

## Avaliação termoanalítica e estrutural de misturas binárias aceclofenaco/amido de pinhão.

M. D. Colman<sup>1</sup>, C. S. de Oliveira<sup>1</sup>, T. A. D. Colman<sup>2\*</sup>, E. Schnitzler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UEPG, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil.

<sup>2</sup>IQ-UNESP, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Instituto de Química de Araraquara, Brasil

Received: 09/04/2015; accepted: 15/06/2015

Available online: 30/07/2015

### Resumo

Na indústria farmacêutica muitas vezes se faz necessário à mistura entre o fármaco e um material inerte para a produção de comprimidos, cápsulas, etc., o amido mostra-se como uma boa alternativa de material a ser utilizado como excipiente. Desta forma este trabalho visou estudar através das técnicas termoanalíticas: termogravimetria/termogravimetria Derivada (TG/DTG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), e também através da difratometria de raios X (DRX) e da microscopia eletrônica de varredura (MEV) a existência de possíveis interações entre o aceclofenaco (ácido 2-[2-[2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil] acetil] oxalacético) e o amido de pinhão. Para realização deste estudo foram feitas misturas binárias entre o fármaco e o amido nas proporções de 1:2, 1:1 e 2:1 fármaco/amido. Os resultados mostraram que o amido de pinhão não interfere nas propriedades térmicas e estruturais do aceclofenaco.

**Palavras-chave:** Aceclofenaco; Amido de pinhão; Interação fármaco-excipiente.

### 1. Introdução

O ácido 2-[2-[2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil] acetil] oxalacético, é um sólido cristalino branco, insolúvel em água, conhecido usualmente como aceclofenaco. Pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sendo quimicamente um derivado do ácido arilacético. Trata-se de um inibidor não seletivo da ciclo-oxigenase (COX), reduzindo os metabólitos da COX e concedendo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. Vem sendo principalmente prescrito em patologias como artrite reumatoide, espondilite anquilosante e osteoartrite [1]. Devido às pequenas quantidades de massa dos princípios ativos nas formulações farmacêuticas muitas vezes, faz-se necessário à mistura desses fármacos com materiais inertes conhecidos como excipientes. Um excipiente muito utilizado na indústria farmacêutica é o amido.

O amido possui propriedades gelificantes que são importantes na indústria, sendo utilizada no controle de textura e nas propriedades mecânicas, podendo ser incorporado na indústria de alimentos, têxtil, indústria papeleira, entre outras. É um biopolímero semicristalino, que serve como reserva de hidratos de carbono em cereais, raízes, tubérculos, sementes e frutos. Trata-se de uma mistura de dois polissacarídeos, a amilose de cadeia linear e a amilopectina com cadeia ramificada [2]. Ambos os polissacarídeos são baseados em cadeias de (1-4) ligadas a resíduos de  $\alpha$ -D-glicopiranosos, a amilose é essencialmente linear e a amilopectina é altamente ramificada. As cadeias de ramificação são conectadas por ligações (1-6)  $\alpha$ -D-glicosídicas [3].

O amido de pinhão mostra-se como uma potencial fonte para utilização como excipiente na indústria farmacêutica devido ao seu alto rendimento. Além de que, de acordo com Helaly *et al* [4], o amido tem sido um dos melhores materiais de escolha devido à sua disponibilidade, segurança e baixo custo. Drogas em que o amido é utilizado como excipiente é de grande interesse para o uso biomédico, devido à sua boa hidrofiliabilidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade. Em um trabalho recente Daudt *et al* [5], demonstraram a grande possibilidade de o amido extraído das sementes de pinhão apresentarem aplicações como excipientes farmacêuticos devido às suas características térmicas e morfológicas.

Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar as possíveis interações ocorridas entre o fármaco aceclofenaco e o amido de pinhão. As técnicas utilizadas foram: Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Difratometria de raios X (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

### 2. Experimental

A amostra de aceclofenaco utilizada neste estudo foi de grau farmacêutico, lote: 11020326A adquirida na cidade de Ponta Grossa – Paraná. As amostras de amido foram extraídas segundo a metodologia descrita na literatura [6], sem tratamento prévio.

#### 2.1. Misturas aceclofenaco/amido

As misturas foram realizadas dispersando as proporções de fármaco/amido em água a fim de se obter uma mistura com massa final de 1 grama, foram utilizadas as

\* Corresponding author: Tel.: +55 16-3301-9739

E-mail address: [tiago.colman@outlook.com](mailto:tiago.colman@outlook.com) (T. A. D. Colman)

seguintes proporções de fármaco/amido (1:2, 1:1 e 2:1). Após agitação e homogeneização da dispersão por 10 min foi realizada a evaporação do meio dispersante em estufa com circulação de ar a 45 °C por 24h.

## 2.2. Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

As curvas TG/DTG foram obtidas com o sistema de análise térmica TGA 50 (Shimadzu, Japão), onde as amostras foram aquecidas de 35 °C até 600 °C, usando cadinho de alumina aberto com aproximadamente 6,0 mg de cada amostra sob um fluxo de ar com vazão de 150 mL min<sup>-1</sup> a uma razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>. O instrumento foi preliminarmente calibrado com peso padrão e sua calibração foi checada com oxalato de cálcio monohidratado. Todas as percentagens de perda de massa foram determinadas utilizando o software de análise de dados TA-60 WS. A termogravimetria derivada (DTG) foi determinada com o mesmo software, auxiliando na determinação das temperaturas de perda de massa.

## 2.3. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

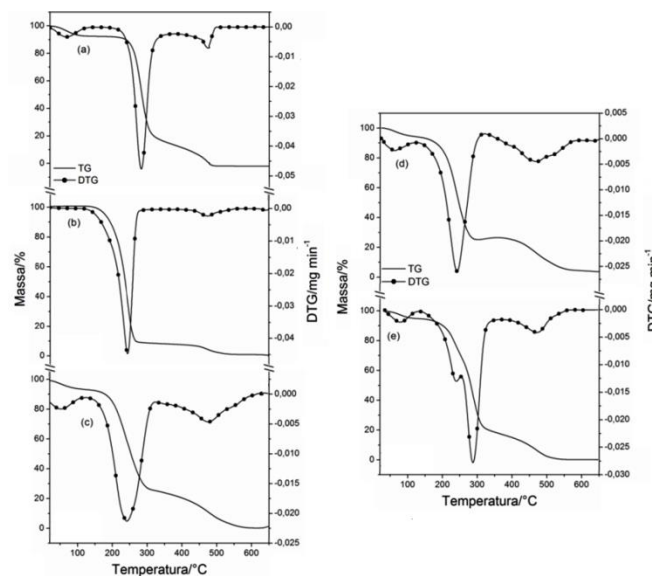
As curvas DSC foram obtidas em equipamento DSC-Q200 (TA Instruments, EUA) previamente calibrado com padrão de Índio 99,99%. Uma massa de 1 mg de amostra foi aquecida de 100 °C a 180 °C) utilizando cadinho de alumínio com tampa perfurada com orifício de 1,0 mm, sob fluxo de N<sub>2</sub> com vazão de 50 mL min<sup>-1</sup> a uma razão de aquecimento de 0,5 °C min<sup>-1</sup>. O software Universal Analysis foi utilizado para determinar a pureza da amostra.

Difratometria de raios X (DRX): A difratometria de raios X pelo método do pó foi feita usando um difratômetro de raios X Ultima IV (Rigaku, Japão), empregando radiação CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ ) configurada a 40 kV e 20 mA. A radiação dispersa foi detectada no intervalo angular de 5° a 50° (2 $\theta$ ), a velocidade de escaneamento de 8° min<sup>-1</sup>, a um passo de 0,06°. O grau de cristalinidade relativa foi estimado quantitativamente, seguindo o método descrito na literatura [8, 9].

Microscopia eletrônica de varredura (MEV): As microimagens foram adquiridas em um equipamento Vega3 (TESCAN, CzechRepublic), a amostra foi metalizada com uma camada de 6 nm de uma mistura Pt-Au (1:1), as imagens foram adquiridas com um aumento de 2000 vezes, e os dados obtidos foram analisados com auxílio do software Mira3 Tecscan.

## 3. Resultados and Discussão

Conforme a Figura 1, as curvas TG/DTG mostram perdas de massa em três etapas (aquelas contendo amido, ou mistura amido/fármaco) e aquela do fármaco isolado em duas etapas distintas.



**Figura 1.** Curvas TG/DTG: (a) amido pinhão, (b) aceclofenaco, (c) mistura 1:2 amido/aceclofenaco, (d) mistura 1:1 amido/aceclofenaco, (e) mistura 2:1 amido/aceclofenaco.

Os resultados das curvas TG/DTG são mostrados na Tabela 1. Para as amostras (a), (c), (d) e (e) observa-se que a primeira etapa de perda de massa ocorre entre 30-148 °C com perda entre 7,13 a 5,54% da massa inicial, sendo esta etapa associada à desidratação das amostras. Após a desidratação observa-se um patamar de estabilidade seguido de duas etapas finais de perda de massa, as quais estão associadas à decomposição e oxidação da matéria orgânica. Os resíduos finais referentes à decomposição da matéria orgânica ocorrem entre 526 e 612 °C e são respectivamente, 0,13; 0,72; 3,12 e 0,14 % para as amostras (a), (c), (d) e (e), enquanto o resíduo final da decomposição do aceclofenaco (b) foi de 0,87%.

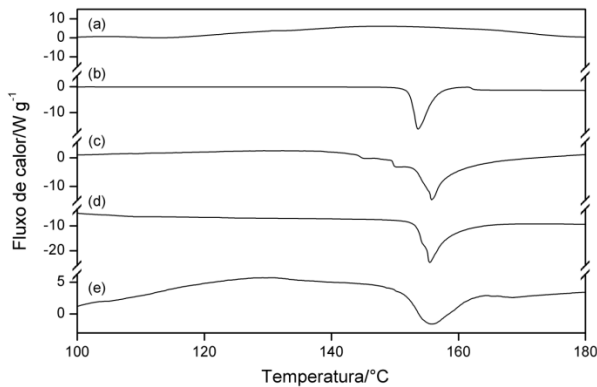
**Tabela 1.** Resultados TG/DTG: (a) amido pinhão, (b) aceclofenaco, (c) mistura 1:2 amido/aceclofenaco, (d) mistura 1:1 amido/aceclofenaco, (e) mistura 2:1 amido/aceclofenaco.

Amostras	TG		DTG	
	Etapas	$\Delta m/\%$	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$T_p/^\circ\text{C}$
(a)	1 <sup>a</sup>	7,13	30-148	93,35
	estabilidade	-	148-227	-
	2 <sup>a</sup>	77,18	227-374	299,64
(b)	3 <sup>a</sup>	15,56	374-526	482,01
	1 <sup>a</sup>	91,48	159-319	262,49
	estabilidade	-	319-425	-
(c)	2 <sup>a</sup>	7,65	425-564	481,45
	1 <sup>a</sup>	6,81	30-148	81,54
	estabilidade	-	148-173	-
(d)	2 <sup>a</sup>	67,81	173-338	260,65
	3 <sup>a</sup>	24,66	338-581	485,71
	1 <sup>a</sup>	6,22	30-128	61,98
(e)	estabilidade	-	128-148	-
	2 <sup>a</sup>	68,82	148-322	241,15
	3 <sup>a</sup>	21,84	322-612	468,89
(e)	1 <sup>a</sup>	5,54	30-145	77,35
	estabilidade	-	145-167	-
	2 <sup>a</sup>	76,76	167-362	287,08
	3 <sup>a</sup>	17,56	362-567	471,06

<sup>(e)</sup>  $\Delta m$  perda de massa, (%),  $\Delta T$  variação de temperatura,  $T_p$  temperatura de pico.

A amostra (b) apresenta duas etapas de perda de massa atribuídas à decomposição da matéria orgânica com perda de 99,13% da massa total da amostra.

As curvas DSC (Figura 2) mostram que as amostras de amido apresentam diferenças singulares, de modo que (a) no intervalo de temperatura estudado é estável, enquanto o aceclofenaco (b) mostra um pico endotérmico correspondente à fusão com  $T_p = 153,69\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H = 123,51\text{ J g}^{-1}$  e grau de pureza 99,77% (determinado com base na equação de Van't Hoff). O evento endotérmico, também é observado para as demais amostras (c-d) em conformidade com a literatura, além disso, para os compostos preparados nas proporções amido/fármaco 1:2, 1:1 e 2:1, respectivamente, observa-se um leve deslocamento da temperatura de pico deste evento para temperaturas superiores ( $\Delta T$ : 2,08  $^\circ\text{C}$  (c), 1,78  $^\circ\text{C}$  (d) e 1,54  $^\circ\text{C}$  (e) associado a possíveis interações entre o fármaco e o amido provocadas pela temperatura da célula DSC, pois o aquecimento das amostras pode fazer com que interações inexistentes a temperatura ambiente, sejam formadas devido a energia fornecida ao sistema para o aquecimento da célula DSC.



**Figura 2.** Curvas DSC: (a) amido pinhão, (b) aceclofenaco, (c) mistura 1:2 amido/aceclofenaco, (d) mistura 1:1 amido/aceclofenaco, (e) mistura 2:1 amido/aceclofenaco.

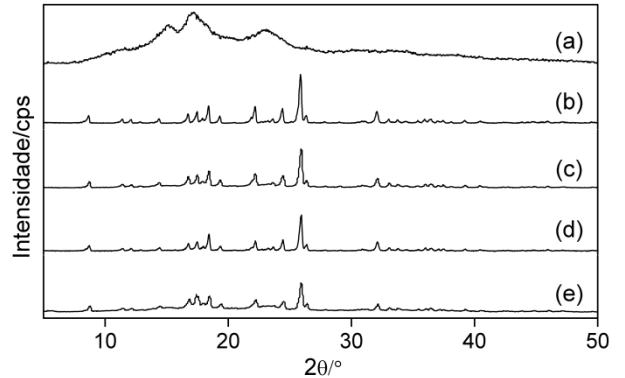
Em relação à variação de entalpia ( $\Delta H$ ) para as amostras, observa-se que essas decresceram proporcionalmente ao aumento da quantidade de amido nas misturas, sendo que os resultados para cada amostra (a-e) obtidos a partir das curvas DSC são mostrados na Tabela 2, concomitantemente com o grau de cristalinidade relativo obtido por DRX.

**Tabela 2-** Resultados DSC: (a) amido pinhão, (b) aceclofenaco, (c) mistura 1:2 amido/aceclofenaco, (d) mistura 1:1 amido/aceclofenaco, (e) mistura 2:1 amido/aceclofenaco.

Amostras	DSC				DRX
	$T_o$ ( $^\circ\text{C}$ )	$T_p$ ( $^\circ\text{C}$ )	$T_c$ ( $^\circ\text{C}$ )	$\Delta H$ ( $\text{J.g}^{-1}$ )	Grau de cristalinidade relativa (%)
(a)	-	-	-	-	22,27 $\pm$ 0,43
(b)	152,33	153,69	156,48	123,51	97,34 $\pm$ 0,27
(c)	153,79	155,77	158,22	75,74	78,34 $\pm$ 1,08
(d)	154,24	155,47	158,47	55,29	65,71 $\pm$ 1,81
(e)	150,60	155,23	159,07	32,39	43,77 $\pm$ 0,89

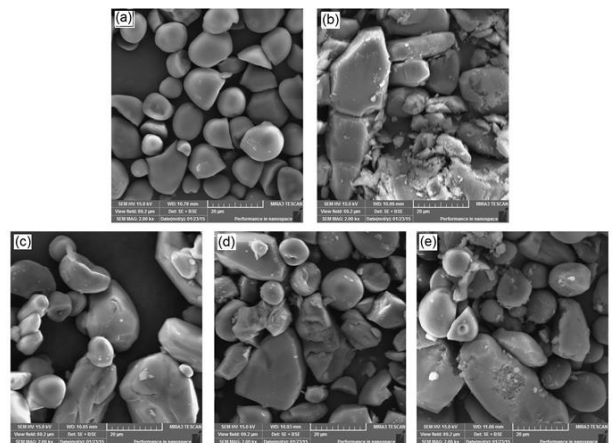
(\*) " $T_o$ " temperatura inicial, " $T_p$ " temperatura de pico, " $T_c$ " temperatura de conclusão, " $\Delta H$ " variação de entalpia.

Difratogramas de raios X são mostrados na Figura 3. Para a amostra (a) nota-se que o difratograma é semelhante aos relatados na literatura, com grau de cristalinidade relativo de 22,27 ( $2\theta/^\circ$ ) [6-10], enquanto as amostras (b-e) apresentam picos característicos do aceclofenaco em 8,66; 18,4; 22,2; 24,4; 25,86; e 32,08 ( $2\theta/^\circ$ ). Na Figura 3 pode-se observar que os difratogramas do aceclofenaco e suas misturas com amido, por serem mais altos, suprimem os valores daqueles encontrados para o amido.



**Figura 3.** Difratometria de raios X: (a) amido pinhão, (b) aceclofenaco, (c) mistura 1:2 amido/aceclofenaco, (d) mistura 1:1 amido/aceclofenaco, (e) mistura 2:1 amido/aceclofenaco.

As microimagens obtidas por MEV, Figura 4 (a-e), mostram formas distintas para o aceclofenaco e para o amido, nas microimagens observa-se partículas de aceclofenaco com formas alongadas e com dimensões médias de 29,35 x 10,73  $\mu\text{m}$  e para o amido são observadas partículas com formato arredondado com diâmetro médio de 12,11  $\mu\text{m}$ .



**Figura 4-** Microimagens (MEV 2000x): (a) amido pinhão, (b) aceclofenaco, (c) mistura 1:2 amido/aceclofenaco, (d) mistura 1:1 amido/aceclofenaco, (e) mistura 2:1 amido/aceclofenaco.

A heterogeneidade das amostras observadas na Figura 4 (c-e) sugere a não existência de interação entre o fármaco e o amido.

#### 4. Conclusão

As técnicas termoanalíticas bem como a difratometria de raios X e a microscopia eletrônica de varredura, se

mostram importantes ferramentas analíticas para avaliação de possíveis interações entre fármacos e excipientes.

O perfil das curvas TG sugere que a decomposição das misturas Figura 1 (c-e) ocorre como misturas físicas entre duas substâncias. Os resultados das curvas DSC sugerem comportamento similar devido à pequena variação na temperatura de pico entre as amostras.

O DRX das amostras (b-e) é bastante semelhante, apresentando picos característicos do fármaco, sugerindo que não houve interação com o amido. As microimagens mostram a formação de uma mistura heterogênea entre o aceclofenaco e o amido sugerindo que não haja interação entre os mesmos.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a CNPq e Capes pelo financiamento da pesquisa e ao C-LABMU/PROPESP pelas análises de MEV e DRX.

### Referências

- [1] Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T, Kaneda N, Hashimoto S, Yokokura T, *et al.* Aceclofenac blocks prostaglandin E<sub>2</sub> production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1997; 329(2-3):181-187. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [2] Pinto VZ, Vanier NL, Klein B, Zavareze ER, Elias MC, Gutkoski LC, *et al.* Physicochemical, crystallinity, pasting and thermal properties of heat-moisture-treated pinhão starch. *Starch/Starke* 2012; 64(11):855-863. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [3] Ellis RP, Cochrane MP, Dale MFB, Dupus CM, Lynn A, Morrison IM, *et al.* Starch Production and Industrial Use. *J Sci Food Agr* 1998; 77(3):289-311. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [4] Helaly FM, Khalaf AI, Nashar DEE, Hamid HFA, Soliman AM. Bioassay and bioactivity of polymer as carrier for some active compounds such as anticancer drugs. *Res Chem Intermed* 2014; 40(2):749-760. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [5] Daudt RM, Külkamp-Guerreiro IC, Cladera-Olivera F, Thys RCS, Marczak LDF. Determination of properties of pinhão starch: Analysis of its applicability as pharmaceutical excipient. *Ind Crop Prod* 2014; 52:420-429. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [6] Costa FJOG, Leivas CL, Waszczyński N, Cv GH, Colman TAD, Schnitzler E. Characterisation of native starches of seeds of *Araucaria angustifolia* from four germplasm collections. *Thermochim Acta* 2013; 565:172-177. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [7] Beninca C, Colman TAD, Lacerda LG, Filho MASC, Demiate IM, Bannach G, *et al.* Thermal, rheological and structural behavior of cassava starch granules, natural and modified with sodium hypochlorite solutions. *J. Therm Anal Calorim* 2013; 111(3):2217-2222. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [8] Beninca C, Colman TAD, Lacerda LG, Filho MASC, Bannach G, Schnitzler E. The thermal, rheological and structural properties of cassava starch granules modified with hydrochloric acid at different temperatures. *Thermochim Acta* 2013; 552:65-69. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [9] Zhang L, Xie W, Zhao X, Liu Y, Gao W. Study on the morphology, crystalline structure and thermal properties of yellow ginger starch acetates with different degrees of substitution. *Thermochim Acta* 2009; 495(1-2):57-62. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)
- [10] Ribeiro LS, Cordoba LP, Colman TAD, Oliveira CS, Andrade MMP, Schnitzler E. Influence of some sugars on the thermal, rheological and morphological properties of “pinhão” starch. *J Therm Anal Calorim* 2014; 117(2):935-942. [\[Google Scholar\]](#) [\[Crossref\]](#)