

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA PAULA OLIVEIRA VILELA TIBOLA

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE A ISONIAZIDA E EXCIPIENTES
FARMACÊUTICOS**

Curitiba

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANA PAULA OLIVEIRA VILELA TIBOLA

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE A ISONIAZIDA E EXCIPIENTES
FARMACÊUTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora:
Profa. Dra. Leticia Norma Carpentieri Rodrigues

**Curitiba
2009**

Agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade de estar realizando mais um sonho e por ter conhecido pessoas maravilhosas durante esta caminhada. Ao meu marido, Mauro e aos meus pais, Jair e Marilene, ao meu irmão João Paulo e a toda minha família agradeço por todo amor, carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Letícia Norma Carpentieri Rodrigues pela amizade, acolhida, orientação, incentivo e confiança depositada para a realização deste trabalho, muito obrigada!!!

Aos Professores Itamar Francisco Andreazza e Mayumi E. O. Sato pelo apoio e amizade, pelos "chás da tarde" sempre animados, o que nos dava ânimo para continuar os trabalhos.

À Universidade Positivo, em nome do Prof. Dr. Marcos Aurélio da Silva Carvalho por ter possibilitado o uso dos equipamentos que foi de fundamental importância para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Janissek pela amizade e enorme ajuda na execução e interpretação das análises espectrométricas na região do infravermelho.

Ao Prof. Dr. Aldo Zarbin pela execução das análises de raios X.

Ao Centro de Microscopia Eletrônica da UFPR

As minhas amigas Maria da Graça Toledo e Cristiane do Rocio Antunes pelo auxílio nas análises, pela amizade e carinho, tornando sempre os trabalhos mais prazerosos quando executados na companhia de vocês.

À colega de mestrado Simone Déo pela amizade, carinho e pelas conversas sempre gostosas que minimizavam a saudade dos nossos familiares que estavam longe.

E aos demais colegas que de alguma forma contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo aplicar a análise térmica e outras técnicas complementares no desenvolvimento do estudo de compatibilidade fármaco-excipiente da isoniazida – uma hidrazida empregada como fármaco de primeira escolha no tratamento da tuberculose. Calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), difratometria de raios X (DRX), espectrometria de absorção na região do infravermelho médio (FTIR-MID) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram empregadas na caracterização da isoniazida, excipientes e das misturas binárias 1:1 isoniazida-excipiente no intuito de avaliar possíveis interações existentes entre isoniazida-excipientes.

Os excipientes estudados foram o amido, lactose, esterato de magnésio, HPMC (hidroxipropilmetilcelulose), croscarmelose, Polivinilpirrolidona (PVP), talco, celulose microcristalina, copolímero de metacrilato (Eudragit L 100[®]), glicolato de amido sódico, metabissulfito de sódio e dióxido de silício coloidal. Os Resultados da calorimetria exploratória diferencial (DSC) e da termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), sugeriram que os excipientes lactose, amido, HPMC (hidroxipropilmetilcelulose), croscarmelose, Polivinilpirrolidona (PVP), celulose microcristalina, Eudragit L 100[®], glicolato de amido sódico, metabissulfito de sódio e dióxido de silício coloidal apresentam possíveis interações com a isoniazida através do desaparecimento ou do deslocamento do ponto de fusão do fármaco. O Difratoograma de raios X apresentou-se como uma técnica não discriminatória devido a cristalinidade do fármaco ter sido mantido em todas as misturas binárias, não evidenciando interações. Nas análises de infravermelho resultante da análise diferencial, onde a subtração dos compostos puros da isoniazida e do excipiente subtraem da mistura binária 1:1, os espectros remanescentes comprovaram a forte interação química do fármaco-isoniazida com todos os excipientes estudados, onde resíduos resultantes das interações fármaco-excipiente foram evidenciados. Os estudos de pré-formulação, empregando misturas binárias 1:1 fármaco-excipiente, indicaram que há interações entre a isoniazida com os todos os excipientes estudados, logo estas associações devem ser evitadas.

Palavras-chave: isoniazida. Calorimetria exploratória diferencial. Termogravimetria. Difratometria de raios X. Espectrometria de absorção na região do infravermelho médio. Estudo de compatibilidade.

ABSTRACT

This work aimed to apply the thermal analysis and other complementary techniques in developing the study of drug-excipient compatibility of isoniazid, one of the most important drugs for the treatment of tuberculosis. The differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry/derivative thermogravimetry (TG/ DTG), Difractometria X-ray (XRD), absorption spectrometry in the infrared (IR) and scanning electron microscopy (SEM) techniques were used in study the compatibility of the drug - isoniazid. These techniques allowed to evaluate the thermal stability and the process of thermal decomposition of isoniazid from 1:1 binary mixtures of excipients-isoniazid and excipient used in pharmaceutical formulations and evaluate the possible interactions between isoniazid and the excipients. The excipients studied were starch, lactose, magnesium esterato, HPMC (hidroxipropilmetilcelulose), croscarmellose, Polyvinilpyrrolidone (PVP), talc, microcrystalline cellulose, starch sodium glycolate, sodium metabisulphite and Eudragit L 100® sillício dioxide. Results of differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry/derivative thermogravimetry (TG / DTG), suggested that the excipients lactose, starch, HPMC (hidroxipropilmetilcelulose), croscarmellose, Polyvinilpyrrolidone (PVP), glycolate starch sodium, microcrystalline cellulose, Eudragit L 100, sodium metabisulphite and sillício dioxide present possible interactions with the drug isoniazid, through the disappearance or displacement of the melting point of the drug. The X-ray difratogramas presented itself as a technique due to non crystallinity of the drug was maintained in all binary mixtures, showing no interaction. In the analysis of infrared analysis of the resulting gap, where the subtraction of the pure compounds isoniazid and excipient subtract binary mixture of 1:1, the remaining spectra showed a strong chemical interaction of the drug isoniazid, with all the excipients studied, where waste resulting from drug-excipient interactions were highlighted. In the study of pre formulations, using binary mixtures 1:1 drug -excipients, indicated that there are interactions between isoniazid with all the excipients studied, then these associations should be avoided.

Keywords: Isoniazid. Differential scanning calorimetry. Thermogravimetry. Difractometria X-ray. Absorption spectrometry in the medium infrared. Study of compatibility.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	ESTRUTURA DA ISONIAZIDA	27
FIGURA 2-	SITIO DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ..	28
FIGURA 3-	PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO DA ISONIAZIDA.....	32
FIGURA 4-	CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS: (A) CURVA TERMOGRAVIMÉTRICA TÍPICA. 1 – MASSA CONSTANTE; 2– CURVA DE PERDA DE MASSA; (B) CURVA TERMOGRAVIMÉTRICA DERIVADA, TÍPICA. 1 – $DM/DT = 0$ (PLATÔ); 2 – $DM/DT =$ PICO MÁXIMO (PERDA MÁXIMA DE MASSA)	41
FIGURA 5-	ORGANIZAÇÃO DOS DADOS PARA CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA.....	46
FIGURA 6-	CURVA DSC DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA - OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C MIN}^{-1}$	55
FIGURA 7-	CURVAS TG/DTG, DTA E DSC DA INH – SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (100 ML MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10^{\circ}\text{C MIN}^{-1}$).....	56
FIGURA 8-	ESPECTRO FTIR-MID DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA – OBTIDO COM RESOLUÇÃO DE 4 cm^{-1} NA REGIÃO COMPREENDIDA ENTRE 4000 a 400 cm^{-1}	57
FIGURA 9-	DIFRATOGRAMA DE RAIOS X DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA	58
FIGURA 10-	FOTOMICROGRAFIA DA INH – SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA - OBTIDOS EM MICROSCÓPIO ELETRÔNICO DE VARREDURA JEOL JSM 6360LV	59
FIGURA 11-	PADRÕES CRISTALOGRAFÍCOS DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA - E DESCRITOS PELO CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE SYSTEM (ICCD, 1980).....	60

FIGURA 12-	CURVAS DSC DA INH, LACTOSE E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	62
FIGURA 13-	CURVAS TG/DTG DA INH, LACTOSE E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	63
FIGURA 14a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO (MID-FTIR) NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH (c), DA LACTOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 LACTOSE:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E LACTOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	65
FIGURA 14b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO (MID-FTIR) NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM ⁻¹ DA INH (c), DA LACTOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 LACTOSE:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E LACTOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	65
FIGURA 15-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, LACTOSE E A MISTURA BINÁRIA LACTOSE:INH 1:1	67
FIGURA 16-	CURVAS DSC DA INH, GAS E MISTURA BINÁRIA GAS:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	68
FIGURA 17-	CURVAS TG/DTG DA INH, GAS E MISTURA BINÁRIA GAS:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	69
FIGURA 18a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH (c), DO GAS (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 GAS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E GAS) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH	71

FIGURA18b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO GAS (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 GAS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E GAS) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH	71
FIGURA 19-	ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DE 4000 A 400 CM^{-1} DA IINH (a) E DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E GAS) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH, APÓS 90 DIAS (b) E TEMPO ZERO (c)	72
FIGURA 20-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA ISONIAZIDA INH, DO GAS E DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH 1:1	73
FIGURA 21-	CURVAS DSC DA INH, ESTEARATO DE MAGNÉSIO E MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	74
FIGURA 22-	CURVAS TG/DTG DA INH, ESTEARATO DE MAGNÉSIO (ST) E DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	75
FIGURA 23a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO ESTEARATO DE MAGNÉSIO (a), DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E ESTEARATO DE MAGNÉSIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	77
FIGURA 23b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO ESTEARATO DE MAGNÉSIO (a), DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E ESTEARATO DE MAGNÉSIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	77
FIGURA 24-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS-X DA INH, DO ESTEARATO DE MAGNÉSIO E DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1	78

FIGURA 25-	CURVAS DSC DA INH, METABISSULFITO DE SÓDIO (MB) E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	79
FIGURA 26-	CURVAS TG/DTG DA INH, METABISSULFITO DE SÓDIO (MB) E MISTURA BINÁRIA MB:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	80
FIGURA 27a-	ESPECTROS DE FTIR NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH (c), DO METABISSULFITO DE SÓDIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 MB:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E METABISSULFITO DE SÓDIO)	81
FIGURA 27b-	ESPECTROS DE FTIR NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM ⁻¹ DA INH (c), DO METABISSULFITO DE SÓDIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 MB:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E METABISSULFITO DE SÓDIO)	82
FIGURA 28-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, METABISSULFITO DE SÓDIO (MB) E A MISTURA BINÁRIA MB:INH 1:1	83
FIGURA 29-	CURVAS DSC DA INH, HPMC E MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	84
FIGURA 30-	CURVAS TG/DTG DA INH, HPMC E MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	85
FIGURA 31a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH(c), DO HPMC (a), DA MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E HPMC) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	86

FIGURA 31b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH(c), DO HPMC (a), DA MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E HPMC) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	86
FIGURA 32-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA ISONIAZIDA (INH), HPMC E A MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1	87
FIGURA 33-	CURVAS DSC DA ISONIAZIDA (INH), DIÓXIDO DE SILÍCIO (SiO_2) E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	88
FIGURA 34-	CURVAS TG/DTG DA ISONIAZIDA, DIÓXIDO DE SILÍCIO (SiO_2) E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$..	89
FIGURA 35a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO DIÓXIDO DE SILÍCIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 DIOXIDO DE SILÍCIO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E DIOXIDO DE SILÍCIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	90
FIGURA 35b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO DIÓXIDO DE SILÍCIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 DIOXIDO DE SILÍCIO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E DIOXIDO DE SILÍCIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	90
FIGURA 36-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DO DIÓXIDO DE SILÍCIO E DA MISTURA BINÁRIA SiO_2 :INH 1:1	92
FIGURA 37-	CURVAS DSC DA INH, CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS) E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	93
FIGURA 38-	CURVAS TG/DTG DA ISONIAZIDA (INH), CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS) E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	94

FIGURA 39a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DA CROSCARMELOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 CCS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CROSCARMELOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	95
FIGURA 39b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DA CROSCARMELOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 CCS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CROSCARMELOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	95
FIGURA 40-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DA CROSCARMELOSE (CCS) E DA MISTURA BINÁRIA CCS: INH 1:1	96
FIGURA 41-	CURVAS DSC DA INH, CELULOSE MICROCRISTALINA (MCC) E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	97
FIGURA 42-	CURVAS TG/DTG DA INH, MCC E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	98
FIGURA 43a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHONA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DA MCC (a), DA MISTURA BINÁRIA MCC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CELULOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	99
FIGURA 43b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DA MCC (a), DA MISTURA BINÁRIA MCC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CELULOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	99
FIGURA 44-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DA CELULOSE MICROCRISTALINA (MCC) E DA MISTURA BINÁRIA MCC:INH 1:1	100

FIGURA 45-	CURVAS DSC DA INH, AMIDO E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	101
FIGURA 46-	CURVAS TG/DTG DA INH, AMIDO E MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	102
FIGURA 47a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH (c), DO AMIDO (a), DA MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E AMIDO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	104
FIGURA 47b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM ⁻¹ DA INH (c), DO AMIDO (a), DA MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E AMIDO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	104
FIGURA 48-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, AMIDO E A MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1	105
FIGURA 49-	CURVAS DSC DA INH, TALCO E MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	106
FIGURA 50-	CURVAS TG/DTG DA INH, TALCO E MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	107
FIGURA 51a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH (c), DO TALCO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 TALCO:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E TALCO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	108

FIGURA 51b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO TALCO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 TALCO:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E TALCO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	108
FIGURA 52-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 400 CM^{-1} DA INH (a) E DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E TALCO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1;1, APÓS 90 DIAS (b) E TEMPO ZERO (c)	109
FIGURA 53-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, TALCO E A MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1:1	110
FIGURA 54-	CURVAS DSC DA INH, EUDRAGIT L 100 E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	111
FIGURA 55-	CURVAS TG/DTG DA INH, EUDRAGIT L 100 E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	112
FIGURA 56a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO EUDRAGIT L 100 (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 EUDRAGIT L 100:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E EUDRAGIT L 100) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	113
FIGURA 56b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO EUDRAGIT L 100 (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 EUDRAGIT L 100:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E EUDRAGIT L 100) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	113
FIGURA 57-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, EUDRAGIT L 100 [®] E DA MISTURA BINÁRIA EUDRAGIT L 100 [®] :INH (1:1)	114
FIGURA 58-	CURVAS DSC DA INH, PVP E DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 $\text{ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$	115

FIGURA 59-	CURVAS TG/DTG DA INH, PVP E DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	116
FIGURA 60a-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM ⁻¹ DA INH (c), DO PVP (a), DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	117
FIGURA 60b-	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM ⁻¹ DA INH (c), DO PVP (a), DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA	117
FIGURA 61-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DO PVP E DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1	119
FIGURA 62-	CURVAS DSC, DTA, TG/DTG DE COMPRIMIDOS DE INH OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN ⁻¹	120
FIGURA 63-	DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DE COMPRIMIDOS DE INH	121
FIGURA 64-	ESPECTROS ORIGINAIS DE INFRAVERMELHO DA INH, COMPRIMIDOS DE INH E MISTURAS BINÁRIAS EXCIPIENTE:INH 1:1	122
FIGURA 65-	GRAFICO DE ESCORES PARA AMOSTRAS DE INH, COMPRIMIDOS DE INH E MISTURAS BINÁRIAS EXCIPIENTE:INH 1:1 (p/p) EM UM ESPAÇO DE TRÊS DIMENSÕES FORMADO POR TRES COMPONENTES PRINCIPAIS	123
FIGURA 66-	GRAFICOS DE LOADINGS FORMADO PELA PC1 PARA INH – SUBSTÂNCIA QUIMICA DE REFERÊNCIA E COMPRIMIDOS DE INH	124

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - ESQUEMA I PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE
- TABELA 2 - ESQUEMA NR PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE
- TABELA 3 - ESQUEMA II PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE
- TABELA 4 - ESQUEMA III PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG	- Bacilo de Calmette-Guérin
BSC	- Biopharmaceutics Classification System
CNPS	- Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária
CPs	- Componentes principais
CSD	- Cambridge Crystal Structure Database
DATASUS	- Base de Dados do Sistema Único de Saúde
DRX	- X-ray diffraction
DSC	- Differential Scanning Calorimetry
DTA	- Differential Thermal Analysis
DTG	- Derivative Termogravimetry
EDTA	- Edetato dissódico
EGA/EGD	- Evolved Gas Detection/Evolved Gas Analysis
EXO	- Exotérmico
FAR	- Far infrared
FTIR-MID	- Fourier Transformed Infrared middle
HPLC	- High Performance Liquid Chromatography
HPMC	- Hidroxipropilmetilcelulose
HSM	- Hot Stage Microscopy
ICTAC	- International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry
INH	- Isoniazida
IPEC	- International Pharmaceutical Excipients Council
IV	- Infravermelho
KBr	-Brometo de potássio
KV	- Kilovolts

mA	- Milliampère
MEV	- Microscopia eletrônica de varredura
Mod.	- Modelo
MS	- Ministério da saúde
MSC	- Calibração multivariada
mW	- Miliwatt
NIR	- Near infrared
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCA	- Análises de Componentes Principais
PEG	- Polietilenoglicol
PVP	-polivinilpirrolidona
SEM	- Scanning Electron Microscope
SIDA	- Síndrome da imunoficiência adquirida
SNC	- Sistema nervoso central
TB	- Tuberculose
TBMR	- Portadores de Tuberculose Multirresistente
TG	- Termogravimetry
TMA	- Termomechanical Analysis
u.a.	- Unidade arbitrária
U.R	- Umidade relativa
VT	- Virgens de tratamento
WHO	- World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1	A Tuberculose	23
2.1.1	Considerações Gerais	23
2.1.2	Etiologia, fisiologia e transmissão da doença	24
2.1.3	Terapêutica da Tuberculose	25
2.1.4	Medidas preventivas da tuberculose	26
2.2	A Isoniazida	27
2.2.1	Considerações gerais	27
2.2.2	Farmacologia da Isoniazida	29
2.2.3	Estudo da Estabilidade da isoniazida	30
2.3	Planejamento de Formulações	33
2.4	Estudos de Compatibilidade entre Fármacos e Excipientes.....	37
2.4.1	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	37
2.4.2	Termogravimetria (TG)	40
2.4.3	Espectroscopia na região do infravermelho.....	42
2.4.4	Difração de raios X	43
2.4.5	Calibração Multivariada - Análises de Componentes Principais (PCA).....	44
3	OBJETIVOS	49
3.1	Objetivos gerais	49
3.2	Objetivos específicos	49
4	MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1	Material e Equipamentos	50
4.1.1	Material	50
4.1.2	Equipamentos	50
4.2	Métodos	51
4.2.1	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	51
4.2.2	Análise Termogravimétrica (TG)	51
4.2.3	Espectroscopia na região do infravermelho médio	52
4.2.4	Difração de raios X de pó (PDRX)	53
4.2.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	53
4.2.6	Análise de Componentes Principais (PCA)	53
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.1	Avaliação das propriedades da Isoniazida empregando métodos instrumentais.....	54
5.1.1	Avaliação do comportamento térmico da isoniazida	54
5.1.2	Análise espectroscópica (FTIR-MID) da isoniazida	57
5.1.3	Análise da isoniazida empregando difração de raios X de pó (PDRX)	58
5.2	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos	60
5.2.1	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a lactose	62
5.2.2	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o glicolato de amido sódico	68
5.2.3	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o estearato de magnésio	74

5.2.4	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o metabissulfito de sódio	79
5.2.5	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o HPMC..	83
5.2.6	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o dióxido de silício	88
5.2.7	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a croscarmelose sódica	92
5.2.8	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a celulose microcristalina	97
5.2.9	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o amido	101
5.2.10	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o talco	106
5.2.11	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e Eudragit® L100	110
5.2.12	Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a polivinilpirrolidona	115
5.3	Avaliação de comprimidos de isoniazida empregando métodos físicos.....	120
6	CONCLUSÃO	125
7	REFERÊNCIAS	127
8	ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

Até o início da década de 60, era comum que se considerasse um medicamento eficaz clinicamente apenas assegurando-se o controle de qualidade, o que incluía somente o conhecimento das propriedades físicas e físico-químicas do fármaco. Até então não havia preocupações em relação ao comportamento da forma farmacêutica no organismo. Entretanto, várias evidências demonstraram que os componentes da formulação e as técnicas de fabricação podem dar origem a um medicamento ineficaz ou até mesmo tóxico (ABDOU, 1989).

Com o avanço das pesquisas científicas, a qualidade dos medicamentos passou a ser associada também aos aspectos farmacotécnicos, denominando-se de qualidade biofarmacêutica ou biofarmacotécnica (SHARGEL e YU, 1993; STORPIRTIS, 1999).

A Tuberculose (TB) continua sendo a doença infecciosa de maior letalidade no mundo. Estima-se que um terço da população está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e grande proporção irá desenvolver ou transmitir a doença para as suas comunidades (WHO, 2007).

O Brasil ocupa o décimo quinto lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, com uma prevalência de 58 casos por 100 mil habitantes. Atualmente, uma média de seis mil/ano são mortas vítimas da tuberculose. O percentual de cura é de 72%, entretanto observa-se um índice de abandono ao tratamento de 11,7%, e anualmente 111 mil novos casos são estimados. Reduzir esses números representa um desafio para o Brasil junto à organização mundial de saúde (WHO, 2007).

Historicamente, somente a partir de 1940, com o aparecimento dos tuberculostáticos estabeleceu-se um conceito real de cura para a tuberculose. O tratamento é fundamentalmente quimioterápico, sendo que o protocolo estabelecido diminuiu drasticamente a mortalidade, reduzindo o período de transmissibilidade e, o uso profilático previne o adoecimento constituindo assim a ferramenta mais importante no controle da doença (VERONESI, 2005).

O tratamento para os pacientes infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* inicia-se com a associação isoniazida:rifampicina e, no caso da ocorrência de resistência microbiana, um terceiro fármaco é associado, podendo ser o etambutol, pirazinamida ou estreptomicina (WYNGAARDEN; SMITH; BENNETT, 1993).

A quimioprofilaxia da tuberculose consiste na administração da isoniazida para prevenir a infecção - quimioprofilaxia primária -, ou evitar o desenvolvimento da doença em indivíduos infectados - quimioprofilaxia secundária (BRASIL, 2002).

Segundo Lopes (2003), há pouco interesse das indústrias farmacêuticas na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para tuberculose em virtude de se tratar de doença de notificação compulsória, de responsabilidade governamental e laboratórios oficiais e assim, um mercado pouco atrativo para investimentos.

Bhutani *et al.*, (2007) esclarece que o fármaco possui características de se hidrolisar, oxidar e ser fotossensibilizante ocasionando a formação de produtos de degradação.

Paralelamente, a ineficácia do fármaco pode ser fator responsável pelo aparecimento de resistência ao *Mycobacterium tuberculosis* e recidivas da doença.

Nos estudos de pré-formulação de formas farmacêuticas, entre o ingrediente ativo e excipientes, ou no caso de combinação de substâncias ativas, a compatibilidade entre os fármacos, excipientes e fármaco – excipiente é objeto de preocupação. Incompatibilidades podem levar a diminuir a potência, formação de complexos, interação ácido/base ou formação de composto eutético. Esses diferentes tipos de incompatibilidade podem ter diferentes significados resultando em produtos de pobre estabilidade ou alterar a biodisponibilidade.

Diversas técnicas termoanalíticas têm sido utilizadas em estudos de pré-formulação para o desenvolvimento racional de produtos farmacêuticos, sendo possível extrair informações sobre potenciais de incompatibilidades físicas ou químicas entre um ingrediente ativo e os excipientes, assegurando a estabilidade do medicamento desenvolvido (MURA *et al.*, 1998; VENKATARAM; KHOHLOKWAVE; WALLIS, 1995; LOTTER; MALAN; VILLIERS, 1997).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Tuberculose

2.1.1 Considerações gerais

A tuberculose (TB) desde a antiguidade era conhecida pelos egípcios, gregos, árabes e entre os povos do oriente, permaneceu como uma doença sem importância durante o feudalismo europeu até explodir na Europa como “a grande peste branca” durante a urbanização capitalista (VERONESI, 2005).

No Brasil a doença foi introduzida pelos portugueses e missionários jesuítas, a partir do ano de 1500 (RUFFINO-NETO, 1997).

Em 1993 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a situação da tuberculose emergencial e por meio do programa “STOP TB” reuniu instituições de vários países para discussão de estratégias de ações para controle e prevenção da tuberculose. Desigualdade social, SIDA, envelhecimento da população e movimentos migratórios foram citados como fatores de agravos à doença (WHO, 1998).

Segundo Hijjar, Oliveira e Teixeira (2001), as estimativas para a situação mundial da tuberculose no período 2002 a 2020 são da ordem de 1 bilhão de infectados, 150 milhões de doentes e 36 milhões de óbitos, confirmando a doença como a principal causa de morte por doenças infecciosas em adultos nos países em desenvolvimento.

O Brasil apresenta uma taxa de incidência de 58/100.000 habitantes variando de 29,6/100.000 na região centro oeste a 62/100.000 nas regiões nordeste e sudeste. Em 2004, as maiores taxas padronizadas foram dos estados de Pernambuco (5,4) e Rio de Janeiro (5,0), e das capitais Recife (7,7) e Belém (5,8) (WHO, 2005).

No estado do Paraná em 2007, o total de casos novos foi de 2.634 e a mortalidade chegou a 1,35 por 100.000 habitantes, situando em 24º lugar nas unidades federadas do Brasil (BRASIL, 2008).

2.1.2 Etiologia, fisiologia e transmissão da doença

O *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, foi descoberto em 1882 por Robert Koch. O gênero *Mycobacterium* é constituído por bacilos retos ou ligeiramente curvos com dimensões que variam entre 0,2 e 0,6 μ por 1 a 10 μ , imóveis e não formadores de esporos. A contaminação ocorre pela inalação das gotículas contendo bacilos viáveis eliminadas durante a tosse, os quais alcançam os alvéolos pulmonares, onde se implantam (VERONESI, 2005).

A inoculação pelo bacilo de Koch resulta comumente em uma infecção latente assintomática e, dependendo da população duplica sua população em 18 a 48 horas, dependendo da maior ou menor quantidade de oxigênio, do pH do meio e do acesso aos nutrientes. Sua espécie é resistente à descoloração por solução contendo álcool e ácido. Essa característica, evidenciada pelo método de Ziehl – Neelsen, deve –se ao alto teor de lipídios presente na cápsula, aproximadamente 60% do peso seco, de grande importância, para o reconhecimento do gênero (WYNGAARDEN; SMITH; BENNETT, 1993).

O *Mycobacterium tuberculosis* não se apresenta livre na natureza. Sua infecção ocorre de modo interpessoal, através das vias respiratória, progredindo para a doença ativa. A infecção latente inicia-se com uma reação inflamatória aguda e inespecífica, formando um pequeno foco de broncopneumonia, evolui para uma reação granulomatosa específica (2-4 semanas), e posteriormente para a cura por fibrose e calcificação, sendo que nem todos os bacilos são destruídos podendo permanecer viáveis por décadas (VERONESI, 2005).

Os pacientes infectados podem permanecer saudáveis por anos, porém, em alguns casos, poderá haver uma reativação tardia de vestígios de lesões da infecção primária, especialmente nos pacientes que apresentam uma depressão imunológica, como nos idosos enfermos e indivíduos imunocomprometidos (portadores de SIDA, transplantados e em vigência de quimioterapia) (VERONESI, 2005).

Após a penetração, o *Mycobacterium tuberculosis* pode disseminar-se e instalar-se em qualquer órgão, entretanto os alvéolos pulmonares são preferencialmente acometidos devido à presença de oxigênio onde favorece sua multiplicação. A implantação em sítios extrapulmonares ocorre em função do maior suprimento sanguíneo e, portanto, de oxigênio, a citar: o córtex renal, o córtex

cerebral, as extremidades de crescimento dos ossos longos, vértebras e córtex adrenal (WYNGAARDEN; SMITH; BENNETT, 1993; VERONESI, 2005).

Os sintomas associados à tuberculose pulmonar são a tosse - inicialmente seca, que se torna produtiva com a evolução da doença, hemoptise, dispnéia, dor torácica, rouquidão, febre, anorexia com perda ponderal (VERONESI, 2005).

2.1.3 Terapêutica da Tuberculose

A Tuberculose é uma doença grave, porém curável em 100% dos casos novos, desde que obedecidos os princípios da moderna quimioterapia.

Desde 1979 o Ministério da saúde padroniza esquemas de tratamento: um de primeira linha, para os casos virgens de tratamento (VT), o Esquema I - Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar, o segundo esquema, Esquema I R (esquema básico reforçado com etambutol) - Indicado nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do Esquema I, o Esquema II- indicado para a forma meningoencefálica da tuberculose com duração de 9 meses, acrescido de corticoterapia sistêmica por um período de um a quatro meses no início do tratamento e o Esquema III – Indicado nos casos de falência de tratamento com Esquema I e Esquema IR (BRASIL, 2004).

Os esquemas de tratamentos com suas indicações gerais e específicas estão ilustrados nos quadros no anexo .

A Isoniazida e rifampicina são os dois fármacos mais ativos; sendo que a combinação destes promove a cura de 95-98% dos casos de tuberculose causados por cepas susceptíveis. A adição de pirazinamida à combinação de isoniazida/rifampicina por um período de dois meses permite reduzir o tempo de tratamento de nove para seis meses, sem perda de eficácia (MARTINDALE, 2002).

Atualmente a isoniazida continua sendo o fármaco mais importante no tratamento de todos os tipos de tuberculose, sendo recomendado o uso concomitantemente em associação com outros tuberculostáticos (MANDELL; PETRI, 1996).

Os pacientes que não se curam após os tratamentos padronizados pelo Ministério da saúde, em geral portadores de bacilos resistentes a mais de um fármaco, incluindo isoniazida e rifampicina, constituem um grupo de doentes classificados no consenso brasileiro de tuberculose, em 1997, como portadores de

tuberculose multirresistente (TBMR). A estes grupos são agregados os pacientes que apresentam resistência primária a isoniazida e rifampicina e a outros fármacos utilizados, geralmente a estreptomicina e/ou etambutol (BRASIL, 2005).

Um esquema alternativo, com regime de cinco fármacos, amicacina, ofloxacina, terizidona, etambutol e clofazimida com 18 meses de duração, é objeto de experiência que se desenvolve há 9 anos, desde 2000, sob a coordenação do centro de referência Prof. Hélio Fraga no Rio de Janeiro, a taxa média de resultados favoráveis é de 60% (BRASIL, 2005).

2.1.4 Medidas preventivas da tuberculose

Há duas medidas preventivas eficazes contra a tuberculose: a quimioprofilaxia indicada para prevenir a infecção ou de impedir que o indivíduo infectado adoça, e a vacinação (BCG) para proteger pessoas sadias de adoecer caso se infectem (BRASIL, 2002).

A isoniazida é a droga de eleição para quimioprofilaxia porque após três horas de sua administração, a concentração inibitória mínima no sangue é de 50 a 90 vezes maior do que o necessário para matar o bacilo da tuberculose. Além do mais tem forte poder bactericida, esterilizante, é o fármaco com menor números de reações adversas descritas, além de apresentar baixo custo (BRASIL, 2004).

A quimioprofilaxia com outras drogas como a rifampicina, inclusive associados a outros quimioterápicos, não se revela superior a isoniazida em termos de eficácia. A isoniazida é administrada na dose de 10mg/Kg de peso corporal, como o total máximo de 300mg diariamente, por via oral, durante 6 meses (BRASIL, 2003).

A BCG utilizada no Brasil é sensível a isoniazida, o que contra- indica o uso das duas medidas concomitantemente (BRASIL, 2002).

A vacina exerce notável efeito protetor contras as manifestações graves de primo infecção, como as disseminações hematogênicas e a meningoencefalite, mas não protege os indivíduos já infectados. A imunidade se mantém por 10 a 15 anos após a administração (BRASIL, 2004).

O uso da BCG é consenso na maioria dos países, com diferenças em relação a orientações acerca da faixa etária e número de doses. Apenas dois países Holanda e Estados Unidos não adotam seu uso rotineiramente. A organização

mundial de saúde recomenda dose única de BCG, ao nascimento. Esta recomendação se baseia na efetividade elevada da vacina BCG, para proteção de formas graves de tuberculose em crianças, demonstrado por meio de diversos estudos (BRASIL, 2004).

No Brasil, a vacinação é prioritária em crianças de zero a quatro anos, sendo obrigatório para crianças menores de um ano (BRASIL, 2005).

Na década de 90, foi recomendado pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária (CNPS) a revacinação de escolares, a partir dos 6 anos de idade, visando evitar a ocorrência de tuberculose em adultos jovens. Com o objetivo de responder sobre a taxa de proteção conferida por esta medida, foi iniciado, igualmente por recomendação da CNPS- MS, um ensaio clínico controlado e randomizado em duas capitais do país. Os resultados demonstrados deste estudo revelam ausência de proteção da segunda dose de BCG (BRASIL, 2004).

A OMS não recomenda o uso de mais de uma dose de BCG na proteção contra a tuberculose, considerando ausência de evidências que sustentem esta conduta (BRASIL, 2004).

2.2 A Isoniazida

2.2.1 Considerações gerais

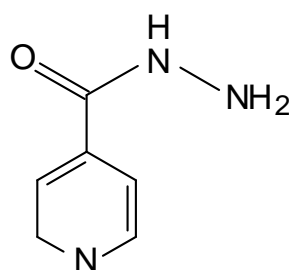


FIGURA 1- ESTRUTURA DA ISONIAZIDA

A isoniazida (4-hidrazida ácida piridincarboxilica) (INH) (FIGURA 1) é uma hidrazida do ácido isonicotínico, tendo sido descoberta em 1952, por Chorine (MANDELL; PETRI JUNIOR, 1996). Sua fórmula mínima é $C_6H_7N_3O$ e tem peso molecular de 137,14 Da. Apresenta-se como um pó cristalino branco, solúvel em água 125mg mL^{-1} (25°C), ligeiramente solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter e benzeno. Suas soluções em água na proporção 1:10 possuem pH entre 6,0 a

7,5. Valores de pka de 2,0 e 3,5 e Log P (pH 7,4) é de 1,1 (UNITED STATES PHARMACOPEIA DI, 2007).

A atividade antibacteriana da isoniazida limita-se as micobactérias, sendo bacteriostática para microorganismos em repouso e bactericida para as bactérias em divisão (RANG; DALE; RITTER, 2001).

O mecanismo de ação da isoniazida não está totalmente esclarecido, havendo evidências de que o fármaco inibe a síntese de ácido micólico, importante componente da parede celular, peculiar às micobactérias (FIGURA 2).

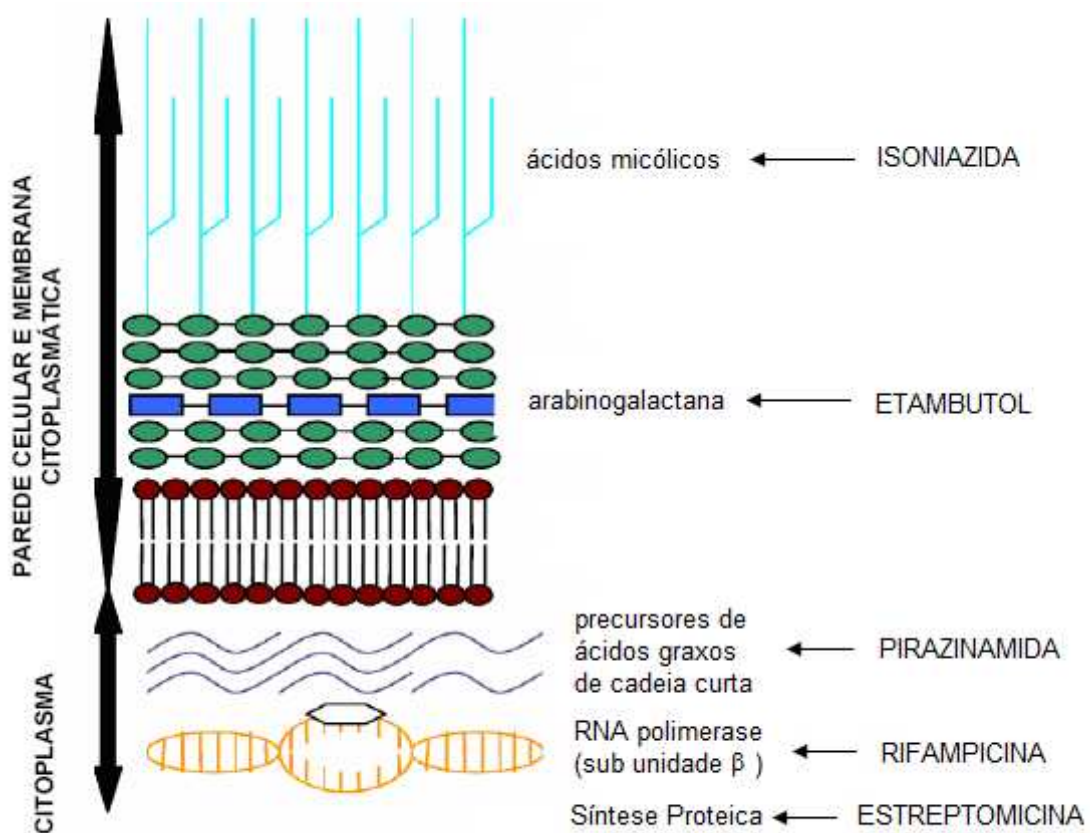


FIGURA 2- SÍTIO DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

FONTE: DU TOIT ET AL., 2006, adaptado

A resistência do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* ao fármaco isoniazida ocorre por mutação dentro do gene bacteriano INH A, envolvido na biossíntese do ácido micólico sendo determinada 1 a cada 10^6 bacilos. Há evidências de que os bacilos resistentes a INH são menos patogênicos e que o fármaco pode ter uso continuado independente na identificação de bacilos resistentes (LEMOS, 2006).

2.2.2 Farmacologia da Isoniazida

A isoniazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal e apresenta ampla distribuição pelos tecidos e líquidos corporais (RANG; DALE; RITTER, 2001), penetra bem no tecido caseoso, e sua concentração é inicialmente mais elevada no plasma e no músculo que no tecido infectado, todavia este último retém o fármaco por longo período de tempo, em quantidades bem acima das necessárias para uma ação bacteriostática (MANDELL; PETRI, 1996).

Possui volume de distribuição de 0,57 a 0,76 L.Kg⁻¹, atravessa a barreira placentária em torno de 90%, é excretada no leite cerca de 20% da concentração sérica, sua ligação às proteínas é muito baixa (0 a 10%) (KOROLKOVAS, 2007), sofre biotransformação hepática, é acetilada pela N-acetil-transferase a N-acetilisoniazida, a seguir é biotransformada à ácido isonicotínico e monocetilidrazina, este último é responsável pela hepatotoxicidade via formação de um metabólito intermediário reativo ao ser N-hidroxilado (RANG; DALE; RITTER, 2001). As neoplasias malignas (hepatocarcinomas e colangiocarcinomas) têm sido produzidas experimentalmente com griseofulvina e isoniazida (LEMOS, 2006).

A meia-vida nos inativadores lentos é de três horas, e de uma hora nos inativadores rápidos. A isoniazida é excretada na urina, uma parte na forma da droga inalterada, e a outra parte na forma acetilada ou inativada (LEMOS, 2006).

A INH pode ser usada por via oral ou intramuscular. A dose para o adulto é de 400 mg diariamente, em crianças usam - se de 10 a 20mg/kg de peso/dia, devendo ser tomada de preferência 1 hora antes do almoço ou duas horas após (KOROLKOVAS, 2007).

A alteração do pH gástrico provocada pelos alimentos protéicos ou antiácidos pode exercer influência na velocidade da passagem do conteúdo gástrico para o intestino, além de alterar o grau de ionização de eletrólitos presentes no estômago (OGA; BASILE, 1994). Antiácidos, especialmente os que contêm hidróxido de alumínio, podem retardar e diminuir a absorção da isoniazida e suas concentrações séricas (KOROLKOVAS, 2007). Halotano, alimentos como os glicídeos, lipídeos e proteínas estes retardam o esvaziamento gástrico tanto da liberação e na dissolução do fármaco (OGA; BASILE, 1994).

A influência de vários alimentos na absorção da isoniazida em voluntários sadios foi estudada por Manisto e colaboradores (1982). Todos os tipos de alimentos

reduzem a absorção do fármaco, sendo que maior redução da quantidade de fármaco disponível no sangue foi observado após a ingestão de carboidratos.

A isoniazida inibe a fenitoína, warfarina e dicumarol. A associação da etionamida à isoniazida aumenta a sua toxicidade ao sistema nervoso central (SNC). Paralelamente, a associação da rifampicina à isoniazida aumenta a sua hepatotoxicidade (OGA; BASILE, 1994).

Os efeitos indesejáveis da INH dependem da posologia e ocorrem em cerca de 5% dos indivíduos, sendo os mais comuns: hepatite grave, fadiga, fraqueza, mal-estar, convulsões, anorexia, náuseas, vômito (KOROLKOVAS, 2007) e neuropatia periférica (devido a uma excreção urinária aumentada de piridoxina), podendo ser evitada pela ingestão diária de piridoxina de 50 a 100mg (OGA; BASILE, 1994).

A INH é contra-indicada em casos de hipersensibilidade, ou relatos de hipersensibilidade a fármacos quimicamente relacionados, como etionamida, pirazinamida e ácido nicotínico. Não é recomendado o emprego da INH em pacientes com insuficiência renal e hepática, epilepsia, alcoolismo, lactação e porfiria (KOROLKOVAS, 2007).

Kakemi e colaboradores (1965); Mariappan, Singh (2003), mostraram em um estudo com cobaias que a isoniazida é fracamente permeável no estômago e que sua principal via de absorção é o intestino. A fraca permeabilidade no estômago pode ser explicada com base na protonação do meio ácido, devido ao fármaco constituir base fraca.

Becker e colaboradores (2007) sugerem que a isoniazida está entre os fármacos de Classe I ou III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) em virtude da sua alta solubilidade, mas permeabilidade e absorção pouco conclusivos.

2.2.3 Estudo da Estabilidade da Isoniazida

Rao e colaboradores (1971) determinaram a estabilidade da isoniazida livre em solução de xarope de groselha utilizando vários açúcares. O mecanismo de degradação *in vitro* da isoniazida caracteriza-se por hidrólise, com formação de hidrazonas, seguida de condensação. Os estudos *in vitro* permitiram evidenciar maior condensação nos xaropes de groselha com glicose 5% e de uma mistura de sacarose:frutose:glicose 60:5:5.

Shishoo e colaboradores (1999) determinaram a estabilidade da rifampicina em formulações na presença ou ausência de isoniazida. Nos estudos de dissolução foi observado a degradação da rifampicina na proporção de 12,4%, entretanto, quando na presença da isoniazida sobe para 21,5%. Estes resultados permitiram sugerir que a INH cataliza a degradação da rifampicina.

Alves (2007) estudou a compatibilidade fármaco-fármaco entre isoniazida e rifampicina por métodos termoanalíticos, identificando que a isoniazida interage com os polimorfos da rifampicina resultando na formação do composto 3-(isonicotinoilhidrazinometil) rifamicina, um metabólito inativo.

Devani, Shishoo e Patel (1978, 1985) estudaram a interação entre a isoniazida e açúcares redutores (lactose, galactose e maltose) e verificaram a formação de lactose isonicotina hidrazona (produtos de degradação da lactose com a isoniazida). Este produto tem sido encontrado em comprimidos de isoniazida na extensão de 0,3-14%, sendo que estes valores aumentam para 22% em países de clima quente. Dentre os açúcares estudados a galactose apresentou o maior efeito catalítico sobre a isoniazida. Os estudos confirmam a interferência na biodisponibilidade do fármaco, sendo estas hidrazonas fracamente absorvidas pelo trato gastrointestinal.

Matsui, Robertson e Lovering (1983) estudaram as propriedades mutagênicas e cancerígenas da hidrazona (produto de degradação da isoniazida) e advertem sobre os perigos da formação desta substância em matérias-primas e formas farmacêuticas como comprimidos. Segundo esses autores, comprimidos de isoniazida (100mg) armazenados durante 5 meses na presença de 60-70% UR apresentaram aproximadamente 1,5% de hidrazona.

Wu, Chin e Lach (1970) relataram a incompatibilidade entre a isoniazida e o cloral hidratado, iodo, hipocloritos, sais de ferro, agentes oxidantes e óxido de magnésio. Provas de adsorção física da isoniazida no estado sólido foram realizadas.

Singh e colaboradores (2002) investigaram a absorção da umidade na ausência e na presença de luz em especialidades farmacêuticas contendo tuberculostáticos. Maior teor de umidade foi observado para as especialidades farmacêuticas contendo isoniazida/etambutol, quando comparada com àquelas contendo apenas etambutol.

Singh, Mariappan e Bhutani (2003) realizaram estudos de estabilidade acelerada (180 dias) para fármacos tuberculostáticos – etambutol (E), isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e associações (E+H), (E+H+R) e ((E+H+R+Z) acondicionados em embalagem tipo *strip* e blister PVC. Os medicamentos acondicionados em embalagem tipo *strip* apresentaram maior estabilidade, com menor ganho de umidade que àqueles acondicionados em blister. .

Os efeitos do calor e agentes quelantes sobre a estabilidade da isoniazida, em solução, sob diferentes valores de pH, foram estudados por Lewin e Hirsch (1955). A isoniazida em solução tampão de pH 8,8 e pH 6,5 sofre decomposição de 90 e 80% respectivamente, enquanto que em pH 4,8 a decomposição é cerca de 10%. A adição de EDTA à solução pH 6,7 manteve a estabilidade do fármaco. Na presença de calor, os cátions - cobre II e manganês II – favorecem a degradação da isoniazida.

Bhutani e colaboradores (2007) submeteram a isoniazida a diferentes condições de estresse, como hidrólise, oxidação, fotólise e estresse térmico. O fármaco foi estável ao calor seco (50 e 60 °C), entretanto mostrou extensa decomposição (> 50%) quando submetido a condições de temperatura e umidade controladas por 120 dias (40°C±75%UR). Cinco produtos de degradação e mudança da coloração branca para castanho claro foi observada durante o armazenamento.

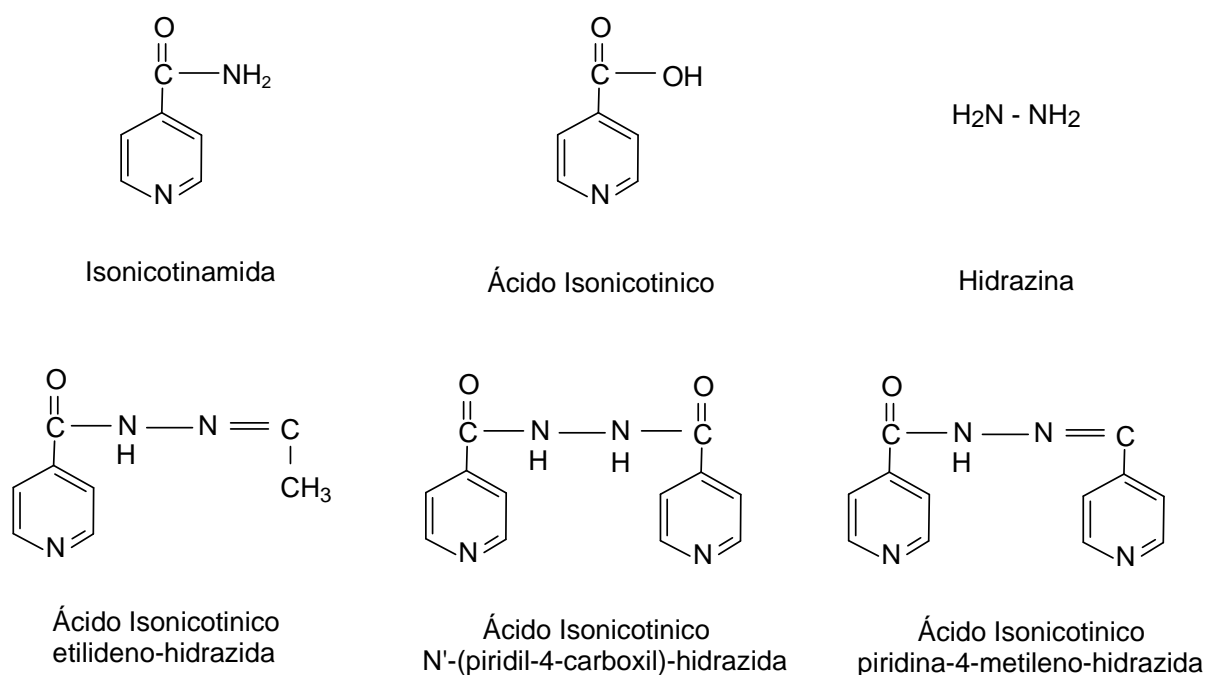


FIGURA 3- PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO DA ISONIAZIDA

FONTE: BHUTANI et al., (2007)

2.3 Planejamento de Formulações

O processo de absorção de fármacos, através do trato gastrointestinal, é muito complexo, podendo ser afetado por inúmeros fatores (CONSIGLIERI; STORPIRTIS, 2000; YU *et al.*, 1996). Dentre os fatores que podem potencialmente influenciar na extensão e velocidade de absorção do fármaco destacam-se três: fatores físico-químicos do fármaco, incluindo pKa, solubilidade, lipofilicidade, tamanho de partícula entre outros; fatores fisiológicos como pH gastrointestinal, esvaziamento gástrico e mecanismos de absorção e, fatores relacionados a forma de dosagem. Além desses fatores devem-se considerar as variações das características individuais como idade, sexo, peso corporal e fatores fisiopatológicos associados (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

O conhecimento das características físico-químicas do fármaco e sua liberação da forma farmacêutica exercem grande influência na quantidade e velocidade de absorção. Paralelamente, permite indicar os tipos de excipientes compatíveis, prever a inclusão de aditivos específicos e selecionar embalagens adequadas, os quais são decisivos para a integridade do fármaco e do produto (WELLS, 1988).

Independentemente de como são produzidos, os comprimidos convencionais para administração oral contêm normalmente algumas classes para além das substâncias ativas incluindo-se diluentes, aglutinante, desintegrante e lubrificante. Outros componentes opcionais são os corantes e, em comprimidos mastigáveis, aromas e edulcorantes. Todos os componentes da fórmula que não sejam substâncias ativas chamam-se excipientes LACHMAN, LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Historicamente excipientes têm sido considerados como aditivos inertes. Particularmente com o advento dos medicamentos de liberação controlada e fármacos "alvo", a definição tornou-se inadequada. A definição adotada pelo *International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) reflete esta mudança de conceito:

Excipientes farmacêuticos são substâncias incluídas em um sistema de liberação de fármacos para auxiliar durante o processo de manufatura e/ou proteger ou aumentar a estabilidade, biodisponibilidade e/ou aceitabilidade pelo paciente, ou aumentar a segurança e efeito terapêutico da droga durante o estoque e uso.

IPEC, 2000 (KARSA & STEPHENSON, 2000)

É verdade que, substâncias capazes de modificarem a liberação e/ou a estabilidade das substâncias ativas, e assim sua biodisponibilidade, não podem ser consideradas aditivos inertes (WELLS, 1988).

Os excipientes influenciam acentuadamente a ação terapêutica do fármaco. Diversos trabalhos são citados na literatura que relacionam a natureza do excipiente e biodisponibilidade de medicamentos (SHEKERDJISKI, 1992; EFENTAKIS *et al.*, 1997; SHESKEY & DASBACH, 1995).

A globalização da indústria farmacêutica tem intensificado a necessidade do desenvolvimento uniforme de procedimentos e especificações para os principais excipientes usados no desenvolvimento de formas farmacêuticas. Isto está sendo proposto pela *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)*, a qual reúne as três principais farmacopéias: Farmacopéia Americana, a Farmacopéia Japonesa e a Farmacopéia Européia. Um dos principais pontos de discussão sobre excipientes é que alguns excipientes podem diferir dependendo da fonte de obtenção. Em geral, os critérios para uso de um excipiente em um produto são: o excipiente deve ter aprovação pelas especificações do país segundo a farmacopéia vigente, deve ser seguro para uso humano e deve estar de acordo com as leis ambientais. Todas as formas farmacêuticas são combinação de fármacos e excipientes, entretanto os critérios de aceitação dos países são diferentes. A harmonização visa remover diferenças entre países sobre esses critérios objetivando produtos eficientes e de custo razoável (KARSA & STEPHENSON, 2000).

Os diluentes são materiais concebidos para perfazer a quantidade necessária de um comprimido quando a dosagem do fármaco é insuficiente para produzir essa quantidade. A escolha do diluente é fundamental para a estabilidade dos fármacos (LACHMAN, LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A lactose é o diluente mais empregado na indústria farmacêutica, visto que, além do baixo custo e das suas propriedades redutoras, tem poder aglutinante

originando comprimidos de bom aspecto. Entretanto, é incompatível com compostos contendo grupos amina primária e secundária (BOTHA & LÖTTER, 1990). A lactose “spray-dried” constitui um, entre vários, tipos de lactose disponíveis para compressão direta (LACHMAN, LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O amido, que pode ser obtido de milho, do trigo ou batata, apresenta o inconveniente de reter elevado grau de umidade (entre 11 a 14%). Atualmente existem vários amidos comercializados para compressão direta, como o Sta-Rx® 1500, com propriedades diluente, aglutinante e/ou desintegrante, entretanto de elevado custo (LACHMAN, LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A celulose microcristalina, freqüentemente conhecida pelo seu nome comercial Avicel®, é um diluente de compressão direta, com propriedades únicas no que respeita à produção de comprimidos coesos atuando também como aglutinante (PLAIZIER-VERCAMMEN *et al.*, 1991) e desintegrante (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 1991). Existem duas qualidades: PH 101 (pó) e PH 102 (grânulos), com excelentes propriedades de compressão.

Os aglutinantes são adicionados na forma de pó ou em solução, durante a granulação por via úmida ou para facilitar a produção de comprimidos coesos por compressão direta. Um bom aglutinante deve não somente ter boas propriedades ligantes, mas também ser de fácil manuseio para produção em escala. Os aglutinantes tradicionais, como açúcares ou biopolímeros naturais tem sido substituídos por polímeros sintéticos, os quais oferecem melhor qualidade farmacotécnica e microbiológica. Os mais comuns usados na indústria farmacêutica são Povidona (polivinilpirrolidona, Povidone®) e aqueles baseados na celulose (metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etc.) (KARSA & STEPHENSON, 2000).

Os desintegrantes são adicionados à maioria das formulações para facilitar a ruptura ou a desintegração do comprimidos quando este entra em contato com a água. O amido (USP) e derivados são os desintegrantes mais comuns e mais baratos. O amido é usado normalmente em concentrações da ordem de 5 a 20% do peso do comprimido. Os amidos modificados, tais como Primogel®, Explotab® e Explosol®, carboximetilamidos, pouco substituídos, são usados em menores concentrações (1 a 8%). Alguns amidos pré-gelatinizados também são usados como desintegrantes normalmente em concentrações da ordem dos 5%. Os derivados

reticulados da polivinilpirrolidona, como o Kollidon®, são exemplos de desintegrantes obtido por derivação da molécula original de PVP por reticulação, sendo eficaz em baixas concentrações.

Os lubrificantes, antiaderentes e deslizantes são três classes de materiais normalmente apresentadas em paralelo, pois apresentam funções que se sobrepõem. Os lubrificantes são usados durante a ejeção dos comprimidos para reduzir a fricção entre os lados dos comprimidos e as paredes da matriz. Os antiaderentes têm a finalidade de diminuir a adesão dos grânulos ou partículas do pó às faces dos punções ou à parede da matriz, enquanto que, os deslizantes, são usados para promover o escoamento dos granulados ou de pós por redução da fricção entre as partículas. Os lubrificantes mais usados têm sido o ácido esteárico e vários de seus sais, particularmente os estearatos de cálcio e magnésio; seguidos pelo talco. Os polietilenoglicóis de alto peso molecular e surfactantes, como lauril sulfato de sódio, têm sido usados como lubrificantes solúveis (PESONEM *et al.*, 1995). A maioria dos materiais lubrificantes, com exceção os solúveis em água, apresentam-se como antiaderentes. O talco, o estearato de magnésio e o amido e os seus derivados apresentam propriedades antiaderentes. Materiais usados como deslizantes ou promotores do escoamento são o talco em concentrações de 5%, o amido de milho, entre 5 a 10%, o dióxido de silício coloidal (Cab-O-Sil®, Aerosil®) em concentrações da ordem dos 0,25 a 3% (LACHMAN, LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A maioria dos comprimidos contendo fármacos que exerçam a sua ação localmente no trato gastrointestinal, conhecido como comprimidos de liberação imediata ou convencional constituem comprimidos não revestidos, entretanto, o revestimento em formas farmacêuticas sólidas contendo fármacos de baixa estabilidade físico-química é comum para prevenir a degradação do fármaco (LACHMAN, LIEBERMAN; KANIG, 2001). Esses materiais geralmente são polímeros com características e propriedades especiais como a capacidade de formação de filmes protetores isolando o núcleo revestido reduzindo as possíveis reações de hidrólise, oxidação e fotólise. Copolímero de metilmetacrilato, etilacrilato, metacrilato de amônio, etilcelulose, constituem alguns de materiais empregados para revestimento de formas farmacêuticas sólidas com esta finalidade (PEZZINI, SILVA e FERRAZ, 2007).

2.4 Estudos de Compatibilidade entre Fármacos e Excipientes

Nos estudos de pré-formulação, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é de grande importância no ramo farmacêutico, pois o sucesso de uma formulação estável e eficaz depende da forma criteriosa da seleção dos excipientes utilizados na formulação onde melhorias na taxa de dissolução, estabilidade, atividade terapêutica e aumento da biodisponibilidade são benefícios desejados devido ao progresso contínuo de obter formulações cada vez melhores, com elevada qualidade pelas indústrias farmacêuticas (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007).

As técnicas termoanalíticas têm sido utilizadas para produtos farmacêuticos em estudos de pré-formulações, sendo possível extrair informações sobre potenciais de incompatibilidades físicas ou químicas entre um ingrediente ativo e os chamados "inertes" excipientes (MURA *et al.*, 1998; VENKATARAM; KHOHLOKWAVE; WALLIS, 1995; LOTTER; MALAN;VILLIERS,1997). Dentre estas técnicas, calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e termomicroscopia (HSM) têm sido amplamente exploradas como um meio de prever compatibilidade fármaco-excipiente, já que constituem métodos simples, rápidos, sensíveis, que necessitam de pequena quantidade de amostra, fator este desejável pelas indústrias farmacêuticas (GIRON,1990; WESOLOWSKI, 1992).

2.4.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Calorimetria exploratória diferencial (DSC) é um método rápido para obter informações confiáveis sobre a compatibilidade entre os componentes da formulação química por meio das variações nos picos de temperaturas endotérmicos e/ou exotérmicos ou valores relevantes nos valores de entalpia, onde o fármaco e os sistemas binários (fármaco-excipiente) são aquecidos e os seus eventos térmicos são monitorados em função do tempo ou a temperatura, enquanto a temperatura é programado em uma atmosfera especificada. Conseqüentemente, a temperatura e a energia associada com os eventos, como a fusão, oxidação e reações de redução, transição vítrea, ebulição, sublimação, decomposição, cristalização podem ser avaliados (WENDLANDT, 1985;GIRON, 1990).

Uma das aplicações da calorimetria exploratória diferencial (DSC) é a determinação da pureza de amostras a partir da equação de Van't Hoff

$$T_S = T_0 - \frac{R T_0^2 X}{\Delta H_f} \frac{1}{F}$$

onde, T_S é a temperatura da substância, T_0 temperatura de fusão da substância pura, R é a constante dos gases, X é a fração molar de impurezas, ΔH_f é o variação do valor de fusão e F é a fração molar da amostra fundida a temperatura T_S .

Apesar das inúmeros vantagens, a DSC apresenta limitações. A extrapolação dos resultados, obtidos em altas temperaturas, não reproduzem a real situação do fármaco na formulação. Assim, a interpretação dos dados obtidos por DSC deve ser criteriosa e técnicas complementares, tais como espectroscopia no infravermelho, microscopia ou difração de raios X podem ser úteis para evitar conclusões enganosas (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007).

Gordon e colaboradores (1984) estudaram a incompatibilidade entre ibuprofeno e ácido esteárico, álcool estearílico, estearato de cálcio e estearato de magnésio, usando calorimetria de varredura diferencial. A formação de compostos eutéticos foi sugerida e diagramas de fase foram construídos para evidenciar a formação desses compostos.

A incompatibilidade entre atenolol e lactose ou ácido esteárico foi observada por Botha & Lötta (1990), usando calorimetria de varredura diferencial (DSC).

Venkataram e colaboradores (1995), usando calorimetria de varredura diferencial, estudaram a estabilidade da indometacina com excipientes e observaram a compatibilidade deste fármaco com lactose mostrando que a incompatibilidade da lactose com aminas, provavelmente ocorra apenas para amina primária e secundária, não se observando para amina terciária.

A compatibilidade da indometacina com outros excipientes também foi estudada. Avicel[®], Carbopol[®], Methocel[®], Opadry[®], amido e sucrose apresentaram transições características mostrando-se compatíveis com indometacina, entretanto, alargamento e mudança do pico de fusão da indometacina foi observado para mistura binária indometacina e estearato de magnésio ou ácido esteárico. Os autores sugeriram a formação de composto eutético *in-situ* (MARINI *et al.*, 2003).

DSC foi empregada para avaliar a interação entre rifampicina e amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, lactose, manitol, polietilenoglicol 6000, Eudragil L 100 e Lutrol F 68. Nenhuma interação foi observada entre os excipientes e o fármaco (ALVES, 2007).

Lira e colaboradores (2007) estudaram a compatibilidade do lapachol com os excipientes farmacêuticos - metilparabeno, álcool cetosteárico, álcool cetosteárico etoxilado, propilparabeno, etanol, glicerina, óleo mineral, EDTA, carbopol ultrex®, trietanolamina, oleato de isodecila e monoestearato de glicerila – usando DSC. Os estudos mostraram incompatibilidade entre o álcool cetosteárico e lapachol.

Stulzer e Tagliari (2006) investigaram as possíveis incompatibilidades entre fluoxetina e excipientes farmacêuticos - celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, carboximetilcelulose e manitol - usando calorimetria exploratória diferencial (DSC) e identificaram uma possível incompatibilidade entre a fluoxetina e manitol.

Fathy, Hassan e Mohamed (2002) estudaram a compatibilidade entre cloridrato de ciprofloxacina e alguns excipientes farmacêuticos - Fosfato de cálcio dibásico dihidratado, estearato de magnésio, lactose, sorbitol, manitol, croscarmelose, carboximetil amido de sódio, celulose microcristalina - utilizando calorimetria diferencial de varredura (DSC). Os resultados permitiram sugerir a presença de incompatibilidade entre o cloridrato de ciprofloxacina e sorbitol, manitol, croscarmelose, carboximetil amido de sódio e celulose microcristalina.

Mura e colaboradores (1998) estudaram a compatibilidade entre picotamida e vários excipientes farmacêuticos usando calorimetria de varredura diferencial e, microscopia eletrônica (SEM) e microscopia com aquecimento (HSM) como técnicas complementares. O efeito do envelhecimento em condições de estabilidade acelerada também foi considerado. Análises de DSC mostraram alteração do termograma do fármaco nas misturas com ácido palmítico, ácido esteárico, álcool estearílico, polietilenoglicol (PEG) 20.000 e sorbitol, mas estudos usando microscopia com estágio de aquecimento (HSM) e microscopia eletrônica de varredura (SEM) mostraram que o comportamento térmico observado em DSC foi, principalmente, devido à dissolução da droga no excipiente fundido, descartando a suposição de incompatibilidade fármaco e excipiente.

A compatibilidade entre aspirina e ranitidina foi estudada por Wang, Cui, Yonezawa e Sunada (2003) através de análise térmica – DSC. Os resultados sugeriram interação entre os fármacos.

Vermal, Garg (2004) utilizaram a calorimetria exploratória diferencial para avaliar a compatibilidade de mononitrato de isossorbida (MNI) com excipientes utilizados no desenvolvimento de formulações, a análise sugeriu incompatibilidade entre MNI e acetato de celulose.

A compatibilidade entre captopril e excipientes foi descrita por Bazzo e Silva (2005) usando calorimetria de varredura diferencial (DSC). Os resultados sugeriram interação entre captopril e estearato de magnésio.

Haywood e colaboradores (2005) avaliaram a estabilidade das formulações de isoniazida com lactose. A incompatibilidade foi confirmada por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e por cromatografia líquida de alta eficiência, Os estudos indicaram que a lactose é responsável pela degradação da isoniazida.

2.4.2 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria (TG) avalia a mudança de massa na amostra em função da temperatura (T) (aquecimento/resfriamento) ou tempo (t), usando uma termobalança. Por aumento da temperatura (ou tempo) observa-se um decréscimo da massa da amostra, que é registrada (FIGURA 4).

O sinal de saída na termogravimetria (TG) pode ser programado para registrar uma curva derivada (DTA). As vantagens da termogravimetria derivada são: melhor distinção da sobreposição de etapas; determinação da temperatura na qual a mudança de taxa de massa é máxima; a área sobre a curva DTG é proporcional a mudança de massa (BROWN, 1988).

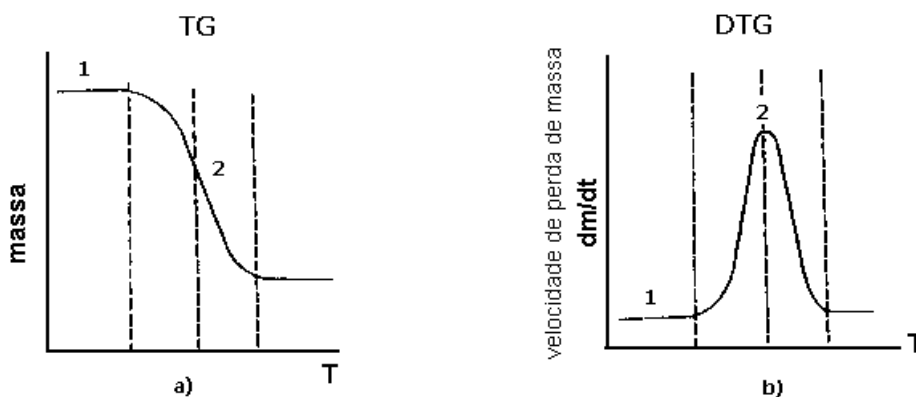


FIGURA 4- CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS: (A) CURVA TERMOGRAVIMÉTRICA TÍPICA. 1 – MASSA CONSTANTE; 2- CURVA DE PERDA DE MASSA; (B) CURVA TERMOGRAVIMÉTRICA DERIVADA, TÍPICA. 1 – $DM/DT = 0$ (PLATÔ); 2 – $DM/DT =$ PICO MÁXIMO

FONTE: BROWN, 1988

A termogravimetria tem aplicação limitada sendo, normalmente, empregada em estudos de dessorção, decomposição e oxidação. A termogravimetria derivada tem sido largamente aplicada no estudo da cinética de reação de sólidos sobre condições isotérmicas. Tais estudos requerem controle cuidadoso da atmosfera ao redor e deve ocorrer sob pressão reduzida. Mudanças de massa da ordem de 10^{-12} g podem ser observadas (BROWN, 1988).

A comparação dos registros dos resultados da TG e do DSC, obtida em condições idênticas, pode ajudar na interpretação dos processos térmicos (BROWN, 1988).

Ribeiro e colaboradores (1996) estudaram o comportamento térmico de alguns analgésicos usando termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG) e calorimetria de varredura diferencial.

Araújo (2003) estudou a compatibilidade fármaco-excipiente entre zidovudina e amido, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, lactose, aerosil e PEG 6000, através das técnicas termoanalíticas - TG e DSC. As misturas binárias com estes excipientes evidenciaram o pico característico do fármaco, exceto para o PEG 6000 sugerindo possíveis interações.

Outras técnicas, como espectroscopia na região do infravermelho, difração de raios X de pó, microscopia eletrônica de varredura (MEV) são comumente

empregadas para complementar os dados obtidos por técnicas termoanalíticas (BUYUKTINKIN; BUYUKTINKIN; RYTTING, 1996).

2.4.3 Espectroscopia na região do infravermelho

A espectrometria de absorção na região do infravermelho tem sido amplamente utilizada na identificação de substâncias. O espectro de infravermelho é característico da molécula como um todo, no entanto, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, o que possibilita ao profissional elucidar a estrutura da molécula (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

A região espectral que corresponde ao infravermelho compreende a radiação com números de onda no intervalo de aproximadamente 15000 a 10 cm^{-1} . Do ponto de vista da aplicação como dos instrumentos empregados, o espectro infravermelho é dividido em infravermelho próximo (NIR) com número de onda entre 15000 a 4000 cm^{-1} , médio (MID) entre 4000 a 400 cm^{-1} , e distante (FAR) entre 400 a 10 cm^{-1} (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Para as regiões do infravermelho, em geral, é possível realizar medidas de amostras em todos os estados e formas, como, gases, líquidos, sólidos, sistemas binários e terciários (COATES, 1999).

As principais aplicações do infravermelho encontram-se na análise quantitativa de materiais industriais e agrícolas e no controle de processos, destacando as aplicações farmacêuticas, além de constituir uma ferramenta valiosa para a identificação de grupos funcionais. O infravermelho médio é a região do espectro onde se encontra o maior número de aplicações para a análise qualitativa de compostos orgânicos. Vários grupos funcionais absorvem na região do infravermelho próximo (NIR) entretanto apresentam absorções menos intensas quando comparadas as absorções no MID. Já a região do infravermelho distante (FAR) tem uso limitado devido às limitações instrumentais, pois são poucas as fontes para este tipo de radiação (BURNS; CIURCZAK, 2001).

A espectroscopia na região do infravermelho é utilizada para pesquisa na área farmacêutica para a identificação de fármacos, análise de pureza de amostras, investigação estrutural, cristalinidade, interações entre fármacos e excipientes, entre outras aplicações (KALINKOVA, 1999). Wargo e Drenner (1996) sugerem o

emprego da espectroscopia na resolução de problemas de cristalinidade, identidade, qualidade de matérias primas, detecção da degradação de fármacos, determinação de homogeneidade, validação de misturas de pós, análise de produtos parenterais, polimorfismos e interação fármaco-excipiente.

O baixo custo dos equipamentos, a simplicidade e rapidez para aquisição dos espectros tornam esta técnica de importância incontestável (KALINKOVA, 1999).

A combinação da espectroscopia na região do infravermelho e a difração de raios X são utilizadas com grande êxito para comprovar as interações entre fármacos, excipientes e sistemas binários fármaco-excipientes (GUYOT *et al.*, 1995, VANDELI *et al.*, 1995, BUYUKTINKIN; BUYUKTINKIN; RYTTING, 1996).

Normalmente a espectroscopia na região do infravermelho antecede a técnica de difração de raios X. As alterações observadas nos espectros de infravermelho como o surgimento de novas bandas, ampliação ou alterações na intensidade ou posição das bandas, observadas em relação ao espectro original devem ser associadas com as alterações nos difratogramas obtidos em condições semelhantes (KALINKOVA, 1999).

2.4.4 Difração de raios X

Os raios X são radiações eletromagnéticas de mesma natureza que a luz visível, porém, situados entre os raios gama e raios ultravioleta no espectro eletromagnético, abrangendo a faixa de comprimento de onda entre $0,1\text{\AA}$ a cerca de 700\AA . (CASTRO, 2007). Quando emitidos por tubos de raios X ou por uma fonte radioativa, os raios X excitam os elementos constituintes, os quais, por sua vez, emitem linhas espectrais com energias características do elemento e cujas intensidades estão relacionadas com a concentração do elemento na amostra (BOUMANS; KLOCKENKÄMPER, 1989).

A técnica de difratometria do pó foi primeiramente citada por Hull em 1919, entretanto, apenas em 1938 tornou-se rotineira para a identificação dos materiais policristalinos (CASTRO, 2007).

A principal aplicação da difração de raios X refere-se à identificação de compostos cristalinos. Os planos de difração e suas respectivas distâncias interplanares, bem como as densidades de átomos (elétrons) ao longo de cada

plano cristalino, são características específicas e únicas de cada substância cristalina, da mesma forma que o padrão difratométrico por ela gerado (equivalente a uma impressão digital).

Os ângulos de difração característicos e as intensidades dos picos são os resultados diretos das diferentes estruturas cristalinas. Os padrões de difração que apresentam posição e intensidades de picos bem definidos são importantes não somente para a sua identificação, mas também, para determinação da estrutura cristalina da amostra (CASTRO, 2007).

Para a identificação das fases cristalinas o espectro de difração de raio X - o difratograma - é comparado com o padrão de difração do respectivo material em relação à presença de três linhas de difração de maior intensidade, permitindo uma melhor identificação da composição e estrutura cristalina apresentadas por este material (CASTRO, 2007).

Um banco de dados contendo informações cristalográficas e algumas propriedades de compostos cristalinos é mantido e continuamente atualizado pelo ICDD (International Center for Diffraction Data), com sede nos EUA. Atualmente são disponíveis informações referentes a mais de 70000 compostos cristalinos (PHADNIS, 1997).

O método de difração de pó consiste em um método simples e direto que permite a identificação do fármaco, sem tratamento prévio, além disso, fornece informações de polimorfos, estado de solvatação e grau de cristalinidade (PHADNIS, 1997).

As vantagens da difratometria de raios X na caracterização de sólidos policristalinos são a capacidade de caracterização de substâncias e indicar o estado de combinação química dos elementos presentes no material, aliado as propriedades não-destrutivas, rápida e de baixo custo (ARMELIN *et al.*, 1992; CASTRO, 2007).

2.4.5 Calibração Multivariada - Análises de Componentes Principais (PCA)

Um dos principais objetivos da calibração multivariada consiste em explorar toda a informação fornecida pela técnica instrumental utilizada, condição que

favorece a previsão de uma resposta de interesse com discrepância mínima, mesmo em condições de severa interferência inter-espécies (CORDEIRO, 2006).

Métodos de calibração multivariada têm sido cada vez mais utilizados em química analítica, principalmente quando os componentes presentes numa mistura necessitam ser determinados, mas a informação analítica disponível não apresenta seletividade (SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004). Isto é, quando em uma mistura não é possível identificar os componentes individuais, a partir da resposta instrumental.

O procedimento geral da análise química é composto de duas etapas fundamentais. Na primeira, alguns tratamentos químicos e/ou físicos são utilizados com o objetivo de transformar a amostra, levando-a a um estado físico compatível com a técnica analítica disponível. Na segunda, modelos de calibração são desenvolvidos, obtendo-se uma função de regressão que permite prever uma quantidade química desejada, a partir de um parâmetro físico medido (FERREIRA *et al.*, 1999).

Normalmente, os modelos de calibração são desenvolvidos utilizando-se aproximações univariadas. No caso particular da espectroscopia UV-Vis, por exemplo, o sinal processado costuma corresponder à absorbância registrada no comprimento de onda de absorção máxima. Obviamente que, além de representar uma sub-utilização da informação fornecida pelo sistema instrumental, a utilização de apenas este parâmetro dificulta (e as vezes inviabiliza completamente) a determinação de amostras em que os componentes apresentam severa interferência espectral (FERREIRA *et al.*, 1999).

A base da calibração multivariada é estabelecer uma relação entre duas matrizes (ou blocos) de dados químicos, quando houver uma dependência entre as propriedades que descrevem cada uma delas (FERREIRA *et al.*, 1999).

A calibração multivariada consiste basicamente de duas fases (FERREIRA *et al.*, 1999): a calibração e a previsão. Na fase de calibração, “n” espectros para um conjunto de amostras com composição conhecida são obtidos em “p” valores de energia (ou comprimento de onda) diferentes, formando uma matriz **X**, com “n” linhas e “p” colunas. Também uma matriz **Y** com os valores de concentração pode ser

formada contendo “n” linhas, correspondendo às diferentes amostras, e “q” colunas, indicando o número de diferentes metais presentes nas amostras.

O próximo passo é desenvolver um modelo matemático apropriado (determinando-se um vetor dos coeficientes de regressão – **b**) que melhor possa reproduzir **Ycal** a partir dos dados da matriz **Xcal** (Eq. 01). Esse modelo é utilizado na fase de previsão (com um conjunto teste) para estimar as concentrações (**Yprev**) dos constituintes de novas amostras, a partir de seus espectros (**Xteste**) (Eq. 02). Como estas metodologias trabalham com matrizes de dados, o processo de isolar o fator **Y** da Eq. 01 para a obtenção da Eq.02, implica a utilização da matriz transposta de **X**, ou seja, **(Xteste)^t** (FERREIRA *et al.*, 1999).

$$\mathbf{Xcal} = \mathbf{b} * \mathbf{Ycal} \quad \text{Eq.01}$$

$$\mathbf{Yteste} = (\mathbf{Xteste})^t * \mathbf{b} \quad \text{Eq.02}$$

Os dados para a calibração multivariada podem ser organizados conforme mostrado na Figura 5. Os valores de absorvância (ou transmitância) dos espectros, a cada valor de energia (ou comprimento de onda), são as variáveis independentes, e as concentrações das espécies e interesse nas amostras, as variáveis dependentes.

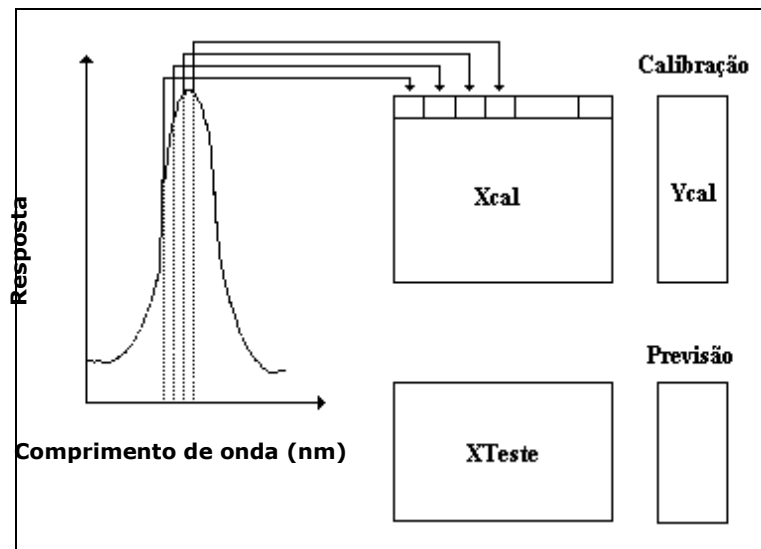


FIGURA 5- ORGANIZAÇÃO DOS DADOS PARA CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA.

FONTE: FERREIRA *et al.*, 1999

A análise por componentes principais (PCA) é um dos métodos mais empregados na análise de informações, sendo principalmente utilizada pela sua capacidade de compressão dos dados em função da existência de correlação entre diversas variáveis medidas. Quando aplicamos um algoritmo de PCA num conjunto de variáveis, como por exemplo, espectros no infravermelho, o conjunto original destas variáveis é substituído por um novo conjunto de variáveis denominado de Componentes Principais (CPs). A principal característica deste novo conjunto é a ortogonalidade, porém o mesmo é facilmente reconstruído a partir da combinação linear das variáveis originais (espectros). Como vantagem, o novo conjunto de variáveis (CPs), geralmente concentra a maior parte da informação (variância) em poucas variáveis, diminuindo assim a dimensionalidade dos dados, sem perda significativa da informação química. A maioria dos aplicativos disponíveis utilizam a técnica de decomposição do valor singular para obter as CPs, sendo neste caso a primeira componente principal (CP1) definida na direção (eixo) de maior variância do conjunto de variáveis originais. De forma decrescente em termos de variação são definidas as demais componentes principais, porém estas serão sempre ortogonais a CP1 e entre si. Por exemplo, um sistema que seja reduzido a 3 CPs (CP1, CP2 e CP3) se assemelha ao sistema cartesiano de coordenadas, em que todos os eixos são linearmente independentes, isto é, ortogonais entre si (SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004).

A primeira componente principal é a melhor combinação linear das variáveis originais, sendo melhor no sentido de proporcionar uma boa interpretação do conjunto de dados (variança). A segunda componente principal é fator complementar que permite explicar a variância não explicada pela componente anterior - conceito de ortogonalidade (FERREIRA *et al.*, 1999).

Em geral podem ser calculadas tantas componentes principais quanto o número de variáveis originais, o objetivo, no entanto é selecionar um pequeno número delas com capacidade de explicar toda a variação dos dados. Um número ótimo de componentes principais é determinado independentemente para cada classe e o modelo final é obtido através da definição da fronteira entre cada PCA modelado. Na projeção dos dados no conjunto de componentes principais, temos os scores, sendo este um parâmetro útil para estudar a inter-relação entre amostras (scores similares = amostras similares), já os loadings fornece o peso com que cada variável original contribuiu para a elaboração das novas componentes principais,

onde loadings elevados possui importância da variável original (SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004).

Cordeiro (2006), relata que a calibração multivariada tem sido utilizada com sucesso no estabelecimento de metodologias analíticas fundamentadas em espectroscopia UV-Vis e no infravermelho, a autora ressalta que aproximações multivariadas permitem explorar toda a informação fornecida por estas técnicas instrumentais, o que favorece o desenvolvimento de modelos de calibração confiáveis, mesmo em situações de sobreposição espectral ou complexidade de sinal, contribuindo desta forma para o controle de qualidade de medicamentos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo do trabalho foi estudar a compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos usando técnicas termoanalíticas, espectroscopia de infravermelho e outras técnicas complementares, para direcionar o desenvolvimento de formas farmacêuticas contendo isoniazida com eficácia e qualidade asseguradas.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as propriedades físicas da isoniazida empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG/DTG), espectroscopia de infravermelho (FTIR-MID), difração de raios X e microscopia eletrônica de varredura para melhor compreensão das alterações de sua estabilidade;
- Estudar o comportamento térmico dos excipientes farmacêuticos e misturas binárias – isoniazida/excipiente - usando calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG/DTG), estudar o espectro de infravermelho (FTIR-MID) dos excipientes farmacêuticos e misturas binárias - isoniazida/excipiente, e analisar a cristalinidade dos excipientes farmacêuticos e misturas binárias - isoniazida:excipiente - empregando difração de raios X de pó (PDRX) visando verificar alterações na estabilidade da isoniazida;
- Verificar a estabilidade de comprimidos de isoniazida obtidos do Ministério da Saúde, empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG/DTG), espectroscopia de infravermelho (FTIR-MID) e difração de raios X;
- Verificar a potencialidade da técnica de análise de componentes principais (PCA) na análise dos espectros de infravermelho da isoniazida, comprimidos de isoniazida e misturas binárias excipiente/isoniazida, para a identificação da natureza dos excipientes presentes em comprimidos de isoniazida obtidos do Ministério da Saúde.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material e equipamentos

4.1.1 Material

A isoniazida - substância química de referência - foi gentilmente cedida pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/FIOCRUZ).

Comprimidos contendo 100 mg de isoniazida (lote nº 06020077, validade 02/2009) foram gentilmente cedidos pelo Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR).

Lactose (NZMP Limited), amido de milho (Colorcon do Brasil Ltda), estearato de magnésio (Valdequímica Produtos Químicos Ltda.), hidroxipropilmetilcelulose (Dow Chemical Co.), copolímero de metacrilato/metilmetacrilato 1:1, Eudragit L 100[®] (Rohm GmbH & Co.), dióxido de silício (Galena Química e Farmacêutica Ltda.), croscarmelose sódica (BASF S.A.), glicolato de amido sódico, metabissulfito de sódio, celulose microcristalina e talco farmacêutico (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.), polivinilpirrolidona (International Specialty Products, Inc (ISP), foram obtidos de fornecedores qualificados, estando estes em conformidade com as agências regulatórias.

4.1.2 Equipamentos

As curvas DSC e TG/DTG foram realizadas em sistema de calorimetria exploratória diferencial Shimadzu[®] DSC-60 e sistema de Análise Térmica Diferencial/Termogravimétrica Shimadzu[®] DTG-60. Os difratogramas foram obtidos em difratômetro de raios X Shimadzu[®] modelo XD-6000; os espectros de absorção na região do infravermelho médio (MID) foram realizados em espectromêtro eletrônico Shimadzu[®] FTIR-8400; as fotomicrografias foram obtidas empregando microscópio eletrônico de varredura JEOL[®] mod. JSM-6360 LV.

4.2 Métodos

A isoniazida – substância química de referência – foi caracterizada empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difração de raios X, espectroscopia na região do infravermelho médio (MID) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Amostras de comprimidos contendo 100 mg de isoniazida, dos excipientes - lactose, amido de milho, talco, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, polímero acrílico (Eudragit L 100[®]), glicolato de amido sódico, metabissulfito de sódio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona – e das misturas-físicas - fármaco:excipiente - na proporção de 1:1 (p/p) foram analisadas empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difração de raios X e espectroscopia na região do infravermelho médio (MID).

As misturas binárias INH:excipiente na razão 1:1 (p/p) foram preparadas manualmente por malaxagem utilizando gral e pistilo por 15 minutos. Esta proporção foi escolhida para maximizar a probabilidade de interação entre os materiais.

4.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para obtenção das curvas DSC, amostras com massa de aproximadamente ~3 mg foram cuidadosamente pesadas e transferidas para um cadinho de alumínio, o qual foi posteriormente selado. Os ensaios foram realizados em sistema de calorimetria exploratória diferencial Shimadzu modelo DSC-60 sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, no intervalo de temperatura de 40 a 240°C. A célula de DSC foi previamente calibrada com índio metálico (pureza de 99,99; T_{fusão} = 156,4°C; ΔH_{fusão} = 28,7 J g⁻¹).

As curvas obtidas receberam tratamento utilizando o *software* TA-60WS[®] visando caracterizar os eventos térmicos característicos das amostras.

4.2.2 Análise Termogravimétrica (TG)

Para obtenção das curvas TG, amostras com massa entre 0,5 e 5 mg foram pesadas cuidadosamente e transferidas para o cadinho de alumina. Os ensaios foram

realizados em sistema de Análise Térmica Diferencial/Termogravimétrica Shimadzu DTG-60 sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, no intervalo de temperatura de 40 a 600°C . A calibração do sistema de Análise Térmica Diferencial/Termogravimétrica foi realizada usando padrão de oxalato de cálcio monoidratado (ASTM 1582-93).

As curvas obtidas foram tratadas empregando *software* TA-60WS[®], visando verificar decomposição térmica das amostras.

4.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho médio (FTIR-MID)

A espectrometria na região do infravermelho médio (FTIR) foi empregada como técnica complementar para confirmar as interações entre o fármaco – isoniazida – e os excipientes farmacêuticos.

Pastilhas com peso aproximado de 200 mg, contendo 0,5% de amostra, foram preparadas empregando brometo de potássio (KBr) como substância inerte. Os espectros de absorção na região do infravermelho médio foram obtidos em espectrômetro eletrônico FTIR Shimadzu[®] mod. 8400, com resolução de 4 cm^{-1} na região compreendida entre 4000 a 400 cm^{-1} . Os dados foram tratados com o *software* HYPER IR 1.57.

As pastilhas foram estocadas em dessecador a temperatura ambiente por 3 meses e após este período reavaliadas. Os espectros obtidos foram normalizados e submetidos à análise diferencial usando *software* GRAWS 386.

Na análise diferencial, o espectro diferencial é obtido a partir do espectro da mistura binária 1:1 (p/p) fármaco/excipiente subtraído do espectro do excipiente; e em seguida, o espectro resultante é subtraído do espectro do fármaco. Na presença de interação, ocorre uma modificação na densidade eletrônica, provocando deslocamento das bandas de absorção no infravermelho. Dessa forma elas não são totalmente subtraídas, sendo observadas no espectro diferencial. Se, ao contrário, nenhuma interação ocorre, as bandas presentes no espectro da mistura e nos espectros das substâncias puras são equivalentes e totalmente subtraídas, e o espectro diferencial não apresenta interferências ou bandas significativas.

Este procedimento permite detectar, com grande sensibilidade e eficiência, a presença de interações entre as espécies.

4.2.4 Difração de raios X de pó (PDRX)

Os difratogramas de raios X de pó foram obtidos em um difratômetro Shimadzu® mod. XD-6000, operando a 40 KV e 40 mA, com velocidade de varredura de $2^{\circ}.\text{min}^{-1}$ (em 2 theta), usando silício (Si) policristalino como padrão.

4.2.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia do fármaco – isoniazida - foi analisada usando microscópio eletrônico de varredura JEOL mod. JSM-6300 LV. As amostras foram fixadas em um suporte metálico – *stub* - com auxílio de uma fita dupla-face de cobre e submetidas à metalização com ouro sob vácuo, a fim de torná-las eletricamente condutivas. A visualização foi realizada em aumentos de 300 a 1000 vezes, com uma voltagem de excitação de 10 a 15 kV.

4.2.6 Análise de Componentes Principais (PCA)

Na análise de componentes principais (PCA) os dados espectrais do infravermelho obtidos para a isoniazida – substância química de referência -, comprimidos contendo 100 mg de isoniazida e misturas binárias excipiente/INH na proporção 1:1 (p/p) foram tratados empregando *software* Matlab 6.5.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação das propriedades da Isoniazida empregando métodos instrumentais

A aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização de fármacos, aliada a outras técnicas, vem se tornando importante instrumento nos estudos de pré-formulação e controle de qualidade da indústria farmacêutica. Entre essas técnicas destacam-se a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a análise termogravimétrica (TGA) por fornecerem diversas informações, tal com determinação da pureza de amostras, fusão, dessolvatação, recristalizações, transições no estado sólido, compatibilidade, transições polimórficas, cinética de decomposição e presença de componentes voláteis (FORD; TIMMINS, 1989).

A estabilidade térmica da isoniazida (INH) foi estudada usando calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG/DTG). Espectroscopia de infravermelho (FTIR-MID), difração de raios X de pó (PDRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram empregadas como técnicas complementares para caracterização da molécula e informações acerca da organização molecular do fármaco.

5.1.1 Avaliação do comportamento térmico da isoniazida

O grau de pureza da isoniazida (INH) foi calculado a partir da equação da Van't Hoff, empregando calorimetria exploratória diferencial (FIGURA 6).

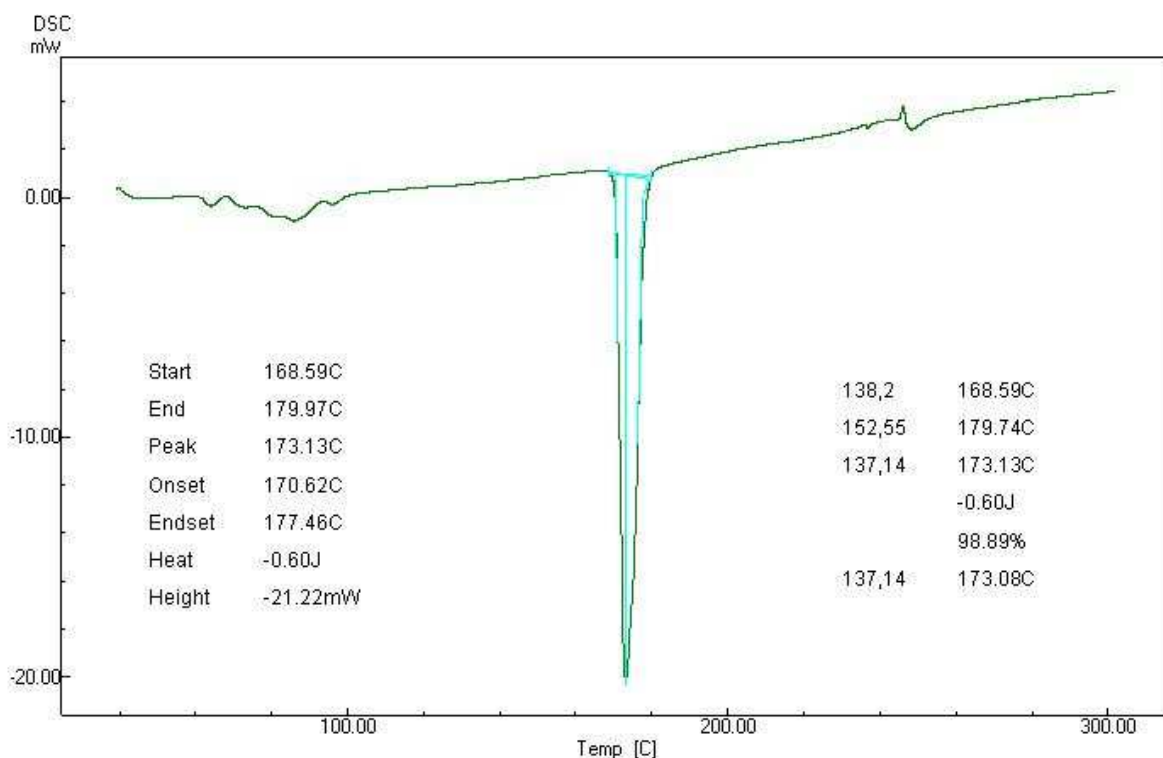


FIGURA 6- CURVA DSC DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA - OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C MIN}^{-1}$

A curva DSC da INH mostrou um evento endotérmico entre 50 a 80°C , referente à desidratação do material, seguido de evento térmico de fusão em $173,13^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 194,90 \text{ J.g}^{-1}$), em conformidade com a faixa de fusão descrita para a isoniazida na literatura (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008). O grau de pureza da INH foi de 98,89%, e de acordo com os parâmetros aceitáveis segundo a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008).

A FIGURA 7 apresenta as curvas TG/DTG, DTA e DSC da INH obtidas em atmosfera inerte de nitrogênio (100 mL.min^{-1}) e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C.min}^{-1}$.

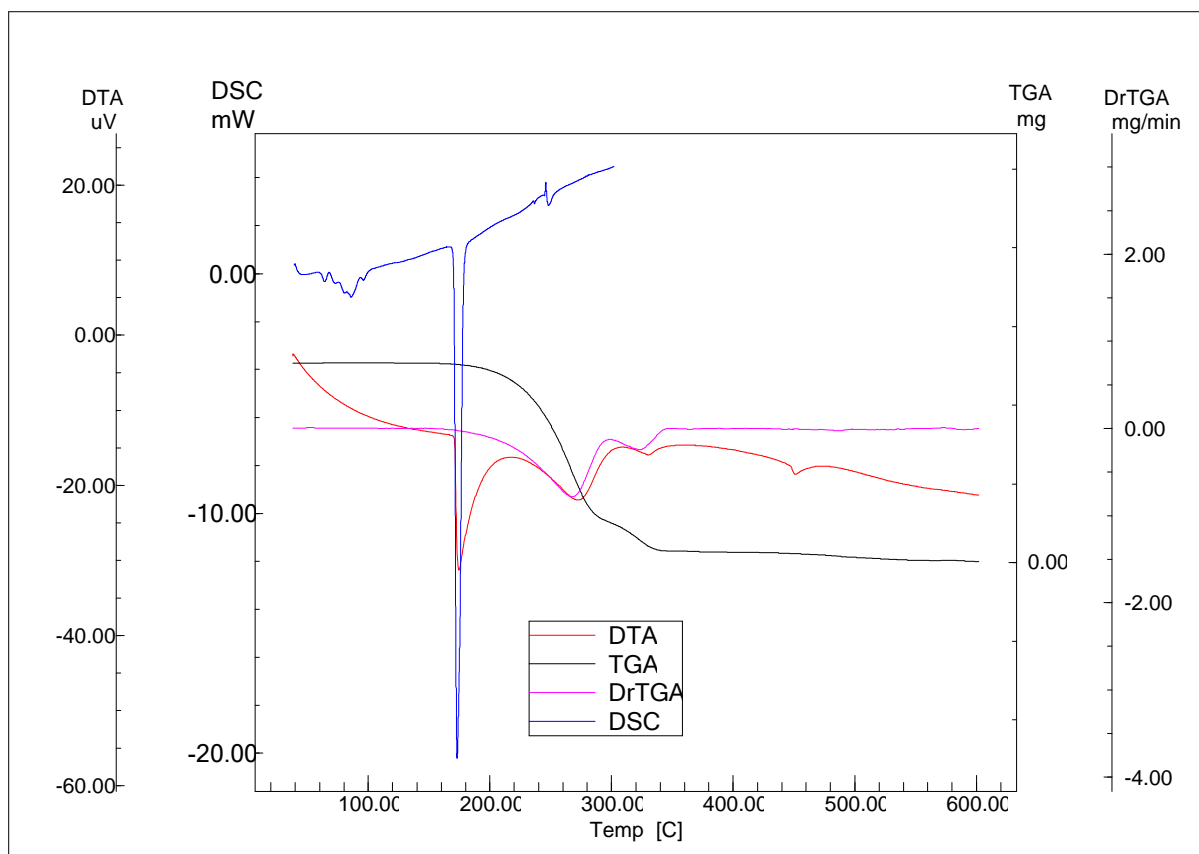


FIGURA 7 - CURVAS TG/DTG, DTA E DSC DA INH – SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (100 ML MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C MIN⁻¹)

As curvas TG/DTG da INH – substância química de referência - apresentaram duas perdas de massa consecutivas cineticamente diferentes. A primeira, mais acentuada, ocorreu na faixa de 228,51° e 296,78°C ($\Delta m_1 = 79,78\%$; $DTG_{pico} = 268,40^\circ C$); e a segunda, mais lenta, ocorreu na faixa de 296,78° e 340,28°C ($\Delta m_2 = 14,52\%$; $DTG_{pico} = 325,70^\circ C$); ao final do experimento não houve detecção de resíduos. A curva DTA apresentou 3 eventos principais. O primeiro, endotérmico, referente à fusão apresentou máxima velocidade de reação a 173,13°C em concordância com os resultados observados na DSC. Os eventos seguintes são endotérmicos e estão relacionados com a queima do composto; ocorreram na faixa de 219,95° a 309,95°C e 309,95° a 348,19°C.

5.1.2 Análise espectroscópica (FTIR-MID) da isoniazida

O espectro de absorção da INH na região do infravermelho médio (FTIR-MID) foi registrado no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} (FIGURA 8).

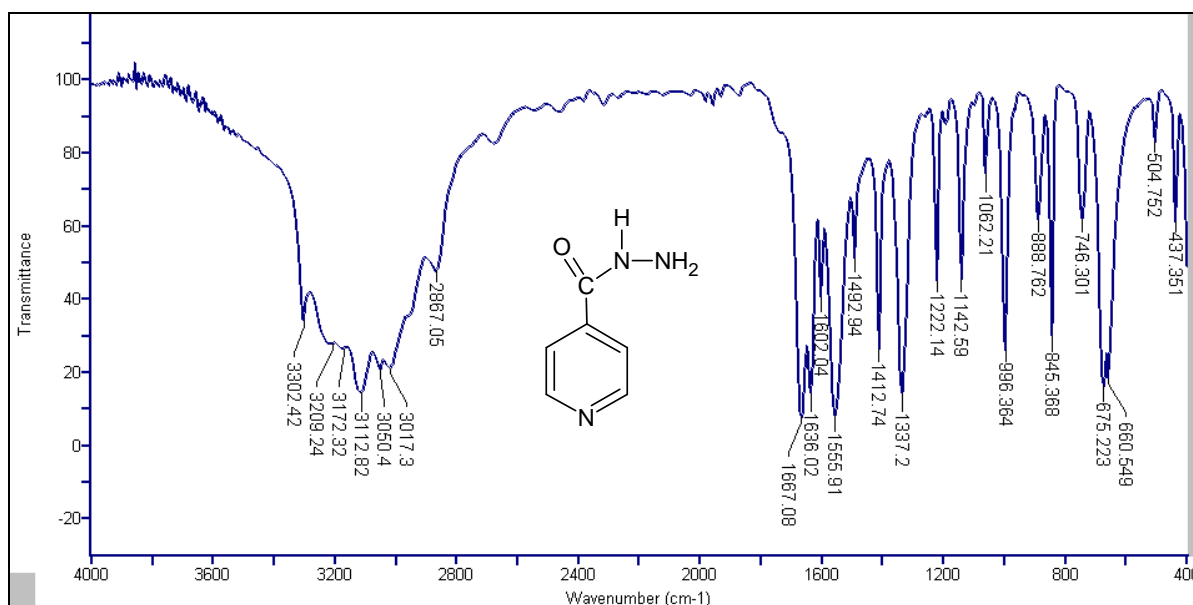


FIGURA 8 - ESPECTRO FTIR-MID DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA – OBTIDO COM RESOLUÇÃO DE 4 cm^{-1} NA REGIÃO COMPREENDIDA ENTRE 4000 a 400 cm^{-1}

O espectro de absorção da INH apresenta bandas de média intensidade de absorção em 3302, 3209, 3172 e 3113 cm^{-1} que são atribuídas às vibrações de estiramento da ligação N-H do grupo hidrazida.

As bandas em 3017 e 3050 cm^{-1} são atribuídas às vibrações do estiramento da ligação $\text{C}_{(\text{sp}^2)}\text{-H}$ do anel aromático. As bandas em 1556, 1602 estão relacionadas com o estiramento simétricos e assimétricos do anel aromático da molécula enquanto as bandas em 746 e 675 cm^{-1} são atribuídas às flexões fora do plano do anel.

A banda de forte intensidade em 1667 cm^{-1} refere-se à vibração do estiramento da carboxila da azida; a banda em 1636 cm^{-1} é atribuída à deformação do grupamento NH_2 da hidrazida (CONHNH_2) e, a banda em 1337 cm^{-1} , à vibração de estiramento do C-N. As bandas em 1493 e 1412 e 1222 cm^{-1} correspondem às vibrações C-CH dentro do anel. A posição da banda em 1142 cm^{-1} corresponde às vibrações de N-N que estão localizadas fora do plano de flexão do anel aromático da molécula.

A banda em 996 cm^{-1} está relacionada às deformações no plano do anel aromático da molécula, sendo que a vibração C-H fora do plano de flexão do anel é atribuída à banda na posição 888 cm^{-1} . A banda em 845 cm^{-1} corresponde ao grupamento NH_2 do espectro de infravermelho.

A banda na posição 660 cm^{-1} é atribuída à vibração do NH fora do anel e em 504 cm^{-1} pela flexão do CO no plano do anel. Os dados espectrais observados no espectro FTIR são concordantes com outros autores (YILMAZ; BOLUKBASI; BAKILER, 2008; AKALIN; AKYUZ, 2007).

5.1.3 Análise da Isoniazida empregando Difração de raios X de pó (PDRX)

O difratograma da INH – substância química de referência – está representado na FIGURA 9.

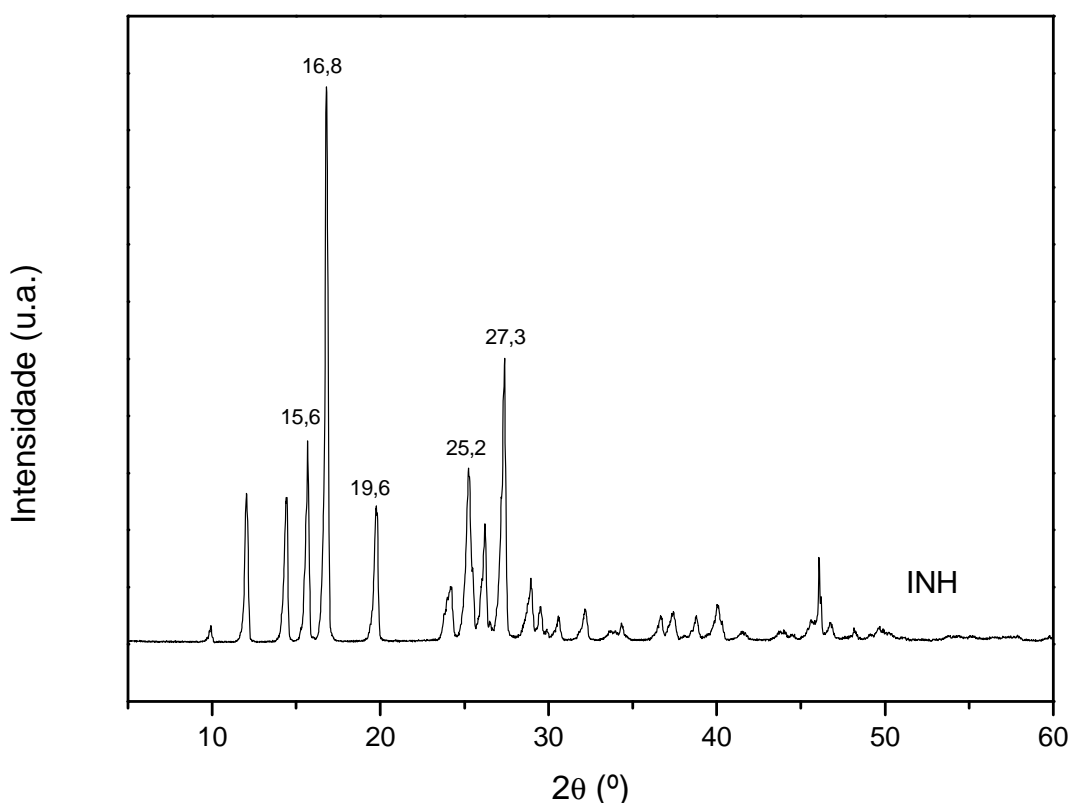


FIGURA 9 - DIFRATOGRAMA DE RAIOS-X DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA

Reflexões intensas foram observadas em $15,6^\circ$, $16,8^\circ$, $19,6^\circ$, $25,2^\circ$ e $27,3^\circ$ (2θ), características da cristalinidade do fármaco.

O padrão cristalográfico observado para a INH – substância química de referência – é compatível com aquele descrito pelo *International Center for Diffraction Data* (ICDD, 1980), no qual a INH apresenta-se como um sistema cristalino ortorrômbico (FIGURA 10), com espaço entre os grupos P_{212121} e parâmetros cristalográficos $a(\text{Å}) = 11,3400$, $b(\text{Å}) = 14,7400$ e $c(\text{Å}) = 3,8430$ com $Z = 4$ (FIGURA 11).

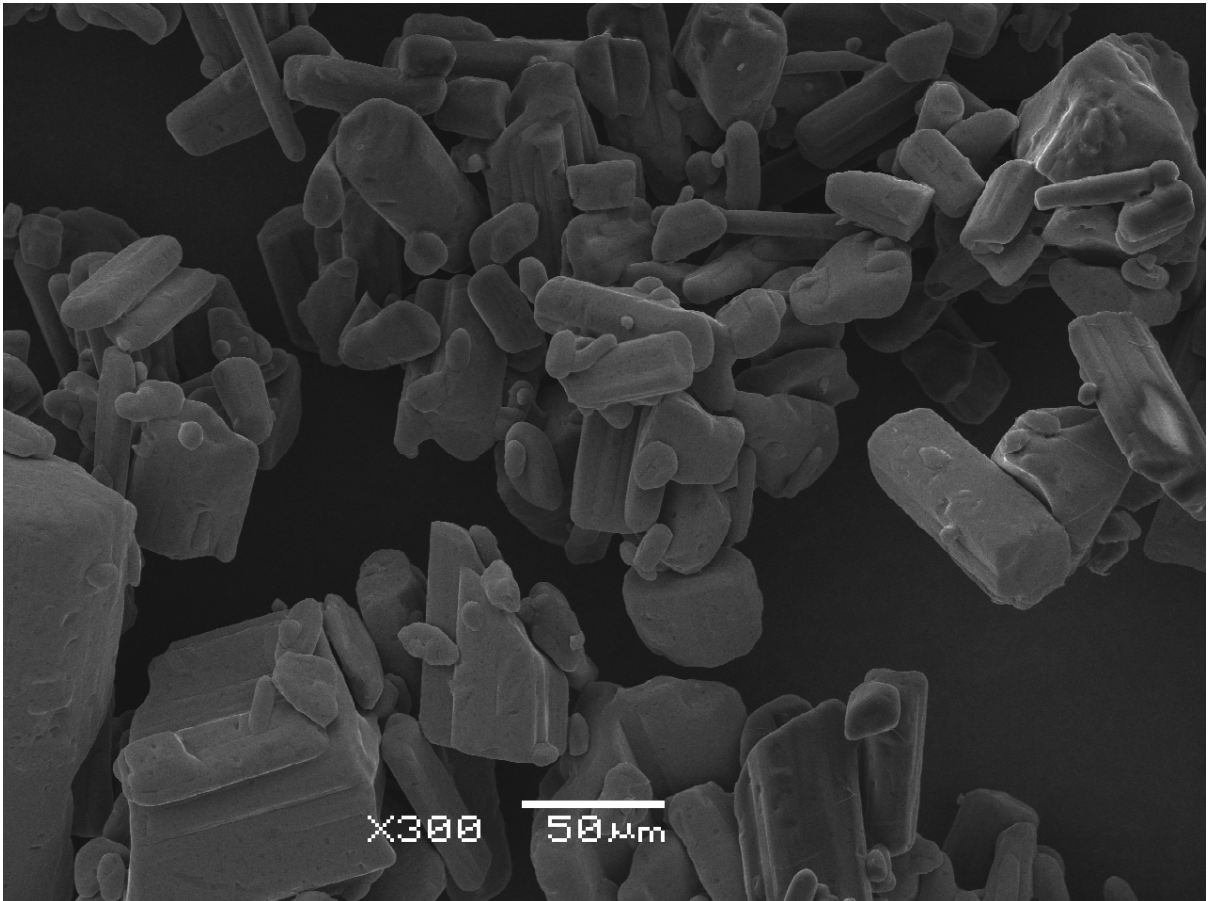


FIGURA 10- FOTOMICROGRAFIA DA INH – SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA - OBTIDOS EM MICROSCÓPIO ELETRÔNICO DE VARREDURA JEOL MOD. JSM 6360 LV

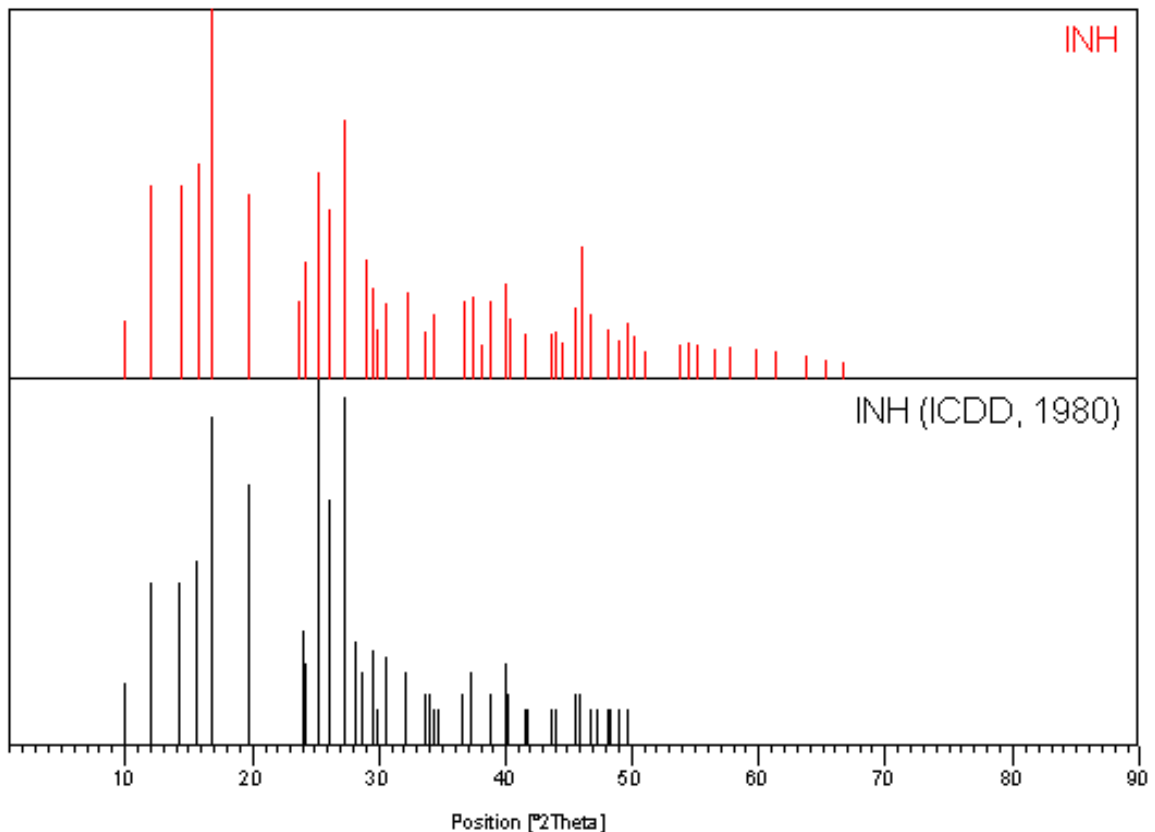


FIGURA 11– PADRÕES CRISTALOGRAFÍCOS DA INH - SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA - E DESCRITOS PELO CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE SYSTEM (ICDD, 1980)

5.2 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos

O estudo de compatibilidade entre fármaco e excipientes farmacêuticos tem sido largamente estudado por vários autores. Segundo Cunha Filho e colaboradores (2007) as técnicas termoanalíticas são consideradas preditivas sendo que a confirmação deverá ser realizada por meio de técnicas complementares como infravermelho e microscopia eletrônica de varredura. Guyot e colaboradores (1995), Araujo e colaboradores (2003) sugerem a combinação das técnicas de difração de raios X e infravermelho como confirmativas de possíveis interações existentes entre fármaco e excipiente.

A necessidade de identificação de fármacos levou a área farmacêutica a adotar métodos seguros, rápidos e de baixo custo como a espectroscopia de infravermelho. Esta técnica fornece uma identificação única da molécula estudada, onde uma molécula em particular fornecerá uma série de bandas características,

associadas com os seus modos de vibração. Além das bandas características dos grupos funcionais presentes na molécula, existe ainda o que se chama de "impressão digital" - bandas de baixa intensidade situadas usualmente na região entre 900 e 1400 cm^{-1} . Desta forma, se comparados os espectros de duas substâncias idênticas entre si, realizados nas mesmas condições (tipo de amostra, concentração), eles deverão ser idênticos.

Paralelamente, o processamento matemático dos espectros por meio da análise diferencial, permite evidenciar fenômenos de difícil interpretação em espectros originais.

5.2.1 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a lactose

O comportamento térmico da isoniazida (INH), lactose e a mistura binária lactose:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 12 e 13.

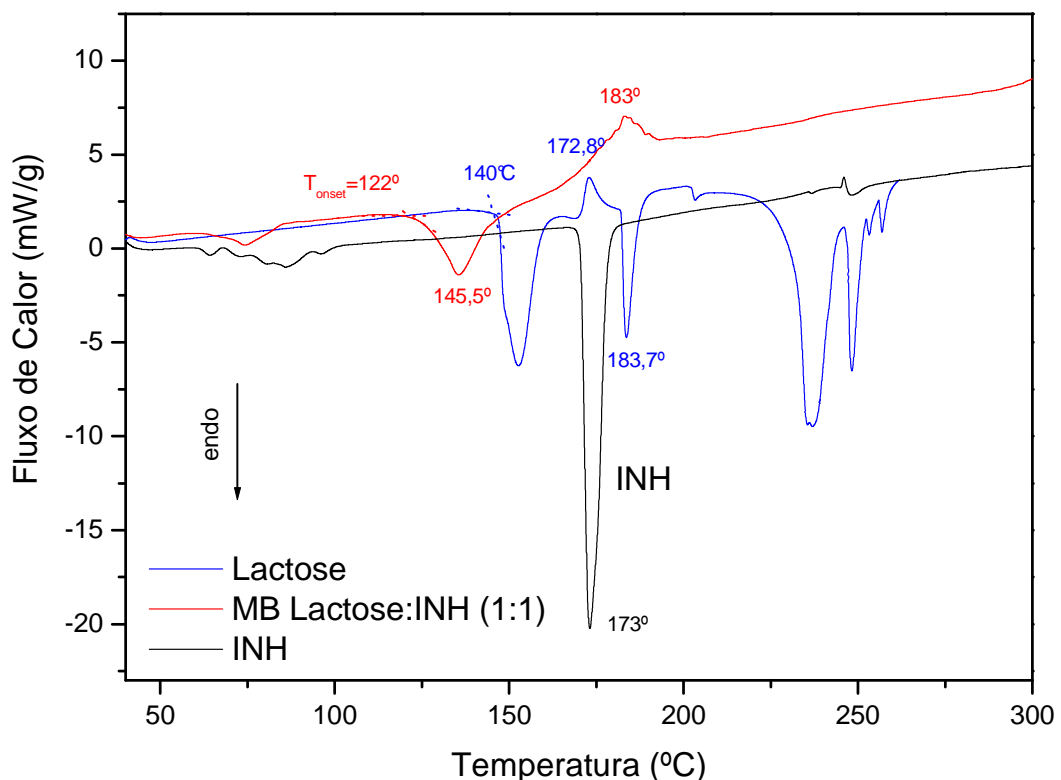


FIGURA 12- CURVAS DSC DA INH, LACTOSE E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{MIN}^{-1}$

A curva DSC da lactose mostrou um evento endotérmico correspondente à desidratação do material (água ligada) entre 140 - 165°C, um evento exotérmico devido a transição cristalina da forma α para a forma β ($T_{\text{pico}} = 172,80^{\circ}\text{C}$), a fusão da β -lactose em 183,7°C, seguido de decomposição térmica caracterizado por vários eventos endotérmicos. Os resultados obtidos são concordantes com àqueles documentados por Araújo e colaboradores (2003) e Matos *et al.* (1998).

A curva DSC da mistura lactose:INH na proporção 1:1 permitiu evidenciar uma etapa de desidratação na faixa de temperaturas entre 60 a 80°C, seguido de evento endotérmico entre 122°C e 145,5°C, faixa de temperatura em que não ocorreram eventos térmicos para ambas as substâncias isoladamente, seguidas de decomposição exotérmica em 183°C. A sobreposição das curvas DSC da INH, lactose e da mistura binária lactose:INH 1:1 (p/p) mostra que os eventos térmicos correspondentes à fusão e decomposição das substâncias individuais foram suprimidos e/ou deslocados para temperatura mais baixas, indicando algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente, que conduz às diferenças no perfil das curvas DSC da mistura.

A incompatibilidade da lactose com aminas primária e secundária é descrita por vários autores (BOTH A E LÖTTER, 1990; VENKATARAM *et al.*, 1995). A degradação da isoniazida pela lactose foi reportada por Haywood *et al.* (2005) em solução.

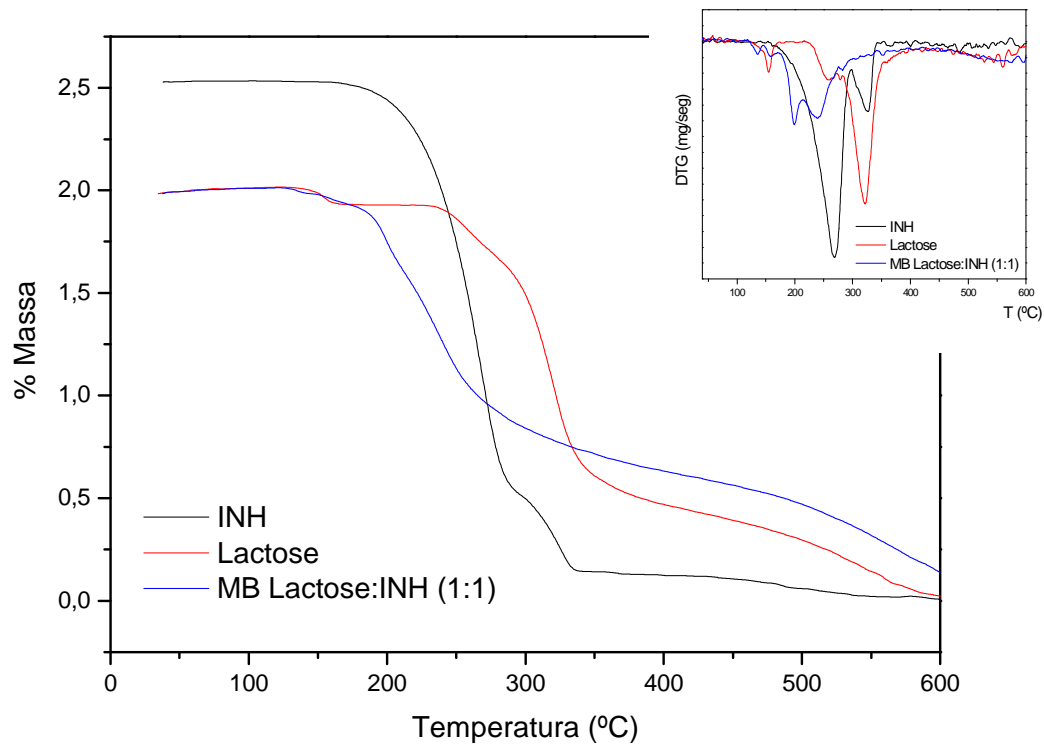


FIGURA 13- CURVAS TG/DTG DA INH, LACTOSE E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C.MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG da lactose mostraram decomposição térmica em quatro etapas: a primeira etapa entre $55,65$ e $183,73^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_1 = 3,32\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 153,73^{\circ}\text{C}$) devido a água de cristalização; a segunda e terceira etapas, referentes a decomposição térmica, são consecutivas e ocorrem entre $199,38$ e $280,51^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_2 = 12,76\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 256,93^{\circ}\text{C}$) e $280,51$ e $399,33^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_3 = 58,35\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 321,52^{\circ}\text{C}$); a quarta e última etapa refere-se a carbonização do excipiente iniciando em 400°C . As curvas TG/DTG da mistura binária 1:1 (p/p) lactose:INH mostraram 4 eventos principais. O primeiro, endotérmico, entre $63,81$ e $153,97^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_1 = 1,52\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 135,24^{\circ}\text{C}$), referente a desidratação. Os eventos seguintes são consecutivos e ocorrem entre $153,97$ e $203,18^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_2 = 13,19\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 158,17^{\circ}\text{C}$); o terceiro evento entre $203,18$ a $263,50^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_3 = 35,21\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 158,17^{\circ}\text{C}$); e o quarto e último evento a partir desta temperatura ($\Delta m_4 = 44,65\%$).

A análise diferencial dos espectros de infravermelho do fármaco – isoniazida - e dos vários excipientes foi realizada para pesquisar a possível existência de interação entre fármaco e excipientes.

Os espectros de infravermelho médio (MID-FTIR) da isoniazida (INH) pura, da lactose pura, e da mistura binária lactose:INH 1:1 (p/p) foram utilizados para realizar a análise diferencial com o objetivo de investigar possíveis interações fármaco-excipiente. A análise diferencial foi realizada através da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e lactose) do espectro da mistura física. O espectro diferencial obtido, bem como os espectros originais utilizados, estão representados na FIGURA 14. A FIGURA 14a apresenta os espectros de FTIR no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 14b apresenta os espectros no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

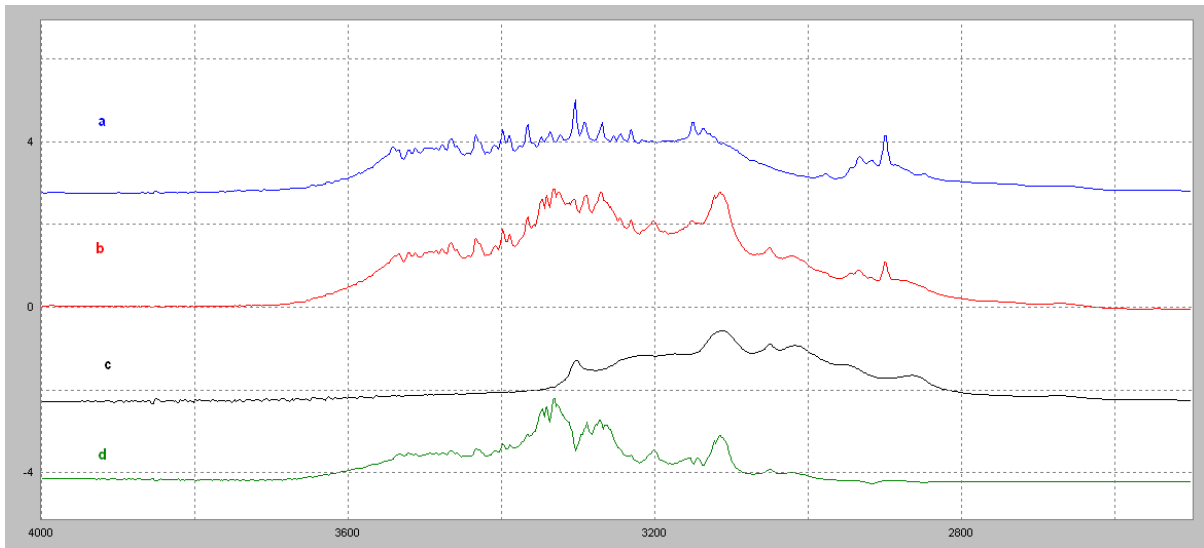


FIGURA 14a- ESPECTROS DE INFRAVERMELHO (MID-FTIR) NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DA LACTOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 LACTOSE:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E LACTOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

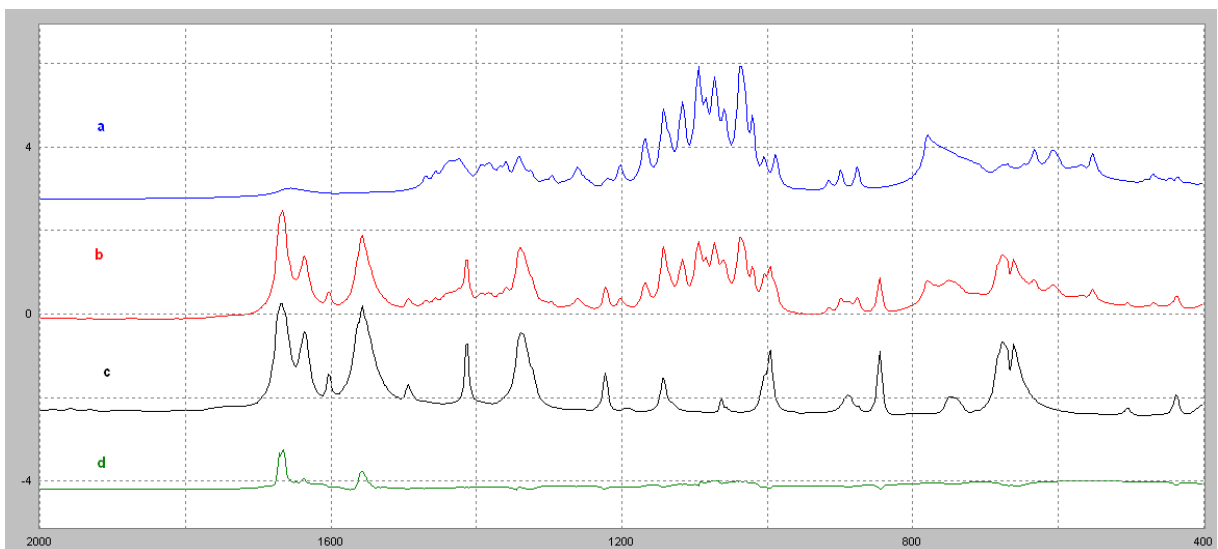


FIGURA 14b- ESPECTROS DE INFRAVERMELHO (MID-FTIR) NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DA LACTOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 LACTOSE:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E LACTOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

Os resultados da análise diferencial resultante da subtração dos espectros puros da lactose e do fármaco - isoniazida da mistura binária (1:1) isoniazida - lactose (FIGURAS 14a e 14b) evidenciaram interações químicas entre esses compostos.

Na região de 3111 e 3300 cm^{-1} o espectro da análise diferencial revela interações entre os produtos, pois resíduos de bandas tanto do excipiente quanto do fármaco são visualizados (FIGURA 14a). Segundo Yilmaz, Bolukbasi e Bakiler

(2008) a INH apresenta quatro bandas na região de 3304, 3209, 3171 e 3113 cm^{-1} correspondente às vibrações do estiramento N-H. As alterações observadas nessa região podem ser atribuídas a reação de Maillard, onde a lactose interage com aminas primárias e secundárias (BOTHA, LOTHER, 1990; VENKATARAM *et al.*, 1995).

Uma banda de média intensidade (FIGURA 14b) é observada no espectro da INH em 1668 cm^{-1} e refere-se à vibração do estiramento da carboxila da azida; a outra banda, em 1557 cm^{-1} refere-se ao estiramento no anel (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008). Na análise diferencial, as bandas na região de 1557 e 1668 cm^{-1} não foram compensadas, confirmando que o excipiente - lactose - interfere no fármaco deslocando suas bandas, e, portanto impedindo a completa extinção das mesmas por subtração (FIGURA 14b).

A subtração de cada um dos componentes isolados (INH e lactose) do espectro da mistura binária foi realizada para os espectros obtidos no tempo zero e após a pastilha ter sido armazenada por 90 dias em dessecador à temperatura ambiente. A análise diferencial do espectro obtido após 90 dias não sofreu alteração em relação ao obtido no tempo zero, pois as mesmas bandas foram evidenciadas, sugerindo que a interação fármaco-excipiente ocorreu instantaneamente, não sendo mais alterada em decorrência do tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, lactose e mistura binária lactose:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 15.

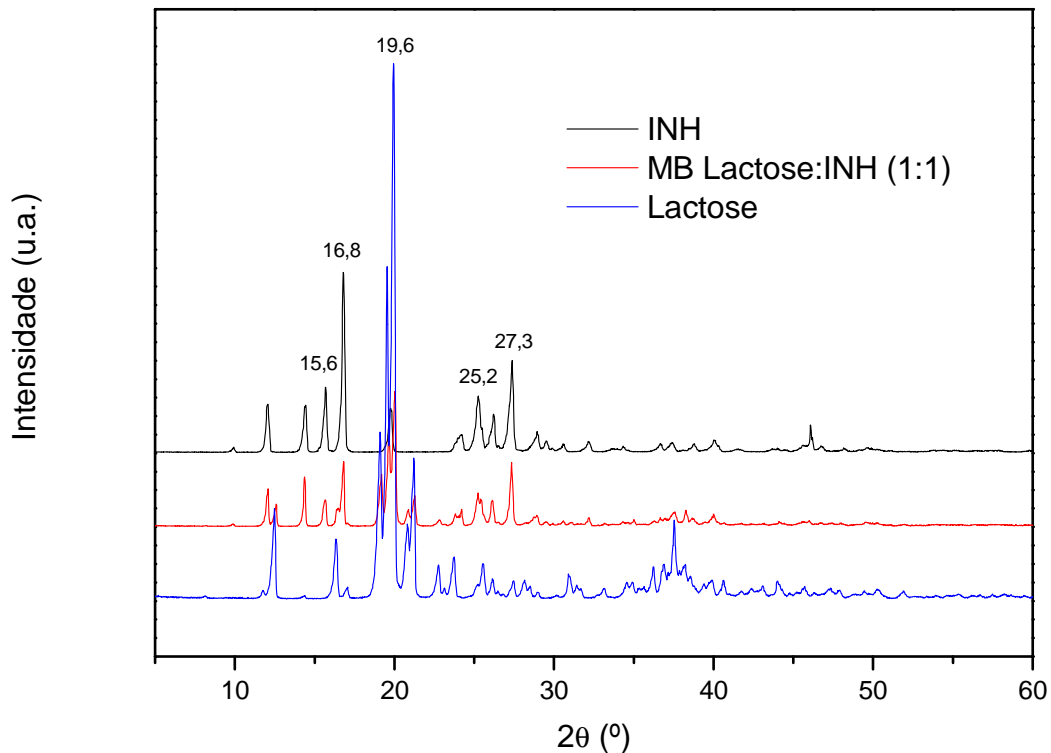


FIGURA 15 - DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, LACTOSE E A MISTURA BINÁRIA LACTOSE:INH 1:1

O difratograma da lactose mostrou picos de maior intensidade em $12,4^\circ$, $16,5^\circ$, $19,6^\circ$, $21,3^\circ$ e $37,5^\circ$ (2θ). Segundo Haque e Roos (2005) a lactose apresenta dois isômeros diferenciados pela orientação da hidroxila no grupo do carbono da glicose, e a razão destes isômeros na mistura é normalmente de 60% da β -lactose e 40% da α -lactose. O produto apresenta uma matriz amorfa de 15-20% do seu peso. Os ângulos (2θ) característicos da α -lactose monohidratada estão localizados na região de $12,5^\circ$, $16,4^\circ$ e $20,0^\circ$, enquanto os picos de difração de maior intensidade estão localizados na região de $20,1^\circ$, $10,5^\circ$, $20,9^\circ$, $21,0^\circ$ (2θ) para a β -lactose anidra. Na razão 5:3 – α -lactose anidro: β -lactose anidro - os ângulos de difração estão na região de $19,1^\circ$, $20,1^\circ$, $20,0^\circ$ (2θ), enquanto na proporção 4:1 dos produtos anidros, o pico de maior intensidade está na região de $19,5^\circ$ (2θ).

O difratograma da mistura binária lactose:INH 1:1 (p/p) mostrou picos de maior intensidade em $12,2^\circ$, $15,5^\circ$, $16,8^\circ$, $19,6^\circ$, $25,2^\circ$ e $27,4^\circ$, característicos da INH e lactose.

A difração de raios X é a técnica de escolha na identificação de produtos cristalinos, sendo que numa mistura de pó cada fase cristalina produz o seu padrão independente dos outros componentes da mistura sem a necessidade de separar o ingrediente ativo dos excipientes (PHADNIS, 1997). Várias estratégias de identificação de compostos em misturas podem ser empregadas, sendo que a dificuldade de identificação aumenta progressivamente com a elevação do número de fases cristalinas presentes na amostra.

Tendo em vista que a formação de produtos de degradação de uma substância ocorre de forma gradativa, a presença da molécula do fármaco – INH –, ainda que em pequena quantidade, é suficiente para gerar as reflexões características da substância.

5.2.2 Estudo de compatibilidade entre isoniazida e glicolato amido sódico

O comportamento térmico do glicolato amido sódico (GAS) e da mistura binária GAS:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 16 e 17.

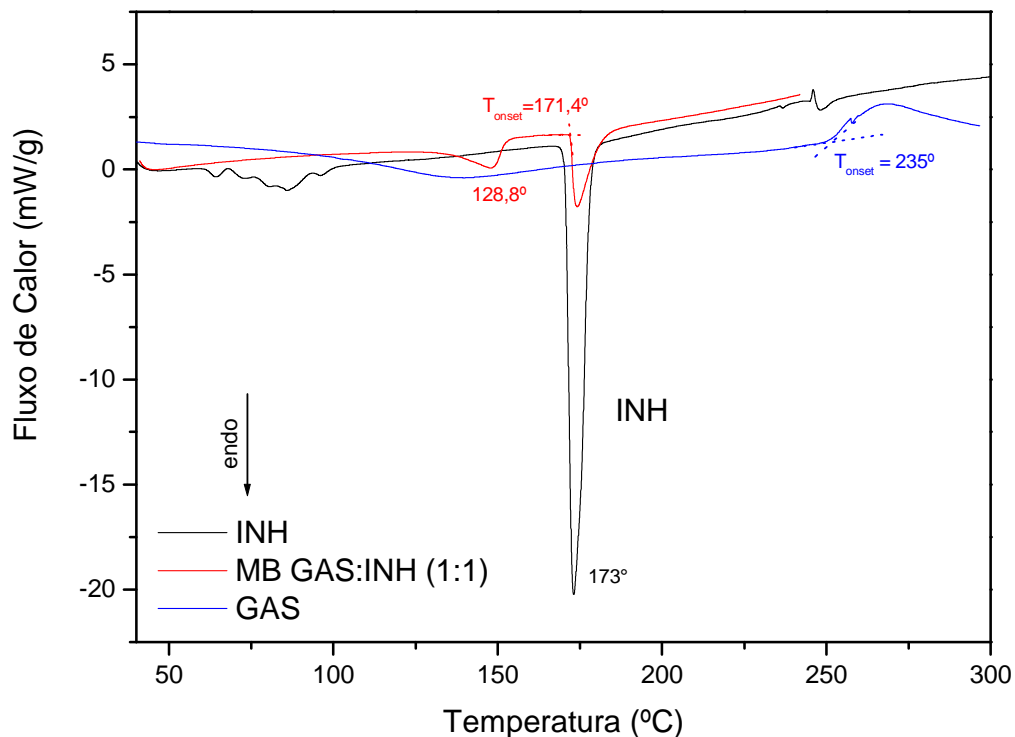


FIGURA 16- CURVAS DSC DA INH, GAS E MISTURA BINÁRIA GAS:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

A curva DSC do glicolato de amido sódico (GAS) mostrou evento endotérmico entre 60 a 167°C, relativo desidratação, seguido de decomposição exotérmica a partir de 235°C. A curva DSC da mistura binária GAS:INH na proporção 1:1 (p/p) mostrou evento endotérmico em 128,8 e 161°C, atribuído a desidratação do material, seguido de um evento endotérmico entre 171,4 e 188,6°C, referente à fusão da INH ($\Delta H = 50,74 \text{ J.g}^{-1}$).

Os eventos endotérmicos da mistura GAS:INH 1:1 (p/p) são sobreponíveis ao observado para cada um dos componentes da mistura isoladamente, sugerindo compatibilidade entre os mesmos.

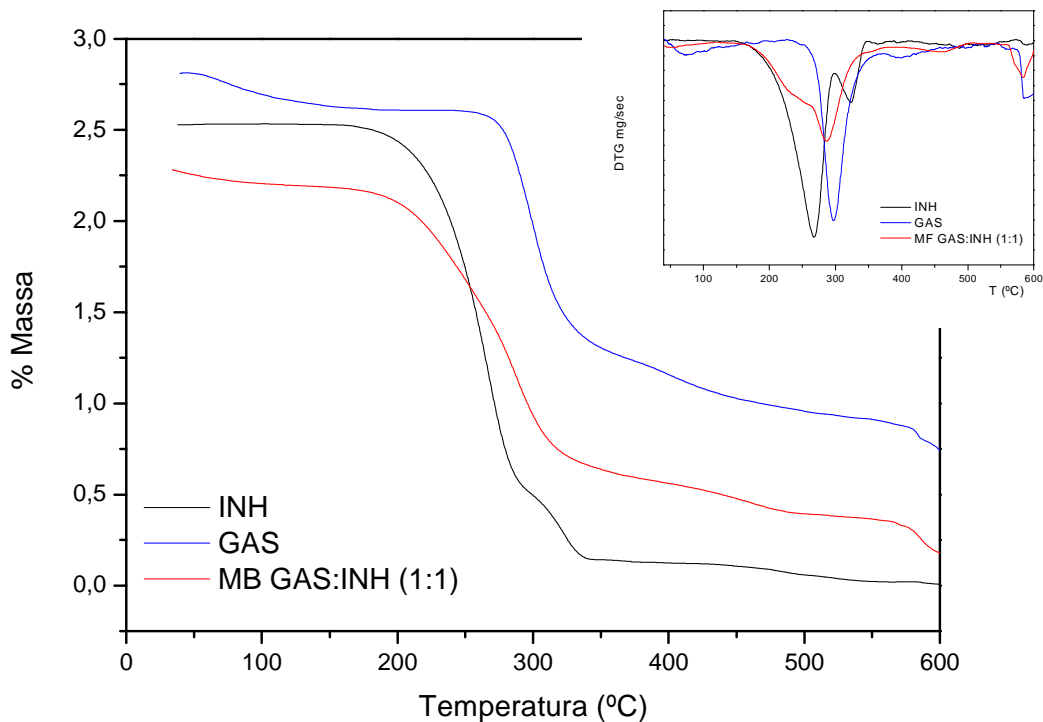


FIGURA 17- CURVAS TG/DTG DA INH, GAS E MISTURA BINÁRIA GAS:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C.MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG confirmam as informações obtidas por meio das curvas DSC. As curvas TG/DTG do glicolato de amido sódico (GAS) mostraram 3 eventos principais. O primeiro entre 42,03 e 154,63 ($\Delta m_1 = 5,89\%$); o segundo e terceiro eventos são consecutivos, e ocorrem entre 233,39 e 372,87°C ($\Delta m_2 = 43,28\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 297,71^{\circ}\text{C}$) e 372,87 e 461,12°C ($\Delta m_3 = 7,10\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 399,24^{\circ}\text{C}$),

respectivamente. As curvas TG/DTG da mistura binária GAS/INH 1:1 (p/p) permitiram evidenciar decomposição térmica em quatro etapas: a primeira entre 36,26 e 109,79°C ($\Delta m_1 = 3,25\%$), referente a desidratação; a segunda e terceira etapas, referentes a decomposição, são consecutivas e ocorrem entre 151,67 e 237,35°C ($\Delta m_2 = 15,69$) e 237,35 e 380,26°C ($\Delta m_3 = 52,67\%$, $DTG_{\text{pico}} = 288,01^\circ\text{C}$), respectivamente; a quarta e última etapa ocorre entre 407,76 e 516,14°C ($\Delta m_4 = 7,05\%$; $DTG_{\text{pico}} = 4,63^\circ\text{C}$).

Os espectros de infravermelho médio (MID-FTIR) da isoniazida (INH), glicolato de amido sódico (GAS), mistura binária GAS:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e GAS) do espectro da mistura binária, estão representados nas FIGURA 18. A FIGURA 18a apresenta os espectros da INH, do GAS e da mistura binária GAS:INH 1:1 (p/p) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 18b apresenta os espectros no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

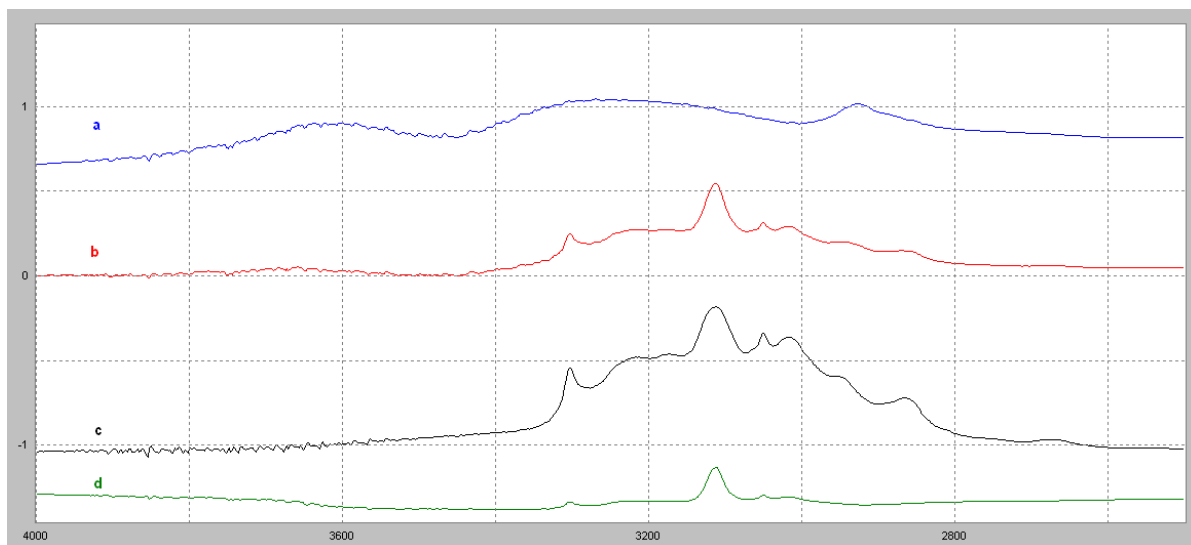


FIGURA 18a - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO GAS (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 GAS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E GAS) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH

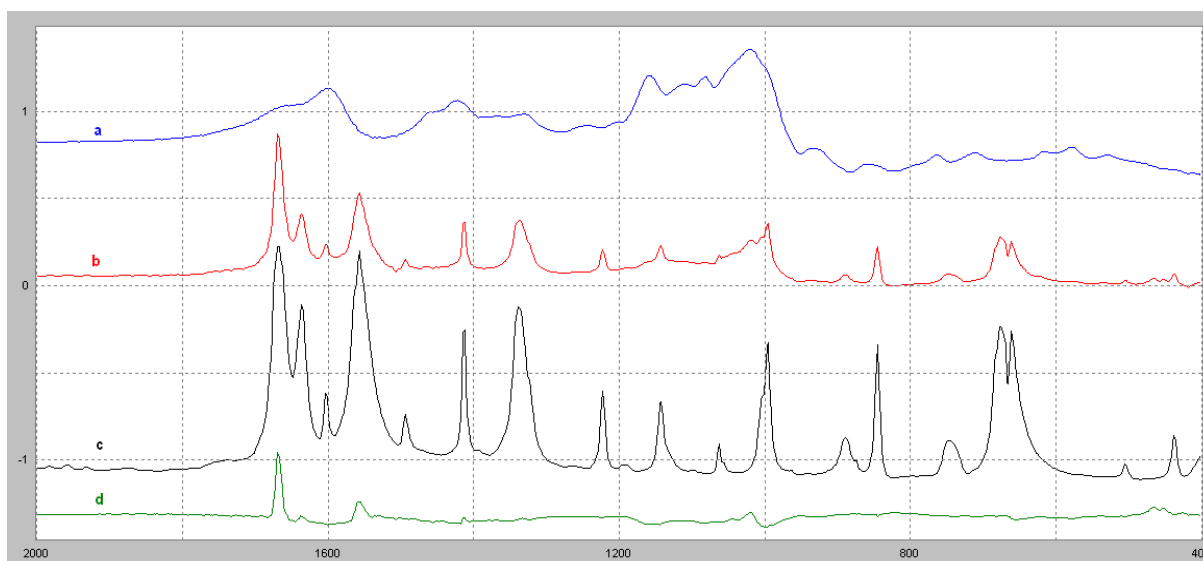


FIGURA 18b - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO GAS (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 GAS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E GAS) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH

Os espectros no infravermelho resultantes do tratamento matemático (análise diferencial) evidenciaram bandas remanescentes significativas do fármaco – isoniazida - como ilustradas nas FIGURAS 18a e 18b.

As bandas evidenciadas foram em 3304 cm^{-1} referente ao estiramento NH e em 3113 , 3051 e 3015 cm^{-1} atribuídas ao estiramento CH da molécula da isoniazida (FIGURA 18a). Na região de 1668 , 1557 e 996 cm^{-1} essas bandas são atribuídas ao

estiramento do CO, estiramento e flexão do anel, respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008).

Outra banda remanescente foi evidenciada na região de 1029 cm^{-1} atribuída ao excipiente - glicolato de amido sódico - (FIGURA 18b). Logo, confirma-se uma forte interação entre os grupos funcionais das moléculas presentes na mistura, que provoca a modificação na densidade eletrônica, alterando as forças de ligação entre os átomos e provocando deslocamento nas frequências de absorção no infravermelho.

Os espectros da análise diferencial, no intervalo de $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$, obtidos da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e GAS) do espectro da mistura binária após armazenamento por 90 dias em dessecador à temperatura ambiente, estão representados na FIGURA 19.

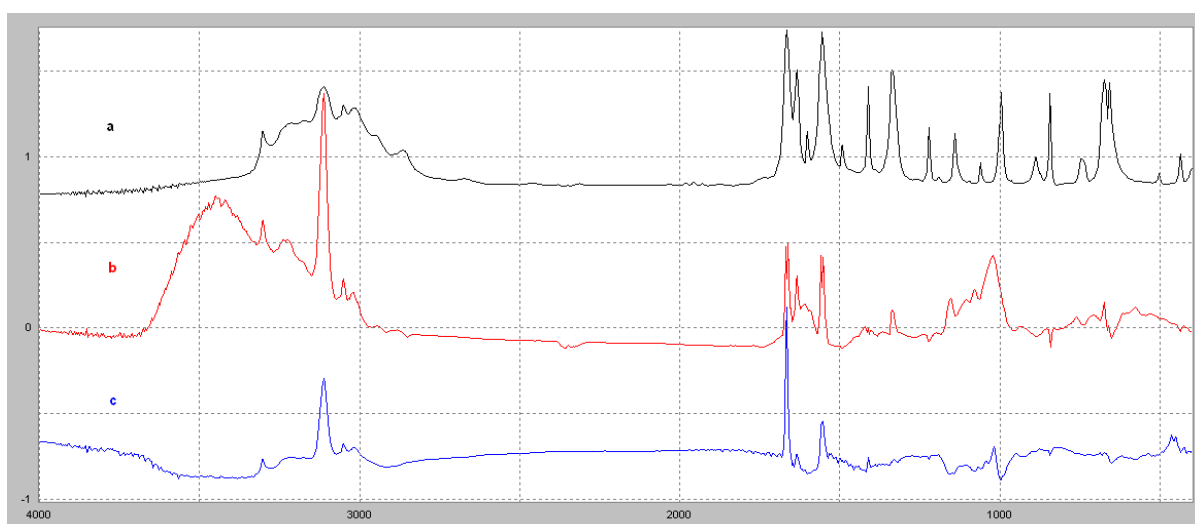


FIGURA 19 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DE $4000\text{ A }400\text{ CM}^{-1}$ DA IINH (a) E DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E GAS) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH, APÓS 90 DIAS (b) E TEMPO ZERO (c)

O espectro de infravermelho médio (MID-FTIR) da análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e GAS) do espectro da mistura binária, obtido após 90 dias, sofreu alteração em relação ao obtido no tempo zero, como ilustrado na FIGURA 19.

O espectro obtido após 90 dias apresentou várias bandas não evidenciadas no tempo zero. A banda observada em 3500 cm^{-1} é atribuída às hidroxilas livres presentes como umidade, decorrentes da absorção de água, que pode ter ocorrido pelo forte caráter higroscópico do KBr utilizado na pastilha.

As bandas na região de 1635, 1557 e 1335 cm^{-1} provenientes do fármaco – isoniazida – atribuídas à deformação do grupamento NH_2 da hidrazida (CONHNH_2), estiramento do anel da molécula e a vibração de estiramento do C-N respectivamente foram intensificadas em relação ao tempo zero. As demais bandas em 1151 e 1029 cm^{-1} são resíduos provenientes do excipiente – glicolato de amido sódico. Portanto, essa interação GAS-INH se intensifica com o passar do tempo devido à forte interação química existente entre eles, logo essa associação deve ser evitada.

Os difratogramas de raios X da INH, GAS e mistura binária GAS:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 20.

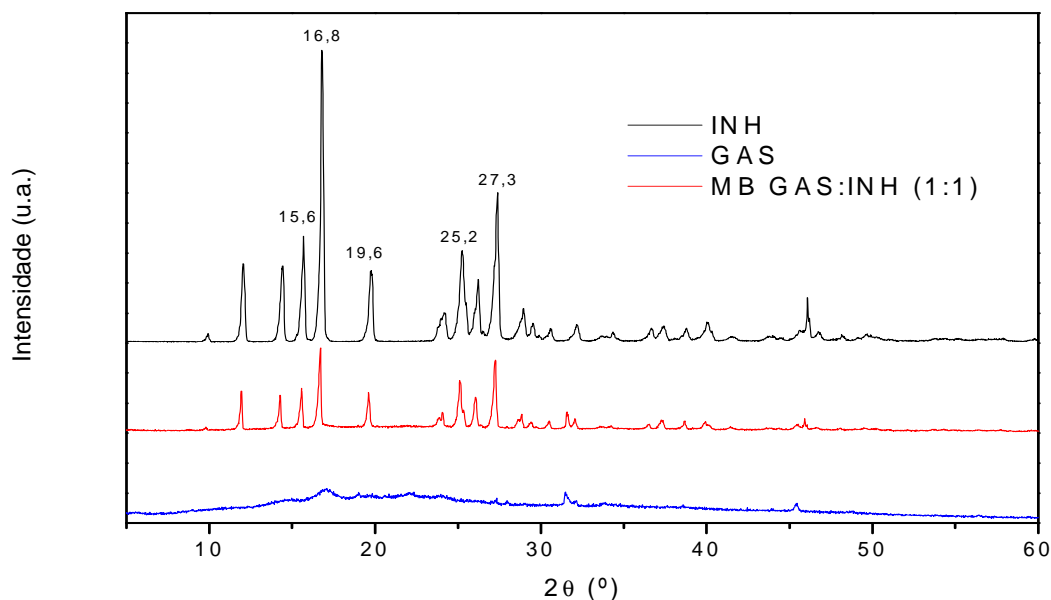


FIGURA 20- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA ISONIAZIDA INH, DO GAS E DA MISTURA BINÁRIA GAS:INH 1:1

O difratograma do glicolato de amido sódico (GAS) apresentou aspecto amorfo, com presença halos amorfos entre 8,2° e 29,3° (2θ). Segundo Edge, Belu e Steele (2002), o glicolato de amido sódico (GAS) é um derivado do amido constituído por dois polímeros - a amilose e a amilopectina - sendo que a amilose possui estrutura linear e amorfa, enquanto a amilopectina apresenta estrutura ramificada e semi-cristalina.

No difratograma da mistura binária GAS:INH 1:1 (p/p) (FIGURA 20) os picos característicos da cristalinidade da INH foram preservados.

5.2.3 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o estearato de magnésio

O comportamento térmico do estearato de magnésio (ST) e da mistura binária ST:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 21 e 22.

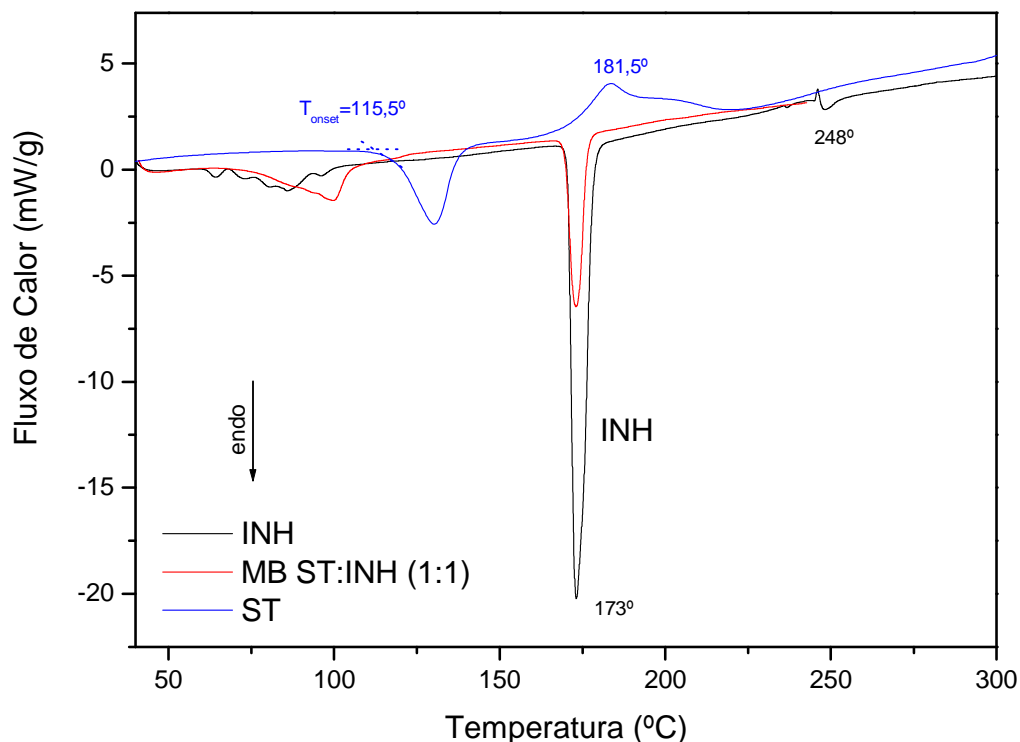


FIGURA 21- CURVAS DSC DA INH, ESTEARATO DE MAGNÉSIO E MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

A curva DSC do estearato de magnésio mostrou a desidratação do material entre 40 e 110°C, seguido de um evento endotérmico entre 115,5 e 141,8°C, referente à fusão do magnésio e do palmitato, seguido de um evento exotérmico em 181,5°C, supostamente derivado das impurezas do palmitato ou possíveis pseudopolimorfos do magnésio e palmitato (BRACCONI; ANDRES; NDIAYE, 2003). Segundo Robusti (2001) o estearato de magnésio mostra eventos endotérmicos em 81 e 110°C, referente à desidratação do material; o mesmo é termicamente estável entre 130 e 300°C, porém, acima dessa temperatura - entre 300 e 465°C - exibe um pico endotérmico, devido à decomposição térmica. Miller e York (1985) sugerem picos endotérmicos entre 90 e 132°C, referentes à fusão do estearato de magnésio.

O estearato de magnésio não é uma substância simples constituindo frequentemente, de uma mistura de ácidos graxos e sais de ácidos graxos. Amostras comerciais podem conter até 50% de impurezas em ácido graxos livres e sais de ácidos graxos. A Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1999) e a Farmacopéia Britânica (BRITISH PHARMACOPEIA, 1993) permitem a mistura de estearato de magnésio e palmitato de magnésio, o que pode resultar em um produto de densidade variável. A falta de homogeneidade, acoplada à variação de conteúdo de umidade, resultam em problemas para padronizar uma especificação para este excipiente.

A curva DSC da mistura binária ST:INH 1:1 (p/p) mostrou um evento endotérmico entre 80 e 105°C referente a desidratação do material seguido de evento endotérmico em 173,1°C ($\Delta H = 94,5 \text{ J.g}^{-1}$), referente a fusão da isoniazida.

O evento endotérmico de fusão da isoniazida no estudo usando DSC sobrepõe ao da mistura, indicando que não há interação entre as espécies.

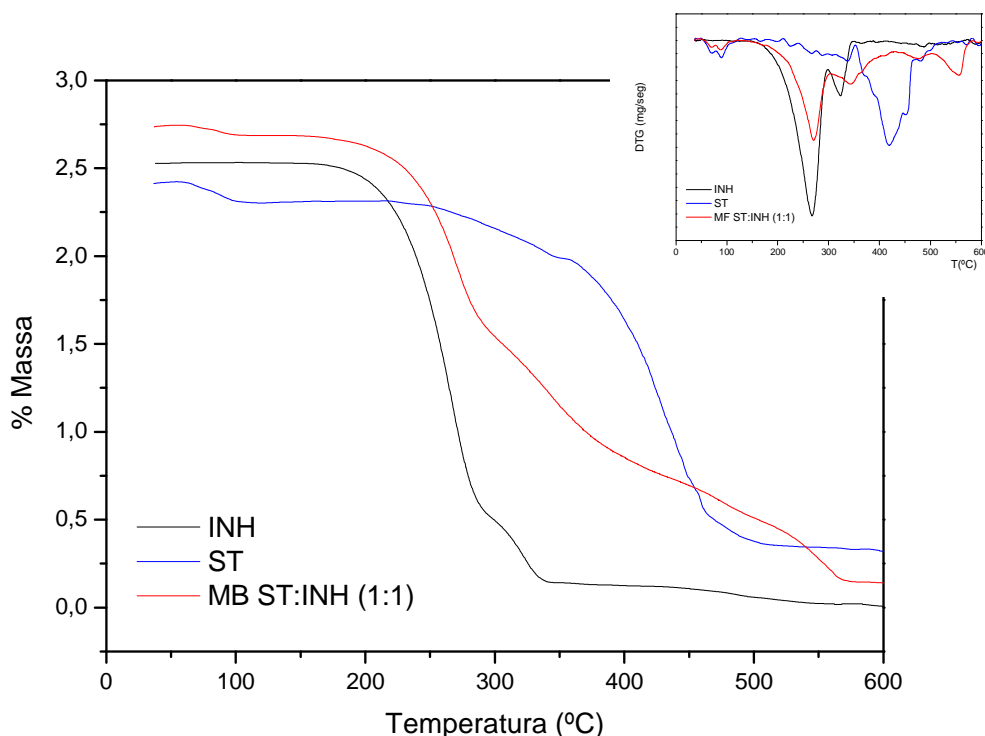


FIGURA 22- CURVAS TG/DTG DA INH, ESTEARATO DE MAGNÉSIO (ST) E DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C.MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG do estearato de magnésio mostraram desidratação do excipiente (água ligada) na temperatura de 58,12°C ($\Delta m_1 = 4,13\%$), seguido de decomposição térmica entre 285,83°C ($\Delta m_2 = 61,13\%$). Os resultados são concordantes com aqueles observados por Araújo e colaboradores (2003). As curvas TG/DTG da mistura binária ST:INH 1:1 (p/p) mostraram decomposição térmica em várias etapas. A primeira etapa ocorre entre 44,62 e 105,9°C ($\Delta m_1 = 1,99\%$); a segunda e terceira etapas são consecutivas e ocorrem entre 142,58 e 300,97°C ($\Delta m_2 = 42,34\%$, $DTG_{pico} = 270,18^\circ C$) e entre 300,97 e 369,64°C ($\Delta m_3 = 19,57\%$, $DTG_{pico} = 344,53^\circ C$); o quarto e quinto evento térmico, consecutivos, ocorrem entre 415,42°C a 512,77°C ($\Delta m_4 = 12,03\%$) e 512,77 até 600°C ($\Delta m_5 = 12,14\%$, $DTG_{pico} = 555,33^\circ C$).

Os espectros da INH, estearato de magnésio, e mistura binária ST:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e ST) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 23. A FIGURA 23a apresenta os espectros da INH, do estearato de magnésio e da mistura binária ST:INH 1:1 no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} , e a FIGURA 23b apresenta os espectros no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

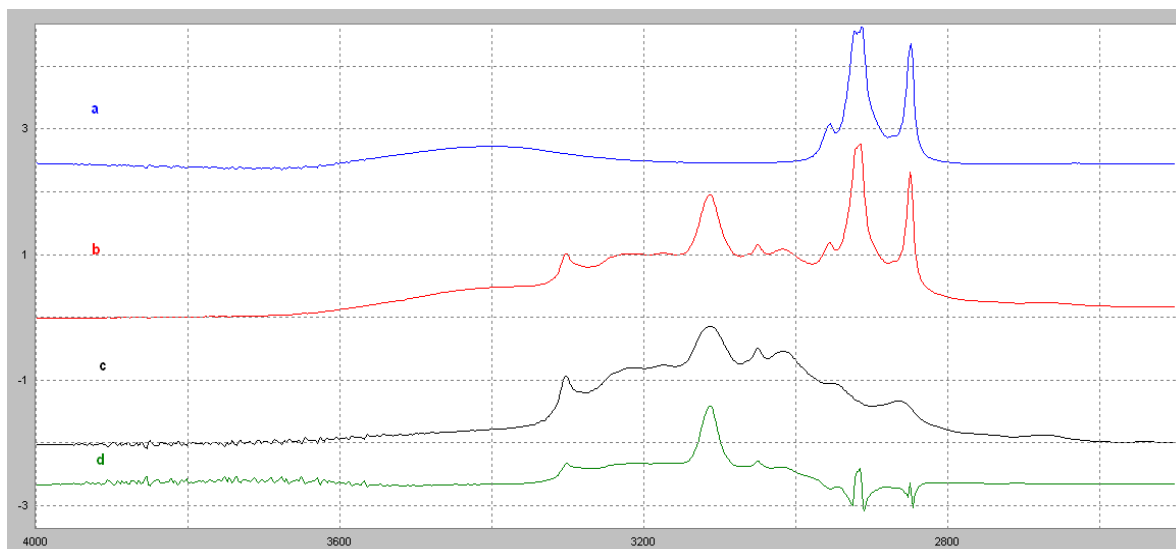


FIGURA 23a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO ESTEARATO DE MAGNÉSIO (a), DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E ESTEARATO DE MAGNÉSIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

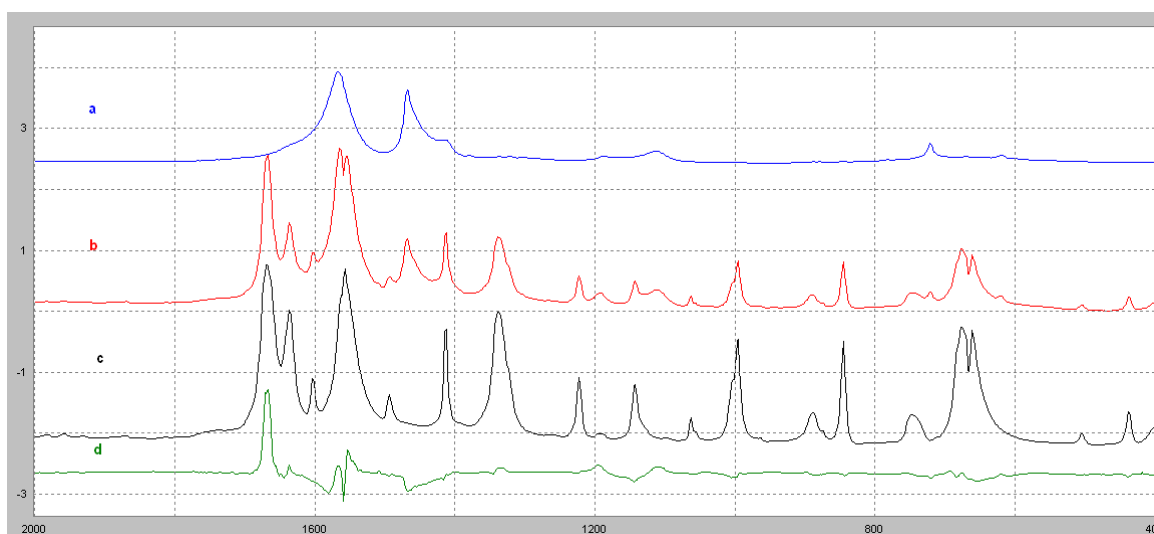


FIGURA 23b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO ESTEARATO DE MAGNÉSIO (a), DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E ESTEARATO DE MAGNÉSIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

No espectro de infravermelho resultante da análise diferencial, subtração (escalonada) observa-se uma banda em 3113 cm^{-1} referente às vibrações de estiramento do grupo N-H (FIGURA 23a).

A FIGURA 23b mostra bandas não compensadas (anuladas) pela subtração em 1668 e 1557 cm^{-1} que estão relacionadas com o estiramento do grupo C=O do fármaco e estiramento do anel, respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER,

2008). Portanto, o excipiente - estearato de magnésio - está interferindo no fármaco - isoniazida -, e esta interferência pode modificar a densidade eletrônica de grupamentos funcionais na molécula, provocando o deslocamento no espectro das bandas associadas a estes grupos.

Os espectros de infravermelho médio (MID-FTIR) obtidos da análise diferencial de cada um dos componentes isolados (INH e estearato de magnésio) do espectro da mistura binária foram obtidos no tempo zero e após armazenamento por 90 dias em dessecador à temperatura ambiente. O espectro registrado após 90 dias não mostrou alteração em relação ao tempo zero, onde as mesmas bandas foram registradas, logo a interação fármaco-excipiente ocorreu instantaneamente, sem alterações subseqüentes em decorrência do tempo.

A incompatibilidade de estearato de magnésio com fármacos é citada por vários autores (JACOBSON E REIER, 1969; LEE E HERSEY, 1977; GORDON *et al.*, 1984; BOTTA E LÖTTER, 1990; VENKATARAM *et al.*, 1995).

Os difratogramas de raios X da INH, estearato de magnésio (ST) e da mistura binária ST:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 24.

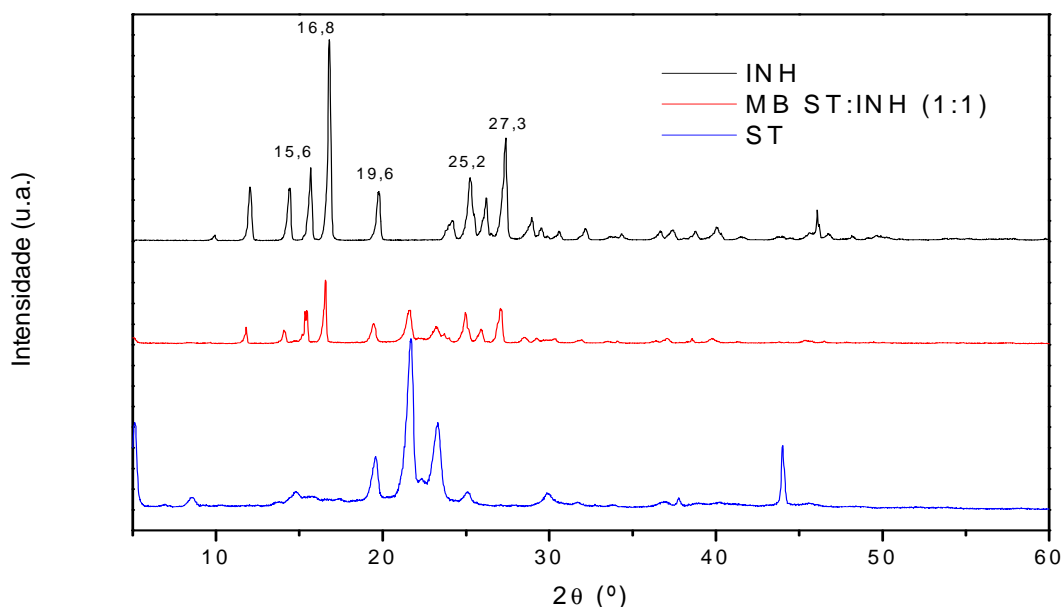


FIGURA 24- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS-X DA INH, DO ESTEARATO DE MAGNÉSIO E DA MISTURA BINÁRIA ST:INH 1:1

O difratograma do estearato de magnésio mostrou picos de maior intensidade em $19,54^\circ$, $21,64^\circ$, $23,32^\circ$ e $44,04^\circ$. A estrutura cristalina do estearato de magnésio foi estudada por Rajala (1994). O produto apresentou-se amorfo, no entanto apresentou cristalinidade próximo a posição de 20° (2θ) caracterizado pela alta pureza do magnésio. O pico em $44,04^\circ$ pode ser proveniente de impurezas da amostra de estearato de magnésio analisada.

Os picos de difração de raios X da mistura binária ST:INH 1:1 (p/p) sobrepõem ao difratograma do fármaco e do excipiente isoladamente.

5.2.4 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e metabissulfito de sódio

O comportamento térmico do metabissulfito de sódio (MB) e da mistura binária MB:INH 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 25 e 26.

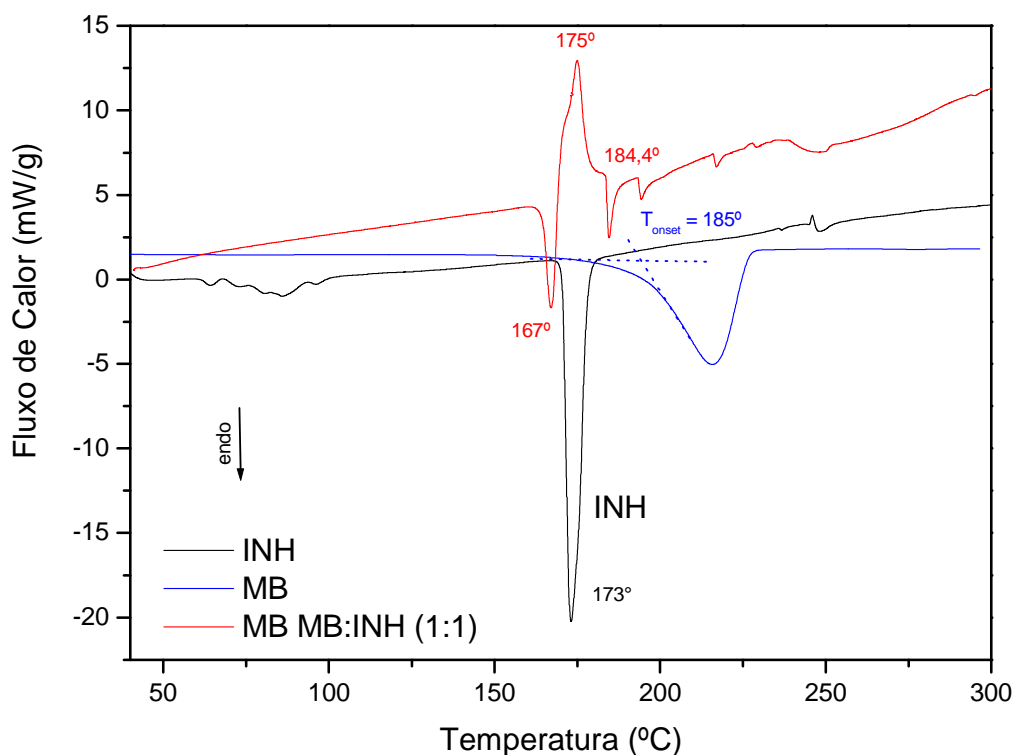


FIGURA 25- CURVAS DSC DA INH, METABISSULFITO DE SÓDIO (MB) E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

O metabissulfito de sódio (MB) apresentou-se termodinamicamente estável até a temperatura de 180°C, sofrendo evento endotérmico entre 185 e 228°C referente à decomposição térmica do material. A curva DSC da mistura binária MB:INH na proporção 1:1 (p/p) mostrou um evento endotérmico em 167°C, referente a fusão da INH, seguido de evento exotérmico em 175°C, referente a decomposição do material, e finalmente evento endotérmico em 184,4°C, atribuído à vaporização do resíduo.

A sobreposição das curvas da INH, metabissulfito de sódio e mistura binária MB:INH 1:1 (p/p) mostrou deslocamento dos eventos térmicos para temperaturas mais baixas, sugerindo interação entre o metabissulfito de sódio e isoniazida.

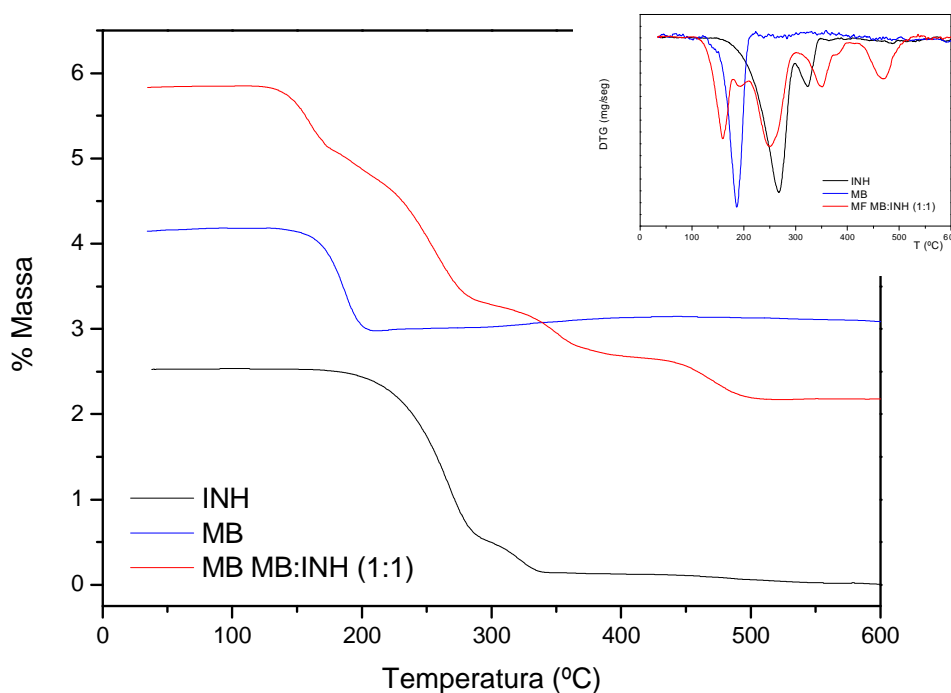


FIGURA 26- CURVAS TG/DTG DA INH, METABISSULFITO DE SÓDIO (MB) E MISTURA BINÁRIA MB:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

As curvas TG/DTG do metabissulfito de sódio (MB) mostraram decomposição em uma única etapa, entre 137,9 e 202,7°C ($\Delta m = 28,53\%$, $DTG_{pico} = 186,8^{\circ}C$). As curvas TG/DTG da mistura binária MB:INH 1:1 (p/p) evidenciaram decomposição térmica em etapas consecutivas: a primeira etapa entre 113,44 e 174,90°C ($\Delta m_1 = 12,57\%$, $DTG_{pico} = 159,4^{\circ}C$), a segunda entre 174,90 e 302,52°C ($\Delta m_2 = 31,99\%$, $DTG_{pico} = 245,91^{\circ}C$); a terceira etapa em 302,52 e 411,09°C ($\Delta m_3 =$

10,46%, $DTG_{pico} = 352,09^{\circ}C$) e, finalmente a quarta etapa entre 411,09 e 540,10 $^{\circ}C$ ($\Delta m_4 = 8,46\%$, $DTG_{pico} = 471,94^{\circ}C$).

Os espectros da INH, do metabissulfito de sódio (MB), e da mistura binária MB:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e MB) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 27. A FIGURA 27a apresenta os espectros FTIR da isoniazida (INH), MB e mistura binária MB:INH (1:1) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 27b apresenta os espectros no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

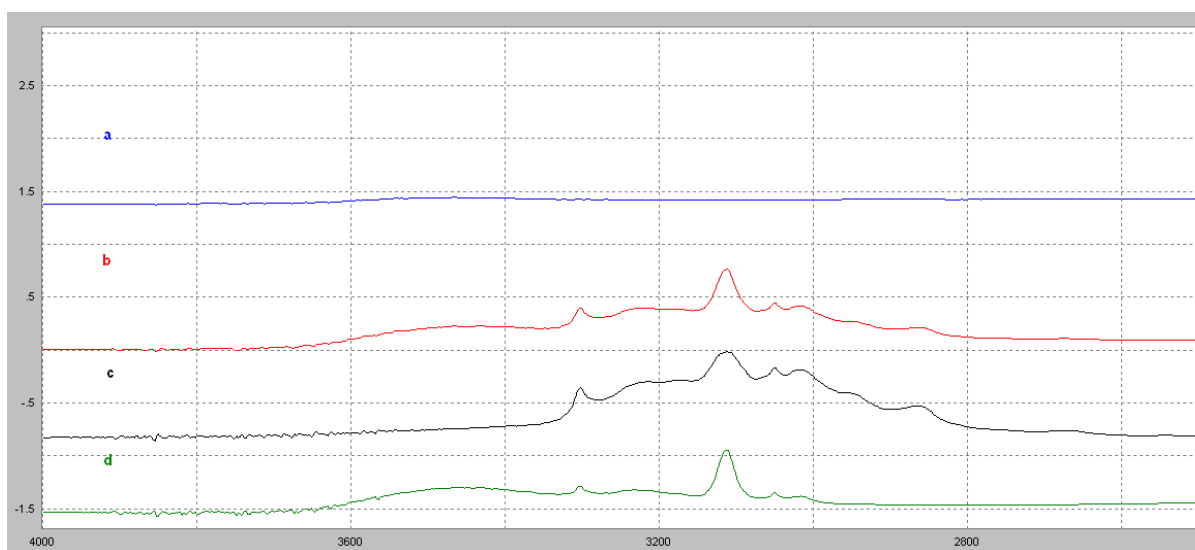


FIGURA 27a – ESPECTROS DE FTIR NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO METABISSULFITO DE SÓDIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 MB:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E METABISSULFITO DE SÓDIO)

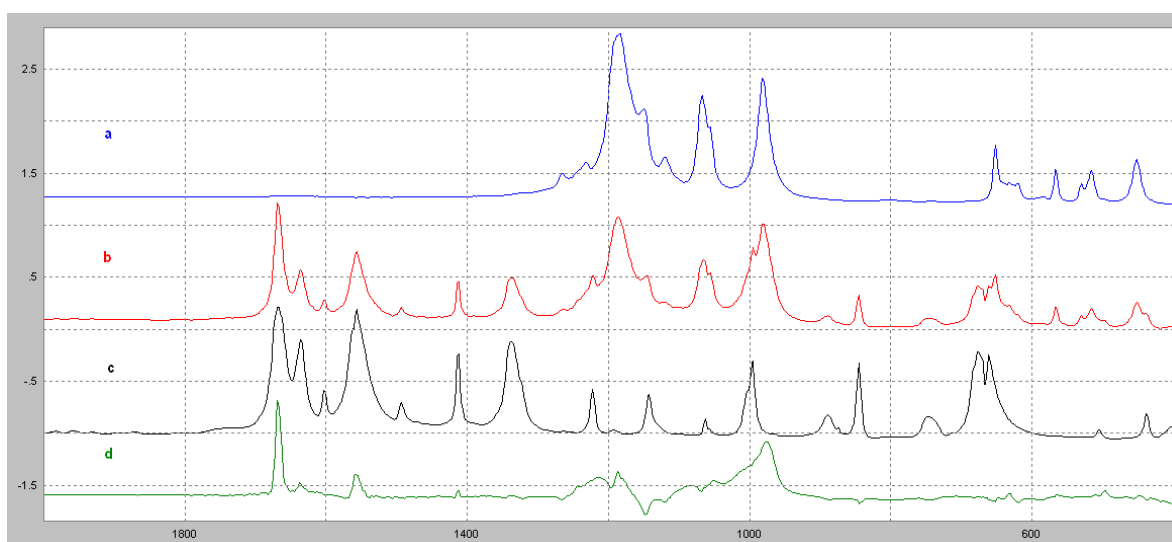


FIGURA 27b – ESPECTROS DE FTIR NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO METABISSULFITO DE SÓDIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 MB:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E METABISSULFITO DE SÓDIO)

Os espectros de infravermelho resultantes da análise diferencial, detectam uma forte interação entre o excipiente - metabissulfito de sódio - e o fármaco - isoniazida -, onde bandas remanescentes de ambos os produtos foram verificadas e estão ilustradas nas FIGURAS 27a e 27b. Foram evidenciadas bandas em 3304cm^{-1} , referente ao estiramento NH, em 3113 e 3051cm^{-1} , atribuídas ao estiramento CH da molécula da isoniazida (FIGURA 27a).

Também foi evidenciado, no espectro diferencial, o deslocamento de bandas do excipiente - metabissulfito de sódio - em 1186 , 983 e 632cm^{-1} . A observação destas bandas permite concluir que o fármaco - isoniazida - interfere no excipiente. Da mesma forma, bandas em 1668 , 1557 , 1142 e 1222cm^{-1} , atribuídas ao estiramento do grupo CO do fármaco, estiramento do anel, vibrações de N-N fora do plano do anel aromático e as vibrações CCH do anel, respectivamente, não foram extintas no procedimento diferencial. Desta forma, é possível concluir que as interações entre os grupos químicos ocorreram mutuamente, no fármaco e no excipiente, o que está em concordância com resultados observados anteriormente (YILMAZ; BOLUKBASI; BAKILER, 2008) com os espectros apresentados. A FIGURA 27b apresenta os espectros que possibilitam evidenciar estas interações.

A análise diferencial foi realizada pela subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e metabissulfito) do espectro da mistura binária, obtido no tempo zero e do espectro obtido após 90 dias. O espectro obtido para a mistura binária após 90 dias não sofreu alteração em relação ao tempo zero, pois as mesmas bandas foram evidenciadas, logo a interação fármaco-excipiente ocorreu instantaneamente, não sendo alterada significativamente com o tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, metabissulfito de sódio (MB) e mistura binária MB:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 28.

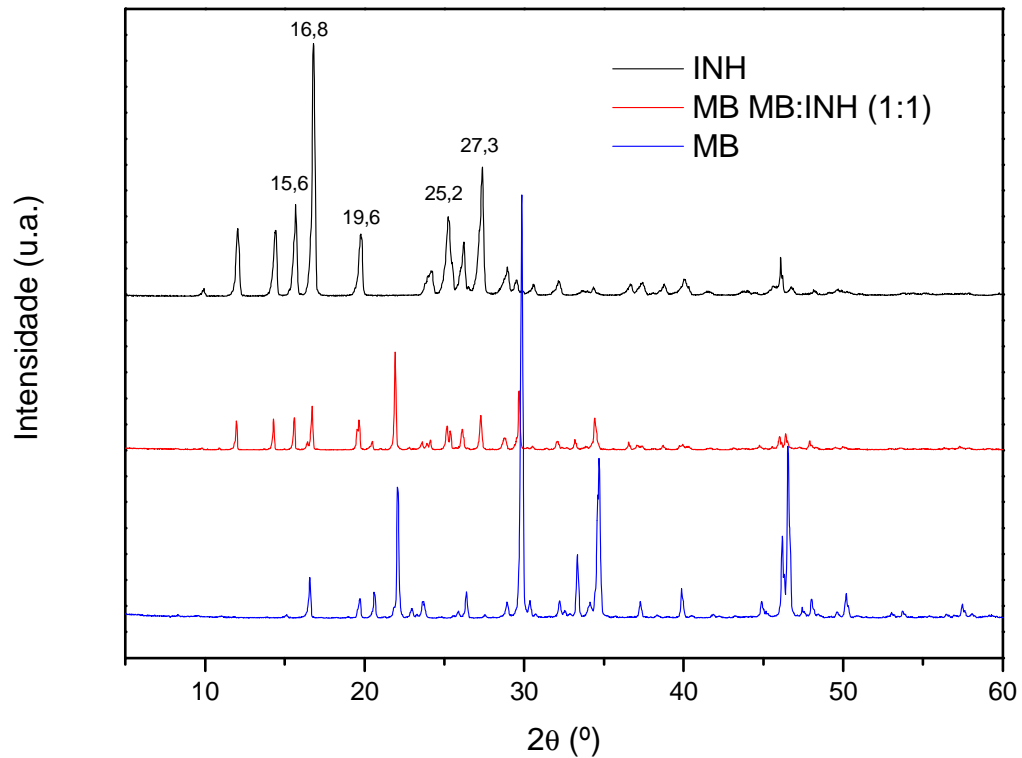


FIGURA 28- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, METABISSULFITO DE SÓDIO (MB) E A MISTURA BINÁRIA MB:INH 1:1

O difratograma do metabissulfito de sódio apresentou maior intensidade de picos em $22,05^{\circ}$, $29,90^{\circ}$, $33,25^{\circ}$, $34,66^{\circ}$ e $46,55^{\circ}$. O difratograma da mistura binária MB:INH 1:1 (p/p) sobrepõe aos difratogramas dos componentes da mistura.

5.2.5 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o HPMC

O comportamento térmico do HPMC e da mistura binária HPMC:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 29 e 30.

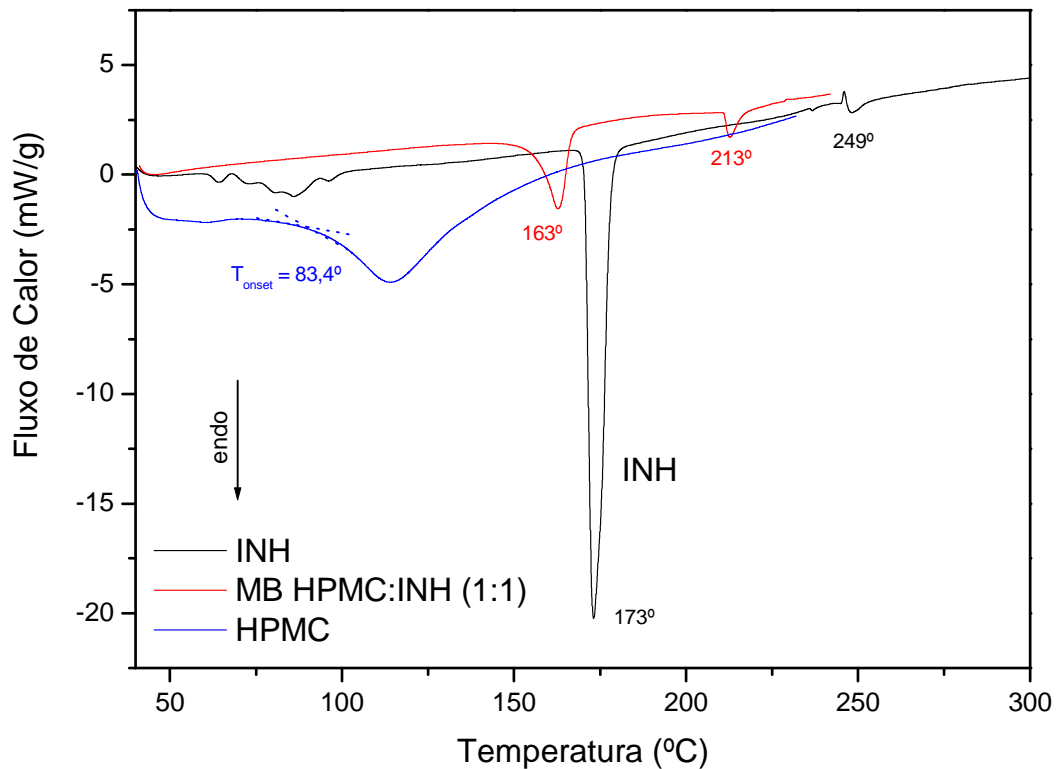


FIGURA 29- CURVAS DSC DA INH, HPMC E MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

Observando a curva DSC para o HPMC é possível evidenciar um evento endotérmico entre 83,4 e 146,9°C referente à desidratação do material, mantendo-se estável a partir desta temperatura. Vermal e Garg (2004) estudaram a estabilidade térmica do HPMC e verificaram ausência de evento térmico entre 25 a 300°C.

A curva DSC da mistura binária HPMC:INH 1:1 (p/p) mostrou um evento endotérmico em 163°C – característico da fusão da isoniazida -, seguido de evento endotérmico em 213°C, referente a decomposição do material. A sobreposição das curvas DSC referente à INH, HPMC e mistura binária HPMC:INH 1:1 (p/p) mostrou que os eventos térmicos correspondentes à fusão e decomposição das substâncias individuais foram deslocados na mistura para temperatura mais baixas indicando algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente que conduz às diferenças no perfil das curvas DSC da mistura.

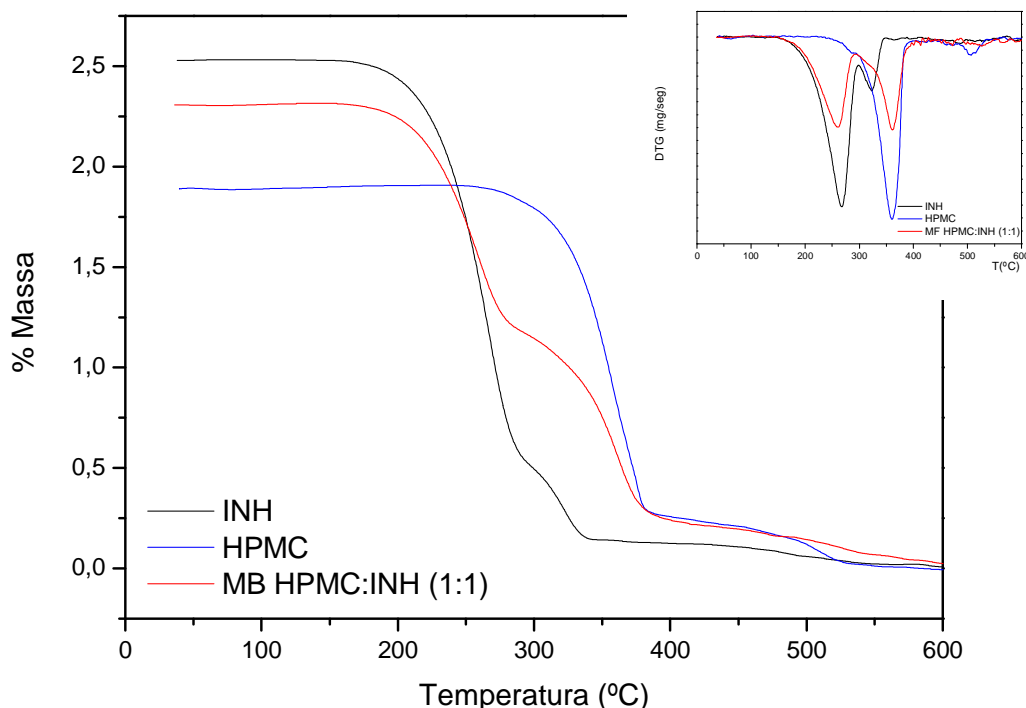


FIGURA 30- CURVAS TG/DTG DA INH, HPMC E MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG do HPMC indicaram que o mesmo é termicamente estável até a temperatura de 270°C , sofrendo decomposição térmica em duas etapas, a primeira entre $267,32$ e $392,6^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_1 = 86,60 \%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 361,18^{\circ}\text{C}$), e outra etapa entre $392,6$ até 600°C ($\Delta m_2 = 14,50\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 508,21^{\circ}\text{C}$). As curvas TG/DTG da mistura binária HPMC:INH 1:1 (p/p) mostraram decomposição térmica em duas etapas consecutivas, a primeira entre $92,15$ e $300,19^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_1 = 47,5\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 261,14^{\circ}\text{C}$) e a segunda entre $300,19$ e $461,40^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_2 = 39,25\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 361,18^{\circ}\text{C}$).

Os espectros de FTIR da INH, do HPMC, e da mistura binária HPMC:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e HPMC) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 31. A FIGURA 31a apresenta os espectros FTIR da isoniazida (INH), HPMC e mistura binária HPMC:INH (1:1) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 31b apresenta os espectros no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

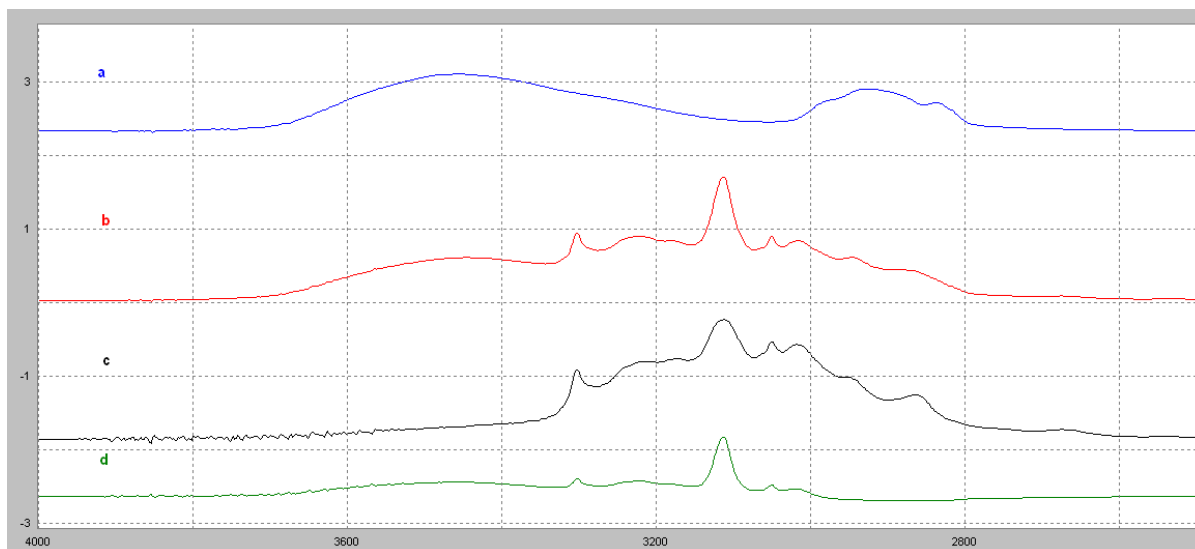


FIGURA 31a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH(c), DO HPMC (a), DA MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E HPMC) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

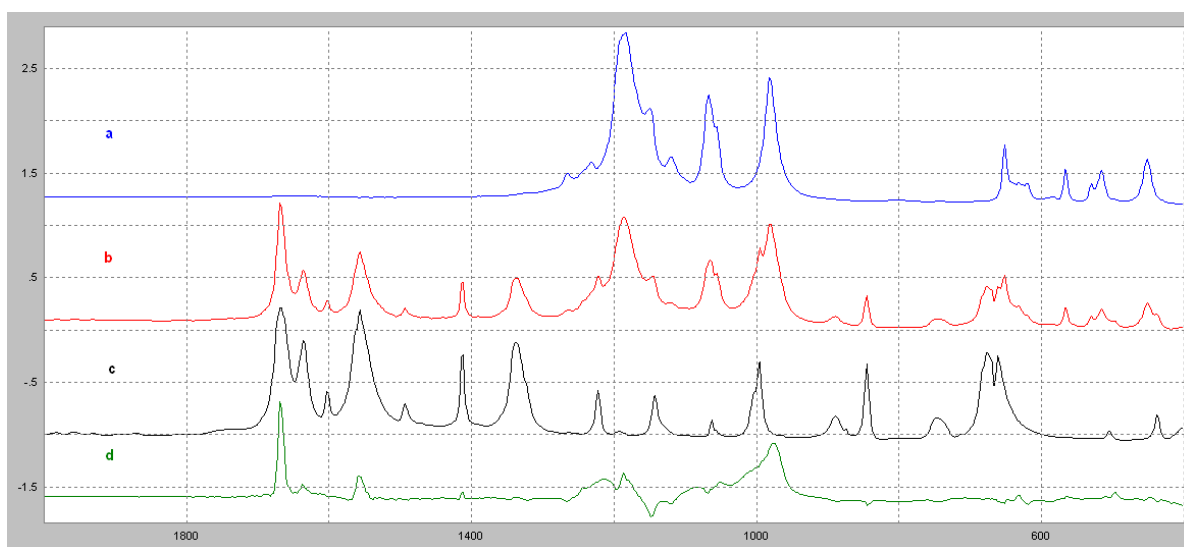


FIGURA 31b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH(c), DO HPMC (a), DA MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E HPMC) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

Os espectros de infravermelho resultantes da análise diferencial evidenciaram bandas remanescentes do fármaco – isoniazida -, como ilustrado nas FIGURAS 31a e 31b.

A banda evidenciada em 3304 cm^{-1} é referente ao estiramento NH e as bandas em 3113 , 3051 e 3015 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento CH da molécula da isoniazida (FIGURA 31a). Na região de 1668 , 1635 e 1557 cm^{-1} essas bandas

são atribuídas ao estiramento do CO, cisalhamento do NH₂ e estiramento do anel respectivamente (YILMAZ; BOLUKBASLI; BAKILER, 2008), como ilustrada a FIGURA 31b. A evidência destas bandas confirma uma forte interação entre os grupos funcionais das moléculas presentes na mistura, onde o excipiente – HPMC - exerce forte interação sobre o fármaco – isoniazida – ocasionando uma modificação na densidade eletrônica dos grupos funcionais relacionados e provocando o deslocamento das bandas de absorção no infravermelho.

Os espectros da análise diferencial foram obtidos da subtração de cada um dos componentes isolados (INH e HPMC) do espectro da mistura binária registrados no tempo zero e após armazenamento por 90 dias em dessecador à temperatura ambiente. O espectro obtido após 90 dias não sofreu alteração em relação ao tempo zero, onde as mesmas bandas foram evidenciadas, logo a interação fármaco-excipiente ocorreu instantaneamente e o tempo não teve influência nessa interação.

Os difratogramas de raios X da INH, do HPMC e da mistura binária HPMC:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 32.

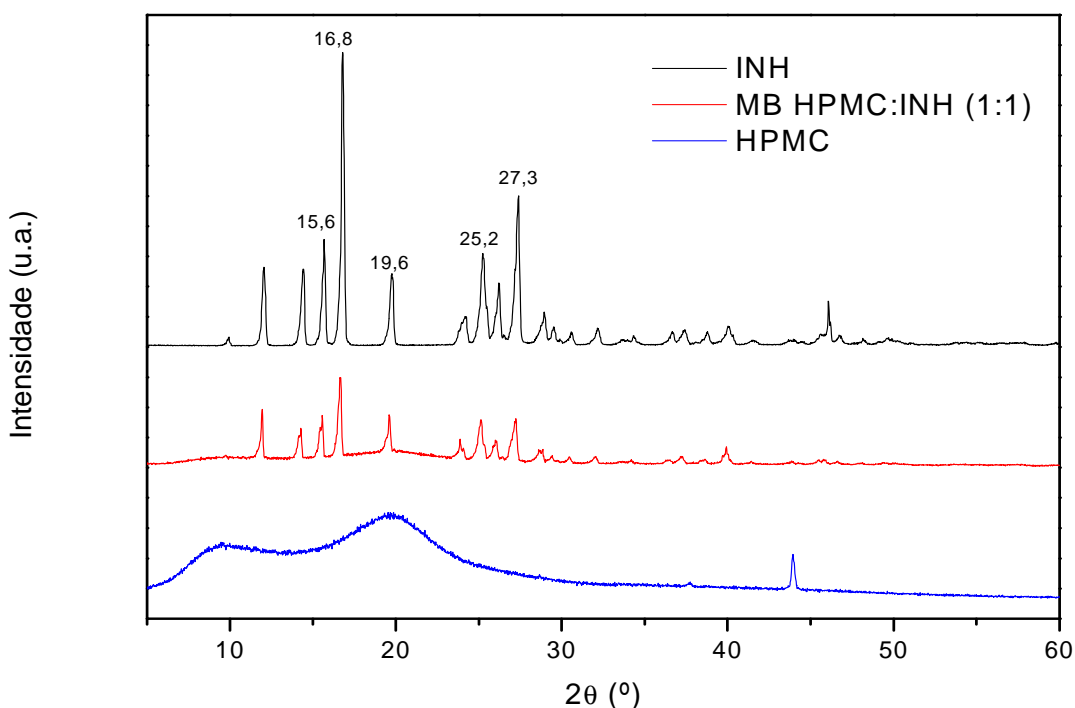


FIGURA 32- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA ISONIAZIDA (INH), HPMC E A MISTURA BINÁRIA HPMC:INH 1:1

O HPMC é uma substância amorfa, com presença de halos amorfos entre $5,1^\circ$ a $26,5^\circ$ (2θ); o pico cristalino na posição $43,80^\circ$ (2θ) pode ser atribuído a impurezas da amostra. Segundo Phadnis (1997), o HPMC apresenta-se como um produto amorfo, com presença de halos amorfos.

O difratograma da mistura binária HPMC:INH 1:1 (p/p) identificou reflexões intensas nas posições de $15,6^\circ$, $16,8^\circ$, $19,6^\circ$, $25,2^\circ$ e $27,3^\circ$ (2θ), característicos da isoniazida, evidenciando que o excipiente não altera a cristalinidade do fármaco.

5.2.6 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o dióxido de silício

O comportamento térmico do dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]) e da mistura binária SiO_2 :INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 33 e 34.

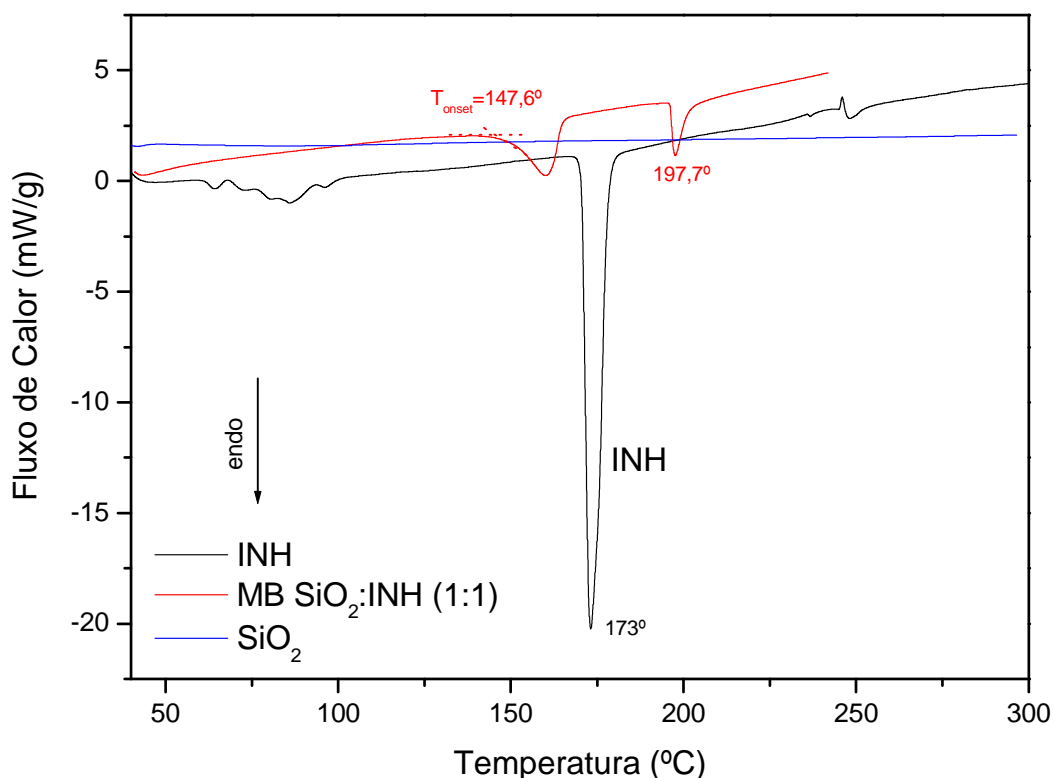


FIGURA 33- CURVAS DSC DA ISONIAZIDA (INH), DIÓXIDO DE SILÍCIO (SiO_2) E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

Analisando a curva DSC do dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]), observa-se que o mesmo apresenta-se termodinamicamente estável em toda a faixa de

temperatura estudada. No caso da mistura binária SiO_2 :INH, a curva DSC permitiu evidenciar um evento endotérmico entre 147,6 a 166°C, característico do processo de fusão do INH, seguido de evento endotérmico em 197,7°C associado a decomposição térmica do material. A sobreposição das curvas DSC referente ao fármaco, ao dióxido de silício e a mistura binária SiO_2 :INH 1:1 (p/p) mostrou que os eventos térmicos correspondentes à fusão e decomposição das substâncias individuais foram deslocados na mistura para temperatura mais baixas, sugerindo algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente que conduz às diferenças no perfil das curvas DSC da mistura.

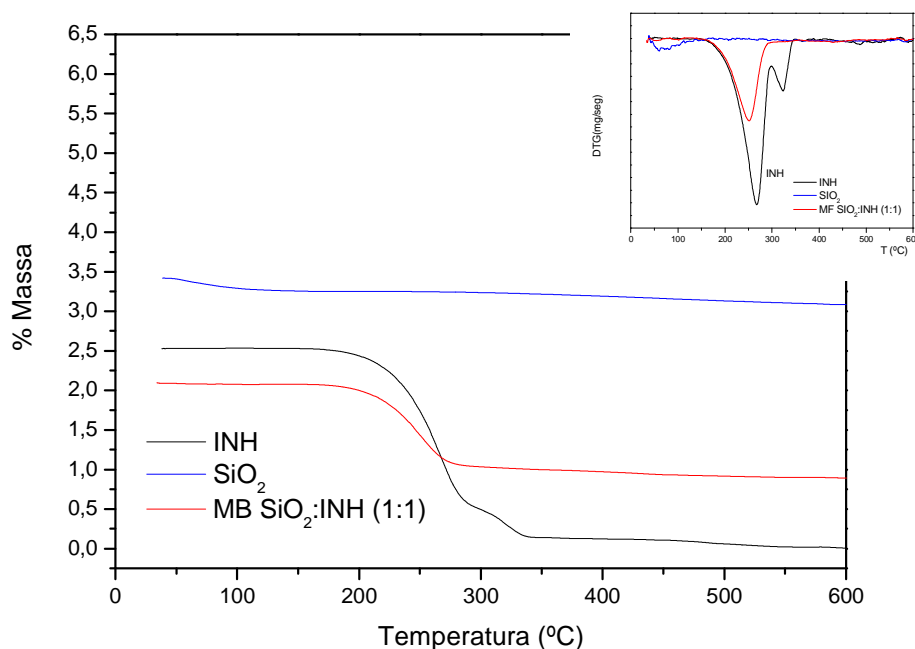


FIGURA 34- CURVAS TG/DTG DA ISONIAZIDA, DIÓXIDO DE SILÍCIO (SiO_2) E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MI}^{-1}$

As curvas TG/DTG do dióxido de silício apresentaram um evento endotérmico entre 38,68 e 98,56°C ($\Delta m = 3,59\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 66,99^\circ\text{C}$), referente a desidratação do material, mostrando termicamente estável a partir desta temperatura. Os dados encontrados para o dióxido de silício são concordantes com aqueles reportados por Araújo e colaboradores (2003) e Vermal e Garg (2004). As curvas TG/DTG da mistura binária SiO_2 :INH 1:1 (p/p) mostraram decomposição térmica em uma única etapa, entre 162,11 e 280,68°C ($\Delta m = 47,45\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 251,98^\circ\text{C}$).

Os espectros de infravermelho da INH, do dióxido de silício, e da mistura binária SiO_2 :INH 1:1 (p/p) e da análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e dióxido de silício) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 35. A FIGURA 35a apresenta os espectros FTIR da INH, dióxido de silício e mistura binária SiO_2 :INH (1:1) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 35b apresenta os espectros no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

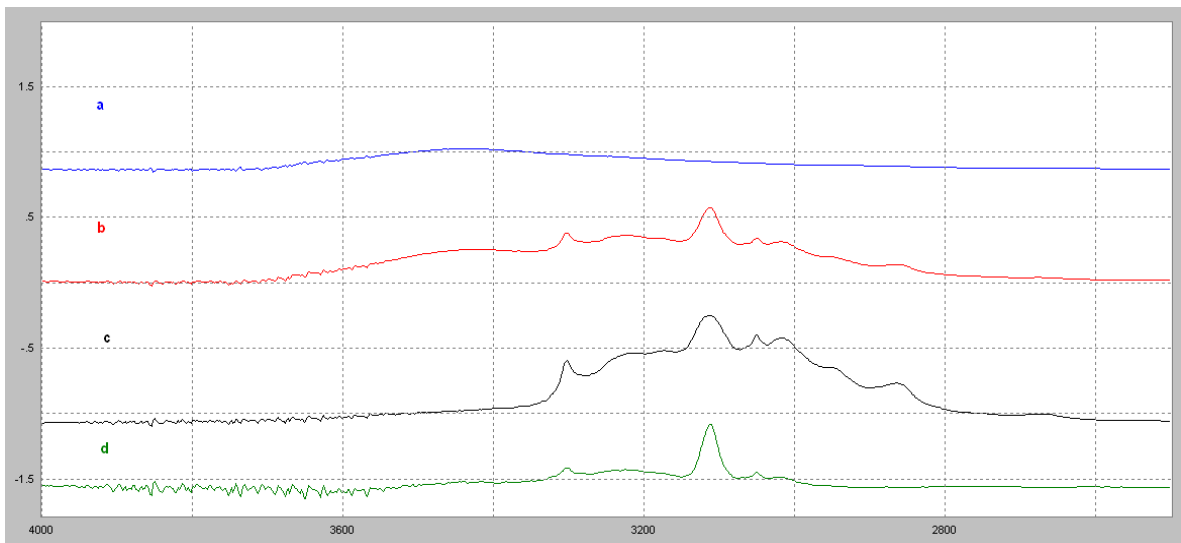


FIGURA 35a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO DIÓXIDO DE SILÍCIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 DIOXIDO DE SILÍCIO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E DIOXIDO DE SILÍCIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

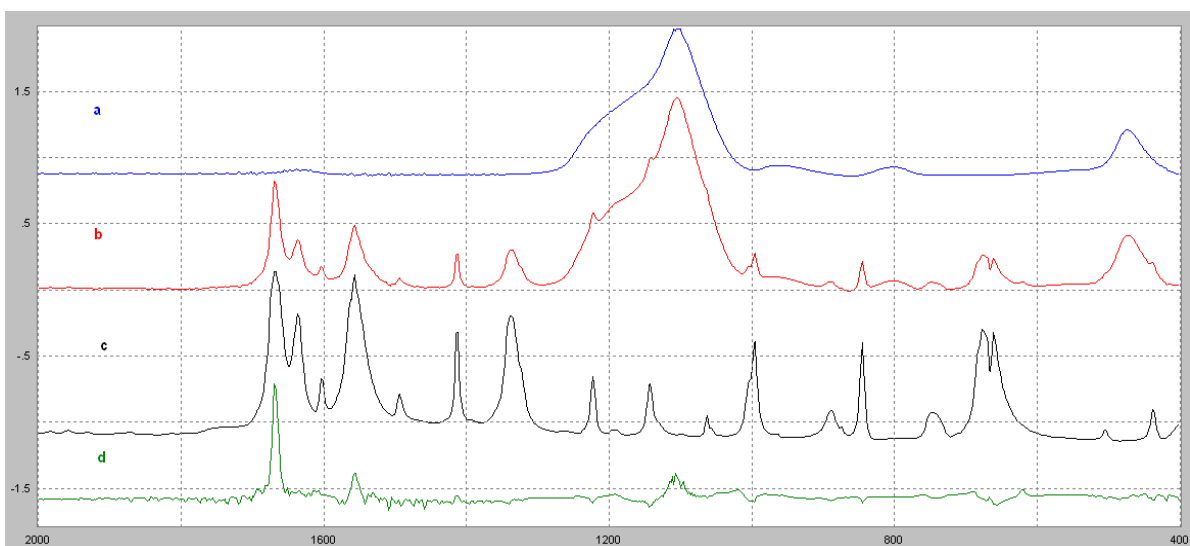


FIGURA 35b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO DIÓXIDO DE SILÍCIO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 DIOXIDO DE SILÍCIO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E DIOXIDO DE SILÍCIO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

Bandas remanescentes tanto do fármaco como do excipiente foram observadas na análise diferencial dos espectros de infravermelho, resultantes da não compensação das bandas dos espectros dos compostos puros (isoniazida e dióxido de silício) quando estes foram subtraídos do espectro da mistura binária SiO₂:INH 1:1 (p/p).

Avaliando-se os resultados da análise diferencial representados nas FIGURAS 35a e 35b, foi possível constatar que as bandas remanescentes são correspondentes às mais intensas do espectro da INH e do dióxido de silício puros.

As bandas evidenciadas foram em 3304 cm⁻¹ referente ao estiramento NH e em 3113 e 3051 cm⁻¹ atribuídas ao estiramento CH da molécula da isoniazida (FIGURA 35a).

Uma banda de média intensidade foi observada em 1668 cm⁻¹ referente à vibração do estiramento da carboxila do fármaco; a outra banda, observada em 1557 cm⁻¹, é relativa ao estiramento no anel. Bandas remanescentes do excipiente foram observadas nas regiões de 1104 e 469 cm⁻¹ (FIGURA 35b). Portanto, confirma-se forte incompatibilidade entre dióxido de silício e INH evidenciado pelo deslocamento das bandas de ambos os produtos.

A análise obtida pela subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e dióxido de silício) do espectro da mistura binária foi realizada para os espectros registrados no tempo zero e após 90 dias. O espectro registrado após 90 dias não mostrou alteração em relação ao tempo zero, pois as mesmas bandas foram evidenciadas, logo, a interação fármaco-excipiente ocorreu instantaneamente, não sendo alterada com o tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, do dióxido de silício e da mistura binária SiO₂:INH na proporção 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 36.

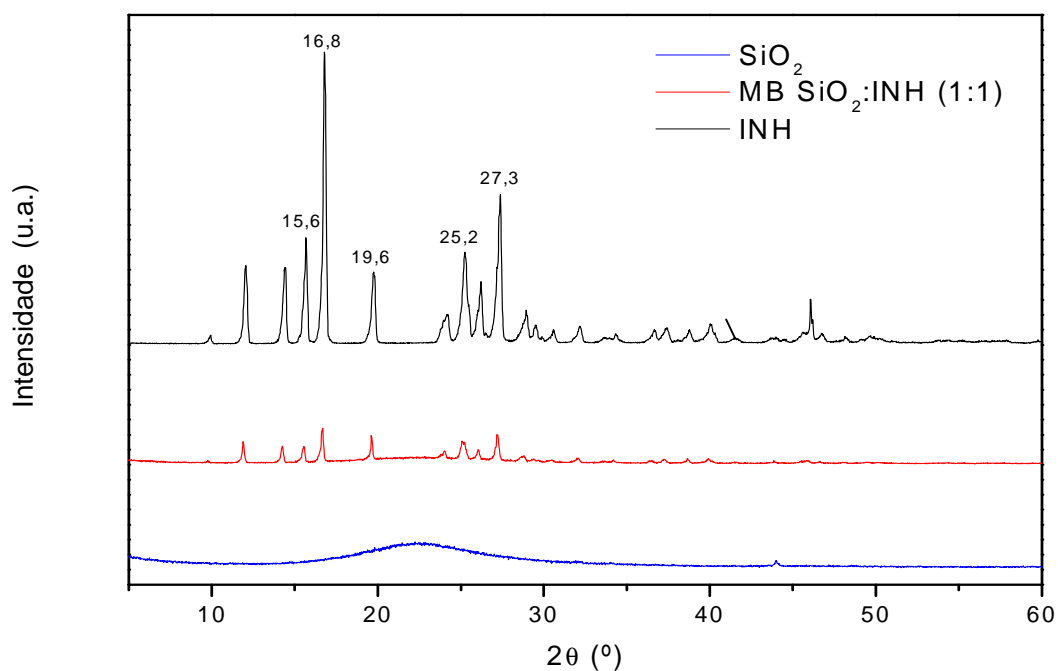


FIGURA 36- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DO DIÓXIDO DE SILÍCIO E DA MISTURA BINÁRIA SiO_2 :INH 1:1

O dióxido de silício apresentou-se amorfo com presença de halo amorfo entre $15,2^\circ$ e $29,4^\circ$ (2θ). Os picos de difração do raio X da mistura binária SiO_2 :INH 1:1 (p/p) foram sobrepostos ao da isoniazida pura como ilustrado na FIGURA 36.

5.2.7 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a croscarmelose sódica

O comportamento térmico da croscarmelose sódica (CCS) e da mistura binária CCS:INH na proporção 1:1 (p/p) está representado nas FIGURAS 37 e 38.

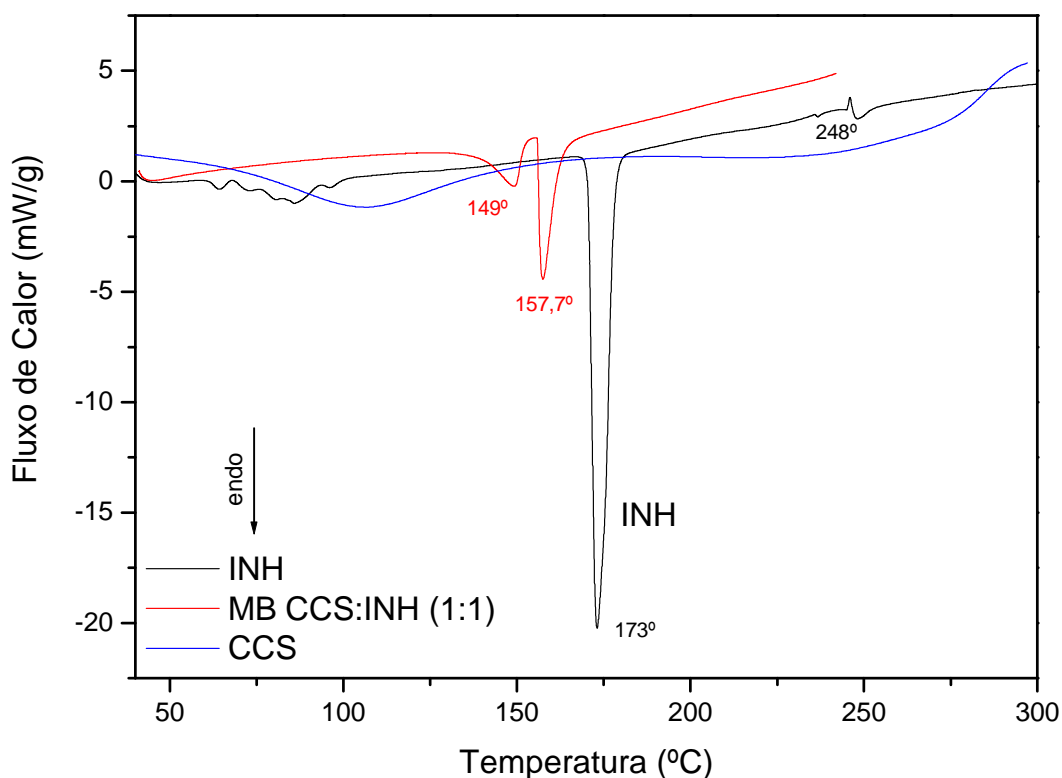


FIGURA 37- CURVAS DSC DA INH, CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS) E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

A curva DSC da croscarmelose sódica (CCS) evidenciou um evento endotérmico entre 60 e 130°C referente à perda de água superficial do material. A curva DSC da mistura binária CCS:INH 1:1 (p/p) mostrou um evento endotérmico em 149°C, referente a fusão da INH, seguido de uma endoterma em 157,7°C referente a decomposição do material.

A sobreposição das curvas DSC da INH, da croscarmelose sódica (CCS) e da mistura binária CCS:INH 1:1 (p/p) mostrou que o evento térmico correspondente à fusão da isoniazida foi deslocado na mistura para temperatura mais baixa, sugerindo algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente.

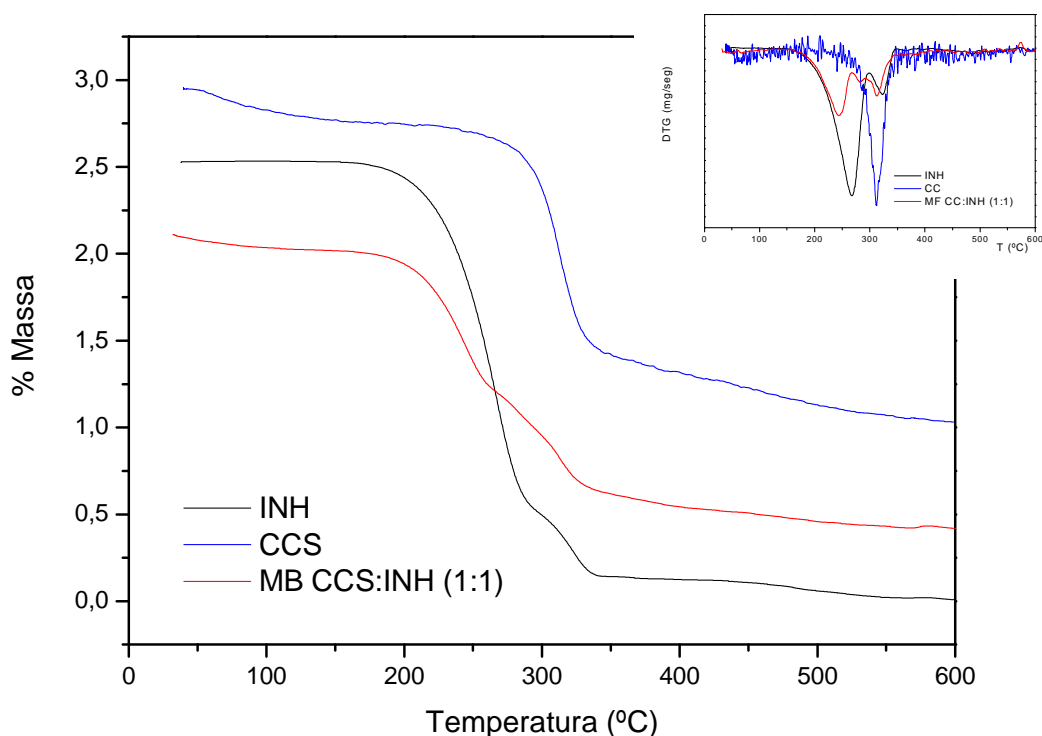


FIGURA 38- CURVAS TG/DTG DA ISONIAZIDA (INH), CROSCARMELOSE SÓDICA (CCS) E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

As curvas de TG/DTG da croscarmelose sódica (CCS) mostraram decomposição térmica em duas etapas. A primeira etapa entre 39 a 110°C ($\Delta m_1 = 4,6\%$) referente a desidratação do material, e a segunda entre 201,82 até 600°C ($\Delta m_2 = 55,39\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 311,10^\circ\text{C}$), referente a decomposição do composto. As curvas de TG/DTG da mistura binária CCS:INH 1:1 (p/p) mostraram decomposição em três etapas consecutivas, sendo a primeira etapa entre 155,34 e $260,29^\circ\text{C}$ ($\Delta m_1 = 34,23\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 242,94^\circ\text{C}$), a segunda entre 260,29 e $335,19^\circ\text{C}$ ($\Delta m_2 = 27,46\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 268,63^\circ\text{C}$), e a terceira etapa entre 335,19 e 600°C ($\Delta m_3 = 10,56\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 312,65^\circ\text{C}$).

Os espectros de infravermelho da INH, croscarmelose (CCS), da mistura binária CCS:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e CCS) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 39. A FIGURA 39a apresenta os espectros FTIR da

INH, croscarmelose sódica e mistura binária CCS:INH 1:1 (p/p) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 39b no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

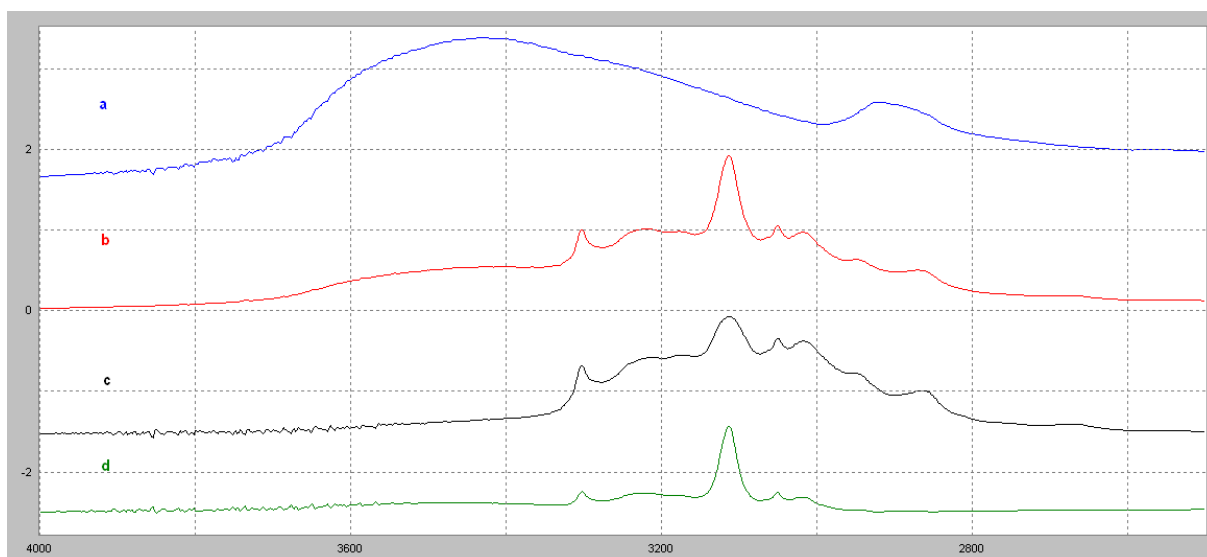


FIGURA 39a - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DA CROSCARMELOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 CCS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CROSCARMELOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

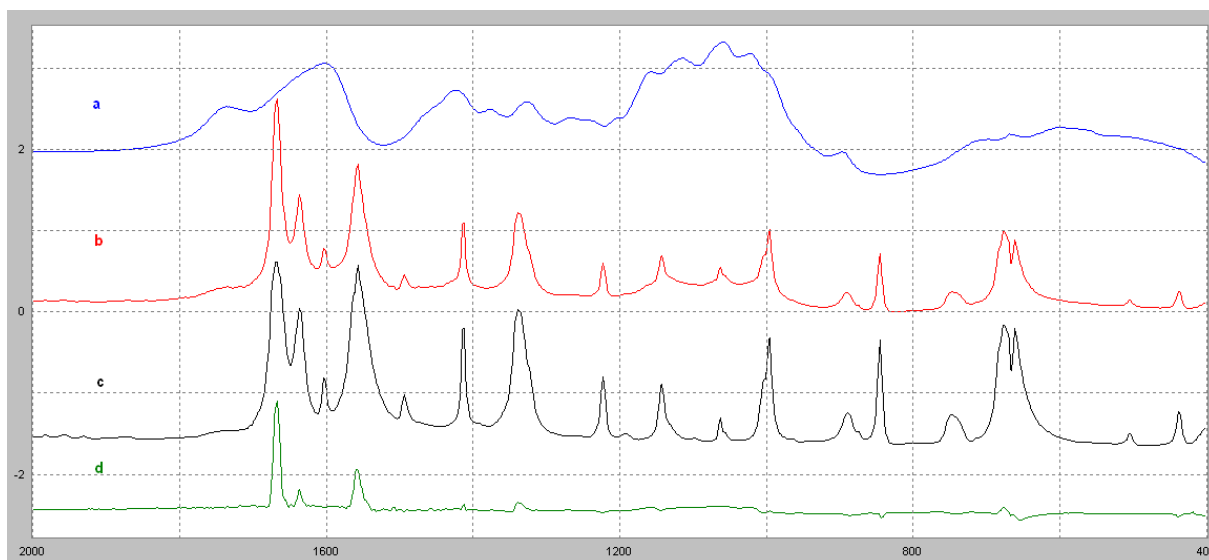


FIGURA 39b - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DA CROSCARMELOSE (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 CCS:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CROSCARMELOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

A análise diferencial dos espectros de infravermelho representados nas FIGURAS 39a e 39b indica bandas remanescentes do fármaco – isoniazida.

Essas bandas são evidenciadas em 3304 cm^{-1} referente ao estiramento NH e em 3113 , 3051 e 3015 cm^{-1} atribuídas ao estiramento CH da molécula da INH (FIGURA 39a). Na região de 1668 , 1635 e 1557 cm^{-1} essas bandas, ilustradas na FIGURA 39b, são atribuídas ao estiramento do CO, cisalhamento do NH_2 e estiramento do anel respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008).

Portanto, o processo de subtração (escalonada) evidencia interações entre fármaco e excipiente, onde a croscarmelose exerce interferência no fármaco - isoniazida provocando deslocamento de suas bandas de absorção no infravermelho.

Da mesma forma que para os excipientes anteriores, não foi observada nenhuma alteração entre os resultados das análises diferenciais realizadas para os espectros obtidos no tempo zero e após 90 dias, indicando que a interação ocorre imediatamente e não se altera com o decorrer do tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, da croscarmelose sódica (CCS) e mistura binária CCS:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 40.

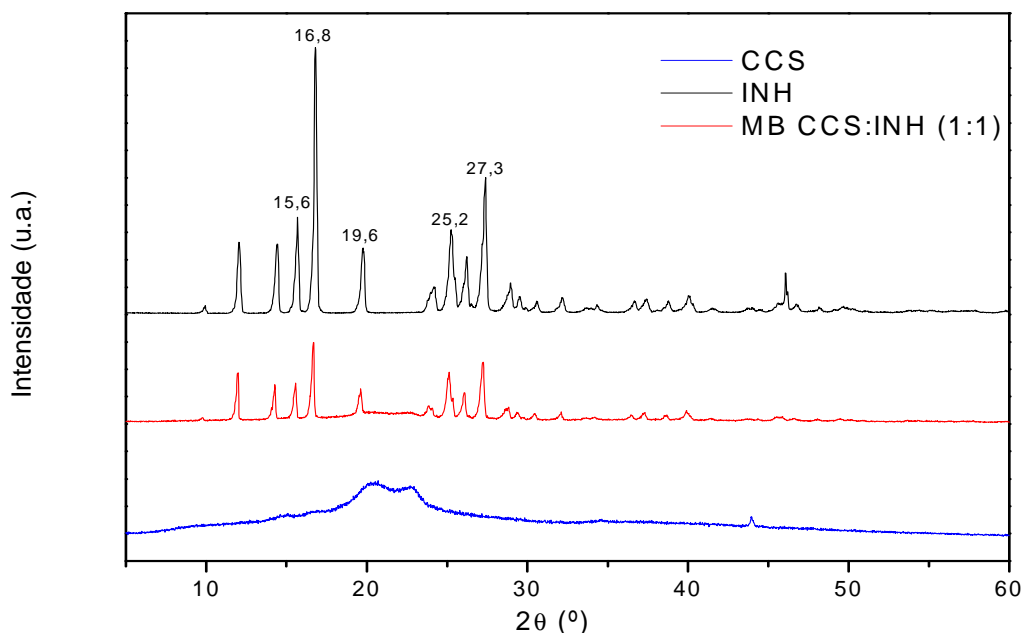


FIGURA 40- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DA CROSCARMELOSE (CCS) E DA MISTURA BINÁRIA CCS: INH 1:1

O difratograma da croscarmelose sódica apresenta uma estrutura amorfa com halos amorfos entre a posição de 18° e 25° (2θ). O difratograma da mistura

binária CCS:INH 1:1 (p/p) mostra reflexões intensas em 15,6°, 16,8°, 19,6°, 25,2° e 27,3° (2 θ), característicos da INH.

5.2.8 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a celulose microcristalina

O comportamento térmico da celulose microcristalina (MCC) e da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) está representado mostrado nas FIGURAS 41 e 42.

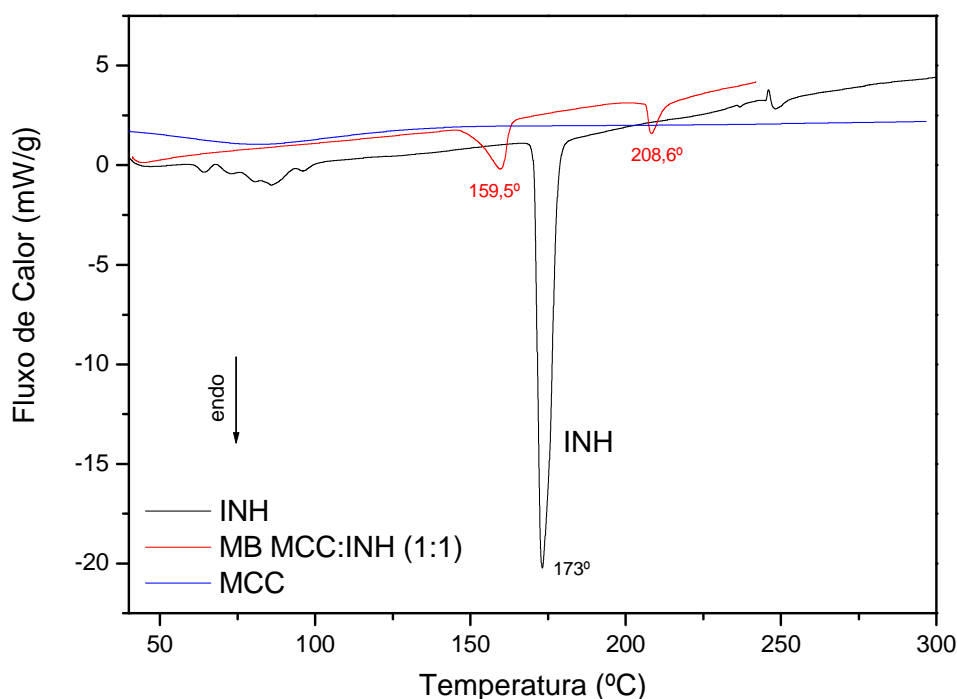


FIGURA 41- CURVAS DSC DA INH, CELULOSE MICROCRISTALINA (MCC) E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

A curva DSC da celulose microcristalina (MCC) mostrou um evento endotérmico entre 60 e 107°C - referente à desidratação -, mantendo-se termodinamicamente estável a partir desta temperatura. Segundo Robusti (2001), a celulose microcristalina mostra um evento endotérmico em 110°C - referente à desidratação -, seguido de evento endotérmico em 342°C característico de fusão e, eventos exotérmicos em 359 e 382°C, referentes à decomposição térmica da substância. Vermal e Garg (2004) reportaram que a celulose microcristalina é termicamente estável no intervalo de 25-300°C.

A curva DSC da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) apresentou evento endotérmico em 159,5°C, referente a fusão da INH, seguido de evento endotérmico em 208,6°C relativo a decomposição do composto. A sobreposição das curvas DSC da INH, MCC e da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) permite identificar deslocamento do evento térmico correspondente à fusão da INH para temperatura mais baixa, sugerindo algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente.

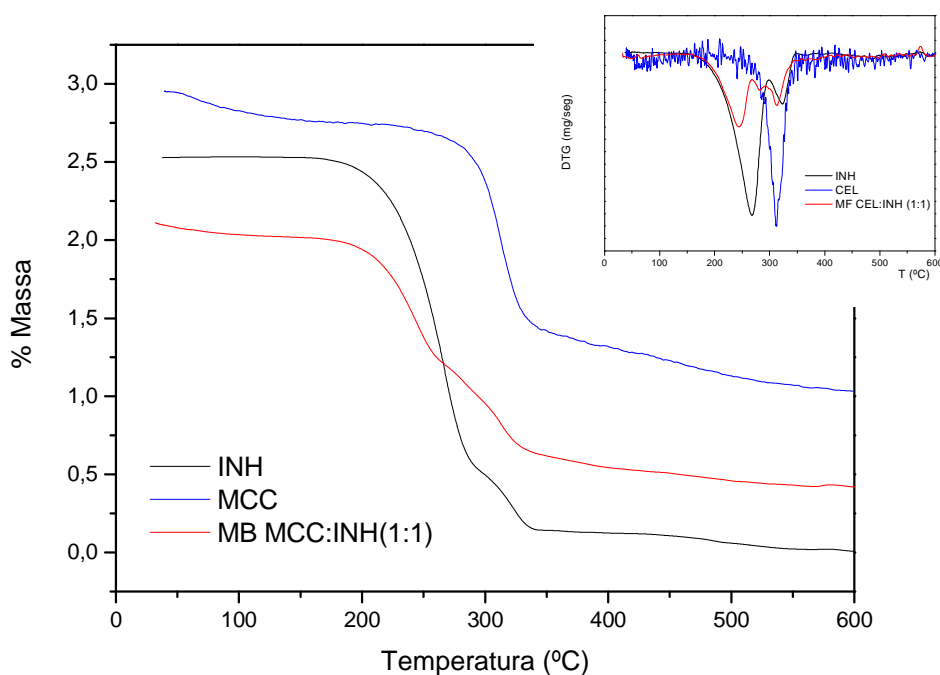


FIGURA 42- CURVAS TG/DTG DA INH, MCC E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG da celulose microcristalina apresentaram decomposição em três etapas: a primeira etapa entre 33 e 117,26°C ($\Delta m_1 = 5,26\%$) referente a desidratação; a segunda etapa, mais acentuada, entre 221,08 a 406,30°C ($\Delta m_2 = 74,10\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 359,63^\circ\text{C}$), e finalmente, a terceira etapa ocorreu entre 406,30 a 600°C ($\Delta m_3 = 18,10\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 537,13^\circ\text{C}$). As curvas TG/DTG da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) apresentaram perda de massa em duas etapas consecutivas: a primeira etapa entre 144,90 e 280,30°C ($\Delta m_1 = 34,00\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 245,90^\circ\text{C}$), e uma segunda etapa entre 280,30 e 402,37°C ($\Delta m_2 = 39,26\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 345,95^\circ\text{C}$).

Os espectros de infravermelho médio da INH, celulose microcristalina (MCC), e da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da

subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e MCC) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 43. A FIGURA 43a apresenta os espectros FTIR da INH, celulose microcristalina e da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 43b no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

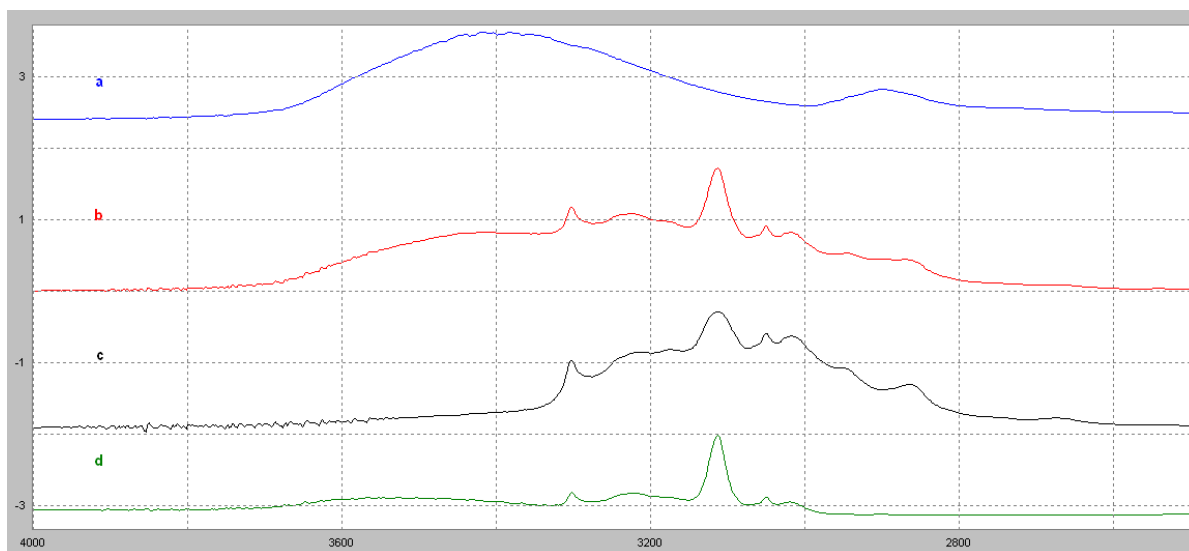


FIGURA 43a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHONA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DA MCC (a), DA MISTURA BINÁRIA MCC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CELULOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

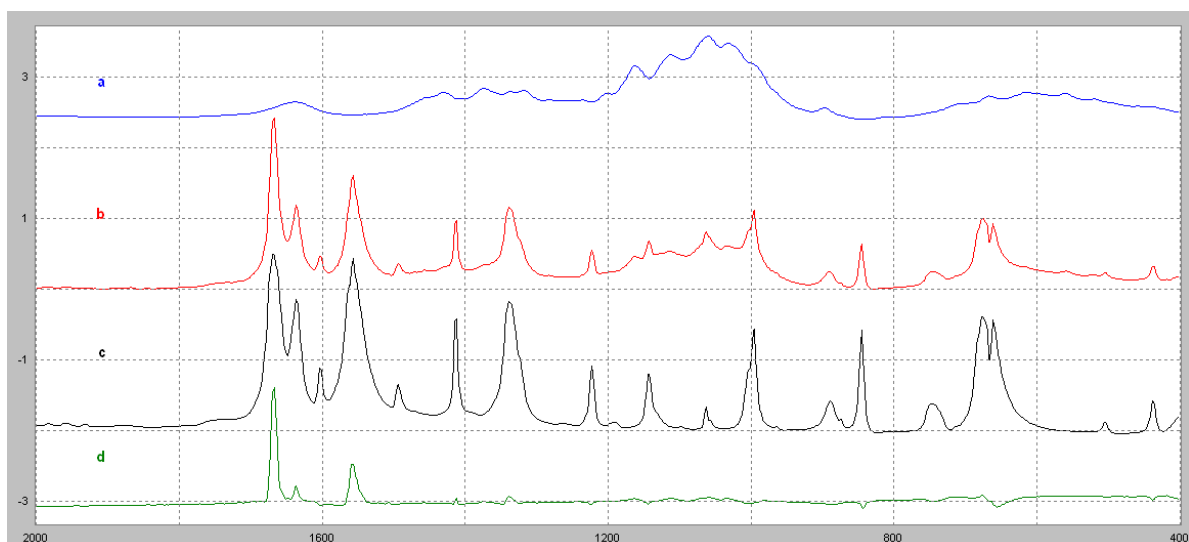


FIGURA 43b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DA MCC (a), DA MISTURA BINÁRIA MCC:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E CELULOSE) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

Os espectros no infravermelho resultantes da análise diferencial, representados nas FIGURAS 43a e 43b, indicam que as bandas remanescentes da subtração são atribuídas ao fármaco - isoniazida.

As bandas em 3304, 3113, 3051 e 3015 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento NH e estiramento CH da molécula da isoniazida (FIGURA 43a). As bandas em 1668, 1635 e 1557 cm^{-1} ilustradas na FIGURA 43b, são atribuídas ao estiramento do CO, cisalhamento do NH_2 e estiramento do anel, respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008).

As bandas visualizadas no espectro diferencial confirmam que o excipiente – celulose microcristalina - interfere no fármaco – isoniazida -, provocando o deslocamento de suas bandas.

Também para este excipiente não foi observada nenhuma alteração entre os resultados das análises diferenciais realizadas para os espectros obtidos no tempo zero e após 90 dias, indicando que a interação ocorre imediatamente e não se altera com o decorrer do tempo.

Os difratogramas de raios X da isoniazida (INH), da celulose microcristalina (MCC) e da mistura binária MCC:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 44.

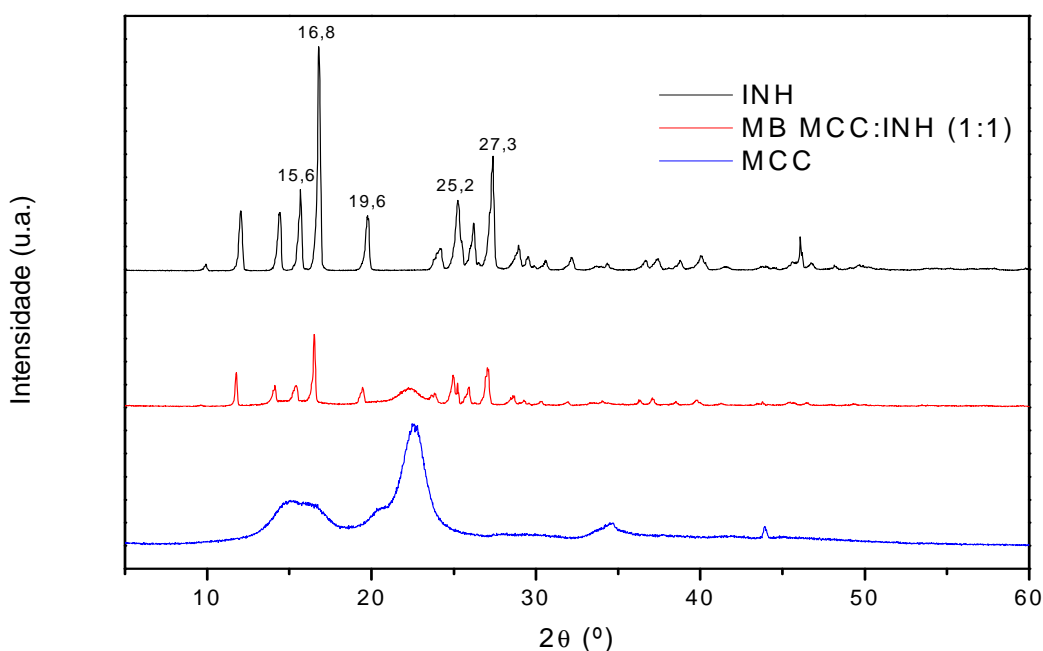


FIGURA 44- DIFRATOGAMAS DE RAIOS X DA INH, DA CELULOSE MICROCRISTALINA (MCC) E DA MISTURA BINÁRIA MCC:INH 1:1

O difratograma da celulose microcristalina apresenta uma estrutura amorfa com dois halos amorfos entre 18 e 25° (2 θ). Segundo Phadnis (1997), a celulose microcristalina apresenta estrutura amorfa e um halo amorfo amplo na posição de 18° e 25° (2 θ).

Os picos de difração relacionado ao fármaco – isoniazida - foram evidenciados no difratograma da mistura binária MCC:INH.

5.2.9 Estudo de compatibilidade entre isoniazida e amido

O comportamento térmico do amido e da mistura binária amido:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 45 e 46.

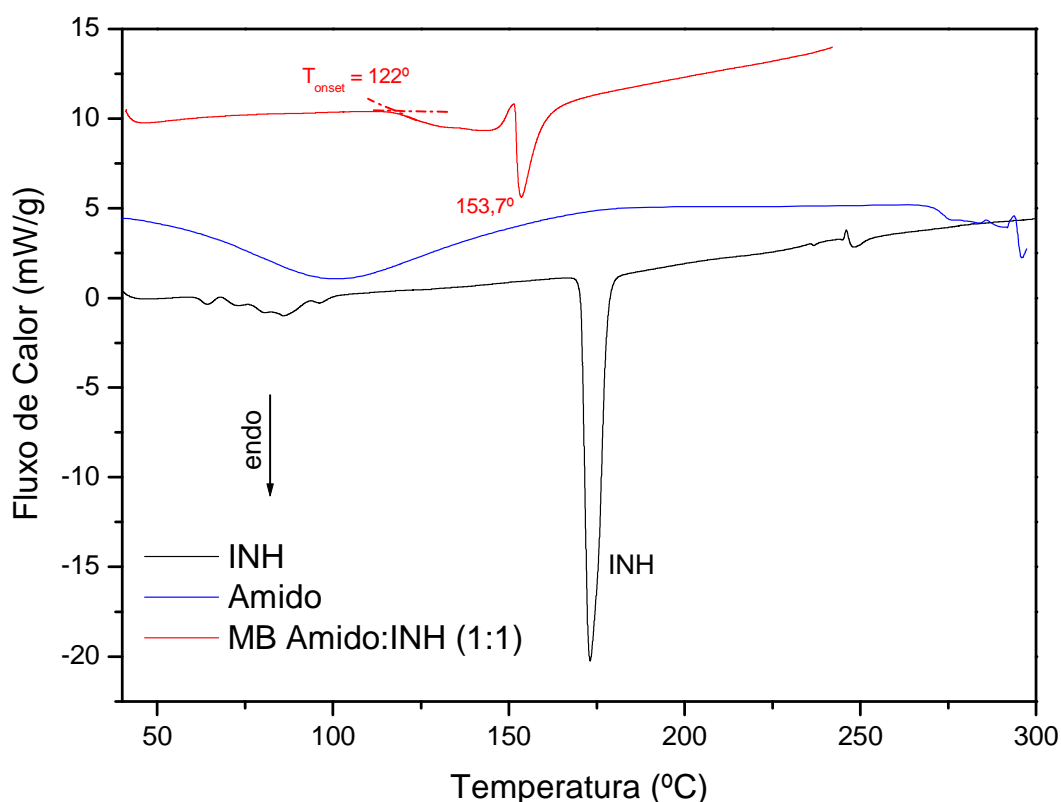


FIGURA 45- CURVAS DSC DA INH, AMIDO E MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

Observando a curva DSC do amido foi possível verificar que o mesmo sofre gelatinização na faixa de temperatura entre 40 a 150°C, mantendo-se estável até 264,19°C, e em seguida sofre evento endotérmico referente à decomposição do

material. Segundo Robusti (2001) a curva DSC do amido revela um evento endotérmico largo entre 40°C e 170°C, característico de gelatinização do amido; o mesmo é termodinamicamente estável até 270°C, porém, acima dessa temperatura, entre 270°C e 330°C, exibe um pico endotérmico referente à decomposição térmica.

Ford e Timmins, (1989) relata que o amido exibe um amplo pico endotérmico de 50 -120°C referente a desidratação e salienta que a DSC é uma técnica muito útil no estudo das transições do amido como a gelatinização. Esse processo de gelatinização no amido pode ser representado por intumescimento da substância amorfa entre 60 a 90°C, envolvendo a fragmentação dos grânulos do amido e assim aumentando sua consistência.

A curva DSC da mistura binária amido:INH apresentou um evento endotérmico largo entre 122 e 150°C, seguido de evento característico de fusão da INH em 153,7°C. A sobreposição das curvas DSC da INH, amido e da mistura binária amido:INH mostrou que o evento térmico correspondente à fusão da INH foi deslocado para temperatura mais baixa, indicando algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente.

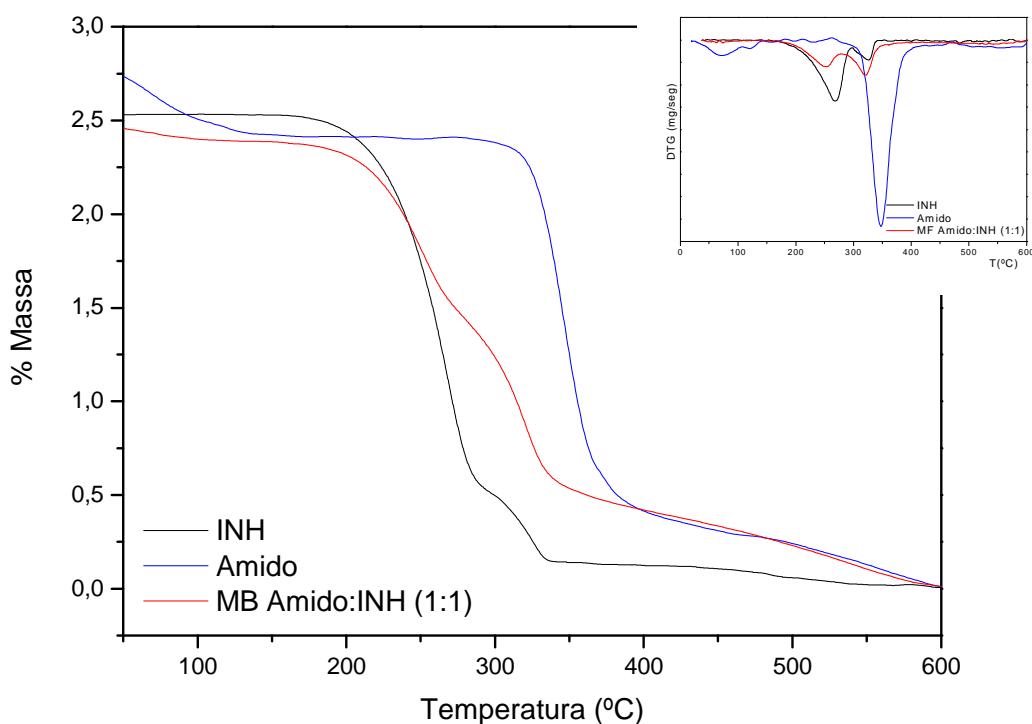


FIGURA 46- CURVAS TG/DTG DA INH, AMIDO E MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG do amido apresentaram uma perda de massa entre 32,51 e 151,52°C ($\Delta m_1 = 12,60\%$, $DTG_{pico} = 71,20^\circ C$), referente a gelatinização; seguido de duas perdas de massas consecutivas, a primeira, mais acentuada, entre 261,05 a 386,97°C ($\Delta m_2 = 71,48\%$, $DTG_{pico} = 349,01^\circ C$), e segunda, mais lenta, entre 386,97 a 600°C ($\Delta m_3 = 18,48\%$, $DTG_{pico} = 473,38^\circ C$). Araújo e colaboradores (2003) reportaram a estabilidade térmica do amido até 260°C e apenas uma perda de massa em 311°C.

As curvas TG/DTG da mistura binária amido:INH 1:1 (p/p) mostraram decomposição em 3 eventos principais. O primeiro entre 36,60 e 151,46°C ($\Delta m_1 = 3,58\%$), relativo a desidratação; o segundo e terceiro eventos são consecutivos e ocorreram entre 125,41 e 281,03°C ($\Delta m_2 = 38,63\%$, $DTG_{pico} = 252,48^\circ C$), e 281,03 e 417,83°C ($\Delta m_3 = 41,85\%$, $DTG_{pico} = 319,93^\circ C$), atribuídos à decomposição do material.

Os espectros de infravermelho da INH, amido, mistura binária amido:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e amido) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 47. A FIGURA 47a apresenta os espectros FTIR da INH, amido e mistura binária amido:INH 1:1 (p/p) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 47b no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

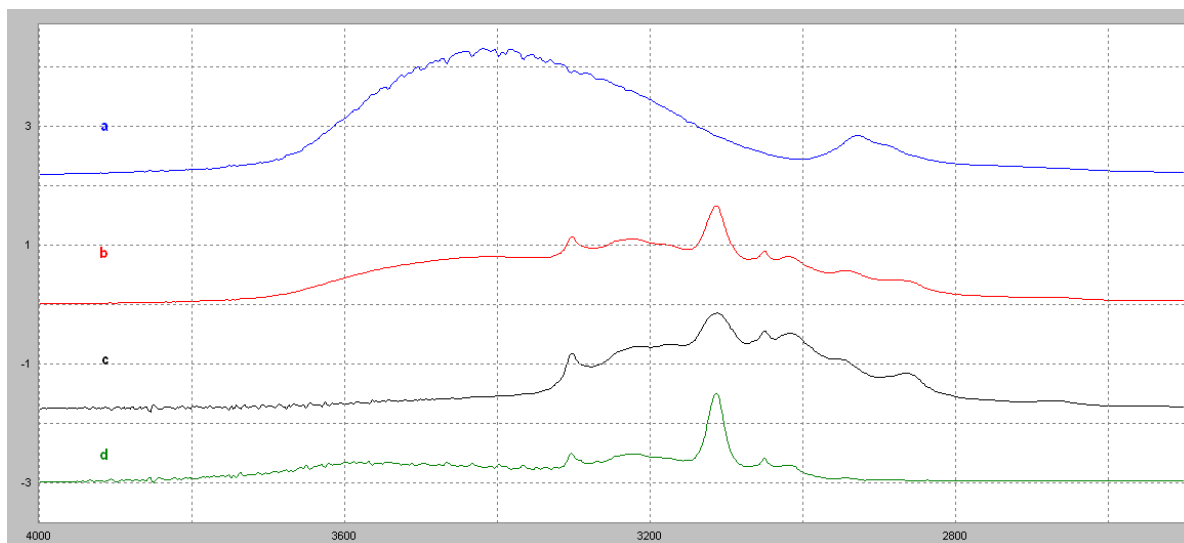


FIGURA 47a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO AMIDO (a), DA MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E AMIDO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

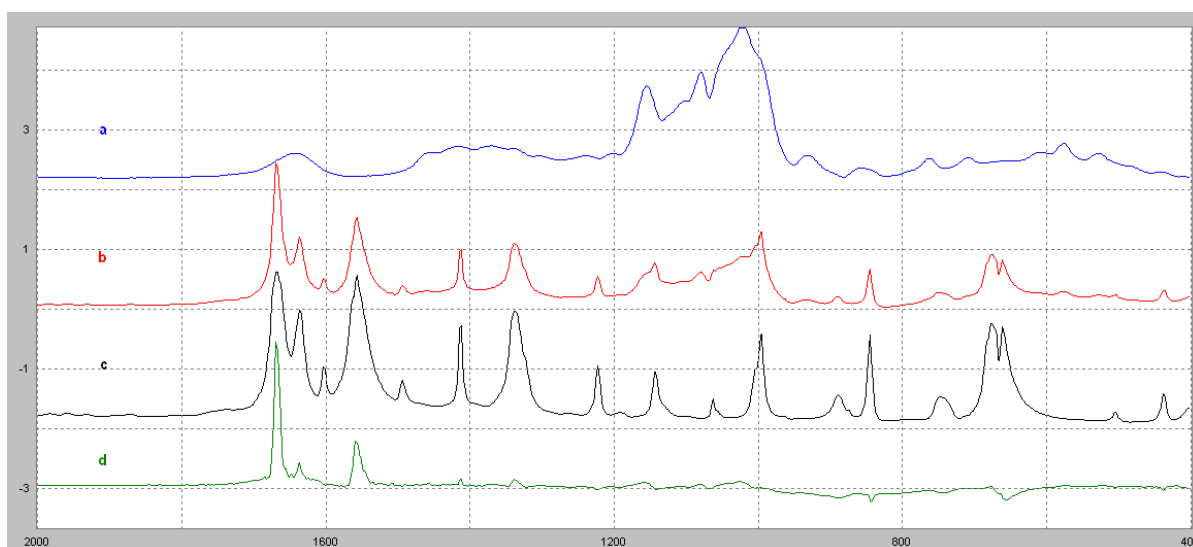


FIGURA 47b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO AMIDO (a), DA MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E AMIDO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

Os resultados da análise diferencial resultante da subtração dos espectros puros do amido, do fármaco - isoniazida -, e da mistura binária amido:INH 1:1 (p/p) (FIGURAS 47a e 47b) evidenciaram interações químicas entre esses compostos.

A banda evidenciada em 3304 cm^{-1} é referente ao estiramento NH, e as bandas em 3113 , 3051 e 3015 cm^{-1} são atribuídos ao estiramento CH da molécula da INH (FIGURA 47a).

As bandas em 1668 , 1635 e 1557 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento do CO, cisalhamento do NH_2 e estiramento do anel, respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008), como ilustra a Figura 47b. Logo, confirma-se uma forte interação entre os grupos funcionais das moléculas presentes na mistura, onde o excipiente - amido - exerce forte interação sobre o fármaco – isoniazida - ocorrendo modificação na sua densidade eletrônica destes grupos e provocando o deslocamento das respectivas bandas de absorção no infravermelho.

Também para o amido não foi observada nenhuma alteração entre os resultados das análises diferenciais realizadas para os espectros obtidos no tempo zero e após 90 dias, indicando que a interação ocorre imediatamente e não se altera com o decorrer do tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, amido e da mistura binária amido:INH na proporção 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 48.

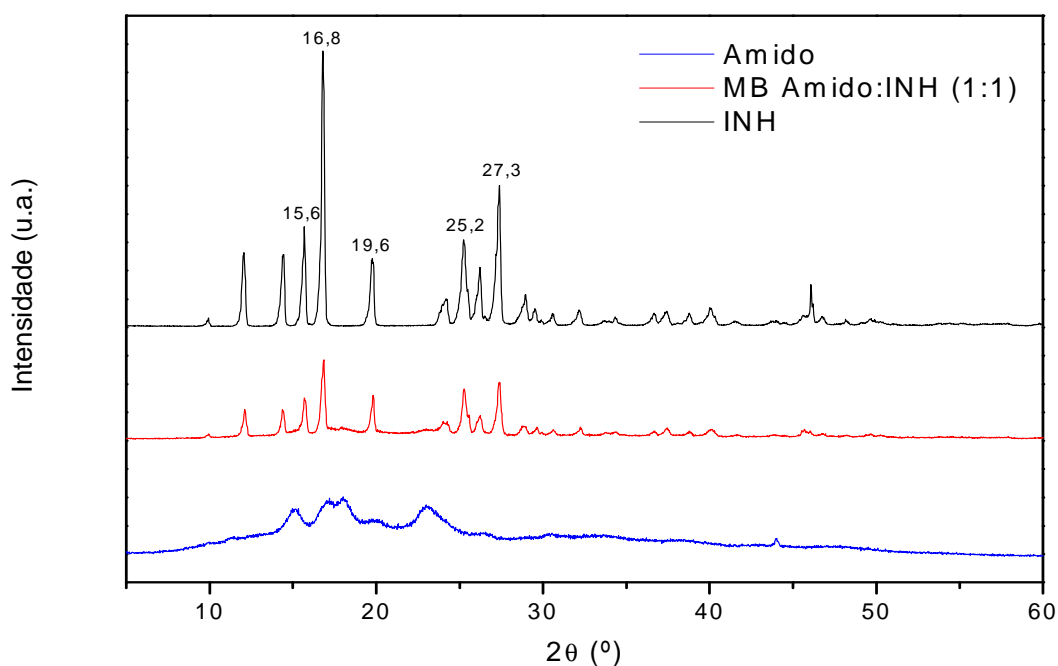


FIGURA 48- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, AMIDO E A MISTURA BINÁRIA AMIDO:INH 1:1

O difratograma do amido apresenta uma estrutura amorfa com halos amorfos entre $10,44$ e $29,20^\circ$ (2θ). Segundo Wang e Yu (2009) no núcleo do grânulo

do amido ocorre crescimento dos anéis amorfos, enquanto no exterior dos grânulos há crescimento de anéis semi-cristalinos.

Reflexões intensas nas posições $15,6^\circ$, $16,8^\circ$, $19,6^\circ$, $25,2^\circ$ e $27,3^\circ$ (2θ), característicos da INH, são observados no difratograma da mistura binária amido:INH 1:1 (p/p) (FIGURA 48).

5.2.10 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o talco

O comportamento térmico do talco e da mistura binária talco:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 49 e 50.

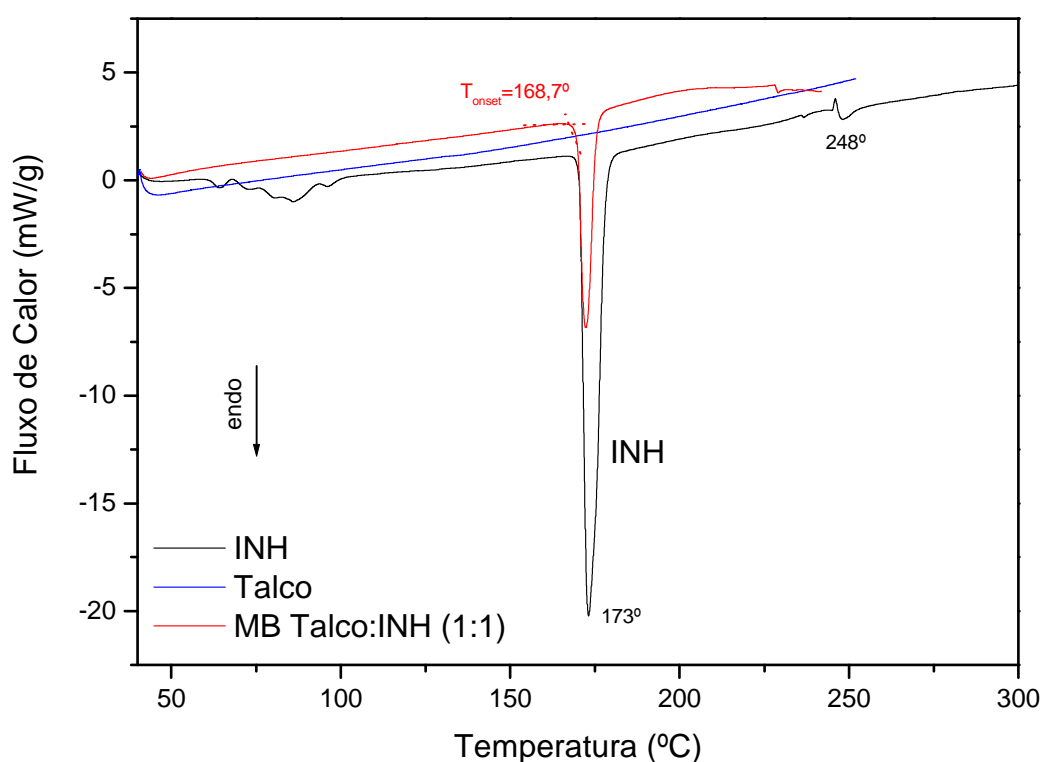


FIGURA 49- CURVAS DSC DA INH, TALCO E MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

O talco é termicamente estável na faixa de temperatura entre 40 a 600°C . Segundo Ceschel e colaboradores (2003) o talco não mostra qualquer tipo de sinal na temperatura até 600°C . A curva DSC da mistura binária talco:INH mostrou comportamento térmico estável até a temperatura de $168,7^\circ\text{C}$, seguido de um evento térmico de fusão - característico da isoniazida - em $172,8^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 83,20 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$). O

evento endotérmico de fusão da isoniazida sobrepõe ao da mistura, indicando que não há interação entre as espécies.

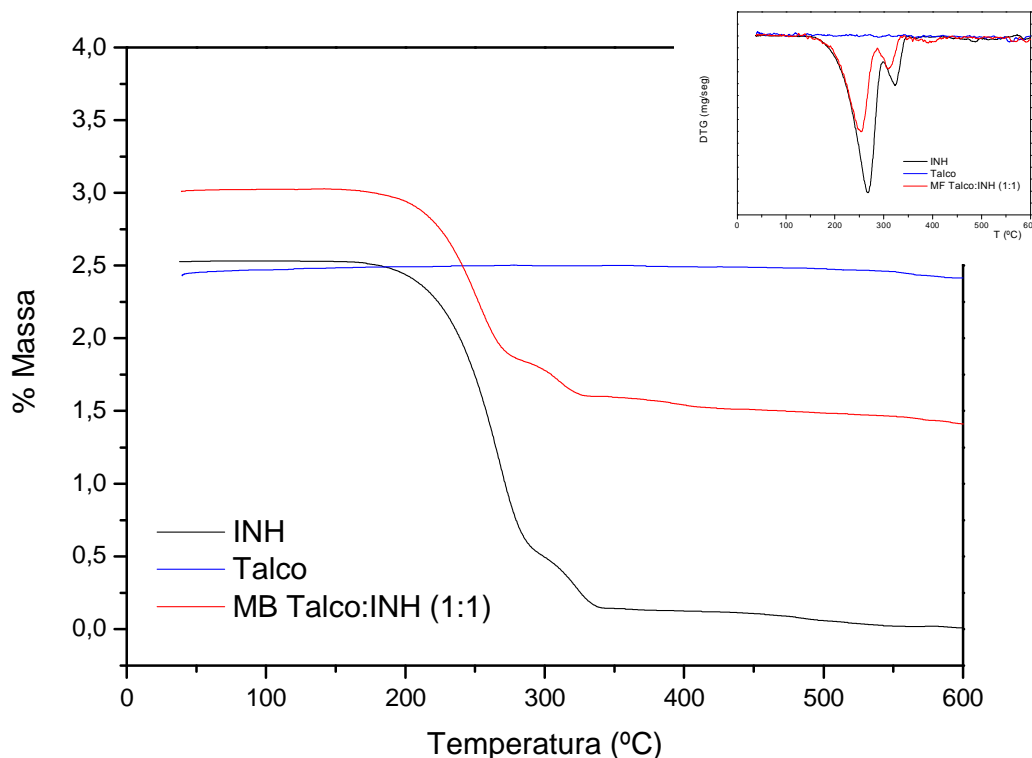


FIGURA 50- CURVAS TG/DTG DA INH, TALCO E MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

O talco não evidenciou decomposição térmica na faixa de temperatura entre 40 e 600°C . As curvas TG/DTG da mistura binária talco:INH mostraram decomposição térmica em duas etapas consecutivas, a primeira entre 150,15 e $281,30^\circ\text{C}$ ($\Delta m_1 = 39,05\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 255,07^\circ\text{C}$), e a segunda etapa entre 281,30 e $338,96^\circ\text{C}$ ($\Delta m_2 = 8,54\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 309,55^\circ\text{C}$).

Os espectros de infravermelho da INH, talco, mistura binária talco:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e talco) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 51. A FIGURA 51a apresenta os espectros FTIR da INH, talco e mistura binária talco:INH 1:1 (p/p) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 51b no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

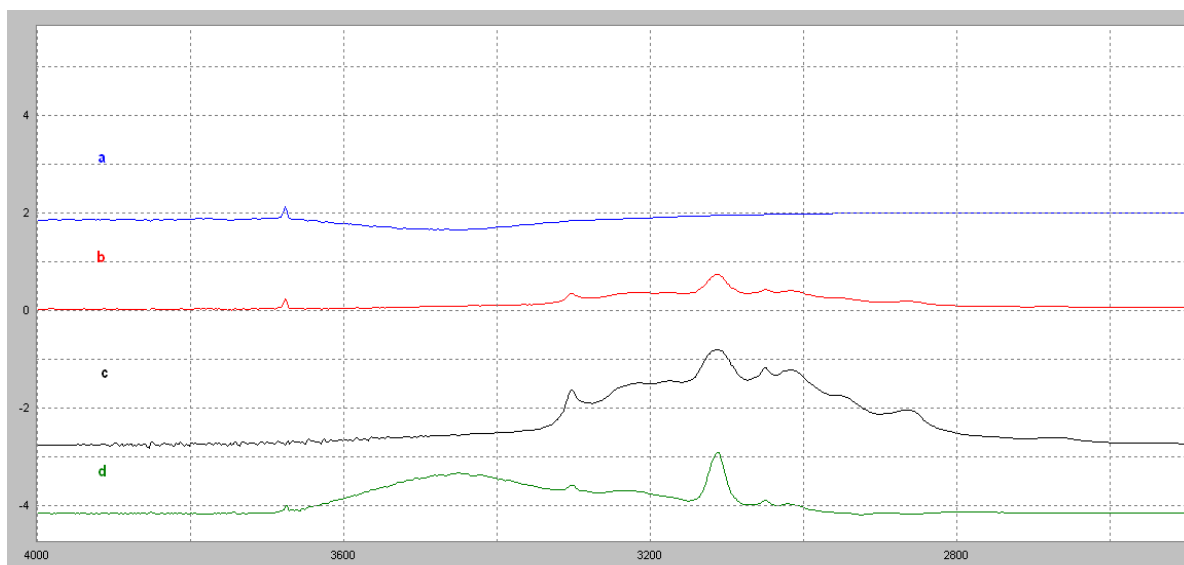


FIGURA 51a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 cm^{-1} DA INH (c), DO TALCO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 TALCO:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E TALCO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

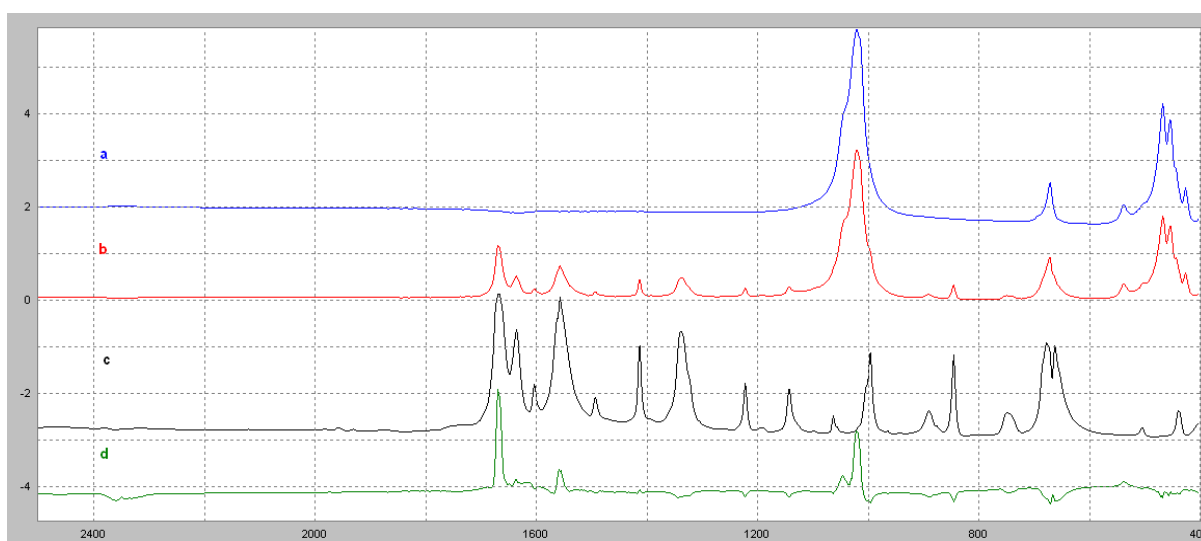


FIGURA 51b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 cm^{-1} DA INH (c), DO TALCO (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 TALCO:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E TALCO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

O espectro resultante da subtração evidencia uma banda larga na região de 3500 cm^{-1} atribuída às hidroxilas livres presentes como umidade, decorrentes da absorção de água, que pode ter ocorrido pelo forte caráter higroscópico do KBr utilizado na pastilha. Outras bandas foram observadas em 3304 cm^{-1} referente ao estiramento NH, em 3113 cm^{-1} e 3051 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento CH da molécula da isoniazida (FIGURAS 51a). As bandas nas regiões de $1668, 1557 \text{ cm}^{-1}$

provenientes do fármaco – isoniazida foram atribuídas ao estiramento do CO e estiramento do anel da molécula respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008), e uma banda remanescente do excipiente – talco - foi observada na região de 1019 cm^{-1} como ilustrada na FIGURA 51b.

Portanto, fortes interações na mistura binária talco:INH foram evidenciadas, onde as duas moléculas contribuem na mesma intensidade, provocando deslocamento das bandas de ambos os compostos, confirmando incompatibilidade nessa associação.

Os espectros de infravermelho da análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e talco) do espectro da mistura binária, obtidos após armazenamento por 90 dias em dessecador a temperatura ambiente, no intervalo de número de onda de $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$, estão representados na FIGURA 52.

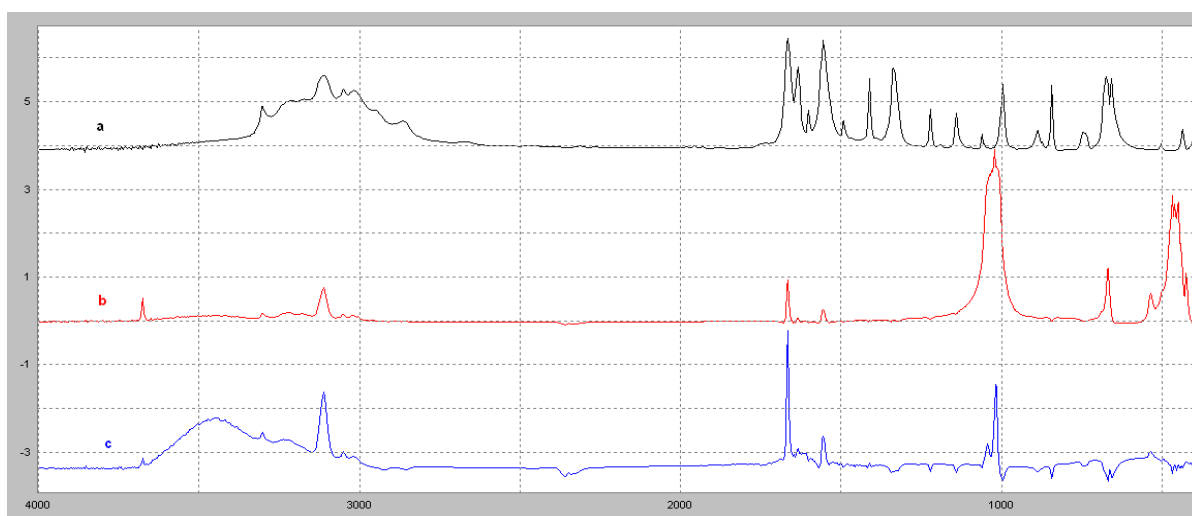


FIGURA 52 - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE $4000\text{ A }400\text{ CM}^{-1}$ DA INH (a) E DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E TALCO) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1;1, APÓS 90 DIAS (b) E TEMPO ZERO (c)

O espectro da análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e talco) do espectro da mistura binária, registrado após 90 dias, sofreu alteração em relação ao espectro obtido no tempo zero como ilustrado na FIGURA 52.

O espectro registrado após 90 dias apresentou bandas não evidenciadas no tempo zero, onde uma banda em 3676 cm^{-1} foi observada e atribuída à presença de umidade – hidroxilas livres presentes. A banda remanescente em 672 cm^{-1} está

relacionada com o estiramento do anel da molécula do fármaco, e a banda em 462 cm^{-1} é proveniente do excipiente – talco.

Portanto, a interação talco-INH se intensifica com o passar do tempo devido à forte interação química existente entre eles, logo, essa associação deve ser evitada.

Os difratogramas de raios X da INH, talco e da mistura binária talco:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 53.

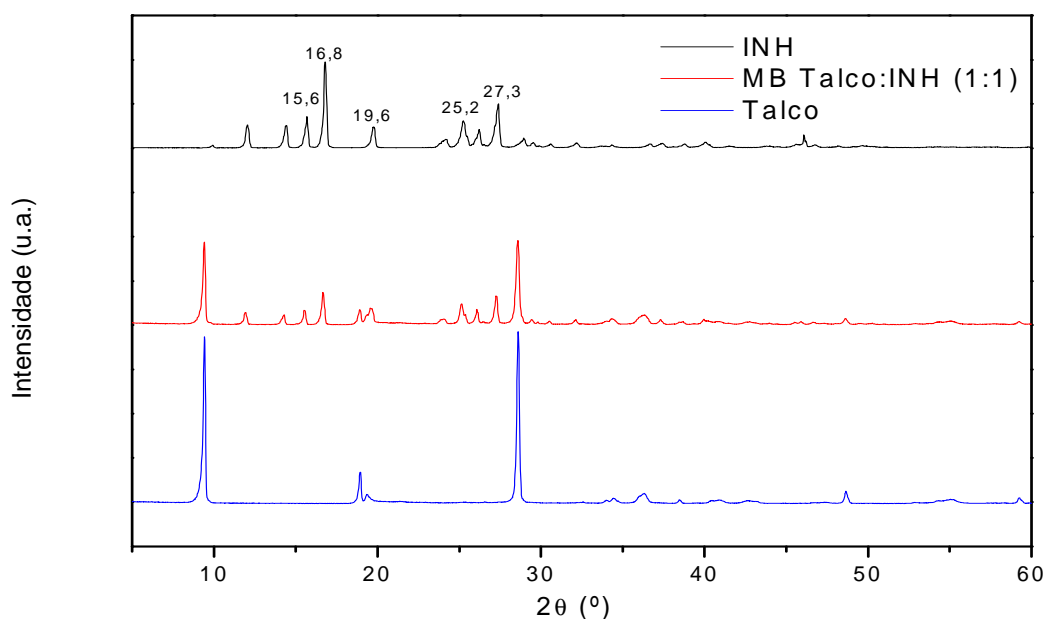


FIGURA 53- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, TALCO E A MISTURA BINÁRIA TALCO:INH 1:1

O difratograma do talco apresentou picos de maior intensidade em $9,46^\circ$, $18,84^\circ$ e $28,50^\circ$. O difratograma da mistura binária talco:INH 1:1 (p/p) apresentou picos que se sobrepõem as reflexões do fármaco – Isoniazida.

5.2.11 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e o eudragit® L 100

O comportamento térmico do Eudragit® L 100 e da mistura binária Eudragit® L 100:INH na proporção 1:1 (p/p) é mostrado nas FIGURAS 54 e 55.

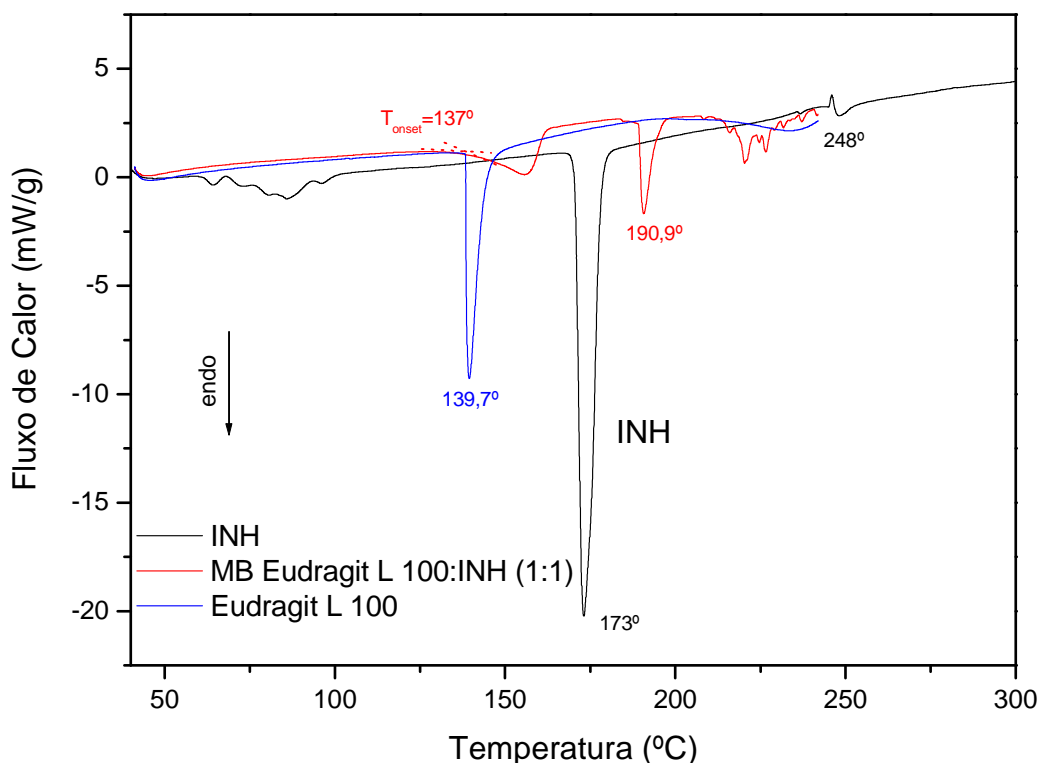


FIGURA 54- CURVAS DSC DA INH, EUDRAGIT L 100 E DA MISTURA BINÁRIA 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

A curva DSC do Eudragit[®] L100 mostrou um evento endotérmico $139,7^\circ\text{C}$, atribuído à ruptura de ligações intramoleculares, com eliminação da água para a formação do anidrido (LIN; YU, 1999).

A curva DSC da mistura binária Eudragit L100[®]:INH 1:1 (p/p) mostrou evento endotérmico entre 137 e $156,2^\circ$ e o segundo em $190,9^\circ\text{C}$. A comparação entre a sobreposição das curvas DSC referente à mistura binária, o fármaco, e o eudragit[®] L100, mostra que os eventos térmicos correspondentes à fusão e decomposição das substâncias individuais foram deslocados na mistura para temperatura mais baixa, sugerindo algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente.

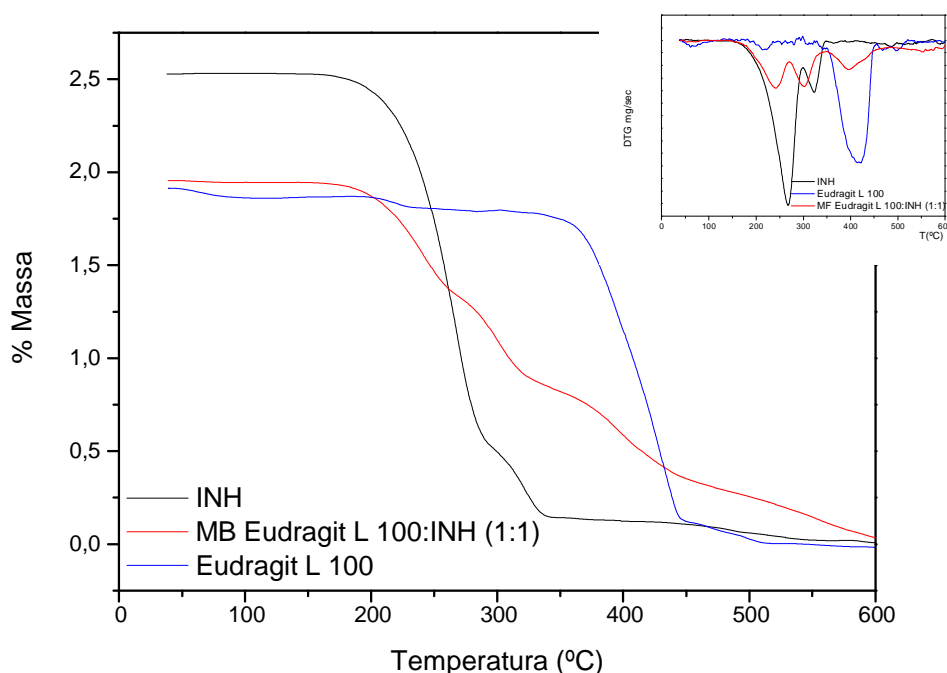


FIGURA 55- CURVAS TG/DTG DA INH, EUDRAGIT L 100 E MISTURA BINÁRIA (1:1) OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

As curvas TG/DTG do Eudragit[®] L100 mostraram perda de massa entre 25 e 100°C referente a eliminação de água superficial ($\Delta m_1 = 3,9\%$); em seguida o material mantém-se termicamente estável até cerca de 180°C, e entre 180 e 260°C, observou-se a perda de massa devido a eliminação de água intramolecular para a formação do anidrido ($\Delta m_2 = 4,7\%$); entre 260 e 480°C, pode ser observada uma acentuada perda de massa ($\Delta m_3 = 91,5\%$) devido ao processo de decomposição térmica que ocorre de forma complexa evidenciado pela curva de DTG.

As curvas TG/DTG da mistura binária Eudragit L 100[®]:INH 1:1 (p/p) mostraram 3 etapas de perda de massa consecutivas: a primeira entre 115,02 e 259,20°C ($\Delta m_1 = 28,67\%$, $DTG_{pico} = 239,84^\circ C$), a segunda etapa entre 259,20 a 347,29°C ($\Delta m_2 = 28,82\%$, $DTG_{pico} = 302,5^\circ C$), e a terceira entre 347,29 e 492,41°C ($\Delta m_3 = 28,77\%$, $DTG_{pico} = 396,04^\circ C$).

Os espectros de infravermelho da INH, Eudragit L 100, e da mistura binária Eudragit L 100[®]:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e Eudragit L 100) do espectro da

mistura binária estão representados na FIGURA 56. A FIGURA 56a apresenta os espectros FTIR da INH, Eudragit L 100® e mistura binária Eudragit L 100®:INH 1:1 no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 56b no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

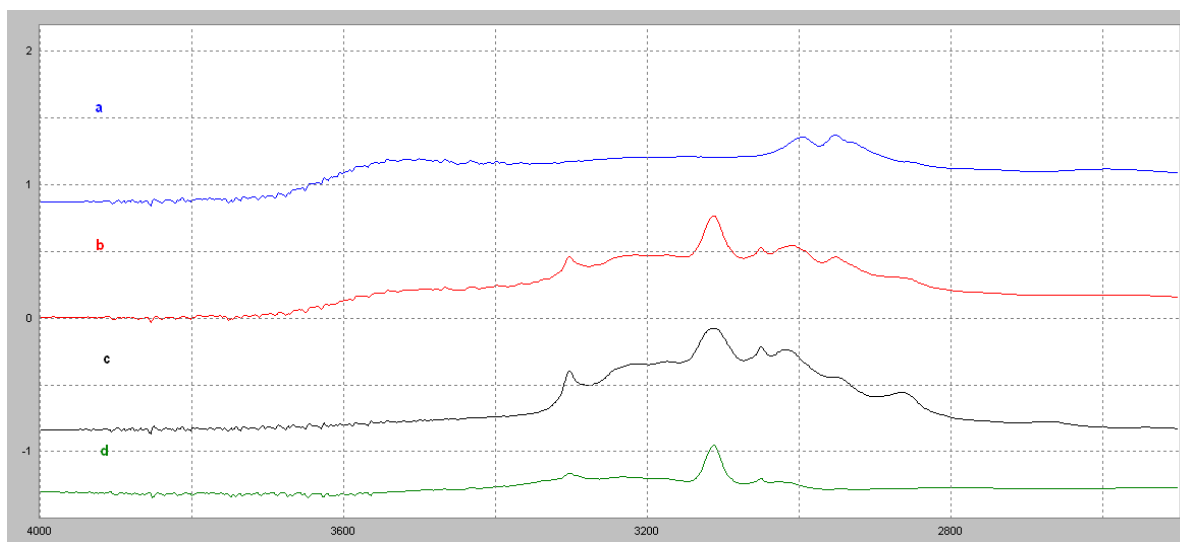


FIGURA 56a – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO EUDRAGIT L 100 (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 EUDRAGIT L 100:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E EUDRAGIT L 100) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

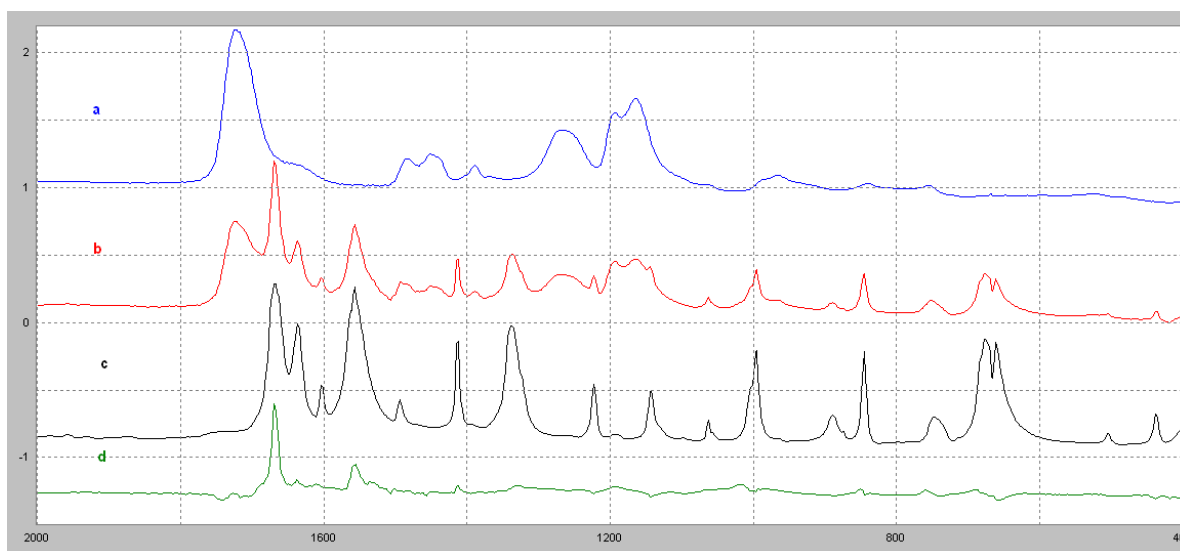


FIGURA 56b – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO EUDRAGIT L 100 (a), DA MISTURA BINÁRIA 1:1 EUDRAGIT L 100:INH (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E EUDRAGIT L 100) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

A análise diferencial dos espectros de infravermelho resultantes da subtração do excipiente e fármaco puros menos a mistura física (1:1) isoniazida –

Eudragit L 100[®], indica bandas remanescentes do fármaco - isoniazida - como ilustrado nas FIGURAS 56a e 56b.

As bandas deslocadas pelo excipiente confirmam interações químicas entre eles. As regiões de interferência estão em 3300 e 3100 cm^{-1} referente ao estiramento do NH e CH respectivamente (FIGURA 56a). Em 1668 e 1557 cm^{-1} as bandas do fármaco são atribuídas ao estiramento do CO e do anel respectivamente (YILMAZ, BOLUKBASI, BAKILER, 2008), como ilustrado na FIGURA 56b.

A presença da interação entre a isoniazida e o Eudragit L 100[®] foi confirmada devido à existência de bandas significativas do fármaco – isoniazida -, logo essa associação deve ser evitada.

No entanto, não foi observada nenhuma alteração entre os resultados das análises diferenciais realizadas para os espectros obtidos no tempo zero e após 90 dias, indicando que a interação Eudragit L 100[®]/fármaco ocorre imediatamente e não se altera com o decorrer do tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, Eudragit L 100[®], e da mistura binária Eudragit L 100[®]:INH estão representados na FIGURA 57.

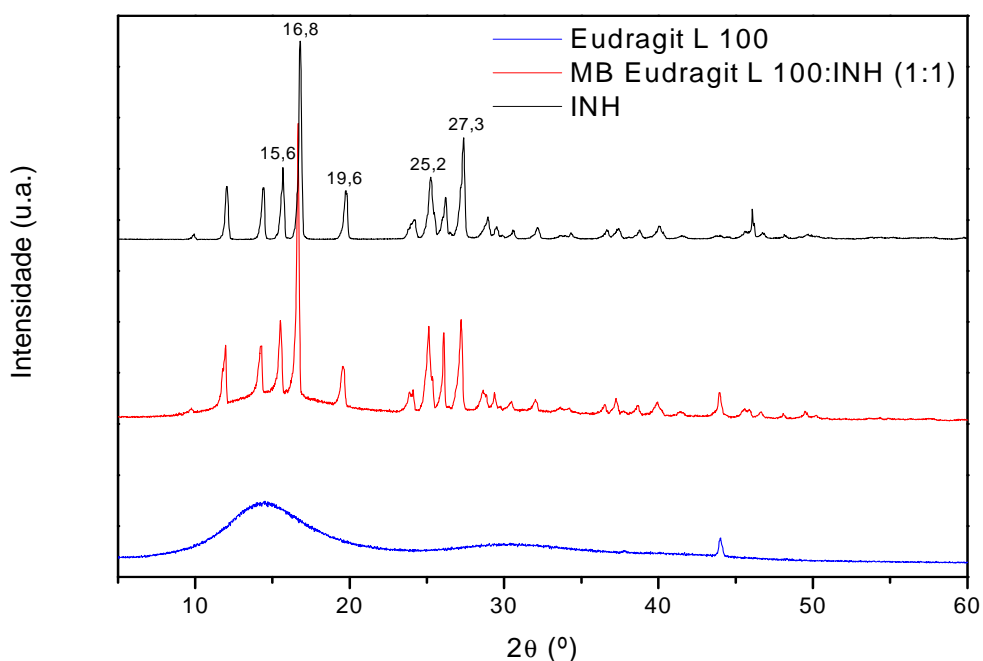


FIGURA 57- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, EUDRAGIT L 100[®] E DA MISTURA BINÁRIA EUDRAGIT L 100[®]:INH (1:1)

O difratograma do Eudragit L 100[®] mostrou halo amorfo entre 7,6° e 20,9° (2 θ). Picos em 15,6°, 16,8°, 19,6°, 25,2° e 27,3° (2 θ), característico da isoniazida, foram evidenciados para a mistura binária Eudragit L 100[®]:INH 1:1 (p/p).

5.2.12 Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e a polivinilpirrolidona

O comportamento térmico da polivinilpirrolidona (PVP) e da mistura binária polivinilpirrolidona/isoniazida na proporção 1:1 é mostrado nas FIGURAS 58 e 59.

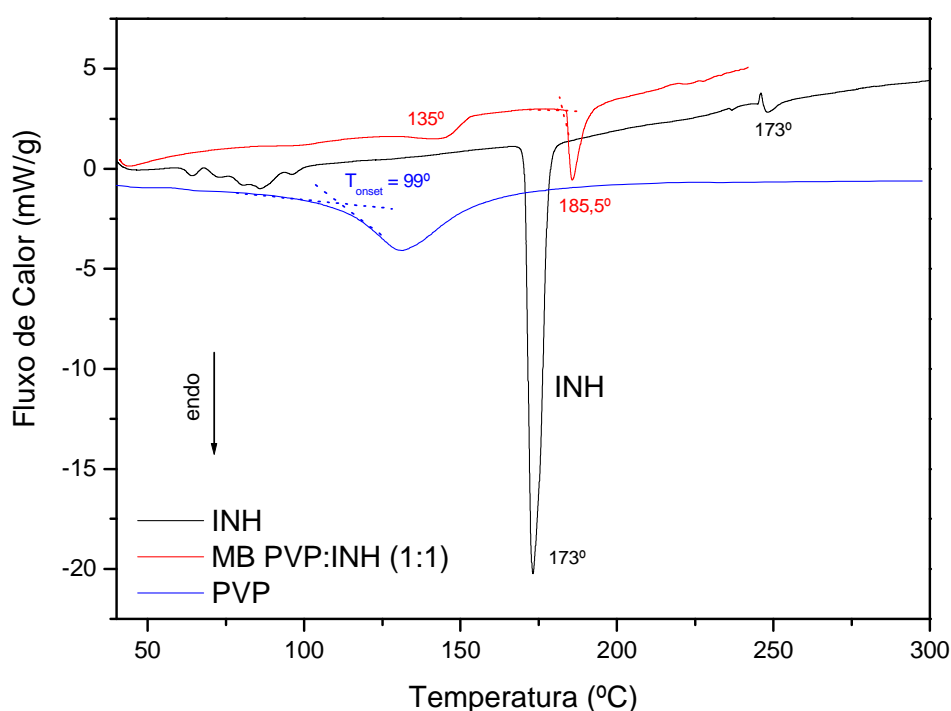


FIGURA 58- CURVAS DSC DA INH, PVP E DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO (100 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹

A curva de DSC da polivinilpirrolidona evidenciou um evento endotérmico entre 99 e 149,4°C devido à eliminação da água superficial, mantendo-se termodinamicamente estável a partir desta temperatura (VERMAL; GARG, 2004).

A curva DSC da mistura binária PVP:INH 1:1 (p/p) mostrou um evento endotérmico entre 135 e 144,5°C – referente à desidratação do material -, seguido de evento endotérmico em 185,5°C, provavelmente devido à fusão da INH. A sobreposição das curvas DSC referentes à INH, PVP e mistura binária PVP:INH 1:1 mostrou deslocamento do evento térmico de fusão da INH na mistura para

temperatura mais elevada, sugerindo algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente.

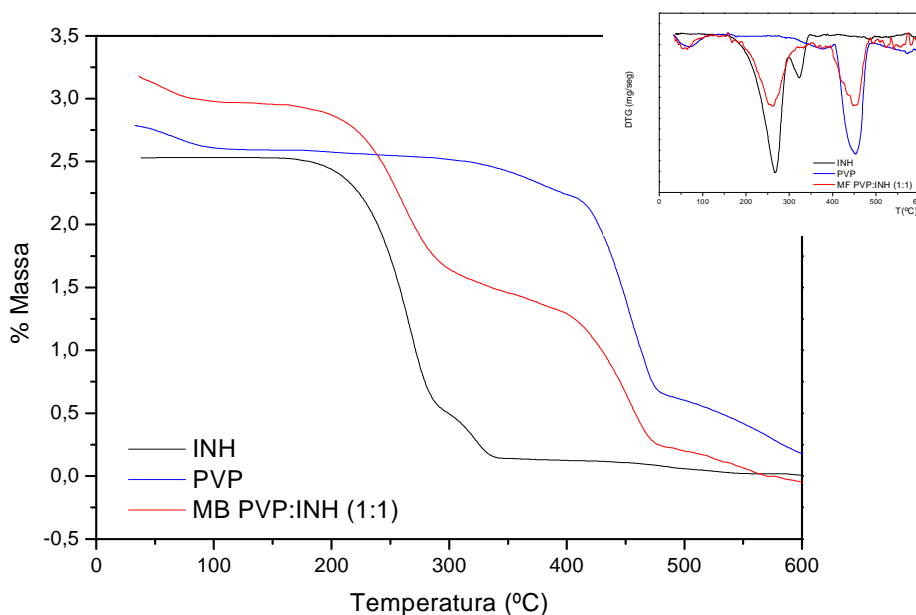


FIGURA 59- CURVAS TG/DTG DA INH, PVP E DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

As curvas TG/DTG da PVP confirmam as informações obtidas através da curva DSC. O primeiro evento de perda de massa (eliminação de água superficial) ocorre na faixa de temperatura de 33,10 a 126,27°C ($\Delta m = 6,51\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 66,99^\circ\text{C}$), seguido de um patamar de estabilidade até próximo de 279°C e processo de decomposição térmica ocorre com 3 etapas distintas de perda de massa. A primeira etapa entre 279,64 a 410,60°C ($\Delta m_1 = 11,52\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 373,32^\circ\text{C}$), a segunda ocorre rapidamente entre 409,96 e 505,05°C ($\Delta m_2 = 55,36\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 453,74^\circ\text{C}$), a terceira e última etapa ($\Delta m_3 = 14,09\%$) corresponde a eliminação de material carbonáceo formado nas etapas anteriores. Os dados são concordantes com aqueles observado por Marini e colaboradores (2003).

As curvas TG/DTG da mistura binária PVP:INH mostraram decomposição térmica em três etapas consecutivas: a primeira etapa entre 36,40 a 142,74°C ($\Delta m_1 = 6,58\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 59,40^\circ\text{C}$), a segunda entre 142,74 e 355,72°C ($\Delta m_2 = 44,98\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 258,04^\circ\text{C}$), e a terceira etapa ocorre entre 355,72 a 512,36°C ($\Delta m_3 = 37,53\%$, $\text{DTG}_{\text{pico}} = 452,19^\circ\text{C}$).

Os espectros de infravermelho da INH, PVP, e da mistura binária PVP:INH 1:1 (p/p) e análise diferencial obtida da subtração dos espectros de cada um dos componentes isolados (INH e PVP) do espectro da mistura binária estão representados na FIGURA 60. A FIGURA 60a apresenta os espectros FTIR da INH, PVP e da mistura binária PVP:INH 1:1 (p/p) no intervalo de 4000 a 2500 cm^{-1} e a FIGURA 60b no intervalo de 2000 a 400 cm^{-1} .

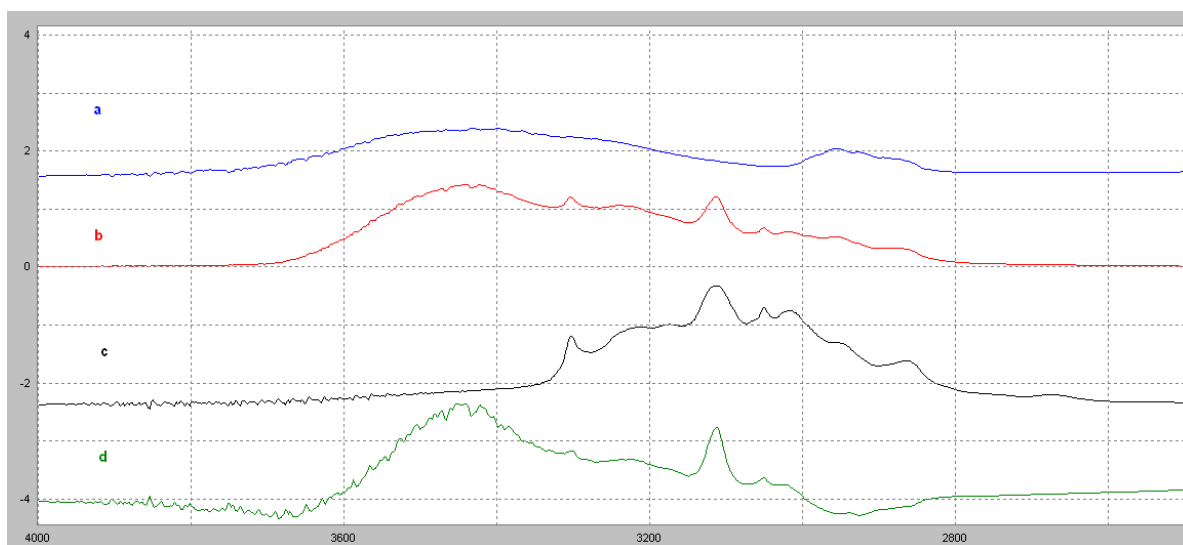


FIGURA 60a - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 4000 A 2500 CM^{-1} DA INH (c), DO PVP (a), DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

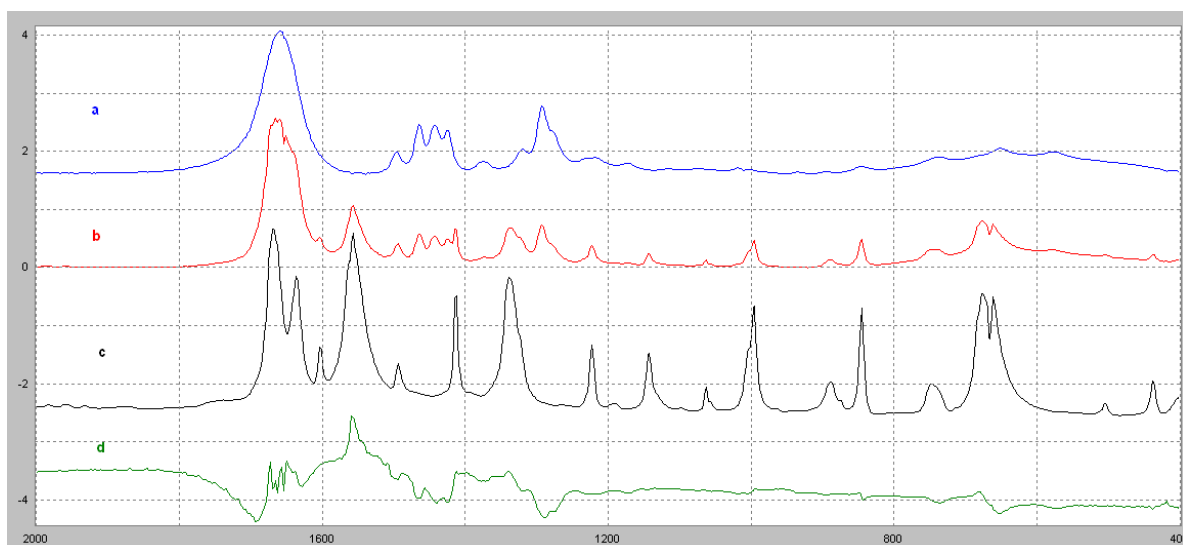


FIGURA 60b - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO NA REGIÃO DE 2000 A 400 CM^{-1} DA INH (c), DO PVP (a), DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1 (b) E DA SUBTRAÇÃO (d) DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (INH E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA BINÁRIA

Na análise diferencial realizada pela subtração (escalonada) dos espectros da mistura 1:1 PVP:INH menos o excipiente – PVP – e fármaco – INH -, foram constatadas bandas remanescentes do fármaco e excipiente, como ilustrada nas FIGURAS 60a e 60b.

Essas bandas foram evidenciadas em 3113 cm^{-1} sendo atribuídas ao estiramento CH da molécula da isoniazida, e na região de 3450 cm^{-1} atribuída às hidroxilas livres presentes como umidade, decorrentes da absorção de água que pode ter ocorrido pelo forte caráter higroscópico do KBr utilizado na pastilha (FIGURA 60a).

Nas regiões de 1668 e 1557 cm^{-1} essas bandas remanescentes são atribuídas ao estiramento do CO e estiramento do anel aromático da molécula do fármaco respectivamente. No entanto, na região de 1436 e 1228 cm^{-1} , as bandas remanescentes são atribuídas ao excipiente – PVP - sendo que estas são de intensidade significativa (FIGURA 60b).

Portanto, a interação fármaco/excipientes foi evidenciada com fortes interações onde as duas moléculas contribuem na mesma intensidade, provocando deslocamento das bandas de ambos os compostos, confirmando incompatibilidade nessa associação.

Não foi observada nenhuma alteração entre os resultados das análises diferenciais realizadas para os espectros obtidos no tempo zero e após 90 dias, indicando que a interação PVP:INH ocorre imediatamente e não se altera com o decorrer do tempo.

Os difratogramas de raios X da INH, PVP e da mistura binária PVP:INH 1:1 (p/p) estão representados na FIGURA 61.

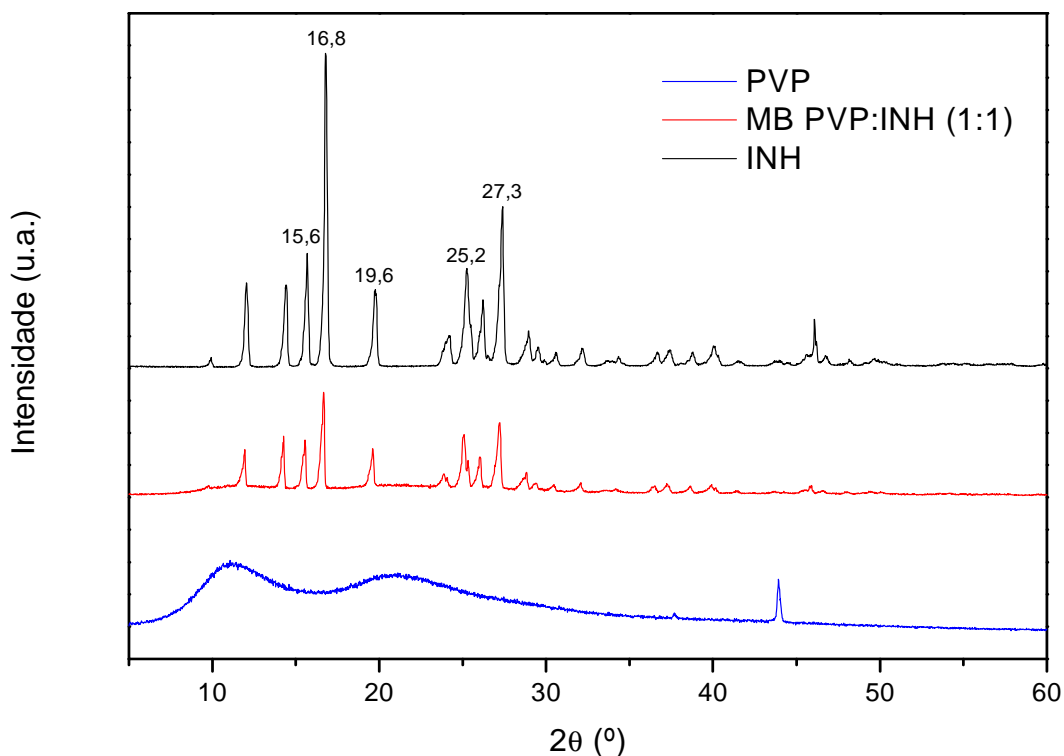


FIGURA 61- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DA INH, DO PVP E DA MISTURA BINÁRIA PVP:INH 1:1

O difratograma de raios X do PVP apresentou halos amorfos entre 5° e 32° (2θ). O pico de difração evidenciado na posição $43,95^\circ$ (2θ) não corresponde ao difratograma do excipiente sugerindo uma possível impureza na amostra. Segundo Quah (2008), o PVP apresenta estruturas amorfas, com dois halos amorfos entre a região de 10° e 20° (2θ).

O difratograma da mistura binária PVP:INH 1:1 (p/p) mostrou picos de maior intensidade nas posições de $15,6^\circ$, $16,8^\circ$, $19,6^\circ$, $25,2^\circ$ e $27,3^\circ$ (2θ), características da INH.

5.3 Avaliação de comprimidos de isoniazida empregando métodos físicos

O comportamento térmico de comprimidos de isoniazida (INH) é mostrado na FIGURA 62.

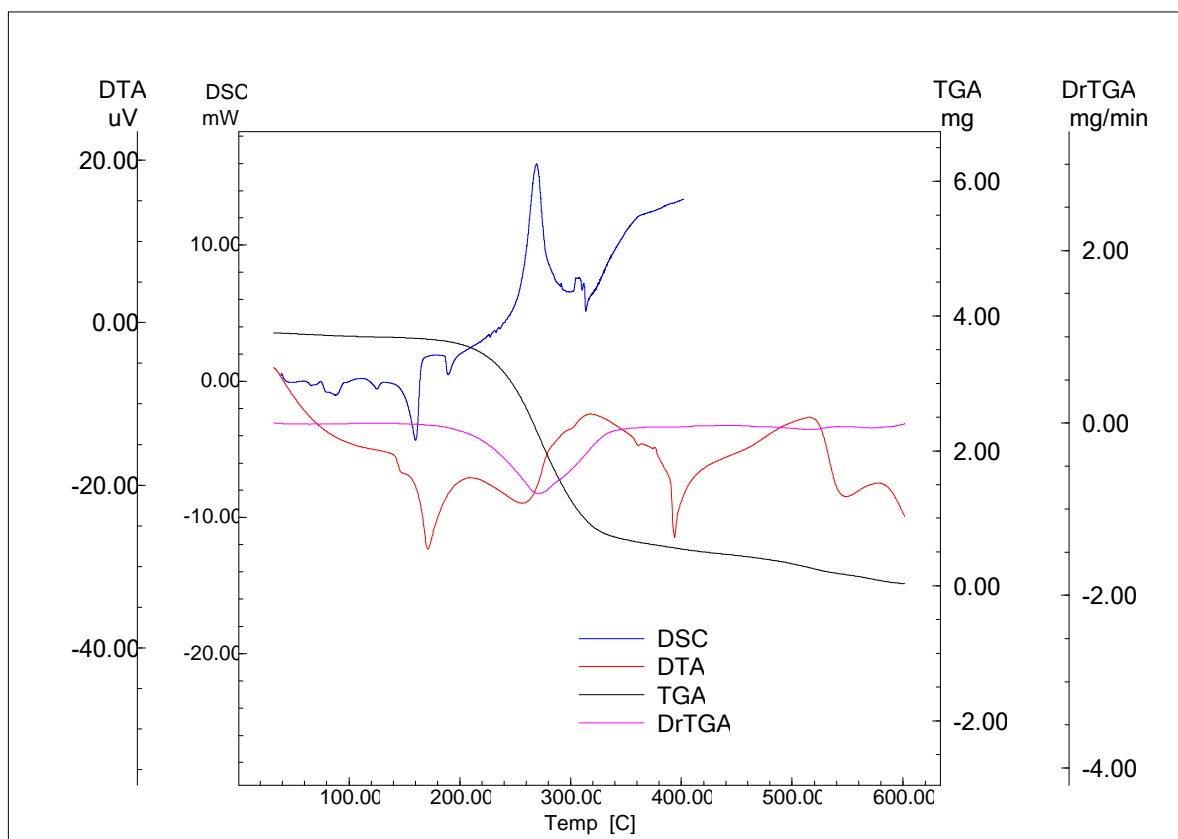


FIGURA 62- CURVAS DSC, DTA, TG/DTG DE COMPRIMIDOS DE INH OBTIDAS SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE NITROGÊNIO ($100 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$

A curva de DSC obtida para os comprimidos de INH apresentou três eventos principais. O primeiro evento, endotérmico, ocorre entre $73,80$ e $101,20^{\circ}\text{C}$, atribuído a desidratação de componentes da mistura; o segundo evento em $160,53^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 71,81 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$) refere-se à fusão da INH; de $189,83^{\circ}\text{C}$ observa-se evento endotérmico de vaporização seguido de evento exotérmico em $268,35^{\circ}\text{C}$, característico de decomposição do material. As curvas TG/DTG dos comprimidos de INH apresentaram decomposição em uma única etapa entre $123,03$ e $353,12^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m = 80,38\%$; $\text{DTG}_{\text{pico}} = 270,30^{\circ}\text{C}$). A curva DTA dos comprimidos de INH apresentou decomposição em três eventos etapas: a primeira etapa consistiu em uma endoterma referente a fusão da INH em $171,08^{\circ}\text{C}$, em concordância com os

resultados observados na DSC. As etapas seguintes foram representadas por endotermas consecutivas na faixa de 210,92° a 314,45°C e 314,45° a 514,08°C, respectivamente, e estão relacionados com a queima do composto.

O difratograma de raios X dos comprimidos de INH apresentou reflexões intensas nas posições características da INH pura (FIGURA 63).

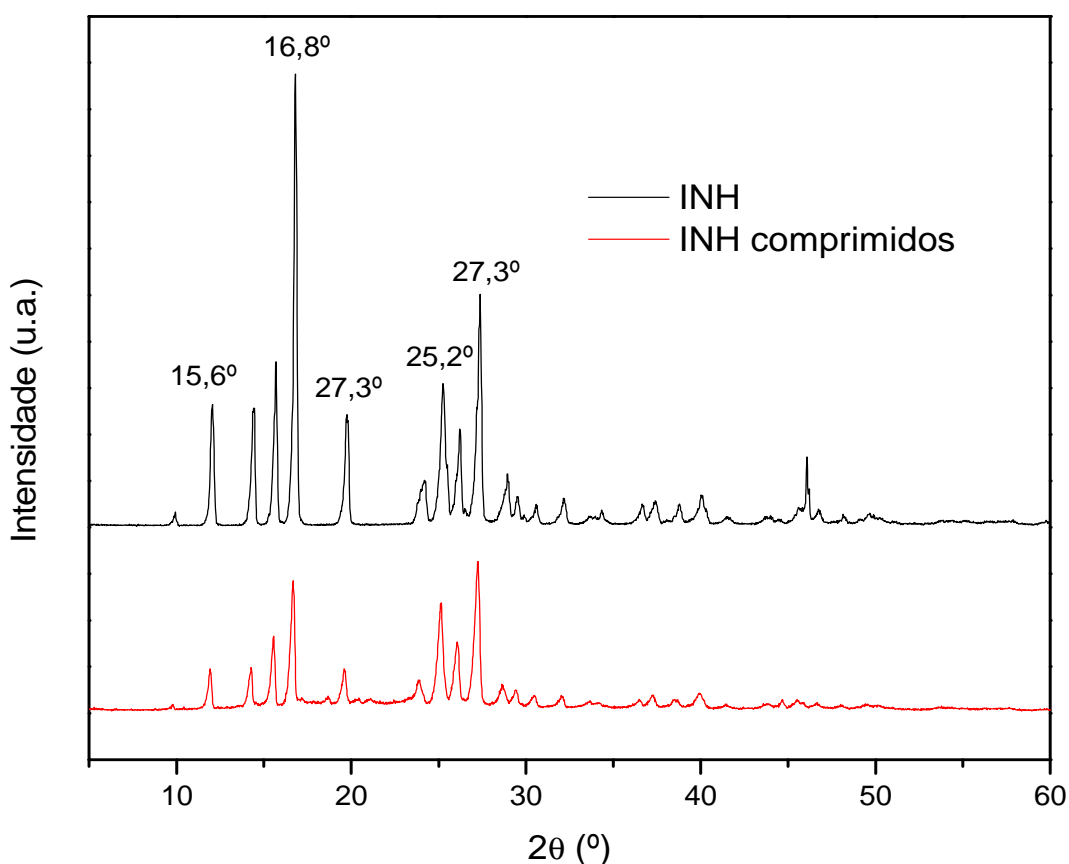


FIGURA 63- DIFRATOGRAMAS DE RAIOS X DE COMPRIMIDOS DE INH

O PCA (Principal Component Analysis) é uma ferramenta quimiométrica por meio da qual é possível visualizar similaridade de dados químicos, através da decomposição de matrizes com grandes dimensões. É capaz de projetar os dados em um espaço com duas ou três dimensões, permitindo o reconhecimento de padrões entre as amostras estudadas.

Visando identificar os excipientes presentes nos comprimidos de INH, os espectros de infravermelho da INH, comprimidos de INH e misturas binárias

excipiente/INH 1:1 (p/p) foram estudados empregando análise dos componentes principais (PCA).

A Figura 64 representa os dados espectrais originais para a região do infravermelho (FTIR-MID) para a INH, comprimidos de INH e misturas binárias excipientes/INH 1:1 (p/p).

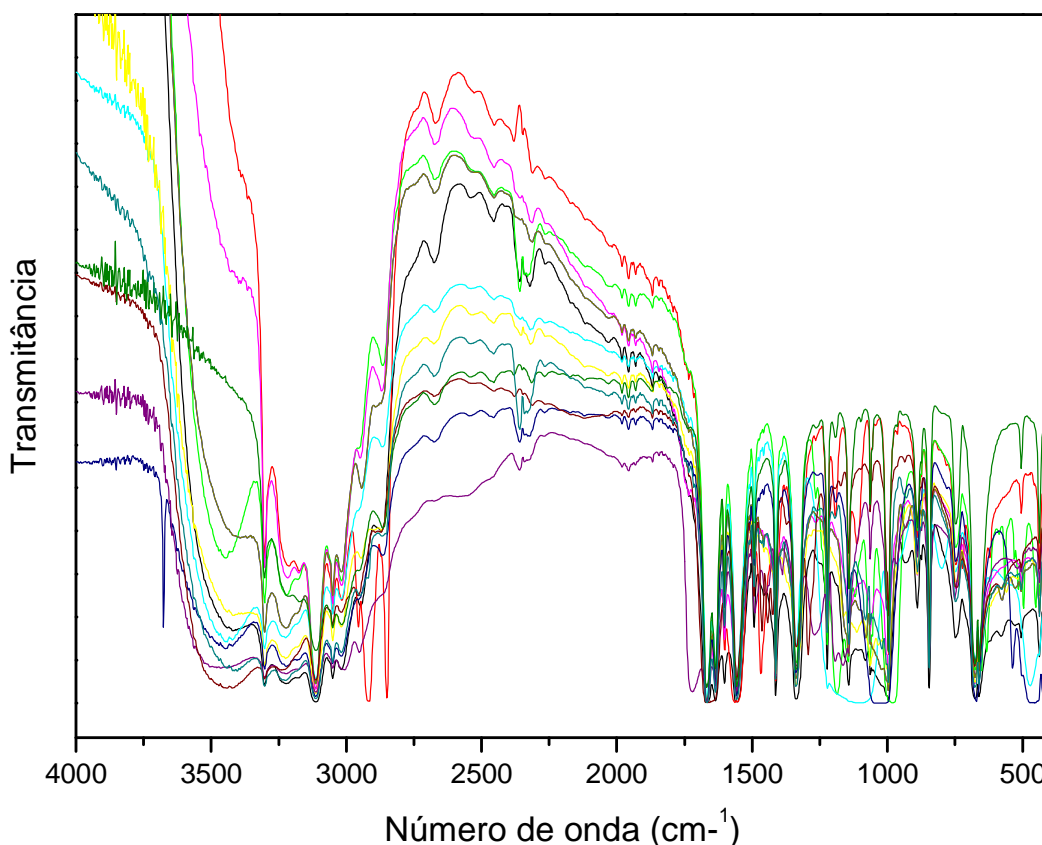


FIGURA 64- ESPECTROS ORIGINAIS DE INFRAVERMELHO DA INH, COMPRIMIDOS DE INH E MISTURAS BINÁRIAS EXCIPIENTE:INH 1:1

Os espectros de infravermelho da INH, comprimidos de INH e misturas binárias excipiente:INH 1:1 (p/p) foram tratados previamente com MSC, um algoritmo utilizado para correção da linha de base e de espalhamento multiplicativo. A utilização deste algoritmo permite que diferenças espectrais devido a alterações na linha de base ou ao efeito de espalhamento da radiação sejam eliminadas, permitindo que as amostras sejam classificadas apenas conforme diferenças de composição.

A Figura 65 representa a projeção das amostras analisadas – INH, comprimidos de INH e misturas binárias excipiente:INH 1:1 (p/p) - em um espaço de três dimensões formado pelas três primeiras componentes principais, que explicam 98,11% dos dados.

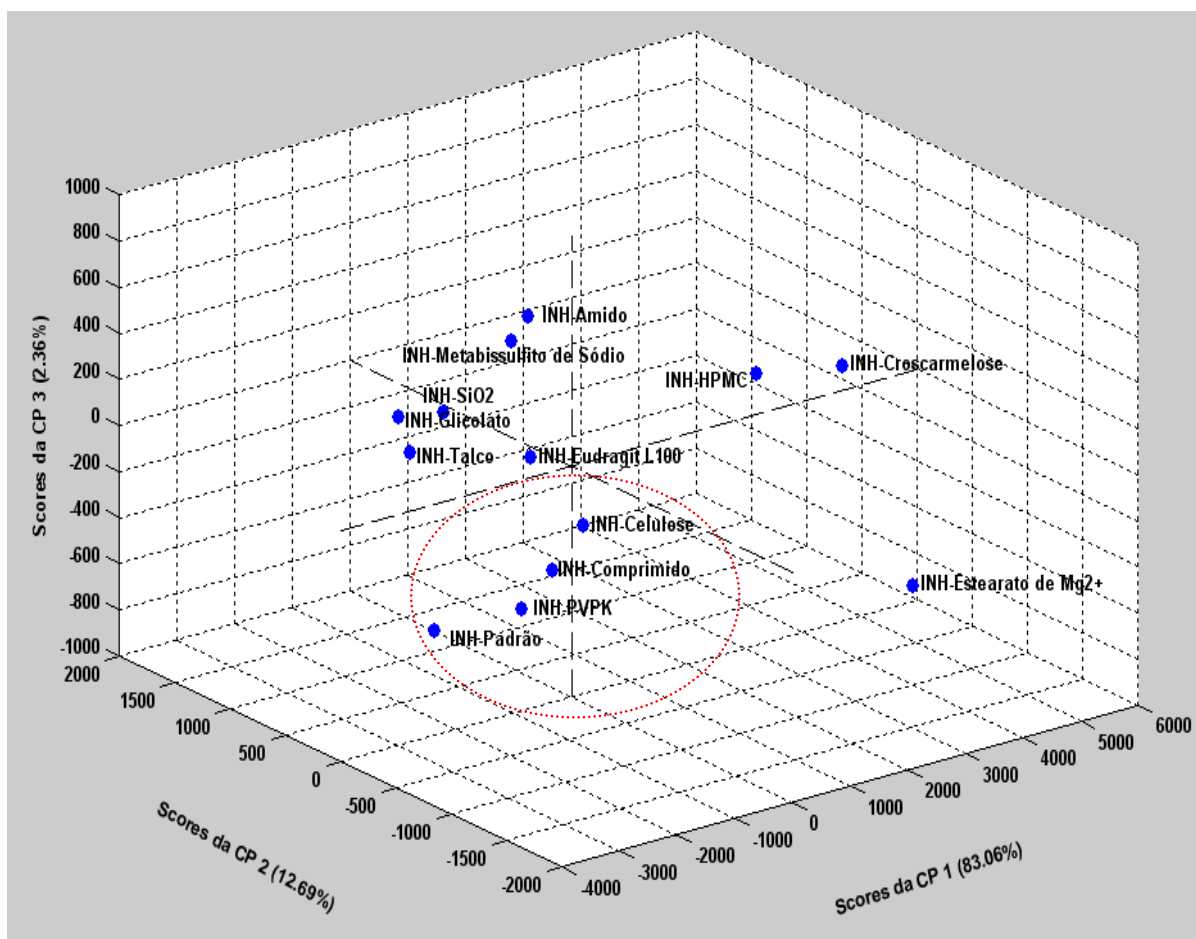


FIGURA 65- GRAFICO DE ESCORES PARA AMOSTRAS DE INH, COMPRIMIDOS DE INH E MISTURAS BINÁRIAS EXCIPIENTE:INH 1:1 (p/p) EM UM ESPAÇO DE TRÊS DIMENSÕES FORMADO POR TRÊS COMPONENTES PRINCIPAIS

Na análise de escores usando 3 componentes principais (98,11%) para a matriz das amostras (1866x13), INH – substância química de referência -, INH comprimidos e misturas binárias INH-PVP e INH-Celulose apresentaram-se no mesmo quadrante, indicando semelhança entre as amostras, o que permite inferir a presença dos excipientes PVP e celulose microcristalina nos comprimidos analisados.

Para verificar quais as ligações químicas são responsáveis pela diferenciação entre as amostras foi empregado análise do gráfico de *loadings* da primeira componente principal (Figura 66).

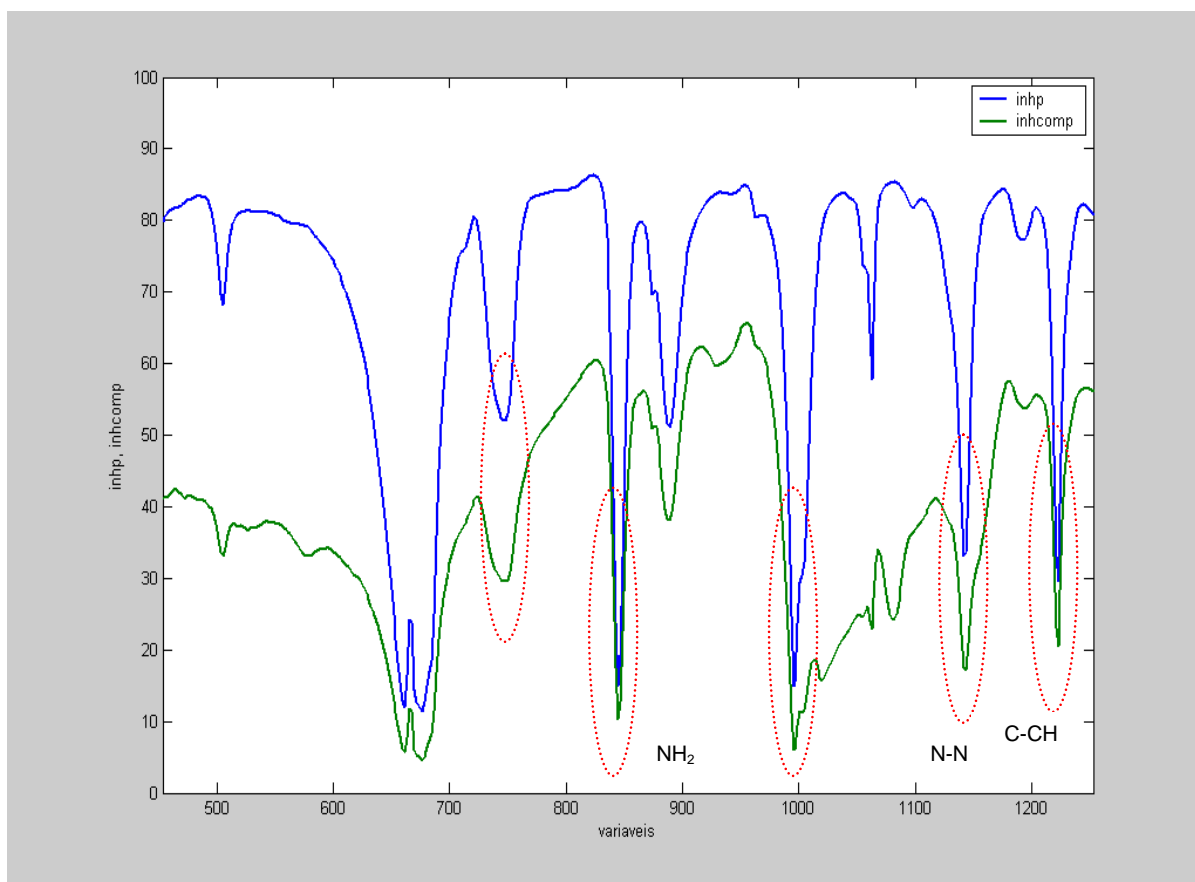


FIGURA 66- GRAFICOS DE LOADINGS FORMADO PELA PC1 PARA INH – SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA E COMPRIMIDOS DE INH

A comparação da FIGURA 66 com o espectro original de infravermelho (FIGURA 65) permitiu evidenciar que as vibrações que distinguem as amostras são provenientes das bandas em 746 cm^{-1} - atribuída as flexões fora do plano do anel aromático -; a banda em 845 cm^{-1} corresponde ao grupamento NH_2 -; a banda em 996 cm^{-1} está relacionada às deformações no plano do anel aromático da molécula de INH -; a banda em 1142 cm^{-1} corresponde às vibrações de N-N que estão localizadas fora do plano de flexão do anel aromático da molécula e; a banda em 1222 cm^{-1} corresponde às vibrações C-CH dentro do anel.

6 CONCLUSÃO

A curva DSC da isoniazida (INH) mostrou um evento endotérmico entre 50 a 80°C, referente à desidratação do material, seguido de evento térmico de fusão em 173,13°C ($\Delta H = 194,90 \text{ J.g}^{-1}$). As curvas TG/DTG mostraram decomposição térmica concordantes com os eventos entálpicos observados para a curva DSC.

Os dados espectrais observados para a INH – substância química de referência no espectro FTIR-MID são concordantes com outros autores.

O padrão cristalográfico observado para a INH – substância química de referência – é compatível com aquele descrito pelo *International Centre for Diffraction Data* (ICDD, 1980).

Nos estudos de compatibilidade para misturas binárias excipiente/INH 1:1 (p/p) empregando técnicas termoanalíticas – DSC e TG/DTG -, entre os 12 excipientes analisados, - talco, estearato de magnésio e glicolato de amido sódico – não mostraram interação com o fármaco – INH. Contudo, quando as misturas binárias excipiente/fármaco 1:1 (p/p) foram submetidas à espectroscopia de infravermelho (FTIR-MID), alteração nas absorções características das INH foram observadas em todas as misturas, indicando a ocorrência de algum tipo de interação química entre as substâncias. Nos estudos de compatibilidade empregando difração de raios X, os picos característicos da INH foram preservados nas misturas binárias.

Os resultados confirmam a utilidade das técnicas termoanalíticas – DSC e TG – como ferramenta para seleção de excipientes em estudos de pré-formulação, permitindo uma rápida avaliação das possíveis interações fármaco-excipiente. Entretanto, a técnica de espectroscopia de infravermelho apresentou maior efetividade na caracterização das interações. A técnica de difração de raios X não mostrou caráter discriminatório para os estudos de compatibilidade fármaco/excipientes envolvendo a INH, nas condições empregadas.

Na análise de componentes principais (PCA), a projeção das amostras analisadas – INH, comprimidos de INH e misturas binárias excipiente:INH 1:1 (p/p) - em um espaço de três dimensões formado pelas três primeiras componentes principais (98,11%), INH – substância química de referência -, INH comprimidos e misturas binárias INH-PVP e INH-Celulose apresentaram-se no mesmo quadrante, indicando semelhança entre as amostras, o que permite inferir a presença dos excipientes - PVP e celulose microcristalina - na amostra de comprimido analisada.

Esses resultados confirmam a viabilidade do uso da análise de componentes principais (PCA) para prever os constituintes de uma mistura, por meio da similaridade de dados químicos, constituindo ferramenta útil para identificação de excipientes em formas farmacêuticas.

Tratando-se de um fármaco de largo uso na terapêutica da tuberculose, fatores inerentes a incompatibilidade fármaco/excipiente devem merecer, por parte das autoridades sanitárias e dos farmacêuticos, uma reflexão sobre a qualidade dos medicamentos, uma vez que os mesmos devem contribuir para a melhoria da qualidade da saúde pública.

Embora não se conheça a amplitude da interação a nível clínico, o elevado período de prazo de validade dos medicamentos consiste tempo suficiente para consolidação das reações.

7 REFERÊNCIAS

- ABDOU, H. M. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Easton: Mack Printing, 1989. 554p.
- AKALIN, E.; AKYUZ, S. Vibration structure of free and hydrogen bonded complexes of isoniazid : FT-IR, FT- Raman and DFR. International Journal of Molecular Structure, v.834, p.492-497. 2007.
- ALVES, R. Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco–excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose. 113f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Setor de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- ARAÚJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and excipients used in solid dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, v.260, p.303-314, 2003.
- ARMELIN, M. J. A.; V. A. MAIHARA, M. B. A.; VASCONCELLOS, D. I. T.; FAVARO, V. F.; NASCIMENTO FILHO. Application of neutron activation analysis to estimate the distribution of inorganic elements among five varieties of Brazilian corn. Journal of Radioalytical and Nuclear Chemistry, Budapest, v.164, p.265-274, 1992.
- BAZZO, G. C; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.41, n.3, p.315-322, 2005.
- BECKER, C.; DRESSMAN, G. L.; AMIDON, H. E.; JUNGINGER, S.; KOPP, K. K.; MIDHA, V. P.; SHAH, S.; STAVCHANSKY, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: isoniazid. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.96, n.3, p.522-531, 2007.
- BHUTANI, H.; SINGH, S.; VIR, S.; BHUTANI, K. K.; KUMAR, R.; CHAKRABORTI, A. K.; JINDAL, K. C. LC and LC -MS study of stress decomposition behaviour of isoniazid and establishment of validated stability-indicating assay method. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Índia, v.43, p.1213-1220, 2007.
- BOTHA, S.A.; LÖTTER, A.P. Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug Development and Industry Pharmacy, New York, v.16, n.12, p.1945-1954, 1990.

BOUMANS, P. R.; KLOCKENKÄMPER, E. Total reflection X-ray fluorescence spectrometry. Proc. of the Second Workshop on TXRF. Spectrochimica Acta, p.433, 1989.

BRACCONI, P.; ANDRES, C.; NDIAYE, A. Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. International Journal of Pharmaceutics, v.262, p.109-124, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 2002.100p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle da tuberculose : uma proposta de integração ensino-serviço. 5.ed. Rio de Janeiro, 2003. 236p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília, 2005.756p.

BRASIL. 2008. Ministério da Saúde. Serviço de Vigilância Sanitária. DATASUS, MS/SVS – Sistema de Informações de Agravos Notificáveis (SINAN), 2008.

BRITISH Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationary Office, 1993.

BROWN, M.E. Introduction to thermal analysis. London: Chapman and Hall, 1988. 211p.

BRO, R.; Multivariate calibration. What is in chemometrics for the analytical chemist?. Analytica Chimica Acta, v.500, p.185, 2003.

BURNS, D. A.; CIURCZAK, E. W. Handbook of near-infrared analysis. New York: Marcel Dekker, 2001.

BUYUKTIMKIN, S.; BUYUKTIMKIN, N.; RYTTING, J.H. Interaction of indomethacin with a new penetration enhancer dodecyl 2-(n-dimethylanino) propionate ddaip:its effect on transdermal delivery. International Journal of Pharmaceutics, v.127, p.245-253, 1996.

CASTRO, A. C. Determinação quantitativa de fases em $ZrO_2 - MgO - Y_2O_3$ utilizando o método de riefveld. 81f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia nuclear de materiais) – Setor de Ciências Energéticas e Nuclear, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

CESCHEL, G. C.; BADIELLO, R.; RONCHI, C.;MAFFEI, P. Degradation of components in drug formulation : a comparison between HPLC and DSC methods. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v.32, p.1067-1072, 2003.

COATES, J. A. Review of current new technology: Used in instrumentation for industrial vibration spectroscopy. Spectroscopy, v.14, p.21-34, 1999.

Consenso Brasileiro de Tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose. Journal Brasileiro de Pneumologia, v.30, p.56, 2004.

CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delinamento experimental e critérios de avaliação. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v.36, n.1, p.13-21, 2000.

CORDEIRO, G. A. Desenvolvimento de metodologias espectroscópicas multivariadas para quantificação de fármacos em formas farmacêuticas. 122f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

CUNHA-FILHO, M.S.S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; LANDIN, M. Compatibility of the antitumoral-lapachone with different solid dosage forms excipients. Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis, v.45, p.590-598, 2007.

DEVANI, M. B; SHISHOO, C. J.; PATEL, M. A. Spectrophotometric determination of isoniazid in presence of its hydrazones. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.67, p.661-663, 1978.

DEVANI, M. B.; SHISHOO, C. J.; PATEL, M. A. Kinetic studies of the interaction between isoniazid and reducing sugars. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.74, p.427-432, apr. 1985.

DU TOIT, L.C.; PILLEY, V.; DANKWERTS, M.P. Tuberculosis Chemotherapy: current drug delivery approaches. Respiratory Research, 7:118. Disponível em: www.respiratory-research.com/content/7/1/118. Acesso em: 09/07/2009.

EDGE, S.; BELU, A.M.; POTTER, U.J.; STEELE, D.F.; YOUNG, P.M.; PRICE, R.; STANIFORTH, J.N. Chemical characterization of sodium starch glycolate particles. International Journal of Pharmaceutics, v.240, p.67-78, 2002.

EFENTAKIS, M.; VLACHOU, M.; CHOULIS, N. [Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices](#). Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 23, n.1, p.107-112, 1997.

FATHY, M. HASSAN, M. A. MOHAMED, F. A. Differential scanning calorimetry to investigate the compatibility of ciprofloxacin hydrochloride with excipients. Pharmazie, v.57. n.12. p.825-828, 2002.

FERREIRA, M. M. C.; ANTUNES, A. M.; MELGO, M. S.; VOLPE, P. L.O. Quimiometria I: Calibração Multivariada, um tutorial. Química Nova, v.22. p.724-731. maio.1999.

FORD, J. L.; TIMMINS, P. Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications. Chichester: Ellis Horwood; New York: Halsted Press, 1989. 313p. (Ellis Harwood books in biological sciences. Series in pharmaceutical technology).

GENDRIN, C.; ROGGO, Y.; COLLET, C. Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: a review. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, p. 216-237, 2008.

GIRON, D. Thermal analysis in pharmaceutical analysis. Acta Pharmaceutica Jugoslava., Zagreb, v.40, p.95-157, 1990.

GORDON, R. E.; VANKOEVERTING, C. L.; REITS, D. J. Utilization of differential scanning calorimetry in the compatibility screening of ibuprofen with the stearate lubricants and construction of phase diagrams. International Journal of Pharmaceutics, Amsterdam, v.21, p.99-105, 1984.

GUYOT, M.; FARMAZ, F.; BILDET, J.; BONINI, F.; LAQUENY, M. Physicochemical Characterization and dissolution of norfloxacin cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersion. International Journal of Pharmaceutics, v. 123, p.53-63, 1995.

HAQUE, K.; ROOS, Y. H. Crystallization and X-ray diffraction of spray-dried and freeze-dried amorphous lactose. Carbohydrate Research, v. 304, p. 293-301, 2005.

HARDING, L.; QI, S.; HILL, G.; READING, M.; CRAIG, D.Q.M. The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug- excipient compatibility studies. International Journal of Pharmaceutics, v.354, p.149-157, 2008.

HAYWOOD, A.; MANGAN, M.; GRANT, G.; GLASS, B. Extemporaneous isoniazid mixture: implications. Journal Pharmacy Practice and Research, v. 35, n.3, p.181-182, 2005.

HIJJAR, A. M.; OLIVEIRA, M. J. P. R.; TEIXEIRA, G. M. A tuberculose no Brasil e no Mundo. Pneumologia Sanitária. v.9, p.9-14, 2001.

HOPKE, P. K.; The evolution of chemometrics. Analytica Chimica Acta, v.500, p.365, 2003.

HUANG, Y.; CHENG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. The thermal analysis study of the drug captopril. Thermochimica Acta, v. 367-368, p. 43-58, 2001.

IONASHIRO, M. Fundamentos da termogravimetria: análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Editora GIZ, 2004. 98p.

JACOBSON, H.; REIER, G. Application of differential thermal analysis to compability and stability problems in penicillin-stearic acid mixtures. Journal of Pharmaceutics Sciences, New York, v.58, n.5, p.631-633, 1969.

KAKEMI, K.; ARITA, T.; SEZAKI, H.; TAKASUGI, N. Absorption and excretion of drugs .XXII. absorption of isoniazid and its derivatives. Chemical Pharmaceutical Bulletin, v.13, p.551-557,1965.

KALINKOVA, G. N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. International Journal of Pharmaceutics, v.187, p.1-15, 1999.

KARSA, D.R.; STEPHENSON, R.A. Excipients and delivery systems for pharmaceutical formulations. Cambridge: The Royal of Chemistry, 1995. p.1-34

KODA KIMBLE, M. A.; YOUNG, L.Y.; KRADJAN, W. A.; GUGLIENO, B. J. Manual de terapêutica aplicada. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KOROLKOVAS, A. Tuberculostáticos e hansenostáticos._____. Dicionário de Terapêutica Guanabara. 14. ed. Rio de Janeiro:Guanabara koogan, 2007/2008. p.18.26-18.27.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.2

LEE, K.C., HERSEY, J.A. Oxytetracycline tablet formulations: preformulation stability screening using differential thermal analysis. Journal of Pharmaceutical and Pharmacology, Wallingford, v.29, p.515-516, 1977.

LEMOS, A. C. M. Quimioterapia da tuberculose e micobactérias atípicas. In: PENILDON, S. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 1040-1049.

LEWIN, E.; HIRSCH, J. G. 1955. In:The pharmaceutical codex, principles and practice of pharmaceutics. London: 1994. p.928-930.

LIN, Y-L; LIAO, C-M; HSIUE, G-H. A reflectance FTIR: DSC microspectroscopic study of the nonisothermal kinetics of anhydride formation in Eudragit L 400 films. Polymer Degradation and Stability, v.47, p.199-303, 1995.

LIN, S.Y; YU, H.L. Thermal stability of metacrylic acid copolymers of eudragits-L, S and L 30D and the acrylic acid polymer of carbopol. Journal of Polymer Science, v.37, p.2061-2067. 1999.

LIRA, A. M. *et al.* Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations. Thermochemica Acta, v.457. n.1-2. p.1-6. June. 2007.

LOPES, S. C. Cerco a uma poderosa inimiga. Jornal da USP, São Paulo, maio 2003, Caderno especial, p.58.

LOTTHER, A.P.; MALAN, C.E.P.; VILLIERS, M. Evaluation of compatibility of tablets excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.23, p.533-537. 1997.

MANDELL, G.; PETRI, W. A. Fármacos utilizados na quimioterapia da tuberculose na quimioterapia da tuberculose, da doença pelo complexo *Mycobacterium ovium* e da leprae. In: GOODMAN, A. G.; HARDAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W. As bases farmacológicas da terapêutica, 9. ed. México: Mc Graw-Hill interamericanas editores, 1996. p. 849 - 863.

MANISTO, P.; MANTYLA, R.; KLINGE, E.; NYKANEN, S.; KOPONEN, A. LAMMINSIVU, U. Influence of various diets on the bioavailability of isoniazid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v.10, p.427-434, 1982.

MARIAPPAN, T. T.; SINGH, S. Regional gastrointestinal permeability of rifampicin and isoniazid (alone and their combination) in the rat. International Journal of Tuberculosis Lung Diseases, v.7, p.797-803, 2003.

MARINI, A; BERBENNI, V; MOIOLI, S; BRUNI, G; COFRANCESCO, P; MARGHERITIS, C; VILLA, M. Drug-excipient compatibility studies by physico-chemical techniques: the case of indomethacin. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v.73, p. 529-545, 2003.

MARTINDALE. The complete drug reference. 33. ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.

MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; STORPIRTIS, S. PINHO, J.J.R.G. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. Revista Portuguesa de Farmácia, Coimbra, v.51, n.1, p.33-41, 2001.

MATSUI, F.; ROBERTSON, D. L.; LOVERING, E. G. Determination of hydrazine in pharmaceutical III. hydralazine and isoniazid using GLC. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.74, p.948-951, 1983.

MILLER, T.A., YORK, P. Physical and chemical characteristics of some high-purity magnesium stearate and palmitate powders. International Journal of Pharmaceutics, Amsterdam, v.23, p.55-67, 1985.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. Drug Development and Industry Pharmacy, New York, v.24, n.8, p.747-756, 1998.

OGA, S.; BASILE, A. C. Medicamentos e suas interações. São Paulo: Atheneu, 1994.199p.

OLIVEIRA, G. G. G.; FERRAZ, H. G.; MATOS, J. S. R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. Journal of thermal analysis and calorimetry, v.79, p.267-270, 2005.

PESONEN, T. et al. The incompatibilities between chlorhexidine diacetate and some tablet excipient. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.21, n.6, p.747-752, 1995.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.C.; FERRAZ, H.G. Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.43, n.4, p.491-502, 2007.

PHADNIS, N.V.; CAVATUR, R.K.; SURYANARAYANAN, R. Indetification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder difratometry. Journal of Pharmacuetical and Biomedical Analysis, v.15, p.929-943, 1997.

PLAIZIER-VERCAMMEN, J.A.; BOURGEOIS, A.; DE BOECK, L. Emcocel 50 and Emcocel 90, a new excipient in direct compression. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.17, n.5, p.763-776, 1991.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R; LOBO, J. S. Tecnologia farmacêutica. 6.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 776p.

RAJALA, R.; LAINE, E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. Thermochimica Acta, v.248, p.177-188, 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Agentes antimicobacterianos In:_____. Farmacologia . 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2001. p.590-592.

RAO, K.V.; KAILASAM, S.; MENON, N. K.; RADHAKRISHNA, S. Inactivation of

isoniazid by condensation in a syrup preparation, Indian, Journal of Medicine Research, v.59, p.1343-1353,1971.

RIBEIRO, Y. A *et al.* Thermal decomposition of some analgesic agents. Journal of Thermal Analysis, v.46, p.1645-1655, 1996.

ROBUSTI, L.M.G. Verificação de interação excipiente-excipiente em formulações de comprimidos, através de análise térmica: DSC. Araraquara, 2001. 135f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista.

RUFFINO-NETO, A. Brasil: doenças emergentes ou reemergentes. Medicina, Ribeirão Preto. v.30. 1997. p.407.

SABIN, J. G.; FERRÃO, M. F.; FURTADO, J. C. 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, v.40. p.387-396. jul/set. 2004.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2006. 490p.

SHARGEL. L.; YU, A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 3.ed. London: Prentice–Hall International, 1993. 625p.

SHEKARDJISKI R. Study on the possibilities for optimization of the biopharmaceutical properties of tablets of easily water-soluble drugs. 1. Development and characterization of analgin(r) tablets with fast disintegration. Pharmazie, v.47, n.4, p.285-288, 1992.

SHEKKEY, P.J.; DASBACH, T.P. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate-release tablet formulation by roller compaction. Pharmaceutical Technology, v.19, n.10, p. 98–112, 1995.

SHISHOO, C J.; SHAH, S. A.; RATHOD, S. S.; SAVALE, J. S.; KOTECHA, J. S.; SHAH, P. B. Stability of rifampicin in dissolution medium in presence of isoniazid. International Journal of Pharmaceutics, v.190, p. 109-123. 1999.

SINGH, S. *et al.* Behavior of uptake of moisture by drugs and excipients under accelerated conditions of temperature and humidity in the absence and the presence of light. part I :pure antituberculosis drugs and their combinations. International Journal of Pharmaceutics, v.245, p.37-44, 2002.

SINGH, S.; MARIAPPAN, T.T.; BHUTANI, H. Behavior of uptake of moisture by drugs and excipients under accelerated conditions of temperature and humidity in the

absence and presence of light. part II: packaged and unpackaged antituberculosis drug products. Pharmaceutical Technology, p.44-52, jun. 2003.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. Princípios de análise instrumental. 5. ed. São Paulo: Bookman, 2002. 341p.

SOUZA, N. A. B.; MEDEIROS, A. C. D. SANTOS, A. F. O.; MACEDO, R. O. Thermal stability of metronidazole drug and tablets. Journal of thermal analysis and calorimetry, v.72, p.535-538, 2003.

STORPIRTIS, S; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUEZ, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

STULZER, H. K. TAGLIARI, M. P. Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral. Disponível em: www.ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/academica/article/view. Acesso em: 09/09/2008.

THE International Centre for Diffraction. 1980. Disponível em: <http://www.icdd.com/products>. Acesso em: 21/05/2009

UNITED STATES Pharmacopeia: USP 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999. 2569p.

UNITED STATES Pharmacopeia: USP 31. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. 2561p.

UNITED STATES Pharmacopeia DI. Aproved drug products and legal requirements. 27.ed. Thompson Micromedex, v.1. 2007. p.347.

VAN DOOREN, 1980. In: FORD, J. L.; TIMMINS, P. Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications. Chichester: Ellis Horwood; New York: Halsted Press, 1989. 313p. (Ellis Harwood books in biological sciences. Series in pharmaceutical technology).

VANDELI, M. A.; SALVIOLI, G.; MUCI, A.; PANINI, R.; MALMUSSI, L.; FORNI, F. 2-hydroxypropyl- β cyclodextrin complexation with ursodeoxycholic acid. International Journal of Pharmaceutical, v. 118, p.77-83, 1995.

VENKATARAM, S.; KHOHLOKWANE, M.; WALLIS, S. H. Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. Drug Development and Industrial Pharmacy, New York, v.21, n.7, p.847-855, 1995.

VERMAL, R. K.; GARG, S. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, V.35, p. 449-458, 2004.

VERONESI, R. Tratado de infectologia. São Paulo: Editora Atheneu, V.1. 2005.1225p.

YILMAZ, A.; BOLUKBASI, O.; BAKILER, M. An experimental and theoretical vibration spectra of isoniazide. Journal of Molecular Structure, v.872, p.182-189, 2008.

YU, L.X.; LIPKA, E.; CRISON, J.R.; AMIDON, G.L. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery system: prediction of intestinal absorption. Advanced Drug Delivery Review, Amsterdam, v.19, p.359-376, 1996.

WADE, A.; WELLER, P.J. Handbook of pharmaceutical excipients. 2.ed. London.1994. 651p.

WANG, X.; CUI, F.; YONEZAWA, Y.; SUNADA, H. Preparation and evaluation of combination tablet containing incompatible active ingredients. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, v.51, n.7, p.772-778, 2003.

WANG, S.; YU, J.; ZHU, Q.; YU, J.; JIN, F. Granular structure and allomorph position in C-type Chinese yam starch granule revealed by SEM, C CP/MAS NMR and XRD. Food Hydrocolloids, v.23, p. 426-433, 2009.

WARGO, D.J.; DRENNEN, J.K. Near-Infrared Spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v.14, p.1415-1423, 1996.

WELLS, J.I. Pharmaceutical preformulation the physicochemical properties of drug substances. New York: Ellis Horwood, 1988. 227p. (Ellis Horwood books in biological sciences; series in pharmaceutical technology).

WENDLANDT, W.W. Thermal analysis. 3.ed. New York: Wiley, 1985. 360p. (Chemical analysis, v.19, XY/N-1).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report 1998. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: 1998. 237p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report 2005. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: 2005.77p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report 2007. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: 2007. 376p.

WU, W. B.; CHIN, T. F.; LACH, J. L. Interaction of isoniazid with magnesium oxide and lactose. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.59. p.1234-1242. sept. 1970.

WYNGAARDEN, J. B.; SMITH, H. L.; BENNETT, J. C. CECIL: Tratado de Medicina Interna. 19. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1993. p.2618.

ANEXOS

TABELA 1- ESQUEMA I PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1º fase (2 meses-RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2º fase (4meses-RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Siglas: Rifampicina= R -Isoniazida= H -Pirazinamida= Z- Etambutol=E-Estreptomicina=S-Etionamida=Et

FONTE: CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE (2004)

TABELA 2- ESQUEMA IR PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1º fase (2 meses-RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
2º fase (4meses-RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1200

Siglas: Rifampicina= R -Isoniazida= H -Pirazinamida= Z- Etambutol=E-Estreptomicina=S-Etionamida=Et

FONTE: CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE (2004)

TABELA 3- ESQUEMA II PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do doente			Dose máxima
			Mais de 20kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia	
1º fase (2 meses-RHZ)	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400
	Z	35	1000	1500	2000	2000
2º fase (7meses-RH)	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400

Siglas: Rifampicina= R -Isoniazida= H -Pirazinamida= Z- Etambutol=E-Estreptomicina=S-Etionamida=Et

FONTE: CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE (2004)

TABELA 4- ESQUEMA III PROPOSTO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1º fase (3 meses-SZEEt)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750
2º fase (9 meses-EEt)	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

Siglas: Rifampicina= R -Isoniazida= H -Pirazinamida= Z- Etambutol=E-Estreptomicina=S-Etionamida=Et

FONTE: CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE (2004)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)