antioxidante. Ácido Lipóico

ABSTRACT

Lipoic acid (LA) is an endogenous and exogenous-occurring antioxidant that acts as an essential cofactor in four multienzymatic complexes: α -ketoglutarate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, α -ketoacid dehydrogenase and the glycine decarboxylase complex. Four therapeutic properties of this molecule have been widely studied: the ability to chelate metal ions such as Cd^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} and Zn^{2+} , retain reactive oxygen species (ROS), regenerate endogenous antioxidants such as glutathione, besides participation in the repair of other antioxidant systems. The literature reports that LA showed promising results both in preclinical and clinical trials for the treatment of diseases such as arteriosclerosis, heavy metal poisoning, diabetes, among other neurodegenerative diseases. Thus, based on the therapeutic potential, our aim was to perform a physicochemical characterization and develop a study of drug-excipient compatibility, aiming at the rational development of a pharmaceutical product. The thermal behavior of lipoic acid was evaluated by differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (TG), and its characterization was performed by scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD) and FTIR spectroscopy. Initially a characterization study of physico-chemical properties of commercial batches of raw material was performed with various analytical techniques such as thermal analysis, scanning electron microscopy, FTIR spectroscopy and X-ray diffraction. A pre-formulation study was conducted to evaluate the compatibility of lipoic acid with pharmaceutical excipients, and a prototype formulation for a solid dosage form of lipoic acid has been proposed. Based on the results obtained, it was possible to characterize LA as a crystalline solid with uneven shapes and sizes and low melting point. The compatibility study showed that LA is incompatible with the following excipients: lactose, magnesium stearate and polyvinyl pyrrolidone (PVP-K30). A formulation with compatible excipients was prepared and then its stability was evaluated and compared to the drug by isothermal kinetic methods. The results of the stability study were quite promising, in which the developed formulation preserved the physico-chemical characteristics and increased the stability of LA. Considering these results, we can conclude that the knowledge of the physico-chemical properties of lipoic acid in different commercial batches allow the rational use of this drug during the development of new products, in order to ensure a new formulation with the quality control and stability parameters well-defined, and thus complement drug therapies for various diseases for which is indicated.

KEYWORDS: Solid-State Characterization. Compatibility Study. Dosage Forms. Antioxidant. Lipoic Acid

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DIFERENTES LOTES COMERCIAIS DO ÁCIDO LIPÓICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE, TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO

TABELA 1 – Propriedades de fluidez e compressibilidade do AL..... 56

TABELA 2 – Dados Termoanalíticos das Curvas TG/DTG e DSC..... 62

TABELA 3 – Principais bandas identificadas no espectro de FTIR do AL... 64

CAPITULO 02 - ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE ENTRE O ÁCIDO LIPÓICO E EXCIPIENTES UTILIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

TABELA 1 – Caracterização dos Excipientes Farmacêuticos utilizados no Estudo, por análise térmica obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de Nitrogênio (Fluxo= 50mL/min)..... 81

TABELA 2 – Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o AL e excipientes selecionados..... 92

TABELA 3 – Componentes da Formulação proposta..... 106

TABELA 4 – Parâmetros Cinéticos e Termodinâmicos do AL e da Formulação..... 107

LISTA DE FIGURAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA - ÁCIDO LIPÓICO: INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO E OUTRAS CONSIDERAÇÕES INERENTES PARA DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Figura 1 - Formação intracelular de Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio	27
Figura 2–Estrutura do R-(+)- α -Ácido Lipóico	27
Figura 3 - Enantiômeros do Ácido Lipóico adaptado de Shayet al. (2009)	29
Figura 4 - O esquema baseia-se no modelo proposto para a síntese por via endógena realizado pela <i>E. coli</i>	30
Figura 5 – Esquema da Síntese do Ácido Lipóico.....	30
Figura 6–Grupos Tio/Dissulfeto que atuam na manutenção do estado celular redox	31
Figura 7 – Estrutura química do ácido lipóico e do ácido dihidrolipóico	32
Figura 8– Perfil farmacocinético da administração de RLA	33
Figura 9 - Tipos de DSC	36
Figura 10 – Curva típica de DSC.....	38
Figura 11 -Curva típica de TG.....	40
Figura 12– Gráfico de Arrhenius para o cálculo dos parâmetros	47

CAPÍTULO 1 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DIFERENTES LOTES COMERCIAIS DO ÁCIDO LIPÓICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE, TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO

Figura 01 - Estrutura do R-(+)- α -Ácido Lipóico	51
Figura 02 - Fotomicrografias da superfície de partículas das amostras de AL1 e AL2.	58
Figura 03 – Difractogramas de lotes comerciais de AL	59
Figura 04 - Perfil Térmico dos Lotes Comerciais de AL.....	61
Figura 05 - Espectros na região do infravermelho (4000 cm^{-1} - 400 cm^{-1}) para AL.	63

CAPÍTULO 2 - ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE ENTRE O ÁCIDO LIPÓICO E EXCIPIENTES UTILIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Figura 01 – Estrutura do R-(+)- α -Ácido Lipóico	74
Figura 02 – Delineamento do Estudo de Préformulação	76
Figura 03 – Caracterização físico-química do lote comercial de AL	81

Figura 04 – Curvas DSC e TG/DTG da lactose, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹).....	84
Figura 05 –Curvas DSC e TG/DTG do amido de milho, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹).....	85
Figura 06 –Curvas DSC e TG/DTG da celulose microcristalina, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	87
Figura 07 – Curvas DSC e TG/DTG da estearato de magnésio, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	88
Figura 08 –Curvas DSC e TG/DTG do talco, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio.... (50 mL.min ⁻¹).....	89
Figura 09 –Curvas DSC e TG/DTG da dióxido de silício coloidal, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	90
Figura 10 –Curvas DSC e TG/DTG do PVP K30, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹).....	91
Figura 11 –Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:LAC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	93
Figura 12 -Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:AMD, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	94
Figura 13 – Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:TAC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	95
Figura 14 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:CMC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	96
Figura 15 -Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:EM, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	98
Figura 16 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:AERO, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	99
Figura 17 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:PVP K30, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	100
Figura 18–Espectros na região do infravermelho para o AL, LAC e da respectiva mistura binária.....	101
Figura 19 - Espectros na região do infravermelho para o AL, EM e da respectiva mistura binária.....	102
Figura 20 - Espectros na região do infravermelho para o AL, PVP e da respectiva mistura binária.....	102

Figura 21 -Fotomicrografias que apresentaram das misturas que apresentaram interação.....	104
.....	
Figura 22–Difratogramas do AL e da Mistura Binária	106
Figura 23 – Curvas Isotérmicas da massa em função da temperatura	108
Figura 24–Determinação das Ordens de Reação	110

LISTA DE SIGLAS

ADHL	Ácido Dihidrolipóico
AL	Ácido Lipóico
DRX	Difração de Raios X
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
DTG	Derivada da Termogravimetria
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
FTIR	Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
JCPD	Journal Center Powder Diffraction
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MEV-EDS	Microscopia Eletrônica de Varredura/Espectroscopia de Energia Dispersiva
NO	Óxido Nítrico
SAG	Síntese de Ácido Graxo
TG	Termogravimetria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVO GERAL.....	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23

FUNDAMENTAÇÃO TÉORICA - ÁCIDO LIPÓICO: INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO E OUTRAS CONSIDERAÇÕES INERENTES PARA DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

1	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)	25
1.1	ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROS).....	26
2	ÁCIDO LIPÓICO	27
2.1	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.....	28
2.2	SÍNTESE E RELAÇÃO ESTRUTURA/ATIVIDADE.....	29
2.3	FARMACOLOGIA DO ÁCIDO LIPÓICO.....	31
3	ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO	33
3.1	COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO-EXCIPIENTE NO ESTADO SÓLIDO..	34
3.2	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO.....	35
3.2.1	MÉTODOS TÉRMICOS.....	35
3.2.2	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	41
3.2.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	42
3.2.4	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	43
4	ESTABILIDADE DE FARMACOS E MEDICAMENTOS	43
4.1	EQUAÇÕES CINÉTICAS DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA.....	44
4.2	MÉTODOS CINÉTICOS DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA.....	45
4.2.1	MÉTODO ISOTÉRMICO.....	45

CAPÍTULO 1 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DIFERENTES LOTES COMERCIAIS DO ÁCIDO LIPÓICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE, TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO

1	INTRODUÇÃO	50
2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	51
2.1	MATERIAL.....	52
2.2	MÉTODOS.....	52
2.2.1	AVALIAÇÃO MICROMERÍTICAS.....	52

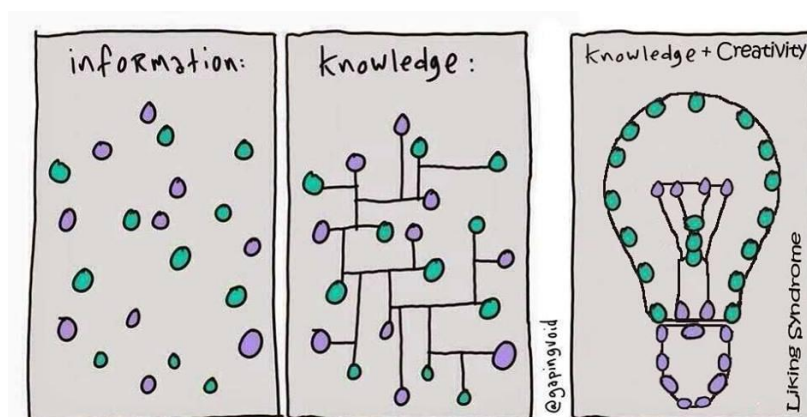
2.2.2	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV-EDS).....	52
2.2.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	51
2.2.4	ANÁLISE TÉRMICA.....	52
2.2.5	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	53
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
3.1	MORFOLOGIA DAS PARTÍCULAS DOS DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO.....	54
3.2	CARACTERIZAÇÃO DE DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO POR DRX..	58
3.3	CARACTERIZAÇÃO TERMOANALÍTICAS DE DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO.....	59
3.4	ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DE DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO	61
4	CONCLUSÃO	64
	ABSTRACT.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66

CAPÍTULO 2 - ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE ENTRE O ÁCIDO LIPÓICO E EXCIPIENTES UTILIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

1	INTRODUÇÃO	73
2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	75
2.1	MATERIAL.....	75
2.1.1	PROTOCOLO DO ESTUDO.....	75
2.1.2	PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	75
2.2	MÉTODOS.....	77
2.3	ANÁLISE TÉRMICA.....	77
2.4	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)	77
2.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	77
2.6	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	78
2.7	ESTUDO CINÉTICO DA ESTABILIDADE.....	78
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
3.1	CARACTERIZAÇÃO DO AL.....	80
3.2	CARACTERIZAÇÃO DOS EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS POR ANALISE TÉRMICA.....	82
3.2.1	LACTOSE.....	82

3.2.2	AMIDO DE MILHO	84
3.2.3	CELULOSE MICROCRISTALINA.....	86
3.2.4	ESTEARATO DE MAGNÉSIO	87
3.2.5	TALCO	89
3.2.6	DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL	89
3.2.7	PVP-K30.....	90
3.3	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR ANÁLISE TÉRMICA	91
3.3.1	SISTEMA AL:LAC	92
3.3.2	SISTEMA AL:AMD	94
3.3.3	SISTEMA AL:TAC	95
3.3.4	SISTEMA AL:CMC.....	95
3.3.5	SISTEMA AL:EM	96
3.3.6	SISTEMA AL:AERO.....	99
3.3.6	SISTEMA AL:PVP K30	99
3.4	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR FTIR.....	101
3.5	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	103
3.6	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	106
3.7	DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO	107
3.8	ESTUDO DE ESTABILIDADE	107
4	CONCLUSÃO	111
	ABSTRACT	112
	REFERÊNCIAS	110
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	122
	REFERÊNCIAS FINAIS	123
	APÊNDICES	133

INTRODUÇÃO GERAL



Fonte: www.facebook.com/gapingvoidgallery (adaptado)

1 INTRODUÇÃO GERAL

A pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos vêm apresentando grandes avanços, a cada ano, com o elaboração de novas formas farmacêuticas e a otimização tecnológica das existentes no mercado, sempre em uma busca árdua por melhoramentos na cinética de liberação, na solubilidade e permeabilidade de fármacos pouco solúveis, na absorção, na estabilidade e, sobretudo, na biodisponibilidade do produto. Não se trata apenas de uma tarefa simples, mas um processo multifatorial, complexo e de alto custo (ROCHA; FERREIRA; OLIVEIRA, 2011; ALVES et al., 2012).

Estudos de pré-formulação apresentam por objetivo uma maior compreensão de fármacos inovadores, acerca das suas características físico-químicas como ponto de fusão, degradação, solubilidade, perfil cristalino, de modo que possa traçar estratégias para o desenvolvimento racional de formulações mais eficazes e seguras e, portanto, com maiores possibilidades de êxito (KRISTÓ; BAJDIK; PINTYE-HODI, 2010; MAXIMIANO, 2010; CHADHA; BHANDARI, 2014).

O Ácido Lipóico (ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico), também conhecido como ácido tióctico, é um potente antioxidante que apresenta a propriedade de reprimir radicais livres em eventos inflamatórios, metabólicos e endoteliais tanto em meio lipídico quanto aquoso, o que o diferencia dos demais antioxidantes. O ácido lipóico em sua forma reduzida, o ácido dihidrolipóico atua no metabolismo energético como um cofator para o complexo multienzimático que catalisa a descarboxilação oxidativa de α -cetoácidos como o piruvato, α -cetogluturato e α -cetoácidos de cadeia ramificada na mitocôndria (MACLAIN et al., 2013; XU et al., 2013; KATES et al., 2014).

Em condições normais, a ingestão de uma dieta balanceada cobre as demandas fisiológicas de ácido lipóico, com níveis séricos normais de 0.1 $\mu\text{g/ml}$. Contudo, nos casos em que existe aumento do estresse oxidativo, como na Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a dieta dos mamíferos não provê quantidades suficientes de ácido lipóico para uma significativa ação antioxidante. Por outro lado, quando administrado em forma de suplementação, tem sua capacidade funcional aumentada. Recomenda-se a administração de 600 a 1.200 mg/dia por via oral, o que permite alcançar de 3 a 5 dias níveis séricos considerados terapêuticos (4-8 $\mu\text{g/ml}$) (GORACA et al., 2011; KOH et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2011; KHABBAZI et al., 2012; MANNING et al., 2013; HUYNH et al., 2014).

Os estudos de compatibilidade são considerados uma etapa importante nos estudos de pré-formulação, tendo em vista que se propõem a avaliar as compatibilidades, incompatibilidades e ainda, a estabilidade por meio da avaliação de propriedades físicas e químicas, do fármaco isoladamente ou combinado com excipientes. Esses estudos partem do princípio que o fármaco e o excipiente devem apresentar compatibilidade química e física, pois os processos de dissolução e absorção influenciam de forma direta na segurança e eficácia terapêutica do produto final (TITA et al., 2011; NARANG; DESAI; BADAWY, 2012; FULIAS et al., 2013).

Diante desse contexto, o objetivo deste trabalho é a caracterização das propriedades físico-químicas do ácido lipóico no estado sólido e o desenvolvimento de uma formulação de cápsulas.

OBJETIVOS



2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar estudos de compatibilidade fármaco-excipiente entre o ácido lipóico e adjuvantes tecnológicos e avaliar a estabilidade do fármaco isolado e incorporado em uma formulação protótipo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ⇒ Caracterizar propriedades físicas e físico-químicas do ácido lipóico empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG/DTG), espectroscopia de infravermelho (FT-IR), difração de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- ⇒ Estudar o comportamento térmico dos excipientes farmacêuticos e misturas binárias - ácido lipóico/excipiente - usando DSC e TG/DTG, estudar o espectro de FT-IR dos excipientes farmacêuticos e misturas binárias - ácido lipóico/excipiente, analisar; a morfologia das misturas binárias por MEV e analisar a cristalinidade da misturas binárias - ácido lipóico: excipiente - empregando DRX;
- ⇒ Propor uma formulação protótipo de cápsulas que proporcione a incorporação do ácido lipóico de forma estável;
- ⇒ Realizar estudo preliminar de estabilidade para os comprimidos de ácido lipóico;

Fundamentação Teórica



ÁCIDO LIPÓICO: INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO E OUTRAS CONSIDERAÇÕES INERENTES AO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

As doenças cardiovasculares são responsáveis por um terço das mortes no mundo, e tem a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) como fator de risco de saúde mais prevalente, patologia que atinge cerca de 30% da população adulta no planeta. No Brasil, essa doença crônica afeta de 22 a 43,9% da população adulta, e de 2 a 13% da população de crianças e adolescentes (COSTA, et al., 2012; FREITAS, et al., 2012; SILVA et al., 2013).

Associada a sua elevada morbimortalidade, a HAS está relacionada ao surgimento de diversas comorbidades como acidentes vasculares cerebrais (AVC), a insuficiência renal, dentre outras. Vale ressaltar que as referidas patologias são complicações da hipertensão, ao contrário de fatores de risco que são condições e comportamentos que contribuem para o desenvolvimento da doença hipertensiva (MACHADO; PIRES; LOBAO, 2012; BORGES et al., 2013).

A HAS é classificada como uma doença poligênica e multifatorial que envolve componentes etiológicos, ambientais e hereditários. Os processos fisiopatológicos envolvidos na sua gênese são relacionados com a disfunção endotelial. As células endoteliais controlam o tônus muscular por meio de fatores que determinam a atividade contrátil das células musculares lisas. Dentre esses fatores, destaca-se o óxido nítrico (NO) produzido por estas células através da oxidação do aminoácido L-arginina em L-citrulina, por meio das enzimas NO sintase (eNOS) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato 21 (NADPH) oxidase. O NO está envolvido com mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo, os quais participam da modulação da pressão arterial. O impedimento do vasorrelaxamento, causado pela diminuição bioatividade do Óxido Nítrico (NO) na parede vascular, pode desencadear a aterosclerose e as suas múltiplas consequências clínicas (ARAÚJO et al., 2012; LIMA et al., 2012; XAVIER-VIDAL, 2012).

O NO é a principal substância antiaterogênica. Além de sua ação vasodilatadora, o NO inibe a adesão e a agregação plaquetária, impede a proliferação do músculo liso vascular, limita o recrutamento vascular de leucócitos e inibe a produção do fator tecidual que é um determinante crítico na aterogênese (SOUZA-JUNIOR et al, 2012).

Um dos fatores que está relacionado com a diminuição na bioatividade do NO está relacionado com o estresse oxidativo. Esta condição é definida como uma produção excessiva e remoção insuficiente de moléculas altamente reativas como as Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), que são átomos, íons ou moléculas que contêm oxigênio com um elétron não pareado em sua órbita externa. As ERO são caracterizadas por grande instabilidade e por isso elevada reatividade, e tendem a ligar o elétron não pareado com outros presentes em estruturas próximas de sua formação, comportando-se como receptores (oxidantes) ou como doadores (redutores) de elétrons (LEITE et al., 2012; ANUNCIATO et al., 2013).

A disponibilidade de ERO, como, por exemplo, radicais superóxidos e hidroperóxidos, promovem a produção direta de espécies citotóxicas e a inativação de NO. Essa inativação ocorre porque o NO reage facilmente com o radical superóxido produzindo o peroxinitrito (ONOO^-). A reação do peroxinitrito com biomoléculas diminui suas funções causando assim toxicidade (SCHAAN; SILVA; IRIGOYEN, 2010; CERCHIARO; HONÓRIO, 2011).

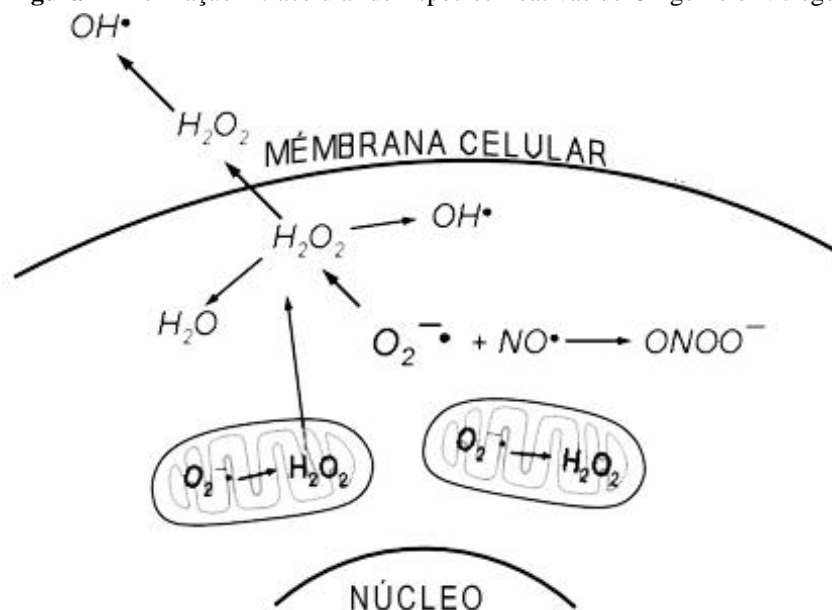
1.1 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROS)

Os EROS (moléculas orgânicas e inorgânicas ou ainda átomos) (Fig. 01) são espécies cuja reatividade é decorrente de um ou mais elétrons não pareados na estrutura atômica, de existência independente em intervalos de tempo variáveis. Essas características fazem dos radicais livres espécies altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativas. Espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) são termos que abrangem todas as formas reativas do oxigênio e nitrogênio. Dentre os radicais livres estão incluídos o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2); superóxido (O_2^\bullet), a hidroxila (OH^\bullet), o hidroperóxido (HO_2^\bullet), o óxido nítrico (NO^\bullet) e o dióxido de nitrogênio (NO_2^\bullet), peroxinitrito, (ONOO^\bullet), radical semiquinona (Q^\bullet) (SZETO, 2006; HAN et al., 2009; BARBOSA et al., 2010; SILVA; FERRARI, 2011).

A geração de EROS constitui uma ação contínua e fisiológica, com ocorrência durante os processos metabólicos, normais ou patológicos. A geração endógena ocorre a partir de células do sistema imune e de dois sistemas enzimáticos: o sistema oxidativo $\text{NADP}^+/\text{NADP}^+\text{H}^+$ e o da mieloperoxidase. Estes radicais podem ainda ser provenientes de fontes exógenas físicas e químicas como radiação- γ e ultravioleta (UV),

medicamentos, dieta, cigarro, solventes orgânicos e poluentes ambientais (SINGH et al., 2009; TURAN, 2010; XIAO, 2011).

Figura 1 - Formação intracelular de Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio

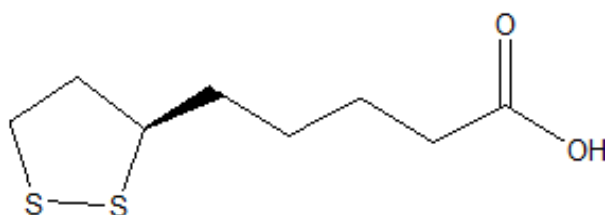


Fonte: Ilustração adaptada de Szeto (2006)

2 ACIDO LIPÓICO

O Ácido Lipóico (AL) (Fig. 2), também conhecido como ácido alfa lipóico e ácido tióctico, foi descoberto por Snell e colaboradores em 1937, quando observaram que certas bactérias ácido-lácticas faziam uso de um substrato presente no extrato de batatas, favorecendo o seu crescimento, em meio de cultura para tal, desprovido de acetato, composto necessário para o respectivo desenvolvimento. Posteriormente, o substrato foi denominado de “fator substituto de acetato”, tendo em vista que o mesmo ajudou no crescimento bacteriano, a exemplo as *Lactobacillus acidophilus*, que não poderiam sobreviver sob condições desprovidas de acetato (PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001; SHAY, et al., 2009).

Figura 2–Estrutura do R-(+)- α -Ácido Lipóico



Fonte: Dados da Pesquisa

Outros estudos demonstraram que o ácido lipóico era necessário para a oxidação do piruvato em acetato e dióxido de carbono, recebendo outro nome trivial: fator de oxidação do piruvato. Posteriormente, este composto foi isolado, caracterizado, sintetizado, e, identificado, quanto à sua forma funcional por Reed e colaboradores na década de 1950, sendo denominado, inicialmente como: ácido dissulfeto cíclico 5-[3-(1,2ditiolanyl)]-pentanóico. Posteriormente, foi denominado de ácido lipóico, tendo em vista que, era lipofílico, com propriedades ácidas, e estava envolvido no anabolismo de ácidos graxos.

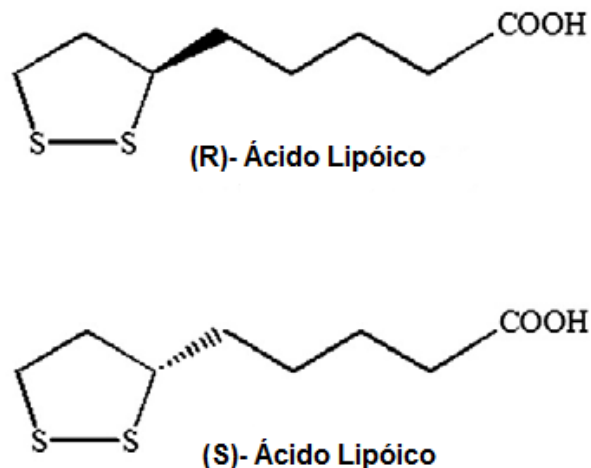
2.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O Ácido Lipóico ou ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico trata-se de uma biomolécula da classe dos organosulfurados derivados do ácido octanóico, um ácido graxo de cadeia linear. Sua estrutura é formada por uma cadeia de oito carbonos, que apresenta em uma das extremidades uma carboxila como grupo funcional e na outra, um anel ditiolano. O anel ditiolano consiste de um heterociclo de cinco membros com átomos de enxofre inseridos entre C6 e C8, uma configuração que permite a formação de uma ligação dissulfeto intramolecular na sua forma oxidada, apresentando atividade biológica relevante (MANTA; BATISTA-VIEIRA; CARLSSON, 2009; BILLGREN, et al., 2010).

Devido à presença de um átomo assimétrico de carbono, é um composto opticamente ativo, dessa forma, a molécula existe como dois enantiômeros: R-(+)-ácido lipóico e S-(+)-ácido lipóico e ainda como uma mistura racêmica R/S-ácido lipóico. No entanto, somente R-(+)-ácido lipóico é capaz de participar das reações enzimáticas metabólicas mitocondriais, tornando essa isoforma um cofator essencial em sistemas biológicos (CARLSON, et al., 2007). (Figura 3).

Os enantiômeros apresentam as seguintes estruturas químicas:

Figura 3 - Enantiômeros do Ácido Lipóico



Fonte: Dados da Pesquisa; adaptado de Shayet al. (2009)

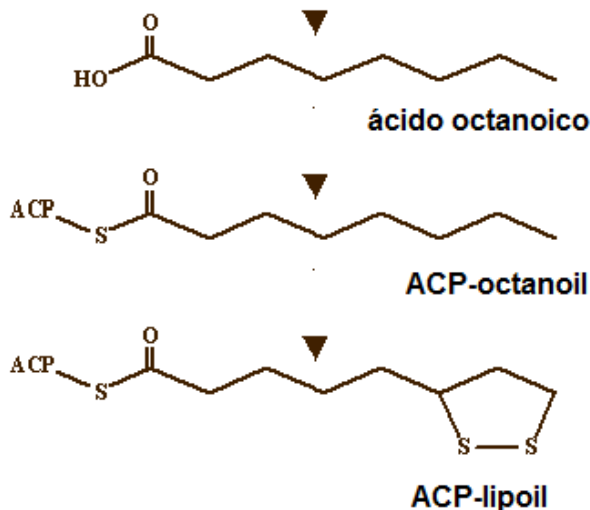
Sua fórmula é: $[C_8H_{14}O_2S_2]$ e peso molecular igual a 206,3 g/mol. Apresenta-se sob a forma de pó amarelo e cristalino, com ponto de fusão entre 60,0°C - 62,0°C, muito pouco solúvel em água, muito solúvel em dimetilformamida e solúvel em metanol (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). É um ácido fraco, com $pK_a = 4,7$ e coeficiente de partição octanol-água $\text{Log } K_{ow-lipoic\ acid} = 3,4$. Apresenta um espectro de absorvância bem regular em 330nm ($\epsilon = 150 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (BILLGREN, et al., 2010).

2.2 SÍNTESE E RELAÇÃO ESTRUTURA/ATIVIDADE

A síntese de ácidos graxos (SAG) é uma característica de todos os organismos vivos. Nos animais e plantas, os complexos multienzimáticos são responsáveis pela síntese de ácidos graxos do tipo I. Em organismos procariontes e plantas, este processo é desencadeado por enzimas solúveis específicas denominadas de SAG II (HILTUNEN, et al., 2009).

A biossíntese do ácido lipóico (Fig. 4) é realizada a partir do ácido octanoico, também conhecido pelo nome usual de ácido caprílico, através da reação SAG II.

Figura 4 - O esquema baseia-se no modelo proposto para a síntese por via endógena realizado pela *E. coli*

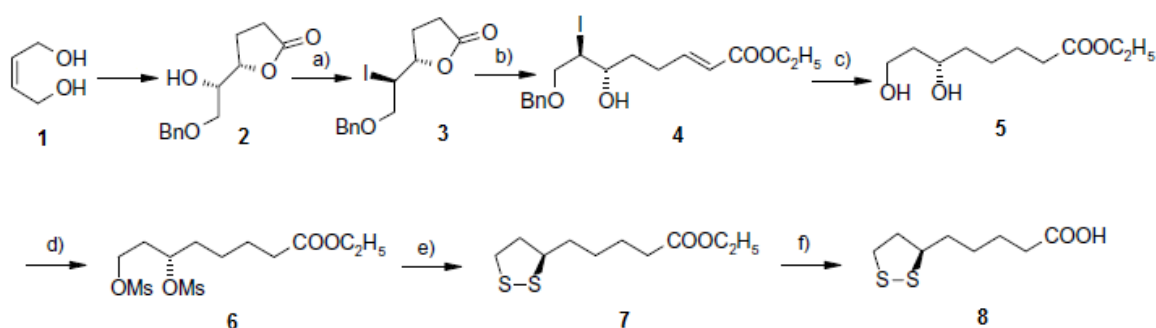


Fonte: Adaptado de Miller et al., (2000)

Inicialmente, o ácido octanoico é conjugado pelas enzimas do SAG II a uma proteína carreadora, formando o ACP-octanoil. Posteriormente, as moléculas de enxofre são inseridas nos carbonos 6 e 8 por ação da enzima Lipoil sintase. Como resultado, o ácido lipóico é sintetizado no domínio lipoil e nenhum ácido lipóico livre é produzido. O ácido lipóico pode ser removido sempre que proteínas são degradadas e pela ação de uma enzima específica, chamada lipoamidase (ROCK, 2009)

Recentemente, Chavanet al., (2004) demonstraram a síntese dos enantiômeros do ácido lipóico Fig. 05).

Figura 5 – Esquema da Síntese do Ácido Lipóico



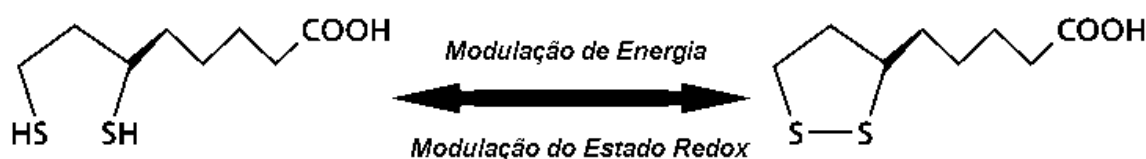
Reagentes e Condições: (a) PPh_3 , I_2 , imidazol, 3h, 94%; (b) DIBAL-H, DCM, -78°C , 1h, $\text{Ph}_3\text{PCHCOOC}_2\text{H}_5$, 24h, rt, 96%; (c) Níquel de Raney W-2, H_2 , rt, 24h, 84%; (d) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , DCM, 0°C , 4 h, 92%; (e) Na_2S , S, DMF, 90°C , 24 h, 72%; (f) 1M KOH etanólico, rt, 24 h, 75%.

Fonte: Adaptado de Chavanet al. (2004)

A partir de um intermediário comum, chamado de cis-2-buten-1,4-diol (1). De acordo com esses Autores, a dihidroxilação assimétrica de Sharpless com AD-mix- α e ciclização *in situ* do ester γ , δ -insaturado, obtendo assim a lactona (2), que foi posteriormente tratada com trifenilfosfina, iodina e imidazol, obtendo assim o iodo lactona (3). A redução de lactona com DIBAL-H a -78°C , seguido por reação, *in situ* carbono-carbono, do tipo Wittig resultou no éster insaturado (4). A remoção do grupamento protetor benzil, a remoção do iodo e redução da dupla ligação foi alcançada em etapa única usando níquel de Raney W-2, na presença de hidrogênio nas condições ambientais de temperatura e pressão, por 24h com a formação do diol(5). O diol, um intermediário conhecido na síntese de (+)-ácido lipóico, foi tratado com cloreto de mesilapara obtenção de dimesilato (6). O dimesilato ao reagir com Na_2S e Enxofre elementar em dimetilformamida (DMF) a 90°C por 24h obteve o lipoato de etila(7), que submetido a uma hidrólise com KOH etanólico a 1M obteve-se o R-(+)- α -ácido lipóico (8).

A diversidade dos efeitos do ácido lipóico sobre diversos tipos de tecidos biológicos podem ser elucidados na esfera da atividade antioxidante, quelação de metais, transdução de sinais (relacionados à inflamação), respostas aos sinais celulares, especialmente aos relacionados à função cardiovascular e o metabolismo da glicose. Os efeitos do ácido lipóico podem ser explicados em termos das reações de troca tiol/dissulfeto que modulam o estado redox (Fig. 6) (BILLGREN, et al., 2010; PACKER; CADENAS, 2010)

Figura 6–Grupos Tiol/Dissulfeto que atuam na manutenção do estado celular redox



Fonte: Adaptado de Packer, Cadenas (2010)

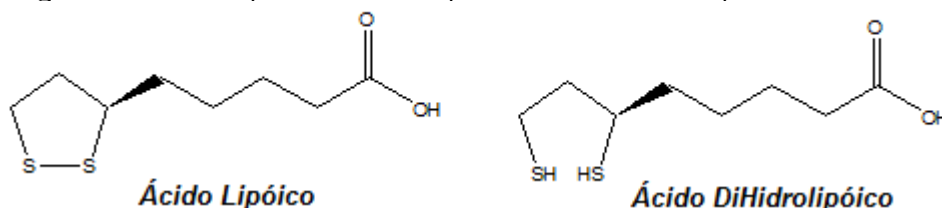
2.3 FARMACOLOGIA DO ÁCIDO LIPÓICO

O ácido lipóico vem sendo bastante utilizado como agente terapêutico, geralmente na forma de mistura racêmica, para diversos distúrbios, como arteriosclerose, isquemia cerebral e do miocárdio, intoxicação por metais pesados, diabetes, doença de Chagas, cirrose hepática, síndrome da imunodeficiência adquirida e distúrbios neurodegenerativos, como mal de Alzheimer e demências relacionadas. Novos estudos propõem seu uso em formulações dermatológicas e cosméticas como antioxidantes (KÜLKAMP et al., 2009). O efeito terapêutico do ácido lipóico está relacionado com sua atividade antioxidante. Quatro propriedades desta atividade já foram estudadas: capacidade de quelar metais como Cd^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , e Zn^{2+} (FLORA; MITTAL; MEHTA, 2008), reter espécies reativas ao oxigênio (ERO), regenerar antioxidantes endógenos, além da participação no reparo de sistemas (FINAUD; LAC; FILAIRE, 2006).

O ácido lipóico atua como um cofator essencial em quatro complexos multienzimáticos: piruvato desidrogenase, α -ceto-glutarato-desidrogenase, desidrogenase dos ceto-ácidos de cadeia ramificada e o sistema enzimático de clivagem da glicina (WANG et al., 2011).

O ácido lipóico pode ser reduzido ao ácido dihidrolipóico (ADHL) (Fig. 7), que apresenta propriedades oxidantes bem mais potencializadas que o primeiro (SCHONAUER et al, 2009). Teoricamente, essa redução pode ser promovida pela glutathiona reduzida (GSH), porém esse processo é bastante lento para ocorrer *in vivo*. O maior contribuinte para a redução é a GSSG-redutase, com o consumo de um NADPH. Uma vez formado o ADHL, regenera o dihidroascorbato, ubiquinol, glutathiona oxidada (GSSH) e indiretamente o GSH. O ADHL, um ditiol, reage imediatamente com as proteínas do plasma como também reduz grupos dissulfeto. O ADHL impede o início da peroxidação lipídica, promove a eliminação de radicais do ácido hipocloroso, da peroxila e hidroxila o oxigênio singlete e o peróxido de hidrogênio como pode exercer efeitos sobre o superóxido (GORACA et al, 2011).

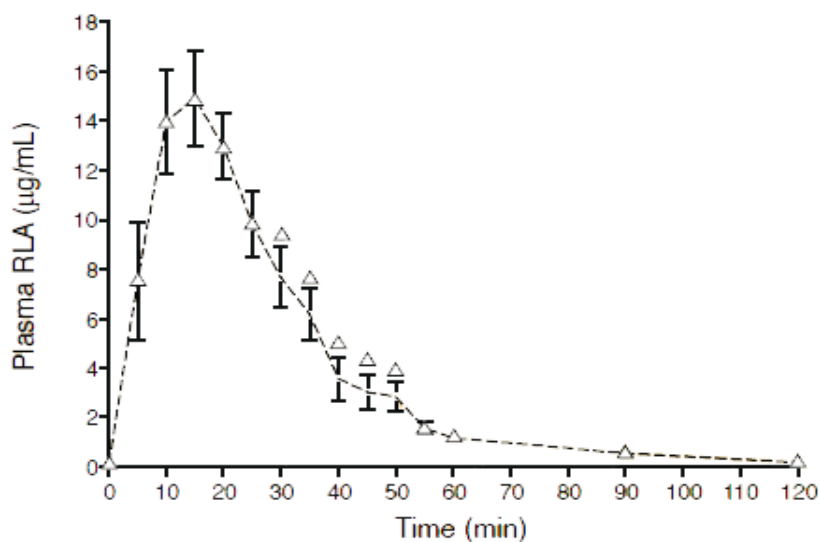
Figura 7 – Estrutura química do ácido lipóico e do ácido dihidrolipóico



Fonte: Dados da Pesquisa

Carlsonet al., (2007) estudaram o perfil farmacocinético do ácido lipóico como R-(+)-Lipoato de Sódio (RLA). Neste estudo, foram avaliados 12 pacientes, que faziam uso regularmente de ácido lipóico e uma dieta controlada de ingestão de nutrientes e vitaminas. Cada indivíduo ingeriu 600mg de ácido lipóico dissolvido em 200mL de água purificada, após uma leve ingestão de alimentos, para evitar náuseas. E, observaram que o uso do RLA pré-dissolvido, mostrou resultados significativos na C_{max} em todos os indivíduos. A dose média foi de 8,25 mg/kg, gerando uma média C_{max} 16.03 mcg/mL (intervalo: 10,6-33,8 mcg/mL), T_{max} médio de 15 minutos (intervalo: 10-20 minutos) (Figura 8).

Figura 8– Perfil farmacocinético da administração de RLA



Fonte: Carlsonet al., (2007)

3 ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Estudos de pré-formulação têm por objetivo uma maior compreensão das características físico-químicas tanto do fármaco e excipientes como as particularidades do tipo de forma farmacêutica desejada, além das suas características biofarmacêuticas para que assim, possa traçar estratégias de desenvolvimento racional de formulações mais eficazes e seguras e, portanto, com maiores possibilidades de êxito (MAXIMIANO, 2011).

Esses estudos viabilizam a escolha de excipientes com base na estabilidade, biodisponibilidade e tecnologia de obtenção. A escolha dos adjuvantes é de fundamental importância, tendo em vista que podem aumentar ou diminuir a estabilidade do produto

final, afetar a biodisponibilidade, comprometer a eficácia terapêutica ou ainda provocar intoxicações (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010).

Diversas outras propriedades intrínsecas das moléculas podem influenciar na escolha do excipiente como a solubilidade, tamanho de partícula, grau de cristalinidade, grau de amorfização, o polimorfismo, a higroscopicidade, a densidade dentre outros (NARANG; DESAI; BADAWAY, 2012).

Dessa forma, tendo em vista o papel fundamental que essas substâncias desempenham na estabilidade das formas farmacêuticas, observa-se que o estudo de pré-formulação é uma ferramenta de grande valia durante o desenvolvimento de novos produtos ou ainda na otimização de formas farmacêuticas já existentes no mercado (CERESOLE et al., 2013).

3.1 COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO-EXCIPIENTE NO ESTADO SÓLIDO

As formas farmacêuticas sólidas, geralmente, são menos estáveis que seus constituintes quando avaliados de forma isolada. Tendo em vista que a presença de excipientes ou impurezas reativas podem catalisar reações de degradação de fármacos susceptíveis (PERES-FILHO et al., 2010).

As misturas binárias são consideradas uma estratégia analítica empregada nos estudos de pré-formulação com o objetivo de avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente. Grande parte dos autores emprega a relação 1:1 (m/m) para a maximização de interações. Porém, existem outras opções tais como a variação nas concentrações de forma a contemplar diferentes proporções (Misturas 1:2 (m/m); Misturas Molares dentre outras) (CHADHA; BHANDARI, 2014).

As interações fármaco-excipientes podem ocorrer durante a formulação ou no armazenamento e podem ser classificadas como interações físicas ou químicas. As físicas são aquelas em que não ocorrem reações químicas, mas há alterações nas características organolépticas como cor, odor, sabor. Estas ainda podem apresentar mudanças na polimórfica, cristalinidade, com respaldo nas características biofarmacotécnicas como solubilidade, velocidade de dissolução e a biodisponibilidade (FATHIMA et al., 2011).

Já as interações químicas envolvem uma reação direta entre excipientes ou impurezas presentes com a formação de ligações covalentes, a modificação do pH do microambiente e reações catalíticas que aceleram a decomposição. A ocorrência de uma

interação química pode originar compostos tóxicos ou diminuir a eficácia terapêutica do produto (KUMAR et al, 2011).

Vale salientar que comprovada a existência de interação entre o fármaco e os adjuvantes, a mesma deve ser avaliada, tendo em vista que não pode ser necessariamente um indicativo de incompatibilidade farmacêutica, ao contrário, pode ser até mesmo desejada, a exemplo quando queremos elevar a solubilidade do fármaco na forma farmacêutica (CHADHA; BHANDARI, 2014).

3.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO

A caracterização e avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente e a sua estabilidade com os componentes de uma formulação é realizada por meio de técnicas termo analíticas como a calorimetria diferencial exploratória e métodos não-térmicos como espectroscopia na região do infravermelho, microscopia eletrônica de varredura e difração de raios-x (FLEMMING; PICKER-FREYER, 2008).

3.2.1 MÉTODOS TÉRMICOS

A análise térmica foi definida como um grupo de técnicas em que uma propriedade física ou química de uma substância, ou de seus produtos de degradação, é monitorada em função do tempo ou temperatura, enquanto a amostra é submetida a um programa controlado de temperatura (BROWN; GALLAGHER, 2008).

Existem diversos fatores que podem influenciar nos resultados obtidos pelas técnicas supracitadas, sendo classificadas em questões instrumentais e as relacionadas à amostra. Aos relacionados a questões instrumentais podemos citar: gás de purga, razão de aquecimento, composição do porta-amostra; já as relacionadas à natureza da amostra temos: tipo da amostra, quantidade da amostra, granulometria, condutividade da amostra (STORPITIS, 2009).

As técnicas termoanalíticas são métodos extremamente úteis no estudo das propriedades térmicas, avaliação da decomposição, controle de reações químicas e elucidação do mecanismo de reação de degradação. As referidas vêm sendo bastante empregadas em estudos de pré-formulação de produtos farmacêuticos, tendo em vista a possibilidade de extrair informações acerca de potenciais interações entre o fármaco e os excipientes utilizados (FORD; MANN, 2012; IQBAL et al., 2013).

Dentre estas técnicas, a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a termogravimetria (TG) têm sido amplamente exploradas como um meio de prever

compatibilidade fármaco-excipiente, já que constituem métodos simples, rápidos e sensíveis, que necessitam de pequena quantidade de amostra, fator este desejável pelas indústrias farmacêuticas (KUSHNER et al., 2011).

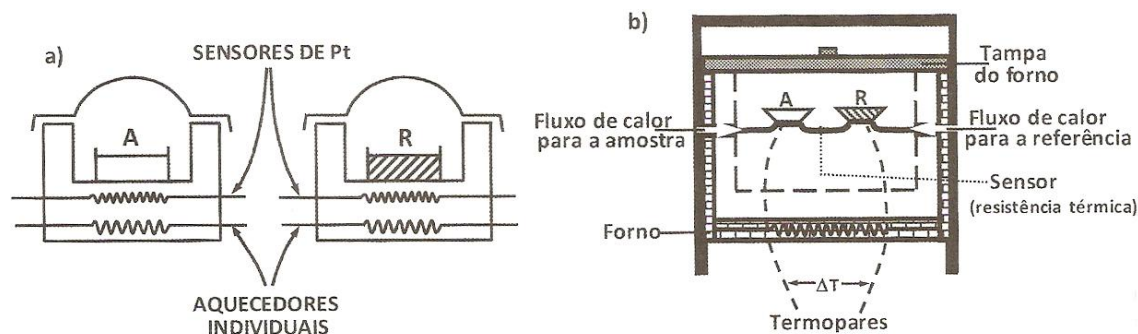
As técnicas termoanalíticas vêm sendo amplamente utilizadas na indústria farmacêutica, principalmente pelo fato de serem alternativas rápidas e seguras para o controle de qualidade de fármacos e produtos acabados, encontrando também aplicabilidade na orientação do desenvolvimento de novas formulações. A análise térmica é viável no estudo da estabilidade de fármacos e formulações, determinação de pureza de compostos e avaliação do polimorfismo (OSAWA, 2000; VERMA; 2013).

3.2.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial

A calorimetria exploratória diferencial (*Differential Scanning Calorimetry - DSC*) é uma técnica pela qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura (CRAIG; READING, 2007).

Baseado no mecanismo de operação, a técnica DSC pode ser classificada em dois tipos: DSC com compensação de potência (a) e DSC com fluxo de calor (b) (MENCZEL; PRIME, 2009) (Figura 09)

Figura 9 - Tipos de DSC



Fonte: Adaptado de Sportitiset al. (2009)

No DSC com fluxo de calor, a amostra é acondicionada em um porta-amostra, e outro igual, denominado de referência é mantido vazio. Os dois são acondicionados sob termopares individuais dentro da célula do forno. Em seguida, o forno é aquecido em

uma razão linear, o calor é transferido para a amostra e referência. Dessa forma, o fluxo de calor é determinado pela lei da equivalência térmica de Ohm (GILL; MOGHADAM; RANJBAR, 2010):

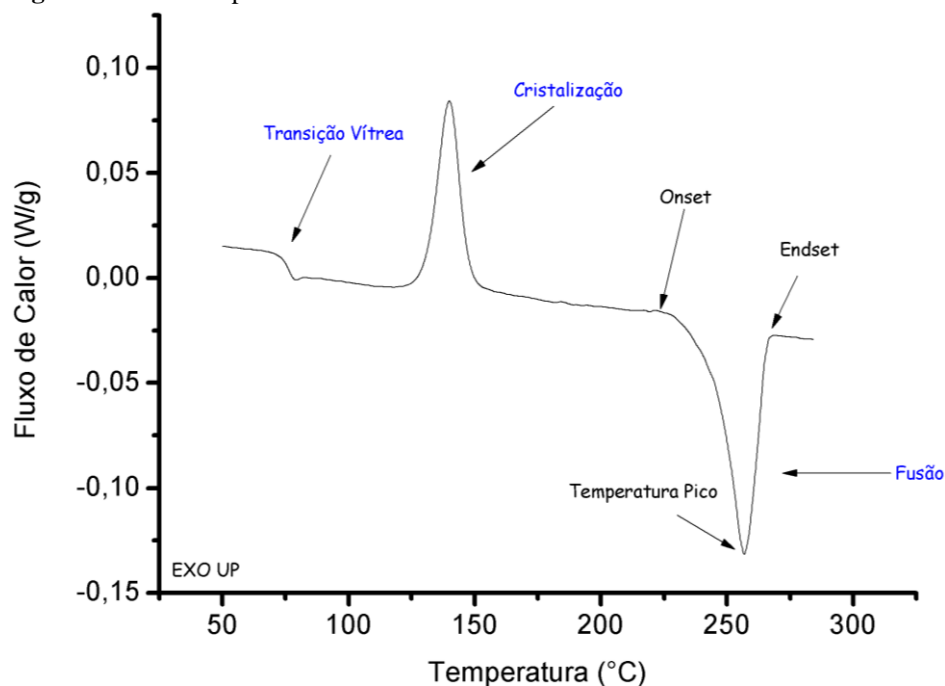
$$q = \frac{\Delta T}{R} \quad (1)$$

Onde q = fluxo de calor fornecido para a amostra; ΔT = diferença de temperatura absorvida entre a amostra e a referência; R é a resistência dos discos.

Assim, um processo endotérmico na amostra, cria um $\Delta T < 0$ e $q > 0$, ou seja, ocorre a transferência de calor para a amostra por meio dos discos. O processo inverso mesmo ocorre em eventos exotérmicos. A constante k é determinada por calibração, usando-se padrões com uma constante física conhecida, por exemplo, a entalpia de fusão (MOUKINA, 2011).

Os principais eventos térmicos observados por DSC são classificados por sua origem, seja física ou química, bem como pela sua natureza endotérmica ou exotérmica. Assim, os principais eventos físicos endotérmicos são: a transição vítrea, fusão, vaporização, sublimação, já os exotérmicos são: transição cristalina e adsorção. Os químicos endotérmicos são: a desidratação, decomposição e reação de óxido-redução. Os químicos exotérmicos são: decomposição, degradação oxidativa, polimerização, combustão (FORD; MANN, 2012). A figura 10 apresenta uma curva típica resultante de um experimento por DSC para uma amostra genérica.

Figura 10 – Curva típica de DSC



Fonte: Figura adaptada do banco de dados da *TA Instruments*®

No DSC por compensação de potência, a amostra e a referência são acondicionadas em fornos separados, mantidas sob a mesma temperatura. O calor fornecido pelos aquecedores é relacionado com a energia envolvida nos processos térmicos relacionados com ao tipo de amostra estudada, como a transição vítrea, fusão e a decomposição (GILL; MOGHADAM; RANJBAR, 2010).

3.2.1.2 Análise Termogravimétrica

A termogravimetria (TG) é uma técnica em que a variação da massa da amostra (perda ou ganho de massa) pode ser determinada em função da temperatura e/ou tempo sob atmosfera especificada enquanto esta é submetida a uma programação controlada de temperatura. Por meio da variação desta propriedade física (massa) é possível observar diversos tipos de fenômenos químicos tais como desidratação, oxidação, combustão e decomposição (CASTELLO; DWECK; ARANDA, 2009).

As informações geradas por meio desta técnica baseiam-se na avaliação das variações da massa da amostra requerida em função da temperatura, mediante o uso de uma termobalança, de modo a permitir que o trabalho desenvolva sob as mais variadas condições experimentais, tais como: atmosferas gasosas, massas de amostras variáveis, razões de aquecimento e condições isotérmicas. Os dados dos experimentos são expressos por meio de gráficos denominados de curvas termogravimétricas, ou

simplesmente curvas TG. Essas fornecem informações acerca da estabilidade térmica da amostra, sua composição, como também a estabilidade dos compostos intermediários e do produto final (MUNOZ; GOMEZ-RICO; FONT, 2013).

Atualmente existem três modos da termogravimetria que são comumente utilizados (BROWN; GALLAGHER, 2008):

- TG isotérmica: A massa da amostra é registrada em função do tempo à temperatura constante;
- TG quase isotérmica: A massa da amostra é aquecida a uma razão linear enquanto não ocorre variação da massa;
- TG dinâmica ou convencional: A temperatura da amostra varia de maneira predeterminada, preferencialmente, a uma razão de aquecimento linear;

A TG dinâmica é o método mais empregado, em que são geradas curvas de massa da amostra (m) em função da temperatura (T) ou do tempo (t), conforme a equação abaixo (CRAIG; READING, 2007):

$$m = f(T \text{ ou } t) \quad (2)$$

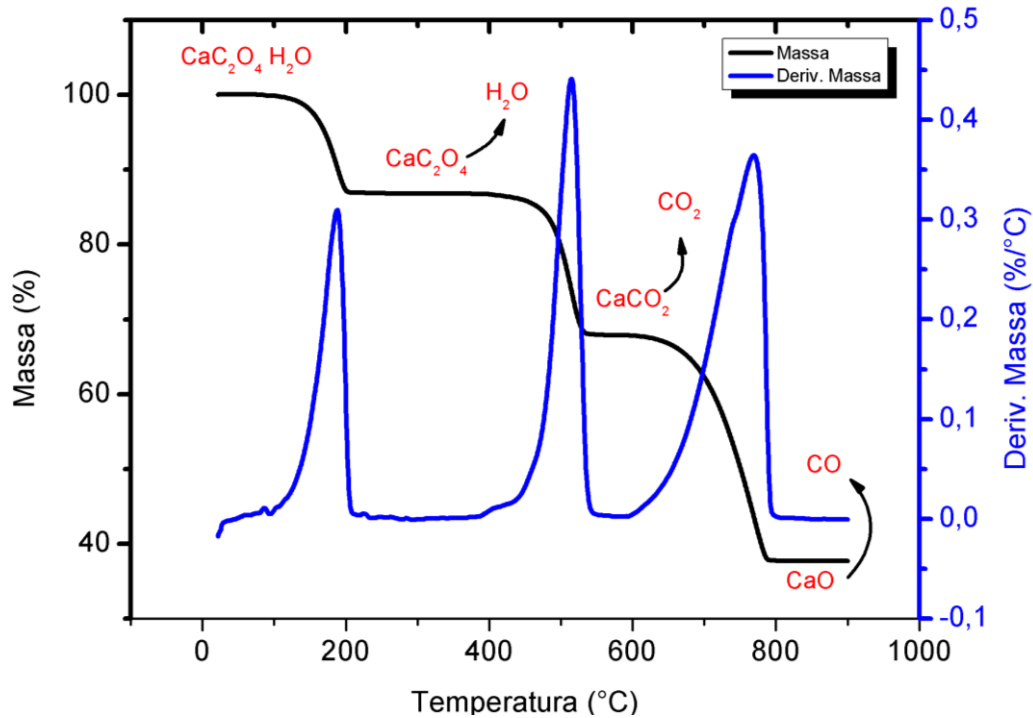
Nessas curvas, as variações correlatas ao eixo das ordenadas correspondem à variação da massa e permitem a obtenção de dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas. A termogravimetria derivada é um recurso matemático, em que é calculado a derivatização da variação da massa em relação ao tempo e/ou temperatura, conforme a equação (IONASHIRO, 2004):

$$\frac{dm}{dT} = f(T \text{ ou } t) \quad (3)$$

Dessa forma, os dados são obtidos das curvas, a partir da determinação da derivada, em que a variação da massa é expressa na forma de picos, delimitados pelas áreas proporcionais às alterações de massa que ocorre nas curvas. A curva DTG apresenta informações de fácil interpretação, como ainda permite a partir da altura do

pico em qualquer temperatura, obter a razão da variação da massa e a temperatura na qual o evento ocorre com maior intensidade, conforme mostra a Figura 11 (OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA-GOMES, 2011).

Figura 11 -Curva típica de TG/DTG



Fonte: **Figura adaptada do banco de dados da TA Instruments®**

Em decorrência da natureza dinâmica das curvas TG, as mesmas podem sofrer influências de diversos fatores instrumentais bem como aqueles relacionados à natureza da amostra. Dentre estes temos a razão de aquecimento (β); atmosfera do forno, forma, tamanho e composição do cadinho. Em relação às características da amostra, podemos citar a massa da amostra, tamanho da partícula ou granulometria da amostra. As fontes de erros mais frequentes na TG são a impulsão da atmosfera, correntes de convecção e turbulência, medida de temperatura, flutuação de temperatura, condensação de produtos liberados (STORPITIS, et al., 2009).

3.2.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria em três processos distintos: absorção, emissão e espalhamento de radiação. De maneira geral as transições eletrônicas são situadas na região do ultravioleta/visível (UV/Vis), as vibracionais na região do infravermelho (IV) e as rotacionais na região das microondas (SALA, 2008; CATTANI; BASSALO, 2009)

O princípio da espectroscopia na região do infravermelho médio baseia-se na mensuração da absorção das amostras por este tipo de radiação. Para que uma determinada molécula apresente absorção no IV suas vibrações moleculares devem resultar em modificações na energia dipolar, o que permite identificar o tipo de ligação presente (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformações axiais ou estiramentos e deformações angulares. Os estiramentos são as alterações da distância internuclear dos átomos envolvidos, ou seja, aumento e diminuição dessa distância, alternadamente. Já as deformações angulares podem consistir de uma mudança no ângulo de ligação com um grupo de átomos em relação ao restante da molécula (SANTOS et al, 2012 KOGIKOSKI JUNIOR et al, 2012).

O espectro no infravermelho contém muitas absorções associadas com inúmeras formas de vibração das moléculas que são analisadas. Essas vibrações recebem o nome de bandas de absorção e são produzidas devido à interação da radiação produzida pela vibração no momento dipolar da ligação com as ondas eletromagnéticas da luz, resultando assim na absorção (SALA, 2008).

A transformada de Fourier é uma função matemática que converte o domínio do tempo para o domínio de frequência. A técnica está relacionada aos movimentos de torção, rotação e vibração dos átomos de uma molécula. Sabe-se que a emissão da radiação infravermelha na molécula é absorvida e movimentos de grupos funcionais são detectados em comprimentos de onda característicos (HERMOSO; ORNELLAS, 2009).

A aplicabilidade deste método em estudos de compatibilidade fármaco-excipiente pode ser justificada pelo fato que as interações físicas ou químicas provocam modificações como a diminuição, o aumento ou até mesmo o surgimento de novas bandas, nos sistemas estudados, quando comparados com seus componentes de forma individual e assim podendo comprovar as prováveis incompatibilidades detectadas por outros métodos (JINGYAN et al, 2013; ARJUNAN, 2013).

3.2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

As análises difratométricas são bastante utilizadas nas ciências farmacêuticas e são empregadas para caracterizar possíveis modificações no comportamento cristalino dos constituintes das misturas binárias em comparação ao apresentado pelas matérias-primas quando analisadas individualmente. Esta técnica permite avaliar o estado de combinação química dos elementos presentes nas misturas, tendo em vista que o fenômeno de complexação está frequentemente associado ao aumento do grau de amorfização das substâncias envolvidas nas misturas binárias (SHALTOUT; ALLAM; MOHARRAM, 2011).

Dentre as várias técnicas de caracterização no estado sólido, o DRX é a mais indicada para avaliar o grau de cristalinidade e fases cristalinas de fármacos. O princípio da difração tem por base a propriedade intrínseca de cada cristal em desviar, em um ângulo específico a direção dos raios X emitidos sobre ele. O ângulo do desvio da radiação é único para cada forma do cristal, de maneira que assim, podemos caracterizá-lo. A difração ocorre segundo a lei de Bragg (equação 04), a qual a estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002):

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (4)$$

Onde n = número inteiro; λ = comprimento de onda dos raios incidentes (Cu 1,548); d = distância interplanar; θ = ângulo de difração.

Dentre as vantagens desta técnica podemos citar a simplicidade do método, a rapidez e a robustez do mesmo, tendo em vista que cada difratograma é característico e distinto de cada substância, com diferentes intensidades e posições, também chamadas de distâncias interplanares d (ZU et al., 2014).

Essa metodologia é extensivamente utilizada com o intuito avaliação do grau de cristalinidade, determinação de estruturas cristalinas (incluindo análise de parâmetros de célula unitária), avaliação de tamanho de cristalito e detecção de defeitos em redes cristalinas (HARRIS, 2012).

3.2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

As fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura são empregadas nas ciências farmacêuticas para obter informações acerca das formas dos cristais, ou seja, os hábitos das estruturas cristalinas. Possibilita uma avaliação qualitativa e quantitativa de cristais, através da observação da homogeneidade e determinação do tamanho e forma das partículas. Esta técnica permite observar a mudança na morfologia das partículas dos constituintes isolados e complexados nas misturas binárias (GAO; LIN, 2009; BRUNI et al., 2013).

4 ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

A avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos é um quesito descrito nos Guias de Boas Práticas de órgãos reguladores internacionais e governamentais como o FDA (*Food Drug Administration*), o EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) e a Anvisa (*Agencia Nacional de Vigilância Sanitária*) (PEREIRA; FREITAS, 2008; ORIQUI; MORI; WONGTSCHOWSKI, 2011).

A definição de estabilidade, de acordo com a Resolução nº 01/2005, consiste na capacidade de um produto farmacêutico em manter suas características originais conforme as suas especificações de pureza, qualidade e potência.

Essas exigências são referentes à necessidade de monitoramento da qualidade dos produtos farmacêuticos, tendo em vista que a mesma varia com o tempo sob influência de diversos fatores extrínsecos ou ambientais, como temperatura, umidade, luz, e em decorrência da decomposição química ou física, ou até mesmo aqueles inerentes às características físico-químicas do próprio fármaco, a exemplo da composição molecular com a presença de grupos funcionais reativos, que tendem a se degradar de forma lenta e gradativa (AMMANN, 2011; KIM et al., 2013).

A estabilidade de fármacos incorporados em formas farmacêuticas sólidas é diferenciada, quando comparada a substância de forma isolada. Este fato é decorrente da influência das propriedades intrínsecas dos componentes da formulação, que podem afetar na estabilidade físico-química e na biodisponibilidade. Dessa forma, o conhecimento da compatibilidade entre os componentes do produto farmacêutico final é importante para assegurar a sua eficácia e segurança (SINGH; NATH, 2012).

As principais reações químicas que podem ser desencadeadas no processo de degradação são as reações de hidrólise, oxidação, redução, esterificação, descarboxilação e polimerização e podem ser influenciadas por fatores ambientais ou relacionadas com os próprios constituintes (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Atualmente, existem diversos guias e resoluções que orientam os estudos de estabilidade. Os processos de degradação são de natureza química e o entendimento deste mecanismo pode favorecer na otimização e por consequente melhorar a estabilidade do produto farmacêutico (MAGGIO; VIGNADUZZO; KAUFMAN, 2013).

Portanto, é fundamental definir os parâmetros cinéticos de degradação química, conhecidos como o triplete de Arrhenius: a velocidade de degradação (k) o fator de Arrhenius A e a energia de ativação Ea . A velocidade da reação é a variação de uma constante, como a concentração, teor de massa em relação ao tempo, enquanto que a ordem da reação permite definir esta variação da velocidade com a concentração dos reagentes (BORSATO, 2012).

4.1 EQUAÇÕES CINÉTICAS DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA

De modo geral a velocidade de uma reação homogênea, ocorre da seguinte maneira (CARVALHO et al., 2010):



Nesta reação, ocorre a avaliação da diminuição do reagente A ou o aumento da concentração de um dos produtos. A equação que define a velocidade com que essa reação ocorre é (FARJAS; ROURAS, 2012):

$$V = kf(C) \quad (6)$$

Onde a velocidade específica (k) ocorre em função da temperatura é pode ser determinada pela equação de Arrhenius (Equação 7):

$$k = A \exp\left(-\frac{Ea}{RT}\right) \quad (7)$$

Onde Ea = energia de ativação; A = Fator Pré-Exponencial; R = Constante universal dos gases reais.

4.2 MÉTODOS CINÉTICOS DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA

O procedimento inicial para determinação dos parâmetros cinéticos consiste na determinação da fração decomposta (α) em função do tempo de reação tanto em processos isotérmicos quanto dinâmicos (MORORIC; KRAJNC; SEBENIK, 2009).

A velocidade da reação geralmente é definida em função da fração decomposta (α) onde, nas medidas termogravimétricas a mesma, corresponde à perda de massa em determinado período de tempo (t) ou temperatura (T) e a perda de massa total para um dado estágio da reação (ZANATTA et al., 2012).

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_\infty} \quad (8)$$

Onde: m_0 = massa inicial da amostra; m_∞ = massa da amostra no final da etapa em estudo e m_t = massa da amostra em determinado tempo (t) ou temperatura (T). As análises cinéticas de decomposição térmica podem ser realizadas através de dois tratamentos teóricos denominados: métodos isotérmicos e não-isotérmicos.

4.2.1 MÉTODO ISOTÉRMICO

O método cinético isotérmico é fundamentado na seguinte equação de velocidade de degradação no estado sólido (3)(TITA, et al., 2012):

$$v = \frac{da}{dt} = k(T) \quad (9)$$

Onde α é a taxa de reação ou taxa de conversão; t = tempo de reação; T = temperatura da amostra. Como a constante de velocidade da reação é dada em função da temperatura, os cálculos dos parâmetros cinéticos necessitam de no mínimo três isotermas à temperaturas diferentes. Essas são determinadas após uma varredura dinâmica a fim de determinar as temperaturas em que ocorre o processo de degradação da amostra estudada.

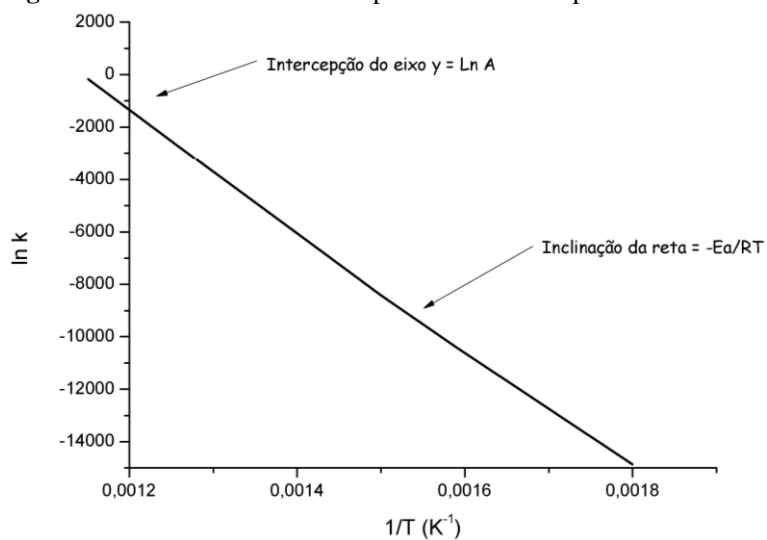
A função $k(T)$ descreve a constante de velocidade da reação em relação à temperatura, é usualmente descrita pela lei de Arrhenius. Esta equação é totalmente aceita para reações homogêneas podendo ser estendida para reações heterogêneas, e por meio desta, podemos calcular a energia de ativação e o fator pré-exponencial através da Equação (7) na forma linearizada (JANKOVI, 2010):

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

(10)

Dessa forma a partir das respectivas curvas termoanalíticas nas temperaturas isotérmicas predefinidas, determina-se a energia de ativação (E_a) do processo construindo-se o gráfico do logaritmo k em função do inverso da temperatura ($1/T$) e o fator pré-exponencial (A) pode ser calculado a partir da equação da reta, conforme pode ser visualizado na figura 12 (SALVIO NETO; NOVAK; MATOS, 2009).

Figura 12 – Gráfico de Arrhenius para o cálculo dos parâmetros



Fonte: Dados da Pesquisa

CAPÍTULO 01 - CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DIFERENTES LOTES COMERCIAIS DO ÁCIDO LIPÓICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE, TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO

CAPÍTULO 1 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DIFERENTES LOTES COMERCIAIS DO ÁCIDO LIPÓICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE, TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO

SILVA, PCD^{1,2}; PORTELA AS²; MEDEIROS ACD^{1,2,3}; SIMÕES, MOS^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande - PB

²Departamento de Farmácia. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande - PB

³ Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos. Departamento de Farmácia. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande - PB

RESUMO

O ácido lipóico (AL) é um antioxidante que atua como cofator para o complexo multienzimático presente nas mitocôndrias, e, vem sendo bastante utilizado como agente terapêutico para patologias como arteriosclerose, mal de Alzheimer e demências relacionadas. O objetivo deste trabalho foi caracterizar e comparar lotes comerciais de ácido lipóico, através de técnicas micromeríticas, térmicas, espectroscópica e difratométrica. Foram utilizados dois lotes comerciais de AL obtidos de fornecedores distintos. Foram determinadas as propriedades de fluxo das matérias-primas por métodos indiretos (ângulo de repouso, índice de compressibilidade e de Carr, fator de Hausner, e porosidade interparticular) e, diretos (densidade aparente (DA) e compactada (DC) e velocidade de escoamento) e os ensaios: termogravimétricos (TG/DTG) e de calorimetria diferencial exploratória (DSC), análises por espectroscopia na região do infravermelho e traçado o perfil difratométrico de cada lote comercial. As propriedades de fluxo das amostras AL1 e AL2 apresentaram valores de DA/DC de 0,42/0,63g/mL e 0,46/0,64/g/mL respectivamente. As curvas TG/DTG das amostras AL1 e AL2 mostraram que as mesmas são termicamente estáveis até 150°C, apresentando uma única etapa de perda de massa. A curva DSC mostrou um evento endotérmico, característico da fusão dos compostos (AL1: $T_{fusão} = 61,37^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus}=131,5\text{J/g}$; AL2: $T_{fusão} = 63,95^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus}=135,8\text{J/g}$). O segundo evento, endotérmico, observado na curva DSC das amostras de AL, teve início após a completa fusão da substância e corresponde ao estágio de decomposição térmica. A partir dos espectros no infravermelho, as principais bandas de absorção relativas às amostras de AL foram caracterizadas e, as principais regiões ocorrem entre 3030-2850 cm^{-1} e 1750 – 525 cm^{-1} . Os difratogramas das amostras de AL apresentaram um perfil tipicamente cristalino. Considerando os resultados obtidos, pode-se concluir que o conhecimento das propriedades físico-químicas do ácido lipóico em diferentes lotes comerciais permite a utilização racional deste ativo durante o desenvolvimento de novos produtos, e assim, complementar terapias medicamentosas para as diversas patologias para o qual é indicado.

PALAVRAS-CHAVE: Caracterização no Estado Sólido. Análise Térmica. Estudo de Estabilidade. Antioxidante. Ácido Lipóico.

1 INTRODUÇÃO

A legislação farmacêutica estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outras Organizações Internacionais definem o controle de qualidade como um conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos, para que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade. A garantia da qualidade no âmbito da indústria farmacêutica exerce um papel fundamental para certificar que o fármaco possa alcançar sua forma farmacêutica final, e, assim, fornecer ao usuário final um medicamento dentro dos padrões de qualidade com segurança e eficácia (BRASIL, 2010).

Dessa forma, os compêndios farmacêuticos definem uma série de requisitos para assegurar a confiabilidade de parâmetros relacionados com qualidade da matéria-prima que pode comprometê-la desde os processos de síntese, haja vista, que solventes, reagentes, e catalisadores utilizados podem conter impurezas (KNAPPMANN; MELO, 2010).

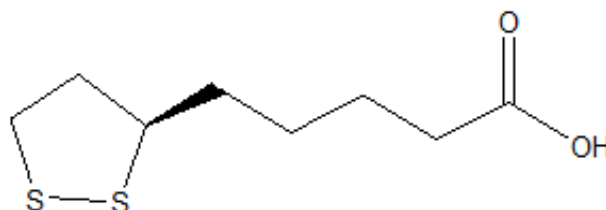
Vale salientar que a inobservância dos critérios relativos à qualidade das matérias-primas empregadas na produção de medicamentos pode interferir na qualidade biofarmacêutica do produto, sendo fundamental a caracterização dos insumos farmacêuticos ativos para certificar sua adequação às prerrogativas dos documentos oficiais (PITASSI; GONÇALVES; MORENO JUNIOR, 2014).

Diversas técnicas analíticas são empregadas para a caracterização desses insumos, como os ensaios térmicos, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raios-X (DRX) e técnicas microscópicas (JUG et al., 2010; BRUNI, et al., 2013 TRIVEDI; PATEL; PUJARA, 2013; WANG et al., 2013).

O Ácido Lipóico (ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico), ácido alfa-lipóico ou ácido thióctico trata-se de uma biomolécula da classe dos organosulfurados derivados do ácido octanóico, um ácido graxo de cadeia linear. Sua estrutura é formada por uma cadeia de oito carbonos, que apresenta em uma das extremidades uma carboxila como grupo funcional e na outra, um anel ditiolano (MANTA; BATISTA-VIEIRA; CARLSSON, 2009; BILLGREN, et al., 2010). Trata-se de um composto opticamente ativo, dessa forma, a molécula existe como dois enantiômeros: R-(+)-ácido lipóico e S-(-)-ácido lipóico, como uma mistura racêmica R/S-ácido lipóico. No entanto, somente R-(+)-ácido lipóico é capaz de participar das reações enzimáticas metabólicas

mitocondriais. Trata-se de um potente antioxidante que apresenta a propriedade de reprimir radicais livres em eventos inflamatórios, metabólicos e endoteliais tanto em meio lipídico quanto aquoso, o que o diferencia dos demais antioxidantes tornando essa isoforma um cofator essencial em sistemas biológicos (CARLSON, et al., 2007) (Figura 01).

Figura 1 - Estrutura do R-(+)- α -Ácido Lipóico



Fonte: Dados da Pesquisa

Por tratar-se de uma molécula que apresenta uma cadeia carbônica curta, a mesma apresenta baixo ponto de fusão; pode sofrer reações de fotodegradação na presença do calor e da luz, devido à presença do anel ditiolano e, ainda, pode sofrer reações de polimerização por abertura do anel, o que requer a caracterização para melhor conhecimento das propriedades físico-químicas desde fármaco (DURRANI et al., 2010; GUPTA; GOSH, 2012; PORTELA et al., 2012).

Diante do exposto, este trabalho visa caracterizar diferentes lotes comerciais de ácido lipóico por técnicas analíticas, de modo a contribuir para o controle de qualidade deste fármaco que pode se tornar um medicamento para uso em terapias complementares de diversas patologias da sociedade moderna.

2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.1 MATERIAL

O Ácido Lipóico, matéria-prima, foi obtido do fornecedor X, (São Paulo), lote 1054578, teor 99,0% declarado pelo fabricante, (Shangai, China), e será denominado de AL1. O Ácido Lipóico, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Y (São Paulo), lote 1045845, teor 99,0%, declarado pelo fabricante (Shangai, China), e será denominado de AL2.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 AVALIAÇÃO MICROMERÍTICAS

A determinação do tamanho de partícula

Para avaliar as propriedades de fluxo das matérias-primas, foram empregados métodos indiretos (ângulo de repouso, índice de compressibilidade e de Carr, Fator de Hausner e porosidade interparticular) e diretos (densidade aparente e compactada, e, velocidade de escoamento), conforme os critérios propostos pela farmacopéia americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2006).

2.2.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV-EDS)

As análises realizadas por MEV-EDS, permitem definir, qualitativamente, a morfologia do AL, bem como permite a determinação da composição química (qualitativa e semiquantitativa) na superfície da amostra.

A caracterização foi realizada utilizando um microscópio eletrônico de varredura, Hitachi, modelo TM 1000, acoplado com sistema para análise química por Espectrometria por Dispersão de Energia de Raios X – EDS. As fotomicrografias foram obtidas sob magnificação de 500x, 1000x e 1500x.

2.2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

As medidas de difração de raios-X foram obtidas para a determinação da cristalinidade e do tamanho de cristalito do pó. Para determinação dos parâmetros supracitados, os dados foram analisados pelo pacote de programas PCPDFWIN versão 7.00. As fases cristalinas foram identificadas com auxílio da biblioteca do JCPDS (*Join*

Committee of Powder Diffraction Standards). A cristalinidade foi determinada por meio da razão entre a área integrada dos picos de difração da porção cristalina e a área integrada da fração amorfa.

O tamanho de cristalito foi calculado a partir do alargamento dos picos usando a equação de Scherrer (1):

$$D = \frac{K\lambda}{(\beta_C - \beta_S) \cos \theta} \quad (1)$$

Sendo, D o tamanho do cristal na solução sólida (nm); K vale 0,89 (para partícula esférica); β_C e β_S são as larguras dos picos a meia altura (em radianos) da amostra e do padrão, respectivamente; λ é o comprimento de onda do raios-X (1,54 Å) usado pelo equipamento e θ o ângulo de difração (em graus) do plano cristalino (hkl).

Os difratogramas foram obtidos por meio de um difratômetro Shimadzu modelo XRD-6000. Utilizou-se uma fonte de radiação de cobre $\text{CuK}_\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$, corrente de 30 mA e tensão de 40 KV e as medidas foram adquiridas a uma velocidade de varredura de $2\theta/\text{min}$ e passo de 0,02 graus.

2.2.4 ANÁLISE TÉRMICA

A termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram empregadas para a caracterização, avaliação de pureza e decomposição térmica das amostras.

As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico exploratório diferencial DSC modelo Q20 (TA - Instruments). As amostras foram submetidas a um programa de temperatura com razão de aquecimento de $10,0^\circ\text{C}/\text{min}$, na faixa de temperatura entre 30 e 400°C , sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50,0\text{mL}/\text{min}$); massa de $2,00 \pm 0,05\text{mg}$, utilizando-se cadinhos de alumínio hermeticamente fechados.

As curvas TG/DTG foram obtidas em um módulo termogravimétrico TG/DTA modelo Q600 (TA - Instruments). As análises foram realizadas em triplicata, em que a massa das amostras foi de $5,00 \pm 0,05 \text{ mg}$, pesadas em balança analítica, acondicionada em cadinhos de alumina e outro cadinho equivalente foi utilizado como referência. A amostra foi distribuída na base do cadinho de maneira uniforme. As corridas foram programadas da temperatura ambiente até $900,0^\circ\text{C}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50,0\text{mL min}^{-1}$), utilizando a razão de aquecimento de $10,0^\circ\text{C}/\text{min}$.

2.2.5 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) foi empregada como técnica complementar para confirmar a presença dos principais grupos funcionais das matérias-primas. Os espectros foram obtidos pelo modo transmissão em um equipamento Hitachi, Modelo 1100, na faixa entre 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 MORFOLOGIA DAS PARTÍCULAS DOS DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO

O AL foi analisado quanto à distribuição de tamanho de partículas, morfologia e às propriedades de fluxo.

A avaliação e padronização do tamanho da partícula são parâmetros relevantes e que devem ser observados durante o desenvolvimento tecnológico. A absorção, a dissolução de um fármaco, bem como a desintegração da forma farmacêutica podem ser influenciadas por fatores como o tamanho das partículas (SOUZA; FREITAS; STORPITIS, 2007).

Assim, neste estudo foi determinado o perfil de distribuição granulométrica dos lotes de AL1 e AL2, para uma população de 250 partículas, de cada lote. Ficou constatado que o AL1 e AL2 apresentaram um diâmetro médio de partícula de $0,219\pm 0,017$ e $0,210\pm 0,015$ mm. Os intervalos que apresentavam as maiores quantidades de partículas são: 200 a 220 μm (aproximadamente 21,89% do total de partículas); 180 a 200 μm (aproximadamente 38,91% do total de partículas) e 150 a 180 μm (aproximadamente 35,56% do total de partículas).

Entretanto, esses tamanhos estão fora da faixa de diâmetro que os pós devem apresentar para dispor de um fluxo regular, (tamanho $\geq 250 \mu\text{m}$) conforme foi preconizado em estudo divulgado por Villanova e Colaboradores (2012).

Tamanho de partículas menores que $100 \mu\text{m}$ são consideradas um obstáculo para o desenvolvimento de formas farmacêuticas como comprimidos. No entanto, em estudo desenvolvido por Chu e Colaboradores (2012), os pesquisadores avaliaram o efeito do tamanho da partícula na dissolução de fármacos com baixa solubilidade, agrupados por dimensões variadas. E concluíram que embora o formato da partícula possa interferir na dissolução, em cada grupo de fármacos, as que possuíam um tamanho abaixo de $45 \mu\text{m}$, apresentavam uma boa correlação com o parâmetro dissolução, conforme o modelo de Hixson-Crowel.

Ainda, segundo Sasikumar (2013), partículas menores propiciaram uma melhor cinética de liberação de ciprofloxacino em sistemas que utilizavam biocerâmicas como carreadores.

Dessa forma, pode-se confirmar que o conhecimento do tamanho das partículas é de suma importância, para a escolha do tipo de forma farmacêutica, bem como a otimização de propriedades importantes como a dissolução.

O resultado das análises de volume aparente, densidade aparente e compactada dos lotes de AL (Tabela 01), mostraram as características de compressibilidade deste fármaco. Apesar de apresentar um bom índice de compactabilidade, os valores dos índices de Carr e Fator de Hausner estavam abaixo do que recomenda a farmacopéia americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2006).

Tabela 1 – Propriedades de fluidez e compressibilidade do AL

	DA (g/mL)	DC (g/mL)	IC (%)	PI	FH	α (°)
LA1	0,42±0,002	0,63±0,002	32,21±0,004	0,76±0,04	1,47±0,006	59,8
LA2	0,46±0,005	0,64±0,004	34,26±0,003	0,79±0,005	1,49±0,004	60,2

Fonte: Dados da pesquisa. DA = densidade aparente; DC = densidade compactada; IC = Índice de Carr; PI = Porosidade interparticular; FH = Fator de Hausner, valores representam a média \pm desvio padrão; n = 3; Valores do Índice de Carr na faixa de 28 a 35% indicam pós com fluxo pobre e coesivo; Valores do Fator de Hausner entre 1,46 a 1,59 indicam fluxo muito baixo; ângulos de repouso situados entre 56 a 65° indicam fluxos muito baixo (United States Pharmacopeia, 2006)

Ao analisar a velocidade de escoamento, e correlacionando com os parâmetros supracitados, verificou-se a ausência de fluxo de pó em ambas as amostras de AL1 e AL2. Essa correlação já foi reportada por Maximiano e colaboradores (2010) ao caracterizar o fármaco antichagásico benznidazol, demonstrando que o mesmo apresenta baixas propriedades de fluxo.

Segundo Bittencourt e colaboradores (2009), uma das causas para a ausência de fluxo, consiste na adesão das partículas do pó ao funil e a atração entre as partículas do AL devido à elevada carga eletrostática entre as partículas.

Corroborando ainda, Karner e Urbanetz (2011) publicaram um "Review" acerca da influência da carga eletrostática em pós farmacêuticos utilizados em produtos para inalação. Alguns dos estudos selecionados mostraram que o fluxo do pó é fortemente influenciado pelas forças eletrostáticas e interações interpartícula do tipo de Van der Waals.

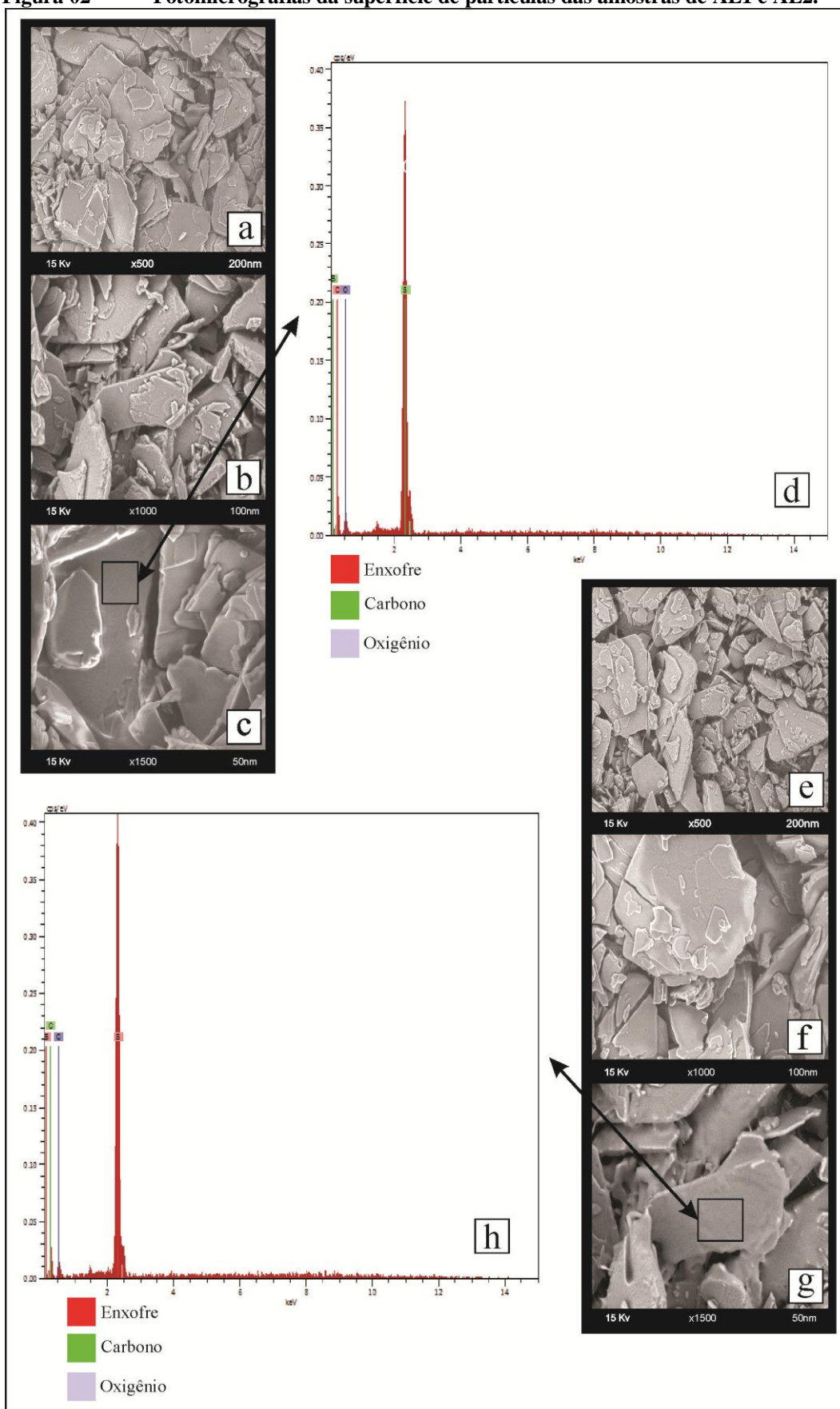
Uso de imagens do MEV-EDS na caracterização morfológica possibilita a identificação de partículas em seus diversos formatos, bem como permite a verificação de mudanças nessas características entre lotes comerciais diferentes, ou ainda, para o

monitoramento de modificações na estrutura cristalina em processos de síntese e/ou controle na produção de novas formulações, fato que a torna uma técnica útil no controle de desenvolvimento de produtos farmacêuticos inovadores.

Neste estudo, as fotomicrografias obtidas por MEV-EDS mostraram detalhes da morfologia das partículas do pó (Figura 02). Pela análise das imagens pode-se observar que tanto as amostras de AL1 quanto as de AL2 são constituídas por cristais lamelares, não porosos, de superfícies lisas, com tendência a formação de conglomerados, com tamanhos diversificados e formas irregulares. Para complementar a análise do MEV, utilizou-se, o detector de energia dispersiva de raios X, de modo a possibilitar um mapeamento dos elementos que constituem as amostras.

Da mesma forma, Bruni e colaboradores (2013) aplicaram MEV-EDS para caracterizar os tipos de cristais, a morfologia da superfície e a composição elementar de forma semiquantitativa. Esses autores observaram que o fármaco apresenta cristais de formas e tamanhos diferentes, bem como relataram modificações cristalinas do fármaco quando em mistura durante a análise das fotomicrografias.

Figura 02 - Fotomicrografias da superfície de partículas das amostras de AL1 e AL2.

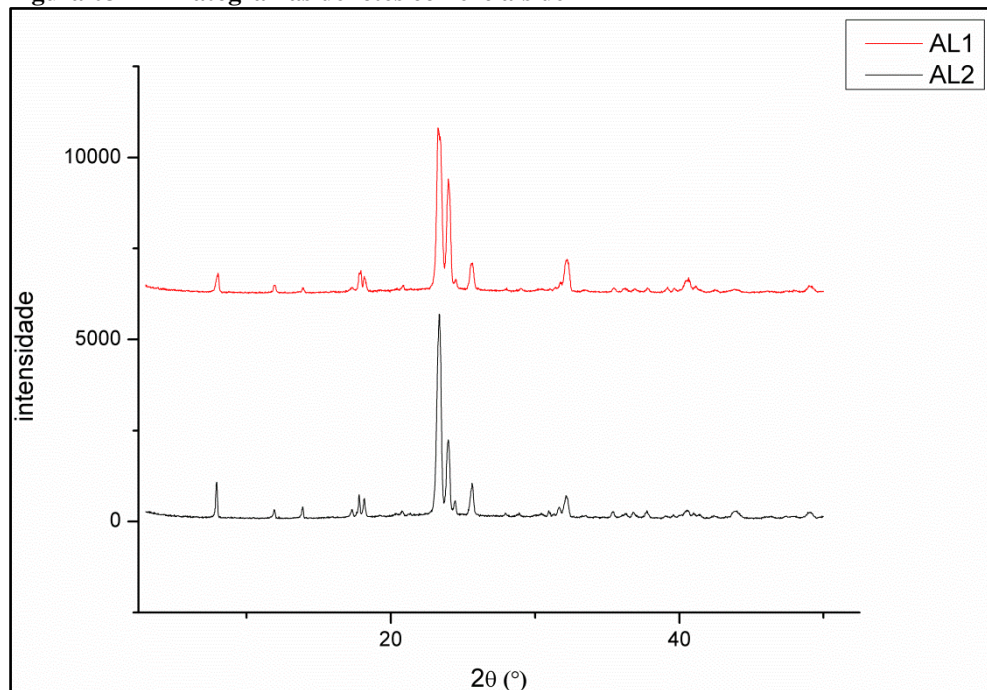


Fonte: Dados da Pesquisa

3.2 CARACTERIZAÇÃO DE DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO POR DRX

Os difratogramas das amostras AL1 e AL2, na forma de pó estão apresentados na Figura 3.

Figura 03 – Difratogramas de lotes comerciais de AL



Fonte: Dados da Pesquisa

As amostras apresentaram-se como estruturas monofásicas, ou seja, 100% de ácido lipóico. Observa-se que as amostras apresentam o mesmo padrão cristalino com picos de difração, correspondente ao ângulo de Bragg (2θ) bem definidos, sendo que o AL1 possui picos mais intensos em: 23,32; 23,98; 25,60 e 32,16°.

A determinação da cristalinidade é um importante parâmetro para o entendimento do comportamento de sólidos cristalinos, visto que, determinados tipos materiais como os de cristais moleculares podem sofrer um processo de polimerização tornando-se amorfos ao serem expostos sob condições de luz e calor (NUYKEN; PASK, 2013). De acordo com estudos de Ohowoavworhua e Adalakun (2005), para um sólido ser considerado cristalino, o grau de cristalinidade deve compreender na faixa de 55 a 80%.

Dessa forma, neste estudo o grau de cristalinidade, foi determinado, para cada um dos lotes comerciais, AL1 e AL2, obtendo os valores como sendo de 97, e 96%

respectivamente. Corroborando com estes resultados, Rault e colaboradores (2011), determinaram o grau de cristalinidade do fármaco antihipertensivo carvedilol, obtendo cerca de 90% de cristalinidade.

Esse parâmetro já foi reportado em outros estudos como o de Costa Junior e Mansur, quando classificaram blendas de quitosanas/poli (álcool vinílico) pela cristalinidade, obtendo três tipos diferentes com 18, 23 e 28%.

Vale salientar que nem sempre um perfil cristalino atende às exigências do delineamento tecnológico, haja vista que alguns fármacos cristalinos apresentam características físico-químicas desfavoráveis ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos, como baixa solubilidade e/ou permeabilidade. Este fato foi abordado no estudo de Zu e Colaboradores (2014), quando desenvolveram nanopartículas de anfotericina B, e utilizaram a difração para a caracterização e determinação do grau de amorfização. Neste novo sistema, os autores relataram boa solubilidade e permeabilidade.

Outro parâmetro importante que pode ser obtidos através da análise dos difratogramas é o tamanho do cristalito. Sua determinação é importante diante da necessidade de averiguação das rotas de sínteses utilizadas pelos fabricantes, a fim de que possa evitar prováveis alterações quanto à formação do cristal característico da matéria-prima, o que pode causar mudanças em propriedades físicas da matéria como o fluxo e interação interpartículas (UVAROV et al., 2011).

Neste estudo os lotes AL1 e AL2 apresentaram tamanho médio do cristalito na ordem de 42nm e 40nm respectivamente. Essa diferença de tamanho de cristalitos já foi constada por Fernandes e Kawachi (2010), pesquisa que buscou desenvolver microemulsões com nanopartículas de óxido de ferro e, ao correlacionar os parâmetros cristalinidade e tamanho de cristalito, perceberam que estes índices são diretamente proporcionais.

3.3 CARACTERIZAÇÃO TERMOANALÍTICAS DE DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO

As curvas TG/DTG e DSC dos lotes comerciais de AL apresentaram um perfil bastante similar e estão representadas na figura 04 e os dados na tabela 02.

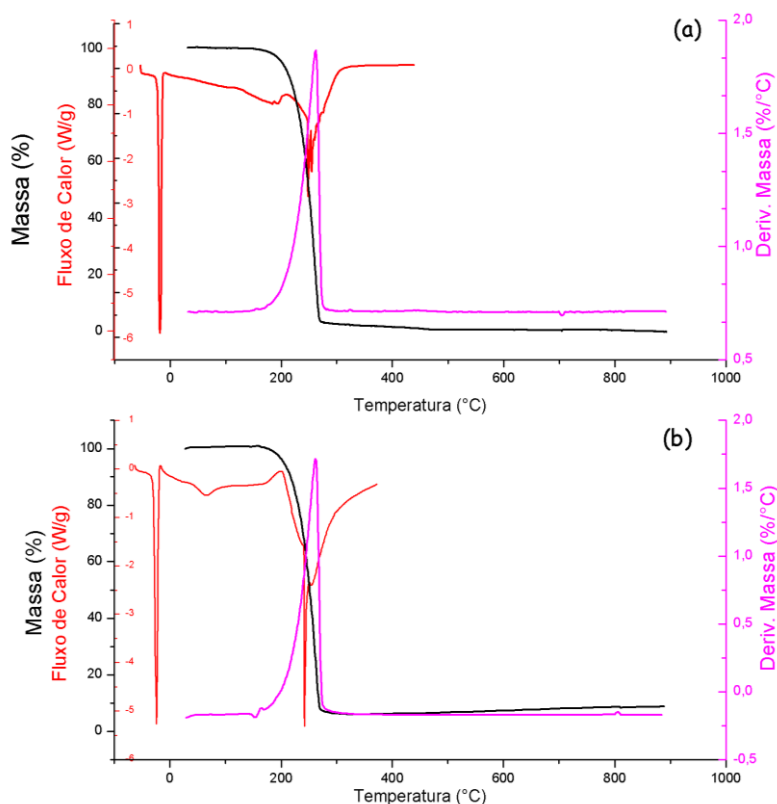
Ao analisar os dados do TG, observa-se que ambas as substância apresentaram um comportamento termicamente estável até 155,23°C e 153,18°C, apresentando uma

única etapa de perda de massa que corresponde ao processo de decomposição a partir desta temperatura, finalizando-se entre 254 e 256°C respectivamente. Observou-se a formação de resíduo em temperatura superior a 850°C.

As curvas TG/DTG da amostra AL1 (Fig. 4a) apresentaram perda de massa entre 234 e 256°C, que se referem à decomposição e à carbonização do material. Nesta faixa de temperatura, as curvas DSC apresentaram dois eventos endotérmicos que se sobrepõem entre si. As curvas TG/DTG indicam que a decomposição térmica é praticamente completa até 256°C, restando um resíduo de cerca de 8,82% em relação à massa inicial.

As curvas TG/DTG da amostra AL2 (Fig. 4b) apresentaram uma única etapa de decomposição com perda de massa entre 234 e 268°C que se referem à decomposição e à carbonização do material. Nesta faixa de temperatura, as curvas DSC apresentaram dois eventos endotérmicos que se sobrepõem entre si.

Figura 04 - Perfil Térmico dos Lotes Comerciais de AL1 (a) e AL2 (b)



Fonte: Dados da Pesquisa

Constatou-se que na faixa de temperatura compreendida entre 25 a 155 °C para ambas as amostras não foi evidenciada a perda de massa. Essa é a chamada zona de estabilidade térmica, que é limitada pela temperatura inicial de degradação. Em estudos termogravimétricos do AL, Portela e Colaboradores (2012) encontraram valores similares aos deste estudo, para a etapa de composição do AL, com valores entre 233,48 a 265,76°C. Vale ressaltar que o AL é termicamente estável nessa faixa de temperatura, desde que não seja exposto à temperatura por períodos prolongados.

As curvas de DSC de cada amostra, AL1 (Fig. 4a) e AL2 (Fig. 4b), apresentaram, cada uma, um evento endotérmico, com pico máximo em 61,37 e 63,55°C, respectivamente, o que indicou o processo de fusão de cada composto. Vale salientar que apenas a amostra AL2 apresentou um ponto de fusão dentro da faixa compreendida pela Farmacopéia Britânica (2009), porém, ao observar a literatura, diversos autores obtiveram faixas de fusão, um pouco diferentes, dos preconizados pelos compêndios oficiais, como: 60°C (RENTFROW et al., 2004); 60°C (WANG et al., 2013); 59-62°C (PORTELA et al., 2013); 46-49°C (IKUTA et al., 2013). Nesta faixa de temperatura as curvas TG/DTG não mostraram qualquer variação de massa. O segundo evento observado na curva DSC do AL foi também endotérmico, o qual teve início após a completa fusão da substância e corresponde ao seu estágio de decomposição térmica.

Tabela 2–Dados Termoanalíticos das Curvas TG/DTG e DSC

Amostra	TG/DTG				DSC			
	T _{onset} decomposição /°C	T _{endset} decomposição /°C	DTG _{pico} /°C	Δ _m /%	T _{onset} /° C	T _{endset} /° C	T _{pico} /°C	ΔH _{fus} /J g ⁻¹
AL1	234,18	265,06	261,50	99,87	59,11	67,61	63,55	135,8
AL2	235,25	266,01	261,99	96,09	58,88	65,92	61,37	131,5

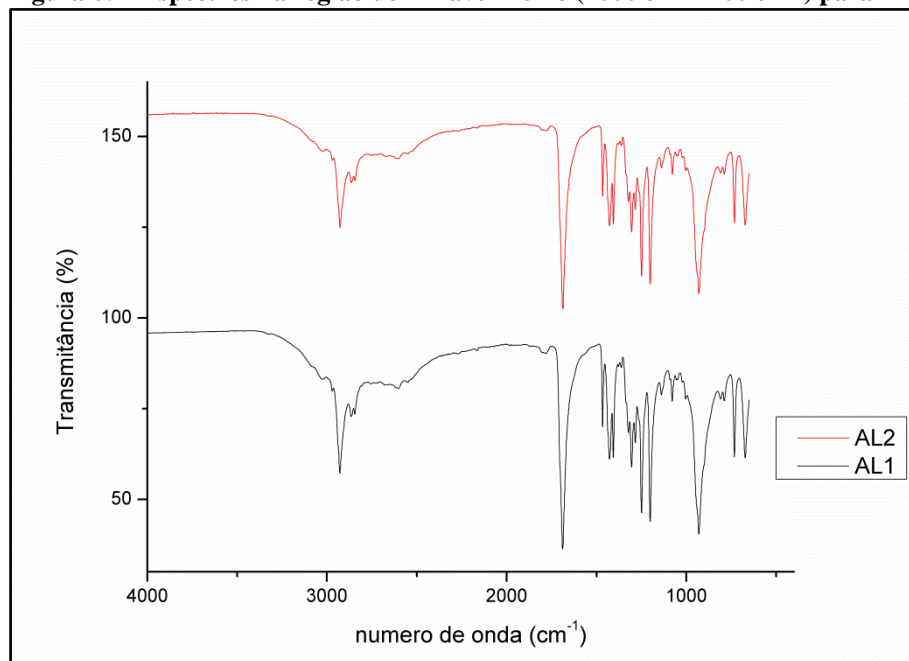
Fonte: Dados da Pesquisa

3.4 ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DE DIFERENTES LOTES DE ÁCIDO LIPÓICO

Os espectros são bastante aplicados para a obtenção de informações qualitativa relativa à composição do fármaco, em relação aos principais grupos funcionais que podem ser utilizados como um “*fingerprint*” da molécula em estudo (CRANE, et al., 2007).

A partir dos espectros no infravermelho, as principais bandas de absorção relativas às amostras AL1 e AL2 foram caracterizadas, conforme pode ser visualizada na Figura 05.

Figura 05 - Espectros na região do infravermelho (4000 cm^{-1} - 400 cm^{-1}) para AL.



Fonte: Dados da Pesquisa

As amostras deste estudo, conforme já visualizados pelos perfis difratométricos, apresentaram uma estrutura similar e assim, grupos funcionais idênticos.

As análises de FTIR (Tabela 03) foram realizadas para verificar a presença das ligações S-H, C-S, as quais formam o anel ditiolano; as C=O e -OH do grupo funcional carboxila e as $-\text{CH}_2$ da cadeia carbônica que constitui a molécula do ácido lipóico.

As bandas características visualizadas na região de 1684cm^{-1} correspondem ao estiramento de C=O da carboxila. A faixa compreendida entre 1200 a 1300 cm^{-1} , caracteriza a deformação axial de -OH de ácido carboxílico. Essas regiões também foram relatadas por Peçanha e colaboradores (2013).

Na faixa de 670 a 650 cm^{-1} pode-se observar a banda referente à vibração $\nu(\text{C-S})$. Na molécula do AL, o enxofre está presente em ligações dissulfeto, no anel ditiolano.

Essas bandas também foram reportadas em estudo realizado por Soares, Rezende e Fortes (2010) em trabalhos com compostos de enxofre que identificaram frequências

correspondentes à ligação C-S entre 530 e 975 cm^{-1} . Esses autores afirmam que essas bandas de absorção no espectro FTIR são muito fracas, e em consequência, praticamente não são percebidas visualmente.

Comparando os espectros obtidos para ambas as amostras estudadas neste trabalho com o obtido por Cassano e Colaboradores (2012), observa-se a similaridade entre eles. Desta forma, pode-se inferir que os resultados obtidos para as análises de FTIR estão de acordo com a literatura.

Tabela 3 – Principais bandas identificadas no espectro de FTIR do AL

Amostras	Origem	Frequência do Grupo (cm^{-1})	Atribuição
AL1	- CH ₂ -	2980	Deformação axial de C-H de grupos CH ₂
AL2		2982	
AL1	C=O	1690	Deformação axial da C=O da carboxila
AL2		1693	
AL1	-OH	1250	Deformação axial da -OH
AL2		1253	
AL1	-OH	928	Deformação angular de OH associadas
AL2		923	
AL1	-C-S-	675	Vibrações de Estiramento da C-S
AL2		679	

Fonte: Dados da Pesquisa

4 CONCLUSÃO

A consolidação da indústria farmacológica no Brasil e a garantia da qualidade dos insumos necessários à produção farmacêutica apresentou avanços nas últimas décadas com a consolidação de métodos analíticos aplicados ao controle de qualidade de fármacos e medicamentos. Com essas melhorias, a compreensão do comportamento físico-químico de insumos farmacêuticos ativos tornou-se possível e viável com a combinação de diversas técnicas de análise. Neste estudo ficaram constatadas diversas divergências entre os lotes estudados no tocante a diversos parâmetros como a pureza, ponto de fusão e a cristalinidade. Estes resultados podem constituir um obstáculo para a aplicabilidade industrial em formulações do ácido lipóico, devido a complicações inerentes à estabilidade. Diversos avanços têm sido alcançados, com acúmulo de informações relativas aos fenômenos físico-químicos envolvidos, o que têm ampliado as perspectivas de emprego desta molécula em novos sistemas. Dessa forma, a caracterização deste fármaco não é o único desafio a ser vencido. É necessário o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas que despertem o efetivo interesse econômico da indústria, de modo a aproveitar o potencial terapêutico desta molécula e assim contribuir para melhorias na qualidade de vida dos usuários.

ABSTRACT

Lipoic acid (LA) is an antioxidant that acts as a cofactor for the multienzymatic complex present in mitochondria, and has been widely used as a therapeutic agent for diseases such as atherosclerosis, Alzheimer's disease and related dementias. The objective of this study was to characterize and compare, through micromeritic, thermal, spectroscopic and diffractive techniques, commercial batches of lipoic acid. Two commercial batches of LA were used. We determined the flow properties of the raw materials by indirect methods (angle of repose , compressibility index and Carr , of Hausner factor and interparticle porosity) and direct (bulk density (DA) and compressed (DC) and speed flow) and the tests: Thermogravimetric (TG/DTG), differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopy and diffractive analysis for each commercial batch were performed. The flow properties of the samples showed values AL1 and AL2 DA / DC 0.42 / 0.63 g / ml and 0.46 / 0.64 / g / mL respectively. The TG/DTG curves of the samples LA1 and LA2 showed that they are thermally stable up to 150 °C, with a single stage of mass loss. The DSC curve shows a characteristic endothermic event of fusion of the compounds (LA1: T_{fusão} = 61.37 °C, ΔH_{fus} = 131.5 J/g; AL2: T_{fusão} = 63.95 °C, ΔH_{fus} = 135.8 J/g). A second event, endothermic, observed on the DSC curve of LA sample, started after the complete melting of the substance and corresponds to the stage of thermal decomposition. On the infrared spectra, the main absorption bands for samples of LA were characterized and the main occur at the regions of 3030-2850 cm⁻¹ and 1750-525 cm⁻¹. The XRD profiles of LA samples presented a typically crystalline profile. Considering these results, we can conclude that the knowledge of the physico-chemical properties of lipoic acid in different commercial lots allow the rational use of this drug during the development of new products, and thus complement drug therapies for various diseases for which is indicated.

KEYWORDS: Solid-state characterization. Thermal Analysis. Pharmaceutical. Antioxidant. Lipoic acid.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo suporte financeiro. Ao LABDEM/UEPB e CertBio/UEPB/UFCEG pelo suporte na realização dos ensaios.

REFERÊNCIAS

ANITHA, A et al. Preparation, characterization, in vitro drug release and biological studies of curcumin loaded dextran sulphate–chitosan nanoparticles. **Carbohydrate Polymers**. v. 84, 2011

BILLGREN, ES et al. Lipoic Acid Biosynthesis and Enzymology. In: **Comprehensive natural Products Chemistry**, vol 7, 2010

BITTENCOURT, BA. et al. Moldagem por compressão a frio do polietileno de ultra alto peso molecular. Parte 1: influência do tamanho, distribuição e morfologia da partícula na densidade a verde. **Polímeros**, São Carlos, v. 19, n. 3, 2009

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. RDC nº 17 de 16 de Abril de 2010

BRITISH PHARMACOPOEIA, London, 2009.

BRUNI, G. et al. Preparation and Physicochemical Characterization of Acyclovir with Cocrystals with Improved Dissolution Properties. **J Pharm Sci Sciences**. v. 102, n. 11, 2013

CARLSON, DA et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-Lipoic Acid Administered as Sodium R-(+)-Lipoate to Healthy Human Subjects. **Alternative Medicine Review**. Vol. 12, nº 4, 2007

CASSANO, STR et al. Preparation, Characterization and Efficacy Evaluation of Synthetic Biocompatible Polymers Linking Natural Antioxidants. **Molecules**. v. 17, n. 11, 2012

CHU, KR et al. Effect of particle size on the dissolution behaviors of poorly water-soluble drugs. **Arch Pharm Res**. v. 35, nº. 7, 2012

COSTA JR., ES; MANSUR, HS. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli (álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 6, 2008

CRANE, NJ et al. Infrared spectroscopic imaging for noninvasive detection of latent fingerprints. **J Forensic Sci**. v. 52, n. 1, 2007.

DURRANI, AI et al. Determination of free α -lipoic acid in foodstuffs by HPLC coupled with CEAD and ESI-MS. **Food Chemistry**. v. 120, n. 4, 2010

FERNANDES, MTC; KAWACHI, EY. Influência da quantidade de amônio na síntese de nanopartículas de óxido de ferro Por microemulsão. **Quim. Nova**, vol. 33, n. 6, 2010

GUPTA, SS; GHOSH, M. In vitro study of anti-oxidative effects of b-carotene and α -lipoic acid for nano capsulated lipids. **LWT—Food Science and Technology**, v. 49, 2012.

IKUTA, N. et al. Analysis of the Enhanced Stability of R(+)-Alpha Lipoic Acid by the Complex Formation with Cyclodextrins. **Int J Mol**. v. 14, n. 2, 2013

JUG, M et al. Preparation and solid-state characterization of bupivacaine hydrochloride cyclodextrin complexes aimed for buccal delivery. **J Pharm Bio Anal**. v. 52, n. 1, Mai. 2010

KARNER, S; URBANETZ, NA. The impact of electrostatic charge in pharmaceutical powders with specific focus on inhalation-powders. **Journal of Aerosol Science**. v.42, 2011

KNAPPMANN, AL; MELO, EB. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 15, supl. 3, Nov. 2010

MANTA, C; BATISTA-VIEIRA, F; CARLSSON, J. Development of lipoic acid activated agarose. **Chemistry Biochemistry and Molecular Biology**, vol. 1, nº 1, 2009

MAXIMIANO, FP et al . Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 8, 2010

NUYKEN, O; PASK, S. Ring-Opening Polymerization: An Introductory Review. **Polymers**. v. 5, n. 2, 2013

OHWOAVWORHUA, FO; ADELAKUN, TA. Phosphoric Acid-Mediated Depolymerization and Decrystallization of α -Cellulose Obtained from Corn Cob: Preparation of Low Crystallinity Cellulose and Some Physicochemical Properties. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**. v. 4, n. 2, 2005

PECANHA, BRB. et al . Polímeros de impressão molecular obtidos através de polimerização por precipitação e sua aplicação na técnica de extração em fase sólida. **Polímeros**, São Carlos , v. 23, n. 4, 2013

PITASSI, C; GONCALVES, AA; MORENO JUNIOR, VA. Factors affecting the adoption of ICT tools in experiments with bioinformatics in biopharmaceutical organizations: a case study in the Brazilian Cancer Institute. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 19, n. 1, Jan. 2014

PORTELA, AS et al. Vapor pressure curve determination of α -lipoic acid raw material and capsules by dynamic thermogravimetric method. **Thermochimica Acta**. v.544, n. 20, 2012

RAULT, DM et al. Determination of traces of amorphous carvedilol content in carvedilol drug substance and drug product using modulated differential scanning calorimetry. **Scholars Research Library**. v. 3, n. 4, 2011

RENTFROW, G et al. The effects of the antioxidant lipoic acid on beef longissimus bloom time. **J Anim Sci**. v. 82, 2004

SASIKUMAR, S et al., Effect of particle size of calcium phosphate based bioceramic drug delivery carrier on the release kinetics of ciprofloxacin hydrochloride: an in vitro study. **Frontiers of Materials Science**. v.7, n. 3, 2013

SOARES, IP; REZENDE, TF; FORTES, ICP. **Eclét. Quím.**, São Paulo , v. 35, n. 2, 2010

SOUZA, J; FREITAS, ZM; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo , v. 43, n. 4, Dec. 2007

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA and the National Formulary, US Pharmacopoeia Convention, Rockville, MD, 2006

TRIVEDI, K; PATEL, PV; PUJARA, Z. Development and characterization of liquid and solid self-emulsifying drug delivery system of fexofenadine. **Journal of Pharmaceutical Investigation**. v. 43, n. 3, 2013

UVAROV, V et al. X-ray diffraction and SEM study of kidney stones in Israel: quantitative analysis, crystallite size determination, and statistical characterization. **Environmental Geochemistry and Health**. v. 33, n. 6, 2011.

VILLANOVA, JCO et al. síntese e caracterização de beads acrílicos preparados por polimerização em suspensão visando aplicação como excipiente farmacêutico para compressão direta. **Quim. Nova**, v. 35, nº. 1, 2012.

WANG, J. Physicochemical characterization, identification and improved photostability of alpha-lipoic acid-loaded nanostructured lipid carrier. **Drug Dev Ind Pharm**. v.40, n. 2, 2014

WANG, KC et al. α -Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor- γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. **Clin Sci (Lond)**. v. 125, n. 7, 2013

ZU, Y et al. Preparation and characterization of amorphous amphotericin B nanoparticles for oral administration through liquid antisolvent precipitation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 53, n. 12, 2014

**CAPÍTULO 02 -ESTUDO DE COMPATIBILIDADE
FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE
ENTRE O ÁCIDO LIPÓICO E EXCIPIENTES
UTILIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS**

CAPÍTULO 2 - ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE E DE ESTABILIDADE ENTRE O ÁCIDO LIPÓICO E EXCIPIENTES UTILIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

SILVA, PCD^{1,2}; PORTELA AS²; ALENCAR, FH^{1,3}; MEDEIROS ACD^{1,2,3}; SIMÕES, MOS^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande - PB

²Departamento de Farmácia. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande - PB

³ Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos. Departamento de Farmácia. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande - PB

RESUMO

O estudo de compatibilidade fármaco-excipiente compreende em uma ferramenta importante durante o desenvolvimento racional de uma formulação farmacêutica. O ácido lipóico (AL) é um antioxidante endógeno empregado na terapia complementar de diversas patologias como a arteriosclerose. O objetivo deste trabalho foi avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente e a estabilidade entre o AL e excipientes empregados em formas farmacêuticas sólidas. A fim de investigar as possíveis interações entre as substâncias, inicialmente foi efetuado um *screening* com a calorimetria diferencial exploratória (DSC) com o propósito de detectar possíveis interações. Nos casos afirmativos foram realizados os seguintes ensaios: curvas termogravimétricas (TG), análises por espectroscopia do infravermelho (FTIR), fotomicrografias pela microscopia eletrônica de varredura e traçado o perfil difratométrico. Os resultados obtidos foram empregados para a definição de um protótipo da formulação. Os ensaios de estabilidade foram realizados com a fórmula e o fármaco com a determinação de parâmetros cinéticos e termodinâmicos. Baseado nos resultados de DSC, TG, MEV, FTIR e DRX, foram constatadas as incompatibilidades com os seguintes excipientes: lactose, estearato de magnésio e PVP K30. A formulação desenvolvida apresentou estabilidade de até 9,64 anos comparadas ao fármaco isolado que apresentou 3,27 anos. Podemos concluir que as ferramentas analíticas empregadas neste estudo são eficazes para a definição de incompatibilidades entre fármacos e excipientes farmacêuticos de modo a garantir uma nova formulação com os parâmetros de controle de qualidade e estabilidade.

PALAVRAS-CHAVES: Interação fármaco-excipiente. Incompatibilidade. Calorimetria Diferencial Exploratória. Antioxidante. Ácido Lipóico.

1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos para o controle de qualidade que classificava um “*medicamento eficaz*”, até meados do século XX referiam-se apenas ao conhecimento das propriedades físico-químicas do fármaco. Após uma série de eventos contra a saúde pública resultantes da ineficácia clínica e intoxicações medicamentosas, os estudos também foram direcionados para os componentes da formulação e o processo produtivo empregado (PEREIRA; FREITAS, 2008; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A partir desse panorama, estudos de pré-formulação foram delineados, com o intuito de caracterizar as propriedades inerentes à molécula e compreender as possíveis interações físico-químicas do fármaco. Vale ressaltar que o sucesso na obtenção de uma forma farmacêutica, também depende da seleção criteriosa dos excipientes (OLIVEIRA, et al., 2010; SOARES-SOBRINHO, 2010; CHADHA; BHANDARI, 2014)

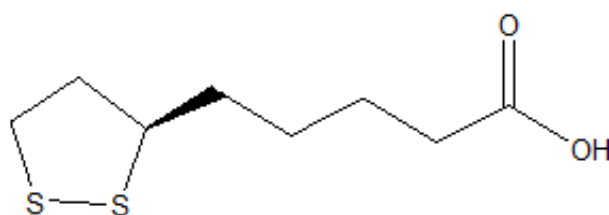
Dentre as funções do excipiente na formulação podemos destacar a facilitação da administração, liberação e proteção durante o processamento. Embora não tenha relação direta com a atividade farmacológica, uma escolha incorreta e arbitrária pode ser prejudicial para a estabilidade do produto final (NARANG; DESAI; BADAWAY, 2012). Aliás, interações físicas ou químicas entre fármacos-excipientes podem afetar a natureza química, a estabilidade, a biodisponibilidade e conseqüentemente a eficácia terapêutica e segurança da forma farmacêutica final (CHAVES, et al., 2013). O que nos permite afirmar que estudos de compatibilidade fármaco-excipiente constituem uma fase importante no estágio de desenvolvimento de qualquer medicamento. Neste sentido, a elaboração de um protocolo de estudo para testar e selecionar os melhores excipientes para formas farmacêuticas estáveis constitui uma etapa fundamental nesta fase do desenvolvimento (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010).

Diversas técnicas analíticas são empregadas nos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente. Dentre elas, a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) é amplamente utilizada, por tratar-se de uma técnica rápida, para avaliação das propriedades físicas de fármacos, como variações na aparência e/ou desaparecimento de picos endotérmicos ou exotérmicos, além de variações nos valores de entalpia relevantes em curvas térmicas de misturas de fármaco-excipiente (PANI et al., 2011). Além desta, outras técnicas complementares são empregadas para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos como a termogravimetria, a microscopia eletrônica de varredura, a espectroscopia na região do infravermelho médio com

transformada de Fourier e a difração de raios-x (PERES-FILHO et al., 2012; LIMA et al., 2013; KUMAR et al., 2013; BORBA et al., 2014).

O ácido lipóico (AL) (Fig. 01) é um ácido graxo de ocorrência natural que atua como cofator de complexos multienzimáticos mitocondriais como α -cetoglutarato desidrogenase, piruvato desidrogenase, complexo α -cetoácido desidrogenase e complexo glicina descarboxilase (CASTRO et al., 2014; NIKOLAI, et al., 2014). O ácido lipóico é o único antioxidante endógeno capaz de inativar espécies reativas de oxigênio (ERO) tanto na fase aquosa quanto na lipídica da membrana plasmática. Na sua forma endógena, o mesmo apresenta uma ligação dissulfídica que pode ser inativada pela enzima lipoamida desidrogenase, resultando na forma reduzida, ácido dihidrolipóico (HARDAS et al., 2013). Ambas as formas apresentam atividade biológica desde a inativação de EROs a quelação de íons metálicos além de interagir com outros antioxidantes como a glutatona e ubiquinona, prevenindo a oxidação destes (KATES et al., 2014). Em estudos publicados recentemente o AL tem mostrado sua eficácia terapêutica na redução de sintomas da polineuropatia diabética (KOH et al., 2011); aterosclerose, doença de Parkinson (HENDERSON et al., 2012), agente anti-rugas (SHERIF; BENDAS; BADAWEY, 2013) e excelente atividade antiinflamatória (ASTIZ et al., 2012).

Figura 01 – Estrutura do R-(+)- α -Ácido Lipóico



Fonte: Dados da Pesquisa

Diante do exposto, este trabalho visa avaliar a compatibilidade físico-química fármaco-excipientes entre o ácido lipóico e adjuvantes tecnológicos utilizados em formas farmacêuticas sólidas e determinar os parâmetros cinéticos, para avaliar a estabilidade do fármaco e da formulação proposta a partir dos excipientes selecionados.

2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.1 MATERIAL

O Ácido Lipóico (AL) matéria-prima, lote nº 090838; proveniente da China e distribuído pela Henripharma. Como adjuvantes farmacêuticos foram utilizados as seguintes substâncias: lactose, amido de milho, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina PH101, talco farmacêutico e Polivinilpirrolidona (PVP-K30)

2.1.1 PROTOCOLO DO ESTUDO

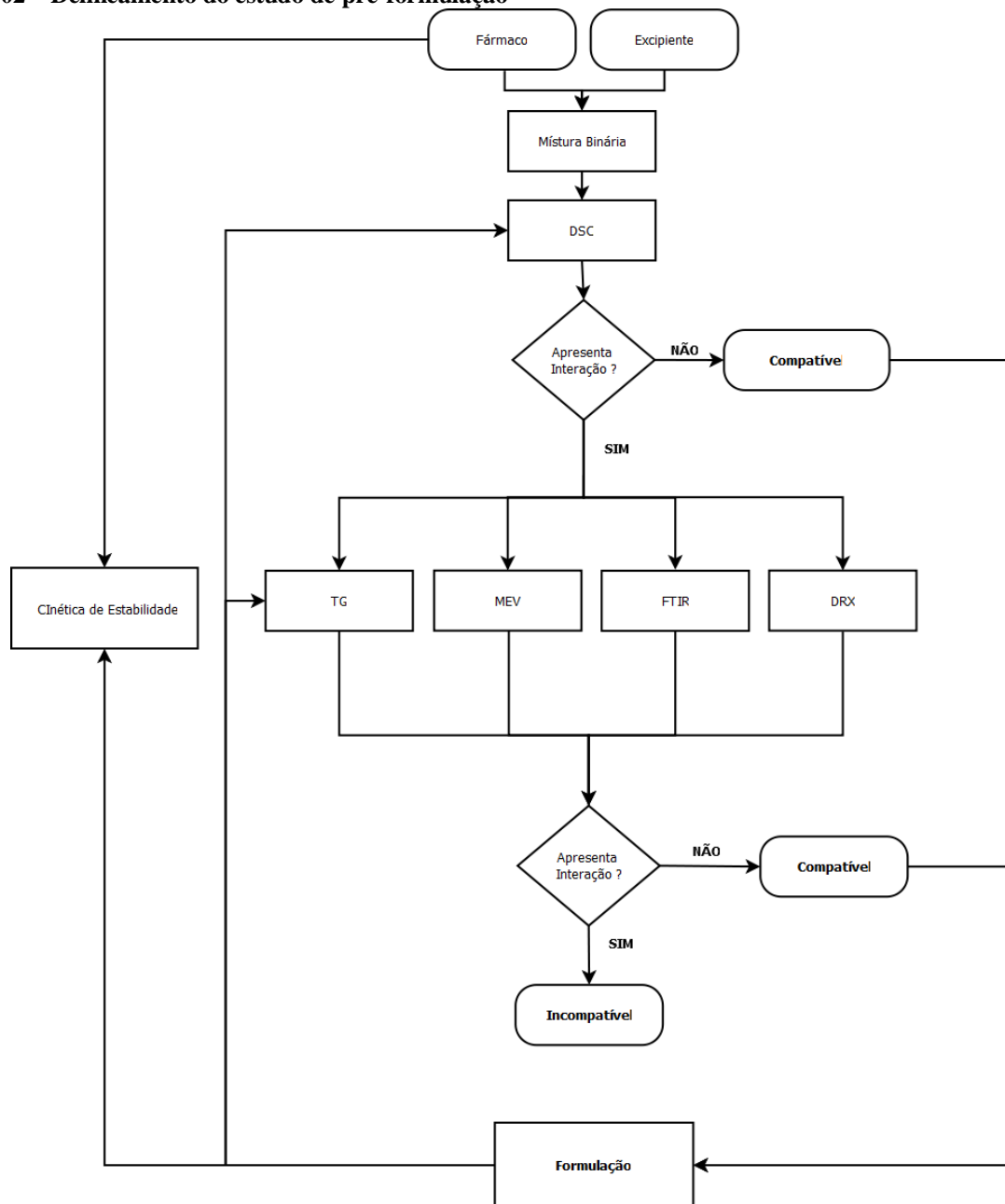
O fluxograma (Fig. 02) apresenta o protocolo utilizado para avaliar a compatibilidade do Al com os excipientes farmacêuticos. Inicialmente, foi realizado um *screening* por DSC com as misturas binárias a fim de verificar a ocorrência de interações ou mudanças no perfil térmico dos componentes. Em caso positivo, as análises foram complementadas com outras técnicas como o TG, FTIR, o MEV, e o DRX. A partir dos adjuvantes tecnológicos que não apresentaram interações, foi proposta uma formulação e realizado um estudo cinético de estabilidade.

2.1.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Com objetivo de avaliar as possíveis interações entre o AL e os excipientes farmacêuticos selecionados, foram preparadas misturas físicas binárias pelo método de diluição geométrica, em gral de vidro com o auxílio de uma espátula durante 5 minutos na proporção equiponderada de 1:1 (p/p).

Esta proporção foi escolhida para maximizar a probabilidade de interação entre os materiais (BRUNI et al., 2010; MAXIMIANO et al., 2011; TITA et al., 2011; SINGH; NATH, 2012; CERESOLE et al., 2013; CHADHA; BANDARI, 2014).

Figura 02 – Delineamento do estudo de pré-formulação



Fonte: Dados do Estudo

2.2 MÉTODOS

2.3 ANÁLISE TÉRMICA

As curvas TG/DTG foram obtidas por meio de uma termobalança SDT TG/DTA Q600 TA Instruments[®], a uma razão de aquecimento de 10°C/min, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min), na faixa de temperatura entre 30 a 900°C. Para a realização do ensaio foram utilizadas massa de amostras de 5,00±0,05mg. A calibração do SDT TG/DTA Q600 foi na razão de aquecimento de 10 °C/min, com padrão de oxalato de cálcio.

As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico exploratório diferencial DSC modelo Q20 TA Instruments[®]. Foi utilizada uma massa de 2,00±0,05mg em cadinhos de alumínio herméticos. O DSC Q20 foi calibrado para a temperatura utilizando como padrão o ponto de fusão do índio (PF= 156,6 °C) com pureza de 99,99%. A calibração para energia foi feita com base na entalpia de fusão do índio metálico ($\Delta H_{\text{Fusão}} = 28,54 \text{ Jg}^{-1}$).

Os dados obtidos foram analisados com o programa TA Instruments Universal Analysis 2000, versão 4.5A.

2.4 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)

Os espectros foram obtidos em espectrofotômetro Spectrum 400 *Perkin Elmer*[®] FT-IR/FT-NIR *Spectrometer* com transformada de Fourier no modo transmitância, com resolução de 1 cm⁻¹ cobrindo a faixa de 4000 a 400 cm⁻¹. Os espectros obtidos foram comparados aos disponibilizados pela literatura.

2.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

As análises por DRX das amostras, na forma de pó, foram realizadas em um equipamento da Shimadzu Modelo XRD-600, usando radiação Cu_{kα} de λ=1,5406Å. A contagem do tempo foi de 0,6 segundos para cada passo de 0,02°, com intervalo de varredura entre 10 a 50° (2θ). Os difratogramas obtidos foram comparados com as cartas padrões JCPD, cadastradas no ICDD (*International Centre of Diffraction Data*).

2.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

O MEV foi empregado para analisar diretamente a estrutura e a distribuição dos cristais formados pelas amostras. Esta técnica permitiu a avaliação de possíveis variações estruturais que possam ter ocorrido, após o processamento das misturas com os excipientes, nos cristais do AL. A caracterização por MEV foi realizada no equipamento fabricado pela Hitachi modelo TM 1000, nas magnificações de 500x.

2.7 ESTUDO CINÉTICO DA ESTABILIDADE

Os ensaios termogravimétricos isotérmicos para determinação dos parâmetros cinéticos relacionados com a degradação foram realizados para o fármaco e para a formulação proposta.

Em condições isotérmicas, a taxa do processo de conversão de massa (da/dt) é definida como uma função linear da variação de massa em função do tempo, e independe da temperatura, e pode ser descrita (TITA, et al., 2012):

$$v = \frac{da}{dt} = k(T) \quad (1)$$

Onde α é a taxa de reação ou taxa de conversão; t = tempo de reação; T = temperatura da amostra. A função $k(T)$ descreve a constante de velocidade da reação em relação à temperatura, é usualmente descrita pela lei de Arrhenius e por meio desta, podemos calcular a energia de ativação e o fator pré-exponencial através da Equação (2) (JANKOVI, 2010):

$$k = A \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) \quad (2)$$

Esta equação é totalmente aceita para reações homogêneas, podendo ser estendida para reações heterogêneas, e por meio desta, pode-se calcular a energia de ativação e o fator pré-exponencial através da Equação (1) na forma linearizada (JANKOVI, 2010):

$$\ln K = \ln A - \frac{Ea}{R} \times \frac{1}{T}$$

A partir dos resultados obtidos nas curvas TG/DTG dinâmicas, foram efetuadas as análises isotérmicas nas seguintes temperaturas: 150, 155, 160, 165, 170 e 175°C, tendo em vista que a degradação do AL tem início próximo em 155°C. Tanto o fármaco isolado como o presente na formulação apresentaram a mesma temperatura de decomposição, logo, aplicaram-se para a formulação as mesmas temperaturas.

Para a determinação dos parâmetros termodinâmicos, tais como: variação de entropia (ΔS), entalpia (ΔH) e energia livre de Gibbs (ΔG), correspondente a Energia de Ativação já determinada, foram utilizadas as seguintes equações, conforme estudo de Shamsipur e colaboradores (2013):

$$A \exp \frac{-E}{RT} = v \exp \frac{-\Delta G}{RT} \quad (3)$$

$$\Delta S = R \ln \frac{Ah}{e_x k_b T_p} \quad (4)$$

$$\Delta H = E - RT \quad (5)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (6)$$

Onde, $v = k_B T / h$; k_B é a constante Boltzmann e h é a constante de Plank. E , é a energia de ativação do processo, T , é a temperatura absoluta, e R é a constante universal dos gases.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO AL

As curvas TG/DTG do AL (Figura 3a) mostram que a substância é termicamente estável até aproximadamente 155,62°C sem apresentar variação na massa, e, apresentando uma única etapa de degradação entre 235,24 – 265,47°C ($\Delta_m=96,29\%$; DTG_{pico}= 261,11°C) a partir desta temperatura. A primeira derivada das curvas termogravimétricas (DTG) confirma a faixa de 235,24 – 265,47°C como etapa de decomposição do fármaco. A curva DSC (Figura 3b) mostra dois eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorre entre 54,62 e 66,56°C indicando a fusão deste composto ($T_{pico} = 61,60^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus}=33,27\text{kJ/mol}$; Pureza: 98,26 mol%). O segundo, também endotérmico, teve início após a completa fusão da substância e corresponde ao seu estágio de decomposição térmica ($T_{onsetDSC} = 256,41^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus}=222,8\text{kJ/mol}$).

Os valores obtidos neste estudo, pelo DSC, para a faixa de fusão está de acordo com os valores da Farmacopéia Britânica (2009).

O espectro do FT-IR do AL (Figura 3c) mostra bandas características dos grupos C-H, em torno de 2980 cm^{-1} . A banda que aparece em torno de 1693 cm^{-1} está associada a estiramentos C=O; a que aparece em 695 cm^{-1} deve-se a estiramentos do C-S.

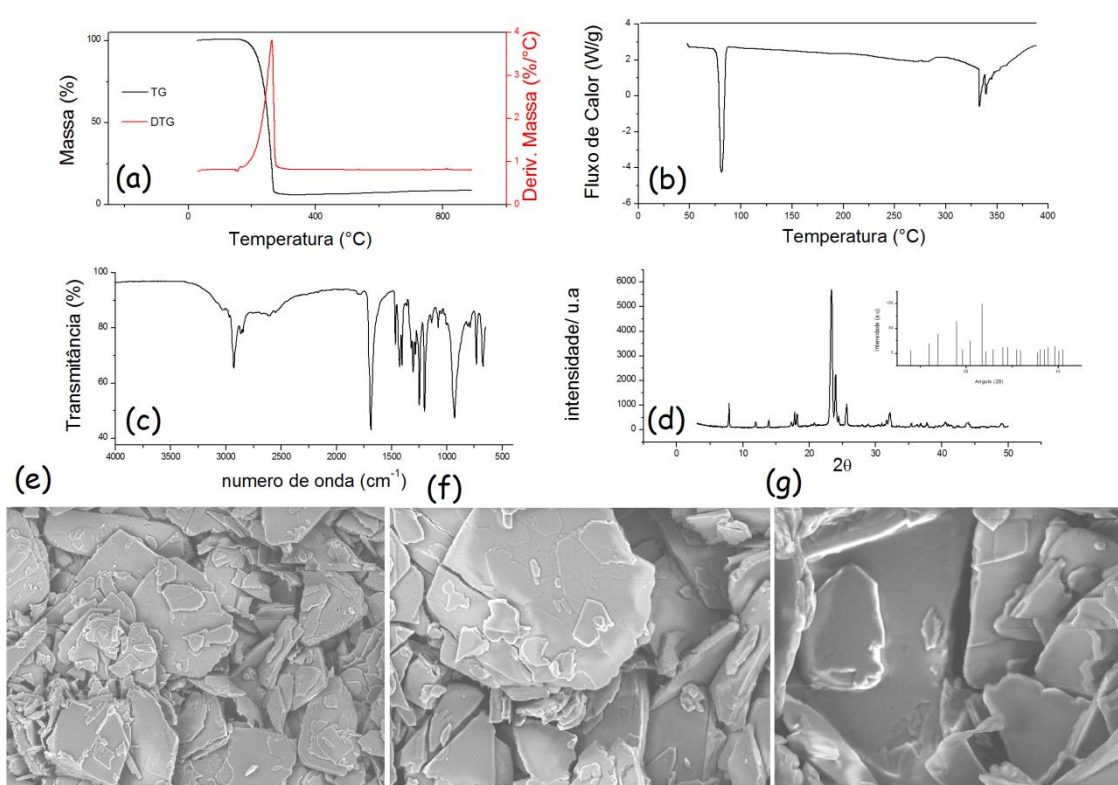
O difratograma do AL (Figura 3d) evidencia um perfil tipicamente cristalino, com índice de cristalinidade de 97,3%, com picos característicos em 7,92; 11,88; 13,89; 17,12; 17,84; 18,38; 23,60; 23,79; 25,41; 32,07° 2 θ . Ao observar a ficha de difração depositada no JCPDS-ICDD sob nº 07-0585, observa-se uma variação na intensidade de alguns picos, na amostra estudada, de até 0,90%, o que pode ter sofrido influência da presença de impurezas na amostra ou erro instrumental em altos ângulos. Em trabalho desenvolvido por Araújo e Colaboradores (2007), esses autores relataram que apesar de mínimos, leituras em ângulos elevados podem resultar na diferença de valores da intensidade nos difratogramas.

As fotomicrografias (Figuras: 3e, 3f e 3g) mostram os cristais do AL com hábito lamelar característico, em formato de placas com tamanhos diferentes e com forte tendência a formar conglomerados. Da mesma forma, outros autores aplicaram o MEV com o intuito de determinar a morfologia (KAIALY; NOKHODCHI; 2013) aérea de superfície (CHADHA; GUPTA; SHUKLA, 2013) e tamanho (TIAN, et al., 2006) de pós farmacêuticos.

No trabalho realizado, observa-se a importância da caracterização físico-química e morfológica de fármacos constitui um parâmetro importante durante o desenvolvimento e controle de qualidade de novos produtos farmacêuticos.

Da mesma forma, no trabalho de Kuminek e Colaboradores (2013), foi defendido que o monitoramento das propriedades dos insumos é necessário devido a prováveis mudanças na estrutura cristalina, variações em propriedades como o ponto de fusão, a solubilidade, a dissolução e a estabilidade física e química.

Figura 03 – Caracterização físico-química do lote comercial de AL



Análise Térmica (a) e (b): Curvas TG/DTG e DSC do Ácido Lipóico obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de Nitrogênio (Fluxo= 50mL/min); **Espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (c):** Espectros do Ácido Lipóico, compreendidos na faixa de 4000 – 400 cm⁻¹; **Difração de Raios-X (d):** Difrátogramas obtidos sob o ângulo de 2θ, na faixa de 5 a 50°; **Microscopia Eletrônica de Varredura (e), (f) e (g):** Fotomicrografias obtidas nas magnificações 500, 1000 e 1500x respectivamente
Fonte: Dados da Pesquisa

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS POR ANÁLISE TÉRMICA

Os dados das curvas TG/DTG e DSC dos excipientes farmacêuticos selecionados (lactose, amido, CMC 102, Estearato de Magnésio, Dióxido de Silício e Talco) estão representados na tabela 01. As curvas dos mesmos estão expostas nas figuras a seguir.

Tabela 1–Caracterização dos Excipientes Farmacêuticos utilizados no Estudo, por análise térmica obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de Nitrogênio (Fluxo= 50mL/min)

Amostra	Curvas TG/DTG		Curvas DSC		Natureza do Processo (DSC)	Ref.
	T _{onset} (°C)	T _{pico} DTG (%/°C)	T _{pico} DSC (°C)	ΔH _{fusão} (kJ/mol)		
Lactose	136,85	147,44	147,84	92,42	Desidratação	GOMBÁS et al., (2002)
	190,57	237,80	217,50	142,7	Fusão da LAC	LISTIOHADI et al., (2009)
	262,12	290,70	243,87	290,6	Decomposição	BRUNI et al., (2010)
Amido			302,36	295,4	Decomposição	NEP; CONWAY (2011)
			134,54	9,51	Gelatinização	BENINCA et al., (2013)
	55,97	57,62	150,75	34,57	Decomposição	SCHLEMMER; JALES, (2010)
	239,57	310,25	271,44	75,23	Decomposição	KAEWATATIP et al., (2010)
CMC			310,16	98,89	Decomposição	PAES et al., (2010)
	39,01	55,18	36,41	78,70	Transição Vítrea	RAMIRES et al., (2010)
	308,66	320,18	283,57	189,5	Decomposição	BRUNI et al., (2010)
EM						FULIAS et AL., (2013)
	73,24	79,87	75,42	27,66	Desidratação	TITA et AL., (2011)
	328,27	342,38	103,37	60,83	Fusão	
	432,16	442,42	261,31	156,1	Decomposição	
Dióxido de Silício	-	-	-	-	-	BERTOL et al., (2009); TALVANI et al., (2013)
Talco	-	-	-	-	-	JULIO et al., (2012)
PVP K30						VERONEZ et al., (2013)
	51,36	62,81	79,01	260,0	Transição Vítrea	GURU, et al., (2010)
	407,52	431,63	216,53	9,9	Transição Vítrea	SINGH; NATH, (2012)

Fonte: Dados da Pesquisa; CMC = Celulose microcristalina; EM = Estearato de Magnésio; PVP K30 = Polivinilpirrolidona

3.2.1 LACTOSE

Os eventos térmicos na curva DSC (Fig. 4) estão de acordo com aqueles de perda de massa indicados nas curvas TG/DTG. A curva mostra um evento endotérmico entre 97,69 e 179,56°C (T_{pico} = 147,44°C) correspondente a perda de água de hidratação.

As curvas TG/DTG mostraram, no primeiro evento, uma perda de massa de 5,10%, o que permite atribuir que se trata de lactose monohidratada, que apresenta 5% em massa de água, conforme foi relatado por Brunie Colaboradores (2010).

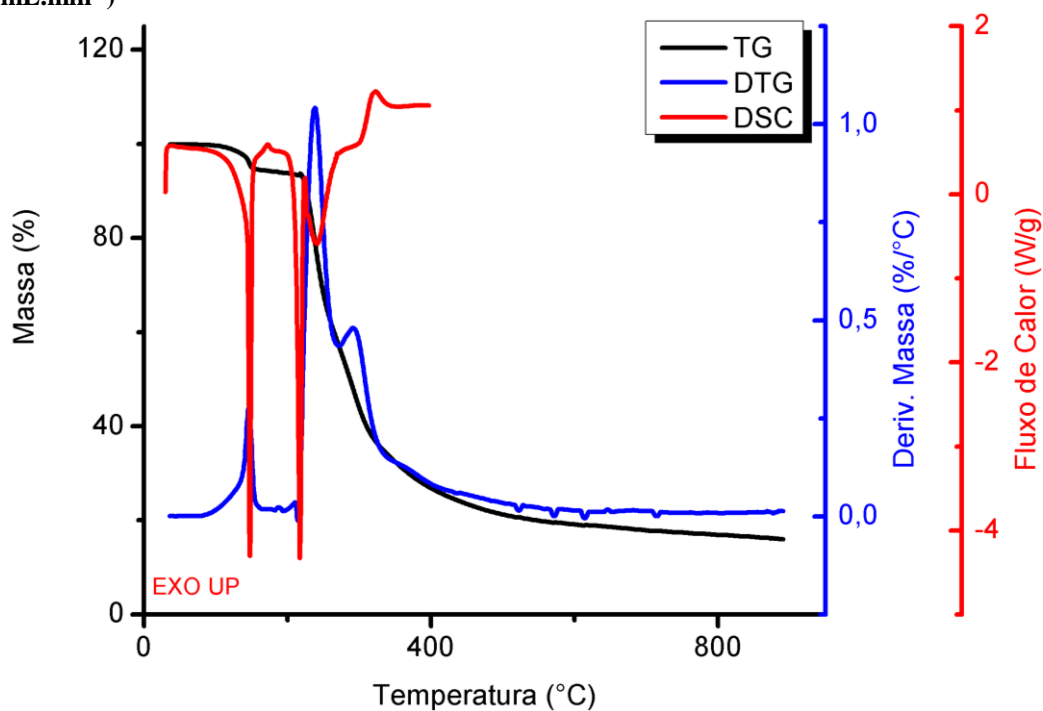
Entre 202,68 – 224,80°C ocorre a fusão da lactose ($T_{\text{pico}} = 217,50^{\circ}\text{C}$) e o processo de decomposição térmica foi evidenciado por dois eventos endotérmicos ($T_{\text{pico}} = 243,87$ e $302,36^{\circ}\text{C}$ respectivamente). Observa-se na literatura uma divergência no tocante à definição do ponto de fusão da lactose. Em diversos trabalhos, o ponto de fusão da lactose é apresentado como: 222°C (LISTIOHADI, et al, 2009); 240°C (PERES-FILHO et al., 2010); 218°C (NEP; CONWAY, 2012); 210°C (TITA et al., 2010); 213 – 225°C (LAVOR et al., 2013); 216°C (TITA et al., 2013). Vale ressaltar que, os compêndios oficiais consultados (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009) não apresentaram uma faixa de fusão da substância, e o livro-texto de Rowe, Sheskey e Quinn (2009) define a faixa de fusão para a lactose monohidratada como sendo entre 201 e 202°C.

As curvas TG/DTG da lactose (Fig. 4), insumo farmacêutico utilizado como diluente em formas farmacêuticas sólidas, mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 99,80°C. A partir dessa temperatura, esta matéria-prima perdeu massa em três etapas. O primeiro evento se processa entre 136,85 e 149,82°C com perda de massa de aproximadamente 5,37%. O segundo acontece entre 190,57 e 262,12°C com perda de massa de 29,79%. O terceiro ocorre de forma lenta e gradativa entre 262,12 e 648,37°C e a perda de massa é de 46,97%. Observa-se um teor de resíduo carbonáceo de aproximadamente 16,42%.

Dessa forma, sugere-se a ocorrência de um típico caso de polimorfismo. Este fenômeno baseia-se na capacidade de uma substância existir, no mínimo em duas formas cristalinas distintas no estado sólido. Nos estudos de Giron (2003), a pesquisadora enfatiza a necessidade de estudos direcionados para os insumos farmacêuticos com essas características, tendo vista que apesar das formas polimórficas apresentarem as mesmas propriedades no estado líquido e gasoso, no estado sólido, determinados parâmetros como dissolução, ponto de fusão, densidade, cristalinidade, são bem distintos (GIRON, 2001; GIRON, 2003).

Em trabalho publicado por Kirk, Dann e Blatchford (2007) foi proposto um guia para a determinação do polimorfismo da lactose, por meio de técnicas espectroscópicas, difratométricas e ressonância magnética nuclear.

Figura 04 - Curvas DSC e TG/DTG da lactose, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹)

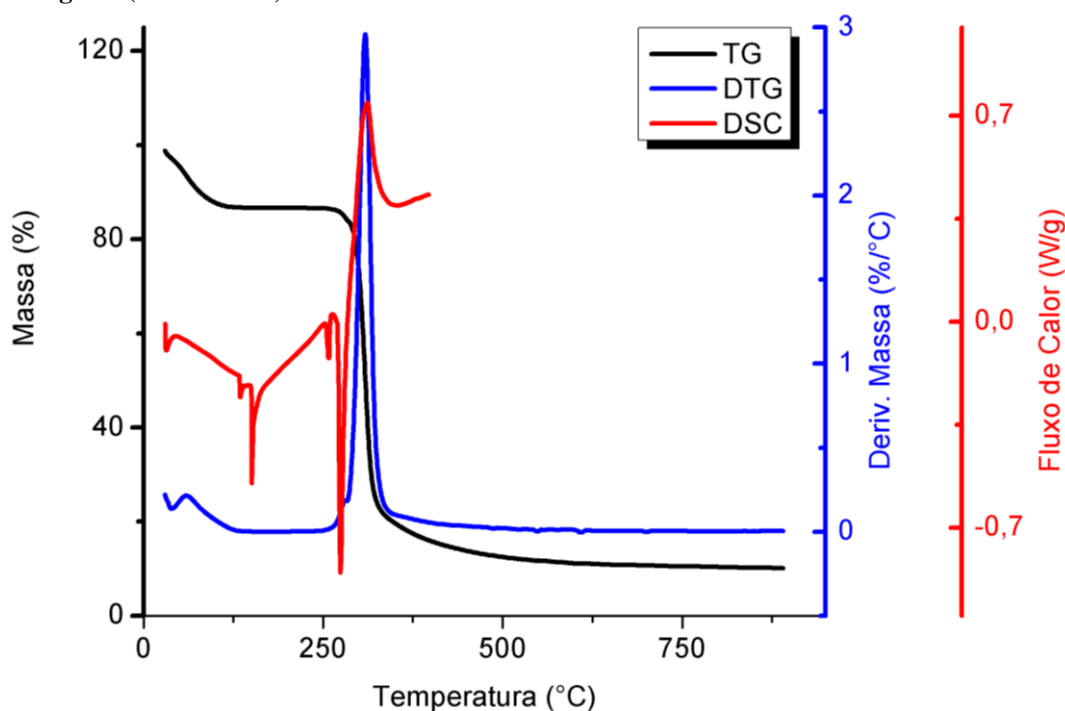


Fonte: Dados da Pesquisa

3.2.2 AMIDO DE MILHO

O amido de milho é um excipiente farmacêutico utilizado em cápsulas e comprimidos como diluente, aglutinante e desintegrante. As curvas TG/DTG (Fig. 5) mostraram que o amido perdeu massa em dois eventos térmicos. A primeira etapa ocorreu entre 55,97 a 87,20°C ($\Delta_{m\%} = 8,74$), o que pode sugerir a ocorrência de eliminação da água incorporada ao composto. Esse processo também foi evidenciado nos estudos de Pineda-Gómez e Colaboradores (2011)

Figura 5 –Curvas DSC e TG/DTG do amido de milho, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)



Fonte: Dados da Pesquisa

O segundo evento térmico da curva TG/DTG ocorreu entre $239,57 - 350,17^\circ\text{C}$ ($\Delta m\% = 66,99$) o que sugere a ocorrência da degradação térmica dos polissacarídeos amilose e amilopectina com a formação de resíduo carbonáceo conforme foi relatado por Tita e Colaboradores (2011).

A curva DSC (Fig. 5) desta substância apresentou dois eventos entre $52,49$ e $150,75^\circ\text{C}$. O primeiro sugere a ocorrência da gelatinização ($T_{\text{pico}} = 134,54^\circ\text{C}$) e o segundo pode estar relacionado com a fusão do complexo amilose-lipídeo ($T_{\text{pico}} = 150,75^\circ\text{C}$). Diferentemente, em trabalho realizado por Beninca e colaboradores (2013) o processo de gelatinização ocorreu numa faixa de temperatura mais baixa ($T_{\text{pico}} = 70,00^\circ\text{C}$). Este fato também foi observado em outros estudos: Steeneken e Woortaman (2009) com $T_{\text{pico}} = 79^\circ\text{C}$; Schlemmer e Jales (2010) com $T_{\text{pico}} = 65^\circ\text{C}$ e Moran, Cyras e Vasquez (2013) apresentou $T_{\text{pico}} = 69^\circ\text{C}$.

Uma justificativa para essa diferença foi apresentada no “review” e publicado por Denardin e Silva (2009), que indicaram como o principal fator que influencia na temperatura de gelatinização ser a presença de água, haja vista, que atua como agente plastificante nos cristais de amido, além de ser um condutor de energia. Dessa forma, quanto mais água tiver o material, menor será a temperatura de gelatinização.

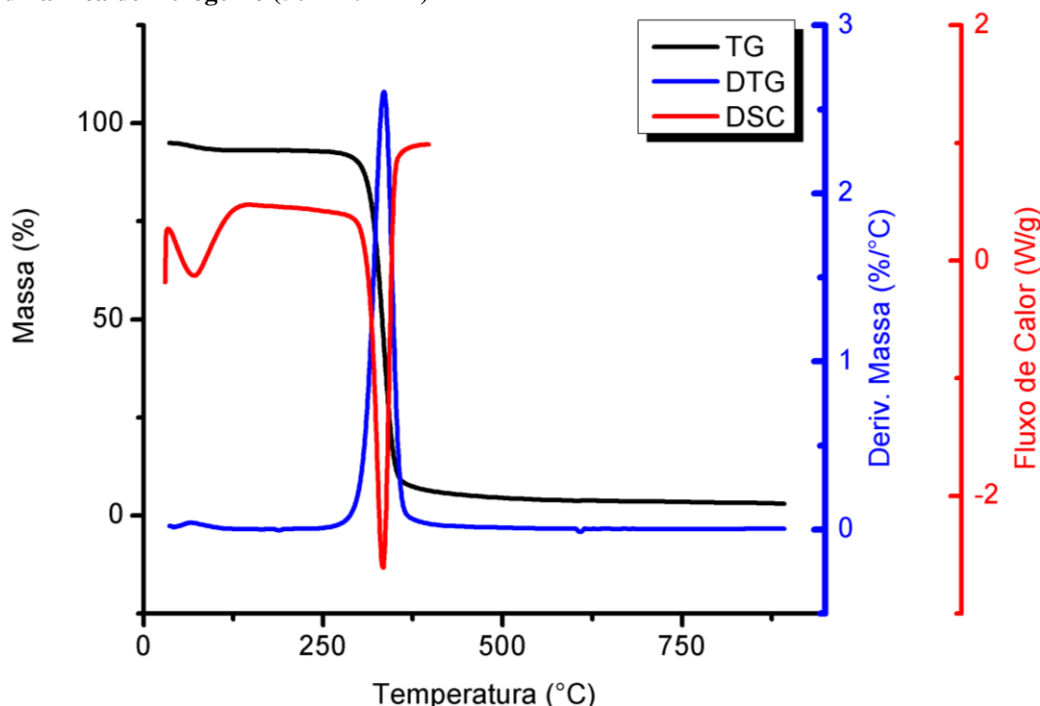
Outros dois eventos térmicos também foram observados na curva DSC e podem estar relacionados com a decomposição do material. Um endotérmico ocorreu após 271,44 com $T_{\text{pico}} = 274,30^{\circ}\text{C}$. Um evento exotérmico após 289,36 $^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{pico}} = 310,16^{\circ}\text{C}$). Estes podem estar relacionados com a decomposição das fontes amiláceas, tendo em vista a elevada resistividade térmica destes compostos, correspondendo, assim ao segundo evento de perda de massa encontrado nas curvas TG/DTG, conforme foram relatados nos estudos de Kaewtatip e colaboradores (2010) e nos de Lacerda e colaboradores (2014).

3.2.3 CELULOSE MICROCRISTALINA

A celulose microcristalina é um adjuvante tecnológico empregado na produção de cápsulas e comprimidos como aglutinante ou diluente. As curvas TG/DTG (Fig. 6) mostraram que a celulose perdeu massa em três etapas a partir da temperatura ambiente. O primeiro evento ocorreu entre 39,01 a 76,67 $^{\circ}\text{C}$ ($\Delta_{\text{m}\%} = 5,83$), e sugere a ocorrência da perda de água, conforme verificado no estudo de Moise, Stanculescu e Meltzer, (2014), quando a etapa de desidratação ocorreu próximo de 100 $^{\circ}\text{C}$. O segundo ocorreu entre 308,66 a 328,90 $^{\circ}\text{C}$ com variação da massa de 76,17%. Nesse evento ocorre grande parte da degradação desta matéria-prima. Provavelmente devido à volatilização de moléculas de baixo peso molecular, conforme foi relatado por Bernabe e colaboradores (2013). Na terceira etapa, a decomposição do material ainda é observada, e ocorre entre 430,03 a 515,62 $^{\circ}\text{C}$, após este evento observa-se a formação de resíduo carbonáceo ($\Delta_{\text{m}\%} = 3,84$). No trabalho de Soares-Sobrinho e Colaboradores (2010), os processos de decomposição também foram evidenciados em duas etapas, ocorrendo entre 260-407 $^{\circ}\text{C}$ e 537-582 $^{\circ}\text{C}$ respectivamente.

De acordo com Ramires e colaboradores (2010), as reações de decomposição da celulose são decorrentes da clivagem de ligações glicosídicas, ligações C-H, C-O, C-C, bem como pela desidratação, descarboxilação e descarbonilação. Os autores ainda afirmam que a formação de água ocorre em diversos estágios da decomposição, devido à degradação da levoglucosana (produto de degradação da celulose mais abundante) que é carbonizada a partir de 600 $^{\circ}\text{C}$ com a liberação de água.

Figura 6 –Curvas DSC e TG/DTG da celulose microcristalina, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa

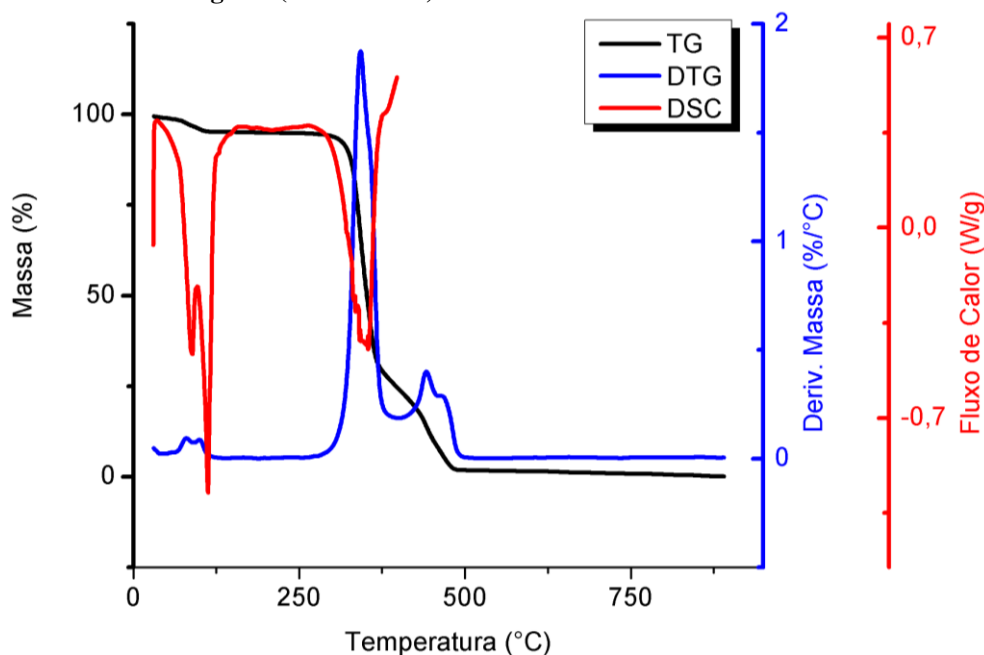
A curva DSC (Fig. 6) da celulose apresenta dois eventos endotérmicos distintos. O primeiro ocorreu entre 36,41 a 142,03°C e provavelmente está relacionado com o processo de transição vítrea. Em trabalho publicado por Paes e Colaboradores (2010), esse evento não foi evidenciado. Roig e Colaboradores (2011) afirmaram que a presença de água e o grau de cristalização da celulose são fatores que podem dificultar a visualização da transição vítrea do material. O segundo evento 283,67 a 348,57°C ($T_{\text{pico}} = 331,70^{\circ}\text{C}$) e corresponde à etapa de degradação térmica deste excipiente.

3.2.4 ESTEARATO DE MAGNÉSIO

O estearato de magnésio é usado em formas farmacêuticas como lubrificante em baixas concentrações, mas pode ser utilizado para retardar a dissolução em produtos de liberação controlada.

As curvas TG/DTG (Fig. 7), mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 65,63°C. A partir dessa temperatura, a matéria-prima perdeu massa em três etapas. O primeiro evento se processa entre 73,24 e 102,04°C ($\Delta_{\text{m}\%} = 3,39$), o que sugere a ocorrência de desidratação. Valores estes que foram próximos aos encontrados por Fúlias e Colaboradores (2010) em que a temperatura de desidratação do estearato de magnésio ocorreu entre 50 e 120°C.

Figura 7 –Curvas DSC e TG/DTG do estearato de magnésio, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)



Fonte: Dados da Pesquisa

O segundo evento ocorreu entre $328,37$ e $359,79^\circ\text{C}$ e a perda de massa é próxima a $67,13\%$. Após a etapa de desidratação, ocorreu a decomposição do estearato anidro, com eliminação do monóxido de carbono e a água ligada a estrutura do excipiente, este evento também foi confirmado por Thomas e Colaboradores (2009), que indicaram o início deste a partir de 250°C . O terceiro ocorreu entre $432,16$ e $468,73^\circ\text{C}$ e a perda de massa é de $20,50\%$. Nesta fase ocorreu a eliminação do dióxido de carbono. Os dados foram compatíveis com os apresentados por Tita e Colaboradores (2013), que encontraram valores para a finalização da decomposição em 475°C . Observou-se a formação de resíduo, ($\Delta_{m\%} = 0,14$), a partir de 700°C , provavelmente, formado por óxido de magnésio, tendo em vista que esta substância não se degrada em temperaturas abaixo de 900°C , conforme demonstrou o estudo de Wesolowski e Rojek (2013).

A curva DSC (Fig. 7) apresenta três eventos endotérmicos; o primeiro ocorre entre $75,42$ a $94,81^\circ\text{C}$ e está relacionado com a perda da água livre de superfície, conforme foi relatado por Aigner e Colaboradores (2011), no trabalho desses pesquisadores o evento da desidratação ocorreu em $70,6^\circ\text{C}$.

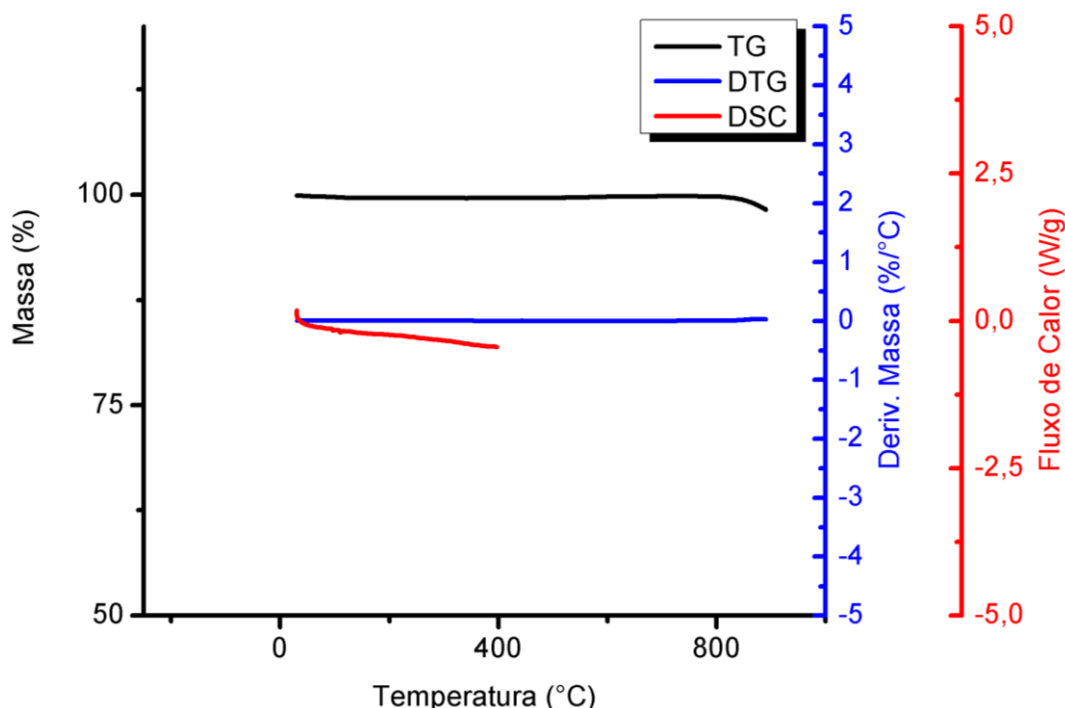
Após o primeiro, outro evento ocorreu entre $103,37$ a $125,36^\circ\text{C}$ e provavelmente estava relacionado com o ponto de fusão do ácido esteárico. Resultados semelhantes aos nossos, foram encontrados por Freire e Colaboradores (2009) os quais mostraram que o

evento de fusão ocorre entre 112,6 a 121,9°C. O terceiro ocorre entre 261,31 a 380,50°C e o quatro e está relacionado com a degradação deste insumo farmacêutico. Observa-se que os resultados encontrados na curva DSC são compatíveis aos visualizados nas curvas TG/DTG.

3.2.5 TALCO

O talco é utilizado como agente antiagregante, ligante, diluente e lubrificante de cápsulas e comprimidos. As curvas TG/DTG do Talco (Fig. 8) mostraram que este adjuvante tecnológico é termicamente estável na faixa de temperatura estudada. Os dados de DSC (Fig. 8) do talco indicaram que o excipiente é termicamente estável até 400°C, condições empregadas no experimento. Os nossos resultados estão de acordo com alguns relatados na literatura, como o de Julio e Colaboradores (2013) e Veronez e Colaboradores (2013)

Figura 8—Curvas DSC e TG/DTG do talco, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa

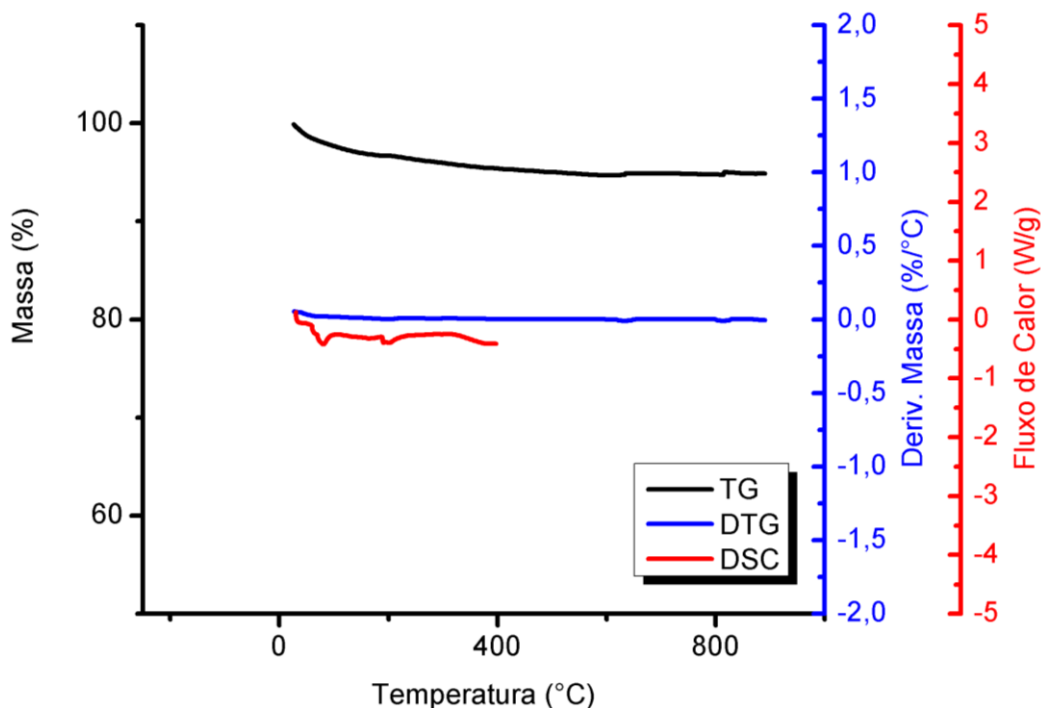
3.2.6 DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL

O dióxido de silício coloidal é usado em formas farmacêuticas como deslizante e lubrificante. Conforme se pode averiguar pelas curvas TG/DTG (Fig. 9), em decorrência de sua natureza inorgânica, este insumo apresentou-se termicamente estável. Em

trabalho de Nep e Conway, os autores afirmam que o ponto de fusão deste excipiente é de 1610°C, estando fora da faixa de temperatura adotada para os experimentos.

Na curva DSC (Fig. 9), não foi observado qualquer outro evento térmico, de relevância dentro da faixa de temperatura estudada. Este fato também foi descrito por Eerdenbrugh e colaboradores (2009).

Figura 09 –Curvas DSC e TG/DTG do dióxido de silício coloidal, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa

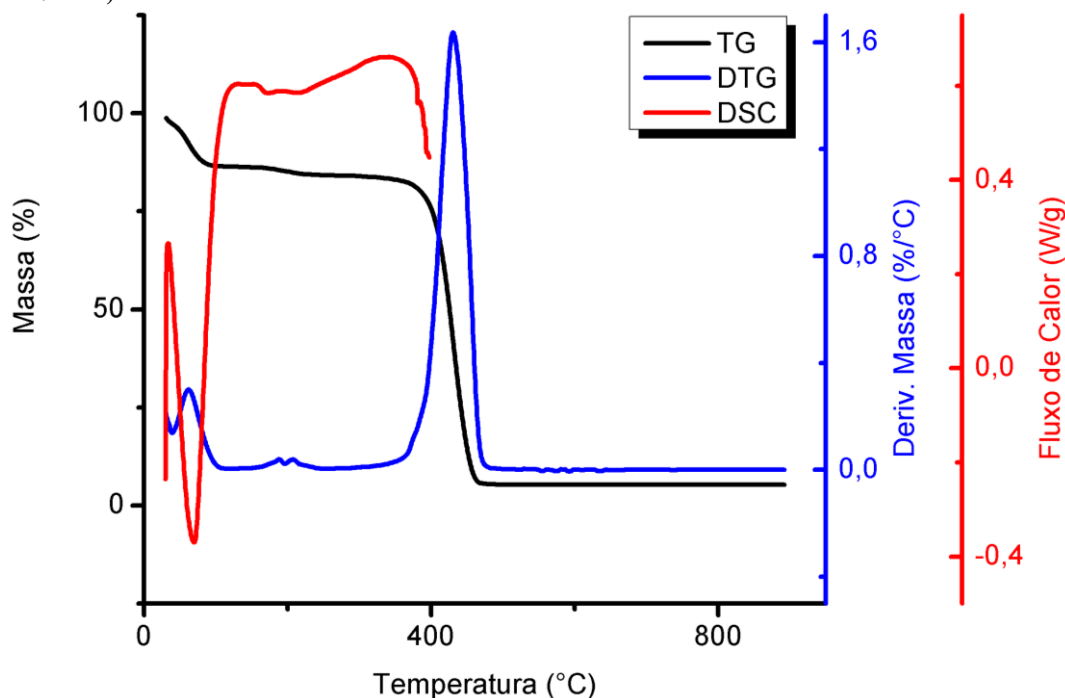
3.2.7 PVP-K30

O PVP-K30 é utilizado em formulações farmacêuticas com a função de desintegrante e aglutinante. As curvas TG/DTG (Fig. 10) evidenciaram a ocorrência de duas etapas distintas de perda de massa. A primeira ocorreu entre 51,36 a 78,24°C ($\Delta_m\% = 10,93$) corresponde, possivelmente, a perda de água por desidratação. Posterior a este evento o material permaneceu estável até a temperatura 350°C, e a partir desta temperatura, teve início ao segundo estágio, entre 407,52 a 451,91°C que pode estar relacionado com a etapa de degradação do material, e a formação de resíduo carbonáceo ($\Delta_m\% = 5,32$).

Nossos resultados estão semelhantes aos encontrados no estudo de Paula e Mano (2012) que afirmaram ser o PVP é uma molécula com caráter hidrofílico, o que

justificaria a ocorrência da desidratação. Os autores explicam ainda que a etapa de decomposição ocorreu devido a uma quebra na ligação entre nitrogênio e o carbono da carbonila, com a produção de amônia. Por fim, ocorre a descarboxilação e a carbonização do material devido à degradação da cadeia principal do polímero.

Figura 10 –Curvas DSC e TG/DTG do PVP K30, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa

A curva DSC (Fig. 10) apresentou uma endoterma entre 40,25 a 121,40°C provavelmente associada à transição vítrea do material. Da mesma forma, Kumar e colaboradores observaram este fenômeno 128,69°C. Na faixa de temperatura entre 156,58 a 260,63°C observou-se um segundo evento característico de transição vítrea. Fato este também reportado por Shakhtshneider e Colaboradores (2007) quando em seus ensaios detectaram a ocorrência da transição vítrea em duas regiões distintas da curva DSC: 62 a 113 e 162 a 165°C, respectivamente.

3.3 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR ANÁLISE TÉRMICA

Os dados das curvas DSC das misturas binárias entre o AL e os excipientes farmacêuticos selecionados (lactose, amido, CMC 101, Estearato de Magnésio, Dióxido de Silício, Talco e PVP K30) estão representados na tabela 2.

Tabela 2 – Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o AL e excipientes selecionados

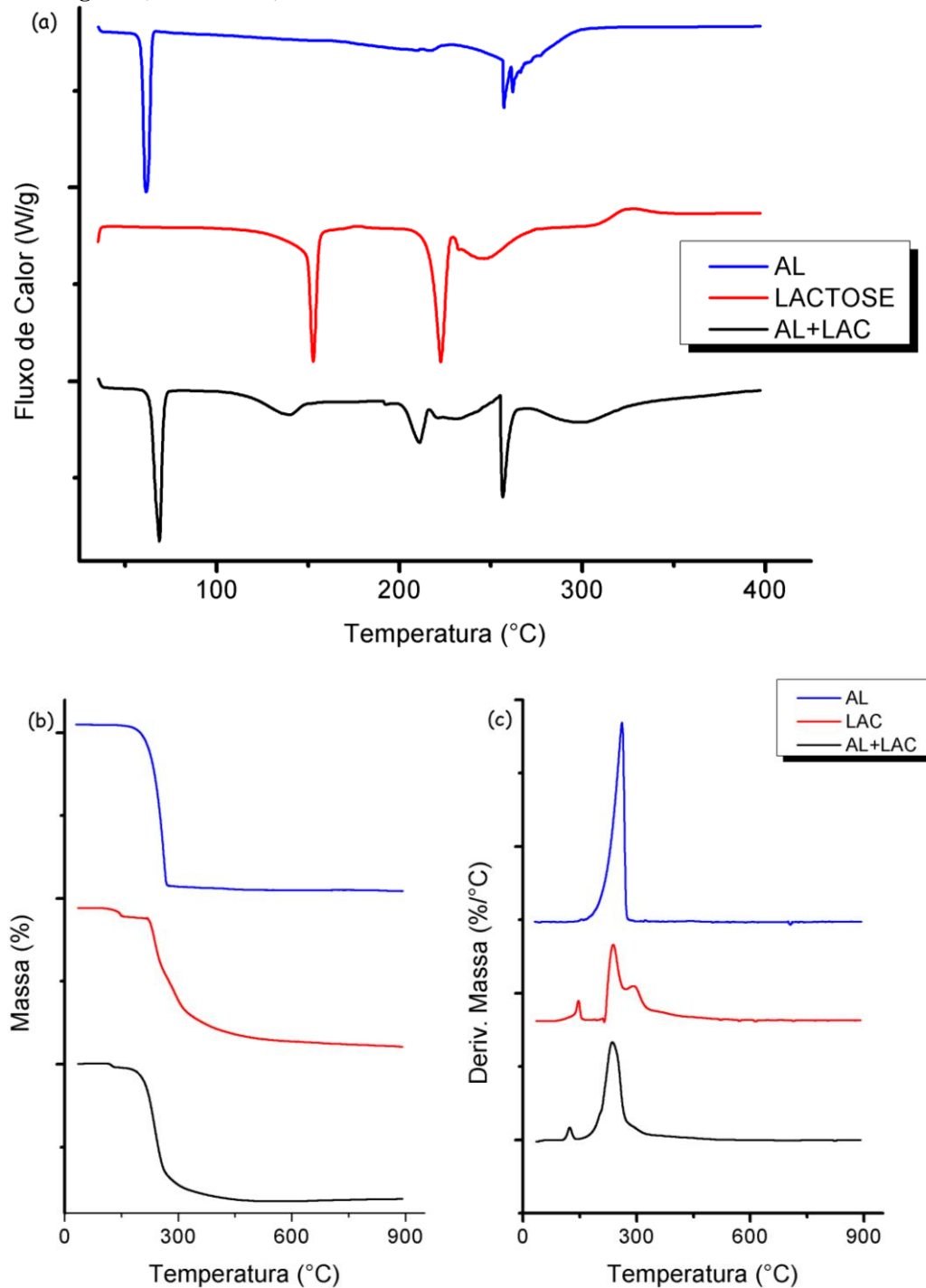
Amostras	T _{onset} (°C)	T _{pico} (°C)	T _{endset} (°C)	Curvas DSC		
				ΔH (J.g ⁻¹)	ΔT _{decomposição} (°C)	ΔH _{decomposição} (J.g ⁻¹)
<i>Fármaco</i>						
AL	54,62	61,60	66,56	140,20	250,39 – 332,43	241,4
<i>Fármaco-Excipiente</i>						
AL:LAC	58,84	63,64	67,66	147,00	244,25 - 260,49	69,43
AL:AMD	54,46	61,13	65,84	80,79	251,62 - 301,86	188,6
AL:TAC	54,08	61,27	63,70	249,40	239,95 - 303,57	570,3
AL:CMC	54,08	61,38	66,53	87,85	250,39 – 332,43	289,4
AL:EM	41,63	56,03	63,13	185,9	259,45 – 331,30	302,4
AL:AERO	54,69	61,23	65,91	72,89	253,41 – 320,64	260,3
					142,39 – 153,09	4,7
AL:PVP	33,91	54,91	62,56	54,44	170,22 – 189,48	30,8
					263,60 – 382,14	227,7

Fonte: Dados da Pesquisa;

3.3.1 SISTEMA AL:LAC

Na curva DSC correspondente à mistura do ácido lipóico com a lactose (Fig.11a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 02). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão do AL ($T_{pico} = 63,64^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados à análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 61,60$) e a mistura. Porém, em relação à lactose, as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se um deslocamento e uma redução da intensidade dos picos de desidratação ($T_{pico} = 134,31^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 77,07 \text{ J/g}$) e de fusão da lactose ($T_{pico} = 205,68^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 44,25 \text{ J/g}$), bem como uma antecipação referente à degradação dos componentes da mistura binária, sugerindo assim, uma possível interação entre os mesmos.

Figura 11–Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:LAC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)



Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG (Fig. 11b e c), foram realizadas para averiguar o efeito da possível interação durante o processo de degradação do fármaco. O primeiro evento de perda de massa corresponde à desidratação da lactose ($T_{onset} = 116,20^\circ\text{C}$; $\Delta_m = 2,47\%$). As curvas mostraram uma antecipação da temperatura do início do processo de decomposição térmica do AL ($T_{onset} = 211,79^\circ\text{C}$; $\Delta_m = 65,90\%$), quando comparada ao

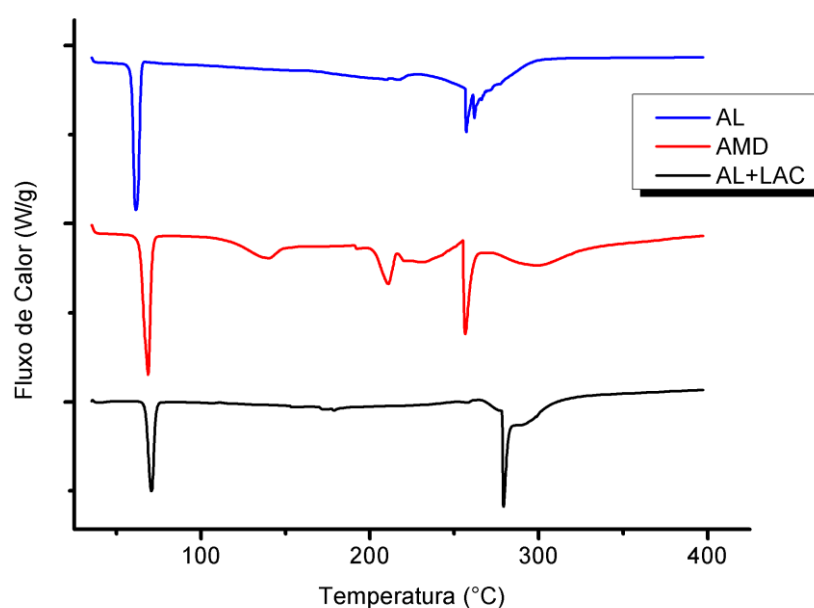
AL de forma isolada ($T_{onset} = 234,35^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m=96,84\%$). Em *Review* publicado por Bharate, Bharate e Bajaj (2010), a incompatibilidade da lactose com diversos fármacos é bem discutida principalmente com compostos que apresentem grupamentos aminas. No sistema estudado, a ocorrência interação pode ter ocorrido devido à formação de ligações de hidrogênio entre função carboxila do AL e os grupos $-\text{OH}$ do excipiente. Este tipo de interação também foi observado no estudo de Rojas-Oviedo e Colaboradores (2012).

3.3.2 SISTEMA AL:AMD

Na curva de aquecimento obtida por DSC da mistura binária do AL e amido de milho (Fig. 12) foi visualizado três endotermas: a primeira com $T_{pico} = 61,13^{\circ}\text{C}$; a segunda com $T_{pico} = 168,70^{\circ}\text{C}$ e a terceira com $T_{pico} = 269,20^{\circ}\text{C}$ (Tabela 02).

Quando se compara com os parâmetros obtidos dos componentes do sistema isolados: o AL ($T_{pico} = 61,60$) e o amido ($T_{pico}(\text{gelatinização}) = 134,54^{\circ}\text{C}$ e $T_{pico}(\text{decomposição}) = 271,44^{\circ}\text{C}$) percebe-se que os eventos térmicos condizentes ao ponto de fusão do fármaco são praticamente sobreponíveis, sugerindo compatibilidade entre eles. No tocante aos eventos do amido, observa-se que o evento referente à gelatinização está bastante diminuído e com um deslocamento para uma temperatura mais alta (Tabela 2).

Figura 12 -Curvas DSC das misturas binárias AL:AMD, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

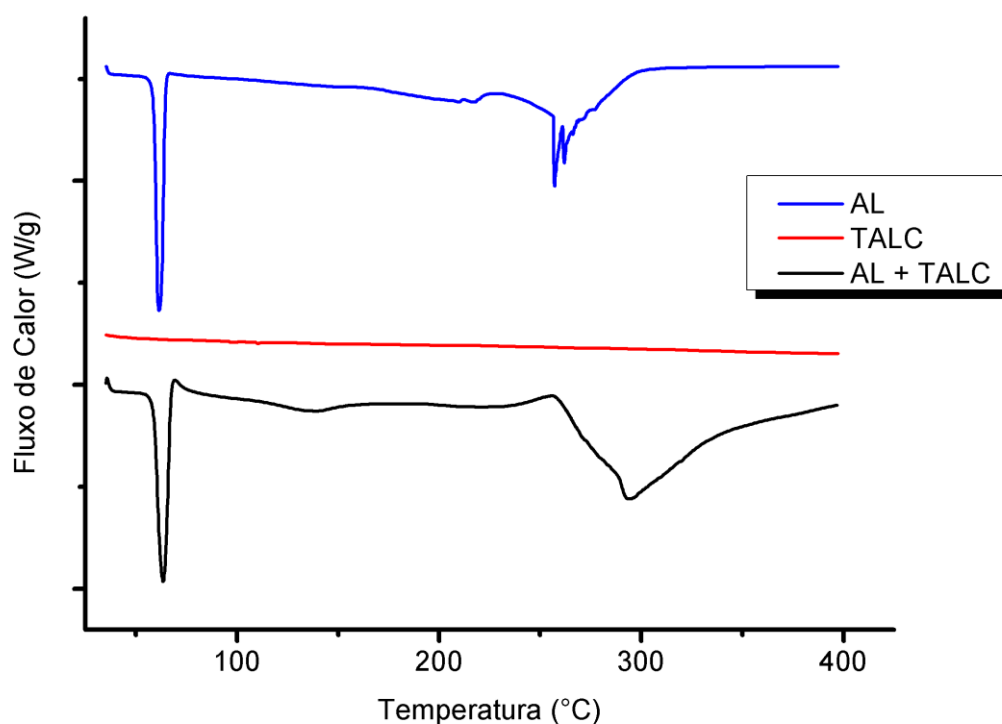


Fonte: Dados da Pesquisa

3.3.3 SISTEMA AL:TAC

Na curva DSC da mistura física 1:1 (massa:massa) entre o ácido lipóico e o excipiente talco (Fig. 13), não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{pico} do evento térmico de fusão do fármaco na mistura (Tabela 02). Da mesma forma em outros estudos, que avaliaram o comportamento térmico deste excipiente em misturas binárias não foi detectado a ocorrência de interações (TITA et al., 2011)

Figura13– Curvas DSC das misturas binárias AL:TAC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)



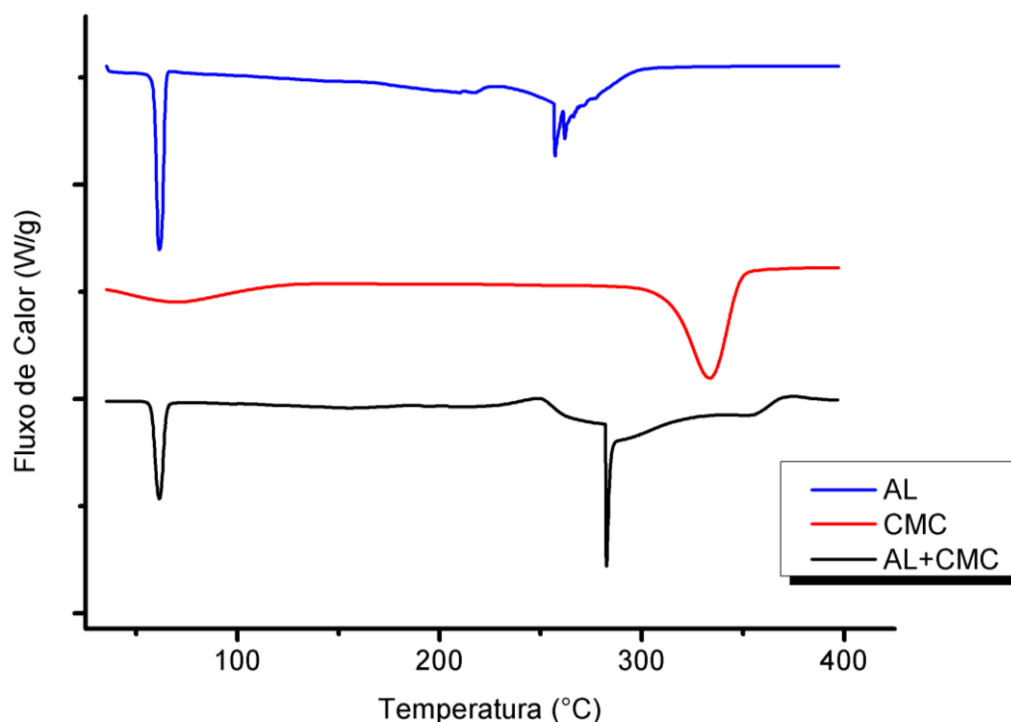
Fonte: Dados da Pesquisa

3.3.4 SISTEMA AL:CMC

Na curva DSC (Fig. 14) da mistura física binária do ácido lipóico e a celulose microcristalina, observou-se três endotermas, uma referente ao ponto de fusão do ácidolipóico ($T_{pico} = 61,38^{\circ}\text{C}$), a segunda condiz com a etapa de desidratação da celulose entre $93,68$ a $164,40^{\circ}\text{C}$, e a terceira com a etapa de decomposição ($T_{pico} = 282,55^{\circ}\text{C}$) (Tabela 02).

Quando se compara aos parâmetros obtidos pela celulose (Tabela 02) isoladamente, observa-se que os eventos térmicos na curva correspondem ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem com as substâncias analisadas isoladamente.

Figura 14 - Curvas DSC das misturas binárias AL:CMC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)



Fonte: Dados da Pesquisa

3.3.5 SISTEMA AL:EM

Na curva de DSC da mistura binária do AL e o estearato de magnésio foi possível observar uma diminuição da temperatura do pico de fusão do AL presente na mistura, quando comparado com os valores das substâncias obtidos de forma isolada (AL: $T_{pico\ AL\ isolado} = 61,60^\circ\text{C}$; estearato de magnésio: $T_{pico} = 112,51^\circ\text{C}$). Na mistura, ocorreu uma antecipação do pico de fusão do fármaco ($T_{pico} = 56,03^\circ\text{C}$), e do evento de degradação ($T_{pico} = 299,48^\circ\text{C}$) (Tabela 02) (Fig. 15a).

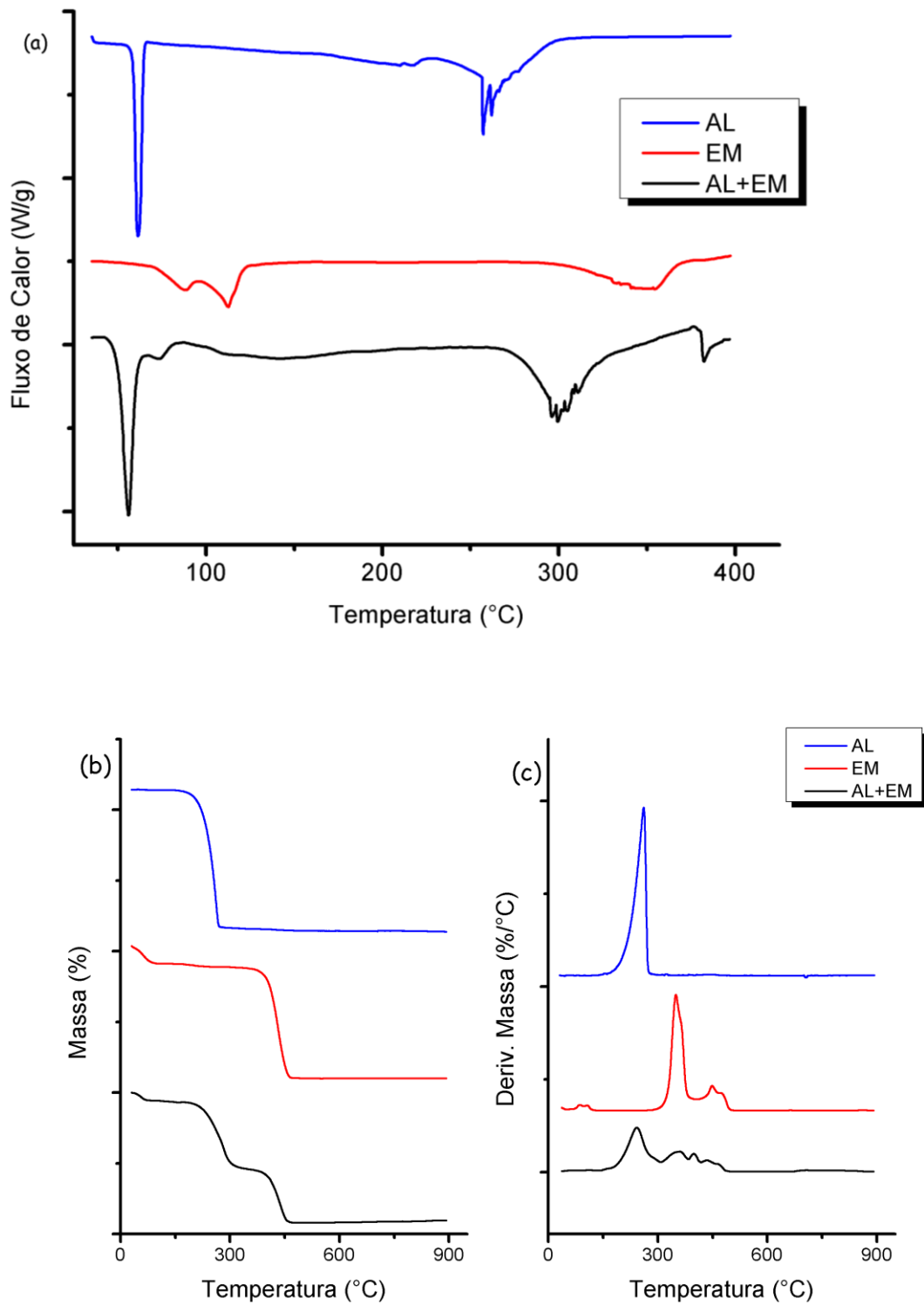
As curvas TG/DTG, (Fig. 15 b e c) foram realizadas para avaliar o grau da interação fármaco-excipiente durante o processo de decomposição do AL. Observou-se um evento no início da curva que correspondeu à desidratação do estearato ($T_{onset} = 82,55^\circ\text{C}$; $E_m = 2,28\%$). As curvas mostraram uma antecipação da temperatura do início do processo de decomposição térmica (etapa principal) do AL ($T_{onset} = 213,13^\circ\text{C}$;

$\Delta_m=47,83\%$), quando comparada ao AL de forma isolada ($T_{onset} = 234,35^\circ\text{C}$; $\Delta_m=96,84\%$). Após esta etapa, foi observado com o auxílio da DTG, que a etapa principal de degradação ocorre sobreposta com uma série de eventos secundários menores durante este processo, em que as mesmas não foram observadas nas curvas individuais dos componentes. Esses eventos consecutivos ocorreram entre: $330,18$ a $372,90^\circ\text{C}$, $\Delta_m= 20,36\%$; $393,28$ a $405,69^\circ\text{C}$, $\Delta_m=7,99\%$; $425,73$ a $442,00^\circ\text{C}$, $\Delta_m=6,47\%$ respectivamente. Foi possível observar um evento no final da curva, que possivelmente está relacionado com a formação do óxido de magnésio resultante da degradação térmica do estearato ($T_{onset} = 453,95^\circ\text{C}$; $\Delta_m=3,22\%$).

No estudo de Bruni e Colaboradores (2009), os autores afirmaram que amostras comerciais do estearato de magnésio são constituídas por uma mistura de ácidos graxos e seus respectivos sais, com um percentual de impurezas que pode chegar até 50%. Dentre essas, temos o estearato de palmitato, que é adicionado, com limites aceitos pelos compêndios oficiais. Assim, surge um problema no tocante à falta de homogeneidade da matéria-prima, conforme reitera Tibola (2009), o que resulta na dificuldade de padronização deste excipiente, e contribuindo para a ocorrência de interações com outros fármacos.

Outra justificativa plausível seria uma possível interação, tendo em vista que o AL apresenta uma atividade biológica de agente quelante de íons metálicos como o magnésio, arsênio e o cálcio (SHAY et al., 2009; FLORA; PACHAURI, 2010; SEARS, 2013).

Figura 15 -Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:EM, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

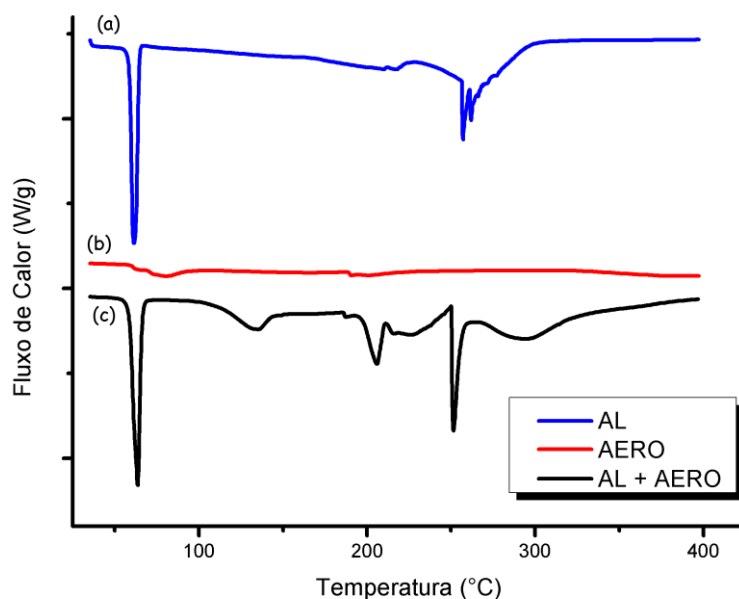


Fonte: Dados da Pesquisa

3.3.6 SISTEMA AL:AERO

Na curva de aquecimento obtida por DSC da mistura binária do AL e Aero (Fig. 16) foi possível observar a ocorrência de dois picos endotérmicos e um exotérmico. O primeiro evento endotérmico ocorreu entre 54,69 – 65,91°C ($T_{pico} = 61,23^{\circ}\text{C}$), que correspondeu ao pico de fusão do fármaco ($T_{pico\ AL\ Isolado} = 61,60^{\circ}\text{C}$). O segundo, exotérmico, ocorreu na faixa de 231,27 – 236,31°C ($T_{pico} = 247,89^{\circ}\text{C}$) que, possivelmente, está relacionado com o terceiro, entre 256,32 – 315,27°C; ($T_{pico} = 269,20^{\circ}\text{C}$), possivelmente está relacionado com a fusão do fármaco (Tabela 02). Dessa forma, pode-se sugerir que não foi observada a ocorrência de interação entre os constituintes.

Figura 16 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:AERO, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

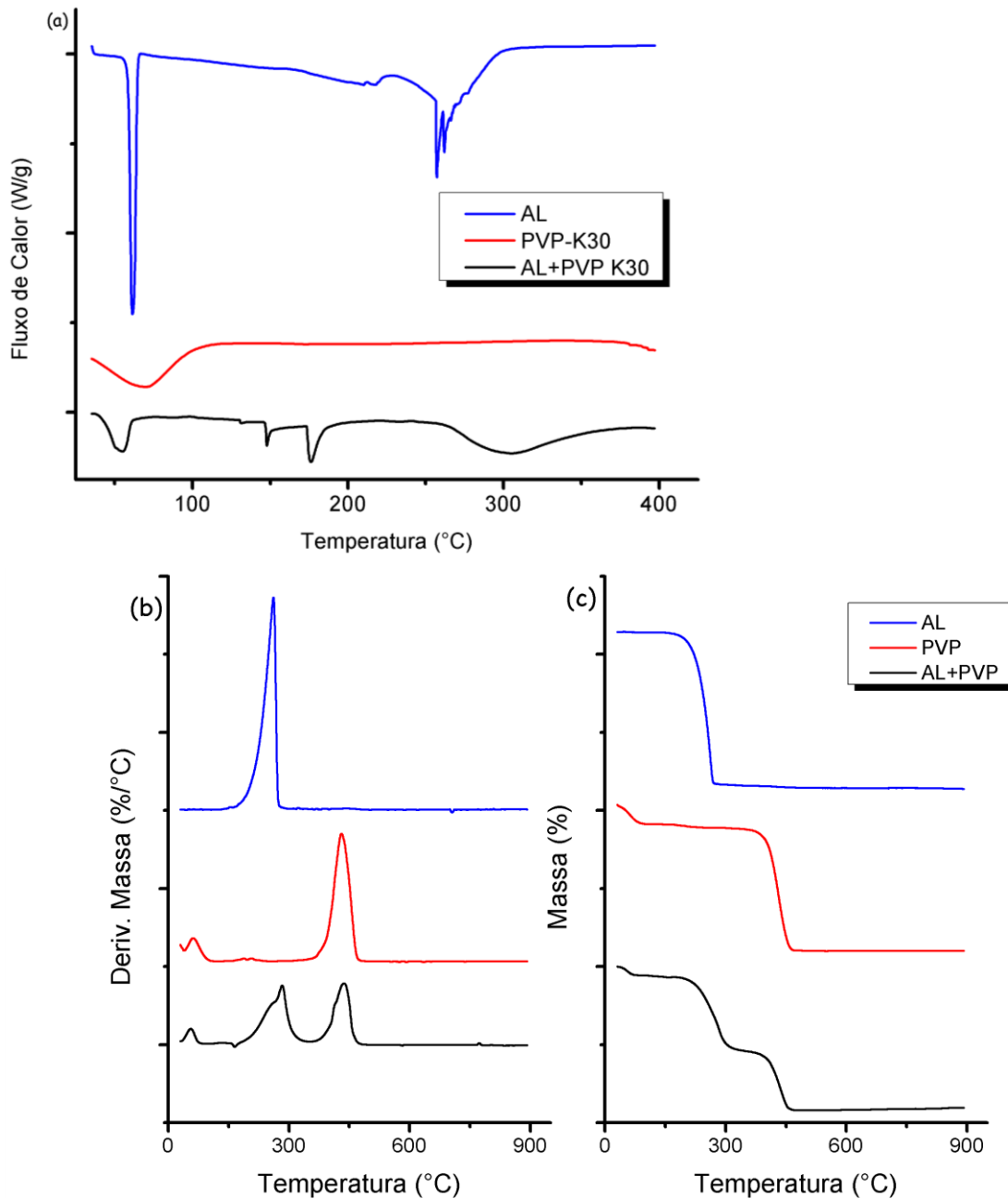


Fonte: Dados da Pesquisa

3.3.7 SISTEMA AL:PVP K30

Na curva de DSC da mistura física do ácido lipóico e PVP K30 foi possível observar uma antecipação e uma modificação das características do pico de fusão do AL ($T_{pico\ AL\ Isolado} = 61,60^{\circ}C$). Na mistura a endoterma de fusão do fármaco apresentou T_{pico} de $54,91^{\circ}C$, bem como uma antecipação e surgimento de novos eventos (Tabela 02) (Fig. 17a).

Figura 17 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias AL:PVP K30, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50\ mL.min^{-1}$)



Fonte: Dados da Pesquisa

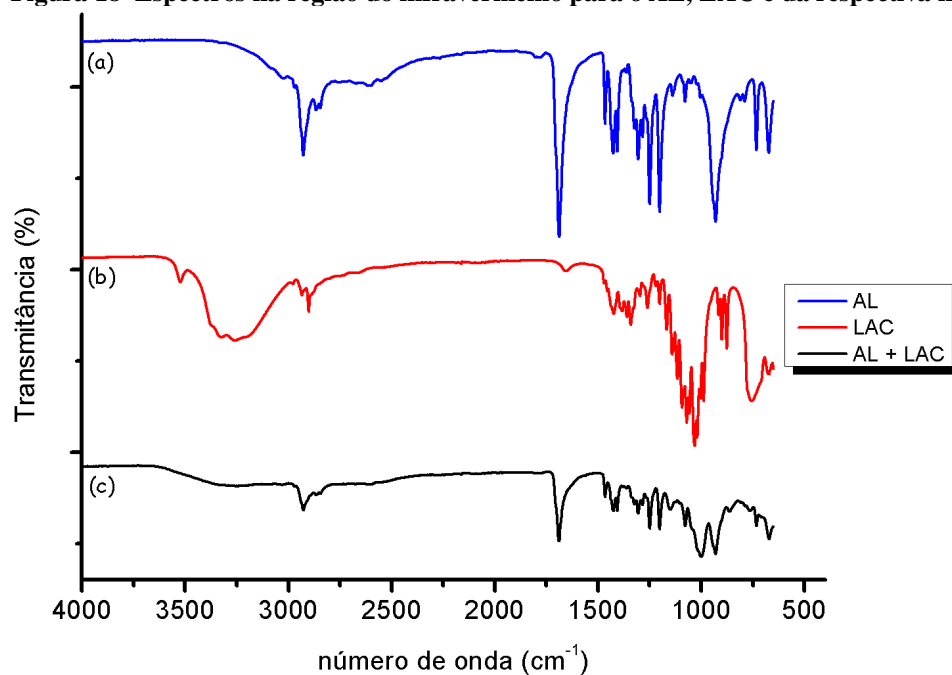
As curvas TG/DTG,(Fig. 17b e c) foram realizadas para avaliar o grau da interação fármaco-excipiente durante o processo de decomposição do AL. O primeiro evento correspondeu à perda de água PVP ($T_{onset} = 45,77^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m=4,87\%$). O segundo referiu-se a decomposição do AL ($T_{onset} = 236,98^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m=47,40\%$). O terceiro ($T_{onset} = 404,22^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m=38,04\%$) possivelmente esteve relacionado com a formação do resíduo carbonáceo.

Vale salientar que, após o preparo das misturas binárias, foi observada uma dissolução total da fase sólida da mistura. De acordo com estudo publicado por Mauer e Taylor (2010), a reação que ocorreu entre o AL com PVP K-30 é denominada de deliquescência. Em vista disso, pode-se sugerir a existência de interação entre as substâncias em estudo no estado sólido.

3.4 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR FTIR

O espectro do AL, LAC e da mistura binária AL:LAC são representados na Figura 18. A Figura 18a evidencia que as bandas características do grupo funcional ácido carboxílico (absorção entre 1820 a 1630 cm^{-1} e 3200 a 2500 cm^{-1}) não sofreram alterações de intensidade e/ou desapareceram. Porém as bandas características da ligação ditiol presente no anel ditiolano (absorção entre 750 a 650 cm^{-1}) tem sua intensidade aumentada nos espectros da mistura.

Figura 18–Espectros na região do infravermelho para o AL, LAC e da respectiva mistura binária

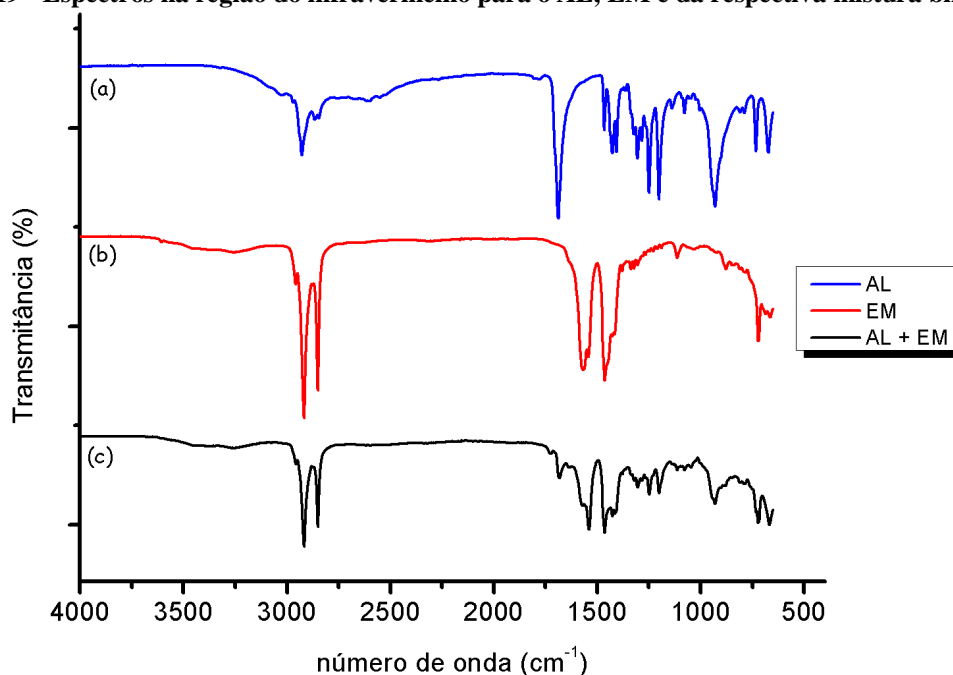


Fonte: Dados da Pesquisa

Dessa forma, o aumento da intensidade da banda indica a presença de interações envolvendo os grupos C-S, conforme foi mostrado no trabalho de Young, Green e Mcquilan (2007). Pode-se observar ainda que as bandas de absorção crescente em 1535 e 1,407 cm^{-1} são atribuídas ao AL em sua forma reduzida (DHLLA). Ao comparar os espectros percebe-se que a banda na região de 2500 cm^{-1} (absorção característica de -SH) está mais intensa no fármaco que na mistura. Assim, pode-se afirmar que a interação entre a lactose e o ácido lipóico ocorreu por meio da interação entre a carboxila do ácido lipóico e os grupos -OH da lactose, conforme foi relatado no estudo de Rojas-Oviedo e Colaboradores (2012).

O espectro do AL, EM e da mistura binária AL:EM são representados na Figura 19. A Figura 19a evidencia modificações significativas nas principais bandas do AL. As que aparecem em torno de 1693 cm^{-1} (estiramento C=O), 3030 cm^{-1} (estiramento O-H) e 1077 cm^{-1} são características do grupo funcional ácido carboxílico e tiveram suas intensidades diminuídas.

Figura 19 - Espectros na região do infravermelho para o AL, EM e da respectiva mistura binária

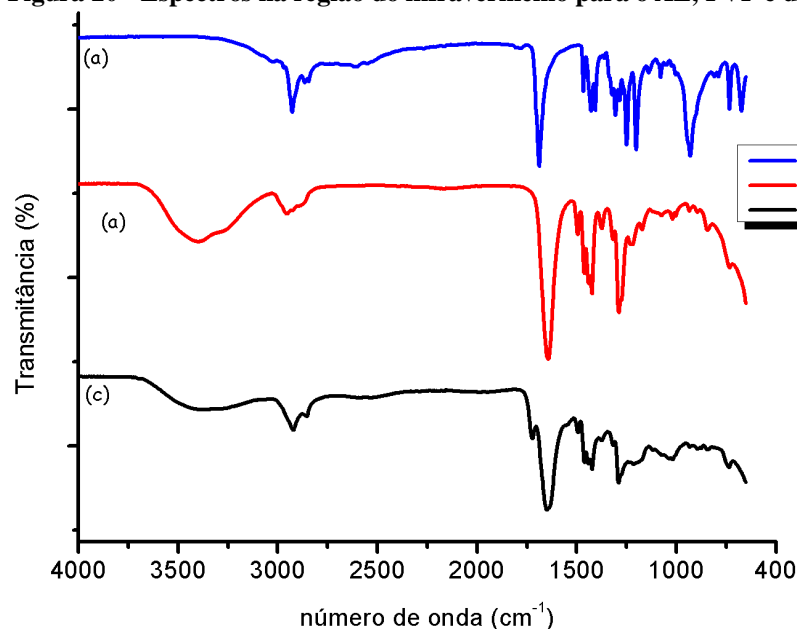


Fonte: Dados da Pesquisa

De acordo com Rojas-Oviedo e Colaboradores (2012), o grupo funcional ácido carboxílico, quando ionizado, é capaz de estabelecer interações eletrostáticas com cátions metálicos, como os íons Mg^{+2} . Assim, pode-se afirmar que a interação entre o AL e o estearato de magnésio, ocorreu devido a essa propriedade do fármaco.

O espectro do AL, PVP e da mistura binária AL:PVP são representados na Figura 20. A mistura apresentou-se totalmente diferente quando comparado com o do AL isolado.

Figura 20 - Espectros na região do infravermelho para o AL, PVP e da respectiva mistura binária



Fonte: Dados da Pesquisa

As bandas que absorvem em 2931 cm^{-1} (estiramentos C-H) e 1723 cm^{-1} (estiramentos C=O) apresentaram-se com baixa intensidade e um pequeno deslocamento. As bandas que absorvem em 2550 cm^{-1} (estiramento -OH), 1077 cm^{-1} e 937 cm^{-1} (deformações C-OH e CH_2), 695 cm^{-1} (estiramentos C-S) não foram observadas quando comparada aos componentes avaliados de forma isolada. Um alargamento da banda que ocorre entre $3500\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ (estiramento -OH) sugere a presença de água de hidratação, o que é confirmado pela banda em 1640 cm^{-1} (deformação angular H_2O).

3.5 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

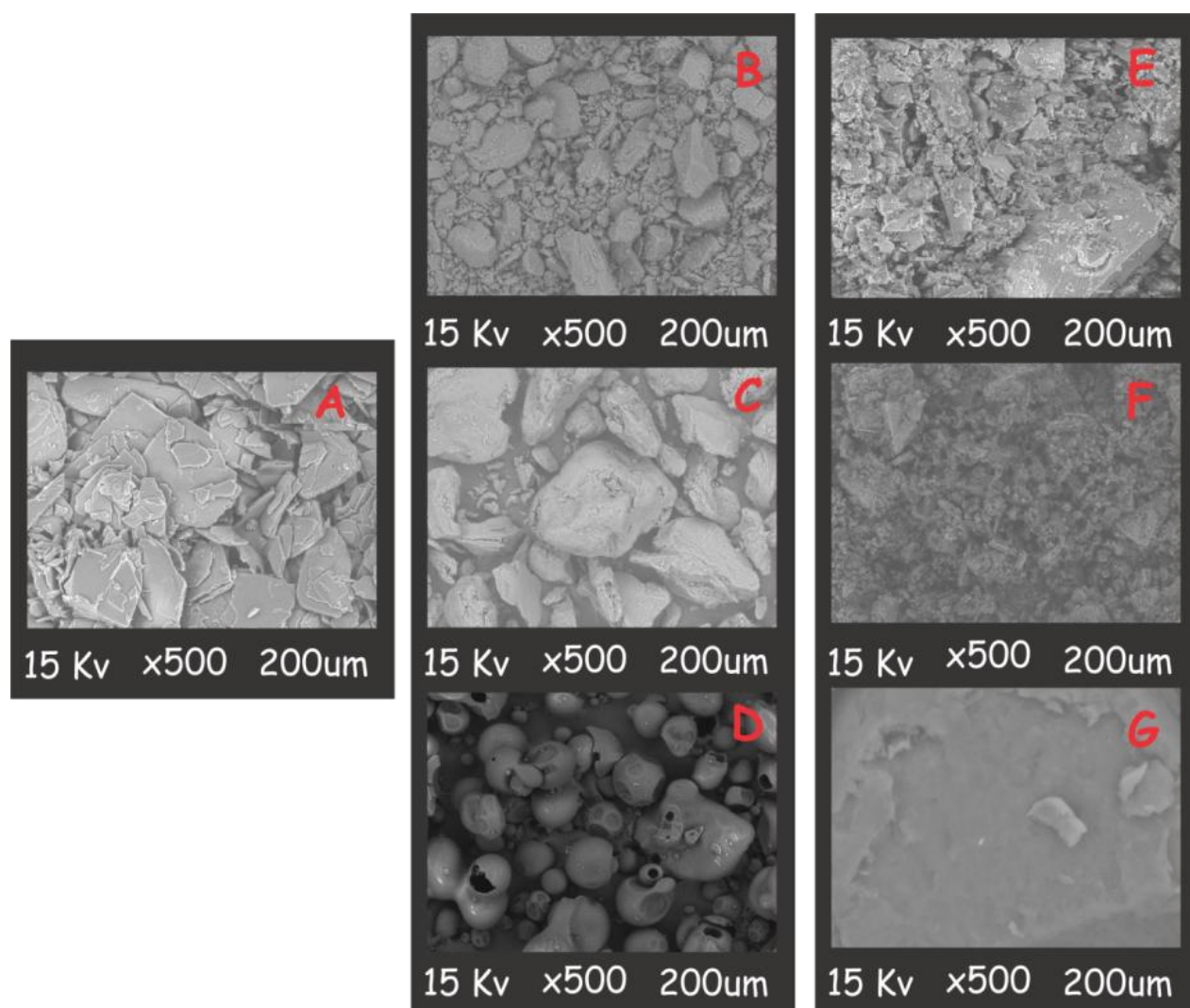
O MEV é uma ferramenta que permite a visualização de detalhes da superfície das amostras volumosas de modo a ajudar na caracterização da morfologia, e mudanças nessas características podem indicar possíveis interações entre os componentes de uma

mistura binária, além de fornecer um suporte visual aos resultados de outras técnicas (ROUMELI, et al., 2013)

As fotomicrografias da Mistura Binária AL:LAC (Fig. 21e) mostraram os grânulos irregulares da lactose (Fig. 21a) e os cristais do ácido lipóico (Fig. 21a), lamelares, não porosos, de superfície lisa, com tamanhos diversificados e formatos irregulares. As imagens sugerem que as partículas de lactose ficaram aderidas as do AL.

Nas fotomicrografias da mistura AL:EM, (Fig. 21F) não foi possível identificar os cristais do AL como os grânulos do estearato de magnésio, indicando assim a interação entre esses compostos, conforme já discutida anteriormente.

A análise das fotomicrografias da mistura AL:PVP sugere a completa solubilização do ácido lipóico e do PVP (Fig. 21G). Conforme já mencionado essa mistura é caracterizada como deliquescente. Mauer e Taylor (2010) justificam que esse fenômeno ocorre mediante as características higroscópicas de algum dos componentes da mistura.

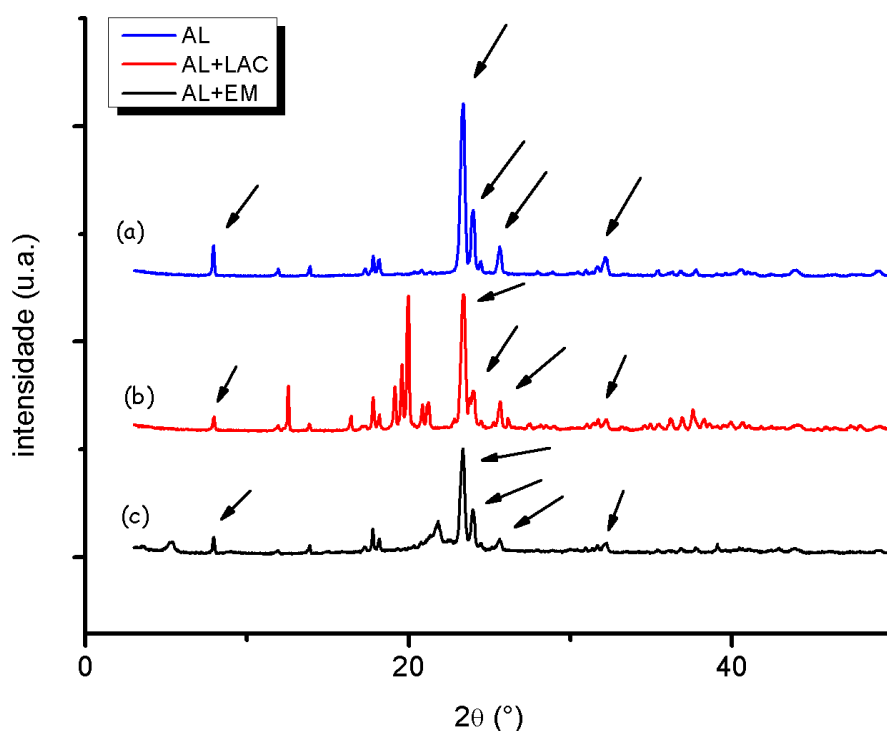
Figura 21 -Fotomicrografias que apresentaram das misturas que apresentaram interação

Fonte: Dados da Pesquisa. Misturas Binárias: AL (a); LAC (b); AL:LAC (e); EM (c); AL:EM (f); PVP (d); AL:PVP (g).

3.6 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

Os difratogramas do fármaco (Figura 22a) e das misturas binárias (Figura 22 b e c) estão apresentados a seguir, para averiguar o efeito das interações na cristalinidade do AL.

Figura 22–Difratogramas do AL e da Mistura Binária



Fonte: Dados da Pesquisa

O difratograma da figura 22b, obtido da mistura física AL:LAC, apresenta os mesmo picos característicos do AL (25,45; 31,78; 31,29; 44,07) porém observa-se uma diminuição da intensidade na região entre 35 e 40° 2θ e uma redução no pico 31,29°. As mudanças na intensidade dos picos indicam uma possível interação no tocante à modificação de fase cristalina (mais intensos) ou a modificação da cristalinidade da mistura (menos intensos).

No difratograma da mistura AL:EM (Fig. 22c), observou-se os picos mais intensos do AL, confirmando assim a presença do fármaco na mistura. Porém constata-se que na região entre 27 a 40° 2θ ocorre uma variação na intensidade, bem como um alargamento da base, evidenciando uma possível amorfização do material, caracterizando dessa forma uma interação entre o fármaco e o excipiente estudado.

No entanto, não foi possível a realização do ensaio para mistura binária AL:PVP, em decorrência da característica de mistura deliquescente deste sistema, fato que inviabilizou a análise.

3.7 DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO

Uma formulação de cápsulas foi proposta com os excipientes selecionados neste estudo e seus percentuais foram estabelecidos de acordo com os pressupostos de ALLEN JR. POPOVICH e ANSEL (2007), e estão apresentados na Tabela 03

Tabela 3 – Componentes da Formulação proposta

Componentes	Concentração % (p/p)	Função
Acido lipóico	75,00%	Princípio Ativo
Amido de milho	18,25%	Desintegrante
Celulose microcristalina 101	6,00%	Diluyente
Dióxido de silício coloidal	0,25%	Deslizante
Talco	0,50%	Lubrificante

Fonte: Dados da Pesquisa

O processo foi realizado em uma única etapa de mistura, utilizando um saco plástico. O princípio ativo, na dose de 300 mg e os excipientes foram submetidos ao processo de mistura por 10 minutos. A mistura foi encapsulada em invólucro 00 branco e acondicionada em recipiente hermeticamente fechado.

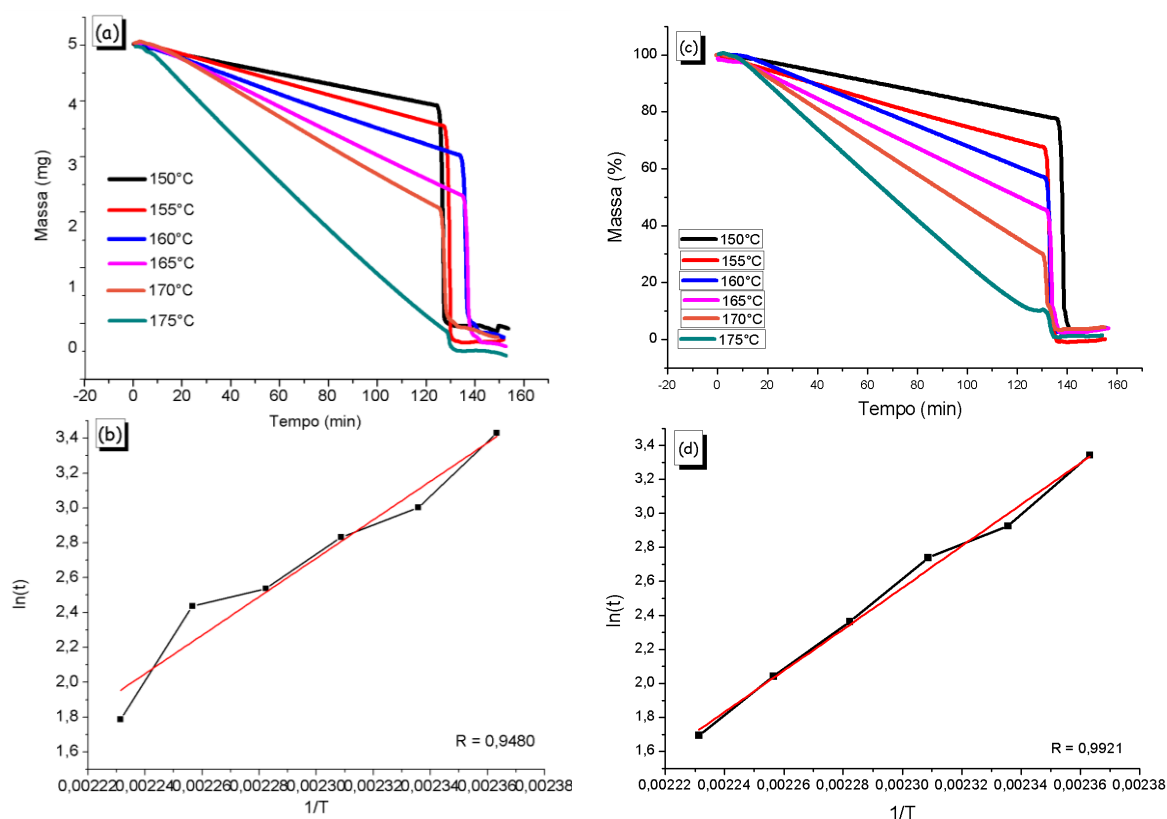
Para avaliar a influência dos excipientes na estabilidade do AL, matéria-prima e na formulação proposta, realizou-se um estudo cinético isotérmico de degradação, a fim de determinar os parâmetros cinéticos da reação no estado sólido com auxílio do TG.

3.8 ESTUDO DE ESTABILIDADE

A figura 23 apresenta as curvas termogravimétricas provenientes do estudo cinético do processo de decomposição térmica do AL (Fig. 23a) e da formulação proposta (Fig. 23c), assim como seus respectivos gráficos de *Arrhenius* ($\ln t$ vs $1/T$) (Fig. 23 b,d), em que obtiveram coeficientes de correlação linear (r) superior a 0,9480 e 0,9921 para a amostra do fármaco e da formulação respectivamente.

As variações do parâmetro massa nas isotermas durante o processo de decomposição demonstram uma relação de dependência da perda de massa em função da temperatura, evidenciando que quanto maior a temperatura da isoterma, menor e o tempo gasto para ocorrer o mesmo valor percentual de perda de massa, conforme, também, foi demonstrado no estudo de Salvio Neto, Novak e Matos (2009).

Figura 23 – Curvas Isotérmicas da massa em função da temperatura



Fonte: Dados da Pesquisa. Curvas Isotérmicas do AL (a); Curvas Isotérmicas da formulação (b); gráfico da correlação linear do fármaco (c); gráfico da correlação linear da formulação (d)

A tabela 04 mostra os valores de E_a , do fator de Arrhenius, dos parâmetros termodinâmicos e da ordem de reação. Analisando de modo comparativo, observou-se um aumento do valor de E_a da formulação comparado ao fármaco isolado, de aproximadamente 10%. Desse modo, a barreira de energia para a reação de decomposição térmica do AL tornou-se relativamente maior quando esse fármaco estava incorporado na formulação, demonstrando a ocorrência do aumento na estabilidade térmica desta substância na presença dos excipientes selecionados.

Tabela 4 – Parâmetros Cinéticos e Termodinâmicos do AL e da Formulação
Método Isotérmico

Amostra	Energia de Ativação (kJ.mol ⁻¹)	Fator de Arrhenius Log A (s ⁻¹)	$\Delta G^\#$ (kJ. mol ⁻¹)	$\Delta H^\#$ (kJ. mol ⁻¹)	$\Delta S^\#$ (kJ. mol ⁻¹)	Ordem de Reação
AL	91,75	22,670	90,91	89,27	-196,81	Zero
Formulação	101,45	25,504	100,79	98,97	-217,979	Zero

Fonte: Dados da Pesquisa

Vale ressaltar que alguns trabalhos, como o publicado por Borsato e Colaboradores (2012) relatam que as reações com valores de energia de ativação abaixo de 400 kJ.mol^{-1} são considerados baixos. Com base neste pressuposto, pode-se justificar a baixa estabilidade térmica do AL, porém na fórmula proposta, houve um incremento na ordem de 10%, o que pode propiciar uma melhor estabilidade.

Quanto aos parâmetros termodinâmicos, estes podem ser aplicados para uma interpretação qualitativa da energia, no sistema, ao nível molecular. As variações da função ΔH^\ddagger podem ser associadas às interações atômicas e moleculares no sistema, como a formação e quebra de ligações químicas. Assim, os resultados demonstraram que o fármaco de forma isolada está mais susceptível para a ocorrência de interações, quando comparados com a formulação proposta, tendo em vista que esta apresenta uma estabilidade termodinâmica superior.

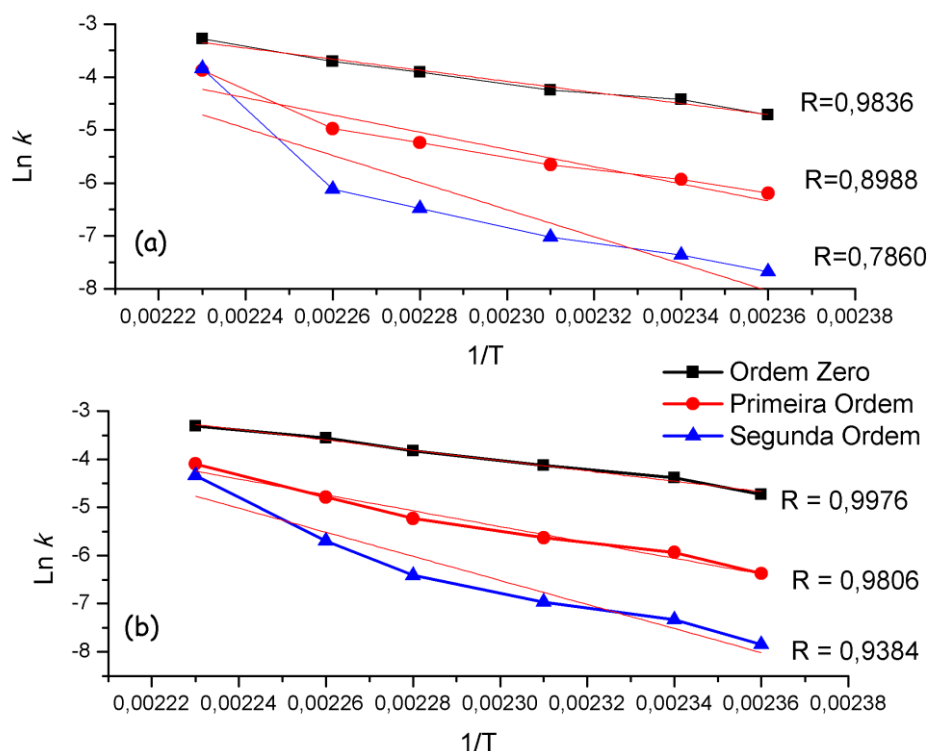
A partir da energia de ativação (E_a) já determinada, foi calculada a ordem de reação para a temperatura ambiente, conforme metodologia proposta por Nascimento e colaboradores (2013) (Fig.24):

$$k_0 = \frac{C_0 - C_x}{t_x - t_0} \quad (8)$$

$$k_1 = \ln \frac{C_x/C_0}{t_x - t_0} \quad (9)$$

$$k_2 = \frac{(1/C_x) - (1/C_0)}{t_x - t_0} \quad (10)$$

Figura 24—Determinação das Ordens de Reação



Fonte: Dados da Pesquisa; (a): Fármaco; (b): Formulação

Observa-se que a reação de decomposição térmica do AL e da Formulação, pelo método isotérmico, segue o mecanismo de ordem zero. Resultado semelhante foi publicado por Portela e colaboradores (2012) que calcularam a ordem de reação do AL como matéria-prima e incorporado em cápsulas por meio da determinação da pressão de vapor, obtendo também, ordem zero para o processo de degradação térmica em ambas.

O prazo de validade consiste no tempo necessário que o fármaco requer para atingir os níveis limítrofes de degradantes. Para este cálculo utilizou-se uma equação proposta por Huyhn-Ba (2008):

$$\text{Prazo de Validade}_{90\%} = \frac{D - D_0}{A \exp(E_a/RT)} \quad (11)$$

Este cálculo foi efetuado tanto para a matéria-prima quanto para a formulação, À temperatura de 25°C o prazo de validade foi de 3,27 anos (matéria-prima) e 9,64 anos (formulação). Com a realização do cálculo do prazo de validade, observa-se que a formulação proposta, apresenta uma estabilidade maior quando comparada com a matéria-prima.

4 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos torna-se um processo desafiador, à medida que se lida com moléculas com propriedades físico-químicas pouco atraentes para a formulação de medicamentos seguros, eficazes de baixo custo e que propicie uma melhor qualidade de vida ao usuário. A atividade farmacológica de interesse terapêutico do ácido lipóico já foi descrita e detalhada pela literatura científica vigente, porém a ausência de formas farmacêuticas que atendam à demanda da aplicabilidade deste fármaco na terapia complementar de diversas patologias do mundo moderno, sempre foi uma questão instigante. Neste estudo, ficou constatado o grau de dificuldade para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica a partir do ácido lipóico. Seja por parâmetros como fotodegradação, baixo ponto de fusão, solubilidade em misturas sólidas ou a baixa estabilidade em temperaturas mais elevadas. Apesar das dificuldades encontradas, obteve-se êxito para propor uma formulação básica para cápsulas, com excipientes que não interferissem nas propriedades físico-químicas do fármaco em questão. Dessa forma, constatou-se a importância de estudos de compatibilidade fármaco-excipiente, tendo em vista a base por eles proposta para o planejamento de um desenvolvimento racional a partir da caracterização das propriedades físico-químicas e estabilidade.

Diante do exposto, a nossa perspectiva para o futuro é que novos estudos sejam encorajados e resultem no desenvolvimento tecnológico de novas formas farmacêuticas com maior funcionalidade e performance, a partir deste insumo farmacêutico ativo, de modo a propiciar um melhoramento na estabilidade, eficácia terapêutica e segurança clínica.

ABSTRACT

The study of drug-excipient compatibility comprises an important tool for the rational development of a pharmaceutical formulation. Lipoic acid (LA) is an endogenous antioxidant used in complementary therapy of various diseases such as arteriosclerosis. The objective of this study was to evaluate the drug-excipient compatibility and stability between LA and excipients used in solid dosage forms. In order to investigate the possible interactions between substances, initially it was made a screening with differential scanning calorimetry (DSC), in order to detect possible interactions. In the affirmative cases, the following tests were performed: Thermogravimetric curves (TG), analysis by infrared spectroscopy (FTIR), photomicrographs by scanning electron microscopy and the analysis of the diffractive profile. The results were used for the definition of a prototype formulation. The stability tests carried out with the drug and the formulation were the determination of kinetic and thermodynamic parameters. Based on the results of DSC, TG, SEM, FTIR and XRD, it were observed incompatibilities with the following excipients: lactose, magnesium stearate and PVP-K30. The developed formulation was stable up to 9.64 years compared to the drug, that showed 3.27 years. Based on these results, we conclude that the analytical tools used in this study are effective for defining incompatibilities between drugs and pharmaceutical excipients, in order to ensure a new formulation with well defined parameters of quality control and stability.

KEYWORDS : drug - excipient interaction . Incompatibility. Stability study. Differential Scanning Calorimetry . Antioxidant . Lipoic acid.

AGRADECIMENTO

Ao CNPq pelo apoio financeiro e ao LABDEM/UEPB e ao CertBio/UEPB/UFCG pelo suporte nas análises

REFERÊNCIAS

AIGNER, Z et al. Compatibility studies of aceclofenac with retard tablet excipients by means of thermal and FT-IR spectroscopic methods. **J. Therm Anal Calorim.** v. 104 n. 1, 2010

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G., ALLEN JR. L. V. **Farmacotécnica:** formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2007

ASTIZ, M; ALANIZ, MJ; MARRA, CA. The oxidative damage and inflammation caused by pesticides are reverted by lipoic acid in rat brain. **Neurochem Int**, v. 61, n. 7, 2012

BENINCA, C et al. The thermal, rheological and structural properties of cassava starch granules modified with hydrochloric acid at different temperatures. **Thermochim Act**, v. 552, 2013

BERNABE, GA. Thermal behavior of lignin and cellulose from waste composting process. **J. Therm Anal Calorim.** v. 111, n. 1, 2012

BERTOL, CD et al. Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions. **J Therm Anal Calorim.** v. 102, n. 1, 2009

BHARATE, S.S.; BHARATE, S.B.; BAJAJ, A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. **J. Excip. Food Chem.**, v.1, 2010

BORBA, PAA et al. Pharmaceutical approaches involving carvedilol characterization, compatibility with different excipients and kinetic studies. **J Therm Anal Calorim**, 2014

BORSATO, D et al. Kinetics of oxidation of biodiesel from soybean oil mixed with TBHQ: determination of storage time. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 4, 2012

BRITISH PHARMACOPOEIA, London, 2009.

BRUNI, G et al. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques. **J. Therm Anal Calorim.** v. 102, n. 1, 2009

_____. et al. Crystalline and amorphous phases of a new drug. **J Therm Anal Calorim.** v. 95, n. 3, 2009

CAMPANELLA, L et al. Quantitative determination of acetylsalicylic acid in commercial drugs using DSC. **J. Therm Anal Calorim.** v. 102, n. 1, 2010

CASTRO, MC et al. Lipoic acid prevents fructose-induced changes in liver carbohydrate metabolism: Role of oxidative stress. **Biochim Biophys Acta**, v. 1840, n. 3, 2014

CERESOLE, R. et al. Drug-excipient compatibility studies in binary mixtures of avobenzone. **J Cos Sci.** v. 64, n. 5, 2013

CHADHA, R; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **J Pharm Biomed Anal.** v. 87, n. 18, 2014

_____ ; GUPTA, S; SHUKLA, G. Crystal habit, characterization and pharmacological activity of various crystal forms of arteether. **Acta Pharm Sinica B**, v. 1, n.2, 2011

CHAVES, LL. et al. Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate. **J Therm Anal Calorim**, v. 111, 2013

DENARDIN, CC; SILVA, LP. Starch granules structure and its regards with physicochemical properties. **Cien Rur.** V. 39, n. 3, 2009

EERDENBRUGH, VB. Itraconazole/TPGS/Aerosil200 solid dispersions: characterization, physical stability and in vivo performance. **Eur J Pharm Sci**, v. 38, n. 3, 2009

FLORA, SJS; PACHAURI, V. Chelation in Metal Intoxication. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 7, 2010

FREIRE, FD et al. Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures. **J. Therm Anal Calorim.** v. 97, n. 1, 2009

FULIAS, A et al. Physico-chemical solid-state characterization of pharmaceutical pyrazolones: an unexpected thermal behavior. **J Pharm Biomed Anal**, v. 81-82, 2013

_____ et al. Thermal behaviour of cephalexin in different mixtures. **J. Therm Anal Calorim.** 2010

_____ et al. Thermal behaviour of procaine and benzocaine Part II: compatibility study with some pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Chem Cent J**, v. 7, n. 1, 2013

GIRON, D. Applications Of Thermal Analysis And Coupled Techniques In Pharmaceutical Industry. **Therm Anal Calorim.** v. 68. 2002

_____. Characterisation of salts of drug substances. **Therm Anal Calorim.** v. 68. 2003

GOMBAS, A et al. Quantitative Determination of Crystallinity of α -Lactose Monohydrate by DSC. **J Therm Anal Calorim.** v. 68, 2002

GURU, GS et al. Miscibility Studies of Polysaccharide Xanthan Gum/PVP Blend. **J Polym Environ**, v. 18, 2010

HARDAS, SS et al. Oxidative modification of lipoic acid by HNE in Alzheimer disease brain. **Redox Biol**, v. 1, n.1, 2013

HUYHN-BA, K. **Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development - Regulations, Methodologies and Best Practices**, ed.; Springer: New York, 2008

JULIO, TA et al. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC-UV. **J Therm Anal Calorim.** v. 111, n. 3, 2012

KAEWATIP, K et al. Thermal properties and morphology of cassava starch grafted with different content of polystyrene. **J Therm Anal Calorim.** v. 102, n. 3, 2010

KAIALY, W; NOKHODCHI, A. Engineered mannitol ternary additives improve dispersion of lactose-salbutamol sulphate dry powder inhalations. **AAPS J**, v. 15, n.3, 2013.

KATES, SA et al. Lipoic acid analogs with enhanced pharmacological activity. **Bioorg Med Chem**, v. 22, n.1, 2014

KIRK, JH; DANN, SE; BLATCHFORD, CG. Lactose: a definitive guide to polymorph determination. **Int J Pharm**, v. 334, n. 1-2, 2007

KOH, EH et al. Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects. **Am J Med**, v. 124, n. 1, 2011

KUMAR, N et al. Thermal characterization and compatibility studies of itraconazole and excipients for development of solid lipid nanoparticles. **J Therm Anal Calorim**, 2013

KUMINEK, G et al. Single crystal structure, solid state characterization and dissolution rate of terbinafine hydrochloride. **J Pharm Biomed Anal**, v. 78-79, 2013

LACERDA, LG et al. Thermal, structural and rheological properties of starch from avocado seeds (*Persea americana*, Miller) modified with standard sodium hypochlorite solutions. **Therm Anal Calorim**. v. 115, n. 2, 2014

LAI, H; WU, P. Hydration capabilities and structures of carbonyl and ether groups in poly(3-(2-methoxyethyl)-N-vinyl-2-pyrrolidone) film. **Polymer Chemistry**. v. 4, n. 11, 2013

LAVOR, EP et al. Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs–excipient compatibility. **J Therm Anal Calorim**. 2013

LI, X; ZHI, F ;HU, Y. Investigation of excipient and processing on solid phase transformation and dissolution of ciprofloxacin. **Int J Pharm**. v. 328, n. 2, 2007

LIMA. NGPB et al. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. **J Therm Anal Calorim**, 2013

LISTIOHADI, Y et al. Thermal analysis of amorphous lactose and α -lactose monohydrate. **Dairy Science and Technology**, v. 89, n. 1, 2008

MAGSHOUDI, S et al. Comparative evaluation of amphotericin B binding to the native and modified forms of rice lipid-transfer protein: a possible perspective on improving the drug-binding affinity and specificity. **J Iran Chem Soc**, v. 10, n. 5, 2013

MAUER, LJ; TAYLOR, LS. Deliquescence of pharmaceutical systems. **Pharm Develop Tech**, v. 15, n. 6, 2010

MAXIMIANO, FP. et al. Polymorphic screen and drug–excipient compatibility studies of the antichagasic benzimidazole. . **J Therm Anal Calorim**. v. 106, n. 3, 2011

MOISE, IV; STANCULESCU, I; MELTZER, V. Thermogravimetric and calorimetric study of cellulose paper at low doses of gamma irradiation. **Therm Anal Calorim**. v. 115, n. 2, 2014

MORÁN, JI; CYRAS, VP; VÁZQUEZ, A. Preparation and Characterization of Three Different Derivatized Potato Starches. **J Poly Envir.** v, 21, n. 2, 2012

NARANG, AS; DESAI, D; BADAWAY, S. Physico-chemical interactions in solid dosage forms. **Pharm Res**, v. 29, n. 10, 2012

NASCIMENTO, TG et al. Short-term stability studies of ampicillin and cephalexin in aqueous solution and human plasma: Application of least squares method in Arrhenius equation. **J Pharm Biomed Anal**, v. 73, 2013

NEP, EI; CONWAY, BR. Preformulation studies on grewia gum as a formulation excipient. **J Therm Anal Calorim.** v. 108, n. 1, 2011

NIKOLAI, S et al. R-alpha lipoic acid gamma-cyclodextrin complex increases energy expenditure: a 4-month feeding study in mice. **Nutrition**, v. 30, n. 2, 2014

NUNES, RS et al. Thermal behavior of verapamil hydrochloride and its association with excipients. **J. Therm Anal Calorim.** v. 97, n. 1, 2009

OLIVEIRA, MA et al. Thermal characterization of fluvastatin in pharmaceutical formulations. **J Therm Anal Calorim.** v. 106, n. 3, 2011

_____; YOSHIDA, MI; GOMES, ECL. Thermal analysis applied to drugs and pharmaceutical formulations in pharmaceutical industry. **Quím. Nova**, v. 34, n. 7, 2011

PAES, SS et al. The glass transition and crystallization of ball milled cellulose. **Cellulose**, v. 17, n. 4, 2010

PANI, NR et al. Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. **J. Therm Anal Calorim.** 2012

_____; NATH, LK; ACHARYA, S. Compatibility studies of nateglinide with excipients in immediate release tablets. **Acta Pharm**, v. 61, 2011

PAULA, EL; MANO, V. Preparação, Caracterização e Estudos de Biodegradação de Blendas à Base de PDLLA EPVP. **Quím. Nova**, v. 35, n. 6, 2012

PEREIRA, LRL; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** 2008, vol.44, n.4, pp. 601-612

PERES-FILHO, MJ et al.

Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. **J Therm Anal Calorim**, v. 104, n. 1, 2012

PINEDA-GÓMEZ, P et al. Thermo-alkaline treatment. A process that changes the thermal properties of corn starch. **Procedia Food Science**. v. 1, 2011

PORTELA, AS et al. Vapor pressure curve determination of α -lipoic acid raw material and capsules by dynamic thermogravimetric method. **Thermochim Acta**. V. 544, 2012

RAMIRES, EC et al. Biocompósitos de matriz glioxal-fenol reforçada com celulose microcristalina. **Polímeros**, v. 20, n. 2, 2010

ROEW, RC; SHESKEY, PJ; QUINN, ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. 6ed. 2009

ROIG, F et al. Influence of hydrogen bonds on glass transition and dielectric relaxations of cellulose. **Journal of Physics D: Applied Physics**. v. 44, n.4, 2011

ROJAS-OVIEDO, I et al. Solubility Enhancement of a Poorly Water Soluble Drug by Forming Solid Dispersions using Mechanochemical Activation. **Indian J Pharm Sci**. v. 74, n. 6, 2012

ROUMELI, E. et al. Compatibility study betweentrandolapril and natural excipients used in solid dosage forms. . **J. Therm Anal Calorim**. v. 111, n. 3 , 2013

SCHLEMMER, D; JALES, MJA. Preparação, Caracterização e Degradação de Blendas PS/TPS usando Glicerol e Óleo de Buriti como Plastificante. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, 2010

SEARS, ME. chelation: Harnessing and Enhancing Heavy Metal Detoxification—A Review. **The Scientific World Journal**. 2013

SHAKHTSHNEIDER, TP et al. Grinding of drugs with pharmaceutical excipients at cryogenic temperatures Grinding of drugs with pharmaceutical excipients at cryogenic temperatures. **J. Therm Anal Calorim**. v. 89, n. 3, 2007

SHAY, KP et al. Alpha Lipoic acid as dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. **Biochimica et Biophysica Acta**. Vol. 1790, 2009

SHERIF, S; BENDAS, ER; BADAWY, S. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha lipoic acid as anti-wrinkle. **Eur J Pharm Biopharm**, 2013

SHI, S et al. Formulation, stability and degradation kinetics of intravenous cinnarizine lipid emulsion. **Int J Pharm**. v. 373, n. 1-2, 2009

SINGH, AV; NATH, LK. Evaluation of compatibility of tablet excipients and novel synthesized polymer with lamivudine. **J Therm Anal Calorim**. v. 108, n. 1, 2012

SOARES, MFR et al. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. **J. Therm Anal Calorim**. v. 104, n. 1, 2011

SOARES-SOBRINHO JL, et al. Preformulation study of a new medicine for chagas treatment: physico-chemical characterization, thermal stability and compatibility of benznidazole. **AAPS Pharm Sci Tech**. v. 11, n. 3, 2010

STEENEKEN, PAM; WOORTMAN, AJJ. Identification of the thermal transitions in potato starch at a low water content as studied by preparative DSC. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 2 2009

SUTHAR, RM et al. In Vitro Dissolution Enhancement of Ondansetron by Solid Dispersion in Superdisintegrants. **Dissolution Technologies**. v. 20, n. 4, 2013

TALVANI, A et al. Carvedilol: decomposition kinetics and compatibility with pharmaceutical excipients. **J Therm Anal Calorim**. 2013

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA and the National Formulary, US Pharmacopoeia Convention, Rockville, MD, 2006

THOMAS, G et al. Modeling the mean interaction forces between powder particles. Application to silica gel–magnesium stearate mixtures. **Applied Surface Science**, v. 225, n. 17, 2009

TIAN, F et al. Visualizing the conversion of carbamazepine in aqueous suspension with and without the presence of excipients: a single crystal study using SEM and Raman microscopy. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 64, n. 3, 2006

TIBOLA, APOV. Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos. 2009

TITA, B et al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. . **J Therm Anal Calorim**. v. 105, n. 2, 2010

_____ et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **J Pharm Biomed Anal**, v. 56, n. 2, 2011

TITA, D et al. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. **Therm Anal Calorim**. v. 112, n. 1, 2013

TOMASSETTI, M et al. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. **J Pharm Biomed Anal** v. 37, 2005

VERONEZ, IP et al. Characterization and compatibility study of desloratadine. **J Therm Anal Calorim** 2013

WANG, J et al. Solid-state interactions of a drug substance and excipients and their impact on tablet dissolution: a thermal-mechanical facilitated process-induced transformation or PIT. **J Pharm Sci**. Vol. 99, n. 9, 2010

WEBER, FH; COLLARES-QUEIROZ, FP; CHANG, YK. Physicochemical, rheological, morphological, and thermal characterization of normal, waxy, and high amylose corn starches. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**. V. 29, n. 4, 2009

WESOLOWSKI, M; ROJEK, B. Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques. **J. Therm Anal Calorim**. v. 113, n. 1, 2013

WU, Y et al. Drug delivery to the skin from sub-micron polymeric particle formulations: influence of particle size and polymer hydrophobicity. **Pharm Res**, v. 26, n. 8, 2009

YOSHIDA, MI et al. Thermal analysis applied to verapamil hydrochloride characterization in pharmaceutical formulations. **Molecules**, v. 15, n. 4, 2010

YOUNG, AG; GREE, DP; MCQUILAN AJ. IR Spectroscopic Studies of Adsorption of Dithiol-Containing Ligands on CdS Nanocrystal Films in Aqueous Solutions. **Langmuir**, v. 23, n. 26, 2007

ZHANG, GG et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Adv Drug Deliv Rev.** v. 56, n. 3, 2004

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A indústria farmacêutica tem por obrigação garantir o fornecimento de medicamentos, seguros e eficazes, em conformidade com as exigências dos órgãos reguladores internacionais e agências governamentais. Porém, para que este fato ocorra, a mesma necessita fazer uso de insumos farmacêuticos ativos e excipientes com todas as propriedades físico-químicas intrínsecas e extrínsecas bem caracterizadas relativas aos parâmetros biofarmacotécnicos. Neste estudo foram constatadas algumas divergências entre os lotes comerciais estudados, as quais não sendo analisadas com cautela podem resultar no desenvolvimento de um produto ineficaz e com baixa estabilidade. Após a seleção de um lote para o prosseguimento do trabalho, foi realizado um estudo de compatibilidade fármaco-excipiente. Constataram-se algumas interações, com excipientes que são comumente utilizados tanto por farmácias de manipulação quanto pela indústria farmacêutica e outras potencialmente danosas, que resultou na mudança do estado físico do fármaco, além da dificuldade de incorporação deste ativo em uma forma farmacêutica sólida. Dessa forma, reitera-se a importância dos estudos de caracterização no estado sólido de fármacos, em nosso caso o ácido lipóico, de modo que permita o correto delineamento farmacotécnico para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos que explorem o potencial terapêutico, mas garantindo a estabilidade deste fármaco.

REFERÊNCIAS

ALVES, LDS et al., Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 33, n.1, 2012

ALVES-SILVA, I. et al. Preformulation studies of itraconazole associated with benzimidazole and pharmaceutical excipients. **Thermochim. Acta.** v. 575, 2014

AMMANN, C. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, 2011

ANUNCIATO, IF et al. Big endotelina-1 e óxido nítrico em pacientes idosos hipertensos com e sem síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 101, n. 4, 2013

ARAÚJO, AJS et al. Resistance Training Controls Arterial Blood Pressure in Rats with L-NAME- Induced Hypertension. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 4, 2013

ARJUNAN, V et al. Primidone – An antiepileptic drug – characterisation by quantum chemical and spectroscopic (FTIR, FT-Raman, ¹H, ¹³C NMR and UV–Visible) investigations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 109, n. 15, 2013

BARBOSA, KBF et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr**, v. 23, n. 4, 2010

BARRETO, MS; MARCON, SS. hospitalização por agravos da hipertensão arterial em pacientes da atenção primária. **Acta paul. Enferm**, v. 26, n. 4, 2013

BHARATE, S.S.; BHARATE, S.B.; BAJAJ, A.N.

Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. **J. Excip. FoodChem.**, v.1, 2010

BILLGREN, ES et al. Lipoic Acid Biosynthesis and Enzymology. In: **Comprehensive natural Products Chemistry**, vol 7, 2010

BORGES, JWP et al. Validação de conteúdo das dimensões constitutivas da não adesão ao tratamento da hipertensão arterial. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 47, n. 5, 2013

BORSATO, D et al. Kinetics of oxidation of biodiesel from soybean oil mixed with TBHQ: determination of storage time. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 4, 2012

BRITISH PHARMACOPOEIA, London, 2009.

BROWN, ME; GALLAGHER, PK. Introduction to recent advances, techniques and applications of thermal analysis and calorimetry In: **Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry**. 2008

BRUNI, G et al. Preparation and physicochemical characterization of acyclovir cocrystals with improved dissolution properties. **J Pharm Sci**, v. 102, n. 11, 2013.

BRUYLANTS, G; WOUTERS, J; MICHAUX, C. Differential Scanning Calorimetry in Life Science: Thermodynamics, Stability, Molecular Recognition and Application in Drug Design. **Current Medicinal Chemistry**, v.12, 2005

CARLSON, DA et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-Lipoic Acid Administered as Sodium R-(+)-Lipoate to Healthy Human Subjects. **Alternative Medicine Review**. Vol. 12, nº 4, 2007

CARVALHO, NMF et al. Uso de equações lineares na determinação dos parâmetros de Michaelis-Menten. **Quím. Nova**, v. 33, n. 7, 2010

CASTELLO, ML; DWECK, J; ARANDA, DGA. Thermal stability and water content determination of glycerol by thermogravimetry. **J Therm Anal Calorim**, V. 97, 2009

CATTANI, M; BASSALO, JMF. Optical activity of a dilute dielectric medium: Pasteur and the molecular symmetries. **Rev Bras Ens Fis**, v. 31, n. 3, 2009

CAUSIN, V et al. A method based on thermogravimetry/differential scanning calorimetry for the forensic differentiation of latex gloves. **For Sci**, v. 188, n. 3, 2009

CERESOLE, R. et al. Drug-excipient compatibility studies in binary mixtures of avobenzone. **J Cosm Sci**. v. 64, n. 5, 2013

CHADHA, R; BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **J Pharm Biomed Anal**, v. 87, n. 18, 2014
CHAVAN, SP et al. Enantioselective synthesis of R-(+)- α -lipoic acid and S-(+)- α -lipoic acid. **Tetrahedron Letters**. Vol. 45, 2004

COLEMAN MD; EASON RC, BAILEY CJ. The therapeutic use of *lipoic acid* in diabetes a current perspective. **Environ Toxicol & Pharmacol**, vol. 10, 2001

COSTA, JV et al. Análise de fatores de risco para hipertensão arterial em adolescentes escolares. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 20, n. 07, 2012

CRAIG, DQM; READING, M. **Thermal Analysis of Pharmaceuticals**. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007 dihydrochloride monohydrate in tablets. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2013

DURRANI, A et al., alpha-Lipoic acid in dietary supplements: development and comparison of HPLC-CEAD and HPLC-ESI-MS methods. **J Pharm Biomed Anal**, v. 45, n. 30, 2007

FANGUEIRO, JF. et al . Desenvolvimento, produção e caracterização de nanocristais de fármacos pouco solúveis. **Quím. Nova**, v. 35, n. 9, 2012

FATHIMA, N et al. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. **J App Pharm Sci**, v. 01, n. 06, 2011

FINAUD, J; LAC, FILAIRE; F, E. Oxidative Stress: Relationship with exercise training. **Sports Med**, vol. 35, nº, 4, 2006

FLEMMING, A; PICKER-FREYER, KM. Compaction of lactose drug mixtures: quantification of the extent of incompatibility by FT-Raman spectroscopy. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 68, n. 3, 2008

FLORA, SJS; MITTAL, M; MEHTA, A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. **Indian J Med Res**, vol. 128, 2008

FORD, JL; MANN, TE. Fast-Scan DSC and its role in pharmaceutical physical form characterisation and selection. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 64, n. 5, 2012

FORJAS, J; ROURAS, P. Isoconversional analysis of solid-state transformations A critical review. Part III. Isothermal and non isothermal predictions. **J Therm Anal Calorim**, v, 109, 2012

FREITAS, D et al. Fatores de risco para hipertensão arterial entre estudantes do ensino médio. **Acta paul. Enferm**, v. 25, n. 3, 2012

FULIAS, A et al. Thermal behaviour of procaine and benzocaine Part II: compatibility study with some pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Chem Cent J**, v. 7, n.1, 2013

GAO, G; LIN, S. Thermodynamic investigations of nitroxoline sublimation by simultaneous DSC-FTIR method and isothermal TG analysis. **J Pharm Sci**. v. 99, n. 1, 2010.

GILL, P; MOGHADAM, TT; RANJBAR, B. Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience. **J Biomol Tech**, V. 21, N. 4, 2010

GORACA, A et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. **Pharm Rep**, v. 63, n. 4, 2011

HAN, Z et al. Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species Mediate Heme-Oxygenase-1 Expression in Sheared Endothelial Cells. **J Pharm Exp Therap**, v. 329, n. 1, 2009

HARRIS, KDM. Powder Diffraction Crystallography of Molecular Solids. In: **Advanced X-Ray Crystallography**. 2012

HERMOSO, W; ORNELLAS, FR. Quantum Chemistry Models in the momentum space: different representations of the same system. **Quím. Nova**, v. 32, n. 9, 2009

HILTUNEN JK, et al. Mitochondrial fatty acid synthesis type II: more than just fatty acids. **J Biol Chem**. V. 284, n. 3, 2009

HUYNH, K et al. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. **In Press Correct Proof**, v. 22, 2014

IQBAL, MS et al. Thermal analysis of some natural polysaccharide materials by isoconversional method. **Food Chem**, v. 140, n. 2, 2013

JANKOVI, B. Thermal stability investigation and the kinetic study of Folvak degradation process under nonisothermal conditions. **AAPS PharmSciTech**. V. 11, N. 1, 2010

JINGYAN, S. Investigation of thermal decomposition of ascorbic acid by TG-FTIR and thermal kinetics analysis. *J Pharm Biomed Anal.* v. 77, 2013

KATES, SA et al. Lipoic acid analogs with enhanced pharmacological activity. **Bio Med Chem**, v. 22, n. 1, 2014.

KHABBAZI, T et al. Effects of Alpha-Lipoic Acid Supplementation on Inflammation, Oxidative Stress, and Serum Lipid Profile Levels in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis.

KIM, J et al. Influence of pharmaceutical excipients on stability of pramipexole

KOGIKOSKI JUNIOR, S et al. Vibrational analysis of coordination compounds of nickel (II): an approach to the teaching of point groups. **Quím. Nova**, v. 35, n. 6, 2012.

KOH, EH et al. Effects of Alpha-Lipoic Acid on Body Weight in Obese Subjects. **Am J Med**, v. 124, n.1, 2011

KRISTÓ, K; BAJDIK, J; PINTYE-HÓDI, K. Optimization of the formulation of solid multiparticulated dosage forms containing pancreatin. **Chem Eng Res Des.** v. 88, 2010

KULKAMP, IC et al . Estabilização do ácido lipoico via encapsulação em nanocápsulas poliméricas planejadas para aplicação cutânea. *Quím. Nova, São Paulo*, v. 32, n. 8, 2009

KUMAR, BP et al. A review on mechanism, importance and methods of compatibility testing in the formulation of dosage forms. **J Chem Pharm Sci**, v.4, n.4, 2011

KUSHNER, JT et al. Examining the impact of excipient material property variation on drug product quality attributes: a quality-by-design study for a roller compacted, immediate release tablet. **J Pharm Sci**, v. 100, n.6, 2011

LEAO E SILVA, LO et al. "Tô sentindo nada": percepções de pacientes idosos sobre o tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Physis**, v. 23, n. 1, 2013

LEITE, LEA et al . Envelhecimento, estresse oxidativo e sarcopenia: uma abordagem sistêmica. **Rev. bras. geriatr. Gerontol**, v. 15, n. 2, 2012

LIMA, JM et al. L-arginina aumenta a produção endotelial de óxido nítrico e reduz a pressão arterial de repouso sem alterar as respostas pressóricas do exercício. **Motri**, v. 8, n. 3, 2012

MACHADO, MC; PIRES, CGS; LOBÃO, WM. Concepções dos hipertensos sobre os fatores de risco para a doença. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 17, n. 05, 2012

MAGGIO, RM; VIGNADUZZO, SE; KAUFMAN, TS. Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 49, n. 49, 2013

MANNING, PJ et al. The effect of lipoic acid and vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. **Nut Met Cardio Dis**, v. 23, n. 6, 2013

MANTA, C; BATISTA-VIEIRA, F; CARLSSON, J. Development of lipoic acid activated agarose. **Chemistry Biochemistry and Molecular Biology**, vol. 1, nº 1, 2009

IONASHIRO, M. Giolito: Fundamentos da Termogravimetria – Análise Térmica Diferencial – Calorimetria Exploratória Diferencial. Giz Editorial: 2004

MAXIMIANO, FP et al. Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. **Quím. Nova**, v. 33, n. 8, 2010

MENCZEL, JD; PRIME, RB. **Thermal Analysis of Polymers, Fundamentals and Applications**. 2009

MILLER, JR et al et al. Escherichia coli LipA is a lipoyl synthase: in vitro biosynthesis of lipoylated pyruvate dehydrogenase complex from octanoyl-acyl carrier protein. **Biochemistry**, v. 39, n. 49, 2000

MOINI, H; PACKER, L; SARIS, NE. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 182, n. 1, 2002

MORORIC, I; KRAJNC, M; SEBENIK, U. Model-free Kinetics Analysis of Thermal Degradation of Polysiloxane Lubricant. **Chem. Biochem. Eng. Q.** V. 23, N4, 2009

MOUKHINA, E. Enthalpy calibration for wide DSC peaks. **Thermochim Acta**. V. 522, 2011

MUNOZ, M; GOMEZ-RICO, MF; FONT, R. Use of thermogravimetry for single characterisation of samples of the composting process from sewage sludge. **J Anal Appd Pyr**, v, 103, 2013

NARANG, AS; DESAI, D; BADAWAY, S. Physicochemical interactions in solid dosage forms. **Pharm Res** V. 29, N. 10, 2012

OLIVEIRA, MA et al. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Dia Res Clin Pract**, v. 92, n. 2, 2011

_____; YOSHIDA, MI; GOMES, ECL. Thermal analysis applied to drugs and pharmaceutical formulations in pharmaceutical industry. **Quím. Nova**, v. 34, n. 7, 2011.

ORIQUEI, LR; MORI, M; WONGTSCHOWSKI, P. Guia para a determinação da estabilidade de produtos químicos. **Quím. Nova**, v. 36, n. 2, 2013.

OSAWA, T. Thermal analysis — review and prospect. **Thermochim Acta**, v. 355, n. 2, 2000.

PACKER, L; KRAEMER, K; RIMBACH, G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. **Nutrition**. Vol. 17, 2001

PACKER, L; KRAEMER, K; RIMBACH, G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. **Nutrition**. Vol. 17, 2001

PACKER; CADENAS, E. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. **J Clin Biochem Nutr**. Vol. 48, n. 1, 2011

PEREIRA, LRL; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para **Brasil. Rev. Bras. Cienc. Farm.** 2008, vol.44, n.4, pp. 601-612

PERES-FILHO, MJ et al. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. **J Therm Anal Cal**. V, 104, n.1. 2010

ROCHA, HVA; FERREIRA VLO; OLIVEIRA DL. O impacto regulatório no desenvolvimento de formulações farmacêuticas – Estudo de caso de um medicamento pediátrico. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 32, n.2, 2011

ROCK, CO. Opening a New Path to Lipoic Acid. **J Bacteriol**. v.191, n. 22, 2009

SALA, O. I₂ - Uma molécula didática. **Quím. Nova**, vol. 31, n. 4, 2008

SAM, T. et al. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – An application for paediatric dosage form selection. **Int J Pharm.** v. 435, 2012

SANTOS, PM. Using FT-IR microspectroscopy for testing statistical algorithms for differentiation of *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* and *Candida parapsilosis*. **Rev. Bras. Eng. Bioméd.** V. 28, n. 4, 2012

SCHAAN, BD; SILVA, AMV; IRIGOYEN, MC. Disfunção endotelial no diabetes melito e estados de resistência à insulina: papel do estresse oxidativo e potenciais oportunidades terapêuticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 54, n. 6,. 2010

SCHONAUER, MS. Lipoic Acid Synthesis and Attachment in Yeast Mitochondria. *The J Biol Chem.* v.284, 2009

SHALTOUT, AA; ALLAM, SM; MOHARRAM MA. FTIR spectroscopic, thermal and XRD characterization of hydroxyapatite from new natural sources. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 83, n. 1, 2011

SHAY, KP et al. Alpha Lipoic acid as dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. **Biochimica et Biophysica Acta.** Vol. 1790, 2009

SHIPLEY, RJ; STEVENSON, ME. Interpreting the Evidence: Elemental Analysis in the SEM. **J Fail. Anal. and Preven.** v. 11, 2011

SILVA, DC; CERCHIARO, G; HONORIO, KM. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. **Quim. Nova**, v. 34, n. 2, 2011.

SILVA, WJM; FERRARI, CKB. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, v. 14, n. 3, 2011

SINGH, AV; NATH, LK. Evaluation of compatibility of tablet excipients and novel synthesized polymer with lamivudine. **J Therm Anal Calorim.** v. 108, n. 1, 2012

SINGH, PP et al. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. **Indian J Clin Biochem**, v. 24, n. 4, 2009

SKOOG, DA; HOLLER, FJ; NIEMAN, TA; **Princípios de Análise Instrumental**, 5ª ed., Bookman Companhia Editora: São Paulo, 2002

SOUZA JUNIOR, TP et al. Óxido nítrico e exercício: uma revisão. **Rev. educ. fis. UEM**, v. 23, n. 3, 2012

SZETO, HH. Cell-permeable, Mitochondrial-targeted, Peptide Antioxidants. **AAPS Journal**, v. 8, n. 2, 2006

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA and the National Formulary, US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2007

TITA, B et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **J Pharm Biomed Anal**, v. 56, n. 2, 2011

TITA, D et al. Thermal stability of ketoprofen. **J Therm Anal Calorim.** v. 111, n. 3, 2012

TURAN, B. Role of antioxidants in redox regulation of diabetic cardiovascular complications. **Curr Pharm Biotechnol**, v. 11, n. 8, 2010

VERMA, RK. Challenges in education in thermal analysis and calorimetry. **J Therm Anal Cal.** v. 113, 2013

WANG, M et al. Activity assay of Lipoamidase, an expected modulator of metabolic fate of externally administered lipoic acid. **Inflammation and Regeneration**. Vol. 31, nº 1, 2011

XAVIER-VIDAL, R. Inibição da síntese do óxido nítrico durante quatro dias induz anormalidades vasculares e áreas de infarto miocárdico, porém, não induz hipertensão arterial significativa. **J. vasc. Bras**, v. 11, n. 2, 2012

XIAO, D et al. Reactive Oxygen Species-Dependent Apoptosis by Gugulipid Extract of Ayurvedic Medicine Plant Commiphora mukul in Human Prostate Cancer Cells Is Regulated by c-Jun N-Terminal Kinase. **Mol Pharmacol**, v. 79, n. 3, 2011

XU, Q et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. **Dia Res Clin Pract**, v. 101, n. 2, 2013

ZANATTA, EG et al. Kinetic Study Of The Thermal Decomposition Of Cellulose. **Rev Elet Cien Inov Tec.** v.1, n.5, 2012

ZU, Y et al. Preparation and characterization of amorphous amphotericin B nanoparticles for oral administration through liquid antisolvent precipitation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 53, n. 12, 2014

APÊNDICE



Contents lists available at ScienceDirect

Thermochimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tca



Vapor pressure curve determination of α -lipoic acid raw material and capsules by dynamic thermogravimetric method

Alyne da Silva Portela^{a,*}, Maria das Graças Almeida^b, Ana Paula Barreto Gomes^c,
Lidiane Pinto Correia^d, Paulo Cesar Dantas da Silva^e, Asdrúbal Nóbrega Montenegro Neto^f,
Ana Claudia Dantas de Medeiros^g, Mônica Oliveira Silva Simões^h

^a Program in Development and Technology Innovation of Medicines, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos – NUPAM, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Campus Universitário, 59090-900, Salgado Filho Av., Lagoa Nova, Zip Code 59072-970 Natal, RN, Brazil

^b Department of Clinical and Toxicological Analysis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Gustavo Cordeiro de Farias St. Faculdade de Farmácia, 1° Floor, Petrópolis, Zip Code 59112-570 Natal, RN, Brazil

^c Department of Pharmacy, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Gustavo Cordeiro de Farias St. Faculdade de Farmácia, Petrópolis, Zip Code 59112-570 Natal, RN, Brazil

^d Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Prédio das Pós-Graduações do Centro de Ciências da Saúde, Avenida da Engenharia Av. Cidade Universitária, Zip Code 50740-900, Recife, PE, Brazil

^e Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade Estadual de Paraíba, 35108, Avenida das Barúbas Av. Campus Universitário, Rodongá, Zip Code 58109-753, Campina Grande, PE, Brazil

^f Universidade Estadual de Paraíba, 35118, Avenida das Barúbas Av. Campus Universitário, Rodongá, Zip Code 58109-753, Campina Grande, PE, Brazil

^g Department of Pharmacy, Universidade Estadual de Paraíba, 35118, Avenida das Barúbas Av. Campus Universitário, Rodongá, Zip Code 58109-753, Campina Grande, PE, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 February 2012

Received in revised form 22 June 2012

Accepted 25 June 2012

Available online 2 July 2012

Keywords:

α -lipoic acid

Thermogravimetry

Langmuir equation

Antoine equation

Vapor pressure curve

ABSTRACT

α -Lipoic acid (ALA) has been described as a potent biological antioxidant and detoxification agent. ALA has become a common ingredient in multivitamin formulas and anti-aging supplements. Vapor pressure determination by thermogravimetric method has been used to characterize drugs and pharmaceutical preparations. The aim of this study was to determine the vapor pressure of ALA raw materials and capsules using thermogravimetric method. TG curves of ALA were determined by the TA Instruments model SDT Q600 TQ/DC Thermal Analyzer. The TG curves of ALA displayed a single mass loss in the temperature range (from 227.16 to 319.29 °C), at a heating rate of 10.0 °C min⁻¹. ALA showed zero order kinetic reaction for all heating rates (10.0, 20.0, 40.0, 60.0 and 80.0 °C min⁻¹). The vapor pressure curves were constructed from the Langmuir equation. This work suggests that thermogravimetry can be utilized as a rapid and effective technique for the estimating of ALA vaporization characteristics.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

It is well known that α -lipoic acid (ALA) functions as an essential co-factor of the mitochondrial multi-enzyme complex and thus plays an important role in energy metabolism [1]. Unlike other antioxidants, ALA is both fat- and water-soluble and is easily absorbed and transported across cell membranes [2].

ALA has been described as a potent biological antioxidant [3]. It is widely used as a drug for prevention of various chronic

diseases associated with oxidative stress, and is administered as a daily supplement for dietary purposes, anti-ageing, diabetes, and cardiovascular disease [4–9].

Therefore, the applicability of the lipoic acid treatment is promising. This way, ALA has become a common ingredient in multivitamin formulas and anti-aging supplements [10].

However, ALA has a unique structure bearing a distorted five membered 1,2-dithiolane ring, making it quite vulnerable to UV radiation [11].

Thus, lipoic acid is a labile substance, and gradually decomposes at room temperature. Temperatures greater than its melting point (50–62 °C) causes immediate and render it unusable polymerization, the ALA is polymerized almost insoluble in all solvents [12]. The lack of chemical stability of ALA difficult to devise a dosage form suitable for oral and topical administration [13].

Thermal techniques are used for several purposes, e.g. for thermal characterization, study the stability of drugs, for preformulation studies. Recently, thermogravimetric method was used

* Corresponding author at: 2081th, Edifício de Almeida Av. Catalã, Zip Code 58410-215, Campina Grande, PB, Brazil. Tel.: +55 81 981 17600.

E-mail addresses: alyneportela@yahoo.com.br (A. da Silva Portela), mgalmeida@ufpb.com.br (M.G.C. Almeida), ana.pbarreto@gmail.com (A.P.B. Gomes), lidiane@lidiane.org (L.P. Correia), paulocds@hotmail.com (P.C.D. da Silva), montenegroasdrubal@hotmail.com (A.N. Montenegro Neto), anacldantas@uepb.com.br (A.C.D. de Medeiros), monos@uepb.com.br (M.O.S. Simões).

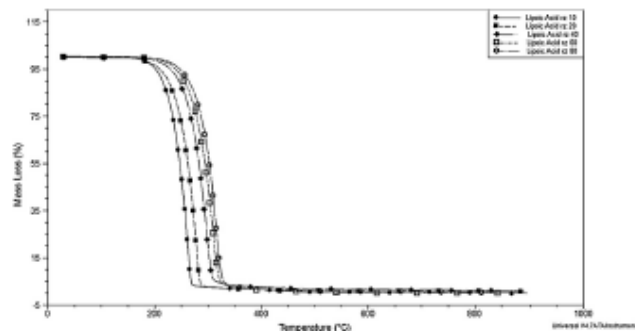


Fig. 1. TG curves of ALA raw material at heating rate of 10, 20, 40, 60 and 80 °C min⁻¹.

to measure the vapor pressure. The vaporization process of substances obeys a zero order kinetic reaction, which is a requirement to determine the kinetic vaporization of drugs [14].

The aim of this study was to determine the vapor pressure of ALA raw material and capsules using thermogravimetric method.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Methylparaben (reference) was purchased from Dinalab (NF00222). Methylparaben is the methyl ester of p-hydroxybenzoic acid. The methylparaben was used as the reference standard because it evaporates following zero-order kinetics. ALA raw material was purchased from DEG Imports of Chemical Products and its formulation containing 300.0 mg of active compound, was purchased in a local drugstore.

2.2. Instrumental and analytical conditions

Non-isothermal thermogravimetric curves of ALA raw material and its formulation were obtained using a simultaneous thermobalance module TG/DTA, model Q600 (TA-Instruments), applying 10.0, 20.0, 40.0, 60.0 and 80.0 °C min⁻¹ heating rates up to 900 °C (n = 3) in nitrogen (flow rate: 50.0 mL min⁻¹).

Non-isothermal thermogravimetric curves of methylparaben were recorded in the same thermobalance using the same heating rates up to 400.0 °C when mass loss process is complete (n = 3). The initial mass was 5.0 ± 0.5 mg using an alumina crucible. Curves were analyzed using TA Instruments Universal Analysis 2000, 4.7A program to characterize the mass loss stages.

3. Theory

3.1. Arrhenius equation

Non-isothermal thermogravimetric data were used to determine the reaction order applying the Arrhenius equation [15]:

$$k_{\text{vap}} = A e^{-E_{\text{vap}}/RT}$$

where E_{vap} is the vaporization energy, A is the pre-exponential factor, R is the universal gas constant, T is the absolute temperature and k_{vap} is the evaporation coefficient.

3.2. Antoine and Langmuir equations

Data obtained from thermogravimetric experiments of methylparaben were used to construct the vapor pressure curves using Antoine equation and after determining the value of 'k', which will be used to construct the vapor pressure curves of α -lipoic acid raw material and its formulation, using Langmuir equation, as follows:

The Antoine equation [16]:

$$\ln P = \frac{A - B}{T + C}$$

where P is the vapor pressure, T is the absolute temperature and A , B and C are Antoine's constants in a temperature interval.

The Langmuir equation [16] is presented as follows:

$$\frac{dm}{dt} = P_0(M/2\pi RT)$$

where (dm/dt) is the mass loss rate per area unit, P is the vapor pressure, is the vaporization constant and M is the molecular mass of evaporate.

4. Results and discussion

The TG curves of ALA has only one well defined decomposition step for all heating rate studied. The curves measured at a rate of 10 °C min⁻¹ had this step in the range of 233.48 and 265.76 °C with mass loss (Δm) of 90.69% for the heating rate of 80 °C min⁻¹, the decomposition step occurred from 286.28 to 323.35 °C with mass losses lower than the other studied ratio (Fig. 1). It was found that higher the heating rate higher the T_{onset} . The temperature range increases with increasing heating rate, but the mass loss decreases in all heating rate.

TG dynamic curves in nitrogen atmosphere of ALA capsules also (Fig. 2) presented one thermal decomposition stage in all heating rates. In the heating rate 10 °C min⁻¹, the decomposition stage occurred in the range 227.16–263.89 °C, corresponding to 92.87% of mass loss. The decomposition stage at the heating rate of 80 °C min⁻¹ occurred between 279.78–319.29 °C; corresponding to

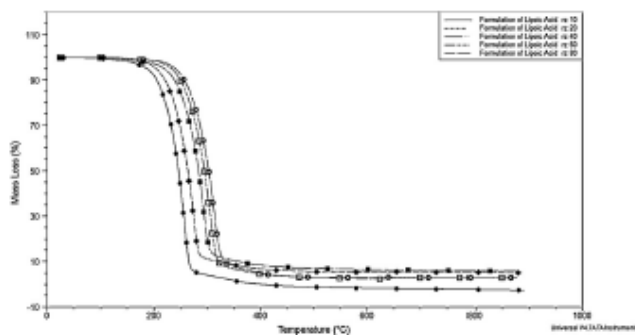


Fig. 2. TG curves of ALA capsules at heating rate of 10, 20, 40, 60 and 80 °C min⁻¹.

90.89% mass loss. The percentual of mass loss showed above represents the compounds degradation. The temperature range grows with the growth of heating rate, but the mass loss decreases in all heating rate.

It was used Methylparaben to calibrate the system presented zero order kinetics, which is vaporization, according to the literature [10]. The *k*' value obtained to methylparaben at 10.0, 20.0, 40.0, 60.0 and 80.0 °C min⁻¹ heating rates in inert atmosphere were 125,413, 246,932, 413,676, 597,515 and 709,030 [7–9].

It also presented zero order kinetic reaction, ALA raw material and capsules, which confirms a vaporization process. It was used the *k*' values of methylparaben [7–9] to obtain the pressure values and the respective curves for the ALA raw material and capsules in nitrogen at 10.0, 20.0, 40.0, 60.0 and 80.0 °C min⁻¹ heating rates (Figs. 3 and 4). These figures show that the vapor pressure increases with the increase of heating rate, however, it is worth to say that the vapor pressure for the ALA raw material and capsules were close.

The vapor pressure profile at all heating rates was similar to ALA raw material and its formulation. The correlation between these data suggests that the used excipients in this formulation do not interfere with the stability of ALA raw isolated material.

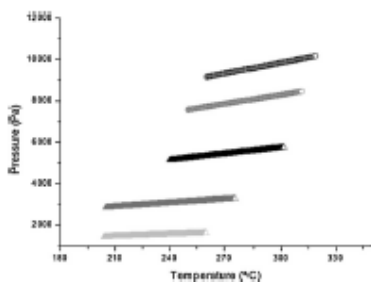


Fig. 3. Vapor pressure curves of ALA raw material at heating rate of 10, 20, 40, 60 and 80 °C min⁻¹.

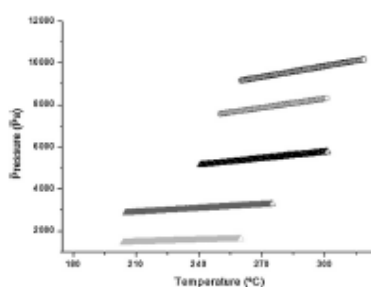


Fig. 4. Vapor pressure curves of ALA capsules at heating rate of 10, 20, 40, 60 and 80 °C min⁻¹.

The determination of the vapor pressure curves consists in an alternative tool for the characterization of drugs and pharmaceutical formulations thermodynamic properties, such as zero-order kinetics.

5. Conclusion

This work demonstrates a comprehensive technique in physico-chemical characterizing by rising temperature with thermogravimetric analyses. However, this study also suggests that thermogravimetry is an effective technique for the estimation of thermodynamic properties for enthalpies of vaporization and energies of activation from Langmuir and Antoine equations for the raw materials and pharmaceuticals.

Acknowledgments

Thanks to Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) Programa de Incentivo à Pós-Graduação e Pesquisa (PROPESQ) for financial support.

References

- [1] X. Meng, Z.M. Li, V.J. Zhou, Y.L. Cao, J. Zhang, Effect of the antioxidant α -lipoic acid on apoptosis in human umbilical vein endothelial cells induced by high glucose, *Clin. Exp. Med.* 8 (2008) 42–49.
- [2] D.P. González, A.N.L. Moy, J.M. González, El ácido alfa-lipoico: una estrategia antioxidante con potencial en medicina preventiva, *Rev. Invest. Clin.* 60 (2008) 58–67.
- [3] U. Rajakumaraj, P. Rajagha, U. Sakalshu, P. Cysranusoph, N. Banyaprasathnara, V. Janyaprasert, S. Pattajapakthachorn, Physicochemical characteristics, cytotoxicity, and antioxidant activity of thiol lipid nanoparticles, *AAPS PharmSciTech* 10 (2009) 227–234.
- [4] V.K. Kapoor, J. Dharja, R. Chaudh, Synthetic drug with anti-ageing effects, *Drug Discov. Today* 14 (2009) 896–904.
- [5] H. Anar, Z. Mazloom, F. Kazemi, N. Hejazi, Effect of alpha-lipoic acid in blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients, *Saudi Med. J.* 32 (2011) 584–588.
- [6] A. Gerdagulova, P. Polacko, Z. Semshilova, M. Mikulecky, J. Murin, R.B. Singh, New approach of adjunctive therapy in diabetic patients, in: 14th World Congress on Clinical Nutrition and 5th International Congress on Cardiovascular Diseases, 2009, pp. 53–56.
- [7] S.B. Nadis, F. Othman, S.R. Louis, Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats, *Rom. J. Morphol. Embryol.* 50 (2009) 23–30.
- [8] Z.K. Yrig, N. Kherada, B. Famae, T. Karapfrah, Y.C. Chang, O. Simanetti, J. Denalio, R. Desikan, B. Khan, F. Williams, Q.H. Sun, S. Parthasarathy, S. Rajagopalan, Lipic acid effects on established atherosclerosis, *Life Sci.* 86 (2010) 95–102.
- [9] J.C. Tardif, E. Kheawam, Lipic acid supplementation and endothelial function, *Br. J. Pharmacol.* 153 (2008) 1587–1598.
- [10] K.P. Shoy, R.F. Morcos, G.J. Smith, A.R. Smith, T.M. Hagen, Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanism and therapeutic potential, *Biochim. Biophys. Acta* 1790 (2009) 1149–1160.
- [11] T. Bito, Photochemical stability of lipoic acid and its impact on skin ageing, *Free Radic. Res.* 45 (2011) 918–924.
- [12] K. Kohji, T. Inoue, Y. Murata, Controlled release of alpha-lipoic acid through incorporation into neutral polysaccharide-based gel beads, *Food Chem.* 115 (2009) 463–467.
- [13] L.C. Kulkarni, K. Paise, S.S. Guterres, A.R. Pohlmann, Estabilização do ácido lipoico via encapsulação em nanopartículas poliméricas planejadas para aplicação cutânea, *Quim. Nova* 32 (2009) 2078–2084 (online).
- [14] A.P.B. Gomes, L.P. Corina, M.O.S. Simões, R.O. Macrino, Development of thermogravimetric method to quantitative determination of melendazole, *J. Therm. Anal. Calorim.* 87 (2007) 919–925.
- [15] A. Hara, K. Alexander, D. Dollimore, A. Riga, Characterization of some essential oils and their key components—thermoanalytical techniques, *J. Therm. Anal. Calorim.* 75 (2004) 317–330.
- [16] P. Phung, D. Dollimore, S.J. Evans, A comparative method for developing vapor pressure curves based on evaporation data obtained from a simultaneous TG-DTA unit, *Thermochim. Acta* 362–369 (2002) 119–125.