



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**COORDENAÇÃO GERAL DE PESQUISA**  
**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

**Desenvolver formas farmacêuticas sólidas e avaliar a  
estabilidade térmica por DSC e TG.**

TÍTULO DO SUB-PROJETO DE PESQUISA DO ALUNO

**Estudo de novas formas farmacêuticas e capsulas de  
liberação prolongada**

Palavra-Chave: Análise Térmica, naproxeno, excipientes

Orientanda: Kallita Pereira de Cavalho

**Kallita19@hotmail.com**

Instituto de Química

Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Gonçalves Leles

**leles@quimica.ufg.br**

Instituto de Química

## Introdução

O Naproxeno é um pó cristalino branco com sabor amargo e cheiro pouco activo. É obtido através de uma sequência de reações, esterificação, alquilação e hidrólise do 6-metoxinaftaleno. Quimicamente denomina-se ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico (Fig. 1). [1]

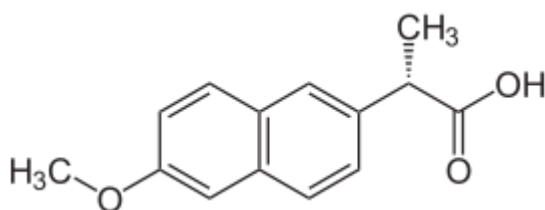


Fig.1 – Estrutura química do naproxeno

A fórmula molecular do naproxeno é C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> a que corresponde uma massa molecular de 230,3 g/mol. Embora existam poucos trabalhos sobre polimorfismo no naproxeno, existem evidências que este fato ocorre [2].

O naproxeno pode ser absorvido por via oral, via cutânea e via retal, entretanto a via oral possui uma biodisponibilidade de mais de 90% devido a sua maior absorção. Essa absorção pode ser influenciada diretamente pela presença de alimentos no estômago. A semi-vida plasmática ou biológica do naproxeno é de cerca de 13 horas no homem. [1].

O naproxeno possui propriedade anti-inflamatória, ação analgésica e antitérmico e é utilizado como anti-inflamatório no tratamento de Bursite, Tendinite, Gota, Cólicas Menstruais, Osteoartrite, Espondilite anquilosante Artrite juvenil, Artrite reumatóide, Artralgias, Mialgias, e Contusões. No caso de analgésico é utilizado em dor pós operatória, pós parto e ortopédica [1,5].

O naproxeno é um fármaco com liberação prolongada. A característica dos fármacos com liberação prolongada se fundamenta na liberação gradual do fármaco e controle da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado [3-4].

Atualmente há um grande aumento na demanda de produção de fármacos com liberação prolongada possibilitando inúmeras vantagens como, uma maior aderência ao tratamento por parte do paciente já que esses fármacos requerem administrações menos freqüente; diminui significativamente a toxicidade, já que diminui o tempo de permanência da corrente sanguínea; e uma maior eficácia terapêutica [3-4].

Hoje, os fármacos raramente são administrados isoladamente. A maioria estão associados a excipientes em formulação farmacêuticas, que submetidas a processos tecnológicos possibilitam a obtenção de formas farmacêuticas estáveis e biodisponíveis, possibilitando dosagem precisa e posologia definida, reproduzíveis de acordo com via de administração planejada[6].

No caso de comprimido, fórmulas farmacêuticas sólidas, formas de liberação prolongada estão baseadas no uso de excipientes especiais capazes de retardar a dissolução do fármaco no líquido digestivo. Entre as características fundamentais para o fármaco de liberação prolongada ser utilizado está a de permitir a obtenção de várias formas farmacêuticas e também a de compatibilidade [7].

Neste sentido o uso de técnicas de análise térmica é bastante eficiente nas formulações farmacêuticas, pois consiste em técnicas que possibilitam resultados rápidos e seguros.

A análise térmica é definida como “grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura e sob uma atmosfera específica”. Neste trabalho foram aplicadas as principais técnicas de análise térmica, a Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)[8].

A diferença entre as técnicas de análise térmica aplicada neste trabalho está na medição de uma propriedade física específica. A TG é a técnica em que a variação de massa da amostra (perda ou ganho) é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. A DSC é a técnica na 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[8].

## **Objetivo**

O objetivo deste trabalho consiste em aplicar as técnicas de análise térmica no desenvolvimento de formulações farmacêuticas e sua estabilidade térmica em uma nova forma de apresentação farmacêutica.

## **Métodos**

As análises Termogravimétricas foram realizadas em um equipamento TGA/SDTA modelo 851<sup>e</sup> Mettler Toledo, sob atmosfera de N<sub>2</sub> com fluxo de 50 mL min<sup>-1</sup> e aquecimento de 25 a 1000 °C para as amostras de naproxeno e suas misturas binárias e de 25 a 800 °C para as amostras dos excipientes. Para as análises de Calorimetria Exploratória Diferencial utilizou-se um equipamento DSC modelo 822<sup>e</sup> Mettler Toledo, sob fluxo de N<sub>2</sub> de 100 mL.min<sup>-1</sup> e aquecimento de 25 a 600 °C. Para ambas as técnicas foram utilizadas razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>.

## Resultados e Discussão

As curvas TG e DSC da amostra de Naproxeno estão ilustrados nas Figura 2 e Figura 3, respectivamente. A curva TG indica que o Naproxeno é termicamente estável até 300 °C e a decomposição térmica ocorre em duas etapas. A primeira etapa ocorre, entre 300 °C e 425 °C , com perda de massas igual a 48,2245%. A segunda etapa ocorre, entre 425 °C e 520 °C, com perda de massas igual a 14,5362%. O evento térmico observado na curva DSC, é um evento endotérmico que caracteriza a fusão do Naproxeno, em 260 °C .

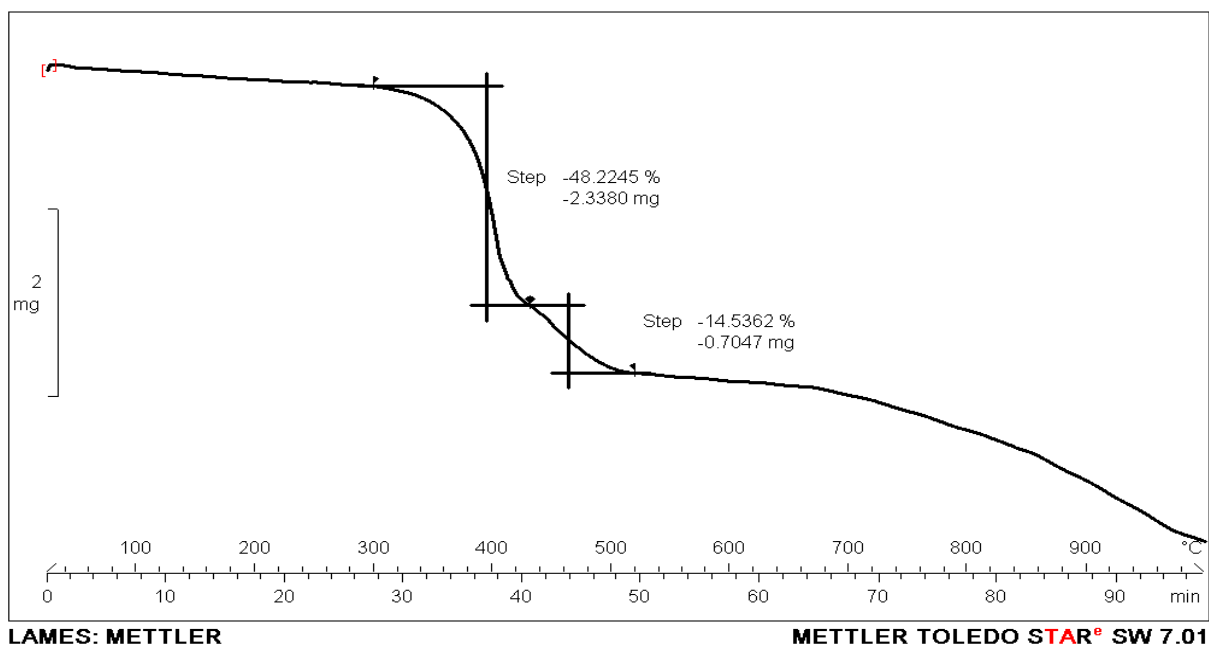


Figura 2. Curva TG: do naproxeno, massa de amostra de aprox. 5mg.

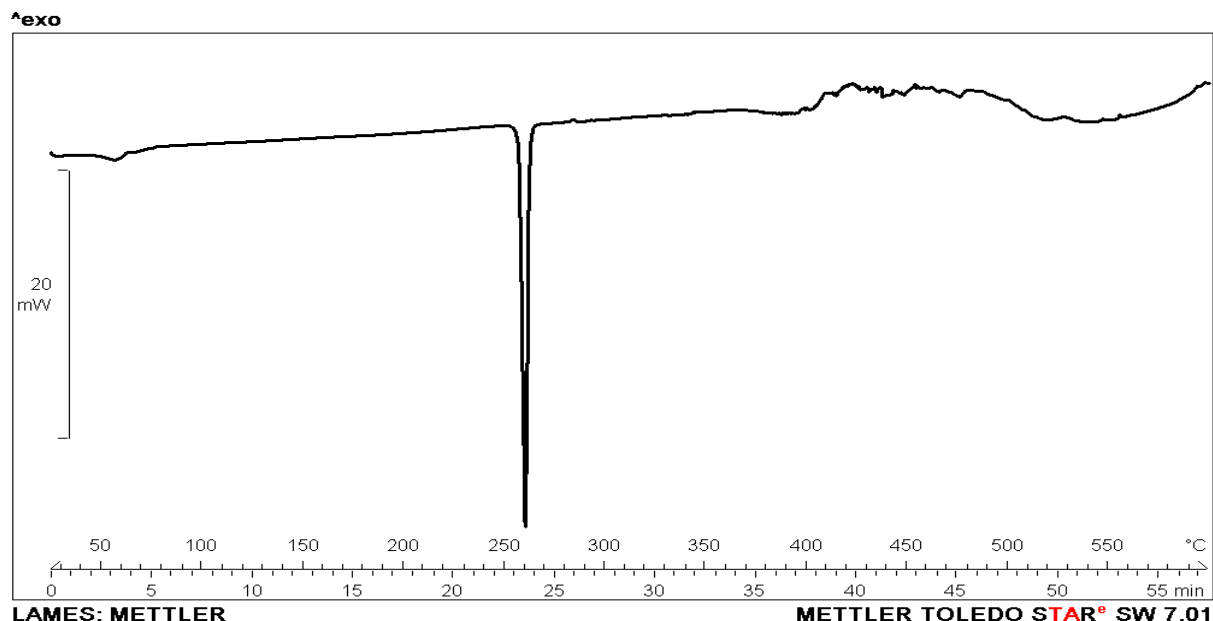


Figura 3. Curva DSC do naproxeno: massa de aprox. 5mg.

-Análises de compatibilidade térmica fármaco-excipiente.

Para essas análises foram escolhidos os seguintes excipientes: amido de milho; celulose microcristalina; e estearato de magnésio, e as análises termogravimétricas desses excipientes foram só até 800 °C porque a decomposição já estava completa a essa temperatura. As curvas foram obtidas na proporção 1:1 fármaco-excipiente e são apresentadas abaixo, juntamente com a discussão da compatibilidade térmica das misturas binárias.

Na Figura 4 estão as curvas TD e DSC do naproxeno, amido e da mistura binária, naproxeno-amido. A curva TG do amido de milho apresenta estabilidade térmica até 270 °C e perdas de massas em duas etapas e mistura tem estabilidade térmica até 220 °C e apresenta decomposição térmica em duas etapas. A primeira etapa ocorre, entre 220 °C e 344 °C, com perda de massa igual a 51,0629%. A segunda etapa ocorre, entre 344 °C e 418 °C, com perda de massas igual a 10,4889%. Como no naproxeno e no amido, a mistura binária também apresenta dois eventos de decomposição térmica, porém em temperaturas diferentes, sendo um indicativo de interação entre as substâncias. O naproxeno apresenta um pico endotérmico bastante definido, porém na curva DSC da mistura binária este ponto pico é deslocado, confirmando então a interação das substâncias.

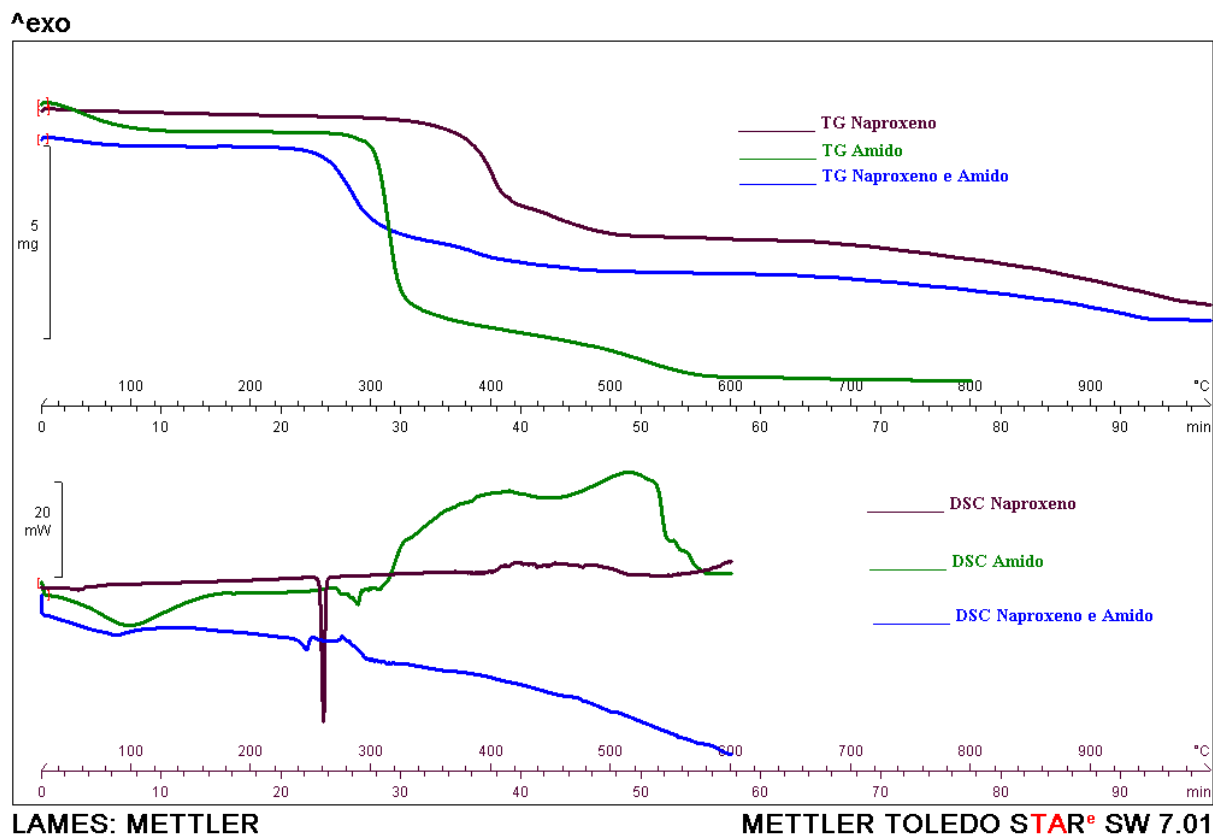


Figura 4. TG e DSC do naproxeno, amido e da mistura binária, Naproxeno:Amido.

A Figura 5 apresenta as curvas TG e DSC do naproxeno, celulose e da mistura binária, naproxeno-celulose. A curva TG da mistura indica estabilidade térmica até 242 °C, apresentando três etapas de decomposição térmica. A primeira etapa de perda de massas ocorre, entre 242 °C e 358 °C, com percentual igual a 44,2229%. A segunda etapa ocorre, entre 358 °C e 425 °C, com perda de massas igual a 15,3243%. E a última etapa ocorre, entre 845 °C e 945 °C, com perda de massas igual a 15,2595%. Essas etapas de decomposição ocorrem em temperaturas diferentes daquelas apresenta na termodecomposição somente para o naproxeno e para a celulose, sendo isso um indicativo de interação entre as substâncias. Quando se observa a curva DSC da mistura binária, nota-se que ocorreu deslocamento do pico e mudança na área do pico característico de fusão, ou seja, ocorreram alterações na entalpia envolvida no processo. Essas alterações também são indicativos que ocorreu interação entre o fármaco e o excipiente estudado.

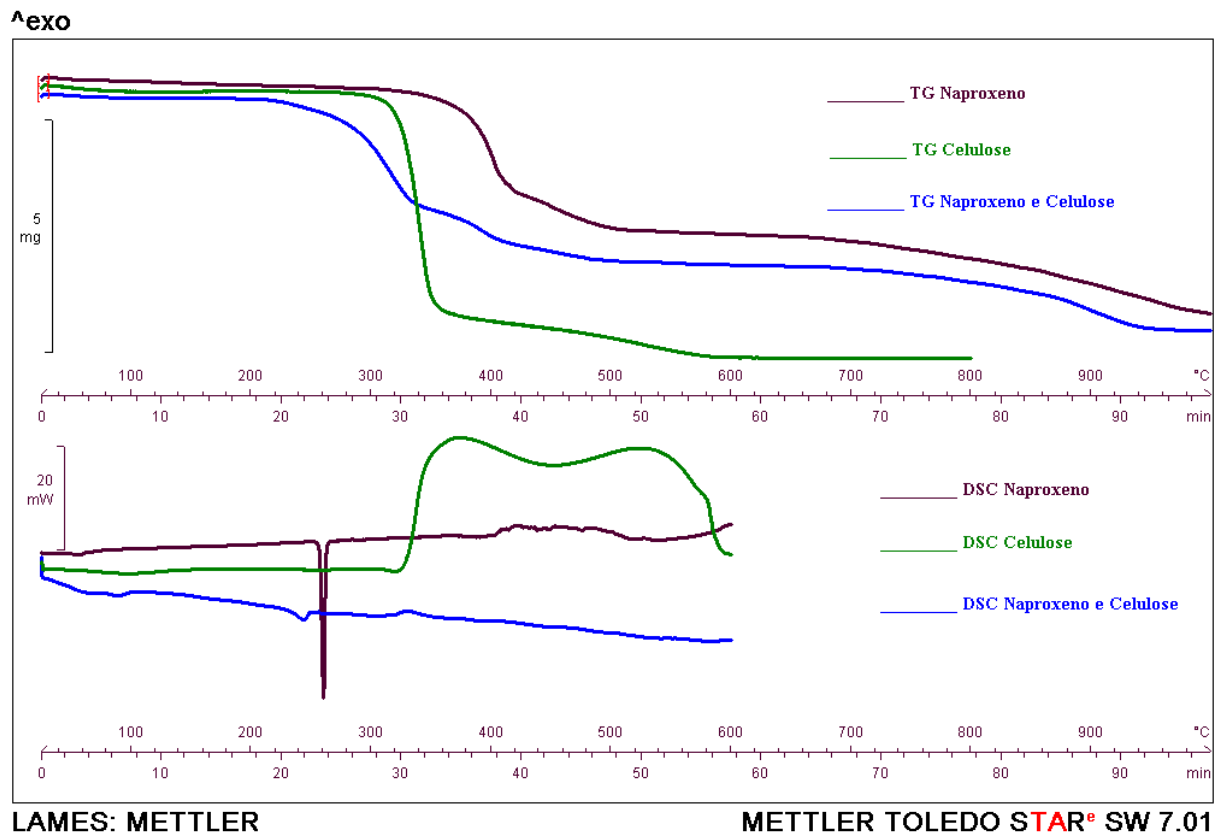


Figura 5. TG e DSC do naproxeno, celulose e da mistura binária, Naproxeno: Celulose.

A Figura 6 apresenta as curvas TG e DSC do naproxeno, estearato de magnésio e da mistura binária, naproxeno-estearato de magnésio. A curva TG da mistura binária apresenta estabilidade térmica até 320 °C, com duas etapas de decomposição térmica. A primeira etapa ocorre, entre 322 °C e 430 °C com perda de massas igual a 36,6423%. A segunda etapa ocorre, entre 430 °C e 520 °C, com perda de massas igual a 32,5586%. Comparando com a termodecomposição do naproxeno e do estearato de magnésio as temperaturas são semelhantes, entretanto as perdas de massa não são equivalentes. Na curva DSC na mistura nota-se que pico, característico de fusão, deslocou-se muito indo para 120 °C. Variando também a área do pico, alterando a entalpia envolvida no processo. Essas mudanças indicam uma interação bastante significativa entre o naproxeno e o excipiente, estearato de magnésio.



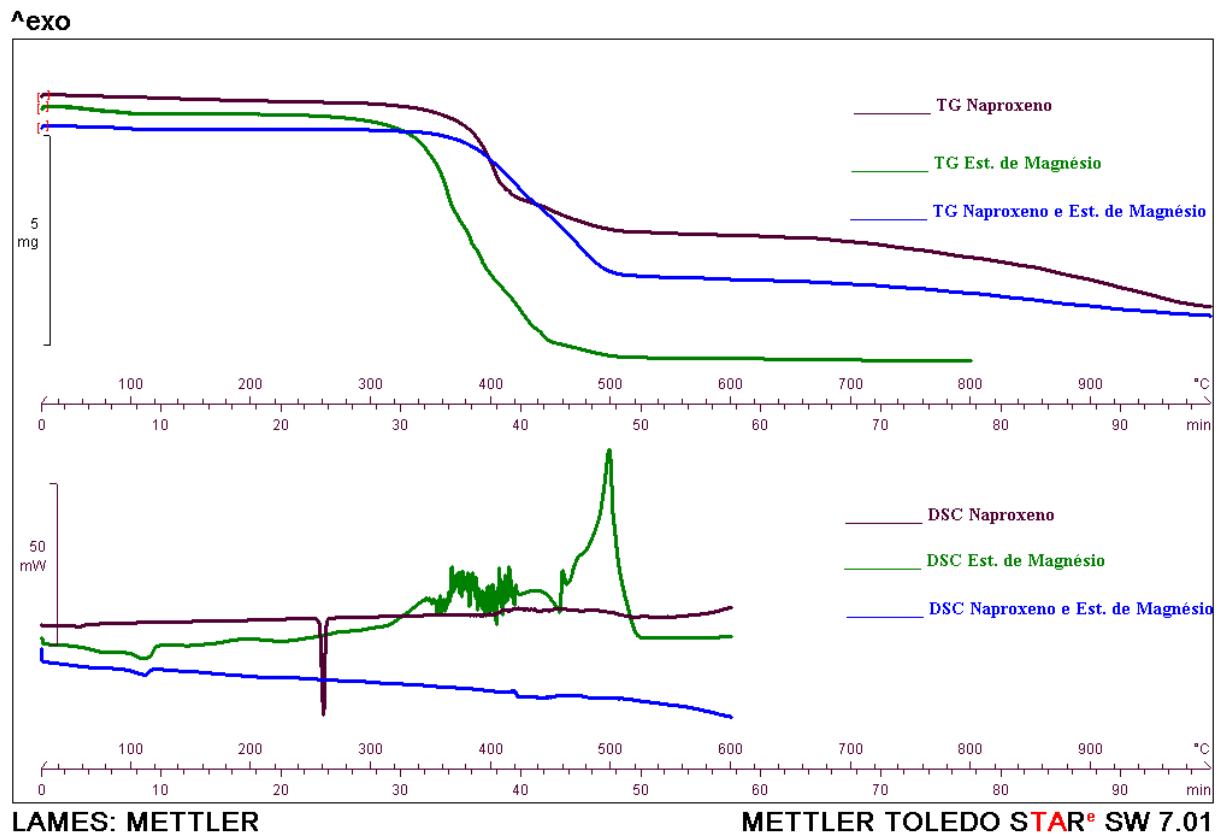


Figura 6. TG e DSC da mistura binária, Naproxeno:Estearato de Magnésio.

## Conclusão

Neste trabalho foram obtidas informações do comportamento termoanalítico sobre o fármaco e os excipientes escolhidos, e os estudos realizados mostraram fortes indicativos de interações entre eles. Portanto para uma nova formulação farmacêutica do naproxeno deveremos estudar outras razões de misturas entre o naproxeno e os três excipientes, amido, celulose e estearato de magnésio. A técnica utilizada possibilitou a visualização das interações mostrando-se bastante eficiente, já que consiste em técnicas que possibilitam resultados rápidos e seguros.

## Referências Bibliográficas

- [1] AMARAL, M.H.A.R., Estudo do Naproxeno em formas de aplicação cutânea. Tese de mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Porto, Porto. 159pp
- [2] Estudo de preformulação. Acedido em: 30/06/2011
- [3] PEZZINI, B.R., SILVA, M.A.S., FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulares. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, São Paulo, v.43, n.4, p.491-502, 2007.
- [4] AZEVEDO, M.M.M., Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. Monografia-Laboratório de Química do Estado Sólido-Instituto de Química-Universidade de Campinas, São Paulo, 20pp.
- [5] SOVIZI, M.R., Thermal behavior of drugs-Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib. *J. Therm. Anal. Calorim* (2010), Volume 102, 285-289.
- [6] AULTON, M. E, **Pharmaceutics the science of dosage form design**. 6 ed. New York, Churchill Livingstone, p.1-13, 1996.
- [7] ROBINSON, D.H. & MAUGER, J.W. Drug delivery systems. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v.48 (suppl 1), p.S14-S23, 1991.
- [8] Wendlandt, W. W, *Thermal Analysis*. John Willey & Sons, New York, Third Edition, 1986, 814.