

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

Jéssica Gomes Santos



COMPARAÇÃO DA PUREZA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS
DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA E GENÉRICOS POR ANÁLISE
TÉRMICA

RIO DE JANEIRO

2024

Jéssica Gomes Santos

COMPARAÇÃO DA PUREZA DE INSUMOS FARMACÊUTICS ATIVOS DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA E GENÉRICOS POR ANÁLISE TÉRMICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenharia Química.

Orientador(es): Armando de Lucas Cherem da Cunha

Rio de Janeiro

2024

CIP - Catalogação na Publicação

S237c Santos, Jessica Gomes
COMPARAÇÃO DA PUREZA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE
MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA E GENÉRICOS POR ANÁLISE TÉRMICA /
Jessica Gomes Santos.
-- Rio de Janeiro, 2024.
80 f.

Orientador: Armando de Lucas Cherem da Cunha.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química,
Bacharel em Engenharia Química, 2024.

1. Comparação de pureza por análise térmica. 2. Pureza
de fármacos. I. Cherem da Cunha, Armando de Lucas,
orientador. II.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a
responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

Jessica Gomes Santos

**COMPARAÇÃO DA PUREZA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE
MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA E GENÉRICOS POR ANÁLISE TÉRMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Engenharia
Química.

Aprovado em 18 de Dezembro de 2024.



Armando de Lucas Cherem da Cunha



Marcelo Mendes Viana



Camila Xavier Zimerer

Rio de Janeiro

2024

Dedico este TCC aos meus pais, e a todos que já me ajudaram no caminho até aqui.

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo amor incondicional e pelo exemplo de força que sempre me inspirou; à minha avó, por seu carinho, comidas gostosas e genuína bondade. Aos meus gatos, em especial à Luna, cuja companhia silenciosa trouxe conforto e leveza e foi meu suporte nos momentos difíceis; e aos meus amigos, por me apoiarem em mim e me motivarem a seguir em frente. Ao meu namorado Daniel Chalfun pelo apoio durante toda a execução dessa jornada.

E, para mim mesma no futuro, que ao reler esta dedicatória, lembre-se do que foi capaz de realizar, não importando o momento, o caos e a quantidade de problemas que apareceram, mantendo o bom humor e a resiliência. Nunca duvide da sua força e capacidade. Que este trabalho seja uma recordação de que, com dedicação e muita perseverança, é possível superar qualquer desafio e ainda inclusive as suas próprias expectativas.

RESUMO

SANTOS, Jéssica Gomes. Comparação da pureza de fármacos de referência e genéricos por análise térmica. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024

O presente trabalho teve como foco a comparação da pureza de fármacos de referência e seus genéricos utilizando a técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A análise permitiu avaliar propriedades térmicas relevantes, como entalpia e temperatura de fusão, que são impactadas pela presença de impurezas. Amostras comerciais de Cetoprofeno e Ibuprofeno foram analisadas, apresentando diferenças percentuais mínimas entre medicamentos de referência e genéricos, demonstrando a confiabilidade do método e sua aderência à Norma ASTM E928-08. Contudo, foi observado que as impurezas deslocaram os pontos de fusão para faixas menores do que os relatados na literatura, refletindo a interação dos insumos farmacêuticos ativos com os excipientes de formulação. O Cetoprofeno mostrou boa repetitividade, precisão e robustez, enquanto o Ibuprofeno necessitará de análises complementares para um entendimento mais abrangente. Os resultados indicam que a análise térmica, após validação, tem potencial para aplicações na indústria farmacêutica, unindo praticidade e acessibilidade uma vez que atestou a pureza e mostrou-se um método confiável para comparação entre genéricos e medicamentos de referência.

Palavras-chave: análise térmica; DSC; pureza de fármacos; impurezas; Cetoprofeno; Ibuprofeno; medicamentos genéricos.

ABSTRACT

SANTOS, Jéssica Gomes. Determinação da pureza de fármacos de referência e genéricos por análise térmica. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024

The present study focused on comparing the purity of reference drugs and their generics using Differential Scanning Calorimetry (DSC). The analysis allowed for the evaluation of relevant thermal properties, such as enthalpy and melting temperature, which are affected by the presence of impurities. Commercial samples of Ketoprofen and Ibuprofen were analyzed, showing minimal percentage differences between reference drugs and generics, demonstrating the reliability of the method and its compliance with ASTM E928-08 standards. However, it was observed that impurities shifted the melting points to lower ranges than those reported in the literature, reflecting the interaction between active pharmaceutical ingredients and formulation excipients. Ketoprofen exhibited good repeatability, precision, and robustness, while Ibuprofen will require additional analyses for a more comprehensive understanding. The results suggest that thermal analysis, once validated, has potential applications in the pharmaceutical industry, combining practicality and accessibility as it confirmed purity and proved to be a reliable method for comparing generics and reference drugs.

Keywords: thermal analysis; DSC; drug purity; impurities; Ketoprofen; Ibuprofen; generic medicines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fórmula estrutural do Cetoprofeno. FONTE: FARMACOPEIA BRASILEIRA 2023.	4
Figura 2. Fórmula estrutural do Ibuprofeno. FONTE: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2023.	4
Figura 3. Termograma de decomposição do oxalato de cálcio. Adaptado de PELTIER (1947).	9
Figura 4. Decomposição até 600°C da mistura oxalato de cálcio, de bário e de estrôncio. Adaptado de ERDEY et al (1962).	10
Figura 5. Curva TGA/DTG para o Oxalato de Cálcio. Fonte: Adaptado de DENARI e CAVALHEIRO (2012).	11
Figura 6: Curva DTA idealizada por SCHULKEN et al (1964). Figura adaptada do artigo do autor.	12
Figura 7. Curva típica DSC. Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).	13
Figura 8.Diferença entre curvas de análise térmica. Fonte: Adaptação de J.R. Matos (2017).	13
Figura 9. DSC esquema de compensação de potência. Adaptação de J.R. Matos (2017).	14
Figura 10. Sistema DSC de com fluxo de calor. Adaptação de J.R. Matos (2017).	14
Figura 11. Curva DSC genérica com diferentes graus de pureza de uma mesma substância. Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).	16
Figura 12.Esquema de um trapézio infinitesimal para cálculo da área pelo método do trapézio. FONTE: Adaptado de Norma ASTM E928-08	19
Figura 13. Média da correção da variação de entalpia. Fonte: Própria	30
Figura 14. Comparação de pureza de referência e genéricos de Cetoprofeno. Fonte: Própria	31
Figura 15. Comparação de pureza entre referência e genéricos do Ibuprofeno. Fonte: Própria.	33
Figura 16. Comparação do ponto de fusão do Cetoprofeno de referência e genéricos. Fonte: Própria	34
Figura 17. Comparação do ponto de fusão do Ibuprofeno de referência e genéricos. Fonte: Própria	34
Figura 18.Isômeros do Cetoprofeno. FONTE: Grau farmacêutico (UFAM)	37
Figura 19.Comparação da variação de entalpia Cetoprofeno de referência e genéricos. Fonte: Própria	38

Figura 20. Comparação da variação de entalpia do Ibuprofeno referência e genéricos. Fonte: Própria	39
Figura 21. Correlação área parcial e massa para o Cetoprofeno. Fonte: Própria	40
Figura 22. Correlação áreas parciais e massa do Ibuprofeno. Fonte: Própria	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Algumas das técnicas termo analíticas mais difundidas. Adaptado de HAINES (2012)	8
Tabela 2. Triagem de medicamentos para análise via DSC	21
Tabela 3. Medicamentos escolhidos após análise prévia via DSC com cadinho aberto	23
Tabela 4. temperatura on set para os ensaios realizados por curva obtida	25
Tabela 5 Média das Temperaturas On Set obtidas para o Cetoprofeno	25
Tabela 6 Média das Temperaturas On Set obtidas para o Ibuprofeno	26
Tabela 7 Resultados do Software TA Universal Analysis para o Cetoprofeno	27
Tabela 8 Média e desvio padrão das amostras e comparação do desvio padrão para o Cetoprofeno	27
Tabela 9 Resultados do Software TA Universal Analysis para o Ibuprofeno	28
Tabela 10 Média e desvio padrão das amostras e comparação do desvio padrão para o Ibuprofeno	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
DCB	Denominação Comum Brasileira
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
DCI	Denominação Comum Internacional
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
UV	Ultravioleta
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
TG	Termogravimetria
DTG	Termogravimetria Derivada
DTA	Análise térmica diferencial
TMA	Análise Termomecânica
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
UV/Vis	Ultravioleta/Visível
T _{onset}	Temperatura do início do evento térmico
T _{final}	Temperatura do final do evento térmico
MM	Massa molar do fármaco

LISTA DE SÍMBOLOS

ΔT	Variação de temperatura (°C)
ΔH	Variação de entalpia (J.mol ⁻¹)
C_p	Capacidade térmica (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)
dT	Intervalo de integração da temperatura
K	Coefficiente de calibração (J/cm ²)
A	Área do pico (cm ²)
m	Massa da amostra (mg)
$f(T, t)$	Fator relacionado a resposta cinética da amostra
T_0	Temperatura de fusão teórica do analito puro (K)
T_s	Temperatura da amostra (K)
R	Constante universal dos gases (8,314 J mol ⁻¹ K ⁻¹)
X_2	fração molar da impureza
X_1	
ΔH_f	Calor de fusão do componente principal puro (J mol ⁻¹)
F	Fração da amostra que fundiu em T_s
ΔG	Variação de energia livre de Gibbs (J mol ⁻¹)
Y	Variável dependente
m	Coefficiente angular
X	Variável independente
b	Coefficiente linear
A_f	Área da fração fundida (mJ);
A_T	Área total (mJ)
c	Área incremental (mJ)
f_0	Ponto inicial da base do trapézio (mJ)
f_i	Ponto final da base do trapézio (mJ)
f_{i+1}	Ponto incremental da base do trapézio (mJ)
t_{i+1}	Tempo incremental da altura do trapézio (s)
t_i	Tempo inicial da altura do trapézio (s)
Δth	Variação da altura do trapézio (s)

m_{amostra} Massa da amostra (mg)

A_n Área infinitesimal (mJ)

A_{parcial} Área parcial (mJ)

r repeatability value (valor de repetitividade)

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1– Contexto geral de medicamentos de referência e genéricos	1
2 – OBJETIVOS	6
2.1– Objetivo Geral	6
2.2– Objetivos Específicos	6
3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3.1 – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	6
3.2 –Pureza de fármacos por análise térmica	7
3.3 – Análise Térmica	7
3.4 – Aplicações das técnicas de análise térmica em fármacos	15
3.5 – Pureza de fármacos através da técnica de DSC	16
4–MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1–Teste de Decomposição para análise de medicamentos que sofrem degradação na fusão	21
4.2 – Avaliação dos fármacos selecionados para análise térmica via DSC segundo a norma ASTM E928-08	22
4.3– Determinação da quantidade de áreas utilizadas para calcular a pureza pelo software da TA.....	24
4.4– Breve tratamento estatístico e análise de precisão segundo a norma ASTM E928-08	24
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1– Ensaio de Decomposição	24
5.2– Análise geral de resultados da comparação das curvas DSC	27
5.2.1– Análise geral da comparação de resultados para o Cetoprofeno	27
5.2.2– Análise geral da comparação de resultados para o Ibuprofeno	28
5.3– Análise da correção retornada pelo software TA Universal Analysis	29
5.3.1– Análise da correção retornada para o Cetoprofeno	29
5.3.2 – Análise da correção para o Ibuprofeno	29
5.4– Análise da pureza pelo software TA Universal Analysis	31
5.4.1– Análise de pureza para o Cetoprofeno	31
5.4.2– Análise de pureza para o Ibuprofeno	32
5.5– Análise dos resultados do ponto de fusão	33
5.5.1– Análise geral de resultados do ponto de fusão para o Cetoprofeno	34
5.5.2– Análise geral de resultados do ponto de fusão para o Ibuprofeno	34

5.6–	Análise geral de variação da entalpia de fusão (ΔH)	38
5.6.1–	Análise geral variação de entalpia para o Cetoprofeno	38
5.6.2–	Análise geral de variação de entalpia para o Ibuprofeno	38
5.7–	Verificação da influência da quantidade de massa	39
5.7.1 –	Verificação da influência da quantidade de massa para o Cetoprofeno	39
5.7.2–	Verificação da influência da quantidade de massa para o Ibuprofeno	40
6–	CONCLUSÃO	41
7–	REFERÊNCIAS	42
8–	ANEXO – IMAGENS DSC	49

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Contexto geral de medicamentos de referência e genéricos

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2024), um medicamento de referência é um produto inovador, registrado e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à ANVISA, por ocasião do registro. O medicamento de referência é um status conferido ao medicamento que ingressa na Lista de Medicamentos de Referência e se torna parâmetro de eficácia terapêutica, segurança e qualidade para o registro dos medicamentos genéricos e similares.

Estes medicamentos compõem uma diversa gama de medicamentos de classes, finalidades e utilizações que podem ser consultadas publicamente e são indicadas segundo os critérios definidos pela norma RDC nº 35/2012.

A lista de medicamentos genéricos atualizada pode ser consultada através do endereço:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/arquivos/lista-a-incluidos-04102024.pdf>.

A ANVISA permite que uma empresa farmacêutica que desenvolveu um medicamento possa realizar a exploração comercial dele pelo período de 20 anos, contados a partir do registro no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Segundo a Lei nº 9.787, de 10/02/1999, um medicamento genérico geralmente é produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI).

Os medicamentos genéricos, também de acordo com a ANVISA, são aqueles que contêm o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalente à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável (mesmos efeitos de eficácia e segurança).

Desta maneira, um medicamento genérico precisa ter a mesma bioequivalência do medicamento de referência. Por bioequivalência entende-se, segundo a ANVISA como: Demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma

forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental; Já a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Logo, a partir da Lei nº 9.787 os medicamentos genéricos passaram a ser distribuídos em território nacional por serem comercializados sob o nome dos princípios ativos e identificados a partir de uma tarja indicando “Medicamento Genérico” e foram popularizados após a aprovação da lei através de incentivos pelo Governo Federal por possuírem valor final ao consumidor consideravelmente reduzido em relação aos medicamentos de referência.

Segundo Farmanguinhos (2024): No Brasil, mais de 400 princípios ativos já estão registrados na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). São quase 30 classes terapêuticas que combatem as patologias mais frequentes nos brasileiros e grande parte das doenças crônicas. Além disso, os medicamentos genéricos possuem diversos benefícios em comparação com os medicamentos de referência, tal como:

- Alternativa de tratamento viável e segura;
- Por lei, podem substituir as medicações de marca indicadas pelo médico durante a consulta;
- A formulação é idêntica à de um medicamento de referência;
- Mesmo que tenham menor valor, apresentam a mesma eficácia;
- No mínimo, custam 35% menos do que os medicamentos de marca.

O Controle de qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade. E Pureza Grau em que um fármaco, matéria-prima contém outros materiais estranhos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2024).

A pureza de medicamentos é um conceito fundamental na produção farmacêutica, pois garante a segurança e eficácia dos produtos destinados ao consumo humano. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a pureza refere-se à presença do princípio ativo em sua forma mais pura, livre de contaminantes ou substâncias estranhas que possam comprometer o tratamento ou representar riscos à saúde do paciente. Esse controle de pureza é uma exigência regulamentar que visa assegurar que o medicamento forneça os efeitos terapêuticos desejados sem efeitos adversos inesperados (ANVISA, 2024).

De acordo com a ANVISA, a pureza de um medicamento implica a conformidade com os padrões de qualidade definidos pela Farmacopeia Brasileira, a qual estabelece limites específicos para impurezas, seja por resíduos do processo de fabricação ou pela degradação do princípio ativo ao longo do tempo. A Farmacopeia Brasileira adota métodos analíticos padronizados, como cromatografia e espectrometria de massa, para identificar e quantificar essas impurezas, assegurando que os medicamentos comercializados estejam em conformidade com os critérios de segurança e eficácia estabelecidos (Biblioteca Digital Anvisa, 2024).

A garantia da pureza de medicamentos é vital por várias razões. Primeiro, ela minimiza o risco de reações adversas em pacientes, pois impurezas ou contaminantes podem provocar efeitos tóxicos. Segundo a pureza influencia diretamente a eficácia terapêutica, uma vez que a presença de substâncias estranhas pode afetar a ação do princípio ativo. Além disso, a estabilidade do medicamento pode ser comprometida em caso de presença de impurezas, levando à decomposição do princípio ativo em um tempo menor do que o previsto, o que também compromete sua validade e segurança (Biblioteca Digital Anvisa, 2024).

Para garantir a pureza dos medicamentos, a ANVISA recomenda o uso de técnicas analíticas rigorosas, como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a espectrometria de massa, que são capazes de detectar impurezas em níveis muito baixos. Essas metodologias são fundamentais para cumprir os padrões estabelecidos e garantir que os produtos atendam aos requisitos de qualidade necessários para sua aprovação e comercialização (Farmacopeia Brasileira, 2024).

Dentro da lista de medicamentos de referência fornecida pela ANVISA, tem-se: Cetoprofeno e Ibuprofeno todos com finalidades anti-inflamatórias que serão explorados neste trabalho com o intuito de identificar diferenças na qualidade dos medicamentos de referência dos insumos farmacêuticos ativos correspondentes a cada um deles quando comparados com os alguns de seus genéricos que circulam no mercado brasileiro.

O Cetoprofeno é o princípio ativo dos medicamentos de referência conhecidos como Bi-Profenid e Profenid Retard, sendo um medicamento anti-inflamatório e não esteroide, com propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Usualmente apresentado em comprimidos de 100 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg, xaropes, suspensões orais, suspensões retais, soluções injetáveis e capsulas gelatinosas. É registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, comumente utilizado no tratamento de inflamações, dores decorrentes de processos reumáticos, traumatismos e dores em gerais. Desta forma, pode ser utilizado nos casos: dor, dor de dente, dor de cabeça (cefaleia), enxaqueca, dor abdominal e pélvica, dor reumática, nevralgia, febre, sintomas de gripe e

resfriado, inflamação da garganta, lombalgia, mialgia (dor muscular), torcicolo, dor articular, dor na perna, contusão, entorses, tendinites, cotovelo de tenista, lumbago, artralgia, dor pós-traumática, dor ciática, bursite, distensões, flebite superficial, quadros dolorosos da coluna vertebral, lesões leves oriundas da prática esportiva, dor varicosa, inflamação varicosa e hematomas. (ANVISA,2012).

O Cetoprofeno possui massa molecular de 254,281 g/mol, cuja nomenclatura IUPAC é Ácido (*RS*)-2-(3-benzoil-fenil) propanoico de fórmula química $C_{16}H_{14}O_3$ e possui Faixa de fusão (5.2.2): 94 °C a 97 °C.” (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2023).

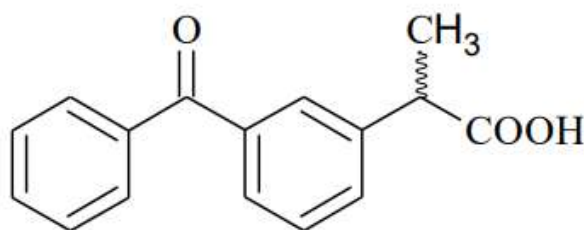


Figura 1. Fórmula estrutural do Cetoprofeno. FONTE: FARMACOPEIA BRASILEIRA 2023.

O Ibuprofeno, cuja nomenclatura IUPAC é ácido α metil-4-(2metilpropil) benzeno acético, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e tem função analgésica, antitérmica e anti-inflamatória. É o fármaco mais escolhido da classe devido apresentar poucas reações adversas como alterações no humor, distúrbios gastrintestinais, cefaleia, reação de hipersensibilidade e alterações na função cognitiva. É proveniente do ácido fenilpropiónico, inibe a síntese das prostaglandinas por inibição da ciclooxigenase, ou seja, essa inibição ocorre pela ligação do ibuprofeno à enzima CO_x de forma reversível, competindo com o substrato natural, o ácido araquidônico. (LOPES et al., 2015; SILVA et al., 2014).

A substância apresenta a fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ e massa molecular de 206,29 g/mol. Possui faixa de fusão de 75 °C a 78 °C e apresenta características físicas de pó cristalino, branco ou quase branco com leve odor característico, sendo praticamente insolúvel em água, mas solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos, e em alguns solventes orgânicos como a acetona, o metanol, o cloreto de metileno, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

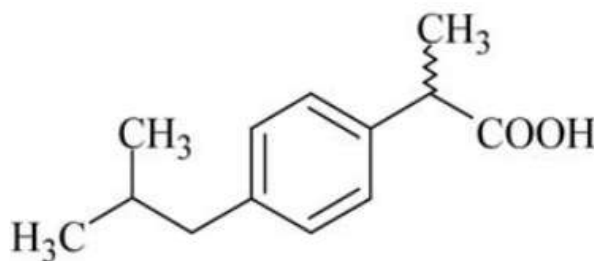


Figura 2. Fórmula estrutural do Ibuprofeno. FONTE: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2023.

Segundo a Farmacopeia brasileira 6^a edição, os ensaios de pureza do Cetoprofeno e Ibuprofeno são realizados respectivamente, através de cromatografia em camada delgada e cromatografia a líquido de alta eficiência. Estes métodos dependem da injeção de padrões dos insumos analisados, fazendo com que se tornem mais caros. Além disso, alguns dos métodos citados são mais utilizados em análises qualitativas fazendo com que os resultados sejam menos precisos.

A cromatografia em camada delgada (CCD) é uma técnica analítica amplamente utilizada devido à sua simplicidade e baixo custo. No entanto, apresenta algumas desvantagens quando comparadas a outras técnicas como menor sensibilidade, restringindo o uso para compostos de baixas concentrações, divergência entre resultados observados principalmente por ser uma técnica com cunho mais qualitativo, de menor escala e podendo apresentar picos sobrepostos, precisando de reagentes específicos.

A Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência (CLAE) é uma técnica amplamente utilizada em laboratórios para a separação, identificação e quantificação de compostos em misturas complexas. Porém, apresenta algumas desvantagens como o alto custo, necessidade de utilizar um padrão do composto, além de apresentar um longo período de análise. Mesmo podendo ser combinada com outros métodos, é idealmente utilizada em compostos que absorvem UV/Vis.

As metodologias citadas acima são utilizadas na Farmacopeia Brasileira, e por possuírem determinadas condições para serem aplicadas, abrem espaço para a utilização de novos métodos na detecção de pureza de medicamentos, principalmente voltados ao custo e ao tempo de análise. Contanto que a metodologia a ser aplicada mostre-se mais interessante para uma gama de medicamentos e tenha seus critérios bem definidos, esta pode substituir os métodos já aplicados atualmente. Com este intuito, o presente trabalho visa propor utilizar a técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para o ensaio de pureza dos insumos farmacêuticos Cetoprofeno e Ibuprofeno.

Para a determinação de pureza de um fármaco, segundo o comitê da Organização Mundial de Saúde - OMS – é recomendado o uso dos métodos de análise e especificações presentes nas farmacopeias oficiais, entretanto, para princípios ativos não presentes na farmacopeia, é recomendado a determinação de pureza um método absoluto (que não depende de comparações com padrões) como a DSC. Na determinação da pureza por DSC, é possível acompanhar visualmente as curvas, observando a presença de eventos térmicos característicos do fármaco em questão, ou, utilizando de forma qualitativa a Equação de van't Hoff, que determina a pureza a partir do pico de fusão do material de análise. (OLIVEIRA, et. al, 2011).

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Estudar a pureza de amostras de medicamentos de referência por DSC e comparando com medicamentos genéricos.

2.2 – Objetivos Específicos

Realizar ensaios de pureza de medicamentos de referência e seus genéricos por DSC e avaliar baseado na Norma ASTM E928-08 se a metodologia é eficiente e capaz de ser uma forma de determinação.

Comparar os resultados atingidos com os valores calculados pelo *software TA Universal Analysis 2000*, utilizando a configuração mais otimizada. Desta forma, pretende-se propor uma metodologia alternativa para o determinação de pureza de insumos farmacêuticos que não degradam durante a fusão, procedimento já preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

Avaliar a e discutir a repetitividade, condições necessárias e resultados obtidos de curvas comparando as referências e os genéricos, para determinação de pureza.

3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 3.1 – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são as denominadas matérias-primas usadas na produção de medicamentos, que segundo a ANVISA, apenas podem ser entendidos como fármacos componentes farmacologicamente ativos destinados ao emprego em medicamentos (Decreto de Lei 176/2006).

Por caracterizarem o início da cadeia produtiva de um medicamento os IFAs são sujeitos a um controle de qualidade elevado pois a qualidade de um IFA influencia diretamente na qualidade de um medicamento e determina de acordo com as normas vigentes se aquele fármaco está apto a ser comercializado ou não em território nacional. Os processos de compra, análise e distribuição dos IFAs no Brasil enfrentam as regulações e a dificuldade de transporte adequado dessas matérias-primas.

Em 2002 o Brasil iniciou o processo de ser auto-suficiente em relação à substâncias químicas de referência (SQR) certificadas. O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Laboratório de Produção de Padrões Secundários da Universidade Federal do Rio Grande do Sul junto com a Comissão de Revisão da Farmacopeia Brasileira passaram a oferecer material de comparação certificado ao Sistema Nacional de vigilância Sanitária e para a Indústria (ANVISA - Assessoria de Imprensa, 2006).

Um medicamento pode possuir apenas um ou um conjunto de IFAs e excipientes presentes em sua formulação com o intuito de ter uma aplicação mais ampla e melhorar a estabilidade dos medicamentos respectivamente.

3.2 –Pureza de fármacos por análise térmica

Um dos principais fatores que afetam a estabilidade de um fármaco é a pureza pois ela está diretamente relacionada com o controle de qualidade e propriedades finais de um medicamento. Quanto maior a pureza menores os efeitos indesejados e desvios dos valores encontrados na literatura, bem como, maior a estabilidade. Nos últimos anos tornou-se comum empregar técnicas de cromatografia para determinação de pureza, entretanto, existem desvantagens ao utilizar este tipo de método uma vez que há a necessidade de uma amostra padrão e usualmente longos tempos de ensaio tornando o processo oneroso e caro. Ao utilizar a análise térmica, existem ganhos na redução no tempo de análise de acordo com o medicamento escolhido e seu respectivo ponto de fusão e o também fato de não haver a necessidade de utilizar padrões fez a Calorimetria Exploratória Diferencial se tornar uma alternativa mais atraente para este fim.

A análise da pureza por DSC é uma técnica bem consolidada e abordada na Norma ASTM E928-08 (“*Standard test method for purity by differential scanning calorimetry*”).

O método avalia a pureza do composto por meio da aplicação da equação de van't Hoff para os eventos térmicos observados, que prevê a redução do ponto de fusão de uma substância pura devido à presença de impurezas (VAN DOOREN et al, 1984).

3.3 – Análise Térmica

A análise térmica é um conjunto de técnicas em que uma propriedade da amostra é medida em função do tempo ou da temperatura, enquanto a amostra, em uma determinada atmosfera específica, está sujeita a uma programação de temperatura que pode envolver aquecimento, resfriamento ou pode ser isotérmica (GIRON, 2002). Na caracterização de fármacos e produtos farmacêuticos é possível identificar e quantificar os eventos de perdas de massa e, a partir disto, identificar os processos como endotérmicos ou exotérmicos, ou seja, absorção ou liberação de calor.

Vários estudos relacionados à aplicação da termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) na caracterização, avaliação de pureza, compatibilidade de formulação farmacêutica, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica de fármacos e medicamentos encontram-se disponíveis na literatura.

As técnicas de análise térmica mais difundidas são:

Tabela 1 Algumas das técnicas termo analíticas mais difundidas. Adaptado de HAINES (2012)

Método	Propriedade
Termogravimetria (TG)	Massa
Termogravimetria Derivada (DTG)	Massa
Análise Térmica Diferencial (DTA)	Temperatura
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	Entalpia
Análise Termomecânica (TMA)	Coefficiente de expansão térmica

A Termogravimetria é definida por BROWN (2001) como uma técnica sensível para medir mudanças de massa de uma amostra em função da temperatura ou do tempo. É particularmente útil para determinar a estabilidade térmica e a composição de materiais, bem como para estudar processos de desidratação e reações de decomposição. Para fins farmacêuticos, seu uso é descrito na caracterização, determinação de pureza e de umidade,

identificação de pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação.

A figura 3 representa o registro de uma análise termogravimétrica, da decomposição de uma amostra de Oxalato de cálcio realizado por PELTIER (1947), onde a temperatura é a variável aumentada em uma razão de 5°C/min. É possível observar as perdas de massa ocorrendo nos pontos onde degraus podem ser vistos no gráfico. (ROCHA, 2017).

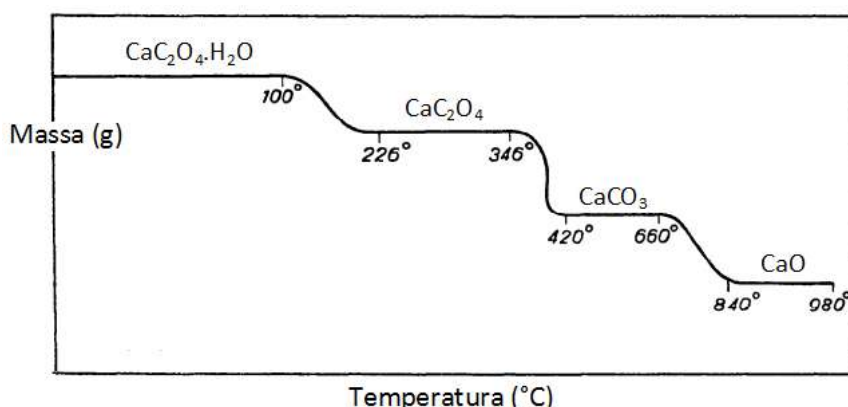


Figura 3. Termograma de decomposição do oxalato de cálcio. Adaptado de PELTIER (1947).

A perda de massa é identificada pelo eixo y, onde parte-se de um valor inicial no começo do experimento, e conforme o aumento da temperatura é realizado no eixo x, ocorrem eventos que se assemelham a rampas. Nestes eventos de rampas usualmente, indicam a decomposição da massa inicial da amostra ou a transição de uma fase, portanto, representam variações. As regiões onde a curva não apresenta variação significativa de massa são entendidas como estáveis, ou seja, não ocorreu variação.

Já a termogravimetria derivada (DTG), é feita através do cálculo da derivada da curva da termogravimetria, obtendo então, a taxa de variação da perda de massa em função da temperatura.

Suas curvas representam os picos como a perda de massa que ocorre ao longo do tempo ou da temperatura, tornando o método mais preciso para evidenciar as etapas da decomposição de uma amostra, ou, as mudanças térmicas. Entretanto, em caso de reações de decomposição térmica que podem ocorrer de maneira lenta e gradual, a curva DTG não mostrará um pico, mas se irá se aproximar de um patamar.

Este comportamento dificulta a análise, pois a derivada de um evento constante é nula (DA SILVA *et al*, 2007). Os autores ERDEY *et al* (1962) estudaram uma mistura de oxalatos

monoidratados de cálcio, estrôncio e bário. Na figura 4, é possível verificar na parte superior a curva de DTG para cada evento térmico.

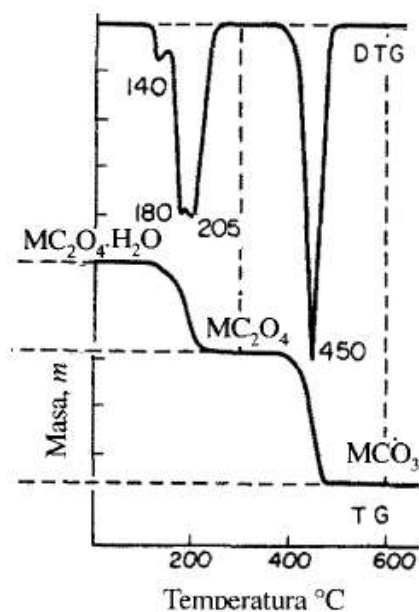


Figura 4. Decomposição até 600°C da mistura oxalato de cálcio, de bário e de estrôncio. Adaptado de ERDEY et al (1962).

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica que mede a diferença de temperatura entre uma amostra (T_a) e uma substância de referência (T_r) sob um programa de aquecimento controlado. A diferença de temperatura é registrada à medida que a amostra passa por várias transições térmicas, como fusão, cristalização ou decomposição. A DTA é usada para estudar mudanças nas propriedades térmicas dos materiais e identificar transições de fase. (SKOOG et al., 2009). Quando a amostra sofre um evento térmico (fusão, decomposição, transição de fase etc) o estado estacionário é perturbado e o sinal desvia da linha base dando origem ao pico observado nos termogramas (CAMMENG e EPPL, 1995).

A diferença entre a temperatura $\Delta T = T_r - T_a$ é monitorada e colocada em um gráfico contra a temperatura da amostra para proporcionar um termograma diferencial.

Para o composto discutido até o momento a curva DTA tem o seguinte comportamento:

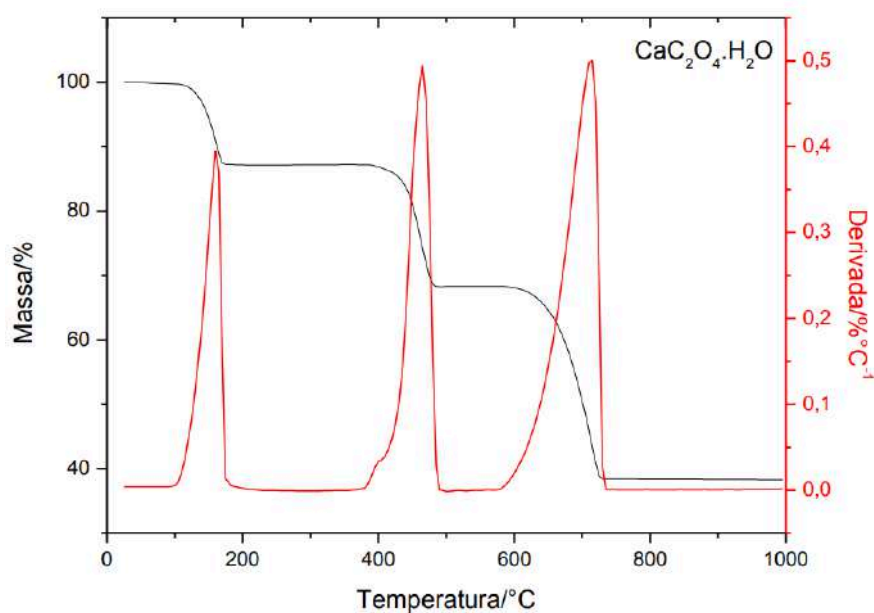
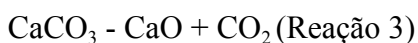
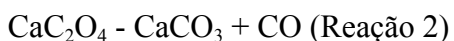
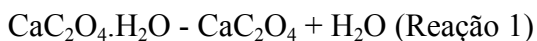


Figura 5. Curva TGA/DTG para o Oxalato de Cálcio. Fonte: Adaptado de DENARI e CAVALHEIRO (2012).

Onde, na curva TGA/DTG da figura 5 é possível observar 3 eventos térmicos, onde ocorrem as reações abaixo:



Na curva da TGA observa-se as rampas, enquanto na curva da DTG observa-se os picos, indicando as reações mencionadas acima. Utilizando a curva da DTG é possível calcular a perda da água de hidratação na primeira reação, a perda de CO e de CO₂ nas reações subsequentes com base na massa molecular dos compostos envolvidos na reação e através de cálculo estequiométrico.

Uma curva padrão da DTA usualmente possui o seguinte comportamento indicando as fases esperadas:

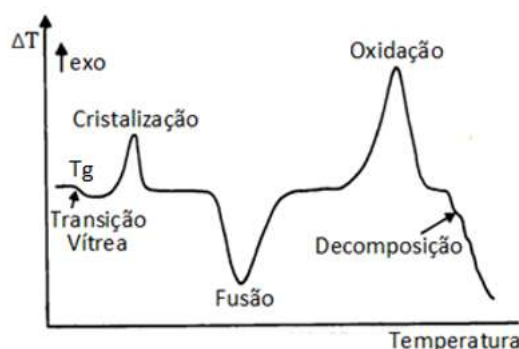


Figura 6: Curva DTA idealizada por SCHULKEN et al (1964). Figura adaptada do artigo do autor.

Onde, a Transição vítrea representa a temperatura onde os polímeros amorfos vítreos tornam-se flexíveis ou elásticos. Abaixo desta temperatura o material encontra-se rígido, nela eles passam a ficar flexíveis e acima dela eles estão ainda mais flexíveis. A transição vítrea não envolve absorção ou liberação de calor, desta forma, não ocorre alteração na entalpia, portanto, nenhum pico aparece nesta etapa. Contudo, a capacidade calorífica da borracha difere da do vidro, resultando no abaixamento da linha base.

O principal método de análise térmica a ser explorado neste trabalho, é a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Esta é uma técnica de análise térmica que mede a diferença de fluxo de calor entre a amostra e uma substância de referência, enquanto ambas são aquecidas ou resfriadas sob condições controladas. Ou seja, enquanto na DTA é medida a diferença de temperatura, na DSC é medida a diferença de entalpia. Na DSC o objetivo é medir a diferença na taxa de fluxo de calor entre a amostra e a referência (cadinho vazio) enquanto ambos experimentam alterações de temperatura ou são mantidos isotermicamente.

Esta técnica é capaz de detectar transições térmicas, como fusão, cristalização, transições de fase vítrea e reações endotérmicas ou exotérmicas (BROWN, 2001). JOHNSON (2013) Indica que a na fórmula que descreve a variação térmica, a integral da capacidade térmica ao longo do evento corresponde a entalpia do processo realizado.

Na área farmacêutica, este método de análise é utilizado na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina. (OLIVEIRA et al., 2011).

Portanto, a DSC executa todas as aplicações da DTA e consegue medir variações de energia que uma amostra sofre durante uma determinada variação de temperatura, tornando-a uma forma de análise quantitativa.

$$\Delta H = \int_{T_1}^{T_2} C_p \cdot dT \quad (\text{Equação - 1})$$

Na curva DSC na Figura 7, é possível identificar a variação da entalpia entre os pontos **a** e **d** sinalizados.

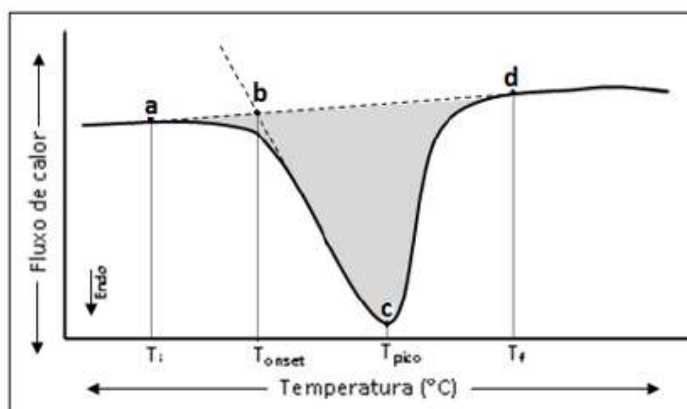


Figura 7. Curva típica DSC. Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

O ponto **a** indica a temperatura inicial do evento térmico na linha de base, que pode ou não sofrer algum tipo de decréscimo. O ponto de interseção **b** (T_{onset}) indica o prolongamento da linha de base com a tangente no ponto de inflexão da curva. Portanto, indica a temperatura *onset*, do início extrapolado do evento térmico, ou seja, a temperatura inicial da mudança de estado. O ponto **c** indica o momento de maior velocidade do fenômeno térmico registrado. O fim do evento térmico é indicado pelo ponto **d** (T_{final}). Conforme verificado pela fórmula, a variação da entalpia é proporcional à área sob a curva limitada pelos pontos **a** e **d**, portanto, a área do pico endotérmico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

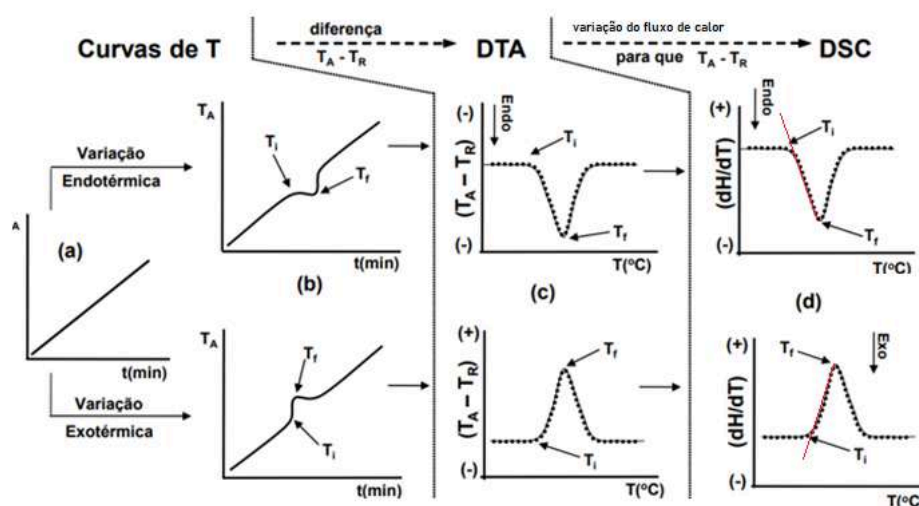


Figura 8. Diferença entre curvas de análise térmica. Fonte: Adaptação de J.R. Matos (2017)

Os picos endotérmicos em DSC por fluxo de calor possuem curvatura para baixo no gráfico da DSC, e os picos exotérmicos possuem curvatura para cima.

A DSC pode ter dois modelos de funcionamento: compensação de potência e fluxo de calor. Na compensação de potência, a referência e a amostra são aquecidas em compartimentos separados conforme evidenciado na figura 9 e conforme os eventos térmicos ocorrem são emitidas modificações na potência de entrada do forno de maneira a anular estas alterações (BERNAL, 2002):

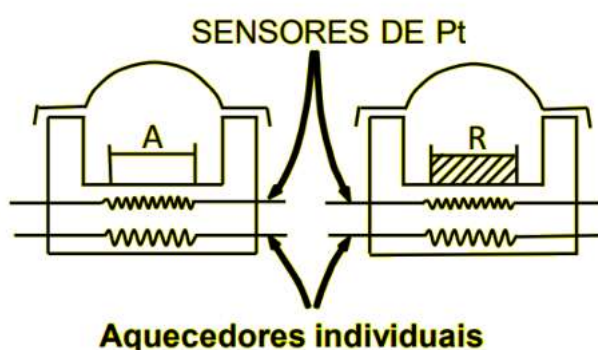


Figura 9. DSC esquema de compensação de potência. Adaptação de J.R. Matos (2017).

Já na DSC com fluxo de calor, a amostra e a referência são colocadas em cápsulas idênticas, localizadas sobre um disco termoelétrico (sensor de resistência térmica) e aquecidos por uma única fonte de calor.

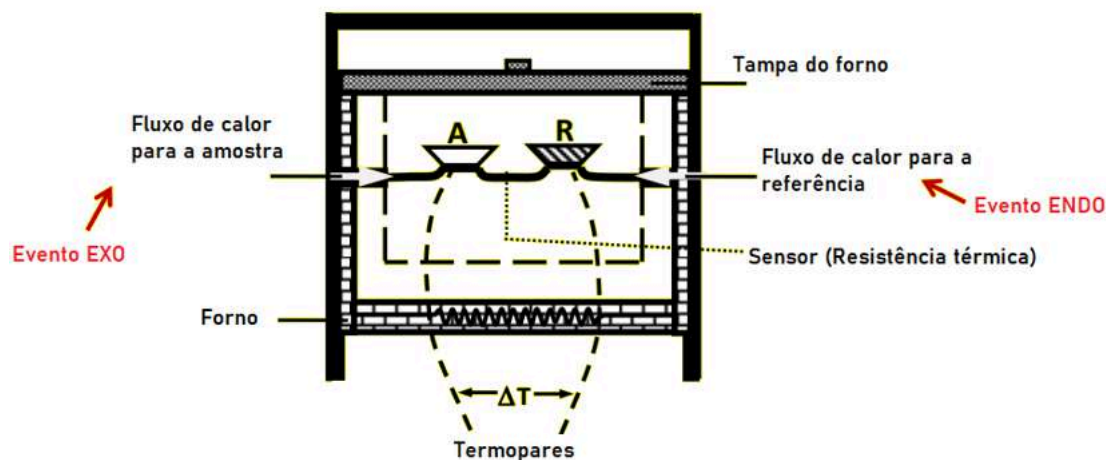


Figura 10. Sistema DSC de com fluxo de calor. Adaptação de J.R. Matos (2017).

A curva obtida pela DSC representa que a área do pico por unidade de massa é proporcional à quantidade de calor do evento térmico ΔH . Desta forma, a determinação quantitativa de uma amostra pode ser obtida através da relação abaixo:

$$\Delta H = \frac{K \cdot A}{m} \quad (\text{Equação - 2})$$

Onde ΔH é o calor do processo; m é a massa da amostra em gramas; K é o coeficiente de calibração (J/cm^2) e A é área do pico em cm^2 . A constante de calibração está relacionada com a geometria e com a condutividade térmica do suporte da amostra e usualmente é determinada pela calibração do sistema (IONASHIRO e GIOLITO, 2004).

Usualmente dois padrões, um de In^0 e outro de Zn^0 , é necessário pela norma ASTM E 967 a utilização de uma substância cujas transições ocorrem em temperaturas conhecidas, com ΔH definido.

O fluxo de calor total na DSC de fluxo de calor é definido por:

$$\frac{dH}{dt} = Cp \cdot \frac{dT}{dt} + f(T, t) \quad (\text{Equação - 3})$$

Onde H é a entalpia em $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$; Cp é a capacidade calorífica específica em $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $f(T, t)$ é o fator relacionado a resposta cinética da amostra (SKOOG *et al*, 2009).

A DSC permite determinar qualquer fenômeno envolvendo absorção ou liberação de calor e torna-se útil na obtenção das informações necessárias para a determinação dos parâmetros cinéticos de uma reação (LEE *et al*, 2002).

3.4 – Aplicações das técnicas de análise térmica em fármacos

Ferguson *et al.*, Macedo e Nascimento e Giron descrevem a utilização da Equação de van't Hoff para determinação de pureza de um fármaco com análise por DSC. A pureza da zidovudina com análise por DSC foi relatada por Rodrigues *et al.* com a utilização da Equação de van't Hoff. Macedo *et al.* compararam os métodos oficiais de determinação de pureza estipulados nas farmacopeias para os fármacos anti-hipertensivos captopril, propranolol e nifedipina, sendo estes por titulação e espectrofotometria UV/VIS, com a DSC utilizando a equação de van't Hoff e demonstraram não haver diferenças estatísticas entre eles.

3.5 – Pureza de fármacos através da técnica de DSC

Segundo HAINES (1995), existem diversos fatores que influenciam nas curvas de análise térmica como: Razão de aquecimento, atmosfera do forno, localização do termopar da amostra, material da amostra, geometria da porta amostra, sensibilidade do mecanismo de registro dos dados, tamanho e forma do forno. Com este intuito, considerando que fatores instrumentais e características da amostra estão sujeitos ao controle de uma análise em menor escala laboratorial, a razão de aquecimento, o tipo de cadinho, a massa da amostra e o gás de arraste, o calor de reação e a quantidade da amostra precisam ser levados em consideração nas análises experimentais.

A determinação da pureza de uma substância é feita a partir do ponto de fusão, onde caso seja identificado um deslocamento em relação à temperatura esperada, entende-se que a substância em questão não se encontra totalmente pura. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, conforme o percentual de pureza de um produto diminui, o pico correspondente ao seu evento de fusão fica com uma altura menos acentuada e aumenta a faixa da temperatura observada. Ou seja, quanto mais pura for uma amostra, mais definido e acentuado será o pico encontrado na análise térmica via DSC, conforme a figura 11 exemplifica:

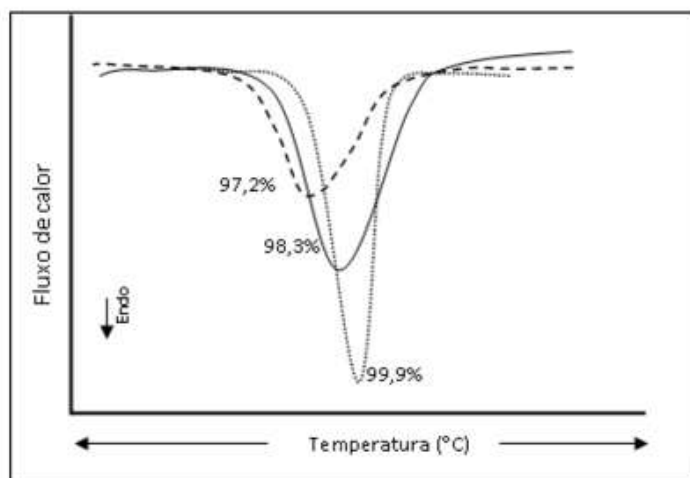


Figura 11. Curva DSC genérica com diferentes graus de pureza de uma mesma substância. Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

Na avaliação de pureza absoluta pelo método da Equação de van't Hoff, sabe-se que quanto maior a concentração de impurezas na amostra, menor é o ponto de fusão e mais larga é a faixa de fusão. Os dados obtidos numa curva de DSC referem-se à faixa de fusão e o calor de fusão do analito (ΔH_f) e a interpretação da pureza por DSC baseiam-se em uma modificação da Equação 1 para obter a equação de van't Hoff (OLIVEIRA et al., 2011):

$$T = T_0 - \frac{R \cdot T_0^2 \cdot x_2}{\Delta H_f} \cdot \frac{1}{F} \quad (\text{Equação - 4})$$

Onde: T_s = temperatura da amostra (K); T_0 = temperatura de fusão teórica do analito puro (K); R = constante universal dos gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$); X_2 = fração molar da impureza; ΔH_f = calor de fusão do componente principal puro (J mol^{-1}) e F = fração da amostra que fundiu em T_s . Aplicando a Equação de Van't Hoff, determinam-se alguns parâmetros de pureza, como a fração molar de impureza (X_1) e o ponto de fusão teórico do analito puro (T_0), determinando a pureza absoluta ao final do processo (OLIVEIRA et al., 2011).

Algumas premissas foram adotadas para chegar no resultado da equação 4, a partir das relações básicas da termodinâmica e como consequência, o método proposto apresenta algumas limitações. VAN DOOREN e MÜLLER (1984) criaram uma demonstração da equação e das aproximações presentes nela para chegar no resultado da equação 4. (ROCHA, 2017).

Hipótese 1: Durante o processo de fusão o equilíbrio termodinâmico é mantido, ou seja, $\Delta G=0$.

Deve ocorrer uma distribuição homogênea da amostra no cadinho, de maneira a garantir que ela também está em forma de uma fina camada com o intuito de promover um fluxo de calor rápido e que as propriedades de transferência de calor sejam mais otimizadas (GABBOTT, 2014).

Hipótese 2: A variação da entalpia durante o evento térmico é constante. Portanto, para uma substância pura quando analisamos um evento térmico ela deve permanecer o mais próxima possível da sua faixa de fusão, por exemplo e não sofrer degradação.

Hipótese 3: Os componentes devem formar uma mistura eutética, onde as impurezas presentes precisam ser solúveis no material fundido, mas não deve ser solúvel no material sólido, pois as impurezas podem afetar o ponto de fusão. Caso não seja uma mistura eutética, é necessário utilizar uma metodologia complementar para identificar as impurezas como o HPLC (METTLER TOLEDO, 1999).

Segundo METTLER TOLEDO (1999), a pureza deve ter valor de pelo menos 99,5 mol% em uma substância específica analisada, enquanto pela norma ASTM E928-08 (2012) que referência a utilização de DSC para cálculo de pureza indica uma pureza de pelo menos 98,5 mol% na substância analisada através da equação de van't Hoff. De acordo com VAN DOOREN e MÜLLER (1984), informam divergências entre pesquisadores em relação à pureza mínima necessária em uma amostra para realizar testes, onde artigos direcionam valores que variam entre 5% e 0,5 mol%.

Olhando a ASTM E928-08 mais detalhadamente, temos a equação 4 de Van't Hoff, é possível identificar que ela possui a forma genérica de uma equação do tipo:

$$Y = mX + b \quad (\text{Equação - 5})$$

Onde:

$Y = T_s$; $X = 1/F$; $m = - (R T_0^2 X) / H$; $b = T_0$. Caso a curva Y versus X seja feita o resultado seria uma linha reta com inclinação m e interseção b. Na prática com experimentos observados, raramente obtém-se uma reta devido ao fenômeno denominado de *early melting*, que não é visível na análise DSC, onde esse evento acaba gerando uma pequena área a mais no processo, diminuindo o valor de F e por este motivo para linearizar a curva um fator incremental de área é adicionado na equação da área total (PALERMO e CHIU, 1976; GABBOTT, 2014).

$$F = \frac{A_f + c}{A_T + c} \quad (\text{Equação - 6})$$

Onde:

A_f = área da fração fundida (mJ); A_T = área total (mJ) e c = área incremental (mJ).

Desta forma, os valores da fração molar da impureza X_2 e a temperatura de fusão de toda a substância pura (T_0) são determinados pelos valores de **m** e de **b**.

A norma ASTM E928-08 indica que devem ser selecionados através da análise realizada, áreas parciais de 10% a 50% para determinar o valor da entalpia do evento térmico. Para isto, o programa registra a temperatura em °C, tempo em minutos e o fluxo de calor em mW. Desta forma, conforme descrito na norma, é necessário realizar o cálculo da área, seja manualmente, alternativamente ou através de um programa já estabelecido.

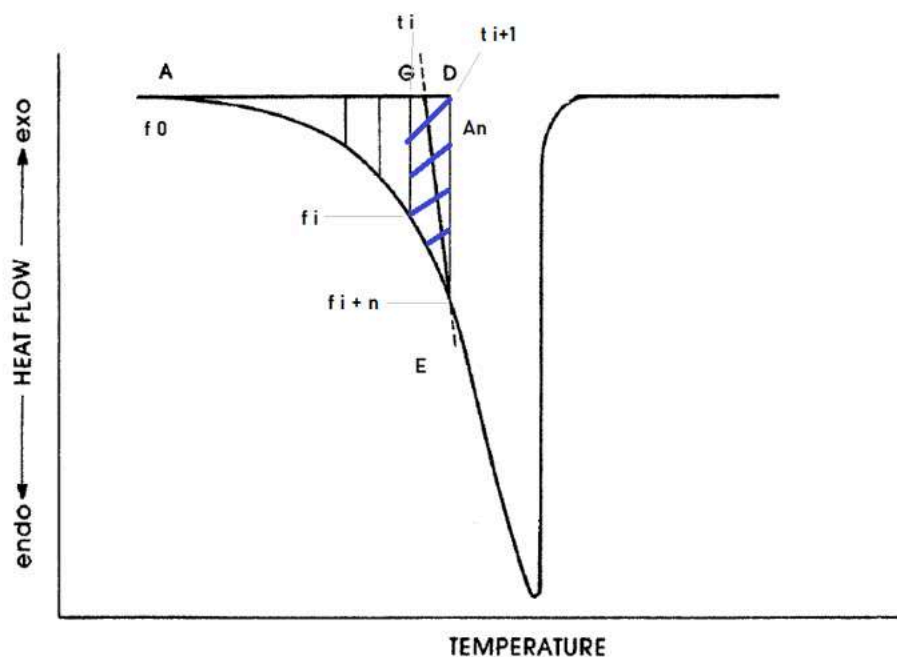


Figura 12. Esquema de um trapézio infinitesimal para cálculo da área pelo método do trapézio. FONTE:

Adaptado de Norma ASTM E928-08

Temos um trapézio para base de cálculo da área, onde:

$$\text{base menor } (b) = (f_0 - f_i) \quad \text{Equação - 7}$$

$$\text{base maior } (B) = (f_0 - f_{i+1}) \quad \text{Equação - 8}$$

$$\Delta th = (t_{i+1} - t_i) \text{ Equação - 9}$$

Para entendimento do cálculo que é realizado, inicialmente ou no final do processo o tempo precisa ser convertido para segundos uma vez que o fluxo de calor registrado pelo equipamento é em mW que corresponde a mJ/s.

É necessário então utilizar também a massa molecular do composto a ser analisado como fator de multiplicação na equação do cálculo e dividir pela massa da amostra em questão, conforme demonstrado a seguir no cálculo da área do trapézio:

$$A_n = \frac{(b+B).\Delta t}{2} \cdot \frac{1}{m_{amostra}} \cdot MM_{fármaco} \text{ Equação - 9}$$

Para análise dimensional a equação retorna:

$$[A_n] = \left[\frac{mJ}{s} \right] \cdot [s] \cdot \left[\frac{1}{mg} \right] \cdot \left[\frac{g}{mol} \right] = \left[\frac{J}{mol} \right] \text{ Equação - 10}$$

Onde, o n corresponde a uma fração infinitesimal do todo analisado pelo método de integração. Temos então: $A_n = A_{total} = \Delta H_{fusão}$ Equação - 11

Utilizando então a definição da fração fundida F_0 :

$$F = \frac{A_{parcial}}{A_T} \text{ Equação - 12}$$

E ainda de acordo com a norma ASTM E928-08, que o fator de correção do gráfico a ser obtido deve ser normalizado pelo inverso da fração fundida, teremos a equação 4, onde:

$$Coef. Ang. = - \frac{R.T_0^2.x_2}{\Delta H_{fusão corrigido}} \text{ Equação - 12}$$

Reorganizando a equação e isolando o termo da impureza:

$$x_2 = - \frac{(Coef. Ang) \cdot \Delta H_{fusão corrigido}}{R.T_0^2} \text{ Equação - 13}$$

A fração molar é dada por:

$$1 = x_1 + x_2 \quad \text{Equação - 14}$$

A pureza pode ser obtida por:

$$x_1 = 1 + \frac{(Coef. Ang) \cdot \Delta H_{fusão\ corrigido}}{R \cdot T_0^2} \quad \text{Equação - 15}$$

$$pureza = 100 \cdot x_1 \% \quad \text{Equação - 16}$$

Ainda de acordo com a norma ASTM E928-08, o teste não pode ser considerado válido caso a variável *c* apresente um excedente de 20% do valor original determinado na entalpia de fusão. Além disso, em alguns casos é preciso considerar que a amostra vai reagir com o ar durante a análise, desta forma, uma transição incorreta seria evidenciada na curva obtida. Por isso, a amostra deve ser analisada selada em um cadinho e um gás de arraste inerte deverá ser utilizado.

Como fator decisivo para o uso deste método de análise, a amostra a ser analisada deve estar distribuída de maneira homogêneas e representativas do total. Por último, a decomposição ou sublimação da amostra pode levar a valores diferentes dos esperados.

As condições descritas na norma que indicam como a análise deve ser realizada:

- Forno DSC com controle de calor a uma taxa constante de variação da temperatura até o limite aplicável, onde, a variação da temperatura do sensor deve indicar ± 0.1 K;
- Gás inerte como N_2 a uma taxa de purga de 15 a 50 ± 5 mL/min;
- Controle de temperatura capaz de operar um programa com taxa de mudança de 0.3 a 0.7 K/min de maneira constante em ± 0.01 K/min;
- Coleta de dados de fluxo de calor, temperatura e tempo;
- Recipientes inertes como Alumínio;
- Tratamento de dados capazes de determinar a área com precisão de até $\pm 1\%$;
- A amostra deverá ser pesada com pelo menos 100 mg de capacidade de peso e acurácia de 0.01 mg;
- Massa de amostra de 1 a 3 mg para cada análise;
- Não deve haver tratamento prévio da amostra e ela deve ser representativa;
- O equipamento deve estar calibrado de acordo com o manual e a norma ASTM Standard E-967 onde a pureza da amostra de calibração deverá ser maior que 99,99%.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Teste de Decomposição para análise de medicamentos que sofrem degradação na fusão

As amostras dos medicamentos analisados neste trabalho foram adquiridas diretamente em redes de farmácia Droga Raia e através de compras online no site da drogaria Pacheco. Os dados das amostras para a triagem de medicamentos que atendessem os requisitos dispostos na norma foram:

Tabela 2. Triagem de medicamentos para análise via DSC

Medicamento	Laboratório	Dosagem	Lote	Validade	Tipo	Temperatura de fusão (°C)	Ensaio de pureza padrão
Paracetamol	União Química	1000 mg	LEXPO 5654	V10/26	Genérico	168 a 172	CCD
Dipirona monohidratada	Medley	500 mg	DKP072 71	V05/25	Genérico	94	Ensaio de bancada
Rosuvastatina Cálcica	Cimed	20 mg	2003117	V01/26	Genérico	286,63	Não consta
Bilastina	Sanofi	5 mg	235197	V06/20 25	Referência	332,6	Não consta
Cetoprofeno	Medley	100 mg	DKP113 64	V08/25	Referência	94 a 97	HPLC
Ibuprofeno	PF Consumer	600 mg	L24 74S	V09/26	Referência	75a 78	CCD
Diclofenaco Potássico	Medley	50 mg	-	-	Genérico	295 a 300	Método B da farmacopeia
Diclofenaco Sódico	Medley	50 mg	-	-	Genérico	283	HPLC
Losartana Potássica	Medley	50 mg	-	-	Genérico	184	Cromatografia a gás

As análises de DSC foram conduzidas no equipamento Q600 SDT da *TA Instruments* que foi calibrado previamente utilizando padrões de safira segundo as normas do fabricante.

4.2 – Avaliação dos fármacos selecionados para análise térmica via DSC segundo a norma ASTM E928-08

Como resultado, o denominado método A descrito pela norma terá como retorno a entalpia do processo térmico descrita como a área calculada pela integral da curva.

Para entender se as substâncias presentes na tabela de triagem estariam aptas para serem utilizadas na análise foi feito de forma inicial, portanto, uma quantidade de amostra de até 10,00 mg foram adicionados a cadinhos abertos de alumina e realizadas análises para identificar se haveria degradação do material durante a fusão, utilizando uma vazão de gás de arraste de N₂ de vazão 50 mL/min e razão de aquecimento de 5 °C/min.

As massas foram pesadas na balança do próprio equipamento, que possui precisão de 0,1 µg, reforçando que esta etapa visava apenas identificar o comportamento do fármaco com aumentos graduais de temperatura. Aqueles que tiveram perda de massa significativa indicando degradação durante a fusão ou que não foi possível identificar eventos térmicos foram descartados, seguindo as recomendações da norma.

Após as análises os medicamentos selecionados para dar continuidade ao estudo foram: Cetoprofeno, Ibuprofeno e Bilastina, onde, esta última foi descartada devido ao alto tempo de análise. Como a temperatura de fusão deste medicamento era de 332,6 °C (PUBCHEM,2024), as análises realizadas tornaram-se muito demoradas e devido à rotatividade do equipamento utilizado não foi possível ser realizada.

A metodologia aplicada consistiu em selecionar comprimidos dos blisters e realizar a maceração das amostras, de forma a garantir uma mistura homogênea e representativa e a partir da balança do próprio equipamento, pesar as amostras, selar os cadinhos e iniciar o programa de aquecimento de acordo com a temperatura de fusão obtida na literatura da Farmacopeia Brasileira.

Cetoprofeno

- Temperatura de fusão do Cetoprofeno pela Farmacopeia Brasileira: 94 °C a 97 °C
- Massa molecular do Cetoprofeno pela Farmacopeia Brasileira: 254,28 g/mol

Ibuprofeno

- Temperatura de fusão do Ibuprofeno pela Farmacopeia Brasileira: 75 °C a 78 °C
- Massa molecular do Ibuprofeno pela Farmacopeia Brasileira: 206,29 g/mol

Tabela 3. Medicamentos escolhidos após análise prévia via DSC com cadinho aberto

Medicamento	Laboratório	Dosagem	Lote	Fabricado	Validade	Tipo
Cetoprofeno	Sanofi-Aventis	150 mg	ERA02569	mar/24	fev/26	Referência
Cetoprofeno	Sanofi-Aventis	150 mg	ERA02569	mar/24	fev/26	Referência
Cetoprofeno	Sanofi-Aventis	150 mg	ERA02569	mar/24	fev/26	Referência
Cetoprofeno	Medley	100 mg	LEKPO4453	mar/24	fev/26	Genérico
Cetoprofeno	Medley	100 mg	LEKPO4453	mar/24	fev/26	Genérico
Cetoprofeno	Medley	100 mg	LEKPO4453	mar/24	fev/26	Genérico
Cetoprofeno	Eurofarma	150 mg	935143	ago/24	ago/26	Genérico
Cetoprofeno	Eurofarma	150 mg	935143	ago/24	ago/26	Genérico
Cetoprofeno	Eurofarma	150 mg	935143	ago/24	ago/26	Genérico
Ibuprofeno	PF Consumer	600 mg	823D	fev/24	jan/26	Referência
Ibuprofeno	PF Consumer	600 mg	823D	fev/24	jan/26	Referência
Ibuprofeno	PF Consumer	600 mg	823D	fev/24	jan/26	Referência
Ibuprofeno	Pratti	600 mg	L24/74S	set/24	set/26	Genérico
Ibuprofeno	Pratti	600 mg	L24/74S	set/24	set/26	Genérico
Ibuprofeno	Pratti	600 mg	L24/74S	set/24	set/26	Genérico
Ibuprofeno	Teuto	600 mg	58369807	jul/24	jul/26	Genérico
Ibuprofeno	Teuto	600 mg	58369807	jul/24	jul/26	Genérico
Ibuprofeno	Teuto	600 mg	58369807	jul/24	jul/26	Genérico

4.3 – Determinação da quantidade de áreas utilizadas para calcular a pureza pelo software da TA

De acordo com ROCHA (2017), com base nos cálculos realizados comparando termogramas pelo *software TA Universal Analysis 2000*, a pureza obtida com testes de áreas parciais de 10,15,20,25,30,35,40,45 e 50 áreas parciais para adotar nas análises a serem realizadas. Pela norma o mínimo das áreas necessárias é de 10, porém, de acordo com estudos realizados anteriormente pelo autor citado são de 50 áreas parciais. Configuração adotada em todas as análises realizadas neste trabalho.

4.4 – Breve tratamento estatístico e análise de precisão segundo a norma ASTM E928-08

Com os resultados a partir dos cálculos realizados pelo software TA Universal Analysis utilizando 50 áreas parciais como opção disponível mais otimizada, foram calculados a média e o desvio padrão dos valores de pureza e a média dos valores de temperatura de fusão, variação de entalpia e correção. A partir do desvio padrão amostral foi verificado se os valores obtidos estariam dentro do estabelecido pela Farmacopeia Brasileira.

Utilizando o desvio padrão obtido para a pureza, um intervalo de confiança de 95%.de acordo com a norma, é necessário calcular o “repeatability value (r)” multiplicando o desvio padrão, que é estimado de 0,068 para ensaios realizados em um mesmo laboratório e este valor precisa ser multiplicado pelo fator 2,8. Uma vez realizada a medição, é preciso verificar a diferença entre os valores obtidos e estes devem ser inferiores ao resultado calculado de r. Caso os valores apresentem diferença maior do que o obtido, o resultado é considerado suspeito.

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Ensaio de Decomposição

Verificação de que as amostras não sofriam decomposição no processo de fusão consistiu em checar se os medicamentos selecionados Ibuprofeno e Cetoprofeno eram passíveis de serem analisados por DSC para determinação de pureza. Para verificar este ponto segundo a norma ASTM E928-08 para cálculo de pureza utilizando DSC indica que, nas razões de aquecimento de 1, 5 e 20 °C/min, a *Tonset* da endoterma de fusão deve variar aproximadamente 1°C com o aumento da taxa de aquecimento sem perda de massa. A *Tonset* é a temperatura de início do processo de fusão da mistura (fármaco mais impureza), além disso, caso houvesse resultado de perda de massa superior a 1% o resultado indicaria que a amostra se degradava na fusão (ROCHA, 2017).

Tabela 4. temperatura on set para os ensaios realizados por curva obtida

Medicamento	Laboratório	Tipo	<i>Tonset</i> (°C)	Curva
Cetoprofeno	Sanofi-Aventis	Referência	85,75	002
Cetoprofeno	Sanofi-Aventis	Referência	84,51	004
Cetoprofeno	Sanofi-Aventis	Referência	83,24	010
Cetoprofeno	Medley	Genérico	85,07	002

Cetoprofeno	Medley	Genérico	84,24	004
Cetoprofeno	Medley	Genérico	84,96	006
Cetoprofeno	Eurofarma	Genérico	84,15	001
Cetoprofeno	Eurofarma	Genérico	83,80	002
Cetoprofeno	Eurofarma	Genérico	84,60	004
Ibuprofeno	PF Consumer	Referência	65,00	001
Ibuprofeno	PF Consumer	Referência	66,75	003
Ibuprofeno	PF Consumer	Referência	67,39	004
Ibuprofeno	Pratti	Genérico	64,03	001
Ibuprofeno	Pratti	Genérico	66,43	002
Ibuprofeno	Pratti	Genérico	65,04	003
Ibuprofeno	Teuto	Genérico	65,31	001
Ibuprofeno	Teuto	Genérico	63,98	002
Ibuprofeno	Teuto	Genérico	64,99	003

Tabela 5 Média das Temperaturas On Set obtidas para o Cetoprofeno

Medicamento	Laboratório	Tipo	Média da Tonset (°C)
Cetoprofeno (1)	Sanofi-Aventis	Referência	84,50
Cetoprofeno (2)	Medley	Genérico	84,75
Cetoprofeno (3)	Eurofarma	Genérico	84,18

Tabela 6 Média das Temperaturas On Set obtidas para o Ibuprofeno

Medicamento	Laboratório	Tipo	Média da Tonset (°C)
Ibuprofeno (1)	PF Consumer	Referência	66,38
Ibuprofeno (2)	Pratti	Genérico	65,16
Ibuprofeno (3)	Teuto	Genérico	64,76

Para o Cetoprofeno, se utilizarmos a nossa temperatura média *onset* como a do medicamento de referência para realizar comparações, podemos identificar que os um dos medicamentos genéricos apresentou média inferior ao valor esperado quando submetidos a um programa com 1°C/min como de taxa de aquecimento. A diferença de temperatura entre a média de (1) e (2) é de 0,25 °C, enquanto a diferença entre (1) e (3) é de 0,32 °C, ainda dentro dos valores entendidos como abaixo do limite estabelecido na norma que é de no máximo 1°C.

Utilizando a mesma lógica para o fármaco de Ibuprofeno, o (2) da Pratti apresenta a menor T_{onset} , também indicando que dentre as amostras selecionadas ele pode ter mais chances de ter mais impurezas. Ambos os cálculos serão realizados posteriormente para averiguar se esta premissa é verdadeira. Para fins de verificação da norma ASTM E928-08, a diferença encontrada entre (1) e (2) é de $0,50^{\circ}\text{C}$ e entre (1) e (3) de $0,36^{\circ}\text{C}$, também dentro do esperado pela norma.

Como hipótese levantada nesta etapa, seguindo a Lei de Raoult, as impurezas diminuem a temperatura de fusão de uma amostra pois as impurezas interferem na organização da estrutura cristalina. Com base nisso, a média do fármaco (3) indica que a temperatura de início de fusão da mistura do fármaco de Cetoprofeno da Eurofarma é o que mais teria chances de um maior teor de impurezas.

Não foram observados efeitos da utilização de uma taxa de aquecimento maior do que a prevista na norma, uma vez que a temperatura de fusão aumenta com a razão de aquecimento que neste caso é superior à prevista, o efeito observado foi a diminuição do valor esperado tanto para o Cetoprofeno quanto para o Ibuprofeno, reforçando outras possibilidades que serão discutidas futuramente.

O resultado de decomposição também pode ser observado nas figuras presentes no anexo, onde não há perda significativa de massa nas amostras.

5.2 – Análise geral de resultados da comparação das curvas DSC

5.2.1– Análise geral da comparação de resultados para o Cetoprofeno

Todos os resultados foram obtidos através do *software TA Universal Analysis* onde o resultado obtido foi subtraído do branco. Os dados de áreas parciais para o cálculo da entalpia e de pureza foram realizados com o total de 50% de áreas parciais obtidas pois entende-se que esta é a configuração mais otimizada. Segue abaixo os dados obtidos para o Cetoprofeno:

Tabela 7 Resultados do Software TA Universal Analysis para o Cetoprofeno

Laboratório	Massa molecular	Massa amostra (mg)	Curva	Pureza (mol%)	Ponto de fusão (C)	ΔH (KJ/mol)	Correção (%)	Potência por unidade de massa (W/g)
-------------	-----------------	--------------------	-------	---------------	--------------------	---------------------	--------------	-------------------------------------

Eurofarma	254,28	2,730	001	99,75	90,76	3.222	18,530	0,2775
Eurofarma	254,28	2,639	003	99,65	91,12	3.941	20,000	0,2432
Eurofarma	254,28	1,966	002	99,56	90,8	4.790	20,000	0,3804
Medley	254,28	2,896	006	99,40	92,39	6.549	19,280	0,2924
Medley	254,28	2,288	004	99,30	92,24	6.932	20,000	0,3161
Medley	254,28	2,533	002	99,27	92,44	7.966	19,830	0,2855
Sanofi-Aventis	254,28	2,609	002	99,89	90,16	1.789	20,000	0,1747
Sanofi-Aventis	254,28	2,416	004	99,81	90,48	2.347	20,000	0,2259
Sanofi-Aventis	254,28	2,219	005	99,69	90,11	3.319	20,000	0,2464

Com base nos dados obtidos foi obtida a medida da pureza analisada e calculado o desvio padrão das amostras:

Tabela 8 Média e desvio padrão das amostras e comparação do desvio padrão para o Cetoprofeno

Média de pureza (mol%)	Média Ponto de fusão (°C)	Média da potência por unidade de massa (W/g)	Laboratório
99,80	90,25	0,09	Sanofi-Aventis
99,32	92,36	0,12	Medley
99,65	90,89	0,13	Eurofarma
Desvio padrão do ponto de pureza			0,2111
Desvio padrão do ponto de fusão			0,8927
Desvio padrão do ponto da perda de massa			0,0170

5.2.2– Análise geral da comparação de resultados para o Ibuprofeno

Seguindo a mesma premissa suposta na análise do Cetoprofeno, os dados obtidos foram coletados e sumarizados na tabela abaixo:

Tabela 9 Resultados do Software TA Universal Analysis para o Ibuprofeno

Laboratório	Massa amostra (mg)	Curva	Pureza (mol%)	Ponto de fusão (°C)	Delta H (KJ/mol)	Correção (%)	Potência por unidade de massa (W/g)
PF Consumer	2,557	001	98,87	73,58	23,33	9,157	0,2766
PF Consumer	1,500	003	98,98	73,33	19,45	11,980	0,3722
PF Consumer	2,573	004	99,02	73,61	20,54	12,320	0,2487
Pratti	2,553	001	98,9	73,02	24,49	10,500	0,1363
Pratti	1,827	002	98,85	72,87	26,12	10,910	0,2097
Pratti	2,403	003	98,84	73,14	24,61	9,671	0,2897
Teuto	2,464	001	98,71	73,18	26,81	10,150	0,2583
Teuto	2,745	002	98,79	73,22	25,08	9,153	0,2606
Teuto	1,815	003	98,73	73,03	28,73	8,929	0,3667

Com base nos dados obtidos foi obtida a medida da pureza analisada e calculado o desvio padrão das amostras:

Tabela 10 Média e desvio padrão das amostras e comparação do desvio padrão para o Ibuprofeno

Média de pureza (mol%)	Média Ponto de fusão (°C)	Média da perda de massa (W/g)	Laboratório
98,96	73,51	0,30	PF Consumer
98,97	73,01	0,25	Pratti
98,92	73,14	0,20	Teuto
Desvio padrão de pureza			0,2111
Desvio padrão do ponto de fusão			0,8928
Desvio padrão do ponto da perda de massa			0,0170

5.3 – Análise da correção retornada pelo software TA Universal Analysis

5.3.1 – Análise da correção retornada para o Cetoprofeno

A norma ASTM E928-08 exige um mínimo de dez áreas parciais, com base no trabalho publicado por ROCHA (2017), com base em comparação do método via software e os cálculos manuais realizados, o valor ideal oferecido pelo programa para utilização foi de 50 áreas parciais que representam uma maior estabilidade da curva onde existem menores correções de área. Quase todas as amostras de Cetoprofeno tiveram 20% de correção determinado pelo software. Todas as curvas do medicamento de referência do Laboratório Sanofi apresentaram o mesmo comportamento para a correção, enquanto os demais laboratórios apresentaram resultados levemente menores, mas ainda dentro da faixa aceita pela norma.

Devido ao formato da curva do Cetoprofeno ser menor, e devido a relação da correção da entalpia pela equação de van't Hoff que ao corrigir os desvios da idealidade considera o “*early melting*” não detectado pelo instrumento, o fator de correção acaba tendo seu valor ajustado. A norma ASTM E928-08 preconiza que a correção da entalpia não pode exceder 20%, caso contrário, o método seria invalidado. Nas análises realizadas o limite superior permitido foi utilizado validando este quesito. O desvio da idealidade da equação de van't Hoff é corrigido pela adição de áreas, portanto, quanto maior for a correção maior é a necessidade de adicionar áreas para corrigir os desvios.

5.3.2 – Análise da correção para o Ibuprofeno

Os resultados de correção obtidos nas análises também mostram variações de acordo com a correção analisada pelo software. Esta correção representa, de acordo com a norma, as compensações aplicadas para a correção da área, onde quanto maior o fator de correção para linearização da curva e intervalo de temperatura selecionado para o cálculo, maior será o fator de correção pois ele aumenta a área do denominador de cálculo.

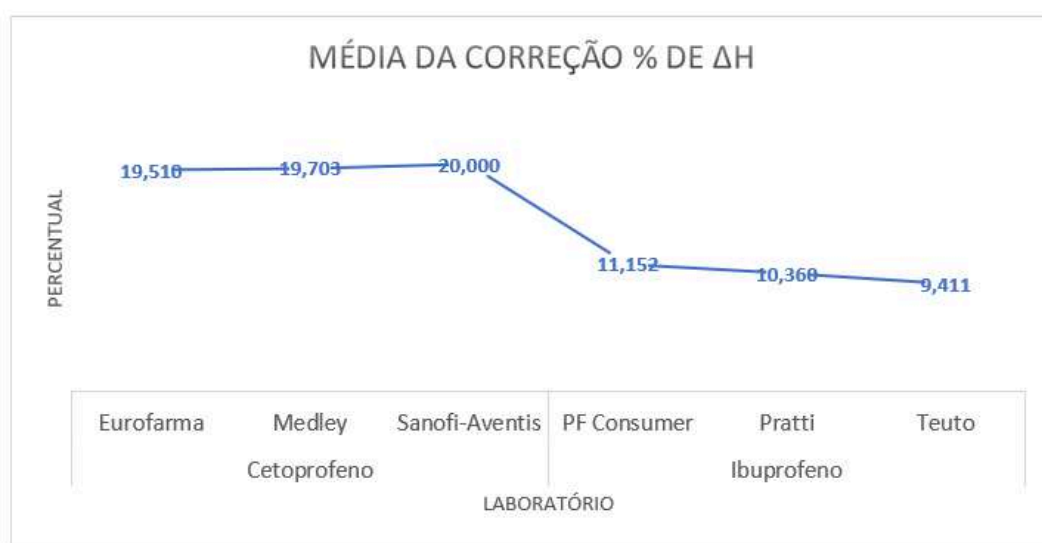


Figura 13. Média da correção da variação de entalpia. Fonte: Própria

Quando analisado os resultados de correção para o Ibuprofeno, a correção da área apresentou o comportamento esperado: abaixo do limite compreendido na norma e em comparação com o Cetoprofeno, fatores de correção expressivamente menores.

A correção indica uma compensação do desvio da idealidade, é possível assumir que amostras com alto grau de pureza necessitam de pequenas correções e com menor grau de pureza necessitam de maiores correções. Entretanto, o resultado observado foi de uma menor correção para o Ibuprofeno em teor absoluto quando comparado ao Cetoprofeno apenas observado a pureza total. Isto pode significar que:

- Pode não ter ocorrido a fusão completa da amostra, se houverem muitas impurezas, parte do material pode não fundir completamente, o que levaria a uma alteração do cálculo da correção.
- A distribuição das impurezas pode não ter sido homogênea, ou seja, pode haver concentração de impurezas que irão fundir de forma diferente do esperado deslocando o pico de fusão.
- Interação de impurezas com o IFA formando uma estrutura cristalina estável
- Formação de eutéticos, o método de van 't Hoff assume comportamento termodinâmico ideal. Se a amostra apresentar características não ideais (como formação de eutéticos ou misturas complexas), o cálculo da correção pode ser inadequado.

5.4 – Análise da pureza pelo software TA Universal Analysis

5.4.1 – Análise de pureza para o Cetoprofeno

Para o Cetoprofeno, é possível observar que as amostras do laboratório Medley são com o teor mais baixos de pureza dentre o grupo estudado, porém, ainda permanecem dentro da faixa estabelecida pela Farmacopeia Brasileira de que a pureza do Cetoprofeno precisa ser de pelo menos 98,5% e, no máximo, 101,0%. Enquanto isso, as amostras do laboratório Sanofi-Aventis apresentam o maior teor de pureza, sendo esta também a amostra do medicamento de referência do estudo.

Verificando a diferença entre os resultados da referência e dos genéricos, é possível observar uma diferença de pelo menos 0,48% entre Medley e Sanofi-Aventis e de 0,28% entre Eurofarma e Sanofi-Aventis. Ou seja, nas análises de qualidade da indústria química estas amostras estariam aprovadas e não precisariam ser recolhidas e estão aptas para serem comercializadas de fato.

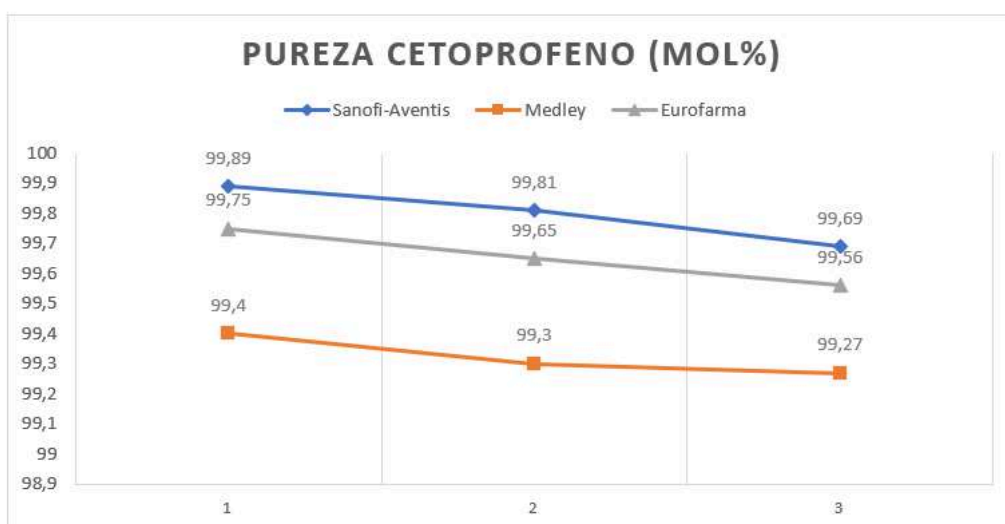


Figura 14. Comparação de pureza de referência e genéricos de Cetoprofeno. Fonte: Própria

A precisão da análise realizada também de acordo com a norma ISO 5725, indica que experimentos dentro de um mesmo laboratório tendo como 95% o nível de confiança, o “repeatability value (r)” pode ser calculado ao multiplicar o desvio padrão que é estimado pela norma em multiplicar o valor obtido de “ r ” pelo desvio padrão calculado. A norma declara que dois resultados devem ser considerados suspeitos se diferirem por um valor superior ao valor de r . Utilizando o valor do desvio padrão obtido na tabela 10, teremos:

$$r = 2,80,211 = 0,59 \text{ (Pureza)}$$

$$r = 2,8.0,881 = 2,47 \text{ (Fusão)}$$

Para o Cetoprofeno, é possível observar que as amostras do laboratório Medley são com o teor mais baixos de pureza dentre o grupo estudado, porém, ainda permanecem dentro da faixa estabelecida pela Farmacopeia Brasileira de que a pureza do Cetoprofeno precisa se de pelo menos 98,5% e, no máximo, 101,0%. Enquanto isso, as amostras do laboratório Sanofi-Aventis apresentam o maior teor de pureza, sendo esta também a amostra do medicamento de referência do estudo.

5.4.2 – Análise de pureza para o Ibuprofeno

Para o Ibuprofeno, é possível observar que as amostras do laboratório Teuto são com o teor mais baixos de pureza dentre o grupo estudado, porém, ainda permanecem dentro da faixa estabelecida pela Farmacopeia Brasileira, que neste caso indica diretamente a concentração para Ibuprofeno em comprimidos que precisa ser de pelo menos 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada. Enquanto isso, as amostras do laboratório PF Consumer apresentam o maior teor de pureza, sendo esta também a amostra do medicamento de referência do estudo.

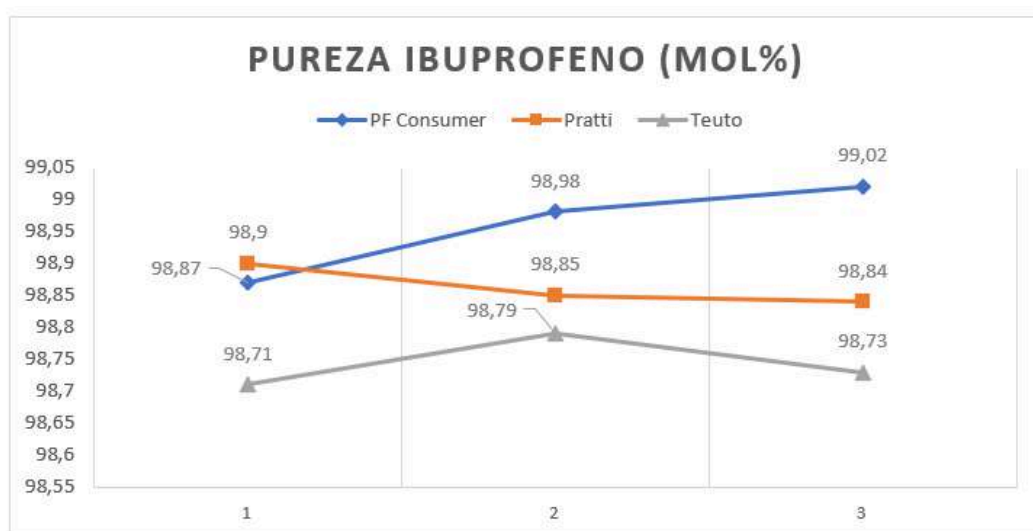


Figura 15. Comparação de pureza entre referência e genéricos do Ibuprofeno. Fonte: Própria.

Segundo os mesmos critérios seguidos para o Cetoprofeno, de acordo com a norma ASTM E928-08, o “repeatability value (r)”:

$$r = 2,8 \cdot 0,198 = 0,29 \text{ (Pureza)}$$

$$r = 2,8 \cdot 0,198 = 0,66 \text{ (Fusão)}$$

O maior intervalo de distância encontrado nos resultados foi de 0,29 entre as amostras da PF Consumer e da Teuto, o que não se encontra dentro da faixa estabelecida pela norma como precisos. Como consequência, o nível de confiança obtido é inferior a 95% tendo as premissas aplicadas para o Cetoprofeno não válidas para o Ibuprofeno quando abordamos a repetitividade.

Os critérios principais que justificam esse resultado dado que as análises foram realizadas pelo mesmo operador, utilizando o mesmo equipamento, mesma amostra selecionada, no mesmo laboratório converge para o intervalo de tempo no qual as análises foram realizadas e no processo de armazenamento da amostra durante este intervalo.

Como a amostra ficou lacrada em um saco a princípio hermético e fora do alcance de luz, é possível que a vedação não tenha sido realizada da maneira mais adequada e durante o intervalo entre as análises a amostra tenha ficado exposta à umidade. Quando os resultados não cumprem a repetitividade, podem surgir dúvidas sobre a confiabilidade do método ou do equipamento, além de indicar possíveis erros sistemáticos ou aleatórios. Neste caso a hipótese é de erro operacional e não do método.

5.5 – Análise dos resultados do ponto de fusão

5.5.1 – Análise geral de resultados do ponto de fusão para o Cetoprofeno

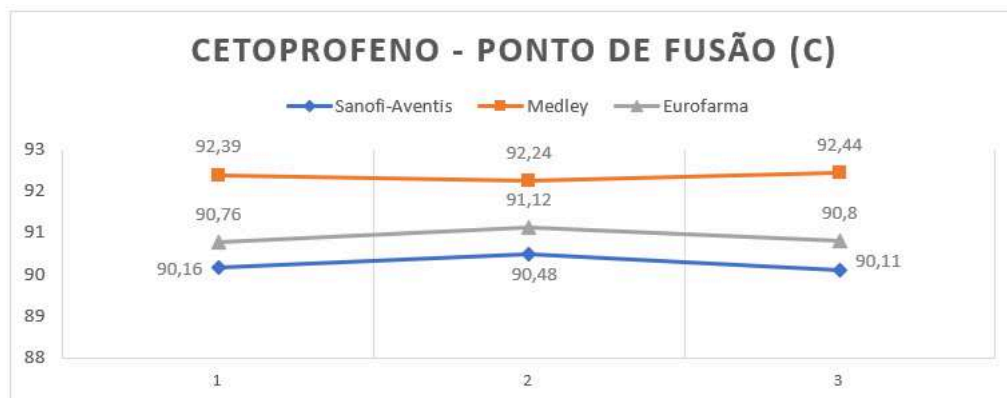


Figura 16. Comparação do ponto de fusão do Cetoprofeno de referência e genéricos. Fonte: Própria

Todos os resultados apresentam uma faixa inferior àquela observada a literatura e descrita na Farmacopeia Brasileira, entre 94-97 °C.

Algumas das hipóteses que justificam a diminuição da faixa da temperatura de fusão em relação ao ideal temos:

Impurezas no IFA ou nos excipientes: Neste caso, para o Cetoprofeno temos os comprimidos da Medley com o maior teor de impurezas que auxiliam no processo de diminuir a temperatura de fusão pois as impurezas interferem na estrutura cristalina, deslocando o ponto de fusão.

Como este é o composto com o maior ponto de fusão observado dentre os demais, podemos observar que outros fatores estão influenciando na diminuição do ponto de fusão. O medicamento com o maior teor de pureza que é o da Sanofi-Aventis apresentou a menor média de temperatura de fusão, confirmando que outros agentes influenciam no processo.

- **Polimorfismo do IFA:** É sabido que o Cetoprofeno é comercializado como uma mistura racêmica, onde, segundo GALE (2007), os isômeros do Cetoprofeno apresentam pontos de fusão na faixa de 98 a 100 °C. Já o Ibuprofeno possui um isômero inativo, mas também é comercializado como uma mistura racêmica, podendo interferir no resultado esperado deslocando a temperatura para faixas mais baixas.
- **Hidratação ou adsorção de umidade:** O Cetoprofeno não é considerado altamente higroscópico, porém, a presença de água pode modificar suas propriedades, incluindo o ponto de fusão. A água pode atuar como um plasticizante ou até mesmo alterar a estrutura cristalina do IFA, causando a redução do ponto de fusão.

5.5.2 – Análise geral de resultados do ponto de fusão para o Ibuprofeno

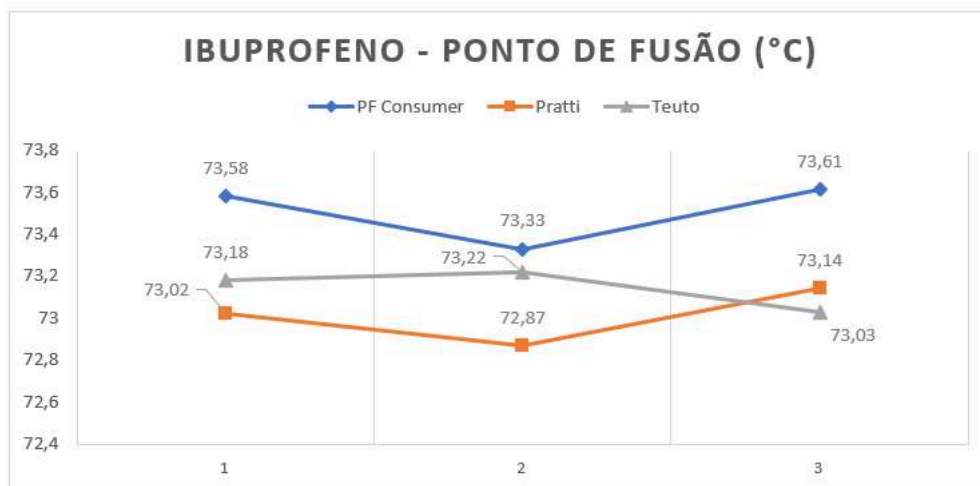


Figura 17. Comparação do ponto de fusão do Ibuprofeno de referência e genéricos. Fonte: Própria

Todos os resultados apresentam uma faixa inferior àquela observada a literatura e descrita na Farmacopeia Brasileira, entre 75-78 °C.

O comportamento observado repetiu-se para todas as amostras analisadas, onde houve um deslocamento do ponto de fusão para temperaturas menores, ou seja, um alargamento da faixa esperada. Este fenômeno pode ocorrer por diversos motivos como:

- **Impurezas no IFA ou nos excipientes:** No caso do Ibuprofeno era esperado que as amostras da Teuto tivessem o menor ponto de fusão pois apresentam as menores purezas observadas. Este comportamento representa, muito provavelmente, um erro na identificação dos pontos inicial e final do evento de fusão.
- **Mistura de excipientes:** Como a formulação dos medicamentos varia de acordo com os excipientes utilizados por cada laboratório como estabilizantes, cor e afins, podem interferir no resultado.

- **Polimorfismo do IFA:** O Ibuprofeno possui um isômero inativo, mas também é comercializado como uma mistura racêmica, podendo interferir no resultado esperado deslocando a temperatura para faixas mais baixas.

Problemas operacionais: Durante o processo de análise a granulação, a compressão e o aquecimento, podem alterar a estrutura física do IFA, criando formas amorfas (sem estrutura cristalina definida), que geralmente têm pontos de fusão mais baixos do que as formas cristalinas. Além disso, o operador pode selecionar diferentes faixas de temperatura para analisar que podem levar a resultados divergentes da literatura.

- **Degradação térmica do IFA:** O IFA pode começar a se decompor ou degradar em temperaturas mais baixas do que o esperado, o que pode resultar em um ponto de fusão aparente mais baixo.

Comparando os resultados obtidos na DSC de temperatura de fusão com os valores informados pela Farmacopeia Brasileira para o Ibuprofeno, a faixa esperada vai de 75 a 78°C, porém, todos os resultados obtidos estão abaixo.

Analisando as possibilidades:

- Problemas na configuração utilizada no equipamento como o número de áreas parciais utilizadas.
- O equipamento foi devidamente calibrado utilizando os padrões necessários.
- Parâmetros utilizados para o cálculo da área do pico não estão otimizados, onde caso novos pontos fossem selecionados o resultado seria diferente.

Neste caso foi realizada a alteração de diversos gráficos obtidos na análise afim de entender como a seleção dos pontos poderia influenciar e em todos os resultados obtidos a diferença não foi maior do que 0,2%.

- Amostras não estavam de acordo com o preconizado na ANVISA. Esta possibilidade apresenta baixas chances de ocorrer uma vez que estamos analisando 3 lotes diferentes de 3 medicamentos de 3 laboratórios distintos para cada medicamento. Isto significa que todos eles reprovariam na análise de seus respectivos setores de qualidade e precisariam ser recolhidos. Apesar de não ser impossível, as chances são mínimas.

- Polimorfismo da amostra. Esta representa uma das hipóteses mais fortes, onde de acordo com SHOHIN *et al.* 2012, o Cetoprofeno é comercializado em forma de racemato onde ambas as formas possuem propriedades ativas.

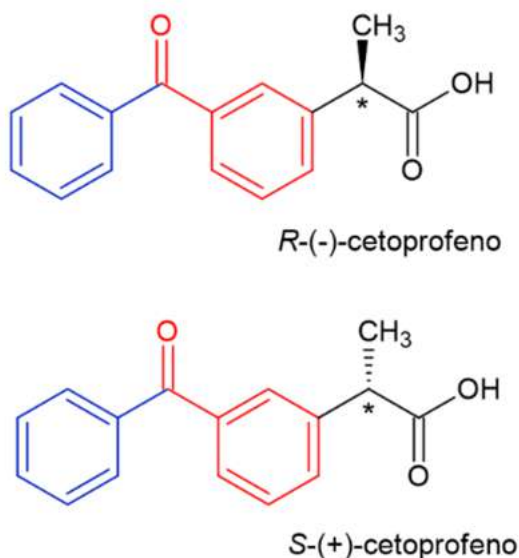


Figura 18. Isômeros do Cetoprofeno. FONTE: Grau farmacêutico (UFAM)

A forma mais estável do Cetoprofeno e aquela referida na Farmacopeia Brasileira é o *R*-(-)-cetoprofeno, cuja faixa de fusão é de 94 a 97°C. Entretanto, o *S*-(+)-cetoprofeno também é encontrado nas misturas e formulações farmacêuticas, é menos estável, podendo se transformar em seu isômero conforme o aumento da temperatura e apresenta temperatura de fusão ligeiramente inferior. De acordo com BERNSTEIN (2002), se comparado com enantiômeros puros, os racematos podem possuir temperatura de fusão maior ou menor de acordo com o arranjo cristalino e estabilidade termodinâmica. Os arranjos cristalinos menos estáveis formam temperaturas de fusão mais baixas. Não há uma faixa estabelecida dessa diferença, pois pode variar com a estrutura e as interações moleculares, além das condições do experimento.

Para o Ibuprofeno este também é comercializado como uma mistura racêmica contendo uma proporção 1:1 de seus dois enantiômeros: o isômero *S*(+) (ativo) e o isômero *R*(-) (inativo).

Essa forma é mais comum devido à simplicidade e ao custo menor na síntese e purificação. A presença deste enantiômero inativo pode contribuir para diminuir a temperatura de fusão.

5.6 – Análise geral de variação da entalpia de fusão (ΔH)

5.6.1 – Análise geral variação de entalpia para o Cetoprofeno

O cálculo da variação de entalpia obtido das análises realizadas apresentou o seguinte resultado:

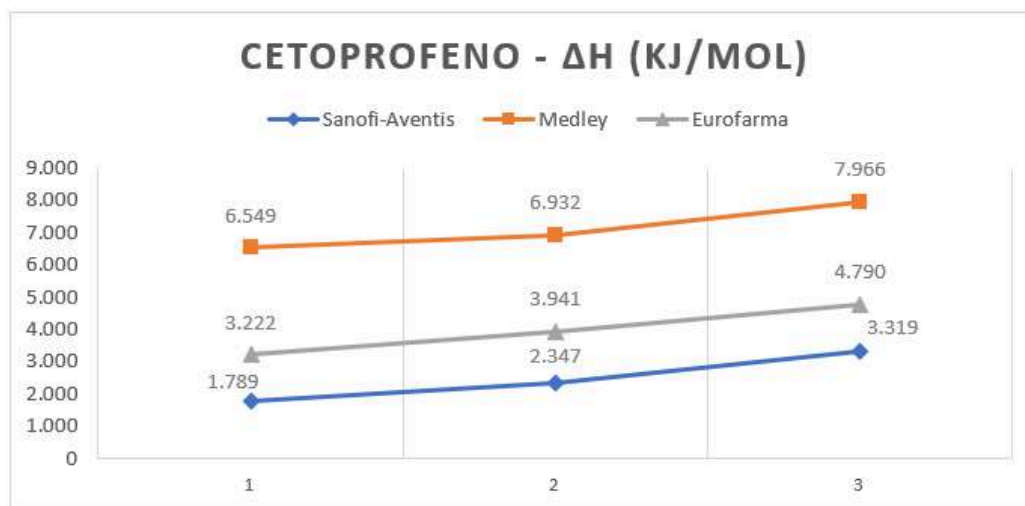


Figura 19. Comparação da variação de entalpia Cetoprofeno de referência e genéricos. Fonte: Própria

A variação da entalpia está diretamente relacionada à pureza do material, nos resultados do Cetoprofeno é observado que a energia necessária para promover a fusão do apresenta valores muito maiores, mais do que o dobro, para os compostos do laboratório Medley que possuem também o maior teor de impurezas presentes conforme mencionado anteriormente.

Como foi um aspecto observado para todas as análises deste laboratório, não parece ser uma interferência causada pelo operador e nem as condições do laboratório de análise e sim como alto da natureza do IFA. Podendo ser: a presença de impurezas que criam uma rede de estruturas cristalinas mais estáveis, aumentando a variação da entalpia.

5.6.2 – Análise geral de variação de entalpia para o Ibuprofeno

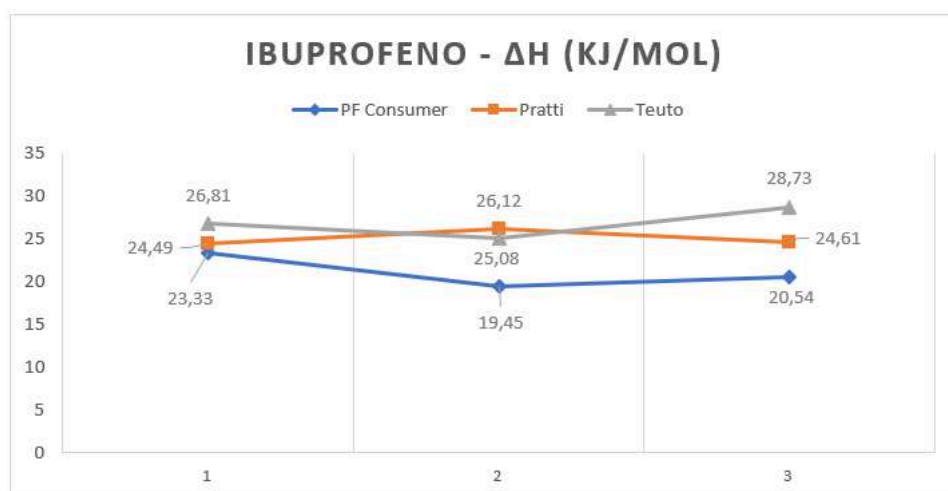


Figura 20. Comparação da variação de entalpia do Ibuprofeno referência e genéricos. Fonte: Própria

O Ibuprofeno, introduzido no mercado para o tratamento de diversas condições inflamatórias e de dor é a mistura racêmica, RS-ibuprofeno (Carvalho et al., 2006). Autores como *Andrioli et al*, 2014, realizaram a caracterização o insumo de Ibuprofeno, porém em condições muito distintas, o que obteve resultados de variação de entalpia de 123 J/g a 129 J/g, que convertendo de acordo com a equação abaixo obtém-se:

Convertendo de J/g para kJ/mol:

Usamos a massa molar do ibuprofeno (206,3 g/mol) para converter a unidade de J/g para kJ/mol:

$$0,123\text{kJ} \times 206,3\text{g/mol} = 25,37\text{kJ/mol}.$$

Valor dentro da faixa encontrada neste presente trabalho, resultado satisfatório a nível comparativo.

5.7 – Verificação da influência da quantidade de massa

5.7.1 – Verificação da influência da quantidade de massa para o Cetoprofeno

Era esperado que conforme menor fosse a massa da amostra a ser analisada menor fosse a temperatura observada para os eventos térmicos, isto devido ao fato de que ocorresse um aumento crescente no erro dos resultados obtidos e como consequência seria observado

um valor na correção da área, para correção destes pontos, como, por exemplo: gradiente de temperatura em relação à amostra. A norma ASTM E928-08 delimita que a massa usada nos ensaios deve ter de 1 a 3 mg, e este aspecto foi cumprido em todos os ensaios, porém, o efeito observado foi de que as maiores massas obtiveram as menores correções, conforme a imagem abaixo:

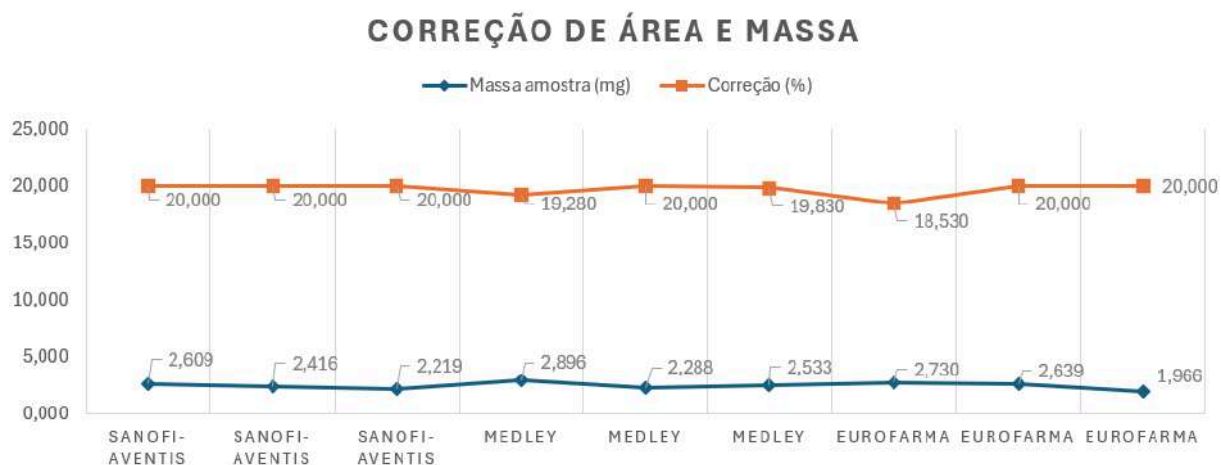


Figura 21. Correlação área parcial e massa para o Cetoprofeno. Fonte: Própria

5.7.2 – Verificação da influência da quantidade de massa para o Ibuprofeno

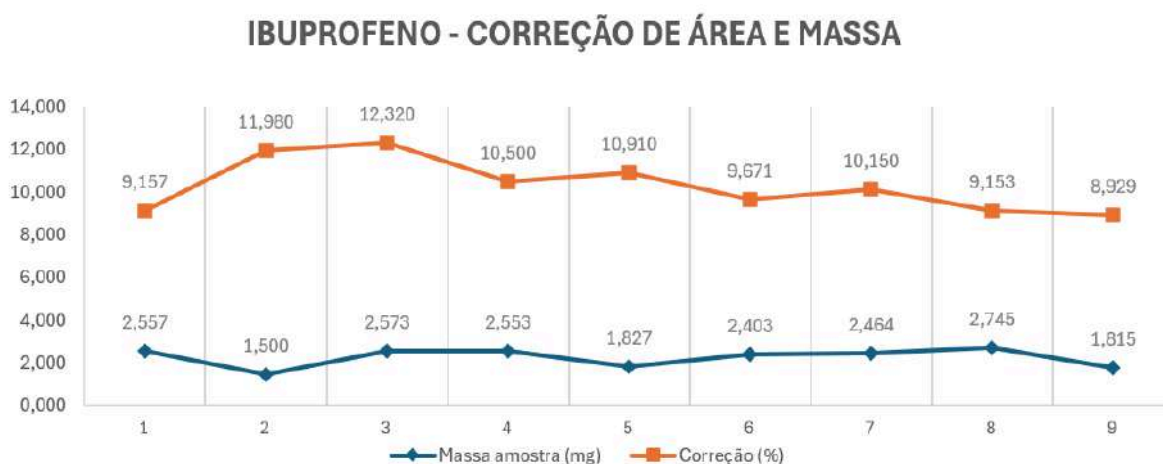


Figura 22. Correlação áreas parciais e massa do Ibuprofeno. Fonte: Própria

Uma das possibilidades para justificar este comportamento é a distribuição não uniforme dos compostos ativos ou impurezas, ou seja, uma concentração maior nos comprimidos do blister selecionado onde, por consequência, a resposta térmica seria menor e produziria uma menor correção de área.

De acordo com a norma ASTM E928-08, os resultados obtidos pela DSC não podem ultrapassar o percentual de 1% de perda de massa em relação à massa inicial durante a fusão. Para realizar esta verificação foi feita uma validação visual em todas as curvas TG obtidas, onde é possível verificar que apesar de ter ocorrido alguma perda de massa devido aos cadinhos não estarem selados totalmente por erro operacional, não ocorreram perdas superiores a 1%, tornando os resultados válidos dentro do que prevê a norma.

Além disso, tal análise também evidencia que a pureza de uma amostra independe da dosagem do medicamento proposto, uma vez que o Cetoprofeno foi o único fármaco deste presente trabalho analisado em dosagens diferentes, mas os resultados de pureza obtidos estão na mesma faixa dos demais com um pequeno deslocamento para baixo. Portanto, apesar de apresentar um medicamento com dosagem menor, a proporção de insumo farmacêutico ativo e excipientes, de maneira a manter as interações constantes e garantir a estabilidade mínima necessária do insumo farmacêutico é mantida. A dosagem calculada para cada forma farmacêutica é ajustada com base na pureza obtida no produto. Este processo é observado no fármaco Cetoprofeno Medley. Este medicamento também apresentou a menor pureza entre as amostras analisadas, indicando que com uma menor dosagem, muito possivelmente há uma menor quantidade do IFA e para manter as proporções vigentes uma quantidade padrão dos excipientes que podem ter contribuído para diminuir o resultado esperado.

6– CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos pelo software TA Universal Analysis 2000, observou-se que os medicamentos de referência e seus genéricos apresentaram uma diferença percentual de apenas 0,63% para o Cetoprofeno e 0,29% para o Ibuprofeno, demonstrando a confiabilidade do software em relação à Norma ASTM E928-08. Essa abordagem permitiu uma comparação eficaz da pureza de medicamentos de fácil acesso para a população, destacando-se como uma alternativa vantajosa tanto para a indústria farmacêutica, que pode reduzir o tempo de análise, quanto para a confiabilidade dos resultados obtidos para medicamentos que não se degradam na fusão.

No entanto, a presença de impurezas nas amostras de Ibuprofeno e Cetoprofeno alterou significativamente os resultados de entalpia e temperatura de fusão em relação aos valores esperados. Essa influência foi particularmente evidente no Ibuprofeno, onde as impurezas deslocaram os pontos de fusão para intervalos de temperatura mais baixos. Esses deslocamentos estavam dentro do esperado, uma vez que a maioria dos estudos na literatura

foca nos IFAs isolados, e não em comprimidos, os quais geralmente contêm impurezas que podem afetar suas propriedades térmicas. De modo geral, as impurezas em ambas as amostras deslocaram todos os pontos de fusão para intervalos menores, mas isso estava dentro do imaginado, uma vez que, na literatura, os comprimidos não são analisados diretamente.

Os ensaios realizados indicaram boa repetitividade e precisão do método para o Cetoprofeno, além de robustez em relação à massa da amostra. No entanto, o mesmo comportamento não foi observado para o Ibuprofeno, sendo necessário realizar mais estudos para confirmar esses resultados. Os desvios de idealidade observados nos ensaios se mantiveram compatíveis com a teoria da equação de trabalho e abaixo de 1%, o que corrobora a precisão da metodologia aplicada.

Portanto, a técnica DSC, apesar de algumas limitações, mostrou-se promissora para a determinação da pureza de determinados fármacos. A validação rigorosa em um laboratório de Análises Térmicas permitiria a execução dessas análises de forma eficaz. Com base nos resultados obtidos, o Cetoprofeno se apresenta como um fármaco com grande potencial para ser analisado por essa metodologia, e o uso do software TA Universal Analysis 2000 contribui para a facilidade e eficiência do processo.

7– REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. *ASTM E928-08: Standard test method for purity by differential scanning calorimetry.* West Conshohocken: ASTM International, 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Medicamentos de referência.*

Rio de Janeiro, 2024. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/medicamentos-de-referencia>. Acesso em: 3 nov. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Rio de Janeiro, 2024. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/c/cetoprofeno-atualizada-em-17-10-2013.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS. Disponível em:

<https://graufarmaceutico.ufam.edu.br/c/80-cetoprofeno.html>. Acesso em: 9 nov. 2024.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmaceuticos-e-especialidades-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2024.

ANÁLISE TÉRMICA APLICADA A FÁRMACOS E FORMULAÇÕES

FARMACÊUTICAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/dfssC6vHxXWHcmKMgyKNCK/>. Acesso em: 9 nov. 2024.

Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708500002624>. Acesso em: 9 nov. 2024.

HAINES, P. J. *Thermal methods of analysis: principles, applications and problems.* Springer Science & Business Media, 2012.

SKOOG, A. D.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J. *Princípios de análise instrumental.* 6. ed.

Porto Alegre: Bookman, 2009.

CAMMENGA, H. K.; EPPLE, M. *Basic principles of thermoanalytical techniques and their applications in preparative chemistry*. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 34, n. 11, p. 1171-1187, 1995.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA. Disponível em:

<https://www2.ufjf.br/quimica/files/2016/08/Aula-an%C3%A1lise-t%C3%A9rmica-REVISADO.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2024.

BROWN, Michael E. *Introduction to thermal analysis: techniques and applications*. 2. ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Disponível em:

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4124935/mod_resource/content/1/DSC%20parte1-2017-Gabriel%20-%20DTA-DSC%20introdu%C3%A7%C3%A3o.pdf. Acesso em: 24 nov. 2024.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G. *Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC*. Química Nova, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.

LEE, Jinn-Shing; HSU, Chung-King; CHANG, Chih-Long. *A study on the thermal decomposition behaviors of PETN, RDX, HNS and HMX*. Thermochemica Acta, v. 392-393, p. 173-176, 2002.

ROCHA, Eduardo Pereira *Avaliação comparativa do cálculo de pureza do captopril por DSC*. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017. Orientador: Armando Lucas Cherem da Cunha.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsp/a/ZSJ99pB8pK3sXHbjWvwsPSP>. Acesso em: 26 nov. 2024.

GABBOTT, P. *Practical Purity Determination by DSC*. Application Note. Seer Green, UK: PerkinElmer, Inc., 2014.

YU, L. X.; FURNESS, M. S.; RAW, A.; OUTLAW, K. P. W.; NASHED, N. E.; CHIU, Y. *Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications*. Pharmaceutical Research, v. 20, n. 4, p. 531-536, 2003.

FERRY, J. D. *Viscoelastic properties of polymers*. 3. ed. New York: Wiley, 1980.

LVOVA, M. Sh.; KOZLOV, E. I.; WISHNEVEZKAYA, I. A. *Thermal analysis in the quality control and standardization of some drugs*. Journal of Thermal Analysis, v. 40, n. 2, p. 405-411, 1993.

SHOHIN, I. E.; KULINICH, J. I.; RAMENSKAYA, G. V.; GROOT, D. W.; BARENDS, D. M.; DRESSMAN, J. B. *Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 101, n. 10, p. 3593-3603, 2012. DOI: 10.1002/jps.23265.

BERNSTEIN, J. *Polymorphism in molecular crystals*. Oxford: Clarendon Press, 2002. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198506058.001.0001.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Database: Bilastine, CID = 185460. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bilastine>. Acesso em: 7 dez. 2024.

GALE, J. D. *Pharmaceutical Salts and Co-Crystals*. Oxford: Wiley, 2007.

ISO. 5725-1:1994 - *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions*. Geneva: International Organization for Standardization, 1994.

ANDRIOLI, Andrea; PRADO, Livia Deris; COSTA, Maíra Assis da; ROCHA, HELVÉCIO Vinícius Antunes. *Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 58, n. 3, p. 353-364, 2022. DOI: 10.1590/s0034-7329202200300007.

LEBEDEVA, N. S. et al. *Thermodynamic and structural properties of ibuprofen: A calorimetric and X-ray diffraction study.* *Thermochimica Acta*, v. 513, n. 1, p. 137-143, 2011. DOI: 10.1016/j.tca.2011.06.004.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2024. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacuticos-e-especialidades-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf>. Acesso em: 09 Nov.2024.

SKOOG, A. D.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; *Princípios de Análise Instrumental*, 6ª ed., Bookman: Porto Alegre, 2009.

MANNER, Virginia W. et al. *Chemical Evaluation and Performance Characterization of Pentaerythritol Tetranitrate (PETN) under Melt Conditions.* *ACS Mater Au*, v. 2, n. 4, p. 464–473, 15 abr. 2022. DOI: 10.1021/acsmaterialsau.2c00022.

INFORMES TÉCNICOS INSTITUCIONAIS. *Rev. Saúde Pública*, v. 40, n. 2, abr. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000200027>. Acesso em: 26 Nov. 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Sistema de bibliotecas e informação. Manual para elaboração e normalização de trabalhos acadêmicos 2022.pdf. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1WwXcjugPpsWWs8Vo6UWltWHLi9l2l6R0/view>. Acesso em: 3 nov. 2024.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm. Acesso em: 3 nov. 2024.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MATO GROSSO DO SUL. Entende a diferença entre medicamento de referência, similar e genérico. Disponível em:

<https://crfms.org.br/entende-a-diferenca-entre-medicamento-de-referencia-similar-e-generico>.
Rio de Janeiro, 2024. Acesso em: 3 nov. 2024.

ANVISA. Biblioteca Digital Anvisa: Farmacopeia Brasileira. 6.^a ed. Brasília: ANVISA, 2024.
Disponível em: <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br>. Acesso em: 4 nov. 2024.

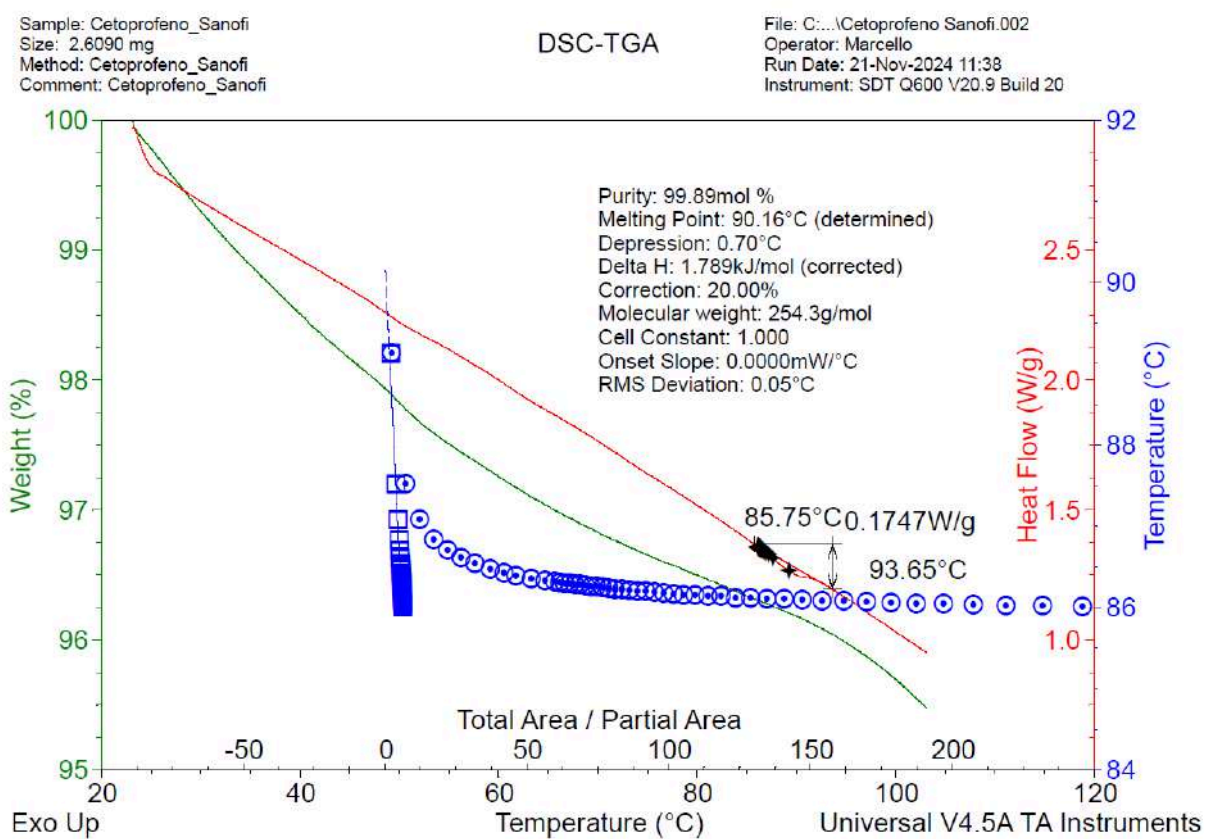


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 002 de Cetoprofeno

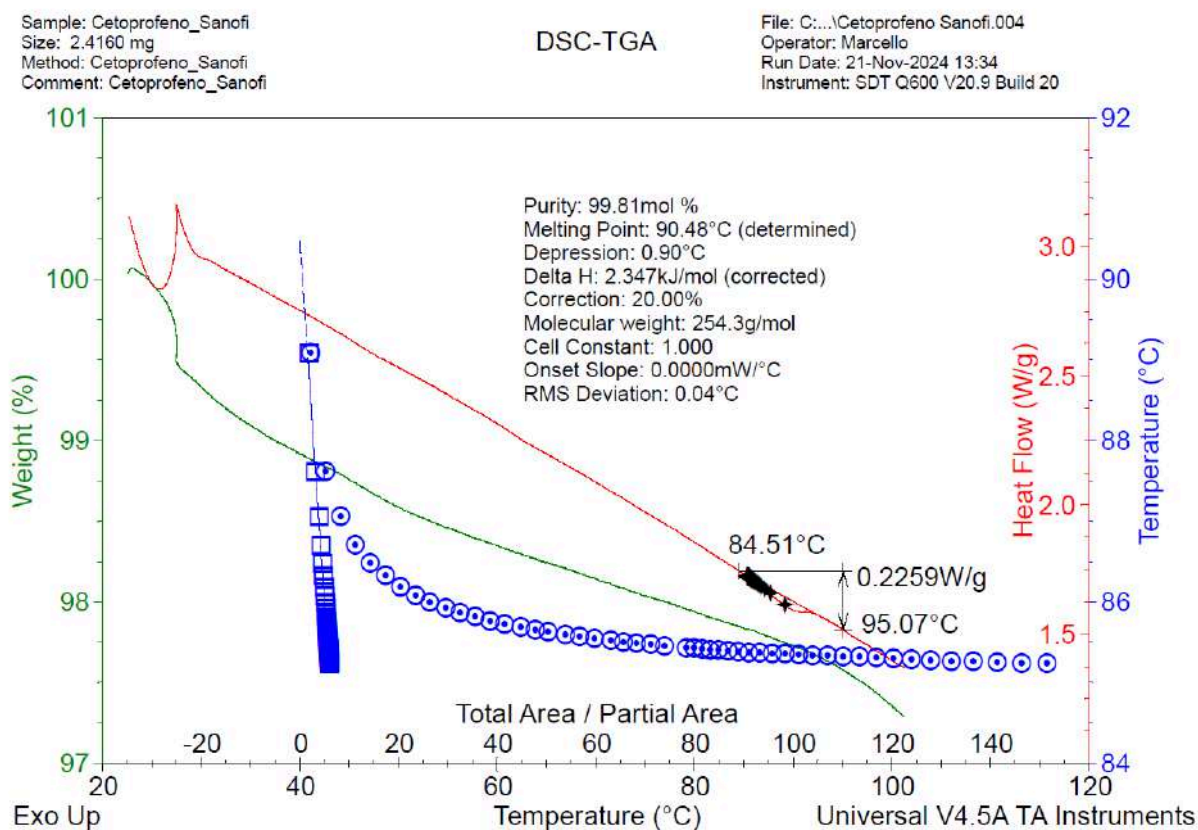


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 004 de Cetoprofeno

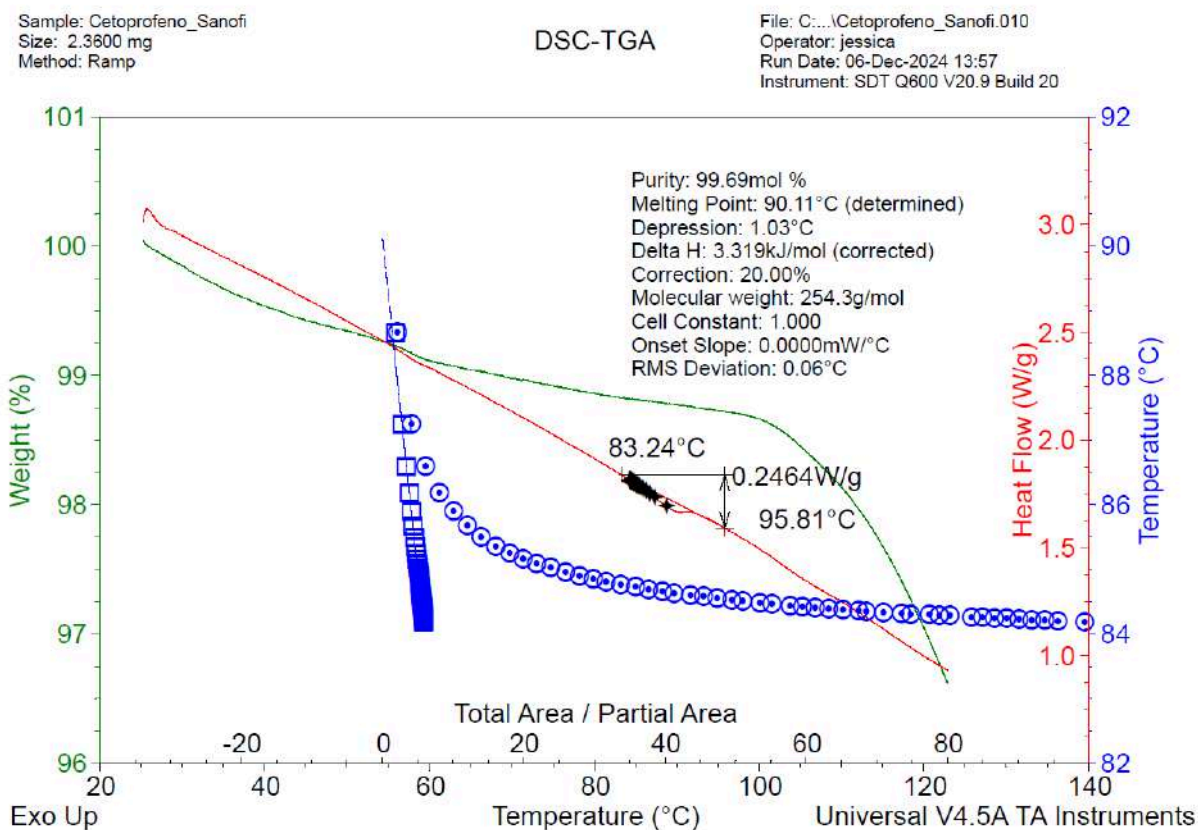


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 010 de Cetoprofeno Eurofarma

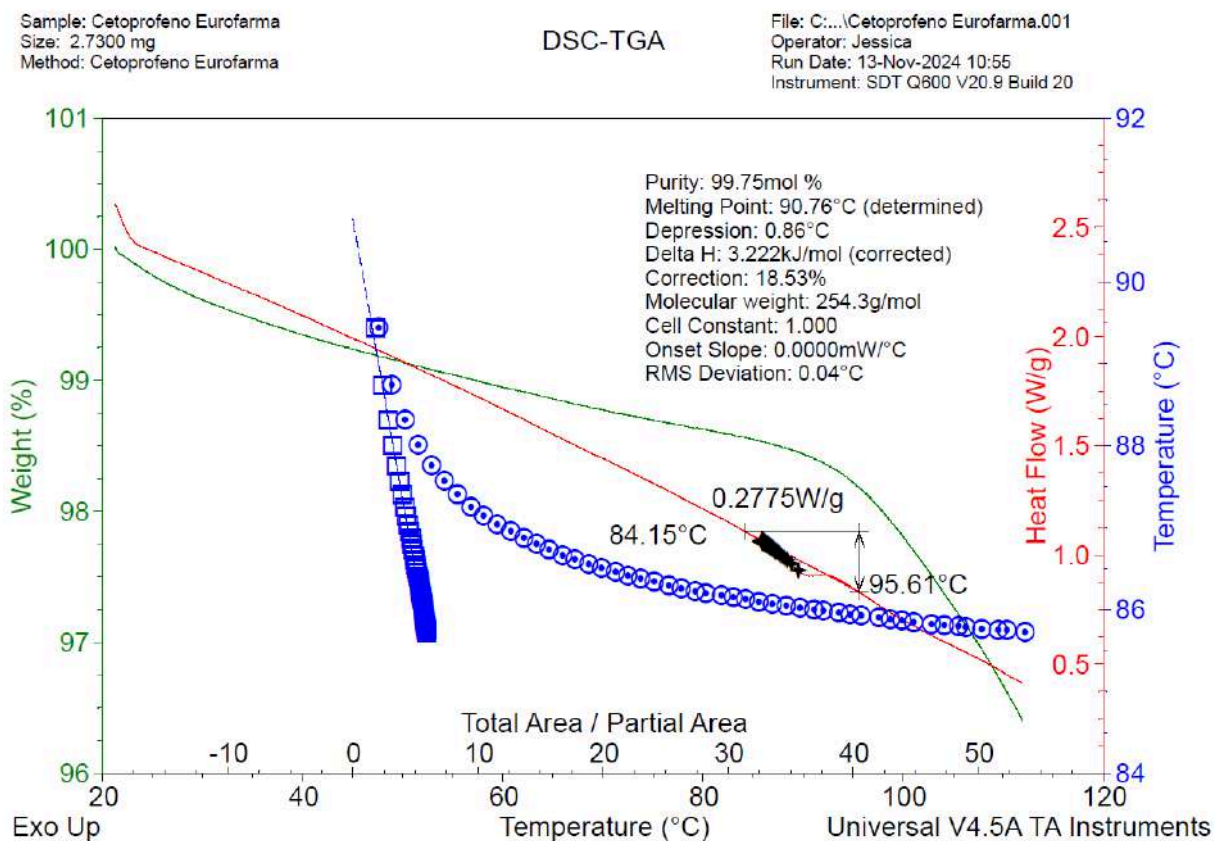


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 001 de Cetoprofeno

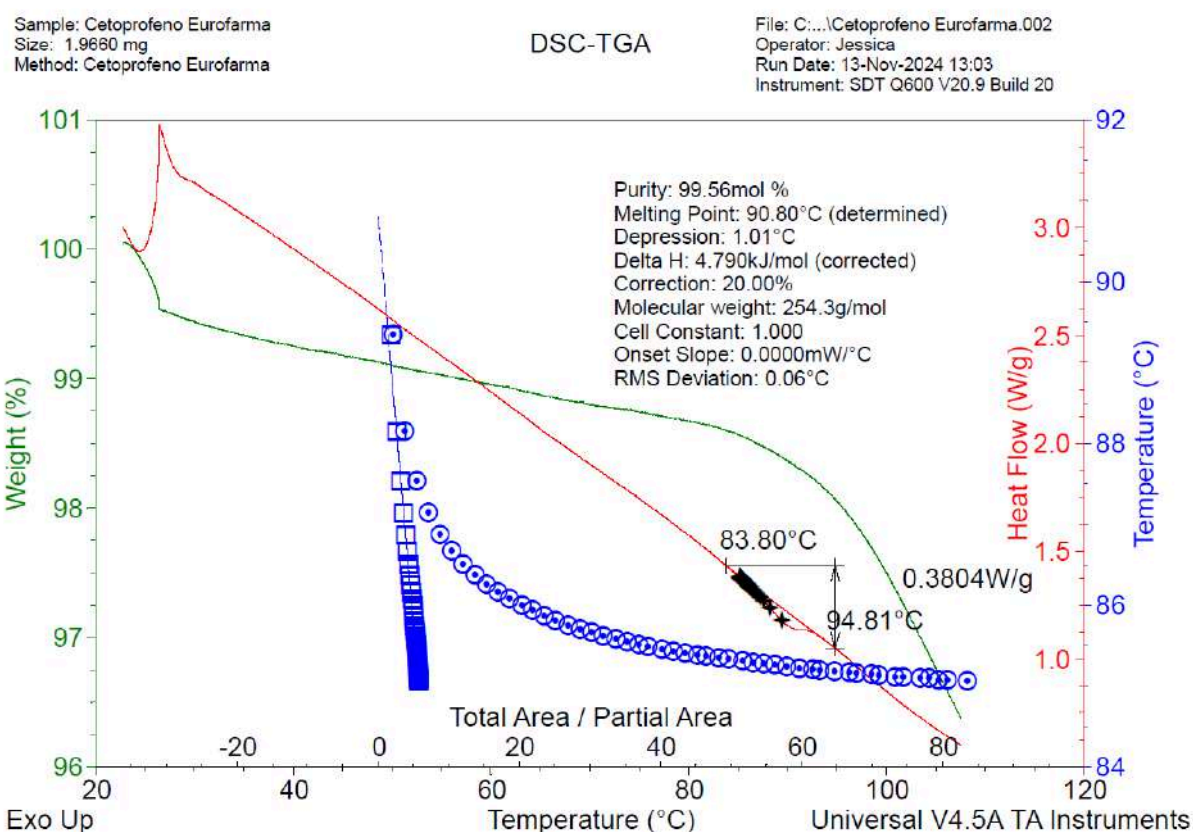


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 002 de Cetoprofeno

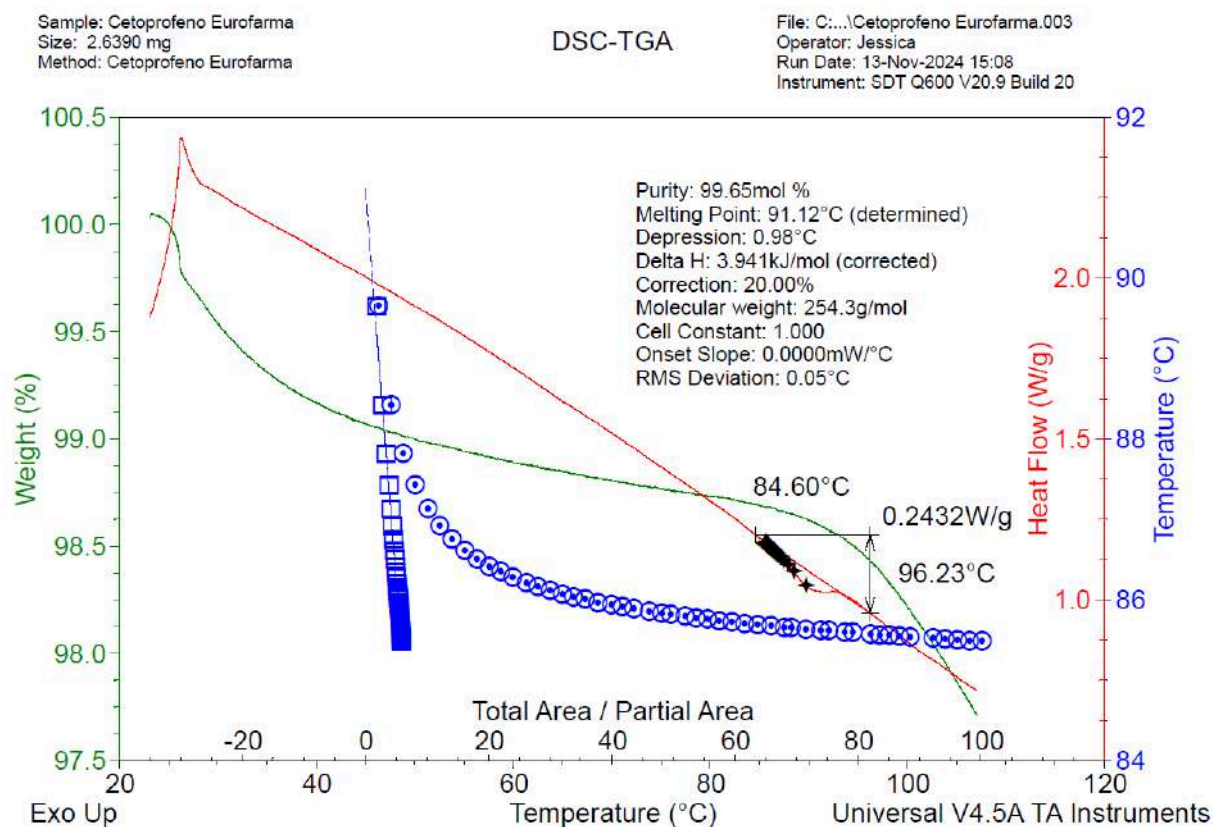


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 003 de Cetoprofeno

Medley

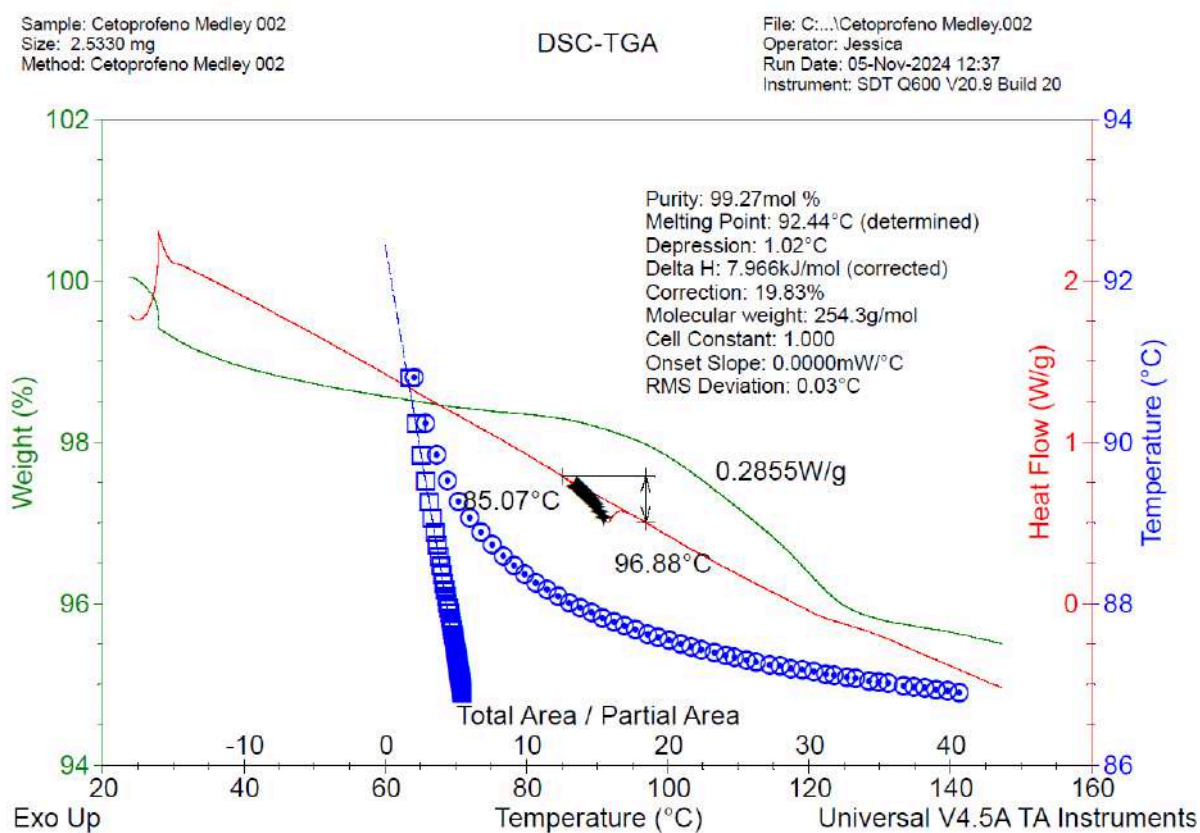


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 002 de Cetoprofeno

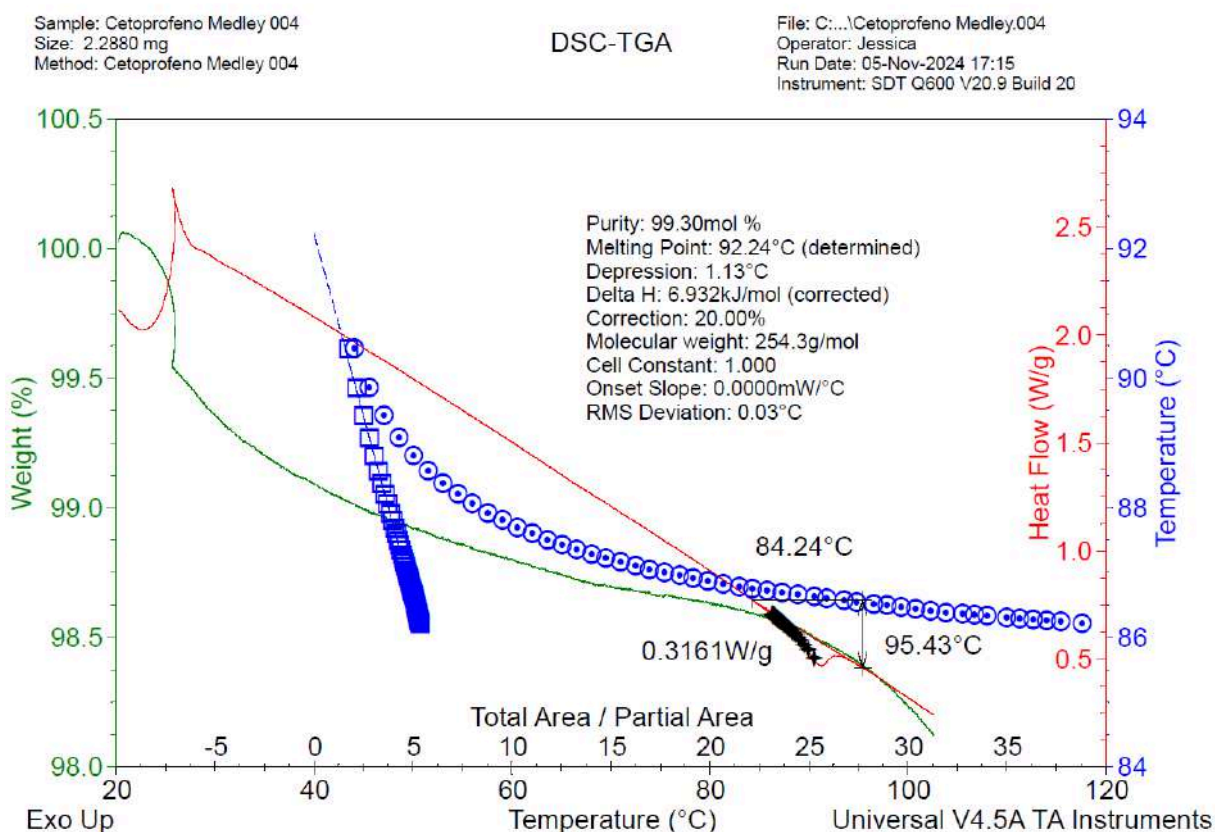


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 004 de Cetoprofeno

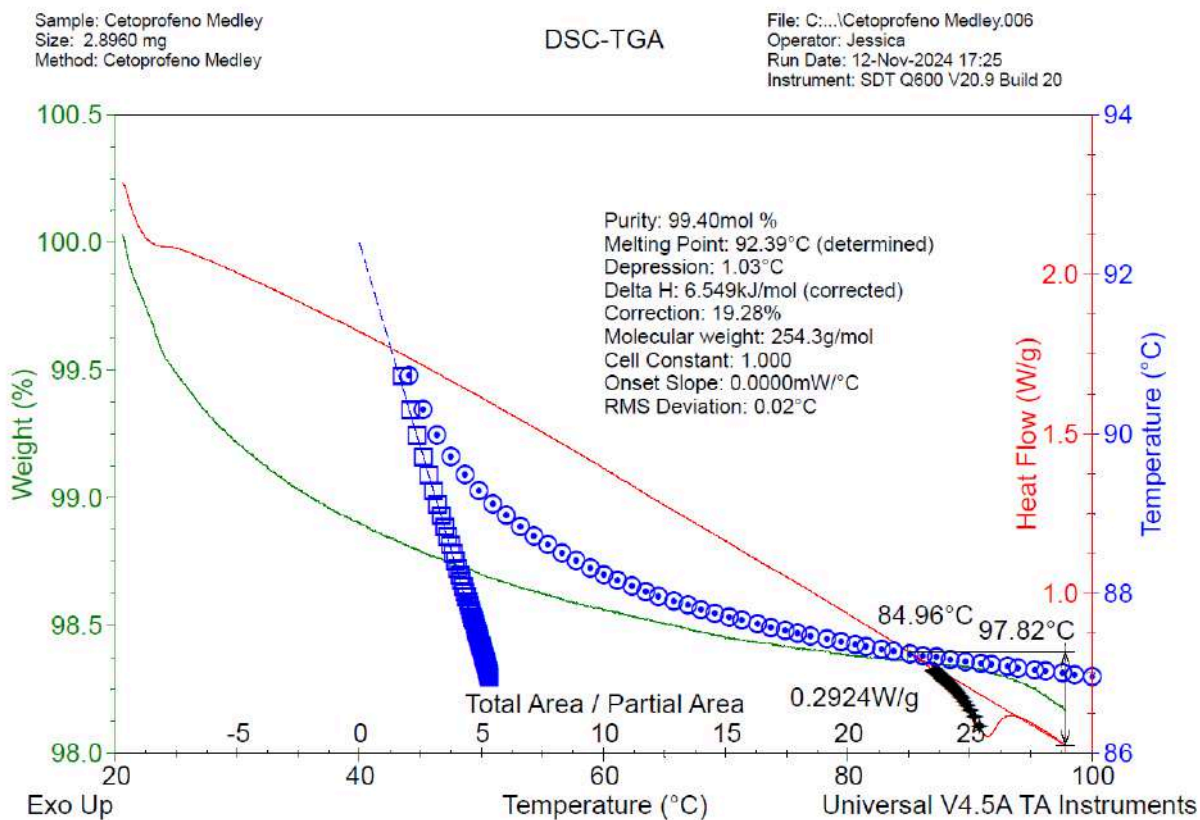


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 006 de Cetoprofeno

Ibuprofeno resultado das curvas DSC:

PF Consumer

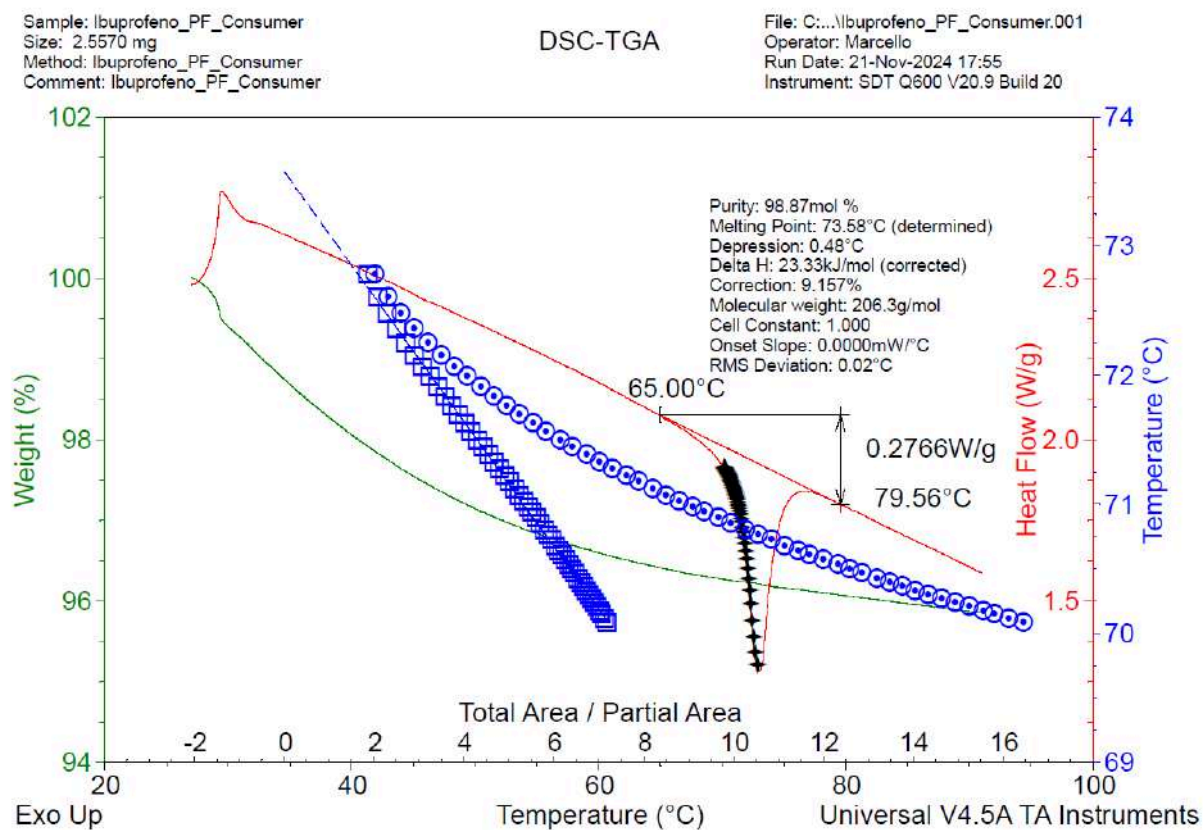


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 001 de Ibuprofeno

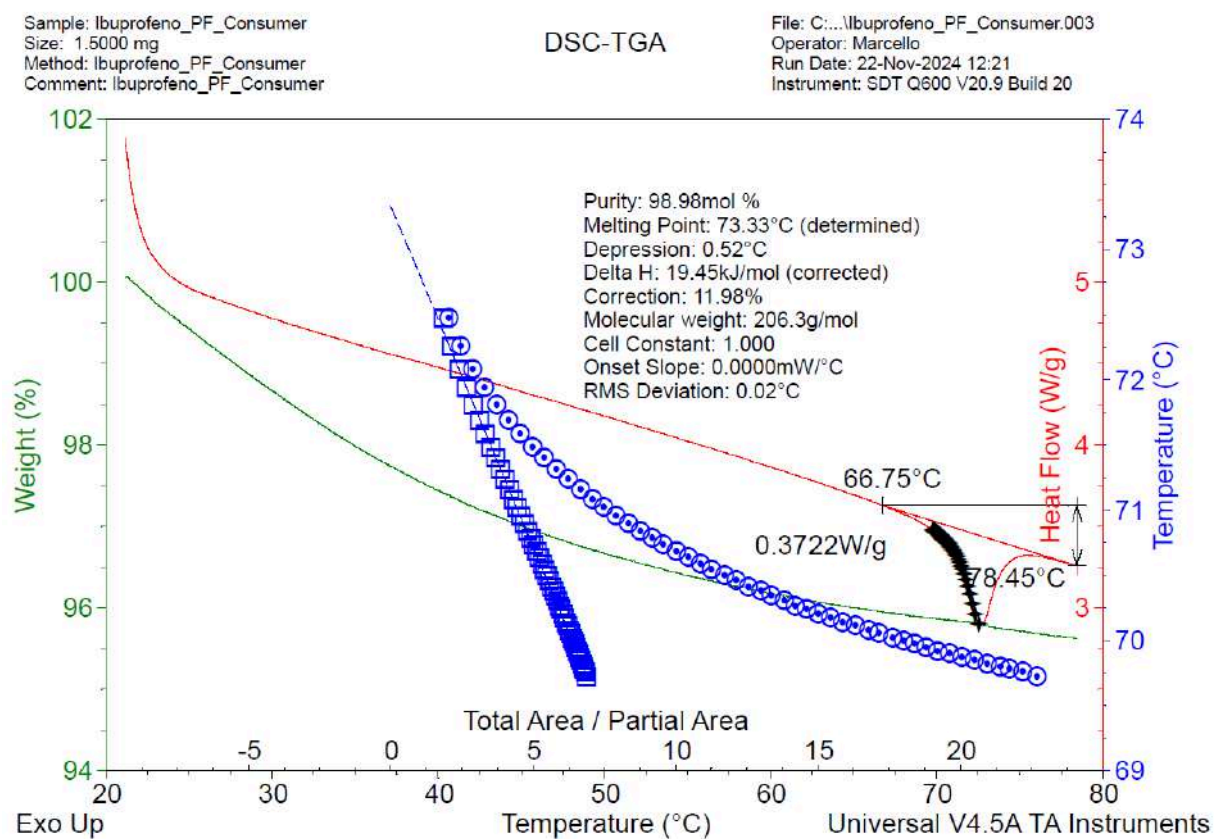


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 003 de Ibuprofeno

Pratti

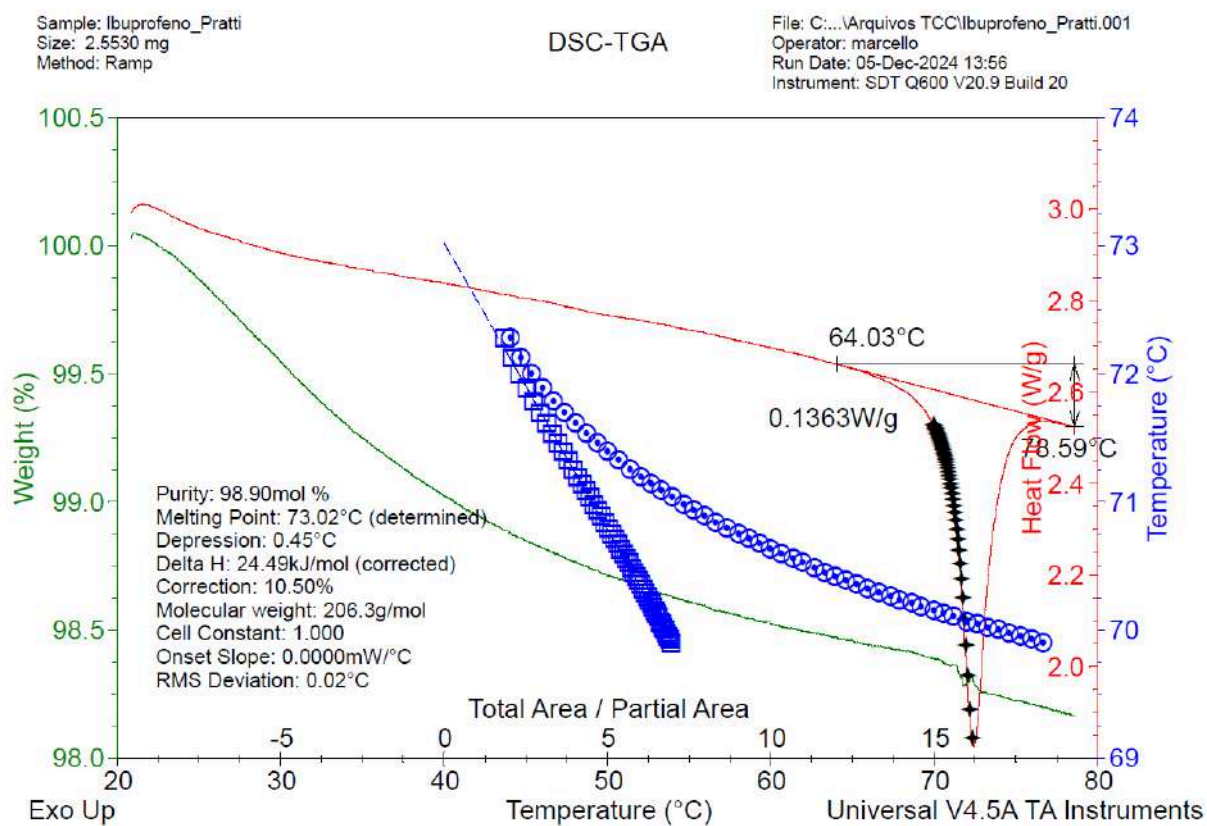


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 001 de Ibuprofeno

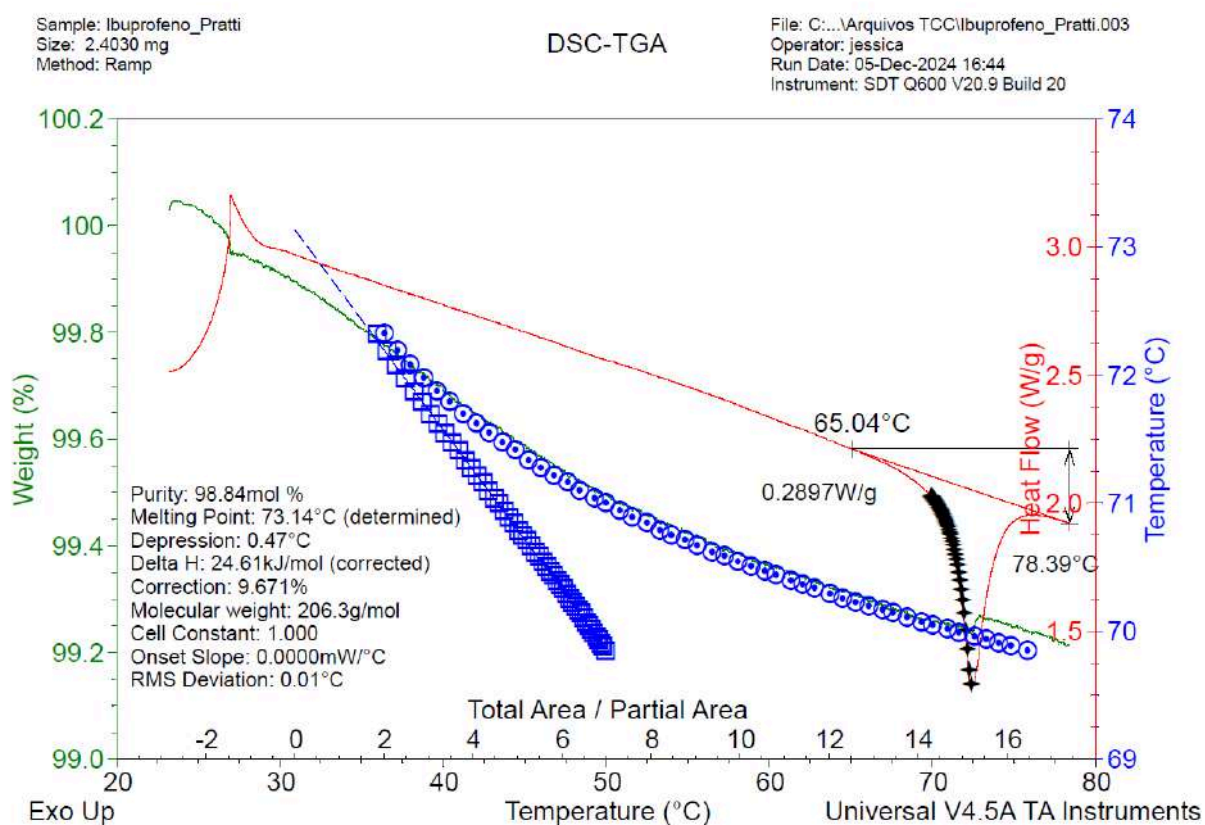


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 003 de Ibuprofeno

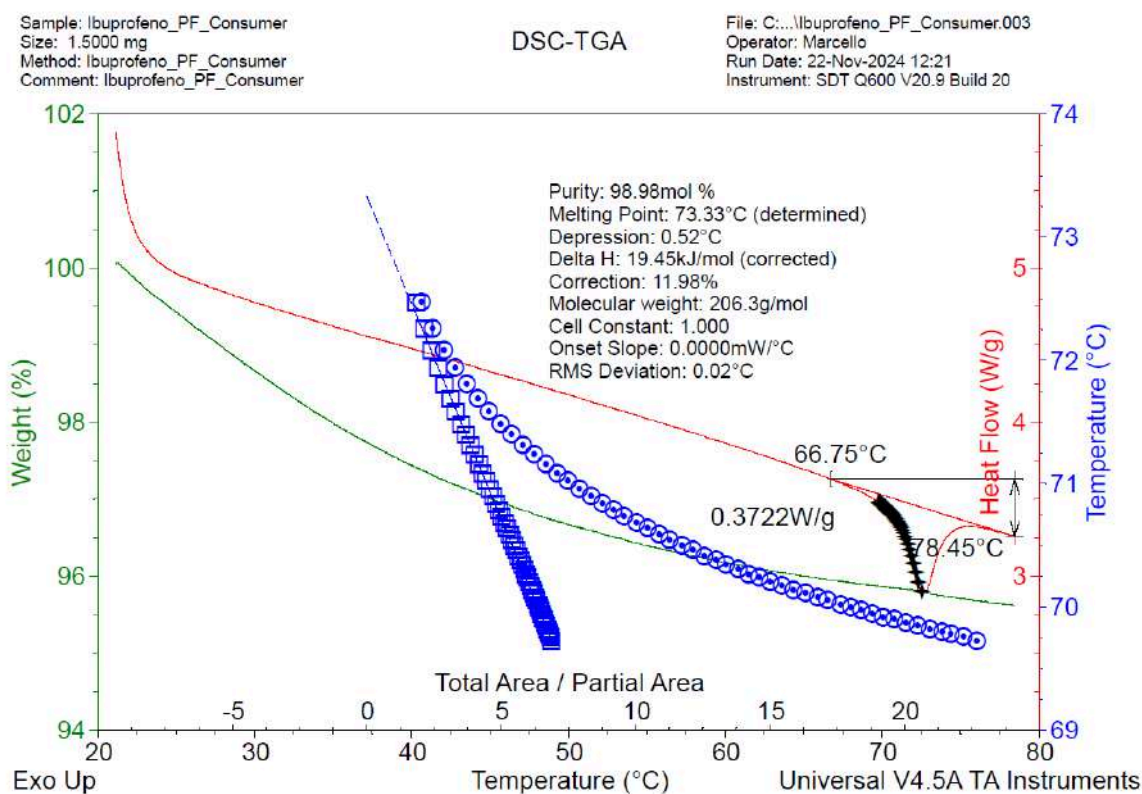


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 003 de Ibuprofeno

Teuto

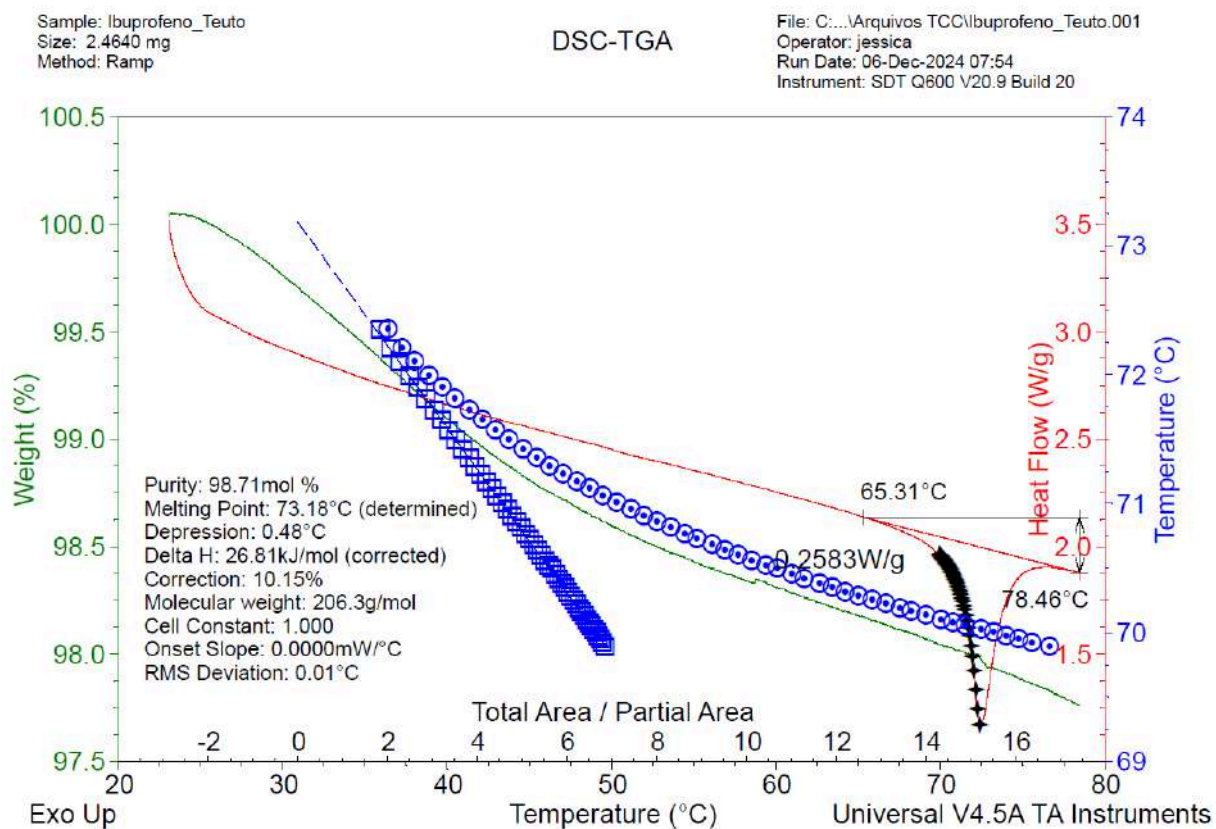


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 001 de Ibuprofeno

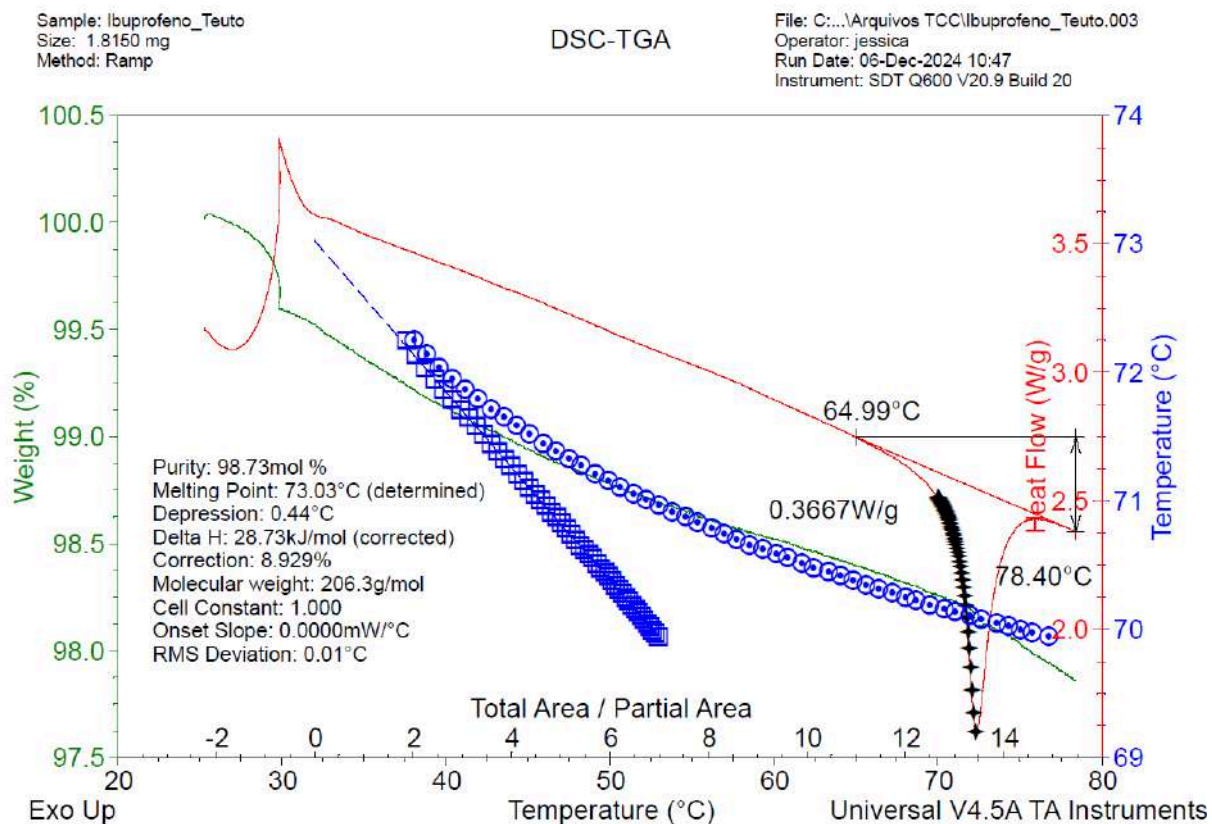


Figura. Termograma e resultado do cálculo de pureza para a amostra 003 de Ibuprofeno