

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

PEDRO RICARDO BENVENUTI

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DE MEDICAMENTOS À
BASE DE LOSARTANA POTÁSSICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**PATO BRANCO
2016**

PEDRO RICARDO BENVENUTTI

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DE MECIDAMENTOS À BASE DE
LOSARTANA POTÁSSICA**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Comissão de Diplomação do Curso de Bacharelado em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Câmpus Pato Branco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química.
Orientador: Prof. Dr. Henrique Emilio Zorel Junior.

TERMO DE APROVAÇÃO

O trabalho de diplomação intitulado **ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DE MEDICAMENTOS À BASE DE LOSARTANA POTÁSSICA** foi considerado **APROVADO** de acordo com a ata da banca examinadora N° **9.1.2016-B** de 2016.

Fizeram parte da banca os professores.

Prof. Dr. Henrique Emilio Zorel Junior
UTFPR – Câmpus Pato Branco
(orientador)

Prof^a. Dr^a. Sirlei Dias Teixeira
UTFPR – Câmpus Pato Branco

Prof^a. Dr^a. Tatiane Luiza Cadorin Oldoni
UTFPR – Câmpus Pato Branco

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus velhinhos, que ainda me aguentam, e à razão, esse atributo tão especial e tão negligenciado pelos seres humanos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os meus amigos que me apoiaram quando mais precisei e estiveram do meu lado durante essa e outras jornadas.

Agradeço a meu orientador Henrique Emilio Zorel Junior, por, apesar de todos os pesares, ainda depositar sua confiança em mim. Agradeço também aos docentes que compreenderam minha situação e me ofereceram a oportunidade de terminar o que comecei, cada um com seu papel.

Obrigado, também, à “família Laqua/Central”, especialmente ao meu xará, Pedro Paulo Pereira, e à Mestre Roberta Roncatti, pelas conversas e apoio ao aceitar prontamente supervisionar meu estágio, além de proporcionar um ambiente de trabalho sem igual para todos os envolvidos.

Não posso deixar de agradecer de forma muito especial a meus pais e à minha irmã, que me aturaram durante os meus piores momentos e me ajudaram a superá-los, entre brigas e abraços, para que eu pudesse crescer.

Finalmente, é impossível, também, que eu não agradeça à Kassandra Kallyna Nunes de Souza, pessoa sem a qual nada disso teria sido alcançado e eu estaria cada vez mais longe de conseguir chegar aonde chego agora.

Obrigado a todos vocês, pessoas muito especiais que nunca serão esquecidas e sempre serão importantes para mim, de todo o coração!

EPÍGRAFE

“Ah”, disse o rato, “o mundo torna-se a cada dia mais estreito. A princípio era tão vasto que me dava medo, eu continuava correndo e me sentia feliz com o fato de que finalmente via à distância, à direita e à esquerda, as paredes, mas essas longas paredes convergem tão depressa uma para a outra que já estou no último quarto e lá no canto fica a ratoeira para a qual eu corro”. - “Você só precisa mudar de direção”, disse o gato, e devorou-o.”

(Franz Kafka)

RESUMO

BENVENUTTI, Pedro Ricardo. Estudo do comportamento térmico de medicamentos à base de losartana potássica. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharelado em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2016.

A presente pesquisa demonstra um estudo sobre o comportamento térmico de medicamentos contendo o princípio ativo losartana potássica em diferentes apresentações, com e sem associação à hidroclorotiazida, medicamentos esses destinados ao tratamento e controle da hipertensão arterial, uma doença que afeta grande parcela da população mundial, resultando em diversas complicações à saúde e consequentemente à possibilidade de óbito. Este estudo foi conduzido nos laboratórios da Central de Análises, localizada no Câmpus de Pato Branco – PR, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Os medicamentos utilizados como amostra foram obtidos comercialmente, sendo o medicamento “A” composto por 50mg de losartana potássica, 12,5 mg de hidroclorotiazida e excipientes, o medicamento “B” por 100 mg de losartana potássica, 25 mg de hidroclorotiazida e excipientes e o medicamento “C” por 50 mg de losartana potássica e excipientes. Realizou-se experimentos de análise térmica sob diferentes condições de atmosfera e razão de aquecimento. Também foi realizada a caracterização dos fármacos estudados por meio de espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Os resultados obtidos possibilitaram diferenciar os medicamentos contendo hidroclorotiazida do que continha apenas a losartana potássica como princípio ativo por meio de FT-IR, e também demonstraram não haver diferença no comportamento térmico dos medicamentos em análises sob diferentes razões de aquecimento, tampouco entre eles apesar das diferenças de composição citadas acima. Foi, também, possível a determinação das energias de ativação dos compostos estudados.

Palavras-chave: Losartana Potássica. Comportamento Térmico. Análise Térmica.

ABSTRACTS

BENVENUTTI, Pedro Ricardo. A thermal behavior study on losartan potassium based drugs. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharelado em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2016.

The present research shows a study about the thermal behavior of drugs containing the active ingredient losartan potassium under different compositions, alone or associated with hydrochlorothiazide, being those drugs destined to treatment and control of hypertension, a disease that affects a great parcel of the world's population, resulting in numerous health issues and consequent risk of death. This study was conducted in the Central de Análises laboratories, located on Pato Branco – PR *Campus* of the Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). The sample drugs were obtained commercially, being drug "A" constituted by 50 mg losartan potassium, 12,5 mg hydrochlorothiazide and excipients, drug "B" by 100 mg losartan potassium, 25 mg hydrochlorothiazide and excipients and drug "C" by 50 mg losartan potassium and excipients. Thermal analysis experiments were conducted under different atmosphere and heating rate. Characterization of the studied drugs by infrared absorption spectroscopy was also conducted. The results obtained made it possible to differentiate the drugs containing associated hydrochlorothiazide from the one containing only losartan potassium as an active ingredient by FT-IR, these results also showed no difference on the thermal behavior of the drugs under different heating rates, neither among them despite the different compositions stated above. It was also possible to determine the activation energies of the different compounds studied.

Keywords: Losartan potassium. Thermal Behavior. Thermal Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da losartana potássica	17
Figura 2 – Estrutura química da hidroclorotiazida	17
Figura 3 – Espectro FT-IR amostra “C”	25
Figura 4 – Espectro FT-IR amostra “A”	27
Figura 5 – sobreposição de espectros – Losartana potássica x Losartana potássica + hidroclorotiazida	28
Figura 6 – Curvas TG do medicamento “A”	30
Figura 7 – Curvas TG do medicamento “B”	31
Figura 8 – Curvas TG do medicamento “C”	32
Figura 9 – Medicamento “A” (N2) – TG, DTG e DTA	33
Figura 10 – Medicamento “B” (N2) – TG, DTG e DTA	34
Figura 11 – Medicamento “C” (N2) – TG, DTG e DTA	34
Figura 12 – Medicamento “A” (Ar) – Tg, DTG e DTA	36
Figura 13 – Medicamento “C” (Ar) – TG, DTG e DTA	36
Figura 14 – Medicamento “C” (Ar) – TG, DTG e DTA	37
Figura 15 – $\log_{10}[\beta \times (1/T)]$ da amostra “A” sob diferentes taxas de conversão	39
Figura 16 – $\log_{10}[\beta \times (1/T)]$ da amostra “B” sob diferentes taxas de conversão	39
Figura 17 – $\log_{10}[\beta \times (1/T)]$ da amostra “C” sob diferentes taxas de conversão	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – bandas da losartana potássica em FT-IR.....	26
Tabela 2 – bandas diferenciais com hidroclorotiazida associada.....	27
Tabela 3 – Dados cinéticos da amostra “A”	40
Tabela 4 – Dados cinéticos da amostra “B”	41
Tabela 5 – Dados cinéticos da amostra “C”	41

LISTA DE SÍMBOLOS

KBr	Brometo de potássio
N ₂	Nitrogênio molecular

LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS

TGA	Análise termogravimétrica
DTA	Análise térmica diferencial
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
FT-IR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 LOSARTANA POTÁSSICA	17
3.2 ANÁLISE TÉRMICA	18
3.2.1 Análise Termogravimétrica (TGA)	18
3.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)	19
3.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	19
3.2.3.1 DSC de compensação de potências	20
3.2.3.2 DSC de fluxo de calor.....	20
3.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 MATERIAIS	23
4.2 MÉTODOS	23
4.2.1 Preparo das amostras	23
4.2.2 Análise térmica.....	23
4.2.3 Infravermelho	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	25
5.2 ANÁLISE TÉRMICA	29
5.2.1 Termogravimetria	30
5.2.2 DTG e DTA.....	33
5.2.3 Cinética	37
CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial se caracteriza, geralmente, pela medida da pressão arterial ser, sistematicamente, maior ou igual a 14 por 9, dependendo de outros fatores como a diabetes, que pode reduzir os valores de pressão ideais. Segundo a International Society of Hypertension, 4 a cada 10 adultos acima de 25 anos e 9 em 10 adultos até os 80 anos desenvolvem hipertensão arterial, sendo que dois terços dos hipertensos estão em países em desenvolvimento. Estima-se que metade dos casos de hipertensão estejam relacionados a um estilo de vida não saudável, que inclui o consumo excessivo de sódio ou insuficiente de potássio, consumo excessivo de álcool, obesidade e vida sedentária.

A maioria das pessoas com hipertensão não têm ciência disso e uma grande porção das que sabem não passam por tratamento adequado. A hipertensão não é uma doença “curável”, então exige controle constante, e uma parcela significativa das pessoas que passam por tratamento param de segui-lo à risca quando atingem um patamar de pressão arterial fora de riscos, acreditando que a hipertensão tenha regredido. Isto é perigoso porque, se não tratada, a pressão alta pode causar danos aos vasos sanguíneos do coração e cérebro, o que pode levar a um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral (AVC). Também faz com que aumente a exigência de funcionamento da musculatura do coração e causar danos aos rins, o que pode levar à falência desses órgãos. É, então, imperativo que se façam tanto a prevenção quanto o tratamento adequados contra a hipertensão.

Como parte do tratamento da pressão alta pode-se empregar o uso de medicamentos, sendo que estes podem ter ações variadas sobre o corpo para o controle da pressão arterial. Dentre estes há a losartana potássica, um medicamento relativamente novo, mas que mostra bons resultados na sua função.

O estudo térmico pode apontar diversas características do comportamento dos medicamentos, como as energias de ativação, tempos de meia vida e, com isso, a cinética de liberação do medicamento no corpo humano e a determinação dos prazos de validade. É importante também na determinação de pureza e na observação das diferentes interações que os princípios ativos podem ter entre si e na observação de como isso pode influenciar o comportamento destes fármacos.

Este estudo se propõe a analisar termicamente medicamentos à base de losartana potássica por meio de técnicas de termogravimetria e análise térmica

diferencial, além da caracterização dos compostos por meio de análise espectroscópica na região do infravermelho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o comportamento térmico de três diferentes medicamentos que têm como princípio ativo principal a losartana potássica ($C_{22}H_{22}ClKN_6O$).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar amostras dos medicamentos sob diferentes taxas de aquecimento e atmosferas;
- Realizar estudo cinético de decomposição térmica dos medicamentos;
- Comparar o comportamento térmico entre os medicamentos analisados;
- Caracterizar as amostras por meio de espectroscopia de absorção na região do infravermelho;
- Diferenciar, por meio dos espectros em infravermelho, os medicamentos contendo hidroclorotiazida associada do que contém a losartana potássica como princípio ativo único.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 LOSARTANA POTÁSSICA

A losartana potássica (figura 1), de fórmula molecular $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, é um agente anti-hipertensivo importante por ser o primeiro a trabalhar por meio de antagonismo ao receptor AT1, sendo este um receptor da angiotensina II, um hormônio que é um potente vasoconstritor e o mais ativo na fisiopatia da hipertensão. A ação da losartana potássica se dá competitivamente e seletivamente, ligando-se ao receptor AT1 e, conseqüentemente, bloqueando a ação da angiotensina II. Essa droga apresentou, ao ser associada à hidroclorotiazida (figura 2), de fórmula molecular $C_7H_8N_3ClO_4S_2$, maior redução da pressão arterial se comparado ao uso dos princípios ativos isoladamente (GOA, 1996).

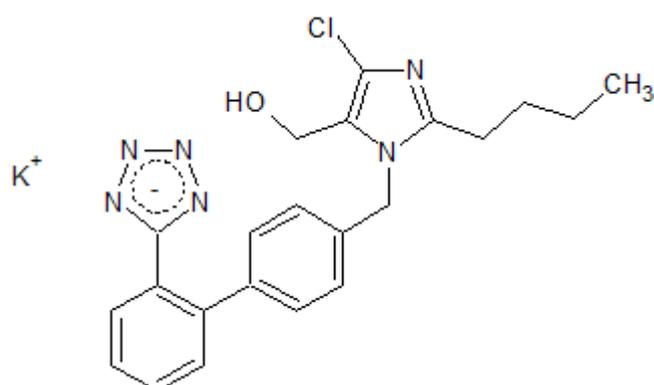


Figura 1 – Estrutura química da losartana potássica

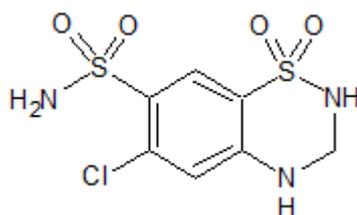


Figura 2 – Estrutura química da hidroclorotiazida

3.2 ANÁLISE TÉRMICA

Entende-se por Análise Térmica a associação de técnicas pelas quais se pode avaliar alterações em características físicas e/ou químicas de determinado analito em função do tempo ou temperatura enquanto este é submetido a um programa controlado de temperatura (AZEVEDO; MOTHÉ, 2009).

Embora os fundamentos teóricos dos métodos termoanalíticos já estivessem consolidados na Termodinâmica Clássica, sua evolução começou de forma lenta, fato que se deveu às limitações tecnológicas de instrumentação. Nesse cenário, os desenvolvimentos iniciais se deram em decorrência do empenho de certos grupos de pesquisadores que começaram a criar e aprimorar equipamentos para tal finalidade (IONASHIRO, 2005).

Este desenvolvimento acompanhou os progressos globais de aperfeiçoamento científico e tecnológico e as redescobertas da possibilidade de se aplicar tais tecnologias na aparelhagem de pesquisa e análises na ciência (IONASHIRO, 2005).

A análise térmica engloba o uso de diversas técnicas com o uso de diferentes instrumentos, sendo que a escolha destes depende das propriedades físicas as quais se pretende determinar. As técnicas mais utilizadas são a análise termogravimétrica (TGA), na qual se registra a variação de massa do analito em função do tempo ou temperatura, a análise térmica diferencial (DTA), método em que é registrada, em função de temperatura ou tempo, a diferença de temperatura entre a substância estudada e um material de referência inerte, a calorimetria exploratória diferencial (DSC), onde se registra, novamente, em função da temperatura ou do tempo, a energia necessária para que a diferença de temperatura entre uma amostra e um material de referência seja igual a zero, e análise termomecânica, baseada na medida de alterações dimensionais do material de estudo (CIENFUEGOS, 2000).

3.2.1 Análise Termogravimétrica (TGA)

Na TGA, registra-se continuamente a massa de uma amostra sob atmosfera controlada e relaciona-se tal medida com a variação do tempo decorrido ou da temperatura, enquanto esta é elevada ou reduzida a certa razão de aquecimento ou

resfriamento, sendo que esta razão pode ser constante ou variar no decorrer da análise. A partir desses dados obtém-se um gráfico, chamado de “termograma” ou “curva de decomposição térmica”. Para a obtenção de tais informações, a instrumentação de TGA consiste de uma termobalança (microbalança sensível), um forno para o aquecimento da amostra, sistema de gás de purga para controle da atmosfera de análise e um computador de controle do instrumento e aquisição e processamento de dados, podendo-se também haver um sistema de troca de gás em experimentos que necessitem de mais de um gás de purga (HOLLER, 2009).

3.2.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

Na técnica DTA mede-se a diferença de temperatura entre uma amostra e um material de referência submetidos a um programa de temperatura controlada, sendo estes dados utilizados para fornecer um termograma diferencial. Os instrumentos necessários para a execução destes procedimentos são pequenos pratos localizados acima dos termopares da amostra e do material de referência dentro do forno, sendo o material de referência uma substância inerte. Digitaliza-se, então, a tensão de saída do termopar da amostra, dados que são processados pelo computador que controla a corrente do forno de forma que a temperatura da amostra aumente de forma linear a uma taxa pré-determinada. O sinal deste termopar é, então, convertido a um sinal de temperatura da amostra, e esta é usada como eixo “x” do termograma, sendo o eixo “y” definido pelo sinal da diferença entre a temperatura dos termopares (HOLLER, 2009).

3.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para a realização de uma DSC, coloca-se uma amostra e uma referência em diferentes suportes no instrumento de análise, sendo que, então, o forno aquece ambas a uma taxa específica ou mantém-nas a uma temperatura fixada. Mede-se, então, a diferença no fluxo energético entre amostra e referência. Contrasta-se com a DTA por esta manter o fluxo de energia e medir as diferenças de temperatura, enquanto a DSC mantém as temperaturas iguais e compara a diferença de energia. A instrumentação pode variar entre três diferentes tipos: DSC de compensação de potências, DSC de fluxo de calor e DSC modulado, sendo que todos produzem um

termograma que compara fluxo de calor (ou potência) à temperatura (HOLLER, 2009).

3.2.3.1 DSC de compensação de potências

A instrumentação da DSC de compensação de potências baseia-se em manter-se as temperaturas de amostra e referência iguais ao mesmo tempo em que ambas as temperaturas são elevadas ou reduzidas de forma linear, medindo-se e comparando, então, as potências necessárias para que mantenham-se iguais (HOLLER, 2009).

Para tal, empregam-se duas unidades de aquecimento independentes, embutidas em um dissipador de calor de temperatura controlada. Como as unidades são muito pequenas, é possível que se aqueça, resfrie e mantenha-se em equilíbrio em alta velocidade. Há termômetros de resistência de platina nos suportes de amostra e referência, de forma a se monitorar continuamente a temperatura das substâncias. O aparelho aplica potências diferenciadas em cada aquecedor (do material de amostra e de referência) de forma que as temperaturas mantenham-se sempre iguais, sendo essa diferença de potências registrada (HOLLER, 2009).

Com o uso desta técnica, obtêm-se resoluções maiores e tempo de resposta mais curto do que na de fluxo de calor, tendo como desvantagem a menor sensibilidade em relação a esta, tornando-a apropriada para estudos cinéticos (HOLLER, 2009).

3.2.3.2 DSC de fluxo de calor

O aparato de DSC de fluxo de calor mede a diferença entre os fluxos de calor direcionados à amostra e ao material de referência, ao mesmo tempo em que se eleva a temperatura de amostra a uma taxa constante. Amostra e referência encontram-se em uma única unidade de aquecimento, sendo que o calor flui por ambos através de um disco termoelétrico de constantan. Pequenas placas de alumínio contendo em seu interior os materiais supracitados são colocadas em plataformas sobre tal disco, sendo estas placas as vias pelas quais o calor é transmitido. O fluxo diferencial de calor entre a amostra e o material de referência é monitorado por meio de termopares de constantan-Chromel, sendo estes formados

pela união da plataforma de constantan e discos de Chromel fixados na parte interior das mesmas. Este fluxo diferencial de calor é diretamente proporcional às diferentes saídas nas junções dos termopares, sendo a temperatura da amostra estimada pela união Chromel-alumel, encontradas sob o disco desta (HOLLER, 2009).

3.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Na busca por se identificar e caracterizar compostos pode-se recorrer a diversos métodos, dentre eles estão os espectroscópicos, que por sua vez se dividem em técnicas como espectroscopia de ressonância magnética nuclear, espectroscopia no ultravioleta e espectroscopia no infravermelho (PAVIA et al., 2010).

Na espectroscopia de infravermelho, o que se mostra interessante é a região vibracional do mesmo, que abrange comprimentos de onda (λ) que variam de 2,5 a 25 μm ($1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{m}$). No entanto, dentro da química, a radiação na região do infravermelho vibracional do espectro eletromagnético é representada em termos de número de onda ($\bar{\nu}$), que é medida em centímetros recíprocos (cm^{-1}). Para se computar essa unidade, utiliza-se o recíproco do comprimento de ondas expresso em centímetros (PAVIA et al., 2010).

$$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda(\text{cm})} \quad (1)$$

O uso desta unidade se dá pelo fato de o número de onda ser diretamente proporcional à energia (quanto maior for $\bar{\nu}$, maior será a energia), pois como a frequência (ν) é relacionada com o comprimento de onda por $\nu = c/\lambda$ e com a energia (E) por $E = h\nu$ (sendo h a constante de Planck), a relação de $\bar{\nu}$ tem com E torna-se direta (PAVIA et al., 2010).

$$E = h\bar{\nu}c \quad (2)$$

Sendo assim, a região do infravermelho vibracional correspondente em termos de número de onda abrange de 4000 a 400 cm^{-1} (PAVIA et al., 2010).

A utilização da técnica de espectroscopia no infravermelho depende da capacidade que as substâncias possuem para absorver esta radiação. Observa-se

que essa absorção ocorre somente em ligações covalentes que possuem momento de dipolo variável em função do tempo, fato que se deve à necessidade desse dipolo oscilar na mesma frequência da radiação para poder acoplar-se ao seu campo eletromagnético (PAVIA et al., 2010).

Um fator importante neste tipo de técnica é que cada substância distinta gera padrões de espectros diferentes, já que estes são específicos para cada tipo de ligação que se diferenciam levemente quando em ambientes distintos. Outro aspecto interessante e útil da técnica é que esta fornece informações sobre a estrutura molecular do composto, já que certas faixas de absorção estão atreladas a respectivos tipos de ligações. As duas propriedades da espectroscopia no infravermelho citadas acima permitem a caracterização de substâncias distintas e a identificação estrutural destas (PAVIA et al., 2010).

Há diversas aplicações nas quais se pode empregar o uso de espectros de infravermelho, como a quantificação do teor de biodiesel em mistura de diesel:biodiesel (GUARIEIRO, 2008), análise de tanino em café (FERRÃO, 2003), determinação do açúcar total em café cru (MORGANO et al., 2007) produção de modelos para se quantificar adulterantes em controle de qualidade (FERRÃO, 2007).

No setor farmacêutico, podem-se encontrar vários usos da técnica de espectroscopia no infravermelho, concomitante com as técnicas de estatísticas multivariadas para a identificação e classificação dos princípios ativos em medicamentos. Dentre eles, podem-se citar os métodos de identificação de fármacos, estabelecidos por SABIN e colaboradores (2004); da quantificação dos mesmos (BOVOLINI; PAZOS; FERRAO, 2009), bem como para se construir modelos para determinação de pureza de medicamentos (BRAGA; POPPI, 2004). Estes métodos permitem a obtenção de resultados robustos com aplicabilidade relevante, tanto na indústria como em laboratórios de análise, expandindo um controle de qualidade mais adequado em amostras de medicamentos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Para a elaboração do presente trabalho foram utilizados os seguintes materiais:

- Medicamento “A”, composto por 50 mg de losartana potássica, 12,5 mg de hidroclorotiazida e excipientes;
- Medicamento “B”, composto por 100 mg de losartana potássica, 25 mg de hidroclorotiazida e excipientes;
- Medicamento “C”, composto por 50 mg de losartana potássica e excipientes;
- Gral e pistilo;
- Dessecador;
- Equipamento SDT Q600 da TA Instruments;
- Equipamento Spectrometer Frontier FT-IR da PerkinElmer.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Preparo das amostras

Os medicamentos “A”, “B” e “C” foram obtidos comercialmente e macerados separadamente com o uso de gral e pistilo até a obtenção de 3 amostras em forma de pó homogêneo (1 de cada medicamento). Após a maceração os medicamentos foram armazenados em dessecador.

4.2.2 Análise térmica

Com o uso do equipamento SDT Q600 (TA Instruments) foram realizadas análises de comportamento térmico de cada medicamento sob diferentes razões de aquecimento e atmosferas, sendo que sob atmosfera de N₂ as taxas de aquecimento foram de 5 °C min⁻¹, 10 °C min⁻¹ e 20 °C min⁻¹, e sob atmosfera de ar sintético realizou-se análise sob a taxa de 20 °C min⁻¹.

A partir desses experimentos foi possível, então, a obtenção de dados que serviram de base na elaboração de tabelas e curvas TG e DTA para escrutinação. Para a determinação dos parâmetros cinéticos utilizou-se o método de Flynn & Wall.

4.2.3 Infravermelho

Realizou-se análises espectroscópicas no infravermelho com transformada de Fourier utilizando-se amostras dos medicamentos “A”, “B” e “C” no equipamento Spectrometer Frontier FT-IR (PerkinElmer) em pastilhas de KBr, sendo que para cada fármaco houve a realização de duplicata dessas espectroscopias.

A região do infravermelho analisada foi de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , com resolução de 2 cm^{-1} e 40 varrimentos por espectro.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Realizou-se as análises no infravermelho em pastilha de KBr dos medicamentos “A”, “B” e “C”, obtendo-se espectros nos quais pode-se observar bandas que caracterizam grupos funcionais presentes nos princípios ativos dos mesmos. Tais análises tiveram o propósito de possibilitar a comparação da caracterização de cada fármaco em estudo e suas diferenças com relação à presença ou ausência da hidroclorotiazida, bem como o efeito da diversidade de excipientes em cada medicamento.

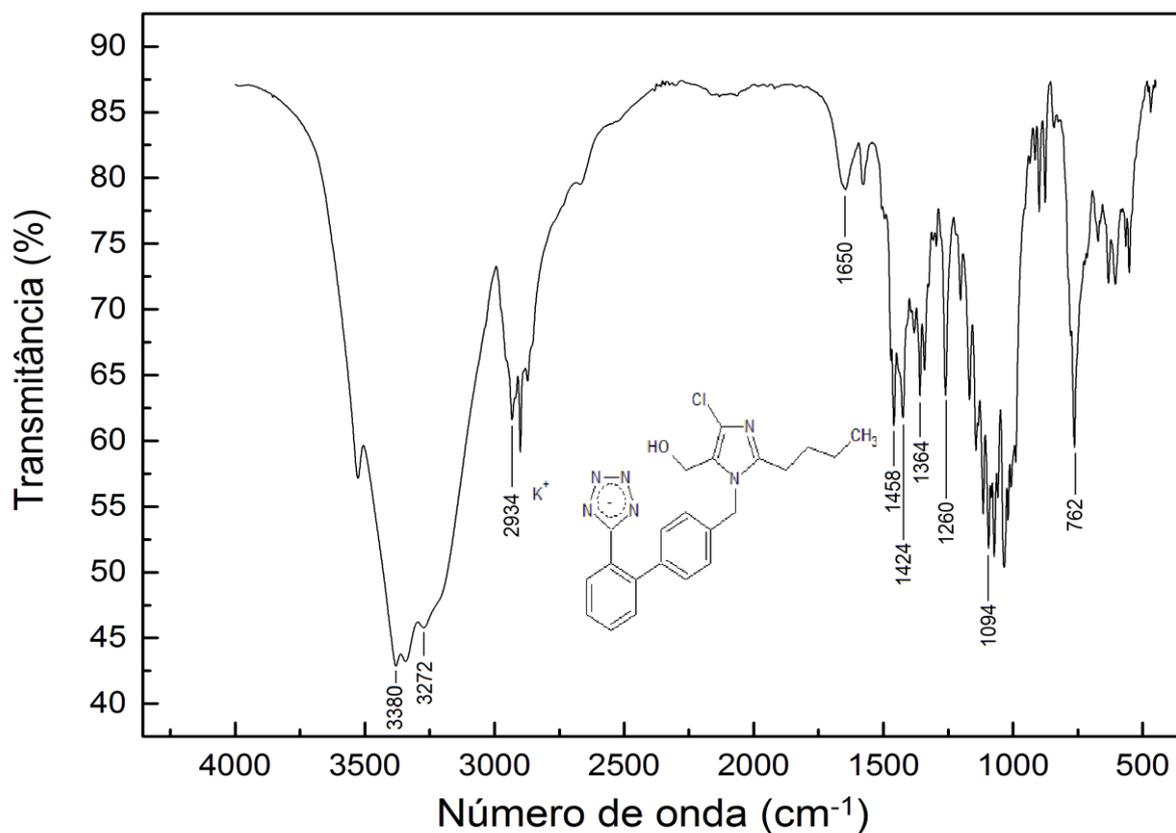


Figura 3 – Espectro FT-IR amostra “C”

Tabela 1 – bandas da losartana potássica em FT-IR

Grupo funcional	Número de onda (cm⁻¹)	Vibração
C – H aromático	3380	deformação axial
O – H	3272	deformação axial
C – H alifático	2934	deformação axial
C = C	1650	deformação axial
C – H metila	1458	deformação angular assimétrica
N = N	1424	deformação axial
C – H metila	1364	deformação angular simétrica
C – N aromático	1260	deformação axial
C – Cl	1094	deformação axial
C – H aromático	762	deformação angular fora do plano

Nos espectros obtidos a partir das análises das amostras puderam ser observadas bandas de grande importância na caracterização destas, sendo que tais bandas estão representadas na tabela 1 relacionadas com seus respectivos grupos funcionais. Estas bandas estão, também, destacadas graficamente na figura 3. Também na figura 3 aparece a estrutura molecular da losartana potássica, com a qual se pode mais facilmente observar os grupos funcionais de interesse representados pelas bandas do infravermelho.

Pode-se destacar, dentre as bandas, as que melhor caracterizam o composto. Possuindo dois anéis benzênicos (polinucleado), podem-se encontrar bandas de C – H aromático com deformação axial em 3380 cm⁻¹ e deformação angular fora do plano em 762 cm⁻¹, sendo que esta última indica a presença de 4 átomos de hidrogênio adjacentes a cada anel aromático. Há também dois anéis heterocíclicos, sendo um aromático com 4 átomos de nitrogênio e um de carbono, ionizado negativamente. Na caracterização deste podem ser destacadas as bandas de C – N aromático por deformação axial em 1260 cm⁻¹ e N = N, também por deformação axial, em 1424 cm⁻¹. Há a localização de uma banda de deformação axial característica de hidroxila em 3272 cm⁻¹. Podem-se encontrar duas bandas que caracterizam a metila na ponta da cadeia, uma de deformação angular assimétrica na região de 1458 cm⁻¹ e outra de deformação angular simétrica na região de 1364 cm⁻¹. Por fim, a presença de cloro é indicada pela banda de deformação axial da ligação C – Cl em 1094 cm⁻¹.

Os medicamentos “A” e “B” possuem, além de losartana potássica, o princípio ativo hidroclorotiazida associado. Para que se possa diferenciar os mesmos a partir dos espectros de infravermelho, é necessário que se busquem bandas distintas que diferenciem este composto para a caracterização das amostras em questão.

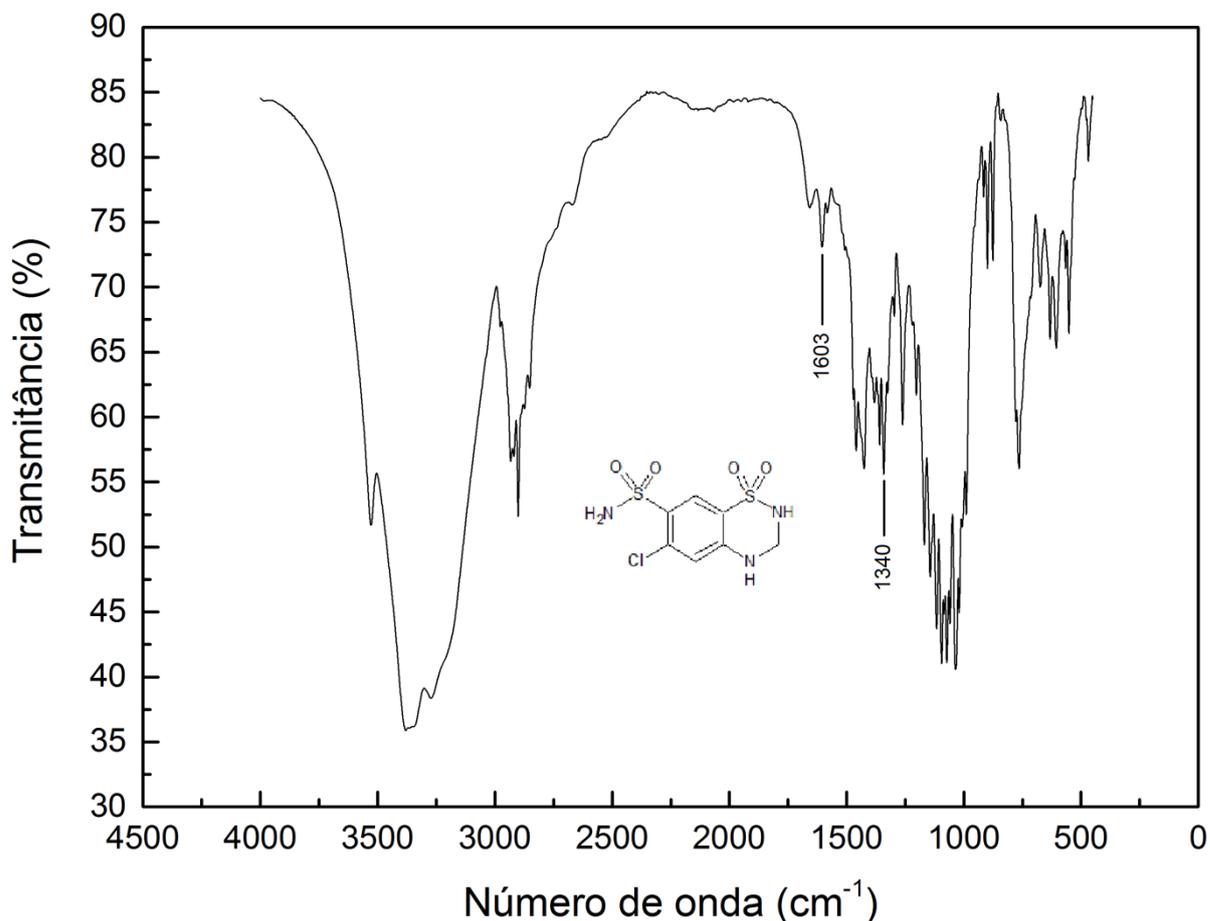


Figura 4 – Espectro FT-IR amostra “A”

Tabela 2 – bandas diferenciais com hidroclorotiazida associada

Grupo funcional	Número de onda (cm ⁻¹)	Vibração
N – H em amina secundária	1603	deformação angular simétrica
SO ₂ - sulfona	1340	deformação axial assimétrica

Como indicado na tabela 2 e no espectro da figura 4, é possível distinguir uma banda de deformação angular simétrica de N – H característica de amina secundária a 1603 cm⁻¹. Há, também, um aumento na intensidade da banda em 1340 cm⁻¹, atribuído a uma deformação axial assimétrica característica do SO₂. Ambos os grupos funcionais não estão presentes na losartana potássica, mas aparecem na hidroclorotiazida.

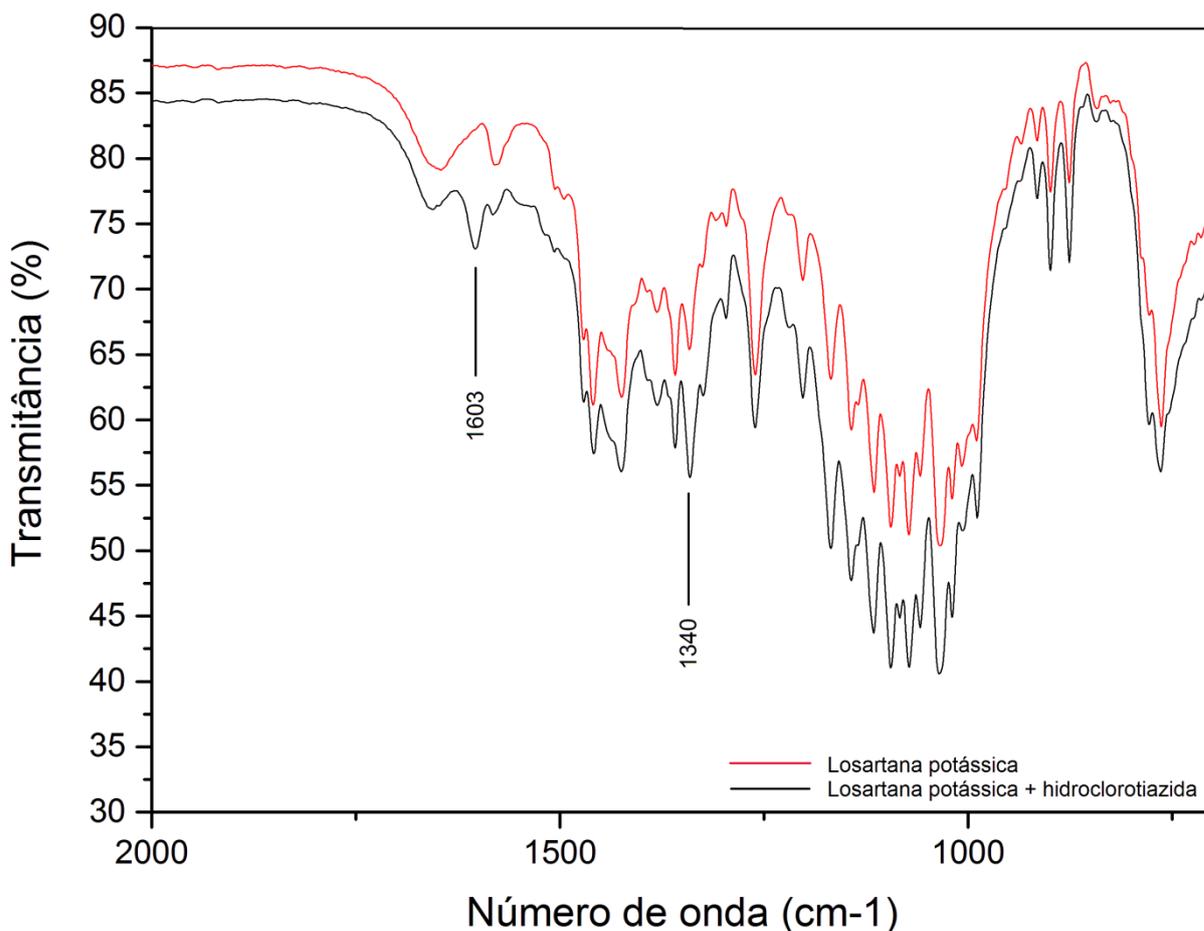


Figura 5 – sobreposição de espectros – Losartana potássica x Losartana potássica + hidroclorotiazida

Na figura 5 pode-se evidenciar com mais facilidade as diferenças observadas entre os espectros de amostra contendo a losartana potássica como único princípio ativo e da mesma associada à hidroclorotiazida por meio da sobreposição dos espectros, sendo o de princípio ativo único representado em vermelho e o de princípios ativos associados representado em preto. Delimitou-se uma faixa menor de número de onda para que se pudesse observar mais detalhadamente os efeitos da presença de hidroclorotiazida sobre o espectro de FT-IR obtido, evidenciando-se assim o surgimento de banda de amina secundária (1603 cm^{-1}) e o aumento de intensidade da banda localizada a 1340 cm^{-1} atribuído à presença de sulfona no composto.

Já quanto à diferença na composição de excipientes, a esta se atribui pequenas diferenças nas bandas dos espectros na faixa de $1500\text{-}500\text{ cm}^{-1}$.

5.2 ANÁLISE TÉRMICA

No intuito de se avaliar as possíveis influências da velocidade de aquecimento e da presença de oxigênio na atmosfera sobre o comportamento térmico das amostras, foram realizadas análises sob diferentes taxas de aquecimento. Três diferentes taxas foram utilizadas em atmosfera de N_2 para que se pudesse testar o efeito da temperatura e também pela necessidade deste número de pontos para a determinação dos parâmetros cinéticos sob diferentes taxas de conversão.

Na configuração de taxa de aquecimento de $5\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, numa faixa de temperaturas entre 30 e 700°C e atmosfera de N_2 foram utilizadas amostras de 6,925 mg do medicamento "A", 7,524 mg do medicamento "B" e 7,163 mg do medicamento "C".

A uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em faixa de temperaturas entre 30 e 700°C e atmosfera de N_2 utilizou-se amostras de 7,675 mg do medicamento "A", 7,064 mg do medicamento "B" e 7,210 mg do medicamento "C".

Sob taxa de aquecimento de $20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, faixa de temperaturas entre 30 e 700°C e atmosfera de N_2 foram analisadas amostras de 7,302 mg do medicamento "A", 7,297 mg do medicamento "B" e 7,704 mg do medicamento "C".

Por fim, sofrendo taxa de aquecimento de $20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ entre as temperaturas de 30 e 700°C em presença de atmosfera de ar sintético analisou-se 1,145 mg do medicamento "A", 3,660 mg do medicamento "B" e 3,080 mg do medicamento "C".

5.2.1 Termogravimetria

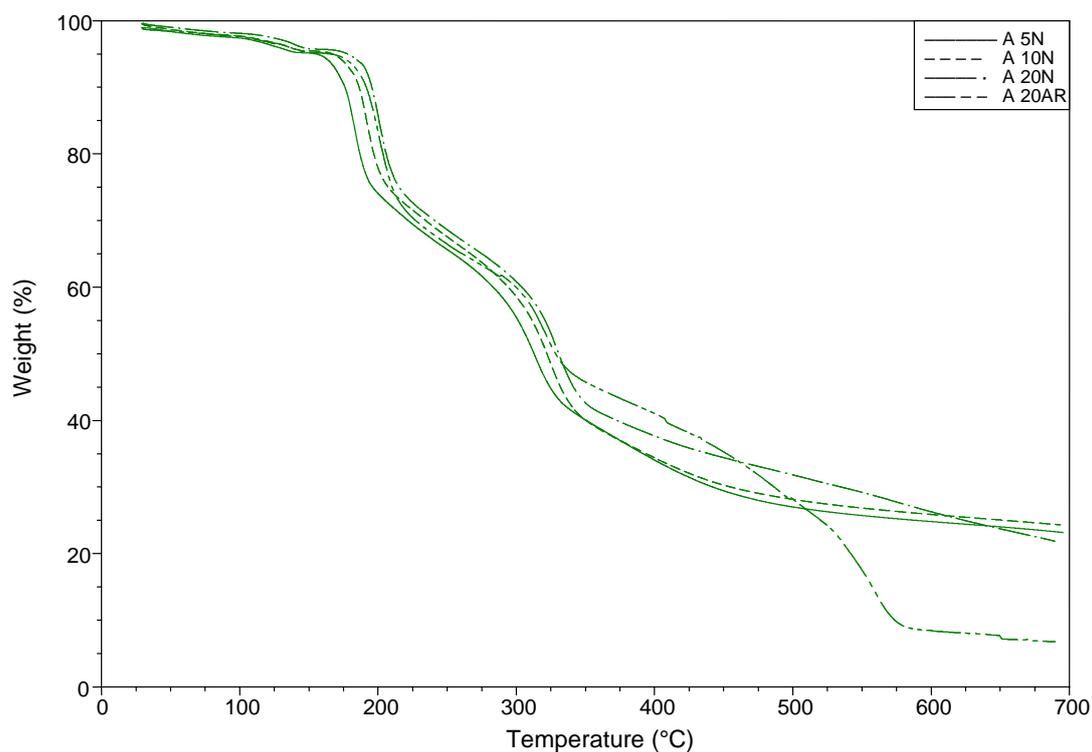


Figura 6 – Curvas TG do medicamento “A”

Observam-se na Figura 6 as curvas TG obtidas a partir da análise térmica do medicamento “A”. As legendas “A 5N”, “A 10N” e “A 20N” representam as curvas termogravimétricas das amostras em atmosfera de N_2 a 5 °C min^{-1} , 10 °C min^{-1} e 20 °C min^{-1} , respectivamente. A legenda “A 20AR” representa o gráfico da análise térmica do medicamento em atmosfera de ar sintético a uma taxa de aquecimento de 20 °C min^{-1} .

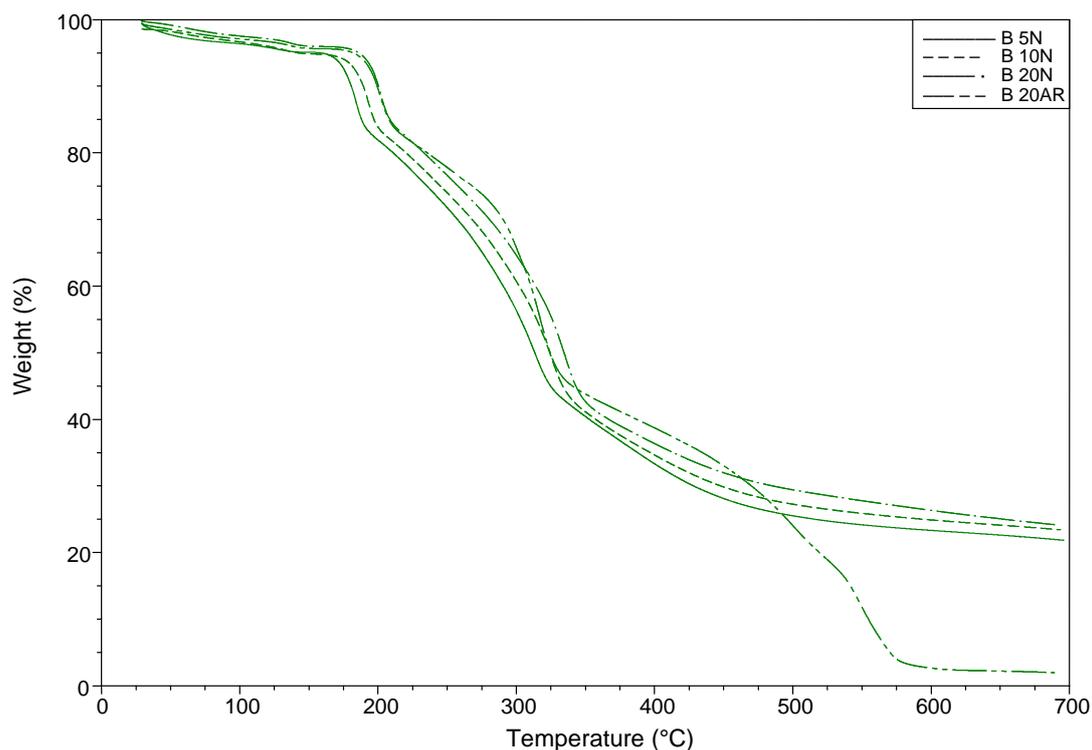


Figura 7 – Curvas TG do medicamento “B”

A figura 7 diz respeito às curvas termogravimétricas das amostras do medicamento “B”. Indicam-se as corridas sob atmosfera de N_2 sob as taxas de aquecimento de 5 °C min^{-1} , 10 °C min^{-1} e 20 °C min^{-1} , respectivamente, pelas legendas “B 5N”, “B 10N” e “B 20N”, enquanto que a análise realizada sob ar sintético e taxa de aquecimento de 20 °C min^{-1} pela legenda “B 20AR”.

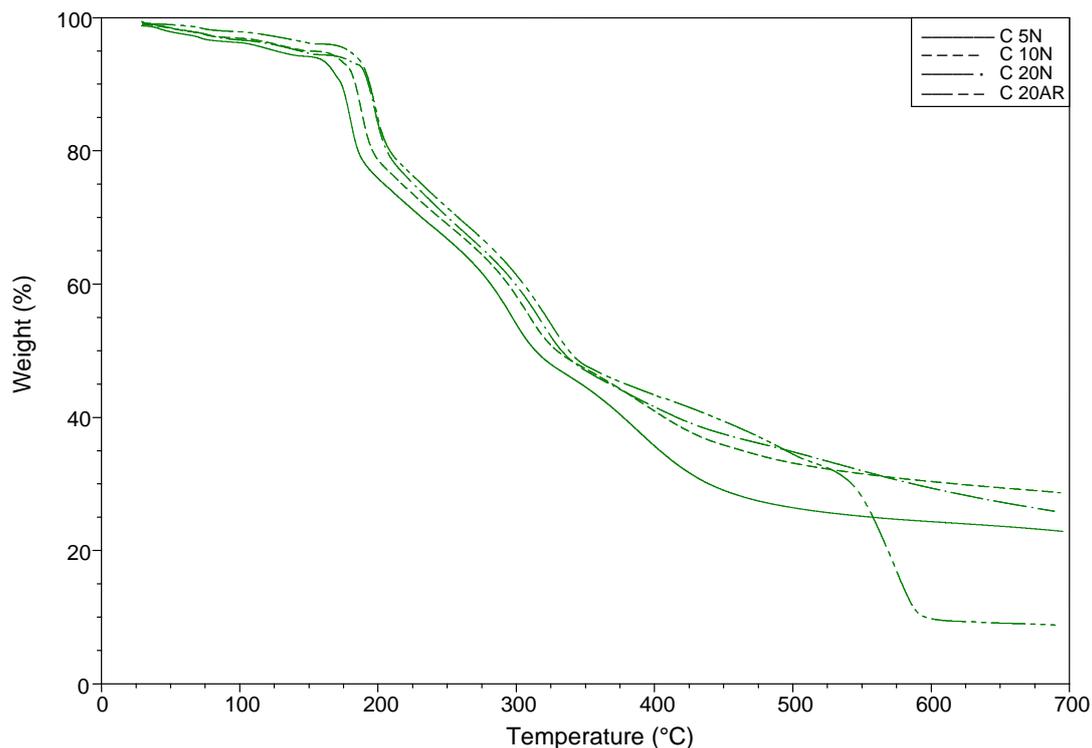


Figura 8 – Curvas TG do medicamento “C”

O gráfico das análises térmicas realizadas com o medicamento “C” é apresentado na Figura 8. Nesta, as legendas “C 5N”, “C 10N” e “C 20N” representam os traçados das análises termogravimétricas sob atmosfera de N_2 , respectivamente, a $5\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e $20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, sendo que a legenda “C 20AR” mostra a análise realizada sob atmosfera de ar sintético a uma taxa de aquecimento de $20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

Depreende-se, a partir da observação dos gráficos constantes nas Figuras 6, 7 e 8, que o comportamento térmico dos medicamentos “A”, “B” e “C” é bastante semelhante, havendo, sob mesmas condições, as mesmas etapas de decomposição. Nota-se, também, que a alteração nas taxas de aquecimento apenas afetou as temperaturas de decomposição dos medicamentos. Sob atmosfera de N_2 observam-se 4 etapas de decomposição, sendo que a $700\text{ }^\circ\text{C}$ não atingiu-se um patamar de estabilidade de decomposição dos analitos. Entretanto, ao se utilizar a atmosfera de ar sintético é possível observar que em torno de $500\text{ }^\circ\text{C}$ inicia-se uma fase de perda significativa de massa, após a qual se atinge um patamar de estabilidade. Esta perda de massa se deve a uma etapa adicional de decomposição oxidativa com a

liberação de CO_2 devido à presença de oxigênio na atmosfera, como descrito pela reação a seguir:



5.2.2 DTG e DTA

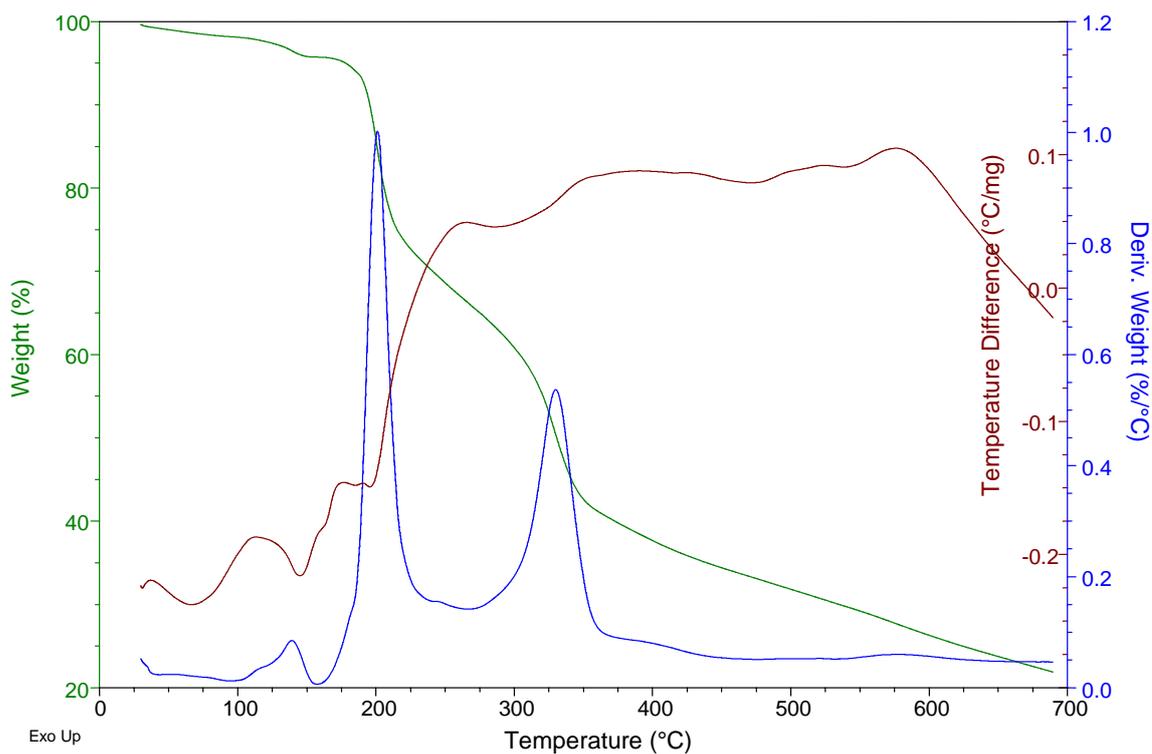


Figura 9 – Medicamento "A" (N2) – TG, DTG e DTA

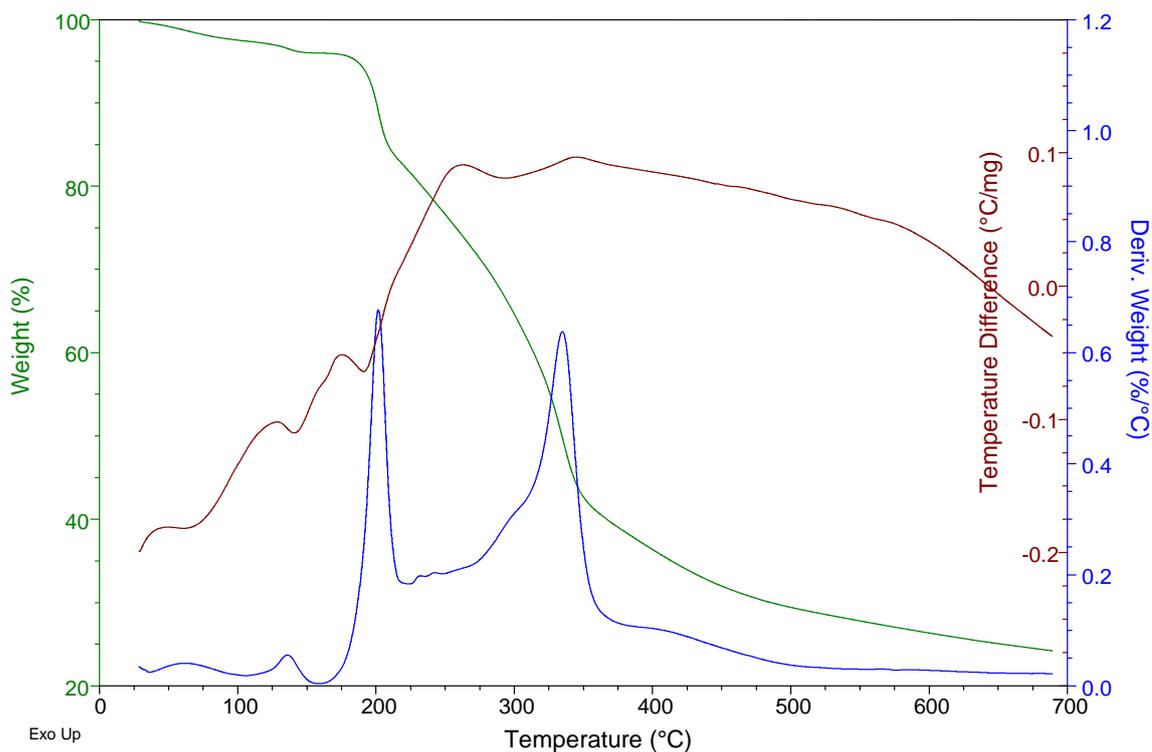


Figura 10 – Medicamento “B” (N2) – TG, DTG e DTA

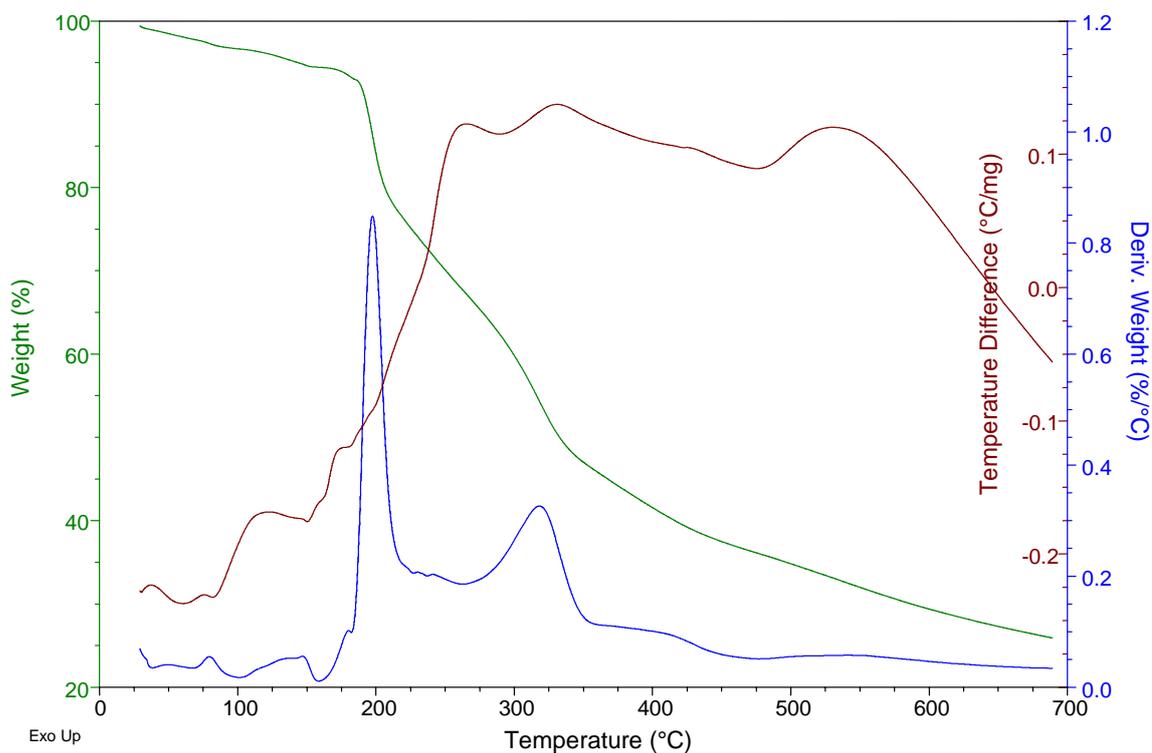


Figura 11 – Medicamento “C” (N2) – TG, DTG e DTA

Associando-se os dados de TG com os de DTG e DTA é possível observar com mais clareza as etapas de decomposição das amostras, bem como se essas representam reações exotérmicas ou endotérmicas. Isto pode ser observado nas

figuras 9, 10 e 11, onde a curva DTG (representada pela linha azul) apresenta picos bem definidos nas regiões onde há perda acentuada de massa.

Depreende-se, da análise das curvas, que o comportamento dos analitos em questão é muito semelhante entre si, não havendo aparente diferenciação nas etapas de perda de massa nos sistemas. Por conta desse fato pode-se inferir que as observações feitas para a amostra "A" também se relacionam com as outras amostras analisadas.

Na figura 9, observa-se que a curva DTG (representada em azul) apresenta 3 picos bem definidos. Um iniciado em 104,8 °C, relacionado à desidratação da amostra, que deixa 95,4% desta como resíduo. Outro pico tem seu início em 164,4 °C, muito próximo a um pico exotérmico na curva DTA (representada em marrom), apresentando em seu ponto final mais evidente 72,3% de massa residual, sendo que este não retorna à linha base antes do aparecimento de outro pico, aparentemente próximo de 274,9 °C, após o qual a massa de amostra restante é de 40,8%. Há uma quarta etapa que, com os presentes dados, não é possível que se determine ao certo onde tem início, mas que é evidenciada pelo fato de a curva DTG não retornar à linha base. Nesta etapa não se alcançou, dentro dos parâmetros de análise utilizados, um patamar de estabilidade no decaimento de massa. Como mencionado anteriormente, o comportamento das amostras "B" e "C" demonstrado nas figuras 10 e 11 é semelhante, apresentando as mesmas etapas de perda de massa.

Esta observação leva à conclusão de que, apesar das diferentes composições de excipientes e da presença de hidroclorotiazida nos medicamentos "A" e "B", não houve variação significativa no comportamento térmico das amostras analisadas.

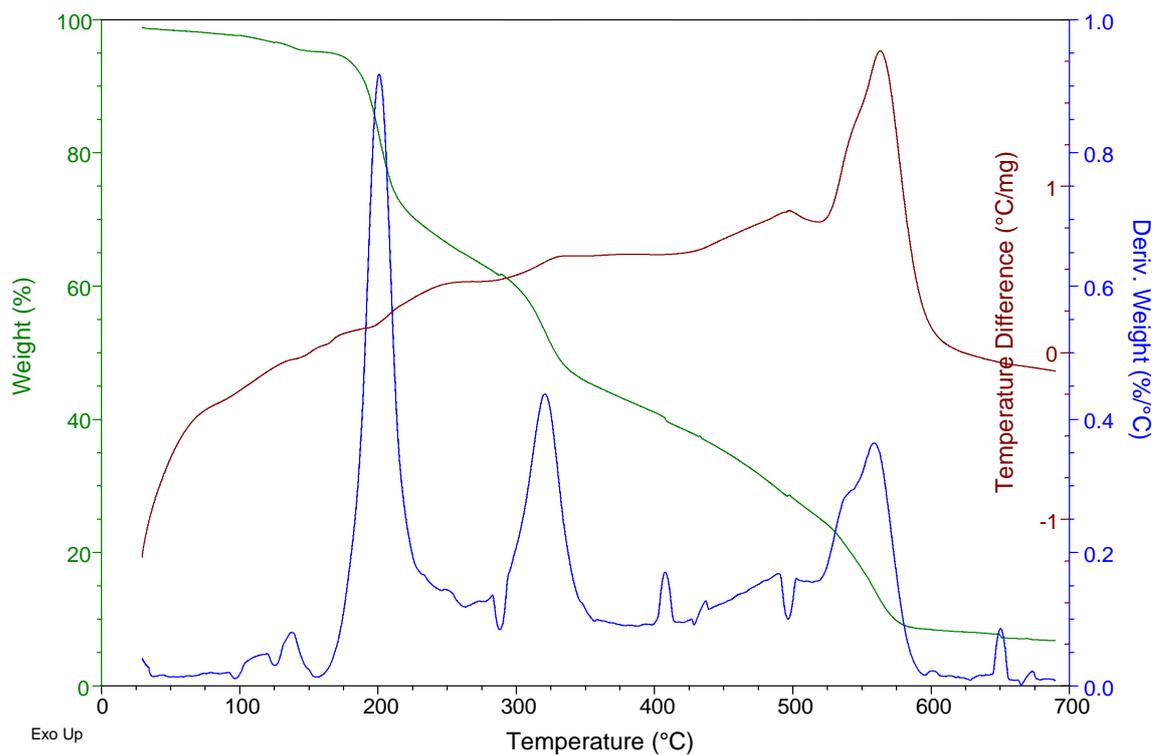


Figura 12 – Medicamento "A" (Ar) – Tg, DTG e DTA

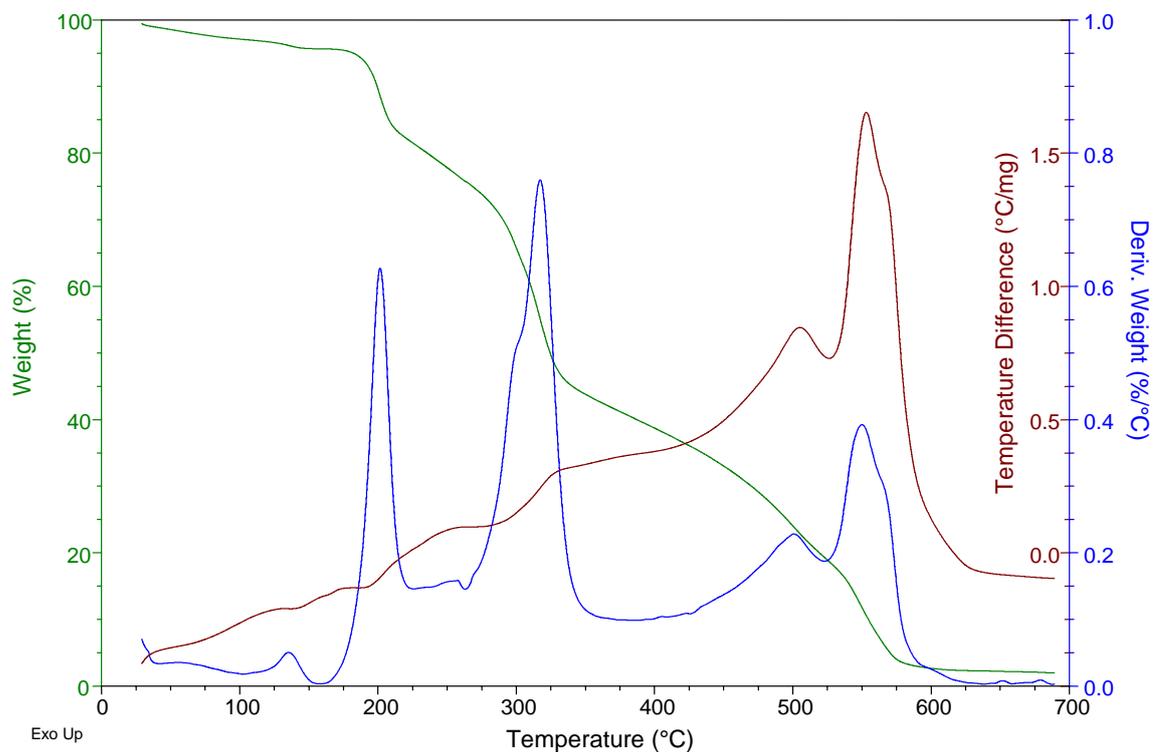


Figura 13 – Medicamento "C" (Ar) – TG, DTG e DTA

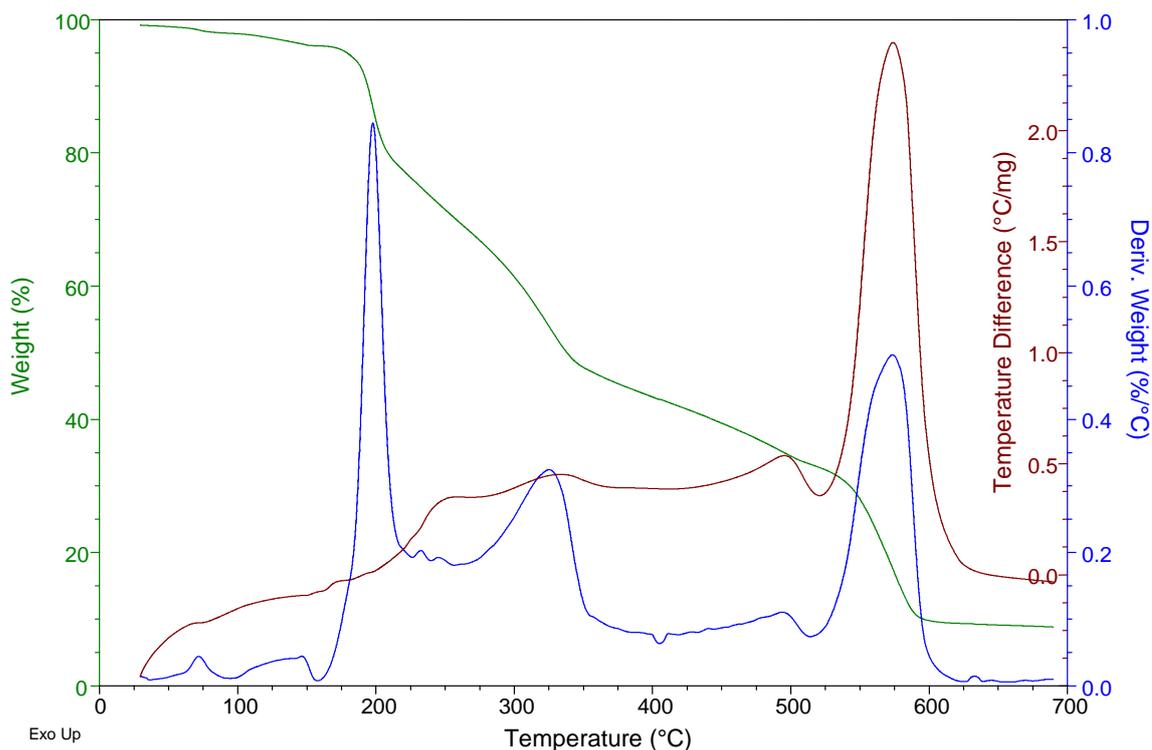


Figura 14 – Medicamento “C” (Ar) – TG, DTG e DTA

As figuras 12, 13 e 14 mostram as curvas TG, DTG e DTA dos medicamentos “A”, “B” e “C”, respectivamente, em atmosfera de ar sintético. Quando do uso desta atmosfera observa-se que as etapas presentes em atmosfera de N_2 estão novamente presentes, fato evidenciado pelos picos semelhantes na curva DTG, mas esta também aponta um pico muito proeminente após os presentes em atmosfera inerte, que resulta em massas residuais de 8,6%, 3,6% e 10,1% para os medicamentos “A”, “B” e “C”, respectivamente. A curva DTA demonstra que essa etapa é fortemente exotérmica, o que condiz com a conclusão anterior de que esta se deve à oxidação do carbono presente na amostra, reação demonstrada na equação (3) que libera grande quantidade de calor.

5.2.3 Cinética

O método utilizado para a determinação dos parâmetros cinéticos das amostras foi o de Flynn & Wall, método sob o qual se pode calcular a energia de ativação e o fator pré-exponencial “A” a partir das curvas termogravimétricas.

O princípio do modelo em questão é a equação de Arrhenius:

$$\left[\frac{d\alpha}{dt}\right] = A \exp\left(-\frac{Ea}{RT}\right) (1 - \alpha)^n \quad (4)$$

Onde: α = fração de decomposição;

t = tempo (s);

A = fator pré-exponencial (1/s);

Ea = energia de ativação (J/mol);

R = constante universal dos gases perfeitos (8,314 J/K mol);

T = temperatura (K);

n = ordem de reação (adimensional).

Ao se rearranjar a equação, pode-se obter a expressão:

$$Ea = \left[-\frac{R}{b}\right] \frac{d \ln \beta}{d \left(\frac{1}{T}\right)} \quad (5)$$

Onde: b = constante assumindo reação de ordem n = 1;

β = taxa de aquecimento ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$);

T = temperatura de perda de massa ($^{\circ}\text{C}$).

Pode-se construir um gráfico do $\log \beta$ versus $1000/T$ a partir de diferentes taxas de aquecimento se considerar-se $\left[\frac{d \ln \beta}{d \left(\frac{1}{T}\right)}\right]$ como uma constante e tomar-se um ponto equivalente de perda de massas nas diferentes curvas TG. Assim, obtém-se uma reta, a partir de cuja inclinação é possível calcular os valores de energia de ativação e fator pré-exponencial.

Chama-se de níveis de conversão α os pontos equivalentes em porcentagem de perda de massa, sendo esses correspondentes a distintas temperaturas de decomposição relacionadas a razões de aquecimento diferentes.

Baseados nesses dados, Flynn & Wall desenvolveram um programa para a geração de um gráfico que forneça valores de Ea e A nos diferentes níveis de conversão α .

Para a obtenção desses dados, utilizou-se os experimentos sob atmosfera de N_2 em três diferentes taxas de aquecimento, cujas curvas termogravimétricas estão representadas nas figuras 6, 7 e 8.

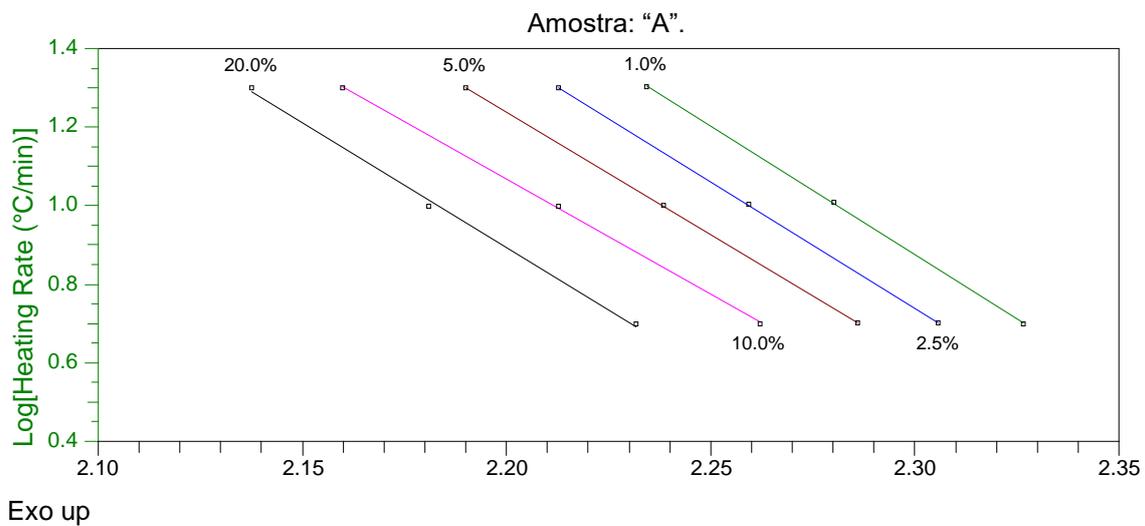


Figura 15 – $\log[\beta \times (1/T)]$ da amostra "A" sob diferentes taxas de conversão

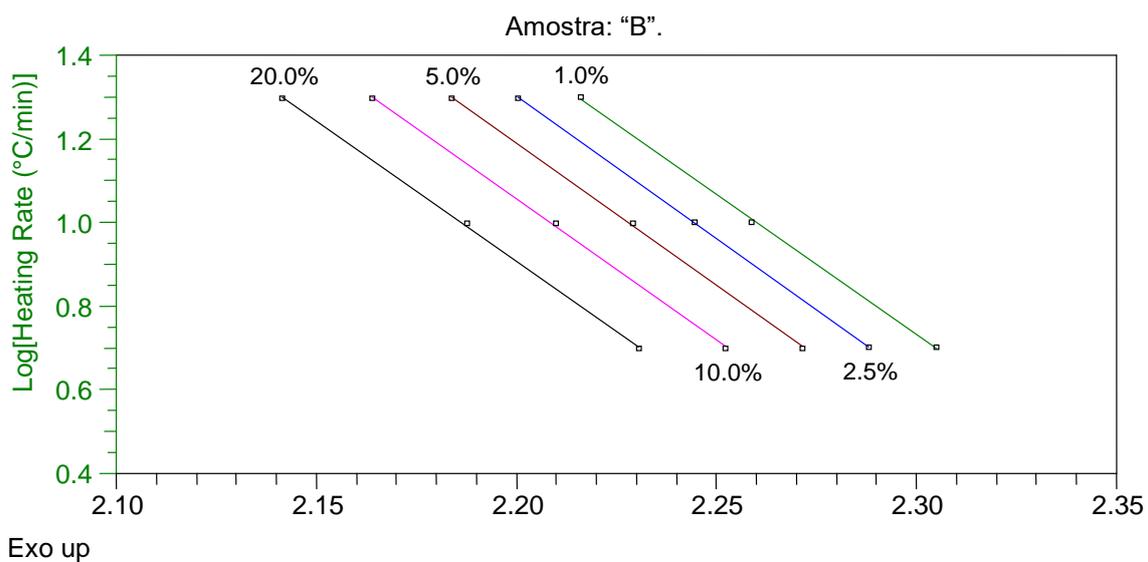


Figura 16 – $\log[\beta \times (1/T)]$ da amostra "B" sob diferentes taxas de conversão

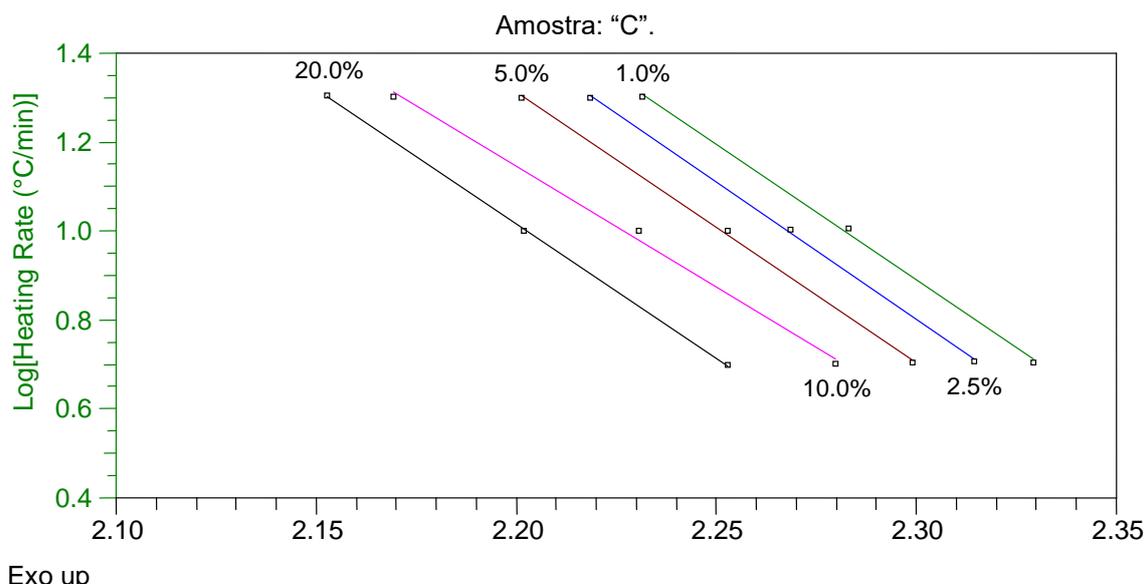


Figura 17 – $\log[\beta \times (1/T)]$ da amostra "C" sob diferentes taxas de conversão

As figuras 15, 16 e 17 mostram que o $\log \beta \times (1/T)$ a partir de diferentes taxas de conversão se dispõe em forma de linhas paralelas, o que demonstra que os dados fornecidos pelo modelo matemático adotado pelo programa são válidos para os analitos em questão.

Tabela 3 – Dados cinéticos da amostra "A"

Amostra "A"			
Conversion (%)	Activation energy (kJ/mole)	Log[Pre-exp Factor 1/min]	60 min Half-Life Temp (°C)
1.0	116.4	11.76	170.8
2.5	115.5	11.91	162.4
5.0	111.4	11.58	157.1
10.0	103.3	10.76	151.5
20.0	119.4	12.82	149.4

Tabela 4 – Dados cinéticos da amostra “B”

Amostra “B”			
Conversion (%)	Activation energy (kJ/mole)	Log[Pre-exp Factor 1/min]	60 min Half-Life Temp (°C)
1.0	123.9	12.53	174.1
2.5	122.6	12.67	165.2
5.0	121.3	12.72	159.3
10.0	120.1	12.75	153.9
20.0	119.2	12.82	148.6

Tabela 5 – Dados cinéticos da amostra “C”

Amostra “C”			
Conversion (%)	Activation energy (kJ/mole)	Log[Pre-exp Factor 1/min]	60 min Half-Life Temp (°C)
1.0	106.2	10.51	172.4
2.5	109.0	11.17	161.2
5.0	107.0	11.14	154.3
10.0	92.5	9.55	147.1
20.0	109.3	11.76	143.8

Avaliando-se os dados cinéticos presentes nas tabelas 3, 4 e 5 nota-se que, apesar de as amostras “A” e “B” conterem a hidroclorotiazida em sua composição, além de excipientes distintos, este fato não causou alterações significativas nas

energias de ativação dos compostos, visto que a uma taxa de conversão de 5% estas sofreram variações de $107,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ a $121,3 \text{ kJ mol}^{-1}$.

CONCLUSÕES

Observou-se que os medicamentos apresentaram, entre si, comportamentos térmicos semelhantes, sem alterações significativas nos termogramas, apesar das diferenças em suas composições, notadamente a presença de hidroclorotiazida em duas das três amostras. Também se mostraram semelhantes os termogramas a diferentes razões de aquecimento sob mesma atmosfera, como visto nas análises sob atmosfera de N_2 , mostrando que a taxa de aquecimento não tem influência sobre as fases de decomposição dos medicamentos.

Porém, ao se alterar a atmosfera para ar sintético houve alterações significativas nos termogramas. Uma nova fase de decomposição foi observada e, com esta, uma menor massa residual de amostra ao término dos experimentos. Esta degradação deve-se à presença de oxigênio em tal atmosfera, que resulta na ocorrência da reação (3), uma reação fortemente exotérmica, que condiz com os gráficos de DTA.

Por fim, pode-se também notar que os modelos matemáticos cinéticos obtidos através do software foram válidos para as amostras, já que se apresentam em forma de linhas paralelas, o que indica não haver variações estatísticas significativas na sua obtenção. Com estes modelos pôde-se inferir que as energias de ativação dos compostos foram muito semelhantes a uma taxa de conversão de 5%.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, A. D. DE; MOTHÉ, C. G. **Análise térmica de materiais**. São Paulo: Artliber, 2009.

BAZZO, G. C.; ANTONIO, M.; SILVA, S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, p. 315–322, 2005.

BOVOLINI, Muriel Silveira; PAZOS, Ruben Edgardo Panta; FERRAO, Marco Flôres. Construção de modelos para quantificação de cloridrato de metformina usando wavelets nos espectros no infravermelho. In.: CONGRESSO NACIONAL DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, 32, 2009, Cuiabá. **Anais...** Cuiabá: [s. n.], 2009.

BRAGA, Jez William B.; POPPI, Ronei Jesus. Validação de modelos de calibração multivariada: uma aplicação na determinação de pureza polimórfica de carbamazepina por espectroscopia no infravermelho próximo. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 27, n. 6, p. 1004-1011, 2004.

CAMPBELL, N. R. C.; LACKLAND, D. T.; NIEBYLSKI, M. L. High Blood Pressure: Why Prevention and Control Are Urgent and Important-A 2014 Fact Sheet From the World Hypertension League and the International Society of Hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 8, p. 551–553, 2014.

CIENFUEGOS, F. **Análise instrumental**. Rio de Janeiro: Interciência, 2000.

EERDENBRUGH, Bernard Van; TAYLOR, Lynne S. Application of mid-IR spectroscopy for the characterization of pharmaceutical systems. **International journal of pharmaceutics**, v. 417, n. 1, p. 3 - 16, set. 2011.

FERRÃO, Marco Flôres et al. LS-SVM: uma nova ferramenta quimiométrica para regressão multivariada: comparação de modelos de regressão LS-SVM e PLS na quantificação de adulterantes em leite em pó empregando NIR. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 852-859, 2007.

_____. et al. Técnica não destrutiva de análise de tanino em café empregando espectroscopia no infravermelho e algoritmo genético. **Tecno-lóg**, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 1, p. 9-26, jan./jun. 2003.

FLYNN, J.H.; WALL, L. A. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetric data. **Polym. Letters**, v. 4, p. 323-328, 1966.

GOA, K. L.; WAGSTAFF, A. J. Losartan Potassium. **Drugs**, v. 51, n. 5, p. 820–845, maio 1996.

GUARIEIRO, Lílian Lefol Nani et al. Metodologia analítica para quantificar o teor de biodiesel na mistura biodiesel: diesel utilizando espectroscopia na região do infravermelho. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 421-426, 2008.

IONASHIRO, Massao. **Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo: Giz, 2005.

MORGANO, Marcelo A. et al. Determinação de açúcar total em café cru por espectroscopia no infravermelho próximo e regressão por mínimos quadrados parciais. **Quim. Nova**, v. 30, 2, p. 346-350, 2007.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à espectroscopia = Introduction to spectroscopy**. trad 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

SABIN, Janusa Goelzer; FERRÃO, Marco Flôres; FURTADO, João Carlos. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos: parte II: análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas = Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 3, jul./set. 2004.

SILVERSTEIN, Robert M. et al. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.